

# **SKROBIA I JEJ POCHODNE JAKO SUBSTANCJE POMOCNICZE W TECHNOLOGII DOUSTNEJ I PARENTERALNEJ POSTACI PRODUKTU FARMACEUTYCZNEGO**

Marian Mikołaj Zgoda, Michał Krzysztof Kołodziejczyk,  
Michał Jakub Nachajski

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

---

## **Streszczenie**

Omówiono właściwości morfologiczne i strukturalne podstawowych rodzajów skrobi, stosowanej jako substancje pomocnicze w technologii stałych doustnych postaci leku, ze szczególnym uwzględnieniem jej właściwości bioadhezyjnych przy pełnej biodegradowalności polimeru.

Podano sposób otrzymania i właściwości aplikacyjne: karboksymetyloskrobi (CMS), skrobi przeżelowanej, hydroksyetyloskrobi (HES), hydroksypropyloskrobi (HPS), oraz udział skrobi chemicznie modyfikowanej w technologii wybranych produktów żywnościowych.

Szczególną uwagę poświęcono hydroksyetyloskrobi (HES), która jest wykorzystywana nie tylko do produkcji płynów krwio- i osoczozastępczych, lecz także jako kryptand w maskowaniu środków dopingujących.

W opracowaniu monograficznym zaprezentowano w oparciu o dostępne dane z piśmiennictwa, współcześnie wykorzystywane rodzaje skrobi i produkty jej chemicznych modyfikacji, w szeroko rozumianej technologii postaci leku i produktów żywnościowych.

**Słowa kluczowe:** naturalne polimery, skrobia, karboksymetyloskrobia (CMS) przeżelowana skrobia, hydroksyetyloskrobia, hydroksyprpyloskrobia

---

# STARCH AND ITS DERIVATIVES AS EXCIPIENTS IN ORAL AND PARENTERAL DRUG FORM TECHNOLOGY

## Summary

The morphological and structural properties of basic types of starch used as excipients in solid drug form technology with reference to its bioadhesive properties with fully polymer biodegradation.

The production technology and application of: carboxymethyl starch (CMS), pregelled starch, hydroxyethyl starch (HES), hydroxypropyl starch (HPS) and the share of modified starch in technology of selected food products is provided. The authors focus on hydroxyethyl starch, which is used not only as blood and plasma substitution but also as drug camouflage agent in sports competition.

In papers were presented based on literature data actually used types of starch and their chemical modifications products in drug forms and food technology.

**Key words:** natural polymers, starch, Carboxymethyl starch (CMS), Pregelled starch, Hydroxyethyl starch (HES), Hydroxypropyl starch (HPS)

---

## WSTĘP

Skrobia analogicznie jak glikogen jest biopolimerem zbudowanym z resztek glukozy połączonych wiązaniami  $\alpha$ -1,4-glikozydowymi z tym, że rozgałęzienia powstające w miejscach wiązań  $\alpha$ -glikodowych tworzą otwarte heliakalne biopolimery, natomiast wiązania  $\beta$ -glikozydowe - tak jak w celulozie - wytwarzają prawie proste symetryczne strukturalne włókna, które stanowią materiał wyjściowy do produkcji celulozy sproszkowanej i mikrokryształicznej [1].

Skrobia niezależnie od miejsca magazynowania jest biopolimerem, który w stosunku do glikogenu zawiera proporcjonalnie mniej wiązań  $\alpha$ -1,6-glikozydowych. Ten stan rzeczy sprawił, że skrobia składa się z dwóch frakcji: amylozy [20-25%,  $(C_6H_{10}O_5)_n$  o  $n=5000$ ] i amylopektyny [75-80%,  $(C_6H_{10}O_5)_n$  o  $n=50000$ ], z których

amyloza tworzy lepkie roztwory w temp. – 90°C, zaś amylopektyna w temp. – 70°C tworzy z wodą hydrożel.

Znamiennym dla aplikacji różnych gatunków skrobi w technologii postaci leku jest fakt, że amyloza za sprawą wiązań  $\alpha$ -1,4-glikozydowych jest biopolimerem liniowym, który po rozpuszczeniu w zimniej wodzie tworzy koloidalny roztwór o strukturze fazowej, nie ulegającej ani spęczeniu ani klajstrowaniu.

Za sprawą wiązania  $\alpha$ -1,6-glikozydowego (bardzo rzadko ale występuje również  $\alpha$ -1,3-glikozydowe, jedno rozgałęzienie przypada przeciętnie na 25 segmentów glukozy), amylopektyna nie rozpuszcza się w zimniej wodzie, zaś w gorącej tworzy roztwór o dużej lepkości. W obrębie podstawowego ziarna skrobi amylozę i amylopektynę spaja ze sobą cząsteczka amylochemicelulozy.

Omówione wyżej właściwości skrobi, które wynikają z jej budowy chemicznej, zadecydowały o jej wykorzystaniu jako fundamentalnej substancji pomocniczej w technologii stałych doustnych form produktu farmaceutycznego [2-10].

## **SKROBIA JAKO BIOADHEZYJNA I BIODEGRADOWALNA SUBSTANCJA POMOCNICZA**

Współcześnie skrobia za sprawą granulatu prostego (3cz. laktozy z 7 cz. skrobi ziemniaczanej) i jego technologicznych modyfikacji jest stosowana jako uniwersalny środek, wypełniający i rozsadzający w produkcji tabletek o różnych parametrach morfologicznych [11-36].

Interesującą modyfikacją jest tzw. granulaty standardowy (1 cz. skrobi kukurydzianej i 3 cz. laktozy), który stosunkowo dobrze ulega procesowi kompaktorowania, a wytworzone ziarno granulatu można sferonizować.

Podstawowe typy skrobi stosowanej w technologii tabletek i produktów żywnościowych zestawiono w tabeli 1.

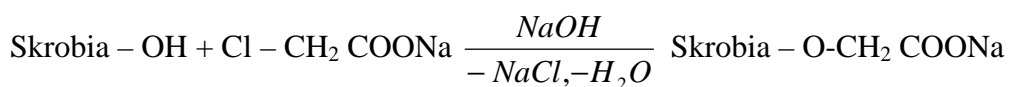
Udział skrobi ziemniaczanej, kukurydzianej, ryżowej i pszenicznej w technologii stałych doustnych formach produktu farmaceutycznego wraz z modyfikacjami masy tabletkowej, w której uwzględnione zostały właściwości fizykochemiczne (granulometryczne) środka leczniczego, omówione zostały w publikacjach [2-36].

## KARBOKSYMETYLOSKROBIA (CMS) – WŁAŚCIWOŚCI FIZYKOCHEMICZNE I APLIKACJA TECHNOLOGICZNA

Znaczącą wadą skrobi jako fundamentalnej substancji pomocniczej stosowanej w technologii stałych doustnych postaci leku, a także w wybranych formach podawanych na skórę i błony śluzowe jest fakt, że nie jest rozpuszczalna w zimnej wodzie i dopiero od około 70°C zaczyna częściowo już to rozpuszczać się (amylopektyna podgrzana do 70°C tworzy w wodzie żel), już to pęcznić (amyloza po podgrzaniu do 90°C tworzy lepkie roztwory).

Aby otrzymać pochodną rozpuszczalną w zimnej wodzie, należy wprowadzić do struktury skrobi jonowy podstawnik np. poprzez reakcję z kwasem monochlorooctowym.

Karboksymetyloskrobia (CMS) jest otrzymywana przez eteryfikację zawiesiny skrobi w alkoholu etylowym kwasem monochlorooctowym tzw. synteza Williamsona (używa się soli sodowej kwasu chlorooctowego).



W cząsteczce glukozy, która pozostaje w biopolimerowej strukturze skrobi są trzy pozycje, do których poprzez eteryfikację mogą być wprowadzone ugrupowania hydrofilowe (ryc. 1, 2 i 3).

Przy stopniu podstawienia 0,3~0,5 będzie podstawiona co trzecia cząsteczka glukozy w 70% w pozycji 2 (rycina 1), jedną grupą karboksylową.

Tak więc, jeżeli w jednym łańcuchu, który składa się ze 100 cząsteczek glukozy co trzecia cząsteczka jest podstawiona jednym ugrupowaniem hydrofilowym – CH<sub>2</sub>-COONa tzn., że 33 cząsteczki glukozy są podstawione, z czego 23 cząsteczki hydrofilowy podstawnik posiadają w pozycji 2 w 5-ciu cząsteczkach podstawione jest w pozycji 3, a w pozostałych 5-ciu w pozycji 6 (rycina 2).

Po zobojętnieniu alkalicznej zawiesiny, nieusieciowana karboksymetyloskrobia podlega sieciowaniu podczas suszenia gorącym powietrzem (rycina 3).

Tak otrzymana karboksymetyloskrobia (CMS, Vivastar), ze względu na trwałe sieciowanie połączeń wewnątrz- i międzycząsteczkowych w środowisku wodnym intensywnie pęcznieje, nie tworząc po dłuższej ekspozycji roztworów rzeczywistych.

Podstawowe wielkości fizykochemiczne odpowiednich typów karboksymetyloskrobi, wytworzonych na bazie skrobi ziemniaczanej (P) i kukurydzianej (M) zestawiono w tabeli 2.

Parametrami, które decydują o technologicznej aplikacji odpowiedniego typu CMS są stopień spęczniania i lepkość. Obserwowany proces pęcznienia jest powodowany przez strukturalne wiązanie cząsteczek wody.

Z danych zestawionych w tabeli 2 wynika, że jeden gram CMS wiąże ok. 32-100 ml (g) wody  $\left(\frac{X_{H_2O}}{1gCMS}\right)$ . Z powodu polielektrycznego charakteru usieciowanej CMS, wraz ze wzrostem zawartości NaCl w roztworze bardzo silnie spada stopień spęcznienia (tabela 2).

Natomiast stopień usieciowania CMS zmienia się wraz ze zmianą stężenia NaCl i pH ( $a_{H^+}$ ). Najwyższy stopień usieciowania jest osiągany w zakresie pH ( $a_{H^+}$ ) = 7,0~8,0, przy pH ( $a_{H^+}$ ) = 2,0 właściwie CMS nie pęcznieje. Formę kwasową CMS otrzymuje się poniżej pH ( $a_{H^+}$ ) = 2,45; w tej formie (postaci) staje się praktycznie nierozpuszczalna (tabela 3). Karboksymetyloskrobia (CMS) nie ma wpływu na napięcia powierzchniowe hydrożelowych preparatów, wytworzonych z ich udziałem.

Do wytwarzania hydrożelowego vehiculum – w stężeniu nie przekraczającym 3%, są stosowane przede wszystkim CMS typu Vivastar P 5000, P 3500, P-1000 a także P 100 z tym, że w praktyce są one mętne i charakteryzują się różnymi właściwościami reologicznymi. Są one bardzo wrażliwe na wielowartościowe jony  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Al^{3+}$  (niezgodność formulacyjna, wprowadzenie w/w jonów powoduje wytrącenie CMS).

Należy podkreślić, że wszystkie typy Vivastarów dobrze się mieszają, tworząc hydrożele z alkoholami wielowodorotlenowymi np. z gliceryną, co sprzyja wytworzeniu nowoczesnych ośrodków dyspersyjnych („osnowa mydlana”) dla leczniczych (Na F) i pielęgnacyjnych past do zębów (glicerynowe lub suche ekstrakty roślinne).

Podłoże hydrożelowe wytworzone na bazie odpowiedniego typu Vivastaru nie podrażnia skóry ani śluzówki, a jednocześnie charakteryzuje się przy pH ( $a_{H^+}$ ) = 4,0 – 5,0 wysoką stabilnością i rozpuszczalnością środków leczniczych o właściwościach zasadowych.

Obserwowany brak aktywności powierzchniowej sprawia, że CMS-Vivastar jest powszechnie stosowanym hydrożelowym vehiculum w produkcji środków myjących, żeli i balsamów pod prysznic a także preparatów do higieny intymnej.

### **SKROBIA PREŻELOWANA (AMYLUM PREGELIFICATUM)**

Skrobia preżelowana o wzorze ogólnym  $(C_6H_{10}O_5)_n$  o  $n = 300\sim 500$  jest otrzymywana ze skrobi kukurydzianej i ziemniaczanej jak również ryżowej, które poddano modyfikacji chemicznej oraz mechanicznej. Za sprawą kompaktowania i odpowiedniej granulacji wytworzono postać substancji pomocniczej, która poprzez wysoki współczynnik płynięcia, umożliwia wytworzenie stałej doustnej postaci leku techniką bezpośredniego tabletkowania.

Stosowana współcześnie w procesie komprymacji skrobia preżelowana zawiera 5% wolnej amylozy, 15% wolnych amylopektyn i 80% niezmienionej strukturalnie skrobi. Należy podkreślić, że preżelowana skrobia kukurydziana charakteryzuje się istotną higroskopijnością [37-39].

Podstawowe wielkości fizykochemiczne preżelowanej skrobi zestawiono w tabeli 4. Zostały zamieszczone w niej wybrane właściwości charakteryzujące skrobię sterylną [40-48], która w swoim składzie zawiera 2% tlenku magnezu (MgO), stąd też praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie. Nie posiada znaczących właściwości poślizgowych, ale jest wykorzystywana jako substancja pomocnicza pokrywająca wewnętrzną część rękawiczek chirurgicznych i jako substancja pomocnicza w technologii zasypek i pudrów aseptycznych.

Skrobia preżelowana np. Starch 1500 jest stosowana w technologii stałych doustnych postaci leku, jako znakomity dezintegrator (przyspiesza rozpad tabletki), tworzy efektywne i wydajne masy tabletkowe z mikrokryształiczną celulozą, laktozą i wodorofosforanem wapnia ( $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$ , Emcompress). Wytworzone z jej udziałem tabletki charakteryzują się wysoką twardością, przy jednoczesnym bardzo szybkim czasie rozpadu (fast disintegration, fast dissolving tablets).

Te właściwości technologiczne można było tylko uzyskać dla skrobi kukurydzianej, która charakteryzuje się proporcjonalnym udziałem amylozy i amylopektyny, a podstawowe ziarno skrobi posiada sferokryształiczną strukturę [49-62].

## **HYDROKSYETYLOSKROBIA (HES) JAKO ŚRODEK KRWIO- I OSOCZYZASTĘPCZY**

Hydroksyetyloskrobia (HES) jest modyfikowanym naturalnym biopolimerem, otrzymywanym poprzez oksyetylenowanie tzw. skrobi woskowej, zawierającej znaczną ilość (<15%) amylopektyn. Proces otrzymania HES przebiega wg następującej procedury - Schemat 1 (tabela 4).

Wytworzony produkt - HES jest dobrze rozpuszczalna w wodzie, daje się sterylizować termicznie bez zmiany lepkości, ponadto jest nietoksyczna i nieteratogenna. Stopień podstawienia grupami hydroksyetylenowymi decyduje o szybkości degradowania HES w organizmie człowieka przez amylazę.

Najczęściej jest on przedstawiony (w karcie opisu produktu) jako iloraz podstawienia grup hydroksylowych w cząsteczce HES przy węglu  $C_{(2)}$  do  $C_{(6)}$ . Stwierdzono, że wyższy iloraz  $C_{(2)}/C_{(6)}$  może negatywnie wpływać na proces krzepnięcia krwi [63-65].

Współcześnie cechą różnicującą rodzaje HES jest lepkościowo średnia masa cząsteczkowa –  $M_n$ , która zasadniczo wpływa na podstawowe parametry farmakokinetyczne, między innymi sprzyja obniżeniu klirensu – co fizjologicznie przekłada się na ilość i natężenie efektów ubocznych [66-70].

HES należy do koloidalnych środków krwio- i osoczozastępczych. Stosowana w stężeniu 6% i 10% wymaga izotonizowania. Najczęściej stosuje się 0,9% wodny roztworów NaCl, ale w zależności od wskazań życiowych korzysta się z innych środków izotonizujących.

Nowa generacja HES (130/04) w praktyce klinicznej okazuje się bardziej bezpieczna i skutecznie przeciwdziała spadkowi ciśnienia, a także sprzyja utrzymywaniu właściwych parametrów hemodynamicznych u pacjentów poddanych znieczuleniu dordzeniowemu [71-73].

Hydroksyetyloskrobia (HES) jest stosowana do zastąpienia płynu wewnątrznaczyniowego w profilaktyce i leczeniu hipowolemi, wynikającej wg rozpoznania i diagnozy z:

- bezpośredniej utraty krwi względnie płynów ustrojowych (w przypadku oparzeń, operacji chirurgicznych, ostrych urazów i krwawień);

- zakłóceń między krążeniem dużym a krążeniem małym (np. w przypadkach posocznicy), oraz rozszerzenia naczyń (w przypadkach rozpoczęcia znieczulenia).

Interwencyjnie (ze wskazań życiowych) HES można stosować w iniekcjach przeciwdziałających zaburzeniom mikrokrażenia podczas leczenia poważnych stanów zapalnych i obrzęków (uszkodzeń) tkanek miękkich, w trudno gojących się ranach (wpływ na ciśnienie tlenu O<sub>2</sub> w tkankach).

W okołoporodowych uszkodzeniach naczyń krwionośnych a także w świecie sportu jako kryptand - środek maskujący środki dopingujące (substancje zabronione) [74-76].

Wśród efektów niepożądanych przy stosowaniu HES należy wymienić jej wpływ na krzepliwość krwi; niespecyficzny - związany z rozcieńczeniem oraz specyficzny - związany z wpływem na funkcjonalność płytek krwi i czynników krzepliwości (czynnik VIII i von Willebranda). Ponadto podczas długotrwałego stosowania HES może kumulować się w organizmie w mielinowych i bezmielinowych komórkach nerwowych [77].

Szczególnością właściwością koloidalnych roztworów HES jest najniższy odnotowany klinicznie odsetek reakcji anafilaktycznych; mieści się on w przedziale 0,058% [78-79]. Znane typy HES oraz ich preparaty dostępne na polskim rynku zestawiono w tabeli 5.

### **HYDROKSYPROPYLOSKROBIA (HPS)**

Produktem oksypropylenowania skrobi, którego monografia została zamieszczona w Japanese Pharmaceutical Excipients 2004 (J. Ph. E. 2004) jest hydroksypropyloskrobia - HPS, którą WHO dopuściło do stosowania nie tylko jako substancję pomocniczą w technologii postaci leku, lecz także jako składnik biodegradowalny w produkcji środków spożywczych. Schemat procesu oksypropylenowania z uwzględnieniem preferencji strukturalnych wprowadzenia rodnika izopropyloksa- [CH<sub>2</sub> – CH (OH) CH<sub>3</sub>] zaprezentowano na rycinie 5

W monografii hydroksypropyloskrobi (J. Ph. E. 2004) podano, iż LD<sub>50</sub> (rat, oral) = 0,218g/Kg a pH (10% w/w wodnej zawiesiny) = 4,5 określony został profil aplikacji HPS w technologii produktu leczniczego (farmaceutycznego). I tak w połączeniu z karagenem jest wykorzystywana do produkcji miękkich kapsułek, może



także stanowić – po przeprowadzeniu badań preformulacyjnych - hydrofilową matrycę do wytwarzania systemów terapeutycznych, lub tabletek o kontrolowanym procesie uwalniania środka leczniczego (stabilna w czasie liczbowa wartość współczynnika dyfuzji – D).

Eksperymentalnie potwierdzono, że przy udziale HPS hydrofilową matrycę można wytworzyć przez bezpośrednie tabletkowanie [80,81]. Preżelowana hydroksypropyloskrobia (HPS) może być wykorzystana w stężeniu:

- 5-75% jako składowa przyspieszająca rozpuszczalność twardych kapsułek żelatynowych;
- 5-20% jako substancja pomocnicza umożliwiająca otrzymanie tabletek metodą „bezpośredniego tabletkowania”;
- wprowadzenie 5-10% do masy tabletkowej umożliwiło uzyskanie granulatu metodą moką, a wytłoczone tabletki charakteryzują się przyspieszonym czasem rozpadu [82-83].

Znalazła również zastosowanie w produkcji kosmetyków o wysokiej czystości mikrobiologicznej, a także jako oryginalny stabilizator właściwości reologicznych emulsji W/O lub O/W w przedziale pH 3,0 ~9,0 [84].

## **SKROBIA MODYFIKOWANA W PRODUKTACH SPOŻYWCZYCH**

W technologii środków żywnościowych są dopuszczane w Polsce między innymi następujące skrobie modyfikowane: skrobia kwasowa (E1410), skrobia alkaliczna (E 1402), skrobia bielona (E 1403), skrobia utleniona (E1404), fosforan monoskrobiowy (E1410), fosforan diskrobiowy (E 1412), fosforanowy fosforan diskrobiowy (E 1413), acetylowany fosforan diskrobiowy (E1414), skrobia acetylowana (E1420 i E 1421), acetylowany adypimian diskrobiowy (E1422), hydroksyl-propyloskrobia (E 1440), hydroksyl-propylofosforan diskrobiowy (E – 1442), sól sodowa oktyleno-bursztynianu skrobiowego (E 1450) i acetylowana skrobia utleniona (E 1451).

Właściwości aplikacyjne i rola skrobi chemicznie modyfikowanej w technologii wybranych produktów żywnościowych, została szczegółowo omówiona w publikacji [85].

Biorąc pod uwagę asortyment produktów żywnościowych spożywanych przez dzieci; między innymi jogurty smakowe, termizowane twarogi, lody, desery mleczne, budynie i odżywki a także przez osoby dorosłe np. keczupy, sproszkowane zabielače do kawy, śmietanki, wyroby garmazeryjne, sosy do konserw warzywno-mięsnych oraz jako istotne składowe receptury wyrobów cukierniczych i piekarniczych, można spodziewać się w terapii populacyjnej daleko idącej interakcji w przewodzie pokarmowym między środkami leczniczymi a żywnością, która może osobniczo obniżyć efektywność procesu leczenia [86].

## LITERATURA

- [1] Zgoda M. M., Nachajski M. J., Kołodziejczyk M. K.: Celuloza mikrokrystaliczna i jej granulometryczno-morfologiczne modyfikacje jako efektywne substancje pomocnicze w technologii tabletkowania środków leczniczych o ustalonej strukturze krystalograficznej, a także suchych mianowanych ekstraktów roślinnych. Polim. Med. (2009), 39, 1, 17-30.
- 2] Berry H., Ridout C. W.: The preparation of compressed tablets. Part III. A study of the value of potato starch and alginic acid as disintegrating agents. J. Pharm. Pharmacol., (1950), Vol. 2, 10, 619-629.
- [3] Nogami H., Nogai T., Fukuoka E., Sonore T.: Disintegration of the aspirin tablets containing potato starch and microcrystalline cellulose in various concentrations. Chem. Pharm. Bull. (1969), Vol. 17, 7, 1450-1455.
- [4] Kala H., Hünerbein B., Chwojka E., Moldenhauer H.: Comparative study of potato starch as an additive in tablet manufacture. Die Pharmazie. (1973), Vol. 28, 11, 785-789.
- [5] Ambandh M. Y., Paris J., Mangenot O., Puisieux F., Duchene D.: Tablets. XII. Influence of the nature of certain adjuvants on the qualities of grains and tablets of sulfanilamide. Study of paired diluants: potato starch-tricalcium phosphate. J. Pharm. Belg. (1974), Vol. 29, 6, 523-538.
- [6] Ambandh M. Y., Millet J., Terrier J. L., Puisieux F., Duchene D.: Tablets. XIII. Influence of the nature of certain adjuvants on the qualities of grains and tablets of sulfanilamide. Study of paired diluants: potato starch-monocalcium phosphate, potato starch-dicalcium phosphate. J. Pharm. Belg. (1974), Vol. 29, 6, 539-559.

- [7] Bolhuis G. K., Smallenbroek A. J., Lerk C. F.: Interaction of tablet disintegrants and magnesium stearate during mixing I: Effect on tablet disintegration. *J. Pharm. Sci.* (1981), Vol. 70, 12) 1328-1330
- [8] Sawayanagi Y., Nambu N., Nagai T.: Directly compressed tablets containing chitin on chitosan in addition to lactose on potato starch. *Chem. Pharm. Bull.* (1982), Vol. 30, 8, 2935-2940.
- [9] Kamp H. V., Bolhuis G. K., Lerk C. F.: Improvement by super disintegrants of the properties of tablets containing lactose prepared by wet granulation. *Pharm. Weekbl. Sci.* (1983), Vol. 5, 4, 165-171.
- [10] Paronen P., Juslin M.: Compressional characteristics of four starches. *J. Pharm. Pharmacol.* (1983), Vol. 35, 10, 627-635.
- [11] Voigt R., Thomas G. : Effect of adjuvants on the pharmaceutical and biological availability of chlorpromazine hydrochloride. *Die Pharmazie.* (1983), Vol. 38, 11, 736-739.
- [12] Wenzel U., Kala H.: The effect of dehydration loss of tablet excipients on the energy-distance diagram and on tablet characteristics. *Die Pharmazie.* (1984), Vol. 39, 12, 819-821.
- [13] Voigt R., Thomas G., Götte M.: The increase in the liberation rate of propyphenazone from preoral solid dosage forms. *Die Pharmazie.* (1985), Vol. 40, 1, 3-44.
- [14] Bos C. E., Bolhuis G. K., Van Doorne H., Lerk C. F.: Native starch in tablet formulations: properties on compaction. *Pharm. Weekbl. Sci.* (1987), Vol. 9, 5, 274-282.
- [15] Hennig D., Schubert E.: The effect of selected disintegrants on the properties of three hydrochlorothiazide tablet formulations. *Die Pharmazie* (1987), Vol. 42, 11, 725-728.
- [16] Gebe-Mariam T., Nikolayev A. S.: Evolution of starch obtained from *Ensete ventricosum* as a binder and disintegrant of compressed tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* (1993), Vol. 45, 4, 317-320.
- [17] Otsuka M., Mouri Y., Matsuda Y.: Chemometric evaluation of pharmaceutical properties of antipyrine granules by near-infrared spectroscopy. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* (2003), Vol. 4, 3, E 47.

- [18] Tarvainen M., Peltonen S., Mikkonen H., Elovaara M., Tuunainen M. et al.: Aqueous starch acetate dispersion as a novel coating material for controlled release products. *J. Controll. Release.* (2004), Vol. 96, 1, 179-192.
- [19] Schinzinger O., Schmidt P.: Comparison of the granulation behavior of three different excipients in a laboratory fluidized bed granulator using statistical method. *Pharmaceutical Develop. Technology.* (2005), Vol. 10, 2, 175-188.
- [20] Otsuka M.: Chemoinformetical evolution of granule and tablet properties of pharmaceutical preparations by near-infrared spectroscopy. *Chemometrics Intell. Lab. Systems.* (2006), Vol. 82, 1/2, 109-114.
- [21] Tanabe H., Otsuka K., Otsuka M.: Theoretical analysis of tablet hardness prediction using chemoinformetric near-infrared spectroscopy. *Int. J. Japan Soc. Anal. Chem (Anal. Sci)*, (2007), Vol. 23, 7, 857-862.
- [22] Massimo G., Santi P., Colombo G., Nicoli S., Zani F., Kolombo P., Betting R.: The suitability of disintegrating force kinetics for studying the effect of manufacturing parameters on spironolactone tablet properties. *AAPS Pharm. Sci Tech.* (2003), Vol. 4, 2, E 17.
- [23] Antikainen O., Yliruusi J.: Determining the compression behaviour of pharmaceutical powders from the force distance compression profile. *Int. J. Pharmaceutics.* (2003), Vol. 252, 1/2, 253-261.
- [24] Houschild K., Picker-Freyer K.M.: Evolution of a new coprocessed compound based on lactose and maize starch for tablet formulation. *AAPS. Pharm., Sci.* (2004), Vol. 6, 2, E 16.
- [25] Mareira-Altair B., Dias-Iara L.T., Neto-Graciliano O., Zagatto Elies A.G., Kubata Laura T.: Solid-phase fluorescence spectroscopy for the determination of acetylsalicylic acid in powdered pharmaceutical samples. *Analy. Chemica Acta.* (2004), Vol 523, 1, 49-52.
- [26] Weyenberg W., Vermeire A., Vandervoort J., Remon J. P., Ludwig A.: Effects of roller compaction settings on the preparation of bioadhesive granules and ocular minitablets. *Europ. J. Pharm. Biopharm.* (2005), Vol. 59, 3, 527-536.
- [27] Kranz H., Brun V. Le., Wagner T.: Development of a multi particulate extended release formulation for ZK 811 752, a weakly basic drug. *Int. J. Pharm.* (2005), Vol. 299, 1/2, 84-91.

- [28] Kranz H., Wagner T.: Effects of formulation and process variables on the release of a weakly basic drug from single unit extended release formulations. *Europ. J. Pharm. Biopharm.* (2006), Vol. 62, 1, 70-76.
- [29] Kimura G., Puchkov M., Betz G., Lewenberger H.: Percolation theory and the role of maize starch as a disintegrant for a low water-soluble drug. *Pharm. Dev. Technol.* (2007), Vol. 12, 1, 11-19.
- [30] Chen L., Li X., Pang Y., Li L., Zhang X., Yu L.: Resistant starch as a carrier for oral colon – targeting drug matrix system. *J. mater. Sci. mater. Med.* (2007), Vol. 18, 11, 2199-2203.
- [31] Kimura G., Betz G., Leuenberger H.: Influence of loading volume of mefenamic acid on granules and tablet characteristic using a compaction simulator. *Pharm. Develop. Technology.* (2007), Vol. 12, 6, 627-635.
- [32] Franklin –Ude P., Emeje M. O., Ofoefule S. I.: Evaluation of Geelan Gum as a gulating agent for Chloroquine phosphate tablets. *J. Pharmacol. Toxicology.* (2008), Vol. 3, 2) 53-63.
- [33] Limwong V., Sutanthavibul N., Kulvanich P.: Spherical composite particles of rice starch and microcrystalline cellulose: a new coprocessed excipient for direct compression. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* (2004), Vol. 5, 2, E 30.
- [34] Kittipongpatana O. S.: Physicochemical and Pharmaceutical properties of carboxymethyl rice starches modified from native starches with different amylase content. *Cereal Chemistry.* (2007), Vol. 84, 4, 331-336.
- [35] Jontscher C., Welikowa E.: Optimization of the composition of a multicomponent drug form by mathematical investigation designing an experimental testing. *Pharmazie.* (1981), Vol. 36, 1, 32-34.
- [36] Anjum F. M., Walker C. E.: Review on the significance of starch and protein to wheat kernel hardness. *J. Sci. Food and Agriculture.* (1991), Vol. 51, 1, 1-13.
- [37] Shiromani P. K., Clair J.: Statistical comparison of high-shear versus low-shear granulation using a common formulation. *Drug Dev. Ind. Pharm.* (2000), 26, 357-364.
- [38] Carr R. L.: Particle behaviour storage and flow. *Br. Chem. Eng.* (1970), 15, 1541-1549
- [39] Callahan J. C., Cleary G. W., Elefant M.: Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients. *Drug Dev. Ind. Pharm.* (1982), 8, 355-369.

- [40] Carr R. L.: Particle behaviour storage and flow. Br. Chem. Eng. (1970), 15, 1541-1549.
- [41] Kelsey J. C.: Sterelization of glove powder by autoclaving. Mon. Bull. Minist. Health (1962), 21, 17-21.
- [42] Neely J., Davis I. D.: Starch granulomatosis of the peritoneum. Br. Med. J. (1971), 3, 625-629.
- [43] Michaels L, Shah N.S.: Dangers of corn starch powder [letter]. Br. Med. J. (1973), 2, 714.
- [44] Karcioğlu Z. A., Aran A. J., Holmes D. L.: Inflammation due to surgical glove powders in the robbit eye. Arch. Ophthalmol. (1988), 106, 6, 808-811.
- [45] Ruhl C. M., Urbancic J. H., Foresman P. A.: A new hazard of cornstarch, an absorbale dusting powder. J. Emerg. Med. (1994), 12, 1, 11-14.
- [46] Cote S. J., Fisher M. D., Kheir J. N: Ease of donning commercially available latex examination gloves. J. Biomed. Mater. Res. (1998), 43, 3, 331-337.
- [47] Truscott W.: Post-surgical complications associated with the use of USP. Surg Technol. Int. (2000), VIII, 65-73.
- [48] Small L. E, Augsburger L. L.: Aspects of the lubrication requirements for an automatic capsule filling machine. Drug. Dev. Ind. Pharm. (1978), 4, 345-372.
- [49] Mattson S. , Nyström C.: Evaluation of critical binder properties affecting the compactability of binary mixtures. Drug Dev. Ind. Pharm. (2001), 27, 181-194.
- [50] Rudic E. M., Rhodes C. T., Welch S., Bernardo P.: Evaluations of the mechanism of a disintegrant action. Drug Dev. Ind. Pharm. (1982), 8, 87-109.
- [51] Manudhane K. S., Contrctor A. M., kim H. Y., Shangraw R. F.: Tableting properties of a directly compressible starch. J. Pharm. Sci (1969), 58, 616-620.
- [52] Underwood T. W., Cadwallader D. E.: Influence of various starches on dissolution rate of salicylic acid from tablets. J. Pharm. Sci (1972), 61, 239-243.
- [53] Bolhuis G. K., Lerk C. F.: Comparative evaluation of excipients for direct compression. Pharm. Weekbl. (1973), 108, 469-481.
- [54] Sakr A. M., Elsabbagh H. M., Emara K. M.: Sta-Rx 1500 starch: a new vehicle for the direct compression of tablets. Arch. Pharm. Chem. (Sci). (1974), 2, 14-24.
- [55] Schwartz J. B., Martin E. T., Dehner E. J.: Intragranulator starch: comparison of starch USP and modified cornstarch. J. Pharm. Sci (1975), 64, 328-332.

- [56] Shangraw R. F., Wallace J. W., Bowers F. M.: Morphology and functionality in tablet excipients for direct compression: part II. *Pharm. Technol.* (1981), 5, 10, 44-60.
- [57] Chilamkurti R. W., Rhodes C. T., Schwartz J. B.: Some studies on compression properties of tablet matrices using a computerized instrumental press. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* (1982), 8, 63-86.
- [58] Malamataris S., Goidas P., Dimitriou A.: Moisture sorption and tensile strength of some tableted direct compression excipients. *In. J. Pharm.* (1991), 68, 51-60.
- [59] Iskandarani B., Shiromani P. K., Clair J. H.: Scale – up feasibility in high - shear mixers: determination through statistical procedures. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* (2001), 27, 651-657.
- [60] Jaiyeoba K. T., Spring M. S.: The granulation of ternary mixtures: the effect of the stability of the excipients. *J. Pharm. Pharmacol.* (1980), 32, 1-5.
- [61] Wurster D. E., Peck G. E., Kildsig D. O.: A comparison of the moisture adsorption- desorption properties of corn starch USP, and directly compressible starch. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* (1982), 8, 343-354.
- [62] Alebiowu G., Itiola O. A.: Compression characteristics of native and pregelatinized forms of sorghum, plantain, and corn starches, and the mechanical properties of their tablets. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* (2002), 28, 6, 663-672.
- [63] Madjdpou., Dettori N., Frascarolo P., Burski M., Boll M., Fisch A., Bombeli T., Spahn D.R.: Molecular weight of hydroxyethyl starch: is there an effect on blood coagulation and pharmacokinetics? *British Journal of Anaesthesia* (2005), 94, 5, 569-576.
- [64] Janicki M., Zollinger A., Seifer B., Popovic D., Pasch T., Spahn D.R.: Compromised blood coagulation: an vitro comparison of hydroxyethyl starch 130/0.4 and hydroxyethyl starch 200/0.5 using thrombelastography. *Anaesth. Analg.* (1998), Vol. 87, 989-993.
- [65] Lehmann, G. et al.: Bioequivalence Comparison between HES 130/0.42/6:1. (Venofudin) and HES 130/0.4/9:1 (Volumen). *Drugs R D* (2007), 8, 4 229-240.
- [66] Boldt J., Haisch G., Suttner S., Kumle B., Schellhaas A.: Effects of a new modified, balanced hydroxyethyl starch preparation (Hextend) on measures of coagulation. *British Journal of Anaesthesia* (2002), 89, 5, 722-728.
- [67] Treib J. et al.: *Intensive care Med.* (1999), 258-268.

- [68] Langeron O. et al.: *Anesth. Analg.* (2001) 91, p. 855-862
- [69] Straus R. G. et. Al.: *Transfusion* (1986), 257-260.
- [70] M. Jamnicki i in.: *Anesthesiology* (2000), 1231-1237.
- [71] Prerana P., Shroff, Sadanand Kulkarni, Smita Lele, Surekha Kamath, Latha Chaudhari, L.V.: Dewoolkar Randomized, Comparative Study between Polygeline and Hydroxyethyl Starch (130/0.4). As Volume Preload before Spinal Anaesthesia J. *Anesth.. Clin. Pharmacology* (2007); 23, 3, 269-272.
- [72] Jungheinrich C., Scharpf R., Wargenau M., Bepperling F., Francois J., Baron: The Pharmacokinetics and Tolerability of an Intravenous Infusion of the New Hydroxyethyl Starch 130/0.4 (6%, 500mL) in Mild-to-Severe Renal impairment *Anesth. Analg.* (2002), 95, 544-551
- [73] Mittlmeier T., Volmar B., Menger M. D, Schewior L., Rasche M., Schaser K. D.: Small volume hypertonic hydroxyethyl starch reduces acute Microvascular dysfunction after closed soft-tissue trauma. *The Journal of Bone and Joint Surgery* (2003) January, Vol. 85-B, 1.
- [74] Stuart S., Kaplan, MD. T. S. Park, MD., Ernesto R. Gonzales B. S. N., Jeffrey M., Gidday.: Hydroxyethyl Starch Reduces Leukocyte Adherence and Vascular Injury in the Newborn Pig Cerebral Circulation After Asphyxia Stroke. (2000), 31, 2218-2223
- [75] Standl T., Burmeister M., Schroeder F., Currlin E., Schulte am Esch J., Freitag M, Schulte am Esch J.: Hydroxyethyl Starch (HES) 130/0.4 Provides Larger and Faster Increases in Tissue Oxygen Tension in Comparison with Prehemodilution Values the HES 70/0.5 or HES 200/0.5 in Volunteers Undergoing Acute Normovolemic Hemodilution. *Anesth. Analg.* (2003), 96, 936-943.
- [76] Światowy Kodeks Antydopingowy Lista zakazanych Substancji I Metod 2007 Lista Zabroniona 2007.
- [77] Metze D., Reimann D., Szepefalusi Z., Bohle B., Kraft D., Luger T. A.: Persistent pruritus after hydroxyethyl starch infusion therapy: a result of long-term storage in cutaneous nerves. *British Journal of Dermatology* Vol. 136, Issue 4 April (1997), 553-559
- [78] Warren B. B., Durieux M.E.: Hydroxyethyl starch: safe or not? *Anesth. Analg.* (1997), 84, 206-212.
- [79] Vogt N. H, Bothner U., Lerch G., Lindner K. H., Georgieff M.: Large- dose



- administration of 6% hydroxyethyl starch 200/0.5 total hip arthroplasty: plasma homeostasis, and renal function compared to use of 5% human albumin. *Anesth. Analg.* (1996), 83, 262-268.
- [80] Goni I., Ferrero M. C., Jimenez-Castellanos R. M., Gurruchaga M.: Synthesis of hydroxypropyl methacrylate/polysaccharide graft copolymers as matrices for controlled release tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* (2002), 28, 9, 1101-1115.
- [81] Ferrero M. C., Veasco M. V., Munoz A. et al.: Drug release from a family of graft copolymers of methyl methacrylate. *Int. J. Pharm.* (1997), 149, 133-240.
- [82] Japan Pharmaceutical Excipients Council. Japanese Pharmaceutical Excipients 2004. Tokyo, Yakuji Nippo. (2004), 425-427.
- [83] Visavarungraj N., Remon J. P.: An evaluation of hydroxypropyl starch as disintegrant and binder in tablet formulation. *Drug Dev Ind Pharm* 1991; 17 (10): 1389-1396.
- [84] Venacio A., Teixeira J. A, Mota M.: Evaluation of crude hydroxypropyl starch as a bioseparation aqueous-phase-forming polimer. *Biotechnol. Prog.* (1993), 9, 6, 635-639.
- [85] Krysiński P., Fortuna T.: Rola skrobi modyfikowanych w wybranych produktach typu "snack". *Laboratorium, Przegl. Ogólnopolski*, (2008), 10, 44-48.
- [86] Graedon J., Graedon T.: The People Guide to deadly drug interactions 1995 by raedon Enterprises, Inc. St. Martin`s Press, New York, USA.

Adres autorów

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

TABELA 1. Wybrane właściwości niektórych rodzajów skrobi stosowanych w technologii produktów farmaceutycznych (tabletki, granulaty), kosmetycznych i odżywek

TABLE 1. Selected properties of selected types of starch used in drug form, cosmetic and food technologies

Rodzaj skrobi	$[C_6H_{10}O_5]_n$ Mr	Postać granulometryczna	pH	Wielkość ziaren $\mu$	Zawartość wilgoci;%	Zastosowanie
1. Amylum oryzae Skrobia ryżowa	$\sim 162,14 \cdot n$	Biały, bardzo drobny proszek	6,0- 7,5	4-12 $\mu$ (6-8 $\mu$ )	max. 15%-20%	Pokarm węglowodanowy, substancja pomocnicza w techn. produktów farmaceutycznych i kosmetycznych
2. Amylum tritici Skrobia pszeniczna	$\sim 162,14 \cdot n$	Biały, bardzo drobny proszek	6,0-7,0	20-40 $\mu$ ; 4-10 $\mu$	max. 16%	Pokarm węglowodanowy, substancja pomocnicza w techn. produktów farmaceutycznych i kosmetycznych
3. Amylum maydis Skrobia kukurydziana	$\sim 162,14 \cdot n$ $\sim M_w = 13000$ $\sim M_n = 3000$	Bardzo drobny proszek z żółtym odcieniem	4,0-7,0	15-20 $\mu$ ; 8-20 $\mu$	max. 12%	Pokarm węglowodanowy, substancja pomocnicza w techn. tabletek
4. Amylum solani Skrobia ziemniaczana	$\sim 162,14 \cdot n$	Biały proszek	6,0-8,0	40-75 $\mu$ ; -100 $\mu$	max. 18-19% (-15%)	Pokarm węglowodanowy, substancja pomocnicza fundamentalna w

						techn. tabletek i granulatów
5. Amylum sago Skrobia sago	< 162,14 · n	biały proszek	6,5-8,0	40-65μ	max. 15%	Pokarm węglowodanowy dla dzieci
6. Amylum manihot Skrobia maniokowa	< 162,14 · n	Biały, bardzo drobny proszek	6,5-8,0	5-25μ	max. 15%	Odżywki dla dzieci, ozdrowieńców, sportowców i astronautów.

TABELA 2. Wybrane właściwości fizykochemiczne i aplikacyjne karboksymetyloskrobi typu Vivastar

TABLE 2. Selected physicochemical and applications properties of carboxymethyl starch Vivastar type

Vivastar- typ Parametry	P	P-0100	P-1000	M-1500	P-3500	P-5000
Lepkość 2% rozt. wiskozymetr Höplera m Pa · s	-	≤ 800	<2000	≥1500	≥ 2000 <5000	- ≥5000
Strata po wysuszeniu 105°C, 4 godz.	max. 7%	max. 10%	max 7%	max. 7%	max. 7%	max. 7%
Zawartość chlorku sodu NaCl	max. 7%	max.1%	max.1%	max. 1%	max .1%	max.1%
Stopień spęcznienia H <sub>2</sub> O	32ml/g	100ml/g	85ml/g	100ml/g	89ml/g	96ml/g
Stopień spęcznienia w 1% NaCl	8ml/g	42ml/g	11ml/g	30ml/g	10ml/g	11ml/g
pH (a <sub>H+</sub> )	-	-	5,5-7,5	-	-	-
Ciężar nasypowy g/cm <sup>3</sup>	-	-	0,7-09	-	-	-
Wielkość ziarna:μm	-	-	10-100	-	-	-
Gęstość; g/cm <sup>3</sup>	-	-	1,28-1,39	-	-	-
Zawartość w masie tabletkowej - dawka	1-5%	5-20%	2-5%	max. 5%	2-5%	5-20%
Zakres zastosowań aplikacyjnych	Znakomity dezintegrator dla tabletek, kapsulek i granulatów; film powlekający tabletki	Tworzy formy przezroczystego hydrożelu, stabilnego w szerokich zakresach temperatury	Środek stabilizujący gęstość soków, zawiesin, emulsji, kremów pielęgnacyjnych i maści	Doskonałe właściwości adhezyjne, w roztworze wodnym znakomity do zlepiania proszków	Środek stabilizujący zawiesiny, kremy, emulsje i maści	Znakomity dezintegrator dla tabletek i kapsulek musujących i granulatów vehiculun dla hydrożelu

TABELA 3. Stopień spęcznienia oraz zdolności do tworzenia hydrożelu w wodnym roztworze NaCl Vivastaru P i P 5000

TABLE 3. Expand extent and gel forming in NaCl solutions properties of Vivastar P and P5000

Vivastar typ	Środowisko	pH ( $a_{H^+}$ ) : g/żel*	Stopień spęcznienia**
Vivastar P typ A	3,9% NaCl	6,2	34g/g
Vivastar P typ B	4,4% NaCl	4,9	20g/g
Vivastar P typ B	4,5% NaCl	3,4	16g/g
Vivastar P 5000	woda	1,5%	85g/g
Vivastar P 5000	0,1% NaCl	2,0%	45g/g
Vivastar P 5000	1,0% NaCl	4,0%	15g/g
Vivastar P 5000	5,0% NaCl	6,0%	16g/g
Vivastar P 5000	10,0% NaCl	6,5%	15g/g
* najmniejsza ilość carboksymetyloskrobi typu Vivastar potrzebna do wytwarzania żelu			
** stopień spęcznienia; gram roztworu/gram carboksymetyloskrobi			

TABELA 4. Wybrane właściwości skrobi preżelowanej i sterylnej

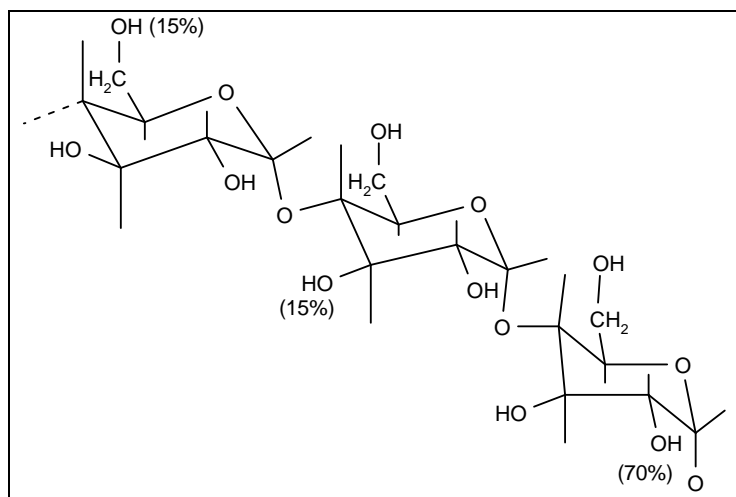
TABLE 4. Selected properties of pregelled and sterile starch

Typ skrobi - parametry	Cycotab <sup>®</sup> C [Exp.]	Skrobia preżelowana	Skrobia sterylna*
1. Gęstość nasypowa - $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ Bulk density	0,64	0,586	0,47-0,59
2. Gęstość po ubiciu - $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ Tapped density	0,81	0,879	0,64-0,83
3. Współczynnik Hausera Hauser ratio	1,26	1,516	1,487
4. Kąt zsypu Angle of repose	35°	40,7°	38°(!)
5. Wielkość cząstek Mean particle size	100 $\mu\text{m}$	30-150 $\mu\text{m}$ (52 $\mu\text{m}$ )	6-25 $\mu\text{m}$ (16 $\mu\text{m}$ )
6. Zawartość wody Moisture contents, Water contents	7%	-	10-15%
7. pH ( $a_{\text{H}^+}$ ) **	4,5-7,0	4,5-7,0	9,5-10,8
8. Indeks Carra-Carr Compressibility index	-	18-23%	24-30%
9. Powierzchnia Specific surface area	1,18-0,28 $\text{m}^2/\text{g}$	0,26 $\text{m}^2/\text{g}$	0,50-1,15 $\text{m}^2/\text{g}$
10. Czas płynięcia Flow time	4s (Ex. Method)	-	-
<p>*sterilized by autoclawing at 121°C for 20min, by oxyethylene oxide or by irradiation,  ** 10% aq. Dispersion</p>			

TABELA 5. Hydroksyetyloskrobia (HES) w preparatach krwio- i osoczozastępczych

Table 5. Hydroxyethyl starch (HES) in plasma and blood substitutions

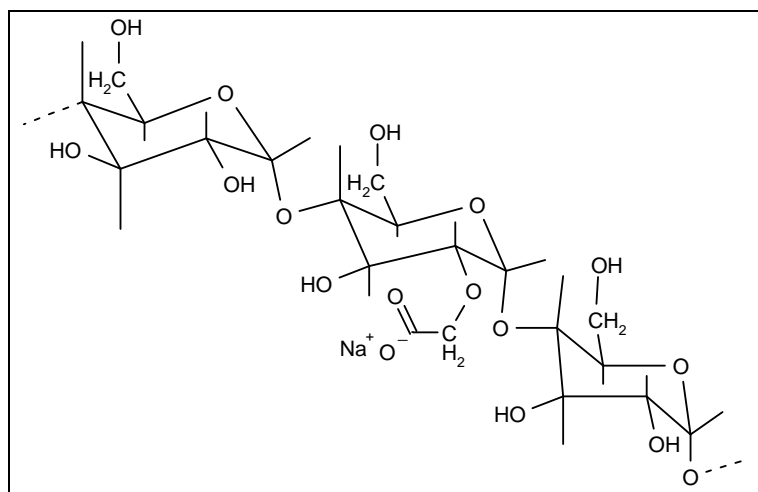
Typ HES	Stopień podstawienia gr – CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Preparat	HES	Producent
1. Heta starch (Hespan)	0,7	HAES sterol 10%	200/0,5	Fresenias-Kabi
2. Hexastarch (Elohes)	0,6	Hemoheg - 10%	200/0,5	B.Braun
3. Pentastarch (Haes, Sterling, standard- HES)	0,5	Hemoheg g-10%	200/0,5	B.Braun
		Hydroksyetylo-skrobia 6% i 10%	200/0,5	Baxter-Terpol
4. Tetrastarch (Voluven)	0,4	Voluven	130/0,4	Fresenius-Kabi



Ryc. 1. Częstość podstawienia w cząsteczce skrobi

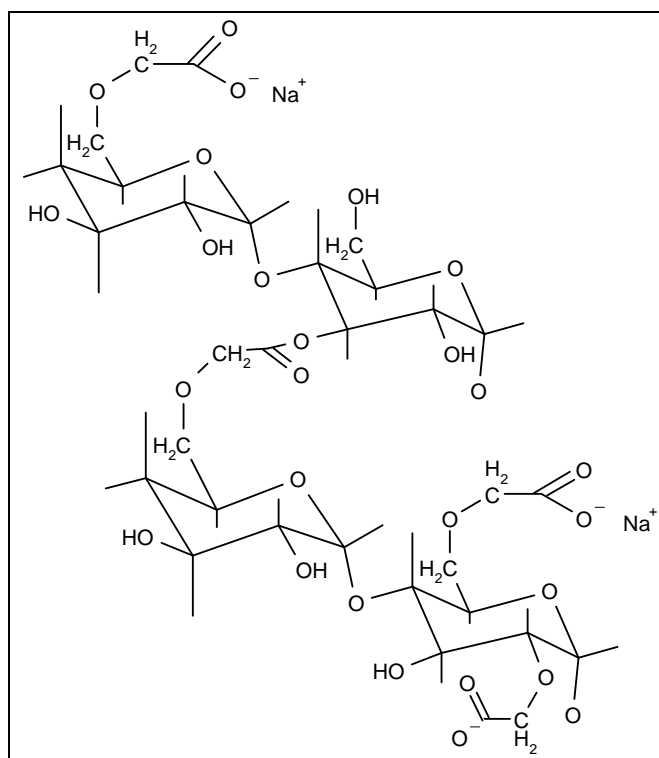
Fig. 1. The efficiency of substitution in the starch molecule





Ryc. 2. Vivastar (nieusieciowana karboksymetyloskrobia)

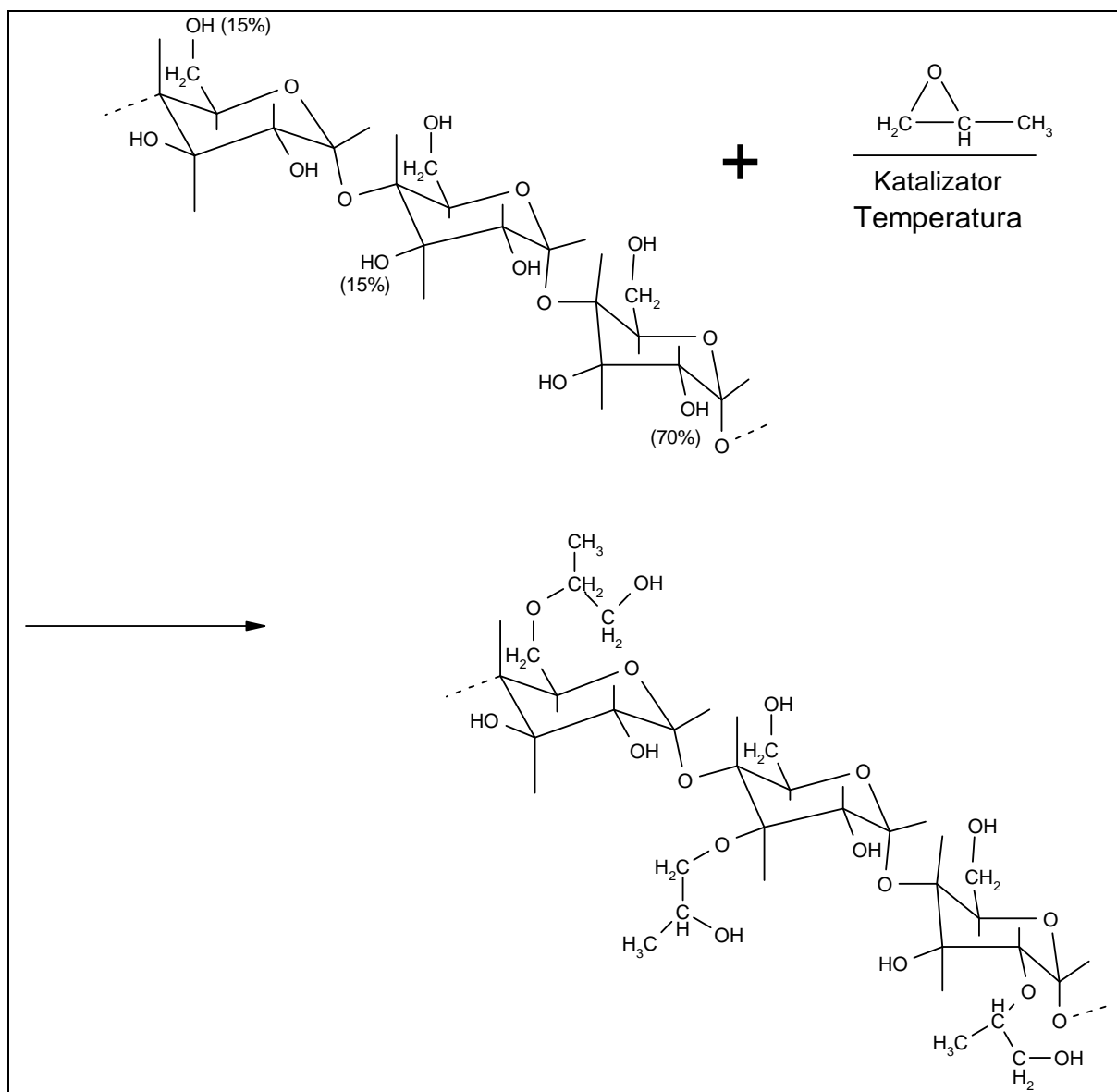
Fig. 2. Vivastar (linear carboxymethyl starch)



Ryc.3. Usieciowana Karboksymetyloskrobia

Fig. 3. Cross-linked carboxymethyl starch





Ryc. 5. Synteza i budowa HPS

Fig. 5. Synthesis and structure of HPS

Schemat 1. Schemat otrzymywania HES

Diagram 1. Schema of HES obtaining

