

## Carbopol®聚合物在缓控释片剂和胶囊中的应用

路博润推荐将Carbopol® 974P NF, Carbopol® 971P NF, Carbopol® 71G NF聚合物和Noveon® AA-1聚卡波非应用于口服制剂产品中。一些商业化产品中也含有Carbopol® 934P NF聚合物,但是由于在其合成过程中使用了苯作为溶剂,出于法规上的限制,该聚合物通常不用于新产品的开发。(更多信息,请参阅路博润制药刊物1:“聚合物在医药领域的应用”)

Carbopol® 974P NF是高度交联聚合物,能用类似于蛋黄酱的短流变产生高粘度凝胶。相反,Carbopol® 971P NF是具有更长流变的轻度交联聚合物,能在半固体制剂中像蜂蜜一样流动。Carbopol® 71G NF是Carbopol® 971P NF的颗粒形态,它与后者具有相同的化学结构但却具有更好的流动特性。(Carbopol® 71G NF的详细信息请参阅路博润制药刊物32:“Carbopol® 71G NF聚合物在控释片剂中的应用”)

由于其生物粘附性,路博润公司已首先对Noveon® AA-1聚卡波非(USP)在口腔含片中的应用进行了研究。

Carbopol®聚合物和Noveon®聚卡波非可成功应用于各种片剂,包括吞服(口服)片、咀嚼片、口腔和舌下片,它们能为之提供控释特性、生物粘附性和良好的粘合性。

在口腔和舌下片中,Carbopol®聚合物和Noveon®聚卡波非可提供生物粘附性和/或控释特性,人们可获得大量有关这些聚合物作为生物粘附剂应用的大量信息。(关于生物粘附的信息,请参阅路博润制药刊物23:“生物粘附”)

Carbopol® 971P NF聚合物应用于多西环素舌下片中,提供生物粘附性和药物的缓释效果(Chang, 2004)。

Carbopol® 974P NF聚合物应用于丁丙诺菲舌下片中,提供了足够的粘膜粘附强度和药物释放(Das et al., 2004)。

由于Carbopol®聚合物和Noveon® AA-1聚卡波非粒径小且具有良好的可压性,他们也可用于咀嚼片中。此外,Carbopol®聚合物与某些胺类药物反应时能提供掩味作用,这在咀嚼片中也是有利的。

表1列出了在某些片剂和胶囊中成功使用路博润聚合物产品的药物活性成分(商业产品、专利和研究论文)。



Lubrizol Advanced Materials, Inc.

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

表 1

使用 Carbopol® 聚合物或 Noveon® 聚卡波非的片剂或胶囊中的药物活性成分案例

<ul style="list-style-type: none"> <li>· 乙酰半胱氨酸*</li> <li>· 乙酰水杨酸</li> <li>· 氨氯地平*</li> <li>· 抗坏血酸*</li> <li>· 阿替洛尔</li> <li>· 丁丙诺菲</li> <li>· 安非他酮</li> <li>· 卡巴咪嗪</li> <li>· 头孢克肟*</li> <li>· 头孢罗齐</li> <li>· 马来酸氯苯那敏</li> <li>· 氯唑西林*</li> <li>· 右美沙芬*</li> <li>· 双氯酚酸</li> <li>· 二乙胺苯丙酮*</li> <li>· 苯海拉明</li> <li>· 利尿磺胺</li> <li>· 银杏叶*</li> <li>· 葡萄糖胺*</li> <li>· 愈创木酚甘油醚*</li> <li>· 异烟肼</li> <li>· 碳酸锂*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· <math>\alpha</math>-硫辛酸*</li> <li>· 氟雷他定*</li> <li>· 氟羟安定*</li> <li>· 5-氨基水杨酸*</li> <li>· 甲福明二甲双胍*</li> <li>· 美噻吨*</li> <li>· 美托洛尔*</li> <li>· 尼古丁*</li> <li>· 硝苯地平*</li> <li>· 呋喃妥英*</li> <li>· 己酮可可碱*</li> <li>· 假麻黄碱*</li> <li>· 心得安</li> <li>· 利哌利酮*</li> <li>· 氟化钠</li> <li>· 丙戊酸钠</li> <li>· 睾丸激素*</li> <li>· 茶碱</li> <li>· 曲安西龙*</li> <li>· 文拉法辛</li> <li>· 戊酸丙胺*</li> <li>· 维洛沙嗪*</li> </ul>
---	---

(\*)表示商业化产品



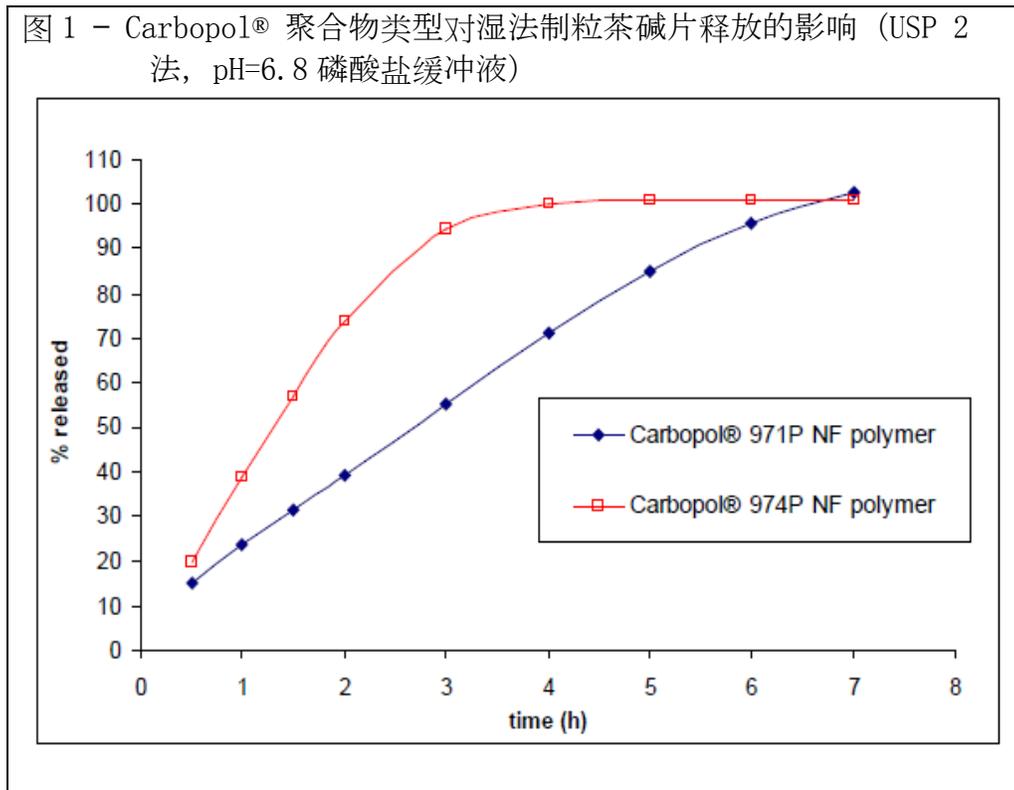
Lubrizol Advanced Materials, Inc.

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

### Carbopol®聚合物类型对药物释放的影响

聚合物水凝胶的水化和溶胀速率很大程度上由聚合物的交联水平决定，而其水化和溶胀速率的差异会影响药物的释放。（请参见制剂刊物 30）

在控制药物释放方面，轻度交联聚合物如 Carbopol® 971P NF 比高度交联聚合物如 Carbopol® 974P NF 更有效。例如，用 10% Carbopol® 971P NF 聚合物湿法制粒制备的茶碱片在 pH=6.8 的磷酸盐缓冲液中的释放比在相同条件下用 10% Carbopol® 974P NF 聚合物制备的茶碱片释放更慢—图 1。



Parojcic 等 (2004b) 对使用 Carbopol® 71G NF 和 Carbopol® 971P NF 聚合物制备的对乙酰氨基酚片在不同溶出介质中的释放进行了研究。两种聚合物均是外加入对乙酰氨基酚颗粒中。在 0.1N HCl 介质中观察到，两种聚合物粒径的差异引起了药物释放速率的差异。对于颗粒聚合物来说 (Carbopol® 71G NF)，每一个聚合物颗粒周围的缓慢形成的凝胶层允许介质渗透进入基质中，引起对乙酰氨基酚快速完全的溶出和基质的崩解。而对于由 Carbopol® 971P NF 聚合物制备的基质来说，



Lubrizol Advanced Materials, Inc.

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

更缓慢形成的凝胶层使最初药物释放速率更快，这往往使基质的水化和凝胶的形成越来越慢，堵塞了片剂表面的孔道。在高 pH 值介质中，凝胶层的快速形成引起颗粒和粉末聚合物制备的药物更加缓慢释放，没有发现两种聚合物对药物释放存在差异。

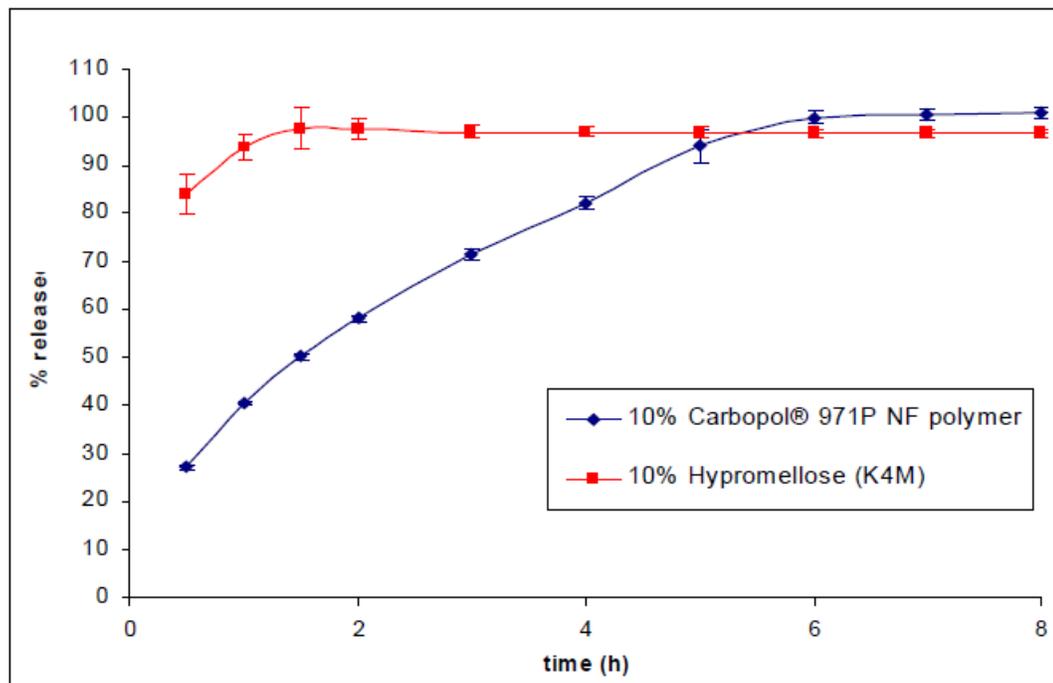
### 聚合物水平对药物释放的影响

Carbopol® 聚合物在低浓度时非常有效，在片剂中获得持续释放的典型用量为 3~30%，这依赖于药物的特性、其他辅料和加工参数。

在相同的用量水平下，Carbopol® 聚合物比纤维素材料更能有效控制药物释放。与交联聚和的卡波姆不同，纤维素材料是线性聚和的，它们在低浓度时不能形成实质的交联，这使形成的凝胶粘度较低，药物快速释放。

数据表面，用 10% 聚合物溶液湿法制粒制备的愈创甘油醚片（100mg 药物/片）中，卡波姆片（Carbopol® 971P NF）比 HPMC 片（Methocel® K4M）释放更慢—图 2。

图 2 - 0.1N HCl 中聚合物对湿法制粒愈创甘油醚片释放的影响



Lubrizol Advanced Materials, Inc.

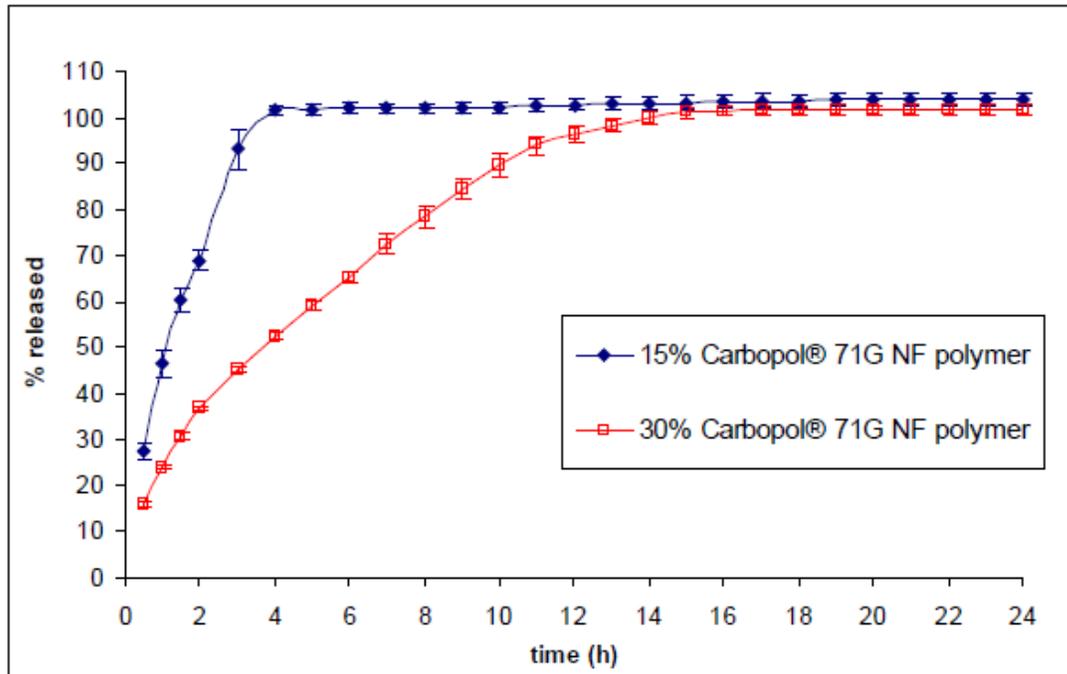
Global Headquarters | 9911 Brecksville Road | Cleveland, OH 44141-3201 USA

一般来说，在制剂中增加聚合物的浓度使药物释放更慢、更线性，这是由于片剂周围凝胶层的形成更强，溶胀片剂中微观粘度的区域更少（微粒凝胶间的间隙更少）。

在直接压片的茶碱片中，Carbopol® 71G NF 聚合物在片重中的比例由 15%增加至 30%时，药物的释放速率显著降低—图 3。

干法制粒制备的酮络芬中，Carbopol® 971P NF 聚合物的水平由 2.5%增加至 20%时，药物的释放更慢、更线性—图 4。

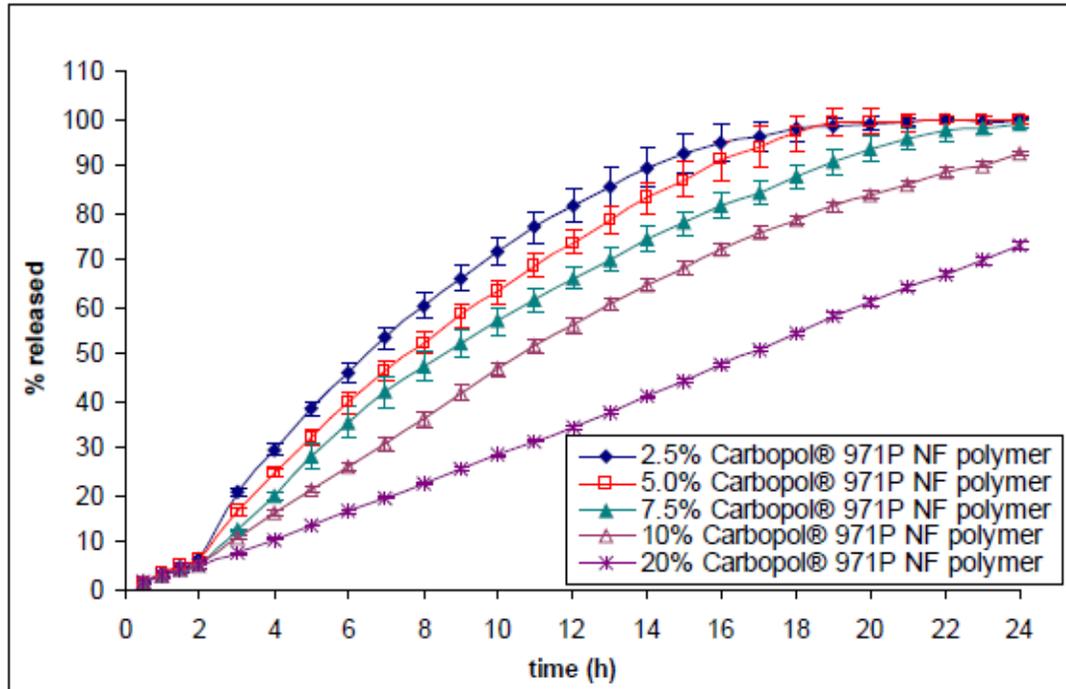
图 3 - Carbopol® 71G NF 聚合物水平对直接压片茶碱释放的影响 (USP2 法, 对缓控释制剂)



Lubrizol Advanced Materials, Inc.

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

图 4 - Carbopol® 971P NF 聚合物水平对干法制粒制备的酮络芬片释放的影响 (USP2 法, 对缓控释制剂)



阿替洛尔的释放速率随着片剂中 Carbopol® 聚合物水平的增加而降低，这是由于片剂表面形成的致密的凝胶层能更有效地控制药物的释放。(Perez-Marcos 等., 1995)

在布洛芬片中增加 Carbopol® 974P NF 聚合物的用量导致药物释放速率降低，并使药物释放曲线线性化（在 pH=7.2 的缓冲液中释放曲线从不规则释放向溶胀-控制释放转变，机理 II 型）。这一现象被认为是由于在溶胀的片剂中微观粘度区域减少及微孔的闭合引起的 (Khan and Jiabi, 1998)。

### 药物特性对释放的影响

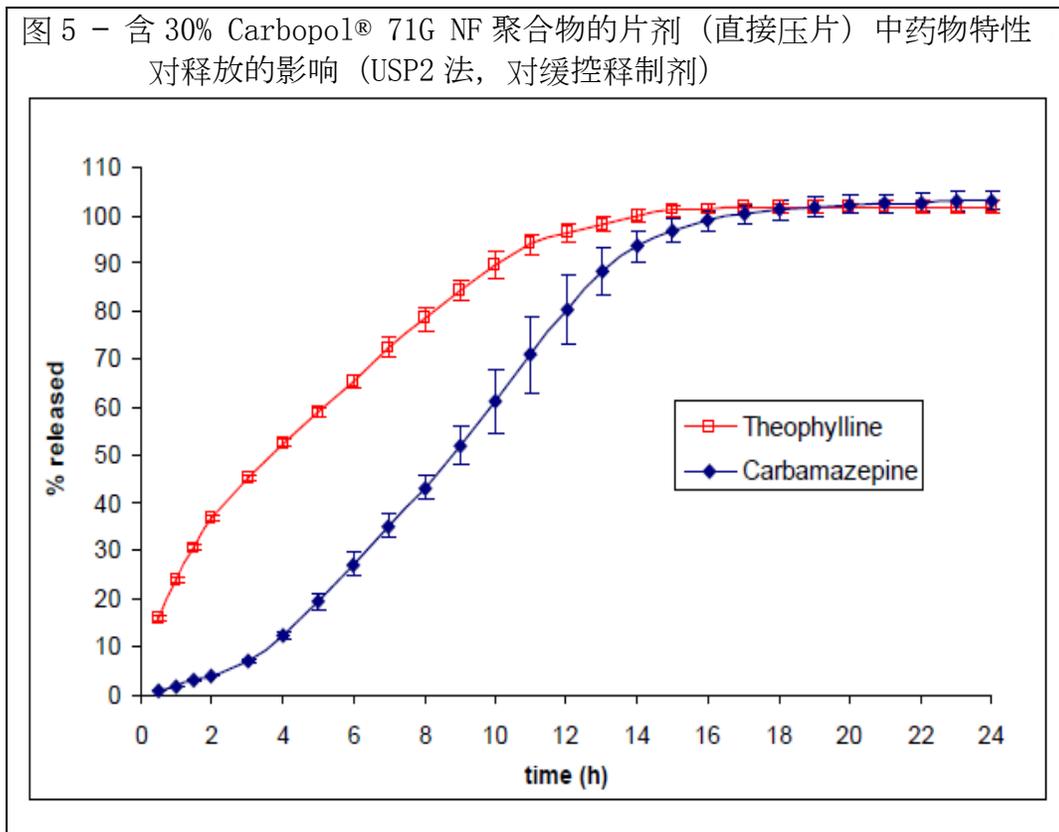
药物溶解度、自身溶出速率、pKa、粒径和稳定性对药物的释放行为都具有重要的影响。Carbopol® 聚合物通常使低溶解度的药物释放更慢。溶解度差的药物往往会把系统分割成更多的疏水区域（例如 Carbopol® 聚合物的丙烯酸骨架），通过这些疏水区域可使药物线性或近似线性释放。而高溶解度药物通过扩散释放。

**Lubrizol**

Lubrizol Advanced Materials, Inc.

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

图 5 给出了含 30% Carbopol® 71G NF 聚合物、50mg 药物和填充剂的直接压片的片剂的释放曲线，水溶性更低的卡马西平比茶碱的释放更缓慢更线性。



同样的，含 10% Carbopol® 971P NF 聚合物湿法制粒和干法制粒制备的片剂，茶碱比更低溶解度的酮络芬的释放更快。



Lubrizol Advanced Materials, Inc.

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

图 6 - 含 10% Carbopol® 971P NF 聚合物的片剂 (湿法制粒) 中药物特性对释放的影响 (USP2 法, 对缓控释制剂)

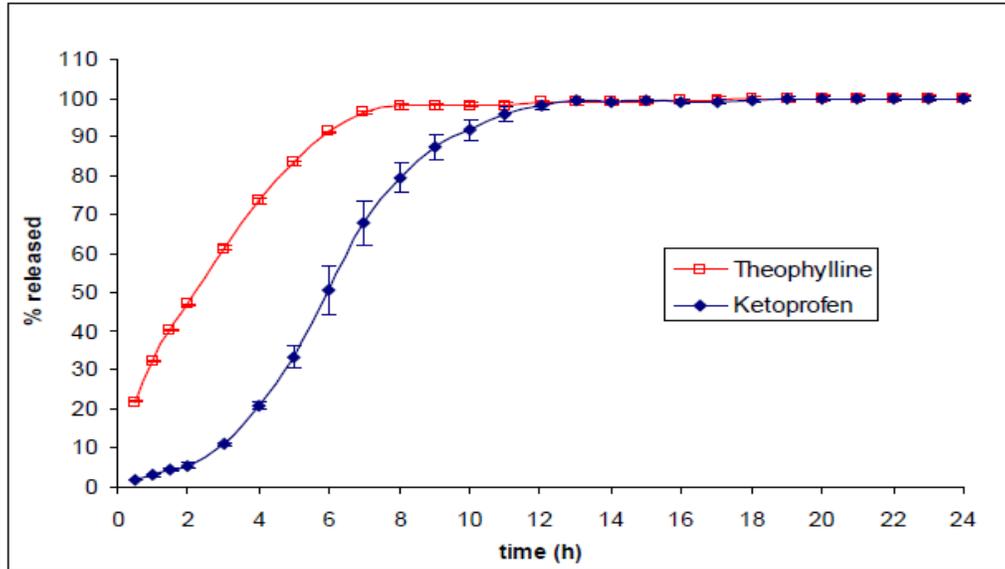
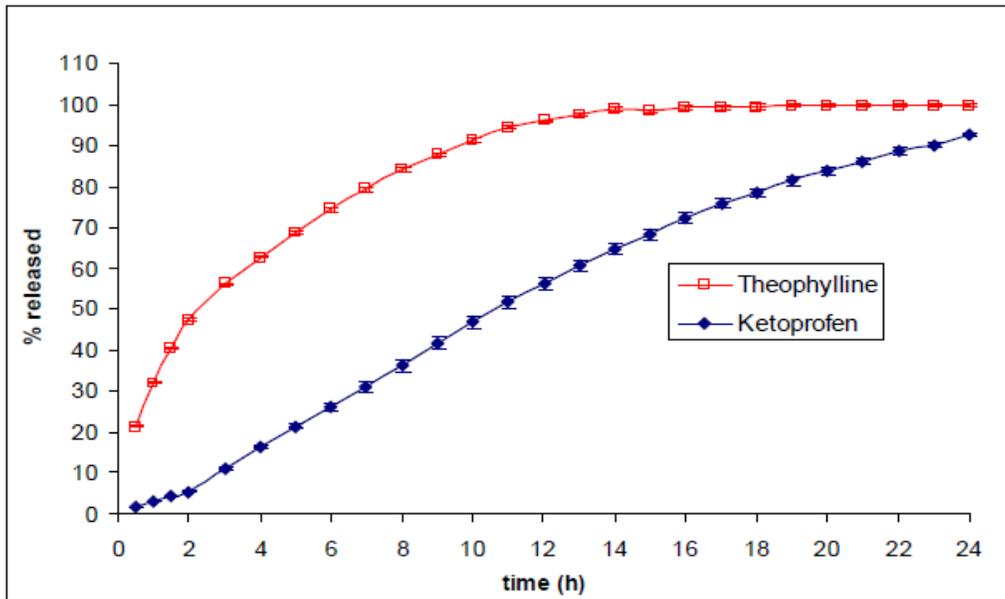


图 7 - 含 10% Carbopol® 971P NF 聚合物的片剂 (干法制粒) 中药物特性对释放的影响 (USP2 法, 对缓控释制剂)



Lubrizol Advanced Materials, Inc.

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

水溶性药物的释放机理主要是通过扩散过程控制，而对于溶解度低的药物来说，聚合物的溶蚀则起到主要作用。

路博润在 Peppas 数学模型的基础上，研究计算出用 Carbopol® 71G NF 聚合物与各种药物（50mg/片）直接压片制备的片剂的药物释放的扩散系数。

扩散机理从方程中扩散系数的值的基础上确定 (Peppas, 1985):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k \cdot t^n$$

其中， $M_t$ -时间  $t$  内药物的释放量

$M_\infty$ -无限时间之后药物的释放量

$k$ -与输送系统特性相关的常数

$n$ -释放（扩散）指数

- $n < 0.5$  (0.45) - 准-Fickian 扩散
- $n = 0.5$  (0.45) - 扩散机理
- $0.5 < n < 1$  - 不规则（非-Fickian）扩散 - 扩散和溶蚀
- $n = 1$  (0.89) - 2类转运（零级释放）
- $n > 1$  (0.89) - 超2类转运（溶蚀）

结果为茶碱 $n=0.59$ （释放-不规则扩散），双氢氯噻嗪 $n=1.11$ （溶蚀），酮络芬 $n=1.48$ （溶蚀）。

含Carbopol® 974P NF聚合物的吠塞米（难溶）片剂在pH=5.8的缓冲液中的释放主要归因于聚合物的溶蚀，从而使药物（主要从片剂表面）扩散，这是由于聚合物分子间强烈的缠绕延迟了药物分子从聚合物内部向表面运动；而在溶出的研究中发现聚合物的溶蚀是非常有限的。(Efentakis等., 2000)。

Perez-Marcos 等研究了卡波姆基质片的释放曲线，研究表明，阿替洛尔（水溶性药物）的释放曲线符合Higuchi's平方根释放动力学，而吠塞米（难溶）符合零级释放。(Perez-Marcos et al., 1991a, 1991b)。

基于扩散指数的值 ( $n > 1$ )，(Parojcic等., 2004a)描述了由Carbopol® 71G NF 和971P NF 聚合物为基质的对乙酰氨基酚（水溶）片的释放为由聚合物的溶胀和溶蚀控制的超级II型转运。

## 溶出介质对药物释放的影响



Lubrizol Advanced Materials, Inc.

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

由于聚合物的阴离子特性，药物从Carbopol®聚合物基质中的释放可能是媒介依赖型的，而凝胶的特性为pH依赖型的。一般来说，溶胀越快，给定药物的溶出时间越长。

Carbopol®聚合物pKa为6，因此在pH=1.2条件下它们几乎是不电离的，它们会在pH=4.5时开始电离。在低pH时聚合物不能完全溶胀，它们的微观粘度区域较大；在凝胶完全形成之前溶剂快速渗透并深入到玻璃态核心，药物能快速释放。随着pH值增加，羧酸基团的电离引起巨大的溶胀，致使微观度区域变小，凝胶快速形成作为药物释放的屏障，延长药物释放。

药物释放机理在低pH区域（胃中）倾向于扩散控制，而在高pH区域（肠中）更多表现为聚合物溶蚀控制。

*Bulut-Oner* 等 (1989)描述了水溶性药物异烟肼卡波姆片中的释放，表明药物在模拟胃液中的释放比在蒸馏水或模拟肠液中的释放更快（ $t_{50}$ 分别小于1小时、5小时和7小时）。

*Parojcic* 等 (2004b)评估了对乙酰氨基酚在不同缓冲液和非缓冲液媒介中从Carbopol®聚合物基质的释放行为。从Carbopol® 971P NF聚合物基质的案例观察到，药物在无缓冲的0.05 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 和0.1N HCl中释放最快，8小时后大部分药物已被释放。药物在水和磷酸盐缓冲液（pH=5.8, 6.8）中的释放较慢，8小时后对乙酰氨基酚的释放为总量的60~70%。

Carbopol® 71G NF聚合物为基质的案例表明，药物在0.1N HCl和无缓冲的 $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 中快速释放，在pH=4.5的醋酸盐缓冲液中释放较慢，8小时后药物溶出小于60%，在USP磷酸盐缓冲液（pH=5.8, 6.8）中药物的释放进一步降低。

Carbopol®聚合物既是凝胶形成材料，又具有酸性，这使它可作为良好的基质成形剂，并能提高难溶性、弱碱性药物在中性或碱性缓冲液中的释放。一般来说，弱碱性药物随着pH值增加其在水中的溶解度急剧下降，从而导致其在酸性介质中高释放，在中性和碱性介质中低释放。

*Tatavarti* 等 (2004)报道含有Carbopol® 71G NF聚合物的骨架片在盐酸维拉帕米（pH=6.8的溶解度为2.71mg/ml）和盐酸罂粟碱（pH=6.8的溶解度为0.01mg/ml）缓冲液中的释放增强。这一现象是由于微环境的pH值调节至酸性使骨架中活性药物的溶解度增加。

由于其阴离子特性，Carbopol®聚合物可与阳离子水溶性药物形成离子络合物，这对阻滞药物释放是有利的。盐酸普萘洛尔是在生理学范围内具有可接受的溶解度的阳离子药物（0.1N HCl和pH=7.4的磷酸盐缓冲液中溶解度为220 mg/ml和254 mg/ml），其在Carbopol® 71G NF聚合物为基质的骨架片中的释放延迟归因于药物-聚合物的离子络合 (*Draganoiu et al., 2004*)。

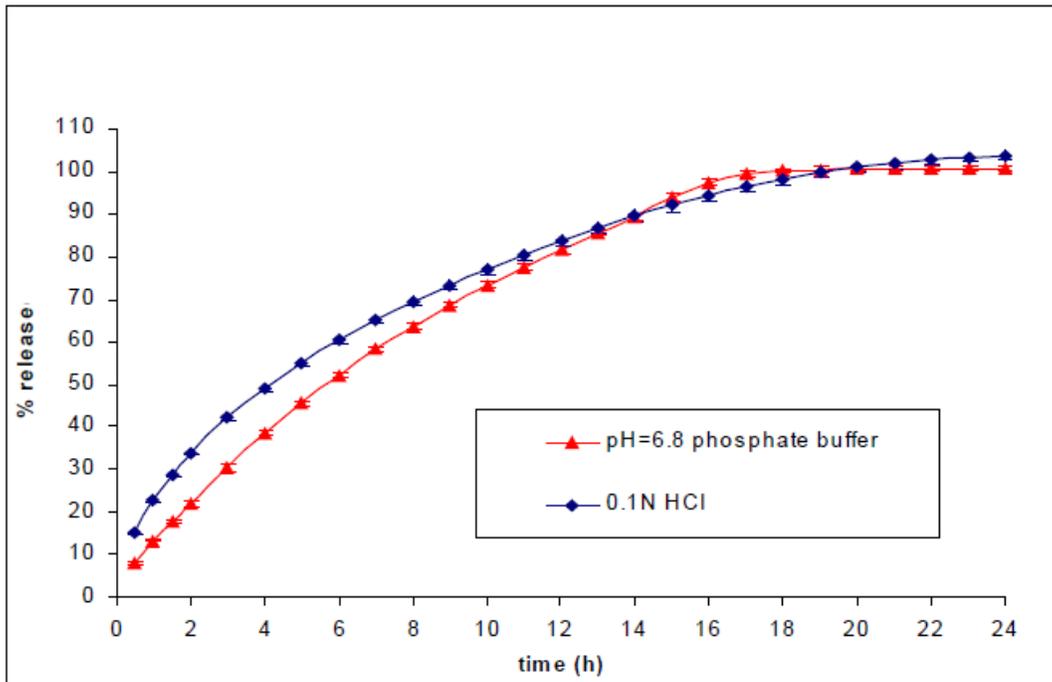
**Lubrizol**

Lubrizol Advanced Materials, Inc.

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

重要的是，聚合物的pH值的影响并不能显著影响药物在不同介质中的释放（图8），影响药物最重要的因素是活性成分的溶解度和它是如何受pH值的影响。愈创甘油醚的溶解度为pH非依赖型，其在不同溶出介质中的释放曲线没有显著性差异。

图8 - 含10%Carbopol® 71G NF聚合物的愈创甘油醚片（600mg）的释放曲线（湿法制粒）



### 建议联合应用的辅料

Carbopol®聚合物与大部分片剂辅料相容，可使用直接压片、干法制粒及湿法制粒等工艺与各种药物活性成分制备缓控释制剂。

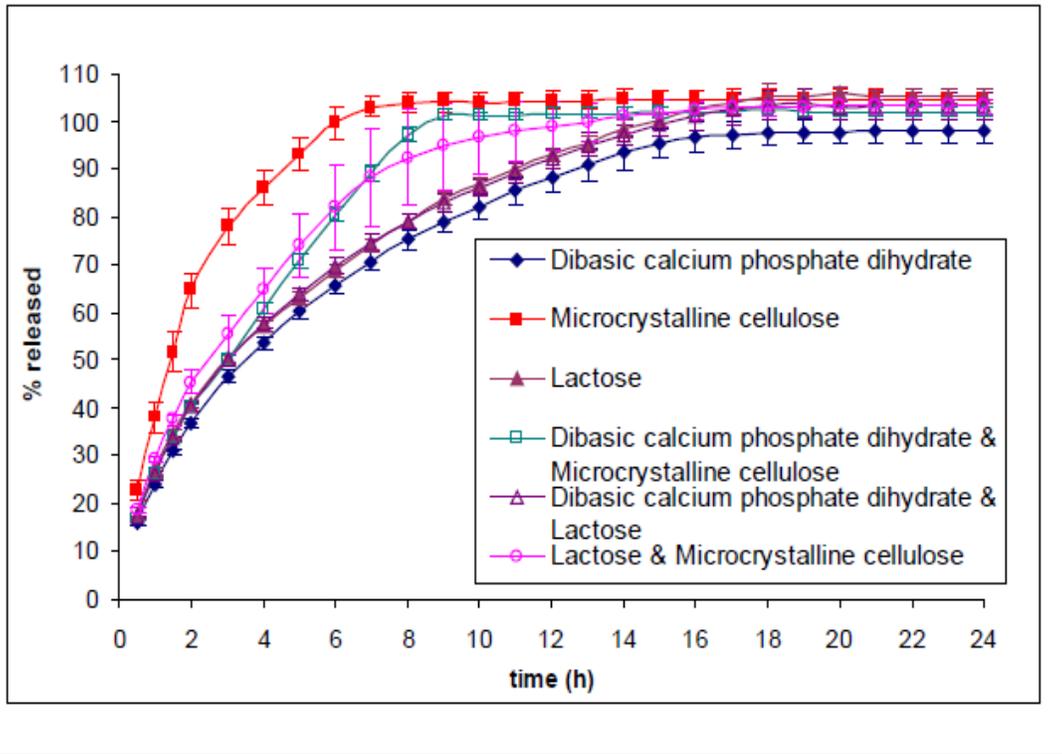
使用不同填充剂（52.33%填充量）与Carbopol® 71G NF聚合物的直接压片茶碱片中观察到，使用微晶纤维素作为填充剂的药物释放最快，随后是乳糖和磷酸二氢钙—图9。所有的片均为10kP的硬度，微晶纤维素在高用量下的崩解特性引起药片溶蚀，药物快速释放。填充剂的不同溶解度可以解释使用磷酸二氢钙（水不溶）的药片比使用乳糖（水溶）的药片释放更慢。将填充剂1：1混合，可使药物释放居于单一填充剂之间。



Lubrizol Advanced Materials, Inc.

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

图9 - 含Carbopol® 71G NF聚合物的茶碱片中不同填充剂对药物释放的影响 (USP2法, 对缓控释制剂)



Khan和Jiabi (1998), Khan和Zhu (1999)研究了布洛芬-卡波姆控释骨架片中几种联合应用的辅料(乳糖、微晶纤维素和淀粉)对药物释放速率的影响。三种辅料释放的 $T_{50\%}$ 和 $T_{90\%}$ 值依次为乳糖>微晶纤维素>淀粉,同微晶纤维素或淀粉相比,含乳糖的片剂释放行为更慢、更线性。作者解释由于卡波姆和淀粉均是可溶胀的,这两种辅料的存在会引起片剂的快速溶胀及凝胶屏障的扩大,从而使药物突释。

Capan等(1991)讨论了含Carbopol®聚合物的碳酸锂片中使用磷酸二氢钙、微晶纤维素、乳糖和右旋糖酐(Emdex®)作为填充剂的情况,研究发现使用不同填充剂的处方在延长体外释药方面没有显著性差异。比较人体内48小时累计尿排泄的生物利用度研究表明,与水溶性填充剂的处方生物利用度更低,而含水溶性填充剂的处方与普通片有相似的生物利用度。



Lubrizol Advanced Materials, Inc.

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

### Carbopol®聚合物与其它控释辅料的联合应用

我们已研究了Carbopol®聚合物与其它控释辅料（羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚环氧乙烷、海藻酸钠、甲基丙烯酸聚合物等）在片剂处方中的联合应用。

这些组合的潜在优势有：

- 协同效应的影响使总的控释剂用量更低
- 通过调节控释辅料的比例和总量使目标释放曲线具有灵活性
- 药物释放曲线更加稳定
- 通过联合使用Carbopol® 71G NF聚合物和其它流动性差的聚合物，可使处方具有更好的流动性
- 生物粘附特性

粉末状与颗粒状Carbopol®聚合物联合使用有利于针对不同的释放曲线，可将粉末状卡波姆(Carbopol® 971P NF 或 974P NF聚合物)加入颗粒中，再用卡波姆颗粒(Carbopol® 71G NF polymer)与之混合，可调节片剂的释放速率。

Khamanga 和 Walker (2005) 报道当Carbopol® 974P NF 聚合物与其他聚合物联合使用时，聚合物与/或药物间的相互作用能增强对药物的控释性能。

有人对通过直接压片和湿法制粒制备的维拉帕米缓释片中不同的聚合物进行了评估，表明含有卡波姆(Carbopol® 974P NF聚合物)和甲基丙烯酸共聚物(EUDRAGIT® RS)通过直接压片制备的片剂很大程度表现出脱帽及分层，且混合流动性较差。

使用HPMC(Methocel® K100M)和Carbopol® 974P NF聚合物共混，Surelease® E-7-19010 或 Eudragit® NE 30D作为造粒剂的维拉帕米片，其对药物的缓释效果比单纯使用Carbopol® 974P NF 聚合物或 Eudragit® RS (直接压片)的效果好。作者认为由于Carbopol® 974P NF 和 Methocel® K100M联合使用，卡波姆与HPMC间强的氢键结合对粘度的增加产生了协同作用，这反过来使两种聚合物间形成更强的交联，从而使药物扩散时需通过更紧实的结构。

Samani et al. (2003)等评估了聚合物共混物对双氯酚酸钠体外释放曲线的影响。当HPMC和卡波姆适当的混合使用时，药物释放变得更均一，波动减少，接近零级动力学释放。他们认为聚合物混合使用可以减少制剂中聚合物总的用量，最大程度降低片剂的大小及片重。

有人设计了愈创甘油醚缓释片(单层或双层)，提供了至少给药12小时后有效的治疗水平。这一处方联合使用了Methocel® E10M及Carbopol® 974P NF聚合物(Davis et al., 2004)。

也有人研究了含有Carbopol® 974P NF聚合物及HPMC K4M的盐酸普萘洛尔片在不同介质中(0.1N HCl或磷酸盐缓冲液在pH 4.5 或 pH 7.5时)药物的释放行为。



Lubrizol Advanced Materials, Inc.

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

在0.1N HCl中，HPMC K4M主要控制药物的释放。随着pH值增加，卡波姆电离度越来越高，它们与盐酸普萘洛尔相互作用，形成不溶性络合物，从而阻止药物的释放。在pH7.5时，两种聚合物协同作用，这既促进基质的完整性，又有利于控制药物的释放 (Perez-Marcos等, 1996)。

在用直接压片工艺制备的普萘洛尔片中联合使用Carbopol® 71G NF聚合物及HPMC比单独使用HPMC所需的聚合物水平更低，并能得到更线性的释放曲线，这一结果归因于阳离子的药物和阴离子的聚合物之间的离子相互作用，不同缓释材料配合使用的波动性较单独调节卡波姆比例的要更小。建议可通过改变配方中聚合物的比例和百分比来实现目标释放曲线 (Draganoiu 等, 2004)。

呋喃妥英控释制剂中既含有速释部分，又含有缓释部分，其缓释部分中即联合使用Carbopol® 971P NF, Carbopol® 974P NF聚合物和羟丙基纤维素 (Sharma 等, 2004)。

卡托普利双层漂浮片中，漂浮层由HPMC、柠檬酸及碳酸氢钠组成，释放层由活性药物、HPMC、卡波姆及聚维酮组成。体外释放机理为Fickian扩散，志愿者体内研究显示片剂能在胃和小肠上部停留十个小时 (Rahman 和 Ali, 2003)。

Singh 和 Ahuja (2002)通过改变处方中卡波姆和HPMC的用量优化了地尔硫卓口腔粘附控释片的亲水性基质。两种聚合物恰当的组合提供了足够的生物粘附强度，并使释放持续十小时以上。生物粘附强度随着每一种聚合物用量的增加而线性变化，所有组合的药物释放模式是非-Fickian的，接近零级释放动力学，渗透系数的值随着聚合物的量非线性变化，表现出两种聚合物可能的相互作用。

将Carbopol® 974P NF聚合物与HPMC联合使用开发出尼古丁口腔生物粘附片。处方中加入碳酸镁作为pH调节剂，从口腔粘膜pH值分割方面提高尼古丁的吸收 (Ikinici et al., 2004)。

尼古丁口腔片中使用20% w/w 卡波姆和20% w/w羟丙基纤维素能提供生物粘附性，并控制药物释放。双层片由提供药物最初的突释及生物粘附性的速释层和能持续释放四小时以上的控释层组成。在人类志愿者中确定了相同的释放类型，其双相曲线被认为是在其它现有方法之上的一种尼古丁替代疗法 (Park 和 Munday, 2002)。

### Carbopol®聚合物作为片剂粘合剂

低浓度的Carbopol®聚合物 (0.5-3% w/w) 可作为粘合剂使用。他们能改善片剂的物理性能，在低压片力下提高片剂硬度，降低脆碎度。

Carbopol®聚合物可在干物质状态下加入处方中，遇水后开始产生粘合作用，其优势在于可免去分散粘合剂的制备步骤。或者，可将聚合物部分以干物质状态加入，部分分散在水中（避免粘的分散体，分散体的浓度需低于1%）。



Lubrizol Advanced Materials, Inc.

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

Carbopol®聚合物有利于在直接压片制剂中作为粘合剂使用。如果使用粉末级别，聚合物在处方中的浓度需最大控制在2~3%，以避免影响药物溶出。

### **Carbopol® 971P NF 聚合物 - 安慰片的粘合剂**

以含乳糖或磷酸二氢钙的安慰片作为案例，比较了Carbopol® 971P NF聚合物和聚维酮（PVP K30）的粘合性-表2。卡波姆以干物质状态加入，遇水产生粘合作用，而PVP可通过干物质状态（粉末）或溶解在水中加入。

表 2  
安慰片成分

辅料	0.75%	1.5%	3%	3%	5%
	971P NF	971P NF	971P NF	PVP K30	PVP K30
一水乳糖或磷酸二氢钙	96.75	96.0	94.5	94.5	92.5
Carbopol® 971P NF 聚合物	0.75	1.5	3.0	-	-
PVP K30	-	-	-	3.0	5.0
交联聚维酮	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
硬脂酸镁	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

除润滑剂外的所有成分在低剪切混粉器中混合，并用去离子水制粒。PVP K30也以溶液形式加入：先混合填充剂与崩解剂，再用PVP水分散液制粒，制备的颗粒干燥、整粒，与润滑剂混合，在旋转压片机上压片，压片时记录压片力和出片力。

图10-12显示不同压片力下含乳糖的片剂中不同粘合剂的影响。在所有压片力下（15-35KN）使用不同浓度（0.75, 1.5%）Carbopol® 971P NF 聚合物比使用3%或5%PVP K30所得的片剂硬度更高，脆碎度更低。含卡波姆的片剂崩解时间更长，但使用更高的崩解剂或更低浓度的粘合剂可纠正这一问题。



Lubrizol Advanced Materials, Inc.

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

图10-粘合剂对乳糖片硬度的影响

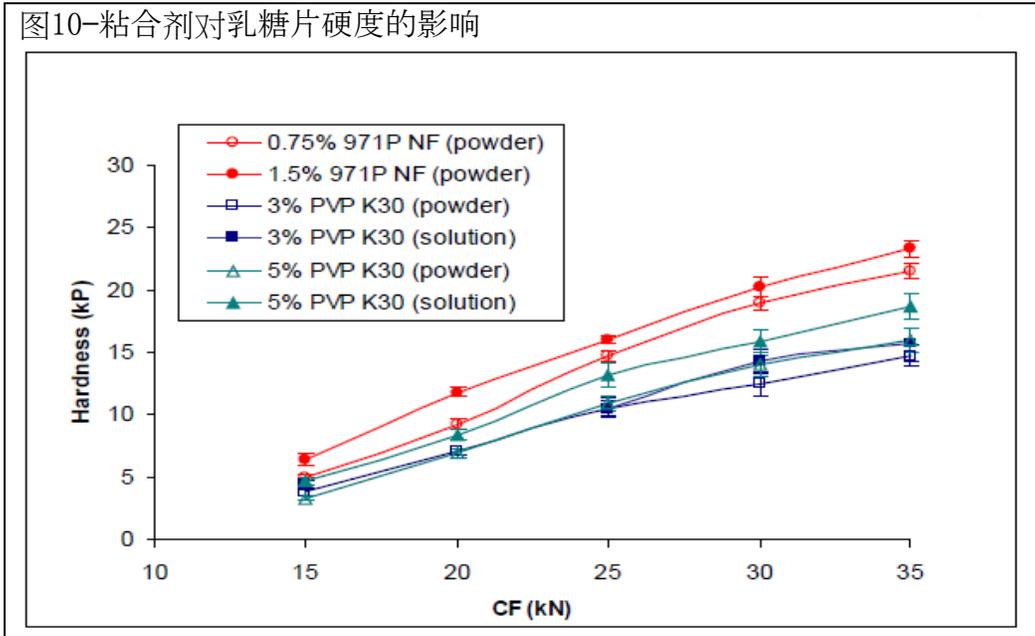
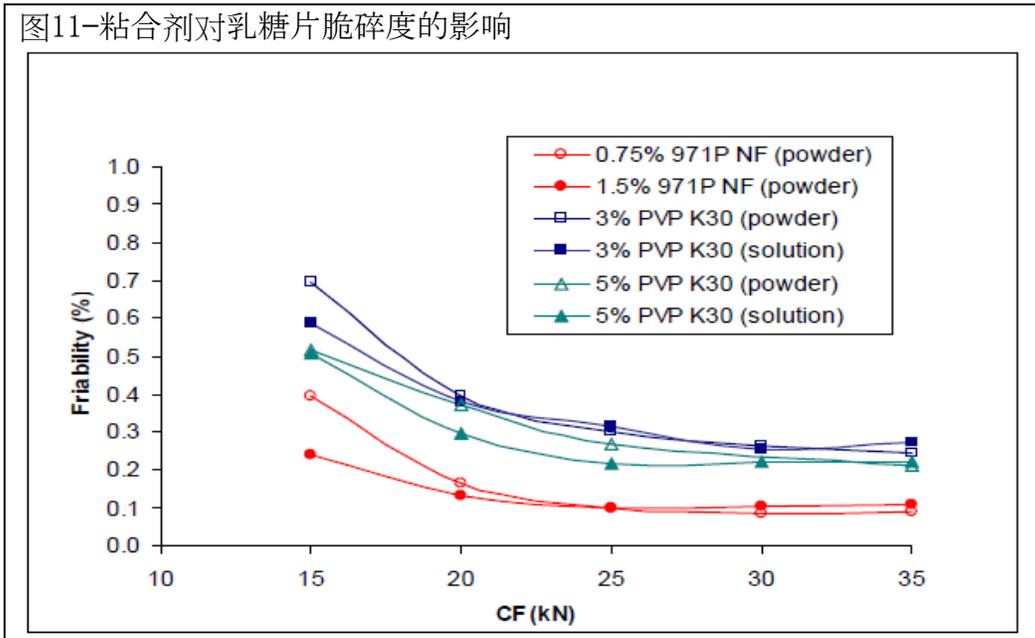


图11-粘合剂对乳糖片脆碎度的影响



Lubrizol Advanced Materials, Inc.

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

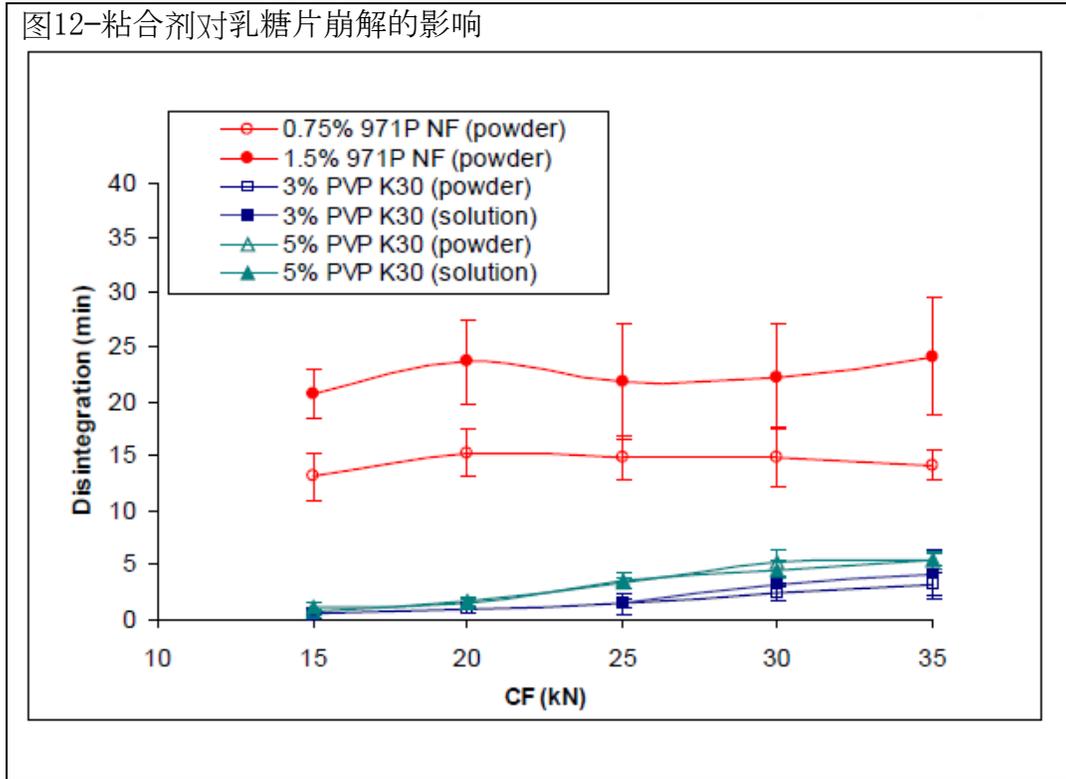


图13-15给出了含磷酸二氢钙的片剂的特性。比较了0.75%或1.5%卡波姆和3%或5%PVP K30所获得的片剂硬度，与PVP片相比，所有卡波姆片剂的脆碎度更低。0.75%的卡波姆片与3%PVP片的崩解时间类似，而1.5%卡波姆片比5%PVP片的崩解时间更短。

对卡波姆片来说，使用水不溶性填充剂（磷酸二氢钙）比水溶性填充剂（乳糖）的崩解时间更短。

**Lubrizol**

Lubrizol Advanced Materials, Inc.

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

图13-粘合剂对磷酸二氢钙片硬度的影响

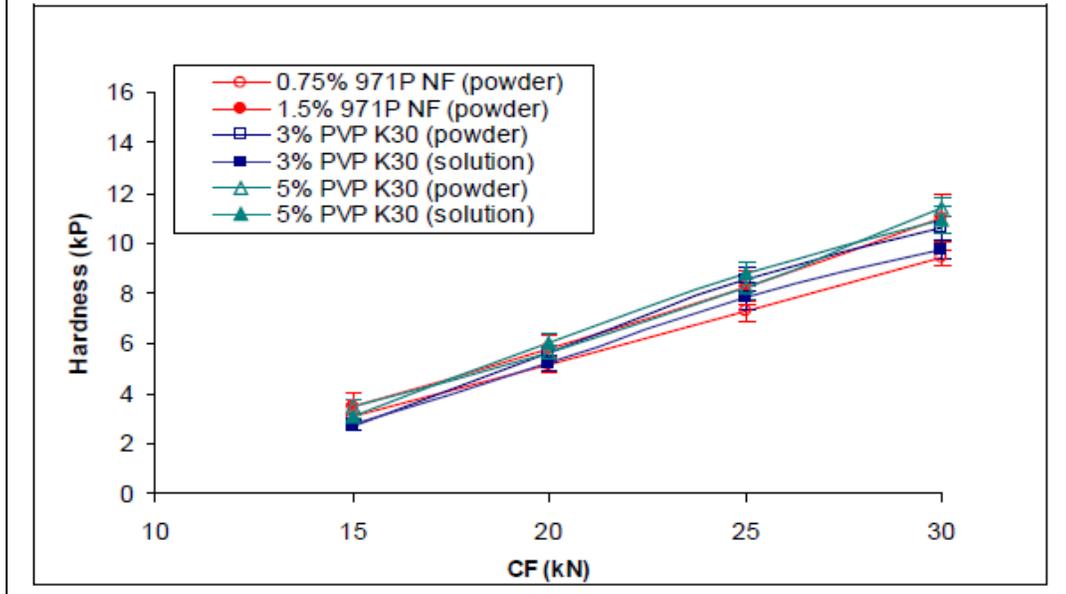
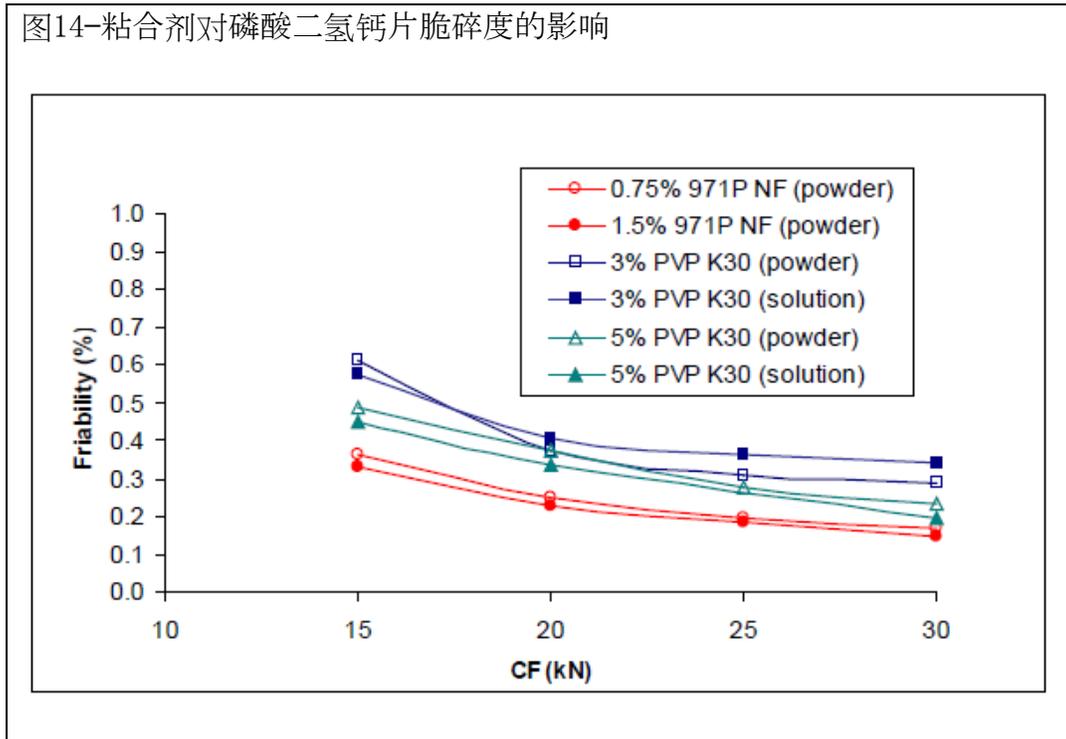


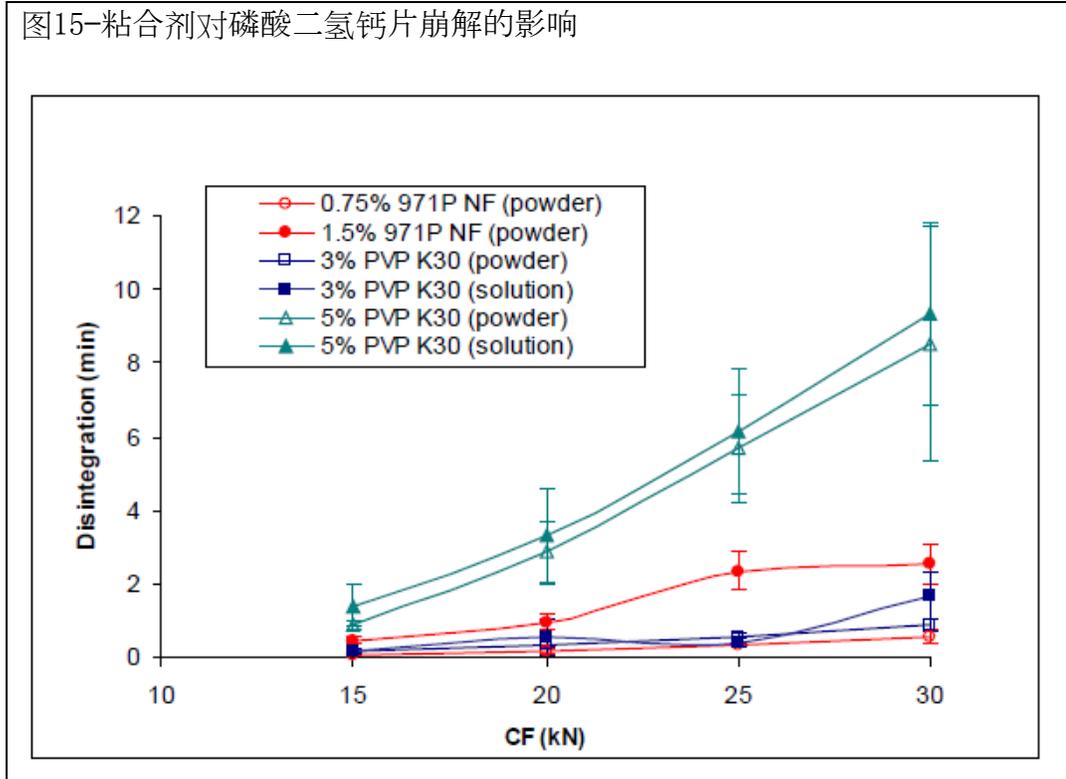
图14-粘合剂对磷酸二氢钙片脆碎度的影响



Lubrizol Advanced Materials, Inc.

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

图15-粘合剂对磷酸二氢钙片崩解的影响



**Carbopol® 971P NF 聚合物 - 茶碱片的粘合剂**

用Carbopol® 971P NF聚合物或聚维酮 (PVP K30) 作为粘合剂，使用湿法制粒工艺制备125mg茶碱片-表3。

表 3  
茶碱片成分

成分	1.0%	1.5%	3%
	971P NF	971P NF	PVP K30
无水茶碱	40.0	40.0	40.0
磷酸二氢钙	56.5	56.0	54.5
交联聚维酮	2.0	2.0	2.0
PVP K30	-	-	3.0
Carbopol® 971P NF 聚合物	1.0	1.5	-
硬脂酸镁	0.5	0.5	0.5



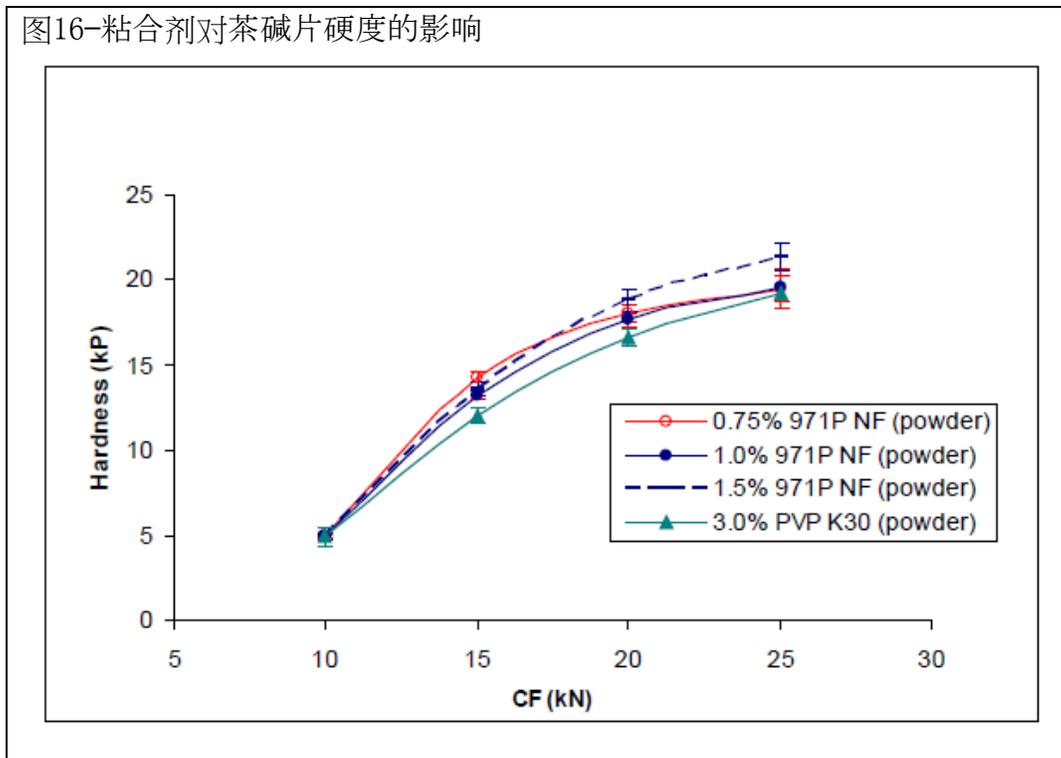
Lubrizol Advanced Materials, Inc.

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

成分（药物、填充剂、粘合剂和一半崩解剂）在低剪切混粉器中混合，并用去离子水制粒。所制颗粒干燥、整粒，并与余下崩解剂混合，再与润滑剂混合，在旋转压片机上压片，压片时记录压片力和出片力。

在每一个压片力下，卡波姆片的硬度稍高于PVP片，而脆碎度类似或稍低（图16、17），卡波姆片的溶出比PVP片慢（图18）。

图16-粘合剂对茶碱片硬度的影响



Lubrizol Advanced Materials, Inc.

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

图17-粘合剂对茶碱片脆碎度的影响

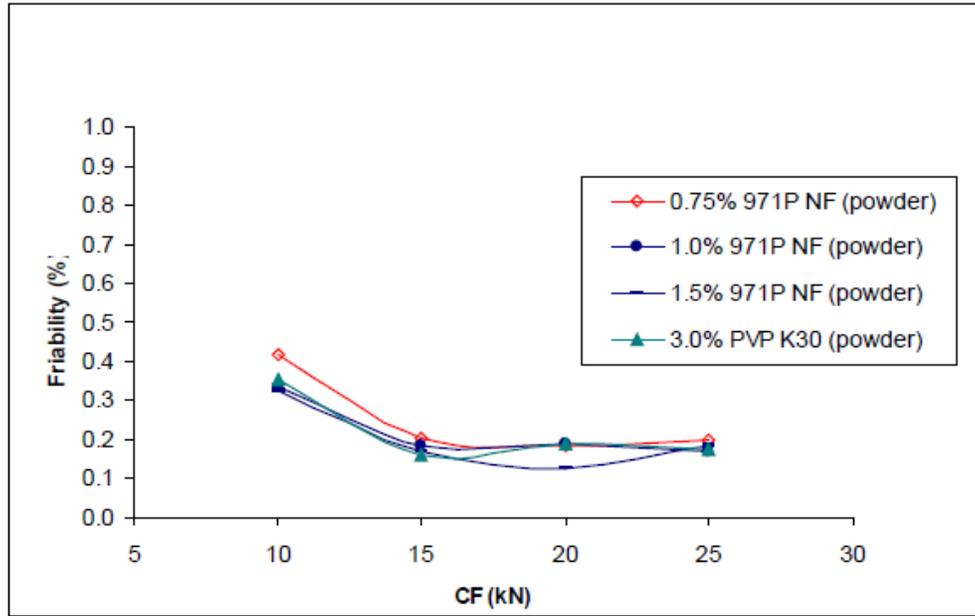
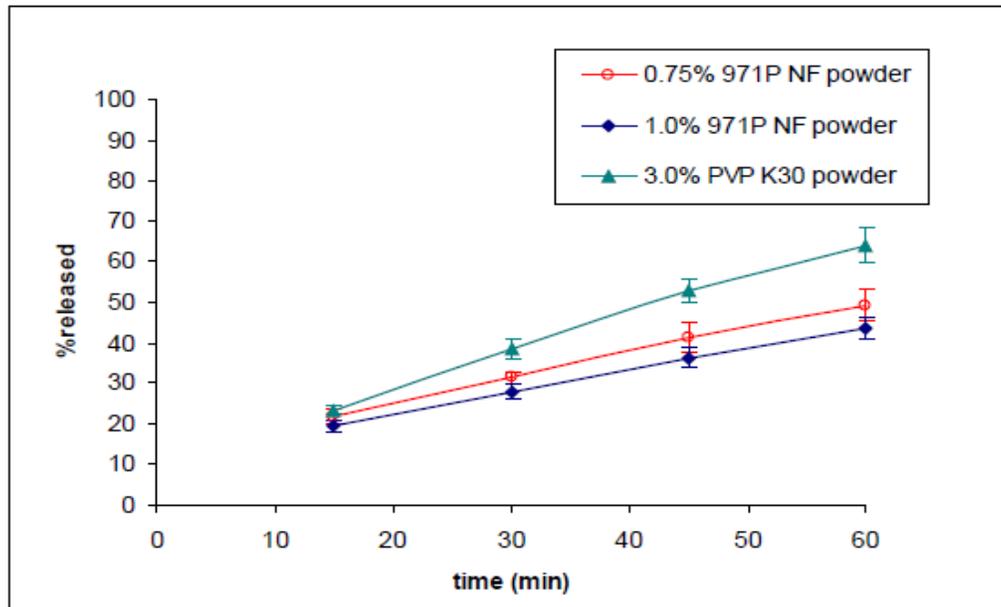


图18-粘合剂对茶碱片溶出的影响 (压片力CF=15KN)



Lubrizol Advanced Materials, Inc.

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

与以干物质或分散液形式加入的PVP K30相比，以干物质状态加入的Carbopol® 聚合物在低浓度下能提供类似的或更好的粘合性。

**参考文献：**

Bulut-Oner, F., Capan, Y., Kas, S., Oner, L., Hincal, A.A., 1989. Sustained Release Isoniazid Tablets. I. Formulation and In Vitro Evaluation. *Farmaco*. 44(7-8), 739-752.

Capan, Y., Ciftci, K., Hincal, A., 1991. Influence of Filler Excipients on the Release Rate of Sustained Release Lithium Carbonate Tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 37(1), 14-18.

Chang, R.K., 2004. Pharmaceutical compositions releasing their active agents from a buccal or sublingual location to overcome an absorption window problem. U.S. Pat. Appl. Publ. #2004202693.

Das, N. G., Das, S.K., 2004. Development of Mucoadhesive Dosage Forms of Buprenorphine for Sublingual Drug Delivery. *Drug Delivery* 11(2), 89-95.

Davis, R.D., Blume, R.W., Keyser, D.J., 2004. Sustained Release of Guaifenesin Combination Drugs. U.S. Pat. Appl. Publ. #20040022851

Draganoiu, E., Stansbrey, W.A., Luo, H., Wilber, W.R., Guo H. J. Effect of Carbomer and Hydroxypropyl Methylcellulose Combination on Drug Release from Matrix Tablets. Poster, American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting, Baltimore, 2004.

Efentakis, M., Koutlis, A., Vlachou, M., 2000. Development and Evaluation of Oral Multiple-Unit and Single-Unit Hydrophilic Controlled-Release Systems. *AAPS PharmSciTech*, 1(4), article 34.



Lubrizol Advanced Materials, Inc.

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

Khamanga, S.M., Walker, R.B., 2005. Comparison of Method of Manufacture on the *In Vitro* Performance of Verapamil Matrix Tablets. Controlled Release Society 32nd Annual Meeting & Exposition Transactions

Khan, G.M., Zhu, J.B., 1999. Studies on Drug Release Kinetics from Ibuprofen - Carbomer Hydrophilic Matrix Tablets: Influence of Co-Excipients on Release Rate of the Drug. J. Contr. Rel. 57(2), 197 - 203

Khan, G.M., Jiabi, Z., 1998. Formulation and In Vitro Evaluation of Ibuprofen-Carbopol® 974PNF Controlled Release Matrix Tablets III: Influence of Co-Excipients on Release Rate of the Drug. J. Contr. Rel. 54(2), 185-190.

Ikinci, G., Senel, S., Wilson, C.G., Sumnu, M., 2004. Development of a buccal bioadhesive nicotine tablet formulation for smoking cessation. Int J Pharm. 277(1-2), 173-8.

Park, C.R., Munday, D.L., 2002. Development and evaluation of a biphasic buccal adhesive tablet for nicotine replacement therapy. Int. J. Pharm. 237, 215 - 226.

Parojcic, J., Duric, Z., Jovanovic, M., Ibric, S., 2004a. An Investigation into the Factors Influencing Drug Release from Hydrophilic Matrix Tablets Based on Novel Carbomer Polymers. Drug Delivery 11(1), 59-65.

Parojcic, J., Duric, Z., Jovanovic, M., Ibric, S., Jovanovic, D., 2004b. Influence of Dissolution Media Composition on Drug Release and In-Vitro In-Vivo Correlation for Paracetamol Matrix Tablets Prepared with Novel Carbomer Polymers. J. Pharm. Pharmacol. 56(6), 735-741.



Lubrizol Advanced Materials, Inc.

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

Peppas, N. A., 1985. Analysis of Fickian and Non-Fickian Drug Release from Polymers. *Pharm. Acta Helv.* 60, 110-111.

Perez-Marcos, B., Ford, J.L., Armstrong, D.J., Elliott, P.N.C., Rostron, C., Hogan, J.E., 1996. Influence of pH on the Release of Propranolol Hydrochloride from Matrixes Containing Hydroxypropyl Methyl Cellulose K4M and Carbopol 974. *J. Pharm. Sci.* 85(3), 330-334.

Perez-Marcos, B., del Cano, O., Gomez-Amoza, J.L., Martinez-Pacheco, R., Souto, C., Concheiro, A., 1995. Design and Biopharmaceutical Evaluation of Atenolol Matrix Tablets Prepared with Carbomer 934. *STP Pharma Sci.* 5 (2), 105-109.

Perez-Marcos, B., Iglesias, R., Gomez-Amoza, J.L., 1991a. Mechanical and Drug Release Properties of Atenolol-Carbomer Hydrophilic Matrix Tablets. *J. Contr. Rel.* 17(3), 267-76.

Perez-Marcos, B., Gutierrez, C., Gomez-Amoza, J.L., Martinez-Pacheco, R., Souto, C., Concheiro, A., 1991b. Usefulness of Certain Varieties of Carbomer in the Formulation of Hydrophilic Furosemide Matrices. *Int. J. Pharm.* 67(2), 113-121.

Rahman, Z., Ali, M., 2003. Bilayer Floating Tablet for Captopril. *Controlled Release Society 30th Annual Meeting Proceedings*

Samani, S.M., Montaseri, H., Kazemi, A., 2003. The Effect of Polymer Blends on Release Profiles of Diclofenac Sodium from Matrices. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 55, 351 - 355.

Sharma, P; Kumar, P.M., Nagaprasad, V., Roy, S.B.; Malik, R., 2004. Nitrofurantoin Controlled-Release Dosage Forms. *PCT Int. Appl.* #W02004017938.



Lubrizol Advanced Materials, Inc.

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

Singh, B., Ahuja, N., 2002. Development of Controlled-Release Buccoadhesive Hydrophilic Matrices of Diltiazem Hydrochloride: Optimization of Bioadhesion, Dissolution, and Diffusion Parameters. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 28(4), 431-442.

Tatavarti, A.S., Mehta, K.A., Augsburger, L.L., Hoag, S.W., 2004. Influence of Methacrylic and Acrylic Acid Polymers on the Release Performance of Weakly Basic Drugs from Sustained Release Hydrophilic Matrices. *J Pharm. Sci.* 93(9), 2319-2331.



Lubrizol Advanced Materials, Inc.

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