

Полимеры Carbopol™ в качестве функциональных гелеобразователей

Вижар Муса, технический продакт-менеджер по региону EMEA, IMCD Italy

Алла Зирко, менеджер фармацевтического отдела, IMCD Rus

Михаил Демин, к.ф.н., менеджер фармацевтического отдела, IMCD Rus

Компания IMCD занимает лидирующие позиции в сфере продаж, маркетинга и дистрибуции специальных химических веществ и пищевых компонентов. Головной офис компании находится в Роттердаме (Нидерланды). Годовой оборот IMCD в 2016 г. составил EUR 1,995 млрд, количество сотрудников превысило 1700, а поставки осуществляются в адрес 32 000 производств, находящихся более чем в 40 странах мира. Поставляя продукцию отраслевых лидеров, специалисты компании IMCD используют комплексный подход и взаимодополняющий портфель, делая наибольший акцент на технической стороне вопроса и тесно взаимодействуя со специалистами производств. Такой подход позволяет предоставить нашим партнерам оптимальные технические решения, основываясь на богатом опыте трансконтинентальной компании, играющей ключевые роли в EMEA, Азиатско-Тихоокеанском и Американском регионах.

На территории России и в некоторых странах СНГ (Армения, Беларусь, Казахстан, Киргизия, Украина) технические консультации и поставки в адрес более чем 400 предприятий осуществляют сотрудники регионального подразделения IMCD – ООО «ИМСД Рус». В портфеле подразделения представлен широкий спектр высокотехнологичных продуктов для различных сфер промышленности – фармацевтической, косметической, пищевой, нутрицевтической и химической. Наибольший сегмент бизнеса IMCD Rus – фармацевтическое подразделение. Компания является официальным эксклюзивным дистрибьютором активных и вспомогательных веществ,

производимых такими мировыми лидерами, как BASF (Германия), Lubrizol (США), FMC (США), Tereos (Франция), Peter Greven (Германия) и многие другие.

Ассортимента вспомогательных веществ, производимых вышеуказанными компаниями, достаточно для разработок и производства практически всех лекарственных форм. В их перечень входят связующие вещества, дезинтегранты, лубриканты, суспендирующие агенты, матрицы, солюбилизаторы, пластификаторы, пленочные оболочки для немедленного и модифицированного высвобождения, гелеобразователи, эмульгенты, модификаторы реологии и др. Среди наиболее актуальных и востребованных вспомогательных веществ для фармацевтического производства – кросс-сшитые акриловые полимеры, именуемые карбомерами. Данные вспомогательные вещества имеют широкий спектр функциональных преимуществ, таких как биоадгезия, модифицирование профиля высвобождения, улучшение текучести полужидких и жидких рецептур. Специализированные карбополимеры успешно применяются также и в твердых формах (как для прямого прессования, так и влажной / сухой грануляции), препаратах для наружного применения, пероральных суспензиях и растворах, продуктах по уходу за полостью рта.

Carbopol™, Pemulen™ и Noveon™ Polycarbophil представляют собой высокомолекулярные полимеры акриловой кислоты, химически кросс-сшитые с полиалкениловыми спиртам или дивинилгликолем. Основное различие между вышеуказанными полимерами связано с типом заместителя и плотностью

сшивки, а также наличием гидрофобных сомономеров. Таким образом, карбомеры делятся на пять групп:

Carbopol™ гомополимер, представляющий собой полимер акриловой кислоты, кросс-сшитый с аллилсахарозой или аллилпентаэритролом.

Carbopol™ полимер – это полимер акриловой кислоты и C10-C30 алкилакрилата, кросс-сшитый с аллилпентаэритролом.

Carbopol™ интерполимер – это карбомер гомополимер или сополимер, содержащий блок сополимера полиэтиленгликоля и сложного эфира с длинноцепочечным алкильным заместителем.

Pemulen™ полимер – это полимер акриловой кислоты, модифицированный длинноцепочечными акрилатными цепочками (C10 – 30), кросс-сшитый с аллилпентаэритролом.

Noveon™ PolycarbophilAA-1 гомополимер – это полимер акриловой кислоты, кросс-сшитый с дивинилгликолем. Благодаря высокой молекулярной массе карбополов (около 3 – 4 млн Д) эти вещества не адсорбируются и не подвергаются метаболизму. Производные карбомеров получают путем полимеризации в различных растворителях (табл. 1).

По внешнему виду **Carbopol™** – это белый, легкий, пушистый, гигроскопичный порошок, поэтому хранить его нужно в плотно закупоренной таре. Если говорить о химической стабильности, то карбополи являются стабильными при хранении в нормальных условиях и даже в течение 5 лет хранения не наблюдаются значительных изменений их параметров. Сам по себе порошок нерастворим в воде благодаря кросс-сшитой природе. Carbopol™ набухает в воде и в некоторых полярных растворителях, образуя вязкие дисперсии, но для большинства типов необходима нейтрализация.

Таблица 1. Типы полимеров и их регуляторный статус Carbopol™

Статья Фармакопеи				Статья Фармакопеи			Применение	
				Фармакопейное название				
Тип	Растворитель	Тип полимера	Сшивающий агент	США	Европа	Япония	Перорально	Наружно
				(USP / NF)	(Ph. Eur.)	(JPE)		
971P NF	Этилацетат	Homopolymer	APE*	Carbomer Homopolymer Type A	Carbomers	Carboxyvinyl Polymer	•	•
71G NF	Этилацетат	Homopolymer	APE*	Carbomer Homopolymer Type A	Carbomers	Carboxyvinyl Polymer	•	•
974P NF	Этилацетат	Homopolymer	APE*	Carbomer Homopolymer Type B	Carbomers	Carboxyvinyl Polymer	•	•
5984 EP	Соразводитель	Homopolymer	AS**	Carbomer Homopolymer Type B	Carbomers	Carboxyvinyl Polymer		•
980 NF	Соразводитель	Homopolymer	APE*	Carbomer Homopolymer Type C	Carbomers	Carboxyvinyl Polymer		•
981 NF	Соразводитель	Homopolymer	APE*	Carbomer Homopolymer Type A	Carbomers	Carboxyvinyl Polymer		•
Ultrez 10 NF	Соразводитель	Interpolymer	AS**	Carbomer Interpolymer Type A				•
ETD 2020 NF	Соразводитель	Interpolymer	APE*	Carbomer Interpolymer Type B				•
934 NF	Бензол	Homopolymer	AS**	Carbomer 934		Carboxyvinyl Polymer		•
934P NF	Бензол	Homopolymer	AS**	Carbomer 934P		Carboxyvinyl Polymer	•	•
940 NF	Бензол	Homopolymer	APE*	Carbomer 940		Carboxyvinyl Polymer		•
941 NF	Бензол	Homopolymer	APE*	Carbomer 941		Carboxyvinyl Polymer		•
1342 NF	Бензол	Copolymer	APE*	Carbomer 1342		Carboxyvinyl Polymer		•
Pemulen™								
TR-1 NF	Соразводитель	Copolymer	APE*	Carbomer Copolymer Type B				•
TR-2 NF	Соразводитель	Copolymer	APE*	Carbomer Copolymer Type A				•
Noveon™ Polycarbophil								
AA-1 USP	Этилацетат	Homopolymer	DVG***	Polycarbophil			•	•

*APE – аллиловый эфир пентаэритрита. **AS – аллиловый эфир сахарозы. ***DVG – дивинилгликоль.

Carbopol™ получают на двух производственных площадках в соответствии с требованиями GMP: Калверт Сити (США) и Калло (Бельгия). На полимеры Carbopol™ имеется монография в EP, USP и JP. Благодаря универсальным свойствам карбополов по образованию вязких гелей они нашли широкое применение. В табл. 1 представлены типы полимеров, которые используются для получения как твердых (таблетки пролонгированного высвобождения), так и мягких лекарственных форм, а именно гелей, кремов, суспензий, назальных и глазных капель.

Говоря о мягких формах, полимер Carbopol™ выступает в роли гелеобразователя. В этом случае его используют в невысоких концентрациях (0,1 – 3 %). Такого количества карбопола в рецептуре вполне достаточно, чтобы образовать гель с необходимой вязкостью. Например, в водно-спиртовых гелях для наружного применения средний уровень ввода Carbopol™ составляет 0,5 – 3 %. В то же время для пероральных суспензий достаточно использовать 0,1 – 1 % вещества.

Рассмотрим механизм действия Carbopol™ в качестве гелеобразователя. При диспергировании в воде кросс-сшитые алкиловые кислоты начинают раскручиваться – это стадия набухания. Далее идет стадия нейтрализации, во время которой создается отрицательный заряд вдоль основной цепи. Возникающая сила отталкивания отрицательных зарядов превращает цепочку полимера в развернутую структуру, в результате чего происходит гелеобразование. После проведения нейтрализации частицы карбопола увеличиваются в 10 раз.

На конечную вязкость геля влияют три параметра: концентрация карбопола, pH и степень образования водородных связей. Ниже будет рассмотрено, как вышеназванные параметры влияют на конечную вязкость готовой лекарственной формы.

Влияние концентрации. Высокую вязкость можно получить при заданном pH путем повышения кон-

центрации Carbopol™ в системе. Это особенно эффективно, если имеют заданные реологические свойства готового препарата, у которого pH меньше 5,0 или больше 9,0. Пример влияния концентрации при определенном значении pH показан на рис. 1.

В арсенале компании Lubrizol имеется широкий ряд кросс-сшитых полимеров для получения различных реологических характеристик. Так, например, высококросс-сшитые полимеры Carbopol™ 980 NF, 5984 EP, 974 PNF, 934 PNF, 940 NF и 934 PNF создают высокую вязкость. В свою очередь слабокросс-сшитые полимеры Carbopol™ 981 NF, 971 PNF и 941 NF дают гели с низкой вязкостью.

Влияние pH на свойства гелей.

Большую роль в модификации реологии в водных системах играет регулирование pH. Загущение полимера происходит после его нейтрализации основанием. Важно учитывать, что максимальная вязкость достигается при нейтральной среде pH 6,0 – 7,0 (рис. 2).

В качестве основания могут выступать органические, неорганические вещества, аминокислоты и т.д. Выбор основания зависит от растворителя, который используется в рецептуре, и заданных конечных характеристик готового препарата. В табл. 2 перечислены часто используемые нейтрализаторы для водных систем. В случае, если в рецептуре содержится спирт, то выбор нейтрализующего агента зависит от содержания спирта. В табл. 3 приведены рекомендации в отношении уровня нейтрализующего агента в водно-спиртовых рецептурах.

Водородное связывание. Для безводных систем или систем, где невозможно регулировать pH, степень загущения рецептуры может быть увеличена посредством водородного связывания с гидроксильными донорами других компонентов. Среди таких доноров часто встречаются полиолы (глицерин, ПЭГ, ППГ), сахарные спирты (маннитол, сорбитол), неионогенные ПАВ, ПЭО.

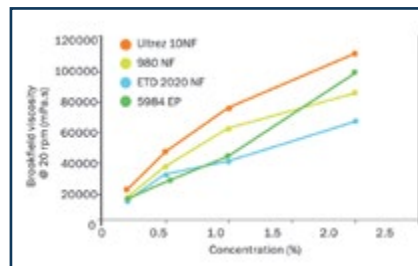


Рис. 1. Влияние типа полимера и его концентрации на вязкость

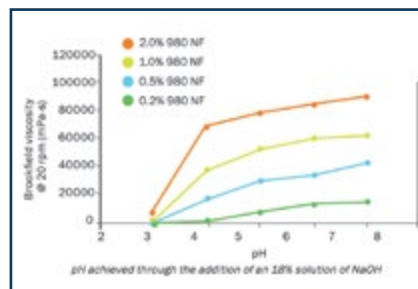


Рис. 2. Влияние pH и концентрации на вязкость Carbopol™ 980 NF

Реология. Полимеры Carbopol™ обладают свойством потока Элвиса. Это состояние является близким к псевдопластичному потоку, но требует достаточного усилия сдвига, чтобы преодолеть предел текучести и перевести дисперсию в состояние потока. Гели, полученные с использованием карбопола, лишены тиксотропии или обладают ею в незначительной степени.

Основные рекомендации по работе с полимерами Carbopol™.

Для того чтобы полимер полностью гидратировался, необходимо достаточное время для набухания, а затем перемешивания системы. Излишнее перемешивание во время диспергирования может привести к образованию пузырьков воздуха, соответственно вязкость конечной системы будет варьировать и рецептура станет нестабильной. Сразу после диспергирования полимера встраивание воздуха может быть минимизировано за счет изменения положения мешалки и уменьшения скорости перемешивания. После этого лучше оставить дисперсию в состоянии покоя, чтобы из нее вышли пузырьки воздуха. Во избе-

жание образования воздушных включений рекомендована умеренная скорость перемешивания. Важно завершить высокоскоростное перемешивание системы до проведения нейтрализации. Поэтому лучше избегать высокоскоростного перемешивания с роторно-статорным гомогенизатором, поскольку такой механизм может разрушить полимер, что приведет к снижению его функциональности.

В том случае, если образуется устойчивая пена, ее можно разбить частичным разрушением полимера, добавив небольшое количество кислоты до проведения нейтрализации дисперсии. Для этого подойдут соляная и фосфорная кислоты с уровнем ввода 0,5 % по массе в зависимости от массы полимера.

Введение АФС в систему обусловлено физической и химической природой самой АФС. Например, нерастворимые вещества могут быть добавлены до или после регулирования pH. В то же время растворимые вещества могут быть растворены в воде, которая будет использована для диспергирования полимера. Добавление некоторых растворимых ингредиентов в конечную рецептуру поможет избежать проблемы несовместимости компонентов (например, электролиты часто используют на конечном этапе приготовления дисперсии).

После приготовления дисперсии производственное оборудование нуждается в очистке. Гель может быть удален с помощью сильной струи теплой воды. Если на поверхности оборудования образовался гелевый слой, его можно удалить разбавленным 5 % раствором натрия хлорида. Засохшие остатки геля могут быть удалены теплым (65°C) разбавленным раствором щелочи в течение 10 – 30 мин, а

Таблица 2.
Необходимые количества оснований для нейтрализации водных систем

Количество нейтрализатора	Количество на одну часть полимера (pH 6,0 – 7,0)
NaOH (18 % раствор)	2,3
KOH (18 % раствор)	3,3
NH ₄ OH (28 % раствор)	0,7
Триэтаноламин	1,5
Трометамин	1,3
Аминометилпропанол	0,95

Таблица 3. Типы нейтрализаторов для водно-спиртовых систем

Содержание спирта, до ... %	Нейтрализатор
20 – 30	Натрия или калия гидроксид
60	Триэтаноламин
60	Трометамин
80	Аминометилпропанол

затем струей воды под высоким давлением. Если данные методы оказались неэффективны, удалить остатки геля можно с помощью профессиональных чистящих средств.

Таким образом, полимеры Carbopol™ являются оптимальным решением для рецептур с заданными параметрами реологии. Помимо этого данные продукты просты в применении и не требуют использования уникального дорогостоящего оборудования.

Более подробную информацию о применении данных продуктов Вы сможете получить на семинаре компании IMCD Rus, который состоится в мае 2018 г. ■



Контактная информация:

197022, Санкт-Петербург,
ул. Профессора Попова, 37, лит. «Щ»,
тел. : +7 (812) 332–92–41
105318, Москва,
Семёновская пл., 1А,
тел. : +7 (495) 181–51–46
Менеджеры
фармацевтического отдела:
Алла Зирко,
e-mail: alla.zirko@imcd.ru
Михаил Демин,
e-mail: mikhail.demin@imcd.ru



Ссылки:

1. www.imcdgroup.com
2. www.lubrizol.com
3. *Pharmaceutical Bulletin #1* – «Polymers for pharmaceutical applications», Lubrizol Corp.
4. *Pharmaceutical Bulletin #5* – «Neutralization procedures», Lubrizol Corp.