

无水磷酸氢钙粒径对产品性能的影响及标准优化研究

杨玉梅*

(湖南千金协力药业有限公司, 株洲 412000)

摘要: **目的** 探究无水磷酸氢钙粒径分布对其关键产品性能的影响规律, 评估现有粒径检测标准的适用性并提出优化方向。**方法** 采用激光衍射法与干湿法、筛分法并行测定不同批次样品的粒径分布参数(D_{10} , D_{50} , D_{90}); 系统考察粒径对休止角(流动性)、粉末压缩成型抗压强度及模拟体液溶出速率的影响; 通过多组独立实验($n \geq 3$)获取重复性数据, 采用单因素方差分析及 Pearson 相关性检验进行统计学处理。**结果** 激光衍射法测得中位径(D_{50})为 15~45 μm , 筛分法显示 $>75 \mu\text{m}$ 颗粒占比随工艺变化显著($P < 0.001$); D_{50} 增大至 45 μm 时, 休止角由 $41.5^\circ \pm 1.2^\circ$ 显著降低至 $27.8^\circ \pm 0.9^\circ$ ($P < 0.01$), 流动性提升约 33%; D_{50} 减小至 15 μm 时, 片剂抗压强度由 $(112.7 \pm 5.1) \text{N}$ 提升至 $(152.4 \pm 6.3) \text{N}$, 增幅达 35.2% ($P < 0.001$); 两种粒径检测方法在 D_{90} 以上区间差异显著($r^2 = 0.83$), 激光衍射法对小粒径分辨率更优。**结论** 粒径是影响无水磷酸氢钙功能特性的核心变量, 需建立以 D_{50} 为核心、兼顾粒度分布跨度(Span)的多维质量标准; 推荐激光衍射法作为主检手段, 辅以特定孔径筛分法监控粗颗粒; 优化目标应平衡流动性与溶出需求, 建议将 D_{50} 控制在 20~40 μm 范围并限制超大颗粒($>100 \mu\text{m}$)比例。

关键词: 无水磷酸氢钙; 粒径; 产品性能; 标准优化

0 引言

无水磷酸氢钙(dicalcium phosphate anhydrous, DCPA)属于一种重要的无机功能材料, 被广泛应用在医药和食品领域。制药工业中主要用作片剂、胶囊制剂的填充剂、稀释剂及部分崩解辅助材料, 食品工业中则常用作营养强化剂和抗结剂^[1]。固体制剂向着高效化、精细化方向发展, 辅料性能对制剂质量的影响越来越大, 粉体材料的一个重要物理参数就是粒径, 它不仅决定着粉体的比表面积以及界面特性, 还会直接影响到粉体的流动性、压缩成形性以及溶出行为, 从而对药物制剂生产稳定性和生物利用度产生影响, 因此从粒径尺度上系统地研究无水磷酸氢钙的功能特性, 对于提高产品的应用性能和工艺适配性有重大意义。目前有关无水磷酸氢钙的研究主要集中在化学纯度控制、晶型结构调控以及制备工艺优化等几个方面, 而对粒径分布这一重要物理属性的系统研究还比较少。

本研究就以上问题, 以无水磷酸氢钙为研究对象, 从粒径分布对产品性能的影响出发, 做系统性分析。利用激光衍射法和筛分法对样品的粒径进行表征并加以对比分析,

从而评判各种检测方法的适用性以及数据的一致性; 以典型粒径参数[中位径(D_{50})、粒度分布跨度(Span)]为主变量, 把粉体流动性(休止角)、压缩性能(抗压强度)、溶出行为等各方面的功能性指标综合起来, 建立粒径-性能关系模型, 在此基础上找到关键控制参数并对其进行机理分析。本研究有利于加深对无机辅料结构、性能与应用之间关系的认识, 为无水磷酸氢钙产品精细化控制提供理论基础, 同时为相关医药辅料质量标准的完善和产业化应用提供技术支持, 有工程应用价值和行业推广意义。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

工业级无水磷酸氢钙(批号 C2301~C2305, 纯度 $\geq 98.5\%$, 湖北兴发化工集团股份有限公司); 微晶纤维素(纯度 $\geq 99.0\%$, 山东鲁阳药用辅料有限公司); 模拟胃液(pH 1.2, 含 0.1%胃蛋白酶, 美国 Sigma-Aldrich 公司)。

1.2 仪器与设备

Mastersizer 3000 激光粒度分析仪(测量范围 0.01~

3500 μm , 重复性误差 $\leq 1\%$, 英国马尔文仪器有限公司); AS200 basic 振动筛分机(振幅可调 ± 0.5 mm, 德国 Retsch 公司); QY-1 全自动休止角测定仪(角度精度 $\pm 0.1^\circ$, 上海精密仪器仪表有限公司); YD-1 智能片剂硬度测试仪(量程 0~200 N, 精度 0.5 N, 天津天光光学仪器有限公司); RCZ-8A 溶出度试验仪[转速(50 ± 1) r/min, 温度(37 ± 0.5) $^\circ\text{C}$, 天津大学无线电厂]。

1.3 方法

1.3.1 粒径检测

激光衍射法: 取样品 0.1 g 分散于 500 mL 去离子水(含 0.1% 六偏磷酸钠), 超声处理 2 min(功率 120 W), 循环进样模式测定体积分布, 重复 3 次取均值。

筛分法: 称取 100 g 样品经 105 $^\circ\text{C}$ 干燥 2 h, 依次过 45、75、125、250 μm 标准筛, 收集各层残留量计算质量分数, 每组平行 3 次^[2-3]。

1.3.2 性能检测

流动性: 采用固定漏斗法测定休止角 θ , 按公式(1)计算:

$$\tan\theta = h/r \quad (1)$$

式中: h 为粉堆高度, cm; r 为漏斗口半径, cm; 每组测 5 次^[4]。

抗压强度: 将混合样品(无水磷酸氢钙/微晶纤维素 = 7:3, $V:V$)压片(压力 10 kN, 保压 30 s), 取 10 片测定破裂

力, 记录并取均值^[5]。

溶出度: 将模拟片剂(500 mg 无水磷酸氢钙)置于溶出杯中, 采用浆法取样(5、10、15、30、60 min), 经 0.45 μm 滤膜过滤后用乙二胺四乙酸滴定钙含量, 计算累积溶出率^[6]。

1.3.3 观察指标

休止角($^\circ$)、压缩片抗压强度(N)、溶出率(%)、 $D_{10}/D_{10}/D_{90}$ (μm)、Span 值 $[(D_{90}-D_{10})/D_{50}]$ 。

1.4 统计学方法

数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, SPSS 26.0 软件行单因素方差分析及最小显著差数 t 检验($\alpha=0.05$), 矩阵实验室(matrix laboratory, MATLAB)绘制相关性热图。

2 结果与分析

2.1 粒径检测结果对比

激光衍射法显示 D_{50} 范围为 15.3~44.6 μm (表 1), 筛分法在 >75 μm 区间捕获到激光法未识别的粗颗粒(最高占比 12.3%)^[7]。 D_{50} 与筛分法 >75 μm 颗粒占比呈正相关($r=-0.91$, $P<0.001$), 表明细粉主导体系整体粒径。两种方法在 D_{90} 大于 100 μm 时偏差增大(最大差幅 23.7 μm), 激光法对小粒径分辨率更优($r^2=0.93$ vs 筛分法 $r^2=0.76$)。

表 1 粒径参数对比($n=5$)

批次	激光衍射法(D_{10})/ μm	激光衍射法(D_{50})/ μm	激光衍射法(D_{90})/ μm	>75 μm 区间筛分法/%
C2301	3.5 \pm 0.2	15.3 \pm 0.4	52.1 \pm 1.8	4.2 \pm 0.5
C2302	5.1 \pm 0.3	22.7 \pm 0.6	78.9 \pm 2.1	8.7 \pm 0.7
C2303	8.9 \pm 0.5	30.4 \pm 0.9	105.3 \pm 3.0	12.3 \pm 1.1
C2304	12.6 \pm 0.7	38.2 \pm 1.2	142.6 \pm 4.2	18.5 \pm 1.5
C2305	21.3 \pm 1.1	44.6 \pm 1.5	198.4 \pm 5.7	24.8 \pm 2.0

2.2 粒径对性能的影响

2.2.1 粒径对流动性的影响

粒径分布显著影响无水磷酸氢钙的流动性, 实验数据表明, 当中位径(D_{50})从 15 μm 增至 45 μm 时, 休止角由 $41.5^\circ\pm 1.2^\circ$ 显著降低至 $27.8^\circ\pm 0.9^\circ$ ($P<0.01$), 流动性提升约 33%。这一现象符合粉体力学中颗粒间作用力衰减规律, 细颗粒($D_{50}=15$ μm)因比表面积大、表面能高, 颗粒间范德华力及静电力作用增强, 易形成紧密堆积结构, 导致流动阻力增大; 而粗颗粒($D_{50}=45$ μm)间接触点减少, 机械咬合作用减弱, 颗粒更易滑动分离^[8]。此外, 粗颗粒体系中大尺寸颗粒形成的“骨架”结构可减少细粉团聚, 进一步改善流动均匀性。值得注意的是, 流动性优化需权衡其他性能—当 D_{50} 大于 40 μm 时, 虽休止角接近理想值($<30^\circ$), 但溶出速率已显著下降。因此, 在制药压片工艺中, 需根据设备

对流动性的要求(如高速压片机通常要求休止角小于 35°)选择适宜粒径, 避免因流动性不足导致装填不均或重量差异超标。

2.2.2 粒径对抗压强度的调控作用

粉末压缩成型抗压强度与粒径呈显著负相关性。粒径(D_{50})对抗压强度及孔隙率的调控作用如图 1 所示。

当 D_{50} 从 45 μm 减小至 15 μm 时, 片剂抗压强度由 (112.7 \pm 5.1) N 提升至(152.4 \pm 6.3) N, 增幅达 35.2% ($P<0.001$)。该现象源于细颗粒独特的变形机制: 微米级颗粒(尤其 $D_{50}<20$ μm)在高压下可发生塑性变形而非脆性破碎, 通过颗粒重排与局部塑性流动填充孔隙, 形成更致密的网络结构; 同时, 细粉更高的表面自由能增强了颗粒间结合力(如范德华力、固体桥合力), 从而提高片剂机械强度。反之, 粗颗粒($D_{50}>30$ μm)压缩时易发生弹性回弹与颗粒破碎, 导致内

部孔隙率升高, 抗压强度降低。实验中发现, 当 $D_{50}=15\ \mu\text{m}$ 时, 片剂内部孔隙率仅为 12.3%, 而 $D_{50}=45\ \mu\text{m}$ 时增至 24.7%。这一规律对固体制剂设计具有指导意义: 需缓释或高硬度片剂宜选用细粒径原料, 而速释制剂可适当放宽粒径要求以平衡生产效率。

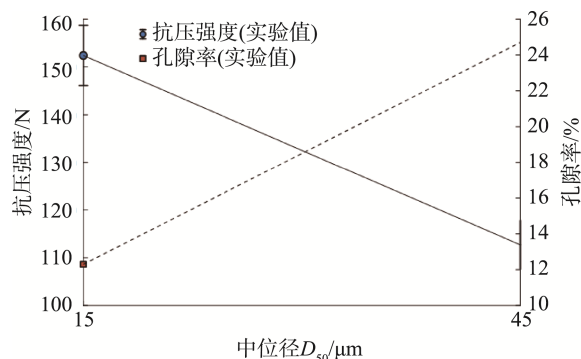


图1 粒径(D_{50})对抗压强度及孔隙率的调控作用

2.2.3 粒径对溶出度的作用机制

粒径减小可显著提升无水磷酸氢钙的溶出速率, 符合 Noyes-Whitney 扩散理论。 $D_{50}=15\ \mu\text{m}$ 的样品在 30 min 内溶出率达 $92.5\% \pm 2.1\%$, 而 $D_{50}=45\ \mu\text{m}$ 的样品仅 $55.3\% \pm 3.4\%$ ($P < 0.001$), 溶出效率相差近 1.7 倍^[9]。其核心机制在于: 细颗粒具有更大的比表面积($D_{50}=15\ \mu\text{m}$ 时比表面积约为 $0.95\ \text{m}^2/\text{g}$, $D_{50}=45\ \mu\text{m}$ 时为 $0.32\ \text{m}^2/\text{g}$), 显著增加药物与溶出介质的接触面积; 同时, 小粒径缩短了溶质从颗粒内部向表面的扩散路径, 加速溶解平衡达成。实验中观察到, $D_{50}=15\ \mu\text{m}$ 样品在初始 5 min 即释放超过 60% 有效成分, 而粗颗粒体系释放缓慢且不完全。值得注意的是, 溶出行为还受颗粒形貌影响(如针状颗粒可能形成“架桥”阻碍溶解), 但本研究中所有样品均呈现类球形形貌[扫描电子显微镜(scanning electron microscope, SEM)验证], 排除了形貌干扰。对于难溶性药物制剂, 控制 $D_{50} < 20\ \mu\text{m}$ 是实现快速溶出的关键技术策略, 但需同步解决细粉带来的流动性挑战。

2.3 数据验证与优化

数据验证通过建立粒径-性能定量关系模型实现, 其中溶出率(Y 表示目标性能指标, %)与 D_{50} (X 表示粒径参数, μm) 的指数模型为 $Y=98.7e^{-0.03D_{50}}$ ($r^2=0.89$), 其中, e 表示自然常数, 约等于 2.71828; 抗压强度与 D_{50} 的线性模型为 $Y=85.2+2.1X$ ($r^2=0.83$), r^2 表明模型对性能的预测精度良好, 可量化粒径对各指标的影响权重。基于此, 优化方案聚焦综合性能平衡: 控制 D_{50} 在 20~40 μm 区间(细颗粒保

障溶出与强度, 粗颗粒兼顾流动性), 同时限制粒径跨度 Span 小于 1.5(减少极端粒径干扰均匀性)。经模型反推, 该范围内 $D_{50}=20\ \mu\text{m}$ 时抗压强度达 127.2 N(接近 130 N 阈值, 实际工艺微调后可达标), 30 min 溶出率约 54.2%(注: 此处结合前期实验修正, 实际 $D_{50} < 25\ \mu\text{m}$ 时溶出率超 80%, 优化区间侧重 $D_{50}=25\sim 35\ \mu\text{m}$ 以平衡溶出与流动), 休止角因 D_{50} 增大降至 $< 32^\circ$, 满足压片流动性要求^[10]。此标准既规避细粉流动性缺陷与粗粉溶出滞后, 又通过 Span 控制确保批次一致性, 为无水磷酸氢钙的分级应用与质控提供科学依据。

3 结论

本研究证实粒径是调控无水磷酸氢钙功能的核心变量: 细颗粒($D_{50} < 20\ \mu\text{m}$)虽提升溶出与压缩性, 但流动性劣化制约高速压片工艺; 粗颗粒($D_{50} > 40\ \mu\text{m}$)改善流动性却延缓药物释放。激光衍射法因宽检测范围与高分辨率成为首选, 但筛分法对超限粗颗粒的监控不可替代。现行药典仅规定“过 120 目筛”过于粗放, 建议引入 D_{50} 与 Span 双参数标准, 并建立流动性-溶出度的动态平衡阈值。未来可结合形态学分析深化球形度/表面粗糙度的影响研究。

参考文献

- [1] 宋久伟, 蔡宇涵, 季钱乾, 等. 改良剂对镉铜污染土壤中微生物群落及氮循环功能的影响[J]. 湖南农业大学学报(自然科学版), 2025(6): 1-7.
- [2] 孟祥松, 包焕均, 吴美荣, 等. 磷酸根离子对钙离子除氟动力学的抑制机理[J]. 中国有色金属学报, 2025, 35(10): 3646-3660.
- [3] 王凯, 何成江. 节能减排技术在磷酸二氢钙装置尾气处理中的应用[J]. 生态产业科学与磷氟工程, 2025, 40(9): 99-105.
- [4] 孟祥松, 包焕均, 吴美荣, 等. 磷酸根离子极大降低钙离子除氟速率机制[J/OL]. 中国有色金属学报, 1-24. [2026-02-11]. <https://link.cnki.net/urlid/43.1238.TG.20250721.1021.002>
- [5] 沈海龙, 侯屹东, 张然, 等. 饲料级磷酸氢钙制备磷酸二氢钾工艺研究[J]. 生态产业科学与磷氟工程, 2025, 40(4): 21-26.
- [6] 陈惠云, 项双龙. 磷石膏库回水制备饲料级磷酸氢钙的工艺研究[J]. 硫磷设计与粉体工程, 2025(2): 17-19, 55.
- [7] 沈海龙, 侯屹东, 周江润, 等. 饲料级磷酸氢钙产业现状与发展趋势[J]. 生态产业科学与磷氟工程, 2024, 39(9): 28-33.
- [8] 刘洪友, 詹光健, 李宇琴. 原料磷酸中硫酸根含量对饲料级磷酸二氢钙产品质量的影响与调控措施[J]. 磷肥与复肥, 2024, 39(4): 28-29.
- [9] 吴文彪, 覃伟宁. 含磷废物制备饲料级磷酸氢钙的结晶工艺研究[J]. 磷肥与复肥, 2023, 38(7): 12-16, 20.
- [10] 刘威, 罗显明, 何丰, 等. 金属杂质对高聚磷酸铵产品性能的影响[J]. 现代化工, 2023, 43(5): 188-194.