

# 新型辅料卡波姆在凝胶剂中应用现状

郭红叶, 伊博文\*, 闫小平, 王承华, 刘宇  
(中国中医科学院西苑医院, 北京 100091)

**[摘要]** 通过查阅近几年文献, 结合实际工作经验, 对卡波姆在凝胶剂中应用情况进行文献整理与归纳, 详细介绍了卡波姆的结构特点、理化性质、增稠机制、制备方法、处方设计及临床应用实例, 为卡波姆在工业生产中应用与推广提供理论依据。同时卡波姆将作为一种较有前途的新型药用辅料, 随新技术与新方法的引进将为中药外用制剂提供新途径。

**[关键词]** 卡波姆; 凝胶剂; 处方设计; 临床应用

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)17-0371-04

**[doi]** 10.11653/syfj2013170371

## Application Status of Carbomer in Gel Preparations

GUO Hong-ye, YI Bo-wen\*, YAN Xiao-ping, WANG Cheng-hua, LIU Yu  
(Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

**[Abstract]** Literatures about gels around recent years were consulted and combined with practical experimental experiences to sort and summarize literatures about studies and applications of novel excipient carbomer in gel preparations, then detailed introduction structure characteristics, physical and chemical properties, thickening mechanism, preparation methods, formulation design and clinical applications of carbomer, this study will provide theoretical basis for promotion and application of carbomer in industrial production. At the same time, carbomer would be a promising and novel pharmaceutical excipient, with introduction of new technologies and methods, it would give more dosage forms and inspirations to topical preparations of traditional Chinese medicine.

**[Key words]** carbomer; gel; formulation design; clinical application

凝胶剂系指提取物与适量基质制成的具有凝胶特性的半固体或稠厚液体<sup>[1]</sup>。具有良好的生物相容性和稳定性、制备工艺简单且形态美观、对皮肤和黏膜无刺激性等特性, 尤其适合皮肤局部外用。凝胶剂根据基质不同可分为水性凝胶剂与油性凝胶剂。亲水性凝胶由天然或合成的高分子物质聚合而成, 具有优良的理化性质和生物学特性、可控制药物释放、生物相容性及生物黏附作用等特性, 目前这一

类基质材料应用较多。常用的天然高分子类有海藻酸盐、明胶、果胶、黄原胶等, 半合成高分子材料有壳聚糖、淀粉及其衍生物、纤维素衍生物, 合成高分子材料有聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、丙烯酸类聚合物如卡波姆、聚丙烯酸等。其中亲水性基质卡波姆以其良好的黏合性、增稠性、乳化性、助悬性和成膜性, 化学特性安全稳定, 无刺激及过敏反应而受到药学界的青睐, 已被广泛用于化妆品和药品的研究与生产<sup>[2-3]</sup>。本文从卡波姆特点性质、增稠机制、制备方法、处方设计、临床应用实例等进行介绍, 为其实际应用提供参考。

### 1 卡波姆的特点

**1.1 分子组成与结构**<sup>[4-6]</sup> 根据聚合物单体的不同结构, 可分为卡波姆(CP)900 系列和 CP1300 系列。CP900 系列是由丙烯酸单聚物与丙烯基蔗糖或丙烯

**[收稿日期]** 20130225(008)

**[基金项目]** 中国中医科学院优势病种项目(CACMS08Y0034)

**[第一作者]** 郭红叶, 在读硕士, 从事中药医院制剂研究, Tel: 010-62835423, E-mail: guohongye@163.com

**[通讯作者]** \* 伊博文, 主管药师, 从事中药医院制剂研究, Tel: 010-62835423, E-mail: yibowen0229@126.com

基季戊四醇交联而得, CP1300 系列则为丙烯酸-烷基异丁烯酸共聚物与丙烯基季戊四醇交联的聚合物, 通过控制聚合物的相对分子质量及交联度可得到各种型号及不同应用范围的 CP 产品, 见表 1。CP

分子结构中含有 52% ~ 68% 的酸性基团, 因此具有一定酸性, 1% 水分散体的 pH 2.5 ~ 3.0。卡波姆分散在水中时, 由于羧基离子化产生负电荷间的排斥作用, 卷曲的聚合物伸展开来, 体积会膨胀。

表 1 不同型号卡波姆的特点及应用范围

卡波姆 型号	黏度/ mpa·s	特点	应用范围
941 HY-I	4 000 ~ 11 000	产生低黏度的永久乳剂和悬浮体所产生的胶体透明度高, 在含有离子系统中耐离子性能比较好	应用于局部给药系统, 高乳剂稳定作用具有良好透明度的稀凝胶剂
934 HY-II	30 000 ~ 40 000	增稠效果好, 在高黏度时具有永久稳定性, 在水溶液中具有短流性	局部给药系统, 在高黏度时稳定, 用于浓凝胶剂、乳剂、混悬剂
940 HY-III	40 000 ~ 60 000	高黏度, 增黏效果好	多用于局部给药系统外用制剂, 适合于制备晶状透明凝胶剂、乳膏剂、耦合剂
980 HY-V	40 000 ~ 80 000	高黏度及适合做凝胶剂产品	局部给药系统, 结晶透明凝胶剂, 水或酒精溶剂
934P HY-II A	30 000 ~ 40 000	在高黏度时具有永久稳定性, 由于残留溶剂微量, 更适合于口服医药制剂	口服、局部和新的给药系统, 控释骨架片
1 342 HY-IV	20 000 ~ 40 000	具有高效增稠效果, 能产生清澈透明的水或醇水胶体, 具有较强抗离子型	局部给药系统, 在电解质存在下及好的流变学改进剂, 聚合乳化作用

**1.2 理化性质** CP 为白色、疏松、微有特臭的粉末, 具有较强吸湿性和酸性, 可溶于水、甘油、乙醇, 具有胶体溶液的特性, 常用浓度 0.1% ~ 3%。由于黏性较低, 当用碱中和时, 随大分子逐渐溶解, 黏度也逐渐上升, 在低质量分数时形成澄清溶液, 在质量分数较大时形成半透明状凝胶, 所成凝胶在 pH 6 ~ 12 时具有最大的黏度和稠度, 当 pH < 3 或 pH > 12 时黏度下降。常用的中和剂有三乙醇胺、乙二胺、月桂胺、碳酸氢钠、氢氧化钠等, 一般情况下 1 g CP 约需三乙醇胺 1.35 g 或氢氧化钠 400 mg 中和。

## 2 卡波姆基质增稠机制及制备方法

**2.1 中和增稠** 通常将 CP 中和成盐, 使卷曲的分子因电斥力张开而增稠, 氢氧化钠和三乙醇胺是常用的中和剂, 这也是 CP 对离子敏感的原因所在。

**2.2 氢键增稠** CP 分子作为羧基给予体能与 1 个或 2 个以上羟基结合形成氢键而增稠, 此中和方法需要时间, 常用的羟基给予体为非离子型表面活性剂、多元醇等。

### 2.3 制备方法<sup>[7]</sup>

**2.3.1 CP 在溶剂中溶胀** 用水、乙醇、甘油或丙二醇等将 CP 润湿, 避免粉尘飞扬, 逐步加水溶胀; 将 CP 干粉分次撒于水面上, 放置过夜, 使其充分溶胀, 避免结块; 或在高速搅拌下, 将 CP 粉末分次撒入搅拌形成的旋涡中, 继续搅拌至其完全分散在溶媒中。

**2.3.2 加入药物方式** 在 CP 溶液中缓慢滴加中

和剂, 边加边搅拌, 使成凝胶, 取处方药物与凝胶基质研匀而得; 将处方药加入 CP 溶液中, 使药物溶解或研磨至分散均匀, 加入中和剂, 研匀即得。2 种方法相比, 后者更为方便, 产品更为细腻。

## 3 CP 凝胶剂处方设计<sup>[8]</sup>

**3.1 CP 型号的选择** 根据所制备凝胶剂用途的不同, 选择不同型号 CP, CP934 黏附性最强, 更适合于腔道给药, 如常用的鼻用生物黏附剂、阴道用生物黏附剂、直肠生物黏附剂、口含或口服生物黏附剂等<sup>[9]</sup>。CP940 在皮肤表面附着性强、涂展性好, 可延长药物在皮肤表面滞留时间, 增加药物作用, 被广泛用于皮肤疾病, 并且其能吸收组织渗出液, 有利于分泌物的排除, 特别适宜治疗脂溢性皮肤病。CP1342 具有较强的抗离子性, 在有电解质存在的情况下更为适合。

**3.2 CP 质量分数的选择** 根据所需凝胶的黏稠度不同, 一般选择 CP 质量分数 0.5% ~ 3%, 配护肤品时, CP 最终质量分数应控制 ≤ 0.8%, > 0.8% 时易成膜, 肤感不好。为达到理想的稠度, CP 也可与羧甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮等联用, 以取得协同增稠效果。

**3.3 pH 调节剂的选择** 为使 CP 形成较稳定凝胶剂, 需要调节其 pH 5 ~ 11。CP 中和剂在极性系统中可用氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸氢钾、硼砂及三乙醇胺等, 在非极性系统中可使用月桂胺和硬脂酸胺

等。三乙醇胺是一种碱化剂,应避免与含亚硝基化剂合用,最高使用质量分数 2.5%;同时宜避免和以甲醛体为防腐剂的同一个配方中使用,防止可能会引起皮肤刺激与敏感反应。

**3.4 保湿剂的选择** 由于凝胶剂在贮藏过程中会失水出现干硬化,形成干胶团不易涂展,需要加入保湿剂,以维持剂型稳定和防止皮肤干裂。常用的保湿剂有甘油、丙二醇等多元醇等。

**3.5 促渗剂的选择**<sup>[10]</sup> 为使凝胶中药物通过皮肤或黏膜吸收而更好地发挥疗效,常加入渗透促进剂提高药物吸收。常用的有氮酮、油酸、油醇、乙醇等、卡必醇等。国内外研究的凝胶处方中基本都含有氮酮,其对水溶性药物有不同程度的促渗作用,而对脂溶性较强的药物其促渗作用并不明显,甚至可能有负面效应;在水溶性凝胶剂处方中月桂氮酮的理想用量宜 <10%。中药复方中一些芳香挥发油类成分本身就是天然的促渗剂,更加有助于药物的渗透吸收。

**3.6 防腐剂的选择** CP 本身并无营养,不支持细菌和霉菌的生长,但也不能阻止细菌和霉菌利用凝胶体系中存在的营养成分生长,所以应根据情况选择不同防腐剂,如苯甲酸钠、对羟基苯甲酸酯(尼泊金类)和乙醇等。防腐剂也可几种混合联用以减少用量并达到协同抑菌效果。

## 4 中药复方凝胶剂实例

### 4.1 祛斑凝胶剂

**4.1.1 处方** 川芎 30 g,细辛 5 g,当归 15 g,丝瓜络 20 g,CP 2 g,甘油 10 g,苯甲酸 0.01 g,三乙醇胺适量,纯化水。

**4.1.2 制备方法** 取处方量药材,醇提,过滤,浓缩至稠膏状。取 CP 2 g,撒于水面过夜充分溶胀,将所得稠膏加入 CP 中,并加入甘油和防腐剂,混匀,滴加三乙醇胺调节 pH 6~7 成凝胶状,即得。该制剂为治疗黄褐斑的外用制剂,在临床应用中,结合内服汤剂与耳穴压豆治疗肝郁血滞型黄褐斑疗效显著<sup>[11]</sup>。

### 4.2 复方积雪草苷凝胶<sup>[12]</sup>

**4.2.1 处方** 积雪草苷 0.5 g,冰片 1.0 g,薄荷醇 1.0 g,CP 0.8 g,聚乙烯吡咯烷酮 2.0 g,甘油 10 g,丙二醇 15 g,氮酮 1.0 g,羟苯乙酯 0.05 g,三乙醇胺适量,加纯化水至 100 g。

**4.2.2 制备方法** 取 CP 撒于适量的纯化水中,放置 24 h 溶胀完全,加三乙醇胺调 pH;另取冰片加入丙二醇、甘油和氮酮研磨使溶解,加入到溶胀好的

CP 中混匀,制得卡波姆凝胶;最后取积雪草苷、羟苯乙酯、PVP 加入适量的纯化水,加热使其溶解,冷却,加入上述 CP 凝胶中,搅匀,加水至全量,混匀,即得。临床用于治疗增生性瘢痕的积雪草苷外用药物为单方积雪草苷乳膏剂,而以 CP940 为主要基质研制的复方积雪草苷凝胶剂具有良好的黏合性、涂展性和成膜性等特点,涂抹后能很快在皮肤表面形成一层较牢固的保护膜,且可延长药物在皮肤的滞留时间,发挥更长久的药效,其效果更优于乳膏剂。

### 4.3 银杏叶鼻用原位凝胶<sup>[13]</sup>

**4.3.1 处方** 银杏叶提取物 4.5 g,CP934 0.8 g,羧甲基甲基纤维素钠(HPMC) 1.5 g,苯甲醇,维生素 C,羟丙基-β-环糊精(HP-β-CD)溶液,NaOH 溶液适量。

**4.3.2 制备方法** 室温下取银杏叶提取物 4.5 g,加入已用水溶解的 HP-β-CD 溶液,不断搅拌溶解,加入处方量的苯甲醇、维生素 C 及促进剂,搅拌使溶解,加入 HPMC 1.5 g,使之水化溶胀,将 CP934 0.8 g 溶解其中,搅拌约 24 h,使之充分溶胀。用  $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的 NaOH 调节 pH 4.3。该制剂利用 β-环糊精包合制备物的凝胶可增加药物溶解度,掩盖不良气味,防止挥发性成分发散,提高稳定性。由于银杏叶提取物的主要活性成分在水中溶解度小,不利于吸收,因此,HP-β-CD 可增加药物的溶解度<sup>[14]</sup>,通过制备成凝胶制剂用于鼻腔给药,绕过血脑屏障,减少副作用,显著增加药效。

### 4.4 三七总皂苷复方脂质体凝胶剂<sup>[15]</sup>

**4.4.1 处方** 大豆磷脂、胆固醇、三七总皂苷(PNS)、β-蜕皮激素(EDS)、CP934、NaOH 溶液。

**4.4.2 制备方法** 脂质体的制备为按较优处方定量称取大豆卵磷脂、胆固醇于茄形瓶中,加无水乙醚溶解,减压旋转蒸发除去有机溶剂,真空干燥过夜,除去残留有机溶剂。用含有处方量药物的水溶液水化,得乳白色脂质体溶液。脂质体凝胶制备为称取一定量 CP934 于烧杯中,加少量水放置过夜使之溶胀,加  $2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  氢氧化钠溶液适量调节 pH 6~7,得无色透明的空白凝胶基质。将处方量的脂质体适量与空白凝胶基质研和均匀,得脂质体凝胶,使 PNS 质量分数 2%,EDS 质量分数 0.15%。脂质体类似于生物膜双分子层的结构,可包裹水溶性和脂溶性两类药物,能很好地与皮肤表面接触,透过表皮层深入到皮肤深层,增加药物在皮肤局部的积累,表现出对皮肤的相对靶向作用;作为局部外用制剂,需要有一定黏度和触变性,单纯的脂质体缺乏这些性质,需

添加一些凝胶剂或增稠剂,两者的结合能提高药物在皮肤中的滞留量,更好地发挥药效<sup>[16]</sup>。

#### 4.5 丹皮酚微乳凝胶剂<sup>[17]</sup>

**4.5.1 处方** 丹皮酚 50 mg,肉豆蔻酸异丙酯(IPM)0.58 g,卵磷脂 0.3 g,烷基葡萄糖苷(APG)0.6 g,1,2-丙二醇 0.45 g,CP940 100 mg,甘油 1 g,水适量。

**4.5.2 制备方法** 按处方比例将丹皮酚溶于 IPM 中,加入卵磷脂和 APG 作为表面活性剂,1,2-丙二醇为助表面活性剂,溶解混合为含药内相。在室温下采用磁力搅拌器边搅拌边缓慢滴加水至含药内相中,300 r·min<sup>-1</sup> 恒速搅拌至澄清透明,即得丹皮酚微乳。取 CP940 100 mg,加入甘油 1 mL 研磨润湿,逐渐加入上述制备的微乳研磨均匀,放置溶胀后,即得透明的淡黄色丹皮酚微乳凝胶。微乳能解决难溶性药物的经皮吸收问题,通过制成凝胶剂,具备了凝胶剂外用给药的优势,为难溶性、易挥发、稳定性差、副作用大的药物提供了一种新剂型。

### 5 讨论

CP 具有多种型号,能适合各种外用制剂的需求,可容纳中药复方的极细药粉、提取药等,工艺简单,能实现工业化大生产。但由于其制备过程中需充分溶胀,比较耗时,CP 分子结构中含有大量羧基,显酸性,需要调节 pH 来获得所需最佳黏度,而大部分药物提取物偏酸性,加入凝胶剂中会对其黏度产生影响,如何准确调节 pH,使凝胶剂获得适宜的黏度并且药物能很好地溶解,需进一步研究确定。

CP 在形成凝胶过程中会产生大量气泡,影响外形美观,需进行去泡处理。目前多采用超声处理,但对于高分子辅料,超声后可能会造成分子链断开,CP980 超声后黏度增加,CP940 黏度降低。也可采用离心法,一般转速 4 000 r·min<sup>-1</sup>,离心时间 20 min,但该法较复杂,不适合工业化大生产。现在可采用真空条件下配制,实验室小试时由于设备的局限性,不能实现真空配制,但在实际生产中则可实现生产过程抽真空,加料从底部抽入,避免空气进入。

#### [参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北

京:中国医药科技出版社,2010:附录 IQ.

[2] 熊欣,刘淑芝,项佳音,等. 新型载体经皮凝胶剂的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(22):244.

[3] 王曙东,刘文雅. 凝胶剂的研究进展及应用概况[J]. 中国药业,2010,19(21):1.

[4] 梁秉文,黄胜炎,叶祖光,等. 新型药物制剂与处方工艺[M]. 北京:化学工业出版社,2008:366.

[5] 张兆旺. 中药药剂学[M]. 北京:中国中医药出版社,2003:307.

[6] 陆冰. 中药新剂型与新技术[M]. 北京:化学工业出版社,2007:444.

[7] 高艳,都永科,张宏霞. 外用水凝胶研究进展[J]. 中国医药指南,2007,5(11):226.

[8] 卢毅,张彤,陶建生. 卡波姆在药剂学中的应用[J]. 中国医药工业杂志,2007,38(6):457.

[9] 张燕. 不同型号卡波姆凝胶剂对体外组织的黏附性[J]. 第一军医大学分校学报,2005,28(1):67.

[10] 钟志东,陈双璐. 芦荟凝胶的制备及质量控制[J]. 中国医院药学杂志,2006,26(11):1419.

[11] 田凤艳,姚春海,赵一丁,等. 中医药内外合治肝郁血滞型黄褐斑的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期刊,2012,11(5):278.

[12] 夏林虹,黄作君,陈璟宜,等. 复方积雪草苷凝胶的制备与质量控制[J]. 中国新药杂志,2010,19(14):1266.

[13] 崔海珍,刘福强,王艳萍,等. 银杏叶鼻用原位凝胶的制备及体外吸收研究[J]. 药学实践杂志,2010,28(2):118.

[14] 梁旭霞,刘莉,张文新,等. 甘草黄酮-β-CD 包合物的制备及增溶作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(7):1.

[15] 徐白,沈蕴琪,方晓玲,等. 三七总皂苷复方脂质体凝胶剂的制备及皮肤给药研究[J]. 中国临床药学杂志,2007,16(3):144.

[16] 张宁,徐艳明,祈永华,等. 外用凝胶剂研究进展[J]. 黑龙江医药,2010,23(1):92.

[17] 刘继勇,韩盈,杨明,等. 丹皮酚微乳凝胶剂的制备及体外透皮特性研究[J]. 中国中药杂志,2009,34(21):2730.

[责任编辑 全燕]