

Полимеры Carborol™ в качестве функциональных гелеобразователей

На территории России и некоторых стран СНГ (Армения, Беларусь, Казахстан, Киргизия, Украина) технические консультации и проведение поставок в адрес более чем 400 предприятий осуществляют сотрудники регионального подразделения IMCD – ООО «ИМСД Рус». Портфель компании насчитывает широкий спектр высокотехнологичных продуктов для различных сфер промышленности – фармацевтической, косметической, пищевой, нутрицевтической и химической. Фармацевтическое подразделение – наибольший сегмент IMCD Rus. 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 вышеперечисленными компаниями, достаточно для разработки и производства практически всех лекарственных форм. В данный перечень входят связующие, 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 применяют и в твердых формах (как в процессе прямого прессования, так и во влажной/сухой грануляции), препаратах для наружного применения, пероральных суспензиях и растворах, в том числе продуктах по уходу за полостью рта.

Carborol™, Pemulen™ и **Noveon™ Polycarbophil** представляют собой высокомолекулярные полимеры акриловой кислоты, химически кросс-сшитые с полиалкиленовыми спиртами или дивинилгликолем. Основное различие между вышеуказанными полимерами связано с типом заместителя и плотностью сшивки, а также наличием гидрофобных сомономеров. Таким образом, карбомеры делятся на 5 групп:

Carborol™ гомополимер – это полимер акриловой кислоты, кросс-сшитый с аллилсахарозой или аллилпентаэритролом.

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

Carborol™ интерполимер – это карбомергомополимер или сополимер, содержащий блок сополимера полиэтиленгликоля и сложного эфира с длинноцепочечным алкильным заместителем.

Pemulen™ полимер – это полимер акриловой кислоты, модифицированный длинноцепочечными акрилатными цепочками (C10 – C30), кросс-сшитый с аллилпентаэритролом.

Noveon™ Polycarbophil AA-1 гомополимер – это полимер акриловой кислоты, кросс-сшитый с дивинилгликолем. Благодаря тому, что карбополимеры имеют высокую молекулярную массу (около 3 – 4 млн Дальтон), они не адсорбиру-

ются и не подвергаются метаболизму. Производные карбомеров получают путем полимеризации в различных растворителях.

По внешнему виду Carborol™ представляет собой белый легкий пушистый, гигроскопичный порошок, поэтому хранить данный продукт нужно в плотно закупоренной таре. Если говорить о химической стабильности, то карбополимеры являются стабильными при нормальных условиях хранения и даже спустя 5 лет значительных изменений параметров не происходит. Сам по себе порошок нерастворим в воде вследствие его кросс-сшитой природы. Carborol™ набухает в воде и в некоторых полярных растворителях, образуя вязкие дисперсии, но для большинства типов необходима нейтрализация.

Что касается мягких форм, то в них полимеры Carborol™ выступают в роли гелеобразователя. В этом случае его используют в небольших концентрациях 0,1 – 3%. Такого количества карбопола в рецептуре вполне достаточно, чтобы образовать гель с необходимой вязкостью. Например, в наружных водно-спиртовых гелях средний уровень ввода Carborol™ составляет 0,5 – 3%. В то же время для пероральных суспензий достаточно использовать 0,1 – 1% вещества.

Рассмотрим механизм действия Carborol™ 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 геле-

образование. 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 рассмотрено, как вышеназванные параметры влияют на конечную вязкость готовой лекарственной формы.

Влияние концентрации. Высокой вязкости можно достичь при заданном pH путем повышения концентрации **Carbopol™** в системе. Это особенно эффективно при наличии заданных реологических свойств готового препарата с pH ниже 5,0 или выше 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 NF обладают высокой вязкостью. 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 иметь в виду, что максимальная вязкость достигается в нейтральной среде при 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. 1 представлен перечень часто используемых нейтрализаторов для водных систем. В случае, если в рецептуре

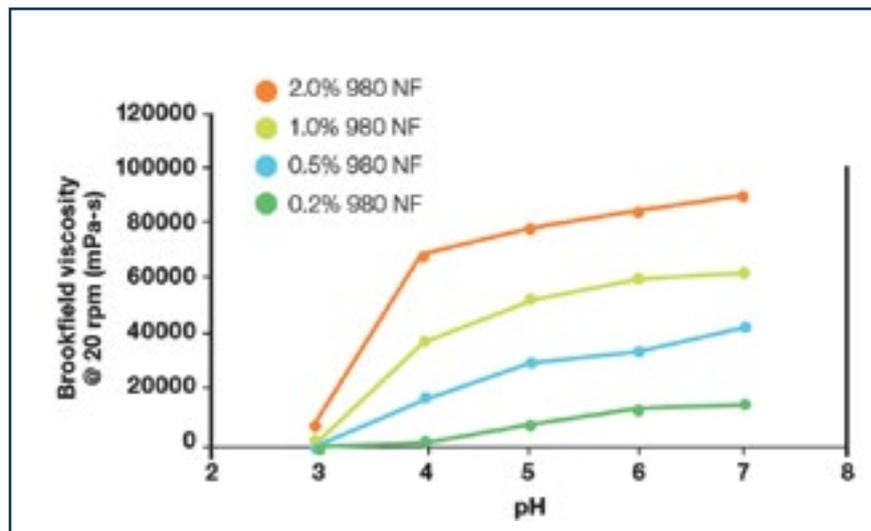


Рис. 1. Влияние типа полимера и его концентрации на вязкость

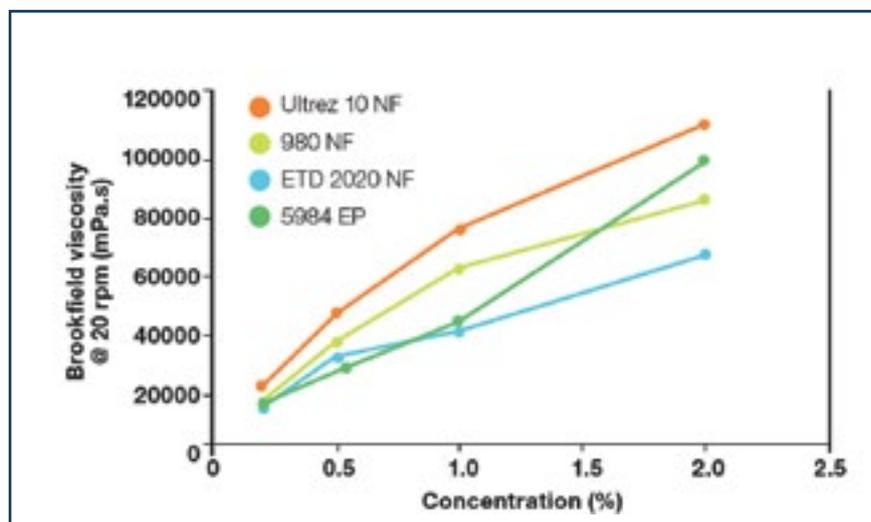


Рис. 2. Влияние pH и концентрации на вязкость Carbopol™ 980 NF

содержится спирт, то выбор нейтрализующего агента зависит от содержания спирта. В табл. 2 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 можно повысить посредством водородного связывания с гидроксильными донорами других компонентов. Среди таких доноров часто используют полиолы (глицерин, ПЭГ, ППГ), сахарные спирты (маннитол, сорбитол), неионогенные ПАВ, ПЭО.

Реология. Полимеры **Carbopol™** обладают свойством потока Эллиса. Это состояние, близкое к псевдопластичному потоку, но требует достаточного усилия сдвига, чтобы преодолеть предел текучести и перевести дисперсию в состояние потока. Гели, полученные при использовании карбопола, не обладают тиксотропией или обладают ею в незначительной степени.

Основные рекомендации по работе с полимерами Carbopol™. Для того чтобы полимер полностью гидратировался, необходимо достаточное вре-

Таблица 1.
Необходимые количества оснований для нейтрализации водных систем

Нейтрализатор/количество	Приблизительное количество на одну часть полимера (pH 6,0 – 7,0)
NaOH (18% p-p)	2,30
KOH (18% p-p)	3,30
NH ₄ OH (28% p-p)	0,70
Триэтаноламин	1,50
Трометамин	1,30
Аминометилпропанол	0,95

Таблица 2.
Типы нейтрализаторов для водно-спиртовых систем

Водно-спиртовые системы (ввод спирта до ... %)	Нейтрализатор
20 – 30	Натрия гидроксид или калия гидроксид
60	Триэтаноламин
60	Трометамин
80	Аминометилпропанол

мя для набухания, а затем перемешивания системы. Излишнее перемешивание во время диспергирования может привести к образованию пузырьков воздуха, соответственно у конечной системы вязкость будет варьироваться и рецептура станет нестабильной. Как только полимер диспергирован, встраивание воздуха может быть минимизировано путем изменения положения мешалки и уменьшения скорости перемешивания.

После этого лучше оставить дисперсию в состоянии покоя, чтобы из нее вышли пузырьки воздуха. Во избежание образования воздушных включений рекомендована умеренная скорость перемешивания. Важно иметь в виду, что высокоскоростное перемешивание системы должно быть завершено до про-

ведения нейтрализации, поэтому лучше избегать высокоскоростного перемешивания с роторно-статорным гомогенизатором. 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 нейтрализации дисперсии. В качестве таких кислот подойдут соляная и фосфорная с уровнем ввода 0,5% по массе или в зависимости от массы полимера.

Введение АФС в систему зависит от физической и химической природы самой АФС. Например, нерастворимые вещества могут быть добавлены до или после регулирования pH. В то же вре-

мя растворимые вещества могут быть растворены в воде для диспергирования полимера. Добавление некоторых растворимых ингредиентов в конечную рецептуру поможет избежать проблемы несовместимости компонентов (например, электролиты часто используют на конечном этапе приготовления дисперсии).

Таким образом, полимеры **Carbopol™** являются оптимальным решением для рецептур с заданными параметрами реологии. Помимо этого данные продукты просты в применении и при работе с ними нет необходимости в использовании уникального дорогостоящего оборудования.

Детальную информацию можно получить по указанным ниже контактам. □



Value through expertise



Контактная информация:

IMCD Rus:

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

