

中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

- 全国中文核心期刊
- 中国生物医学核心期刊
- 中国期刊方阵入选期刊

- 中国科技核心期刊
- 中国科学引文数据库来源期刊
- 华东地区优秀期刊

本期导读：

Negishi 交叉偶联反应在药物化学中的应用

张庆文

生理药代动力学建模在药剂学中的应用

刘宏锐，陈芳，相小强，全应军，金莎莎



微信号 : cjph-cjph



主 办
上海医药工业研究院
中国药学会
中国化学制药工业协会

4

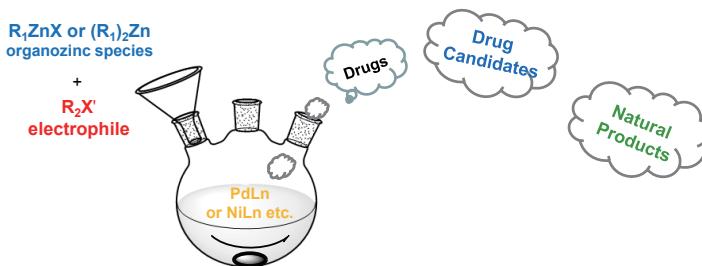
2019年4月

第50卷

Vol.50 No.4

· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

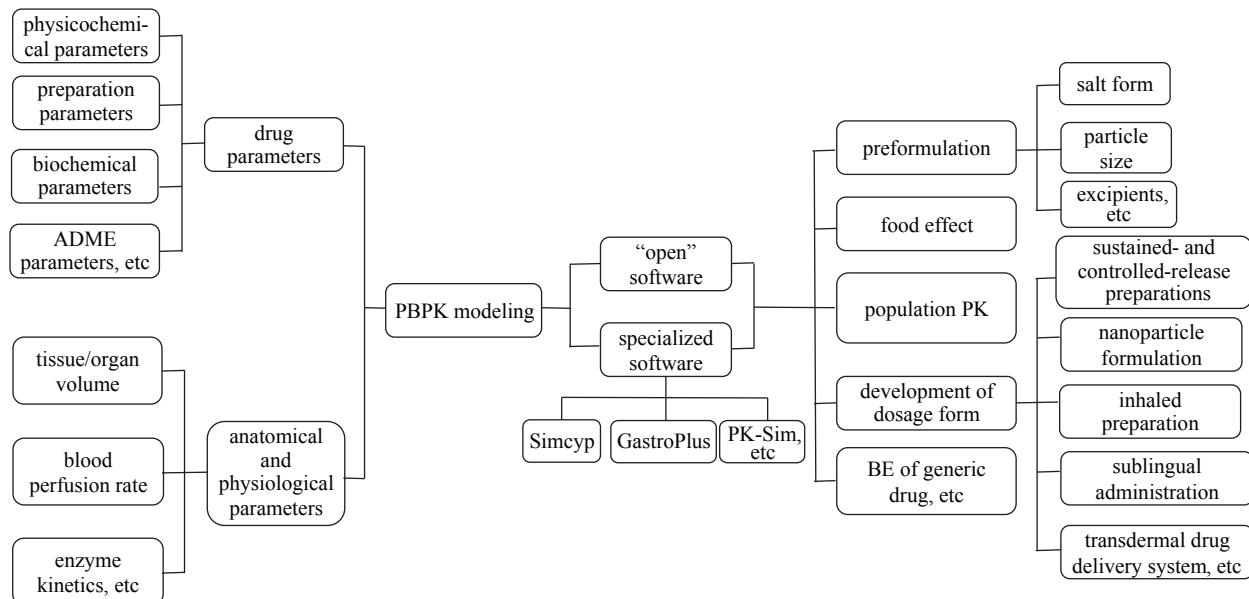
- 359 Negishi 交叉偶联反应在药物化学中的应用 张庆文
 Application of Negishi Cross-coupling in the Synthesis of Bioactive Molecules ZHANG Q W
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.001



I therefore chose with much enthusiasm "Discovery and Development of New Organic Synthetic Reactions Catalyzed by Transition Metals" as the central topic of my life-long research projects.

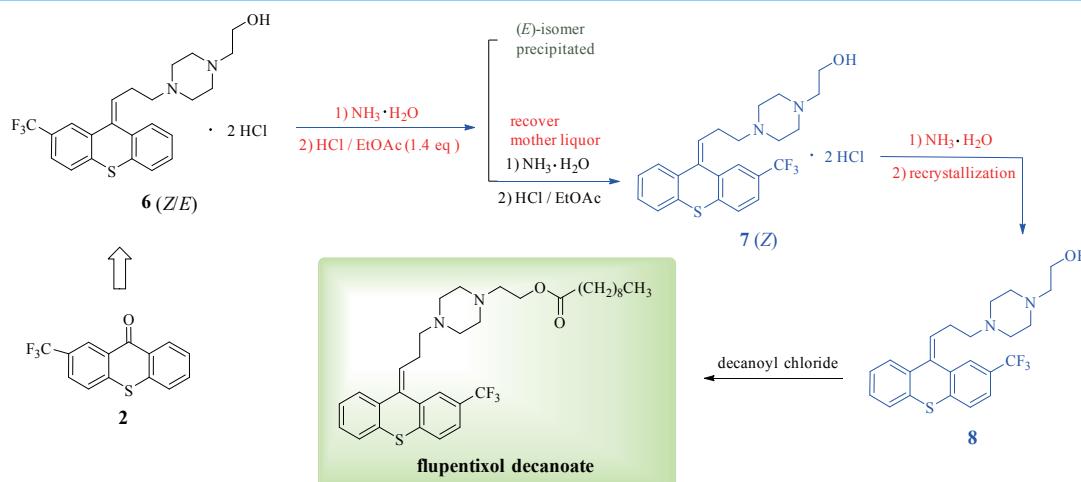
--- Ei-ichi Negishi

- 383 生理药代动力学建模在药剂学中的应用 刘宏锐, 陈 芳*, 相小强, 全应军, 金莎莎
 Application of Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Pharmaceutics LIU H R, CHEN F*, XIANG X Q, QUAN Y J, JIN S S
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.002



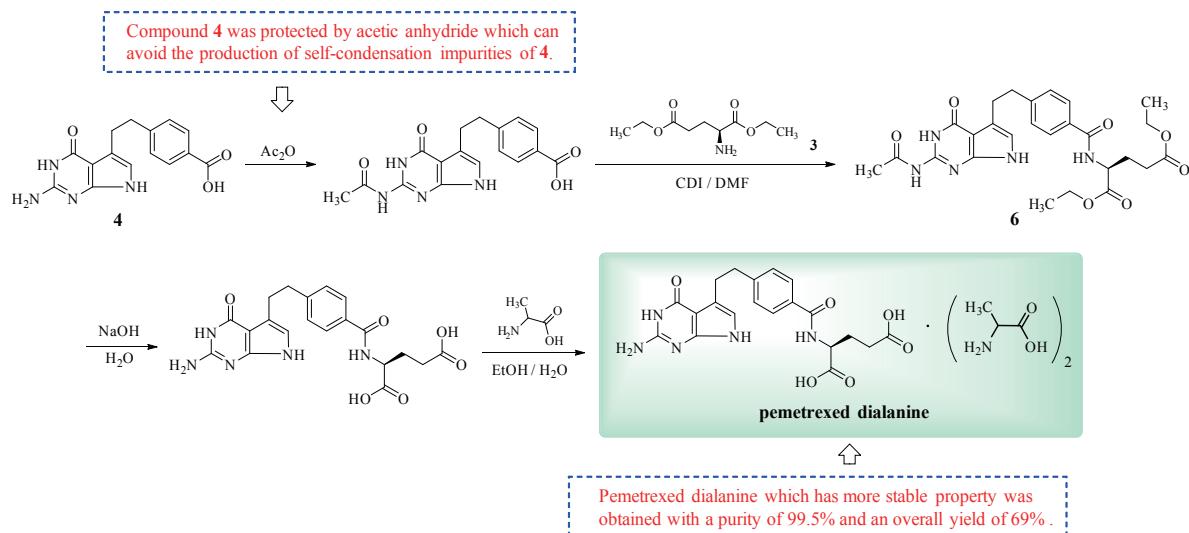
· 研究论文(Paper) ·

392 氟哌噻吨癸酸酯的合成.....陈道鹏, 王圣庆, 杨相平, 马彦琴, 张桂森
 Synthesis of Flupentixol Decanoate.....CHEN D P, WANG S Q, YANG X P, MA Y Q, ZHANG G S
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.003

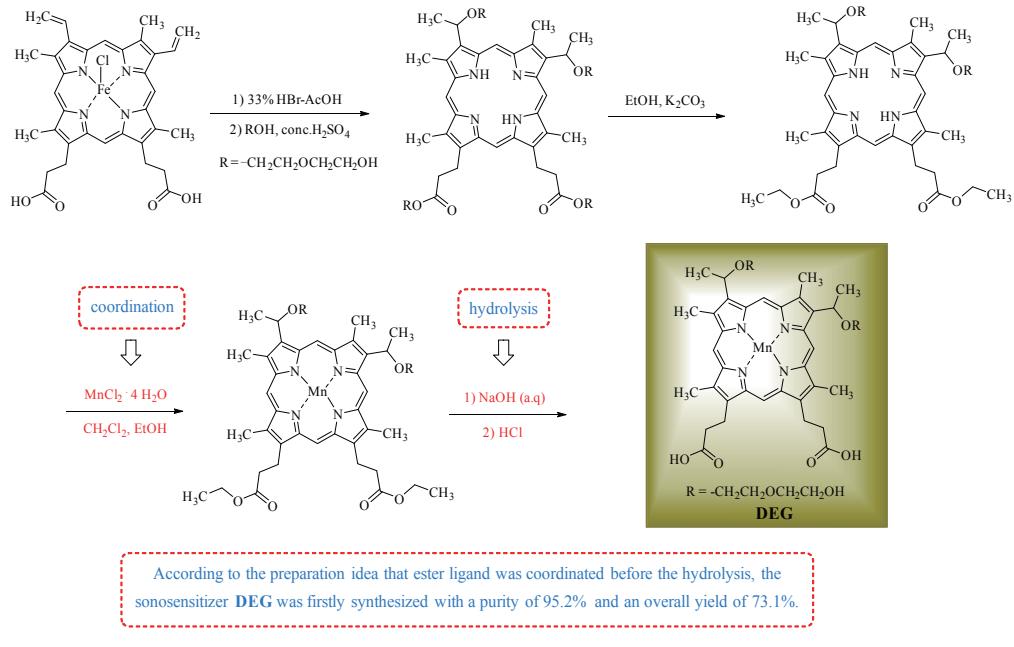


(Z)-Flupentixol (8) was separated via a new method with a purity of 99.9% and a yield of 29.6%, and the separation method has been patented and authorized in 2009.

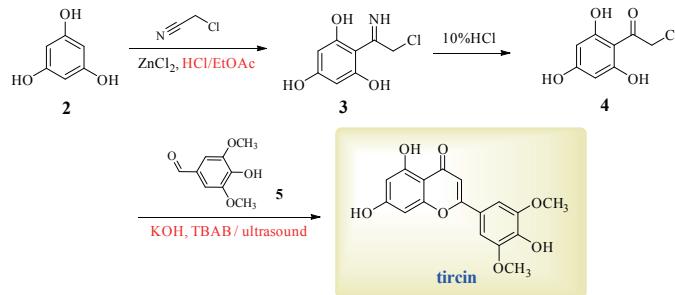
396 培美曲塞二丙氨酸盐的合成.....高 纪, 许建国, 臧 超, 唐云峰, 张贵民*
 Synthesis of Pemetrexed Dialanine.....GAO J, XU J G, ZANG C, TANG Y F, ZHANG G M*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.004



399 声敏剂DEG的合成.....陈俊磊, 赵明*, 时志春, 李军, 张树军
 Synthesis of Sonosensitizer DEG.....CHEN J L, ZHAO M*, SHI Z C, LI J, ZHANG S J
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.005

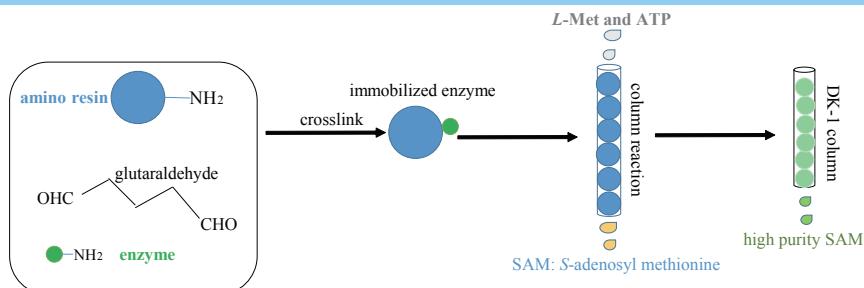


403 超声波相转移催化合成苜蓿素.....褚朝森, 王晓丽, 胡玉涛, 李天雪, 王政
 Synthesis of Tricin by Ultrasonic Phase Transfer Catalysis.....CHU C S, WANG X L, HU Y T, LI T X, WANG Z
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.006

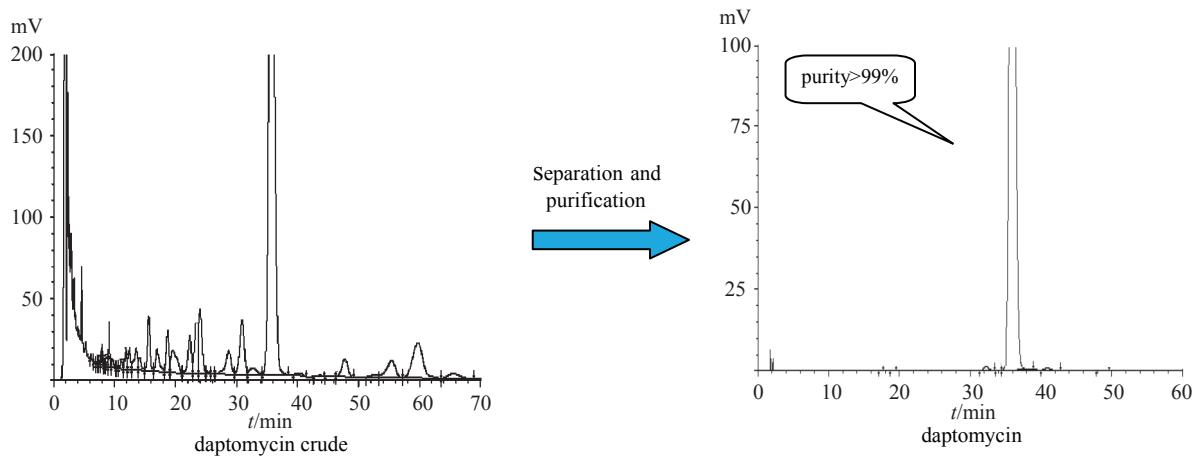


Tricin was prepared by a new method with a total yield of 74.1%, and the method for preparing tricin from 4 has not yet been reported in literature.

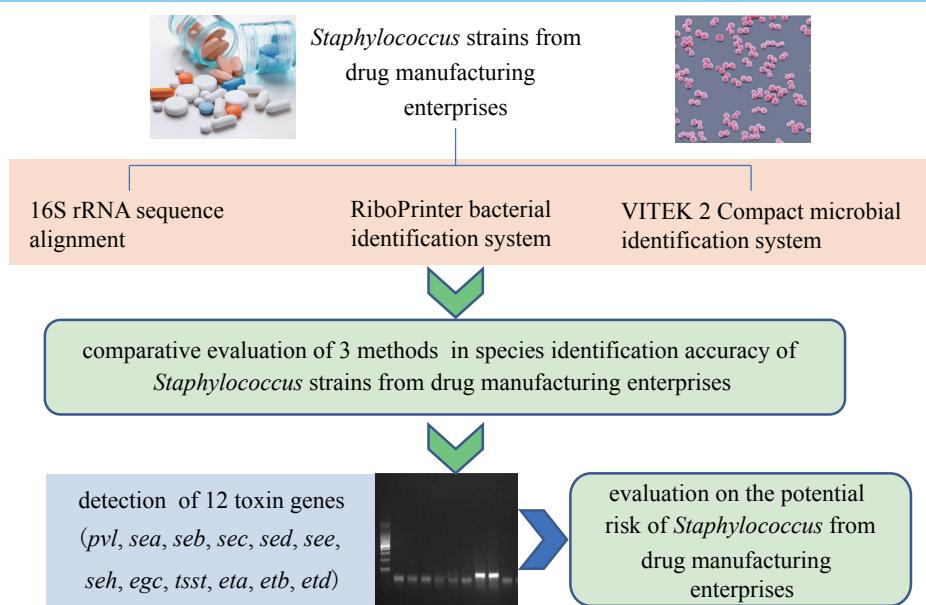
406 嗜热S-腺苷甲硫氨酸合成酶的固定化及S-腺苷甲硫氨酸的制备.....化浩举, 吴勇, 黄宗庆, 张喜全, 冯军*
 Immobilization of Thermophilic S-Adenosylmethionine Synthetase and Preparation of S-Adenosyl methionine.....HUA H J, WU Y, HUANG Z Q, ZHANG X Q, FENG J*

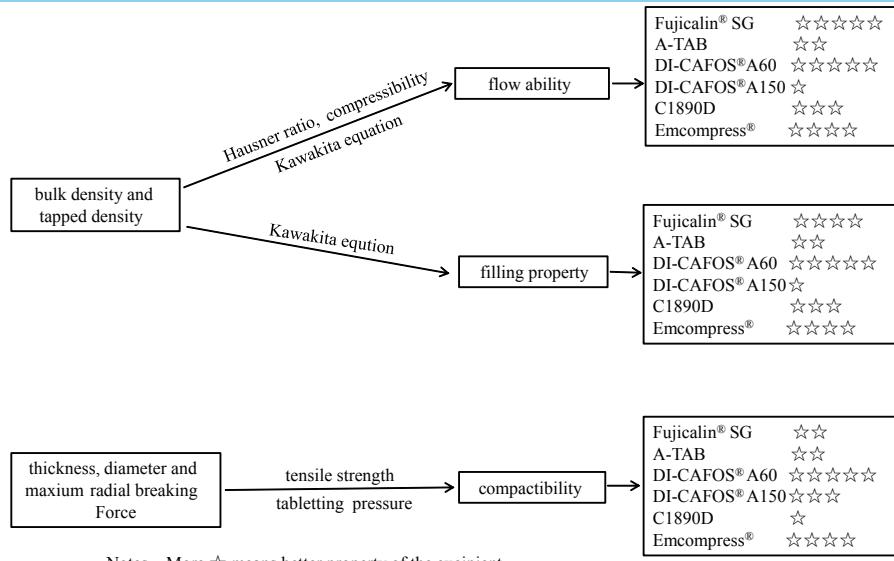
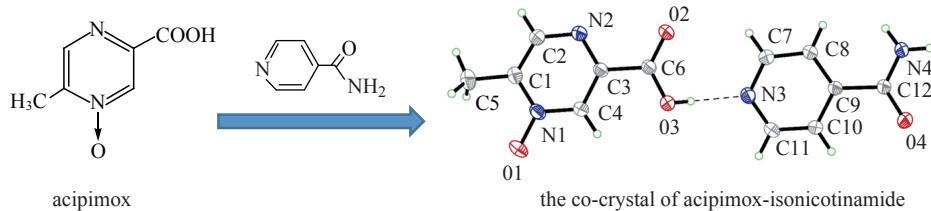
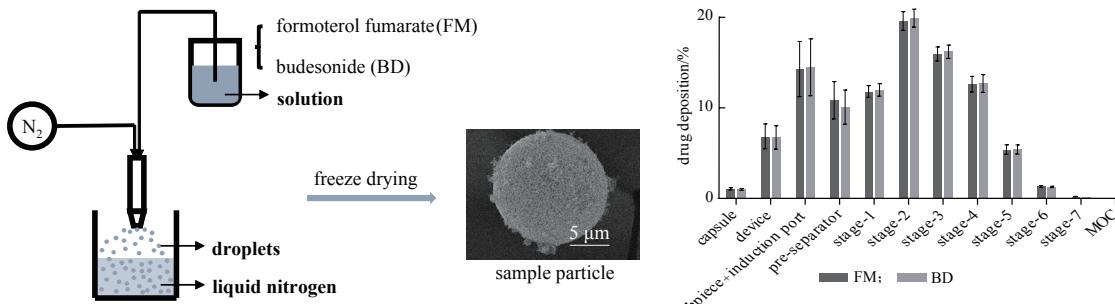


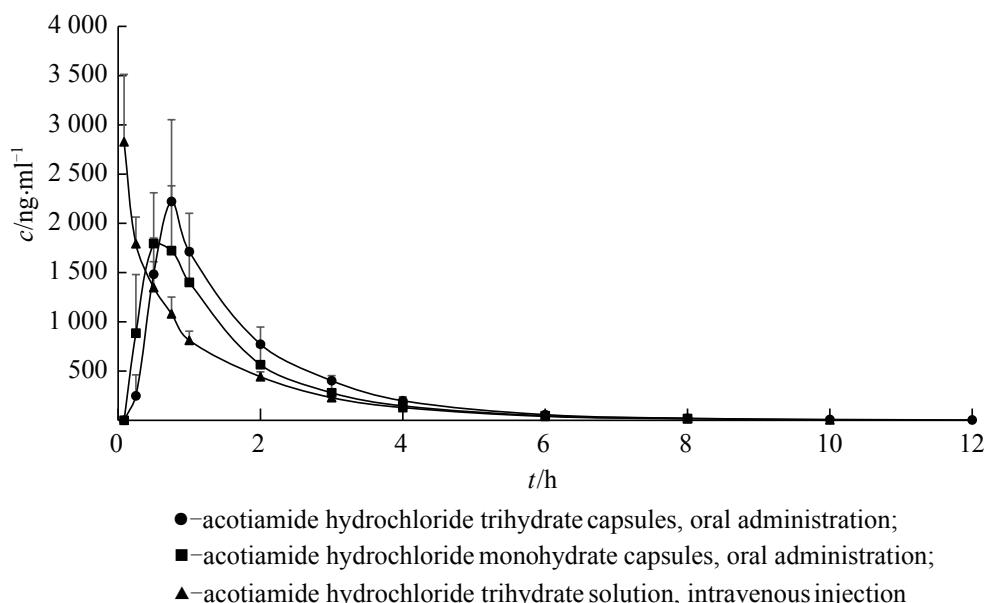
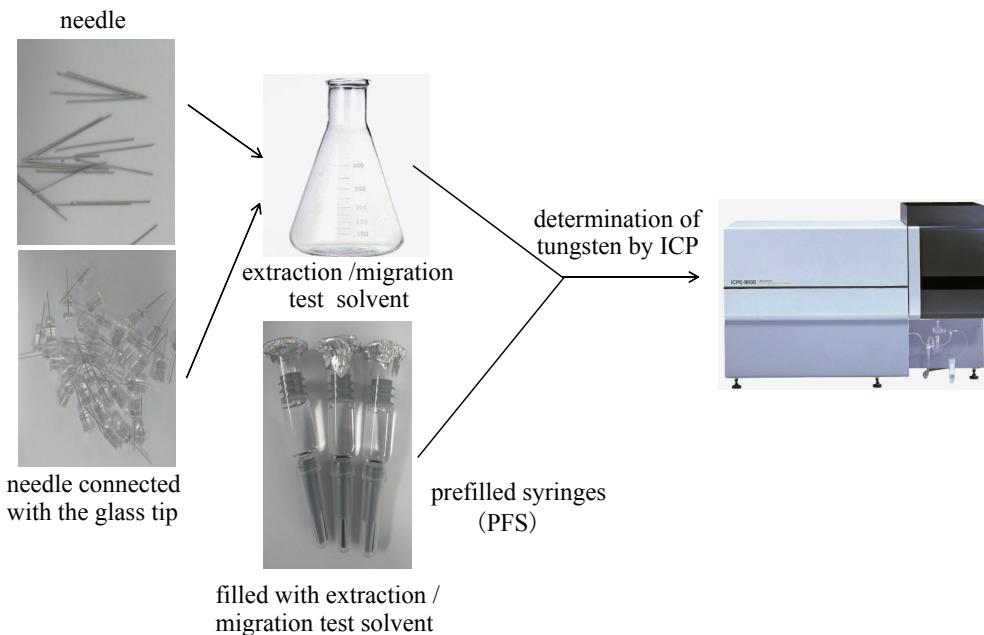
- 411 达托霉素的分离纯化工艺.....郭朝江, 王蒙, 刘忠, 李春利, 张贵民*
 Separation and Purification Process of Daptomycin.....GUO C J, WANG M, LIU Z, LI C L, ZHANG G M*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.008



- 416 制药企业生产环境中污染葡萄球菌菌种鉴定方法的比较评价及毒素基因调查分析.....李琼琼, 宋明辉, 秦峰, 刘浩, 杨美成*
 Species Identification Analysis by Different Methods and Toxin Genes Detection of *Staphylococcus* Strains Isolated from Drug Manufacturing Enterprises.....LI Q Q, SONG M H, QIN F, LIU H, YANG M C*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.009







- 450 基于注册申请人视角的药品优先审评制度实施情况调查分析.....陆承坤, 王雨杉, 蒋 蓉, 邵 蓉*
Investigation and Analysis of the Implementation of Drug Priority Review System Based on the Perspective of Registered Applicants.....LU C K, WANG Y S, JIANG R, SHAO R*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.015

- 456 医药工业的计算机化过程中遗留系统的验证策略.....赵晨阳, 朱建伟*
Validation Strategy for Legacy Systems in Computerization of Pharmaceutical Industry.....ZHAO C Y, ZHU J W*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.016

- 464 GMP 背景下的制药企业六西格玛管理应用研究: 以BT 公司为例.....李东昂, 梁 毅*
Application of Six Sigma Management in Pharmaceutical Enterprises Based on GMP: A Case from BT Company.....LID A, LIANG Y*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.017

· 其他 ·

广告索引(402)

《中国医药工业杂志》征订(470)

制剂技术文摘 P50-4~6(391) P50-7~8(463) P50-9(469)

中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2019年第50卷 第4期 4月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.50 No.4 April 10, 2019

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
协 办	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	刘玲玲	Executive Editor	LIU Lingling
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Editor by	Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i>
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road(W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 件	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62474272	Tel	021-62474272
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com	E-mail	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市报刊发行局	Domestic Distributed by	Local Post Office
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

* 通信联系人: 如为第一作者则不加“*”号。征稿简则刊登于当年第1期 *To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R *1970*m*A4*112*zh*P*20.00* *17*2019-04

2019年版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-cjph



微博: weibo.com/cjph

直接压片辅料无水磷酸氢钙的粉体学性质评价

杨秋霞, 肖 燕, 陆伟根, 奚 泉*

(中国医药工业研究总院上海医药工业研究院, 上海 201203)

摘要: 评价了 6 种型号无水磷酸氢钙 (anhydrous dicalcium phosphate, DCPA), 即 Fujicalin® SG、A-TAB、DI-CAFOS® A60、DI-CAFOS® A150、C1890D 和 Emcompress® 的粉体学性能, 为其在直接压片工艺中的应用提供理论基础。利用激光粒度仪和偏振光显微镜考察各 DCPA 的粒子大小和外观形态; 使用振实密度仪测定其松密度和紧密度, 并采用 Hausner 比值、压缩度及川北方程参数综合评价各粉体的流动性和充填性; 采用抗张强度 - 压力回归方程评价粉体的压缩特性。结果表明, 6 种型号 DCPA 的 $d(0.9)$ 依序为: DI-CAFOS® A60<Fujicalin® SG<C1890D<A-TAB< DI-CAFOS® A150<Emcompress®。在偏振光显微镜下, Fujicalin® SG 呈圆整的球形, 表面光滑; DI-CAFOS® A60 和 Emcompress® 呈近球形; 而 A-TAB、DI-CAFOS® A150 和 C1890D 则呈明显的不规则状, 表面粗糙。6 种 DCPA 的流动性顺序为 Fujicalin® SG≈DI-CAFOS® A60>Emcompress®>C1890D≈A-TAB>DI-CAFOS® A150; 充填性优劣顺序为 DI-CAFOS® A60>Fujicalin® SG>Emcompress®>C1890D>A-TAB>DI-CAFOS® A150; 可压性顺序为 DI-CAFOS® A60>Emcompress®>DI-CAFOS® A150>A-TAB>Fujicalin® SG>C1890D。不同型号 DCPA 的大小形态各异, 从而导致其流动性、充填性和可压性等粉体学性质各有特点, 充分了解其粉体学性质, 有助于它们在直接压片工艺中的合理应用。

关键词: 无水磷酸氢钙; 直接压片; 流动性; 充填性; 可压性; 川北方程; 抗张强度

中图分类号: R944.4 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2019)04-0436-05

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.012

Evaluation of Micromeritic Properties of Anhydrous Dicalcium Phosphate for Direct Compression

YANG Qiuxia, XIAO Yan, LU Weigen, XI Quan*

(Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203)

ABSTRACT: The micromeritic properties of six types of anhydrous dicalcium phosphate (DCPA), namely Fujicalin® SG, A-TAB, DI-CAFOS® A60, DI-CAFOS® A150, C1890D and Emcompress®, had been evaluated to provide theoretical bases for the direct compression technology. The particle size and morphology of six types of DCPA were determined by laser particle size analyzer and polarized light microscopy. Flowability and filling property were characterized by calculating Hausner ratio, compressibility and Kawakita equation. The tensile strength-pressure regression equation was employed to characterize the compactibility of DCPA. The results showed that the values of $d(0.9)$ for different types of DCPA increased in the following order: DI-CAFOS® A60<Fujicalin® SG<C1890D<A-TAB<DI-CAFOS® A150<Emcompress®. The morphology of Fujicalin® SG was spherical with smooth surface, DI-CAFOS® A60 and Emcompress® had nearly spherical appearances, while A-TAB、DI-CAFOS® A150 and C1890D showed irregular shapes with rough surface. The order of flowability of six types of DCPA was Fujicalin® SG≈DI-CAFOS® A60>Emcompress®>C1890D≈A-TAB>DI-CAFOS® A150. While, the sequence of filling property was DI-CAFOS® A60>Fujicalin® SG>Emcompress®>C1890D>A-TAB>DI-CAFOS® A150. Furthermore, the descending sequence of compactibility was DI-CAFOS® A60>Emcompress®>DI-CAFOS® A150>A-TAB>Fujicalin® SG>C1890D. According to the above results, it was found that different types of DCPA had different sizes and shapes, which led to different micromeritic properties. Fully understanding the powder properties was helpful for reasonable selection of direct compacting excipients.

Key Words: anhydrous dicalcium phosphate; direct compacting; flowability; filling property; compactibility; Kawakita equation; tensile strength

磷酸氢钙通常是指磷酸氢钙二水合物(dicalcium phosphate dihydrate, DCPD)，由于其优异的流动性、低吸湿性以及低廉价格，被广泛用作粉末直接压片的赋形剂^[1]。但随着温度、湿度或粒度的变化，DCPD有失去结晶水并分离出游离水的趋势，这将严重影响含有DCPD制剂中主药的化学稳定性及相应制剂的特性^[1-2]，也限制DCPD仅可作为对水不敏感的活性成分的赋形剂^[2]。无水磷酸氢钙(anhydrous dicalcium phosphate, DCPA)因此应运而生。DCPA在兼具DCPD作为粉末直压辅料优点的前提下，规避了DCPD易失去结晶水的问题^[1]；且DCPA不吸湿，室温稳定，不会被水化形成二水合物。因此，DCPA引起越来越多药剂工作者的关注，尤其是在粉末直接压片中的应用^[2]。

DCPA是一种白色、无臭、无味的粉末或晶体，它以三斜晶系的晶体存在；DCPA最主要的形变机制为脆性断裂，从而降低了其应变的敏感性，使之容易由实验室试制向工业生产应用转变^[3]。但是，不同型号来源的DCPA的粒径、表面酸碱度及密度等理化性质会有较大差距，从而导致DCPA的流动性、充填性和可压性等粉体学性质产生较大差异。粉体学是固体制剂研究和生产的重要基础和手段。辅料的粉体学性质对制剂工艺和制剂质量均有重要影响。尤其是对于粉末直接压片工艺，物料的流动性、充填性和可压性等粉体学性质会直接影响生产过程中物料的混合、传递及压片等环节，进而影响制剂的片重差异、含量均匀度等质量指标。特别是对一些流动性和可压性本身欠佳的药物粉末来说，选择流动性、充填性或可压性好的辅料显得尤为重要。

本研究考察了不同型号的供粉末直接压片的

DCPA的粉体学性质，以期为DCPA在粉末直接压片工艺中的合理选择及应用提供参考。

1 仪器与试药

HELOS-RODOS型激光粒度测定仪（德国 Sympatec 公司）；H550S型偏振光显微镜（日本 Nikon 公司）；Autotap型振实密度仪（美国 Quantachrome 仪器公司）；ZP-14型旋转压片机（北京国药龙立科技有限公司）；YPD-200C型片剂硬度测定仪（上海黄海药检仪器有限公司）。

本试验测试的6种型号DCPA分别为：Fujicalin[®] SG（日本富士化学工业株式会社）、A-TAB（美国 Innophos 公司）、DI-CAFOS[®] A60 和 DI-CAFOS[®] A150（德国 Budenheim 公司）、C1890D（美国 Spectrum 公司）及 Emcompress[®]（德国 JRS 公司）；微晶纤维素（MCC PH102，美国 FMC 公司）。

2 方法与结果

2.1 粒径与粒子形态

粒子的大小和形态是决定粉体其他性质的最基本性质。它们直接影响与主药的混合均匀性、成片后的空隙率及粉末的流动性和可压性等^[4]。

本试验分别使用激光粒度测定仪和偏振光显微镜测定不同型号DCPA的粒径 [$d(0.1)$ 、 $d(0.5)$ 和 $d(0.9)$] 和形态。粒径测定结果见表1，形态见图1。

表1 不同型号DCPA的粒径测定结果 ($\bar{x}\pm s$, n=3)

Tab.1 Determination Results of Particle Size for Different Types of DCPA ($\bar{x}\pm s$, n=3)

DCPA型号	粒径/ μm		
	$d(0.1)$	$d(0.5)$	$d(0.9)$
Fujicalin [®] SG	1.65±0.03	22.94±0.82	137.77±1.30
A-TAB	3.51±0.23	73.40±2.85	170.24±8.65
DI-CAFOS [®] A60	26.54±1.08	55.74±0.47	80.87±1.58
DI-CAFOS [®] A150	4.40±0.47	109.59±5.49	206.86±11.06
C1890D	1.52±0.01	32.14±2.16	170.12±5.67
Emcompress [®]	3.85±0.08	151.54±1.36	243.35±0.24

由表1可见，不同型号DCPA的粒径有明显差异。其 $d(0.9)$ 由小到大依序为：DI-CAFOS[®] A60<Fujicalin[®] SG<C1890D<A-TAB<DI-CAFOS[®] A150<Emcompress[®]。其中，DI-CAFOS[®] A60的粒径最小且粒度分布范围最窄。

图1显示，6种型号DCPA的形态各异，其中 Fujicalin[®] SG呈圆整的球形，表面光滑；DI-

收稿日期：2018-10-11

作者简介：杨秋霞(1983—)，女，硕士，从事药物新制剂研究。

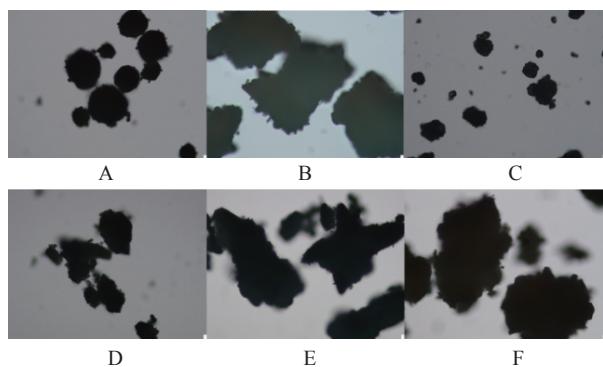
Tel: 021-20572000×3039

E-mail: yangqiuxia@sinopharm.com

通信联系人：奚 泉(1979—)，男，硕士，副研究员，从事缓控释制剂和吸入制剂研究。

Tel: 021-20572000×3005

E-mail: xiquan@sinopharm.com



A : Fujicalin[®] SG, B : A-TAB, C : DI-CAFOS[®] A60,
D : DI-CAFOS[®] A150, E : C1890D, F : Emcompress[®]

图 1 不同型号 DCPA 的形态 ($\times 200$)

Fig.1 Morphologic Photos of Different Types of DCPA ($\times 200$)

CAFOS[®] A60 和 Emcompress[®] 呈近球形；而 A-TAB、DI-CAFOS[®] A150 和 C1890D 则呈明显的不规则状，表面粗糙。这很可能与它们的制备工艺有较大关系：Fujicalin[®] SG 采用喷雾干燥工艺制备，所以呈圆整的球形颗粒。

2.2 粉体流动性和充填性评价

粉体的粒子形态、大小、表面状态及密度、空隙率等对流动性都有影响，加上颗粒之间的内摩擦力和黏附力等复杂关系，粉体的流动性无法用单一的物性参数来表达。粉体的流动方式很多，如重力流动、振动流动、压缩流动、流态化流动等，其对应的流动性评价方法也有所不同^[5]。充填性是粉体集合体的基本性质，松密度与空隙率可反映粉体的充填状态。本研究测定了不同型号 DCPA 的松密度(ρ_b)和紧密度(ρ_t)，结合 Hausner 比值(Hausner ratio)、压缩度(C)及川北方程参数来评价它们的

流动性和充填性。

2.2.1 Hausner 比值和压缩度的计算

使用振实密度仪测定各 DCPA 的 ρ_b 与 ρ_t 值，平行测定 3 次，结果见表 2。并依据式①和②计算 Hausner 比值和压缩度，结果见表 2。

$$\text{Hausner 比值} = \rho_t / \rho_b \quad ①$$

$$\text{压缩度} = (1 - \rho_b / \rho_t) \times 100\% \quad ②$$

Hausner 比值大于 1.4 时粉体为黏性粉体，流动性较差；小于 1.25 时表示粉体流动性良好^[6-7]。当压缩度为 5%~12% 时，粉末流动性极好，12%~16% 时粉末流动性良好，18%~21% 时粉末流动性一般，23%~28% 时粉末流动性较差^[8-10]。由此可见，在上述 6 种 DCPA 中 Fujicalin[®] SG 和 DI-CAFOS[®] A60 流动性良好，Emcompress[®]、A-TAB 和 C1890D 次之，DI-CAFOS[®] A150 的流动性较差。

2.2.2 川北方程解析粉体的流动性与充填性

分别取各 DCPA 样品，缓慢注入事先称定的 10 ml 量筒中至松体积为 10 ml，将该量筒从离桌面 1 cm 的高处向桌面自由落下，记录落下次数及相应的体积数，至粉体体积不再变化。使用振实密度仪测定，然后进行川北方程解析。

对粉体层进行振荡时，粉体层密度的变化可由振荡次数和体积的变化求得。这种充填速度可由川北方程(式③)进行分析。

$$n/C = n/a + 1/(ab) \quad ③$$

式中，C 为粉体的相对体积减少数，即 $C = (V_0 - V_n) / V_0$ ；n 为振荡次数；a 为最终的体积减少度，a 值越小流动性越好；b 为充填速度常数，其值越大则充填速度越大，充填越容易进行。

如果振荡次数 n 无限大，则 a、b 可用式④和

表 2 不同型号 DCPA 的流动性评价结果 ($\bar{x} \pm s$, n=3)
Tab.2 Results of Flowability of Different Types of DCPA ($\bar{x} \pm s$, n=3)

DCPA 型号	密度/g·mL ⁻¹		C/%	Hausner 比值
	ρ_b	ρ_t		
Fujicalin [®] SG	0.47±0.01	0.55±0.01	14.55±1.63	1.17±0.02
A-TAB	0.68±0.01	0.85±0.01	20.00±0.95	1.25±0.01
DI-CAFOS [®] A60	1.32±0.00	1.58±0.03	16.46±1.45	1.20±0.02
DI-CAFOS [®] A150	0.75±0.01	1.03±0.02	27.18±1.54	1.37±0.03
C1890D	0.67±0.01	0.84±0.01	20.24±0.53	1.25±0.01
Emcompress [®]	0.71±0.01	0.88±0.00	19.32±1.01	1.24±0.02

⑤表示。

$$a=C_{\infty} = (V_0 - V_{\infty})/V_0 \quad ④$$

$$1/b=n(V_n - V_{\infty})/(V_0 - V_n) \quad ⑤$$

以 n/C 对 n 作图, 得到各型号 DCPA 的川北方程, 通过直线斜率和截距可计算得到 a 和 $1/b$, 结果见表 3。

表 3 不同型号 DCPA 的川北方程 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Tab.3 Kawakita Equations of Different Types of DCPA
($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

DCPA型号	回归方程	a	$1/b$
Fujicalin® SG	$n/C=6.250n+116.075$	0.160 ± 0.016	18.572 ± 2.614
A-TAB	$n/C=4.854n+154.097$	0.206 ± 0.010	31.744 ± 2.211
DI-CAFOS® A60	$n/C=6.250n+86.756$	0.160 ± 0.015	13.881 ± 5.197
DI-CAFOS® A150	$n/C=3.650n+159.569$	0.274 ± 0.015	43.722 ± 6.612
C1890D	$n/C=4.878n+136.585$	0.205 ± 0.006	28.000 ± 2.380
Emcompress®	$n/C=5.236n+129.524$	0.191 ± 0.010	24.548 ± 1.103

根据表 3 结果判断 DCPA 的流动性和充填性。由 a 值判断其流动性顺序为: Fujicalin® SG≈DI-CAFOS® A60>Emcompress®>C1890D≈A-TAB>DI-CAFOS® A150。由 $1/b$ 值大小可知其充填性优劣顺序为: DI-CAFOS® A60>Fujicalin® SG>Emcompress®>C1890D>A-TAB>DI-CAFOS® A150。该结果与前述压缩度法和 Hausner 比值法推算出的粉体流动性基本一致。

Fujicalin® SG、Emcompress® 和 DI-CAFOS® A60 的粒子呈球形或近球形, 形态规则, 球形粒子因其相互间的接触面最小, 因而流动性和充填性理想。C1890D、A-TAB 和 DI-CAFOS® A150 流动性和充填性相对较差, 可能在于它们的粒子形状不规则, 表面粗糙, 摩擦力大, 粒子间易发生黏附和凝聚, 故不易流动和充填。

2.3 压力 - 抗张强度曲线法评价粉体压缩特性

将 DCPA 与 MCC PH102 以质量比 2 : 1 混合均匀, 使用压片机将其在不同压力 (P , 50 ~ 400 MPa) 下压成直径为 11 mm 的片剂, 放置 24 h 后, 用游标卡尺测定片剂厚度 (t) 和直径 (d), 然后在硬度仪上测定最大径向破碎力 (F)。按式⑥计算片剂的抗张强度 (T)。以 P 对 T 进行线性回归, 得回归方程 (见表 4), 比较其斜率 (k) 大小, k 值越大, 说

明辅料的可压性越好。

$$T=2F/(\pi dt) \quad ⑥$$

表 4 不同型号 DCPA 与 MCC 混粉的抗张强度 - 压力回归方程 ($n=6$)

Tab.4 Regression Equations of Tensile Strength and Pressure for Physical Mixtures of Different Types of DCPA and MCC ($n=6$)

物料名称	回归方程	R^2	k
Fujicalin® SG+MCC	$T=9.087P+92.648$	0.970 3	9.087
A-TAB+MCC	$T=17.765P+188.201$	0.968 7	17.765
DI-CAFOS® A60+MCC	$T=33.163P+532.552$	0.914 5	33.163
DI-CAFOS® A150+MCC	$T=19.954P+194.237$	0.952 7	19.954
C1890D+MCC	$T=6.258P+26.362$	0.988 6	6.258
Emcompress® +MCC	$T=20.734P+203.554$	0.965 6	20.734

结果表明, 在所考察的压力范围内, 粉体压片时的抗张强度均随压力增加而增大, 且具有一定的线性相关性。比较各辅料粉体的抗张强度 - 压力回归方程的斜率大小, 判断在常规压力范围内各型号 DCPA 的可压缩性优劣顺序为 DI-CAFOS® A60>Emcompress®>DI-CAFOS® A150>A-TAB>Fujicalin® SG>C1890D。

DCPA 为脆性辅料, 压缩过程以颗粒的破碎为主, 单独使用时压缩成形性较差。本研究为了考察不同型号 DCPA 的压力 - 抗张强度曲线, 首先将 DCPA 与适量 MCC PH102 混合。不同型号 DCPA 的可压缩性存在差异, 应该是其粒径、形态、密度及粒子间相互作用力的综合作用的结果^[11]。

3 讨论

Hausner 比值和压缩度等是表征粉体流动性的常用方法^[7,12]。Hausner 比值反映颗粒间的内聚性^[7,13], 随着粉体间内聚性的降低而下降。相似的粒度分布下, 颗粒圆整度越好, Hausner 比值越小, 流动性越好^[7]。压缩度和 Hausner 比值都是反映粉体经振荡后的体积变化, 二者的本质是一样的。

川北方程探讨的是压力和受压材料体积变化之间的关系, 其参数可同时表征粉体的流动性 (参数 a) 和充填性 (参数 b)^[14-15]。本试验中, “2.2.2”项下使用川北方程通过参数 a 对粉体流动性的评价结果与“2.2.1”项下压缩度和 Hausner 比值法推算出的粉体流动性一致; 且通过参数 $1/b$ 得到的各型

号 DCPA 的充填性优劣顺序与流动性优劣顺序基本一致。这些结果直观表明粉体的充填性与流动性存在正相关关系，即粉体的流动性好是其充填性佳的前提，这可能与流动性较好的粉体进入冲模更加顺利有关。

公式⑥表征的是片剂的径向抗张强度，适用于由脆性辅料压制的圆形薄片^[16-17]。不同粉末在相同压力下压制成片后的抗张强度大小可体现粉末的成型性，抗张强度越大，压缩成形性越好。本试验采用压力-抗张强度曲线评价各型号 DCPA 的可压性，结果表明粉体的可压性与其流动性及充填性并没有明显的关系。

本研究评价了不同型号 DCPA 的流动性、充填性和可压性等粉体学性质。结果表明 6 种型号的 DCPA 中，DI-CAFOS® A60 具有最优的流动性、充填性及可压性；Emcompress® 次之；Fujicalin® SG 具有较好的流动性和充填性，但可压性一般；DI-CAFOS® A150 流动性和充填性较差，可压性一般；A-TAB 的流动性、充填性及可压性均一般；C1890D 的流动性和充填性一般，可压性也较差。

总之，粉体间存在多种作用力，且不同型号 DCPA 粉体的粒子形态、大小不同，导致其粉体的密度、空隙率、流动性和可压性等粉体学性质各有特点，因此在进行工艺研究或生产的过程中，可根据物料存在的问题，结合直接压片辅料各自的特点，合理选用其中一种或几种，调整物料的流动性、充填性和可压性等粉体学性质至理想状态。

参考文献：

- [1] DOLDÁN C, SOUTO C, CONCHEIRO A, et al. Dicalcium phosphate dihydrate and anhydrous dicalcium phosphate for direct compression: A comparative study [J]. *Int J Pharm*, 1995, **124**(1): 69-74.
- [2] FISCHER E, SCHEUER G, MEVEN J, et al. Use of dicalcium phosphate anhydride powder: US, 8501235 [P]. 2013-08-06.
- [3] 罗 R C, 舍斯基 P J, 韦勒 P J. 药用辅料手册[M]. 4 版, 郑俊民, 主译. 北京: 化学工业出版社, 2004: 88-90.
- [4] 王晋, 张汝华, 杨建云, 等. 乙基纤维素粉体学性质的研究[J]. 中国药学杂志, 2000, **35**(2): 102-105.
- [5] 崔福德. 药剂学[M]. 5 版, 北京: 人民卫生出版社, 2003: 297-299.
- [6] OTSUKA T, IWAO Y, MIYAGISHIMA A, et al. Application of principal component analysis enables to effectively find important physical variables for optimization of fluid bed granulator conditions [J]. *Int J Pharm*, 2011, **409**(1/2): 81-88.
- [7] ABDULLAH E C, GELDART D. The use of bulk density measurements as flowability indicators [J]. *Powder Technol*, 1999, **102**(2): 151-165.
- [8] KUMAR V, DE LA LUZ REUS-MEDINA M, YANG D. Preparation, characterization, and tabletting properties of a new cellulose-based pharmaceutical aid [J]. *Int J Pharm*, 2002, **235**(1/2): 129-140.
- [9] 陈盛君, 朱家壁, 邱小乐. 粉末直接压片常用辅料的粉体学性质评价[J]. 中国医药工业杂志, 2013, **44**(10): 1010-1013.
- [10] 平其能. 现代药剂学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1998: 354.
- [11] AMJAD Z. Calcium phosphates in biological and industrial systems [M]. Boston/Dordrecht/London: Kluwer Academic Publishers, 1998: 303-323.
- [12] DURMUS C, OZGEN O S. Experimental synthesis of granulated zirconia powders by spray dryer [J]. *Mater Lett*, 2015, **145**: 243-246.
- [13] EL ZAHAR K E, MOUNIR S, ALLAF T, et al. Fundamental modeling, functional attributes, porosity, cohesivity index (Hausner ratio) and compressibility of expanded-granule powder of Egyptian Ras pure cheese [J]. *LWT - Food Sci Technol*, 2015, **64**(1): 297-307.
- [14] 余玲飞, 胡容峰, 苏丹, 等. 微晶纤维素流动性的表征及其性能参数相关性的可视化[J]. 药学学报, 2018, **53**(5): 806-811.
- [15] PAUL S, SUN C C. The suitability of common compressibility equations for characterizing plasticity of diverse powders [J]. *Int J Pharm*, 2017, **532**(1): 124-130.
- [16] SHANG C, SINKA I C, JAYARAMAN B, et al. Break force and tensile strength relationships for curved faced tablets subject to diametrical compression [J]. *Int J Pharm*, 2013, **442**(1/2): 57-64.
- [17] PROCOPIO A T, ZAVALIANGOS A, CUNNINGHAM J C. Analysis of the diametrical compression test and the applicability to plastically deforming materials [J]. *J Mater Sci*, 2003, **38**(17): 3629-3639.