

高效防霉防蛀片的研制

第二军医大学药理学系药剂教研室 周 全 马光大

高效防霉防蛀片与一般的内服、外用药片不同,它不需崩解,但需保证药物的挥发、不留残渣,从而确保其杀菌和杀虫效果及不致污染衣物。因此本片剂在辅料选用、处方组成和工艺过程等方面,都具有其独特的要求。

一、处方设计及组成

本品防霉主药PT为微黄色结晶或粉末,易被氧化变成黄色至灰色。mp.71~72°C,在常温下缓慢挥发,对各种霉菌有明显杀菌或抑菌作用⁽¹⁾。制成片剂含量小,为30mg/片,需选用适于配伍的辅助药物和辅料。

本品选用有防蛀作用的药物樟脑作为赋形剂。樟脑为白色或透明结晶粉末,在常温下也具缓慢挥发性。化学性质较稳定,不与防霉主药作用,且在适宜配比下,选用适当溶剂处理,促进两者共熔,制成低共熔混合物,便于均匀分散、制粒压片。

为增强颗粒流动性,加入少量润滑剂;为改善片剂的臭味,加入少量香精。

二、制剂研究及制备工艺

根据上述药物性质,为确保其具有较恒定的挥发性,从探索所需低共熔物的熔点及片剂硬度两方面着手。

(一)低共熔混合物熔点测定及确定配比

将上述防霉防蛀药物以不同配比混合,加适量共熔促进剂处理得低共熔混合物,测定其熔点,数据见表1。

以上数据表明:

1. 片剂的药物组成中,樟脑在1/2以上时,随樟脑比例增高,熔点逐渐提高,而随PT比例增高,熔点逐渐降低。当片重

表1 不同配比低共熔混合物熔点

PT	樟 脑	● 熔点C°	熔点距(C°)
1	1	35~37	2
1	2	35~38	3
1	3	36~42	6
1	5	36~46	10
1	7	55~66	11
1	10	57~69	12
1	15	73~90	17

* 使用江苏FB江沙头五金塑料厂生产EMD-83-1型电热熔点测定仪测定

为0.5g时,片剂组成中的PT的含量不得多于70mg,否则熔点在36°C以下易液化。

2. 低共熔物的熔点距说明,配方为1:1时,熔点距为2°C,体现低共熔物象纯品一样具有灵敏的熔点⁽²⁾,即为共熔物熔点,组成的混合物在物理化学上称为“共熔混合物”,是以微小晶粒混合在一起的,不是以分子的形式相互混合,在晶粒之间存在着许许多多的小界面,内储藏着很大的界面能,外界稍加热量,此混合物即可溶化。这是区别于大结晶纯固体混合物之处⁽³⁾。随着混合比例不同,熔点距逐渐增大,说明混合物中大块结晶增多,逐渐呈现一般混合物的熔点距。因此本品制备时需注意两者配比不应相近而致使熔点太低;PT与樟脑的配比应在1:7以上,以保证在较高气温和湿度条件下,不易液化或不致气化太快而影响有效期。

(二)硬度试验确定片剂硬度范围

硬度大小与药物挥发速度也有密切关系。测试三批试制产品,硬度见表2。

根据实际防霉防蛀试验,在温度30°C、

表2 三批试制品的硬度

批号	*硬度(Kg)
860311	1.0
860319	1.5
860408	1.8

*使用上海黄海制药厂制造的78E—2型片剂四用测定仪测定

相对湿度90%条件下,硬度小于1 Kg时,挥发较快,在一个月内存发完全(配比物熔点低也是原因之一),故硬度宜大些,一般控制在1.5~2.0Kg,过大也不易成片。

总之,为保证防霉片的疗效与有效时间,需从控制熔点和硬度着手较妥。

(三) 制备工艺:

取PT与适宜配比的樟脑混合均匀,加适量促进剂进行共熔处理,与其余药物混合均匀,制粒、压片。

三、质量检查

(一) 含量测定:按碘量法⁽⁴⁾测定PT含量,原料PT含量控制在95~105%;片剂PT含量应在31.5mg~28.5mg/片。樟脑则以片重及组成百分比控制含量。片重应控制在0.48~0.52之间。

碘量法测定PT:取片剂10片研细,取样加少量醇溶解完全,加蒸馏水稀释至约50ml,移入250ml锥形瓶中,加淀粉指示剂1ml,用碘液滴定至蓝色。(每ml0.1N碘液相当于PT为12.71mg),重复测定三次,计算得每片平均含量。抽查四批研制品,结果如表3。

除一批稍低于5%误差外,其他均在5%误差范围内(每片标示量为30mg/片)。

(二) 硬度:1.5~2.0Kg。

(三) 熔点:起熔点(润湿点)90~

表3 碘量法测定PT结果

批号	每片PT含量(mg)
860311	29.15
860408	28.10
860319	29.77
860424	29.10

94℃。

四、结论与讨论

(一) 本品组成合理,防霉防蛀药物共存,既达防霉防蛀双效目的,又利于药物稳定,使保持较长有效期,最后几乎不留残渣、不污染衣物,较一般片剂的制备工艺过程短,辅料省。本品制备过程应用药剂学上制备固体分散物的原理,控制适宜熔点,同时参照片剂的质量要求进行含量、硬度等项目测定,保证良好的产品质量。

(二) 本品一般适用在密闭条件下发挥杀菌防霉和杀虫防蛀作用。PT具杀菌防霉作用,PT与樟脑均具杀虫防蛀作用。

(三) 本品组成、处理亦可用于制成其它形状的固体制剂。

注:本品已于1986年5月12日在上海通过鉴定,并由第二军医大学朝晖制药厂开始小批量生产。

主要参考文献

- [1] Judge, Leo F et al, U.S. Patent, 3281366, 1966
- [2] 沈建民:药物化学结构与制剂,中国药学会沈阳分会出版,46, 1981
- [3] 刘崇梯等:固体药剂的稳定性,人民出版社,243, 1983
- [4] Kimball, J. W et al, J Am Chem Soc, 43 (2): 1199, 1921

读者服务台

图书邮购改址启事

本刊1985年第4期封三报道的《药物分类及药理学概要》一书,邮购地址有所变动,读者汇款请改寄:北京市南礼士路第二炮兵后勤卫生部,款到即可发书。许多读者汇款曾退回,有劳函询,这是我们工作不细致造成的,特此表示歉意。(本刊编辑室)