Interakcje i niezgodności pomiędzy substancją czynną a substancją pomocniczą

Ewelina Mundzik-Janczarska¹, Andrzej Stańczak²

¹Zakład Farmacji Aptecznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, (doktorantka), Polska

²Katedry Farmacji Stosowanej, Zakładu Farmacji Aptecznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Interactions and incompatibilities between the active ingredient and the excipient

Excipients are important components of the final medicinal product. They perform many important functions as fillers, lubricants, disintegrating agents, stabilizers, emulsifiers, etc., and their presence in the formulation is essential. They facilitate the technological process and improve the drug bioavailability. Their proper selection is necessary to obtain the final product with appropriate physicochemical properties. The excipients are not inert compounds. They undergo many interactions with the drug. The occurrence of chemical interactions as a consequence of the chemical reaction of the active substance with the excipient or its impurities can lead to degradation of the drug (including the formation of toxic degradation products) or reduction of its therapeutic properties. Examples of chemical reactions are reactions with water molecules (including hydrolysis), oxidation, isomerization, and other complex chemical reactions such as Maillard reactions. Physical interactions involving changes in physicochemical parameters such as solubility, alteration in flavor, odor, or color lead to changes in the bioavailability of the drug. Physical drug-excipient interactions (adsorption or complex formation, etc.) are commonly used in the pharmaceutical industry e.g., to improve the solubility of lipophilic substances, thus achieving higher bioavailability. Sometimes they are unintentional, and the occurrence of these phenomena may have a detrimental effect on the final product (changes in color, odor, or flavor, difficult drug release from the excipient complex). Excipients may also affect the drug metabolism by enhancing or inhibiting the activity of cytochrome P450 and P-glycoprotein. In addition, they are also subject to a number of interactions with body fluids. The impurities of excipients are an important aspect of the formulation. The most common impurities are oxides, aldehydes, acids, and metals. Usually, these substances are highly reactive. Therefore, their presence is often the cause of incompatibility. In order to minimize the occurrence of interactions, so-called formulation compatibility tests are performed, and the most effective is the combination of thermoanalytical and non-thermoanalytical (spectroscopic, chromatographic) methods of analysis. Currently, there are no globally harmonized regulatory requirements for excipients, however, organizations such as IPEC are working towards harmonization.

Keywords: interactions, active pharmaceutical ingredient, excipient, incompatibilities, impurities.

Adres do korespondencji

Andrzej Stańczak, Zakład Farmacji Aptecznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, Polska; e-mail: andrzej.stanczak@umed.lodz.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.05.20

Zaakceptowano: 2021.08.18

Opublikowano on-line: 2021.08.28

DOI

10.32383/farmpol/141383

ORCID

Ewelina Mundzik-Janczarska
(ORCID id: 0000-0003-1649-8088)
Andrzej Stańczak
(ORCID id: 0000-0001-8589-6149)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie, na licencji CC BY NC
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Wstęp

Podczas prac nad produktem leczniczym ważną rolę odgrywają substancje pomocnicze. Ich obecność w formulacji jest niezbędna. Poznanie ich wzajemnych oddziaływań jest kluczowe w określeniu nie tylko jakości leku, ale również jego skutecznego działania i profilu bezpieczeństwa. Chociaż większość interakcji stanowią interakcje pomiędzy substancją czynną a pomocniczą, to wzajemne oddziaływania pomiędzy substancjami pomocniczymi czy substancjami pomocniczymi a organizmem człowieka (np. płynami ustrojowymi) również są obecne.

Zrozumienie chemicznej, fizycznej i biologicznej natury substancji pomocniczych oraz wszelkich zanieczyszczeń w nich występujących, a także sposobu w jaki mogą one wpływać na siebie, substancję czynną czy materiały użyte w formulacji oraz wiedza na temat biofarmaceutycznych procesów, którym ulegają podczas przechowywania, podawania pacjentowi czy prowadzenia prac nad formulacją leku są kluczowe dla rozwoju produktu leczniczego oraz osiągnięcia zamierzonego efektu terapeutycznego [1].

Rola substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze odgrywają bardzo ważną rolę w przemyśle farmaceutycznym. Udany rozwój produktu leczniczego, z której substancja pomocnicza będzie uwalniana obejmuje nie tylko badania właściwości substancji czynnej API (ang. *Active Pharmaceutical Ingredient*), ale także ciągle badania substancji pomocniczych, opakowań oraz procesu wytwarzania [2].

Substancje pomocnicze są zdefiniowane przez Prawo Farmaceutyczne oraz regulacje Komisji Europejskiej jako składniki produktu leczniczego inne niż substancja czynna i materiał opakowaniowy [3]. Spełniają one określone zadanie w formulacji, wspomagając działanie farmakologiczne substancji czynnej. Niegdyś określało się je mianem substancji obojętnych jednak już teraz wiadomo, że są to substancje wysoce reaktywne, które mogą wchodzić w interakcje z substancją leczniczą, wywołując zarówno pozytywne, jak i negatywne skutki: od poprawy stabilności leku i jego biodostępności po jego rozkład, przekładając się tym samym na bezpieczeństwo i jakość produktu końcowego [4]. Nowe badania pokazują, że substancje te mogą wpływać na farmakokinetkę substancji czynnych (absorbencję, dystrybucję, metabolizm, eliminację) poprzez wpływ na transport leków oraz modulowanie ich metabolizmu [5]. Substancje pomocnicze mogą występować w postaci stałej, półstałej, płynnej lub

gazowej. Pozyskiwane są z różnych surowców: roślinnych, zwierzęcych i minerałów, oraz w procesach biotechnologicznych i syntezy chemicznej. W zależności od produktu leczniczego mogą stanowić od 1 do 99% całkowitej masy formulacji [6].

Substancje pomocnicze będące składnikiem formulacji wpływają na stabilność produktu leczniczego, jego bezpieczeństwo i walory estetyczne, a także ułatwiają i przyspieszają proces produkcji [4, 7]. Poprawiają także smak, przyczyniając się do wzrostu przestrzegania przez pacjentów zaleceń dotyczących przyjmowania leków oraz wzrostu ich satysfakcji. Ułatwiają również ich podanie, a także przedłużają ich przydatność do spożycia, wydłużając datę ważności, gdyż chronią przed szkodliwym działaniem środowiska zewnętrznego [8, 9].

Mogą służyć jako: wypełniacze, substancje rozsadzające, substancje smarujące, barwniki, przeciwutleniacze, konserwanty, stabilizatory, substancje zwiększające lepkość, emulgatory, solubilizatory, promotory wchłaniania, substancje smakowe i aromatyczne itp., a także mogą stanowić składniki zewnętrznej powłoki produktów leczniczych, np. kapsulek żelatynowych. Celuloza mikrokrystaliczna dla przykładu jest wykorzystywana jako substancja wypełniająca w stałych postaciach leku, glikolan sodowy skrobi, będący superdezintegrującym, ułatwia szybki rozpad tabletki w wodzie, a bufor, związki chelujące czy antyoksydanty są niezbędne przy poprawie trwałości formulacji w różnych warunkach przechowywania.

Interakcje pomiędzy składnikami formulacji

Substancje pomocnicze mogą inicjować, wzmacniać oraz brać aktywny udział w różnych interakcjach między składnikami produktu leczniczego [10]. Wszelkie wynikające z nich niezgodności mogą skutkować zmianami fizycznymi, chemicznymi, biologicznymi, a także wpływać na właściwości terapeutyczne leku. Aby mieć pewność co do efektu działania leku i potencjalnych interakcji, konieczne jest przeprowadzanie odpowiednich badań zgodności między składnikami formulacji [7].

Znaczną większość interakcji, które mogą wystąpić zarówno w formach stałych leku, jak i w roztworach [11] stanowią interakcje pomiędzy substancją czynną a substancją pomocniczą. Bezpośrednie interakcje między substancjami czynnymi pojawiają się zwykle w produktach zawierających wiele substancji pomocniczych w jednej formulacji [12].

Interakcje pomiędzy substancją czynną a substancją pomocniczą

Substancje pomocnicze są niezbędną częścią każdego produktu leczniczego. Pomagają one w procesie formulacji, ułatwiają jego podanie czy wchłanianie. Ich właściwości i reakcje, którym się poddają mogą być także używane w procesie produkcji do zwiększenia jakości produktu czy poprawy jego właściwości.

Przykładem nowoczesnego sposobu poprawy rozpuszczalności niektórych substancji hydrofobowych jest zastosowanie cyklodekstryn jako substancji pomocniczych, poprzez tworzenie kompleksów inkluzyjnych [13]. Cyklodekstryny zostały wykorzystane do utworzenia rozpuszczalnych kompleksów, np. z chlorowodorkiem doksorubicyny (chemioterapeutyk) [14], ciprofloksacyny (lek przeciwdrobnoustrojowy) [15], danazolu (lek sterydowy w leczeniu endometriozy) [16], benzydazolem (lek przeciwpasożytniczy, stosowany w chorobie Chagasa) [17], paklitaksem (lek przeciwnowotworowy) [18], etabonianem loteprednolu (leczenie stanów zapalnych oka) [19] czy octanem eslikarbazepiny (lek przeciwpadaczkowy) [20]. Dobrym przykładem może być też sylikowana celuloza mikrokryształiczna SMCC, będąca połączeniem 98% celulozy mikrokryształicznej MCC z 2% koloidalnej krzemionki SiO_2 , która stała się jedną z najlepszych substancji pomocniczych chętnie używanych w formulacji tabletek czy kapsulek, gdyż cechuje ją lepsza zsypywalność i łatwość tabletkowania [13].

Interakcje pomiędzy substancjami pomocniczymi, ich zanieczyszczeniami a innymi składnikami formulacji, w tym API, mogą przyczyniać się także do nieprzewidzianych i niezamierzonych chemicznych, fizycznych czy terapeutycznych zmian właściwości gotowego produktu leczniczego, zwanych niezgodnościami [8]. Mogą one prowadzić do zmian fizycznych, np. utraty lub zmiany barwy, a także utraty pożądanych mechanicznych właściwości tabletek, np. zmniejszać ich twardość. Wystąpienie interakcji może powodować zmniejszenie rozpuszczalności substancji leczniczej, obniżenie mocy substancji czynnej czy spowodować rozkład leku [21]. Ukryte niezgodności mogą być trudne do wykrycia, a ich pojawienie się może zająć dużo czasu. Nie zawsze muszą ujawniać się w badaniach preformulacyjnych [1]. Bez wątpienia niepożądane interakcje prowadzą do obniżenia jakości produktu końcowego, a ich wystąpienie może skutkować pojawieniem się zdarzeń niepożądanych [11], co z kolei prowadzi do wstrzymania lub wycofania z obrotu partii produktu, generując przy tym ogromne koszty dla producenta [8].

Rodzaje interakcji

Interakcje pomiędzy substancją czynną a substancją pomocniczą należą do znacznie częściej badanych, wykrywanych i opisywanych oddziaływań niż interakcje pomiędzy substancjami pomocniczymi. Efekty wzajemnych oddziaływań można podzielić na te pożądane i powszechnie wykorzystywane w przemyśle farmaceutycznym jak i na szkodliwe i całkowicie niechciane. Ze względu na rodzaj, można je podzielić na: interakcje chemiczne, fizyczne oraz biologiczne [9]. Przykłady interakcji zawiera **tabela 1**.

Interakcje chemiczne

Interakcje chemiczne są konsekwencją chemicznej reakcji substancji czynnej z pomocniczą lub reakcji aktywnej cząsteczki substancji pomocniczej z wszelkimi zanieczyszczeniami czy pozostałościami występującymi w substancjach pomocniczych. Tego typu reakcje mają zwykle szkodliwy wpływ na produkt końcowy, doprowadzając do jego rozpadu czy zmniejszenia zawartości aktywnej cząsteczki, co skutkuje zmniejszeniem efektu terapeutycznego, może także dojść do wytworzenia toksycznych produktów rozkładu. Produkty reakcji chemicznych mogą mieć wpływ na bezpieczeństwo, a także tolerancję leku. Do najczęstszych reakcji zaliczamy reakcje hydroлізу i utleniania. Do wystąpienia interakcji o podłożu chemicznym przyczyniają się także czynniki takie jak: temperatura, wilgotność, obecność katalizatorów, pH, światło czy tlen. Badania nad interakcjami chemicznymi podczas pracy nad lekiem są konieczne, w celu zapewnienia wysokiej jakości produktu końcowego o wysokiej skuteczności i bezpiecznego dla pacjentów [1, 7, 8, 12, 22]. **Tabela 2** zawiera przykładowe interakcje chemiczne substancji pomocniczych.

Reakcje z cząsteczkami wody

Reakcje z cząsteczką wody mogą modyfikować właściwości składnika aktywnego. Taką reakcję ułatwiają substancje pomocnicze będące niejako nośnikami wody w preparacie. Niektóre substancje pomocnicze, zawierające hydratowaną wodę, pod wpływem różnych procesów, w tym technologicznych, mogą prowadzić do wystąpienia interakcji z substancją czynną. Takim przykładem jest powidon. Marini i wsp. dowiedli, że silnie oddziałuje on z atenololem, a za główną przyczynę interakcji uważa się znaczną ilość wody hydratacyjnej, wprowadzoną przez substancję pomocniczą [23]. Dodatkowo powidon, który ma także zastosowanie jako solubilizator, w odpowiednich warunkach, powoduje spowolnienie rozpuszczania substancji czynnej, a także zwiększenie wytrzymałości

Tabela 1. Przykłady interakcji leku z substancją pomocniczą.

Table 1. Examples of drug-exciipient interactions.

Substancje lecznicze	Substancje pomocnicze	Interakcje
Leki zawierające jony wapnia	Superdezintegranty	Jonowe interakcje pomiędzy lekiem a superdezintegrantem skutkujące opóźnieniem uwalniania leku i zmniejszeniem rozpuszczalności
Ranitydyna w musującej formulacji	Pirofosforan sodu	Zmniejszenie biodostępności
Danazol	Długołańcuchowe kwasy tłuszczowe	Zwiększenie biodostępności
Paklitaksel	Witamina E (TPGS)	Zwiększona doustna biodostępność leku spowodowana hamowaniem glikoproteiny P
Cyprofloksacyna	Mono-6-deoksy6-aminoetyloamino-β-cyklodekstryna	Zwiększona rozpuszczalność w wodzie i biodostępność cyprofloksacyny
Kwas 5-aminosalicylowy	Kwas cytrynowy	Utworzenie estru pomiędzy kwasami
Fosforan sodowy deksametazonu	Wodorosiarczan sodu	Utworzenie sulfonowego adduktu, co może wpływać na bezpieczeństwo i skuteczność formulacji
Takrolimus	Stearynian magnezu	Transformacja leku do alfahydroksy kwasu
Fosinopryl	Stearynian magnezu	Rozkład substancji leczniczej
Fluoksetyna	Laktoza	Reakcja Maillarda
Metformina	Kroskarmeloza sodowa	Jonowa interakcja substancji czynnej z substancją pomocniczą skutkująca zmniejszonym odzyskiwaniem leku z macierzy
Ibuprofen	Tlenek magnezu	Rozkład leku poprzez tworzenie soli magnezowej ibuprofenu
Tetracyklina	Węglan wapnia	Tworzenie nierozpuszczalnego kompleksu
Indometacyna	Kaolin	Adsorpcja leku na powierzchni substancji pomocniczej zwiększająca jego rozpuszczalność

Tabela 2. Przykłady interakcji chemicznych.

Table 2. Examples of chemical interactions.

Substancja lecznicza	Typ reakcji	Substancja pomocnicza	Przykład
Aminy	Reakcja Maillarda, kondensacja Claisen-Schmidta, przegrupowanie Amadori	Laktoza, glukoza zawarta w celulozie mikrokryształicznej	Glukoza będąca zanieczyszczeniem celulozy mikrokryształicznej powoduje odbarwienie mieszaniny z powodu interakcji z L-fenylalaniną
Aminy	Sieciowanie z udziałem grup aminowych	Formaldehid pochodzący z rozpadu PEG i polisorbata, furfuraldehyd z polimerów hemicelulozy	Reakcja formaldehydu z grupą aminową fenfluraminy i powstanie pochodnej N-metylowej
Substancje podatne na utlenianie	Utlenianie, zapoczątkowanie reakcji polimeryzacji, powstawanie wolnych rodników	Śladowe ilości nadtlentów organicznych, wodoronadtlenów, pochodzące z polimerowych substancji pomocniczych: powidon, krospowidon, glikol polietylenowy, tlenek polietylenu, polisorbata	Utlenianie raloksyfenu przez nadtlentki będące zanieczyszczeniem powidonu i krospowidonu
Dialkile, alkile, aryly, diaryle, cykliczne drugorzędowe aminy, N-alkilomoczniki, N-alkile, karbaminiany, N-alkiloamidy, aminy trzeciorzędowe, cyanoamidy, guanidyny, amidyny, hydroksyloaminy, hydrazyny, hydrazony, hydrazydy	Tworzenie związków N-nitrozowych i rozkład substancji czynnej	Śladowe ilości azotanów i azotynów obecne w glikolanie sodowym skrobi, kroskarmelozie sodowej, skrobi żelowanej	Nitrozowanie bromheksyny
Substancje aminowe i hydroksylowe	Estryfikacja alkoholi	Kwas mrówkowy i jego estry, kwas octowy, kwas monochlorooctowy	Reakcja kwasu mrówkowego z winianem wardeniliny
Estry	Hydroliza estru	Składniki zasadowe (wodorotlenek magnezu)	Hydroliza moeksyprylu
Laktony	Hydroliza	Składniki zasadowe (wodorotlenek magnezu)	Otwarcie pierścienia laktonowego chlorowodoru i rymnolkanu

tabletki, czego przyczyną może być pochłanianie przez substancję pomocniczą wilgoci. Kolejnym przykładem może być woda zawarta w celulozie mikrokryształicznej, która jest silnie reaktywna ze względu na jej słabą adsorpcję. W mieszaninie celulozy mikrokryształicznej z aspiryną przyczynia się ona do degradacji substancji czynnej [24].

Dla przykładu, kwas mlekowy wykorzystywany jako substancja pomocnicza zawiera zanieczyszczenia, tj. oligomery kwasu mlekowego (składające się z mniej niż 10 cząsteczek kwasu mlekowego). Badacze wykazali wzrost pH mieszaniny spowodowany hydrolizą oligomerów kwasu mlekowego do jego monomerów [25, 26].

Utlenianie

Podatne na proces utleniania są związki zawierające grupy: aldehydową, alkoholową, fenolową, a także alkaloidy, nienasycone kwasy tłuszczowe, alkeny, alkiny czy cukry. Podczas reakcji oksydacji pod wpływem czynników katalizujących, takich jak temperatura, jony metali ciężkich, tlenki metali (krzemu, tytanu, cyrkonu) czy światła dochodzi do powstania wolnych rodników. Przykładem może być rozkład benzokainy na skutek reakcji z zanieczyszczeniami (tlenkami) zawartymi w substancjach pomocniczych, takich jak: fruktoza, sylifikowana celuloza mikrokryształiczna, kopowidon i mannitol, wchodzących w skład tabletki [1, 12].

Izomeryzacja

Przekształcenie składnika w jego izomer optyczny lub geometryczny może mieć znaczący wpływ na jego aktywność [12], właściwości farmakologiczne czy toksykologiczne [1]. Związkami, które pod wpływem różnych czynników (np. zmiany pH spowodowanej zanieczyszczeniami substancji pomocniczej) ulegają izomeryzacji są tetracykliny oraz pochodne witaminy A. Wykazano, że niektóre związki zawierające grupę tiolową odpowiedzialne są za katalizowanie izomeryzacji kwasu 9-cis-retinowego do mieszaniny kwasu all-trans-retinowego, kwasu 9-cis-retinowego, kwasu 13-cis-retinowego i kwasu 9,13-di-cis-retinowego [27, 28]. W przypadku tetracykliny pod wpływem MnO_2 czy Al_2O_3 może dojść do izomeryzacji pierścienia C z utworzeniem izo-tetracykliny [29]. Kolejnym przykładem jest lewoskrętna forma adrenaliny, która wykazuje 15–20 razy lepszy efekt terapeutyczny niż forma prawoskrętna [9]. Następnym przykładem jest glukoza używana jako środek tonizujący w żywieniu pozajelitowym. Proces sterylizacji płynu do infuzji zawierającego glukozę wykonany za pomocą autoklawu może prowadzić do izomeryzacji glukozy we fruktozę i tworzenia 5-hydroksymetylofuralu, który może reagować z pierwszorzędowymi grupami aminowymi, tworząc iminy, zabarwiając roztwór [22], nazywane zasadami Schiffa [30]. Z kolei prawoskrętna forma amfetaminy jest skuteczniejsza w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi ADHD (z ang. *attention-deficit hyperactivity disorder*) niż jej forma lewoskrętna [31]. Walerianian 17-betame-tazonu jest także substancją podatną na proces izomeryzacji. Proces izomeryzacji substancji ma znaczenie kliniczne, gdyż jego izomery wykazują zmniejszoną siłę działania. Badacze dowiedli, że na stabilność walerianianu 17-betameta-zonu w danym preparacie można wpływać poprzez dostosowanie stężenia emulgatora do takiego stopnia, że albo praktycznie żadna izomeryzacja nie

zachodziła w okresie przechowywania, albo może dojść do całkowitej izomeryzacji w krótkim czasie. Wykazano, że zwiększone stężenie eteru stearylowego makrogolu 20 zwiększa rozpuszczalność i szybkość izomeryzacji tego leku w fazie wodnej kremu hydrofilowego [32].

Reakcje Maillarda

Reakcjami Maillarda, potocznie zwanymi reakcjami brunatnienia, określa się szereg następujących po sobie złożonych reakcji pomiędzy związkami z wolną grupą karbonylową (na przykład cukry redukujące) a związkami zawierającymi wolne grupy aminowe (aminokwasy, peptydy, białka). Reakcje te są przedmiotem wieloletnich badań i zostały szczegółowo opisane w literaturze dotyczącej żywności i żywienia. Stały się one także przedmiotem zainteresowań i badań w przemyśle farmaceutycznym, który powszechnie wykorzystuje substancje takie jak: glukoza, laktoza, maltoza, w roli wypełniaczy do produkcji kapsułek czy tabletek [33].

Reakcje amin pierwszorzędowych prowadzą do powstania nietrwałych zasad Schiffa przekształcających się do związków Amadori. W skutek reakcji Maillarda dochodzi do powstania związków barwnych i zapachowo-smakowych [34, 35]. Produkty reakcji Maillarda zostały potwierdzone przykładowo w kapsułkach zawierających laktozę i fluoksetynę, laktozie suszonej rozpyłowo [22], kapsułkach zawierających chlorowodorek fluoksetyny z sacharozą [12] czy w formulacji fumaranu bisoprololu z glukozą jednowodną [33].

Inne reakcje

Niektóre rozpuszczalne substancje pomocnicze w formie jonowej mogą podlegać interakcjom ze zjonizowanymi substancjami czynnymi, tworząc nierozpuszczalne w wodzie połączenia. Reakcjom estryfikacji natomiast ulega cetyryzyna, która reaguje z sorbitolem i glicerolem, będącymi substancjami pomocniczymi używanymi w produkcji leku dostępnego na rynku. Już przy 40°C 1% substancji czynnej zostaje przekształcany w formę estru w ciągu tygodnia. Dodatkowo badacze wykazali obecność 0,1–0,3% monoestru w płynnej formie preparatu dostępnego na rynku [11].

Interakcje fizyczne

Interakcje fizyczne są rodzajem oddziaływań, w których nie występują chemiczne reakcje pomiędzy składnikami postaci leku, lecz zaobserwować można zmiany parametrów fizykochemicznych aktywnych składników takie jak: rozpuszczalność czy szybkość rozpuszczania. Często ujawniają się one jako zmiana w kolorze substancji, zmiana zapachu czy smaku, a także jako

zmiana formy polimorficznej czy wykrystalizowanie substancji czynnej. Nie zawsze interakcje fizyczne są niepożądane, niekiedy oddziaływania między składnikami produktu leczniczego są planowane, a ich wystąpienie zamierzone i wykorzystywane do poprawy rozpuszczalności czy biodostępności substancji leczniczej. Dobrym przykładem jest tworzenie kompleksów substancji leczniczych z cyklodekstrynami [8]. Choi i wsp. wykazali, że utworzenie kompleksu cyprofloksacyny z mono-6-deoksy-6-aminoetyloamino- β -cyklodekstryną powoduje zwiększenie rozpuszczalności i biodostępności substancji leczniczej. Kompleks wykazuje silniejsze działanie antybakteryjne na MRSA (ang. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) [15]. Tego typu reakcje są najczęstszym typem oddziaływań pomiędzy substancją czynną a pozostałymi składnikami formulacji, jednak ze względu na brak jakichkolwiek oznak zaistniałej interakcji, ich wykrycie może stanowić wyzwanie [12].

Adsorpcja

Adsorpcja cząsteczek substancji leczniczej na powierzchni składników pomocniczych jest prawdopodobnie najczęstszym fizycznym rodzajem interakcji [4]. Niektóre substancje pomocnicze mają zdolność adsorbowania na swojej powierzchni substancji leczniczej, zwiększając tym samym powierzchnię jej oddziaływania, co prowadzi do zwiększenia rozpuszczalności [4, 10]. Dla przykładu w formulacji indometacyny z kaolinem jako adsorbentem zaobserwowano zwiększoną rozpuszczalność substancji leczniczej prowadzącą do zwiększenia biodostępności indometacyny [9]. Taką samą zależność zaobserwowano również w formulacji PEG 6000 z meloksikamem [10].

Adsorpcja może być też zjawiskiem niekorzystnym, prowadzącym do spadku biodostępności. Dla przykładu kationy chlorku cetylopirydyniowego stosowanego w leczeniu stanów zapalnych jamy ustnej i gardła ulegają adsorpcji na powierzchni stearynianu magnezu, używanego jako substancja smarująca w tabletkach do ssania. Prowadzi to do zmniejszenia antybakteryjnych właściwości leku [9].

Tworzenie kompleksów z substancją pomocniczą

Tworzenie kompleksów substancji pomocniczej z substancją czynną jest często wykorzystywanym zjawiskiem w procesie formulacji. Przykładem pożądaných interakcji jest wytworzenie kompleksów substancji czynnych z cyklodekstrynami, które zwiększają rozpuszczalność w wodzie substancji aktywnej (np. diklofenaku, estradiolu, nikotyny, nitrogliceryny czy ibuprofenu),

czy tworzenie kompleksów jodu z powidonem (tworzenie jodoforów) [13]. Tworzenie kompleksów substancji czynnej z substancją pomocniczą jest zwykle procesem odwracalnym. Może jednak skutkować zmniejszoną biodostępnością leku [1]. Jednym z przykładów są tworzące się nierozpuszczalne kompleksy tetracyklin z jonami wapnia, prowadzące do wolniejszego rozpuszczania i zmniejszonej adsorpcji leku [9].

Interakcje molekularne

Molekularne interakcje nie zostały jeszcze dobrze poznane. Kiedy słabo rozpuszczalna substancja aktywna zostanie rozproszona w polimerze, może dojść do powstania słabych wiązań fizycznych, takich jak niekowalencyjne wiązania: wiązania wodorowe, wiązania jonowe, oddziaływania van der Waalsa czy dipol-dipol oraz interakcje kwasowo-zasadowe modulujące uwalnianie substancji leczniczej [36].

Przykładem pożądaných interakcji są tzw. stałe rozproszenia, które definiuje się jako molekularne mieszaniny substancji leczniczej trudno rozpuszczalnej w wodzie z nośnikiem o charakterze hydrofilowym. Do ich zalet należy zaliczyć nie tylko zmniejszenie rozmiarów cząstek, zwiększenie ich zwilżalności i porowatości, ale również możliwość uzyskania substancji leczniczej w postaci amorficznej. Pierwszą grupę stanowią krystaliczne stałe rozproszenia, w których kryształy substancji leczniczej rozproszone są pomiędzy cząsteczkami krystalicznego nośnika, np. kwasów organicznych, mocznika, mannitolu lub sorbitolu. Poprawę rozpuszczalności uzyskuje się poprzez zmniejszenie rozmiarów cząstek i wzrost zwilżalności. Kolejna grupa to amorficzne stałe rozproszenia, w których substancja aktywna rozproszona jest w matrycy amorficznej nośnika, zwykle będącego syntetycznym polimerem, takiego jak glikol polietylenowy (PEG) czy poliwinylpirolidon (PVP) oraz pochodnych celulozy. Następną grupę stanowią trójskładnikowe mieszaniny z nośnikiem powierzchniowo czynnym, np. laurylosiarczanem sodu, polisorbatem czy estryfikowanym makrogolem, które dodatkowo hamują krystalizację substancji czynnej. Ostatnią grupę tworzą układy z nośnikami pęczniejącymi lub nierozpuszczalnymi w wodzie np. Eudragit RS, RL czy hydroksypropyloceluloza. Pozwala to na uzyskanie produktów o przedłużonym lub kontrolowanym uwalnianiu [37]. Ze względu na swoją słabą rozpuszczalność w wodzie, wiele leków przeciwnowotworowych ma ograniczoną biodostępność, szczególnie w formach doustnych. Zastosowanie stałych rozprożeń wykazuje ogromny potencjał do przezwyciężenia fizykochemicznych ograniczeń i osiągnięcia lepszej biodostępności poprzez wzrost

rozpuszczalności, adsorpcji, zwilżalności tych produktów, szczególnie w formulacjach doustnych. Dla przykładu, leczenie flutamidem, będącym niesteroidowym lekiem o działaniu antyandrogenowym, stosowanym w leczeniu zaawansowanych postaci raka gruczołu krokowego, z powodu słabej skuteczności terapeutycznej, tolerancji, bezpieczeństwa i większej częstotliwości dawkowania, w dużej mierze zostało zastąpione przez nowsze niesteroidowe antyandrogeny (bikalutamid i enzalutamid). Skuteczność terapeutyczna flutamidu jest ograniczona jego niską biodostępnością, wynikającą ze słabej zwilżalności i szybkiego metabolizmu wątrobowego pierwszego przejścia. Jako lek przeciwnowotworowy w dużych dawkach, wykazuje ograniczoną szybkość rozpuszczania z powodu wielkości cząstek i niskiego stężenia na powierzchni adsorpcji. Badacze dowiedli, że zastosowanie amorficznych stałych rozproszeń z PVP i PEG poprawiło stabilność i wykazywało wyższą rozpuszczalność stanowiącą ważną właściwość niezbędną do poprawy właściwości fizykochemicznych słabo rozpuszczalnego leku przeciwnowotworowego [38]. Stałe rozproszenia z niewłaściwymi substancjami pomocniczymi mogą prowadzić także do rozkładu substancji leczniczej. Takim przykładem jest stałe rozproszenie HMPC z pochodnymi oksadiazoli, gdzie dochodzi do nukleofilowego ataku grupy karboksylowej HPMC na atom grupy metinowej oksadiazolu, tworząc stabilny tetraedryczny związek pośredni [24].

Interakcje biologiczne

Wpływ na metabolizm enzymów

Izoenzymy cytochromu P450 są ważną grupą enzymów odpowiedzialną za metabolizm leków. Substancje, które mogą wzmacniać lub hamować aktywność cytochromu P450 mogą wpływać także na biodostępność leku. Wiele badań dowodzi, że kiedyś uważane za obojętne substancje wykorzystywane jako pomocnicze przy formulacji leku są zdolne do zmiany farmakokinetyki API poprzez wiele mechanizmów, takich jak hamowanie glikoproteiny P czy bezpośrednią inhibicję cytochromu P450. Istnieją liczne doniesienia na temat tego, że niektóre substancje pomocnicze są zdolne do zmiany metabolicznego mechanizmu poprzez regulację ekspresji mRNA/białka. Fizyczna i chemiczna natura tych substancji odgrywa kluczową rolę w ich inhibitoryjnym charakterze. Do tej pory wykazano takie właściwości u różnych grup substancji: od związków powierzchniowo czynnych, polimerów (naturalnych, półsyntetycznych, syntetycznych oraz produktów fermentacji), kwasów tłuszczowych po rozpuszczalniki [5, 10]. Obserwując populację pediatryczną, badacze wykazali, że roztwory doustne popularnie stosowanego

acetaminofenu (paracetamol), który w stałych postaciach leku jest głównym odpowiedzialnym za ostrą niewydolność wątroby w Europie i USA, są mniej toksyczne niż formuła stała. Badania wykazały, że stosowany w płynnej postaci leku solubilizator – glikol propylenowy, jest kompetywnym antagonistą CYP2E1, a AUC dla metabolitów acetaminofenu było o 16% niższe niż w stałej formuacji. Kolejnym przykładem może być popularny surfaktant Polisorb 80 czy emulgator – laurynian sacharozy, wpływające na metabolizm testosteronu i diklofenaku poprzez zwiększoną inhibicję CYP3A4 i CYP2C9 [5].

Inne interakcje biologiczne

Wiele prac sugeruje również, że niektóre z substancji pomocniczych, tj. L-arginina, związki magnezu, guma guar, kwas α -lipolowy, inozytol czy niacyna, może wykazywać działanie łagodzące przy insulinooporności i cukrzycy typu II, przez co ich dodatek w produkcie leczniczym może być korzystny [39].

Interakcje biofarmaceutyczne

Interakcje z płynami ustrojowymi, które obserwujemy po podaniu leku nazywamy interakcjami biofarmaceutycznymi. Prowadzą one zwykle do upośledzenia adsorpcji substancji aktywnej. Dla przykładu, polimery otoczki tabletek takie jak: ftalan octanu celulozy lub ftalan octanu hydroksypropylocelulozy są polimerami lepiej rozpuszczalnymi w zasadowym środowisku. Równoczesne zastosowanie leków zobojętniających sok żołądkowy poprzez podniesienie pH żołądka może spowodować rozpad polimerowej otoczki i, co za tym idzie, uwolnienie substancji leczniczej w żołądku. W przypadku takiego przedwczesnego rozpadu polimerowej otoczki niesteroidowych leków przeciwzapalnych mogą wystąpić działania niepożądane, np. krwawienie z przewodu pokarmowego. Kolejnym przykładem jest zwiększenie motoryki przewodu pokarmowego, np. przez sorbitol czy ksylitol, co prowadzi do zmniejszenia czasu absorpcji, np. metoprololu [9].

Zanieczyszczenia substancji pomocniczych

W substancjach leczniczych mogą występować również zanieczyszczenia. Do najczęściej występujących zanieczyszczeń należą: tlenki (w tym nadtlenki), aldehydy i kwasy (najczęściej kwas mrówkowy i formaldehyd) oraz metale, które mogą działać jak katalizatory, dlatego też dobre poznanie istoty wszelkich reakcji z cząsteczkami wchodzącymi w skład formuacji jest kluczowe. Dla przykładu, obecność zanieczyszczeń mających wpływ na pH roztworu może przyspieszać

reakcje hydrolitycznego rozpadu leku w roztworze, a podczas długotrwałego przechowywania leku może powodować powstawanie wolnych kwasów i zasad [24]. Przykłady zanieczyszczeń znalezione w powszechnie używanych substancjach pomocniczych zostały umieszczone w tabeli 3. Także aromaty używane w produkcji leków są możliwym źródłem zanieczyszczeń, ze względu na śladową zawartość aldehydów i ketonów. Przykładem może być zanieczyszczenie benzaldehydem wiśniowego aromatu użytego do poprawy smaku famotydyny w postaci proszku do sporządzania doustnej zawiesiny [40].

Badania zgodności i analityczne metody wykrywania interakcji

Badania nad zgodnością składników formulacji stanowią ważny etap rozwoju i badań nad lekiem, pozwalając uzyskać odpowiedź, które substancje pomocnicze mogą zostać użyte w finalnym produkcie leczniczym. Zastosowanie odpowiednich metod analitycznych mających za zadanie wykrycie potencjalnych interakcji prowadzi do zmniejszenia kosztów, racjonalnej gospodarki składnikami oraz oszczędności czasu niezbędnego do pracy nad nową formulacją [9]. Aby uniknąć wystąpienia niezgodności w produktach leczniczych wprowadzonych do obrotu, należy przeprowadzić szereg badań dotyczących zgodności składników formulacji. W tym celu badacze posługują się wieloma metodami, od wykorzystania programów komputerowych do modelowania, takich jak CAMEO®, SPARTAN®, EPWIN®, DELPHI, Zeneth czy PharmaD³®, wykorzystanie baz danych, po przeprowadzenie wstępnych badań zgodności polegających na poddaniu mieszaniny substancji czynnej i kilku substancji pomocniczych czynnikom stresowym, takim jak: podniesiona temperatura, wilgotność, obecność światła i obserwowaniu zmian w zabarwieniu roztworu, agregacji mieszaniny proszkowej lub innych zmian mogących wskazywać na wystąpienie niezgodności. Jednocześnie mieszanina zostaje poddana wielu termooanalitycznym czy spektroskopowym metodom. Jak dotąd, brak uniwersalnego protokołu postępowania dotyczącego badań zgodności nad produktem. Ze względu na pewne ograniczenia pojedynczych metod, badacze są zgodni, że najskuteczniejszym podejściem jest zastosowanie kombinacji metod termooanalitycznych i nie termooanalitycznych. Jednoczesne użycie wielu termicznych i spektroskopowych metod wykrywania interakcji umożliwia dogłębne poznanie zarówno fizycznych, jak i chemicznych interakcji pomiędzy substancją pomocniczą a substancją leczniczą, a co za tym idzie dobranie odpowiednich substancji dla formulacji leku [8, 9, 12, 41].

Tabela 3. Zanieczyszczenia znalezione w powszechnie używanych substancjach pomocniczych.

Table 3. Impurities found in commonly used excipients.

Substancja pomocnicza	Zanieczyszczenia
Powidon	Nadtlenki, kwas mrówkowy
Krospowidon	Nadtlenki
Stearynian magnezu	Tlenek magnezu
Laktoza	Aldehydy, glukoza, kwas mrówkowy, kwas octowy
Alkohol benzylowy	Benzaldehyd
Celuloza mikrokrystaliczna	Kwasy, glukoza, formaldehyd, azotany, azotyny
Skrobia	Lignina, hemiceluloza, woda, formaldehyd, azotany, azotyny
Talk	Formaldehyd
Poliwinylopirolidon	Zanieczyszczenia fenolowe
Dwuzasadowy fosforan wapnia	Metale ciężkie
Stearynowe lubrykanty	Pozostałości zasadowe
Hydroksypropylometyloceluloza, hydroksypropyloetyloceluloza	Pozostałości zasadowe, glioksal
Hydroksypropyloceluloza	nadtlenki
Kroskarmeloza sodowa	Octan monochlorooctowy
Glikolan sodowy skrobi	Octan monochlorooctowy, azotany, azotyny
Dwutlenek krzemu	Metale ciężkie

Metody termooanalityczne:

- różnicowa kalorymetria skaningowa (ang. *Differential Scanning Calorimetry*, DSC);
- mikrokalorymetria izotermiczna (ang. *Isothermal Microcalorimetry*);
- termomikroskopia (ang. *Hot Stage Microscopy*, HSM);
- termiczna analiza różnicowa (ang. *Differential Thermal Analysis*, DFA);
- analiza termogravimetryczna (ang. *Thermogravimetric Analysis*, TGA).

Metody spektroskopowe:

- spektroskopia wibracyjna, w tym spektroskopia furierowska (ang. *Fourier transform infrared*, FTIR), spektroskopia Ramana (ang. *Raman spectroscopy*) oraz spektroskopia osłabionego całkowitego odbicia w podczerwieni (ang. *Attenuated Total Reflectance*, ATR);
- rentgenowska spektrometria fotoelektronów (ang. *X-ray photoelectron spectroscopy*, XPS);
- dyfrakcja proszkowa (ang. *Powder X-ray diffraction*, PXRD);
- spektroskopia NMR w fazie stałej (ang. *Solid State NMR*, SS NMR).

Techniki mikroskopowe:

- skaningowy mikroskop elektronowy (ang. *scanning electron microscopy*, SEM).

Techniki chromatograficzne:

- wysokosprawna chromatografia cieczowa (ang. *high-performance liquid chromatography*, HPLC);
- chromatografia gazowa (ang. *gas chromatography*, GC).

Regulacje

Substancje pomocnicze wchodziły w skład prawie wszystkich leków dopuszczonych do obrotu. Usprawniają one procesy produkcyjne, ułatwiają pacjentom przyjmowanie i przyswajanie leków, poprawiają ich stabilność, kontrolują uwalnianie substancji czynnej itp. W formulacji stanowią znaczącą objętość, podczas gdy API stanowi tylko niewielki procent jej składu. Substancje pomocnicze używane są powszechnie w przemyśle farmaceutycznym, przemyśle spożywczym oraz kosmetycznym. Bardzo ważnym aspektem jest odpowiedni wybór dostawcy i producenta substancji pomocniczych, który zapewni wysoką jakość produktu oraz odpowiedni transport, a także przechowywanie. Jak dotąd, nie ma dobrze zdefiniowanych i zharmonizowanych wytycznych urzędowych określających odpowiedni dobór i badania substancji pomocniczych.

Harmonizacja wymagań dotyczących zasad dobrej praktyki wytwarzania dla substancji pomocniczych ma istotne znaczenie w procesie globalizacji dostaw i dostępności leku na całym świecie. W dzisiejszych czasach leki produkowane na jednym kontynencie są dostarczane na inny, przebywając tysiące kilometrów w celu ich dystrybucji, a substancje pomocnicze używane w tym samym produkcie leczniczym mogą pochodzić z różnych źródeł, od różnych dostawców, dlatego ważne jest ujednolicenie zasad dotyczących badania substancji pomocniczych, między innymi ze względu na obecność różnych zanieczyszczeń. Sprawdzanie kwalifikacji dostawców substancji pomocniczych oraz ujednolicone wymogi, co do ich produkcji oraz jakości są kluczowe dla jakości produktu końcowego i bezpieczeństwa pacjentów [42]. Substancje pomocnicze podlegają regulacjom wydanym przez rządowe organizacje na całym świecie, takie jak krajowe farmakopee, Amerykańską Agencję Leków i Żywności (ang. *Food and Drug Administration*, FDA), Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA).

Głównym organem promującym ujednolicenie wymagań dla substancji pomocniczych jest Federacja IPEC (ang. *International Pharmaceutical Excipient Council Federation*), zrzeszająca wytwórców substancji pomocniczych z całego świata. Jest to globalna organizacja, dbająca o jakość i bezpieczeństwo substancji pomocniczych

w produktach leczniczych. Powstała w odpowiedzi na brak zharmonizowanych zasad i regulacji dla substancji pomocniczych na świecie, a jej kluczowe cele obejmują harmonizację norm, promowanie bezpieczeństwa łańcucha dostaw, zarządzanie globalnymi oczekiwaniami regulacyjnymi oraz dostarczaniem wiedzy na temat substancji pomocniczych. Jej członkami są: IPEC-Americas, IPEC China, IPEC Europe, IPEC Japan oraz IPEC India [43].

Podsumowanie

Wiele problemów ze stabilnością, które pojawiają się w trakcie prac rozwojowych nad nowym produktem leczniczym oraz po wprowadzeniu produktu na rynek można przypisać niewłaściwemu doborowi substancji pomocniczych. Brak świadomości na temat złożoności interakcji składników formulacji czy obecności zanieczyszczeń może mieć poważne implikacje zarówno dotyczące kwestii stabilności leku, biodostępności jego tolerancji, jakości czy nawet bezpieczeństwa. Pojawienie się zauważalnych interakcji może wymagać czasu, a użyte programy czy badania stabilności preformulacji nie zawsze je ukazują. Aby zminimalizować wystąpienie kosztownych niezgodności, konieczna jest ocena ryzyka wystąpienia niepożądanych i niezamierzonych interakcji substancji pomocniczej i jej zanieczyszczeń z substancją czynną, a także zastosowanie odpowiednich i łączonych technik ich wykrywania.

Piśmiennictwo

1. Edina V. Basic principles of drug-excipients interactions. *Bosn J Basic Med Sci.* 2004; 4(2). DOI: 10.17305/bjbm.2004.3421.
2. Elder DP, Kuentz M, Holm R. Pharmaceutical excipients – quality, regulatory and biopharmaceutical considerations. *Eur J of Pharm Sci.* 2016; 87: 88–99. DOI: 10.1016/j.ejps.2015.12.018.
3. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo Farmaceutyczne, Dostępne w Internecie: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20011261381/U/D20011381Lj.pdf>. Dostęp 17.04.2021.
4. Carlos L. Addressing Drug-Excipient Interactions Boston, MA: Springer US; 2011. DOI: [131]10.1007/978-1-4419-9631-2_6.
5. Patel R, Barker J, ElShaer A. Pharmaceutical Excipients and Drug Metabolism: A Mini-Review. *International Journal of Molecular Sciences* 2020; 21(21). DOI: 10.3390/ijms21218224.
6. Dave VS, Saoji RSDNA, Haware RV. Excipient Variability and Its Impact on Dosage Form Functionality. *J Pharm Sci.* 2015; 104(3): 906–915. DOI: 10.1002/jps.24299.
7. Sonali SB, Sandip BB, Amrita NB. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. *Journal of Excipients and Food Chemicals* 2010; 1(3): 3–26. Dostępny w Internecie: <http://eds-1b-1ebscost-1com-1yqo2l8yo0141.han.cib.umed.lodz.pl/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=2&sid=d8ba215f-8d6e-4c56-99c0-f6ee46f3712d%40pdc-v-sessmgr01>. Dostęp: 14.04.2021.
8. Chadha R, Bhandari S. Drug – excipient compatibility screening – Role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. *J Pharm Biomed Anal.* 2014; 87: 82–97. DOI: 10.1016/j.jpba.2013.06.016.
9. Patel P, Ahir K, Patel V, Manani L. C.P. Drug-Excipient compatibility studies: First step for dosage form development. *Pharma Innovation* 2015; 4(5): 14–20. Dostępny w Internecie: <https://www.the-pharmajournal.com/archives/?year=2015&vol=4&issue=5&ArticleId=599>. Dostęp: 17.04.2021.

10. Panakanti R. Narang A. Impact of Excipient Interactions on Drug Bioavailability from Solid Dosage Forms. *Pharmaceutical Research* 2012; 29(10): 2639–2659. DOI: 10.1007/s11095-012-0767-8
11. Yu H. Cornett C. Larsen J. Hansen SH. Reaction between drug substances and pharmaceutical excipients: Formation of esters between cetirizine and polyols. *J Pharm & Biomed Anal.* 2010; 53(3): 745–750. DOI: 10.1016/j.jpba.2010.05.001.
12. Gorain B, Choudhury H, Pandey M, Madheswaran T, Kesharwani P, Tekade RK. Chapter 11 – Drug–Excipient Interaction and Incompatibilities. *Dosage Form Design Parameters*: Academic Press; 2018. p. 363–402.
13. Sznitowska M. *Farmacja Stosowana. Technologia Postaci Leku*. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2017.
14. Mengying H. Yurun S. Lu Z. Liyan Q. Polymersomes via Self-Assembly of Amphiphilic β -Cyclodextrin-Centered Triarm Star Polymers for Enhanced Oral Bioavailability of Water-Soluble Chemotherapeutics. *Biomacromolecules* 2016; 17(3): 1026–1039. DOI: 10.1021/acs.biomac.5b01676.
15. Choi JM. Park K. Lee B. Jeong D. Dindulkar SD. Choi Y. et al. Solubility and bioavailability enhancement of ciprofloxacin by induced oval-shaped mono-6-deoxy-6-aminoethylamino- β -cyclodextrin. *Carbohydrate Polymers* 2017; 163: 118–128. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.01.073.
16. Holm R. Olesen NE. Hartvig RA. Jørgensen EB. Larsen DB. Westh P. Effect of cyclodextrin concentration on the oral bioavailability of danazol and cinnarizine in rats. *Eur J Pharm Biopharm.* 2016; 101: 9–14. Doi: 10.1016/j.ejpb.2016.01.007.
17. Leonardi D. Bombardiere ME. Salomon CJ. Effects of benznidazole:cyclodextrin complexes on the drug bioavailability upon oral administration to rats. *Int J Biol Macromol.* 2013; 62: 543–548. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2013.10.007.
18. Agüeros M. Zabaleta V. Espuelas S. Campanero MA. Irache JM. Increased oral bioavailability of paclitaxel by its encapsulation through complex formation with cyclodextrins in poly(anhydride) nanoparticles. *J Control Release* 2010; 145(1): 2–8. DOI: 10.1016/j.jconrel.2010.03.012.
19. Soliman OAE-A. Mohamed EAM. El-Dahan MS. Khatera NAA. Potential Use of Cyclodextrin Complexes for Enhanced Stability, Anti-inflammatory Efficacy, and Ocular Bioavailability of Lofeprednol Etabonate. *AAPS PharmSciTech: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists.* 2017; 18(4): 1228. DOI: 10.1208/s12249-016-0589-9.
20. Desai S. Poddar A. Sawant K. Formulation of cyclodextrin inclusion complex-based orally disintegrating tablet of eslicarbazepine acetate for improved oral bioavailability. *Materials Science & Engineering C.* 2016; 58: 826–834. DOI: 10.1016/j.msec.2015.09.019.
21. Ajit SN, Aaron Y, Limin Z, Comezoglu SN, Dilbir SB, Sailesh AV, et al. *Drug Excipient Interactions* Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 13–35.
22. Fathima N. Tirunagari M. Qureshi HK. Anitha N. Rao J. Drug–excipient interaction and its importance in dosage form development. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 2011; 1: 66–71. Dostępny w internecie: https://www.researchgate.net/publication/286222409_Drug-excipient_interaction_and_its_importance_in_dosage_form_development. Dostęp: 14.04.2021.
23. Marini A. Berbenni V. Pegoretti M. Bruni G. Cofrancesco P. Sinistri C. et al. Drug–excipient compatibility studies by physico-chemical techniques; The case of Atenolol. *Journal of Thermal Analysis & Calorimetry* 2003; 73(2): 547–561. DOI: 10.1023/A:1025478129417.
24. Narang AS. Desai D. Badawy S. Impact of excipient interactions on solid dosage form stability. *Pharmaceutical Research* 2012; 29(10): 2660–2683. DOI: 10.1007/s11095-012-0782-9.
25. Rayaprolu BM. Strawser JJ. Anyarambhatla G. Excipients in parenteral formulations: selection considerations and effective utilization with small molecules and biologics. *Drug Dev Ind Pharm.* 2018; 44(10): 1565–1571. DOI: 10.1080/03639045.2018.1483392.
26. Hirakura Y. Nakamura M. Wakasawa T. Ban K. Yokota S. Kitamura S. Excipient hydrolysis and ester formation increase pH in a parenteral solution over aging. *Int J Pharm.* 2006; 325(1): 26–38. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.06.011>.
27. Shih T-W. Lin T-H. Shealy YF. Hill DL. Nonenzymatic Isomerization of 9-CIS-Retinoic Acid Catalyzed by Sulfhydryl Compounds. *Drug Metabolism and Disposition* 1997; 25(1): 27. Dostępny w Internecie: <http://dmd.aspetjournals.org/content/25/1/27.abstract>. Dostęp: 17.04.2021.
28. Armstrong JL. Redfern CPF. Veal GJ. 13-cis Retinoic acid and isomerisation in paediatric oncology—is changing shape the key to success? *Biochem Pharmacol.* 2005; 69(9): 1299–1306. DOI: 10.1016/j.bcp.2005.02.003.
29. Chen W-R. Huang C-H. Transformation kinetics and pathways of tetracycline antibiotics with manganese oxide. *Environ Pollut.* 2011; 159(5): 1092–1100. DOI: 10.1016/j.envpol.2011.02.027.
30. Bordowska K. Łodyga-Chruścińska E. Zasady Schiffa – interesujący zakres zastosowań w różnych dziedzinach nauki. *Chemik* 2014; 68(2). Dostępny w Internecie: http://miesiecznikchemik.pl/wp-content/uploads/2015/01/chemik_2014_02-8.pdf. Dostęp: 18.04.2021.
31. Kiran M. Yadav P. Deolekar P. Thacre V. Chiral Chemistry in Pharmacology – A Review. *Int J Pharm Res Allied Sci.* 2012; 1(4): 7–10. Dostępny w Internecie: <https://ijpras.com/storage/models/article/iGppJH7j0pt2PGbaHoNLINJ8p0OdBrS5OWIUokLNxevMCOuWkt0kAmq33v/chiral-chemistry-in-pharmacology-a-review.pdf>. Dostęp: 18.04.2021.
32. Byrne J. Wyras A. Velasco-Torrijos T. Reinhardt R. Formulation factors affecting the isomerization rate of betamethasone-17-valerate in a developmental hydrophilic cream – a HPLC and microscopy based stability study. *Pharmaceutical Development & Technology* 2017; 22(4): 537–544. DOI: 10.3109/10837450.2016.1143003.
33. Szalka M. Lubezak J. Naróg D. Laskowski M. Kaczmarek K. The Maillard reaction of bisoprolol fumarate with various reducing carbohydrates. *Eur J Pharm Sci.* 2014; 59: 1–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.04.005>.
34. Jarosławski L. Zielenka R. Karmel a kształtowanie brązowej barwy żywności. *Postępy Nauki i Technologii Przemysłu Rolno-Spożywczego.* 2017; 72(3): 52–69. Dostępny w Internecie: <https://www.ibprs.pl/wp-content/uploads/2018/08/PNITPRS-2017-nr-3-Rozdzial5.pdf>. Dostęp: 19.04.2021.
35. Michalska A. Zieliński H. Produkty reakcji Maillarda w żywności. *Żywność Nauka Technologia Jakość* 2007; 2(5): 5–16. Dostępny w Internecie: http://yadda.icm.edu.pl/agro/element/bwmeta1.element.agro-article-e9348841-9cc9-4e9f-bbd4-e10cba-ee056a/c/01_Michalska.pdf. Dostęp: 19.04.2021.
36. Thao TDT. Phuong HLT. Molecular Interactions in Solid Dispersions of Poorly Water-Soluble Drugs. *Pharmaceutics* 2020; 12(8): 745. DOI: 10.3390/pharmaceutics12080745.
37. Antosik A. Szafraniec-Szczęśny J. Niwinski K. Jachowicz R. Amorphous drug substances. *Farmacja Polska* 2018; 74: 671–678. DOI: 10.32383/farmpol/118638.
38. Trivino A. Gumireddy A. Meng F. Prasad D. Chauhan H. Drug-polymer miscibility, interactions, and precipitation inhibition studies for the development of amorphous solid dispersions for the poorly soluble anticancer drug flutamide. *Drug Dev Ind Pharm.* 2019; 45(8): 1277–1291. DOI: 10.1080/03639045.2019.1606822.
39. Shireesh A. Anti-diabetic effects of excipients: possibility of formulation of an anti-diabetic dosage form using pharmaceutical excipients or their constituents, or food additives. *Journal of Excipients and Food Chemicals* 2010; 1(1): 2–10. Dostępny w Internecie: <http://han.cib.umed.lodz.pl/han/e-czasopisma-ebsco2/search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edsdoj&AN=edsdoj.b0ff4f7ae64545f580b92c899587e55e&lang=pl&site=eds-live&scope=site>. Dostęp: 20.04.2021.
40. Hotha KK. Patel T. Roychowdhury S. Subramanian V. Identification, Synthesis, and Characterization of Unknown Impurity in the Famotidine Powder for Oral Suspension Due to Excipient Interaction by UPLC-MS/MS and NMR. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies* 2015; 38(9): 977–985. DOI: 10.1080/10826076.2014.999201.
41. Drebuschak VA. Shakhtshneider TP. Apenina S., Medvedeva AS. Safronova LP. Boldyrev VV. Thermoanalytical investigation of drug–excipient interaction. *Journal of Thermal Analysis & Calorimetry* 2006; 86(2): 303–309. DOI: 10.1007/s10973-005-7440-y.
42. Abdellah A. Noordin MI. Wan Ismail WA. Importance and globalization status of good manufacturing practice (GMP) requirements for pharmaceutical excipients. *Saudi Pharmaceutical Journal* 2015; 23(1): 9–13. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.06.003>.
43. Federation I. Dostępny w Internecie: <https://ipecc-federation.org>. Dostęp: 20.04.2021.