

# 硝苯地平咀嚼片的制备工艺研究

郭留城<sup>1,2\*</sup>, 杜利月<sup>1,2</sup>, 王飞<sup>1,2</sup> (1. 漯河医学高等专科学校, 河南漯河 462002; 2. 漯河市医学生物工程重点实验室, 河南漯河 462002)

中图分类号 R972; R944.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)13-1199-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.13.16

**摘要** 目的: 制备硝苯地平咀嚼片。方法: 采用单因素试验对硝苯地平咀嚼片的填充剂、矫味剂、润滑剂、崩解剂及黏合剂进行优选; 以外观、口感、片重差异、脆碎度、硬度和崩解时限为评价指标, 采用正交试验优化咀嚼片的填充剂(甘露醇-蔗糖)、矫味剂(阿斯巴甜)、崩解剂(交联聚维酮)和润滑剂(硬脂酸镁)的用量, 并进行中试验证工艺。结果: 硝苯地平咀嚼片的最佳制备工艺处方(1 000片)为: 硝苯地平5.0 g、甘露醇106.7 g、蔗糖53.3 g、预胶化淀粉26 g、阿斯巴甜2.0 g、聚乙烯吡咯烷酮水溶液2%、柑桔香精0.3%、交联聚维酮3.0%、硬脂酸镁1.0%; 制得片剂的外观、口感、片重差异、脆碎度、硬度和崩解时限等质量指标均符合2010年版《中国药典》的有关规定。结论: 硝苯地平咀嚼片制备工艺合理、可行。

**关键词** 硝苯地平; 咀嚼片; 单因素试验; 正交试验

## Study on the Preparation Technology of Nifedipine Chewable Tablets

GUO Liu-cheng<sup>1,2</sup>, DU Li-yue<sup>1,2</sup>, WANG Fei<sup>1,2</sup> (1. Luohe Medical College, Henan Luohe 462002, China; 2. Luohe Key Laboratory of Medical Bioengineering, Henan Luohe 462002, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To prepare the Nifedipine chewable tablets. **METHODS:** The single factor test was used to optimize the fillers, flavoring agents, lubricants, disintegrating agents and adhesives; with appearance, taste, weight difference, hardness, friability and disintegration time as indexes, the orthogonal test was used to optimize the amount of fillers (mannitol-sucrose), flavoring agents (aspartame), lubricants (magnesium stearate) and disintegrating agents (crosslinking polyvinylpyrrolidone); and the pilot scale test was used to verify the preparation process of semi-works production. **RESULTS:** The optimized technology of Nifedipine chewable tablets (1 000 tablets) was as follows: nifedipine 5.0 g, mannitol 106.7 g, sucrose 53.3 g, pregelatinized starch 26 g, aspartame 2.0 g, appropriate amount of aqueous solution of polyvinyl pyrrolidone 2%, citrus flavor 0.3%, cross-linked povidone 3.0%, magnesium stearate 1.0%; the appearance, taste, weight variation, friability, hardness and disintegration time and other quality indicators were in line with the *Chinese Pharmacopeia* (2010 edition). **CONCLUSIONS:** The preparation technology of Nifedipine chewable tablets is reasonable and feasible.

**KEYWORDS** Nifedipine; Chewable tablets; Single factor test; Orthogonal test

冠心病的诱发因素很多, 会因急走、爬坡、上楼、负重、焦虑、寒冷、情绪激动、精神刺激等而诱发冠心病心绞痛的症状, 特别是老年人更易发生。由于发病的时间和地点很难掌握, 冠心病患者需要随身携带硝酸甘油片、硝苯地平片等急救药品<sup>[1]</sup>。咀嚼片是一类可在口腔内嚼碎后咽下的片剂, 大小一般与普通片剂基本相同, 服用时不需要水或其他液体送服<sup>[2]</sup>。药片经嚼碎后便于吞服, 药片表面积增大, 可促进药物在体内的溶解、吸收。对于难崩解的片剂, 制成咀嚼片还可加速其崩解, 提高药效。现将硝苯地平制备成咀嚼片, 在有水和无水的环境下, 均可用于冠心病发作的急救。本文主要对硝苯地平咀嚼片的工艺研究进行介绍。

## 1 材料

### 1.1 仪器

ZP-5 旋转式压片机(泰州市黎明制药机械有限公司); ZB-2 智能崩解仪(天津大学精密仪器厂); CJY-2A 片剂硬度脆碎度测定仪(上海黄海药检仪器有限公司); DZF-6020 真空干燥箱(上海基玮试验仪器设备有限公司); CH-10 型槽型混合机(江苏黎明制药机械有限公司); YK-60 型颗粒机(江苏黎明制

药机械有限公司); BT-1000 型粉体综合特性测试仪(丹东市百特仪器有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

硝苯地平原料药(湖北美尔雅集团美升药业有限公司, 批号: 120812, 纯度: 99.97%); 淀粉、预胶化淀粉、羧甲基淀粉钠、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、交联聚维酮、硬脂酸镁均购自安徽山河药用辅料股份有限公司; 甘露醇、山梨醇、蔗糖均购自河北华旭药业有限责任公司; 滑石粉(广西龙胜华美滑石开发有限公司, 批号: 120266); 水为蒸馏水, 其他辅料均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 咀嚼片规格的选择

参照2010年版《中国药典》中硝苯地平的片剂、软胶囊剂和硬胶囊剂的质量标准, 硝苯地平片剂、软胶囊剂和硬胶囊剂的规格为5 mg或10 mg<sup>[2]</sup>。考虑到硝苯地平咀嚼片的用药特点和剂型因素, 本研究将本品的含硝苯地平的量定为每片5 mg, 片质量为每片0.2 g。

### 2.2 制备工艺的筛选

国内通常采用直接压片法和湿法制粒压片法制备咀嚼片, 故本次试验也决定从这两种方法中筛选。由试验可知, 湿法制粒压片法在片剂的外观、硬度、片重差异和脆碎度上优于

\* 讲师, 硕士。研究方向: 现代给药系统与制剂新技术。电话: 0395-2964543。E-mail: guoliucheng@163.com

直接压片法,而且粉末浪费较少,对设备要求也不高。因此,本次试验决定采用湿法制粒压片法制备硝苯地平咀嚼片。

将硝苯地平原料药、甘露醇、蔗糖等辅料粉碎成100目细粉,采用等量递加法混合30 min后,加入适量黏合剂,制软材,14目筛网制粒并干燥,12目筛网整粒,称质量,在槽型混合机中喷入0.1%的芳香矫味剂,再加入润滑剂1%硬脂酸镁和崩解剂3.0%交联聚维酮,采用等量递加法混合30 min后,用直径7 mm冲头的旋转式压片机压片,片重约为0.2 g,压力控制在8 kg左右。

### 2.3 填充剂的筛选

咀嚼片的填充剂一般采用甘露醇、山梨醇、蔗糖等水溶性的多元醇类,其中甘露醇、山梨醇在口中溶解迅速,口感清凉甜爽,对热稳定,不吸湿,能增加片剂的硬度,是咀嚼片、口含片的理想赋形剂<sup>[3-4]</sup>。因此,在处方设计时以蔗糖、甘露醇和山梨醇作为本品的填充剂。

选用上述3种不同辅料作为填充剂,粒径相同(100目),用量均为设计片重的80.0%,处方中其他组成不变,以预胶化淀粉补足片重。采用湿法制粒压片法压片,压力控制在8 kg左右,测定片剂的外观、硬度、质量差异和口感等。测定结果为:加入甘露醇、山梨醇、蔗糖制备的片剂,其外观以及硬度均符合要求,但是单一加入甘露醇和山梨醇时,咀嚼片的片重差异不合格;单一加入蔗糖时,咀嚼片的片重差异合格,但口感不好,有颗粒感。综上所述,单一加入上述3种填充剂均不能完全达到要求,故选用蔗糖和甘露醇作为本次试验的填充剂来改善质量差异和口感。

分别以3:1、2:1、1:1、1:2和1:3比例的甘露醇和蔗糖混合物作为填充剂,用量均为设计片重的80.0%,处方中其他组成不变,采用湿法制粒压片法压片,测定片剂的口感和质量差异。试验结果表明,当填充剂中甘露醇和蔗糖的比例为2:1时,制备的咀嚼片片重差异符合规定,口感清爽,无颗粒感,并且味甜,符合咀嚼片的一般质量要求。故选用比例为2:1的甘露醇和蔗糖作为本试验的填充剂。

### 2.4 矫味剂的筛选

咀嚼片常需加入甜味剂和芳香矫味剂来改善患者用药时的口感,以利于服用<sup>[4]</sup>。分别考察三氯蔗糖、乙酰磺胺酸钾、阿斯巴甜对硝苯地平咀嚼片的矫味效果<sup>[5-6]</sup>。结果表明,加入阿斯巴甜时矫味效果较好,苦味明显改善。

另外,分别考察苹果香精、草莓香精、柑桔香精和葡萄香精对硝苯地平咀嚼片的气味的矫味效果,结果表明,加入柑桔香精时效果较好,气味明显改善。考察柑桔香精用量,结果柑桔香精用量为0.3%时,气味清香,味道香甜。

### 2.5 黏合剂(润湿剂)的筛选

采用湿法制粒制备硝苯地平咀嚼片,选择黏度适宜的黏合剂。初步选择了蒸馏水、50%乙醇、2% PVP乙醇溶液、2% PVP水溶液进行了试验。结果表明,采用2% PVP水溶液为黏合剂时,颗粒中细粉含量适中,且所压制的咀嚼片,片面光滑,硬度适中。故选用2% PVP水溶液作为本品的黏合剂。

### 2.6 崩解剂的筛选

《中国药典》规定咀嚼片不需要考察崩解情况,也未明确规定是否进行溶出度考察。但是咀嚼片在使用过程中,存在咀嚼不充分或被吞服可能,因此为了保证药物释放完全,需要

在本制剂中加入崩解剂<sup>[7]</sup>。通过崩解试验对几种常用崩解剂<sup>[3,8]</sup>,如干淀粉、低取代羟丙基纤维素、羧甲基淀粉钠及交联聚维酮等进行了筛选。考察各处方制备片剂的外观和崩解时限。结果表明,采用交联聚维酮作为崩解剂时,片剂崩解较快,溶散较完全,外观和崩解时限均优于其他3种崩解剂所制片剂。故选择交联聚维酮作为本品的崩解剂。

### 2.7 润滑剂的筛选

因润滑剂大部分都为疏水性物质,一方面因其疏水性可影响片剂的润湿性,使水分不易透入,使片剂崩解缓慢;另一方面,润滑剂可增加粉末或颗粒的光滑性,减弱粉末或颗粒间的摩擦力和黏着力,使片剂的片重差异和硬度减小<sup>[5,9]</sup>,因此润滑剂的用量不易过高,尽量不超过2.0%。

只改变润滑剂的种类,以休止角的大小为衡量标准,采用BT-1000型粉体综合特性测试仪测定休止角。润滑剂分别为:硬脂酸镁、滑石粉、微粉硅胶及其两两等量混合的混合润滑剂。结果表明,以单一的硬脂酸镁作为润滑剂时休止角最小,比其他的润滑剂效果好,而且与混合润滑剂的效果相差不大。为了称量的方便,采用1.0%的硬脂酸镁作为本次试验的润滑剂。

### 2.8 质量评价方法

按照2010年版《中国药典》(二部)附录的有关要求指标进行评价,并给出评分,综合各项指标得分,考察试验结果。评分指标<sup>[10-11]</sup>见表1。

表1 评分指标

Tab 1 Evaluation index

考察项目	指标评价
口感	清凉爽口、无颗粒感、有甜味10分;其余计0分
片剂外观	完整、光洁、色泽均匀计5分;仅色泽不均匀计2分;其余计0分
片重差异	±3%之内计5分;±4%之内计4分;±5%之内计3分;不在±5%之内计0分
硬度	<6 kg计2分;6~10 kg计5分;>10 kg计2分
脆碎度	≤1%时,计[10-(脆碎度×1000)]分;>1%时,计0分
崩解时限	<15 min时,计(15-崩解时限数/数)分;≥15 min时计0分

### 2.9 因素水平的确定

根据预试验结果,确定影响硝苯地平咀嚼片质量的主要因素为填充剂(甘露醇:蔗糖=2:1)的用量(A)、矫味剂(阿斯巴甜)的用量(B)、崩解剂(交联聚维酮)的用量(C)和润滑剂(硬脂酸镁)的用量(D)。以预胶化淀粉补足片重,对A、B、C、D 4个因素各取3个不同水平,具体见表2(表中,填充剂的用量和矫味剂的用量是指占设计处方总重的百分比;润滑剂的用量和崩解剂的用量是指占干颗粒的百分比)。

表2 因素与水平

Tab 2 Factors and levels

水平	因素			
	填充剂用量(A), %	矫味剂用量(B), %	崩解剂用量(C), %	润滑剂用量(D), %
1	70	1.0	1.0	0.5
2	80	1.5	2.0	1.0
3	90	2.0	3.0	1.5

### 2.10 正交试验设计及结果

参照2010年版《中国药典》(二部)附录有关片剂制剂指导原则的规定,采用指标评分直接相加的综合评分作为评价指标,以正交表L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)设计9个处方进行试验,检查各处方制备片剂的口感和外观,测定其片重差异、硬度和崩解时限,并按“2.8”项下的质量评价方法给各处方试验结果作出综合评分,

结果见表3和表4。

表3 L<sub>0</sub>(3<sup>4</sup>)正交试验结果

Tab 3 Results of L<sub>0</sub>(3<sup>4</sup>) orthogonal test

试验号	因素				综合评分
	填充剂用量(A), %	矫味剂用量(B), %	崩解剂用量(C), %	润滑剂用量(D), %	
1	1	1	1	1	16.90
2	1	2	2	2	18.80
3	1	3	3	3	18.10
4	2	1	2	3	27.50
5	2	2	3	1	28.20
6	2	3	1	2	19.60
7	3	1	3	2	27.90
8	3	2	1	3	17.20
9	3	3	2	1	20.50
K <sub>1</sub>	53.80	72.30	53.70	65.60	
K <sub>2</sub>	75.30	64.20	66.80	66.30	
K <sub>3</sub>	65.60	58.20	74.20	62.80	
R	7.17	4.70	6.83	1.17	

表4 方差分析

Tab 4 Analysis of variance

方差来源(SV)	偏差平方和(SS)	自由度(f)	均方(MS)	F	P
填充剂的用量	77.29	2	38.64	33.80	<0.05
矫味剂的用量	33.38	2	16.69	14.60	
崩解剂的用量	71.85	2	35.92	31.42	<0.05
润滑剂的用量	2.29	2	1.14	1.00	

注: F<sub>0.01</sub>(2, 2)=99; F<sub>0.05</sub>(2, 2)=19

note: F<sub>0.01</sub>(2, 2)=99; F<sub>0.05</sub>(2, 2)=19

由表3和表4可见,各因素对硝苯地平咀嚼片的质量影响的主次关系为:A>C>B>D,即:填充剂的用量>崩解剂的用量>矫味剂的用量>润滑剂的用量。填充剂的用量和崩解剂的用量对试验结果的影响均有统计学意义;矫味剂的用量和润滑剂的用量对试验结果的影响均无统计学意义。结合单因素试验和正交试验结果可知,硝苯地平咀嚼片的最优处方为A<sub>2</sub>B<sub>1</sub>C<sub>3</sub>D<sub>2</sub>,即1000片处方组成为:硝苯地平原料药5.0g,甘露醇106.7g,蔗糖53.3g,预胶化淀粉26g,1.0%阿斯巴甜,2%PVP水溶液适量,柑桔香精0.3%,交联聚维酮3.0%,硬脂酸镁1.0%。

### 2.11 工艺验证试验

按照上述优化后的处方,结合工业生产上的设备要求,平行进行3批中试试验,每批10000片;并对制备的硝苯地平咀嚼片的外观、口感、质量差异、脆碎度、硬度和崩解时限等基本评价指标进行测定,测定结果见表5。

表5 中试样品检测结果

Tab 5 Quality index of semi-works products

指标	批次		
	1	2	3
外观	色泽一致,为淡黄色片剂,片面光洁,无花斑和异物	色泽一致,为淡黄色片剂,片面光洁,无花斑和异物	色泽一致,为淡黄色片剂,片面光洁,无花斑和异物
口感	清凉爽口,有甜味,无颗粒感	清凉爽口,有甜味,无颗粒感	清凉爽口,有甜味,无颗粒感
片重差异	-3.21%~+3.85%	-3.75%~+3.37%	-3.18%~+3.64%
脆碎度	0.63%	0.52%	0.71%
硬度	7.7~8.5 kg	7.8~9.0 kg	7.5~8.7 kg
崩解时限	9 min	8 min	9 min

中试试验结果表明,按照上述确定的处方、工艺制备的3批产品工艺稳定,质量符合要求,进一步说明该处方工艺的可行性。

### 3 讨论

制备咀嚼片需要首先解决的是药物的口感问题。对于味苦的硝苯地平,采用普通的掩味方法,如单独加入矫味剂及芳香剂等均不能达到理想的效果。在使用具有甜味的水溶性辅料甘露醇和蔗糖的同时,还需要加入芳香矫味剂柑桔香精和甜度更高的甜味剂阿斯巴甜。在试验过程中发现阿斯巴甜和柑桔香精配合使用时,所得咀嚼片口感好,具有一种特殊的矫味效果,比两者单独使用时效果要好,可为其他具有不良臭味药物的制备提供借鉴。

片剂的硬度是影响咀嚼片崩解时限和溶出的重要因素:硬度过大,延缓咀嚼片的崩解,同时也不易嚼碎;硬度过低,不利于咀嚼片的生产和贮存,故咀嚼片需控制一定的硬度范围。本试验采用CJY-2A片剂硬度脆碎度测定仪,控制片剂硬度在6~9 kg,可以减小生产中以拇指轻压人为判断产生的误差,使试验值更接近于真实值。

### 参考文献

- [1] 张凤芳,刘姣长.社会心理因素与老年冠心病的分析及护理[J].实用医技杂志,2004,11(10):2055.
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:943-945、附录5-6、附录83-89.
- [3] Douroumis DD, Gryczke A, Schminke S. Development and evaluation of cetirizine HCl taste-masked oral disintegrating tablets[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2011,12(1):141.
- [4] 刘英.中药制剂掩味方法概述[J].亚太传统医药,2012,8(8):214.
- [5] 杨秀娟,洪燕龙,阮克锋,等.基于制剂原料物理特性的止颤颗粒干法制粒处方与工艺优选[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(4):27.
- [6] 何宇新,李玲.黏膜溃疡含片辅料筛选工艺研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(6):33.
- [7] Ibrahim MM, El-Nabarawi M, El-Setouhy DA, et al. Polymeric surfactant based etodolac chewable tablets: formulation and in vivo evaluation[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2010,11(4):1730.
- [8] 孙冠男,任麒,李杰,等.可用于口腔崩解片的新型崩解剂研究概况[J].中国药房,2008,19(31):2458.
- [9] 申楼,余楚钦,张坤水,等.喉啞安片的干法制粒工艺优选[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(5):46.
- [10] 刘郁,刘连新,李素婷,等.复方口腔溃疡口含片制备工艺优选[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(8):58.
- [11] 王周丽,贝永燕,朱爱军,等.蛇床子素β-环糊精包合物分散片的制备及大鼠体内药动学研究[J].中成药,2012,34(10):1888.

(收稿日期:2013-07-30 修回日期:2013-11-09)