

# Полимеры Carbopol™ в качестве функциональных гелеобразователей

- **Vujar Musa**, технический продакт-менеджер по региону EMEA, IMCD Italy
- **Алла Зирко**, менеджер фармацевтического отдела, IMCD Rus
- **Михаил Дёмин**, к.ф.н., менеджер фармацевтического отдела, IMCD Rus

**Компания IMCD занимает лидирующие позиции в области продаж, маркетинга и дистрибуции специальных химических веществ и пищевых компонентов. Головной офис находится в Роттердаме, Нидерланды. Годовой оборот в 2016 г. составил 1,995 млрд. евро, количество сотрудников превысило 1700 профессионалов, а поставки осуществляются в адрес 32 000 производств, находящихся в более чем 40 странах. Поставляя продукцию отраслевых лидеров, специалисты IMCD используют комплексный подход и взаимодополняющий портфель, делая наибольший акцент на технической стороне вопроса и тесно взаимодействуя со специалистами производств. Такой подход позволяет дать нашим Партнерам оптимальные технические решения, основываясь на богатом опыте трансконтинентальной компании, играющей ключевую роль в регионах EMEA, азиатско-тихоокеанском и американском.**

На территории России и некоторых странах 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». В портфеле числится 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 разработок и производства практически всех лекарственных форм – в перечень входят связующие, дезинтегранты, лубриканты, суспендирующие агенты, матрицы, солюбилизаторы, пластификаторы, пленочные оболочки для немедленного и модифицированного высвобождения, гелеобразователи, эмульгенты, модификаторы реологии и другие. Среди наиболее актуальных и востребованных вспомогательных веществ для фармацевтического производства являются 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 и в твердых формах (как в прямом прессовании, так и во влажной/сухой грануляции), препаратах наружного применения,

пероральных суспензиях и растворах, в том числе продуктах по уходу за полостью рта.

**Carbopol™, Pemulen™ и Noveon™ Polycarbophil** представляют собой высокомолекулярные полимеры акриловой кислоты, химически кросс-сшитые с полиалкениловыми 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:

**Carbopol™** гомополимер – это 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™ Polycarbophil AA-1** гомополимер – это полимер акриловой кислоты, кросс-сшитый с дивинилгликолем. Благодаря тому, что карбополимеры имеют высокомолекулярный вес (порядка 3-4 млн Дальтон), эти вещества не адсорбируются и не подвергаются метаболизму. Производные карбомеров получают полимеризацией в различных растворителях (Табл. 1).

По внешнему виду Carbopol™ представляет собой белый легкий пушистый, гигроскопичный порошок. Поэтому хранить данный продукт нужно в плотно укуренной таре. Если говорить о химической стабильности, карбополимеры стабильны при нормальных условиях

хранения и даже в течение 5 лет хранения не наблюдается значительных изменений параметров. Сам по себе порошок нерастворим в воде ввиду кросс-сшитой природы. Carbopol™ набухает в воде и некоторых полярных растворителях, образуя вязкие дисперсии, но для большинства типов необходима нейтрализация.

Carbopol™				Статья Фармакопей			Применение	
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	Соразворитель	Homopolymer	AS**	Carbomer Homopolymer Type B	Carbomers	Carboxyvinyl Polymer		•
980 NF	Соразворитель	Homopolymer	APE*	Carbomer Homopolymer Type C	Carbomers	Carboxyvinyl Polymer		•
981 NF	Соразворитель	Homopolymer	APE*	Carbomer Homopolymer Type A	Carbomers	Carboxyvinyl Polymer		•
Ultrez 10 NF	Соразворитель	Interpolymer	AS**	Carbomer Interpolymer Type A				•
ETD 2020 NF	Соразворитель	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	Соразворитель	Copolymer	APE*	Carbomer Copolymer Type B				
TR-2 NF	Соразворитель	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

**Таблица 1.** Типы полимеров и их регуляторные статусы

**Carbopol™** получают на двух производственных площадках в соответствии с 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 себе 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, полимеры **Carbopol™** выступают в роли гелеобразователя. В этом случае он используется в небольших концентрациях 0,1-3%. Такого количества карбопола в рецептуре вполне достаточно, чтобы образовать гель с необходимой вязкостью. Например, в наружные водно-спиртовые гели средний уровень ввода **Carbopol™** составляет 0,5-3,0%. В то же время для пероральных суспензий достаточно использовать 0,1-1,0% вещества.

Рассмотрим механизм действия Carbopol™ в качестве гелеобразователя. При диспергировании

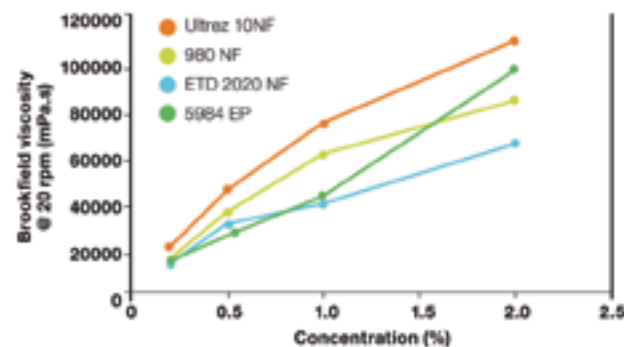


Рисунок 1. Влияние типа полимера и его концентрации на вязкость

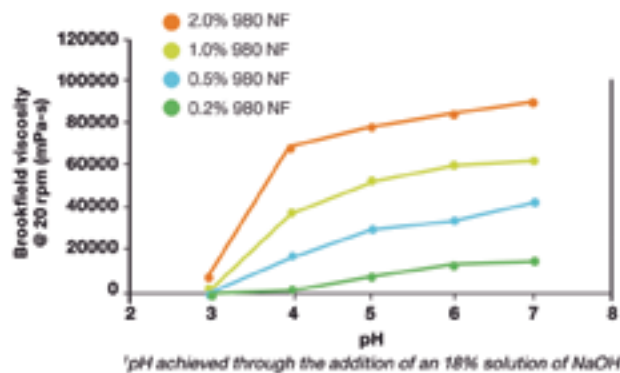


Рисунок 2. Влияние pH и концентрации на вязкость Carborol™ 980 NF

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

**Влияние концентрации.** Высокую вязкость можно получить при заданном pH, путём увеличения концентрации Carborol™ в системе. Это особенно эффективно, если имеются заданные реологические свойства готового препарата, у которого pH меньше 5 или больше 9. 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, высоко кросс-сшитые полимеры Carborol™ 980 NF, 5984 EP, 974P NF, 934P NF, 940NF и 934NF дают высокую вязкость. В свою очередь слабо кросс-сшитые полимеры Carborol™ 981 NF, 971P NF 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 при нейтральной среде pH 6-7 (Рис. 2).

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

Количество нейтрализатора	Количество на одну часть полимера (pH=6-7)
NaOH (18% раствор)	2,3
KOH (18% раствор)	3,3
NH4OH (28% раствор)	0,7
Триэтаноламин	1,5
Трометамин	1,3
Аминометилпропанол	0,95

Таблица 2. Необходимые количества оснований для нейтрализации водных систем

Содержание спирта, до...%	Нейтрализатор
20-30	Гидроксид натрия или калия
60	Триэтаноламин
60	Трометамин
80	Аминометилпропанол

Таблица 3. Типы нейтрализаторов для водно-спиртовых систем

**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.

**Реология.** Полимеры Carborol™ 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 на карбополе, не обладают тиксотропией или обладают ей в незначительной степени.

**Основные рекомендации по работе с полимерами Carborol™.** Для того чтобы полимер полностью гидратировался необходимо использовать достаточное время для набухания, а затем перемешивания системы. Излишнее перемешивание во время диспергирования может привести к образованию пузырьков воздуха, соответственно у конечной системы будет варьироваться вязкость и рецептура будет нестабильна. Как только полимер диспергирован, встраивание воздуха может быть минимизировано изменением положения мешалки и снижением скорости перемешивания.

После этого лучше оставить дисперсию в состоянии покоя, чтобы пузырьки воздуха вышли из нее. Рекомендуется умеренная скорость перемешивания во избежание образования воздушных включений. Важно иметь в виду, что высокоскоростное перемешивание системы должно быть завершено до проведения 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 проведения нейтрализации дисперсии. В качестве такой кислоты подойдет соляная и фосфорная кислоты с уровнем ввода 0,5% по массе или от веса 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 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 используются на конечном этапе приготовления дисперсии).

После приготовления дисперсии производственное оборудование нуждается в очистке. Гель может быть удален сильной струей теплой воды. Если на поверхности оборудования образовался гелевый слой, его можно удалить разбавленным раствором хлорида натрия 5% масс. Засохшие остатки геля могут быть удалены теплым (65 C°) разбавленным раствором щелочи в течение 10-30 минут, а затем струей воды под высоким давлением. В том случае, если данные методы не сработали, существуют профессиональные чистящие средства, которые помогут удалить остатки геля.

Таким образом, полимеры Carborol™ являются оптимальным решением для рецептур с заданными параметрами реологии. Помимо этого, данные продукты просты в применении и не требуют уникального дорогостоящего оборудования. Более подробную информацию о применении данных продуктов Вы сможете получить на семинаре компании IMCD Rus, который будет проводиться в мае 2017 г.



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

Ссылки:  
- <http://www.imcdgroup.com>  
- <https://lubrizol.com>  
- Pharmaceutical Bulletin #1 – «Polymers for pharmaceutical applications», Lubrizol Corp.  
- Pharmaceutical Bulletin #5 – «Neutralization procedures», Lubrizol Corp.



Фармацевтические решения, превосходящие Ваши ожидания

Мы знаем, как сделать Ваш бизнес успешным

[www.imcdgroup.com/worldwide/russia](http://www.imcdgroup.com/worldwide/russia)



Value through expertise