

Сравнительный анализ карбомерных полимеров для фармацевтической и косметической практики

Г. П. Кухтенко *A-D, Т. В. Попова A-D, Е. В. Гладух E,F, А. С. Кухтенко E,F

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

A – концепция и дизайн исследования; B – сбор данных; C – анализ и интерпретация данных; D – написание статьи; E – редактирование статьи; F – окончательное утверждение статьи

Цель работы – учитывая широкий ассортимент карбомеров, технологий их изготовления, систем растворителей для синтеза, расхождений в наименовании и нормативном регулировании, возникает необходимость в систематизации этой группы вспомогательных веществ для фармацевтической и косметической промышленности.

Материалы и методы. В качестве материалов использовали данные официальных сайтов МЗ Украины, FDA и Lubrizol; фармакопеи США (USP/NF), Европы (Ph. Eur) и Японии (JPE); научные публикации. Использовали методы информационного поиска, систематизации теоретического и практического материала.

Результаты. В результате изучения официальной нормативной документации установлено, что фармакопея США (USP/NF) содержит монографии под названием «Carbomer Copolymer», «Carbomer Interpolymer» и «Carbomer Homopolymer», которые классифицируются на типы А, В, С, для полимеров, синтезированных без использования бензола, и монографии «Carbomer 934», «Carbomer 934P», «Carbomer 940», «Carbomer 941», «Carbomer 1342» для полимеров, синтезированных с использованием бензола. Фармакопея Европы (Ph. Eur) содержит монографию «Carbomers» общего характера, требованиям которой отвечают только полимеры «Carbomer Homopolymer» по USP/NF, синтезированные без использования бензола. Фармакопея Японии (JPE) содержит монографию «Carboxyvinyl Polymer», которая включает карбомеры, синтезированные как с использованием бензола, так и без.

При использовании карбомеров в фармацевтической разработке лекарственных средств в регистрационных материалах следует предоставлять результаты дополнительных исследований о соответствии качества фармакопейным показателям.

Выводы. Фармакопейным требованиям качества по USP/NF соответствуют торговые марки карбомеров Carbopol 71G NF, Carbopol 971P NF, Carbopol 974P NF, Carbopol 980 NF, Carbopol 981 NF, Carbopol 5984 EP, Carbopol 934 NF, Carbopol 934P NF, Carbopol 940 NF, Carbopol 941 NF, Carbopol 1342 NF, Carbopol Ultrez 10 NF, Carbopol ETD 2020 NF, Pemulen TR-1 NF, PemulenTR-2 NF, NoveonAA-1 USP. Требованиям Европейской фармакопеи соответствуют лишь 6 торговых марок карбомеров: Carbopol71G NF, Carbopol 971P NF, Carbopol 974P NF, Carbopol 980 NF, Carbopol 981 NF, Carbopol 5984 EP.

Ключевые слова:

карбомеры, карбополи, карбомерный гомополимер, карбомерный интерполимер, карбомерный сополимер, карбоксисвинил полимер.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 431-436

*E-mail: galinakukh@gmail.com

Порівняльний аналіз карбомерних полімерів для фармацевтичної та косметичної практики

Г. П. Кухтенко, Т. В. Попова, Є. В. Гладух, О. С. Кухтенко

Мета роботи – враховуючи широкий асортимент карбомерів, технологій їх виготовлення, систем розчинників для їхнього синтезу, розбіжностей у найменуваннях і нормативному регулюванні, виникає необхідність у систематизації цієї групи допоміжних речовин для фармацевтичної, косметичної практики.

Матеріали та методи. Як матеріали використовували інформацію з офіційних сайтів МОЗ України, FDA та Lubrizol; фармакопеї США (USP/NF), Європи (Ph. Eur) та Японії (JPE); наукові публікації. Користувалися методами інформаційного пошуку, систематизації теоретичного та практичного матеріалу.

Результати. У результаті вивчення офіційних нормативних документів встановили: фармакопея США (USP/NF) містить монографії під назвою «Carbomer Copolymer», «Carbomer Interpolymer» та «Carbomer Homopolymer», які класифікуються на типи А, В, С, для полімерів, що синтезовані без використання бензену, та монографії «Carbomer 934», «Carbomer 934P», «Carbomer 940», «Carbomer 941», «Carbomer 1342» для полімерів, синтезованих із використанням бензену. Фармакопея Європи (Ph. Eur) містить монографію «Carbomers» загального характеру, вимогам якої відповідають тільки полімери «Carbomer Homopolymer» за USP/NF, що синтезовані без використання бензену. Фармакопея Японії (JPE) містить монографію «Carboxyvinyl Polymer», яка включає карбомери, що синтезовані і з використанням бензену, і без такого.

У разі використання карбомерів у фармацевтичній розробці лікарських засобів у реєстраційних матеріалах слід надавати результати додаткових досліджень відповідності якості фармакопейним показникам.

Висновки. Фармакопейним вимогам якості за USP/NF відповідають торгові марки карбомерів Carbopol 71G NF, Carbopol 971P NF, Carbopol 974P NF, Carbopol 980 NF, Carbopol 981 NF, Carbopol5984 EP, Carbopol 934 NF, Carbopol 934P NF, Carbopol 940 NF, Carbopol 941 NF, Carbopol 1342 NF, Carbopol Ultrez 10 NF, Carbopol ETD 2020 NF, Pemulen TR-1 NF, PemulenTR-2 NF, NoveonAA-1 USP. Вимогам Європейської фармакопеї відповідають лише 6 торгових марок карбомерів: Carbopol 71G NF, Carbopol 971P NF, Carbopol 974P NF, Carbopol 980 NF, Carbopol 981 NF, Carbopol 5984 EP.

Ключові слова:

карбомери, карбополи, карбомерний гомополимер, карбомерний интерполимер, карбомерний сополимер, карбоксисвиніл полімер.

Запорожський медичний журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 431-436

Key words:

carbomers, carbopols, carbomer homopolymer, carbomer interpolymer, carbomer copolymer, carboxyvinyl polymer.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (3), 431-436

Comparative analysis of carbomer polymers for pharmaceutical and cosmetic practice

H. P. Kukhtenko, T. V. Popova, Ie. V. Gladukh, O. S. Kukhtenko

The aim. Given the wide range of carbomers, their manufacturing technologies, solvent systems for their synthesis, differences in name and regulation, there is a need to systematize this group of excipients for the pharmaceutical and cosmetic industries. When using carbomers in the pharmaceutical development of medicines, the results of additional studies on the compliance of quality with pharmacopoeial indicators should be provided in registration materials.

Materials and methods. As materials used were data from the official websites of the Ministry of Health of Ukraine, the FDA and Lubrizol; Pharmacopoeias of the United States (USP/NF), Europe (Ph. Eur) and Japan (JPE); scientific publications. Methods of information retrieval, systematization of theoretical and practical material were used.

Results. As a result of studying the official regulatory documents it has been found that the US Pharmacopoeia (USP/NF) contains monographs called "Carbomer Copolymer", "Carbomer Interpolymer" and "Carbomer Homopolymer", which are classified into types A, B, C for polymers synthesized without the use of benzene, and monographs "Carbomer 934", "Carbomer 934P", "Carbomer 940", "Carbomer 941", "Carbomer 1342" – for polymers synthesized using benzene. The Pharmacopoeia of Europe (Ph. Eur) contains a monograph "Carbomers" of a general nature, the requirements of which are met only in "Carbomer Homopolymer" polymers synthesized without the use of benzene by USP/NF. The Japan Pharmacopoeia (JPE) contains the monograph "Carboxyvinyl Polymer", which includes carbomers synthesized both with and without benzene.

Conclusions. The USP/NF pharmacopoeial quality requirements are met in the trademarks of carbomers: Carbopol 71G NF, Carbopol 971P NF, Carbopol 974P NF, Carbopol 980 NF, Carbopol 981 NF, Carbopol 5984 EP, Carbopol 934 NF, Carbopol 934P NF, Carbopol 940 NF, Carbopol 941 NF, Carbopol 1342 NF, Carbopol Ultrez 10 NF, Carbopol ETD 2020 NF, Pemulen TR-1 NF, Pemulen TR-2 NF, Noveon AA-1 USP. Only 6 brands of carbomers meet the requirements of the European Pharmacopoeia: Carbopol 71G NF, Carbopol 971P NF, Carbopol 974P NF, Carbopol 980 NF, Carbopol 981 NF, Carbopol 5984 EP.

По состоянию на июль 2019 г., согласно данным Государственного реестра лекарственных средств и Нормативно-директивным документам МЗ Украины, на фармацевтическом рынке Украины насчитывается около 100 наименований лекарственных препаратов, которые изготавливают в форме геля [14,15]. Эти препараты представлены различными фармакотерапевтическими группами, лидеры среди которых – средства, применяемые местно при суставной и мышечной боли, нестероидные противовоспалительные средства для местного применения (АТХ М02А), ангиопротекторы (АТХ С05), противогрибковые препараты для местного применения (D01А), местные средства для лечения акне (D10А), противоотечные и другие препараты для местного применения при заболеваниях полости носа (R01А) [4,14].

Из общего количества лекарственных средств в форме геля более 80 % наименований производят на карбомерных носителях различной модификации (карбопол). В остальных зарегистрированных гелевых лекарственных препаратах используют производные целлюлозы: гидроксиэтилцеллюлоза (препараты «Катаджел с лидокаином», «Жолисан», «Хитозан-Гента»), оксиэтилцеллюлоза («Галазолин»), гипромеллоза («Виброцил», «Диклак гель», «Финалгель»), их сочетание – гидроксиэтилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу («Олфен гель»), комбинации полоксамера с карбомером («Эффезел», «Белакне», «Долгит гель», «Пантестин-Дарница»). Среди гелеобразователей природного (микробиологического) происхождения используют кантановую камедь («Контрактубекс»), для создания липофильных гелевых композиций (олеогелей) – кремния диоксид коллоидный («Простин Е2») [14–16].

Широкому применению именно карбомеров при создании новых фармацевтических композиций способствует ряд их преимуществ по сравнению с другими гелеобразователями: они обеспечивают высокие показатели вязкости дисперсных систем при низких значениях концентрации, устойчивость при изменении

температур, стабильный уровень вязкости при широком диапазоне значений рН, высокую микробиологическую и коллоидную стабильность и др. [5] Производителем карбомеров мирового масштаба является корпорация «Lubrizol» (США), которая обеспечивает потребности всех отраслей промышленности.

Цель работы

Учитывая широкий ассортимент карбомеров, технологий их изготовления, расхождений в наименовании и нормативном регулировании, возникает необходимость в обобщении накопленных сведений относительно этих веществ для фармацевтической и косметической промышленности.

В качестве материалов использовали данные Государственного реестра лекарственных средств Украины, Нормативно-директивных документов МЗ Украины, Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration, Inactive Ingredient Guide), «Lubrizol», а также фармакопеи США (USP/NF), Европы (Ph. Eur) и Японии (JPE), научные публикации. При подготовке материала использовали методы информационного поиска, систематизации теоретического и практического материала, сравнительного и описательного обобщения.

Карбомеры (Carbomers) – группа синтетических высокомолекулярных полимеров акриловой кислоты, сшитых аллиловым эфиром сахарозы или пентаэритритолом. Карбомеры разделяют на 5 групп, основные отличия между полимерами связаны с типом заместителя и плотностью сшивки, а также с наличием гидрофобных сомономеров [9,10]:

– Carbopol™ homopolymers – полимер акриловой кислоты, кросс-сшитый с аллилсахарозой или аллилпентаэритритолом.

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

Таблица 1. Типы полимеров и их нормативный статус (Global Regulatory Status)

| Торговое название | Растворитель | Фармакопейное название | | | Орально/Наружно | Вязкость, Па · с (0,5 % при pH 7,5) |
|-------------------------------|----------------------------------|---|-------------------|----------------------|-----------------|-------------------------------------|
| | | США / Национальный Формуляр (USP/NF) | Европа (Ph. Eur.) | Япония (JPE) | | |
| Carbopol™ Polymers | | | | | | |
| 71G NF | Этилацетат | Carbomer Homopolymer Type A, предыдущее USP/NF название Carbomer 941 | Carbomers | Carboxyvinyl Polymer | +/+ | 4,000–11,000 |
| 971P NF | Этилацетат | Carbomer Homopolymer Type A, предыдущее USP/NF название Carbomer 941 | Carbomers | Carboxyvinyl Polymer | +/+ | 4,000–11,000 |
| 974P NF | Этилацетат | Carbomer Homopolymer Type B, предыдущее USP/NF название Carbomer 934P | Carbomers | Carboxyvinyl Polymer | +/+ | 29,400–39,400 |
| 980 NF | Смесь растворителей ¹ | Carbomer Homopolymer Type C, предыдущее USP/NF название Carbomer 940 | Carbomers | Carboxyvinyl Polymer | -/+ | 40,000–60,000 |
| 981 NF | Смесь растворителей ¹ | Carbomer Homopolymer Type A, предыдущее USP/NF название Carbomer 941 | Carbomers | Carboxyvinyl Polymer | -/+ | 4,000–10,000 |
| 5984 EP | Смесь растворителей ¹ | Carbomer Homopolymer Type B, предыдущее USP/NF название Carbomer 934 | Carbomers | Carboxyvinyl Polymer | -/+ | 30,500–39,400 |
| Carbopol™ Polymers | | | | | | |
| 934 NF | Бензол | Carbomer 934 | – | Carboxyvinyl Polymer | -/+ | 30,500–39,400 |
| 934P NF | Бензол | Carbomer 934P | – | Carboxyvinyl Polymer | +/+ | 29,400–39,400 |
| 940 NF | Бензол | Carbomer 940 | – | Carboxyvinyl Polymer | -/+ | 40,000–60,000 |
| 941 NF | Бензол | Carbomer 941 | – | Carboxyvinyl Polymer | -/+ | 4,000–10,000 |
| 1342 NF | Бензол | Carbomer 1342 | – | – | -/+ | 9,500–26,500 ² |
| Pemulen™ Polymers | | | | | | |
| TR-1 NF | Смесь растворителей ¹ | Carbomer Copolymer Type B | – | – | -/+ | 10,000–26,500 ² |
| TR-2 NF | Смесь растворителей ¹ | Carbomer Copolymer Type A | – | -/+ | – | 4,500–13,500 ² |
| Carbopol™ Polymers | | | | | | |
| ETD2020NF | Смесь растворителей ¹ | Carbomer Interpolymer Type B | – | – | -/+ | 47,000–77,000 ² |
| Ultrez 10 NF | Смесь растворителей ¹ | Carbomer Interpolymer Type A | – | – | -/+ | 45,000–65,000 |
| Noveon™ Polycarbophils | | | | | | |
| AA-1 USP | Этилацетат | Polycarbophil | – | – | -/+ | – |

¹: систему растворителей получают с использованием циклогексана и этилацетата. ²: 1,0 % дисперсия карбомера.

– Carbopol™ interpolymers – карбомергомополимер или сополимер, содержащий блок сополимера полиэтиленгликоля и эфира с длинноцепочечным алкильным заместителем.

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

– Noveon™ polycarbophil – полимер акриловой кислоты, кросс-сшитый с дивинилгликолем.

Ассортиментный ряд карбомеров Carbopol™ насчитывает более 40 наименований, которые используются и в фармацевтической, и в косметической промышленности, а также при изготовлении бытовых средств. На некоторые полимеры существуют монографии в фармакопеях США (USP/NF), Европы (Ph. Eur.) и Японии (JPE). Следует отметить, что фирма-производитель карбомеров «Lubrizon» рекомендует использовать для фармацевтической отрасли карбомеры, на которые имеются фармакопейные монографии [1,6,7,9]. Перечень фармацевтических полимеров, их нормативный статус и краткая характеристика приведены в *таблице 1*.

Все полимеры, соответствующие требованиям монографий фармакопей, производят в соответствии со стандартами GMP, они доступны в широком ассортименте различных функциональных сортов, пригодных для приготовления разнообразных лекарственных форм. Впервые карбомеры описаны в 1955 г., со вре-

менем в технологию получения полимеров внесены многочисленные усовершенствования, удовлетворяющие потребности в рецептуре и улучшающие технологический процесс изготовления продуктов. Например, система растворителей, которая используется для синтеза фармацевтических и косметических полимеров, эволюционировала. В частности, «традиционные» полимеры синтезируют в бензоле, а более чистые в токсическом плане полимеры синтезируют или в этилацетате, или в смеси растворителей этилацетата и циклогексана [12]. Кроме того, полимеры Carbopol™ ETD и Carbopol™ Ultrez обеспечивают большую универсальность при использовании в технологии приготовления гелей благодаря улучшенной легкости диспергирования (ETD – Easier to Disperse).

В связи с нормативными ограничениями на использование бензола в фармацевтических препаратах корпорация «Lubrizon» рекомендует использовать полимеры, полимеризованные или в этилацетате, или в смеси растворителей этилацетата и циклогексана [12]. Карбомеры с индексом «Р» могут быть использованы при изготовлении лекарств, предназначенных для внутреннего применения и аппликаций на слизистые оболочки.

Разногласия между названиями фармацевтических полимеров в фармакопеях США (USP/NF), Европы (Ph. Eur.) и Японии (JPE) и их торговыми названиями – источник несоответствий, так как обозначение NF Carbomer исторически относится к более чем одному

Таблица 2. Ассортимент лекарственных средств в форме геля, изготовленных с использованием карбомеров

| Заявленное название полимера в составе лекарственного средства | Название лекарственного средства, изготовленного в форме геля (страна-производитель) |
|--|---|
| Карбомер | Белакне (Хорватия), Биофриз (США), Валусал (Эстония), Гепатромбин (Сербия), Ламизил дерма гель, Фенистил гель (Швейцария), Мирвасо (Франция), Наклофен (Словения), Троксевазин (Болгария), Метронидазол дента (Армения), Фузидерм (Иордания), Дип Рилиф (Великобритания), Фунготербин (РФ), Диклак липогель, Кетонал, Ревмагель, Траумель С, Тромбоцид (ФРГ), Напроксен, Ультрафастин, Флуцинар (Польша), Кетопрофен-Кредофарм, Кеторол гель, Кетум гель (Индия), Фастум гель (Италия), Эдермик, Форт гель, Эсфатил, Метровиолдента, Гель гепариновый, Дентагель, Лиогель 1000, Веногепанол, Диклофен гель, Индовенол, Пантевенол, Альгозан, Диклофенак, Прожестин, Троксерутин, Фастофен, Гепарин-Дарница, Бифонал-Здоровье, Грипоцитрон Ринис-Здоровье, Диклофенак-Здоровье, Камидент-Здоровье, Кетогель-Здоровье, Лиотромб 1000 – Здоровье (Украина) |
| Карбомер 934 | Троксевенол (Украина), Флаמידез гель (Индия) |
| Карбомер 934P | Диклосан, Диофлан (Украина), Метродент (Индия) |
| Карбомер 940 | Диклофенак натрия (Украина), Лиотон-100 гель (Италия), Неофен белупо плюс (Хорватия), Метрогил, Нимид, Фаниганфаст, Кандид, Метрогил вагинальный гель (Индия) |
| Карбомер 974P | Экзифин (Индия), Офтагель (ФРГ), Офтагель Уно (Франция), Ламикон-Дермгель (Украина) |
| Карбомер 980 | Артрокол (Румыния), Веред амакс (ФРГ), Эстрогель, Прожестожель (Франция), Сиккапос (Италия), Нимедар-Дарница, Ремисид-Дарница, Троксерутин-Дарница, Фитобене, Диклофенак-Виола (Украина) |
| Карбомер ultrez 21 полимер | Ноби гель (Украина) |
| Карбомерный интреполимер | Азогель (Украина) |
| Карбомерный гомополимер тип С | Диклоран плюс, Метрогилдента (Индия) |

продукту Carborol™, между которыми есть химическое сходство (например, Carbomer 940, применяемый к полимеру Carborol™ 940 NF и полимеру Carborol™ 980 NF). Чтобы свести к минимуму эти несоответствия, разработаны монографии для разделения карбомеров, которые производятся без использования бензола. В апреле 2002 г. монография «Carbomer Copolymer» и «Carbomer Interpolymer» вошли в USP 25-NF 20. Впоследствии (1 января 2006 г.) монография «Carbomer Homopolymer» вступила в силу в USP 29-NF 24 с опозданием на дату реализации с 1 января 2011 года. Каждая из этих монографий и последующие монографии USP 32-NF 27 (2009 г.), USP 36-NF 31 (2013 г.) включают 3 категории карбомеров (типы А, В и С), которые отличаются только диапазоном вязкости [1,5,10,11].

Монография «Carbomer Copolymer» в USP/NF представлена торговыми продуктами Remulen™ TR-1 NF и Remulen™ TR-2 NF; монография «Carbomer Interpolymer» – полимерами Carborol™ Ultrez 10 NF и Carborol™ ETD 2020 NF; монография «Polycarbophil» – полимером Noveon™ AA-1 USP. Наиболее многочисленна монография «Carbomer Homopolymer», которая регламентирует параметры качества полимеров Carborol 71G NF Polymer, Carborol 971P NF Polymer, Carborol 981 NF Polymer, Carborol 974 NF Polymer, Carborol 5984 EP Polymer, Carborol 980 NF Polymer [13].

В отличие от Национального формуляра Фармакопеи США (USP/NF) Европейская фармакопея не классифицирует полимеры, монография «Carbomers» носит общий характер и регламентирует качество полимеров, изготовленных без использования бензола [2]. В списке японских фармацевтических вспомогательных веществ (JPE) гомополимеры Carborol™ обозначены как карбоксивиниловые полимеры.

Европейская фармакопея в монографии на карбомеры регламентирует наличие свободной акриловой кислоты (не более 0,25 %, жидкостная хроматография), бензола (не более 2 ppm млн⁻¹, газовая хроматография), тяжелых металлов (не более 20 ppm млн⁻¹), сульфатной золы (не более 4 % в 1 г навески), а также потерю в массе при высушивании (не должна превышать 3 % из 1 г навески) [2].

Из-за широкого перечня торговых продуктов Carborol™ перед специалистами часто возникает вопрос, какие именно карбомеры можно использовать при разработке новых лекарственных средств, если руководствоваться Европейской фармакопеей. Ответ на этот вопрос можно найти на официальном сайте корпорации «Lubrizol»: требованиям Ph. Eur. 8 соответствуют полимеры «Carbomer Homopolymer», то есть торговые марки Carborol 71G NF Polymer, Carborol 971P NF Polymer, Carborol 981 NF Polymer, Carborol 974 NF Polymer, Carborol 5984 EP Polymer, Carborol 980 NF Polymer [7].

Анализ компонентного состава гелевых лекарственных средств, зарегистрированных в Украине, свидетельствует, что большинство производителей указывают в составе фармацевтического препарата общее название «карбомер» без уточнения типа карбомерного полимера (табл. 2). Сложившуюся ситуацию можно рассмотреть через призму приказа № 339 от 19.06.2007 г. «Об утверждении Перечня названий вспомогательных веществ и красителей, входящих в состав лекарственных средств», который сформирован на основе вспомогательных веществ, описанных в Государственной Фармакопее Украины, Европейской и ведущих фармакопей мира, а также входящих в Руководство по вспомогательным веществам Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (US Food and Drug Administration, Inactive Ingredient Guide) [3]. В ходе экспертизы регистрационных материалов на лекарственные средства и изменений к ним, представленных заявителем при выписке регистрационных удостоверений на лекарственные средства, руководствуются требованиями настоящего приказа [15].

В приказе № 339 приведено название «карбомер» со ссылкой на фармакопеи Ph. Eur., USP/NF, Ph. Br. и FDA IIG, а также «карбомерный гомополимер», «карбомерный интерполимер» и «карбомерный сополимер» со ссылкой на USP/NF [15]. Ввиду давности приказа (2007 г.) и накопления новых сведений о различных функциональных модификациях карбомеров целесообразно более информативно указывать в составе лекарственного средства название в соответствии с тре-

бованиями USP/NF, а именно «карбомерный гомополимер», «карбомерный интерполимер» или «карбомерный сополимер» с указанием типа А, В или С для полимеров без использования бензола в качестве растворителя полимеризации, или «Carbomer 934», «Carbomer 934», «Carbomer 940», «Carbomer 941», «Carbomer 1342» для полимеров, полученных с использованием бензола. Данные *таблицы 2*, свидетельствует об отличии названий карбомеров от современных нормативных требований [14,15].

Учитывая отсутствие монографии на карбомеры в ГФУ 2.0, при оформлении регистрационного досье на лекарственное средство ссылаются на ведущие фармакопей мира. Согласно Европейской фармакопее (Ph. Eur.), в составе лекарственного средства может быть приведено общее название «карбомер», но следует понимать, что требованиям этой монографии соответствуют 6 торговых марок полимеров: Carbopol™ 71G NF, Carbopol™ 971P NF, Carbopol™ 981 NF, Carbopol™ 974P NF, Carbopol™ 5984 EP, Carbopol™ 980 NF.

Согласно Фармакопее США, в состав лекарственного средства для полимеров, полученных без использования бензола, необходимо приводить такие названия: «карбомерный гомополимер тип А», «карбомерный гомополимер тип В», «карбомерный гомополимер тип С», «карбомерный интерполимер тип А», «карбомерный интерполимер тип В», «карбомерный сополимер тип А», «карбомерный сополимер тип В», а для полимеров, полимеризованных в бензоле, – «карбомер 934», «карбомер 934», «карбомер 940», «карбомер 941», «карбомер 1342». Под названием «карбомерный гомополимер тип А» используют торговые продукты Carbopol™ 71G NF, Carbopol™ 971P NF, Carbopol™ 981 NF; «карбомерный гомополимер тип В» – Carbopol™ 974P NF, Carbopol™ 5984 EP; «карбомерный гомополимер тип С» – Carbopol™ 980 NF; «карбомерный интерполимер тип А» – Carbopol™ Ultrez 10 NF; «карбомерный интерполимер тип В» – Carbopol™ ETD 2020 NF; «карбомерный сополимер тип А» – Remulen™ TR-1 NF; «карбомерный сополимер тип В» – Remulen™ TR-2 NF [13].

Ассортиментный ряд карбомеров на рынке исчисляется не только фармацевтическими карбомерами, на которые разработаны фармакопейные монографии. Корпорация «Lubrizol» представляет линейку карбомеров косметического назначения по уходу за кожей и волосами, ассортимент полимеров приведен в *таблице 3* [6]. Компания рекомендует использовать фармацевтические карбомеры для технологии изготовления косметических средств. В случае использования нефармацевтических карбомеров при фармацевтической разработке лекарственных средств в регистрационных материалах следует предоставлять результаты дополнительных исследований о соответствии качества фармакопейным показателям.

В портфеле компании «Lubrizol» есть и полимеры, предназначенные для разработки бытовых средств: Carbopol® 674 polymer, Carbopol® 676 polymer, Carbopol® 690 polymer, Carbopol® 691 polymer, Carbopol® Aqua 30 polymer, Carbopol® Aqua CC polymer, Carbopol® ETD 2623 polymer, Carbopol® ETD 2691 polymer, Carbopol® EZ-2 polymer, Carbopol® EZ-3 polymer, Carbopol® EZ-4 polymer, Carbopol® EZ-5 polymer [8].

Таблица 3. Торговое название и INCI-название нефармацевтических полимеров

| Торговое название | INCI-название |
|--------------------------------|--|
| Carbopol® 1382 polymer | Acrylates/C ₁₀₋₃₀ Alkyl Acrylate Crosspolymer |
| Carbopol® 2984 polymer | Carbomer |
| Carbopol® Aqua SF-1 OS polymer | AcrylatesCopolymer |
| Carbopol® Aqua SF-1 polymer | AcrylatesCopolymer |
| Carbopol® Aqua SF-2 polymer | Acrylates Crosspolymer-4 |
| Carbopol® Aqua SF-3 polymer | AcrylatesCopolymer |
| Carbopol® Clearpolymer | Carbomer |
| Carbopol® ETD 2050 polymer | Carbomer |
| Carbopol® SC-200 polymer | Acrylates/C ₁₀₋₃₀ Alkyl Acrylate Crosspolymer |
| Carbopol® SC-500 polymer | Acrylates/C ₁₀₋₃₀ Alkyl Acrylate Crosspolymer |
| Carbopol® Silk 100 polymer | Carbomer |
| Carbopol® SMART 1000 polymer | Acrylates / Beheneth-25 Methacrylate / HEMA Crosspolymer |
| Carbopol® SMART 2000 polymer | Acrylates / Beheneth-25 Methacrylate / HEMA Crosspolymer-2 |
| Carbopol® SMART 3000 polymer | Acrylates / Beheneth-25 Methacrylate / HEMA Crosspolymer-2 |
| Carbopol® Style 2.0 | Carbomer |
| Carbopol® Ultrez 20 polymer | Acrylates/C ₁₀₋₃₀ Alkyl Acrylate Crosspolymer |
| Carbopol® Ultrez 21 polymer | Acrylates/C ₁₀₋₃₀ Alkyl Acrylate Crosspolymer |
| Carbopol® Ultrez 30 polymer | Carbomer |

Выводы

1. Проанализировали нормативное регулирование карбомерных полимеров фармакопеями США, Европы, Японии и Украины. Определена разница в структуре фармакопейных монографий на карбомеры, в фармакопейных и торговых названиях карбомеров.

2. Проанализирован компонентный состав лекарственных препаратов в форме геля и установлены некоторые несоответствия в названиях карбомерных полимеров с нормативными.

3. Отмечено несовершенное нормативное регулирование использования карбомеров в фармацевтической практике соответствующими регуляторными органами Украины, а также недостаток информированности специалистов фармации об использовании фармацевтических карбомеров при фармацевтической разработке лекарственных средств в форме геля.

Перспективы дальнейших исследований. Планируется разработка оригинального лекарственного средства в форме геля для лечения инсектной аллергии с использованием гелеобразующего вещества одного из фармацевтических карбомеров.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 04.11.2019

Після доопрацювання / Revised: 25.11.2019

Прийнято до друку / Accepted: 29.11.2019

Сведения об авторах:

Кухтенко Г. П., канд. фарм. наук, доцент
каф. технологий фармацевтических препаратов,
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков,
Украина.

ORCID ID: [0000-0002-7914-8053](https://orcid.org/0000-0002-7914-8053)

Попова Т. В., аспирант каф. технологий фармацевтических
препаратов, Национальный фармацевтический университет,
г. Харьков, Украина.

ORCID ID: [0000-0003-2334-903X](https://orcid.org/0000-0003-2334-903X)

Гладух Е. В., д-р фарм. наук, професор каф. технологій фармацевтичних препаратів, Національний фармацевтичний університет, г. Харків, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-5739-9257](https://orcid.org/0000-0002-5739-9257)

Кухтенко А. С., канд. фарм. наук, доцент каф. технологій фармацевтичних препаратів, Національний фармацевтичний університет, г. Харків, Україна.
ORCID ID: [0000-0003-4908-6717](https://orcid.org/0000-0003-4908-6717)

Відомості про авторів:

Кухтенко Г. П., канд. фарм. наук, доцент каф. технологій фармацевтичних препаратів, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Попова Т. В., аспірант каф. технологій фармацевтичних препаратів, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Гладух Е. В., д-р фарм. наук, професор каф. технологій фармацевтичних препаратів, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Кухтенко О. С., канд. фарм. наук, доцент каф. технологій фармацевтичних препаратів, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Information about authors:

Kukhtenko H. P., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Popova T. V., Postgraduate Student of the Department of Pharmaceutical Technology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Gladukh Ie. V., PhD, DSc, Professor of the Department of Pharmaceutical Technology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Kukhtenko O. S., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Список литературы

- [1] Lubrizol. *Compendial Specifications. Applicable to Pharmaceutical Polymers*. Lubrizol Advanced Materials, Inc. 2013. URL : <https://docplayer.net/89257600-Compendial-specifications.html>
- [2] Carbomers. *European Pharmacopoeia*. 8th ed. / Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM). Council of Europe. Strasbourg, 2013. Vol. 2. P. 1766-1768.
- [3] Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products. U.S. Food and Drug Administration. URL : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>
- [4] Formulating Semisolid Products. *Pharmaceutical Bulletin*. 2011. Issue 21. P. 1-7.
- [5] Handbook of Pharmaceutical Excipients. 8th ed. / eds. P. J. Sheskey, W. G. Cook, C. G. Cable. London : American Pharmacists Association, Pharmaceutical Press, 2017. 1216 p.
- [6] Product Finder. 28 product found. Lubrizol Beauty & Personal Care. URL : <https://www.lubrizol.com/Personal-Care/Products/Product-Finder>
- [7] Global Regulatory Status. Lubrizol Pharmaceuticals. URL : <https://www.lubrizol.com/Health/Pharmaceuticals/Regulatory/Global-Regulatory-Status>
- [8] Carbopol® Polymers. Lubrizol. URL : <https://www.lubrizol.com/Home-Care/Products/Carbopol-Polymers>
- [9] Pharmaceutical Excipients Guide. Lubrizol LifeSciences. Lubrizol Advanced Materials, Inc. July, 2017.
- [10] Pharmaceutical Polymers Typical Properties and Specifications. Lubrizol Advanced Materials, Inc. October, 2013.
- [11] Polymers for Pharmaceutical Application. *Pharmaceutical Bulletin*. 2011. Issue 1. P. 1-9.
- [12] Toxicology Studies and Regulatory Information *Pharmaceutical Bulletin*. 2011. Issue 2. P. 1-17.
- [13] USP 32 NF 27 : United States pharmacopoeia [and] national formulary. Supplement 1. United States Pharmacopoeial Convention. 2009. URL : <https://www.uspnf.com/official-text/proposal-statuscommentary/usp-32-nf-27>
- [14] Державний реєстр лікарських засобів України. URL : <http://www.drz.com.ua>
- [15] Про затвердження переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські засоби) реєструються в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленнями лікувально-профілактичних закладів : наказ МОЗ України від 15.01.2003 № 8. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0069-03>

- [16] Гладух Е. В., Грубник И. М., Кухтенко Г. П. Влияние солюбилизатора ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло на структурно-механические свойства гелей карбопола. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10. № 3. С. 288-295. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.3.113552>

References

- [1] (2013). *Lubrizol. Compendial Specifications. Applicable to Pharmaceutical Polymers*. Lubrizol Advanced Materials, Inc. <https://docplayer.net/89257600-Compendial-specifications.html>
- [2] Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM). (2013). Carbomers. *European Pharmacopoeia* (8th ed., Vol. 2, pp. 1766-1768). Council of Europe.
- [3] Center for Drug Evaluation and Research, Office of Pharmaceutical Quality & Office of Policy for Pharmaceutical Quality. (2020, January 30). Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>
- [4] Lubrizol. (2011, May 31). Formulating Semisolid Products. *Pharmaceutical Bulletin*, (21), 1-7.
- [5] Sheskey, P. J., Cook, W. G., & Cable, C. G. (Eds.). (2017). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (8th ed.). American Pharmacists Association, Pharmaceutical Press.
- [6] Lubrizol. (n.d.). Product Finder. 28 product found. Lubrizol Beauty & Personal Care. <https://www.lubrizol.com/Personal-Care/Products/Product-Finder>
- [7] Lubrizol. (n.d.). Global Regulatory Status. Lubrizol Pharmaceuticals. <https://www.lubrizol.com/Health/Pharmaceuticals/Regulatory/Global-Regulatory-Status>
- [8] Lubrizol. (n.d.). Carbopol® Polymers. Lubrizol. <https://www.lubrizol.com/Home-Care/Products/Carbopol-Polymers>
- [9] Lubrizol LifeSciences. (2017, July). Pharmaceutical Excipients Guide. Lubrizol LifeSciences. Lubrizol Advanced Materials, Inc.
- [10] Lubrizol. (2013, October). Pharmaceutical Polymers Typical Properties and Specifications. Lubrizol Advanced Materials, Inc.
- [11] Lubrizol. (2011, May 31). Polymers for Pharmaceutical Application. *Pharmaceutical Bulletin*, (1), 1-9.
- [12] Lubrizol. (2011, May 31). Toxicology Studies and Regulatory Information *Pharmaceutical Bulletin*, (2), 1-17.
- [13] United States Pharmacopoeial Convention. (2009). *USP 32 NF 27: United States pharmacopoeia [and] national formulary. Supplement 1*. United States Pharmacopoeial Convention. <https://www.uspnf.com/official-text/proposal-statuscommentary/usp-32-nf-27>
- [14] Ministry of Health of Ukraine (n.d.). *Derzhavnyi reestr likarskykh zasobiv Ukrainy* [State Register of Medicines of Ukraine]. <http://www.drz.kiev.ua>
- [15] Ministry of Health of Ukraine. (2003, January 15). *Pro zatverdzhennia perelikiv dopomizhnykh rechovyn ta barvnykiv, dozvolenykh dlia zastosuvannia u vyrobnytstvi likarskykh zasobiv, shcho (likarski zasoby) reiestruutsia v Ukraini ta vyhotovliuutsia v aptechnykh umovakh za retseptamy likariv i zamovlenniamy likuvalno-profilaktychnykh zakladiv [On approval of lists of auxiliary substances and dyes authorized for use in the manufacture of medicinal products that (medicines) are registered in Ukraine and are made in pharmacy conditions on prescriptions of doctors and orders of medical and preventive establishments (No. 8)]*. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0069-03>
- [16] Gladukh, Ye. V., Grubnik, I. M., & Kukhtenko, H. P. (2017). Vlianye solyubilizatora PEG-40 gidrogenizirovannoe kastrovoe maslo na strukturno-mekhanicheskie svoystva geli karbopola [Influence of solubilizer PEG-40 hydrogenated castor oil on carbopol gels' structural-mechanical properties]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 10(3), 288-295. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.3.113552> [in Russian].