

药用级磷酸二氢钠一水合物的制备工艺及质量分析

吴友建 费荣杰 (南京化学试剂股份有限公司, 江苏 南京 210047)

摘要: 以工业磷酸和氢氧化钠为原料, 采用酸碱中和的方式合成磷酸二氢钠, 讨论了一步法和两步法制备药用级磷酸二氢钠一水合物的工艺, 并对两种方法制备的产品的质量进行对比分析。

关键词: 磷酸二氢钠一水合物; 合成

0 引言

磷酸二氢钠作为缓冲剂和螯合剂广泛应用于药物制剂领域, 在治疗上, 磷酸二氢钠可作为缓和的泻药, 并可用于低磷酸盐血症的治疗, 是广泛用于注射用、口服和外用制剂的辅料。磷酸二氢钠也可用于食品中, 例如, 在发酵粉里, 它可作为干酸化剂和螯合剂^[1]。

磷酸二氢钠水合物是无臭、无色或白色微吸潮的结晶, 可含 1 分子或 2 分子结晶水, 中国药典 2020 年版四部收载磷酸二氢钠一水合物为无色结晶或白色结晶性粉末^[2]。目前国内现有的磷酸二氢钠一水合物的生产方法一般采用先制备二水合物磷酸二氢钠后干燥的方式。

1 磷酸二氢钠的技术指标

磷酸二氢钠一水合物的质量标准现已被《中国药典》2020 年版、《英国药典》2009 年版中收录, 其详细质量标准收载信息如表 1 所示^[2-3]。

表 1 磷酸二氢钠一水合物的质量标准信息

项目	中国药典 (2020 年版)	英国药典 (2009 年版)
品种名称	磷酸二氢钠	Sodium Dihydrogen Phosphate Monohydrate
化合物信息	NaH ₂ PO ₄ · H ₂ O 分子量: 137.99	NaH ₂ PO ₄ · H ₂ O 分子量: 138.0
定义	+	+
性状	+	+
鉴别	+	+
酸度 /pH	4.1~4.7	4.2~4.5
溶液的澄清度与颜色	+	+
水中不溶物	遗留残渣应 不得过 20mg	-

氯化物	≤ 0.01%	≤ 200ppm
硫酸盐	≤ 0.05%	≤ 300ppm
干燥失重	10.0%~15.0%	11.5%~14.5%
铝盐	≤ 0.01%	—
钙盐	≤ 0.01%	—
还原物质	—	+
铁盐	≤ 0.001%	≤ 10ppm
重金属	不得过百万分之十	≤ 10ppm
砷盐	≤ 0.0002%	≤ 2ppm
含量测定	≥ 98.0% (干燥品)	98.0%~100.5% (干燥品)
磷酸氢二钠	—	—

磷酸二氢钠的技术关键在于使用工业级的原料生产的产品要符合药典标准的限度要求。磷酸二氢钠一水合物的制备关键在于结晶水的含量在可控范围内。

2 磷酸二氢钠一水合物的制备工艺

2.1 主要设备及仪器

磷酸 (工业级), 氢氧化钠 (工业级), 不锈钢合成釜及浓缩结晶釜 (304), 不锈钢袋式过滤器 (304), 不锈钢离心机 (304), 鼓风烘箱。

2.2 工艺流程

本文研究的两种工艺均采用磷酸和氢氧化钠为原料, 通过控制合成液的 pH, 调整不同浓度的滤液, 经直接脱水和脱水干燥制备磷酸二氢钠, 见图 1。

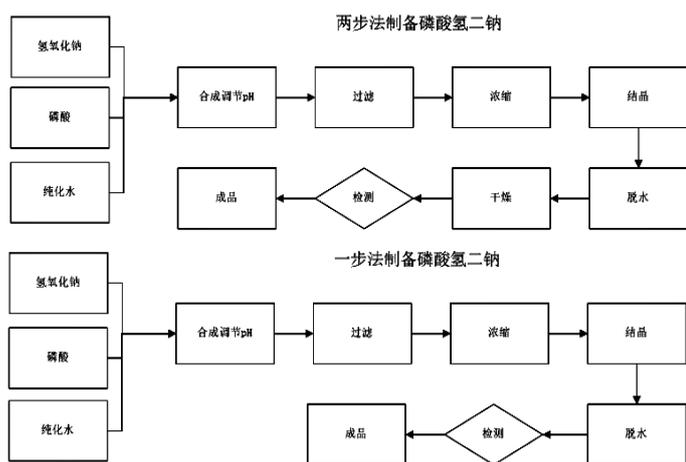


图1 磷酸二氢钠制备工艺流程图

2.3 两种生产方法对比

两种工艺生产磷酸二氢钠的前端合成工序一致，均使用氢氧化钠、磷酸和纯化水为原料，合成终点 pH 为 4.2~4.4，合成温度 $\geq 90^{\circ}\text{C}$ ，趁热过滤除去少量不溶杂质。两种生产方法的区别在于滤液进入浓缩结晶釜后，采用不同的结晶工艺参数进行结晶，从而获取不同外观的磷酸二氢钠一水合物。

2.3.1 两步法（干燥工艺）生产

两步法制备磷酸二氢钠时，过滤后调整溶液浓度为 53~53.5Be (100℃)，通冷却水降温，调节降温速度为每 1h 降温 10℃~15℃，结晶液温度降至 40℃时加入晶种，缓慢降温每 1h 降温 1~2℃，冷却至结晶液温度为 30~32℃时进行下一步离心操作，离心后的产品为磷酸二氢钠二水合物，经低温 30~35℃干燥至恒重后获得的产品即为磷酸二氢钠一水合物。

2.3.2 一步法（直接结晶）生产

一步法制备磷酸二氢钠的工艺需将过滤后的溶液浓度浓缩调整为 55Be 以上 (100℃)，前期的降温速度与两步法生产一致，至 50℃时加入晶种，继续自然冷却至结晶液温度为 38℃进行离心脱水，脱水后的产品直接为磷酸二氢钠一水合物。

2.3.3 两种生产方法的工艺对比

两种生产方式的原料与设备基本一致，从生产工序角度上一步法省去干燥工序，提升了生产效率降低生产能耗，但该工艺的缺点在于滤液波美较高，磷酸二氢钠随着温度的降低溶解度下降，在气温较低的冬季 (10℃以下) 该浓度的结晶液极易堵塞管道，给冬季生产增加了困难，可以采取物料管道用过滤后的蒸汽内部加热或增加管道伴热设施以减少管道堵塞，但加热的温度及时间需严格把控，加热不够仍形成堵塞，加热过度会使得结晶物料溶解，降低收率。因此夏季和冬季可以结合能耗和设备情况在两种生产工艺中选择。

2.4 两种生产工艺质量对比

中国药典 2020 年版质量标准进行对比分析，两种工艺制备磷酸二氢钠的主要技术指标完全符合药典要

求，见表 2。

表 2 两种生产工艺的主要技术指标对比

Item	Technical standard	一步法检验数据	两步法检验数据
【性状】	应为无色结晶或白色结晶性粉末或颗粒	为无色结晶颗粒及粉末	白色结晶颗粒
酸度	pH 值应为 4.1~4.7	4.4	4.3
溶液的澄清度与颜色	应符合规定	符合规定	符合规定
氯化物	应不得过 0.01%	符合规定	符合规定
硫酸盐	应不得过 0.05%	符合规定	符合规定
干燥失重	减失重量应为 10.0%~15.0%	11.2%	11.1%
水中不溶物	遗留残渣应不得过 20mg	1.0mg	1.0mg
还原物质	应符合规定	符合规定	符合规定
铝盐	应不得过 0.01%	0.001%	0.001%
钙盐	应不得过 0.01%	0.0005%	0.0005%
铁盐	应不得过 0.001%	0.0005%	0.0005%
重金属	应不得过百万分之十	0.0005%	0.0005%
砷盐	应不得过 0.0002%	0.00003%	0.00003%
【含量测定】	$\geq 98.0\%$ (按干燥品计算) NaH_2PO_4 应不得少于 98.0%	99.4%	99.6%

2.4.1 两种生产工艺的颗粒对比分析

两步法获取磷酸二氢钠一水合物主要是靠干燥失水的方式，一步法制备是自然结晶的方式，两种不同工艺的生产出产品的晶体外观不同，采用扫描电镜放大晶体，对比两种物料的晶体状态，两种物料在电镜下呈现两种不同的晶体状态，通过干燥获取的物料为近圆形晶体，直接结晶的为柱状结晶且晶体较大。

为了更好的分析两种结晶的差异，同时研究了两种

晶体在水中的溶解速度,分别称取不同量的物料,在室温下分别采取强力振摇和超声溶解,观察溶解情况见表3,实验结果表明无论超声还是机械震荡溶解,两种工艺的溶解速度无明显差异,两步法制备的物料颗粒较小,溶解速度微快于一步法。

表3 两种生产工艺的溶解速度对比

溶解方式 / 温度	溶解量	一步法 检验数据	两步法 检验数据
强力振摇 / 25℃	1.00g 样加水 2mL	10min 内溶解	10min 内溶解
强力振摇 / 25℃	10.00g 样加水 20mL	14min 内溶解	10min 内溶解
超声溶解 / 25℃	1.00g 样加水 2mL	56s	47s
超声溶解 / 25℃	10.00g 样加水 20mL	1814s	1689s

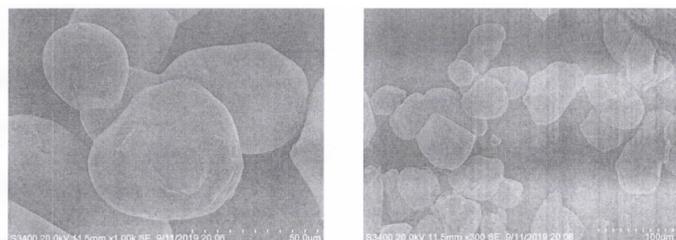


图2 两步法制备磷酸二氢钠的电镜图

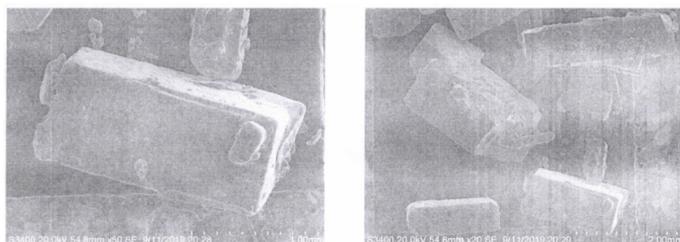


图3 一步法制备磷酸二氢钠的电镜图

2.4.2 两种工艺的晶体热重分析对比

磷酸二氢钠一水合物的热重图谱分为三个阶段,第一个阶段($< 100^{\circ}\text{C}$)是低温阶段失去表面附着的游离水,第二个阶段中温阶段($100\text{--}200^{\circ}\text{C}$)失去结晶水,第三个阶段($> 200^{\circ}\text{C}$)无水磷酸二氢钠开始分解。

表4 两种生产工艺的热重图谱对比

温度	两步法失重数据	一步法失重数据
< 100	0.898%	1.198%
100-200	12.286%	12.445%

> 200	6.887%	6.693%
---------	--------	--------

磷酸二氢钠一水合物理论含结晶水的量为13%,两种工艺的晶体失重对比数据见表4,两种工艺的失重都在合格范围之内,无明显大的区分,由于两步法经过低温干燥,表面的游离水因此会低于一步结晶法,直接结晶工艺在 $100\text{--}200^{\circ}\text{C}$ 温度区间的结晶水的含量更接近于理论数值。

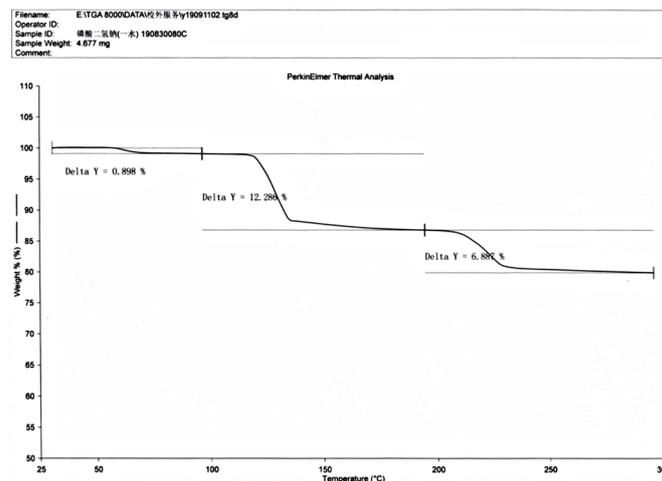


图4 两步法制备磷酸二氢钠的热重图

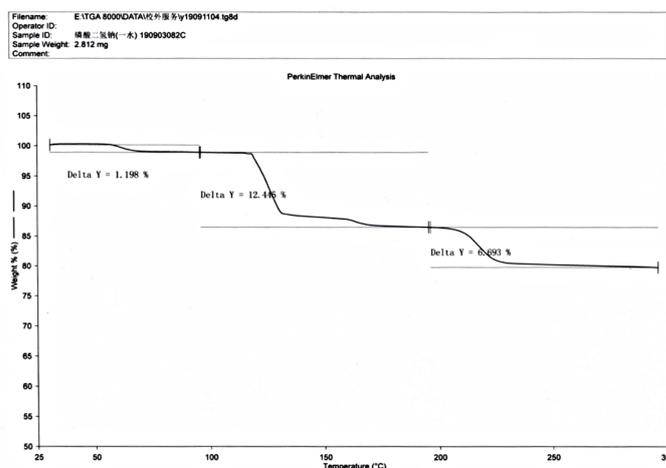


图5 一步法制备磷酸二氢钠的热重图

3 结论

结论1: 一步法和两步法生产的磷酸二氢钠一水合物均符合标准要求,因工艺的差异,两者的晶体外观不一致,但都完全满足药典要求;

结论2: 若在低温季节采用一步法生产磷酸二氢钠一水合物需要对管道进行伴热处理。

参考文献:

- [1] R.C. 罗, P.J. 舍斯基, P.J. 韦勒, 等. 药用辅料手册 [J]. 化学工业出版社, 2005.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020年版, 第四部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [3] British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia 2009 [M]. British The stationary Office 2008.