



Изучение вопросов поддержания стабильности термочувствительных систем на основе полоксамеров при автоклавировании

Е. О. Бахрушина[✉], А. М. Афонина, В. С. Пыжов, И. Б. Михел

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

[✉] Контактное лицо: Бахрушина Елена Олеговна. E-mail: bakhrushina_e_o@staff.sechenov.ru

ORCID: Е. О. Бахрушина – <https://orcid.org/0000-0001-8695-0346>;
А. М. Афонина – <https://orcid.org/0009-0009-5123-066X>;
В. С. Пыжов – <https://orcid.org/0000-0003-2174-7157>;
И. Б. Михел – <https://orcid.org/0000-0002-2866-0049>.

Статья поступила: 20.04.2025

Статья принята в печать: 26.09.2025

Статья опубликована: 26.09.2025

Резюме

Введение. Парентеральные и офтальмологические *in-situ*-системы должны быть стерильными. Выбор метода стерилизации – ключевой этап в разработке стерильных стимулочувствительных систем, так как неподходящий метод может привести к разрушению гелеобразующего полимера и активной субстанции и потере активности. К сожалению, стабильность термочувствительных систем на основе полоксамеров при стерилизации, а также способы их стабилизации с помощью протективных агентов изучены недостаточно.

Цель. Целью исследования было изучение стабильности систем на основе полоксамеров при автоклавировании, а также поиск и разработка методов их защиты от негативных последствий стерилизации.

Материалы и методы. В эксперименте использовали полоксамеры Kolliphor® P 407, Kolliphor® P 188, Kolliphor® P 338, Kollisolv® P 124 компании BASF (США), эмуксол-268, проксанол-168, предоставленные компанией АО «НИОПИК» (Россия). В качестве протективных агентов были выбраны динатриевая соль этилендиаминетрауксусной кислоты (ЭДТА) (ООО ПКФ «ХимАвангард», Россия) и ксилит (ООО «Компания «Сладкий мир», Россия). Образцы автоклавировали при температуре 121 °C в течение 20 мин. Оценка стабильности проводилась по показателям: внешний вид, pH, кинематическая вязкость и температура фазового перехода.

Результаты и обсуждение. Автоклавирование различных комбинаций полоксамеров оказало незначительное влияние на параметры стабильности составов. Добавление ЭДТА в высоких концентрациях приводило к увеличению вязкости, а также снижению pH и гелеобразующей способности составов. После стерилизации во всех образцах с ЭДТА наблюдалось образование осадка геля, однако в течение 5 дней исходный внешний вид составов восстанавливался. Остальные параметры оставались стабильными после автоклавирования. Добавление ксилита оказывало незначительное влияние на исходные показатели полоксамеров, и после стерилизации составы сохраняли стабильность.

Заключение. Результаты проведенных экспериментов показали, что автоклавирование – подходящий метод для стерилизации систем на основе различных комбинаций полоксамеров. Следует избегать добавления ЭДТА, особенно в высоких концентрациях, из-за негативного влияния на ключевые параметры *in-situ*-систем и риска образования осадка при автоклавировании. Ксилит не нарушает стабильность полоксамеров при стерилизации. В то же время необходимы дальнейшие исследования для оценки потенциала ЭДТА и ксилита в качестве протективных агентов для стабилизации других стимулочувствительных систем.

Ключевые слова: полоксамер, автоклавирование, *in-situ*-системы, стерилизация, ЭДТА, ксилит

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Е. О. Бахрушина, А. М. Афонина, В. С. Пыжов разработали методологию и концепцию исследования. А. М. Афонина, И. Б. Михел занимались сбором и анализом литературных данных. А. М. Афонина, Е. О. Бахрушина участвовали в написании текста статьи. Е. О. Бахрушина, А. М. Афонина занимались обработкой данных. Е. О. Бахрушина руководила работой. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Для цитирования: Бахрушина Е. О., Афонина А. М., Пыжов В. С., Михел И. Б. Изучение вопросов поддержания стабильности термочувствительных систем на основе полоксамеров при автоклавировании. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2025;14(4):60–67. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-4-2077>

Study of the issues of maintaining stability of poloxamer-based systems during autoclaving

Elena O. Bakhrushina[✉], Alina M. Afonina, Victor S. Pyzhov, Iosif B. Mikhel

I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

[✉] Corresponding author: Elena O. Bakhrushina. E-mail: bakhrushina_e_o@staff.sechenov.ru

ORCID: Elena O. Bakhrushina – <https://orcid.org/0000-0001-8695-0346>;
Alina M. Afonina – <https://orcid.org/0009-0009-5123-066X>;
Victor S. Pyzhov – <https://orcid.org/0000-0003-2174-7157>;
Iosif B. Mikhel – <https://orcid.org/0000-0002-2866-0049>.

Received: 20.04.2025

Accepted: 26.09.2025

Published: 26.09.2025

Abstract

Introduction. Parenteral and ophthalmic *in situ* systems must be sterile. The selection of sterilization method is a key step in the development of sterile stimuli-sensitive systems, as an inappropriate method can lead to the degradation of the gel-forming polymer and the API, resulting in a loss of activity. Unfortunately, the stability of poloxamer-based thermosensitive systems during sterilization, as well as methods for their stabilization using protective agents, remains insufficiently studied.

Aim. The aim of the study was to investigate the stability of poloxamer-based systems during autoclaving and to develop methods for protecting them from the adverse effects of sterilization.

Materials and methods. Poloxamers used in the experiment included Kolliphor® P 407, Kolliphor® P 188, Kolliphor® P 338, and Kollisolv® P 124 (BASF, USA), as well as Emuxol-268 and Proxanol-168, provided by JSC "NIOPIK" (Russia). Disodium salt of ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) (LLC PCF "KhimAvangard", Russia) and xylitol ("Sladkiy Mir" LTD, Russia) were selected as protective agents. The samples were autoclaved at 121 °C for 20 minutes. Stability was evaluated based on the following parameters: appearance, pH, kinematic viscosity, and sol-gel transition temperature.

Results and discussion. Autoclaving of various combinations of poloxamers had a negligible effect on the stability parameters of the formulations. The addition of EDTA at high concentrations led to an increase in viscosity, as well as a decrease in pH and gel-forming ability of the formulations. After sterilization, gel precipitation was observed in all samples containing EDTA, but the original appearance of the formulations was restored within 5 days. The other parameters remained stable after autoclaving. The addition of xylitol had a negligible effect on the initial properties of the poloxamers, and the formulations retained stability after sterilization.

Conclusion. The results of the experiments showed that autoclaving is a suitable method for sterilization of systems based on various combinations of poloxamers. The addition of EDTA, especially at high concentrations, should be avoided due to its negative impact on the key parameters of *in situ* systems and the risk of gel precipitation during autoclaving. Xylitol does not affect the stability of poloxamers during sterilization. However, further research is needed to evaluate the potential of EDTA and xylitol as protective agents for the stabilization of other stimuli-sensitive systems.

Keywords: poloxamer, autoclaving, *in situ* systems, sterilization, EDTA, xylitol

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Elena O. Bakhrushina, Alina M. Afonina, Victor S. Pyzhov developed the concept and research methodology. Alina M. Afonina, Iosif B. Mikhel were engaged in the collection and analysis of literature data. Elena O. Bakhrushina, Alina M. Afonina participated in writing the text of the article. Elena O. Bakhrushina, Alina M. Afonina were engaged in data processing. Elena O. Bakhrushina supervised the work. All authors participated in the discussion of the results.

For citation: Bakhrushina E. O., Afonina A. M., Pyzhov V. S., Mikhel I. B. Study of the issues of maintaining stability of poloxamer-based systems during autoclaving. *Drug development & registration.* 2025;14(4):60–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-4-2077>

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы активно ведутся разработки *in-situ*-систем доставки лекарственных препаратов. Основой таких систем являются гелеобразующие полимеры, способные осуществлять фазовый переход в месте введения под действием различных физических, физико-химических или химических факторов. В качестве стимулов наиболее часто используются изменения температуры, pH и ионного состава [1, 2]. Многие авторы дополнительно выделяют также системы, способные к стимулочувствительному гелеобразованию путем инверсии фаз (фазочувствительные), активации при попадании влаги (влагоактивизируемые), фоточувствительные, а также образуемые в ходе окислительно-восстановительных реакций и в присутствии ферментов [3]. Для *in-situ*-систем возможны пероральный, буккальный, ректальный, вагинальный, цервикальный, интраназальный, парентеральный, включая интратуморальный, способы введения [1, 2, 4, 5].

Благодаря значительным преимуществам по сравнению с традиционными лекарственными формами стимулочувствительные системы обладают большими перспективами использования в офтальмологии, гинекологии, стоматологии, онкологии [1, 6–8].

Полоксамеры – одни из наиболее популярных полимеров для разработки термочувствительных *in-situ*-систем [9]. Они представляют собой триблок-сополимер поли(этиленоксид)-*b*-поли(пропиленоксид)-*b*-поли(этиленоксид) (ПЭО-ППО-ПЭО). В водной среде полоксамеры образуют мицеллы, в которых гидрофобные домены ППО, взаимодействуя друг с другом посредством ван-дер-ваальсовых сил, формируют гидрофобное ядро, а гидрофильные домены ПЭО образуют гидрофильную оболочку [10, 11]. Гелеобразование происходит в результате десольвации полимера и агрегации мицелл при температуре выше нижней критической температуры растворения (НКТР) [11, 12].

В соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РФ (ГФ РФ) XV издания инъекционные и глазные лекарственные формы должны быть стерильными. Основная цель стерилизации – освободить лекарственное средство от живых микроорганизмов и их спор. Выбор метода стерилизации – ключевой этап в разработке стерильных *in-situ*-систем, так как неподходящий метод может привести к разрушению гелеобразующего полимера и активной фармацевтической субстанции (АФС) и потере активности [10].

Автоклавирование – высокоеффективный метод стерилизации, удобный для крупномасштабного производства [10, 13]. Однако высокие температуры могут вызывать разрывы основной цепи полимера. Образующиеся в результате этого макрорадикалы способны подвергаться деполимеризации, участвовать в меж- и внутримолекулярном переносе. Образование сшивок может происходить, если в основной це-

пи присутствуют двойные связи. В присутствии кислорода возможно окисление, сшивание или деградация полимера с образованием кислородсодержащих групп вдоль полимерной цепи или на концах. Также возможна гидролитическая деградация полимера в водной среде [13–15].

К сожалению, стабильность при автоклавировании термочувствительных систем на основе полоксамеров изучена недостаточно, и данные, полученные различными научными группами, расходятся между собой. Так, в работе Бурака и др., в которой гели на основе полоксамера 407 подвергали автоклавированию при 121 °C в течение 20 мин или при 105 °C в течение 30 мин, после стерилизации наблюдалось снижение вязкости, повышение температуры гелеобразования и снижение температурного коэффициента. Такие изменения связаны с деградацией полимера в результате термического воздействия в кислородсодержащей среде [14].

В другом исследовании автоклавирование гидрогеля полоксамера 407 вызвало снижение температуры гелеобразования, но не повлияло на реологические свойства составов [16].

В работе Феррейра и др. после автоклавирования геля плюроника F-127 наблюдали лишь незначительные снижения температуры и времени гелеобразования. Хотя изначально после стерилизации составы демонстрировали свойства ньютоновской жидкости, через 15 дней реологические свойства геля были восстановлены [15].

Таким образом, на сегодняшний день научное сообщество не имеет консолидированной позиции по поводу стабильности блок-сополимеров ПЭО и ППО после стерилизации автоклавированием, что, несомненно, требует дальнейшего изучения.

Один из возможных способов стабилизации *in-situ*-систем в процессе стерилизации – использование протективных агентов. ЭДТА связывает ионы 2-валентных и 3-валентных металлов, которые способствуют образованию свободных радикалов, тем самым обеспечивая защиту полимеров от окисления [17]. Добавление ЭДТА к гелю гидроксипропилметилцеллюлозы позволило минимизировать потери вязкости в процессе автоклавирования [18].

Ксилит относится к полиолам, которые обеспечивают защиту полимера от гидролиза. Они способны упорядочивать структуру воды в гидратной оболочке полимера, увеличивая количество водородных связей между молекулами воды. Это приводит к обезвоживанию молекул полимера, что делает их менее конформационно гибкими и, соответственно, более стабильными [19, 20]. В исследовании Джарри и др. полиолы продемонстрировали протективное действие по отношению к хитозану [21].

Целью исследования является оценка стабильности систем на основе полоксамеров при автоклавировании, а также поиск и разработка методов их защиты от негативных последствий стерилизации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Испытания проводились на следующих видах полоксамеров: Kolliphor® P 407 (P407), Kolliphor® P 188 (P188), Kolliphor® P 338 (P338), Kollisolv® P 124 (P124) компании BASF (США), эмуксол-268 (Э268), проксанол-168 (П168) компании АО «НИОПИК» (Россия). Составы приготовленных гелей Р1–Р6 представлены в таблице 1.

В качестве протективных агентов были использованы ксилит (ООО «Компания «Сладкий мир», Россия) и динатриевая соль этилендиаминететрауксусной кислоты (ЭДТА) (ООО ПКФ «ХимАвангард», Россия), которые добавляли к системам на основе полоксамеров Р407 и Р188, а также Р407 и Э268. Составы данных гелей представлены в таблице 2.

Термочувствительные гели были изготовлены путем растворения и диспергирования компонентов в воде очищенной в стеклянном химическом стакане с помощью магнитной мешалки IKA C-MAG HS 7 digital (IKA, Германия) в течение 15 мин, после чего образцы помещали в холодильник на 24 ч (+5 °C). Все измерения проводились в течение 7 дней с момента приготовления составов, чтобы исключить возможное влияние времени хранения на реологические свойства гелей. Каждый из составов Р1–Р6 готовили в 5 повторностях, Е1–Е6 и Х1–Х6 – в 4 повторностях.

Стерилизация проводилась в автоклаве (Tuttnauer 2540 EL, Германия) при 121 °C под давлением 120 кПа в течение 20 мин.

Стабильность полученных композиций оценивалась до и после стерилизации по показателям: внешнему виду, рН, кинематической вязкости и температуре фазового перехода.

Внешний вид и прозрачность определялась путем визуального осмотра составов на белом и черном фоне.

Измерение рН проводилось с помощью рН-метра (OHAUS Starter 2100, США).

Температуру фазового перехода (T_{ϕ}) определяли при постепенном нагревании составов до 42 °C на водяной бане (ODA-MH13, Россия). Верхний предел обоснован наиболее высокой физиологической температурой человека (в норме) при воспалительных процессах (заболевании/травме). Скорость нагревания составляла 2 °C / 5 мин (1 °C / 2,5 мин). Температура, при которой образец переставал течь, регистрировалась как температура фазового перехода (T_{ϕ}).

Определение кинематической вязкости выполняли с помощью капиллярного стеклянного вискозиметра ВПЖ-2 (Россия) при температуре 25 °C в соответствии с методикой, представленной в ОФС.1.2.1.0015 «Вязкость» ГФ РФ XV. Расчет кинематической вязкости (v) в мм²/с выполнен по формуле, указанной в паспорте прибора:

$$v = g9,807KT,$$

где К – постоянная вискозиметра, равная 0,3259 мм²/с²; Т – время истечения жидкости, с; г – ускорение свободного падения в месте измерения, равное 9,80665 м/с².

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты измерений показателей стабильности термочувствительных систем на основе полоксамеров до и после автоклавирования представлены в таблице 3.

Таблица 1. Составы гелей на основе полоксамеров для определения стабильности при автоклавировании

Table 1. Poloxamer-based gel formulations for stability evaluation under autoclaving

Компоненты Components	Содержание компонентов в составе, г Components content, g					
	P1	P2	P3	P4	P5	P6
P407	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0
P188		2,0				
P338			2,0			
P124				2,0		
Э268 E268					2,0	
П168 P168						2,0
Вода очищенная Purified water	до 100,0 ad 100,0	до 100,0 ad 100,0	до 100,0 ad 100,0	до 100,0 ad 100,0	до 100,0 ad 100,0	до 100,0 ad 100,0

Примечание. Р407 – Kolliphor® P 407; Р188 – Kolliphor® P 188; Р338 – Kolliphor® P 338; Р124 – Kollisolv® P 124; Э268 – эмуксол-268; П168 – проксанол-168.

Note. Р407 – Kolliphor® P 407; Р188 – Kolliphor® P 188; Р338 – Kolliphor® P 338; Р124 – Kollisolv® P 124; Э268 – emuxol-268; П168 – proxanol-168.

Таблица 2. Составы гелей на основе полоксамеров с добавлением протективных агентов: ЭДТА (Е1–Е6) и ксилита (Х1–Х6)

Table 2. Poloxamer-based gel formulations with the addition of protective agents: EDTA (E1–E6) and xylitol (X1–X6)

Образец Sample	Содержание компонентов, г Components content, g					
	P407	P188	Э268 E268	ЭДТА EDTA	Ксилит Xylitol	Вода очищенная Purified water
E1	18,0	2,0		0,5		до 100,0 ad 100,0
E2	18,0	2,0		1,0		до 100,0 ad 100,0
E3	18,0	2,0		3,0		до 100,0 ad 100,0
E4	18,0		2,0	0,5		до 100,0 ad 100,0
E5	18,0		2,0	1,0		до 100,0 ad 100,0
E6	18,0		2,0	3,0		до 100,0 ad 100,0
X1	18,0	2,0			0,5	до 100,0 ad 100,0
X2	18,0	2,0			1,0	до 100,0 ad 100,0
X3	18,0	2,0			3,0	до 100,0 ad 100,0
X4	18,0		2,0		0,5	до 100,0 ad 100,0
X5	18,0		2,0		1,0	до 100,0 ad 100,0
X6	18,0		2,0		3,0	до 100,0 ad 100,0

Таблица 3. Оценка параметров стабильности гелей полоксамеров Р1–Р6 до и после автоклавирования (n = 5)

Table 3. Evaluation of stability parameters of poloxamer gels P1–P6 before and after autoclaving (n = 5)

Состав Formulation	Параметры стабильности до и после стерилизации Stability parameters before and after sterilization					
	рН		Вязкость, мм ² /с Viscosity, mm ² /s		$T_{\phi\pi}$, °C $T_{\phi\pi'}$, °C	
	До Before	После After	До Before	После After	До Before	После After
P1	7,05 ± 0,04	7,04 ± 0,02	52,02 ± 1,17	50,15 ± 3,35	29 ± 0	29 ± 0
P2	6,91 ± 0,11	6,86 ± 0,06	45,29 ± 3,50	48,05 ± 3,81	37,4 ± 0,55	37,6 ± 0,55
P3	6,87 ± 0,08	6,81 ± 0,05	82,80 ± 11,11	83,94 ± 10,77	26,8 ± 0,45	26,8 ± 0,45
P4	6,91 ± 0,13	6,95 ± 0,14	56,34 ± 4,33	54,12 ± 2,35	30,6 ± 0,89	30,2 ± 0,45
P5	7,06 ± 0,01	7,05 ± 0,02	51,96 ± 4,26	52,31 ± 1,19	31,4 ± 0,55	31,4 ± 0,55
P6	6,98 ± 0,03	6,97 ± 0,06	50,94 ± 1,91	53,22 ± 2,17	35,8 ± 0,45	35,8 ± 0,45

Вязкость является одним из важнейших показателей, характеризующих изменение структуры и свойств полимера после стерилизации. Деградация полимера, возникающая в процессе автоклавирования, как правило, сопровождается снижением вязкости геля [14]. Автоклавирование оказало незначительное влияние на кинематическую вязкость составов, изменения показателей после стерилизации не превышают 10 %.

Изменение температуры гелеобразования после стерилизации может привести к потере *in-situ*-системой ключевого свойства – способности превращаться в гель в месте введения [22]. Отсутствие значительных изменений в $T_{\phi\pi}$ после автоклавирования говорит о сохранении термочувствительных свойств составов.

Автоклавирование также оказалось незначительное влияние на pH изучаемых композиций, изменений во внешнем виде составов не наблюдалось (рисунок 1).



А



Б

Рисунок 1. Внешний вид геля Р1 до (А) и после (Б) стерилизации

Figure 1. Appearance of gel P1 before (A) and after (B) sterilization

Добавление ЭДТА вызвало значительное снижение pH, пропорциональное концентрации ЭДТА, что связано с наличием карбоксильных групп в структуре молекулы (таблица 4).

У гелей с высокой концентрацией ЭДТА (3 %) наблюдалось увеличение вязкости (с $45,29 \pm 3,50$ для Р2 до $57,27 \pm 2,98$ для Е3 – увеличение на 26,45 %; с $51,96 \pm 4,26$ для Р5 до $69,61 \pm 4,55$ для Е6 – увеличение на 33,97 %). При этом снижалась гелеобразующая способность составов: образование геля не наблюдалось при постепенном нагревании составов до 42 °C. По-видимому, под действием ЭДТА происходит снижение сольватации молекул полимера, что способствует взаимодействию гидрофобных доменов ППО и образованию мицелл. Однако дальнейшая агрегация мицелл с образованием геля затруднена из-за снижения взаимодействий между гидрофильными элементами короны мицелл [23].

После автоклавирования во всех составах с ЭДТА наблюдался синерезис (рисунок 2), однако через 5 дней первоначальный внешний вид составов восстановился.



Рисунок 2. Внешний вид образцов, претерпевших обратимый синерезис после автоклавирования

Figure 2. Appearance of samples that have undergone reversible syneresis after autoclaving

Обратимый синерезис – характерное явление для гидрогелей, он может быть спровоцирован высокой температурой автоклавирования. После полного остывания уплотненная структура геля полностью восстанавливается в занимаемом объеме, связывая дисперсионную среду, что отмечается визуально [24]. При этом необходимо отметить, что в литературе подробно не описаны случаи синерезиса сополимеров ПЭО и ППО, – таким образом, этот вопрос, безусловно, требует дальнейшего изучения [25, 26]. Автоклавирование оказалось незначительное влияние на pH, вязкость и $T_{\text{золь-гель}}$ составов.

В отличие от ЭДТА значения параметров полоксамеров с различными концентрациями ксилита незначительно отличались от тех, что не содержали данный протективный агент. Составы остались стабильными после автоклавирования (таблица 5).

Таблица 4. Оценка параметров стабильности гелей полоксамеров с добавлением протективного агента ЭДТА (Е1–Е6) до и после автоклавирования ($n = 4$)

Table 4. Evaluation of the stability parameters of poloxamer gels with the addition of the protective agent EDTA (E1–E6) before and after autoclaving ($n = 4$)

Состав Formulation	Параметры стабильности до и после стерилизации Stability parameters before and after sterilization					
	рН		Вязкость, $\text{мм}^2/\text{s}$ Viscosity, mm^2/s		$T_{\phi\pi}, ^\circ\text{C}$ $T_{\text{phi}}, ^\circ\text{C}$	
	До Before	После After	До Before	После After	До Before	После After
E1	$5,14 \pm 0,03$	$5,16 \pm 0,08$	$43,16 \pm 3,22$	$47,43 \pm 2,8$	$38,25 \pm 0,5$	$38 \pm 0,1$
E2	$4,76 \pm 0,05$	$4,81 \pm 0,07$	$53,69 \pm 3,60$	$53,40 \pm 5,64$	$38,5 \pm 1,0$	$38,25 \pm 0,5$
E3	$4,50 \pm 0,04$	$4,51 \pm 0,02$	$57,27 \pm 2,98$	$52,73 \pm 2,47$	–	–
E4	$5,00 \pm 0,1$	$4,96 \pm 0,04$	$42,01 \pm 0,49$	$44,25 \pm 4,37$	$32,5 \pm 0,58$	$31,75 \pm 0,5$
E5	$4,73 \pm 0,04$	$4,61 \pm 0,12$	$49,20 \pm 4,93$	$47,48 \pm 1,19$	$33,25 \pm 0,5$	$33,5 \pm 0,5$
E6	$4,52 \pm 0,04$	$4,41 \pm 0,04$	$69,61 \pm 4,55$	$71,53 \pm 4,31$	–	–

Таблица 5. Оценка параметров стабильности гелей полоксамеров с добавлением протективного агента ксилита (Х1–Х6) до и после автоклавирования (n = 4)

Table 5. Evaluation of the stability parameters of poloxamer gels with the addition of the protective agent xylitol (X1–X6) before and after autoclaving (n = 4)

Состав Formulation	Параметры стабильности до и после стерилизации Stability parameters before and after sterilization					
	рН		Вязкость, мм ² /с Viscosity, mm ² /s		$T_{\phi n}$, °C $T_{\phi i}$, °C	
	До Before	После After	До Before	После After	До Before	После After
X1	6,98 ± 0,15	6,94 ± 0,15	42,86 ± 1,11	43,16 ± 4,30	37,25 ± 0,96	37 ± 0
X2	6,94 ± 0,15	7,07 ± 0,09	43,04 ± 3,67	44,26 ± 1,26	37,25 ± 0,5	38 ± 0,82
X3	7,02 ± 0,07	7,02 ± 0,05	48,23 ± 2,65	42,78 ± 2,81	37,75 ± 0,96	38,25 ± 0,96
X4	7,05 ± 0,12	7,00 ± 0,11	51,19 ± 3,17	49,40 ± 6,79	31,75 ± 0,96	31,25 ± 0,96
X5	7,06 ± 0,09	7,00 ± 0,09	48,14 ± 2,71	49,39 ± 3,26	32 ± 0,6	31,5 ± 0,58
X6	6,98 ± 0,05	6,9 ± 0,06	56,9 ± 5,88	60,17 ± 2,83	31,75 ± 0,5	31,5 ± 1

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенных экспериментов была изучена стабильность термочувствительных систем на основе различных типов полоксамеров при автоклавировании. Результаты измерения основных скрининговых параметров – внешнего вида, pH, температуры фазового перехода, кинематической вязкости – продемонстрировали отсутствие значительных изменений в ходе стерилизации. Из этого можно сделать вывод, что автоклавирование – подходящий метод для стерилизации *in-situ*-систем на основе полоксамеров.

Добавление ЭДТА в высоких концентрациях негативно влияет на ключевые параметры *in-situ*-гелей, приводя к потере термочувствительности, а также повышению вязкости. При разработке стимулочувствительных составов с ЭДТА важно избегать использования его в больших концентрациях, а также учитывать риск образования осадка в процессе стерилизации.

Добавление ксилита не нарушает стабильность систем на основе полоксамеров при автоклавировании. С учетом стабильности полоксамеров при стерилизации без использования протективных агентов необходимо провести дальнейшие исследования, направленные на изучение возможности применения ЭДТА и ксилита для стабилизации других стимулочувствительных полимеров.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kolawole O. M., Cook M. T. In situ gelling drug delivery systems for topical drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2023;184:36–49. DOI: 10.1016/j.ejpb.2023.01.007.
- Gupta C., Juyal V., Nagaich U. Formulation, optimization, and evaluation of *in-situ* gel of moxifloxacin hydrochloride for ophthalmic drug delivery. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2019;11(4):147–158. DOI: 10.22159/ijap.2019v11i4.30388.
- Bakhrushina E. O., Mikhel I. B., Buraya L. M., Moiseev E. D., Zubareva I. M., Belyatskaya A. V., Evzikov G. Y., Bondarenko A. P., Krasnyuk Jr. I. I., Krasnyuk I. I. Implantation of *in situ* gelling systems for the delivery of chemotherapeutic agents. *Gels*. 2024;10(1):44. DOI: 10.3390/gels10010044.
- Kumbhar A. B., Rakde A. K., Chaudhari P. D. In situ gel forming injectable drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2013;4(2):597–609. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.4(2).597-09.
- Бахрушина Е. О., Демина Н. Б., Шумкова М. М., Родюк П. С., Шуликина Д. С., Краснюк И. И. Интраназальные системы доставки *in situ*: перспективы применения и основные фармацевтические аспекты разработки. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4):54–63. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4-54-63. [Bakhrushina E. O., Demina N. B., Shumkova M. M., Rodyuk P. S., Shulikina D. S., Krasnyuk I. I. *In situ* intranasal delivery systems: application prospects and main pharmaceutical aspects of development. *Drug development & registration*. 2021;10(4):54–63. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4-54-63.]
- Shaaban O. M., Fetih G. N., Abdellah N. H., Ismail S., Ibrahim M. A., Ibrahim E. A. Pilot randomized trial for treatment of bacterial vaginosis using *in situ* forming metronidazole vaginal gel. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2011;37(7):874–881. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2010.01457.x.
- Ruan H., Yu Y., Guo X., Jiang Q., Luo Y. The possibility of healing alveolar bone defects with simvastatin thermosensitive gel: *in vitro/in vivo* evaluation. *Drug Design, Development and Therapy*. 2018;12:1997–2003. DOI: 10.2147/DDDT.S163986.
- Fakhari A., Subramony J. A. Engineered *in-situ* depot-forming hydrogels for intratumoral drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2015;220:465–475. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.11.014.
- Venkatesh M. P., Kumar T. P., Pai D. R. Targeted drug delivery of methotrexate *in situ* gels for the treatment of rheumatoid arthritis. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2020;28(12):1548–1557. DOI: 10.1016/j.jsps.2020.10.003.
- Asasutjarit R., Thanasanchockpibull S., Fuongfuchat A., Veeranondha S. Optimization and evaluation of thermo-responsive diclofenac sodium ophthalmic *in situ* gels. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011;411(1–2):128–135. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.03.054.

11. Soliman K. A., Ullah K., Shah A., Jones D. S., Singh T. R. R. Poloxamer-based in situ gelling thermo responsive systems for ocular drug delivery applications. *Drug Discovery Today*. 2019;24(8):1575–1586. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.05.036.
12. Gupta H., Jain S., Mathur R., Mishra P., Mishra A. K., Velpanidant T. Sustained ocular drug delivery from a temperature and pH triggered novel in situ gel system. *Drug Delivery*. 2007;14:507–515. DOI: 10.1080/10717540701606426.
13. Memisoglu-Bilensoy E., Hincal A. A. Sterile, injectable cyclodextrin nanoparticles: effects of gamma irradiation and autoclaving. *International Journal of Pharmaceutics*. 2006;311(1–2):203–208. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2005.12.013.
14. Burak J., Grela K. P., Pluta J., Karolewicz B., Marciniak D. M. Impact of sterilisation conditions on the rheological properties of thermo responsive pluronic F-127-based gels for the ophthalmic use. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2018;75(2):471–481. DOI: 10.32383/appdr/146102.
15. Ferreira I., Marques A. C., Cardoso Costa P., Amaral M. H. Effects of steam sterilization on the properties of stimuli-responsive polymer-based hydrogels. *Gels*. 2023;9(5):385. DOI: 10.3390/gels9050385.
16. Beard M. C., Cobb L. H., Grant C. S., Varadarajan A., Henry T., Swanson E. A., Kundu S., Priddy L. B. Autoclaving of Poloxamer 407 hydrogel and its use as a drug delivery vehicle. *Journal of Biomedical Materials Research Part B, Applied Biomaterials*. 2021;109(3):338–347. DOI: 10.1002/jbm.b.34703.
17. Basumallick L., Ji J. A., Naber N., Wang Y. J. The fate of free radicals in a cellulose based hydrogel: detection by electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009;98:2464–2471. DOI: 10.1002/jps.21632.
18. Ji J. A., Ingham E., Wang J. Y. Effect of EDTA and methionine on preventing loss of viscosity of cellulose-based topical gel. *AAPS PharmSciTech*. 2009;10(2):678–683. DOI: 10.1208/s12249-009-9258-6.
19. Liu F. F., Ji L., Zhang L., Dong X. Y., Sun Y. Molecular basis for polyol-induced protein stability revealed by molecular dynamics simulations. *The Journal of chemical physics*. 2010;132(22):225103. DOI: 10.1063/1.3453713.
20. Kumar V., Singh S. N., Kalonia D. S. Mechanism of stabilization of proteins by poly-hydroxy co-solvents: concepts and implications in formulation development. *American Pharmaceutical Review*. 2012;15(3):05–10.
21. Jarry C., Leroux J. C., Haeck J., Chaput C. Irradiating or autoclaving chitosan/polyol solutions: effect on thermo-gelling chitosan- β -glycerophosphate systems. *Chemical & pharmaceutical bulletin*. 2002;50(10):1335–1340. DOI: 10.1248/cpb.50.1335.
22. Bakhrushina E. O., Afonina A. M., Mikhel I. B., Demina N. B., Plakhotnaya O. N., Belyatskaya A. V., Krasnyuk I. I., Jr., Krasnyuk I. I. Role of sterilization on in situ gel-forming polymer stability. *Polymers*. 2024;16(20):2943. DOI: 10.3390/polym16202943.
23. Zarrintaj P., Jouyandeh M., Ganjali M. R., Hadavand B. S., Mozafari M., Sheiko S. S., Vatankhah-Varnoosfaderani M., Gutiérrez T. J., Saeb M. R. Thermo-sensitive polymers in medicine: A review. *European Polymer Journal*. 2019;117:402–423. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2019.05.024.
24. Yilmazer S., Schwaller D., Mésini P. J. Beyond Sol-Gel: Molecular Gels with Different Transitions. *Gels*. 2023;9(4):273. DOI: 10.3390/gels9040273.
25. Rao M. R., Gaikwad P., Misal P., Gandhi S. V. Phyto-cosmeceutical gel containing curcumin and quercetin loaded mixed micelles for improved anti-oxidant and photoprotective activity. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2024;237:113837. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2024.113837.
26. Rao M. R., Deshpande S., Deshpande P. Dapsone-Loaded Mixed Micellar Gel for Treatment OF Acne Vulgaris. *AAPS PharmSciTech*. 2023;24(5):109. DOI: 10.1208/s12249-023-02564-1.