

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОЛОКСАМЕРА 188 И ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЕЙ НА ТЕРМОРЕВЕРСИВНЫЕ СВОЙСТВА *IN SITU* СИСТЕМ

Е.О. Бахрушина

к.фарм.н., доцент, кафедра фармацевтической технологии, Институт фармации имени А.П. Нелюбина; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)
E-mail: bakhrushina_e_o@staff.sechenov.ru

М.В. Помыткина

студентка, образовательный департамент, Институт фармации имени А.П. Нелюбина (Москва, Россия)

А.А. Попова

студентка, образовательный департамент, Институт фармации имени А.П. Нелюбина (Москва, Россия)

А.И. Ходенок

студент, образовательный департамент, Институт фармации имени А.П. Нелюбина (Москва, Россия)

Н.Б. Демина

д.фарм.н., профессор, кафедра фармацевтической технологии, Институт фармации имени А.П. Нелюбина (Москва, Россия)

Актуальность. Одними из наиболее перспективных полимеров в современной фармацевтической разработке являются поллоксамеры, благодаря способности совершать фазовый «золь-гель» переход в физиологических условиях и обеспечивать замедленное высвобождение активного вещества, что делает их идеальными для создания термореверсивных *in situ* систем доставки. Для придания оптимальных характеристик таким системам создаются комплексы с использованием других полимеров.

Цель исследования – изучение влияния поллоксамера 188 и полиэтиленгликолей на термореверсивные свойства *in situ* систем (температуру гелеобразования, вязкость).

Материал и методы. Использовали коммерческие образцы поллоксамера 407, поллоксамера 188 и полиэтиленгликолей (BASF). Экспериментальные составы получали путем диспергирования компонентов в воде очищенной на магнитной мешалке IKA C-mag HS 7 digital (IKA, Германия) и последующего структурирования геля в холодильнике. Температуру гелеобразования измеряли один раз в неделю в течение 12 месяцев с момента погружения образца в полимерной таре, извлеченного из места хранения и отстоявшегося, в ультразвуковую ванну ODA-LQ40 (ODA, Россия) в режиме нагревания. За показатель температуры гелеобразования принимали значения, определяемые при увеличении динамической вязкости в процессе перемешивания образца с помощью измерительного термозонда. Стабильность показателя описывали с помощью статистического анализа. Для наиболее стабильных составов с оптимальными значениями температур проводили реологические исследования на коаксильном ротационном вискозиметре Lamy Rheology RM 220 (Lamy, Франция).

Результаты. В ходе долгосрочных испытаний выявлена прямая зависимость средней температуры гелеобразования от концентрации поллоксамера 188. Показано, что добавление полиэтиленгликоля 1500 не только обуславливает увеличение температуры гелеобразования, но и положительно влияет на ее стабильность. Помимо этого, изучены реологические характеристики.

Выводы. Показано влияние поллоксамера 188 и полиэтиленгликоля 1500 на температуру гелеобразования и стабильность этого показателя в результате долгосрочного хранения, а также перспективность данных полимеров для фармацевтической разработки термореверсивных *in situ* систем.

Ключевые слова: поллоксамер 188, полиэтиленгликоль, *in situ* система, термореверсивный гель, реология, температура фазового перехода.

Для цитирования: Бахрушина Е.О., Помыткина М.В., Попова А.А., Ходенок А.И., Демина Н.Б. Изучение влияния поллоксамера 188 и полиэтиленгликолей на термореверсивные свойства *in situ* систем. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022;25(10):20–25. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-10-03>

Поллоксамеры являются одними из наиболее перспективных полимеров в современной фармацевтической разработке. Они представляют собой триблок-сополимеры типа АВА, состоящие из звеньев полиэтиленоксида (ПЭО) и полипропиленоксида [1].

Именно на основе поллоксамеров возможно создание термореверсивных *in situ* систем доставки, что обусловлено способностью поллоксамеров совершать фазовый «золь-гель» переход, изменять вязкость растворов в зависимости от температуры, а также реологическими характеристиками.

ми. Растворы полоксамеров представляют собой жидкости при комнатной температуре, что облегчает их введение с последующим переходом в гелеобразное состояние при температуре тела для обеспечения замедленного высвобождения [2].

Для создания комплексов, обладающих оптимальными термореверсивными свойствами, используются другие полимеры, однако не все они оказывают одинаковое влияние на свойства получаемой в результате композиции [3].

Цель исследования – изучение влияния таких эксципиентов, как полоксамер 188 и полиэтиленгликоли (ПЭГ) на термореверсивные свойства и другие характеристики *in situ* систем.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовали эксципиенты, коммерческие образцы которых были предоставлены компанией BASF: полоксамер 407 марки Kolliphor® P 407; полоксамер 188 Kolliphor® P 188; полиэтиленгликоль 1500 марки Pluriol® E 1500; полиэтиленгликоль 3400 марки Pluriol® E 3400; а также свежеполученная с помощью аквадистиллятора вода очищенная.

Экспериментальные образцы изготавливали путем диспергирования компонентов смеси в массо-объемном соотношении в воде очищенной, на магнитной мешалке IKA C-mag HS 7 digital (IKA,

Германия) в течение 30 мин и дальнейшем структурировании геля в течение 24 ч при температуре $4,5 \pm 0,5$ °C в фармацевтическом холодильнике (Pozis, Россия). Все полученные образцы представляли собой гомогенные и прозрачные бесцветные текучие жидкости.

Анализ образцов проводили в течение 12 месяцев с момента изготовления, кратность проведения скрининга составляла одну неделю. В качестве скринингового использовали показатель температуры гелеобразования.

Температуру гелеобразования измеряли с момента погружения образца в полимерной таре, извлеченного из места хранения (при температуре $4,5 \pm 0,5$ °C) и отстоявшегося при температуре 20 ± 1 °C в течение 40 мин, в ультразвуковую ванну ODA-LQ40 (ODA, Россия) в режиме нагрева при 50 ± 1 °C. За показатель температуры гелеобразования принимали значения, определяемые при увеличении динамической вязкости образца в процессе его перемешивания с помощью измерительного термозонда.

Стабильность показателя описывали с помощью статистического анализа и расчета средней температуры анализируемого экспериментального состава, °C и среднеквадратического отклонения выборки σ . Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета Microsoft Office 365.

Таблица 1. Составы экспериментальных образцов *in situ* систем

Вспомогательные вещества	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Полоксамер 407	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0
Полоксамер 188	0,5	1,5	3,0	5,0	10,0	12,0	15,0	3,0	3,0
ПЭГ 1500	–							2,0	–
ПЭГ 3400	–							–	2,0
Вода очищенная	до 100 мл								

Для составов, продемонстрировавших по итогам проведенных экспериментов наилучшую стабильность и оптимальные значения температур гелеобразования, проводили реологические исследования на коаксильном ротационном вискозиметре Lamy Rheology RM 220 (Lamy, Франция) в режиме вращения измерительной геометрии «цилиндр в цилиндре» при постоянной скорости 100 с^{-1} в диапазоне температур от 15 до 45 °C. Для получения статистически достоверных значений,

измерения выполняли последовательно пятикратно для одной и той же навески образца, включая в дизайн эксперимента получасовую релаксацию образца при температуре 23 °C после снятия сдвигового напряжения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенных долгосрочных испытаний показана линейная зависимость (коэффициент аппроксимации 0,9086) средней температуры ге-

леобразования композиции от концентрации вспомогательного полоксамера 188 (рис. 1).

При этом не обнаружено постоянного увеличения среднеквадратического отклонения (σ) при увеличении концентрации полоксамера 188 и росте температуры гелеобразования (табл. 2).

В пуле составов 1–7, максимальные колебания температур при измерениях в течение 1 года были характерны для состава 3 (3,0 % полоксамера 188) и для состава 5 (с содержанием полоксамера 188 10,0%).

Способность полоксамера 188 повышать температуру гелеобразования можно объяснить его молекулярной структурой. Как правило, температура фазового перехода зависит от соотношения полиэтиленоксидных и пропиленоксидных звеньев

[4]. Для полоксамеров с одинаковым соотношением полезная концентрация гелеобразования одинакова и уменьшается с увеличением молекулярной массы полимера [5]. Чем выше содержание ПЭО (и ниже соотношение ЭО/ПО) и ниже молекулярная масса полимера, тем выше наблюдаемая температура «золь–гель» перехода [6]. Содержание ПЭО для полоксамера 407 составляет 70%, для полоксамера 188 – 80%, средняя молекулярная масса – 12600 и 8400, соответственно [7].

Таким образом, критическая концентрация мицеллообразования для полоксамера 188 достигается при более высокой температуре, что и обуславливает повышение температуры гелеобразования комплекса по сравнению с чистым полоксамером 407.

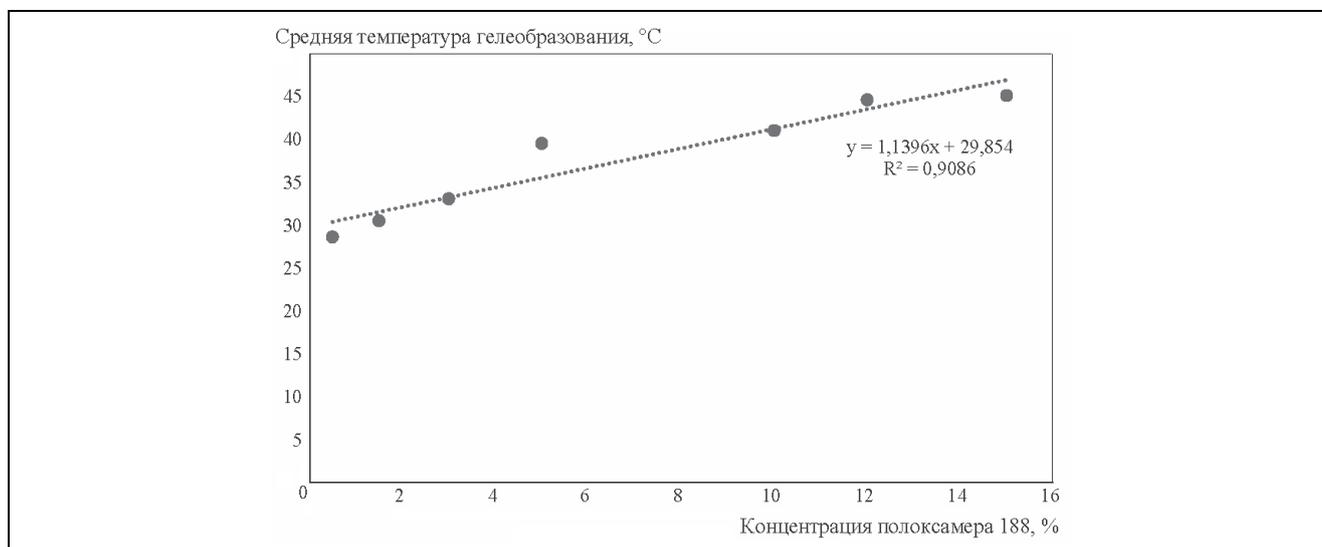


Рис. 1. Графическая зависимость концентрации полоксамера 188 от средней температуры гелеобразования терморевверсивных составов

Таблица 2. Результаты долгосрочных испытаний экспериментальных составов

№ п/п	Средняя температура гелеобразования, °C (n = 12)	σ (n = 12)
1	28,64	0,77
2	30,53	1,38
3	33,09	2,34
4	39,54	1,75
5	41,03	3,68
6	44,65	0,83
7	45,1	1,22
8	38,43	1,52
9	35,65	3,69

Далее для состава 3, не стабильного по показателю температуры гелеобразования, проведен эксперимент по коррекции стабильности с помощью введения полиэтиленгликолей (состав 8 и 9). Были использованы ПЭГ со средней молекулярной массой – 1500 и 3400 в аналогичных концентрациях – 2,0%, для выявления их роли и меры влияния на термореверсивные параметры многокомпонентной системы.

Полиэтиленгликоль также способен повышать температуру гелеобразования, что объясняется его вмешательством в процесс мицеллярной ассоциации цепей полоксамера [8]. Являясь по молекулярной структуре аналогом ПЭО, ПЭГ увеличивает отношение гидрофильных звеньев к гидрофобным в комплексе с полоксамером и при этом, имея относительно небольшую молекулярную массу, повышает температуру гелеобразования, однако влияние его на стабильность термореверсивных свойств ранее не изучалось.

В табл. 2 приведены результаты измерений показателя температуры гелеобразования для составов 8 и 9 в течение 12 месяцев наблюдений. Показано, что добавление ПЭГ 1500 в концентрации 2,0% ведет к увеличению температуры гелеобразования в среднем на 6 °С и значительному увеличению стабильности показателя ($\sigma = 1,52$). Вместе с тем введение ПЭГ с большей молекулярной массой (3400) в аналогичной концентрации увеличивает температуру гелеобразования в среднем на 2 °С, при этом происходит изменение температур в процессе хранения с 42 °С (1 неделя

наблюдений) до 29 °С (6 месяцев наблюдений). Вероятно, температура гелеобразования состава с ПЭГ 3400 ниже по сравнению с составом с ПЭГ 1500, так как ПЭГ 3400 имеет большую молекулярную массу, и, следовательно, критическая концентрация мицеллообразования в его растворе достигается при меньшей температуре аналогично описанному ранее для полоксамеров.

Для изучения реологических характеристик, из пула изучаемых образцов отобраны составы 4 и 8, представляющие собой бинарный и тройной комплексы соответственно, обладающие температурами выше средних желаемых значений (38–39 °С) и удовлетворительными показателями среднеквадратического отклонения выборки (1,75 и 1,52). На рис. 2 и 3 представлены реограммы образцов составов 4 и 8, измеренные через 24 ч после приготовления и структурирования, а также спустя 6 месяцев хранения в условиях температурного режима $4,5 \pm 0,5$ °С и относительной влажности 65%.

В табл. 3 приведены реологические характеристики (вязкость и температура в начале фазового перехода и по его завершении) для изучаемых составов. Показано, что Вязкость состава 4 в начале фазового перехода осталась неизменной при хранении, в то время как вязкость по завершении фазового перехода уменьшилась практически в 3 раза. При этом значительно изменились температуры начала и окончания фазового перехода (практически в 1,5 раза), что является критическим параметром для термореверсивных *in situ* систем.

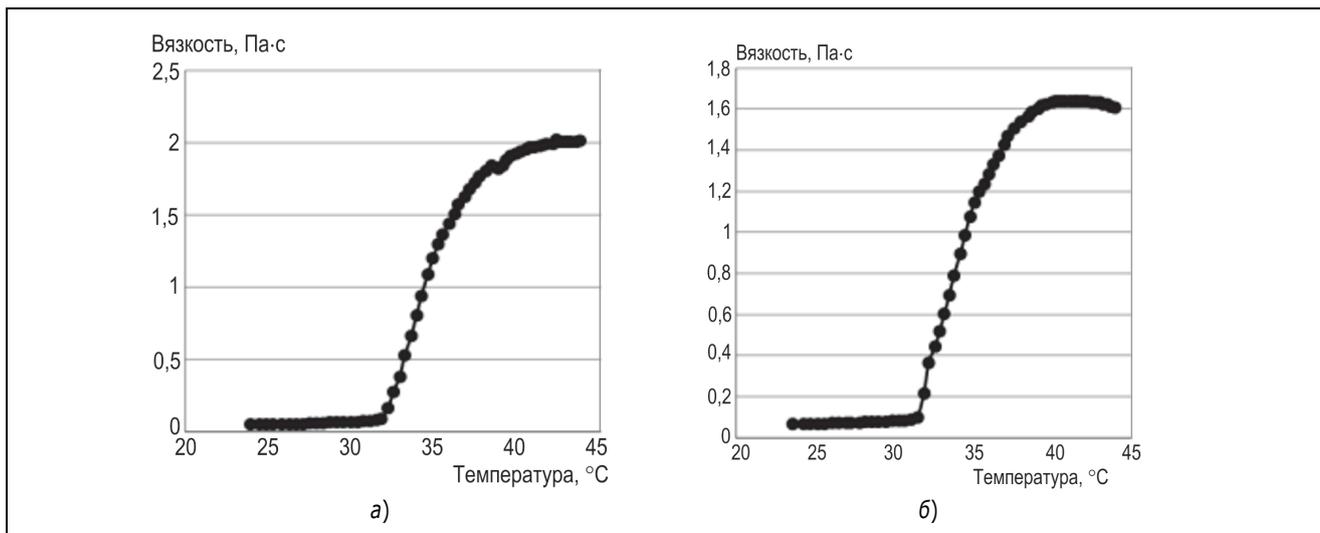


Рис. 2. Реограммы образцов составов 4 (а) и 8 (б) через 24 ч после изготовления ($n=5$)

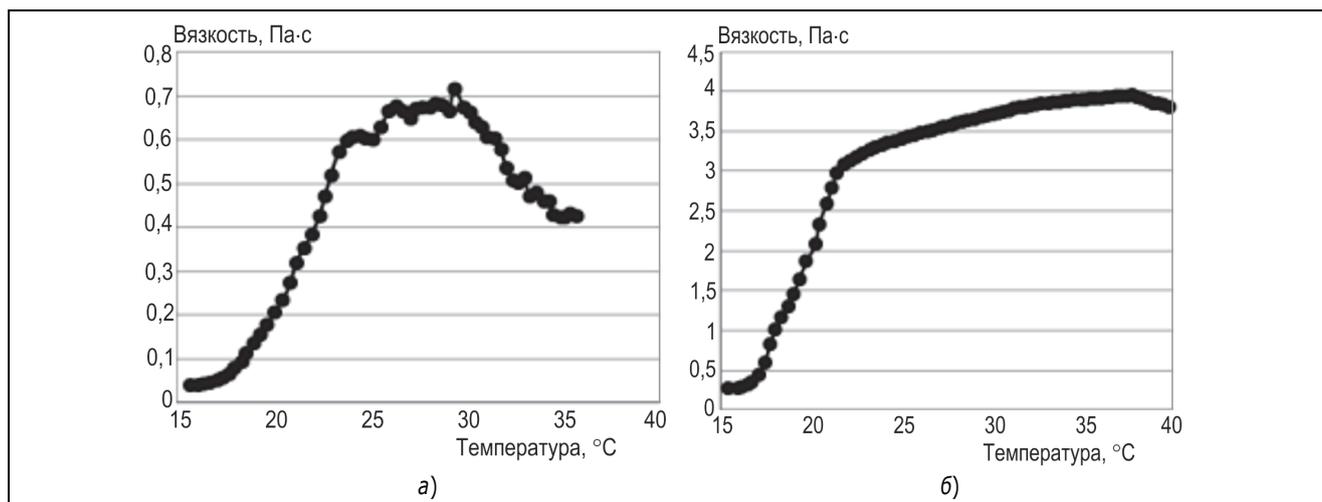


Рис. 3. Реограммы образцов составов 4 (а) и 8 (б) через 6 месяцев после изготовления (n=5)

Таблица 3. Реологические характеристики образцов составов 4 и 8 (n=5)

Образец		η_0 , Па·с	η_i , Па·с	T_0 , °С	T_i , °С
Состав 4	0 мес.	0,09±0,0063	1,96±	31,8±0,7	41,0±0,7
	6 мес.	0,09±0,0059	0,66±	18,4±0,5	29,4±0,5
Состав 8	0 мес.	1,01±0,0656	1,62±	31,5±0,7	39,6±0,5
	6 мес.	0,44±0,0286	3,91±	17,1±0,5	36,0±0,5

Вязкость образца состава 8 в начале фазового перехода уменьшилась более чем в 2 раза, а по его завершении увеличилась, но температуры начала и окончания фазового перехода оставались сопоставимыми (39,6±0,5 °С и 36,0±0,5 °С соответственно), что делает состав 8 наиболее перспективным для дальнейшей фармацевтической разработки.

ВЫВОДЫ

Полоксамер 188 обеспечивает значительное повышение температуры гелеобразования (в концентрации – 3–10% по массе), однако составы с ним не обладают необходимой стабильностью, так как наблюдается снижение температуры гелеобразования в результате долгосрочного хранения. Полиэтиленгликоль 1500 (со средней молекулярной массой) также способен повышать температуру гелеобразования состава (в концентрации 2% по массе), но менее выражено по сравнению с поллоксамером 188. Более того, ПЭГ 1500 стабилизирует состав таким образом, что колебания температуры при длительном хранении практически незначительны.

Таким образом, поллоксамер 188 и ПЭГ 1500 являются перспективными эксципиентами для со-

здания термореверсивных *in situ* систем. Изменения реологических характеристик, а именно вязкости составов в начале и по завершении фазового перехода в процессе долгосрочного хранения, требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chen J., Zhou R., Li L., et al. Mechanical, Rheological and Release Behaviors of a Poloxamer 407/ Poloxamer 188/Carbopol 940 Thermosensitive Composite Hydrogel. *Molecules*. 2013; 18(10): 12415–12425.
2. Abdeltawab H., Svirskis D., Sharma M. Formulation strategies to modulate drug release from poloxamer based in situ gelling systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2020; 17(4): 495–509.
3. Пальвинский А.Г., Бахрушина Е.О., Холина П.А., Краснюк И.И. Биофармацевтическое изучение стоматологического геля берберина бисульфата. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2022; 25(3) (Pal'vinskij A.G., Bahrushina E.O., Holina P.A., Krasnyuk I.I. Biofarmaceuticheskoe izuchenie stomatologicheskogo gelja berberina bisulfata. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmaceutičeskoj himii*. 2022; 25(3)).
4. He Z.X., Wang Z.H., Zhang H.H., Pan X., Su W.R., Dan L., Wu C.B. Doxycycline and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin complex in poloxamer thermosensitive hydrogel for ophthalmic delivery. *Acta Pharma. Sin.* 2011; 1: 254–260.
5. Alexandridis P., Holzwarth J.F., Hatton T.A. Micellization of Poly(Ethylene Oxide)-Poly(Propylene Oxide)-Poly(Ethylene

- Oxide) Triblock Copolymers in Aqueous-Solutions-Thermodynamics of Copolymer Association. *Macromolecules*. 1994; 27: 2414–2425.
6. Yuan Y., Ying C., Li Zh., et al. Thermosensitive and mucoadhesive *in situ* gel based on poloxamer as new carrier for rectal administration of nimesulide. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012; 430(1): 114–119.
 7. Russo E., Villa C. Poloxamer Hydrogels for Biomedical Applications. *Pharmaceutics*. 2019; 11(12): E671.
 8. Edsman K., Carlfors J., Petersson R. Rheological evaluation of poloxamer as an *in situ* gel for ophthalmic use *Eur. J. Pharm. Sci.* 1998; 6: 105–112.

Поступила 15 апреля 2022 г.

STUDY OF POLOXAMER 188 AND POLYETHYLENE GLYCOLS INFLUENCE ON *IN SITU* SYSTEMS THERMOREVERSIBLE PROPERTIES

© Authors, 2022

E.O. Bakhrushina

Ph.D. (Pharm.), Associate Professor, Departments of Pharmaceutical Technology, Institute of Pharmacy named after A.P. Nelyubin; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University) (Moscow, Russia)

E-mail: bakhrushina_e_o@staff.sechenov.ru

M.V. Pomyutkina

Student, Educational Department, Institute of Pharmacy named after A.P. Nelyubin (Moscow, Russia)

A.A. Popova

Student, Educational Department, Institute of Pharmacy named after A.P. Nelyubin (Moscow, Russia)

A.I. Khodenok

Student, Educational Department, Institute of Pharmacy named after A.P. Nelyubin (Moscow, Russia)

N.B. Demina

Dr.Sc. (Pharm.), Professor, Department of Pharmaceutical Technology, Institute of Pharmacy named after A.P. Nelyubin (Moscow, Russia)

Relevance. Poloxamers are the most promising polymers in modern pharmaceutical development due to their ability to make a sol-gel phase transition under physiological conditions and provide a sustained release, so these polymers are ideal for creating thermoreversible *in situ* drug delivery systems. Complexes with other polymers are created to give optimal characteristics to such systems.

Aim. Study of poloxamer 188 and polyethylene glycols influence on *in situ* systems thermoreversible properties (gelation temperature, viscosity).

Material and methods. Commercial samples of poloxamer 407, poloxamer 188 and polyethylene glycols from BASF company were used. Experimental compositions were obtained by dispersing the components in purified water on IKA C-mag HS 7 digital magnetic stirrer (IKA, Germany) and subsequent gel structuring in a refrigerator. The gelation temperature was measured once a week for 12 months, from the moment the sample in a polymer container removed from the storage place, settled and then was immersed in the ODA-LQ40 ultrasonic bath (ODA, Russia) in the heating mode. As an indicator of the gelation temperature, the values determined with an increase of sample dynamic viscosity in the process of mixing using a measuring thermal probe were taken. The stability of the indicator was described using statistical analysis. For the most stable compositions with optimal temperatures rheological properties were studied on a coaxial rotational viscometer Lamy Rheology RM 220 (Lamy, France).

Results. In long-term tests, a direct dependence of the average gelation temperature on the concentration of poloxamer 188 was revealed. It was shown the addition of polyethylene glycol 1500 not only increase the gelation temperature, but also positively affects its stability. Also, rheological characteristics were studied.

Conclusions. The effect of poloxamer 188 and polyethylene glycol 1500 on the gelation temperature and its stability during long-term storage, as well as the promise of these polymers for the pharmaceutical development of *in situ* thermoreversible systems, was shown in our study.

Key words: poloxamer 188; polyethylene glycols; *in situ* systems, thermoreversible gels; rheology; phase transition temperature.

For citation: Bahryushina E.O., Pomyutkina M.V., Popova A.A., Khodenok A.I., Demina N.B. Study of poloxamer 188 and polyethylene glycols influence on *in situ* systems thermoreversible properties. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2022;25(10):10–25. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-10-03>