

微晶纤维素-羧甲基纤维素钠共处理物 (TOMOLLOSE[®]TM 系列)

1. TOMOLLOSE[®] TM 系列概述

微晶纤维素-羧甲基纤维素钠共处理物 (TOMOLLOSE[®]TM 系列) 是采用东辰制药专利技术，将非常细小的微晶纤维素粒子与一定比例的羧甲基纤维素钠水溶液进行充分的混合，使微晶纤维素粒子表面被羧甲基纤维素钠包裹，再经喷雾干燥得到的共处理物。

当将 TM 共处理物投入水中后，羧甲基纤维素钠经过溶胀、溶解，TM 共处理物颗粒随之崩解，其中细小的微晶纤维素单元颗粒自由分散在溶液中，并形成胶体分散体的网状结构，这一网状结构可以固定微小的不溶于水的固体物质，使其在混悬液中保持不沉降。与此同时，溶解在水中的羧甲基纤维素钠起着保护胶体的作用，使混悬液不产生水分离现象，从而让混悬液变得更加稳定。

此外，微晶纤维素-羧甲基纤维素钠的水分散液具有触变性。当水分散液中的胶体粒子形成的网状结构受到屈服值以上的剪切力时，网状结构被破坏，表观粘度急速降低，因此，与其他水溶性高分子不同，本品服用时无粘稠感。同时由于 TM 共处理物中的微晶纤维素颗粒非常细小，服用时无颗粒感只有润滑舒适感，因而 TM 系列可广泛应用于口服制剂中。

2. TOMOLLOSE[®] TM 系列的特性和应用

2.1 TOMOLLOSE[®] TM 系列的指标和应用

为了满足客户不同场景的需求，东辰制药制备了两种型号的微晶纤维素-羧甲基纤维素钠共处理物 (TOMOLLOSE[®]TM 系列)：

表 1. TOMOLLOSE® TM 系列

型号	MCC 含量, %	CMC-Na 含量, %	粘度, mPa·s	主要应用
TM591	>80	8.3-13.8	39-91	主要用于液体混悬剂，发挥其良好的悬浊稳定剂功能。同时可用作乳剂稳定剂。
TM611	>80	11.3-18.8	50-118	主要用于干混悬剂，在制粒时加入起改善成粒、调剂配方的作用，服用时起到良好的悬浊稳定功能。

2.2 TOMOLLOSE® TM591 的特性和应用

表 2. TOMOLLOSE® TM591 的特性和应用

<p>TM591 的优点</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 缩短水合时间 ◆ 具有触变性 ◆ 可以调整和改善粘度 ◆ 遇热及冻-融稳定 ◆ pH4-11 范围内稳定 ◆ 延长保质期 ◆ 无臭无味 ◆ 改善口感 	<p>TM591 的作用</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 减缓不溶颗粒的沉降速度，使沉降速率均匀一致 ◆ 增加混悬剂的稳定性 ◆ 不会产生结块 ◆ 使产品质感明显改善，更美观 ◆ 当共处理物的浓度小于 1%时，形成交替分散体 ◆ 当共处理物的浓度大于 1%时，形成触变凝胶
<p>TM591 的应用</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 助悬剂 <p>TM591 是一款良好的助悬剂，既可单用，也可和其他亲水凝胶联合使用。使用含 1.2% TM591 的处方，具有很好的混悬效果，有一定程度的触变性和较高的屈服值。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 乳剂稳定剂 <p>TM591 可作为极好的乳化剂或乳化稳定剂用于水包油型乳剂，它主要聚集在油和水相交的界面，当在水相中加入足够量的 TM591 时会产生屈服值，可以减少油滴运动和可能的聚结。</p>

3. TOMOLLOSE® TM591 胶体分散体的形成和影响因素

3.1 TOMOLLOSE® TM591 胶体分散体的形成

当将 TM591 共处理物投入水中后，羧甲基纤维素钠经过溶胀、溶解，TM591 颗粒随之崩解，其中细小的微晶纤维素单元颗粒自由分散在溶液中，并形成胶体分散体的网状结构，这

一网状结构可以固定微小的不溶于水的固体物质，使其在混悬液中保持不沉降。与此同时，溶解在水中的羧甲基纤维素钠起着保护胶体的作用，使混悬液不产生水分分离现象，从而让悬浊液变得更加稳定。

另外 TM591 水分散体具有触变性。当对胶体施加剪切力时，细小的微晶纤维素颗粒分散排列开，使相应的阻力减小从而增加流动性（剪切变稀现象）。当处于静止时，细小的微晶纤维素颗粒重新形成网状结构，又恢复原来的屈服值。这一过程的外观表现为：TM591 水分散体由原来的胶体状态变成溶液状态，静止后重新变成胶体状态。

3.1 TOMOLLOSE® TM591 胶体分散体的影响因素

将 TM591 投入水中搅拌，根据 TM591 浓度的不同会分散形成溶胶或不透明胶。如果分散液中出现絮凝或有明细的块状，则表明胶体未完全分散，会出现不连续的粘度和对应的表现特征。判断胶体是否完全分散需通过检验分析来确定，最科学的方法是将产品的分散参数与标准曲线进行比较。把 TM591 分散在水中时，一开始的粘度会突然增加（这是正常现象，是由还未分散的 TM591 颗粒的显著粘度引起的），继续搅拌，粘度开始下降，最终分散体的粘性变得非常不明显，这时才可以认定 TM591 得到了较充分的分散。在产品开发和放大生产时都建议采用如上方法来判断 TM591 的分散程度。

具体来说，影响 TM591 分散程度的因素如下：

①水分的用量

足量的水分有助于剪切能量的均匀分布，有助于 TM591 的完全分散。

②各成分的添加顺序

在往体系中添加其它成分前，应该先将 TM591 加入水中，TM591 的亲水性不如其它亲水胶体，所以不会与后来添加的成分产生相互干扰，当使用防腐剂如苯甲酸钠时可能会有例外。

③剪切能量

使用的 TM591 产品依赖于制备过程中的剪切能量。TM591、TM611 都是最容易分散的产品，可以通过高速混合实现完全分散。

④其他亲水胶体

研究表明，TM591 的触变性会随着体系内亲水胶体的增加而降低，也就是说 TM591 和甲基纤维素、羧甲基纤维素（钠）、羟丙甲纤维素、黄原胶、镁铝硅酸盐等多种亲水胶体具有粘度协同作用。换个角度，可以说这些产品对 TM591 具有保护作用，其原因是：当 TM591 和

以上几种胶体一起使用时，混合体系具有一定的屈服值及细小微晶纤维素的分散体，从而形成稳定的聚合物溶液，继而形成稳定持久的混悬剂。

⑤温度

温度的升高或降低几乎不会影响 TM591 分散体的粘度，这种特点有助于维持分散体的长期稳定性。

TM591 既可在热水中分散也可在冷水中分散，当使用高于 60℃ 的热水时，得到的分散体的粘度和触变性降低但流动性依旧良好。所以如果必须使用热水来分散 TM591，同时又要要求高粘度时，则可通过增加适当比例（如 0.5%）的 TM591 用量来弥补由于温度变化所引起的变化。

⑥体系酸度（pH）

TM591 的粘度在 pH4.0 - 11.0 的范围内保持稳定。

⑦电解质

TM591 分散体在少量的电解质、金属阳离子聚合物或表面活性剂存在时，有可能会产生絮凝，这时胶体状分散体会沉降但会阻止混悬物质的结块。

⑧乙二醇等多元醇

TM591 不能分散在乙二醇或多元醇中，不过，一旦形成 TM591 水分散体后，再加入与水混溶的溶剂就能保持很好的分散状态，不影响其助悬功能。

当处方中需要大量使用乙二醇等多元醇时，分散 TM591 对所需水量有一定要求，在这种情况下，可用甘油或 70% 的山梨醇替代水量。