

路博润药用聚合物的分散方法

当 Carbopol®聚合物、Pemulen™ 聚合物及 Noveon®聚卡波非分散在水或者极性溶剂中时，它们是高效的增稠剂、助悬剂、乳化稳定剂和生物黏附剂。这些聚合物许多独特的应用源自于它们的亲水特性。

和许多细粉末一样，当将传统的 Carbopol®聚合物、Pemulen™ 聚合物及 Noveon®聚卡波非不恰当的加入到溶剂中时，它们会倾向于聚集成团。因此，适当的分散方法能够避免过长的搅拌时间，防止粘度降低、形成团块、不溶性颗粒等类似于“鱼眼”的分散缺陷发生。如果使用了不恰当的分散方式，聚集颗粒的表面溶解形成牢固的凝胶层，这将阻止内部聚合物颗粒的完全润湿。因此，总的分散时间由这种溶剂化层向内部干燥层的缓慢扩散的速度来决定。而 Carbopol®间聚物，比如易于在水中分散的 Carbopol® Ultrez10 NF 聚合物和 Carbopol® ETD 2020 NF 聚合物可以解决这一问题。

分散过程

两种方法适于分散 Carbopol®聚合物，即直接法和间接法。

直接法（Carbopol®聚合物直接加入水或其它极性溶剂中）

将 Carbopol®聚合物直接加入水中所用的方式取决于所制备的分散体的数量和浓度。

A. 批次分散

通过缓慢过筛加入温和搅拌的液体漩涡中，最大分散批量可到几百加仑，最大分散浓度可到 2%重量比的 Carbopol®聚合物、Pemulen™ 聚合物或 Noveon®聚卡波非分散体。这种过筛方式需要缓慢有控制地将粉末加入，使每一颗粒在水漩涡中分别水化。筛网能够有效分散由于静电形成的疏松聚集团块。

对于较小的批量，搅拌叶轮需要尽量靠近容器的底部，使其产生叶轮直径 1~1.5 倍的漩涡。搅拌速度大约为 800~1500rpm，筛网可为较大孔径或 20 目的不锈钢筛。

一旦所有粉末均已加入，搅拌速度需降至 300~800rpm，搅拌叶轮需调整至竖直位置以避免过多空气进入及气泡产生。搅拌大约持续 15 分钟或直到形成均一的分散体。



Lubrizol Advanced Materials, Inc.

Global Headquarters | 9911 Brecksville Road | Cleveland, OH 44141-3201 USA

如在制备过程中产生持续的气泡，可在碱中和之前加入极低量的酸来部分破坏聚合物结构，以此来消除气泡。加入约聚合物重量比 0.5% 的盐酸或磷酸可有效消除气泡。这一浓度水平的酸在中和聚合物的过程中并不会显著成盐，也不会明显影响终分散体的粘度。

可用制备 Carbopol® 聚合物分散体相同的方法来制备 Pemulen™ 聚合物乳液。油相可通过 800~1500rpm 转速混合加入聚合物分散体中，并随之用适合的碱中和。用快速的搅拌来降低油滴的大小，以此获得稳定的乳液。

分散体或乳液中和步骤的细节可参见刊物 5。原料药可溶解在待分散聚合物的水或溶剂中，或在分散体制备之后加入。

搅拌指南

推荐中速搅拌。搅拌提高了 Carbopol® 聚合物、Pemulen™ 聚合物及 Noveon® 聚卡波非的分散速度。用约 800~1500rpm 的中速搅拌可获得最好的分散和水化效果。

避免高速剪切。应避免或非常小心的使用如韦林氏搅切器或均质器等极端高剪切混合器，因为类似的混合会剪切游离的聚合物，造成永久性的功能缺失。

为获得最佳效果，可使用传统开放式叶轮的机械搅拌器，如 Eppenbach, Caframo, Arde Barinco, Janke and Kunkel, 或 Lightnin' 搅拌器。这类叶轮不会产生强大的高剪切力，能达到持续的分散效果且不会降低聚合物的效果。

使用在线搅拌器时需小心，例如在胶体研磨或均质过程中。在使用高剪切混合时，聚合物需在 800~1500rpm 转速下润湿来最大限度的降低混合时间。用最低的剪切速率，最短的剪切时间来获得均一的混合物。在必须使用均质时，应单次而避免使用反复多次均质。

在任何可能的时候，使用可变速搅拌器可**有效缓解气泡引入**。在 Carbopol® 聚合物分散过程中，可通过重新调整叶轮位置及降低混合速度来减少气泡引入。



Lubrizol Advanced Materials, Inc.

Global Headquarters | 9911 Brecksville Road | Cleveland, OH 44141-3201 USA

B. 使用喷射器制备大批量分散体

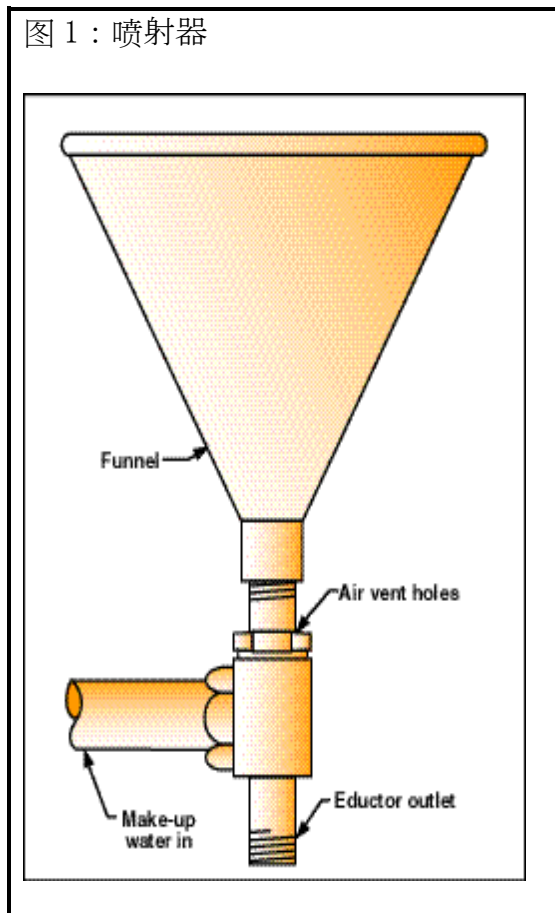
当制备聚合物达到 3%重量比的分散体时，可能就需要使用喷射器了。这是一项在低粉尘下分散 Carbopol®聚合物、Pemulen™ 聚合物及 Noveon®聚卡波非的快速经济的方法。

图 1 显示喷射器的基本设计原理。这是一个小的金属或塑料真空管，通过伯努利效应运用部分真空使粉末进入。聚合物通过喷射器漏斗进入喷射器咽喉处，补给水进入喷射器咽喉的文氏管，通过补给水的流动产生部分真空。真空管中的水流动形成漩涡，迅速润湿聚合物以助于形成均一分散体，最大限度降低聚集。

喷射器的出口需要足够大（4~5 英尺）以形成足够的负压，使聚合物/水浆顺利进入充满水的搅拌混合罐中进行充分水合。

图 2 显示分散速率是如何随着水压力的增加而增加。

图 1：喷射器



使用喷射器的小贴士

选择固体颗粒分散的喷射器。 不要选择液体喷射器模型。

避免使用热水。 因为水蒸气会过早地溶胀聚合物，堵塞喷射器。

喷射器中需要至少 3/4 英寸的管和 35psig 的水压。需要持续的压力。如必要，增加一个注水的水泵。

通过附上一个空气驱动或电子的振动器，或简单地轻拍漏斗以防止阻塞。在加入聚合物进入喷射器漏斗前先让水流动。若喷射器被干聚合物阻塞，在插入任何物体去清理时需非常小心，以确保喷射器孔口尺寸不会改变。

使用之后进行彻底的清洗。 喷射器需安装在易移动的垂直表面，以便于清洗。

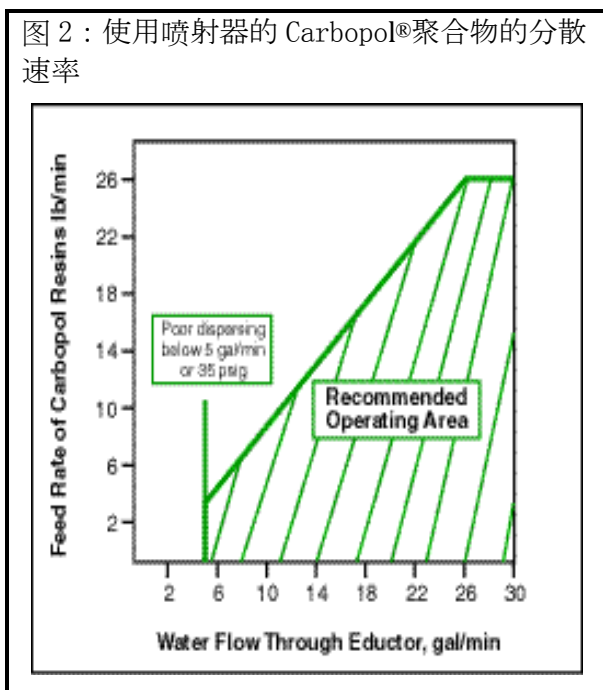
闲置时用 PE 袋盖住漏斗以避免潮湿。

Lubrizol

Lubrizol Advanced Materials, Inc.

Global Headquarters | 9911 Brecksville Road | Cleveland, OH 44141-3201 USA

图 2：使用喷射器的 Carbopol®聚合物的分散速率



关于喷射器的进一步信息可通过以下生产商了解：

FOX VALVE DEVELOPMENT CORPORATION
Hamilton Business Park, Unit 7A
Dover, NJ 07801
电话：(973) 328-1011

TYCO VALVES
320 Locust Street
Prophetstown, IL 61277
电话：(815) 537-2311

SCHUTTE AND KOERTING
2233 State Road
Bensalem, PA 19020
电话：(215) 639-0900

C. 大量连续生产时的分散方法

可使用机械分散器来对路博润公司药用聚合物进行高质量，高浓度的连续分散。机械分散器利用一个高速喷射器和一个在线均质器来瞬间快速分散和润湿每一个单独的高分子颗粒。这种高震动，高剪切的混合产生如此快的速率，使颗粒在聚合物溶胀之前润湿和喷出，通过机械剪切力可消除颗粒聚集。

机械分散器装有阀门的粉末饲料器能显著降低空气引入或形成泡沫的可能。分散的粉末从分散器中排除，直接进入低速/中速搅拌的罐中。表 1 提供了机械分散器及其特性的比较。

Lubrizol

Lubrizol Advanced Materials, Inc.

Global Headquarters | 9911 Brecksville Road | Cleveland, OH 44141-3201 USA

模型	生产商/分销商	Carbopol®聚合 物能力 (lbs./hr.)	Carbopol®聚合 物固体最大量 (wt. %)	水流速 (lbs. /hr.)
ZC	YTRON QUADRO	1, 200	15*	15, 000
Silverson Flashblend	Silverson Machines Ltd., UK	7, 500	15~20*	50, 000
Arde Vacuum Dilumelt	Arde Barinco, Inc.	1, 000	4	30, 000

*重量比大于 5%的 Carbopol®聚合物分散体变得粘稠，接近固体，不适于泵处理。

用 Carbopol® Ultrez 10 NF 聚合物和 Carbopol® ETD 2020 NF 聚合物制备分散体

因为能将其直接加入水中，Carbopol® Ultrez 10 NF 聚合物和 Carbopol® ETD 2020 NF 聚合物在制剂和分散过程中提供了更广泛的用途。这些聚合物独特的分散性能使它快速润湿，且缓慢水合。这种特性有助于减少聚集，而聚集会使聚合物在分散过程中出现问题从而难以分散。和传统的 Carbopol®聚合物相比，Carbopol® Ultrez 10 NF 聚合物和 Carbopol® ETD 2020 NF 聚合物在中和之前的粘度更低。这种未中和的低分散体粘度使生产加工更容易处理。一旦聚合物被中和，它们就可体现高效的增稠效果。

间接法

间接法可用于含有不能溶胀聚合物液体的制剂中。这一方法只能使用无水溶剂，它避免了聚合物粒子在水中的快速溶胀，能形成均一分散体。

Carbopol®聚合物、Pemulen™聚合物及 Noveon®聚卡波非可分散于制剂的油相或非极性相中，因此当它与水接触时已经预分散。将分散体加入 800~1500rpm 转速搅拌的含中和剂的水相中，持续混合 15 约分钟，或直到聚合物溶胀形成均一的产品。当使用一些极性油相（如芳香或羧酸酯类）或高于 65°C 熔融油相时，Carbopol®聚合物、Pemulen™聚合物及 Noveon®聚卡波非会塑化，阻碍生物粘附，增稠和形成稳定乳液。在这类案例中可将聚合物直接加入水中分散得到均一稳定的产品。



Lubrizol Advanced Materials, Inc.

Global Headquarters | 9911 Brecksville Road | Cleveland, OH 44141-3201 USA

A. 水包油乳液

传统表面活性剂型乳液—将油相所有成分混合，如必要，加热使所有物质均融化成为液体（温度不能超过 65°C）。将 Carbopol® 聚合物加入中速搅拌（300~800rpm）的油相中直到粉末在油相中润湿。增加搅拌速度至 800~1500rpm 并加入余下物质（包括表面活性剂）。持续搅拌 20~40 分钟，或直到形成均一无颗粒状态。然后加入合适的碱中和使之变得粘稠。

Pemulen™ 聚合物为基质的乳液—将油相所有成分混合，如必要，加热使所有物质均融化成为液体（温度不能超过 65°C）。分散 Pemulen™ 聚合物至中速搅拌（300~800rpm）的油相中直到粉末在油相中润湿。在 800~1500rpm 搅拌速度下，将油相（含 Pemulen™ 聚合物）加入含有中和碱的水相中。或者，也可将水相加入油相中。Pemulen™ 聚合物能在水相中快速溶胀并快速产生粘性形成奶油状乳液。持续强力搅拌 15~20 分钟或直到乳液均一。

可在油相中加入浓度为 0.1~0.4% 的非离子表面活性剂来降低油滴的大小，改善乳液的质感和稳定状态。

B. 不溶性浓缩液中的水性悬浮液

通过中度搅拌可将聚合物的高浓度分散体分散在不能溶解聚合物（矿物油或低 HLB 非离子表面活性剂）的液体中。这些分散体需立即吸收进入水相来避免聚合物的沉淀和塑化。聚合物的预混合能延迟 Carbopol® 聚合物或 Pemulen™ 聚合物在水中的溶胀及水化速度，因此能减少聚集或生成非均一的水性分散体。

活性物质加入 Carbopol® 聚合物分散体

Carbopol® 聚合物、Pemulen™ 聚合物及 Noveon® 聚卡波非可作为液体及半固体制剂的载体。根据不同的物理/化学特性，可将其它的药物组分通过两种不同的方法加入制剂中。

不溶性组分

不溶性组分可在中和前或后加入聚合物分散体中。

水溶性组分

水溶性组分可溶解在用于制备聚合物分散体的水中。一些水溶性组分通过中和后加入来避免可能的相容性问题（如电解质即在最后加入）。



Lubrizol Advanced Materials, Inc.

Global Headquarters | 9911 Brecksville Road | Cleveland, OH 44141-3201 USA