

УДК: 615.453.62

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.54891

## ПЕРСПЕКТИВА ВИКОРИСТАННЯ ПОЛІМЕРІВ, ЯК ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН У ВИРОБНИЦТВІ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

© І. В. Ковалевська, О. А. Рубан

**Резюме.** Раціональний, науково обґрунтований підбір допоміжних речовин має суттєве значення для підвищення конкурентоспроможності лікарських препаратів на ринку. Допоміжні речовини значно впливають на біодоступність активних фармацевтичних інгредієнтів та сприяють прояву фармакологічної активності. Останнім часом при розробці та вдосконаленні технології твердих лікарських форм провідну роль відіграють високомолекулярні сполуки, що дозволяють створювати лікарські препарати з прогнозованими біофармацевтичними і технологічними параметрами. Широкий спектр нових полімерів дозволяє створювати оптимальні умови для реалізації активності лікарських речовин різної хімічної структури та напрямків дії. Використання нових універсальних високомолекулярних, багатофункціональних речовин, створює передумови для оптимізації технологічного процесу.

**Мета.** Визначити сучасні полімерні речовини, що використовуються в фармації, їх фізико-хімічні властивості, область застосування.

**Висновки.** Таким чином, розширення асортименту допоміжних речовин за рахунок нового покоління високомолекулярних сполук створює нові можливості для вдосконалення процесу таблетування та отримання препаратів належної якості

**Ключові слова:** технологія, тверді лікарські форми, таблетки, допоміжні речовини, полімери, фізико-хімічні властивості, застосування

**Summary.** Rational and scientifically grounded excipients selection is quite essential to increase the remedies competitiveness on the market. Excipients significantly affect the active pharmaceutical ingredients bioavailability and promote pharmacological activity. In development and upgrading of the solid dosage forms technology high molecular weight organic compounds, allowing creating drugs with predicted biopharmaceutical and technological parameters play a leading role recently. A wide range of new polymers allows creating the optimum conditions for implementation of activity of remedies with different chemical structures and action directions. The use of new, universal high molecular weight organic compounds create prerequisites for technological process optimization.

**Aim.** To determine modern polymers used in pharmacy, their physical and chemical properties, and the area of use.

**Conclusion.** Therefore, excipients diversification due to new generation of high molecular weight organic compounds create new possibilities for tableting process improvement and obtaining high quality remedies

**Keywords:** technology, solid dosage forms, tablets, excipients, polymers, physical and chemical properties, use

### 1. Вступ

Створення ефективних лікарських препаратів вимагає застосування великого кола допоміжних речовин. Жоден фармацевтичний фактор не має настільки значного і складного впливу на дію препарату, як допоміжні речовини. Ці сполуки можуть значною мірою впливати на фармакологічну активність лікарських речовин: підсилювати дію активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) або знижувати їх активність, змінювати характер дії за рахунок комплексо-

утворення, молекулярних реакцій, інтерференції та ін. Таким чином, допоміжні речовини дозволяють регулювати біодоступність АФІ, підвищуючи ефективність лікарської терапії [1].

Відомо, що основним призначенням допоміжних речовин є підвищення стабільності АФІ та лікарських препаратів з певними органолептичними і біофармацевтичними властивостями, тому за функціональною ознакою допоміжні речовини можна поділити на 4 основних групи:

I. Забезпечують ефективність лікарського препарату.

II. Збільшують термін придатності лікарського препарату або забезпечують його стабільність.

III. Коригують зовнішні, органолептичні властивості лікарського препарату і його фізіологічну комфортність.

IV. Полегшують і прискорюють технологічний процес виготовлення лікарського препарату.

## **2. Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок із важливими науковими чи практичними питаннями**

Використання полімерів в технології твердих лікарських форм дозволяє розширити спектр функціонального призначення допоміжних речовин [2, 3].

Полімерні допоміжні речовини являють собою дуже велику і різноманітну групу речовин високомолекулярних сполук природного походження (альгінат натрію, желатин, хітозан, похідні целюлози та ін.), напівсинтетичних полімерів (похідні целюлози), синтетичних полімерів (поліетиленгліколі, полоксамери, полілактиди, поліаміди, полімери акрилової кислоти та ін.) і продуктів ферментації (ксантанова камедь). Полімери крім своїх основних функцій можуть мати додаткові властивості: посилювати інгібування ферментів, підвищувати проникність кишкового епітелію, впливати на клітинний дренаж, збільшувати буферну ємність біологічних середовищ, сорбційні властивості, маскувати смак, утворювати кон'югати або взаємодіяти з ферментами, відповідальними за метаболізм лікарських засобів [4–6].

## **3. Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми**

У фармацевтичній галузі полімери класифікують за хімічною будовою і структурою, за походженням (синтетичні, природні) і дією на організм (біосумісні 1-го роду, бінесумісні 2-го роду) [7].

Для створення твердих лікарських форм використовують тільки полімери 1-го роду, які виводяться з організму людини різними шляхами: або в результаті хімічного перетворення, шляхом розриву основного ланцюга з перетворенням в оліго-, мономер, або шляхом зміни об'єму або маси полімеру [8].

Закономірність біодеструкції полімеру визначається їхньою хімічною і надмолекулярною структурою. Основними чинниками, які визначають біодеструкцію полімерів, є:

- хімічний склад, в т. ч. співвідношення ланок мономерів у сополімері і вміст залишкових мономерів;
- молекулярна маса полімеру;
- фазовий стан полімеру (ступінь кристалічності, температура склування ( $T_g$ ) аморфної фази і температура плавлення ( $T_m$ ) кристалічної фази);
- розмір частинок;
- площа поверхні полімеру, що контактує з середовищем;

- розчинність, рН, температура середовища;
- інші умови деструкції (можливий вплив активного фармацевтичного інгредієнту, механічний вплив, місце дії препарату) [9, 10].

Суттєвою характеристикою полімеру є його гідрофільно-гідрофобні властивості. Гідрофільні біодеструктивні полімери, як правило, мають досить високу молекулярну масу. Внаслідок розриву хімічних зв'язків і завдяки високій спорідненості до води, в рідку фазу здатні переходити досить великі молекули, що призводить до об'ємного руйнування таблетки і тому гідрофільні полімери використовуються для речовин, які вимагають покращення розчинності. При об'ємному руйнуванні молекули середовища дифундують в полімерну матрицю швидше, ніж відбувається деструкція. Внаслідок цього гідроліз полімеру протікає і на його поверхні, і в об'ємі, а активна речовина вивільняється за рахунок одночасного дифузії і розчинення [11]. Проникність полімеру для вивільнення лікарської речовини в цьому випадку зростає з часом, причому таке зростання важко прогнозувати. Тому швидкість вивільнення активної речовини при об'ємному руйнуванні таблетки може змінюватися несподіваним чином - полімерна матриця може зруйнуватися на частини ще до повного виходу активної речовини, що є однією з причин «вибухового ефекту» при вивільненні [6]. Слід зазначити, що більшість полімерів, здатних до біодеструкції і використовуваних для контрольованого вивільнення лікарських речовин, піддаються саме об'ємному руйнуванню.

Таким чином, при розробці складу та технології твердих лікарських форм необхідно враховувати природу полімеру, фактори біологічного середовища (рН, температура) і механічний вплив. Тому, для забезпечення заданого комплексу властивостей часто використовують сополімери, які мають у своєму складі ланки різної хімічної природи [12, 13].

## **4. Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, якій присвячена стаття**

У статті систематизовано літературні дані щодо асортименту полімерів, що застосовуються фармацевтичною промисловістю у технології твердих лікарських форм, їх властивостей та особливостей застосування.

## **5. Формулювання цілей статті**

Метою роботи стало визначення асортименту полімерів, що використовуються у технології твердих лікарських форм, їх властивостей та область застосування.

## **6. Виклад основного матеріалу дослідження з обґрунтуванням отриманих результатів**

У табл. 1 наводяться приклади полімерів і їх сополімерів, які використовуються у фармацевтичному виробництві.

Таблиця 1

Характеристика полімерів		
Назва	Використання	Особливості
Етери целюлози		
Метилцелюлоза МЦ	покриття таблеток, зв'язувальне, пролонгатор	адсорбція аніонних ПАР на макромолекулах МЦ здійснюється за рахунок Ван-дер Ваальсових та інших слабких взаємодій, що виникають між групами полімеру і аніонними речовинами.
Натрію карбоксиметилцелюлоза Na-КМЦ Мікрористалічна целюлоза МКЦ	пролонгатор, розпушувач	сумісна з гуміарабікою, желатиною, трагікантом, водорозчинними етерами целюлози та крохмалів
Оксипропилметилцелюлоза ОПМЦ	покриття, зв'язувальне	
	покриття, зв'язувальне, корегування смаку, пролонгатор	
	пролонгатор, зв'язувальне	
Етилцелюлоза ЕЦ Ацетилцелюлоза АЦ Ацетилфталилцелюлоза АФЦ	покриття, пролонгатор, корегування смаку	сумісний з дибутилфталатом, виключення інактивації шлунковим соком
Полімери й сополімери вінілацетату		
Полівініловий спирт ПВС	пролонгатор, плівкоутворювач, зв'язувальне	
Полі-N-вінілпіролідон	пролонгатор, плівкоутворювач, зв'язувальне, сорозчинник, розпушувач	утворює легкорозчинні комплекси з багатьма сполуками різної природи. Нерозчинні у воді комплекси утворюються з ароматичними сполуками, ПВС, похідними поліакрилової кислоти
Полімери й сополімери акрилової і метакрилової кислот		
Еудисперт	лубрикант	
Еудражит	пролонгатор, плівкоутворювач, сорозчинник	
Карбпол	пролонгатор, локалізація дії АФІ, корегування смаку, сорозчинник	
Полімери й сополімери окису етилену та їх похідні		
Твіни, похідні пентолу, етери ПЕГ з вищими жирними кислотами	підвищення біодоступності, покриття таблеток	змінюють ліофільні властивості, забезпечують водноміцелярну солубілізацію
Кремнійорганічні полімери (силікони), неорганічні полімери		
Бентоніти, Аеросили	пролонгатори, лубриканти, розпушувачі	забезпечує гідрофілювання-ліпофільних АФІ, стабілізує несумісні порошкові суміші і гігроскопічні АФІ

У результаті аналізу даних літератури встановлено, що спектр дії полімерів залежить від їх фізико-хімічних властивостей. Під загальною маркою «Kollidon» на основі полівінілпіролідону існує ряд продуктів, які широко використовуються у виробництві твердих лікарських форм. Plasdone K використовується як солубілізатор, зв'язувач, регулятор вивільнення. Plasdone S630 забезпечує можливість прямого пресування і сухої гріняції, використовується

як пластифікатор в плівкових покриттях. Суміш Kollidone 30, Kollidone CL сумісно з лактозою («Ludipress») може використовуватися як універсальний засіб (наповнювач, зв'язувач, поліпшує плинність і розпадання).

Похідні целюлози широко використовуються у виробництві таблеток. Так, мікрористалічна целюлоза може застосовуватися як зв'язувач, дезінтегрант, каркасоутворювач. Похідні целюлози, що набряка-

ють (гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксietілпропілцелюлоза, гідроксietілметилцелюлоза, оксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза) широко використовують в якості зв'язувача для отримання гідروفільних матричних систем [1, 12].

Існують різні види плівкових покриттів, що відрізняються розташуванням і будовою радикалів сополімерівметакрилової кислоти, які забезпечують спрямоване вивільнення активної фармацевтичного інгредієнта (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняльна характеристика сополімерівметакрилової кислоти

Комерційна назва	Будова радикалусополімерів	Основні властивостіоболонки	Застосування
Eudragit E	-NH	розчинні тільки у кислому середовищі	вивільнення у шлунку
Eudragit S100	-H	важкорозчинні при pH 7,0	вивільнення АФІ поблизу товстокишкового
Eudragit L100	-H	легко розчинні при pH>6,0	вивільнення АФІукишковик, від тонкого відділудоздухвинної кишки
Eudragit RS, RL	-NH, -H	набрякає, можливість дифузіїАФІу всьому діапазоні pH	поступовевивільнення АФІу всіх відділахШКТ
Eudragit L 30-D-55, L 100-55	-H	розчинні при pH> 5,5 – 6,0	вивільнення АФІу 12-палій кишки
Eudragit E 30-D	не містить основних груп	обмежено проникні і гідролізуємі	прологованевивільнення

Як видно з даних наведених у табл. 2, залежно від наявності карбоксильних та етерних груп, сополімерметакрилової кислоти та її складних етерів чутливі до pH середовища, відрізняються швидкістю розчинення. Використання даної групи полімерів дозволяє створити оптимальні умови для реалізації фармакологічної активності речовин різної хімічної структури та напрямку дії [2, 12].

Таким чином, обґрунтування вибору допоміжних речовин являє актуальну проблему сучасної технології лікарських форм. Раціональне використання допоміжних речовин дозволяє значно підвищувати ефективність фармакотерапії. Необґрунтоване застосування їх може призвести до зниження, спотворення чи повної втрати терапевтичної дії активного фармацевтичного інгредієнту, тому використання багатофункціональних високомолекулярних сполук дозволить створювати принципово нові високоефективні лікарські форми належної якості, зручні для застосування, з досить тривалими термінами придатності.

**7. Висновки**

Резюмуючи вищевикладене можна зробити висновок, щодо перспективи використання високомолекулярних сполук у технології твердих лікарських форм. Це дозволить розширити технологічні можливості створення якісної таблетованої продукції, яка відповідає всім існуючим вимогам.

**Література**

1. Duncan, R. Polymer conjugates [Text] / R. Duncan, F. Spreafico // Clinical Pharmacokinetics. – 1994. – Vol. 27, Issue 4. – P. 290–306. doi: 10.2165/00003088-1994-27040-00004  
 2. Алексеев, К. В. Фармацевтическая технология. Тверды елекарственные формы [Текст] / К. В. Алексеев, С. А. Кедик, Е. В. Блынская и др. – М.: Изд-во ЗАО ИФТ., 2011. – 662 с.

3. Conti, V. Use of polylactic acid for the preparation of microparticulate drug delivery systems [Text] / V. Conti, F. Pavanetto, I. Genta // Journal of Microencapsulation. – 1991. – Vol. 9, Issue 2. – P. 153–166. doi: 10.3109/0265204910-9021231  
 4. Ali, S. A. M. Molecular biointeractions of biomedical polymers with extracellular exudateand inflammatory cells and their effects on the biocompatibility, in vivo [Text] / S. A. M. Ali, P. J. Doherty, D. F. Williams // Biomaterials. – 1994. – Vol. 15, Issue 10. – P. 779–85. doi: 10.1016/0142-9612(94)90032-9  
 5. Chu, C. C. Thein-vitro degradation of poly(glycolic acid) sutures ? effect of pH [Text] / C. C. Chu // Journal of Biomedical Materials Research. – 1981. – Vol. 15, Issue 6. – P. 795–804. doi: 10.1002/jbm.820150604  
 6. Li, S. Hydrolytic degradation characteristic sofaliphatic polyesters derived from lactic and glycolic acids [Text] / S. Li // Journal of Biomedical Materials Research. – 1999. – Vol. 48, Issue 3. – P. 342–353. doi: 10.1002/(sici)1097-4636(1999)48:3<342::aid-jbm20>3.0.co;2-7  
 7. Hand book of Biodegradable Polymers [Text] / C. Bastoli (Ed.). – Shawbury: Rapra Technology Limited, 2005. – 549 p.  
 8. Siepman, J. Mathematical modeling of bioerodible, polymeric drug delivery systems [Text] / J. Siepman // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2001. –Vol. 48, Issue 2-3. – P. 229–247. doi: 10.1016/s0169-409x(01)00116-8  
 9. Gilding, D. K. Biodegradable polymers for use in surgery – polyglycolic-poly(lactic acid) homoand copolymers: 1 [Text] / D. K. Gilding, A. M. Reed // Polymer. – 1979. – Vol. 20, Issue 12. –P. 1459–1464. doi: 10.1016/0032-3861(79)90009-0  
 10. Gunatillake, P. A. Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering [Text] / P. A. Gunatillake, R. Adhikari // European Cellsand Materials. – 2003. – Vol. 20, Issue 5. – P. 1–16.  
 11. Schmitt, E. A. Degradation and release properties of pellets fabricated from three commercialpoly(D,L-lactide-coglycolide) biodegradable polymers [Text] / E. A. Schmitt, D. R. Flanagan, R. J. Linhardt // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 1993. – Vol. 82, Issue 3. – P. 326–329. doi: 10.1002/jps.2600820322

12. Pharmaceutical Manufacturing Hand book: Production and Processes [Text] / S. C. Gad (Ed.). – New Jersey: J. Wiley & Sons., 2008. – 1370 p.

13. Garlotta, D. A literature review of poly (lactic acid) [Text] / D. Garlotta // Journal of Polymers and the Environment. – 2001. – Vol. 9, Issue 2. – P. 63–84. doi: 10.1023/a:1020200822435

14. Алексеев, К. В. Полимеры для фармацевтической технологии [Текст] / К. В. Алексеев, И. А. Грицкова, С. А. Кедик. – М.: Изд-во ЗАО ИФТ., 2011. – 511 с.

#### References

1. Duncan, R., Spreafico, F. (1994). Polymer Conjugates. *Clinical Pharmacokinetics*, 27 (4), 290–306. doi: 10.2165/00003088-199427040-00004

2. Alekseev, K. V., Kedik, S. A., Blynskaya et al., E. V. (2011). *Pharmaceutical Technology. Solid dosage forms*. Moscow: Publishing House ZAO IPT., 662.

3. Conti, B., Pavanetto, F., Genta, I. (1991). Use of polylactic acid for the preparation of microparticulate drug delivery systems. *Journal of Microencapsulation*, 9 (2), 153–166. doi: 10.3109/02652049109021231

4. Ali, S. A. M., Doherty, P. J., Williams, D. F. (1994). Molecular biointeractions of biomedical polymers with extracellular exudate and inflammatory cells and their effects on the biocompatibility, in vivo. *Biomaterials*, 15 (10), 779–785. doi: 10.1016/0142-9612(94)90032-9

5. Chu, C. C. (1981). The in-vitro degradation of poly (glycolic acid) sutures? effect of pH. *Journal of Biomedical Materials Research*, 15 (6), 795–804. doi: 10.1002/jbm.820150604

6. Li, S. (1999). Hydrolytic degradation characteristic of aliphatic polyesters derived from lactic and glycolic acids. *Journal of Biomedical Materials Research*, 48 (3), 342–353. doi: 10.1002/(sici)1097-4636(1999)48:3<342::aid-jbm20>3.0.co;2-7

7. Bastoli, C. (Ed.) (2005). *Hand book of Biodegradable Polymers*. Shawbury: Rapra Technology Limited, 549.

8. Siepmann, J. (2001). Mathematical modeling of biodegradable, polymeric drug delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48 (2-3), 229–247. doi: 10.1016/s0169-409x(01)00116-8

9. Gilding, D. K., Reed, A. M. (1979). Biodegradable polymers for use in surgery—polyglycolic/poly(lactic acid) homo- and copolymers: 1. *Polymer*, 20 (12), 1459–1464. doi: 10.1016/0032-3861(79)90009-0

10. Gunatillake, P. A., Adhikari, R. (2003). Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. *European Cells and Materials*, 20 (5), 1–16.

11. Schmitt, E. A., Flanagan, D. R., Linhardt, R. J. (1993). Degradation and release properties of pellets fabricated from three commercial poly(D,L-lactide-co-glycolide) biodegradable polymers. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 82 (3), 326–329. doi: 10.1002/jps.2600820322

12. Gad, S. C. (Ed.) (2008). *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*. New Jersey: J. Wiley & Sons, 1370.

13. Garlotta, D. (2001). A literature review of poly (lactic acid). *Journal of Polymers and the Environment*, 9 (2), 63–84. doi: 10.1023/a:1020200822435

14. Alekseev, K. V., Gritskova, I. A., Kedik, S. A. (2011). *Polymers for Pharmaceutical Technology*. Moscow: Publishing House ZAO IPT., 511.

*Дата надходження рукопису 13.10.2015*

**Рубан Олена Анатоліївна**, доктор фармацевтичних наук, професор, кафедра заводської технології ліків Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002  
E-mail: ztl@nuph.edu.ua

**Ковалевська Інна Вячеславівна**, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002  
E-mail: inga.kovalevskaya@gmail.com