

ELIZA WOLSKA, MAGDALENA BONIECKA, MAŁGORZATA SZNITOWSKA

## **SUPERDEZINTEGRANTY – SUBSTANCJE POMOCNICZE W SUPLEMENTACH DIETY W POSTACI TABLETEK**

### Streszczenie

Wśród środków spożywczych wyróżnia się suplementy diety, które produkowane są m.in. w postaci tabletek. Za jedną z najważniejszych substancji pomocniczych w takiej postaci uznaje się substancje rozsadzające, warunkujące rozpad tabletek w przewodzie pokarmowym i uwolnienie substancji aktywnych. Tradycyjne substancje rozsadzające stosowane w tabletkach to np. skrobia, hydrofilowe pochodne celulozy czy pektyny.

Celem niniejszej pracy była charakterystyka substancji rozsadzających, tzw. superdezintegrantów, jak np. kroskarmeloza, krospowidon czy glikolan sodowy skrobi. Użycie superdezintegrantów pozwala uzyskać tabletki, które bardzo szybko rozpadają się w żołądku, uwalniając substancję aktywną w krótkim czasie. Mechanizm działania superdezintegrantów jest złożony i może polegać na pęcznieniu cząstek, odzyskiwaniu pierwotnego kształtu po sprasowaniu, egzotermicznych reakcjach zwilżania czy działaniu sił kapilarnych.

W artykule, poza właściwościami stosowanych polimerów i mechanizmami ich działania omówiono także sposoby wprowadzania superdezintegrantów do tabletek (przed lub/i po granulacji). Uwzględniono również status prawny charakteryzowanych substancji pomocniczych na podstawie ustawy o bezpieczeństwie żywności i żywienia oraz wymagań obowiązującej Farmakopei.

**Słowa kluczowe:** superdezintegranty, kroskarmeloza, krospowidon, skrobia, suplementy diety, tabletki

### **Wprowadzenie**

Zgodnie z definicją zawartą w ustawie o bezpieczeństwie żywności i żywienia [28] suplement diety to środek spożywczy, którego celem jest uzupełnienie normalnej diety, będący skoncentrowanym źródłem witamin lub składników mineralnych lub innych substancji wykazujących efekt odżywczy lub inny fizjologiczny, pojedynczych lub złożonych, wprowadzany do obrotu w formie umożliwiającej dawkowanie, w po-

---

*Dr E. Wolska, mgr M. Boniecka, prof. dr hab. M. Sznitowska, Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydz. Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Gdański Uniwersytet Medyczny, al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk. Kontakt: eliw@gumed.edu.pl*

stacji: kapsułek, tabletek, drażetek i w innych podobnych postaciach, (...) z wyłączeniem produktów posiadających właściwości produktu leczniczego w rozumieniu przepisów prawa farmaceutycznego.

Suplementy diety są więc szczególnym rodzajem środków spożywczych. Ich liczba, jak i częstotliwość stosowania w ciągu ostatnich lat znacząco wzrosły. Wynika to z wdrażanych programów suplementacji w poszczególnych krajach dla różnych populacji oraz indywidualnego, powszechnego stosowania suplementów diety. Przyczynami tego zjawiska są zarówno różnorodność substancji w składzie suplementów diety (poza witaminami i składnikami mineralnymi także aminokwasy, enzymy, probiotyki, nienasycone kwasy tłuszczowe, substancje bioaktywne otrzymywane z surowców roślinnych i inne), jak również powszechna ich dostępność [11].

Formy suplementów diety są takie same jak produktów leczniczych, pomimo że różnice w wymaganiach „rejestracyjnych” oraz we wskazaniach są bardzo duże. Obowiązujące prawo jednoznacznie wskazuje, że preparat o właściwościach produktu leczniczego w rozumieniu przepisów prawa farmaceutycznego nie może być kwalifikowany jako suplement diety. Mimo to pod względem technologicznym produkcja suplementów diety, np. w postaci tabletek lub kapsułek, przebiega tak samo jak produkcja tych form jako produktów leczniczych. Nie różni ich ani skład substancji pomocniczych potrzebnych do otrzymania końcowej formy produktów ani procesy produkcyjne. W skład tabletek, niezależnie od ich kwalifikacji, wchodzi takie substancje pomocnicze jak: wypełniające (np. laktoza, celuloza mikrokrystaliczna), wiążące (np. skrobia, powidon), poślizgowe (np. stearynian magnezu). Poza tym w tabletkach i kapsułkach obecne są substancje rozsadzające. Ta grupa substancji pomocniczych wzbożona została w ostatnich latach o tzw. superdezintegranty – substancje o wyjątkowych właściwościach rozsadzających, dzięki którym tabletki lub kapsułki bardzo szybko rozpadają się w żołądku, uwalniając substancję aktywną w krótkim czasie. Ponadto dzięki takim substancjom można wytwarzać tabletki, które nie wymagają połknięcia w całości – rozpraszane są w wodzie przed użyciem lub stanowią tzw. tabletki szybko rozpadające się w jamie ustnej. W tym drugim przypadku można je przyjmować bez popijania wodą, gdyż w ciągu kilkunastu sekund dyspergują się w ślinie.

Przedmiotem niniejszego artykułu jest charakterystyka superdezintegrantów, nowoczesnych substancji pomocniczych. Właściwości superdezintegrantów, podobnie jak innych substancji pomocniczych, badane są przede wszystkim w odniesieniu do produktów leczniczych i z wyników takich badań korzystają wytwórcy suplementów diety.

Celem opracowania jest przegląd informacji na temat właściwości substancji, dzięki którym można modyfikować cechy suplementów diety w postaci tabletek lub kapsułek, tak by uzyskać lepsze wchłanianie substancji czynnych.

### Substancje rozsadzające

Substancje rozsadzające są to związki lub ich mieszaniny ułatwiające w środowisku wodnym rozpad tabletki albo kapsułki na mniejsze cząstki, dzięki czemu następuje szybsze uwalnianie substancji czynnych w przewodzie pokarmowym niż w przypadku braku tych substancji w preparacie. Substancje rozsadzające wpływają więc na szybkość wchłaniania substancji aktywnych z przewodu pokarmowego do krwi, w efekcie decydując o ich biodostępności. Brak substancji rozsadzających lub ich niewłaściwy dobór może skutkować ograniczeniem skuteczności oddziaływania suplementu diety [13, 29].

Funkcję substancji rozsadzających pełnią polimery półsyntetyczne lub naturalne, powszechnie wykorzystywane np. jako substancje żelujące w różnych produktach spożywczych, takich jak: dżemy, galaretki, śmietany, produkty zbożowe, także produkty przeznaczone do żywienia dietetycznego w przypadku zaburzeń metabolizmu [18, 24]. Do substancji rozsadzających należą: różne rodzaje skrobi – ziemniaczana, kukurydziana czy pszenna (pszeniczna – zgodnie z nomenklaturą FP X), hydrofilowe pochodne celulozy (np. karboksymetyloceluloza), alginiany (kwas alginowy, alginian sodu) i pektyny [2]. W zależności od potrzeb właściwości tych substancji można modyfikować. Niekiedy wykorzystuje się połączenie dwóch lub więcej substancji rozsadzających. Ilość środka rozsadzającego najczęściej stanowi 2 ÷ 20 % masy tabletki [24].

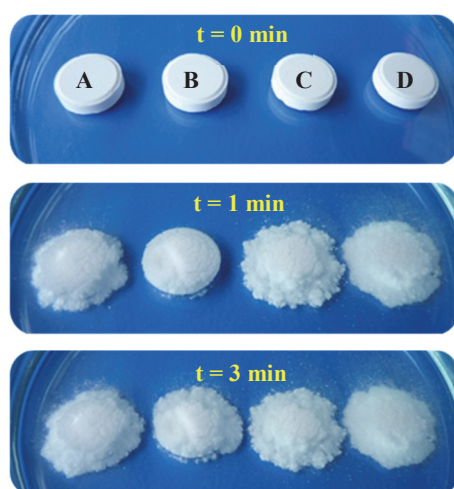
Substancje rozsadzające, poza konwencjonalnymi tabletkami do połykania, wchodzi również w skład granulatów i wypełnienia twardych kapsułek żelatynowych. Rozwój nowoczesnych form podania substancji aktywnych nierzadko wymaga stosowania skuteczniejszych i szybciej działających substancji rozsadzających, tzw. superdezintegrantów. Są one szczególnie istotne w tabletkach do sporządzania roztworu i zawiesiny doustnej oraz w tabletkach szybko rozpuszczalnych/rozpadających się w jamie ustnej (*orodispersible tablets*, *ODT*) [5, 16], których czas rozpadu nie powinien przekroczyć 3 min (a według wytycznych FDA – *Food and Drug Administration* nawet 30 s). Krótki czas rozpadu to kluczowa cecha tych postaci. Najważniejszą rolę wśród substancji pomocniczych odgrywają substancje rozsadzające, dzięki którym uzyskuje się dobrą zwilżalność i szybki rozpad tabletki [5, 10].

### Superdezintegranty

Nowe polimery używane jako superdezintegranty zapewniają skuteczniejszy rozpad tabletki niż polimery stosowane jako tradycyjne substancje rozsadzające. Są skuteczne w niższych stężeniach (już przy 1 % całkowitej masy tabletki), a jednocześnie nie zmniejszają wytrzymałości mechanicznej tabletek [10].

Superdezintegranty to substancje o doskonałych właściwościach absorpcyjnych (1 g absorbuje zwykle 10 ÷ 40 g wody). Są nierozpuszczalne w wodzie, jednak w kon-

takie z nią silnie pęcznieją [10, 25]. Superdezintegranty rozproszone w matrycy tabletki w kontakcie z wodą zwiększają swoją objętość i generują wysokie ciśnienie hydrostatyczne, prowadzące do natychmiastowego rozpadu („rozsadzenia”) całej tabletki [14, 15] – fot. 1. Do superdezintegrantów dopuszczonych do stosowania w tabletkach, a więc także w suplementach diety, należą: kroskarmeloza sodu, krospowidon i glikolan sodowy skrobi. Są to polimery półsyntetyczne, otrzymane metodą chemicznych modyfikacji struktury cząsteczek skrobi, celulozy i powidonu (poliwinylopirolidonu) [5 - 7, 18, 21, 26, 27].



Objaśnienia: Explanatory notes:

Skład tabletek: / Composition of tablets: superdezintegrant 2 % / superdisintegrant 2 % (A – glikolan sodowy skrobi / sodium starch glycolate, B – kroskarmeloza sodu / croscarmellose sodium, C – krospowidon / crospovidone, D – skrobia żelowana / pre-gelatinized starch), stearynian magnezu 0,5 % / magnesium stearate 0.5 %; laktoza 97,5 % / lactose 97.5 %.

Fot. 1. Porównanie rozpadu tabletek *placebo* z różnymi superdezintegrantami w ciągu 3 min po dodaniu wody

Photo 1. Comparing the disintegration of *placebo* tablets with various superdisintegrants 3 minutes after water was added

Do innych zalet superdezintegrantów należą: możliwość wykorzystania w tabletkowaniu bezpośrednim, poprawa prasowalności tabletek, zwiększona twardość i odporność tabletek na ścieranie, wysoka siła pęcznienia z minimalnym efektem wzrostu lepkości w porównaniu z klasycznymi substancjami rozsadzającymi (np. skrobią), brak nieprzyjemnego uczucia „ziarnistości” w ustach z uwagi na małe i porowate cząstki [9, 13, 14]. Oprócz odpowiedniej zdolności hydratacji i pęcznienia dobry środek rozsadzający musi charakteryzować się również: słabą rozpuszczalnością w wodzie, słabym

żelowaniem, dobrą zsypywalnością pożądaną w procesie tabletkowania, brakiem reakcji z substancjami aktywnymi i innymi substancjami pomocniczymi [3, 13, 16, 23].

Na działanie i wydajność superdezintegrantów wpływać będą: udział w tablecie, sposób wprowadzania do mieszaniny pozostałych składników podczas granulacji, siła kompresji podczas tabletkowania (twardość i porowatość tabletki), rodzaj pozostałych substancji obecnych w tablecie i ich hydrofobowość, obecność innych substancji rozsadzających, obecność środków powierzchniowo czynnych [12, 20, 23].

Do podstawowych ograniczeń superdezintegrantów jako substancji pomocniczych należą właściwości higroskopijne i anionowy charakter sprzyjający tworzeniu połączeń kompleksowych [29]. Spośród trzech najczęściej stosowanych superdezintegrantów (kroskarmeloza sodu, krospowidon i glikolan sodowy skrobi) tylko krospowidon (sieciowany poliwinylpirolidon) jest substancją niejonową, przez co nie oddziałuje z kationowymi substancjami czynnymi. Kroskarmeloza sodu i karboksymetylo-skrobienia sodu to anionowe superdezintegranty, które mogą tworzyć kompleksy z kationowymi substancjami i spowalniać ich uwalnianie.

Wartość pH środowiska może mieć wpływ na siłę pęcznienia substancji rozsadzających [15]. W przypadku krospowidonu o charakterze niejonowym nie obserwuje się znaczącej zależności między zdolnością pęcznienia a pH. W przypadku kroskarmelozy sodu i glikolanu sodowego skrobi istotne różnice (zmniejszenie siły pęcznienia o 30 ÷ 60 %) obserwowane są zwłaszcza przy niskim pH (ok. 1,5).

### **Sposób wprowadzania superdezintegrantów do tabletek**

Substancje rozsadzające mogą być wprowadzane do tabletek na różnych etapach procesu produkcyjnego. W przypadku tabletkowania bezpośredniego dodaje się je do mieszaniny zawierającej inne substancje pomocnicze i czynne [13].

W procesie tabletkowania granulatu istnieją 3 metody dodawania superdezintegrantów [13, 14, 23]:

- dodanie „wewnętrzne” (podczas granulacji) – mieszane są z innymi substancjami przed granulacją proszku, w wyniku czego wchodzi w skład ziaren granulatu,
- dodanie „zewewnętrzne” (po granulacji) – dodawane są do utworzonego wcześniej granulatu, z którym miesza się je przed procesem tabletkowania,
- częściowe dodanie „wewnętrzne” i „zewewnętrzne”, będące połączeniem powyższych metod.

Najkorzystniejszymi właściwościami charakteryzują się tabletki wytwarzane z zastosowaniem trzeciej metody, gdyż rozpadają się początkowo do ziaren granulatu, a następnie do jeszcze mniejszych cząstek, czego nie obserwuje się po „zewewnętrznym” dodaniu superdezintegranta [14]. Wprowadzanie substancji rozsadzającej podczas gra-

nulacji na mokro naraża ją na wilgoć oraz zbyt wysoką temperaturę podczas suszenia, co może powodować spadek jej aktywności [13].

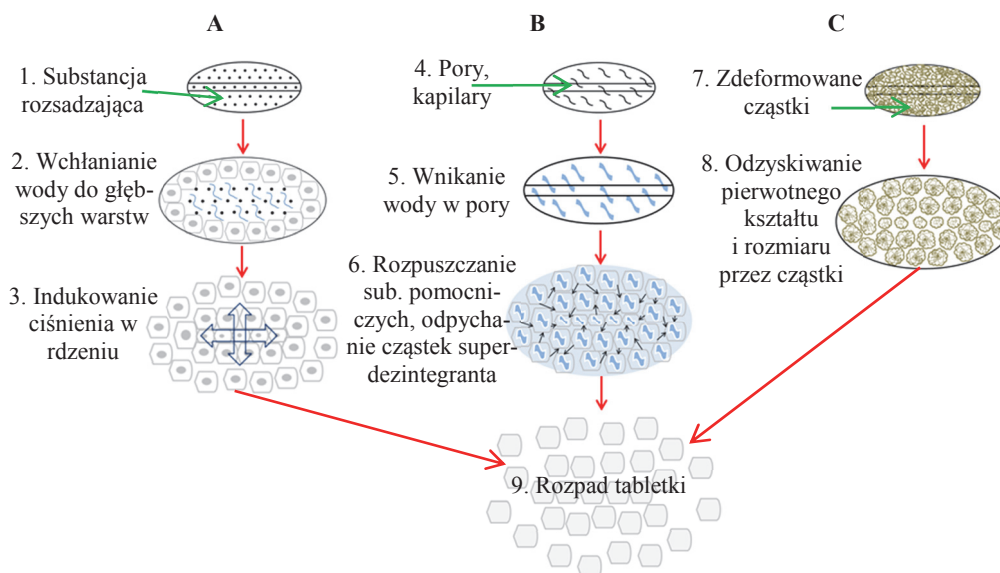
### **Mechanizm działania**

Działanie superdezintegrantów polega głównie na interakcji z wodą oraz zmianach w ich strukturze, zachodzących dzięki tej interakcji. Rozpad tabletki następuje w wyniku pokonania sił kohezji utworzonych przez wiązania między cząstkami. Wśród licznych mechanizmów prowadzących do rozpadu tabletki wymienia się: pęcznienie cząstek substancji rozsadzających, egzotermiczną reakcję ich zwilżania, ułatwienie wnikania wody do tabletki na skutek porowatości i działania sił kapilarnych, siłę odpychania cząstek, odzyskiwanie pierwotnego kształtu sprzed deformacji wywołanej prasowaniem [9, 13, 14, 23, 25].

Działanie superdezintegrantów najczęściej tłumaczy się mechanizmem pęcznienia (które jest miarą zmiany objętości substancji rozsadzającej po umieszczeniu jej w wodzie i osiągnięciu stanu równowagi) z uwagi na to, że prawie wszystkie w pewnym stopniu pęcznią w kontakcie z wodą [9, 10]. Mechanizm rozpadu w wyniku pęcznienia, w porównaniu z innymi mechanizmami, przedstawiono na rys. 1.

Na skuteczność mechanizmu polegającego na pęcznieniu może mieć wpływ ilość wolnych przestrzeni w tabletkce, czyli porowatość tabletki oraz spoistość cząstek substancji [12, 20]. Przy zastosowaniu małych nacisków podczas tabletkowania oraz zbyt małych stężeń substancji rozsadzających, ze względu na stosunkowo dużą porowatość tabletki, superdezintegrant wypełni wolne przestrzenie, ale nie będzie dostatecznie „upakowany” i nie „rozepchnie” gwałtownie cząstek podczas pęcznienia, co będzie skutkowało stosunkowo wolnym rozpadem (słabe oddziaływanie sił pęcznienia na tabletkę). Z drugiej strony, przy zastosowaniu dużych nacisków prowadzących do powstania mało porowatej matrycy ograniczona zostanie penetracja wody do wnętrza matrycy, co też spowolni rozpad [29]. W takiej sytuacji tylko dobór substancji rozsadzającej i substancji pomocniczych o odpowiednich właściwościach (mała spoistość między cząstkami) zapewni szybki rozpad [12]. Wpływ porowatości i spoistości cząstek na czas rozpadu jest jeszcze bardziej wyraźny w przypadku polimerów, które wykazują tendencję do żelowania.

Rozpad tabletki pod wpływem działania superdezintegrantów może zachodzić także dzięki zwiększonej porowatości tabletki, co ułatwia wnikanie wody (rys. 1). Cząstki substancji rozsadzającej mają małą spójność, przez co same zwiększają porowatość i umożliwiają penetrację płynu do matrycy tabletki, co powoduje rozerwanie wiązań wewnątrzcząsteczkowych [13]. Absorpcja wody przez tabletkę zależy od hydrofilowości wszystkich substancji, a także od warunków procesu tabletkowania. Dzięki porowatości i niskiemu napięciu międzyfazowemu możliwe jest utworzenie hydrofilowej sieci wokół cząstek substancji aktywnej [14].



Explanatory notes:

1. Disintegrant; 2. Water absorption into the deeper layers; 3. Inducing the pressure in the core; 4. Pores, capillaries; 5. Water penetration into the pores; 6. Dissolution of the excipients, repulsion of particles of the superdisintegrant; 7. Deformed particles; 8. Regaining of original shape and size of particles; 9. Tablet disintegration

Rys. 1. Mechanizmy działania superdezintegrantów polegające na: A – pęcznieniu substancji rozsadzającej, B – porowatej strukturze i działaniu sił kapilarnych, C – odzyskiwaniu kształtu sprzed deformacji w czasie prasowania

Fig. 1. Mechanisms of action of disintegration involving: A – swelling of disintegrant; B – porosity and capillary forces, C –regaining of original shape of particles deformed during compression

Kolejnym mechanizmem, który tłumaczy działanie superdezintegrantów, jest siła odpychania cząstek. Przenikanie wody między ziarnami powoduje rozerwanie wiązań wodorowych, powstawanie cząstek z powierzchniowym ładunkiem elektrostatycznym i wzajemne ich odpychanie [14] – rys. 1.

W przypadku substancji rozsadzających wykazujących nieznaczne pęcznienie lub brak tej zdolności mechanizm rozpadu polega na rozprężaniu do kształtu sprzed deformacji wywołanej prasowaniem. W procesie tabletkowania cząstki superdezintegranta ulegają zniekształceniu, lecz dzięki swojej „elastyczności” wracają do pierwotnego kształtu po zwilżeniu, rozprężają się, zwiększają swoje rozmiary, co prowadzi do rozpadu tabletki [14] – rys. 1. Siła działania takiego superdezintegranta jest tym większa, im większej siły kompresji użyto podczas tabletkowania [13].

Obecnie uważa się, że działanie wielu superdezintegrantów nie polega tylko na jednym mechanizmie, ale jest rezultatem jednoczesnego występowania wymienionych wyżej głównych mechanizmów rozpadu [14, 25].

### Charakterystyka polimerów stosowanych jako superdezintegranty

Zastosowanie nowych substancji dodatkowych i pomocniczych wiąże się z koniecznością przeprowadzania badań toksyczności substancji na zwierzętach i ustalenia bezpieczeństwa ich stosowania u ludzi, co jest procesem długotrwałym i bardzo kosztownym. Dlatego częstszym rozwiązaniem jest wykorzystywanie substancji otrzymanych na drodze modyfikacji dobrze znanych i stosowanych już substancji pomocniczych. W wyniku takiej modyfikacji polimerów celulozy, skrobi, czy poliwinylpirolidonu otrzymano superdezintegranty: kroskarmelozę sodu, skrobię żelowaną, karboksymetyloskrobię sodu i krospowidon.

Jeżeli substancje te mają być stosowane do produktów leczniczych, muszą spełniać wymagania jakościowe opisane w farmakopei. W Europie obowiązuje Farmakopea Europejska (Ph. Eur., [6]) opracowana przez Dyrektoriat ds. Jakości Leków, której tłumaczenie stanowi Farmakopea Polska (FP, [7]). Odpowiednikiem Farmakopei Europejskiej w Stanach Zjednoczonych jest Farmakopea Amerykańska (USP, [26]). Charakterystykę superdezintegrantów przedstawiono w tab. 1. Producent leków najczęściej wytwarza również suplementy diety w postaci tabletek, dlatego w obu liniach produktów stosowane są te same substancje pomocnicze, a więc odpowiadające wymaganiom farmakopealnym [6, 7, 26]. Wszystkie omawiane superdezintegranty należą również do wykazu FDA substancji pomocniczych (*Inactive Ingredients Database*) i są dopuszczone do stosowania doustnego jako substancje pomocnicze w tabletkach i kapsułkach.

Bezpieczeństwo stosowania substancji dodatkowych do żywności ustalane jest przez Komitet Naukowy ds. Żywności UE (*SCF*) na podstawie oceny danych toksykologicznych. W krajach Unii Europejskiej, w tym w Polsce, obowiązuje lista dozwolonych substancji dodatkowych stosowanych do żywności, oznaczonych literą „E” z odpowiednim numerem, wyszczególnionych w Rozporządzeniu Komisji UE z 2011 roku [18], jak również w obowiązującym w Polsce Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie dozwolonych substancji dodatkowych z późn. zm. [19]. Spośród charakteryzowanych superdezintegrantów numerem E oznaczone są kroskarmeloza sodowa i krospowidon (tab. 1), które należą do wykazu trzeciego dodatków do żywności, obejmującego dodatki inne niż barwniki i substancje słodzące [18].

**Kroskarmeloza sodu** (*Croscarmellose sodium*) jest solą sodową poprzecznie usieciowanej, częściowo *O*-karboksymetylowanej celulozy czyli karmelozy sodu. Termiczne sieciowanie zmniejsza rozpuszczalność, lecz zachowana jest zdolność substancji do absorpcji wody. Dzięki włóknistej strukturze (fot. 2a) kroskarmeloza szybko się zwilża i, chociaż jest nierozpuszczalna w wodzie, to w kontakcie z wodą silnie i szybko (< 10 s) pęcznieje, zwiększając swoją objętość nawet 4 ÷ 8 krotnie [13, 17].

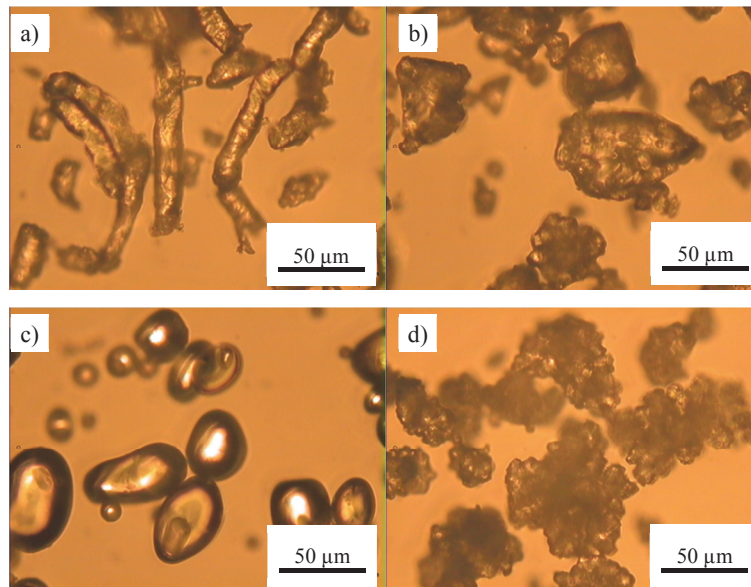


Tabela 1. Charakterystyka polimerów wykorzystywanych jako superdezintegranty w tabletkach  
Table 1. Profile of polymers used as superdisintegrants in tablets

Superdezintegrant Nr „E” Superdisintegrant No. “E”	Definicja Definition	Wygląd Appearance	Rozpuszczalność w wodzie Water solubility	Rozpuszczalność w etanolu Ethanol solubility	Nazwy hand- lowe Trade names	Zawartość w tab- letkach Content in tablets [%]
Kroskarmeloza sodu Croscarmellose sodium E 468	Sól sodowa poprzecznie ustieciowanej, częściowo O-karboksymetylowanej celulozy	Biały lub szarawobiałe proszek	Rozprasza się w wodzie niezależnie od temperatury, z utworzeniem roztworu koloidalnego	Praktycznie nierozpuszczalna	Ac-Di-Sol Explocel Solutab Vivasol	0,5 ÷ 5,0
Skrobia żelowana Starch pre-gelatinized	$(C_6H_{10}O_5)_n$ n = 300-1000	Białe lub żółtawobiałe proszek	Pęcznieje w zimnej wodzie	Praktycznie nierozpuszczalna	Lycatab C Merigel Prejel	5 ÷ 10
Karboksymetylo- skrobia sodu / glikolan sodowy (skrobi) Sodium starch glycolate	Sól sodowa poprzecznie sieciovanej, częściowo O-karboksymetylowanej skrobi ziemniaczanej	Białe lub prawie białe, miałki, o dobrej sympko- ści proszek, bardzo higroskopijny	Tworzy zawiesinę	Praktycznie nierozpuszczalna	ExploTAB Primojel Vivastar P	2 ÷ 8
Krospowidon Crospovidone E 1202	$(C_6H_9NO)_n$ poprzecznie sieciovany homopolimer 1-etenylpiperolidyn-2-onu	Higroskopijny, białe lub żółtawobiałe pro- szek lub płatki	Praktycznie nierozpuszczalny	Praktycznie nierozpuszczalny	Kollidon CL Polypladone XL	2 ÷ 5

Źródło: / Source: opracowano na podstawie [7, 17, 18] / developed based on [7, 17, 18]

Kroskarmeloza sodu charakteryzuje się dużą spoistością cząstek [12]. Mielenie jej polimerowych włókien w celu skrócenia ich długości poprawia sypkość tej substancji [17].



Fot. 2. Mikroskopowe fotografie superdezintegranów (powiększenie 40-krotne): a) kroskarmeloza sodu, Ac-Di-Sol (FMC BioPolymer), b) skrobia żelowana Starch 1500 (Colorcon), c) glikolan sodowy skrobi, Explotab, (JRS Pharma), d) krospowidon, Polypladone XL (ISP)

Photo. 2. Optical micrographs (40 x magnification) superdisintegrants: a) croscarmellose sodium, Ac-Di-Sol (FMC BioPolymer, USA), b) starch pregelatinized, Starch 1500 (Colorcon, UK), c) sodium starch glycolate, Explotab, (JRS Pharma, Germany), d) crospovidone, Polypladone XL (ISP, Germany)

**Skrobia żelowana** (*Pregelatinised starch*) otrzymywana jest ze skrobi kukurydzianej, ziemniaczanej lub ryżowej przez mechaniczne przetwarzanie w obecności wody, z ogrzewaniem lub bez, do pęknięcia wszystkich lub części ziaren skrobi (fot. 2b). Wielkość cząstek wynosi  $30 \div 150 \mu\text{m}$ . Może być dalej modyfikowana w celu uzyskania lepszej prasowalności i poprawy właściwości zsypanych.

Częściowo żelowana skrobia zawiera zwykle 5 % wolnej amylozy, 15 % wolnej amylopektyny i 80 % skrobi niemodyfikowanej, podczas gdy całkowicie przetworzona jest mieszaniną amylozy i amylopektyny w stosunku 3 : 7. Częściowe żelowanie wpływa korzystnie na takie właściwości skrobi, jak zdolność płynięcia i prasowalność [4]. Skrobia żelowana może więc pełnić funkcję substancji poślizgowej przy produkcji tabletek. Nie wykazuje tak silnych właściwości rozsadzających jak krospowidon czy

kroskarmeloza, jednak w połączeniu z tymi substancjami pozwala na ich zastosowanie w znacznie niższych stężeniach i może korzystnie wpływać na trwałość formulacji [4].

**Karboksymetyloskrobia sodu, glikolan sodowy skrobi** (*Sodium starch glycolate*) jest solą sodową poprzecznie sieciowanej, częściowo *O*-karboksymetylowanej skrobi ziemniaczanej. Substancja składa się z ziaren nieregularnych lub owalnych o wielkości  $30 \div 100 \mu\text{m}$  lub zaokrąglonych o wielkości  $10 \div 35 \mu\text{m}$  (fot. 2c). Taki kształt cząstek wpływa korzystnie na zdolność płynięcia masy tabletkowej. Farmakopee wyróżniają trzy typy polimeru: A, B i C, różniące się pH oraz zawartością jonów sodu.

Właściwości fizyczne karboksymetyloskrobi sodu i jej skuteczność jako substancji rozsadzającej zależą od stopnia poprzecznego usieciowania, stopnia podstawienia i czystości. Na skutek poprzecznego sieciowania dochodzi do zmniejszenia frakcji polimeru rozpuszczalnej w wodzie i zmniejszenia lepkości dyspersji wodnej, a obecność grup karboksymetylowych powoduje wzrost hydrofilowości polimeru. Równowaga między stopniem podstawienia i stopniem poprzecznego usieciowania pozwala na szybką absorpcję wody przez polimer, z uniknięciem tworzenia lepkiego żelu hamującego uwalnianie substancji czynnej [29].

Mechanizm działania rozsadzającego polega na szybkiej absorpcji wody i znacznym pęcznieniu [23]. Glikolan sodowy skrobi chłonie wodę szybciej i w większej ilości niż skrobia, zwiększając swoją objętość  $7 \div 12$  razy w ciągu  $< 30$  s, a maksymalnie nawet 300 krotnie [13, 17]. Skuteczność karboksymetylowanej skrobi sodowej jest niezależna od innych substancji pomocniczych obecnych w składzie tabletki, np. hydrofobowych substancji poślizgowych.

**Krospowidon** (*Crospovidone*) to poprzecznie sieciowany homopolimer 1-etenypiroolidyn-2-onu, wytwarzany w procesie polimeryzacji tzw. *popcorn polymerization*. W zależności od wielkości cząstek, zgodnie z kryterium farmakopealnym [7], wyróżnia się dwa typy krospowidonu: typ A ( $> 15$  % cząstek ma średnicę większą niż  $63 \mu\text{m}$ ) lub typ B ( $\leq 15$  % cząstek ma średnicę większą od  $63 \mu\text{m}$ ). Oba typy reprezentują np. produkty odpowiednio *Polyplasdone XL* i *Polyplasdone XL-10* (Ashland, Niemcy). Wielkość cząstek ma istotny wpływ na właściwości rozsadzające, ponieważ większe cząstki zapewniają szybszy rozpad niż mniejsze [17]. Krospowidon jest superdezintegrantem niejonowym, przez co nie oddziałuje z kationowymi substancjami czynnymi.

Duża gęstość sieciowania krospowidonu i porowata natura cząstek (fot. 2d) ułatwia wnikanie wody i szybkie pęcznienie z wytworzeniem ciśnienia hydrostatycznego zapewniającego rozpad [23]. Krospowidon wykazuje złożony (potrójny) mechanizm działania rozsadzającego polegający na pęcznieniu (wzrost objętości o  $95 \div 120$  %), działaniu sił kapilarnych i odzyskiwaniu kształtu przez zdeformowane cząstki [15]. Jednocześnie pęcznieniu nie towarzyszy żelowanie [10, 17]. Jest to bardzo korzystne, gdyż żelowanie może opóźnić uwalnianie substancji aktywnej. Jest to również zaleta

przy stosowaniu granulacji na mokro, poprzedzającej proces tabletkowania. Brak żelowania w trakcie zwilżania powoduje, że krospowidon zachowuje całą skuteczność właściwości rozsadzających nawet po kilku cyklach zwilżania i suszenia (kroskarmeloza sodu i glikolan sodowy skrobi w tych samych warunkach ulegają nieodwracalnym zmianom i nie odzyskują pierwotnego kształtu cząstek) [27].

### **Poszukiwanie nowych superdezintegrantów**

Ze względu na technologie form stałych istnieje duże zapotrzebowanie na polimery o silnym działaniu rozsadzającym, które mogłyby być wykorzystane w formułacjach o bardzo krótkim czasie rozpadu, zarówno do użycia w tabletkowaniu bezpośrednim, jak i po uprzedniej granulacji, na sucho lub na mokro.

Prowadzone są badania nad modyfikacją polimerów naturalnych, powszechnie wykorzystywanych w środkach spożywczych, takich jak: chitozan, ksylan, guma guar, skrobia z tapioki, guma karaya czy agar [24]. W przypadku niektórych substancji wykazuje się większą ich skuteczność niż kroskarmelozy lub krospowidonu [8].

Ograniczone stosowanie innowacyjnych polimerów o działaniu rozsadzającym, podobnie jak innych substancji pomocniczych, wynika z konieczności wykazania bezpieczeństwa ich stosowania, co wymaga kosztownych i długich badań [1]. Nie są one wymagane, gdy nowa substancja pomocnicza jest mieszaniną fizyczną znanych już składników, których nie poddano modyfikacjom chemicznym. Przykładem mogą być handlowe mieszaniny wysoce funkcjonalnych, koprocesowanych substancji pomocniczych przeznaczonych do tabletkowania, tzw. *coprocessed excipients* [22]. W ich składzie znajdują się obok substancji rozsadzających substancje wypełniające, wiążące, poprawiające sypkość i smak. Są to najczęściej mieszaniny współsuszone. Interakcje w czasie tego procesu nierzadko prowadzą do powstania materiału o lepszych właściwościach w porównaniu z fizyczną mieszaniną poszczególnych składników pod względem wielkości cząstek, ich kształtu i porowatości. Przykładem takich mieszanin mogą być: Pardeck ODT (kroskarmeloza sodu i mannitol), Prosolv ODT (krospowidon, celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna, mannitol i fruktoza), Pharmaburst 500 (krospowidon, krzemionka koloidalna, mannitol i sorbitol), F-Melt typ C (krospowidon, celuloza mikrokrystaliczna, mannitol, ksylitol i fosforan wapnia).

### **Podsumowanie**

Ze względów technologicznych, jak również składu substancji pomocniczych, otrzymywanie suplementów diety pod postacią tabletek lub kapsułek nie różni się od otrzymywania produktów leczniczych w takiej formie. Za proces rozpadu tabletki warunkujący uwolnienie substancji aktywnych, których jest ona nośnikiem i dalsze ich wchłanianie odpowiedzialne są substancje rozsadzające. Obecnie coraz częściej wykorzystuje się nowoczesne substancje rozsadzające zwane superdezintegrantami, takie jak

kroskarmeloza sodu czy krospowidon. Zastosowanie takich środków umożliwi osiągnięcie tabletek lub kapsułek pozwalających na szybkie uwalnianie substancji aktywnych oraz na doskonalenie formy aplikacyjnej (np. tabletki rozpadające się w jamie ustnej).

### Literatura

- [1] Baldrick P.: The safety of chitosan as a pharmaceutical excipient. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2010, **56** (3), 290-299.
- [2] Banker G.S., Rhodes C.T.: *Modern Pharmaceutics*. Marcel Dekker, New York 1996, pp. 341-354.
- [3] Camarco W., Ray D., Druffner A.: Selecting superdisintegrants for orally disintegrating tablets formulations. *Pharm. Tech.*, 2006, **1** (1), 1-5.
- [4] Cunningham C.R., Scattergood L.K.: Evaluation of a partially pre-gelatinized starch in comparison with superdisintegrants in a direct-compression hydrochlorothiazide formulation. [online]. Dostęp w Internecie [11.09.2014]: [http://www.colorcon.com/literature/marketing/ex/Starch%201500/eval\\_par\\_starch\\_sbup\\_65.pdf](http://www.colorcon.com/literature/marketing/ex/Starch%201500/eval_par_starch_sbup_65.pdf)
- [5] Desale K.Y., Bankar V.H., Gaikwad P.D., Pawar S.P.: Review on: Fast dissolving/disintegrating tablets. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 2011, **11** (1), 152-158.
- [6] *European Pharmacopoeia 8<sup>th</sup> edition*. EDQM, Strasbourg 2014.
- [7] *Farmakopea Polska X*. Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Warszawa 2014.
- [8] Goudanavar P., Hiremath D., Spandana D., Reddy S.R.: Development and evaluation of fast disintegrating tablets of granisetron HCl with natural and synthetic polymers. *Asian J. Pharm. Res.*, 2011, **1** (3), 72-77.
- [9] Gupta A.K., Dalal M., Kumar A., Mishra D., Singh S.K.: True MDTs: Mouth disintegrating tablets or mouth dissolving tablets, a comparative study. *Pharm. Res. J.*, 2011, **6** (1), 1-11.
- [10] Jeong S.H., Takaishi Y., Fu Y., Park K.: Material properties for making fast dissolving tablets by a compression method. *J. Mater. Chem.*, 2008, **18**, 3527-3535.
- [11] Krasnowska G., Sikora T.: Suplementy diety a bezpieczeństwo konsumenta. *Żywność. Nauka. Technologia. Jakość*, 2011, **4** (77), 5-23.
- [12] Lasota J.: Dezintegratory – substancje rozsadzające stosowane w tabletkach. Badanie skuteczności. Cz. III. *Świat Przem. Farmac.*, 2011, **3**, 20-28.
- [13] Mohanachandran P.S., Sindhumol P.G., Kiran T.S.: Superdisintegrants: An overview. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 2011, **6** (1), 105-109.
- [14] Pahwa R., Gupta N.: Superdisintegrants in the development of orally disintegrating tablets: A review. *IJPSR*, 2011, **2** (11), 2767-2780.
- [15] Polyplasdone, materiały firmy Ashland. [online]. Dostęp w Internecie [10.09.2014]: [http://www.ashland.com/Ashland/Static/Documents/ASI/PC\\_11319\\_Polyplasdone\\_Overview.pdf](http://www.ashland.com/Ashland/Static/Documents/ASI/PC_11319_Polyplasdone_Overview.pdf)
- [16] Ram D.K., Vidyanand P., Shekhar V., Kumar P.A., Pramod D.: A review on mouth dissolving tablet techniques. *IJRAP*, 2011, **2** (1), 66-74.
- [17] Rowe R.C., Sheskey P.J., Quinn M.E.: *Handbook of pharmaceutical excipients*. 6<sup>th</sup> ed. Pharmaceutical Press, London 2009.
- [18] Rozporządzenie Komisji UE nr 1129/2011 z dnia 11 listopada 2011 r. zmieniające załącznik II do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1333/2008 poprzez ustanowienie unijnego wykazu dodatków do żywności. *Dz. U. UE* 12.11.2011, L 295/1.
- [19] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2010 r. w sprawie dozwolonych substancji dodatkowych. *Dz. U.* 2010, nr 232, poz. 1525, z późn. zm. (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 kwietnia 2011 r., *Dz. U.* 2011, nr 91, poz. 525).
- [20] Schiermeier S., Schmidt P.C.: Fast dispersible ibuprofen tablets. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2002, **15**, 295-305.

- [21] Shailaja T., Latha K., Alkabab A.M., Sasibhushan P., Uhumwangho M.U.: Formulation and evaluation of orodispersible tablets of metoprolol tartrate with natural and synthetic superdisintegrants. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2012, **4** (3), 148-154.
- [22] Sharma V., Singh L.: Ion exchange resins: a boon for pharmaceutical industry – an overview. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 2011, **6** (1), 10-13.
- [23] Shihora H., Panda S.: Superdisintegrants, utility in dosage forms: A quick review. *JPSBR*, 2011, **1** (3), 148-153.
- [24] Sikora M., Krystyjan M.: Interakcje skrobi różnego pochodzenia botanicznego z nie skrobiowymi hydrokoloidami polisacharydowymi. *Żywność. Nauka. Technologia. Jakość*, 2008, **1** (56), 23-40.
- [25] Swarbrick J.: *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. Third edition, Vol. 6. Informa healthcare. New York 2007, pp. 3553-3567.
- [26] *The United States Pharmacopoeia 38 – National Formulary 33*. United States Pharmacopoeial Convention, New Yourk 2014.
- [27] Thibert R., Hancock B.C.: Direct visualization of superdisintegrant hydration using environmental scanning electron microscopy. *J. Pharm. Sci.*, 1996, **85** (11), 1255-1258.
- [28] Ustawa z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia. *Dz. U.* 2006 r. Nr 171, poz. 1225. Tekst jednolity z dnia 29 czerwca 2010 r. *Dz. U.* 2010 r. Nr 136, poz. 914.
- [29] Vimal V.V., Aarathi T.S., Anuja, Soumya B.J.: Superdisintegrants in fast disintegrating drug delivery systems: A brief review. *Int. J. Pharm.*, 2013, **3** (2), 380-385.

#### SUPERDISINTEGRANTS – EXCIPIENTS IN DIETARY SUPPLEMENTS IN THE FORM OF TABLETS

##### S u m m a r y

Amidst food products, there are dietary supplements, which are manufactured, among other things, in the form of tablets. Disintegrants in this form are considered to be one of the most important excipients since they determine the disintegration of tablets in the gastrointestinal tract and the release of the active substances. Traditional disintegrants used in tablets are, for example: starch, hydrophilic cellulose derivatives, or pectins.

The objective of the review was to characterize the new generation of disintegrants, so called superdisintegrants, e.g. croscarmellose, crospovidone, and sodium starch glycolate. The utilization of superdisintegrants makes it possible to produce tablets that rapidly disintegrate in the stomach and release the active substance in a short time. The mechanism of action of superdisintegrants is complex and may include the swelling of particles, recovering the original shape by particles after they are compressed, exothermic wetting reactions, or capillary forces.

In addition to the properties of the polymers used and the mechanisms of their action, the paper also discusses the methods of incorporating disintegrants into tablets (before or/and after the granulation process). The legal status of the substances being described is also taken into account based on the regulation on food and feed safety as well as on the requirements of the Pharmacopoeia in force.

**Key words:** superdisintegrants, croscarmellose, crospovidone, starch, dietary supplements, tablets ☒