

用卡泊姆树脂制备凝胶剂

张崇璞 (中国医学科学院
中国协和医科大学 皮肤病研究所, 南京 210042)

卡泊姆树脂(Carbopol Resins)已被美国、英国药典收载,称为Carbomer,它们是目前国际上流行的新型药用辅料。本品有多种规格,国产的产品分为高粘度、中粘度、低粘度三种,分别相当于美国药典 Carbomer(cb-)940、cb-934、cb-941的规格。作为药用辅料用途较广,在片剂、胶囊、颗粒剂中作粘合剂,包衣材料、缓释剂。在外用制剂中可作乳化剂、增稠剂、助悬剂以及水溶性基质的凝胶剂。制备成浓凝胶剂后,外观透明细腻,擦于皮肤上无油腻气闷感而是十分清爽,干后无片屑、

易洗而不污染衣物、凝胶与皮肤藕合性十分良好,也是生物粘合剂重要原料之一。本研究室用卡泊姆树脂做药物凝胶,得到满意结果,现介绍如下。

1 卡泊姆凝胶配方的设计

根据卡泊姆树脂的性质,配制凝胶其基本配方应有以下几个主要组分,即成胶剂、中和剂、稀释剂、增溶剂、保湿剂、稳定剂、防腐剂以及治疗剂等。

1.1 成胶剂 为配成凝胶,从透明度,增稠效率以及胶体性质各方面考虑以选择cb-940效果最为理

想。常用浓度为0.5~1%。其他二种规格根据实际情况亦可调整浓度使用。在配方中可以同时加入其他的成胶剂,如CMC,明胶、海藻酸钠、PVP以及羟乙基纤维素等,在一定条件下,它们可以和卡泊姆树脂产生良好的协同作用。

1.2 中和剂及凝胶的pH值,Carbopol树脂是白色,疏松状的酸性粉末,是丙烯酸聚合物(Carboxyvinyl polymer)不同程度的与丙烯基蔗糖或季戊四醇交联而成。羧基含量在56~68%,1%水分散液pH为3,遇碱中和后稠度显著增加而成凝胶,水及极性溶剂中用无机碱,如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸氢钠等中和。1g卡泊姆树脂约用0.4~0.45g NaOH中和。在有机溶剂中可用三乙醇胺、乙二胺、月桂胺、碱性氨基酸中和。1g卡泊姆约需1.35g三乙醇胺。pH值影响凝胶的粘稠度,在pH6~11时稠度最大。用NaOH中和0.2%cb-940、pH4时胶体粘度为500厘泊,pH8时粘度达到50000厘泊、pH11.6时则粘度下降为1000厘泊以下。因此配完凝胶后应测pH值。

1.3 稀释剂与增溶剂,卡泊姆树脂最常用的稀释剂即分散剂是蒸馏水,它在水中可以充分的溶胀。乙醇除可为卡泊姆树脂稀释剂外,在用一些不溶于水配伍时,乙醇也为药物的增溶剂。但要注意乙醇在整个配方中的比例不能太大,当醇浓度超过20%时即宜选用三乙醇胺为中和剂,如醇浓度达30~50%最好用乙醇胺或异丙醇胺作中和剂,如醇浓度达50%以上即应用高分子量胺中和,以达一定粘度和透明的胶体。

1.4 保湿剂 凝胶中加保湿剂的作用、除了外用对皮肤保湿养肤外、保持凝胶水分含量很有必要,实践证明,凝胶在保存过程中,由于包装不严密和保湿剂不足,出现凝胶干瘪现象,此时凝胶成冻胶团而有弹性,不易挖出涂擦、且剂量不准。常用保湿剂是甘油,丙二醇,其浓度在10%左右。多元醇的加入尚可增加凝胶的透明度,对某些药物的溶解也有益处。

1.5 稳定性用卡泊姆树脂配制的凝胶,在中性和酸性的条件下,对紫外光很敏感,长时间照射、使凝胶粘度下降。在化妆品中常添加1%的避光剂,起到稳定胶体又护肤的作用。但在药物制剂中,为

了防止配伍禁忌,我们采取避光贮存的办法加以解决。使胶体不稳定的又一因素来自重金属离子,它们不仅影响胶体粘度,而且使胶体变色,因此配方设计中可加0.01%左右的EDTA-2Na,做为金属螯合剂。

1.6 卡泊姆树脂本身在干燥粉末状态下,不促进细菌和霉菌的生长,在其水凝胶中,特别在含有有利于微生物生长成分条件下,仍需加防腐剂,最好加0.1%氯甲酚或0.01%硫柳汞。对羟基苯甲酸甲酯、丙酯亦可使用。苯甲酸钠和苯扎氯胺可降低凝胶的粘度。

1.7 治疗的药物 一般说来卡泊姆与常用药物有较好的相容性,但我们认为用它做基质时所添加的药物以成分单一,溶于水,治疗浓度低为最适宜。卡泊姆含有一定量羧基,配制时容易产生中和反应,例如它与碱性药物像生物碱类,普鲁卡因等一些局麻药物、缓血酸胺等可以生成可溶性凝胶衍生物—内盐,内盐可使药物释放缓慢,但疗效持久,滴眼剂和一些五官科制剂配方设计中可以应用。

卡泊姆树脂与蛋白质、阳离子聚合物,苯酚、强酸、电解质等配伍,降低胶体粘度,而且还会产生沉淀。由于国内医院药房中使用卡泊姆树脂不多,很多药物还没有配伍实际经验,因此在配伍禁忌方面尚需不断实践。

2 制备卡泊姆凝胶的技术及注意事项

2.1 卡泊姆树脂是白色疏松干粉,极易吸湿成团块,加水溶胀时十分困难,因此保管与称量时均需注意。配制时切勿用热水或一次倾入粉末,一旦形成块团,其表面形成一层粘性保护层,阻止胶团内部粉末迅速润湿溶胀,这样溶胀时间则拖的很长。最好的办法是用温水(40℃以下)在中速的搅拌下,将卡泊姆缓缓撒在水面令其溶胀。在未中和前可以用高速度搅拌,但中和后的胶体不应用过高速度搅拌,特别不应用高剪切搅拌,以免损坏聚合物而造成永久性的粘度损失。

加碱前使卡泊姆树脂全部溶胀,如果留有小胶团,则中和后制剂成品即有鱼眼状物,影响成品质量。所加的碱应先配成5~10%的溶液,再按所需量分次缓慢搅拌加入,搅拌太猛,带入气泡越多,影响胶体透明。

添加药物视其与酸有无反应而定，一般在凝胶配好后加入混合均匀。

2.2 卡泊姆凝胶在稳定的 pH 范围内，对温度尚属稳定，一般情况下不降解、不氧化。凝胶经反覆冻融亦不影响质量。但温度升高、粘度稍有下降，除 cb-941 凝胶在高温处理后造成永久性粘度下降外，其他二种凝胶均可在温度正常后粘度恢复。必要时 cb-934，cb-940 配制的凝胶可以热压灭菌。

2.3 卡泊姆凝胶在国外大量应用于化妆品，药剂中，均无皮肤刺激反应，过敏反应，对眼稍有刺激。但是干燥粉末与眼、鼻及喉部接触有刺激，此时不能直接用水冲洗，应用生理盐水冲洗，使其粘膜上的胶膜变稀而易洗脱掉。

卡泊姆凝胶应避光密闭贮存。

3 凝胶剂实例

3.1 卡泊姆940树脂 0.6，羟乙基纤维素 0.1，丙三醇 8.0，尼泊金甲酯 0.1，尼泊金乙酯 0.1，EDTA-2Na 0.1，三乙醇胺 0.6，蒸馏水加至 100

3.2 消炎痛凝胶

消炎痛 1，吐温80 适量，乙醇 30，卡泊姆934 1，三乙醇胺 1，蒸馏水 加至 100。

3.3 双氯灭痛凝胶

双氯灭痛 1，95%乙醇 30，丙二醇 10，卡泊姆940 1，三乙醇胺 1.5，蒸馏水 加至 100。