

การพัฒนาการเตรียมไมโครคริสตัลลินเซลลูโลสจากเปลือกทุเรียน  
เพื่อการผลิตเชิงอุตสาหกรรม



นายนรินทร์ กิจเกรียงไกรกุล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาเภสัชอุตสาหกรรม ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม  
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2549  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

PRODUCTION DEVELOPMENT OF MICROCRYSTALLINE CELLULOSE  
FROM DURIAN FRUIT HULLS FOR INDUSTRIAL SCALE-UP

Mr. Narin Kijkriengkraikul

A Thesis Submitted in Partial Fullfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Industrial Pharmacy

Department of Manufacturing Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2006

Copyright of Chulalongkorn University

**492134**

Thesis Title            Production Development of Microcrystalline Cellulose from  
                                 Durian Fruit Hulls for Industrial Scale-up  
By                            Mr. Narin Kijkriengkraikul  
Field of Study            Industrial Pharmacy  
Thesis Advisor           Narueporn Sutanthavibul, Ph.D.  
Thesis Co-ad visor     Associate Professor Sunanta Pongsamart, Ph.D.

---

Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn  
University in Partial Fullfillment of the Requirements for the Master' s Degree

.....*Pornpen Pramyotin*.....Dean of the Faculty of Pharmaceutical Sciences  
(Associate Professor Pornpen Pramyotin, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE

.....*Wichein Tanindratarn*.....Chairman  
(Assistant Professor Wichein Tanindratarn)

.....*Narueporn Sutanthavibul*.....Thesis Advisor  
(Narueporn Sutanthavibul, Ph.D.)

.....*Sunanta Pongsamart*.....Thesis Co-ad visor  
(Associate Professor Sunanta Pongsamart, Ph.D.)

.....*Sirisak Dumrongpisuthigul*.....Member  
(Assistant Professor Sirisak Dumrongpisuthigul)

.....*Pismai Boonyakiat*.....Member  
(Pismai Boonyakiat)

นรินทร์ กิจเกียรียงไกรกุล : การพัฒนาการเตรียมไมโครคริสตัลลีนเซลลูโลสจากเปลือกทุเรียนเพื่อการผลิตเชิงอุตสาหกรรม. (PRODUCTION DEVELOPMENT OF MICROCRYSTALLINE CELLULOSE FROM DURIAN FRUIT HULLS FOR INDUSTRIAL SCALE-UP) อ. ที่ปรึกษา: ดร. นฤพร สุตตันทวิบูลย์, อ. ที่ปรึกษาร่วม: รศ. ดร. สุพันธ์ พงษ์สามารถ, 99 หน้า.

การศึกษานี้ได้ทำการเตรียมไมโครคริสตัลลีนเซลลูโลส (microcrystalline cellulose, MCC) จากเปลือกทุเรียนและขยายขนาดการผลิตโดยอาศัยกรรมวิธีพื้นฐานที่ได้จากการศึกษาก่อนหน้านี้ โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อขยายขนาดการผลิตอย่างมีประสิทธิภาพและคำนวณต้นทุนการผลิต ปริมาณเส้นใยเปลือกทุเรียนเริ่มต้นที่ใช้ในการศึกษานี้คือ 30, 300 และ 3000 กรัม เครื่องมือและกระบวนการที่ใช้ในการผลิตสำหรับแต่ละขนาดการผลิตมีความแตกต่างกันในด้านขนาดแต่มีความคล้ายคลึงกันในด้านสัดส่วนและมิติ ปัจจัยในการผลิตที่ทำการควบคุมได้แก่ อุณหภูมิและเวลาที่ใช้ในการย่อยเส้นใย ความเร็วของเครื่องปั่นผสม และจุดสิ้นสุดในการล้างสารเคมีออกจากเส้นใยซึ่งได้แก่ความเป็นกรด-ด่างและปริมาณคลอไรด์ไอออนที่เหลือจากการล้าง ปริมาณผลิตภัณฑ์ที่ได้จากขนาดการผลิต 30, 300 และ 3000 กรัม กรัมคือ 29.5, 32.9 และ 27.4 เปอร์เซ็นต์ตามลำดับ ผลวิเคราะห์คุณสมบัติทางเคมีกายภาพโดยการวิเคราะห์ภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด การกระจายของขนาดอนุภาค อินฟราเรด เอ็กซ์เรย์ดิฟแฟรคโทเมทรี ดิฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งแคลอริเมทรี และเทอร์โมแกรวิเมทรีของผลิตภัณฑ์พบว่าคล้ายกับรูปแบบผลวิเคราะห์ของ Avicel PH101<sup>®</sup> ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ไมโครคริสตัลลีนเซลลูโลสที่มีจำหน่ายในท้องตลาด อย่างไรก็ตาม Avicel PH101<sup>®</sup> มีความเป็นผลึกมากกว่าไมโครคริสตัลลีนเซลลูโลสที่เตรียมได้จากเปลือกทุเรียนเล็กน้อย นอกจากนี้ไมโครคริสตัลลีนเซลลูโลสที่เตรียมจากเปลือกทุเรียนยังมีคุณสมบัติทางเภสัชกรรมตรงตามมาตรฐานที่กำหนดในเภสัชตำรับ USP26/NFXXI ซึ่งได้แก่ เอกลักษณะ ความเป็นกรด-ด่าง น้ำหนักที่หายไปขณะทำให้แห้ง เถ้า และสารที่ละลายน้ำได้ เมื่อวิเคราะห์ต้นทุนการผลิตโดยใช้ข้อมูลจากขนาดการผลิต 3000 กรัมพบว่าผลิตภัณฑ์ไมโครคริสตัลลีนเซลลูโลสจากเปลือกทุเรียนมีต้นทุนการผลิตต่อหน่วย 2,963 บาทต่อกิโลกรัมซึ่งสูงกว่าผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด เนื่องจากข้อจำกัดด้านกระบวนการ อุปกรณ์การผลิต และสถานที่ในการศึกษา

ภาควิชา..... เกษษอุตสาหกรรม..... ลายมือชื่อนิสิต.....  
 สาขาวิชา..... เกษษอุตสาหกรรม..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....  
 ปีการศึกษา..... 2549..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

## MAJOR INDUSTRIAL PHARMACY

KEY WORDS: MICROCRYSTALLINE CELLULOSE / POLYSACCHARIDE  
FIBER / FRUIT-HULLS OF DURIAN / SCALE-UP

NARIN KIJKRIENGKRAIKUL: PRODUCTION DEVELOPMENT OF  
MICROCRYSTALLINE CELLULOSE FROM DURIAN FRUIT HULLS  
FOR INDUSTRIAL SCALE-UP. THESIS ADVISOR: NARUPORN  
SUTANTHAVIBUL, Ph.D. THESIS CO-ADVISOR: ASSOC. PROF.  
SUNANTA PONGSAMART, Ph.D., 99 pp.

Microcrystalline cellulose (MCC) from durian fruit hulls was produced and scale-up according to the basic process obtained from previous studies. The objectives were to effectively scale-up the production of MCC and to calculate the production costs involved. The amounts of starting raw fibers of durian fruit-hulls used in this study were 30, 300 and 3000 g. The equipment and process appropriate for the production of MCC from each batch size of raw materials were considered to be different in size but geometrically similar. Factors needed to be controlled include time and temperature for the digestion of raw fibers, mixer velocity and after-treatment end point detection concerning pH and residual chloride ion. Percent yield of MCC obtained from 30, 300 and 3000 g of raw fiber were 29.50, 32.90 and 27.40 percent, respectively. Physicochemical characterization of MCC product compared to the commercial MCC (Avicel PH101<sup>®</sup>) by scanning electron microscopy, laser diffraction particle size analyzer, infrared spectrophotometry, X-ray diffractometry, differential scanning calorimetry and thermogravimetry, were found to be similar. However, commercial MCC (Avicel PH101<sup>®</sup>) showed slightly higher crystallinity than MCC from durian fruit-hulls. MCC produced complied with the pharmacopieal requirement stated in the USP26/NFXXI including identification, pH, loss on drying, residue on ignition and water soluble substance. The production of MCC from 3000-g scale was used as a model to calculate the cost of production, which was 2,963 baht per kilogram. However, the cost of MCC from durian fruit hulls was considered to be higher than that of Avicel PH101 due to process, equipment and facility limitations during the experiment.

Department..... Manufacturing Pharmacy..... Student's signature *N. Kijkriengkraikul*.....  
Field of study..... Industrial Pharmacy..... Advisor's signature *M. Sutanthavibul*.....  
Academic year..... 2006..... Co-advisor's signature *Sunanta Pongsamart*.....



## ACKNOWLEDGEMENT

I would like to express my sincere appreciation and gratitude to my thesis advisor, Narueporn Sutanthavibul, Ph.D. for her meaningful advices, invaluable guidance, excellent supervision and encouragement throughout my investigation. Her patience, kindness and understanding are also deeply appreciated.

I am also indebted to my thesis co-advisor, Associate Professor Sunanta Pongsamart, Ph.D. for her kind assistance, helpful consultation and everlasting support.

I wish to express appreciation to Assistant Professor Wichein Tanindratarn, M.Sc. in Pharm., Assistant Professor Sirisak Dumrongpisuthigul, M.Sc. in Pharm., and Pismai Boonyakiat, M.B.A. (Finance), to as members of the thesis committee for their valuable suggestions and comments.

The acknowledgement is given to all instructors, classmates and personnel in the Department of Manufacturing Pharmacy, Department of Biochemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for their assistance and support.

My sincere gratitude is extended to the Solution Preparation Unit of National Blood Centre, the Thai Red Cross Society, for providing equipments and instruments for my research with excellent facilities.

I also wish to express appreciation for fully financial support of the research grant from the National Research Council of Thailand (NRCT).

Finally, I would like to express my plentiful gratitude to my mother, my brothers and my sister for their eternal love, care, understanding, continuous support and encouragement throughout my life.

## CONTENTS

	<b>Page</b>
ABSTRACT (THAI).....	iv
ABSTRACT (ENGLISH).....	v
ACKNOWLEDGEMENT.....	vi
CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	viii
LIST OF FIGURES.....	ix
LIST OF ABBRIVIATIONS.....	xi
CHAPTER	
I    INTRODUCTION.....	1
OBJECTIVES.....	4
II   LITERATURE REVIEW.....	5
III  EXPERIMENTAL.....	19
IV  RESULTS AND DISCUSSION.....	29
V   CONCLUSIONS.....	64
REFERENCES.....	66
APPENDICES.....	70
VITA.....	99

## LIST OF TABLES

<b>Table</b>	<b>Page</b>
1. Seasons of Thai fruits.....	2
2. Degree of polymerization of cellulose from various sources.....	6
3. Natural sources of cellulose.....	8
4. Pharmacopeial specifications of microcrystalline cellulose.....	15
5. Scale-up criterion in isolation of MCC from durian fruit-hulls.....	23
6. Steps of isolation process and percentage yield of MCC product calculated in relation to the total fiber residue after PG extraction of dried fruit-hulls of durian.....	31
7. Equipment and process changes in the isolation process of MCC from durian fruit-hulls during scale-up.....	37
8. Volume weighted mean diameter, d(0.1), d(0.5), d(0.9) and particle size range of MCC prepared from durian fruit-hulls of various batch size in comparison to MCC (Avicel PH101 <sup>®</sup> and Vivapur Type 101 <sup>®</sup> ).....	49
9. Pharmaceutical properties of MCC prepared from durian fruit-hulls of various batch size investigated according to USP26/NFXXI in comparison to commercial MCC (Avicel PH101 <sup>®</sup> ).....	57
10. Evaluation of tablets composed of 100% MCC from durian fruit-hulls 3000-g batch isolation in comparison with tablets prepared from commercial MCC (Avicel PH101 <sup>®</sup> ).....	58
11. Unit cost calculated for the MCC from durian fruit-hulls 3000-g batch isolation.....	60



## LIST OF FIGURES

<b>Figure</b>	<b>Page</b>
1. Cellulose structure.....	5
2. Production scheme for production of pure cellulose and cellulose derivatives from wood and cotton.....	10
3. Schematic presentation of the established isolation of microcrystalline cellulose (MCC) from durian fruit-hulls.....	22
4. Graphical representation for the steps of isolation process and percentage yield of MCC product calculate in relations to the total initial fiber residue after PG extraction of dried fruit-hulls of durian.....	32
5. Fiber residue of durian fruit hulls after polysaccharide gel (PG) extraction, starting material for the isolation of microcrystalline cellulose (MCC).....	33
6. MCC was isolated and dried in hot air oven, milled and passed through 60-mesh sieve. Fine-white powder was obtained.....	33
7. Alkali hydrolysis for 3000-g batch isolation.....	38
8. First bleaching for 3000-g batch isolation.....	39
9. Acid hydrolysis for 3000-g batch isolation.....	40
10. Second bleaching for 3000-g batch isolation.....	41
11. Sodium chloride treatment for 3000-g batch isolation.....	42
12. Acid treatment for 3000-g batch isolation.....	43
13. Drying and size reduction for 3000-g batch isolation.....	44
14. Scanning electron photomicrographs of MCC powder prepared from durian fruit-hulls (x100); (a) 30-g batch isolation, (b) 300-g batch isolation, (c) 3000-g batch isolation, (d) commercial MCC (Avicel PH101 <sup>®</sup> ).....	46
15. Particle size distribution profiles of MCC prepared from durian fruit-hulls; (a) 30-g batch isolation, (b) 300-g batch isolation, (c) 3000-g batch isolation, (d) commercial MCC (Avicel PH101 <sup>®</sup> ).....	48
16. IR spectra of MCC prepared from durian fruit-hulls; (a) 30-g batch isolation, (b) 300-g batch isolation, (c) 3000-g batch isolation, (d) commercial MCC (Avicel PH101 <sup>®</sup> ).....	51

<b>Figure</b>	<b>Page</b>
17. Powder X-ray diffraction patterns of MCC prepared from durian fruit-hulls; (a) 30-g batch isolation, (b) 300-g batch isolation, (c) 3000-g batch isolation, (d) commercial MCC (Avicel PH101 <sup>®</sup> ).....	52
18. Differential scanning calorimetry (DSC) thermograms of MCC prepared from durian fruit-hulls; (a) 30-g batch isolation, (b) 300-g batch isolation, (c) 3000-g batch isolation, (d) commercial MCC (Avicel PH101 <sup>®</sup> ) at a scanning rate of 10°C /min.....	54
19. Thermogravimetric (TG) profiles of MCC prepared from durian fruit-hulls; (a) 30-g batch isolation, (b) 300-g batch isolation, (c) 3000-g batch isolation, (d) commercial MCC (Avicel PH101 <sup>®</sup> ) at a scanning rate of 10°C/min.....	55
20. Flowsheet for the MCC isolation Process.....	63

**LIST OF ABBREVIATIONS**

Ag	silver
bht	baht (s)
Br	bromide
C	carbon
Ca	calcium
Cl	chloride
cm	centimeter
Cu	copper
DI	deionized
DP	degree of polymerization
DSC	differential scanning calorimetry
F	ferulate
g	gram (s)
H	hydrogen
He	helium
hr	hour (s)
IR	infrared
JP	Japanese Pharmacopoeia
K	potassium
kp	kilopound
kV	kilovolt (s)
lb	pound (s)
L	liter (s)
M	molar
mA	milliamp (s)
mc	machine (s)
MCC	microcrystalline cellulose
mg	milligram (s)
Mg	magnesium
min	minute (s)
mL	milliliter (s)

mm	millimeter (s)
mW	milliwatt (s)
MW	molecular weight
μm	micrometer (s)
N	nitrogen
Na	sodium
Ne	Neon
NF	Nation Formulary
O	oxygen
pc	piece (s)
PG	polysaccharide gel
PF	polysaccharide fiber
PhEur	European Pharmacopoeia
lb/in <sup>2</sup>	pound (s) per square inch
rpm	round per minute
S	sulphate
SEM	scanning electron microscope
SD	standard deviation
TGA	thermogravimetric analysis
t	ton (s)
TMP	thermomechanical pulping
USD	United States dollar
USP	United States Pharmacopeia
%	percentage
°C	degree celcius