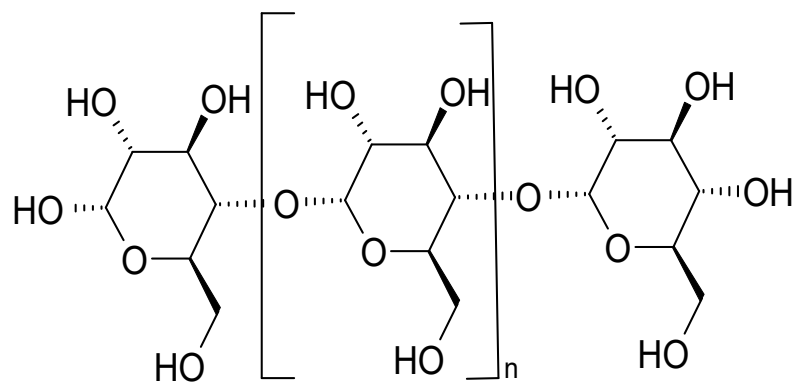


Polysacharidy

Látky podporující rozpustnost tablet

škrob

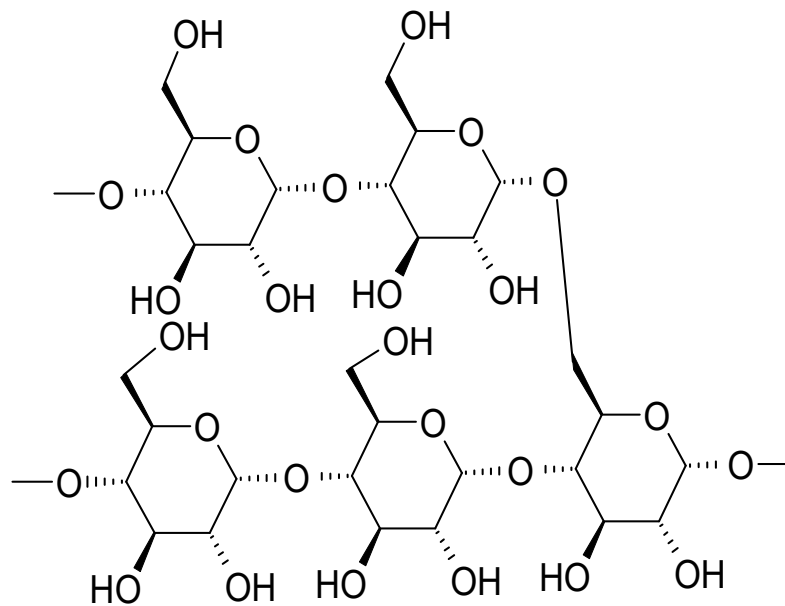
- směs amylosy a amylopektinu [9005-25-8]
- PhEur a ČL 2017: *Maydis amyllum*, *Oryzae amyllum*, *Solani amyllum*, *Tritici amyllum*
- USPNF: Corn starch, Potato starch, Tapioca starch, Wheat starch



amylosa

$300 < n < 1000$

(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopyranan



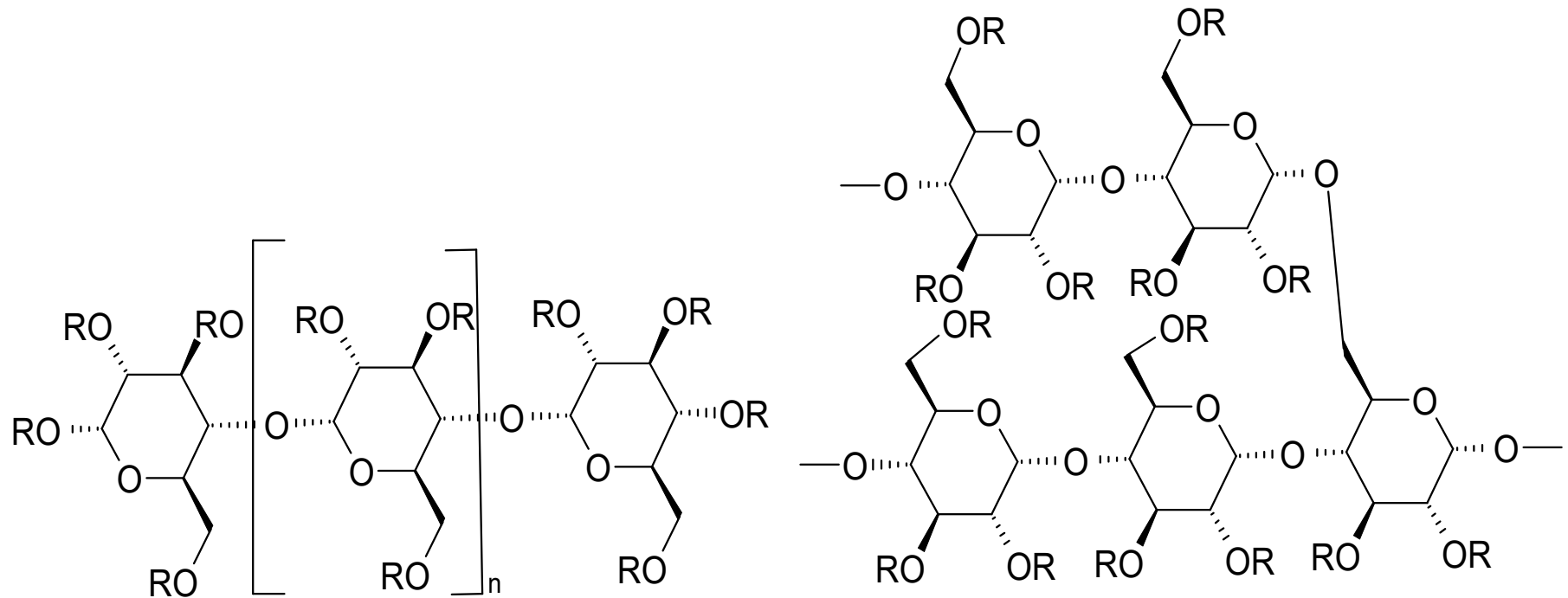
fragment amylopektinu

- zřed'ovadlo triturací, pojivo tabletového granulátu, rozvolňovadlo tablet

Polysacharidy

Látky podporující rozpadavost tablet a stabilizátory agregátových vlastností
hrubě disperzních soustav

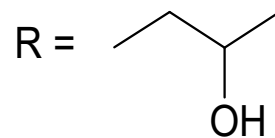
hydroxypropylškrob [113894-92-1, 9049-76-7], E1440



hydroxypropylamylosa

$300 < n < 1000$

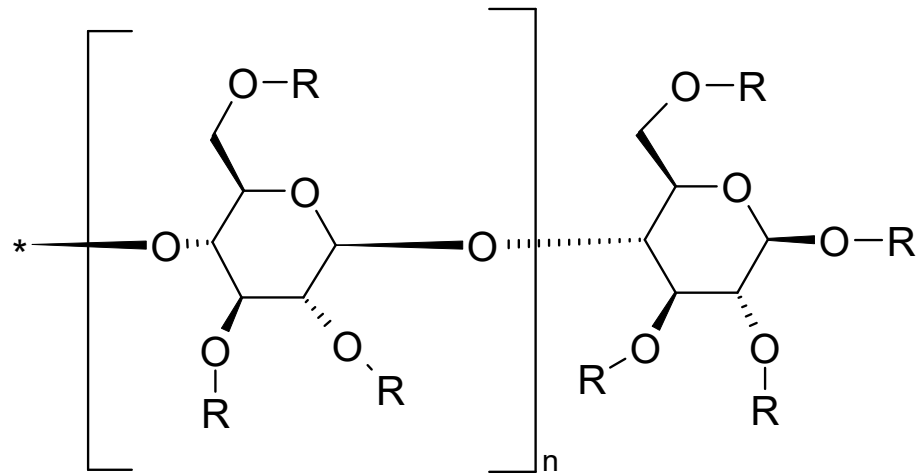
fragment hydroxypropylamylopektinu



nebo -H

- látka stabilizující suspenze a emulze zvýšením viskozity, pojivo tobolek, rozvolňovadlo

Konst. PL a stabilizátory agregátových vlastností hrubě disperzních soustav Celulosa a její ethery



R = H **celulosa** = (1→4)-β-D-glukopyranan mikrokrystalická - $n \approx 220$ – pojivo a rozvolňovadlo tbl. (Avicel[®]); amorfní $n \approx 500$

R = CH₃ (27 – 32 %) **nebo H methylcelulosa** $50 \leq n \leq 1000$, látka zvyšující viskozitu – stabilizátor emulzí a suspenzí, pojivo a rozvolňovadlo tbl. (Methocel[®], E461)

R = CH₂CH₃ **ethylcelulosa** látka pro hydrofobní potahování tbl., pojivo a plnivo tbl., l. zvyšující viskozitu (Aquacoat[®], E462)

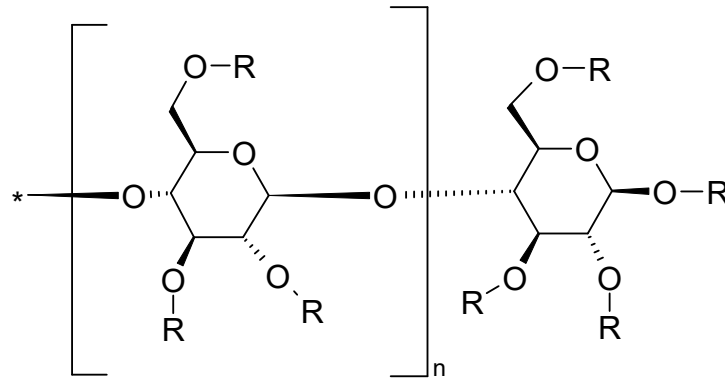
R = (CH₂CH₂O)_m H nebo H **hydroxyethylcelulosa** látka pro potahování tbl., pojivo tbl., l. zvyšující viskozitu (Cellosize HEC[®], Tylose PHA[®])

R = (CH₂CH₂O)_m H nebo CH₃ nebo H **hydroxyethylmethylcelulosa** látka pro potahování tbl., pojivo tbl., l. zvyšující viskozitu, stabilizátor suspenzí (Tylopur MH[®], Tylose MB[®])

R = (CH₂CH(CH₃)O)_m H nebo H **hydroxypropylcelulosa** látka pro potahování tbl., pojivo tbl., l. zvyšující viskozitu, stabilizátor suspenzí (Klucel[®], Nisso HPC[®])

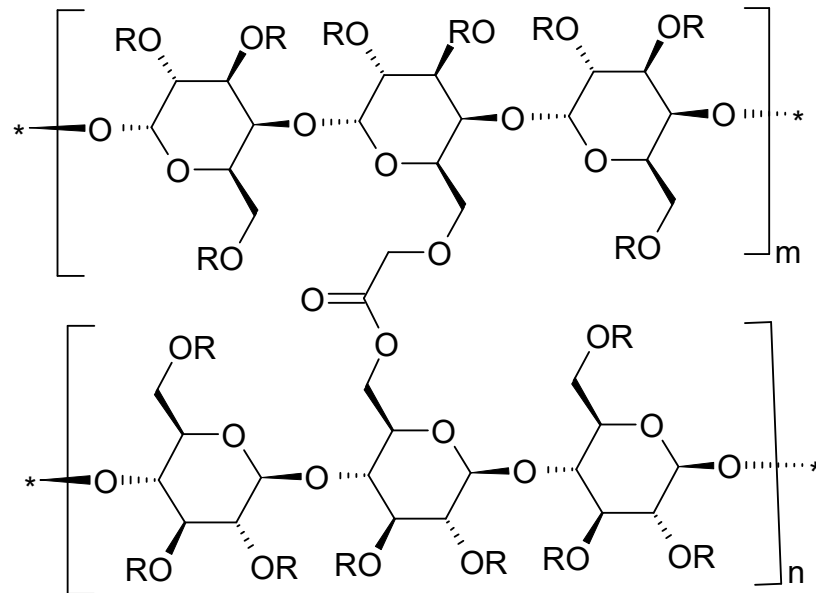
R = (CH₂CH(CH₃)O)_m H nebo CH₃ nebo H hypromelosa = hydroxypropylmethylcelulosa – potahovací a filmotvorná látka, polymer řídící rychlost uvolňování, l. zvyšující viskozitu, stab. suspenzí (Benecel MHPC[®], E464)

Ethery celulosy - pokračování



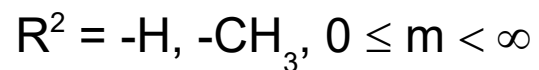
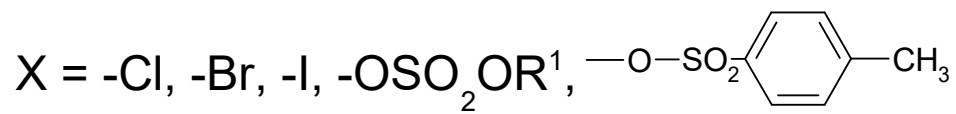
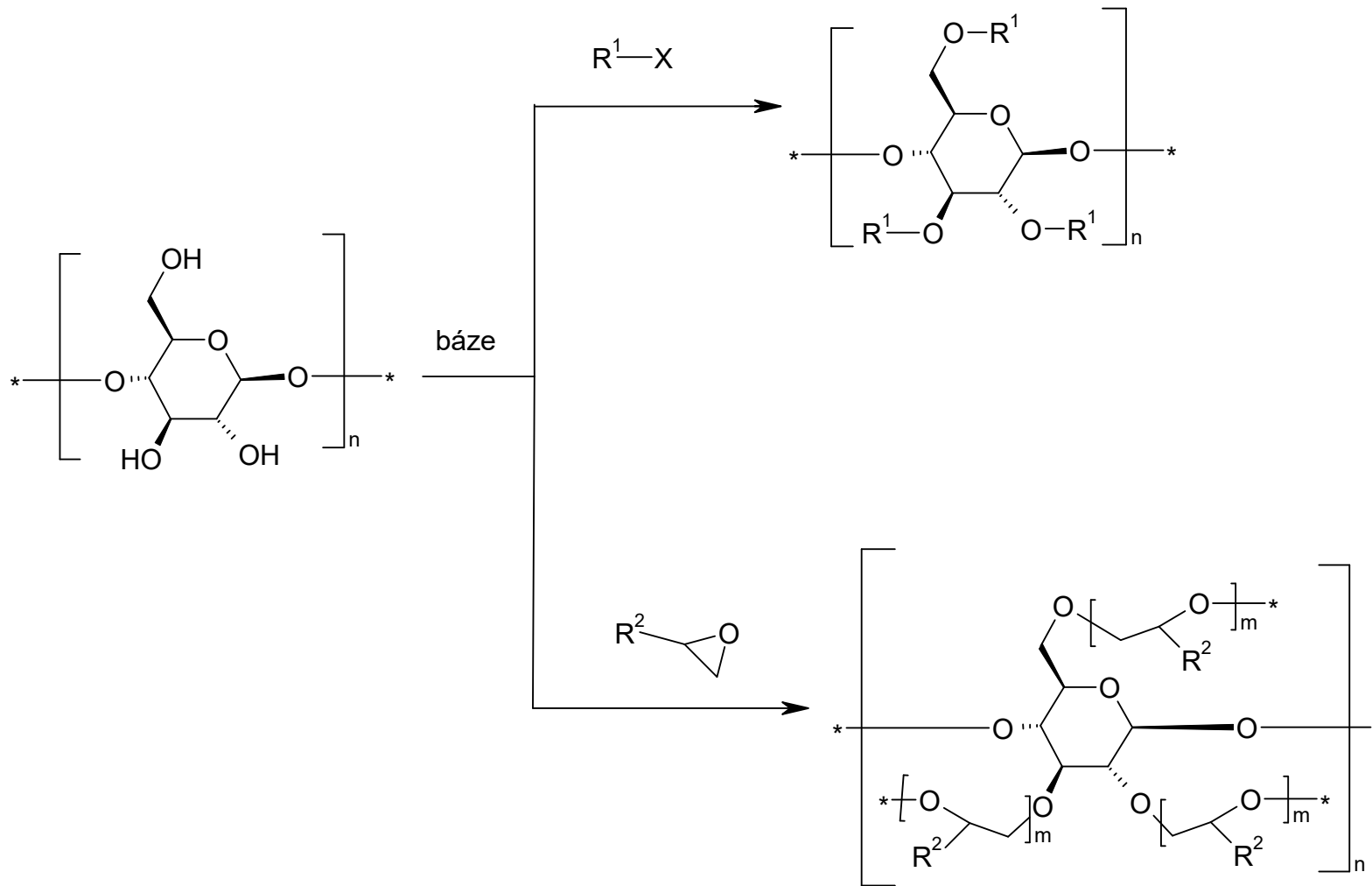
karboxymethylcelulosa $R = -CH_2COOH$ nebo $-H$, nejčastěji jako Na^+ nebo Ca^{2+} sůl:

Carmellosum natricum a calcicum PhEur a ČL 2017 - pojivo a rozvolňovadlo tbl. a cps., l. zvyšující viskozitu, stabilizátor suspenzí, látka k potahování (E466, Tylose CB[®] - Na^+ sůl, Nymcel ZSC[®] - Ca^{2+} sůl)

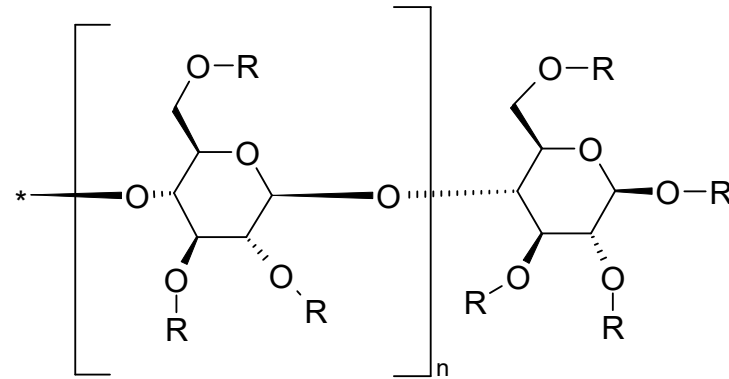


kroskarmelosa – zesíťení karboxymethylovými fragmenty vázanými esterovou a etherovou vazbou

Příprava etherů sacharidů



Estery celulosy



R = -NO₂ nebo -H **nitrát celulosy** 4% roztok v Et₂O = *Collodium*; filmotvorná a gelotvorná PL (*Sol. Novikov*)

R = -OCCH₃ nebo -H **acetát celulosy** = *Cellulosi acetas PhEur* a ČL 2005 PL pro potahování tbl. a prodloužení uvolňování LČ z nich, zředňovadlo pro tbl. a cps.

R = -OCCH₃ nebo  **nebo -H** **celacefát** = acetát-hydrogenftalát celulosy,

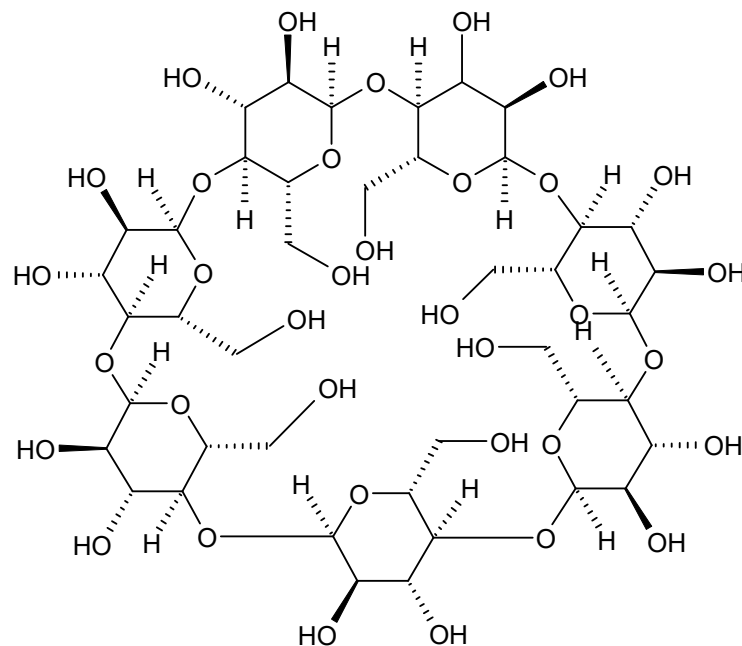
Cellacefatum ČL 2017: 30,0 – 36,0 % hydrogenftalátových skupin, 21,5 – 26 % acetátových skupin filmotvorná PL k potahování tbl., matricové pojivo

R = -OCCH₃ nebo -OC(CH₂)₂CH₃ nebo -H **celaburát** = acetát-butyrát celulosy,

Cellaburatum ČL 2017: 2,0 – 30,0 % acetylů, 16,0 – 53,0 % butyrylů

Cyklické oligosacharidy Cyklodextriny a jejich deriváty

- cyklické oligomery glukosy o 5 – 8 jednotkách: cyklo- α -(1 \rightarrow 4)-D-oligoglukopyranosidy



betadex

alfadex = α -cyklodextrin = cyklo- α -(1 \rightarrow 4)-D-hexaglucopyranosid

- parenterální LP, komplexuje jen molekuly o nízké M_r

betadex = β -cyklodextrin = cyklo- α -(1 \rightarrow 4)-D-heptaglucopyranosid

- Betadexum* ČL 2017 (jediný lékopisný); solubilizátor – komplexační látka, maskování nepříjemné chuti, snížení lokální dráždivosti (mukosa, oko), urychlovač průniku LČ přes mukosu aj.

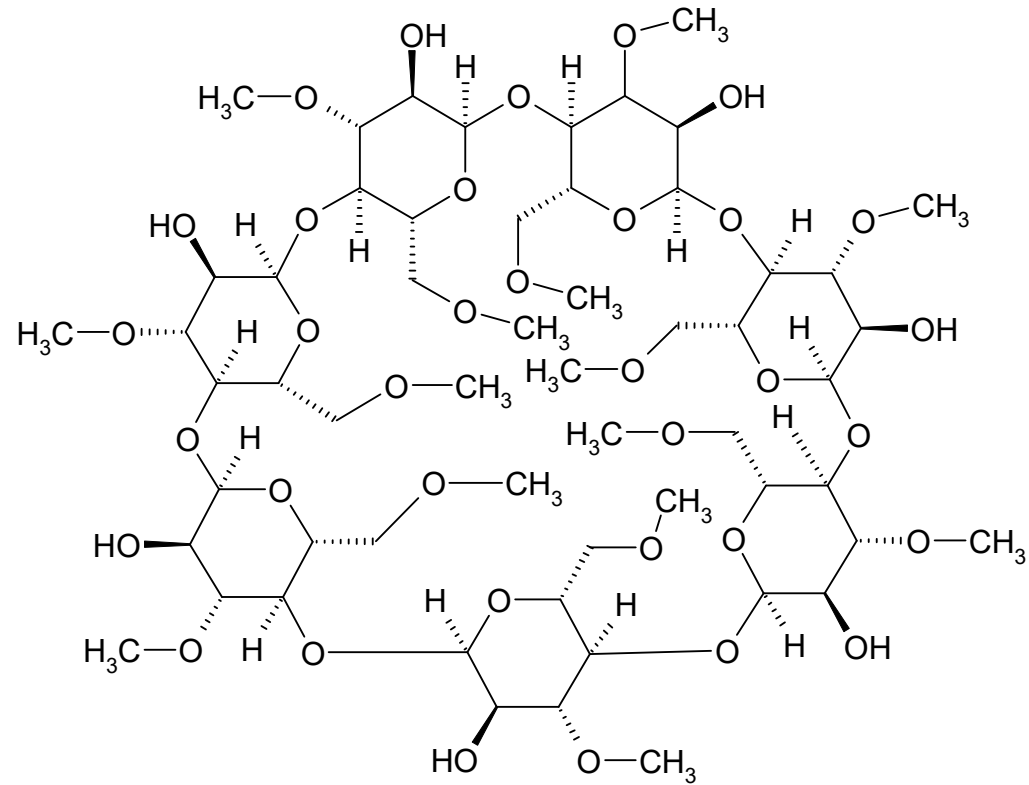
- nefrotoxický – nepoužitelný pro parenterální přípravky

gamadex = γ -cyklodextrin = cyklo- α -(1 \rightarrow 4)-D-oktaglucopyranosid

Ethery β -cyklodextrinu

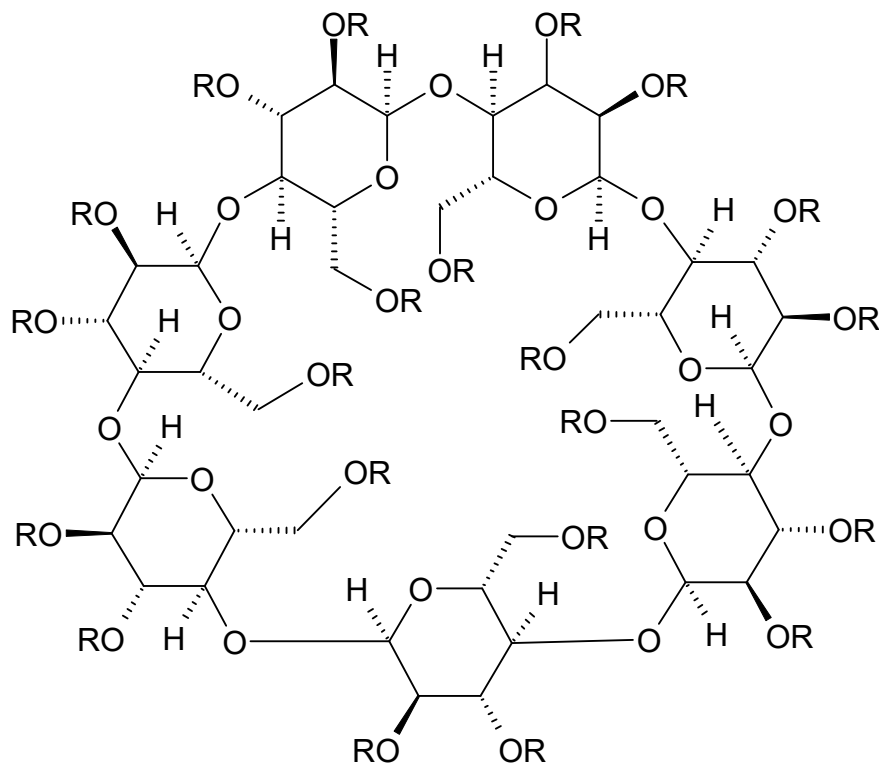
Dimethyl- β -cyklodextrin

•selektivně methylován v polohách 2 a 6



•použití podobné jako betadex

Ethery β -cyklodextrinu



$R = -(CH_2CH_2O)_n H$ **2-hydroxyethyl- β -cyklodextrin**

• $R = -(CH_2CH(CH_3)O)_n H$ **2-hydroxypropyl- β -cyklodextrin**

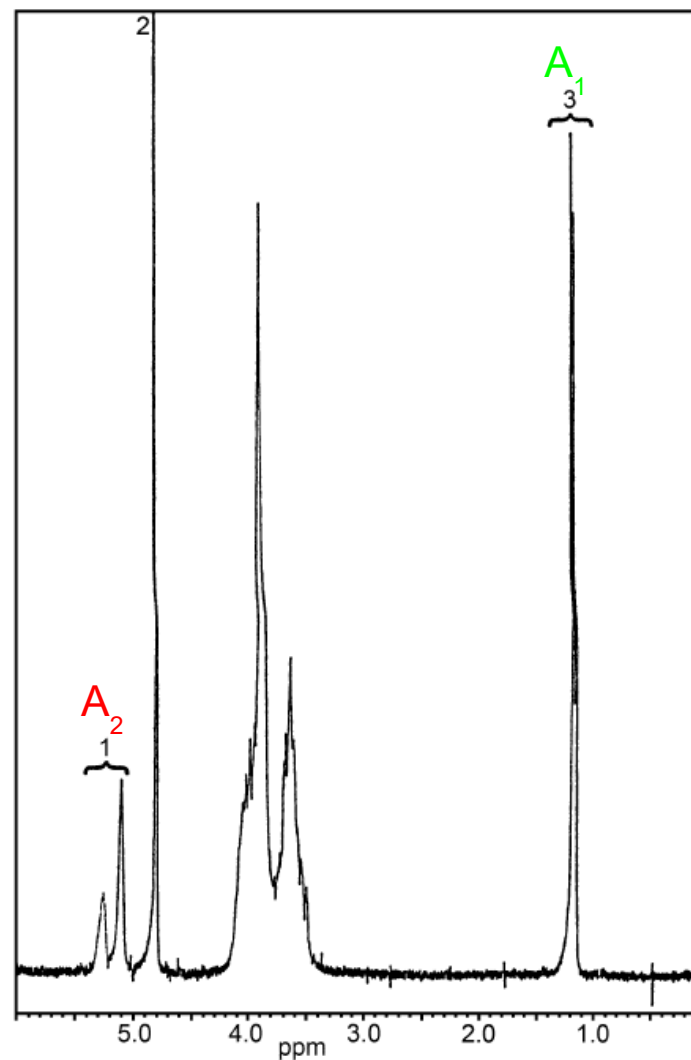
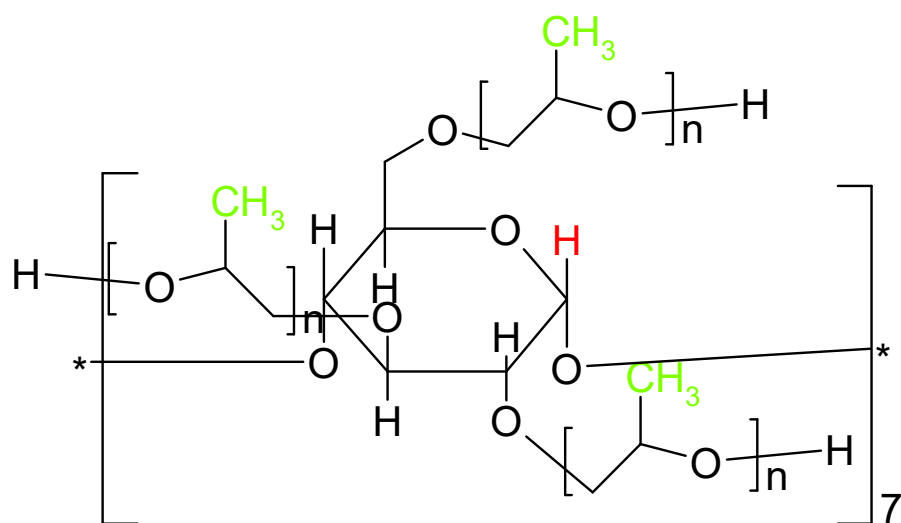
• vhodnější pro parent. aplikace než betadex: není nefrotoxický

• *Hydroxypropylbetadexum* ČL 2017: molární substituce MS;

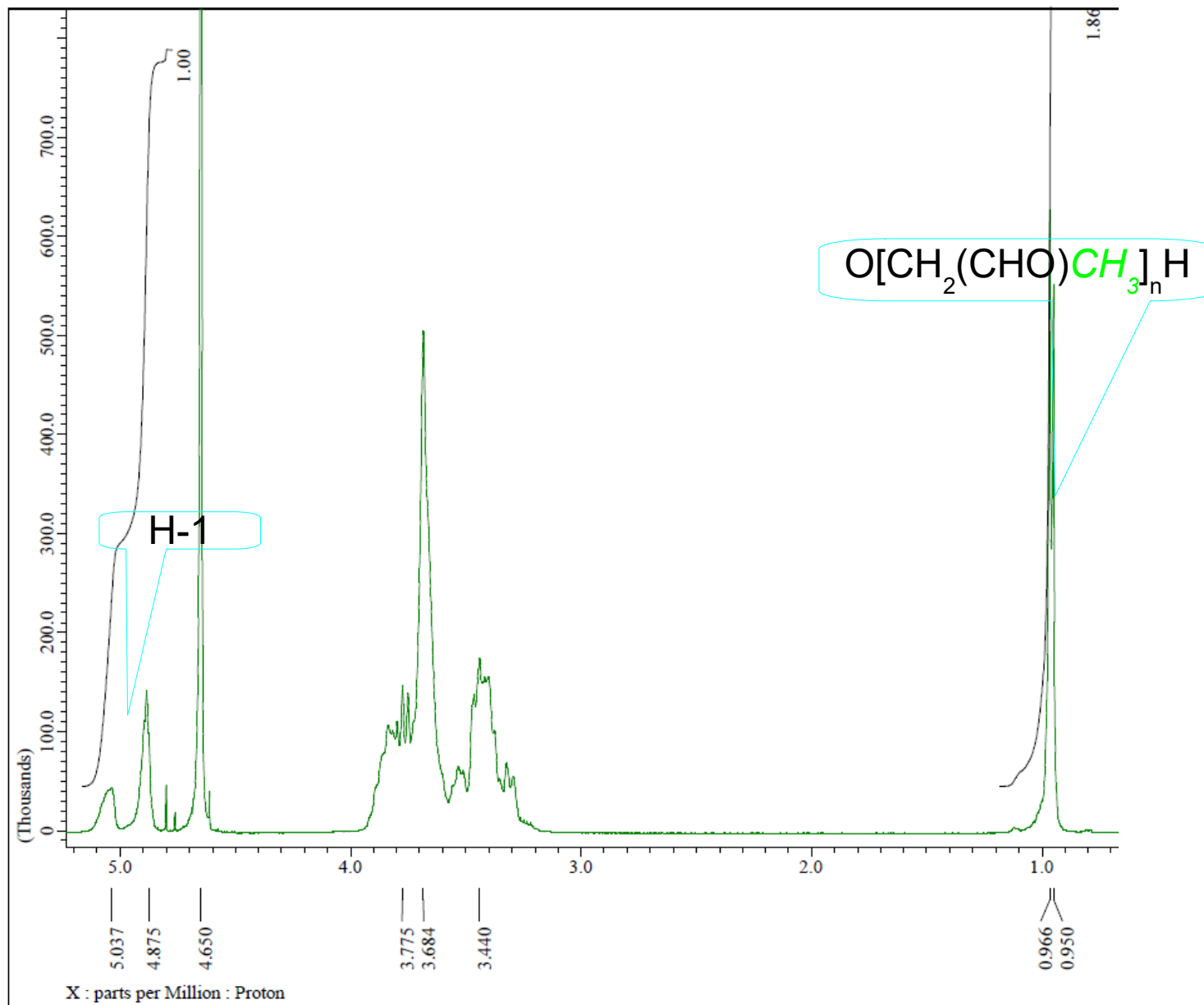
0,40 \leq MS \leq 1,50 je počet 2-hydroxypropylových jednotek na 1 (anhydro)glukosovou jednotku, stanovuje se 1H -NMR

Molární substituce hydroxypropylbetadexu dle ČL 2017

$$MS = \frac{A_1}{3A_2}$$

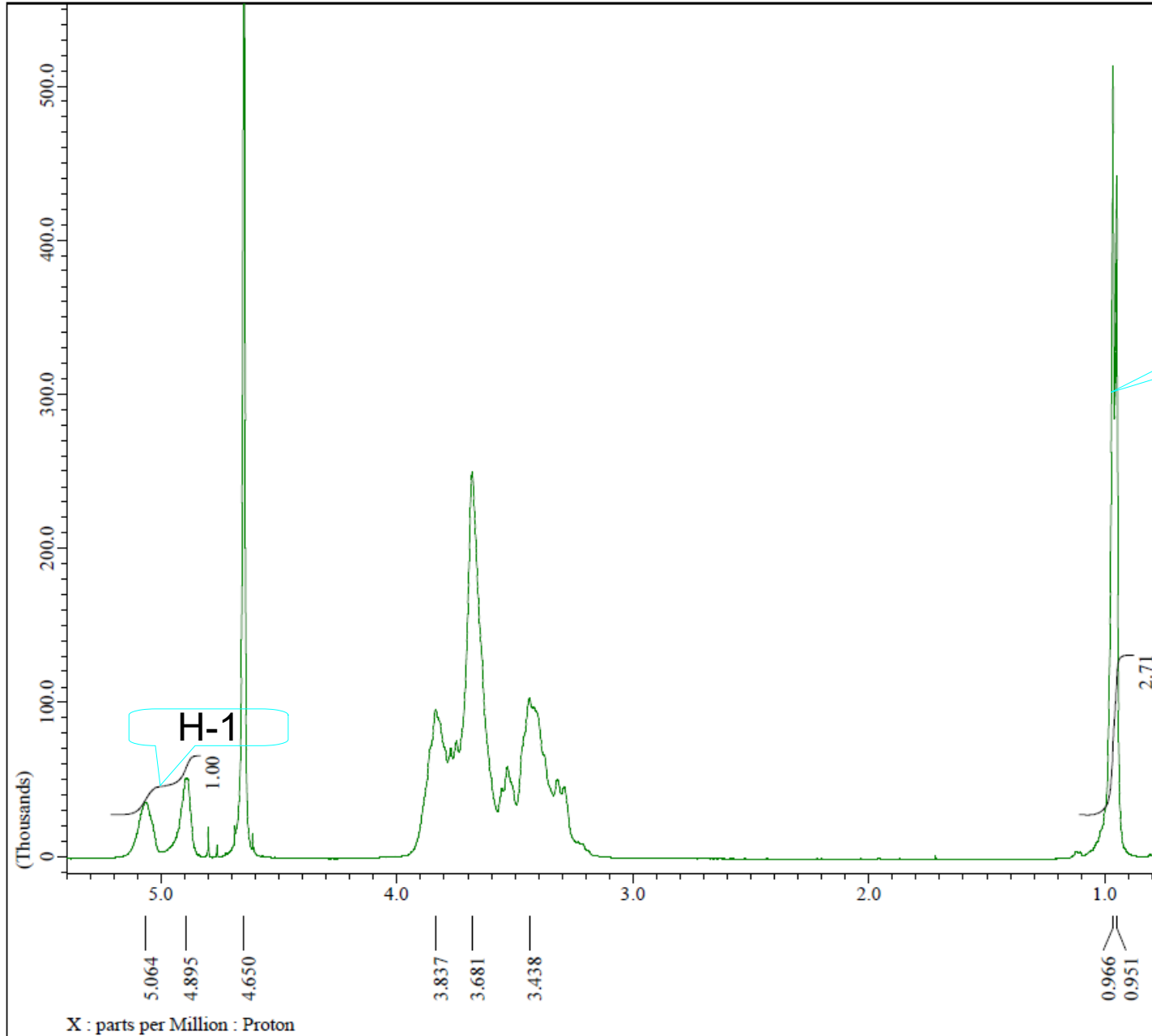


Praktický příklad molární substituce hydroxypropylbetadexu
Kleptose HPB, č.š. E0266, EZC400R 400 MHz, D₂O



MS = 1,83/3 = 0,62 vyhovuje lékopisu

Praktický příklad molární substituce hydroxypropylbetadexu
Kleptose HP, č.š. E0010, EZC400R 400 MHz, D₂O



Substitované oligo- a polymery glukosy typu etherů v ČL 2017 a EP 8.5 a charakteristika jejich molární substituce

Látka	Vyjádření molární substituce
Hydroxypropylbetadex	z poměru ploch signálů v $^1\text{H-NMR}$ spektru
Karmelosa (karboxymethylcelulosa)	-
Sodná sůl karmelosy	pomocí obsahu Na: 6,5 – 10,8 %
Vápenatá sůl karmelosy	-
Sodná sůl nízkosubstituované karmelosy	pomocí obsahu Na: 2,0 – 4,0 %
Methylcelulosa	obsah methoxyskupin 26,0 – 33,0 % - stanovení jako CH_3I pomocí GC
Ethylcelulosa	Obsah ethoxyskupin 44.0 – 51.0 % - stanovení jako $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$ pomocí GC
Hyprolosa (hydroxypropylcelulosa)	-
Hypromelosa (hydroxypropylmethylcelulosa)	obsah methoxy- a 2-hydroxypropoxyskupin definován pro jednotlivé typy substituce, stanovení jako CH_3I a $\text{ICH}_2\text{CH}(\text{I})\text{CH}_3$ pomocí GC
Karboxymethylškrob A, B, C	pomocí obsahu Na: A 2,8 – 4,2 %; B 2,0 – 3,4 %; C 2,8 – 5,0 %
Hydroxypropylškrob	0,7 – 5,0 % hydroxypropylových skupin; částečná hydrolýza $\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$ přímo v NMR kyvetě, změření $^1\text{H-NMR}$, srovnání ploch dubletu methylu 2-hydroxypropylové skupiny a interního standardu 3-trimethylsilylpropan-1-sulfonové kys.

Substitované polymery glukosy typu esterů v ČL 2017 a EP 8.5 a charakteristika jejich molární substituce

Látka	Vyjádření molární substituce
Acetát celulosy	Obsah acetylových skupin 29,0 - 44,8%: odhydrolyzování CH_3CO skupin NaOH, titrace nezreagovaného NaOH H_2SO_4
Celaburát (acetát-butyrát celulosy)	2,0 – 30,0 % acetylových skupin a 16,0 – 53,0 % butyrylových skupin; stanovení kys. octové a máselné HPLC po hydrolýze
Celacefát (acetát-ftalát celulosy)	30,0 – 36,0 % ftaloylových skupin a 21,5 – 26,0 % acetátových skupin; stanovení hydrogenftalátových skupin přímou titrací NaOH, acetátových skupin: odhydrolyzování CH_3CO skupin NaOH, titrace nezreagovaného NaOH H_2SO_4