

Полимеры Carbopol® и Noveon® в матрицах модифицированного высвобождения

Алла Зирко, руководитель фармацевтического отдела IMCD Rus

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

Наиболее актуальными и востребованными в фармацевтическом производстве вспомогательными веществами являются кросс-сшитые акриловые полимеры, именуемые карбомерами. Наибольшее распространение в мировом масштабе получили полимеры под торговыми названиями Carbopol® и Noveon® производства компании Lubrizol. Данные вспомогательные вещества имеют широкий спектр функциональных преимуществ, таких как биоадгезия, модифицирование профиля высвобождения, улучшение текучести полужидких и жидких рецептур. Специализированные карбополимеры успешно используются в препаратах для наружного применения, пероральных суспензиях, продуктах по уходу за полостью рта, а

также широко распространены в твердых лекарственных формах (как в прямом прессовании, так и во влажной /сухой грануляции) в качестве функциональной матрицы, модифицирующей профиль высвобождения.

Carbopol® представляют собой высокомолекулярные полимеры акриловой кислоты, химически кросс-сшитые с аллилсахарозой или аллилпентаэритролом.

Гомополимер Noveon® Polycarbophil AA-1 является полимером акриловой кислоты, кросс-сшитым с дивинилгликолем.

Благодаря высокомолекулярной массе (около 3 – 4 млн Д) карбополи не адсорбируются и не подвергаются метаболизму. Основное отличие между вышеназванными по-

лимерами связано с типом заместителя и плотностью сшивки. Также существуют различия в физической форме – полимеры бывают в форме гранул или порошка. В Таблице 1 представлены типы полимеров, рекомендуемых производителем для использования в пероральных формах для модификации профиля высвобождения. Эти полимеры производят с помощью метода полимеризации в этилацетате, который является растворителем Ph. Eur. / USP / ICH класса III с общепризнанным статусом безопасности GRAS.

По внешнему виду Carbopol® и Noveon® представляют собой белый гигроскопичный порошок или гранулы, поэтому эти вещества нужно хранить в плотно закупоренной таре. Если говорить о химической стабильности, то карбомеры стабильны при нормальных услови-

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	•	•
Noveon® Polycarbophil								
AA-1 USP	Этилацетат	Homopolymer	DVG**	Polycarbophil			•	•

*APE – аллиловый эфир пентаэритрита

**DVG – дивинилгликоль

ях хранения и даже в течение 5 лет хранения не наблюдается значительных изменений параметров качества. Порошок нерастворим в воде ввиду своей кросс-сшитой природы. **Carbopol®** и **Noveon®** набухают в воде и в некоторых полярных растворителях, образуя вязкие дисперсии, но для большинства типов необходима нейтрализация.

Компания **Lubrizol** производит карбомеры в соответствии с требованиями GMP на двух площадках: в Калверт Сити (США) и в Калло (Бельгия). На полимеры **Carbopol®** имеются монографии в EP, USP и JP, а на **Noveon®** монография представлена только в USP.

Рассмотрим механизм действия **Carbopol®** и **Noveon®** в матричных таблетках. Карбомеры набухают, но не растворяются в воде, в то время как другие гидрофильные вспомогательные вещества, часто используемые для контролируемого высвобождения (ГПМЦ или ГПЦ), представляют собой линейные полимеры, несшитые химически и, следовательно, растворимые в воде. Высвобождение АФИ из твердых форм с **Carbopol®** и **Noveon®** в качестве матриц происходит двумя способами: с помощью диффузии через гелевый слой полимера, образующийся при контакте с водной средой (гидрогель), и одновременно путем релаксации матрицы, во время которой в набухшей матрице происходят конформационные из-

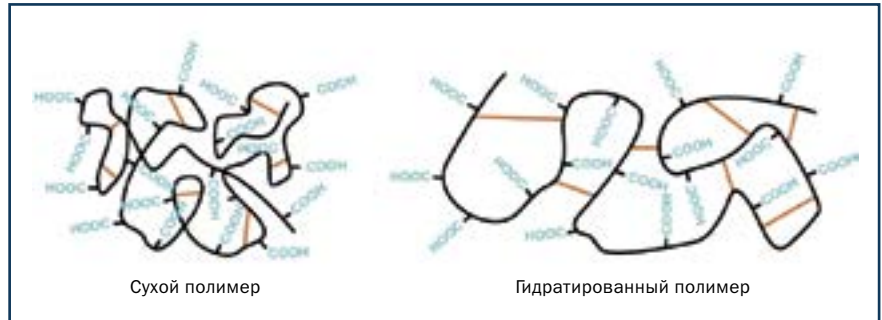


Рис. 1. Механизм гидратации

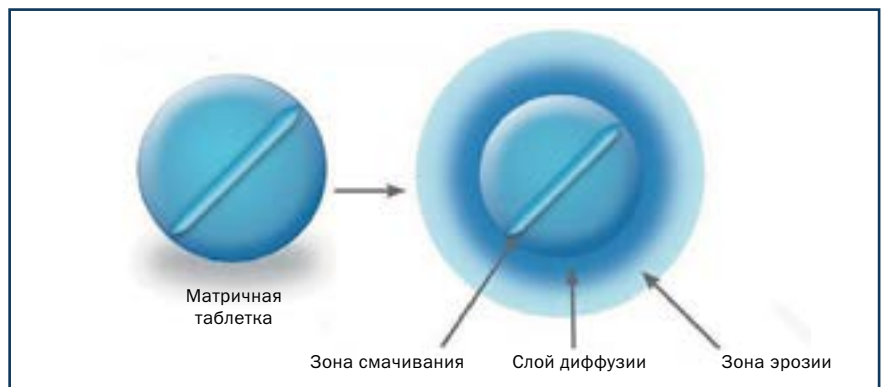


Рис. 2. Процесс высвобождения АФИ

менения молекул карбополов, усиливающие диффузионные процессы, которые определяют высвобождение АФИ (рис. 1 и 2). Таким образом, гидратированный матричный слой контролирует проникновение воды в негидратированное ядро и диффузию активного вещества через гидратированную матрицу. В отличие от линейных поли-

меров, **Carbopol®** и **Noveon®** не растворяются во время процесса высвобождения АФИ.

Рассмотрим факторы, влияющие на высвобождение активного ингредиента:

Тип полимера. Неплотно кросс-сшитый **Carbopol® 971P NF** более эффективен для контролиру-

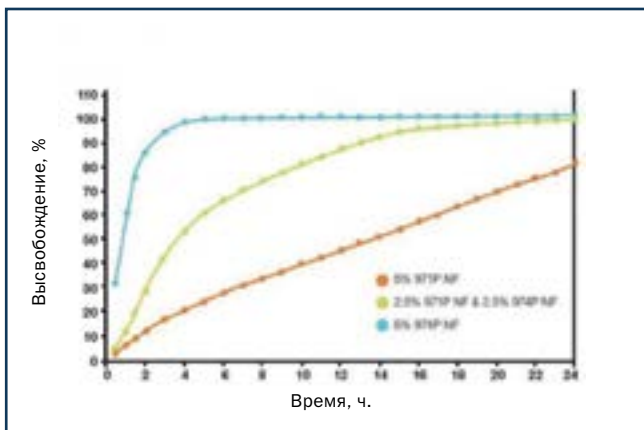


Рис. 3. Высвобождение кетопрофена в фосфатном буфере с pH 6.8 из таблеток весом 200 мг

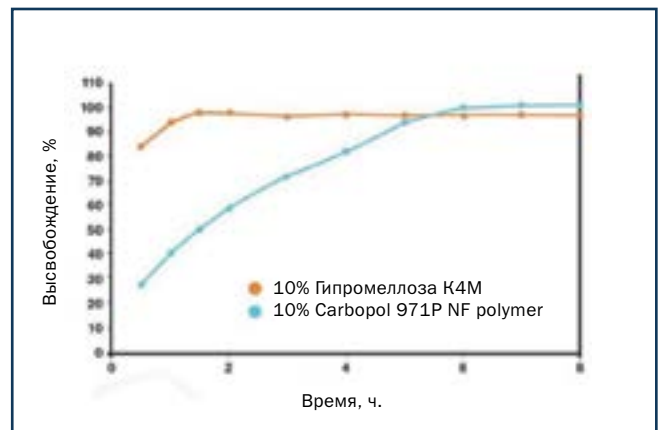


Рис. 4. Высвобождение гвайфенезина в 0.1 NCl из таблеток 100 мг

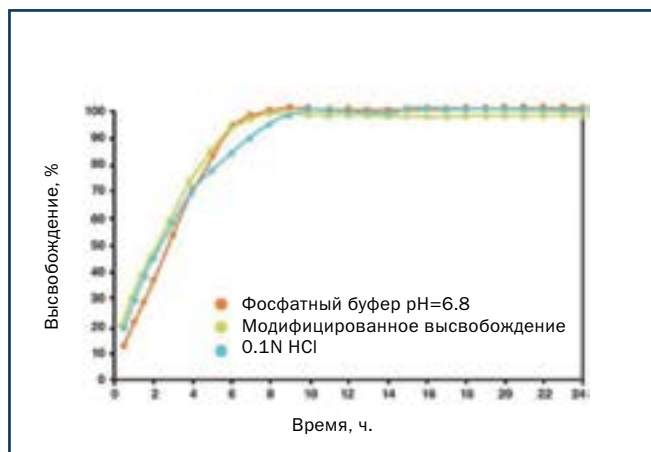


Рис. 5. Высвобождение ацетаминофена в различные среды. Таблетки 100 мг с 10% Carbopol® 971 NF polymer, влажная грануляция

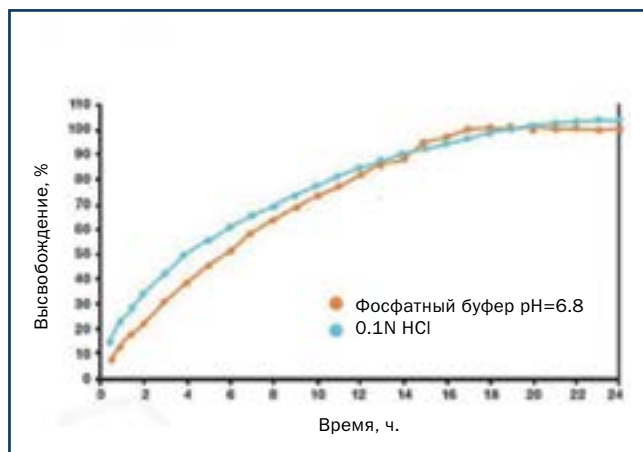


Рис. 6. Высвобождение гвайфенезина в различные среды. Таблетки 600 мг с Carbopol® 971P NF (5%) и 71G NF (7.5%)

емого высвобождения, чем плотно кросс-сшитый полимер **Carbopol® 974P NF**. Промежуточный вариант высвобождения препарата может быть получен путем совместной комбинации обоих типов полимера. На рис. 3 схематично представлены данные о высвобождении кетопрофена из монокомпонентных и комбинированных карбомерных матриц.

Уровень ввода полимера. Повышение концентрации карбомера в рецептуре приводит к замедлению и более линейному высвобождению препарата. При низкой концентрации высвобождение может быть

более эффективным по сравнению с использованием эфиров целлюлозы в качестве матрицы.

Физико-химические свойства.

Высвобождение из таблеток происходит в целом медленнее для препаратов с малорастворимыми в воде АФИ. Также высвобождение лекарственного препарата из матрицы зависит от среды растворения благодаря анионной природе полимера. Сам процесс набухания и образования гидрогеля не зависит от pH среды. Однако необходимо отметить, что pH все-таки незначительно влияет на высвобождение препарата в различных средах

(рис. 5 и 6). Таким образом, значимым параметром, влияющим на скорость высвобождения, является комбинация степени растворимости АФИ и ее зависимости от pH среды.

Особенностью профиля высвобождения препарата из матриц на карбомерах является их синергический эффект с ГПМЦ. Матрицы можно создавать как на основе только полимеров **Carbopol®**, так и в комбинации с ГПМЦ. Такие комбинированные матрицы имеют следующие преимущества: снижение общей концентрации полимеров и уменьшение себестоимости рецептуры; улучшение восприятия

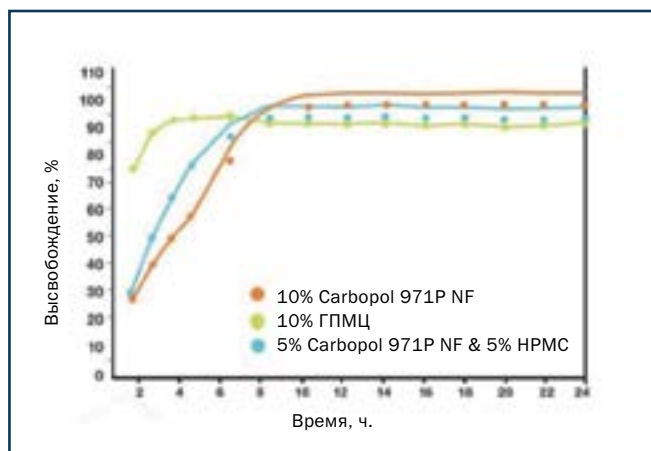


Рис. 7. Высвобождение гвайфенезина из таблеток 100 мг в буфер с pH=6.8

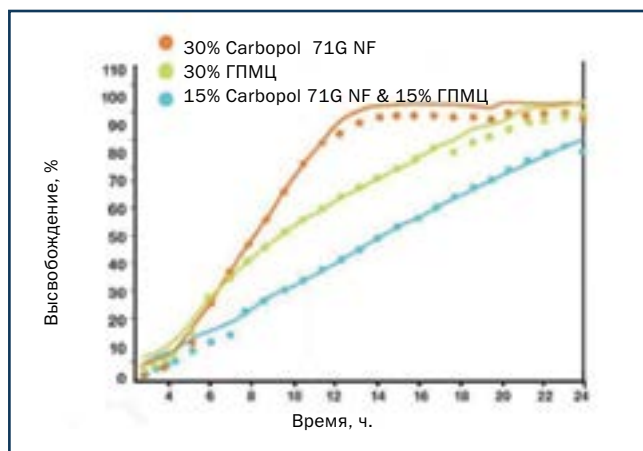


Рис. 8. Высвобождение кетопрофена в буфер с pH=6.8 из таблеток 100 мг с 30% содержанием полимера

таблетки пациентом благодаря ее меньшему размеру; равномерная скорость высвобождения АФИ; гибкость при разработке рецептуры.

Синергический эффект комбинированной матрицы можно изучить при применении с широким рядом АФИ различной растворимости. Таблетки могут быть получены как с помощью метода прямого прессования, так и влажной грануляции с низко- или среднедозуемыми АФИ. На рис. 7 и 8 представлены результаты высвобождения разных АФИ из таблеток, полученных с помощью метода влажной грануляции. В буферной среде синергическое межполимерное взаимодействие происходит за счет переплетения цепи ГПМЦ с набухшими частицами карбомеров.

Также возможно синергическое применение полимеров **Carbopol**[®] с другими ингредиентами для пролонгированного высвобождения, например ГПЦ, натрия КМЦ, натрия альгинат, ПЭО и метакриловый полимер.

Рассмотрим некоторые рекомендации по применению полимеров **Carbopol**[®] в рецептурах таблеток с пролонгированным высвобождением. В зависимости от различных параметров самого АФИ профиль высвобождения препарата может варьироваться. Для высокодозуемых АФИ обычно рекомендовано использовать высокую концентрацию полимера. Если АФИ хорошо растворим, то необходимо также повышать концентрацию полимера. Так, для водорастворимых АФИ в качестве отправной точки расчета рецептуры можно использовать 10 % концентрацию полимера в форме порошка (при влажной грануляции) и 25 % полимера в форме гранул (при прямом прессовании). Низкой концентрации полимеров вполне достаточно для рецептур с малорастворимыми АФИ.

При использовании высокорастворимых и высокодозуемых АФИ могут потребоваться иные подходы в связи с повышением уровня полимера, например, ис-

пользование комбинированной полимерной матрицы или комбинированной технологии производства (добавление полимера внутри- и экстрагранулярно, покрытие матрицы и т.д.). Малорастворимые АФИ также можно использовать в рецептуре пролонгированных таблеток на основе карбомеров. На рынок уже выпущены препараты нифедипина, лития карбоната и мезаламина.

Важна также ионная природа АФИ. Например, катионные вещества могут реагировать с полимерами **Carbopol**[®], и данное взаимодействие подразумевает ионизированную форму полимера, образующуюся в присутствии буферной среды. Одним из важных параметров является молярное соотношение АФИ к полимеру **Carbopol**[®]. Ионное взаимодействие может замедлять высвобождение активного вещества, а также обеспечивать свойства вкусомаскировки.

Ионное взаимодействие не происходит в случае, если АФИ по своей природе является катионным веществом. Примеры таких препаратов: декстрометрофан, диэтилпропион, глюкозамин, метформин, метопролол и псевдоэфедрин.

Кислотная природа полимера **Carbopol**[®] может формировать внутренний pH. Это явление является очень важным для стабильности АФИ и свойств растворимости внутри матрицы.

Биоадгезивные свойства. Полимеры **Carbopol**[®] и поликарбофил **Noveon**[®] могут обеспечивать биоадгезивные свойства и / или контролируемое высвобождение. В научной литературе доступны результаты многочисленных исследований, в которых данные полимеры использовали в качестве биоадгезивов. Полимер **Carbopol**[®] **971P NF** был включен в рецептуру сублингвальных таблеток доксициклина для обеспечения как свойств биоадгезии, так и замедленного высвобождения препарата. Рецептура сублингвальных таблеток Бупренорфина, содержащая полимер

Carbopol[®] **974P NF**, обеспечивает соответствующую силу мукоадгезии и высвобождение препарата.

Таким образом, полимеры **Carbopol**[®] и **Noveon**[®] обладают важными преимуществами при производстве пероральных твердых лекарственных форм, требующих модификации профиля высвобождения АФИ. Низкое содержание полимера в рецептуре (5 – 30 %) позволяет уменьшить размер ядра таблетки и достичь большей гибкости в модификации высвобождения. Благодаря структуре полимера можно использовать на различных технологических стадиях без опасения ухудшения их свойств.

Более подробную информацию о применении данных вспомогательных веществ можно получить у менеджеров компании IMCD Russia и IMCD Ukraine. □



Value through expertise



Контактная информация:

IMCD Russia

105318, Москва, Семеновская пл., д. 1А, тел.: +7 (495) 181–51–46
Алла Зирко,
e-mail: Alla.Zirko@imcd.ru
Михаил Демин,
e-mail: Mikhail.Demin@imcd.ru

197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 37, лит. «Щ», тел.: +7 (812) 332–92–41
Евгений Важничий,
e-mail: Evgeny.Vazhnichy@imcd.ru

IMCD Ukraine

01004, Киев, ул. Шелковичная, д. 42 / 44, тел.: +38 (044) 490–12–40
Олександр Лакоза,
e-mail: Olexander.Lakoza@imcd.ua