

# Применение полимеров Carbopol® в качестве стабилизаторов для приготовления суспензии

Алла Зирко, руководитель фармацевтического отдела IMCD Rus

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

**П**олимеры Carbopol® представляют собой высокомолекулярные полимеры акриловой кислоты, химически кросс-сшитой с полиалкениловыми спиртами. Данные полимеры в течение многих лет широко применяют в составе пероральных суспензий для суспендирования нерастворимых ингредиентов, регулирования свойств текучести и придания конечному препарату свойства биоадгезии. Карбомеры обладают превосходной способностью к суспендированию и помогают избежать седиментации активного вещества даже при низком содержании полимера в рецептуре.

Карбомеры набухают при гидратации и нейтрализации с образованием коллоидной дисперсии. Набухший, плотно «упакованный микрогель» удерживает твердые частицы в гелевой структуре (рис. 1). Предельное напряжение сдвига Carbopol® не зависит от вязкости, что позволяет достичь стабильности суспензии и исключить разделение фаз. Благодаря применению полимеров Carbopol® создаются постоянные стабильные суспензии, обеспечивается предельное напряжение сдвига в дисперсионной среде и контролируется скорость потока между диспергируемой фазой и дисперсионной средой. Дисперсионная среда сопротивляется движению частиц, так как предельное напряжение сдвига не имеет направленности.

Полимер Carbopol® 974P NF представляет собой высококросс-сшитый карбомер, образующий гели высокой вязкости с короткой реологией потока, подобной консистенции майонеза. На-

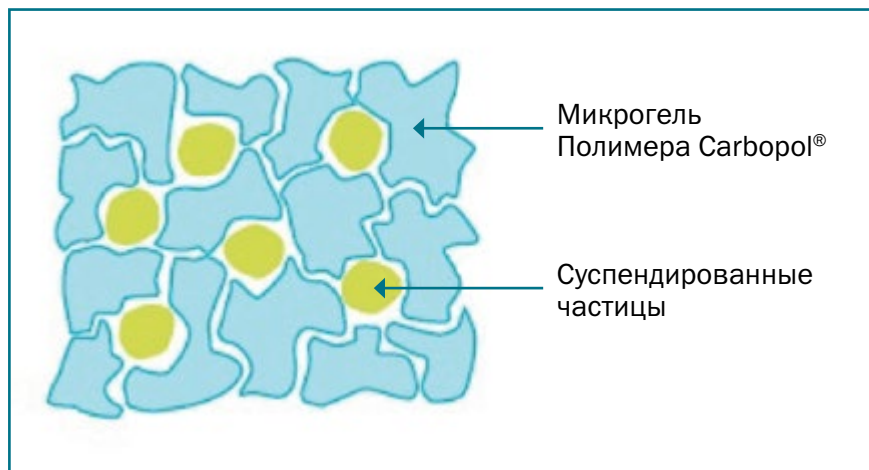


Рис. 1. Гелевая структура набухшего полимера Carbopol®

против, Carbopol® 971P NF является слабо кросс-сшитым карбомером с более длинной реологией потока и имеет консистенцию меда. Такая реология обеспечивает низкую вязкость и превосходное предельное напряжение сдвига при использовании карбомера в низких концентрациях. Карбомер Carbopol® 71G NF – это тот же Carbopol® 971P NF, но в гранулированном виде с аналогичной реологией.

Полимеры Carbopol® обычно используют в водных рецептурах пероральных суспензий и эликсирах с максимальным содержанием спирта 40 %. Также полимеры совместимы с глицерином, пропиленгликолем, сорбитолом, полиэтиленгликолем и различными сахарами, которые традиционно используют в рецептурах.

## Преимущества использования Carbopol® в суспензиях

Полимеры Carbopol® имеют многочисленные преимущества при использовании в рецептурах суспензий, а именно:

- безопасны и эффективны для перорального применения;
- имеют высокое предельное напряжение даже при низких концентрациях;
- заданной вязкости можно достичь путем применения различных типов полимеров в разной концентрации без влияния на стабилизирующую способность;
- образуют стабильную суспензию при широком диапазоне значений pH;
- рецептуры остаются стабильными при повторном замораживании и размораживании;
- могут маскировать вкус некоторых горьких субстанций;
- имеют биоадгезивные свойства, позволяющие улучшить биодоступность;
- являются синтетическими полимерами, что исключает риск микробиологической контаминации.

На рынке лекарственных препаратов уже представлены полимерные суспензии в составе рецептур с такими активными суб-

Таблица 1.  
Типы полимеров и их регуляторные статусы

Carbopol®				Статья Фармакопеи			Готовые формы	
				Фармакопейное название				
Тип	Растворитель	Тип полимера	Сшивающий агент	США	Европа	Япония	ТЛФ	МЛФ
				(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	•	•
<b>Noveon® Polycarbophil</b>								
AA-1 USP	Этилацетат	Homopolymer	DVG**	Polycarbophil			•	•

\*APE = аллиловый эфир пентаэритрита  
\*\*DVG = дивинилгликоль

станциями, как Кларитромицин, Домперидон, Ибупрофен, Невирапин, Нифуроксазид, Нистатин и др.

Полимеры Carbopol® успешно применяют для маскировки горького вкуса активных субстанций в составе суспензии. Вкус D-Меторфана может быть скрыт реакцией с Carbopol® 974P NF. Нерастворимый в воде продукт диспергируется в водной среде с образованием суспензии или может быть спрессован в таблетку с модифицированным высвобождением.

Также полимеры способствуют уменьшению горечи макролидных антибиотиков (эритромицин, кларитромицин), образуя через ионное связывание нерастворимые адсорбаты, которые быстро распадаются после приема пищи. Дополнительную маскировку вкуса обеспечивает покрытие полимером.

Сухие суспензии (на основе карбомеров) при их восстановлении дают приятные вкусовые ощущения и имеют адекватную биодоступность (Fu Lu and Borodkin, 1989; Fu Lu et al, 1991). Полимеры Carbopol® были выбраны для подобных лекарственных форм, поскольку они легко набухают,

обеспечивая быстрый обмен катионами, и, кроме того, обладают биоадгезивными свойствами.

#### Свойства реологии

Предельное напряжение сдвига, вязкость и тиксотропия являются ключевыми показателями, с помощью которых определяют, насколько хорошо жидкость суспендирует нерастворимые ингредиенты. Предельное напряжение сдвига – это минимальное количество приложенного усилия для обеспечения движения потока. Данное свойство определяет, насколько хорошо жидкая система может суспендировать нерастворимое активное вещество, а также другие твердые частицы. Пока сила гравитации, действующая на суспендируемые частицы, не превышает предельное напряжение сдвига жидкости, нерастворимые частицы не будут осаждаться.

Вязкость выражает сопротивление жидкости потоку – чем выше вязкость, тем сильнее сопротивление. Она зависит от силы, необходимой для постоянного сдвига одной поверхности относительно другой в той же плоскости при определенных условиях, когда пространство между

ними заполнено жидкостью. Другими словами, чем гуще жидкость, тем выше вязкость.

При установлении суспендирующей способности продукта предельное напряжение сдвига является более важным параметром, чем вязкость. В то время как вязкость может только замедлить скорость осаждения твердых частиц, высокое предельное напряжение сдвига необходимо для обеспечения постоянного суспендирования. Например, суспензия песка с содержанием 0,1 % Carbopol® (нейтрализованного) и вязкостью по Брукфилду около 2000 сПз более стабильна, чем суспензия с 2,5 % камедью рожкового дерева и вязкостью по Брукфилду около 22 800 сПз.

Уникальность полимеров Carbopol® заключается в том, что они обеспечивают широкий диапазон вязкости и очень высокое предельное напряжение сдвига даже при низких концентрациях. Благодаря данной комбинации свойств рецептура суспензий остается стабильной даже при низкой концентрации полимера.

Полимеры Carbopol® более эффективны в способности к суспендированию, чем производные

целлюлозы или природные каме-ди. Предельное напряжение сдвига рецептуры предотвращает быстрое осаждение и таким образом обеспечивает однородность. При выдавливании и дозировании полимер разжижается, что также является дополнительным преимуществом его использования в составе лекарственных препаратов. При применении силы к полимеру возвращение к начальной вязкости происходит мгновенно, поэтому нерастворимые частицы находятся в суспендированном состоянии.

### Приготовление суспензии с полимером Carbopol®

Обычно нерастворимая активная фармацевтическая субстанция суспендирована в нейтральной дисперсии полимера Carbopol®. Для предотвращения изменения размера частиц или разрушения структуры полимера (потеря вязкости) аккуратно добавляют (желательно в конце) другие ингредиенты (буфер, электролиты и др.).

Полимеры Carbopol® – это гигроскопичные порошки, вследствие чего они имеют тенденцию к агломерации или неполному смачиванию, если неправильно вводить порошок в воду либо другой полярный растворитель. Поверхность агломерата сольватируется и образует гелевый слой, предотвращающий полное смачивание частиц полимера внутри агломерата. Это приводит к таким дефектам дисперсии, как неоднородная текстура и снижение вязкости, или появлению нерастворимых частиц в виде так называемых «рыбьих глаз». Данных агломератов можно избежать путем тщательного смачивания отдельных частиц полимера водой комнатной температуры.

Полимеры Carbopol® могут быть диспергированы с помощью просеивания полимера при скорости перемешивания 800–1500 об/мин. Для этих целей также эффективно промышленное диспер-

гирующее оборудование (эдукторы или механические диспергаторы), особенно для процессов масштабирования. После смачивания полимера скорость перемешивания необходимо уменьшить для минимизации захвата воздуха. Перемешивание следует продолжать до достижения полной гидратации.

Полимеры Carbopol® предпочтительнее диспергировать в холодной воде, поскольку водяной пар нагретой воды может вызвать предварительное набухание порошка до того момента, пока он окажется полностью смоченным. Неполная гидратация полимера приводит к расширению диапазона значений pH и изменению вязкости. Carbopol® можно также диспергировать в неводных полярных растворителях (спиртах, гликолях) с последующим добавлением воды. Данные растворители смачивают полимер, не давая ему быстро набухать.

Полимерную дисперсию нейтрализуют добавлением к водному раствору нейтрализующего агента при умеренной скорости перемешивания (300–800 об/мин). Высокая вязкость геля при большой скорости перемешивания может привести к захвату воздуха и образованию пузырьков в суспензии.

При приготовлении суспензии необходимо учитывать следующие факторы, влияющие на качество рецептуры:

1. Оптимальный диапазон pH для Carbopol® должен составлять 4,0–10,0.
2. Высокоскоростное перемешивание может разрушить карбомерную структуру, что приведет к потере вязкости.
3. Полимеры Carbopol® чувствительны к действию электролитов, поэтому их содержание в рецептуре нужно минимизировать. Активные ингредиенты необходимо использовать в неионизированной форме. Если же в рецептуре есть соли, то их целесообразно добавлять по-

сле нейтрализации, оценивая влияние на вязкость конечного продукта.

4. Ингредиенты, несовместимые с Carbopol®, такие как белки, повидоны, ПЭГ и комплексы ПЭО ПАВ, следует добавлять после нейтрализации.

Принимая во внимание вышеуказанные факторы и ключевые моменты при диспергировании полимеров Carbopol®, можно получить качественную суспензию и избежать седиментации даже при длительном хранении лекарственного препарата.

Если Вас заинтересовали данные полимеры, более подробную информацию о них Вы сможете получить у менеджеров компании IMCD Rus и IMCD Ukraine. □



#### Контактная информация:

##### IMCD Rus:

105318, Москва,  
Семеновская пл., д. 1А,  
тел.: +7 (495) 181-51-46

##### Алла Зирко,

e-mail: Alla.Zirko@imcd.ru  
197022, Санкт-Петербург,  
ул. Профессора Попова, д. 37,  
лит. «Щ», оф. 512,  
тел.: +7 (812) 332-92-41

##### IMCD Ukraine:

01004, Киев,  
ул. Шелковичная, д. 42 / 44,  
тел.: +38 (044) 490-12-40

##### Олександр Лакоза,

e-mail: Olexander.Lakoza@imcd.ua

