

## MIKROKRISTALICKÁ CELULOSA V PERORÁLNÍCH LÉKOVÝCH FORMÁCH

MILOSLAVA RABIŠKOVÁ, ADAM HÄRING,  
KLÁRA MINCZINGEROVÁ, MARTIN  
HAVLÁSEK a PETRA MUSILOVÁ

Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1–3, 612 42 Brno  
rabiskovam@vfu.cz

Došlo 14.11.06, přijato 14.12.06.

Klíčová slova: mikrokrytalická celulosa, sodná sůl karmelosy, perorální lékové formy, pelety, extruze/ sferonizace

### Úvod

Celulosa a její deriváty patří k důležitým farmaceutickým pomocným látkám. Celulosa samotná se používá v práškové a mikrokrytalické formě. Její deriváty mohou být ve vodě rozpustné (sodná sůl karmelosy, methylcelulosa), nerozpustné (ethylcelulosa), s rozpustností závislou na pH prostředí (celacefat) nebo mohou v hydrofilním prostředí bobtnat a tvořit více či méně propustné gely<sup>1</sup>. Všechny tyto jejich vlastnosti je předurčují k formulaci lékových forem s řízeným uvolňováním léčiva, které zabezpečují prodloužený, zpožděný nebo pulzní účinek léčivé látky v živém organismu<sup>2,3</sup>. Tyto sofistikované lékové formy jsou určeny pro aplikaci perorální<sup>4</sup> i topickou<sup>5</sup>, využívají se i jako senzitivní hydrogely, reagující na změnu teploty, tlaku nebo pH (cit.<sup>6</sup>). Prášková celulosa, známá např. pod obchodními názvy Arbocel a Elcema<sup>7</sup>, má vysoký podíl amorfních částic, přijatelnou lisovatelnost a špatné tokové vlastnosti (sypanost). Často se používá jako plnivo a pojivo tablet a tobolek, rozpad podporující pomocná látka (rozvolňovadlo, desintegrant) nebo suspenzní činidlo. Zkoušela se také jako pomocná látka pro pelety vyráběné extruzí/ sferonizací, její vlastnosti nebyly však tak výhodné jako vlastnosti mikrokrytalické celulosy<sup>8</sup>.

Mikrokrytalická celulosa (MCC) má vyšší stupeň krystalinity, získává se částečnou hydrolyzou celulosy minerálními kyselinami, produkt se suší rozprašováním (sprejové sušení). Částice jsou velmi pórovité s velkým povrchem (130–270 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>) způsobeným nahodile seskupenými vláknitými mikrokrytaly; mají různou velikost a obsah vlhkosti. Typická velikost částic se pohybuje mezi 20–200 μm. MCC je mírně rozpustná v 5% roztoku hydroxidu sodného, prakticky nerozpustná ve vodě, zředěných kyselinách a většině organických rozpouštědel. Je to látka

velmi stálá, inkompatibilitu vykazuje se silnými oxidačními činidly. Používá se jako suché i vlhké pojivo a je důležitou pomocnou látkou při technologických procesech spojených s mechanickým namáháním. V tabletách se používá při vlhké granulaci i přímém lisování, kapilárním mechanismem usnadňuje průnik hydrofilních kapalin (např. trávicích šťáv) do výlisku a působí rychlý rozpad tablet<sup>7</sup>. Při přímém lisování se u MCC výborně uplatňuje její velká schopnost zhušťování daná rovnováhou mezi vysokou plasticitou resp. viskoelasticitou a malou křehkostí za vzniku pevných výlisků<sup>1</sup>. Při výrobě pelet je nepostradatelnou pomocnou látkou u většiny technologií: používají se z ní vyrobená sférická jádra (Celphere, Cellets), vhodnou deformovatelností umožňuje výrobu pelet extruzí/ sferonizací i rotační aglomerací<sup>9,10</sup>, kde se příznivě uplatňují mj. její lubrikační, adsorpční, antiadhezivní a sferonizační podporující vlastnosti. Je známá pod několika obchodními názvy, z nichž nejběžnější jsou Avicel, Ceolus, Emcocel, Vivapur.

Avicel<sup>®</sup> PH je nejstarším typem mikrokrytalické celulosy. Používá se hojně při výrobě tablet jako pojivo, plnivo, rozvolňovadlo i jako suché mazadlo. Je široce používaným peletizačním prostředkem díky schopnosti zadržet a distribuovat vodu ve vlhké masě. Vyrobené sférické částice jsou tvrdé, s nízkou lomivostí, mohou obsahovat vysoké procento léčivé látky – nad 70 % (cit.<sup>11</sup>). Průměrná velikost částic Avicelu PH 101 je 50 μm, celková hustota 0,32 g cm<sup>-3</sup>, obsah vlhkosti menší než 5 % (cit.<sup>7</sup>). Avicel PH 102 má průměrnou velikost částic 100 μm při stejném obsahu vlhkosti, Avicel PH 103 má stejně velké částice jako PH 101, ale nižší obsah vlhkosti, pod 3 %. Jemné částice (d = 20 μm) obsahuje Avicel PH 105, velmi nízký obsah vlhkosti (méně než 1,5 %) mají Avicel PH 112 a Avicel PH 113. Hrubé částice (d = 180 μm) jsou typické pro Avicel PH 200.

Ceolus<sup>®</sup> KG je nový typ mikrokrytalické celulosy s výraznými tyčinkovitými konfiguracemi částic. Vyznačuje se vyšší stlačitelností a schopností pojmout větší množství léčivé látky při zachování dobrých tokových vlastností. Díky použití menší lisovací síly při výrobě tablet umožňuje zpracovat také léčivé látky citlivé na vyšší tlak, jako jsou enzymy a antibiotika. Velikost částic se pohybuje od 75 μm (59 %) do 250 μm (≤ 10 %), hustota od 0,13 do 0,23 g cm<sup>-3</sup> (cit.<sup>11,12</sup>).

Mikrokrytalická celulosa s oxidem křemičitým je fyzikální směs MCC se 2 % koloidního oxidu křemičitého. Je známá pod názvem ProSolv. Oxid křemičitý je k povrchu částic MCC včetně jejich vnitřních pórů poután fyzikálními vazbami. Velikost částic se u jednotlivých typů pohybuje v intervalu 20–200 μm. Směs byla speciálně vyvinuta ke zlepšení lisovacích charakteristik čisté MCC, zejména po vlhké granulaci. Pro vznik výlisků je třeba nižších lisovacích tlaků<sup>7</sup>.

Avicel<sup>®</sup> RC 581, RC 591 a CL 611 jsou směsi mikrokrytalické celulosy a sodné soli karmelosy (NaCMC). NaCMC je sodná sůl částečně *o*-karboxymethylované celulosy, s vodou tvoří koloidní roztoky. Mikrokrytaly

MCC jsou vzájemně spojeny řetězci rozpustné NaCMC a vytvářejí prášek se strukturou sítě; obsah vlhkosti je do 6 %. Díky přítomnosti sodné soli karmelosy zpomalují tyto typy Avicelu rychlost uvolňování léčiva tvorbou hydrofilní gelové vrstvy. Jsou dispergovatelné ve vodě a v koncentracích vyšších než 1,2 % dávají vznik tixotropnímu gelu. Používají se v peletizačních technikách jako látky podporující sferonizaci<sup>7,11</sup>, při výrobě suspenzí, suchých suspenzí, emulzí a krémů<sup>13</sup>. Množství sodné soli karmelosy v jednotlivých typech se pohybuje mezi 8,3–18,8 %. Částice Avicelu RC 581 jsou z 50 a více % menší než 75  $\mu\text{m}$  a obsahují 11 % NaCMC. Stejný obsah NaCMC má i Avicel RC 591, s částicemi pod 45  $\mu\text{m}$  u 45 a více %, Avicel CL 611 má obsah NaCMC nejvyšší – 15 %, s částicemi stejné velikosti jako Avicel RC 591 (cit.<sup>11</sup>).

Vzhledem k tomu, že některé práce naznačují rozdíly u jednotlivých typů celulosy při přípravě tablet a pelet<sup>14–16</sup>, předmětem této experimentální práce bylo porovnat využití jednotlivých typů MCC s NaCMC (Avicel<sup>®</sup> RC 581, RC 591 a CL 611) a čistých MCC (Avicel<sup>®</sup> PH 101 a Ceolus<sup>®</sup> KG 801) v peletizačním procesu extruze/ sferonizace a sledovat vlastnosti vyrobených pelet.

### Experimentální část

Zkoušenými vzorky MCC byly Avicel PH 101, RC 581, RC 591, CL 611, Ceolus KG 801 (FMC, B).

Tabulka I

Složení vzorků I a množství vlhčiva

Vzorek	Theofylin [%]	Mikro-rystalická celuloza [%]	Množství vlhčící vody* [%]
PH 101/25/I	75	25	37,0
PH 101/50/I	50	50	44,0
PH 101/75/I	25	75	51,5
Ceolus/25/I	75	25	38,5
Ceolus/50/I	50	50	45,0
Ceolus/75/I	25	75	50,0
RC 581/25/I	75	25	38,0
RC 581/50/I	50	50	51,0
RC 581/75/I	25	75	57,0
RC 591/25/I	75	25	33,5
RC 591/50/I	50	50	52,0
RC 591/75/I	25	75	60,0
CL 611/25/I	75	25	31,5
CL 611/50/I	50	50	44,0
CL 611/75/I	25	75	52,0

\* Množství vody ve zvlhčené směsi

Tabulka II

Složení vzorků II a množství vlhčiva

Vzorek	Složení [%]			
	theofylin	laktosa	MCC	množství vlhčící vody*
PH 101/25/II	25	50	25	31,0
PH 101/50/II	25	25	50	32,3
PH 101/75/II	25	–	75	51,5
Ceolus/25/II	25	50	25	32,4
Ceolus/50/II	25	25	50	41,6
Ceolus/75/II	25	–	75	50,0
RC 581/25/II	25	50	25	31,0
RC 581/50/II	25	25	50	47
RC 581/75/II	25	–	75	57,0
RC 591/25/II	25	50	25	30,0
RC 591/50/II	25	25	50	39,0
RC 591/75/II	25	–	75	60,0
CL 611/25/II	25	50	25	–
CL 611/50/II	25	25	50	38,7
CL 611/75/II	25	–	75	52,0

\* Množství vody ve zvlhčené směsi

K přípravě pelet se použily buď jako binární směsi s theofylinem (Lehman & Voss, D) ve funkci modelového léčiva, nebo ve vzorcích obsahujících navíc monohydrát laktosy (Granulac 200, Meggle, D) ve funkci rozpustného plniva. Vlhčivem byla destilovaná voda lékopisné kvality (ČL 2005).

Prášková směs léčivé a pomocné látky (pomocných látek) se zhomogenizovala ve vysokoobrátkovém mixeru (Tefal Kaleo, F) a ve stejném zařízení se postupně vlhčila rychlostí 25 ml min<sup>-1</sup> po dobu 5 min. Vzorky pelet se ze zvlhčené hmoty vyrobily v jednošnekovém extruderu a sferonizeru Pharmex 35T (Wyss & Probst Eng., CH). Rychlost šneku extruderu byla 110 ot min<sup>-1</sup>, extruzní přepážka byla umístěna axiálně a průměr jejich otvorů byl 1,0 mm. Přeměna 200,0 g extrudátu ve sférické částice probíhala ve sferonizeru rychlostí 640 ot min<sup>-1</sup> po dobu 15 min. Vlhké pelety se sušily 3 h v horkovzdušné sušárně Horo (Dr. Ing. Hofman, D) při teplotě 60 °C.

U peletových vzorků (složení uvádí tabulky I a II) se hodnotila velikost částic, její distribuce a k dalšímu hodnocení se použila většinová frakce pelet o průměru částic 0,80–1,25 mm. Z jakostních parametrů se sledovaly tvar (kulatost), hustota pelet, jejich pórovitost, pevnost, oděr, sypaný úhel, obsah léčivé látky a její uvolňování z lékové

formy disolučním testem.

Velikost pelet se hodnotila síťovou analýzou (přístroj pro síťovou analýzu, Retsch GmbH & Co. KG, D) se sítě o velikosti ok 0,25; 0,50; 0,80; 1,00; 1,25; 2,00 mm. Distribuci velikosti částic udávají tabulky III a IV. Z naměřených hodnot se vypočítal střední průměr podle vztahu:

$$d = \frac{\sum X_i d_i}{100} \quad (1)$$

kde  $X_i$  udává % hmotnosti částic v jednotlivých velikostních třídách a  $d_i$  je průměr podílu  $i$  (cit.<sup>17</sup>).

Kulatost pelet  $S$ , jako parametr tvaru částic, se vypočítala z povrchu  $A$  a obvodu  $p$  stanoveného obrazovou analýzou 500 pelet (Leco IA 32, Leco Instruments, USA) podle vzorce<sup>18</sup>:

$$S = 4\pi A / p^2 \quad (2)$$

Pyknometrická hustota pelet se měřila heliovým pyknometrem (Pycnomatic – ATC, Porotec GmbH., D)<sup>2</sup>. Objem vzorku o známé hmotnosti se stanovil po naplnění nádoby pyknometru plynem pod tlakem podle vzorce:

$$V_s = V_c - \frac{V_r}{\frac{P_i - P_r}{P_f - P_r} - 1} \quad (3)$$

kde  $V_s$  je objem vzorku,  $V_c$  je objem nádoby,  $V_r$  srovnávací objem,  $P_i$  je počáteční tlak,  $P_r$  je srovnávací tlak a  $P_f$  je konečný tlak. Hustota pelet  $\rho$  je dána rovnicí:

$$\rho = m / V_s \quad (4)$$

Výsledky jsou průměrem tří stanovení.

Vnitřní pórovitost pelet se vypočítala z hustoty pelet a pravé hustoty práškových směsí podle vzorce<sup>19</sup>:

$$\varepsilon = \frac{\rho_t - \rho_p}{\rho_t} = 1 - \frac{\rho_p}{\rho_t} \quad (5)$$

kde  $\varepsilon$  je pórovitost,  $\rho_t$  je pravá hustota práškové směsi a  $\rho_p$  je hustota pelet. Pórovitost je vyjádřena v procentech.

Pevnost pelet se měřila v čelistovém přístroji (C5 Pellet Hardness and Compression Tester, Engineering System, Nottingham, GB). Pevnost pelet udává hodnota destrukční síly, která jednotlivé pelety rozdrtila. Hodnotilo se 10 pelet, průměrnou pevnost udávají tabulky V a VI (cit.<sup>9</sup>).

Mechanická odolnost pelet v oděru se stanovila v přístroji ERWEKA (ERWEKA GmbH, TAR 10, D) s upraveným bubínkem z nerezové oceli z důvodu vyloučení ovlivnění výsledků zkoušky statickou elektřinou. Hodnotilo se 10 g pelet zbavených prachových částic spolu s 25 skleněnými kuličkami, o průměru 4 mm, po dobu 10 min. Za oděr se považovaly částice menší než 250  $\mu\text{m}^2$ .

Sypný úhel reprezentuje tokové vlastnosti částic. 50,0 g pelet se umístilo do skleněné nálevky a provedla se zkouška na sypnost (ČL 2005). Z výšky vzniklého kužele  $h$  a průměru jeho základny  $d$  se vypočítal sypný úhel  $\alpha$  podle vzorce:

$$\alpha = \arctg (2h / d) \quad (6)$$

Ke stanovení obsahu theofylinu se použily rozdrčené

Tabulka III  
Distribuce velikosti pelet I

Vzorek	Velikost částic [mm]					
	< 0,25 [%]	0,25–0,50 [%]	0,5–0,80 [%]	0,80–1,00 [%]	1,00–1,25 [%]	> 1,25 [%]
PH 101/25/I	0,00	1,25	6,53	61,37	22,82	8,13
PH 101/50/I	0,00	0,38	15,44	79,95	3,81	0,42
PH101/75/I	0,00	0,00	18,20	76,27	5,31	0,22
Ceolus/25/I	0,00	0,51	11,67	70,59	14,13	2,10
Ceolus/50/I	0,00	0,18	13,01	67,44	14,39	4,98
Ceolus/75/I	0,00	0,79	10,72	78,41	7,69	2,39
RC 581/25/I	0,00	5,62	16,38	29,57	40,51	7,92
RC 581/50/I	0,00	0,71	11,62	42,09	37,33	8,25
RC 581/75/I	0,00	0,73	21,89	46,96	25,06	5,35
RC 591/25/I	0,00	4,02	12,36	26,97	43,61	13,04
RC 591/50/I	0,00	0,22	17,34	40,90	35,97	5,57
RC 591/75/I	0,00	0,81	22,58	43,82	26,88	5,91
CL 611/25/I	0,00	0,88	4,95	20,05	56,79	17,33
CL 611/50/I	0,00	0,18	3,16	32,28	41,58	22,81
CL 611/75/I	0,00	0,90	4,91	20,09	56,81	17,29

Tabulka IV  
Distribuce velikosti pelet II

Vzorek	Velikost částic [mm]					
	< 0,25 [%]	0,25–0,50 [%]	0,5–0,80 [%]	0,80–1,00 [%]	1,00–1,25 [%]	> 1,25 [%]
PH 101/25/II	0,00	0,13	8,55	65,80	21,45	4,07
PH 101/50/II	0,00	0,15	8,58	57,27	25,57	8,43
PH101/75/II	0,00	0,00	14,20	66,27	16,31	3,22
Ceolus/25/II	0,00	1,21	8,57	71,39	17,32	1,51
Ceolus/50/II	0,00	0,74	14,36	66,22	17,50	1,18
Ceolus/75/II	0,00	0,79	11,72	68,41	16,69	2,39
RC 581/25/II	2,31	10,68	15,87	25,69	36,08	9,38
RC 581/50/II	0,00	0,58	6,21	42,52	37,48	13,20
RC 581/75/II	0,00	0,73	21,89	46,96	25,06	5,35
RC 591/25/II	1,85	6,84	9,69	25,07	42,17	14,39
RC 591/50/II	0,33	0,66	11,39	54,46	30,69	2,48
RC 591/75/II	0,00	0,81	22,58	43,82	26,88	5,91
CL 611/50/II	0,00	0,18	9,84	19,13	52,46	18,39
CL 611/75/II	0,00	0,90	4,91	20,09	56,81	17,29

Tabulka V  
Vlastnosti pelet I

Vzorek	Střední průměr [mm]	Hustota [g cm <sup>-3</sup> ]	Pevnost [N]	Oděr [%]	Sypný úhel [°]	Kulatost	Pórovitost [%]
PH 101/25/I	0,98	1,464 ± 0,001	9,1 ± 1,3	0,03 ± 0,01	23°27' ± 0,62	0,861 ± 0,022	5,94
PH 101/50/I	0,94	1,427 ± 0,000	13,9 ± 1,5	0,06 ± 0,01	21°28' ± 0,37	0,874 ± 0,021	5,69
PH 101/75/I	0,91	1,411 ± 0,001	18,4 ± 1,6	0,04 ± 0,01	21°23' ± 0,53	0,889 ± 0,021	4,73
Ceolus/25/I	0,91	1,468 ± 0,001	9,7 ± 0,7	0,10 ± 0,02	22°06' ± 0,33	0,861 ± 0,022	5,88
Ceolus/50/I	0,94	1,424 ± 0,001	14,7 ± 1,0	0,05 ± 0,01	21°74' ± 0,43	0,873 ± 0,021	5,54
Ceolus /75/I	0,91	1,408 ± 0,000	18,6 ± 1,6	0,04 ± 0,01	21°57' ± 0,65	0,890 ± 0,021	4,79
RC 581/25/I	0,96	1,467 ± 0,001	10,2 ± 2,0	0,14 ± 0,02	26°20' ± 0,31	0,852 ± 0,024	5,64
RC 581/50/I	1,01	1,431 ± 0,000	16,0 ± 1,3	0,16 ± 0,02	24°36' ± 0,49	0,860 ± 0,023	5,27
RC 581/75/I	0,94	1,412 ± 0,000	19,7 ± 1,1	0,13 ± 0,01	22°59' ± 0,74	0,871 ± 0,022	4,21
RC 591/25/I	1,00	1,471 ± 0,000	10,8 ± 2,0	0,17 ± 0,02	27°03' ± 0,45	0,852 ± 0,020	5,54
RC 591/50/I	0,98	1,434 ± 0,001	15,2 ± 1,6	0,14 ± 0,04	24°25' ± 0,43	0,860 ± 0,022	5,16
RC 591/75/I	0,94	1,414 ± 0,001	20,1 ± 1,9	0,10 ± 0,01	23°30' ± 0,85	0,871 ± 0,022	3,97
CL 611/25/I	1,14	1,468 ± 0,001	11,0 ± 1,0	0,07 ± 0,04	26°30' ± 0,59	0,851 ± 0,023	5,04
CL 611/50/I	1,14	1,438 ± 0,001	16,8 ± 1,2	0,02 ± 0,03	23°34' ± 0,48	0,858 ± 0,021	4,95
CL 611/75/I	0,99	1,424 ± 0,001	20,6 ± 1,4	0,03 ± 0,01	22°31' ± 0,67	0,870 ± 0,024	4,17

pelety, vzorek se rozpustil ve vodě a po filtraci se hodnotil spektrofotometricky (spektrofotometr – UV/VIS, Perkin Elmer Instruments, USA) při vlnové délce 273 nm.

Zkouškou disoluce se stanoví množství uvolněné léčivé látky z pelet v předepsané kapalině v předepsaném čase. Disoluce se prováděla míchadlovou metodou (ČL 2005) v

přístroji Sotax AT 7 Smart on-line (Donaulab, CH). Disolučním prostředím byla destilovaná voda v množství 900 ml, 37 °C teplá; míchadla se otáčela rychlostí 100 ot min<sup>-1</sup>. Odběr disoluční tekutiny se prováděl v 15 minutových intervalech po dobu 1 h, uvolněné množství léčiva se měřilo spektrofotometricky při vlnové délce 273 nm.

Tabulka VI  
Vlastnosti pelet II

Vzorek	Střední průměr [mm]	Hustota [g cm <sup>-3</sup> ]	Pevnost [N]	Oděr [%]	Sypný úhel [°]	Kulatost	Pórovitost [%]
PH 101/25/II	0,96	1,413 ± 0,000	10,0 ± 1,8	0,21 ± 0,02	25°21' ± 0,12	0,847 ± 0,020	6,45
PH 101/50/II	1,00	1,425 ± 0,000	12,8 ± 1,8	0,15 ± 0,03	24°09' ± 0,23	0,869 ± 0,020	6,22
PH 101/75/II	0,92	1,464 ± 0,001	18,4 ± 1,6	0,04 ± 0,01	21°23' ± 0,53	0,889 ± 0,021	4,73
Ceolus/25/II	0,94	1,412 ± 0,000	10,4 ± 1,6	0,19 ± 0,02	25°58' ± 0,77	0,843 ± 0,023	6,32
Ceolus/50/II	0,91	1,427 ± 0,006	13,8 ± 1,3	0,13 ± 0,01	23°12' ± 0,54	0,870 ± 0,021	6,06
Ceolus /75/II	0,92	1,468 ± 0,001	18,6 ± 1,6	0,04 ± 0,01	21°57' ± 0,65	0,890 ± 0,021	4,79
RC 581/25/II	0,94	1,422 ± 0,000	9,0 ± 0,7	0,17 ± 0,01	27°55' ± 0,48	0,801 ± 0,021	5,20
RC 581/50/II	0,96	1,441 ± 0,000	15,4 ± 1,1	0,14 ± 0,02	24°32' ± 0,33	0,836 ± 0,020	5,12
RC 581/75/II	0,94	1,467 ± 0,001	19,7 ± 1,1	0,13 ± 0,01	22°59' ± 0,74	0,871 ± 0,022	4,21
RC 591/25/II	1,02	1,428 ± 0,000	10,1 ± 1,1	0,16 ± 0,02	26°54' ± 0,27	0,809 ± 0,022	5,13
RC 591/50/II	0,96	1,449 ± 0,001	16,0 ± 1,3	0,14 ± 0,02	22°23' ± 0,49	0,842 ± 0,024	4,72
RC 591/75/II	0,94	1,471 ± 0,000	20,1 ± 1,9	0,10 ± 0,01	23°30' ± 0,85	0,871 ± 0,022	3,97
CL 611/50/II	1,14	1,449 ± 0,000	17,9 ± 1,2	0,09 ± 0,01	27°54' ± 0,56	0,837 ± 0,020	4,70
CL 611/75/II	0,99	1,468 ± 0,001	20,6 ± 1,4	0,03 ± 0,01	22°31' ± 0,67	0,870 ± 0,024	4,17

## Výsledky a diskuse

Připravilo se 15 vzorků pelet tvořených theofylinem a MCC (vzorky I) a 14 vzorků pelet obsahujících léčivou látku, MCC a laktosu (vzorky II). Jejich složení uvádí tabulka I a II.

Požadavky práškové směsi na množství destilované vody ve funkci vlhčiva byly pro stejné poměry léčivo : MCC přibližně stejné, nejvíce se blížily u čisté MCC tj. Avicelu PH 101 a Ceolusu KG 801 (tabulka I). Se stoupajícím množstvím MCC se zvyšovalo množství vlhčiva potřebné k přípravě plastické hmoty. Je to dáno jednak menšími částicemi MCC ve srovnání s theofylinem ( $d = 277,5 \mu\text{m}$ )<sup>9</sup> a tedy zvětšováním celkového povrchu vlhčených částic a jednak větší afinitou MCC k vodě ve srovnání s těžce rozpustným theofylinem (8,3 g v 1 L vody při 25 °C, cit.<sup>20</sup>). Vzorky II jeví podobnou tendenci, množství potřebného vlhčiva bylo však v důsledku přítomnosti rozpustné laktosu nižší než u vzorků I (tabulka II).

Vyrobené peletové vzorky měly většinu částic v požadovaném velikostním rozmezí 0,80–1,25 mm: 70,1–86,1 % (tabulka III), resp. 61,7–88,7 % (tabulka IV). Z plastických hmot obsahujících MCC s NaCMC vznikaly pelety s větším zastoupením ve velikostním rozmezí 1,00–1,25 mm: až 57 % a širší distribucí velikosti částic (tabulka III). Je to odůvodnitelné právě obsahem NaCMC, která zadržuje větší množství vlhčiva, provazce extrudátu se lámou na delší válečky a sferonizací vznikají pelety větších průměrů. Tomu odpovídají i největší střední průměry pelet s Avicelom CL 611, u kterého je podíl NaCMC největší (tabulka V). Vzorky II jeví podobnou tendenci (tabulka IV a VI), šířka distribuce velikosti pelet byla vý-

razná zejména u vzorků RC 581/25/II a RC 591/25/II s 25% koncentrací MCC, u Avicelu CL 611 s nejvyšším 15% zastoupením NaCMC se vzorky nepodařilo připravit vůbec: výsledkem byly buď různě velké částice, o průměru až 3 mm, nebo se extrudát pro lepení plastické hmoty na stěny extruderu nepodařilo získat. Úzká distribuce velikosti částic je důležitá jednak z hlediska výtěžku procesu, jednak pro následující obalování pelet. Pokud mají částice stejný průměr, vytváří se na jejich povrchu vrstva obalu se stejnou tloušťkou. Má-li obal funkci řídicí uvolňování léčiva z lékové formy, pak se dá předpokládat velmi dobrá reprodukovatelnost výsledků. Pelety s širokou distribucí velikosti částic nemají na povrchu rovnoměrný obal a poskytují rozdílné disoluční profily léčiva.

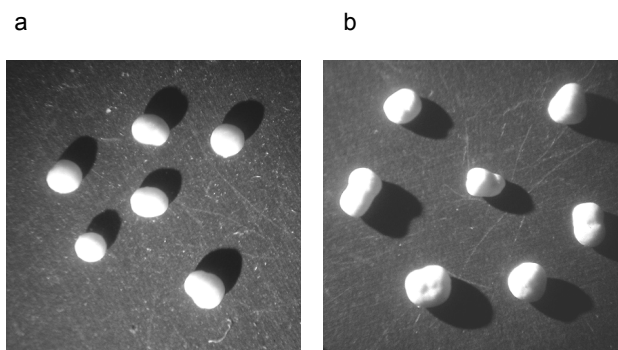
Všechny vzorky I vykazovaly pravidelný sférický tvar s faktorem kulatosti („sphericity factor“) v rozmezí 0,851–0,890 (tabulka V). Kulatost se zvyšovala se stoupajícím zastoupením MCC v peletách, což potvrzuje příznivé působení MCC při sferonizaci. Faktor kulatosti se u vzorků II pohyboval v intervalu 0,801–0,890 (tabulka VI). Nižší faktory (0,801 a 0,809) měly vzorky RC 581/25/II a RC 591/25/II s 25% zastoupením MCC. Tyto vzorky neměly pravidelný sférický tvar, jak ukazuje obr. 1b na rozdíl od vzorku Ceolus/75/I s největším dosaženým faktorem kulatosti (obr. 1a).

Pyknometrická hustota pelet vzorků I stejně zastoupených binárních směsí (tabulka V) byla velmi podobná a logicky se se stoupajícím množstvím theofylinu zvyšovala (hustota theofylinu je 1,468 g cm<sup>-3</sup> a je vyšší než hustota MCC (cit.<sup>9</sup>)). Podobné výsledky se získaly i u vzorků II (s konstantním obsahem theofylinu 25 %), u kterých hustota rostla se zvyšujícím se obsahem MCC s vyšší hustotou

než laktosa<sup>9</sup> (tabulka VI).

Pórovitost pelet se pohybovala u vzorků I od 3,97 do 5,94 %, vyšší byla u vzorků s vyšším obsahem léčiva. Nižší pórovitost měly vzorky obsahující MCC s NaCMC, zejména Avicel CL 611, což podporuje teorii pojivě schopnosti rozpustné NaCMC (tabulka V). Také u vzorků II s pórovitostí 3,97–6,45 % (tabulka VI) měly nižší pórovitost vzorky obsahující MCC s NaCMC. Vyšší hodnoty pórovitosti se zjistily u vzorků s laktosou. U obou typů vzorků se zvyšujícím se zastoupením MCC ve formulaci pórovitost pelet klesá.

Pevnost pelet 9,1–20,6 N resp. 9,0–20,6 N (tabulky V a VI) byla nevýznamně vyšší u vzorků MCC s NaCMC a zvyšovala se se stoupající koncentrací MCC ve vzorku.



Obr. 1. Tvar peletových vzorků (40tínásobné zvětšení); a) pelety vzorek Ceolus/75/I; b) pelety vzorek RC 581/25/II

Výsledky lze opět vysvětlit výbornou schopností MCC zhušťovat se a pojivou schopností NaCMC ve zvlhčené hmotě. Nejvyšší pevnost vykazovaly vzorky s Avicel CL-611. Hodnoty oděrů byly velmi nízké, pohybovaly se od 0,02 do 0,17 %, resp. od 0,03 do 0,21 % (tabulky V a VI).

Sypný úhel všech vzorků I se pohyboval pod 28 ° a je známkou dobrých tokových vlastností částic, jejich hladkého povrchu a většinou také pravidelného sférického tvaru. Se zvyšujícím se podílem jednotlivých typů MCC ve vzorku se hodnoty sypného úhlu snižovaly, to potvrzuje jejich funkci pomocné látky podporující sferonizaci. Nevýrazně menší sypné úhly vykazovaly vzorky s čistou MCC (tabulky V a VI).

Obsah theofylinu v peletách vyhovoval lékopisným požadavkům, byl nižší než deklarovaný teoretický obsah o 0,33–2,89 % (tabulka VII), resp. o 0,33–0,89 % (tabulka VIII).

Uvolňování léčivé látky z pelet bylo rychlé, u všech vzorků se stejným poměrem theofylin : MCC, resp. theofylin : MCC : laktosa, srovnatelné. Během 30 min se uvolnilo 84,12 a více % obsaženého theofylinu ze vzorků I (tabulka VII). Se vzrůstajícím zastoupením theofylinu v peletách je patrná tendence ke zpomalení uvolňování léčiva v důsledku jeho špatné rozpustnosti ve vodě, výsledky jsou viditelné po 15 min disoluce (tabulka VII). Uvolňování léčiva ze vzorků II bylo ještě rychlejší: 89,46 % a více po 15 min a se zvyšujícím se obsahem laktosy v peletách se zrychlovalo (tabulka VIII). Vzhledem k velkému povrchu pelet a jejich malému průměru se neprokázal vliv Avicelů obsahujících NaCMC na disoluci léčivé látky tak, jak se popisuje u tablet<sup>11</sup>.

Tabulka VII

Množství uvolněného léčiva z pelet I v závislosti na čase

Vzorek	Obsah léčiva [%]	Množství uvolněného léčiva [%] za čas [min]			
		15	30	45	60
PH 101/25/I	72,11 ± 0,20	65,50 ± 0,18	94,58 ± 0,11	97,49 ± 0,11	97,66 ± 0,14
PH 101/50/I	49,01 ± 0,23	71,88 ± 0,13	94,09 ± 0,11	97,60 ± 0,10	97,91 ± 0,13
PH101/75/I	24,40 ± 0,17	92,16 ± 0,14	98,21 ± 0,10	98,78 ± 0,18	98,99 ± 0,11
Ceolus/25/I	72,29 ± 0,24	60,26 ± 0,15	84,12 ± 0,12	96,40 ± 0,11	97,27 ± 0,10
Ceolus/50/I	48,16 ± 0,26	67,47 ± 0,15	94,60 ± 0,14	97,82 ± 0,12	97,86 ± 0,11
Ceolus/75/I	24,52 ± 0,25	91,93 ± 0,16	97,87 ± 0,14	99,02 ± 0,14	99,14 ± 0,12
RC 581/25/I	72,42 ± 0,18	72,37 ± 0,16	95,43 ± 0,14	97,12 ± 0,11	97,38 ± 0,13
RC 581/50/I	48,54 ± 0,16	73,42 ± 0,12	97,49 ± 0,11	97,93 ± 0,13	98,01 ± 0,18
RC 581/75/I	24,67 ± 0,23	90,57 ± 0,11	99,35 ± 0,12	99,41 ± 0,10	99,32 ± 0,11
RC 591/25/I	72,78 ± 0,25	74,94 ± 0,12	93,76 ± 0,11	96,72 ± 0,14	97,00 ± 0,16
RC 591/50/I	48,52 ± 0,21	71,52 ± 0,13	96,86 ± 0,09	97,38 ± 0,17	97,44 ± 0,16
RC 591/75/I	24,33 ± 0,19	90,60 ± 0,15	98,88 ± 0,14	99,24 ± 0,11	99,32 ± 0,11
CL 611/25/I	72,89 ± 0,21	70,69 ± 0,17	97,00 ± 0,12	97,24 ± 0,16	97,41 ± 0,15
CL 611/50/I	48,71 ± 0,17	69,50 ± 0,13	96,52 ± 0,15	97,34 ± 0,14	97,36 ± 0,10
CL 611/75/I	24,38 ± 0,26	89,46 ± 0,12	96,20 ± 0,13	97,56 ± 0,11	97,64 ± 0,18

Tabulka VIII  
Množství uvolněného léčiva z pelet II v závislosti na čase

Vzorek	Obsah léčiva [%]	Množství uvolněného léčiva [%] za čas [min]			
		15	30	45	60
PH 101/25/II	24,11 ± 0,20	96,15 ± 0,18	97,38 ± 0,11	97,49 ± 0,11	97,66 ± 0,14
PH 101/50/II	24,32 ± 0,23	94,05 ± 0,12	97,41 ± 0,08	97,56 ± 0,14	97,63 ± 0,10
PH101/75/II	24,40 ± 0,17	92,16 ± 0,14	98,21 ± 0,10	98,78 ± 0,18	98,99 ± 0,11
Ceolus/25/II	24,52 ± 0,25	96,03 ± 0,17	97,26 ± 0,13	97,39 ± 0,12	97,45 ± 0,14
Ceolus/50/II	24,40 ± 0,12	93,81 ± 0,13	97,54 ± 0,14	97,68 ± 0,12	97,71 ± 0,12
Ceolus/75/II	24,52 ± 0,25	91,93 ± 0,16	97,87 ± 0,14	99,02 ± 0,14	99,14 ± 0,12
RC 581/25/II	24,67 ± 0,23	96,86 ± 0,12	97,43 ± 0,07	97,83 ± 0,14	97,85 ± 0,11
RC 581/50/II	24,25 ± 0,16	95,41 ± 0,10	97,19 ± 0,16	97,54 ± 0,12	97,61 ± 0,12
RC 581/75/II	24,67 ± 0,23	90,57 ± 0,11	99,35 ± 0,12	99,41 ± 0,10	99,32 ± 0,11
RC 591/25/II	24,44 ± 0,22	96,94 ± 0,12	97,76 ± 0,11	97,82 ± 0,14	97,85 ± 0,16
RC 591/50/II	24,56 ± 0,18	95,29 ± 0,09	97,61 ± 0,06	97,93 ± 0,11	97,95 ± 0,10
RC 591/75/II	24,33 ± 0,19	90,60 ± 0,15	98,88 ± 0,14	99,24 ± 0,11	99,32 ± 0,11
CL 611/50/II	24,47 ± 0,25	96,22 ± 0,11	97,91 ± 0,08	97,99 ± 0,14	98,03 ± 0,12
CL 611/75/II	24,38 ± 0,26	89,46 ± 0,12	96,20 ± 0,13	97,56 ± 0,11	97,64 ± 0,18

Získané výsledky naznačují, že obsah ve vodě rozpustné složky NaCMC u Avicelu RC 581, RC 591 a CL 611 vede k širší distribuci velikosti pelet a k částicím větších rozměrů. Uvedený předpoklad potvrdily výsledky získané u vzorků obsahujících další ve vodě rozpustnou složku laktosu. Také v tomto případě byla distribuce velikosti pelet obsahujících Avicel RC 581, RC 591 a CL 611 širší, navíc zde hrála významnou úlohu použitá koncentrace MCC. Vzorky RC 581/25/II a RC 591/25/II s nejnižším 25% zastoupením MCC neměly pravidelný sférický tvar a pelety vhodné velikosti u formulace CL 611/25/II s Avicel CL-611 s nejvyšším podílem NaCMC nebylo možné připravit vůbec.

#### LITERATURA

- Komárek P., Rabišková M.: *Technologie léků*. Galén, Praha 2006.
- ČL 2005, Grada Praha, 2005.
- Vetchý D., Ceral J.: *Neurologie pro praxi 4*, 218 (2005).
- Sedláková M., Rabišková M., Spilková J.: *Čes. Slov. Farm.* 55, 4 (2006).
- Masteiková, R., Chalupová, Z., Savickas, A.: *Čes. Slov. Farm.* 53, 211 (2004).
- Masteiková, R., Chalupová, Z., Šklubalová, Z.: *Medicina* 39, 19 (2003).
- Rowe R. C., Sheskey P. J., Weller P. J.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. The Pharmaceutical Press, London 2003.
- Fechner P. M., Wartewig S., Futing M.: *AAPS Pharm. Sci.* 5, 4 (2003).
- Krejčová K., Rabišková M., Vetchý D.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 32, 585 (2006).
- Vetchý D., Rabišková M.: *Int. J. Pharm.* 242, 353 (2002).
- Lehman and Voss, *firemní literatura 2002 (Německo)*.
- <http://www.ceolus.com>, staženo 4. listopadu 2006.
- Schüselle A., Bauer-Brandl A.: *Int. J. Pharm.* 257, 301 (2003).
- Ghali E., Klinger G., Schwartz J.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 15, 1455 (1989).
- Herman J., Remon J. P., Lefebvre R.: *J. Pharm. Pharmacol.* 40, 157 (1988).
- El Saleh F., Jumaa M., Hassan I.: *STP Pharma Sciences* 10, 379 (2000).
- Hazos L., Langer I., Gyamathy M.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18, 409 (1992).
- Sienkiewicz G., Pereira R., Rudnic E. M.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 23, 173 (1997).
- El Saleh F., Kleinebudde P.: *Pharm. Tech. Europe* 10, 18 (1998).
- Kim H., Fassih R.: *J. Pharm. Sci.* 86, 323 (1997).

#### S y m b o l y

ČL 2005	platný Český lékopis
MCC	mikrokrystalická celuloza
NaCMC	sodná sůl karmelosy
RC	Avicel <sup>®</sup> RC
CL	Avicel <sup>®</sup> CL
PH	Avicel <sup>®</sup> PH
KG	Ceolus <sup>®</sup> KG

**M. Rabišková, A. Häring, K. Minczingerová, M. Havlásek, and P. Musilová** (*Department of Drug Technology, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Brno*): **Microcrystalline Cellulose In Oral Dosage Forms**

Cellulose and its derivatives are important pharmaceutical excipients. Microcrystalline cellulose (MCC) is used mainly in the formulation of oral dosage forms, in particular tablets. Lubricant, adsorption, antiadhesive, spheronization-enhancing and compression properties of MCC are very useful also in pelletization techniques. Vari-

ous types of MCC such as Avicel PH 101, Ceolus KG 801, Avicel RC 581, RC 591 and CL 611 were studied in the preparation of pellets by the extrusion spheronization method. Process conditions were evaluated and properties of pellets, such as size, its distribution, shape, density, porosity, hardness, friability, repose angle, drug content and dissolution profiles were determined. Experimental results confirmed excellent properties of all MCC types studied in binary mixtures with theophylline as a model drug, slightly soluble in water. They however also indicate careful use of MCC containing Carmellose sodium together with other soluble substance in the pellet formulation.

---

## OPRAVA

---

V Chemických listech č. 10/2006 bylo v článku „Použití kvantitativní atmogeochemie při monitorování starých ekologických zátěží“, autorů Janků a spol., chybně uvedeno číslo grantu.

Správné znění poděkování je: „Projekt byl vypracován za podpory grantu GA ČR 104/06/1079“.

za autory J. Janků