

Celuloza mikrokrystaliczna i jej granulometryczno-morfologiczne modyfikacje, jako efektywne substancje pomocnicze w technologii tabletkowania środków leczniczych o ustalonej strukturze krystalograficznej, a także suchych mianowanych ekstraktów roślinnych

Marian Mikołaj Zgoda, Michał Jakub Nachajski, Michał Krzysztof Kołodziejczyk

Zakład Technologii Postaci Leku, Katedra Farmacji Stosowanej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Podano technologię otrzymywania celulozy sproszkowanej (Arbocel) i mikrokrystalicznej (Vivapur), a także ich aplikację w recepturze mas tabletkowych do bezpośredniej komprymacji.

Omówiono rolę silifikowanej celulozy mikrokrystalicznej typu Prosolv, w procesie bezpośredniego tabletkowania suchych mianowanych ekstraktów roślinnych. Analizując chemiczną strukturę błonnika (Vitacel), podano jego właściwości i zastosowanie w procesie wytwarzania suplementów diety, produktów farmaceutycznych i spożywczych.

Słowa kluczowe: mikrokrystaliczna celuloza, sproszkowana celuloza, sylifikowana celuloza, włókno

Microcrystalline Cellulose and their flow – morphological properties modifications as an effective excipients in tablet formulation technology containing lattice established API and also dry plant extract

Summary

The production technology of powder cellulose (Arbocel) and microcrystalline cellulose (Vivapur) and their application in the composition of direct compression tablet mass was provided.

The function of silicified microcrystalline cellulose type Prosolv in the direct compression process of dry plant extract was discussed. An analysis of the chemical structure of cellulose fiber (Vitacel) enabled determining its properties and applications in the manufacture of diet supplement, pharmaceutical and food products.

Key words: microcrystalline cellulose, powdered cellulose, silicified cellulose, fiber

WSTĘP

Celuloza (błonnik) jest naturalnym polimerem (biopolimer), polisacharydem zbudowanym z cząsteczek D-glukozy, połączonych wiązaniem β -1,4-glikozydowym. Konfiguracja β pozwala celulozie na tworzenie bardzo długich prostych łańcuchów.

W fibrylach celulozy wiązania wodorowe tworzone są również pomiędzy poszczególnymi łańcuchami (rycina 1). Tak więc wiązanie β -glikozydowe uzupełnione wiązaniami wodorowymi, sprzyja tworzeniu się sztywnych, równoległych, liniowych (nitkowatych) struktur biopolimeru o wzorze ogólnym $(C_6H_{10}O_5)_n$ dla $n = 3000-5000$ $M_w \sim 570\,000$ g/mol.

W policząsteczce mikrowłókna celulozy występują symetrycznie fragmenty o sprecyzowanej strukturze krystalicznej, a także przemiennie segmenty amorficzne. Te właściwości sprawiły, że mikrokrystaliczna celuloza znalazła powszechne zastosowanie do wytworzenia produktu farmaceutycznego ze środkami leczniczymi o heterogennych preferencjach krystalograficznych (powstawanie struktur amorficznych podczas procesu technologicznego), a przede wszystkim ze względów

ekonomicznych służy do komprymacji metodą bezpośredniego tabletkowania preparatów generycznych [1].

Współcześnie ze względu na właściwości morfologiczne i profil dostępności farmaceutycznej w warunkach *in vitro*, układ substancji pomocniczych: mikrokryształiczna celuloza/laktoza (~niezależnie od typu), stanowi aplikacyjną alternatywę w technologii stałej doustnej postaci produktu farmaceutycznego (tabletki, tabletki powlekane, kapsułki, peletki i mikropeletki), w stosunku do granulatu prostego [2-7].

Zaproponowany przez Amidona [8] biofarmaceutyczny system klasyfikacji środków leczniczych (BCS-Biopharmaceutical Classification System), którego fundament stanowi relacja między rozpuszczalnością rzeczywistą a dostępnością biologiczną środka leczniczego w odniesieniu do dawki maksymalnej, sprzyja wykorzystaniu mikrokryształicznej celulozy jako nośnika dla niejonowych surfaktantów, które w warunkach *in vitro* i *in vivo*, za sprawą solubilizacji micelarnej zwiększają rozpuszczalność struktur lipofilowych o $HLB_{Gryfin} < 10$ [9].

Niezwykle oryginalnym rozwiązaniem technologicznym jest silifikowana celuloza mikrokryształiczna, która jest mieszaniną 98% celulozy mikrokryształicznej i 2% krzemionki koloidalnej (SiO_2). Dzięki temu posiada nanostrukturalną powierzchnię, pięciokrotnie większą w stosunku do materiału wyjściowego i dlatego ten rodzaj substancji pomocniczej umożliwia wytworzenie produktu farmaceutycznego, z udziałem suchych mianowanych ekstraktów roślinnych techniką bezpośredniego tabletkowania [10-11].

Mikrokryształiczna celuloza i jej modyfikacje są substancjami pomocniczymi w technologii postaci leku, otrzymywanymi ze źródeł odnawialnych, a także są wolne od GMO. Mikrokryształiczna celuloza jako naturalny biopolimer, umożliwia nie tylko granulometryczne kształtowanie masy tabletkowej, lecz także wpływa na profil dostępności farmaceutycznej środka leczniczego w warunkach *in vitro* i *in vivo* [12-18].

OTRZYMYWANIE I WYBRANE WŁAŚCIWOŚCI MORFOLOGICZNO-TECHNOLOGICZNE CELULOZY I CELULOZY MIKROKRystalicznej

Do wytworzenia sproszkowanej celulozy i jej mikrokrystalicznych odmian, wykorzystuje się celulozę najwyższej jakości pochodzącą z drzew liściastych, którą oferuje Skandynawia (Finlandia, Szwecja) i USA. Istotne różnice aplikacyjne pomiędzy tymi dwoma rodzajami celulozy, wynikają z odmienności procesów technologicznych, których schemat przedstawiono na rycinie 2.

Istotne różnice związane z technologicznym procesem wytworzenia sproszkowanej celulozy (Vitacel, Arbocel) i celulozy mikrokrystalicznej (Vivapur), decydują o tzw. średnim stopniu polimeryzacji $(C_6H_{10}O_5)_n$: $n \equiv 440 \sim 2250$ dla celulozy sproszkowanej, zaś dla celulozy mikrokrystalicznej $n \leq 350$.

Optycznie znaczących różnic pomiędzy w/w substancjami pomocniczymi nie stwierdzono, ale osoby wyczulone na intensywność bieli stwierdzają, że sproszkowana celuloza wydaje się być nieco bielsza. Podstawowe różnice można stwierdzić przeprowadzając test identyfikacji, podany w National Formulary (N. F. 182); zestawiony w tabeli 1.

Celuloza sproszkowana i celuloza mikrokrystaliczna, odpowiadają jako substancje pomocnicze przepisom i monografiom szczegółowym, zawartym w Pharm. Eur. III, NF18/Pharm USA 23 oraz w J.Ph., które 1. 07. 1996 r. zostały zharmonizowane, co było warunkiem utworzenia wspólnego rynku produktów farmaceutycznych (tzw. „zasada wolnego handlu”).

Właściwości aplikacyjne celulozy sproszkowanej (Vitacel, Arbocel) i celulozy mikrokrystalicznej (Vivapur), ze szczególnym uwzględnieniem przydatności do procesu bezpośredniego tabletkowania higroskopijnych środków leczniczych, zestawiono w tabelach 2 i 3.

ZASTOSOWANIE CELULOZY MIKROKRystalicznej (VIVAPUR) I SPROSZKOWANEJ (VITACEL, ARBOCEL), W TECHNOLOGII STAŁEJ DOUSTNEJ POSTACI PRODUKTU FARMACEUTYCZNEGO

Obie substancje pomocnicze - jeżeli zostaną spełnione warunki granulometrycznej kompatybilności ziarna - mogą być wykorzystane w każdym procesie technologicznym, w tym również w tabletkowaniu bezpośrednim jako środki wiążące, wypełniające i rozsadzające.

Istotna uniwersalność celulozy mikrokrystalicznej i sproszkowanej, a być może i przewaga nad innymi substancjami pomocniczymi np. skrobią i laktozą, które umożliwiają przeprowadzenie procesu tabletkowania wynika z faktu, że;

- celuloza mikrokrystaliczna i sproszkowana charakteryzuje się bardzo wysoką czystością mikrobiologiczną;
- celuloza mikrokrystaliczna i sproszkowana jest chemicznie obojętna (brak interakcji) i dlatego umożliwia pewne i bezpieczne tworzenie receptur ze środkami leczniczymi o zmiennym układzie krystalograficznym (powstawanie struktur amorficznych);
- celuloza mikrokrystaliczna i sproszkowana umożliwia dzięki wysokiej sorpcji wody produkcję tabletek nawet z bardzo higroskopijnymi środkami leczniczymi;
- bardzo wysoka zdolność płynięcia umożliwia wykorzystanie celulozy do tabletkowania bezpośredniego, a także poprzez sorpcję wody wspomaga i przyspiesza ich rozpad (tabletki szybko rozpadające się – fast dissolving tablets).

Współcześnie poprzez wzbogacenie procesu technologicznego o moduł kompaktorowania, celuloza mikrokrystaliczna jest wykorzystywana w procesach ekstruzji i sferonizacji, a także do produkcji peletek i granulometrycznie homogenne ziarna do napełniania kapsułek.

Niektóre typy celulozy są wykorzystywane jako nośniki dla wytworzenia suchych mianowanych ekstraktów roślinnych, przeznaczonych do bezpośredniego tabletkowania.

W tworzeniu receptur nowych generycznych produktów farmaceutycznych należy zwrócić uwagę, aby zawartość stearynianu magnezu w stosunku do celulozy mikrokrystalicznej nie przekroczyła 2%.

Połączenie celulozy mikrokrystalicznej z solą sodową karboksymetylocelulozy (Na CMC), zostało wykorzystane – dzięki potwierdzonym technologicznie bardzo dobrym właściwościom stabilizującym - do wytworzenia emulsji i pediatrycznych zawiesin.

W trakcie przygotowania receptury tabletki zawierającej suchy mianowany ekstrakt roślinny o wysokim współczynniku separacji środków i/lub środka leczniczego, dobór rodzaju mikrokrystalicznej celulozy do procesu komprymacji powinien uwzględnić jego higroskopijność, a także zdolność do utrzymania stabilnej wilgotności masy tabletkowej [19, 20].

Doświadczenia technologiczne potwierdzone praktyką wdrożeniową (generyki) wskazują, że optymalna ilość celulozy sproszkowanej, która umożliwia wyłoczenie stabilnej aplikacyjnie tabletki, nie powinna stanowić więcej niż 20% odważki suchego mianowanego ekstraktu roślinnego, zaś przy zastosowaniu celulozy mikrokrystalicznej, jej udział w masie tabletkowej nie powinien przekroczyć 35% odważki ekstraktu.

SILIFIKOWANA CELULOZA MIKROKRISTALICZNA TYPU PROSOLV SMCC

Rozwinięcie powierzchni sorpcyjnej celulozy mikrokrystalicznej, osiągnięto poprzez nałożenie na jej powierzchnię cząsteczek koloidalnego dwutlenku krzemu. Tym samym otrzymano nową substancję pomocniczą Prosolv SMCC o nanostrukturalnej powierzchni pokrytej koloidalnym tlenkiem krzemu, która fizycznie stanowi 98% celulozy mikrokrystalicznej i 2% krzemionki koloidalnej SiO₂.

Substancje pomocnicze typu Prosolv SMCC charakteryzują się co najmniej pięciokrotnie większą powierzchnią właściwą, a także łatwiej ulegają kompresji tzn., że przy porównywalnej sile nacisku – kN, tabletki zawierające Prosolv przy bezpośrednim tabletkowaniu posiada twardość o 30-50% większą, w stosunku do celulozy mikrokrystalicznej (przy zachowaniu porównywalnej granulometrycznie wielkości ziarna). Właściwości granulometryczne odpowiednich typów Prosolvów, a także ich preferencje do kompresji zestawiono w tabeli 4 i zaprezentowano na rycinie 3.

Propozycje wykorzystania celulozy mikrokrystalicznej i jej formy, modyfikowanej tlenkiem krzemu typu Prosolv do procesu wytwarzania produktu farmaceutycznego - generycznego i zawierającego suchy mianowany ekstrakt z roślin leczniczych zestawiono w tabeli 5 i 6.

Analizując dostępne piśmiennictwo dotyczące wykorzystania celulozy mikrokrystalicznej i sylikowanej typu Prosolv w technologii tabletek i rdzeni do powlekania, ich aplikacyjne zalety można określić następująco [21-27]:

- umożliwia zmniejszenie ilości stosowanych substancji pomocniczych, w formach współcześnie modyfikowanych o połowę;
- zwiększa twardość tabletki przy jednoczesnym zmniejszeniu parametrów morfologicznych (m_1 , h, d);
- zapewnia utrzymanie profilu rozpuszczalności środka leczniczego podczas dezintegracji tabletki i/lub rdzeni do powlekania;
- umożliwia trwałe statystyczne rozmieszczenia środka leczniczego w granulacie i wytłoczonej tabletkce;
- sprzyja zmniejszeniu lub całkowitemu wyeliminowaniu substancji wiążących, powoduje obniżenie kosztów produkcji, a także zwiększa wydajność tłoczenia;
- jest skuteczną substancją pomocniczą umożliwiającą wytworzenie tabletek metodą bezpośredniego tabletkowania;
- wprowadzona do masy tabletkowej ze środkiem leczniczym o tzw. „własnej pamięci krystalograficznej”, całkowicie eliminuje problemy z rozwarstwieniem (wieczkowaniem) tabletek i ich kruchością.

VITACELE JAKO MULTIFUNKCJONALNE WŁÓKNA BŁONNIKOWE

Błonnik pokarmowy to nierozpuszczalna pozostałość, która nie ulega procesowi hydrolizy (trawienia) przez układ enzymów przewodu pokarmowego człowieka.

Naturalnym źródłem błonnika są: warzywa i owoce (np. jabłka, cytrusy, pomidory, buraki, warzywa korzeniowe – cykoria), zboża (pszenica, owies, jęczmień, ryż) oraz drewno liściaste (celuloza sproszkowana i celuloza mikrokrystaliczna).

Współczesna technologia stałych doustnych postaci produktu farmaceutycznego i suplementów diety, korzysta z następujących substancji

błonnikonośnych: celulozy, hemicelulozy, ligniny, pektyny a także gum i śluzów roślinnych.

Chemicznie błonnik analogicznie jak mikrokrystaliczna celuloza jest naturalnym polimerem β -glukozy, a wiązanie β -1,4 glikozydowe uniemożliwia w organizmie człowieka jakąkolwiek biodegradację. Stopień polimeryzacji włókna błonnika $(C_6H_{10}O_5)_n$ w zależności od źródła pochodzenia, mieści się w granicach $n \equiv 200-15000$.

Błonnik analogicznie do mikrokrystalicznej celulozy jest technologicznie otrzymywany poprzez fazę chemicznej depolimeryzacji, a po wysuszeniu obojętnego chemicznie materiału jest mielony, a następnie rozdzielony granulometrycznie. Cechą szczególną błonnika (Vitaceli) jest jego wysoka zdolność do wiązania wody (rycina 4) i upłynnionych trójglicerydów, z którymi dzięki efektowi zagęszczania tworzy układ tiksotropowy. Ponadto jest substancją pomocniczą stabilną mikrobiologicznie, inertną chemicznie, odporną na obróbkę termiczną, a przede wszystkim naturalną pod względem smaku i zapachu.

Strukturę błonnika (Vitacelu) sprzyjającą wiązaniu cząsteczek wody a także absorpcji upłynnionych trójglicerydów zaprezentowano na rycinie 4, zaś właściwości błonnika pszenicznego, jabłkowego i pomarańczowego zestawiono w tabelach 7, 8 i 9.

Błonnik pokarmowy w głównej mierze składa się z celulozy, hemicelulozy (mieszanina polisacharydów stanowiących fundamentalną strukturę ściany komórkowej), pektyn i lignin, a także gum i śluzów roślinnych.

Prozdrowotne funkcje błonnika pokarmowego zestawiono w tabeli 10, odnosząc jego oddziaływanie na organizm człowieka tylko do fundamentalnych składowych tj. celulozy, hemicelulozy i pektyny.

PODSUMOWANIE

Z przeprowadzonego przeglądu piśmiennictwa i udostępnionej dokumentacji przez JRS PHARMA wynika, że współcześnie celuloza sproszkowana i mikrokrystaliczna (Vivapur, Arbocel, Vitacel) niezależnie od charakterystyki aplikacyjnej, staje się fundamentalną substancją pomocniczą do wytwarzania szerokiego asortymentu produktów farmaceutycznych i dietetycznych [28].

Wprowadzenie do procesu technologicznego silifikowanej celulozy mikrokryształicznej typu Prosolv, umożliwiło za sprawą bezpośredniego tabletkowania radykalne skrócenie czasu wytwarzania tabletek a także zmniejszenia ich wymiarów, poprzez eliminację znacznego udziału substancji pomocniczych w recepturowej masie tabletkowej.

Analizując współczesny europejski rynek leku roślinnego należy pokreślić fakt, że bez znaczącego udziału celulozy sproszkowanej i mikrokryształicznej a także ich modyfikacji, byłoby niemożliwe wprowadzenie w formie tabletek do efektywnej farmakoterapii suchych mianowanych ekstraktów roślinnych, jako nośników środka i/lub środków leczniczych.

LITERATURA

- [1] Hwang R. Ch., Gemoules M. K., Ramlose D. S., Thomasson C. E.: A systematic formulation optimization process for a generic pharmaceutical tablet. Pharm. Tech. (1998), Vol. 22, 5, 48-64.
- [2] Mollan M. J., Chang N., Celik M.: The effect of reworking on the postcompaction properties of microcrystalline cellulose formulations. Pharm. Tech. (1995), Vol.19, Nr 10, 58-70.
- [3] Araujo L., Wheatley Th., Stamato H. J., Jarvis G., Dressman J. B.: Release characteristics of Phenylpropanolamine microcrystalline cellulose seeds overcoated with ethylcellulose. Pharm. Tech. (1999), Vol. 23, 9, 60-70.
- [4] Gohel M. C., Jogani P.D.: An investigation of the direct – compression characteristics of coprocessed lactose microcrystalline cellulose using statistical design. Pharm. Tech. (1999), Vol. 23, 11, 54-62.
- [5] Dangel C., Kolter K., Reich H. B., Schepky G.: Aqueous enteric coatings with methacrylic acid copolymer type C on acidic and basic drugs in tablets and pellets. Part I: Acetylsalicylic acid tablets and crystals. Pharm. Tech. (2000), Vol. 24, 3, 64-70.
- [6] Hwang R. Ch., Peck G. R., Besserman D. M., Friedrich Ch. E., Gemoules M. K.: Tablet relaxation and physico-mechanical stability of lactose, microcrystalline cellulose, and dibasic calcium phosphate. Pharm. Tech.- North America. (2001), Vol. 25, 11, 54-81.
- [7] Cunningham Ch. R., Kinsey B. R., Scattergood L.: Formulation of acetylsalicylic

- acid tableting for aqueous enteric film coating. Pharm. Tech.-North America., (2001) (suppl.), 38-43.
- [8] Amidon G. L., et al.: A theoretical basis for a Biopharmaceutical Drug Classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm. Res. (1995), Vol. 12, 413-420.
- [9] Devane J.: Oral drug delivery technology: addressing the solubility permeability paradigm. Pharm. Tech. (1998), Vol. 22, 11., 68-80.
- [10] Sherwood B. E., Becker J. W.: A new class of high- functionality excipients: Silicified microcrystalline cellulose., Pharm. Tech. (1998), Vol. 22, 10., 79-88.
- [11] Dobetti L.: Fast-melting tablets: developments and technologies. Pharm. Tech.-North America. (2001) (suppl.), 44-50.
- [12] Chowhan Z. T.: Segregation of particulate solids. Part I. Pharm. Tech. (1995), Vol. 19, 5, 56-70.
- [13] Chowhan Z. T.: The long difficult, and frustrating process of harmonization of excipient standards. Pharm. Tech., 1997., Vol. 21, 3, 76-88.
- [14] Voort Maarschalk K., Bolhuis G. H.: Improving properties of materials for direct compaction. Pharm. Tech. (1999), Vol. 23, 5, 34-46.
- [15] Brittain H.G.: Particle – size distribution. Part I. Representations of particle shape, size, and distribution. Pharm. Tech.- North America., 2001, Vol. 25 12., 38-45.
- [16] Moore J. W., Flanner H. H.: Mathematical comparison of dissolution profiles. Pharm. Tech. (1996), Vol 20, 6, 64-74
- [17] Saranadasa H.: Defining similarity of dissolution profiles through hotelling's T^2 statistic. Pharm. Tech.- North America. (2001), Vol. 25, 2, 46-54.
- [18] Łunio R., Sawicki W.: Tabletki - metody i mechanizm wytworzenia. Część I. Farm. Pol. (2008), Tom 64, 6, 265-275.
- [19] Soares L. A. L., Ortega G. G., Petrovick P. R., Schmidt P. Ch.: Dry Granulation and Compression of Spray- Dried Plant Extracts. AAPS Pharm. Sci. Tech., 2000, 6, 3, Article 45.
- [20] Soares L. A. L., Ortega G. G., Petrovick P. R., Schmidt P. Ch.: Optimization of tablets containing a high dose of spray-dried plant extract: a technical note. AAPS Pharm. Sci. Tech. (2005), 6, 3, Article 46.
- [21] Marczyński Zb., Zgoda M. M.: Formulacja i parametry granulometryczne modelowych stałych postaci leków zawierających suchy ekstrakt z wierzbownicy

- drobnokwiatowej (*Epilobium parviflorum*. Schleb.). Farm. Pol. (2005), Tom 61, 6, 261.
- [22] Dołęga G., Nachajski M. J., Woskowicz M., Zgoda M. M.: Wpływ substancji pomocniczych i sposobu formulacji na szybkość procesu rozpuszczania chlorowodoru drotaweryny w warunkach *in vitro* z referencyjnych i modelowych postaci farmaceutycznych. Farm. Pol. (2004), Tom 60, 10, 465-469.
- [23] Marczyński Zb., Bodek K. H., Zgoda M. M.: Technologia otrzymywania tabletek niepowlekanych zawierających suchy wyciąg z kwiatu bzu czarnego. Farm. Pol. (2006), Tom 62, 11, 509-516.
- [24] Nachajski M. J., Zgoda M. M., Matuszak A.: Zastosowanie wybranych substancji wypełniających w roli nośników niejonowych surfaktantów typu Rofam. Farm. Pol. (2006), Tom 62, 9, 405-410.
- [25] Marczyński Zb., Zgoda M. M.: The effect of auxiliary substances on pharmaceutical availability of medicinal substances contained in dry extract from-flowered willow herb (*Epilobium parviflorum* Schreb.). Herba Pol. (2005), Vol. 51, 1/2, 29-35.
- [26] Marczyński Zb., Zgoda M. M., Jambor J.: Application of silicified microcrystalline cellulose (Prosolv) as a polymer carrier of *Epilobium parviflorum* Schleb., extract in oral solid drug form. Polim. Med. (2007), T. 37, 2, 21-32.
- [27] Dołęga G., Zgoda M. M.: Wpływ wybranych klas substancji pomocniczych i metod tabletkowania na rozpuszczalność i dostępność farmaceutyczną chlorowodoru drotaweryny z modelowych produktów farmaceutycznych w warunkach *in vitro*. Farm. Pol. (2008), Tom 64, 5, 238-243
- [28] Piotrkowska E., Dolata W., Baranowska H. M., Rezler R., Szczepaniak B.: Wpływ cząsteczkowej wymiany tłuszczu błonnikiem pokarmowym na teksturę i cechy sensoryczne wędlin drobno rozdrobnionych. Inżynieria Rolnicza, (2005), 11, 71, 383-392.

Autorzy publikacji dziękują Panu mgr farm. Michałowi Frąckiewiczowi i Dyrektorowi JRS Rettenmajer Polska, za udostępnienie materiałów dotyczących charakterystyk wytwarzanych substancji pomocniczych.

Adres autorów

Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Katedra Farmacji Stosowanej
Zakład Technologii Postaci leku
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź
tel. (042) 677 92 41, w. 241
e-mail: mmzgoda@pharm.am.lodz.pl

TABELA 1. Zestawienie właściwości fizykochemicznych celulozy sproszkowanej i celulozy mikrokrystalicznej.

TABLE 1. Comparison of Physicochemical properties powdered cellulose and microcrystalline cellulose

Parametry Farmakopealne	Celuloza sproszkowana	Celuloza mikrokrystaliczna
1.Charakterystyka morfologiczna i analeptyczna	Biały granulat lub proszek o obojętnym smaku i zapachu	Biały proszek o obojętnym smaku i zapachu
2. Test identyfikacyjny*	Sproszkowana celuloza osadza się, oddziela się od warstwy cieczy	Mikrokrystaliczna celuloza pozostaje zawiesiną nie oddziela się klarowna warstwa cieczy
3. pH (a_{H^+})	5,0 ~ 7,5	5,0 ~ 7,5
4. Zawartość metali ciężkich	max 10 ppm	max 10 ppm
5. Pozostałości po wyważeniu	max 0,3%	max 0,1%
6. Zawartość części składowych rozpuszczalnych w wodzie	max 1,5%	max 0,24%
7. Granulometryczna wielkość ziarna	30-300 μm ~ zależnie od typu	10-200 μm ~ zależnie od typu
8. Biel oceniona leukometrem	~ około 90%	85-88% ~ zależnie od typu
* Wodną zawiesinę poddaje się działaniu wysokiej siły ścinającej		

TABELA 2. Wybrane właściwości granulometryczne i aplikacyjne typów celulozy sproszkowanej o średnim

stopniu polimeryzacji $n \equiv 440 \sim 2250$

TABLE 2. Selected powder and functional properties of different type powdered cellulose (average polymeric grade $n=440$)

Typ celulozy sproszkowanej*	Granulometryczna wielkość włókna	Zawartość wilgoci - %	Ciężar nasypowy g/cm^3	Kąt zasypowy $\sim \alpha$	Preferencje technologiczne
1. Vitacel M80 Arbocel M80	80 μm 60 μm	max 6%	0,22 0,22	$< 62^\circ$	Dla wszystkich procesów tabletkowania stosować w m
2. Vitacel F 120	120 μm	max 6%	0,20	-	Przede wszystkim do procesu ws doskonałe wła
3. Vitacel P 290 Arbocel P 290	50 μm 70 μm	max 6%	0,30 0,30	$< 49^\circ$	Właściwości aplikacyjne jak c Aplikacyjnie przeznaczona dla v szczególnie do gra
4. Vitacel A 300 Arbocel A 300	300 μm 200 μm	max 6%	0,35 0,35	$< 36^\circ$	Doskonały współczynnik płynięcia często stosowana w bez
* producent JRS PHARMA					

TABELA 3. Wybrane właściwości granulometryczne i aplikacyjne typów celulozy mikrokrystalicznej

o średnim stopniu polimeryzacji $n = 350$

TABLE 3. Selected powder and functional properties of microcrystalline cellulose

(average polymeric grade $n=350$)

Typ celulozy mikrokrystalicznej	Średnie wielkości włókien	Zawartość wilgoci - max	Ciężar nasypowy g/cm^3	Kąt zasypu $\sim \alpha$	Preferencje technologiczne – zakres aplikacyjny
1. Vivapur 105	25 μm	5%	$\sim 0,23$	-	Nośnik stosowany do środków leczniczych nie dających się wykrystalizować oraz przy ekstraktach roślinnych. Pochłania substancje oleiste, stosowany przy produkcji czopków.
2. Vivapur 101	50 μm	5%	$\sim 0,30$	$<45^\circ$	Nadaje się do wszystkich procesów tabletkowania, szczególnie do granulowania na mokro i sferonizacji
3. Vivapur103	50 μm	5%	$\sim 0,30$	-	Stosowany do tabletkowania higroskopijnych środków leczniczych. Ochrona przed wilgocią środka leczniczego
4. Vivapur 301	50 μm	5%	$\sim 0,40$	-	Stosowany dzięki większemu ciężarowi nasypowemu i lepszej płynności do produkcji małych tabletek.
5. Vivapur 102	100 μm	5%	$\sim 0,33$	$<42^\circ$	Stosowany do bezpośredniego tabletkowania i

					wypełniania kapsulek.
6. Vivapur112	100 μm	5%	$\sim 0,33$	-	Opracowany do zastosowań, gdzie koniecznym jest uniknięcie nadmiaru wilgoci
7. Vivapur 302	100 μm	5%	$\sim 0,40$	-	Opracowany dzięki większemu ciężarowi nasypowemu i lepszej płynności do produkcji małych tabletek z ekstraktami roślinnymi
8. Vivapur 12	$\sim 160 \mu\text{m}$	5%	$\sim 0,39$	$<36^\circ$	Bardzo dobry środek wiążący i regulujący płynność masy tabletkowej. Stosowany do bezpośredniego tabletkowania.
9. Vivapur 200	$\sim 180 \mu\text{m}$	5%	$\sim 0,38$	$<36^\circ$	Najlepsza płynność, doskonały środek regulujący zsypywalność w procesie bezpośredniego tabletkowania
10. Vivapur MGG591	40 μm	6%	$\sim 0,50$	-	Celuloza mikrokryształiczna z Na CMC stosowana w zawiesinach i emulsjach jako stabilizator.

TABELA 4. Wybrane właściwości granulometryczne i aplikacyjne silifikowanej celulozy mikrokrystalicznej typu PROSOLV

TABLE 4. Selected powder and functional properties of silicified microcrystalline cellulose PROSOLV type

PROSOLV* typ	Wielkość włókna	Gęstość nasypowa ~g/cm ³	Kąt zsyphu - α	Preferencje technologiczne – zakres aplikacyjny
1. Prosolv SMCC50	60µm	0,25-0,37	≤ 45°	Optymalne parametry do procesu bezpośredniego tabletkowania i wytwarzania tabletek o oczekiwanych parametrach twardości i ścieralności; wszystkie rozmiary tabletek i struktury krystalograficzne
2. Prosolv SMCC90	110µm	0,25-0,37	≤ 36°	Środek regulujący płynność masy tabletkowej z środkiem leczniczym o niskiej zawartości wilgoci; optymalny do procesu bezpośredniego tabletkowania
3. Prosolv HD 90	110 µm	0,35-0,50	≤ 36°	Środek o wysokiej gęstości nasypowej regulującej płynność i zsypywalność masy tabletkowej z suchymi ekstraktami roślinnymi, umożliwia bezpośrednie tabletkowanie i daje możliwość wytworzenia rdzeni do powlekania o optymalnej twardości i ścieralności
* produkt JRS PHARMA				

TABELA 5. Przykłady rynkowych produktów farmaceutycznych, do których formulacji wykorzystano celulozę mikrokryształiczną i sylifikowaną typu Prosolv

TABLE 5. Examples of market pharmaceutical product with microcrystalline and silified microcrystalline cellulose

Środek leczniczy Substancje pomocnicze	Formu- cja 1	Formu- cja 2	Formu- cja 3	Formulacja 4	Formu- cja 5	Formu- cja 6
1. Allopurinol	55%	-	-	-	-	-
2. Ibuprofen	-	47,5%	-	-	-	-
3. Paracetamol, gran (90%)	-	-	85,2%	-	-	-
4. Metformina	-	-	-	77,1%	-	-
5. Chromu pikolinian	-	-	-	-	0,27%	-
6. Koenzym B ₁₂	-	-	-	-	-	1,0%
7. Vivapur 102	40%	40%	-	-	-	-
8. Prosolv SMCC 50	-	-	13,4%	-	9,95%	-
9. Prosolv SMCC 90	-	-	-	16,9%	-	79,5
10. Prosolv HD 90	-	-	-	-	89,58%	-
11. Vivastar	40%	40%	-	-	-	-
12. Vivasol	-	-	-	2,3%	-	3,0%
13. Sterynian magnezu	0,5%	0,5%	1,4%	0,5%	0,20%	0,5%
14. Krzemionka koloidalna	0,5%	0,5%	-	-	-	-
15. Dodecylan siarczan sodu	-	-	-	3,2%	-	-
16. NaHCO ₃ /Pruv (stearylofumarat sodu)	-	-	-	-	-	8,0%/8,0 %
- Masa tabletki – m ₁	179,6mg	422,5mg	646mg	1103mg	151mg	*
- Twardość [N]; kp	91,3N	83,6N	16kp	9,8kp	2,3kp	100g
- Czas rozpdu [min, sek]	00`11``	00`09``	2`0,5``	1`30``- 1`40``	2`38``	7,0kp
						00`05``

* Fast dissolving tablets

TABELA 6. Przykłady rynkowych produktów farmaceutycznych zawierających suche mianowane ekstrakty roślinne, do których formułacji wykorzystywano sylifikowaną celulozę mikrokryształiczną typu Prosolv

TABLE 6. Examples of market pharmaceutical product with dry plant extracts and silified microcrystalline cellulose

Suchy ekstrakt roślinny Substancje pomocnicze	Formulacja 1	Formulacja 2	Formulacja 3	Formulacja 4
1.Gingko extract	46,2%	-	-	-
2. Harpagophytum extract	- -	66,2% -	- 49,75%	- -
3. Boswellia extract	-	-	-	37,5%+25,0%
4. Senna extract; Melisa Lear extract				
5.Prossolv SMCC 50	-	-	-	-
6. Prosolv SMCC 90	48,6%	29,4%	-	34,0%
7. Prosolv HD 90	-	-	49,75%	-
8. Explotab (desintegr)	2,6%	-	-	-
9. Talk	2,3%	-	-	3,0%
10. Stearynian magnezu	0,3%	1,8%	0,5%	0,5%
11. Vivasol	-	2,9%	-	-
- Masa tabletki - m_t	13mg	136,04mg	402mg	200mg
-Twardość [kp]	19,5	8,0	14,4	7,2
-Czas rozpadu [min; sek]	2`06``	20`	3`40``	1`50``-2`00``

TABELA 7. Przegląd typów błonnika pszennego typu Vitacel

TABLE 7. Revives of different wheat fiber Vitacel type

Parametry morfologiczne i granulometryczne	Typ VITACELU				
	WF-200	WF-600	WF-600/30	WFG350	WF101
1.Kolor	Biały	Biały	Biały	Biały	Biały
2. Struktura	Włóknista	Subtelny	Drobny	Granulat	Proszek
3. Smak i zapach	Naturalny	proszek	proszek,	Neutralny	Neutralny
4. Zawartość błonnika	~98%	Neutralny	Neutralny	~98%	~98%
	~80g/l	~98%	~98%	~380g/l	~310g/l
5. Ciężar nasypowy		~210g/l	~255/g/l		
6. Długość włókna	250µm	-	-	-	-
7. Wielkość cząsteczek	-	80µm	30µm	-	50µm
8. Wielkość granulatu	-	-	-	250µm	-
9. Wiązanie wody	740%	400%	350%	390%	350%
10. Absorpcja oleju	390%	200%	190%	200%	200%
11. Zastosowanie	Suplement diety	Suplement diety	Suplement diety	Tabletki, nośnik dla substancji zapachowych	Tabletki

TABELA 8. Przegląd typów błonnika jabłkowego typu Vitacel

TABLE 8. Reviews of different apple fiber Vitacel type

Parametry morfologiczne i granulometryczne	Typ VITACELU				
	AF-400	AF-400/30	AFE-400	AFG750	AFF12
1.Kolor	lekko brązowy	lekko brązowy	lekko brązowy	lekko brązowy	brązowy
2. Struktura	proszek	proszek	proszek	granulat	płatki
3. Smak i zapach	jabłkowy	jabłkowy	jabłkowy	jabłkowy	jabłkowy
4. Zawartość błonnika					
nierozpuszczalnego	~45%	~45%	~35%	~35%	~45%
rozpuszczalnego	~15%	~15%	~25%	~25%	~15%
5. Ciężar nasypowy	~ 450g/l	~300g/l	~500g/l	~600g/l	-
6. Długość włókna	<300μm	<300μm	<300μm	>200μm	Grubość płatka 1-2mm
7. Zastosowanie	Tabletki dietetyczne	Tabletki dietetyczne	Suplement diety	Suplement diety	Suplement diety

TABELA 9. Przegląd typów błonnika pomarańczowego typu Vitacel

TABLE 9. Revives of different orange fiber Vitacel type

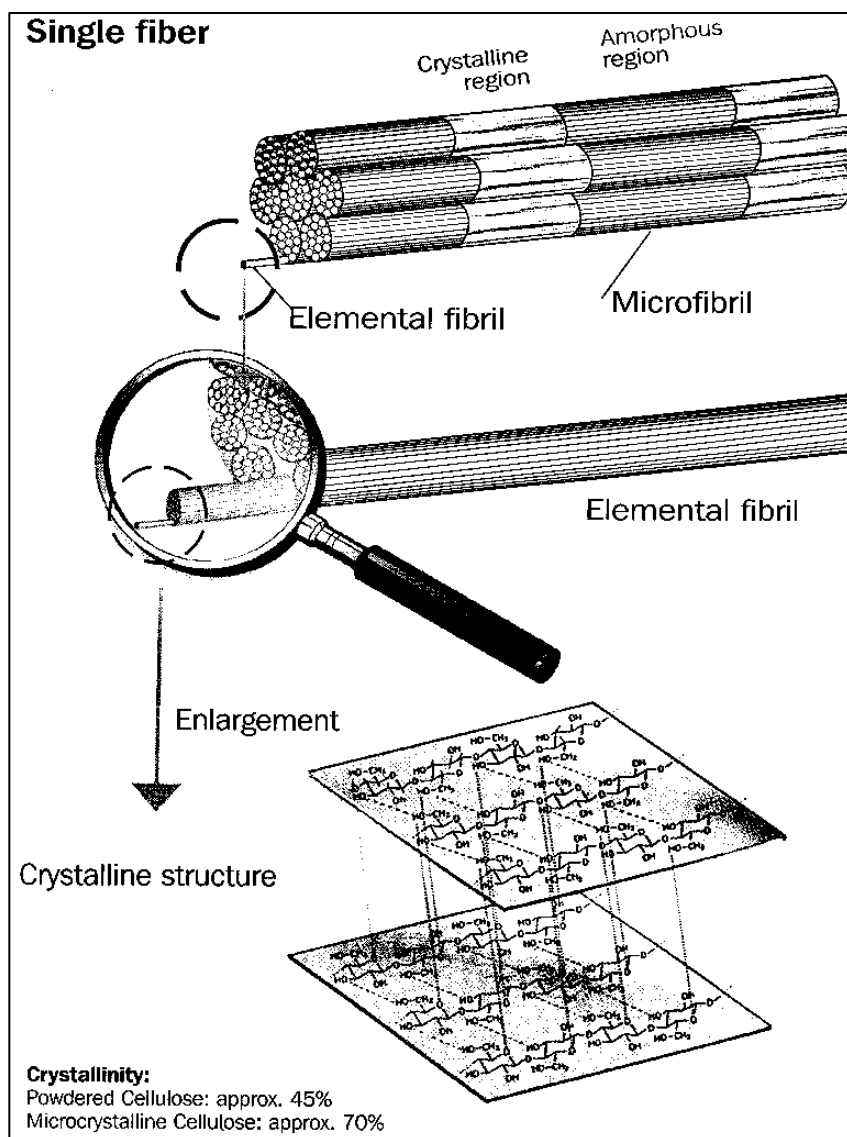
Parametry morfologiczne i granulometryczne	Typ VITACELU		
	OF-10	OF-400	OF-400/30
1.Kolor	jasno-żółty	jasno-żółty	jasno-żółty
2. Struktura	drobnoziarnisty proszek	drobnoziarnisty proszek	puder
3. Smak i zapach	owocowy	owocowy	owocowy
4. Zawartość błonnika nierozpuszczalnego	32%	32%	32%
rozpuszczalnego	28%	28%	28%
5. Ciężar nasypowy	~550g/l	~550g/l	~550g/l
6. Średnia długość włókna	<950μm	<280μm	<35μm
7. Analiza sitowa cząstek~25μm	-	-	max 50%
~32μm	-	max 95%	max 15%
~150μm	-	max70%	-
~200μm	min75%	-	-
~400μm	-	max 0,5%	-
~500μm	max75%	-	-
~710 μm	max40%	-	-
~1250μm	-	-	-
8. Wiązanie wody	830%	850%	860%
9. a_w – aktywność wody	0,55	0,55	0,55
10. Zastosowanie	tabletki	Napoje, pieczywo, musli	Napoje, nośnik substancji zapachowych

TABELA 10. Fizjologiczne funkcje błonnika wprowadzonego w formie suplementu diety lub doustnej postaci produktu farmaceutycznego do organizmu człowieka.

TABLE 10. Physiological properties of cellulose fiber used as a diet supplement or pharmaceutical product

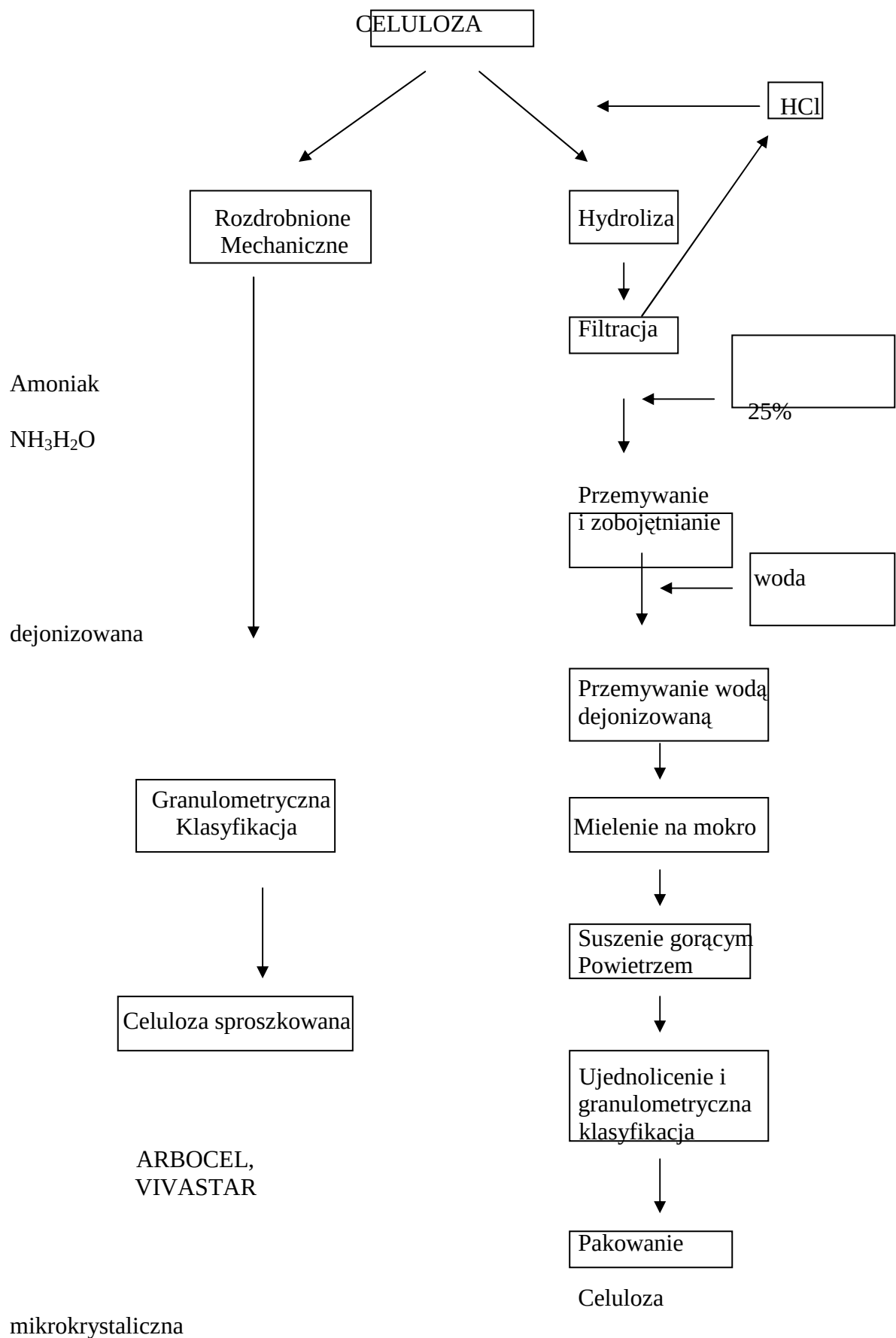
Wpływ	Celuloza	Hemiceluloza	Pektyna
Objętość stolca	↑ ↑	↑ ↑	↑
Czas pasażu pokarmu	↑ ↑	↑ ↑	↑
Flora bakteryjna w jelitach	↑	↑ ↑	↑ ↑
Wydzielanie kwasów żółciowych	↑	↑	↑ ↑
Serocholesterol, frakcja – LDL	↓	↓	↓ ↓
Resorpcja węglowodanów	↓	↓	↓ ↓
Gęstość substancji odżywczych	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓

↑ stymuluje ↓ redukuje
 ↑ ↑ stymuluje silnie ↓ ↓ redukuje silnie

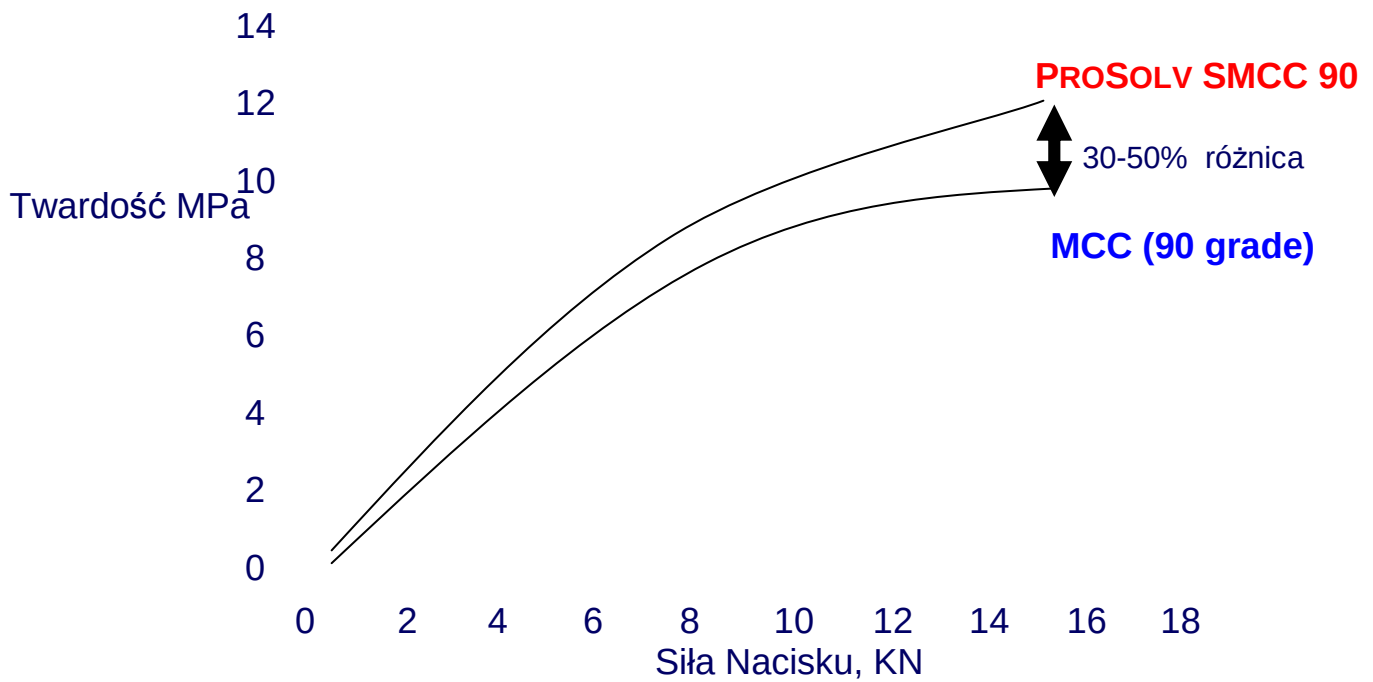


Ryc. 1. Budowa włókna mikrokrystalicznej celulozy (za IRS Pharma)

Fig 1. Structure of fiber of microcrystalline cellulose (see IRS Pharma)

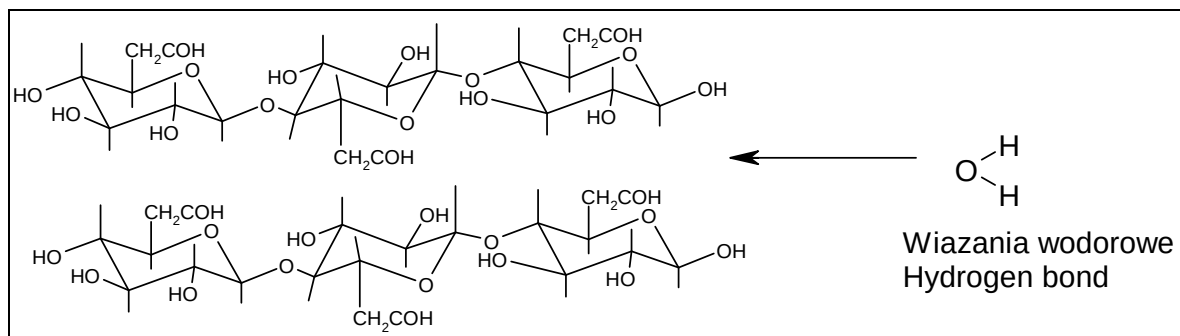


Ryc. 2. Schemat procesów produkcji celulozy i celulozy mikrokrystalicznej
Fig. 2. The process diagram of production cellulose and microcrystalline cellulose



Ryc. 3. Porównanie właściwości celulozy mikrokrystalicznej i sylifikowanej
celulozy mikrokrystalicznej

Fig. 3. Comparison between properties of microcrystalline cellulose and silified
microcrystalline cellulose



Ryc. 4. Struktura włókna Vitacelu.

Fig. 4. The structure of Vitacel fiber