

# 中和法制备水杨酸微晶

张文玉 戴 剑<sup>1</sup> 张玉生<sup>2</sup> 濮祖茂<sup>3</sup>

(中国药科大学药剂学教研室; 电镜室, 南京 210009)

**摘要** 为增加水杨酸在各类制剂中的分散度, 便于制备, 提高疗效, 采用酸碱中和法将其制得微晶。先将水杨酸与 1 mol/L 氢氧化钠反应成盐溶解, 然后用 1 mol/L 盐酸中和析出微晶。所得微晶呈针状, 色白, 膨松, 在电镜下测得平均粒径为 16 $\mu$ m, 各项理化标准符合中国药典 1995 年版规定。本法微晶得率为 98%。

**关键词** 水杨酸; 微晶; 中和法

水杨酸为临床常用的抗真菌药和角质软化药, 主要用于治疗手足癣、体癣、疣瘊和鸡眼等皮肤病<sup>[1]</sup>, 多为外用。由于水杨酸难溶于水 (1/550), 使其在剂型配制上受到很大限制。在散剂、软膏剂等剂型中分散不匀则易产生刺激性, 影响疗效。因此将其制成微晶, 对该药的临床使用具有重要意义。通常制备微晶的方法有粉碎法、固体分散法、溶剂化物法和微粒结晶法 (即溶媒转换法)<sup>[2]</sup>。如王青峰等<sup>[3]</sup>报道用溶媒转换法制备水杨酸微晶, 但需用有机溶剂, 成本较高, 操作较繁。作者采用中和法制备水杨酸微晶, 具有简便易行、得率高、成本低、安全、无污染等特点。

## 1 仪器与试药

扫描电子显微镜, 日本 紫外分光光度计, UV-260型, 日本, Nicolet 5 SX C富立叶变换红外光谱仪。药用水杨酸, 山东新华制药厂。氢氧化钠 (AR) 和浓盐酸 (AR), 南京化学试剂厂。

## 2 方法和结果

### 2.1 制备水杨酸微晶

精密称取药用水杨酸 16 g, 加入 1 mol /

L 氢氧化钠溶液 100 ml 使溶, 调 pH 9, 过滤。取滤液在搅拌下, 缓缓加入 1 mol/L 盐酸溶液 100 ml, 溶液中出现白色沉淀, 并逐渐变成白色粘稠状, 调 pH 2 用垫 3 层滤纸的布氏漏斗抽滤, 用蒸馏水洗至无氯离子, 抽干, 50~60°C 干燥, 得水杨酸微晶成品。

将所得水杨酸微晶于 50~60°C 干燥至恒重, 精密称定, 计算得率为 98%。

### 2.2 质量检查

经熔点测定和红外扫描, 结果符合中国药典 1995 版规定, 紫外扫描结果吸收峰同水杨酸标准品 (自制)。

### 2.3 水杨酸原粉与水杨酸微晶形态比较

分别取水杨酸原粉与水杨酸微晶适量, 置扫描电镜下观察, 分别测定粒子的定方向径<sup>[4]</sup>并拍摄照片, 结果见表 1 图 1。水杨酸原粉表面粗糙, 不规则, 粒径大小悬殊, 平均粒径 160 $\mu$ m。水杨酸微晶呈针状, 较规则, 表面光滑, 粒径相差不大, 平均粒径为 16 $\mu$ m。

## 4 讨论

1) 制备中氢氧化钠和盐酸的浓度应相近, 不宜过大。加入盐酸的速度宜慢, 并不断搅拌。提高搅拌速度, 降低溶液温度, 不但有

Tab 1. Distribution of granule diam (unit  $\mu\text{m}$ ) of salicylic acid microcrystals and original powder

Microcrystal group			Original powder group		
Extention of granule diams	Number	Mean granule diams	Extention of granule diams	Number	Mean granule diams
1~ 20	61	16	250~ 300	38	160
10~ 15	189		200~ 250	88	
15~ 20	262		150~ 200	276	
20~ 25	116		100~ 150	114	
25~ 30	72		50~ 100	84	

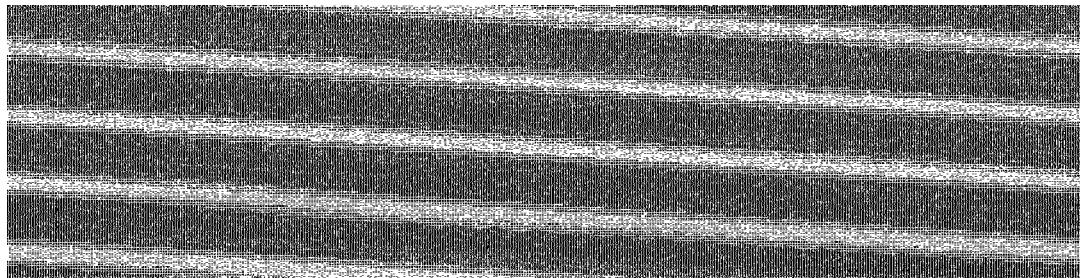


Fig 1. Electromicroscope photographs of salicylic acid powder( 1) and microcrystal( 2)

利于微晶的形成 ,且能提高微晶的得率。

2)制备中将水杨酸溶于氢氧化钠时应将 pH调至 9,以利于水杨酸的溶解并除去杂质。因水杨酸的饱和溶液的 pH为 2.4,在水杨酸微晶析出完毕时将 pH调至 2 pH过高则影响得率。

3)本法所制得的微晶平均粒径为  $16 \mu\text{m}$ ,膨松,细腻,适于制备散剂、软膏剂等,亦可除去原料中的部分杂质。

4)中和法制备水杨酸微晶,具有不采用有机溶媒,不污染环境,成本低,质量好,制备工艺简单,得率高,安全等特点,适于推广使用和大批量生产。

5)本法不仅适用于水杨酸微晶的制备,

且对分子结构中含有酸性或碱性基团的化合物微晶的制备也适用。几年来我们应用本法成功地制备喹诺酮类药物 双氯灭痛等(待报道)的微晶 但不适用在酸碱性溶液中不稳定的药物微晶的制备,如乙酰水杨酸等。

#### 参 考 文 献

- 1 中华人民共和国药典委员会主编 . 临床用药须知 . 北京: 化学工业出版社 , 1995. 621
- 2 刘国杰主编 . 药剂学: 第二版 . 北京: 人民卫生出版社 , 1985. 218
- 3 王青峰,李 崑,王广军 . 水杨酸微晶制备工艺研究 . 药学通报 , 1988, 23( 10): 604
- 4 刘国杰主编 . 药剂学: 第二版 . 北京: 人民卫生出版社 , 1985. 135

# Microcrystal Preparation of Salicylic Acid by Neutralization Method

Zhang Wenyu, Dai Jian, Zhang Yusheng, Pu Zumao

Department of Pharmaceutical, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

**Abstract** Salicylic acid formed sodium salicylate and dissolved, 1 mol /L HCl was added slowly to the solution of sodium salicylate so as to neutralize the NaOH in solution and to obtain microcrystal of salicylic acid. The microcrystal obtained was white and loose needle, the mean diam of microcrystal determined under electromicroscope was  $16\mu$  m and its physical and chemical indexes complied with Chinese pharmacopoeia. The rate of microcrystal was 98% by this method.

**Key words** Salicylic acid; Microcrystal; Neutralization

## 《中国药科大学学报》(专辑)征文

《中国药科大学学报》是由中国药科大学主办,国内外公开发行的药学类核心期刊,多年来得到全国药学工作者的支持与厚爱,刊物质量不断提高,国内外影响不断扩大,已被多家检索系统列为核心期刊,国内外的主要数据库和检索刊物如中国科学引文数据库、中国生物医学文献数据库、中国药学文摘、中国生物学文摘;美国化学文摘、科学引文索引、国际药学文摘等均将本刊列为收录的来源期刊。为进一步增进本刊与作者、读者之间交流,促进药学事业的繁荣和发展,本编辑部拟定于1997年11月份出版《中国药科大学学报》(专辑),欢迎广大药学工作者积极投稿。有关征文事宜如下:

1. 征文内容:药物化学、中药学、药剂学、药理学、药物分析、药物生物技术、医院药学、工业药学、医药贸易、药事管理等。
2. 征文形式:论文、简报、技术交流、快讯、综述、论坛等。
3. 征文一式两份,自留底稿(可用磁盘投稿)。
4. 征文截止日期为1997年10月30日。
5. 凡来稿(请注明作者详细联系地址、邮编、电话)务请在信封及征文稿上注明“征文”。
6. 稿件请寄:南京童家巷24号《中国药科大学学报》编辑部

邮 编: 210009

联系人: 郑晓南 林 跃

电 话: 3305996-566, 565