

影响微晶纤维素的崩解性及可压性因素分析

何玉莲^{#*}, 张学荣[#], 黄 玲, 张旭光

(汤臣倍健股份有限公司, 珠海 519040)

摘要: 目的 分析微晶纤维素(102 型号)辅料的电镜扫描结构、结晶度、聚合度、粒径分布等对产品的可压性及崩解的影响。**方法** 通过对比不同厂家的微晶纤维素(102 型号)用于同一产品的压片试验, 结合检测分析结果, 对比产品的崩解及可压性。**结果** 样品 D 崩解时间最短, 样品 A 可压性最好。综合可压性和崩解, 样品 D 综合性能最优。**结论** 在制备微晶纤维素(102 型号)产品时, 制备工艺及原料控制来保证微晶纤维素(102 型号)的结构不被破坏, 保持应有的毛细血管结构, 干燥后粒度控制 $D_{10} \leq 22 \mu\text{m}$, $D_{90} \leq 113 \mu\text{m}$, 微晶纤维素(102 型号)的卡尔系数应 < 0.27 , 聚合度尽量控制在 244 左右。控制以上指标, 可以得到相应质量好的微晶纤维素(102 型号)。

关键词: 微晶纤维素; 崩解; 可压性

Analysis of factors affecting disintegration and compressibility of microcrystalline cellulose

HE Yu-Lian^{#*}, ZHANG Xue-Rong[#], HUANG Ling, ZHANG Xu-Guang

(By-Health Co. Ltd, Zhuhai 519040, China)

ABSTRACT: Objective To analyze the effects of the scanning structure, crystallinity, degree of polymerization and particle size distribution of the excipients of microcrystalline cellulose (model 102) on the compressibility and disintegration of the product. **Methods** Comparing microcrystalline cellulose (model 102) from different producing areas used in the same product tablet test, combining with the analysis results, the disintegration and compressibility of the product were compared. **Results** Sample D had the shortest disintegration time and sample A had the best compressibility. Sample D had the best comprehensive properties in terms of compressibility and disintegration. **Conclusion** In the preparation of microcrystalline cellulose (model 102) products, the preparation process and raw material control should ensure that the structure of microcrystalline cellulose (model 102) is not destroyed and the capillary structure should be maintained. After drying, the particle size control $D_{10} \leq 22 \mu\text{m}$, $D_{90} \leq 113 \mu\text{m}$, the Carl coefficient of microcrystalline cellulose (model 102) should be less than 0.27, and the degree of polymerization should be as far as possible controlled at 244 about. The microcrystalline cellulose (model 102) with good quality can be obtained by controlling the above indexes.

KEY WORDS: microcrystalline cellulose; disintegration; compressibility

[#]何玉莲、张学荣为共同第一作者。

[#] HE Yu-Lian and ZHANG Xue-Rong are co-first authors.

*通讯作者: 何玉莲, 执业药师, 主要研究方向为保健食品应用。E-mail: 878103531@qq.com

*Corresponding author: HE Yu-Lian, Pharmacist, By-Health Co. Ltd, Zhuhai 519040, China. E-mail: 878103531@qq.com

1 前言

微晶纤维素不具纤维性而流动性极强,无臭、无味,且不溶于水、稀酸、稀碱和大多数有机溶剂^[1]。由于微晶纤维素具有较低的聚合度和较大的比表面积等特殊性质,故其作为功能材料被广泛应用于食品、医药、化妆品以及轻化工行业^[2,3]。微晶纤维素具有赋形、粘合、吸水膨胀等作用,在药剂中主要用作直接压片的粘合剂、崩解剂和填充剂,主要用于片剂的制造。目前国内也有很多关于微晶纤维素结晶度和聚合度在压片性能影响的报道^[4,5],但是在研究微晶纤维在片剂中崩解的影响报道较少^[6],综合分析影响片剂的可压性的指标报道也较少^[7,8]。在制造企业,生产产品使用微晶纤维素的过程中,经常会遇到同一型号不同厂家的微晶纤维素用于同一产品,生产工艺参数有很大的波动,比如产品可压性不一致,或者终产品的崩解结果差别大。而且不同型号的微晶纤维素,其功能和物料性质都不一样。我们需要研究这些物料的性质,需要花大量的试验数据去证明以及分析,得到相关的结论,才能有效的指导企业提前预知风险。本研究只对微晶纤维素(102 型号)进行分析,通过对比不同厂家的微晶纤维素(102 型号)用于同一产品的压片试验来考察产品的崩解及可压性,最终通过检测原料的各项指标,分析对比微晶纤维素(102 型号)影响产品崩解及可压性的关键指标,得到相关的结论,企业就不会盲目的引进新物料进行试验筛选,可以有效的给出相关指标,降低企业的成本以及生产质量的风险。

2 材料与方法

2.1 材料与试剂

微晶纤维素(102 型号)生产厂家主要有:安徽山河、巴西 BLANVER FARMOQUIMICA LTDA、印度 SIGACHI INDUSTRIES PVT.LTD、台湾明台工厂。从市场上选购以上厂家的微晶纤维素(102 型号),其产品编号 A、B、C、D;富铬酵母粉(湖北安琪酵母股份有限公司);二氧化硅(湖州展望药业有限公司);硬脂酸镁(安徽山河药用辅料股份有限公司)。

2.2 仪器与设备

P2020 压片机(德国菲特公司);YD-35 硬度仪(天津市鑫洲科技有限公司);CS-2 脆碎仪(天津国铭医药);ME802E 电子天平(赛多利斯科学仪器(北京)有限公司);锐影 X 射线衍射仪(荷兰帕纳科公司);Quanta 400F 热场发射扫描电镜(美国 FEI 公司);Topsizer Plus 激光粒度仪(珠海欧美克仪器有限公司);DSL-265ZN 运动粘度计(大连世隆电子设备有限公司)。

2.3 实验方法

锐影 X 射线衍射仪:转靶多晶体 X 射线衍射方法通则 JY/T 009-1996^[9]。

Quanta 400F 热场发射扫描电镜:JY/T 010-1996《分析型扫描电子显微镜方法通则》^[10]。

Topsizer Plus 激光粒度仪:《中华人民共和国药典》2015 年版四部^[11]。

聚合度:《中华人民共和国药典》2015 年版第一增补本通则 0633^[12]。

2.3.1 样品制备

按照配方要求,使用不同厂家的微晶纤维素(102 型号),分别手工混合 5 min,模拟设备转速 8 转/分钟,分别制得样品 A 粉末(500 g)、样品 B 粉末(500 g)、样品 C 粉末(500 g)、样品 D 粉末(500 g)。使用同一台菲特压片机(P2020),生产速度 20 r/min,制得硬度均为 15 kg/cm² 一组数据(样品 A1、样品 B1、样品 C1、样品 D1),调整压片机压力,再制得硬度均为 25 kg/cm² 一组数据(样品 A2、样品 B2、样品 C2、样品 D2)。

3 结果与分析

3.1 崩解结果

崩解检测:按照 2.3.1 方法所制得的 6 个样品,每个样品随机取 6 片,崩解仪加温至 37 °C,崩解篮每个孔放 1 片样品,不需加挡板,测的以下数据(表 1)。数据显示,无论片剂的硬度控制在 15 kg/cm² 还是 25 kg/cm²,4 个厂家的微晶纤维素(102 型号)制得样品的崩解时间的趋势都是一致的。崩解所需时间排序:A > C > B > D。样品 D 崩解时间最短,样品 A 崩解时间最长。

表 1 不同微晶纤维素(102 型号)的样品崩解时间
Table 1 Decomposition time of different microcrystalline cellulose (model 102) samples

样品	15 kg/cm ² 硬度的崩解时间/min	25 kg/cm ² 硬度的崩解时间/min
样品 A1	9	—
样品 A2	—	> 60
样品 B1	2	—
样品 B2	—	45
样品 C1	5	—
样品 C2	—	60
样品 D1	0.83	—
样品 D2	—	25

注:—表示无。

3.2 可压性结果

按照配方要求, 使用不同厂家的微晶纤维素(102 型号), 分别手工混合 5 min, 模拟设备转速 8 r/min, 分别制得样品 A 粉末(500 g)、样品 B 粉末(500 g)、样品 C 粉末(500 g)、样品 D 粉末(500 g)。使用同一台菲特压片机(P2020), 生产速度 20 r/min, 制得素片硬度均为 25 kg/cm², 记录样品 A、样品 B、样品 C、样品 D 在设备的压力显示值, 见表 2。同样的压片参数及配方, 在同一硬度值压片机所需的压力值越小, 产品可压性越好。数据显示, 可压性好的排序: A > D > B > C。样品 A 可压性最好。

表 2 不同微晶纤维素(102 型号)样品的压力值
Table 2 Pressure value of different microcrystalline cellulose (model 102) samples

样品	压力值/KN	硬度实测值/(kg/cm ²)
样品 A	8.4-14.1	23.3-24.8
样品 B	11.8-15.2	23.2-25.0
样品 C	17.8-19.2	23.3-25.1
样品 D	10.1-14.5	23.5-25.2

3.3 微晶纤维素(102 型号)检测分析

3.3.1 影响产品的崩解分析

崩解机理有以下几方面: (1) 片剂中可溶性成分多, 因溶蚀而崩解; (2) “固体桥”溶解, 结合力消失; (3) 泡腾剂

产气作用; (4) 吸水膨胀(多数片剂); (5) 润湿热。

对于片剂产品来说, 如果产品配方已经确定的不可更改, 而且配方中无崩解剂, 那么产品中有崩解作用的物料其物理结构对于崩解的效果就尤为重要。微晶纤维素在片剂中可以起到崩解作用, 是因为其特有的纤维结构, 吸水膨胀, 导致产品破裂^[13]。

影响微晶纤维素(102 型号)崩解的效果, 粒径和电镜扫描检测结果, 见表 3。

电镜扫描结果见图 1~4。电镜扫描结果显示, 样品 D 和样品 B 的颗粒表征, 孔隙较多, 同时颗粒棒状形貌^[14]。原微晶纤维素的结构就是类似毛细血管, 因为毛细血管效应, 具有这种结构越多的物料, 吸水膨胀性能越好, 那崩解的效果就越好。样品 D 和样品 B 保持原有的纤维结构最多, 那么相对于样品 A 和样品 C, 样品 D 和样品 B 的崩解效果较优。同时根据粒径分布结果显示, 样品 D 和样品 B 颗粒相对偏小, 颗粒粒径越小, 其比表面积越大, 在崩解过程中, 吸水能力越强及越快, 最终显示的崩解结果也就越小。而样品 D 的颗粒粒径最小, 崩解也最快。所以此微晶纤维素(102 型号)从粒度方面控制, 建议可以按照此标准 D10 ≤ 22 μm, D90 ≤ 113 μm, 有利于崩解。

3.3.2 影响产品的可压性分析

影响粉末可压性的因素: 成盐形式、晶体结构、粒径大小、颗粒硬度、含水量、润滑剂加入量、制粒工艺、压片速度等。在直接混合工艺的产品中, 原辅料颗粒大小、晶体结构影响产品的可压性为主要因素。

表 3 微晶纤维素(102 型号)物理表征与崩解的关系
Table 3 Relationship between physical characterization and disintegration of microcrystalline cellulose (model 102)

样品	25 kg/cm ² 硬度的崩解时间/min	粒径分布 D10 μm; D90 μm	电镜扫描结果
样品 A	> 60	46.28; 193.46	颗粒为不规则圆形有棱角, 表面相对光滑。
样品 B	45	22.96; 117.22	颗粒为偏圆柱的性状, 表面孔隙较多, 保持较多纤维结构。
样品 C	60	27.03; 119.21	颗粒为片状, 表面很光滑。
样品 D	25	21.19; 112.05	颗粒为不规则的圆柱, 表面孔隙最多, 保持较多纤维结构。

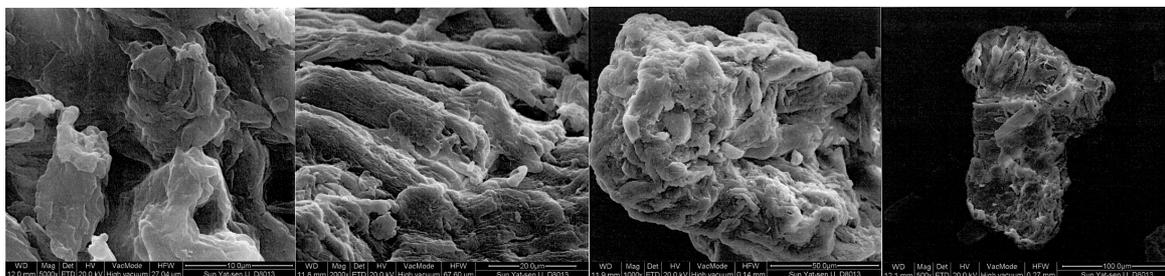


图 1 样品 B 电镜扫描

Fig.1 Sample B scanning by electron microscope

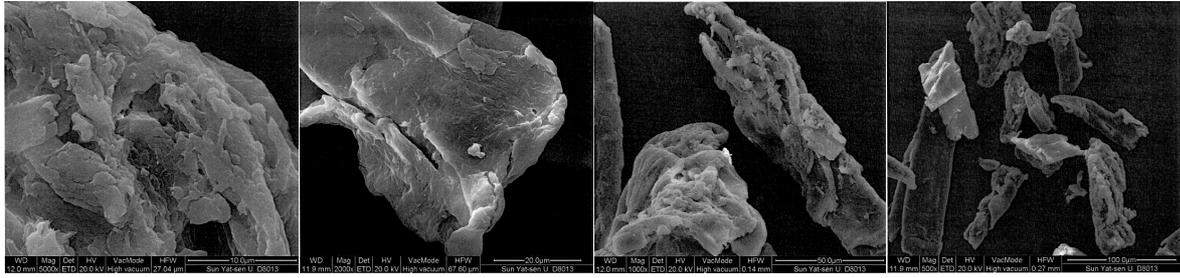


图 2 样品 C 电镜扫描

Fig.2 Sample C scanning by electron microscope

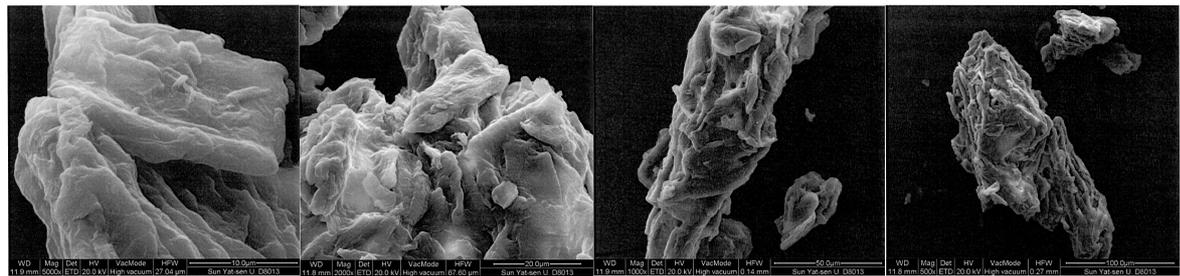


图 3 样品 D 电镜扫描

Fig.3 Sample D scanning by electron microscope

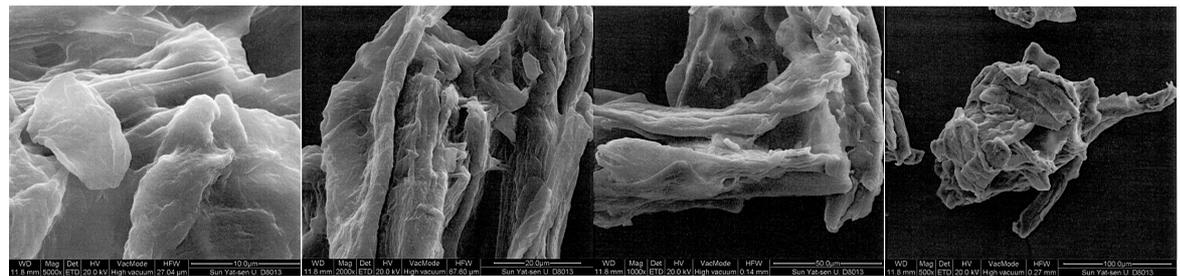


图 4 样品 A 电镜扫描

Fig.4 Sample A scanning by electron microscope

卡尔系数常用于制药中,作为粉末流动性的指标^[15]。根据表 4 结果显示,微晶纤维素(102 型号)的卡尔系数 3 个样品都大于 25%,整体来说微晶纤维素的流动性较差^[16],在实验中以上样品卡尔系数数据显示,卡尔系数从小到大的排序:样品 A < 样品 D < 样品 B < 样品 C,卡尔系数越小,可压性对应越好。聚合度是评判微晶纤维素质量好坏的其中一个指标,按照药典规定,聚合度 $P \leq 350$ 才可以判定为微晶纤维素。根据相关研究聚合度的大小也可以影响产品可压性^[17],聚合度在 200~250 范围可压性最好,所以微晶纤维素的聚合度不是越大越好,也不是越小越好。根据以上结果显示,样品 A 和样品 D 的聚合度接近 244,这个聚合度数值为中值,相差越大,降低产品的可压性,比如样品 B 可压性差于样品 A 和 D,样品 C 的聚合度是 262,不在 200~250 范围之间,可压性最差。所以,根据以上结果,微晶纤维素(102 型号)聚合度建议越靠近 244,可压性越好;微晶纤维素(102 型号)的卡尔指数 < 0.27 ,可压性较优。

表 4 微晶纤维素(102 型号)相关指标与可压性的关系
Table 4 Relationship between compressibility and related indicators of microcrystalline cellulose (model 102)

样品	可压性排序	聚合度 P	卡尔系数
样品 A	1	244	0.2319
样品 B	3	232	0.2857
样品 C	4	262	0.2865
样品 D	2	245	0.2668

注:4 个样品的可压性排序,根据表 2 试验数据得出的结论。可压性:样品 A > 样品 D > 样品 B > 样品 C。

4 结论与讨论

通过以上检测及分析汇总,微晶纤维素(102 型号)用于产品时,除了考虑可压性,同时也需要结合崩解性能。综合崩解与可压性的结果,样品 D 的微晶纤维素(102 型号)

最好,所以在制备微晶纤维素(102 型号)产品时,制备工艺及原料控制来保证微晶纤维素(102 型号)的结构不被破坏^[18-20],保持应有的毛细血管结构,干燥后粒度控制 $D_{10} \leq 22 \mu\text{m}$, $D_{90} \leq 113 \mu\text{m}$,微晶纤维素(102 型号)的卡尔系数 ≤ 0.27 ,聚合度尽量控制在 244 左右。控制以上指标,可以得到相应质量好的微晶纤维素(102 型号)。相关的指标需要对应到微晶纤维素制备工艺中,主要是受原料、水解工艺、干燥工艺的影响^[21],但是目前制备微晶纤维素的行业中没有明确的标准指导保健品以及食品厂家选择,任需要大量的数据及研究,这将对保健食品及食品行业对选择微晶纤维素有着重大的意义。

参考文献

- [1] 席延卫, 黄桂华, 李爱国, 等. 不同原材料制备的微晶纤维素性能比较 [J]. 山东大学学报(医学版), 2006, 44(8): 860-861.
Xi YW, Huang GH, Li AG, *et al.* Performance comparison of microcrystalline cellulose prepared from different raw materials [J]. J Shandong Univ (Med Ed), 2006, 44(8): 860-861.
- [2] 张彩莉, 张鑫. 微晶纤维素的特性及应用[J]. 中国调味品, 2006, (9): 46-48.
Zhang CL, Zhang X. Characteristics and application of microcrystalline cellulose [J]. Chin Condim, 2006, (9): 46-48
- [3] 徐永建, 刘姗姗. 微晶纤维素的现状及其前景[J]. 黑龙江造纸, 2009, 37(1): 6-8.
Xu YJ, Liu SS. Current situation and prospect of microcrystalline cellulose [J]. Heilongjiang Paper Mill, 2009, 37(1): 6-8.
- [4] 柴翠元, 尹正龙, 余伟, 等. 微晶纤维素结晶度对压片性能影响探讨 [C]. 中国药学会暨中国药师周, 2011.
Chai CY, Yin ZL, Yu W, *et al.* Study on the influence of crystallinity of microcrystalline cellulose on the properties of tablets [C]. China pharmaceutical congress and China pharmacist week, 2011.
- [5] 高春生, 单利, 崔光华, 等. 粉末直接压片工艺主要辅料的流动性研究 [J]. 科学技术与工程, 2004, 4(5): 367-370.
Gao CS, Shang L, Cui GH, *et al.* Study on fluidity of main accessories in powder direct compression technology [J]. Sci Technol Eng, 2004, 4(5): 367-370.
- [6] 方龙伟. 微晶纤维素单颗粒定量结构及其对片剂崩解性质的作用[D]. 上海: 上海应用技术大学, 2017.
Fang LW. Quantitative structure of microcrystalline cellulose single particle and its effect on disintegration properties of tablets [D]. Shanghai: Shanghai University of Applied Technology, 2017.
- [7] 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]. 药学报, 2018, 53(5): 806-811.
Yu LF, Hu RF, Su D, *et al.* Visualization of the fluidity characterization of microcrystalline cellulose and the relevance of its performance parameters [J]. Acta Pharm Sin, 2018, 53(5): 806-811.
- [8] 王静. 药用微晶纤维素粒径调控及其流动性的研究[D]. 西安: 陕西科技大学, 2018.
Wang J. Study on particle size control and fluidity of medicinal microcrystalline cellulose [D]. xi'an: Shaanxi University of Science and Technology, 2018.
- [9] JY/T 009-1996 转靶多晶体 X 射线衍射方法通则 [S].
JY/T 009-1996 General principles for X-ray diffraction of target-rotating polycrystals [S].
- [10] JY/T 010-1996 分析型扫描电子显微镜方法通则[S].
JY/T 010-1996 General principles of analytical scanning electron microscope method [S].
- [11] 《中华人民共和国药典》2015 年版 四部[S].
Pharmacopoeia of the People's Republic of China (2015 Ed) part 4 [S].
- [12] 《中华人民共和国药典》2015 年版第一增补本通则 0633[S].
General Principles 0633 of the First Supplementary Version of the Pharmacopoeia of the People's Republic of China, 2015 [S].
- [13] Satoshi K, Yue Z, Ananda P. Hierarchical structure of microbial cellulose and marvelous water uptake, investigated by combining neutron scattering instruments at research reactor JRR-3, Tokai [J]. Polymer, 2019, 176: 244-255.
- [14] Ahmed FT, Djalal T, Thomas MK. Microcrystalline cellulose from posidonia oceanica brown algae: extraction and characterization [J]. Int J Biol Macromol, 2019, 138: 837-845.
- [15] 陈盛君, 朱家璧, 祁小乐. 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.
Chen SJ, Zhu JB, Qi XL. Evaluation of powder properties of commonly used accessories for powder direct compression tablets [J]. Chin J Pharm Ind, 2013, 44(10): 1010-1013.
- [16] Shohei N, Mina N, Chisato T, *et al.* Utility of microcrystalline cellulose to prevent drug segregation in direct powder compression [J]. J Drug Deliv Sci Tec, 2019, 52: 386-392.
- [17] G Shlieout, K Arnold, G Muller. Powder and mechanical properties of microcrystalline cellulose with different degrees of polymerization [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2002, 3(2): 45-54.
- [18] 张美云, 王静, 李金宝. 不同干燥方式对微晶纤维素性能的影响[J]. 陕西科技大学学报, 2017, 35(3): 14-17.
Zhang MY, Wang J, Li JB. Effect of different drying methods on properties of microcrystalline cellulose [J]. J Shaanxi Univ Sci Technol, 2017, 35(3): 14-17.
- [19] 吕尚, 魏惠珍, 饶毅, 等. 不同原材料对微晶纤维素平衡聚合度的影响研究[J]. 江西中医学院学报, 2015, 27(2): 91-93.

Lv S, Wei HZ, Rao Y, *et al.* Effect of different raw materials on equilibrium polymerization degree of microcrystalline cellulose [J]. J Jiangxi Unive Tradit Chin Med, 2015, 27(2): 91-93.

[20] Zhang Y, Xu Y, Yue X, *et al.* Isolation and characterization of microcrystalline cellulose from bamboo pulp through extremely low acid hydrolysis [J]. J Wood Chem Technol, 2019, 39(4): 242-254.

[21] 许多, 刘超, 王迎, 等. 棉秆皮微晶纤维素制备及得率分析[J]. 上海纺织科技, 2019, 47(5): 20-24.

Xu D, Liu C, Wang Y, *et al.* Preparation and yield analysis of cotton stalk peel microcrystalline cellulose [J]. Shanghai Textile Technol, 2019, 47(5): 20-24.

(责任编辑: 于梦娇)

作者简介



何玉莲, 执业药师, 主要研究方向为保健食品应用。
E-mail: 878103531@qq.com



张学荣, 工程师, 主要研究方向为研究药品、保健食品的智能制造。
E-mail: zhangxr@by-health

“动物性食品质量与安全”专题征稿函

动物性食品是人们食品的重要组成部分, 这类食品含有丰富蛋白质、脂肪、碳水化合物、矿物质等。然而这类食品容易腐败变质, 且养殖环境的污染、饲料的污染也会对动物源食品安全造成危害, 从而影响消费者健康。

鉴于此, 本刊特别策划了“动物性食品质量与安全”专题, 由中国农业科学院饲料研究所李俊研究员担任专题主编, 主要围绕动物性食品及饲料中农兽药残留、违禁添加物、霉菌毒素、环境污染物的检测、加工贮藏与品质控制、营养成分分析等方面或您认为有意义的相关领域展开论述和研究, 综述及研究论文均可。

鉴于您在该领域丰富的研究经历和突出的学术造诣, 学报主编吴永宁研究员和专题主编李俊研究员特邀请您为本专题撰写稿件, 综述、研究论文、研究简报均可, 以期进一步提升该专题的学术质量和影响力。本专题计划在 **2020 年 5 月** 出版, 请在 **2020 年 3 月 15 日** 前通过网站或 E-mail 投稿。我们将快速处理并经审稿合格后优先发表。

同时烦请您帮忙在同事之间转发一下, 再次感谢您的关怀与支持!

谢谢您的参与和支持!

投稿方式:

网站: www.chinafoodj.com(备注: 投稿请登录食品安全质量检测学报主页-作者登录-注册投稿-投稿选择“**专题: 动物性食品质量与安全**”)

E-mail: jfoodsq@126.com

《食品安全质量检测学报》编辑部