

Deriváty celulosy v individuální přípravě léčiv

Eva Šnejdrová¹, Denisa Sajková², Ivana Černá³

¹Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické technologie

²Lékárna Scarabeus, Praha

³Lékárna Thomayerovy nemocnice, Praha

Při magistraliter přípravě slizů a gelů se v praxi nejčastěji používají deriváty celulosy, želatina a karbomery. Tento článek je věnován derivátům celulosy. Jsou uvedeny lékopisné a nejznámější obchodní názvy, základní fyzikálně-chemické vlastnosti, hodnoty viskozity 2% vodných disperzí, dispergační techniky a uvedeny příklady chybných receptur dosud se vyskytujících v praxi. Deriváty celulosy by měly být označeny lékopisným, nikoli obchodním názvem a do lékárny dodány s deklarovanou hodnotou viskozity a dalšími vlastnostmi, důležitými pro technologické zpracování do léčivého přípravku. Lékárník by měl modifikovat složení předepsaného přípravku, co se týká pomocných látek, a zvolit takový postup přípravy, aby pacient dostal nejen lék účinný a stabilní, ale i lék o konzistenci vhodné pro předepsaný způsob dávkování a aplikace.

Klíčová slova: sliz, gel, viskozita, deriváty celulosy, magistraliter příprava.

Cellulose derivatives in extemporaneous preparation

Cellulose derivatives, gelatin, and carbomers are the most used excipients for extemporaneous preparation of mucilages and gels. This article discusses the cellulose derivatives. The pharmacopoeial and best known brand names, the essential physico-chemical properties, viscosity values of 2 % water dispersions, dispersion techniques are specified, also some examples of the wrong prescriptions still used in practice are mentioned. Cellulose derivatives should be named according to the pharmacopoeia, not using the brand name, and delivered to the pharmacy with a declared value of viscosity, furthermore other characteristics important for compounding of mucilages and gels. Regarding the excipients the pharmacist should modify the prescriptions and choose such procedure of compounding to get not only the effective and stable drug, but also the preparation of the consistency suitable for the prescribed method of dispensing and way of application.

Key words: mucilage, gel, viscosity, cellulose derivatives, extemporaneous preparation.

Prakt. lékáren. 2015; 11(4): 133–136

Úvod

Deriváty celulosy se v magistraliter přípravě používají pro zvýšení viskozity roztoků, stabilizaci suspenzí a emulzí, jako nosiče léčiv (základy) polotuhých přípravků. V praxi se používají i vodné disperze derivátů celulosy bez inkorporovaných léčivých látek pro svůj chladivý, zvlhčující nebo lubrikační účinek. Přípravky s inkorporovanou léčivou látkou jsou určeny většinou pro topickou aplikaci na pokožku nebo dostupné sliznice. Rozpuštění polymerů na rozdíl od rozpouštění nízkomolekulárních látek je proces složitější, probíhající v několika fázích. Při omezeném bobtnání dochází k tvorbě gelu, neomezené bobtnání vede k tvorbě slizu. Nejdůležitější charakteristikou vodných disperzí derivátů celulosy je jejich viskozita, která má významnou roli nejen při přípravě, aplikaci a uchovávání přípravku, ale i liberaci léčivé látky. Slizy a gely jsou soustavy citlivé ke změnám podmínek (pH, teplota, polarita kapaliny). Malá změna v receptuře nebo postupu přípravy může mít za následek výraznou změnu viskozity přípravku.

Slizy

Slizy jsou **kapaliny s vyšší viskozitou**, než má rozpouštědlo nebo disperzní prostředí. Slizy

derivátů celulosy jsou jednofázové, homogenní, tedy roztoky těchto polymerů. Vyšší viskozita slizů je vnějším projevem relativně slabých interakcí mezi molekulami polymeru. Z reologického hlediska jsou slizy v závislosti zejména na koncentraci a teplotě buď newtonské kapaliny s konstantní viskozitou, nebo pseudoplastické kapaliny, jejichž viskozita se mechanickým namáháním (mícháním, roztíráním, třepáním apod.) snižuje. Oba typy tokového chování mají své výhody i nevýhody při přípravě, aplikaci a uchovávání přípravku. Slizy nemají v lékopise samostatný článek, v národní části Českého lékopisu je *Methylcellulosi mucilago* a *Ocologuttae viscosae isotonicae* (1).

Gely

Gely jsou v lékopise zmíněny zejména v článku *Polotuhé přípravky ke kožnímu použití* a dále dle způsobu aplikace v článcích *Oční přípravky*, *Orální přípravky*, *Nosní přípravky* aj. Podle lékopisné definice jsou gely tvořeny tekutinami, které gelovají za přítomnosti vhodných gelotvorných látek (1). Definice není příliš výstižná, z technologického hlediska je v gelu samozřejmě vý-

znamnější složkou gelotvorná látka. Gely jsou **polotuhé**, z reologického hlediska plastické soustavy, které tečou (snižuje se viskozita) až po překonání určité hodnoty napětí (mez toku). Podstatou gelů je existence trojrozměrné síťovité struktury molekul polymeru, která je prostoupena kapalinou. Minimální koncentrace potřebná pro tvorbu gelu závisí na vlastnostech gelotvorné látky (tvaru částic, molární hmotnosti polymeru) i podmínkách přípravy (2, 3).

Vlastnosti derivátů celulosy

Pro magistraliter přípravu se používají deriváty celulosy rozpustné ve vodě. Názvosloví dle lékopisu uvádí Tabulka 1. Jsou to bílé, žlutobílé nebo šedobílé prášky nebo granule, téměř bez chuti a bez zápachu. Jsou hygroskopické, musí se uchovávat v dobře uzavřených nádobách. Jsou rezistentní vůči působení enzymů a mikroorganismů, ale nejsou protimikrobně účinné. Proto vodné disperze derivátů celulosy vyžadují stabilizaci protimikrobní přísadou. Z důvodu možné adsorpce konzervantu polymerem je nutno použít vyšší koncentraci protimikrobní přísady, než se používá ve vodných roztocích nízkomolekulárních látek. Deriváty celulosy jsou povrchově aktivní, ve vodném roztoku působí jako tenzidy.

1. Reologie je nauka o toku a deformaci.

Jejich povrchové napětí je 42 až 64 mN/m (voda má 72 mN/m, typický tenzid 30 mN/m). Při přípravě se tato vlastnost projevuje tvorbou pěny a vzduchových bublin při intenzivním míchání. Kromě karmelózy sodné soli se jedná o neionické látky, což je výhodné z hlediska případných inkompatibilit s léčivými, protimikrobními látkami a dalšími iontovými látkami. Deriváty celulosy jsou viskozitně stabilní v rozsahu pH 3–11. V silně kyselém nebo alkalickém prostředí dochází k poklesu viskozity, a to zejména u výše viskózních disperzí za zvýšené teploty nebo při delším uchovávání. Vliv na viskozitu vodných disperzí derivátů celulosy mají i ostatní složky v přípravku. Při nízké koncentraci ingrediencí do 1 % problém obvykle nenastává. Při 10 % a vyšší koncentraci jsou stabilnější výše substituované ethery celulosy. Neupravené prášky, i když jsou rozpustné ve studené vodě, musí být nejprve ve vodě důkladně dispergovány, aby se zabránilo shlukování. Povrchově modifikované prášky a granuláty (označené např. readily soluble, surface-treated, delayed solubility) jsou připraveny pro okamžité rozpouštění ve vodě (4, 5).

Obchodní názvy derivátů celulosy

Pod stejným obchodním názvem, např. *Tylose*®, *Methocel*®, jsou na trhu dostupné deriváty celulosy různého typu a stupně substituce, molekulové hmotnosti, v širokém rozsahu hodnot viskozity, s různou velikostí částic a modifikací (5, 6). Např. surovina známá pod obchodním názvem *Tylosa* může být methylcelulosa, hypromelosa, ale i jiný derivát celulosy, dokonce i ionogenní karmelosa sodná sůl. Důležitý není tedy jen samotný název suroviny, ale i složité označení

uvedené za názvem, ve kterém výrobce kóduje vlastnosti suroviny. Např. *Tylose H 100 000 YP2* je hydroxyethylcelulosa ve formě modifikovaného prášku s velikostí částic do 180 µm a standardním stupněm etherifikace. Viskozitní stupeň je 100 000 mPa·s²) a deklarovaná viskozita v rozsahu 4 200 až 5 500 mPa·s.³⁾

Příprava vodných disperzí

Největším problémem při magistraliter přípravě vodných disperzí derivátů celulosy je jejich homogenní dispergace ve vodě, aniž by došlo k tvorbě obtížně rozvolnitelných shluků. Deriváty celulosy jsou polymery, které se rozpouštějí ve studené vodě procesem bobtnání a následnou hydratací. Není u nich přesně stanovena rozpustnost, jako je tomu u iontových sloučenin. Nízkoviskózní deriváty celulosy se používají v koncentraci 10 % až 15 %, deriváty s vysokou deklarovanou hodnotou viskozity v koncentraci 2 % až 3 %. Známkou toho, že je derivát rozpuštěn, je vzrůst viskozity a vznik průhledné disperze. Postup přípravy vodných disperzí se liší, použije-li se prášek, modifikovaný prášek, nebo granulát. Modifikací dojde k časovému posunu rozpouštění (delayed solubility), oddálení vzrůstu viskozity, a tím se zajistí snadné zpracování. Modifikované prášky a granuláty lze přímo přidat do vody obyčejné teploty. Snadno se dispergují za mírného míchání a v neutrálním prostředí se postupně rozpouštějí. Rychlost rozpouštění může být zvýšena nastavením alkalického pH po dispergaci ve vodě.

2. Hoeppplerův kuličkový viskozimetr, 1,9 % disperze, 20 °C

3. Brookfield RV, 1,00 % disperze, 20 °C

Do lékáren jsou však deriváty celulosy dodávány ve formě nemodifikovaných prášků, které musí být ve vodě nejprve důkladně dispergovány, aby se zabránilo tvorbě shluků v důsledku nedokonalého smáčení částic. Shluky mají na povrchu elastickou vrstvu gelu, která brání rozpouštění částic uvnitř shluku a jejich rozrušení intenzivním mechanickým roztíráním. Z tohoto důvodu je vhodné použít některou z následujících dispergačních technik (5).

Dispergace v horké vodě (hot/cold method). Využívá se nerozpustnosti neionických derivátů celulosy v horké vodě. Prášek se za intenzivního míchání disperguje v 1/3 až 1/5 předepsaného množství vody zahřáté nejméně na 90 °C. V míchání se pokračuje po dobu aspoň 30 minut, dokud nejsou částice prášku dokonale smáčeny (vymizí bílé částice). Poté se přidá zbytek vody vychlazené (nebo ve formě ledu). Je-li dosažena teplota, při které je daný derivát celulosy rozpustný (např. hypromelosa při 20 °C až 25 °C; methylcelulosa vyžaduje zchlazení na 0 °C až 5 °C), dojde k rozpouštění částic, což se projeví vzrůstem viskozity a vznikem průhledné disperze.

Dispergace „suchým mísením“ (dry-blending). Metoda spočívá v předběžném smísení derivátu celulosy s jinými prášky (oxid zinečnatý, koloidní bezvodý oxid křemičitý) nebo častěji práškovanými složkami přípravku (např. léčivá látka, protimikrobní přísada) ještě před dispergací ve vodě. Dojde k separaci částic derivátu celulosy a po přidání vody obyčejné teploty nedochází ke shlukování. Doporučený poměr práškované přísady a derivátu celulosy je 7:1, nebo alespoň 3:1. Tato metoda se rovněž po-

Tabulka 1. Názvy derivátů celulosy dle ČL 2009, Dopln. 2014

Latinský název/Český název	Synonyma	Zkratka	Obchodní název	Viskozita (mPa·s)*
Carmellosum natricum Karmelosa sodná sůl	–	CMC	Akucell Aqasor Tylose CB	10–15 1 500–2 500 8 000–12 000
Methylcellulosum Methylcelulosa	–	MC	Methocel A Metolose Benecel	15 400 600 1 500 4 000
Hyetellosum Hyetelosa	hydroxyethylcellulosum	HEC	Tylose H, PHA Natrosol	800–1 500 2 600–3 300
Hypromellosum Hypromelosa	hydroxypropylmethylcelulosa	HPMC MHPC	Methocel E, F, J, K	100 3 500 120 000
Hymetellosum Hymetelosa	methylhydroxyethylcellulosum hydroxyethylmethylcellulosum hydroxyethylmethylcelulosa	HEMC MHEC	Tylose M, MH Cuminal P	150–400 4 000–6 500
Hyprolosum Hyprolosa	hydroxypropylcellulosum hydroxypropylcelulosa	HPC	Klucel	80 000 140 000

*nejčastěji udávané hodnoty viskozity; informace získány na www stránkách dodavatelů a výrobců derivátů celulosy (5–7)

užívá při přípravě suspenzí (např. smáčení síry hydrofilní kapalinou).

Dispergace v méně polární kapalině.

Pokud je ve složení přípravku předepsána méně polární kapalina mísitelná s vodou (tzv. modérátor bobtnání – např. glycerol 85%, propylen-glykol), disperguje se derivát celulosy nejprve v této kapalině a potom se postupně přidává voda. Tímto postupem by se měl připravovat sliz methylcelulosy uvedený v lékopise.

Dispergace v koncentrovaných roztocích solí. Upravené i neupravené prášky mohou být dispergovány v koncentrovaných roztocích solí. K rozpuštění dojde po zředění studenou vodou.

Praktická doporučení

Upřednostnění neiotnových derivátů (např. methylcelulosa, hypromelosa) před aniontovým (karmelosa sodná sůl) vyřeší případné inkompatibility s kationtovými pomocnými látkami či léčivy. Volba upravených prášků nebo vhodné dispergační techniky výrazně zkrátí dobu přípravy. Pro zvýšení viskozity a stabilizaci tekutých léčivých přípravků (roztoky, suspenze, emulze) se používají deriváty s nízkou deklarovanou hodnotou viskozity (řádově desítky až stovky mPa·s), pro přípravu gelů se volí deriváty celulosy s vysokou deklarovanou hodnotou viskozity (řádově tisíce až statisíce mPa·s).

Některé předpisy, podle kterých se v praxi připravují slizy a gely za využití derivátů celulosy, ať již se jedná o lékařské předpisy, nebo technologické předpisy dané lékárnou, mají nesprávně uvedené názvy derivátů celulosy. Je použit název dle dřívějších lékopisů (*Carboxymethylcellulosum*), ale i zcela chybné názvy, jako například *Natrii methylcellulosi*. Pokud je uveden obchodní název suroviny (Příklad 1), není jednoznačně určeno, jaký derivát celulosy má být použit. Lékopisný název je sice přesnější, ale **musí být deklarována hodnota viskozity**. Např. hypromelosa je na trhu k dispozici s deklarovanou hodnotou viskozity 4 000 mPa·s nebo 120 000 mPa·s. Při záměně má výsledný přípravek zcela odlišnou viskozitu a nastanou problémy nejen při přípravě, ale zejména při aplikaci přípravku. Ve složení přípravku může být předepsán derivát celulosy ve formě prášku, ale také ve formě vodné disperze určité koncentrace (Příklad 2). Záměna je možná pouze po přepočtu, musí být dodržena koncentrace, zejména pokud má derivát celulosy funkci stabilizátoru emulze nebo suspenze. Receptury někdy obsahují neopodstatněnou kombinaci derivátů celulosy (Příklad 3). Karmelosa sodná sůl je uvedena

pod názvem dle dřívějšího lékopisu a s předepsanou léčivou látkou je inkompatibilní. Absurdní je rovněž použití vodné disperze derivátu celulosy a čištěné vody (Příklad 4). Uvedený příklad má i další výrazný nedostatek. HVLP nelze v magistraliter přípravě použít, pokud to není uvedeno v souhrnu informací o daném přípravku (SPC), a Fungicidin tbl.vag. nejsou již řadu let dostupné, k dispozici je ale substance nystatinu (8).

Příklad 1: Receptura s nespécifikovaným derivátem celulosy

Tylosa	2,0 g
Sol. formaldehydi 20 %	ad 100,0 g

Příklad 2: Receptura s 5% disperzí nespécifikovaného derivátu celulosy

Pamycon	lag. orig. No I (unam)
Dexamethasoni	0,04 g
Tylosa 5 %	ad 40,0 g

Příklad 3: Neopodstatněná kombinace dvou derivátů celulosy, chybný název suroviny^{a)} – správně *Carmellosum natricum*, inkompatibilita léčivé a pomocné látky^{b)}

Methylcellulosum	1,0 g
Carboxymethylcellulosum ^{a, b)}	1,0 g
Tetracyclini hydrochloridum ^{b)}	2,0 g
Aqua purificata	ad 100,0 g

Příklad 4: Přípravek obsahující 3% roztok nespécifikovaného derivátu celulosy v kombinaci s vodou; nepřipustné použití HVLP^{a)}

Fungicidin tbl.vag. ^{a)}	No X (decem)
Sol. Tylosae 3 %	5,0 g
Aqua purificata	ad 30,0 g

Informace o složení a postupu přípravy slizů a gelů lze najít i v lékopise. V národní části Českého lékopisu je uveden *Sliz z methylcelulosy – Mucilago methylcellulosi* jako 2,5% koloidní roztok methylcelulosy ve vodě s přídavkem 10 % glycerolu 85%. V ČL 2009, Dopl. 2013 byl uveden postup přípravy dispergací methylcelulosy do vody za obvyčejné teploty. V Doplůuku 2014 je revidovaný postup, založený na dispergaci methylcelulosy v horké vodě. V obou postupech je předepsáno přidat glycerol 85% nakonec. Je otázkou, jakou funkci má glycerol,

pokud se přidá až po dispergaci methylcelulosy ve vodě. Lze doporučit nejprve methylcelulosu v porcelánové třence dispergovat v glycerolu 85%, až potom přidávat vodu. S ohledem na povrchovou aktivitu methylcelulosy je nutno míchat tak, aby se zamezilo tvorbě pěny a vzduchových bublin, které při vyšší viskozitě 2,5% roztoku methylcelulosy lze odstranit obtížně (aplikace vakua v lékařských podmínkách asi není reálná).

V lékopise jsou dále uvedeny *Oční kapky viskózní izotonické – Oculoguttae viscosae isotonicae*. Je to sterilní 0,5% roztok hypromelosa s chloridem sodným a protimikrobní látkou. Je použita hypromelosa se zdánlivou viskozitou 2% roztoku 3 000 mPa·s až 5 600 mPa·s. Je zvolen postup přípravy dispergací hypromelosa do horké vody a následným pozvolným chladnutím (viz. hot/cold technika). Viskozita roztoku má být 15 mPa·s až 26 mPa·s.

Asi není všeobecně známo, že užitečné informace je možno najít v lékopisných monografiích derivátů celulosy v části zkoušky na čistotu, viskozita (zdánlivá viskozita). Uvedené postupy přípravy vodných disperzí jsou možná komplikovanější, protože se jedná o postupy přípravy vzorků pro zkoušku jakosti suroviny, ale základní princip postupu lze modifikovat na podmínky přípravy v lékárnách.

Závěr

Podle vyhlášky o správné lékařské praxi může lékárník podle svých znalostí a zkušeností provést úpravu lékařského předpisu ve smyslu kvalitativní nebo kvantitativní změny pomocných látek, pokud by léčivý přípravek připravený podle lékařského předpisu nesplňoval požadavky jakosti, bezpečnosti a účinnosti. Je-li možné zlepšit vlastnosti léčivého přípravku použitím vhodných pomocných látek, lékárník může provést úpravu složení léčivého přípravku (9). Využívá se v praxi při magistraliter přípravě této možnosti? Základem úspěšné přípravy vodných disperzí derivátů celulosy je kvalitní surovina dodaná pod správným označením a s potřebnými informacemi, popř. i doporučeným postupem přípravy. Tyto informace lze po dodavateli požadovat, neboť jsou uvedeny v certifikátu o kvalitě suroviny nebo jsou volně dostupné ve firemních materiálech výrobců. Autorky věří, že informace uvedené v článku budou využity k úpravě technologických předpisů a pomohou zvýšit úroveň magistraliter přípravy v lékárnách.

Poděkování patří

doc. RNDr. Milanu Dittrichovi, CSc.,
za poskytnuté konzultace a cenné rady.

Literatura

1. Český lékopis 2009 – Doplněk 2014. Praha: GRADA Publishing 2014: 1000 s.
2. Moynihan HA, Crean AM. The Physicochemical Basis of Pharmaceuticals. Oxford: University Press 2009: 296 s.
3. Kletch CM. Gels and Jellies. In: Swabrick L, Boylan J. C. eds. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology vol. II. New York: Marcel Dekker 2002: 1327–1344.
4. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth edition. Washington: RPS Publishing 2009: 888 s.
5. Dow Chemical Company. Methocel Cellulose Ethers Technical Handbook. USA 2002: 32 s. Dostupné na <http://www.dow.com/dowwolff/en/pdf/192-01062.pdf> 18. 2. 2015.
6. Klucel® PharmHydroxypropylcellulose Product Data. Aqualon USA 2008: 3 s. Dostupné na [http://www.signetchem.com/downloads/datasheets/Ashland-Aqualon/PDS-Klucel-Pharm\(HPC\)-specifications.pdf](http://www.signetchem.com/downloads/datasheets/Ashland-Aqualon/PDS-Klucel-Pharm(HPC)-specifications.pdf) 7. 5. 2015.
7. SE Tylose GmbH & Co. KG Tylose for Personal Care. Germany 2014. 8 s. Dostupné na <http://www.setylose.de/en/products/index.vist> 18. 2. 2015.
8. Sklenář Z, Hašek J. Nové léčivé látky v magistraliter receptuře I – Nystatin. Prakt. lékař. 2010; 6(1): 30–35.
9. Vyhláška Ministerstva zdravotnictví ČR a Ministerstva zemědělství ČR č. 84/2008 Sb., o správné lékařské praxi a podmínkách zacházení s léčiv. Dostupné na <https://portal.gov.cz/app/zakony/zakonPar.jsp?page=0&idBiblio=66840&nr=84~2F2008&rpp=15#local-content> 11. 5. 2015.

Článek přijat redakcí: 19. 2. 2015
Článek přijat k publikaci: 8. 5. 2015

PharmDr. Eva Šnejdrová, Ph.D.

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové Katedra farmaceutické technologie, Heyrovského 1 203, 500 05 Hradec Králové
snejdrova@faf.cuni.cz
