



Е.О. Бахрушина¹
В.С. Пыжов¹
П.С. Сахарова¹
Н.Б. Демина¹
Д.А. Чижова³
Т.В. Табанская^{1,2}
М.Ф. Лутфуллин³

Блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида: перспективы применения в отечественной медицине и фармации

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт фармации имени А.П. Нелюбина, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

³ Министерство здравоохранения Российской Федерации, Рахмановский пер., д. 3, ГСП-4, Москва, 127994, Российская Федерация

✉ Бахрушина Елена Олеговна; bakhrushina_e_o@staff.sechenov.ru

РЕЗЮМЕ

Блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида (блок-сополимеры ЭО и ПО), также называемые плурониками, полосамерами или проксанолами — это полимерные неионогенные поверхностно-активные вещества с высоким гидрофильно-липофильным балансом, являющиеся одними из самых востребованных современных вспомогательных веществ в производстве лекарственных средств. Они используются как при производстве традиционных лекарственных форм (жидких, мягких, твердых), так и в составе систем направленной доставки. Это связано с наличием у таких блок-сополимеров, помимо солюбилизующей, эмульгирующей, гелеобразующей и других способностей, термореверсивных свойств, которые необходимы при создании *in situ* систем и технологий 3D-печати.

Цель работы — оценка перспектив применения блок-сополимеров ЭО и ПО в медицинских целях, а также анализ номенклатуры лекарственных препаратов, содержащих блок-сополимеры ЭО и ПО, зарегистрированных в Российской Федерации.

В настоящем обзоре проанализирован реестр зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных средств, содержащих полосамеры, приведен перечень крупнейших мировых производителей блок-сополимеров ЭО и ПО и изучена возможность применения полосамеров в медицинских целях. На сегодня в мире насчитывается более десяти химических концернов и компаний, производящих блок-сополимеры ЭО и ПО для фармацевтических, биотехнологических и других отраслей. Отмечено, что полосамеры входят в состав более шестидесяти препаратов на российском фармацевтическом рынке, что свидетельствует о необходимости импортозамещения данных компонентов.

Ключевые слова: блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида; полосамеры; плуроники; проксаноламы; эмукол; *in situ* системы; Государственный реестр лекарственных средств

Для цитирования: Бахрушина Е.О., Пыжов В.С., Сахарова П.С., Демина Н.Б., Чижова Д.А., Табанская Т.В., Лутфуллин М.Ф. Блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида: перспективы применения в отечественной медицине и фармации. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2023;13(2-1):333–344. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-530>

E.O. Bakhrushina¹ 
V.S. Pyzhov¹ 
P.S. Sakharova¹ 
N.B. Demina¹ 
D.A. Chizhova³ 
T.V. Tabanskaya^{1,2} 
M.F. Lutfullin³ 

Block Copolymers of Ethylene Oxide and Propylene Oxide: Prospects for Medical and Pharmaceutical Application in Russia

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
A.P. Nelyubin Institute of Pharmacy
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

³ Ministry of Health of the Russian Federation,
3 Rakhmanovsky Ln., GSP-4, Moscow 127994, Russian Federation

✉ Elena O. Bakhrushina; bakhrushina_e_o@staff.sechenov.ru

ABSTRACT

Block copolymers of ethylene oxide and propylene oxide (EO/PO block copolymers) are polymeric non-ionic surfactants with a high hydrophilic–lipophilic balance also referred to as pluronics, poloxamers, or proxanols. These compounds are among the most demanded modern excipients for the production of medicines. EO/PO block copolymers are used both in the production of traditional (liquid, semi-solid, and solid) dosage forms and as part of targeted delivery systems. The extensive application of EO/PO block copolymers is due to the diverse array of their properties, including not only solubilising, emulsifying, gelling, and other effects but also thermoreversibility, which is essential for developing *in situ* delivery systems and 3D printing technologies.

The aim of the study was to evaluate the potential of EO/PO block copolymers for medicinal use and to assess the range of medicinal products approved in the Russian Federation that contain EO/PO block copolymers.

This review presents an analysis of the register of poloxamer-containing medicines approved in the Russian Federation, a list of the largest manufacturers of EO/PO block copolymers in the world, and a study of the possibility to use copolymers for medical purposes. Currently, there are more than 10 chemical manufacturers producing EO/PO block copolymers for the pharmaceutical, biotechnology, and other industries around the world. EO/PO block copolymers are included in more than 60 medicinal products present in the Russian pharmaceutical market; this observation indicates the need to phase out the import of poloxamers.

Key words: block copolymers of ethylene oxide and propylene oxide; poloxamers; pluronics; proxanols; emuxol; *in situ* systems; State register of medicines

For citation: Bakhrushina E.O., Pyzhov V.S., Sakharova P.S., Demina N.B., Chizhova D.A., Tabanskaya T.V., Lutfullin M.F. Block copolymers of ethylene oxide and propylene oxide: prospects for medical and pharmaceutical application in Russia. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(2-1):333–344. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-530>

Введение

Вспомогательные вещества, входящие в состав лекарственного препарата, оказывают заметное влияние на его эффективность и безопасность. От свойств вспомогательных веществ зависят как биодоступность активного фармацевтического ингредиента, технологические показатели лекарственной формы, обеспечивающие ее стабильность и длительность хранения, так и удобство применения, свойства, определяющие потребительские предпочтения. Таким образом, варьируя состав вспомогательных веществ

лекарственного препарата, можно добиться создания препарата, удовлетворяющего заданному дизайну фармацевтической разработки.

В последнее десятилетие в рецептуре лекарственных препаратов все чаще используют сопроцессинговые смеси, или вспомогательные вещества, отличающиеся мультифункциональностью. Подобный подход уменьшает затраты на фармацевтическую разработку, ускоряет процесс создания и производства новых лекарственных препаратов, минимизирует риски ошибки на производстве, что позитивно отражается

на качестве и себестоимости готовых лекарственных препаратов.

Блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида (блок-сополимеры ЭО и ПО, поллоксамеры, плюроники) — неоиногенные поверхностно-активные вещества с высоким гидрофильно-липофильным балансом — одно из вспомогательных средств, отвечающее современному тренду мультифункциональности. Термочувствительный компонент, солюбилизатор, эмульгатор, активатор всасывания, гелеобразователь, стабилизатор клеточных мембран, высокоактивное безопасное поверхностно-активное вещество — вот только некоторые возможности применения этих полимеров. Многофункциональность позволяет успешно применять их в рецептуре как жидких, мягких, так и твердых лекарственных форм.

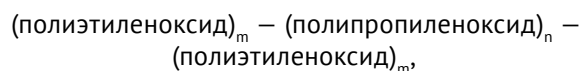
В середине XX века блок-сополимеры ЭО и ПО использовались в СССР исключительно для нужд текстильной, химической, нефтеперерабатывающей промышленности, в то время как во всем мире уже тогда они стали востребованы и для медицинских целей. Работы по изучению возможности использования блок-сополимеров ЭО и ПО в композициях для медицинского применения в нашей стране начали проводиться лишь в конце 60-х годов XX века, и можно с уверенностью сказать, что их потенциал в фармацевтике еще до конца не изучен [1, 2].

На сегодня блок-сополимеры ЭО и ПО являются одними из самых востребованных компонентов для получения систем таргетной доставки за счет термочувствительности, позволяющей проводить термозависимый фазовый переход и обеспечивать контроль высвобождения активного фармацевтического ингредиента [3–6].

Цель работы — оценка перспектив применения сополимеров ЭО и ПО в медицинских целях, а также анализ номенклатуры лекарственных препаратов, содержащих блок-сополимеры ЭО и ПО, зарегистрированных в Российской Федерации.

Общая характеристика и возможности применения блок-сополимеров этиленоксида и пропиленоксида в современных технологиях

Блок-сополимеры ЭО и ПО представляют собой симметричные неоиногенные полимеры, состоящие из повторяющихся фрагментов полиэтиленоксида и полипропиленоксида, общей формулой



где m и n — количество полимерных звеньев.

Функционал поллоксамеров обусловлен соотношением количества ЭО и ПО звеньев, молекулярной массой (M_m), а также массовой долей гидрофильных (ЭО) или гидрофобных (ПО) групп. Последняя характеристика определяет такие показатели полимеров, как гидрофильно-липофильный баланс, критическая концентрация мицеллообразования, температура помутнения полимера в растворе и т.д. [7]. Так, например, в работе А. Kabanov et al. [8] при анализе плюроники L121 (M_m 4400) и P84 (M_m 4200), имеющих близкие значения молекулярных масс, но разное содержание гидрофильного ЭО фрагмента в сополимере (10 и 40% соответственно), было показано, что значения гидрофильно-липофильного баланса; критическая концентрация мицеллообразования; температуры помутнения полимера в 1% растворе также сильно различались: для L121 составляя 1; 1×10^{-6} моль/л; 14 °C соответственно, а для P84 — 14; $7,1 \times 10^{-5}$ моль/л; 74 °C.

Активно используется в современных разработках и способность некоторых блок-сополимеров ЭО и ПО к самосборке в определенном температурном диапазоне (термочувствительный или термореверсивный золь-гель переход), обусловленная внутренними изменениями свойств мицелл или энтропийным изменением упорядоченных молекул воды вблизи сегментов ПО, а также возможным образованием сшитой и трехмерной структуры, способной захватывать воду [5]. Подобное свойство было обнаружено еще в конце 70-х годов для поллоксамера 407 (M_m 12700) I.R. Schmolka [9–12]. В исследовании 2022 г. корейские ученые описали самосборку двух разных типов смесей блок-сополимеров P65 и PE6200, что может стать новым этапом развития синтеза и применения термочувствительных полимеров [13].

За последнее десятилетие трендами мировой фармацевтической и медицинской науки стали разработки систем направленной (таргетной) доставки и регенеративная медицина, в которой успешно применяются новые технологии 3D-биопечати. Особую актуальность изучения блок-сополимеров ЭО и ПО подчеркивает тот факт, что поллоксамеры находят широкое применение в реализации обоих этих направлений.

Направленная доставка. Блок-сополимеры ЭО и ПО используются в качестве систем направленной доставки уже более двадцати лет, и за это время исследователями выявлены не только преимущества и перспективы использования полимеров в технологии, но и некоторые

проблемы, на решение которых направлены современные исследования. Так, отмечается, что для поллоксамеров как вспомогательных веществ в системах направленной доставки характерно быстрое растворение, короткое время пребывания в биологических средах, слабая механическая прочность, что в комплексе может препятствовать эффективности систем на их основе. Таким образом, наиболее перспективным считается комбинирование плюроники с другими системами доставки и функциональными полимерами [14].

Блок-сополимеры ЭО и ПО все чаще находят применение как компоненты систем доставки химиотерапевтических агентов [15]. В 2022 г. был опубликован целый ряд исследований, описывающих создание и исследование различных систем доставки куркумина — натурального противоопухолевого средства — с поллоксамерами для корректировки низкой биодоступности и растворимости активного ингредиента [16–18]. Полученные системы доставки — полимерные наночастицы [16], наногель [17], твердые дисперсии [18], созданные на основе поллоксамера 188, поллоксамера 403 и поллоксамера 407, обеспечивали высокую стабильность противоопухолевой композиции, эффективную доставку активных агентов в опухолевые клетки и улучшенную выживаемость после химиотерапии, определенную в доклинических исследованиях *in vivo* [16].

В работе [19] описана разработка наночастиц фармацевтического ингредиента с противоопухолевой активностью R19, относящегося к четвертому классу биофармацевтической классификационной системы (низкая растворимость, низкая проницаемость) с использованием D- α -токоферилполиэтиленгликоля 1000 сукцината и поллоксамера P123 в разных соотношениях. Полученные наночастицы обеспечивали коллоидную стабильность системы, а в испытаниях *in vivo* продемонстрировали низкую цитотоксичность в отношении кожных фибробластов человека и более значительную индукцию апоптоза по сравнению со свободным введением R19.

Мицеллы и наномицеллы, образуемые блок-сополимерами ЭО и ПО, также используются для улучшения профилей эффективности и безопасности химиотерапевтических агентов [20–23]. В работе [20] изучалось влияние мицелл различных поверхностно-активных соединений (ионогенных и неионогенных) на противоопухолевую активность доцетаксела. Мицеллы на основе неионогенных поллоксамеров

продемонстрировали наилучшие профили высвобождения доцетаксела и значительное увеличение его эффективности.

В исследовании S. Mishra et al. [24] описывается разработка таргетной наносистемы на основе поллоксамера 407 для достижения нацеливания на конкретные типы клеток в поджелудочной железе. Для достижения активного таргетирования исследователями были конъюгированы несколько моноклональных антител (~150 кДа IgG), реагирующих на определенные типы клеток в поджелудочной железе путем соединения аминокрупп лизина антитела с группами пара-нитрофенилкарбоната, генерируемыми на гидрофильных сегментах ЭО поллоксамера 407. Полученные целевые наномицеллы продемонстрировали высокую специфичность связывания и эффективность таргетирования и в дальнейшем могут быть использованы для инкапсуляции и доставки гидрофобных агентов к конкретным типам клеток поджелудочной железы.

In situ системы представляют собой современные системы таргетной доставки, которые претерпевают фазовый переход в локальной точке применения. Такие системы основаны на чувствительных смарт-полимерах, которые изменяют свою конформацию под действием специфических стимулов: температуры, УФ-излучения, pH, присутствия селективных ионов, влаги, смены растворителя [25, 26]. Локальное изменение агрегатного состояния в точке предполагаемого действия дает возможность препаратам на основе таких систем лучше противостоять естественному клиренсу организма (например, при интраназальном или интравагинальном введении), дольше апплицироваться на месте применения, обеспечивая модифицированное высвобождение. Конечными формами *in situ* систем чаще являются гели и имплантаты, но известны также *in situ* пленки, эмульсии, суппозитории и др. [27].

Первой подобной системой был фазочувствительный имплантат на основе гидрофобного полимера, растворенного в диметилформамиде [28]. Однако еще в конце 90-х годов XX века активно начали разрабатываться термочувствительные системы на смарт-полимерах, которые, в отличие от известных фазочувствительных композиций, обладали возможностью управляемого фазового перехода — контролируемого температурным диапазоном [29].

В 1998 г. была опубликована работа, описывающая положительный опыт создания тканеинженерного хряща, носителя аутологических

хондроцитов, на основе термореверсивного 30,0% раствора полоксамера 407, и введение его в животную модель [30]. Эту публикацию можно считать отправной точкой исследовательского интереса к созданию термочувствительных систем, позже названных *in situ* имплантатами.

Одной из первых работ, посвященных разработке термочувствительных *in situ* систем, было исследование C.S. Yong et al. [31]. В статье описываются так называемые «жидкие суппозитории» – *in situ* системы для вагинального или ректального введения, способные к гелеобразованию под действием температуры на месте применения. Смеси полоксамеров 407 (15%) и 188 (15–20%) существовали в виде жидкости при комнатной температуре, но гелировались при температуре 37°C. В исследовании была рассмотрена проблема изменения настроенного термочувствительного диапазона композиции после введения активного фармацевтического ингредиента. Диклофенак натрия значительно повышал температуру гелеобразования и ослаблял прочность геля и силу биоадгезии, в то время как введение хлорида натрия понижало температуру гелеобразования, повышая при этом прочность геля. Полоксамерные гели с содержанием хлорида натрия менее 1,0% вводились в прямую кишку кроликов без затруднений и подтеканий и оставались на месте не менее 6 ч. Авторы отмечают, что термочувствительная система жидких суппозиториях с хлоридом натрия и полоксамерами является более физически стабильной и удобной ректальной лекарственной формой диклофенака натрия.

На сегодня, по данным базы медицинских научных публикаций PubMed, опубликовано более 400 исследований, посвященных применению полоксамера 407 в термочувствительных *in situ* композициях. Температура является универсальным стимулом к фазовому переходу (благодаря различию физиологической, патологической температуры тела человека и температуры хранения препарата) и в нужной мере селективным. Это объясняет широкий спектр применения полоксамеров в составе подобных систем для офтальмологического [32–35], стоматологического [36], интраназального [37], интравагинального, а также внутриопухолевого и прочего парентерального применения [38–41]. Для большинства областей применения доля блок-сополимеров ЭО и ПО среди других смарт-полимеров составляет примерно 25% – увеличивается для интравагинального и ректального применения и уменьшается для стоматологических *in situ* имплантатов, традиционно

разрабатываемых на основе фазочувствительных композиций.

3D-биопечать – одно из самых новых и развивающихся направлений использования полоксамеров. С 2011 по 2022 г. в базу PubMed были включены 40 работ, посвященных биопечати с использованием блок-сополимеров ЭО и ПО, причем более 90% из них – за последние 5 лет (см., например, [42–53]).

3D-биопечать – инструмент, применяемый в регенеративной медицине. С помощью этого метода возможно создание искусственной костной и хрящевой ткани, элементов васкулярной сети, а также *in vitro* моделей органов [42–53]. Оптимальными кандидатами при выборе материала для биопечати являются гидрогели. Метод экструзионной печати позволяет использовать в качестве основы полимеры с широким диапазоном вязкости [42]. Из всех полимеров с выраженной гелеобразующей способностью, разрешенных для фармацевтического применения в качестве «чернил» для 3D-печати, наряду с натуральными полимерами (альгинат, агароза, желатин) широкое применение находит полоксамер 407.

Возможности применения полоксамера 407 в качестве материала для биопечати были отмечены еще в одной из первых работ в этой области, опубликованной в 2013 г. [43]. Авторы отмечают, что неоспоримым преимуществом полоксамера 407 являются его термореверсивные свойства – при температуре 4 °C раствор блок-сополимера находится в жидком агрегатном состоянии и становится вязко-пластичным при температуре выше температуры гелеобразования ~20 °C в растворах с концентрацией 24,5% масс./об. Это свойство позволяет растворять 3D-модель, полученную на основе полоксамера, в требуемых условиях, что делает возможным применение полимера в том числе для печати особо тонких и узких геометрий.

Полоксамер 407 был использован для печати методом микроэкструзии на компактном настольном 3D-принтере в работе E. Sodupe-Ortega et al. [44]. В 2021 г. Z. Fu et al. [45] был предложен способ автоматизации процедуры биопринтинга на основе полоксамера 407 из-за частого использования полимера для нужд регенеративной медицины.

После публикации в 2018 г. работы L. Benning et al. [46], демонстрирующей отсутствие преимуществ блок-сополимера перед коллагеном для печати искусственных сосудов, полоксамер 407 все чаще применяют в качестве материала для биопечати

в смеси с альгинатами. Также в статье G.R. López-Marcial et al. [43] были продемонстрированы преимущества композиции полоксамер-агароза-альгинат перед чистым полоксамером 407 в качестве эффективных биочернил для аддитивного производства биологических материалов для инженерии хрящевой ткани.

В исследовании Y. Xu et al. [47] также отмечалось, что 3D-формы на основе полоксамера 407 имеют модуль упругости, соответствующий естественной аорте, а клетки гладкой мускулатуры аорты сохраняют на полученном каркасе свою жизнеспособность и целостность.

В работе S. Hu et al. [48] тестировалась композиция из плюроники, альгината и пектина в качестве биочернил для печати имплантата с иммуномодулирующей активностью для заместительной клеточной терапии. Результаты показали, что загруженная клетками конструкция, напечатанная биочернилами пектин-альгинат-полоксамер, снижает реакцию тканей за счет ингибирования TLR2/1 и поддерживает выживание β -клеток, продуцирующих инсулин, в условиях воспалительного стресса. Авторами отмечено, что проведенное исследование представляет потенциальную новую стратегию для улучшения долгосрочной выживаемости трансплантатов островков Лангерганса поджелудочной железы для лечения диабета 1-го типа.

В исследовании [44] термочувствительный полусинтетический гидрогель полоксамер/альгинат использовался для биопечати 3D-модели печени с целью исследования специфичной для печени метаболической активности 3D-модели по сравнению с традиционными 2D-адгезивными культурами. Полученные авторами результаты демонстрируют высокую жизнеспособность и специфичную для печени метаболическую активность, оцениваемую по синтезу мочевины, альбумина и уровням экспрессии детоксицирующего фермента CYP1A2 клеток, встроенных в систему 3D-гидрогеля. Заметно повышенная чувствительность к ацетаминофену, известному своей гепатотоксичностью, наблюдается у клеток в 3D-модели по сравнению с 2D-культурами. Таким образом, 3D-модель, разработанная на основе композиции полоксамер-альгинат, может представлять собой альтернативу животным моделям *in vitro* для исследования гепатотоксичности, вызванной лекарственными препаратами.

В совместном исследовании специалистов Национального университета Канвондо (Рес-

публика Корея) и Яньбяньского университета (Китайская Народная Республика) [49] в 2021 г. было продемонстрировано, что трехмерные биопечатные гели полоксамера 407 способны стимулировать остеогенную дифференцировку стволовых клеток апикального сосочка (СКАС) под влиянием низкочастотного напряжения. Полученные результаты показывают, что 3D-биопечатные гидрогели P407 являются биосовместимыми для инкапсуляции СКАС, а применяемые низкочастотные электромагнитные поля могут эффективно улучшать регенерацию тканей зубов.

Производство блок-сополимеров этиленоксида и пропиленоксида на мировом рынке

Основным производителем блок-сополимеров ЭО и ПО для фармацевтических целей является химический концерн BASF (Германия), владелец патента на способ синтеза оригинального вспомогательного вещества, полученного в 1966 г. (патент опубликован в США в 1973 г.) [13]. Более 80% фармацевтических и биотехнологических разработок, а также производств препаратов проводятся с использованием коммерчески-доступных полимеров Kolliphor® (Lutrol®), Kollisolv®, выпущенных этой компанией. Для нужд фармацевтики и биотехнологической промышленности плюроники выпускают также компании Croda, PCC Rokita SA и др. (табл. 1). На российском рынке блок-сополимеры ЭО и ПО под торговой маркой «Эмуксол», зарегистрированной в 2009 г., производит АО «НИОПИК» (Эмуксол 168 (Мм 8000) и Эмуксол 268 (Мм 13000)). Также в России проксанол выпускается в качестве активного фармацевтического ингредиента в форме субстанции-раствора 13,3% (ЛСР-007448/10, ОАО «НПФ «ПЕРФТОРАН»).

В 2022 г. концерн BASF объявил о прекращении деятельности на российском рынке¹. Таким образом, для предотвращения развития дефектуры отечественным фармацевтическим компаниям следует рассмотреть возможность расширения круга альтернативных поставщиков данного вспомогательного вещества.

Блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида в составе лекарственных средств

Функционал блок-сополимеров ЭО и ПО в качестве вспомогательных веществ для классических лекарственных форм довольно широк. В технологии стерильных растворов полоксамеры

¹ <https://www.interfax.ru/business/854080>

Таблица 1. Некоторые зарубежные производители блок-сополимеров этиленоксида и пропиленоксида

Table 1. Several foreign manufacturers of block copolymers of ethylene oxide and propylene oxide

Компания <i>Company</i>	Страна-производитель <i>Country of production</i>	Наименование марок <i>Trade name</i>
BASF SE	Германия / <i>Germany</i>	Kolliphor® (Lutrol®), Kollisolv®
Croda International Plc.	Великобритания / <i>UK</i>	Synperonic®
PCC Rokita SA	Польша / <i>Poland</i>	Rocopol®, Chema®
Stepan Company	США / <i>USA</i>	Makon®
Sasol Limited	Южно-Африканская Республика / <i>South Africa</i>	Plurodac®, Slovamic®, Novanic®
Green Cross Corp.	США / <i>USA</i>	Exocorpol®
LardRx (previously CytRx) Corp.	США / <i>USA</i>	Flocor®
Polysciences Inc.	США / <i>USA</i>	–
Xuchuan Chemical (Kunshan) Co. Ltd	Китай / <i>China</i>	–
Shanghai Longyu Biotechnology Co. Ltd	Китай / <i>China</i>	–
Hebei Likes Technology Co. Ltd	Китай / <i>China</i>	–
Anhui PUYA Biological Technology Co. Ltd	Китай / <i>China</i>	–

Примечание. «–» – торговые наименования отсутствуют.

Note. –, no trade name.

выполняют роль солюбилизаторов, веществ, стабилизирующих гетерогенные системы [54]. В жидких концентратах спреев введение блок-сополимеров ЭО и ПО обосновывается не только увеличением стабильности композиций, но и улучшением характеристик мукоадгезии, важных при разработке средств, предназначенных для нанесения на слизистые оболочки [55]. В мягких лекарственных формах полоксамеры в высоких концентрациях выполняют роль компонентов основы (гидрофильные гелеобразователи), стабилизаторов вязкости, солюбилизаторов, активаторов всасывания [55].

Согласно проведенному анализу фармацевтического рынка среди препаратов, изготавливаемых с применением блок-сополимеров ЭО и ПО, велика доля твердых лекарственных форм – около 40% (табл. 2, размещена на сайте журнала²). В технологии таблетированных форм полоксамеры эффективно выполняют функцию лубрикантов – скользящих веществ, обеспечивающих хорошее выталкивание таблеток из матрицы и отсутствие налипания таблеточной массы на пресс-инструмент [56, 57].

Полоксамер 188 широко используется в масштабном производстве клеточных культур млекопитающих и в культивировании клеточных культур в биореакторах [58–62] как защитный наполнитель для повы-

шения продуктивности клеточной биомассы на встряхиваемых культурах и уменьшения клеточной адгезии на стационарных культурах. Были предложены два механизма, объясняющие защитное действие полоксамера 188 на клетки. Первый предполагает, что полоксамер 188 защищает клетки от пузырьков атмосферного воздуха, образующихся в воде. Второй – что клетки становятся более устойчивыми к механическим воздействиям в присутствии полимера. Полоксамер 188 также способствует рефолдингу и подавляет агрегацию термически денатурированных протеинов. Удаление полоксамера 188 из технологического процесса культивирования может привести к уменьшению выхода готового продукта, а также ингибировать рост некоторых клеточных линий [63]. На сегодня полоксамер 188 используется при биотехнологическом производстве препаратов на основе моноклональных антител в качестве одного из компонентов питательной среды для культивирования бактерий на заводах полного цикла, таких как ЗАО «БИОКАД», ООО «Мабскейл» и др. В настоящее время рядом авторов полоксамер 188 рассматривается в качестве замены полисорбатов 20 и 80, наиболее широко используемых вспомогательных веществ для стабилизации белковых частиц в биотехнологических препаратах [64].

² <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-530-tabl2>

На сегодня в Российской Федерации зарегистрировано более 60 наименований лекарственных препаратов, в состав которых входят блок-сополимеры ЭО и ПО иностранного или отечественного производства (табл. 2, опубликована на сайте журнала³).

Блок-сополимеры ЭО и ПО отечественного производства (проксанолы и эмуксолы) входят в состав чуть более 6% препаратов, зарегистрированных на территории РФ. Компания АО «Нижфарм» уже на протяжении нескольких лет успешно использует отечественный эмуксол-268 в своих препаратах в форме крема – Артраксикам® и Фунготербин®.

Многогранность областей применения, мультифункциональность, наличие уникальных свойств блок-сополимеров ЭО и ПО. обосновывают высокую потребность российской фармацевтической промышленности в сополимерах такого типа и остро ставят вопрос об импортозамещении данного продукта на территории РФ.

С момента введения в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера Правительством Российской Федерации был предпринят ряд мер, направленных на формирование устойчивой системы лекарственного обеспечения по предотвращению рисков возникновения дефектуры лекарственных препаратов в условиях санкций⁴.

Одной из таких мер является расширение круга производителей компонентов фармацевтической продукции и/или замена вспомогательных веществ. В этом случае применимо ускоренное внесение изменений в документы,

содержащиеся в регистрационных досье, в отношении которых межведомственной комиссией установлена дефектура или риск возникновения дефектуры⁵. Проведение экспертизы качества лекарственного препарата осуществляется экспертным учреждением в срок, не превышающий 15 рабочих дней со дня поступления задания Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Заключение

Блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида – перспективные мультифункциональные фармацевтические компоненты, применяемые как в составе традиционных лекарственных форм, так и для разработки систем таргетной доставки. Эти соединения могут использоваться в качестве материала для 3D-печати в регенеративной медицине, при клеточном культивировании в биотехнологическом производстве, а также в других областях фармацевтической промышленности. Анализ номенклатуры зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных препаратов, содержащих блок-сополимеры ЭО и ПО, показал, что лишь 62 (6%) препарата в 16 лекарственных формах содержат отечественные полимеры – проксанолы и эмуксолы. Безусловно, потребность российской фармацевтической отрасли в подобных полимерах высока, и в рамках импортозамещения возникает необходимость обеспечения промышленности отечественными ингредиентами. Таким образом, расширение отечественных мощностей, направленных на разработку технологий и производство блок-сополимеров ЭО и ПО, должно стать одной из задач фармацевтической промышленности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Воробьев АМ. Выбор рецептур моющих средств для очистки кожи от радиоактивных загрязнений. *Гигиена и санитария*. 1967;(7):45–9. Vorob'ev AM. Selection of mixtures of wetting agents for cleansing the skin of radioactive contamination. *Gig Sanit*. 1967 1967;(7):45–9 (In Russ.). PMID: 5603613
2. Дмитриев МТ, Китросский НА, Ерофеева ЗА. Ионизационно-хроматографическое раздельное определение детергентов в воде с предварительным пиролизом. *Гигиена и санитария*. 1971;(8):77–82. Dmitriev MT, Kitrosskiĭ NA, Erofeeva ZA. Ionization-chromatographic separate determination of detergents in water with preliminary pyrolysis. *Gig Sanit*. 1971;(8):77–82 (In Russ.). PMID: 5145470
3. Linse P, Malmsten M. Temperature-dependent micellization in aqueous block copolymer solutions. *Macromolecules*. 1992;25(20):5434–9. <https://doi.org/10.1021/ma00046a048>
4. Постановление Правительства Российской Федерации от 05.04.2022 № 593 «Об особенностях обращения лекарственных средств для медицинского применения в случае дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов в связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера».
5. Постановление Правительства Российской Федерации от 23.03.2022 № 440 «Об утверждении особенностей внесения изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения, в случае дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов в связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера».

4. Schillén K, Glatter O, Brown W. Characterization of a PEO-PPO-PEO block copolymer system. In: Laggner P, Glatter O, eds. *Trends in Colloid and Interface Science VII. Progress in Colloid and Polymer Science*. 2008;93:66–71.
<https://doi.org/10.1007/BFb0118476>
5. Alexandridis P, Holzwarth JF, Hatton TA. Micellization of poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide) triblock copolymers in aqueous solutions: thermodynamics of copolymer association. *Macromolecules*. 1994;27(9):2414–25.
<https://doi.org/10.1021/ma00087a009>
6. Cendejas G, Arreguín F, Castro LV, Flores EA, Vazquez F. Demulsifying super-heavy crude oil with bifunctionalized block copolymers. *Fuel*. 2013;103:356–63.
<https://doi.org/10.1016/j.fuel.2012.08.029>
7. Liu D, Yang M, Wang D, Jing X, Lin Y, Feng L, Duan X. DPD study on the interfacial properties of PEO/PEO-PPO-PEO/PPO ternary blends: effects of pluronic structure and concentration. *Polymers (Basel)*. 2021;13(17):2866.
<https://doi.org/10.3390/polym13172866>
8. Kabanov AV, Batrakova EV, Alakhov VYu. Pluronic® block copolymers as novel polymer therapeutics for drug and gene delivery. *J Control Release*. 2002;82(2–3):189–212.
[https://doi.org/10.1016/s0168-3659\(02\)00009-3](https://doi.org/10.1016/s0168-3659(02)00009-3)
9. Schmolka IR. A review of block polymer surfactants. *J Am Oil Chem Soc*. 1977;54(3):110–116.
<https://doi.org/10.1007/BF02894385>
10. Schmolka IR. The molecular basis for toxicity of surfactants in surgical wounds. 1. EO:PO block polymers. *J Surg Res*. 1973;14(4):277–284.
[https://doi.org/10.1016/0022-4804\(73\)90029-2](https://doi.org/10.1016/0022-4804(73)90029-2)
11. Schmolka IR, Raymond AJ. Micelle formation of polyoxyethylene-polyoxypropylene surfactants. *J Am Oil Chem Soc*. 1965;42:1088–91.
<https://doi.org/10.1007/BF02636916>
12. Schmolka IR. Polyoxyethylene-polyoxypropylene aqueous gels. US Patent No. US3740421A; 1966.
13. Jeon SW, Yoon YJ, Park SM, Jang JD, Kim TH. Unusual self-assembly of amphiphilic block copolymer blends induced by control of hydrophobic interaction. *J Phys Chem B*. 2022;126(34):6511–9.
<https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.2c03043>
14. Cappuccio de Castro K, Cedran Coco J, Mendes Dos Santos E, Narciso Ataíde J, Miliani Martinez R, Monteiro do Nascimento MH, et al. Pluronic® triblock copolymer-based nanoformulations for cancer therapy: a 10-year overview. *J Control Release*. 2023;353:802–22.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.12.017>
15. Singla P, Garg S, McClements J, Jamieson O, Peeters M, Mahajan RK. Advances in the therapeutic delivery and applications of functionalized Pluronics: a critical review. *Adv Colloid Interface Sci*. 2022;299:102563.
<https://doi.org/10.1016/j.cis.2021.102563>
16. Hou X, Liang J, Yang X, Bai J, Yang M, Qiao N, et al. Poloxamer₁₈₈-based nanoparticles improve the anti-oxidation and anti-degradation of curcumin. *Food Chem*. 2022;375:131674.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.131674>
17. Nguyen NT, Bui QA, Nguyen HH, Nguyen TT, Ly KL, Tran HL, et al. Curcuminoid co-loading platinum heparin-poloxamer P403 nanogel increasing effectiveness in antitumor activity. *Gels*. 2022;8(1):59.
<https://doi.org/10.3390/gels8010059>
18. Gao J, Shi Y, Han Y, Tang X, Bi R, Pan L, Lai X. One-way intestinal perfusion of PVP/VA–poloxamer₁₈₈–Curcuma longa L. extract solid dispersion in rats *in vivo* and its effect on HSC-T6 cell proliferation. *AAPS PharmSciTech*. 2022;23(3):83.
<https://doi.org/10.1208/s12249-022-02228-6>
19. Sunoqrot S, Aliyeh S, Abusulieh S, Sabbah D. Vitamin E TPGS-poloxamer nanoparticles entrapping a novel PI3Kα inhibitor potentiate its activity against breast cancer cell lines. *Pharmaceutics*. 2022;14(9):1977.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14091977>
20. Kim J, Francis DM, Sestito LF, Archer PA, Manspeaker MP, O'Melia MJ, Thomas SN. Thermosensitive hydrogel releasing nitric oxide donor and anti-CTLA-4 micelles for anti-tumor immunotherapy. *Nat Commun*. 2022;13(1):1479.
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-29121-x>
21. Yang Y, Alencar LMR, Pijera MSO, Batista BDS, França ARS, Rates ERD, et al. [²²³Ra] RaCl₂ nanomicelles showed potent effect against osteosarcoma: targeted alpha therapy in the nanotechnology era. *Drug Deliv*. 2022;29(1):186–91.
<https://doi.org/10.1080/10717544.2021.2005719>
22. De Souza MVF, Shinobu-Mesquita CS, Meirelles LEF, Mari NL, Cesar GB, Gonçalves RS, et al. Effects of hypericin encapsulated on Pluronic F127 photodynamic therapy against triple negative breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2022;23(5):1741–51.
<https://doi.org/10.31557/apjcp.2022.23.5.1741>
23. Nugraha DH, Anggadiredja K, Rachmawati H. Effect of the surfactant charge on the characteristics and anticancer effects of docetaxel-loaded poloxamer polymeric micelles. *Pharm Nanotechnol*. 2023.
<https://doi.org/10.2174/2211738511666221103152156>
24. Mishra S, Streeter PR. Micelle-based nanocarriers for targeted delivery of cargo to pancreas. *Methods Mol Biol*. 2023;2592:175–84.
https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2807-2_12
25. Kempe S, Mäder K. *In situ* forming implants – an attractive formulation principle for parenteral depot formulations. *J Control Release*. 2012;161(2):668–79.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.04.016>
26. Thakur RR, McMillan HL, Jones DS. Solvent induced phase inversion-based *in situ* forming controlled release drug delivery implants. *J Control Release*. 2014;176:8–23.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.12.020>
27. Viganì B, Rossi S, Sandri G, Bonferoni MC, Caramella CM, Ferrari F. Recent advances in the development of *in situ* gelling drug delivery systems for non-parenteral administration routes. *Pharmaceutics*. 2020;12(9):859.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12090859>
28. Dunn RL, Tipton AJ, Southard GL, Rogers JA. Biodegradable polymer composition. US Patent No. 5599552; 1997.
29. Бахрушина ЕО, Никифорова ДА, Демина НБ. Основные аспекты разработки термореверсив-

- ных поликомплексов полуксамеров. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2018;20(5):103–6.
Bakhrushina EO, Nikiforova DA, Demina NB. The main aspects of the thermoreversible polycomplexes of poloxamers developing. *Health and Education Millennium*. 2018;20(5):103–6 (In Russ.)
EDN: [ХОСТJB](https://doi.org/10.1038/s41598-019-48254-6)
30. Cao YL, Lach E, Kim TH, Rodriguez A, Arévalo CA, Vacanti CA. Tissue-engineered nipple reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1998;102(7):2293–8.
<https://doi.org/10.1097/00006534-199812000-00002>
 31. Yong CS, Choi JS, Quan QZ, Rhee JD, Kim CK, Lim SJ, et al. Effect of sodium chloride on the gelation temperature, gel strength and bioadhesive force of poloxamer gels containing diclofenac sodium. *Int J Pharm*. 2001;226(1–2):195–205.
[https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(01\)00809-2](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(01)00809-2)
 32. Chen LC, Lin SY, Cheng WJ, Sheu MT, Chung CY, Hsu CH, Lin HL. Poloxamer sols endowed with in-situ gelability and mucoadhesion by adding hypromellose and hyaluronan for prolonging corneal retention and drug delivery. *Drug Deliv*. 2023;30(1):2158964.
<https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2158964>
 33. Kushwaha SK, Saxena P, Rai A. Stimuli sensitive hydrogels for ophthalmic drug delivery: a review. *Int J Pharm Investig*. 2012;2(2):54–60.
PMID: 23119233
 34. Kim HM, Woo SJ. Ocular drug delivery to the retina: current innovations and future perspectives. *Pharmaceutics*. 2021;13(1):108.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13010108>
 35. Al Khateb K, Ozhmukhametova EK, Mussin MN, Selikhanov SK, Rakhypbekov TK, Lau WM, Khutoryanskiy VV. *In situ* gelling systems based on Pluronic F127/Pluronic F68 formulations for ocular drug delivery. *Int J Pharm*. 2016;502(1–2):70–9.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.02.027>
 36. Kida D, Zakrzewska A, Zborowski J, Szulc M, Karolewicz B. Polymer-based carriers in dental local healing-review and future challenges. *Materials (Basel)*. 2021;14(14):3948.
<https://doi.org/10.3390/ma14143948>
 37. Бахрушина ЕО, Демина НБ, Шумкова ММ, Родюк ПС, Шуликина ДС, Краснюк ИИ. Интраназальные системы доставки in situ: перспективы применения и основные фармацевтические аспекты разработки (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4):54–63.
Bakhrushina EO, Demina NB, Shumkova MM, Rodyuk PS, Shulikina DS, Krasnyuk II. In situ intranasal delivery systems: application prospects and main pharmaceutical aspects of development (review). *Drug Development and Registration*. 2021;10(4):54–63 (In Russ.)
<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4-54-63>
 38. Yap LS, Yang MC. Thermo-reversible injectable hydrogel composing of pluronic F127 and carboxymethyl hexanoyl chitosan for cell-encapsulation. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2020;185:110606.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110606>
 39. Chatterjee S, Hui PC, Kan CW, Wang W. Dual-responsive (pH/temperature) Pluronic F-127 hydrogel drug delivery system for textile-based transdermal therapy. *Sci Rep*. 2019;9(1):11658.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-48254-6>
 40. Shriky B, Kelly A, Isreb M, Babenko M, Mahmoudi N, Rogers S, et al. Pluronic F127 thermosensitive injectable smart hydrogels for controlled drug delivery system development. *J Colloid Interface Sci*. 2020;565:119–30.
<https://doi.org/10.1016/j.jcis.2019.12.096>
 41. Giuliano E, Paolino D, Fresta M, Cosco D. Mucosal applications of poloxamer 407-based hydrogels: an overview. *Pharmaceutics*. 2018;10(3):159.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030159>
 42. Dutta SD, Bin J, Ganguly K, Patel DK, Lim KT. Electromagnetic field-assisted cell-laden 3D printed poloxamer-407 hydrogel for enhanced osteogenesis. *RSC Adv*. 2021;11(33):20342–54.
<https://doi.org/10.1039%2Fd1ra01143j>
 43. López-Marcial GR, Zeng AY, Osuna C, Dennis J, Garcia JM, O'Connell GD. Agarose-based hydrogels as suitable bioprinting materials for tissue engineering. *ACS Biomater Sci Eng*. 2018;4(10):3610–6.
<https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.8b00903>
 44. Sodupe-Ortega E, Sanz-Garcia A, Pernia-Espinoza A, Escobedo-Lucea C. Accurate calibration in multi-material 3D bioprinting for tissue engineering. *Materials (Basel)*. 2018;11(8):1402.
<https://doi.org/10.3390/ma11081402>
 45. Fu Z, Angeline V, Sun W. Evaluation of printing parameters on 3D extrusion printing of pluronic hydrogels and machine learning guided parameter recommendation. *Int J Bioprint*. 2021;7(4):434.
<https://doi.org/10.18063/ijb.v7i4.434>
 46. Benning L, Gutzweiler L, Trondle K, Riba J, Zengerle R, Koltay P, et al. Assessment of hydrogels for bioprinting of endothelial cells. *J Biomed Mater Res A*. 2018;106(4):935–47.
<https://doi.org/10.1002/jbm.a.36291>
 47. Xu Y, Hu Y, Liu C, Yao H, Liu B, Mi S. A novel strategy for creating tissue-engineered biomimetic blood vessels using 3D bioprinting technology. *Materials (Basel)*. 2018;11(9):1581.
<https://doi.org/10.3390/ma11091581>
 48. Hu S, Martinez-Garcia FD, Moeun BN, Burgess JK, Harmsen MC, Hoesli C, de Vos P. An immune regulatory 3D-printed alginate-pectin construct for immunoisolation of insulin producing β -cells. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021;123:112009.
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112009>
 49. Tracy EP, Gettler BC, Zakhari JS, Schwartz RJ, Williams SK, Birla RK. 3D bioprinting the cardiac Purkinje system using human adipogenic mesenchymal stem cell derived Purkinje cells. *Cardiovasc Eng Technol*. 2020;11(5):587–604.
<https://doi.org/10.1007/s13239-020-00478-8>
 50. Gori M, Giannitelli SM, Torre M, Mozetic P, Abbruzzese F, Trombetta M, et al. Biofabrication of hepatic constructs by 3D bioprinting of a cell-laden thermogel: an effective tool to assess drug-induced hepatotoxic response. *Adv Healthc Mater*. 2020;9(21):e2001163.
<https://doi.org/10.1002/adhm.202001163>
 51. Mozetic P, Giannitelli SM, Gori M, Trombetta M, Rainer A. Engineering muscle cell alignment through 3D bio-

- printing. *J Biomed Mater Res A*. 2017;105(9):2582–8.
<https://doi.org/10.1002/jbm.a.36117>
52. Shamma RN, Sayed RH, Madry H, El Sayed NS, Cucchiari M. Triblock copolymer bioinks in hydrogel three-dimensional printing for regenerative medicine: a focus on Pluronic F127. *Tissue Eng Part B Rev*. 2022;28(2):451–63.
<https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2021.0026>
53. Müller M, Becher J, Schnabelrauch M, Zenobi-Wong M. Printing thermoresponsive reverse molds for the creation of patterned two-component hydrogels for 3D cell culture. *J Vis Exp*. 2013;(77):e50632.
<https://doi.org/10.3791/50632>
54. Strickley RG. Solubilizing excipients in oral and injectable formulations. *Pharm Res*. 2004;21(2):201–30.
<https://doi.org/10.1023/b:pham.0000016235.32639.23>
55. Bariev EA, Krasnyuk II, Anurova MN, Bakhrushina EO, Smirnov VV, Bardakov AI, et al. Study of the acute toxicity of a new dosage form of naloxone hydrochloride for intranasal administration. *Drug Res (Stuttg)*. 2019;70(1):23–5.
<https://doi.org/10.1055/a-0899-4948>
56. Бариев ЭА, Бубело ВД, Ляпунов НА. Фармацевтическая разработка отечественного препарата «Налоксон спрей назальный» для оказания экстренной медицинской помощи в качестве антидота при остром отравлении (передозировке) опиоидами. *Успехи в химии и химической технологии*. 2015;29(10):113–4.
Bariev EA, Bubelo VD, Lyapunov NA. Pharmaceutical development of a drug «Naloxone nasal spray» to emergency medical care as an antidote to overdose from opioids. *Advances in Chemistry and Chemical Technology*. 2015;29(10):113–4 (In Russ.).
EDN: [VDEGUP](https://doi.org/10.1055/a-0899-4948)
57. Anurova MN, Bakhrushina EO, Demina NB. Review of contemporary gel-forming agents in the technology of dosage forms. *Pharm Chem J*. 2015;49(9):627–34.
<https://doi.org/10.1007/s11094-015-1342-5>
58. Dun J, Osei-Yeboah F, Boulas P, Lin Y, Sun CC. A systematic evaluation of poloxamers as tablet lubricants. *Int J Pharm*. 2020;576:118994.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118994>
59. Medarević D, Djuriš J, Krkobabić M, Ibrić S. Improving tableting performance of lactose monohydrate by fluid-bed melt granulation co-processing. *Pharmaceutics*. 2021;13(12):2165.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122165>
60. Narayanappa AT, Mwilu S, Holdread S, Hammett K, Bu G, Dodson EC, Brooks JW. A rapid cell-based assay for determining poloxamer quality in CHO suspension cell culture. *Biotechniques*. 2019;67(3):98–109.
<https://doi.org/10.2144/btn-2019-0070>
61. Peng H, Hall KM, Clayton B, Wiltberger K, Hu W, Hughes E, et al. Development of small scale cell culture models for screening poloxamer 188 lot-to-lot variation. *Biotechnol Prog*. 2014;30(6):1411–8.
<https://doi.org/10.1002/btpr.1967>
62. Bandyopadhyay A, Kosanam H, Yang RS, Gupta B, Naralakattu N, Pakhale S, et al. Low-molecular-weight impurity in Poloxamer 188 responsible for atypical cell culture performance for mAb production. *J Biotechnol*. 2022;351:13–22.
<https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2022.04.008>
63. Zakrzewski R, Lee K, Lye GJ. Development of a miniature bioreactor model to study the impact of pH and DOT fluctuations on CHO cell culture performance as a tool to understanding heterogeneity effects at large-scale. *Biotechnol Prog*. 2022;38(4):e3264.
<https://doi.org/10.1002/btpr.3264>
64. Bollenbach L, Buske J, Mäder K, Garidel P. Poloxamer 188 as surfactant in biological formulations – an alternative for polysorbate 20/80? *Int J Pharm*. 2022;620:121706.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121706>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Е.О. Бахрушина, Н.Б. Демина – разработка концепции статьи; В.С. Пыжов, П.С. Сахарова – информационный поиск, подбор литературы; Е.О. Бахрушина, Т.В. Табанская – написание и редактирование текста рукописи, анализ данных государственного реестра лекарственных средств и подготовка табличного материала; Е.О. Бахрушина, Т.В. Табанская, Д.А. Чижова, М.Ф. Лутфуллин – анализ и обобщение данных, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Elena O. Bakhrushina and Natalia B. Demina conceptualised the study. Victor S. Pyzhov and Polina S. Sakharova searched information and selected literature. Elena O. Bakhrushina and Tatiana V. Tabanskaya drafted and edited the manuscript, analysed data from the Russian State Register of Medicines, and prepared the tables. Elena O. Bakhrushina, Tatiana V. Tabanskaya, Diana A. Chizhova, and Marsel F. Lutfullin analysed and summarised data; approved the final version of the manuscript for publication.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Бахрушина Елена Олеговна, канд. фарм. наук,
доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8695-0346>
bakhrushina_e_o@staff.sechenov.ru

Пыжов Виктор Сергеевич

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2174-7157>
vitya.pyzhov@gmail.com

Сахарова Полина Сергеевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4870-6232>
sakharova_p_s@student.sechenov.ru

Демина Наталья Борисовна, д-р фарм. наук,
профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4307-8791>
demina_n_b@staff.sechenov.ru

Чижова Диана Александровна, канд. биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6082-4461>
ChijovaDA@minzdrav.gov.ru

Табанская Татьяна Валерьевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7965-6050>
TabanskayaTV@minzdrav.gov.ru

Лутфуллин Марсель Фанисович

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1484-6587>
LutfullinMF@minzdrav.gov.ru

Поступила 09.01.2023

После доработки 30.03.2023

Принята к публикации 22.05.2023

Online first 29.06.2023

Elena O. Bakhrushina, Cand. Sci. (Pharm.), Associate
Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8695-0346>
bakhrushina_e_o@staff.sechenov.ru

Victor S. Pyzhov

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2174-7157>
vitya.pyzhov@gmail.com

Polina S. Sakharova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4870-6232>
sakharova_p_s@student.sechenov.ru

Natalia B. Demina, Dr. Sci. (Pharm.),
Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4307-8791>
demina_n_b@staff.sechenov.ru

Diana A. Chizhova, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6082-4461>
ChijovaDA@minzdrav.gov.ru

Tatiana V. Tabanskaya

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7965-6050>
TabanskayaTV@minzdrav.gov.ru

Marsel F. Lutfullin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1484-6587>
LutfullinMF@minzdrav.gov.ru

Received 9 January 2023

Revised 30 March 2023

Accepted 22 May 2023

Online first 29 June 2023