Cukry i ich pochodne w roli stabilizujących substancji pomocniczych w farmacji

Karolina Milewska¹, Kamil Klucznik¹, Marzena Jamróiewicz¹

¹ Katedra i Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji: Marzena Jamróiewicz, Katedra i Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, e-mail: majam@gumed.edu.pl

Substancje pomocnicze w farmacji

Z technologicznego punktu widzenia każdy produkt leczniczy składa się z dwóch podstawowych składowych: substancji leczniczej (API, ang. *Active Pharmaceutical Ingredient*) oraz substancji pomocniczych. API odpowiada za działanie lecznicze preparatu, natomiast dodatki mają umożliwić uzyskanie leku w dedykowanej postaci. Substancje pomocnicze, zgodnie z definicją, w użytych stężeniach nie mają działania farmakologicznego, spełniają jednak szereg innych funkcji. Są to substancje naturalne, półsyntetyczne oraz syntetyczne, które mają być nie tylko wypełnieniem masowym, ale także wpływać na jakość produktu leczniczego, jego biodostępność, trwałość i atrakcyjność dla pacjenta [1]. Ich różnorodność, możliwość modyfikowania i łączenia pozwoliły na rozwój technologii postaci leku. Dzięki rozpuszczalnikom, współrozpuszczalnikom i solubilizatorom powstają roztwory o działaniu leczniczym. Substancje zwiększające lepkość i emulgatory są niezbędne do sporządzania zawiesin oraz emulsji leczniczych. Substancje wypełniające, poślizgowe, rozsadzające, adsorpcyjne oraz lepiszcza umożliwiają produkcję tabletek o określonych właściwościach [2]. Przykładowy podział substancji pomocniczych przedstawiony jest na **rycynie 1**. Dobierając substancje pomocnicze o określonych właściwościach można modulować uwalnianie API, a tym samym wpływać na szybkość i czas działania leku. Kolejnym równie ważnym zastosowaniem substancji pomocniczych jest możliwość zwiększania stabilności oraz trwałości leku [3]. Specyficzne wzajemne oddziaływania substancji powodują stabilizację struktury krystalicznej oraz zwiększenie stabilności fizycznej układu. Do tego celu najczęściej wykorzystywane są polimery. Natomiast

Sacharides and their derivatives as pharmaceutical additives

Pharmaceutical excipients influence on the form, appearance and potency of drug formulation. Saccharides can be used as excipients due to their variety of physicochemical properties and the possibility of their modification. They are used on the every stage of manufacturing. Therefore, examples and functions of carbohydrates predominately used in drug formulation technology are presented in this article. Due to the fact that the stability is one of the most important attribute of pharmaceuticals, this work particularly pay attention on possibilities of stabilization both active pharmaceutical ingredient and medicinal product by the usage of chained and cyclic representatives of oligosaccharides and polysaccharides.

Keywords: excipients, sugars, physical stability, chemical stability.

© Farm Pol, 2018, 74(12): 733–741

pozytywne wyniki badań dotyczące istotnego wpływu substancji pomocniczych na stabilność różnych preparatów zaobserwowano również dla związków powierzchniowo czynnych, cukrów oraz makrocząsteczek, takich jak peptydy i liposomy czy cyklodekstryny [4, 5, 6, 7].

W technologii postaci leku wykorzystuje się różne związki chemiczne jako substancje pomocnicze, jednak od dawna szeroko rozpowszechnione są cukry i pochodne cukrowe. Razem z polimerami stanowią znaczny odsetek wykorzystywanych do leków dodatków. Zaczynając od prostych cząsteczek jak glukoza czy laktoza, poprzez bardziej skomplikowane jak np. dekstryny, aż do dużych cząstek, tj. celuloza, skrobia oraz ich pochodnych, cukry obecne są we wszystkich postaciach leku. Znajomość różnorodności ich właściwości fizykochemicznych oraz dodatkowo możliwość ich modyfikowania poprzez podstawianie wolnych grup hydroksylowych sprawia, że ich dodatek umożliwia

Rycina 1.
Podział substancji pomocniczych
ze względu na rolę
pełnioną w preparacie
farmaceutycznym [1]

produkcję oraz nadanie odpowiednich cech szeroko-
temu wachlarzowi produktów leczniczych.

Cukry jako substancje pomocnicze

Cukry (sacharydy, węglowodany) czyli mono-
sacharydy takie jak glukoza, fruktoza, galaktoza są
to związki organiczne zbudowane z atomów węgla,
tlenu i wodoru. Dzielimy je na aldozy, w których
obecna jest grupa aldehydowa i ketozy z grupą
ketonową. Węglowodany mają zdolność tworze-
nia konformacji pierścieniowych, które przedsta-
wiane są za pomocą wzorów Hawortha, a formy

łańcuchowe cukrów za pomocą wzorów Fischera
(przykład w tabeli 1). Charakteryzują się słodkim
smakiem, bardzo dobrą rozpuszczalnością w wodzie
oraz tym, że są osmotycznie czynne. Monosacha-
rydy połączone w większe cząsteczki to cukry zło-
żone. W zależności od liczby monomerów wyróż-
niamy disacharydy jak np. laktoza lub sacharoza;
oligosacharydy jak np. maltodekstryna; czy też
polisacharydy jak np. skrobia i celuloza. Polisa-
charydy mogą być zbudowane z jednego rodzaju mono-
meru, np. z samych cząsteczek glukozy albo z połą-
czenia różnych cukrów prostych. Różnią się również
długością łańcucha (liczbą monomerów), rodzajem

Tabela 1. Cukrowe substancje pomocnicze o budowie łańcuchowej [2, 9, 21, 22]

Nazwa	Wzór strukturalny	Rodzaj wiązań	Rozpuszczalność w wodzie	Krystaliczność	Technologia postaci leku
D(+)-Glukoza <i>α-D-glukopiranoza, dekstroza</i>	 wzór Hawortha	-	Łatwo rozpuszczalna	Krystaliczna	Substancja wypełniająca, słodząca, izotonizująca, lepiszcze
Dekstryny <i>Pirodekstryny o różnej długości liniowej połączenia glukozy</i>	 Fischera	α (1→4) lub α (1→6) glikozydowe	Bardzo dobrze rozpuszczalne we wrzącej wodzie (tworzy kleisty roztwór), trudnorozpuszczalne w zimnej wodzie	Proszek o dobrej sypkości, zwykle amorficzne	Lepiszczce, środek wiążący; plastifikator i klej; środek zagęszczający do zawiesin, źródło węglowodanów w preparatach dietetycznych.
Maltodekstryny <i>Cargill Dry; C*Dry MD; C*PharmDry; Glucidex; Glucodry; Lycatab DSH; Maldex; Maldex G; Malta*Gran; maltodextrinum; Maltosweet; Maltrin; Maltrin QD; Paselli MD10 PH; Rice*Trin; Star-Dri; Tapi</i> mieszanina poli- i oligosacharydów, otrzymywana przez częściową hydrolizę skrobi, składa się głównie z glukozy	 wzór Hawortha	α (1→4) lub α (1→6) glikozydowe	Łatwo rozpuszczalne	Zwykle amorficzne	Wiązące, wypełniające, lepiszcze, środek w suszeniu rozpyłowym, lipoprotektant w liofilizacji białek, zwiększające lepkość i zapobiegające krystalizacji cukrów w syropach i pastylkach, stabilizatory liofilizatów
Celulozy <i>nierozgałęzione biopolimery, polisacharydy zbudowane liniowo z 3000–14 000 cząsteczek glukozy</i> <i>sproszkowana celuloza: Alpha-cellulose; Arbocel; cellulosi pulvis; E460; Elcema; KC Flock; Microcel 3E-150; Sanacel; Sanacel Pharma; Sancel-W; Solka-Floc.</i>	 wzór Hawortha	β (1→4) glikozydowe	Nierozpuszczalne	Krystaliczne lub bezpostaciowe	Wypełniające, adsorbujące w proszkach, stabilizatory zawiesin, poprawiające zsypywalność, rozcieńczające, redukujące sedimentację w czopkach, lepiszcze, rozsadzające
Skrobia <i>Amido; amidon; amilo; amyllum; C*PharmGel; Eurylon; fecule; Hylon; maydis amyllum; Melojel; Meritena; oryzae amyllum; Pearl; Perfectamyl; pisi amyllum; Pure-Dent; Purity 21; Purity 826; Solani amyllum; tritici amyllum; Uni-Pure.</i> składa się wyłącznie z merów glukozy		W składzie dwie frakcje: amyloza (liniowa) i amylopektyna (rozgałęziona)	Rozpuszczalna w gorącej wodzie	Miałki, matowy biały proszek, semi-krystaliczna struktura (w mieszaninie tych dwóch polimerów skrobi, wyraźnie zaznacza się krystaliczna struktura amylopektyny)	Wiążąca, wypełniająca, rozsadzająca, antyadhezyjna, poślizgowa, miejscowo jako adsorbująca

Tabela 1. Cukrowe substancje pomocnicze o budowie łańcuchowej [2, 9, 21, 22] (cd.)

Nazwa	Wzór strukturalny	Rodzaj wiązań	Rozpuszczalność w wodzie	Krystaliczność	Technologia postaci leku
Laktoza dwucukier zbudowany z D-galaktozy i D-glukozy laktoza bezwodna: Anhydrous 60M; Anhydrous Direct Tableting (DT); Anhydrous DT High Velocity; Anhydrous Impalpable; Lactopress Anhydrous; Lactopress Anhydrous 250; lactosum anhydricum; lattosio; Milk sugar; SuperTab 21AN; SuperTab 22AN; saccharum lactis.	wzór Hawortha	β (1 $\rightarrow$ 4) glikozydowe	Łatwo rozpuszczalna	Krystaliczna	wiążąca, wypełniająca, nośnik np. inhalacje proszkowe

wiązań glikozydowych, a także przybieraną formą, która może być łańcuchowa lub cykliczna. Budowa chemiczna cukrów umożliwia łatwe i różnorodne ich modyfikacje dzięki obecności grup hydroksylowych. W ten sposób modyfikowane są ich właściwości fizykochemiczne, co wpływa na wszechstronne zastosowanie tych związków w farmacji [8]. **Tabela 1** przedstawia zestawienie łańcuchowych cukrowych substancji pomocniczych z ich właściwościami oraz podstawowymi zastosowaniami.

Najprostszą jednostką cukrową wykorzystywaną w farmacji jest **glukoza**. Jest to aldoheksosa stosowana jako substancja wypełniająca, słodząca, izotonizująca, a także używana jako lepiszcze.

Substancjami zbudowanymi z monomerów glukozy są między innymi dekstryny. Otrzymywane są z częściowej degradacji skrobi lub glikogenu. Mają strukturę oligomerów D-glukozy połączonych wiązaniami α (1 $\rightarrow$ 4) lub α (1 $\rightarrow$ 6) glikozydowymi. Mogą przybierać formę cykliczną, jak cyklodekstryny, lub łańcuchową, jak maltodekstryny. Dekstryny jako grupa bardzo niejednorodna znalazły zastosowanie właściwie we wszystkich postaciach leku. Mogą być stosowane jako lepiszcze w opatrunkach chirurgicznych, środki zagęszczające w zawiesinach, a także źródło węglowodanów w diecie. W ilościach stosowanych jako substancja pomocnicza nie wykazują efektów toksycznych [9, 10].

Chętnie wykorzystywanym w przemyśle przedstawicielem dekstryn są **maltodekstryny**. Są to mieszaniny polimerów cukrowych, gdzie cząsteczki D-glukozy również połączone są wiązaniami α (1 $\rightarrow$ 4) lub α (1 $\rightarrow$ 6) glikozydowymi. Wytwarzane są przez hydrolizę enzymatyczną skrobi spożywczej. Warunki procesu muszą być dobrane tak, aby końcowy równoważnik glukozowy (DE) był mniejszy od 20, co oznacza, że zawartość cukrów redukujących (glukozy) w stosunku do całości suchej masy produktu nie może być większa niż 20. Różnice

równoważnika glukozowego powodują różnice we właściwościach fizykochemicznych maltodekstryny. Na ogół jednak są to niesłodkie, bezzapachowe białe proszki lub granulaty rozpuszczalne w zimnej wodzie [11]. Chętnie stosowane są w przemyśle spożywczym, np. jako nośniki smaku, zapachu oraz wypełniacze. Substancje te mogą być tak szeroko rozpowszechnione dzięki temu, że nie wykazują działania toksycznego na zdrowie człowieka. W przemyśle farmaceutycznym maltodekstryny wykorzystywane są do produkcji zarówno stałych, jak i płynnych produktów leczniczych. Znajdują zastosowanie jako środek wiążący i wypełniający w tabletkach, a ich roztwory są z powodzeniem stosowane jako lepiszcze w procesie granulacji na mokro oraz przy tworzeniu otoczek. Odmiany o większym DE doskonale sprawdzają się w technologii tabletek do żucia. W płynnych postaciach leku, maltodekstryny stosuje się w celu zwiększenia lepkości roztworów oraz zapobieganiu krystalizacji cukrów w syropach [2, 9].

Ważnym zadaniem substancji pomocniczych jest zapewnienie stabilności substancji leczniczej. W tym zastosowaniu w grupie węglowodanów dominuje wykorzystanie cyklodekstryn, cyklicznych pochodnych glukozy, bogato opisywanych w literaturze [12, 13, 14, 15]. W kontekście podobieństwa ich budowy do cząsteczek liniowych, jakimi są maltodekstryny, zaczęto badać możliwość podobnego zastosowania w farmacji również tych mniej skomplikowanych cząsteczek. Udowodniono stabilizujący wpływ maltodekstryn na postać polimorficzną furosemidu [16], a także wykazano pozytywne efekty utrwalania suszonej żywności dzięki dodatkom maltodekstryn [17]. Niezaprzecalną wadą w stosowaniu tych substancji jest problem z ich przechowywaniem, ponieważ zarówno wilgotność, jak i podwyższona temperatura wpływają niekorzystnie na ich stabilność. Ponadto, wykazują

dużą podatność na rozwój drobnoustrojów i pleśni, stąd też powinny być przechowywane w chłodnym zamkniętym miejscu o ograniczonej wilgotności. Maltodekstryny, jak i inne substancje z grupy dekstryn, nie mogą być łączone z silnymi środkami utleniającymi, ponieważ może to doprowadzić do utleniania ich grup hydroksylowych, w wyniku czego powstają związki pochodne z ugrupowaniami karboksylowymi lub ketonowymi [18].

Laktoza jest dwucukrem naturalnie występującym w mleku. Chemicznie jest to połączenie cząsteczki galaktozy z cząsteczką glukozy poprzez wiązanie β (1→4) glikozydowe. W technologii postaci leku wykorzystywana jest jej forma bezwodna oraz jednowodna. Jako środek wypełniający kapsułki lub tabletki jest stosowana zarówno w przemyśle, jak i w recepturze aptecznej. Z kolei jako dodatek wiążący doskonale sprawdza się w procesie granulacji na mokro. Laktoza może być zarówno nośnikiem, jak i wypełniaczem w takich preparatach jak proszki inhalacyjne. Dzięki możliwości uzyskania laktozy w różnym stopniu rozdrobnienia, o różnych kształtach cząstek, możliwe jest modulowanie jej właściwościami fizycznymi, co pozwala na jej stosowanie w różnych działach przemysłu farmaceutycznego. Wyraźnie zauważalne są też różnice fizykochemiczne pomiędzy laktozą jednowodną, bezwodną w formie α -laktozy i bezwodną w formie β -laktozy. Umożliwia to dopasowanie surowca do pożądanych właściwości produktu, jednak jest też technologicznym wyzwaniem ze względu na różnice w stabilnościach poszczególnych polimorfów laktozy zwłaszcza w warunkach podwyższonej lub zmiennej wilgotności. Obecność wody może spowodować przemianę jednej formy w drugą, a ponadto powoduje pleśnienie i brązowienie laktozy. Nie jest też odpowiednia dla leków higroskopijnych, do których jako dodatki powinny być używane substancje bardziej odporne na wilgotność [9].

Najczęściej stosowane cukry jako substancje pomocnicze to polisacharydy takie jak skrobia, celuloza oraz ich pochodne. **Skrobia** jest zbudowana z cząsteczek glukozy połączonych wiązaniem α (1→4) glikozydowym tworzących amylozę oraz wiązaniem α (1→6) glikozydowym tworzących amylopektynę. Jest także substratem do otrzymywania tzw. hydrolizatów, poprzez częściową hydrolizę. Najważniejszym parametrem dla hydrolizatów jest już wspomniany wcześniej równoważnik glukozowy (DE), jego wartość wpływa na takie właściwości jak: temperatura zeszklenia, higroskopijność, rozpuszczalność, słodkość, zdolność do kompresji, lepkość i możliwość hamowania krystalizacji. Skrobia w technologii postaci leku znalazła zastosowanie jako substancja wiążąca, ułatwiająca rozpad, wypełniająca, a także poślizgowa i smarująca [19, 20].

Celuloza to polisacharyd naturalnie występujący w roślinach. Podobnie jak skrobia zbudowana jest z cząsteczek glukozy połączonych w tym wypadku wiązaniami β (1→4) glikozydowymi. Czysta celuloza stosowana jest w technologii farmaceutycznej jako wypełniacz, substancja wiążąca lub rozsadzająca. Dzięki wolnym grupom hydroksylowym możliwa jest jej estryfikacja i eteryfikacja, stąd pochodne celulozy mają różnorodne właściwości i stosowane są we wszystkich postaciach leku. Należą do nich przykładowo: octanoftalan celulozy, metyloceluloza, etyloceluloza, karmeloza sodowa, hydroksypropyloceluloza, hydroksyetyloceluloza oraz hypromeloza. Stosowane są głównie jako lepiszcza przy granulacji lub tabletkowaniu bezpośrednim, jako substancje powlekające lub jako rdzeń (etyloceluloza) lub nośnik w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu. Etyloceluloza jako najtrudniej rozpuszczalna jest odpowiednim dodatkiem dla substancji wrażliwych na wilgoć [2].

Oligo- oraz polisacharydy łańcuchowe mogą w sposób fizyczny stabilizować układ, jakim jest preparat farmaceutyczny. Celuloza oraz jej pochodne, poza wieloma funkcjami, jakie pełnią w technologii tabletek i kapsulek, zmniejszają sedimentację substancji w preparatach takich jak zawiesiny i czopki. Trudno rozpuszczalne substancje pomocnicze, takie jak np. etyloceluloza, dzięki swojej odporności na wilgoć chronią również API wrażliwe na ten czynnik atmosferyczny.

Wśród substancji pomocniczych stanowiących o stabilności produktu leczniczego bardzo ważną rolę odgrywają substancje błonotwórcze (powlekające), chroniące substancję leczniczą zawartą w środku poprzez tworzoną powłoczkę. Wśród substancji powlekających najważniejsze są polimery zarówno te sztuczne, jak i naturalne, ale także pochodne cukrowe.

Cyklodekstryny jako cukrowe dodatki tworzące specyficzne kompleksy inkluzyjne

Cyklodekstryny są to cykliczne oligosacharydy. Podstawowe zbudowane są z 6 (α -cyklodekstryny), 7 (β -cyklodekstryny) lub 8 (γ -cyklodekstryny) cząsteczek glukopiranozy. Charakterystyczne jest rozmieszczenie wiązań w ich strukturze. Drugorzędowe ugrupowania hydroksylowe o właściwościach hydrofobowych skierowane są do wnętrza torusa, a pierwszorzędowe ugrupowania hydroksylowe o właściwościach hydrofilowych znajdują się na zewnątrz pierścienia, co stwarza odpowiednie warunki do tworzenia kompleksów supramolekularnych typu gospodarz – gość (**rycina 2**).

Rycina 2.
Budowa
 β -cyklodekstryny

W powstawaniu kompleksów inkluzyjnych ważne są właściwości cząsteczki gościa, jej hydrofobowość, a także wielkość (rozmiar) cząsteczki odpowiadająca wnętrzu cyklodekstryny.

Tworzenie kompleksów inkluzyjnych z cyklodekstrynami jest coraz częściej badane i chętniej wykorzystywane. Dzięki oddziaływaniom z API połączenie takie zwiększa rozpuszczalność substancji (ibuprofen [23]), zwiększa jej stabilność (modafinil [24]), fotostabilność (naproksen [25]) i biodostępność (indometacyna [26]), redukuje działanie drażniące (itronazonol [27]) i liczbę działań niepożądanych, maskuje nieprzyjemny zapach i smak (famotydyna [28]). Z drugiej jednak strony może się zdarzyć, że zainkludowanie substancji leczniczej do wnętrza cyklodekstryny będzie miało zarówno pozytywne, jak i negatywne efekty. Przykładem jest kompleks z piroksykamem, który z jednej strony, zwiększając rozpuszczalność cząsteczki, zwiększa jej biodostępność, ale z drugiej strony połączenie to powoduje wzrost podatności na fotodegradację piroksykamu [29].

Pomimo ogólnego przekonania o braku toksyczności cyklodekstryn wykazano, że w większych stężeniach mogą wykazać działanie nefrotoksyczne. Dodatkowo substancje te są bardzo kosztowne, co też ogranicza ich praktyczne zastosowanie w produkcji leków. Pewnym rozwiązaniem może być tworzenie układów trójskładnikowych z dodatkiem polimerów, co zwiększa jakość i stabilność preparatów, przy jednoczesnym zmniejszeniu ilości dodanej cyklodekstryny [9, 12, 24].

W tabeli 2 przedstawiono przykłady substancji leczniczych inkludowanych we wnętrzu cyklodekstryn. Oceniono, że najlepszą wielkość cząstki do tworzenia kompleksów dla α -cyklodekstryny reprezentuje pierścień benzenu, tym samym wszelkie związki o mniejszych rozmiarach mają szansę być w pełni skompleksowane. Aby jeszcze bardziej zwiększyć możliwości zastosowania cyklodekstryn,

proceedzi się ich różne modyfikacje chemiczne, np. grupy OH wymienia się na aminowe lub estrowe. Ugrupowania te wpływają m.in. na rozpuszczalność, stabilność, a także chemiczną aktywność substancji zainkludowanej we wnętrzu cyklodekstryny [30, 31]. Znanych jest wiele przykładów zastosowania cyklodekstryn jako substancji pomocniczych w preparatach farmaceutycznych [14].

Charakterystyka oddziaływań między cząsteczkami substancji pomocniczych oraz API

Funkcje, jakie spełniają substancje pomocnicze w preparatach farmaceutycznych wynikają z ich budowy strukturalnej, a co za tym idzie z rodzaju oddziaływań wywoływanych przez te cząsteczki. Produkt leczniczy jest trwałą mieszaniną fizyczną substancji leczniczej i substancji pomocniczych. Taki układ cząsteczek niepołączonych chemicznie, których wymieszanie powoduje, że nie jest możliwe ich rozdzielanie za pomocą prostych mechanicznych sposobów, a ich właściwości są połączeniem właściwości fizycznych substancji składowych. Powstały układ jest homogeny, co zapewnia kontakt wszystkich cząsteczek, także API, z substancjami pomocniczymi [32], a także pozwala odtworzyć właściwości danej mieszaniny. Istotne jest zatem badanie oddziaływań między cząsteczkami substancji pomocniczych w ich mieszaninach, ponieważ uzyskana wiedza może okazać się przydatna z punktu widzenia poprawy stabilności nowych układów [33, 34].

Substancje pomocnicze wchodzą w szereg interakcji zarówno między sobą, jak i z substancją leczniczą. Interakcje te mogą mieć pozytywny lub negatywny wpływ na jakość preparatu. Występują one w wymiarze fizycznym lub chemicznym, a zatem jednym z ważniejszych oddziaływań, do jakich dochodzi między nimi jest adsorpcja. Występuje

Tabela 2. Charakterystyka cyklodekstryn w aspekcie farmaceutycznym [2, 9, 31]

Nazwa	Ilość jednostek glukopiranozy w pierścieniu/ ugrupowanie modyfikujące	Rozpuszczalność w wodzie	Technologia postaci leku	Przykłady kompleksowanych API
α-Cyklodekstryna alfadexum; alpha-cycloamylose; alpha-cyclodextrin; alpha-dextrin; Cavamax W6 Pharma; cyclohexaamylose; cyclomaltohexose	6	łatwo rozpuszczalna [g/l]		cyklosporyna i acetazolamid [32]
β-Cyklodekstryna beta-cyclodextrin, betadex, cyclo-hepta-amylose, cycloheptaamylose cyclomaltoheptaose; beta-dextrin; betadexum; Cavamax, W7 Pharma; cycloheptagluccancyclomaltoheptose; Kleptose	7	trudno rozpuszczalna	stabilizatory, solubilizatory w różnych postaciach leku, maskowanie smaku, przedłużone uwalnianie, fotoochrona	ketoprofen [33] diklofenak sodu [34] famotydyna [28]
γ-Cyklodekstryna Cavamax W8 Pharma; cyclooctaamylose; cyclomaltooctaose	8	łatwo rozpuszczalna		budezonid [35]
Hydroksypropylo-β-Cyklodekstryna Hydroxypropylbetadexum, Cavasol W7; 2-hydroxypropyl- b-cyclodextrin; 2-hydroxypropyl cyclomaltoheptaosehidroksipropilbetadeksas; hydroksipropilbetadexhydroksipropilbetadeksi; hydroksypropylbetadexum; hydroksypropylbetadexum; Kleptose HPB	wzór Hawortha	rozpuszczalna	sorbpcja wody, przy bezpośrednim tabletkowaniu tworzą otoczkę „żelową”, spowalniają rozpad tabletek	naproksen [36] itronazonol [23]
Sulfobutylo-β-Cyklodekstryna		rozpuszczalna	stabilizatory, solubilizatory w różnych postaciach leku, maskowanie smaku, zmniejszenie toksyczności. Stosowana w lekach doustnych, donosowych, doocznych i zastrzykach.	pilocarpina [32]
Metylo-β-Cyklodekstryna		rozpuszczalna	zwiększenie rozpuszczalności i biodostępności leków, zwiększenie stabilności, maskowanie zapachów, zmniejszenie działania toksycznego	ketoprofen [33] chloramfenikol [23]

ona dzięki słabym oddziaływaniom powierzchniowym takim jak np. wiązanie adsorbentu z substancją leczniczą siłami adhezji van der Waals. Taki efekt może prowadzić do niekorzystnych zmian. Przykładowo w literaturze opisana jest adsorpcja niektórych agonistów k-opioidowych na celulozie mikrokryształicznej, kroskarmelozie i sodowym glikolanie skrobi, co modyfikuje kinetykę rozpuszczania substancji, a w konsekwencji zmienia jej biodostępność [35]. Adsorpcji mogą ulegać również cząsteczki wody, np. na celulozie mikrokryształicznej. Woda nie powoduje pęcznienia samej substancji, ale może prowadzić do jego degradacji, co opisano na przykładzie kwasu acetylosaliicylowego [36].

W stałej postaci leku jednym z etapów produkcji jest zsypywanie mieszaniny proszków, np. w etapach transportowych. W czasie tego procesu na cząsteczki działa szereg sił, które mogą zmniejszać ich przepływ. Do głównych oddziaływań należą

siły tarcia ciał stałych i siły kohezji, które działają pomiędzy powierzchniami cząstek dzięki oddziaływaniom van der Waals. Czynniki wpływające na sposób przepływu są: rozmiar cząstek, zróżnicowana morfologia, chropowatość powierzchni, gęstość i porowatość [37]. W przypadku cząstek o wielkości poniżej 10 mm, siły van der Waals dominują nad siłami grawitacyjnymi, więc kohezja powoduje zmniejszenie przepływu proszku. W przypadku większych cząstek przeważają siły grawitacyjne, ponieważ siły te rosną z sześciannem średnicy, a cząstki nie wykazują kohezji, o ile nie zostaną zaangażowane inne siły. Jednak mechaniczne ząbienie cząstek o nieregularnym kształcie przyczynia się do strukturalnej kohezji, co może prowadzić między innymi do nierównomiernego podziału masy proszkowej, dlatego zawsze najkorzystniejsze są cząstki o kulistym kształcie. Często zatem substancje pomocnicze mają regularne kształty, aby zwiększyć zsypywalność i tym samym

usprawnić i ujednolicić proces produkcji np. tabletek. W zależności od przypadku, woda zaadsorbowana przez cząstki może powodować wzrost bądź spadek kohezji proszków. Zwiększenie siły kohezji może być spowodowane przez siły kapilarne powstałe w wyniku efektów napięcia powierzchniowego w punktach styku. Zmniejszenie siły kohezji może być wywołane połączonym efektem wypełniania porów, zwiększonej gęstości cząstek oraz smarowania. Mniejsze cząstki zwiększają stosunkowo powierzchnię oddziaływania w odniesieniu do objętości, a co za tym idzie zwiększa się liczba punktów styczności. To z kolei bezpośrednio skutkuje spadkiem siły kohezji oraz siły tarcia [38].

Szczególny rodzaj oddziaływań substancji aktywnej z substancją pomocniczą występuje w układach z cyklodekstrynami, gdzie dochodzi do oddziaływań supramolekularnych (ponadcząsteczkowych). Udokumentowany jest pozytywny wpływ tych cząsteczek na API zarówno, gdy tworzą kompleks inkluzyjny, jak i w przypadku mieszanin fizycznych. W obu przypadkach występujące oddziaływania to jedynie słabe siły fizyczne. Cząsteczka gościa, gdy znajdzie się we wnętrzu cyklodekstryny, zmienia konformację tak, aby umożliwić powstanie wiązań van der Waalsa, które są słabymi oddziaływaniami hydrofobowymi. Wiązanie cząsteczki gościa i gospodarza nie jest ani stałe ani trwałe. Taki układ należy raczej rozumieć jako równowagę dynamiczną, której inicjacja jest bardzo szybka, jednakże jej ostateczne osiągnięcie może trwać dłużej. By kompleks mógł powstać musi istnieć całkowita, korzystna energetycznie siła napędowa przyciągająca cząsteczkę „gościa” do cyklodekstryny będącej „gospodarzem”. Zależne to jest od dwóch czynników, tj. wielkości cząsteczek gościa i gospodarza oraz termodynamicznych interakcji pomiędzy składnikami układu (cyklodekstryna – gość – rozpuszczalnik). Dla zwiększenia tej siły napędowej do układu włączają się cząsteczki wody, które poprzez interakcje z pozostałymi składnikami układu tworzą korzystny energetycznie układ sprzyjający powstaniu kompleksu. Kompleksy mogą być tworzone albo w roztworze, albo w stanie kryształicznym, a woda jest najczęściej wybieranym rozpuszczalnikiem [30, 31].

Zgodnie z badaniami opisanymi w piśmiennictwie, w celu zapewnienia stabilności substancji leczniczej poprzez dodatek substancji pomocniczych, okazuje się, że jednym z lepszych i efektywnych rozwiązań są wprowadzane do formulacji cyklodekstryny. Oprócz tego, w dobie nowoczesnych technologii i dążenia do zmikroinizowania postaci leku, sugeruje się ograniczenie ilości dodatków w produkcie leczniczym. Zgodnie z takimi założeniami w celu zapewnienia

stabilności API korzystne jest wykorzystanie w formulacji substancji pomocniczych, które jednocześnie spełniają inne funkcje (tabela 1). Fakt występowania tych samych oddziaływań fizykochemicznych między API a substancjami pomocniczymi cyklicznymi, łańcuchowymi i drobnocząsteczkowymi potwierdza się w wynikach badań naukowców, przykładowo stabilizując cząsteczki furosemidu poprzez dodatek maltodekstryny [16]. Z praktycznego punktu widzenia interesujące są zatem badania wpływu substancji pomocniczych, takich jak pochodne cukrowe stosowane jako wypełniacze, lepiszcza, substancje utrzymujące wilgoć, środki słodzące lub wiążące, zarówno na stabilność chemiczną, jak i fizyczną API oraz trwałość całego preparatu.

Otrzymano: 2018.12.11 · Zaakceptowano: 2018.12.20

Piśmiennictwo

- Rybacki E., Stożek T.: Substancje pomocnicze w technologii postaci leku. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, 1980.
- Janicki S., Fiebig A., Sznitowska M.: Farmacja stosowana: podręcznik dla studentów farmacji. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2008: 157–185, 652–693.
- Jamrógiewicz M., Milewska K., Lewandowska K., Czubak K.: Stabilność substancji leczniczych w kontekście trwałości leku – zbieżności definicji i różnice w podejściu analitycznym, Farmacja Polska 2018, 74(2): 95–108.
- Jørgensen, L., Hostrup, S., Moeller, E. H., Grohgan, H.: Recent trends in stabilising peptides and proteins in pharmaceutical formulation – considerations in the choice of excipients. Expert opinion on drug delivery, 2009, 6(11): 1219–1230.
- Huynh-Ba K.: Handbook of stability testing in pharmaceutical development: regulations, methodologies, and best practices. Springer Science & Business Media 2008: 258.
- Mesallati H., Conroy D., Hudson S., Tajber L.: Preparation and characterization of amorphous ciprofloxacin–amino acid salts. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2017, 121: 73–89.
- Challa R., Ahuja A., Ali J., Khar R. K.: Cyclodextrins in drug delivery: an updated review. Aaps Pharmscitech 2005, 6(2): E329–E357.
- McMurry J.: Fundamentals of Organic Chemistry. Brooks 1994: 408–432.
- Rowe R. C., Sheskey P. J., Owen S. C.: Handbook of pharmaceutical excipients (Vol. 6). London: Pharmaceutical press 2006.
- Ma Y. C., Manolache S., Sarmadi M., Denes F.: Plasma-enhanced synthesis of maltodextrin–polydimethylsiloxane graft copolymers. Journal of applied polymer science 2001, 80(8): 1120–1129.
- Dokic P., Jakovljevic J., Dokic-Baucal L.: Molecular characteristics of maltodextrins and rheological behaviour of diluted and concentrated solutions. Colloids and Surfaces. Physicochemical and Engineering Aspects, 1998, 141(3): 435–440.
- Frømming K. H., Szejtli J.: Cyclodextrins in pharmacy (Vol. 5). Springer Science & Business Media 1994.
- Loftsson T., Duchêne D.: Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. International journal of pharmaceutics, 2007, 329(1–2): 1–11.
- Conceição J., Adeoye O., Cabral-Marques H. M., Lobo J. M. S.: Cyclodextrins as excipients in tablet formulations. Drug discovery today 2018, 23(6): 1274–1284.
- Crini G., Fourmentin S., Fenývesi É., Torri G., Fourmentin M., Morin-Crini N.: Fundamentals and Applications of Cyclodextrins. Cyclodextrin Fundamentals, Reactivity and Analysis 2018: 1–55.
- Garnero C., Chattah A. K., Longhi, M.: Stability of furosemide polymorphs and the effects of complex formation with β -cyclodextrin and maltodextrin. Carbohydrate Polymers 2016, 152: 598–604.
- Ferrari C. C., Marconi Germer S. P., Alvim I. D., de Aguiar J. M.: Storage stability of spray-dried blackberry powder produced with maltodextrin or gum arabic. Drying Technology 2013, 31(4): 470–478.
- Harold E. Horn, Oak Lawn; Bruce A. Kimball: Malto-dextrins of improved stability prepared by enzymatic hydrolysis of oxidized starch, 1976, US3974034A

19. Builders P.F., Arhewoh M.I.: Pharmaceutical applications of native starch in conventional drug delivery. *Starch-Stärke* 2016, 68(9-10): 864-873.
20. Storz E., Steffens K. J.: Feasibility Study for Determination of the Dextrose Equivalent (DE) of Starch Hydrolysis Products with Near-Infrared Spectroscopy (NIRS). *Starch-Stärke* 2004, 56(2): 58-62.
21. Alvani K., Qi X., Tester R. F.: Use of carbohydrates, including dextrins, for oral delivery. *Starch-Stärke* 2011, 63(7): 424-431.
22. Bolhuis G.K., Anthony Armstrong N.: Excipients for direct compaction—an update. *Pharmaceutical Development and Technology* 2006, 11(1): 111-124.
23. Sente L., Szejtli J.: Highly soluble cyclodextrin derivatives: chemistry, properties, and trends in development. *Advanced drug delivery reviews* 1999, 36(1): 17-28.
24. Patel P., Agrawal Y. K., Sarvaiya J.: Cyclodextrin based ternary system of modafinil: Effect of trimethyl chitosan and polyvinylpyrrolidone as complexing agents. *International journal of biological macromolecules* 2016, 84: 182-188.
25. Ilić-Stojanović S.S., Nikolić V.D., Nikolić L.B., Zdravković A.S., Kapor A.J., Popsavin M.M., Petrović S.D.: The improved photostability of naproxen in the inclusion complex with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Hemijska industrija* 2015, 69(4): 361-370.
26. Szejtli J., Sente L., David A., Virag S., Sebestyen G., Mandi A.: U.S. Patent No. 4,228,160. DC: U.S. Patent and Trademark Office, 1980, Washington.
27. Devi N.K.D., Rani A.P., Javed M., Kumar K.S., Kaushik J., Sowjanya V.: Cyclodextrins in pharmacy—an overview. *Pharmacophore* 2010, 1(3): 155-165.
28. Patel A R., Vavia P.R.: Preparation and evaluation of taste masked famotidine formulation using drug/ β -cyclodextrin/polymer ternary complexation approach. *Aaps Pharmscitech* 2008, 9(2): 544-550.
29. Redenti E., Sente L., Szejtli J.: Cyclodextrin complexes of salts of acidic drugs. Thermodynamic properties, structural features, and pharmaceutical applications. *Journal of pharmaceutical sciences* 2001, 90(8): 979-986.
30. Frömming K.H., Szejtli J.: Cyclodextrins in pharmacy(Vol. 5). Springer Science & Business Media 1993.
31. Del Valle E.M.: Cyclodextrins and their uses: a review. *Process biochemistry* 2004, 39(9): 1033-1046.
32. Swarbrick J.: *Pharmaceutical stress testing*. Taylor & Francis Group, LLC, 2005.
33. Bharate S.S., Bharate S.B., Bajaj A.N.: Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. *Journal of Excipients and Food Chemicals* 2016, 1(3): 1131.
34. Waterman K.C., Adami R.C.: Accelerated aging: prediction of chemical stability of pharmaceuticals. *International Journal of Pharmaceutics* 2005, 293(1-2): 101-125.
35. Senderoff R.I., Mahjour M., Radebaugh G.W.: Characterization of adsorption behavior by solid dosage form excipients in formulation development. *International journal of pharmaceutics* 1992, 83(1-3): 65-72.
36. Patel N.K., Patel I.J., Cutie A.J., Wadke D.A., Monkhouse D.C., Reier G.E.: The effect of selected direct compression excipients on the stability of aspirin as a model hydrolyzable drug. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1988, 14(1): 77-98.
37. Neumann B. S.: The flow properties of powders. *Advances in pharmaceutical sciences* 1967, 2: 191-221.
38. Hickey A.J., Mansour H.M., Telko M.J., Xu Z., Smyth H.D., Mulder T., Papadopoulos D.: Physical characterization of component particles included in dry powder inhalers. I. Strategy review and static characteristics. *Journal of pharmaceutical sciences* 2007, 96(5): 1282-1301.