

# 卡波姆在外用制剂中的应用

蔡海敏, 邓柏林, 刘丽萍, 范荣辉, 李 泽(解放军第 425 医院, 海南三亚 572012)

**摘要:** 综述卡波姆的一般特性和在外用制剂中的应用。

**关键词:** 卡波姆; 外用制剂; 临床应用

中图分类号: R944

文献标识码: A

文章编号: 1006- 0111(2001)06- 0342- 02

卡波姆(Carbopol, Carbomer)是一种新型药物辅料,是全合成聚丙烯酸化合物,以此为基质制成的凝胶剂为水溶性,用后感觉舒适、制备简单、稳定性好,在皮肤及眼用制剂中有着广泛应用,本文将其应用特点综述如下。

## 1 一般特性

卡波姆为白色疏松、吸湿性强游离羧基,呈弱酸性,  $pK_a$  值一般较小,当介质 pH 值小于 4 时,羧基几乎不解离,随着 pH 值逐渐增大,羧基微有特臭的粉末,为弱酸性阴离子型辅料,其分子结构中含有 52% ~ 68% 的羧基基团,用一价无机碱或胺中和,卡波姆分子羧基离子化后沿着聚合物主链产生负电荷,同性电荷相互排斥促使卷曲的树脂伸直张开而增稠,卡波姆的主要功能有增稠、悬浮、乳化,在制剂领域应用于缓释或控释制剂、生物粘附制剂、口服蛋

白类药物制剂、外用制剂等方面<sup>[1]</sup>。

## 2 影响卡波姆凝胶性质的因素

影响卡波姆凝胶性质的因素有 pH 值、离子强度、药物性质、温度等,卡波姆聚合物具有大量基开始解离,聚合物溶胀,粘度增加, pH 8 时解离基本完全,粘度最大;如 pH 值升高,卡波姆解离程度加大,凝胶层增厚,从而使药物释放速度降低,此外 pH 值还影响凝胶的粘附性;和大多数其他水溶性的合成或天然聚合物一样,介质的离子强度可以改变卡波姆凝胶对 pH 值的敏感性,降低增稠效率,使增稠的胶体变稀,一价离子只降低含卡波姆树脂物系的增稠效率,而二价离子或三价离子不但能使物系变稀薄,如果含量足够时,还能产生不溶的沉淀物。一些药物尤其是酸性药物就是影响介质 pH 值及离子强度而影响凝胶性质<sup>[2]</sup>。

[2] Gregor C, Gabriele B, Andreas S, et al. The skinia pathway for systemic treatment with patches and lipid based agent carries [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 18: 349.

[3] Ceve G, Blume G. Lipid resides penetrate into intact skin owing to the transdermal osmotic gradients and hydration force [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1992, 1104: 226.

[4] Planas ME, Gpñzalez P, Rodríguez L, et al. Noninvasive percutaneous induction of topical analgesia by a new type of drug carrier, and prolongation of local pain insensitivity by anesthetic liposomes [J]. *Anesth Analg*, 1992, 75: 615.

[5] Ceve G, Schatzlein A, Blume G. Transdermal drug carriers: basic properties, optimization and transfer-efficiency in the case of epicutaneously applied peptides [J]. *J Control Release*, 1995, 36(1-2): 3.

[6] Ceve G, Gebauer D, Stieber J, et al. Ultraflexible vesicles, Transfersomes, have an extremely low pore penetration resistance and transport therapeutic amounts of insulin across the intact mammalian skin [J]. *Biochem Biophys Acta*, 1998, 1368(2): 201.

[7] 郭健新, 平其能, 黄罗生. 柔性环孢素纳米脂质体的制备及其变形性 [J]. *中国药科大学学报*, 1999, 30(3): 187.

[8] 郭健新, 平其能, 孙国庆. 柔性纳米脂质体作为环孢素经皮渗透载体的体外研究 [J]. *中国药学杂志*, 2000, 35(9): 595.

[9] 郭健新, 平其能, 吴 涛, 等. 环孢素柔性脂质体的药理学研究. *中国药科大学学报*, 2000, 31(5): 340.

[10] Paul A, Ceve G, Bachhaw at BK. Transdermal immunization with large proteins by means of ultra-deformable drug carriers [J]. *Eur J Immunol*, 1995, 25(2): 3521.

[11] Paul A, Ceve G. Noninvasive administration of protein antigens, transdermal immunization with the bovine serum albumin in transfersome [J]. *Vaccine Res*, 1995, 4(3): 145.

[12] Hofer C, Hartung R, Gobel R, et al. New ultra-deformable drug carriers for potential transdermal application of interleukin-2 and interferon- $\alpha$ ; theoretic and practical aspects [J]. *World J Surg*, 2000, 24(10): 1187.

[13] Hofer C, Gobel R, Deering P, et al. Formulation of interleukin-2 and interferon- $\alpha$  containing ultra-deformable carriers for potential transdermal application [J]. *Anticancer Res*, 1999, 19(2c): 1505.

[14] Jacobs M, Martin GP, Mariott C. Effect of phosphatidyl choline on the topical bioavailability of corticosteroids assessed by the human skin blanching assay [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1988, 40: 829.

[15] Schafer-Korting M. Topical glucocorticoids: what has been achieved? What is still to be done? [J]. *Curr Probl Dermatol*, 1993, 21: 192.

卡波姆树脂在正常条件下不水解或氧化, 可以制得反复冻融而不致破坏的卡波姆树脂, 如卡波姆 934、934P 和 940 树脂在 70℃ 经受长期的老化而不受影响, 胶体的粘度在高温下仅稍有降低。紫外光线的照射使透明胶体的粘度降低, 并可能引起某些乳剂的分层和造成乳油状漂浮物的出现。

### 3 卡波姆的分散和增稠技术

#### 3.1 分散技术

在增稠之前, 树脂粉末必须在液体介质中充分分散, 卡波姆粉末极易吸湿结块, 表面凝胶化, 形成一层保护层, 阻止块状物内部迅速润湿。可用下列方法分散: ①将细粉末均匀撒在溶液旋涡面, 使其自然溶胀。②在干燥容器里加处方量甘油、丙二醇或聚乙二醇, 撒上粉末先行润湿溶胀, 再加水溶解。③用 0.05% 的阴离子或非离子润湿剂如聚山梨酯 80 可加速分散。④和其他干燥组分先行干混。⑤卡波姆树脂在大多数乳剂的油相中均容易分散, 分散后再加入水相, 加了中和剂仍正常增稠。⑥可适当搅拌, 加速树脂和溶剂的混合。

#### 3.2 增稠技术

一是中和增稠: ①在水中通常的增稠方法是用一价无机碱如 NaOH、KOH、NaHCO<sub>3</sub> 或三乙醇胺来中和, 无机碱应配成 10%~20% 溶液加入, 因为可溶性二价阳离子使卡波姆树脂交联引起粘度降低, 产生沉淀, 因此不能用 Ca(OH)<sub>2</sub> 等二价碱中和。②在极性较弱或非极性有机溶剂中要用溶于所用溶剂介质的胺来中和, 以保证生成的盐易溶于该溶剂。③过度的中和会造成粘度损失, 可事先估算中和剂用量, 同时在平衡后测定 pH 值, pH 值一般控制在 5.5~10 之间, 一些药物如盐酸利多卡因考虑药物稳定性需要选择更适宜 pH 值。④用卡波姆做乳化剂时可用水溶性碱和油溶性胺双重中和, 被水溶性碱中和那部分卡波姆可溶于水相, 被油溶性胺中和的那部分可溶于油相, 这样的乳剂有出色的化学和物理稳定性。另一增稠方式是氢键结合。卡波姆是氢键的质子给予体(羧基给予体), 加 10%~20% 的羟基给予体(如多元醇、多羟基及多乙氧基溶剂、非离子型表面活性剂), 羧基给予体与羟基给予体结合形成氢键, 不必中和就使其卷曲分子在含水系统中解开而增塑, 氢键结合需要 5min 到 3h。

### 4 结合具体药物灵活应用

应用时要考虑药物的特性、溶解性及基质与药物相互作用, 结合具体药物灵活应用。凝胶剂一般

要求药物要溶解在基质中, 如不能选用卡波姆(934, 940) 作为甲磺酸培氟沙星的基质, 因为两者混在一起即产生浑浊, 显微镜下发现有针晶析出, 卡波姆遇分子量较大的阳离子药物盐酸氧氟沙星也如此<sup>[3,4]</sup>; 某些在基质中难溶药物或少量挥发油, 可先用聚山梨酯 80 增溶或增加丙二醇、甘油、乙醇含量, 如盐酸达克罗宁在水中不能完全溶解, 可用 5% 聚山梨酯 80 增溶<sup>[5]</sup>; 酮康唑凝胶用增加丙二醇及乙醇含量使其容易分散在介质中<sup>[6]</sup>; 离子化的盐类容易影响卡波姆树脂的增稠效率, 可视具体情况加入 0.01% EDTA-2Na 作金属络合剂, 有时为了减少盐类影响, 还可改变调配顺序, 先增稠再加入药物, 如以卡波姆 934 为基质的氧化锌凝胶; 酮康唑和树脂直接混合产生沉淀, 先增稠再加入药物即可减免; 麻黄碱、甘草酸铵适宜配成凝胶剂<sup>[4,7]</sup>。阿昔洛韦水溶性和脂溶性都较差, 用其前体药物阿昔洛韦棕榈酸酯制成脂质体凝胶, 是治疗某些病毒性皮肤病难得的新制剂<sup>[8]</sup>; 为了增加皮肤药物浓度, 还可应用促渗剂如油酸、氮酮及薄荷脑等。蓖麻油是聚丙烯酸树脂的增塑剂, 硫磺为强疏水性, 可用蓖麻油或甘油将其湿润后再配制<sup>[9]</sup>; 用卡波姆作乳化剂时, 可考虑以蓖麻油为油相, 制备乳剂柔软细腻。卡波姆作为成膜材料, 常用辅料聚乙烯吡咯烷酮(PVP) 和聚氧乙烯(POE) 及聚山梨酯 80 和卡波姆同时使用时, 有可能降低卡波姆的粘膜粘附能力<sup>[2]</sup>。此外, 还要根据剂型及用途选用不同种类的卡波姆。

#### 参考文献:

- [1] 傅崇东, 徐惠南. 卡波姆在药剂学中的应用研究进展[J]. 国外医药—合成药、生化药、制剂分册, 1999, 20(2): 121.
- [2] 苏杰, 张钧寿, 吴葆金, 等. 卡波姆——新型药物辅料[J]. 中国药学杂志, 2000, 35(9): 579.
- [3] 李荣凌, 罗云, 姜俊勇, 等. 甲磺酸培氟沙星凝胶剂的研制[J]. 中国药师, 1999, 5(2): 254.
- [4] 夏泉. 新辅料在凝胶剂中的应用实例[J]. 中国药师, 1999, 2(3): 133.
- [5] 杨丽, 杨敏, 杨文展, 等. 盐酸达克罗宁凝胶剂的研制[J]. 沈阳药科大学学报, 2000, 17(3): 174, 187.
- [6] 鱼爱和, 李瀛. 酮康唑凝胶剂的制备及含量测定[J]. 解放军药学报, 2000, 16(1): 44.
- [7] 闫军, 李昌生, 苏春英, 甘草酸铵凝胶剂的制备及临床应用[J]. 中国医院药学杂志, 2001, 21(1): 47.
- [8] 刘辉, 陈鹰, 吴菡子, 等. 阿昔洛韦棕榈酸酯脂质体凝胶剂的研制[J]. 中国药学杂志, 2000, 35(7): 457.
- [9] 蔡海敏. 硫磺乳剂型凝胶的制备[J]. 药实践杂志, 2001, 19(2): 94.