

两种型号微晶纤维素对微丸成型的比较研究

郭金秀¹, 程娟², 谢俊², 黄春玉², 周建平^{1*}

(¹中国药科大学药剂学教研室,南京 210009; ²南京金陵药业股份有限公司技术中心,南京 210009)

摘要 以微晶纤维素(MCC)为主要研究对象,探讨适合以挤出滚圆法制备微丸的物料性质以及建立微丸成型性预测指标。选择两种型号的MCC,考察其微观结构;采用液塑限测定仪和物性测试仪分别测试湿软材的液塑限、硬度、黏性、弹性、黏聚性、回弹性等物理性质,考察和比较MCC101与MCC102微观结构、吸水性能、质构特性等。结合挤出滚圆法制丸最优处方,优选出可以表征制剂软材特征物理性质的方法。结果表明二者都具有较好的可塑性与吸水性,而MCC102的多孔性与大孔体积特性,使其具有较强的储水性能。二者的液塑限与质构分析测试参数在各自最优处方含水量下具一致性,其液塑限值都在20%以上,锥入深度、硬度、黏性、黏聚性、弹性和回弹性都分别在3.0~5.0 mm、20 000~30 000 g、-100~-200 g/s、0.3~0.4、0.30~0.35和0.2~0.3之间。因此可以通过液塑限、TPA测试等评价方法对样品的物理性质进行数据化的准确表达,预测是否适合挤出滚圆制丸,从而为微丸制备提供量化指标。

关键词 微晶纤维素;软材;液塑限;质构分析;量化指标

中图分类号 R944 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2014)05-0551-06

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20140508

Comparative studies on characteristics of microcrystalline cellulose in pelletization

GUO Jinxiu¹, CHENG Juan², XIE Jun², HUANG Chunyu², ZHOU Jianping^{1*}

¹Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009;

²Technical Center of Jinling Pharmaceutical Co., Ltd., Nanjing 210009, China

Abstract To discuss the relativity between properties of microcrystalline cellulose (MCC) and pelletization by the process of extrusion-spheronization. First, the microstructure of MCC 101 and MCC 102 was observed, then, the liquid-plastic limit of wetting mass by adding water into MCC was tested using measuring apparatus for liquid-plastic limit, and its physical properties, including hardness, adhesiveness, springness, cohesiveness, resilience and so on was tested using texture analyser, to find out the differences between MCC101 and MCC102. The results showed that both MCC have suitable plasticity and water absorbence. MCC102 has stronger water absorption ability, due to its porosity and large pore volume. The statistics of liquid-plastic limits and TPA properties are common in optimal prescription. Its liquid-plastic limits were above 20 %, and its penetration depth, hardness, adhesiveness, cohesiveness, elasticity, and resilience were in the rage of 3.0-5.0 mm, 20 000-30 000 g, (-100)-(-200) g/s, 0.3-0.55 and 0.2-0.3 .4, 0.30-0.35, respectively. The physical properties of wet mass can be determined by liquid-plastic limit and TPA, which provide a quantitative index for the pellet preparation.

Key words microcrystalline cellulose; wet powder masses; liquid-plastic limit; texture profile analysis; quantitative index

微丸是指直径小于2.5 mm的球状多单元释药体系^[1],具有适合包衣、提高药物生物利用度、减少突释现象等诸多优点^[2]。微丸制备方法有多

种,挤出滚圆法是目前工业化制丸的主要方法之一,而软材性质是影响此法制丸成型的关键性因素,如黏聚性影响着丸剂的圆整度等^[3]。而液体

在软材制备中又具有重要意义,能够调整固体粉末的流变学性质^[4],以制备硬度适宜的可塑性较佳的软材,而传统软材的制备标准是“紧握成团,轻压即散”,缺乏对中间体的量化指标。

乳糖、蔗糖和微晶纤维素(MCC)是微丸制备的常用辅料,但糖类吸湿性强,在软材性质研究方面不具备代表性;而MCC吸水和保水能力强,具有高度可变形性,制得的微丸物理性质好。MCC有多种型号,其中MCC102和MCC101都是微丸制备的常用辅料,但二者在吸水能力方面存在明显差异,对软材性质产生不同程度的影响,因此考察和比较MCC101与MCC102微观结构、吸水性能、质构特性等。根据其微观结构的不同,分别研究其挤出滚圆中软材的性质,通过优化处方(主要以最佳含水量为标准)与液塑限、质构分析测试数据进行相关性分析,以期指导处方筛选。

1 材 料

1.1 药品与试剂

盐酸二甲双胍(MH,寿光富康制药有限公司,批号:A-10311106016);酒石酸美托洛尔(MT,广州汉方现代中药研究开发有限公司,批号:1005220);琥珀酸美托洛尔(MS,武汉楷伦化学新材料有限公司,批号:1014-1302001);MCC(101型、102型,Avicel PH系列,日本旭化成株式会社)。

1.2 仪 器

TA.XT plus物性测试仪(英国Stable Micro Systems公司);E-35A型挤出机、R-250型抛圆机(重庆英格制药机械有限公司);BT-1600图像颗粒分析系统(丹东百特科技有限公司);TYS-3型土壤联合液塑限测定仪(河北虹宇仪器设备有限公司)。

2 方 法

2.1 液塑限性质测定

采用液塑限测定仪对湿软材的液限和塑限进行测定。首先制备不同含水量的MCC101与MCC102湿软材,然后在铝杯($19.6\text{ cm}^2 \times 4\text{ cm}$,测量范围 $0\sim 25\text{ mm}$)中加入湿软材,刮板刮平后测定 100 g 铅锤在湿软材中的锥入深度,绘制锥入深度与含水量关系曲线。通过锥入深度数值判定软材的液固状态,根据锥入深度和含液量可测定湿软材的液塑限。计算塑性指数和液性指数。塑性指数 = 液限

含液量 - 塑限含液量;液性指数 = (软材含液量 - 塑限含液量)/塑性指数。塑性指数指示了软材从塑限到液限的含液量变化范围,塑性指数越大表明软材的可塑性越好。根据液性指数可以判断软材物理状态,液性指数越小,软材越硬。

2.2 物理性能测试

以MCC101与MCC102制备不同含水量的软材采用物性测试仪(TA)对其硬度、黏附性、弹性、黏聚性和回弹性等物理性质进行深入的研究^[5]。

将样品置于样品杯中,选用A/B/E型探头,通过上下移动探头对其进行压缩测试^[6]。测前速度: 2 mm/s ;测试速度: 5 mm/s ;测后速度: 5 mm/s ;压缩百分比: 40% ;时间: 5.0 s ;触发力: 5.0 g 。

2.3 挤出滚圆法制备不同含水量的微丸

称取辅料适量,分别加入不同比例的润湿剂(蒸馏水),制备MCC101含水量分别为 0.90 、 0.95 、 1.00 、 1.05 g/g 的湿软材,以及MCC102含水量分别为 1.25 、 1.30 、 1.35 、 1.40 g/g 的湿软材,再置于挤出滚圆机中挤出滚圆。固定筛板的孔径为 1 mm 、挤出频率为 22 Hz 。考察这两种辅料在不同含水量下的成丸性能,筛选出二者各自成型性好的微丸,记录最佳含水量。

2.4 软材性质测定的应用

在MCC研究的基础上,以MH、MT、MS为模型药物,分别与稀释剂MCC混合,以水为黏合剂制备软材,通过挤出滚圆法制备微丸。预实验结果表明药物与稀释剂质量比在 $3:1$ 时可制备最佳软材,并对软材的液塑限和物理性能进行测定。

3 结果与讨论

3.1 MCC原粉表观形态观察

将MCC101与MCC102原粉置烘箱中干燥至自然含水量为 3% ,再将处理后的样品通过SEM观察(图1),可见MCC101表面是密集的薄片状,MCC102更多的是粗糙的球形。MCC102的孔隙率明显多于MCC101,且孔径较大。而吸水性与孔隙率及孔径大小有很大关系,颗粒的大孔体积对吸水值影响最大,大孔体积越多,吸水值就越大,而与粒径无关。这主要是因为在大孔中保留有大量的粒子间结合水,在测定吸水能力部分结合水起了决定性的作用。因此这可能是导致二者吸水值存在差异的一个主要原因。

3.2 液塑限性质测定

MCC101 和 MCC102 不同含水量湿软材的锥入深度结果比较见图 2, 液塑限的测定结果见表 1。由图 2 可知, 相同的锥入深度 MCC102 的含水量高于 MCC101, 说明 MCC102 的保水力强于 MCC101, 而保水力与孔隙率及孔径有关, 这与 SEM 的分析结果相一致, 即孔隙率越高, 孔径越大的材料保水能力越强。因此锥入深度与含水量的关系可以初步的较为直观的比较二者保水能力的强弱。但是保水性能越高并不能说明其成丸性越好, 其最佳范围还需进一步研究。另由表 1 可以看出, MCC101 与 MCC102 塑性指数都在 20% 以上, 可塑性好。MCC102 液性指数低于 MCC101, 说明 MCC102 软材硬度较大。

3.3 物理性能测试

MCC101 和 MCC102 在不同含水量软材的物理性能测试结果见表 2。

Table 1 Liquid-plastic limit of MCC wet powder masses

Sample	Plastic limit/%	Liquid limit/%	Plasticity index/%	Liquid ratio/%	Liquid index
MCC101	40.92	61.81	20.89	50.00	0.43
MCC102	55.24	75.52	20.28	57.45	0.11

Table 2 Characteristic physical properties of wetting mass with different water ratios measured by texture analyser (TA)

Sample	Water ratio/(g/g)	Hardness/g	Adhesiveness/(g/s)	Springness	Cohesiveness	Resilience
MCC101	0.90	38 456	-14.998	0.317	0.538	0.444
	1.00	24 682	-109.657	0.313	0.347	0.256
	1.05	9 996	-131.355	0.311	0.352	0.230
	1.10	9 257	-147.110	0.312	0.294	0.167
	1.20	6 073	-157.258	0.315	0.211	0.107
	1.25	4 566	-	0.387	0.218	0.096
	1.30	3 432	-304.070	0.404	0.283	0.108
MCC102	1.40	2 494	-139.898	0.444	0.252	0.078
	0.90	45 413	-2.758	0.415	0.444	0.300
	1.00	44 905	-7.869	0.412	0.424	0.283
	1.20	34 546	-39.583	0.348	0.406	0.266
	1.30	28 751	-89.021	0.332	0.355	0.225
	1.45	12 568	-190.849	0.318	0.339	0.171
	1.60	7 732	-179.451	0.303	0.309	0.129
	1.80	3 679	-177.427	0.509	0.299	0.093

可以初步看出随着软材含水量的逐渐变化, 测定的各项指标中数据均呈趋势性变化。如物料的硬度都是随着含水量的升高而降低, 同样含水量情况下, MCC102 的硬度要明显大于 MCC101, 说明 MCC102 的吸水能力较强。表 3 汇总了样品质构分析 (TPA) 的结果, 可以看出, 物性仪测定的各项指标中, 硬度的变异程度最大, 而弹性、黏聚性和回

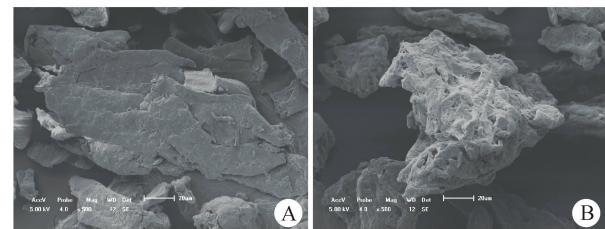


Figure 1 Surface morphology of microcrystalline cellulose (MCC)
A: MCC101; B: MCC102

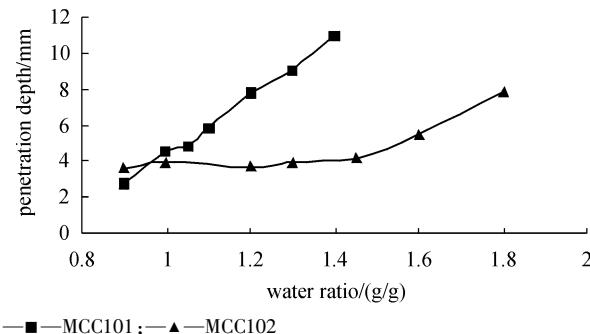


Figure 2 Penetration depth and water ratio curve

弹性的变化幅度则较小。表 4 列出了各指标之间的简单相关系数, 5 个指标除了弹性以外的几个指标之间都成极显著的正相关性。从相关系数来看, 硬度与黏聚性、回弹性相关性很高, 而在 MCC101 中, 硬度与弹性之间呈现负相关, 在 MCC102 中实现微正相关, 其正相关系数很低, 综合比较说明含水量在 0.9~2.0 g/g 范围内, MCC

湿软材硬度越大,黏聚性也越大,而弹性与样品的黏性就越小。同时弹性与回弹性在含水量范围内

呈负相关,说明弹性越大,样品的回弹性未必就越大。

Table 3 Physical properties analysis of MCC samples

Sample	Parameter	Min	Max	Average	SD	CV/%
MCC101	Hardness/g	2 494.313	38 456.330	12 369.670	12 679.350	1.030
	Adhesiveness/(g/s)	-304.070	-14.998	-142.167	79.190	-0.560
	Springness	0.311	0.444	0.350	0.050	0.150
	Cohesiveness	0.211	0.538	0.312	0.110	0.340
	Resilience	0.078	0.444	0.186	0.120	0.660
MCC102	Hardness/g	3 678.631	45 413.150	25 370.570	17 438.060	0.690
	Adhesiveness/(g/s)	-190.849	-2.758	-98.137	83.920	-0.860
	Springness	0.303	0.509	0.402	0.080	0.210
	Cohesiveness	0.299	0.444	0.368	0.060	0.160
	Resilience	0.093	0.300	0.210	0.080	0.380

Table 4 Simple correlation coefficient table for each quality index measured by TA

Sample	Parameter	Hardness	Adhesiveness	Springness	Cohesiveness	Resilience
MCC101	Hardness	1.000	0.730	-0.550	0.910	0.960
	Adhesiveness		1.000	-0.450	0.610	0.710
	Springness			1.000	-0.430	-0.590
	Cohesiveness				1.000	0.970
	Resilience					1.000
MCC102	Hardness	1.000	0.980	0.090	0.970	0.980
	Adhesiveness		1.000	0.170	0.950	0.940
	Springness			1.000	-0.030	-0.020
	Cohesiveness				1.000	0.980
	Resilience					1.000

3.4 不同含水量微丸的制备

MCC101 与 MCC102 分别在不同含水量下制得的微丸干燥后电镜图如图 3 所示。可见二者在挤出滚圆法制丸中,所需用水量存在明显的不同,同样状态下微丸 MCC102 用水量高于 MCC101,微丸的平均粒径也较 MCC101 稍大。

图 3 表明, MCC101 与 MCC102 含水量分别较低时,软材硬度很大,形成棍棒状的颗粒。随着含

水量的升高,软材硬度降低,微丸也由原先的棒状颗粒逐渐形成哑铃状或椭圆形颗粒,再继而变形为表面光滑的球型微丸。而含水量超过各自最佳值时,微丸之间相互黏连,形成大而不规则颗粒。结果表明,水的用量与 MCC101 用量与近似于 1:1,而与 MCC102 近似于 1.35:1 时,可以形成球形度良好的微丸。

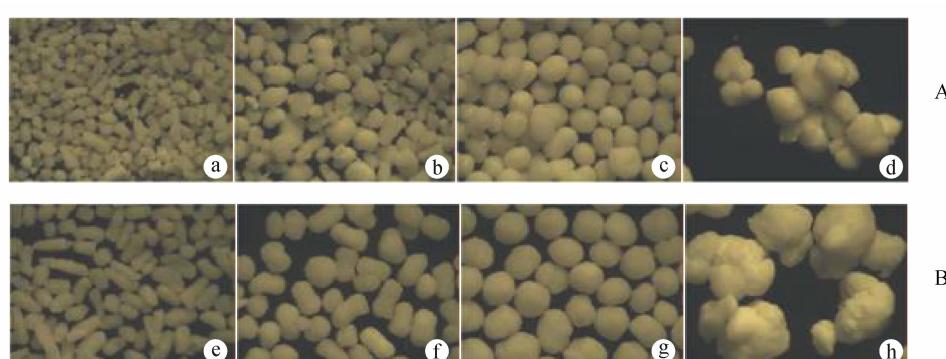


Figure 3 Electron micrographs of MCC pellets of different water ratio after drying

A: MCC101 with water ratio (g/g) of 0.90 (a), 0.95 (b), 1.00 (c), and 1.05 (d); B: MCC102 with water ratio (g/g) of 1.25 (e), 1.30 (f), 1.35 (g) and 1.40 (h)

具有较好的塑性变形能力和一定的黏稠度的软材,在硬度、黏性以及弹性等性质方面应存在一个可控区间,能在此区间的物料成丸性能更佳。结合 TPA 测试结果,即表 2 可看出 MCC101 和 MCC102 含水量分别在 1.0、1.35 g/g 时,二者的硬度都在 25 000 g 左右,弹性值均在 0.31~0.33 之间,黏性值在 100 左右,黏聚性都接近 0.35,回弹性近似于 0.23,二者数值较为接近。而此条件下制得的微丸质量较好。因此可以以 MCC 为参考,对软材的物性进行量化,从而为挤出滚圆特性进行评价和预测。

3.5 软材性质测定的应用

以 MH、MT、MS 为模型药物,与 MCC 混合,对其最佳软材分别进行锥入深度、液塑限及 TPA 参数的测定。表 5 中处方 1 与处方 4 可通过挤出滚圆法制备微丸,其锥入深度与 MCC 最优处方的锥入深度 3.0~5.0 mm 相近;处方 2 与处方 3

无法通过挤出滚圆制丸,其锥入深度与 MCC 最优处方的锥入深度相差较大。因此锥入深度可作为物料能否通过挤出滚圆制备微丸的一个预测性指标。

Table 5 Determination of model drug penetration depth

Formulation	Weight ratio	Water ratio/(g/g)	Penetration depth/mm
1	MH: MCC102(3:1)	0.18	3.41
2	MT: MCC102(3:1)	0.42	12.63
3	MT: MCC101(3:1)	0.20	13.53
4	MS: MCC101(3:1)	0.32	4.40

MH: metformin hydrochloride; MT: metoprolol tartrate; MS: metoprolol succinate

同样以上述 3 种药物为模型药物,分别与 MCC 按质量比 3:1 混合,进行液塑限的测定,并与 MCC101 与 MCC102 液塑限值进行比较,结果见表 6。

Table 6 Liquid-plastic limit of model drug wet powder masses

Formulation	Plastic limit/%	Liquid limit/%	Plasticity index/%	Liquid ratio/%	Liquid index
1	10.22	24.13	13.91	15.25	0.37
2	38.50	48.50	10.00	29.65	-0.89
3	14.32	25.64	11.32	16.70	0.21
4	20.66	37.50	16.84	24.52	0.23

以塑性指数在 20% 以上的 MCC 为参考标准,MH 与 MS 的可塑性较 MT 好,都较 MCC 差,表明 3 种药物在以水为润湿剂/黏合剂时成丸性能均较 MCC 差。初步说明锥入深度或液塑限可以作为物料能否通过挤出滚圆法制备微丸的一个预测性指标,如软材的锥入深度在 3.0~5.0 mm 左右,液塑限值在 20% 以上,那么成丸的可能性较高,物性较好。若不在此范围之内或者偏差较大,表明该物料不适合挤出滚圆法制丸。

为了进一步验证 MCC 在最优处方下 TPA 测试数据的可靠性,又加入模型药物进行改性,结果如表 7。比较发现处方 1 与处方 4 中的某些参数在 MCC

最优处方范围之内,而在挤出滚圆法制丸中,这两个处方可以成丸。而另两者基本上无法成型,比较参数都不在其范围之内,且黏聚性较大。因此初步验证了 TPA 测试结果可以作为物料能否通过挤出滚圆法制备微丸的一个预测性指标,如软材的硬度在 20 000~30 000 g 之间,黏性在 -100~-200 g/s 之间,黏聚性数值在 0.3~0.4 之间,弹性和回弹性在 0.3~0.35、0.2~0.3 之间,那么成丸的可能性较高,物性较好。若不在此范围之内或者偏差较大,表明该物料不适合挤出滚圆法制丸。因而可通过对物料进行参数量化,判断是否适合挤出滚圆法制丸。

Table 7 Characteristic physical properties of model drug wetting mass measured by TA

Formulation	Hardness/g	Adhesiveness/(g/s)	Springness	Cohesiveness	Resilience
1	48 409.620	-52.642	0.461	0.286	0.242
2	21 899.620	-259.662	0.705	0.214	0.183
3	3 738.709	-121.833	0.960	0.158	0.081
3	32 505.690	-11.973	0.342	0.242	0.170

4 结 论

本研究结果表明,MCC102 表观的多孔性与大孔体积的特性,使其较 MCC101 具有较强的吸水与保水能力。采用土壤联合液塑限测定仪对软材进行液塑限测定,结果表明二者均具有较好的可塑性,且测量值较为接近。采用 TA 对软材物理性质进行测试,可较好的表征制剂软材的硬度、黏性、弹性、黏聚性和回复性等特征物理性质,各特征物理性质随着含水量的增加其变化趋势与理论结果相符。虽 MCC101 与 MCC102 吸水能力不同,但在各自最佳含水量下,软材的各特征物理性质测定参数趋于一致。

该方法的建立对 MCC 软材与微丸成型性和质量的相关性研究奠定了基础。初步建立一个表征微丸挤出滚圆特性的量化指标,以此指导 MCC 微丸处方筛选。不同组分的软材,其特征物理性质有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Huang Y,Jia XB,Chen B,*et al.* Analysis of the property of material in the extrusion-spheronization and the predictive index[J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药学),2011,28(1):35–39.
- [2] Thommesm,Kleinebudde P. Use of κ -carrageenan as alternative pelletisation aid to microcrystalline cellulose in extrusion-spheronisation. I. Influence of type and fraction of filler[J]. *Eur J Pharm Biopharm*,2006,63(1):59–67.
- [3] Wang J,Lv ZY,Wu XY,*et al.* Effects of different excipients on properties of Tongsaimai mixture and pellet molding[J]. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志),2011,36(1):37–40.
- [4] Mascia S,Siler C,Fitzpatrick S,*et al.* Extrusion-spheronisation of microcrystalline cellulose pastes using a non-aqueous liquid binder[J]. *Int J Pharm*,2010,38(1/2):1–9.
- [5] Szeceziak AS. Objective measurements of food texture[J]. *Food Sci*,1963,28(4):420–441.
- [6] Gao Y,Hong YL,Xian JC,*et al.* Evaluating method of the characteristic physical properties of the wetting mass using texture analyzer[J]. *Acta Pharm Sin*,2012,47(8):1 049–1 054.

· 校园信息 ·

中国药科大学 63 个项目获得 2014 年度国家自然科学基金立项资助

日前,2014 年度国家自然科学基金项目立项信息已正式公布,中国药科大学共有 63 个项目获得立项资助,其中,创新研究群体科学基金 1 项(资助经费 1200 万元)、重点项目 3 项(资助经费每项 320 万元)、面上项目 29 项、应急管理项目 1 项、青年科学基金项目 29 项,在项目层次和数量上与往年相比均有较大突破。

(本刊编辑部)