

PŘEHLEDY A ODBORNÁ SDĚLENÍ

Oxycelulosa – celulosový derivát s potenciálem účinné i pomocné látky

GAJDZIOK J., BAJEROVÁ M., CHALUPOVÁ Z., MASTEIKOVÁ R.

Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Ústav technologie léků

Došlo: 2. října 2007 / Přijato: 30. října 2007

SOUHRN

Oxycelulosa – celulosový derivát s potenciálem účinné i pomocné látky

Přehledový článek je zaměřen na další z řady farmaceuticky a medicínsky využívaných celulosových derivátů – oxycelulosu. Tato látka připravená oxidací celulosy se v praxi na rozdíl od celulosových esterů a etherů neuplatňuje dosud tak široce, ale nové studie odhalují její potenciál pro využití v moderních terapeutických systémech ať už jako pomocné látky modifikující uvolňování léčiva, nosiče léčiva, nebo i jako účinné látky se schopností zastavovat krvácení, zabraňovat srůstům tkání po chirurgických výkonech a v neposlední řadě jako látky s protimikrobní a imunomodulační aktivitou, jejíž unikátní vlastnost biodegradace, podpořená hypoalergenitou a nedráždivostí, nevykazuje žádný z dosud rozsáhle farmaceuticky uplatňovaných celulosových derivátů. Článek podává základní přehled o historii používání tohoto derivátu, jeho fyzikálně-chemických vlastnostech, přes popis schopnosti biodegradace, až po již realizované a plánované využití.

Klíčová slova: oxycelulosa – oxidovaná celulosa – biodegradovatelnost – zástava krvácení – moderní terapeutické systémy

Čes. slov. Farm., 2007; 56, 259–263

SUMMARY

Oxycellulose – a cellulose derivative with a potential to become an active pharmaceutical substance as well as an auxiliary substance

The review article is focused on one of the wide range of pharmaceutically and medicinally employed cellulose derivatives – oxycellulose. This substance, prepared by oxidation of cellulose, in contrast to cellulose esters and ethers, has not been employed in practice in a wide extent yet. However, recent studies reveal its potential use in modern therapeutical systems, whether as a release-modifying excipient, a drug carrier, or also an active substance with ability of hemostasis, prevention of tissue adhesion after surgical operations, and a substance with antimicrobial and immunomodulating activity, whose unique property of biodegradability, promoted by hypoallergenicity and non-irritability, has not been observed in any of the hitherto used cellulose derivatives. The article presents a comprehensive overview about the history of this derivate, from its physico-chemical properties through the description of the ability of biodegradability to its already realized and planned utilization.

Key words: oxycellulose – oxidized cellulose – biodegradability – hemostasia – modern therapeutical systems

Čes. slov. Farm., 2007; 56, 259–263

Má

Adresa pro korespondenci:

Mgr. Jan Gajdziok
Ústav technologie léků FaF VFU
Palackého 1-3, 612 42 Brno
e-mail: gazi007@seznam.cz

Celulosa je lineárním homopolymerem anhydroglukosových jednotek spojených β -D-1,4 glykosidickými vazbami. Přítomnost jedné primární a dvou sekundárních hydroxylových skupin v každé monomerní anhydroglukosové jednotce celulosy, umožňuje polymeru podstupovat širokou paletu chemických reakcí (nitraci, etherifikaci, esterifikaci či oxidaci), které vedou ke vzniku mnoha derivátů s rozmanitými fyzikálně-chemickými vlastnostmi a uplatněním¹⁻³⁾. Celulosoové polymery jsou široce používány v potravinářském, textilním, farmaceutickém, kosmetickém průmyslu a dalších odvětvích^{4,5)}.

Oxidace celulosy jako jediná z uvedených reakcí vede ke vzniku produktu resorbovatelného v lidském organizmu¹⁾. Termín oxidovaná celulosa označuje jakýkoliv materiál připravený pomocí oxidace celulosy, při které dochází ke změně alkoholických skupin původního materiálu na karbonylové, častěji až na karboxylové funkční skupiny. Oxidace obvykle neprobíhá zcela selektivně, a proto nevznikají pouze pro farmacii žádoucí produkty s karboxylovou funkční skupinou na uhlíku C-6, ale dochází i ke vzniku aldehydických nebo keto skupin v polohách 2 a 3 anhydroglukosových jednotek. Všechny tyto skupiny jsou zodpovědné za změny probíhající v polymeru při $\text{pH} > 7$, jako je tvorba laktonů a otevírání uhlíkatých kruhů. Výsledkem je biodegradovatelnost a absorbovatelnost oxidované celulosy za fyziologických podmínek^{6,7)}. Kromě základní oxycelulosy v kyselé formě je možné připravit jednoduchými reakcemi širokou paletu jejích solí, jako například sodnou, vápenatou, sodno-vápenatou, draselnou, hořečnatou, zinečnatou sůl, soli kobaltu či hliníku, nebo komplexní soli s organickými kationtovými sloučeninami, typu argininu, želatiny nebo močoviny. Tyto sloučeniny mají rozmanité fyzikálně-chemické vlastnosti, a tím i biomedicínské uplatnění⁸⁾.

Historie a budoucnost oxycelulosy

V roce 1937 se podařilo připravit oxidovanou celulosu pomocí oxidu dusičitého, jako oxidačního činidla. Reakce měla jen obtížně reprodukovatelný průběh a výsledkem byl nepřesně definovatelný produkt. Ke konci 30. let 20. století byla ve výzkumných laboratořích firmy Eastman Kodak poprvé připravena monokarboxycelulosa a její sodná sůl, rozpustná ve vodě. Ve 40. letech 20. století bylo na základě výzkumu oxidace bavlněné tkaniny pomocí oxidu dusičitého zjištěno, že kyselá zoxidovaná bavlněná tkanina si udržela většinu ze své původní pevnosti, je nerozpustná ve vodě, ale velmi dobře rozpustná v alkáliích za vzniku průhledného, nízkoviskózního, řídkého, nažloutlého roztoku¹⁾.

Dalším zkoumáním bylo prokázáno, že oxidovaná celulosa se rozkládá při pH krve a materiál nevykazuje tendence vyvolávat anafylaktické reakce a dráždit tkáň v místě implantace¹⁾. Již v roce 1943 byla oxycelulosa zkoušena jako potenciální nosič trombinu, enzymu účastnícího se krevního srážení¹⁾. Po příznivých výsledcích testů byla oxycelulosa v roce 1946 uvedena na trh jako zdravotnický materiál s označením OxycelTM¹⁾.

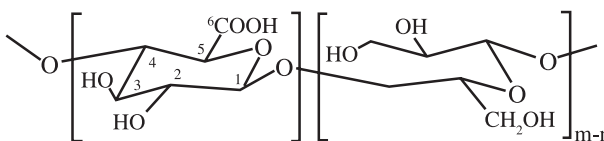
V 60. letech 20. století vstoupila na trh firma Johnson & Johnson s absorbovatelnou hemostaticky působící tka-

nou oxycelulosovou gázou s označením SURGICELTM¹⁾. Modifikací pórovitosti, hustoty a vzoru tkaní vznikl produkt s označením INTERCEEDTM (také registrovaná obchodní známka Johnson & Johnson Medical, Inc.)^{6,7)}.

Výzkum v oblasti oxidované celulosy a jejich solí pokračuje i v současné době a to nejen v aplikaci hemostaticky působícího absorbovatelného krytí ran, ale i jako potenciálního nosiče léčiva nebo technologicky přínosné pomocné látky při formulaci léků.

Fyzikálně-chemické vlastnosti

V dnešní době je medicínsky nejvíce ceněna forma oxidované celulosy s karboxylovými skupinami v poloze 6 (obr. 1), která se v literatuře vyskytuje pod mnoha synonymy jako – karboxycelulosa, monokarboxycelulosa, oxidovaná celulosa, oxycel, 6-karboxycelulosa nebo prostě absorbovatelná celulosa.



Obr. 1. Chemický vzorec oxycelulosy⁹⁾

Průmyslově je připravována oxycelulosa různých forem, ať už se jedná o bělavý prášek, amorfni materiál, tkanou gázu, textilní nebo kompozitní materiál vláknitého charakteru, nebo mikročástice, většinou jemného zuhelnatělého pachu a kyselé chuti, s rozličným zastoupením karboxylových skupin, pohybujícím se v rozmezí 0,6–0,93 karboxylové skupiny na každou glukosovou jednotku, což odpovídá 16–24 hmotnostním procentům karboxylových skupin^{3, 10-12)}. Nejčastěji používaný typ oxycelulosy by měl být složen z anhydroglukosových a glukuronových monomerních jednotek, ale v praxi obsahuje vždy určitý podíl jednotek s obsahem karbonylových skupin. Kompletní oxidace celulosy oxidem dusičitým vede ke vzniku polyglukuronového polymeru s obsahem 25,5 hmotnostních procent karboxylových skupin¹⁾.

Kyselá forma oxycelulosy je rozpustná ve vodných roztocích organických bází (především aminech), koncentrovaných alkáliích a hydroxidu amonném, ve kterém dochází k tvorbě solí nebo esterů. Je *nerozpustná ve vodě*, kyselinách a běžných organických rozpouštědlech. Měla by být skladována v chladu (doporučuje se nepřekračovat teplotu 25 °C, v ideálním případě do 10 °C), neboť již při pokojové teplotě může docházet k pomalé degradaci. Rovněž přímé světlo podporuje degradační procesy při skladování¹³⁾. Jedná se o látku hořlavou.

Oxidovaná celulosa vykazuje ve vodném prostředí vláknitou strukturu. Při částečné ionizaci molekuly dochází k bobtnání, které je tím výraznější, čím je molekula více ionizovaná. Tato vlastnost je přisuzována zvyšujícímu se negativnímu nabití polymeru, které způsobuje vzájemné odpuzování jednotlivých polymerních řetězců od sebe. Toto zvyšuje přístupnost hydroxylových

a karboxylových skupin pro interakce s molekulami vody, což ve výsledku podporuje charakter nabobtnalé vláknité struktury oxycelulosity⁹⁾.

Biodegradovatelnost oxycelulosity při in vitro a in vivo testování

Jedním z hlavních důvodů uplatnění některých modifikovaných typů celulosity v medicíně je jejich potenciálně snadná *degradace na netoxické produkty*. Celulosa a její deriváty jsou substráty pro celulasy, enzymy mikrobiálního původu, které se ovšem nepodílejí na rozkladu těchto látek v lidském organismu. Ten je spíše zajištěn relativní labilitou některých celulosových derivátů a také působením rozkladných enzymů glukosidas¹⁴⁾. Oxycelulosa patří mezi jeden z nejrychleji se degradujících polymerů při fyziologickém pH. Je klasifikována jako bioerodovatelný materiál, rozkládající se v organismu bez (případně i s) enzymatické podpory. Je relativně stabilní při neutrálním pH, ale při pH > 7 dochází k rozkladu. Oxidovaná celulosa se ve fosfátovém pufru kompletně rozkládá do 21 dní a v podmínkách *in vivo* se podobně rozloží 80 % během 14 dní. Při degradaci jak v podmínkách *in vitro*, tak *in vivo* podstupuje oxycelulosa řadu změn od prvotní hydratace, přes bobtnání, zgelovatění až po postupné rozpouštění a vymizení z oblasti aplikace¹⁴⁾.

In vitro podmínky

Při *suspendování* oxycelulosity v *čištěné vodě* není ani po několika týdnech při teplotě 37 °C pozorovatelná *žádná patrná změna*, pouze pokles pH k hodnotám okolo 2,5. Při *přidání slabé báze* se oxidovaná celulosa začíná chovat jako *polyanion*, vyžadující kontinuální titraci k zajištění neutrálního pH. Pokud se neutralita prostředí udrží, začnou se řetězce oxycelulosity kroužit, ztrácí svou fibrilární strukturu a gelovatí. Podobně i v *in vivo* testech bylo prokázáno značné snížení pH tekutiny v okolí implantace oxycelulosity. Následné navrácení pH na fyziologickou úroveň vede i v podmínkách živého organismu ke gelovatění a následné solubilizaci oxycelulosity. Při pH = 7,4 se 90 % oxycelulosity do 21 dní přemění v sodnou sůl polyglukuronové kyseliny bílého práškovitého charakteru a rozpustí¹⁴⁾.

Při inkubaci oxycelulosity v *přítomnosti* degradačního enzymu *celulasy* při jejím pH optimu (5,0) dochází k velmi rychlému rozpuštění a rozkladu oxycelulosity. Prokázalo se, že v těchto podmínkách podstupuje oxycelulosa enzymatický rozklad, který má rychlejší průběh než rozklad běžné neoxidované celulosity, což je zřejmě způsobeno snadnější hydratací a větší přístupností polyglukuronové kyseliny působení enzymu. Vystavení oxycelulosity působení enzymů D-glukosiduronasy a D-glukosidas, které v organismu působí na glykosylované makromolekuly, nevede ke zřetelné degradaci. U sodné soli oxycelulosity získané dialýzou proti fosfátovému pufru, dochází k částečnému rozkladu působením D-glukosidas, k čemuž opět dochází pravděpodobně díky hydrataci a přístupnosti molekuly působení enzymu a také možnému zkracování řetězce polymeru p-eliminací

při dialýze. Produkty těchto štěpných reakcí jsou D-glukosa, celobiosa a D-glukuronová kyselina¹⁴⁾.

In vivo podmínky

Kyselá forma oxidované celulosity vykazuje při *suspendování* ve vodě pH mezi 2 až 4. Při *kontaktu* oxycelulosity s *krví* dochází k jejímu *zhnědnutí až zčernání*. Tento jev je způsoben degradací červených krvinek a následným uvolněním rozkladných produktů krevního barviva.

Při *in vivo* testování biodegradace oxidované celulosity byl testovaný materiál implantován do peritonea králíků. Analýza séra testovaných a kontrolních zvířat získaná během čtyřech testovacích dní neukázala změny v chromatografických profilech vztažených k výsledkům zjištěným z peritoneální kapaliny. Rozdíly v koncentracích rychle vymývaných komponent jako D-glukosy a D-glukuronové kyseliny je obtížné změřit z důvodu interference se sérovou glukosou. Podobně analýza vzorků krve a moči, neprokázala signifikantní rozdíly mezi testovanými a kontrolními zvířaty. Data získaná HPLC analýzou peritoneálních laváží testovaných zvířat ukázala výsledky srovnatelné s rozkladem oxycelulosity v podmínkách *in vitro*. Tyto výsledky podporuje i makroskopické pozorování fyzikálních vlastností *in vivo* implantovaných vzorků oxycelulosity s rozlišitelnými fázemi *hydratace, gelovatění a vyčištění*. Analýza séra a moči testovaných zvířat neprokázala kumulaci rozkladných produktů oxycelulosity¹⁵⁾.

Při implantaci oxycelulosového materiálu do peritonea se v této oblasti prokázalo *zvýšené množství makrofágů*. Tyto buněčné součásti imunitního systému jsou schopné rozpoznání a odstranění exogenních materiálů, přes endocytózu a rozštěpení pomocí řady hydrolytických enzymů včetně glukosidas a glukuronidas. Particulate peritoneálních makrofágů na biodegradaci oxycelulosity byla prokázána na základě označení D-glukuronových zbytků v oxycelulose pomocí octanu olovnatého. Takto označené komponenty oxycelulosity byly nalezeny v peritoneálních makrofázích získaných z testovaných králíků. Tento mechanismus týkající se rychlé, lokalizované, makrofágy zprostředkované degradace je v organismu upřednostňován, před pomalým systémovým odbouráním¹⁵⁾.

Možnosti přípravy

Přírodní celulosa může být oxidována řadou oxidačních činidel, jako jsou například: jodistan, chlornan, dichroman alkalických kovů a kovů alkalických zemin, směsi různých kyselin s dusitanem sodným, plynný kyslík, peroxid vodíku, ozón, peroctová kyselina, manganistan, dichromsírová kyselina atd.^{1,10)}. V mnoha případech, ovšem dochází k degradaci celulosity a vzniku dále nepoužitelného produktu. Proto je nutné věnovat zvýšenou pozornost celému procesu oxidace¹⁶⁾. K oxidaci celulosity lze použít:

- oxid dusičitý^{1,10,16-20)},
- dichroman draselný + dimerní oxid dusičitý²¹⁾,
- kyselinu dusičnou + dusičnan sodný (často i v kombinaci s kyselinou sírovou)²²⁻²⁴⁾,

- kyselinu fosforečnou + dusičnan sodný (nebo oxid dusičitý)^{25–28)},
- jodistan sodný²⁹⁾,
- peroxidisíran²⁹⁾,
- 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxy radikál³⁰⁾,
- UV záření³¹⁾ atd.

Použití oxycelulosa v praxi

Oxycelulosa je ve farmacii a medicíně na rozdíl od etherů a esterů celulosy poměrně úzce využívaným derivátem. V současné době je používána například jako^{13, 29, 32)}:

- hemostatické agens,
- látka zabraňující srůstům tkání,
- zahušťovadlo,
- biodegradovatelné krytí ran s antibakteriální aktivitou,
- látka maskující zápach,
- nosič zajišťující prodloužené uvolňování insekticidů, repelentů, fungicidů,
- látka s imunostimulačními účinky,
- nosič léčiv, enzymů, proteinů.

Hemostatikum

Kyselé skupiny jsou schopny v oblasti ran, parenchymatózních orgánů i kostí podporovat krevní srážení, způsobené značným nabobtnáním této látky při styku s tělními tekutinami vedoucím ke vzniku mechanické zátky podporující zástavu krvácení^{13, 33)}, jež je podpořeno i koagulací krevních globulinů a albuminu nízkým pH, vznikajícím v místě aplikaci při použití základní, kyselé formy oxidované celulosy. Listy oxidované celulosy se mohou rovněž vložit do prostorů mezi poškozenými tkáněmi po chirurgických výkonech jako bariéra zabraňující srůstům během hojení, která se po několika týdnech sama rozkládá. Krevní srážení ovlivňované působením oxycelulosa vyplývá z její blíže nespecifikované interakce s krevními destičkami (postačující koncentrace oxycelulosa je 0,5–2,0 %), kdy oxycelulosa způsobuje zvýšení adhezivitu a urychlení agregace trombocytů nativní venózní krve, takže dochází ke vzniku kombinovaného trombu, způsobujícího zástavu kapilárního krvácení. Z tohoto hlediska lze vysvětlit hemostatickou účinnost oxycelulosa i u pacientů s poruchami krevní koagulace³⁴⁾.

Z oxycelulosa lze připravit i modifikovaný hemostatický materiál, například smícháním s vodným roztokem pojiva (karboxymethylcelulosa). Po vysušení směsi se získává plošný nebo trojrozměrný materiál, který může být přísadkou dostatečného množství polárního změkčovadla (např. glycerol, polyethylenglykoly) převeden na plastický tvarovatelný materiál, používaný jako kostní tmel s hemostatickými účinky³⁴⁾. Vlákenné částice oxycelulosa mohou být pomocí adhezivních látek zesíťovány v trojrozměrnou strukturu, lepších mechanických vlastností, umožňující kompresi krvácející rány a znemožňující vstup krve³⁴⁾.

Převážná většina pacientů snáší oxycelulosu dobře a neprokázaly se ani škodlivé účinky její ani jejích degradačních produktů. Navíc její baktericidní vlastnosti na

široké spektrum patogenních mikroorganismů chrání ránu proti vniknutí infekce. Topická aplikace oxycelulosových derivátů na rány snižuje možnost vzniku zánětu (mechanismem zhášení volných kyslíkových radikálů), svědění, rozsah edému, podporuje hojení a snižuje zjizvování tkáně.

Za pomoci oxycelulosových derivátů byl vyvinut hemostatický adstringentní přípravek složený z mikronizovaných částic účinných hemostatických látek ze skupiny *anorganických solí železa a hliníku* (především síranů nebo chloridů), *uzavřených v mikrotobolkách* biokompatibilního, nedráždivého, hypoalergenního a v tělních tekutinách odbouratelného *polymeru*. Tento přípravek je určen k dermálnímu nebo stomatologickému využití při zástavě kapilárních krvácení⁴⁴⁾.

Oxycelulosa v technologii léků

Oxidační produkty celulosy jsou *kompatibilní* s velkým množstvím ve vodě rozpustných i nerozpustných farmaceutických excipientů. Prachový materiál lze využít v procesu přímého lisování, kdy se oxycelulosa může uplatňovat jako *pojivo*, *plnivo* nebo *rozvolňovadlo* pevných lékových forem jako tablet nebo tobolek^{29, 35)}. Deriváty oxidované celulosy jsou schopné ve vodném prostředí *hydratovat* a při dosažení dostatečné koncentrace vytvářet *thixotropní gel*. Schopnost hydratace a gelovatění tohoto polymeru může být využita v technologii přípravy matricových tablet s řízeným uvolňováním léčivé látky⁴⁵⁾. Bez ohledu na množství oxycelulosa vytvářejí disperze po nanesení na pokožku bílé až čiré vysoce adhezivní filmy, jejichž elasticitu lze zvýšit přidáním malého množství vhodného zvláčňovadla^{2, 35, 36)}.

Z hlediska vývoje moderních léčiv II. a III. generace, je oxycelulosa zajímavá jako látka schopná pomoci svých karboxylových skupin tvořit s léčivými obsahujícími v molekule aminové skupiny (chemoterapeutika, antiarytmika, antibiotika) nebo například aminokyselinami iontové *komplexy*, a tím tyto látky vázat, čímž se dosahuje omezení jejich nežádoucích účinků a prodloužení uvolňování^{9, 37–39)}. Pro zhodnocení množství a rychlosti navázání zkoumané látky na oxycelulosový nosič je důležitých několik kritérií, především stupeň disociace, druh reakčního prostředí, stupeň krystalinity oxycelulosa, nabobtnání a velikost přístupného povrchu, teplota atd.^{12, 40)}. V roli nosiče se často kromě oxycelulosa s obsahem karboxylových skupin v molekule používá oxycelulosa připravená například oxidací jodistanem sodným s charakterem dialdehydu každé z monomerních anhydroglukosových jednotek (oxidace na C2 a C3)⁴¹⁾. Pomocí Schiffovy reakce se může navázat například kyselina p-aminosalicylová, která se poté z oxycelulosového nosiče uvolňuje po dobu 7–10 dní⁴²⁾.

Další možnosti využití oxycelulosa

Antibiotický efekt derivátů oxidované celulosy vychází ze schopnosti karboxylových skupin vázat látky typu biquanidů, kvartérních amoniových solí, aminoglykosidových antibiotik atd. Baktericidní aktivita byla zjištěna i u komplexních solí typu Zn^{2+} , Cu^{2+} , Ag^+ s oxycelulosou³⁶⁾.

V analytické chemii se oxyceluloza používá jako iontoměnič³⁶⁾. Katexové vlastnosti oxycelulosity jsou potencionovány přípravou sodné či jiné soli této látky, což způsobuje vyšší stupeň ionizace polymeru. Této vlastnosti se nevyužívá pouze v analytické chemii, ale například při nutnosti sorbovat toxickou látku z GIT při alimentární otravě⁴³⁾.

Další zajímavou farmaceutickou aplikací může být její použití při *gastrointestinálních obtížích* průjmového typu, dysbalanci střevní mikroflóry, vznikající po dlouhodobém užívání antibiotik, ale i zánětlivých střevních onemocnění, Crohnovy choroby či kolitidy. Tyto vlastnosti jsou podpořeny pozitivními výsledky u myši a selat, kterým se podávala oxidovaná forma celulosy v kombinaci s berberin hydrochloridem⁸⁾.

V dnešní době se oxycelulosové deriváty začínají prozrazovat i z důvodu objevu *imunostimulačních vlastností* polyglukuronové kyseliny. Biologická aktivita je v tomto případě úzce spjata se stupněm oxidace a molekulovou hmotností polymeru⁴⁴⁾.

ZÁVĚR

I přes dlouholeté používání oxycelulosových materiálů především v chirurgické a stomatologické praxi, skýtá tato látka ve všech jejích dostupných formách a modifikacích další široké možnosti medicínského a farmaceutického uplatnění, především jako nosič léčiva zajišťující jeho časově či místně modifikované uvolňování, stejně jako možnost uplatnění v podobě pomocné látky v pevných, polotuhých i kapalných lékových formách, kde může plnit různé, dnes intenzivně zkoumané úlohy, až po její využití jako účinné látky při zástavě krvácení, či látky s imunomodulačním a antibiotickým potenciálem.

Tento článek je součástí projektu evidenční číslo 2A-ITP1/073 Ministerstva průmyslu a obchodu a grantu IGA VFU Brno 65/2007/FaF.

LITERATURA

1. **Stillwell, R. L. et al.:** Handbook of Biodegradable Polymers, (Domb, A. J., Kost, J., Wiseman, M. W. eds.), London: Harwood Academic Publishers, 1997, s. 291-306
2. **Chen, L. F., Seethanathan, P.:** United States Patent US4480089, 1984.
3. **USP 29:** Oxidized Cellulose, Oxidized Regenerated Cellulose, s. 444-445.
4. **Rabišková, M. et al.:** Chemické listy, 2007; 101, 70-77.
5. **Sedláková, M. et al.:** Čes. slov. Farm., 2006; 55, 4-11.
6. **Schmidt, R., Bogan, D., Moore, J.:** European Patent EP1153618, 2001.
7. **Watt, P. W., Harvey, W., Lorimer, E., Wiseman, D.:** World Patent WO9800180, 1998.
8. **Jelínková, M., Briestenský, J., Santar, I., Říhová, B.:** Int. Immunol., 2002; 2, 1429-1441.
9. **Zhu L., Kumar V., Banker G. S.:** Int. J. Pharm., 2000; 223, 35-47.
10. **Kumar, V., Yang, T.:** Carbohyd. Polym., 2002; 48, 403-412.
11. <http://www.synthesia.cz/cs/produkty/podle-sbu/nitroceluloza/oxyceluloza-a-jeji-soli/> 10. 11. 2006.
12. **Zimnitsky, D. S., Yurkshtovich, T. L., Bychkovsky, P. M.:** J. Colloid. Interface Sci., 2006; 295, 33-40.
13. **Santar, I., Kiss, F., Briestensky, J.:** World Patent WO9833822, 1998.
14. **Dimitrijevič, S. D., Tatarko, M., Gracy, R. W.:** Carbohyd. Res., 1990; 195, 247-256.
15. **Dimitrijevič, S. D., Tatarko, M., Gracy, R. W. et al.:** Carbohyd. Res., 1990; 198, 331-341.
16. **Yackel, E. C., Kenyon, W. O.:** United States Patent US2232990, 1941.
17. **Nada Abd-Allah, M. A., Hassan Mohammad, L.:** Cellulose and Paper Department, National Research Center, Dokki, Cairo, Egypt 12622, 2006.
18. **Ashton, W. H.:** United States Patent US3364200, 1968.
19. **Bertocchi, C., Konowicz, P., Signore, S. et al.:** Carbohyd. Res., 1995; 27, 295-297.
20. **Nevell, T. P.:** Ellis Horwood, New York, 1985, 243-265.
21. **Walimbe, A. M., Pandya, B. N., Lalla, J. K.:** Res. Ind., 1978; 23, 162-165.
22. **Gert, E. V., Shishonok, O. V., Zubets, O. V. et al.:** J. Polym. Sci. A-Polym. Chem., 1995; 37, 670-675.
23. **Státní výzkumný ústav textilní:** Britský patent GB1593513, 1981
24. **Wanleg, H.:** United States Patent US2758112, 1956.
25. **Painter, T. J.:** Carbohyd. Res., 1977; 55, 95.
26. **Wei, S., Kumar, V., Banker, G. S.:** Int. J. Pharm., 1996; 142, 175-181.
27. **Heinze, T., Klemm, D., Schnabelrauch, M., Nehls, I.:** Cellulosics: chemical, biochemical and material aspects. Ellis Horwood, New York, 1993, 349-355.
28. **Banker, S. G., Kumar, V.:** United States Patent US5405953, 1995.
29. **Saito, T., Okita, Y., Nge, T. T. et al.:** Carbohyd. Polym., 2006; 65, 435-440.
30. **Kato, K., Vasilets, V. N., Fursa, M. N. et al.:** J. Polym. Sci. A-Polym. Chem., 1999; 37, 357-361.
31. **Otterlei, M., Espvik, T., Skjak-Braek, G., Smidsrod, O.:** United States Patent US5169840, 1992.
32. **Brandon, G. J.:** World Patent WO2006006140, 2006.
33. **Možíšek, M., Černý, P., Možíšková, J. et al.:** Český patent CS253042, 1988.
34. **Banker, G. S., Kumar, V.:** United States Patent US5780618, 1998.
35. **Varma, A. J., Chavan, V. B.:** Polym. Degrad. Stabil., 1995; 49, 245-250.
36. **Sheleg, S. V., Korotkevich, E. A., Zhavrid, E. A. et al.:** J. Neuro-Oncol., 2002; 60, 53-59.
37. **Zhu, L., Kumar, V., Banker, G. S.:** AAPS PharmSci-Tech, 2004; 5.
38. **Zimnitsky, D. S., Yurkshtovich, T. L., Bychkovsky, P. M.:** J. Colloid. Interface Sci., 2005; 285, 502-508.
39. **Vetchý, D., Ceral, J.:** Neurologie pro praxi, 2005; 4, 218-220.
40. **Singh, M., Ray, A. K., Vasudevan, P.:** Biomaterials, 1982; 3.
41. **Bala, K., Guha, S. K., Vasudevan, P.:** Biomaterials, 1982; 3.
42. **Gert, E. V., Torgashov, V. I., Zubets, O. V., Kaputskii, F. N.:** Cellulose, 2005; 12, 517-526.
43. **Jin, B., Wu, W.-Y.:** World Patent WO2005020997, 2005.
44. **Cohen, E. C.:** United States Patent US4597960, 1986.
45. **Dvořáčková, K., Masteiková, R., Rabišková, M., Vocilková, L.:** Čes. slov. Farm., 2007; 56(3), 129-134.