

# L'EXCIPIENT

## DISCURS

llegit a l'acte d'ingrés l'Acadèmic Numerari  
**Excel·lentíssim Sr. Dr. Josep Ramon Ticó i Grau**  
Celebrat el dia 8 d'octubre de 2018

## DISCURS DE CONTESTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Numerari  
**Excel·lentíssim Sr. Dr. Josep Maria Suñé i Negre**

Barcelona  
2018

*L'Acadèmia no es fa solidària de  
les opinions que s'exposen en les  
publicacions, de les quals és responsable  
l'autor.*



# ÍNDIX

1.	EVOLUCIÓ HISTÒRICA DE L'EXCIPIENT .....	11
2.	CONCEPTE ACTUAL DE L'EXCIPIENT .....	23
2.1	Interacció principi actiu excipient implicacions en l'estabilitat .....	26
2.2	Impureses dels excipients .....	28
2.2.1	Sucres reductors .....	28
2.2.2	Aldehids .....	29
2.2.3	Peròxid d'hidrogen .....	30
2.2.4	Metalls pesants .....	31
2.2.5	Nitrits i nitrats .....	31
2.2.6	Àcids orgànics .....	31
2.2.7	Antioxidants i estabilitzants .....	31
2.3	Interacció principi actiu-excipient en estat sòlid .....	32
2.4	Impacte dels excipients en l'alliberació del principi actiu i la biodisponibilitat .....	34
2.4.1	Polímers intel·ligents .....	34
2.4.2	Biopolímers per implants .....	35
2.4.3	L'excipient com a modulador de l'alliberament del principi actiu .....	37
2.4.4	Excipients lipídics com agents formadors de matrius .....	38
2.4.5	Afectació de la biodisponibilitat per la interacció excipient-principi actiu .....	40
2.4.6	Silicones .....	41
3.	EXCIPIENTS EN FORMULACIONS PEDIÀTRIQUES ...	41
4.	FUNCIONALITAT DELS EXCIPIENTS I LES SEVES APLICACIONS A L'ALLIBERACIÓ DE MEDICAMENTS	46
5.	EXCIPIENTS ATÍPICS .....	48
6.	SEGURETAT I TOXICITAT DELS EXCIPIENTS .....	49
7.	ASPECTES LEGISLATIUS DELS EXCIPIENTS .....	52
8.	ÀMBIT D'APLICACIÓ .....	60
9.	ELECCIÓ DEL SISTEMA DE QUALITAT (SQ) .....	61
10.	MERCAT D'EXCIPIENTS .....	64
11.	CONCLUSIONS .....	72
12.	BIBLIOGRAFIA .....	73

**Excel·lentíssim Senyor President**  
**Excel·lentíssims i Il·lustríssims Senyores i Senyors**  
**Senyores i Senyors**  
**Amigues i Amics**  
**Companyes i Companys**

Siguin les meves primeres paraules per expressar la meva satisfacció i el meu agraïment a la Junta de Govern de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya per la meva elecció com a Acadèmic Numerari a proposta dels Excel·lentíssims Acadèmics Professors Doctors Ramón Salazar Macián, Alfonso del Pozo Carrascosa i Josep María Suñé Negre.

És per mi també un gran honor comptar amb el seu reconeixement i espero complir dignament les responsabilitats que implica aquest nomenament.

Tant sols desitjo poder desenvolupar una tasca profitosa, que contribueixi al prestigi i reconeixement d'una Institució tan important pel món de la Farmàcia, de la Cultura i de la Ciència del nostre país, treballant i fent-la present en aquells aforaments propis de l'àmbit farmacèutic, en totes les seves expressions com una eina efectiva pel desenvolupament de la professió, de la docència, de les ciències farmacèutiques i de la cultura en general.

De la mateixa manera que he agraït als acadèmics que m'han proposat com a acadèmic numerari, vull tenir un recordatori pels acadèmics que em van proposar com a corresponent, els Professors Doctors Ra-

món Salazar Macián, Josep Antoni Salvá Miquel i el Doctor Eduard Albors Yoldi.

El dia 8 d'octubre de l'any 2001 vaig tenir l'honor de pujar en aquesta tribuna per llegir el meu discurs d'ingrés com Acadèmic Corresponsent i que portava per títol: *Noves tendències en Tecnologia Farmacèutica: Comprimits osmòtics*.

Avui, disset anys després i en compliment de la normativa reglamentària, llegiré el meu discurs com a Numerari, el que es per mi un gran honor i motiu d'orgull.

És encara molt més, un gran i mai imaginable motiu d'honor per mi, rebre la medalla número 15 que se m'ha assignat. Medalla que va pertànyer al Excel·lentíssim Professor Doctor Alfonso del Pozo Ojeda mestre de mestres i, m'atreveixo a dir, modernitzador i promotor de l'actual concepte de Farmàcia Galènica i/o Tecnologia Farmacèutica i al Excel·lentíssim Sr Agustí Jausàs Martí, actualment emèrit d'aquesta docta corporació.

En aquest dia i en un moment com aquest, primerament vull agrair a la meva família la seva dedicació, suport, comprensió i sacrifici que han demostrat al llarg de les diferents etapes de la meva vida ja que sense ells no podria haver arribat fins aquí.

Permetin-m'he fer un incís en aquest moment en memòria del meu pare, en Josep Ticó Amoros traspassat el juliol de l'any 2017. De la lleva del biberó, alferès de sanitat de l'Exèrcit de la República. Home lluitador, idealista i patriota català. Farmacèutic per la Universitat de Barcelona. Va exercir durant 68 anys en la seva oficina de farmàcia. Ell va ser qui em va ensenyar a estimar la Farmàcia amb la seva dedicació, a entendre els pacients, a ajudar-los en aquells foscos temps. Pare, se que avui estàs aquí amb mi, moltes gràcies per infinites coses.

Tanmateix també en aquest moment un rememora, com es de dret i justícia, a totes aquelles persones, a aquells mestres que em van ajudar a formar, a estimar la docència i la recerca i que han influït en la meva vida. De fet, són molts aquells a qui dec un especial agraïment. Permeti'm doncs unes paraules de record a tots ells. Vull recordar

en primer lloc al meu primer mestre de l'escola, en Julián Hidalgo Sánchez, d'origen salmantí i de l'antiga escola “ la educación con la sangre entra”, enèrgic i bon docent cosa que amb el temps he anat apreciament cada vegada més.

Tot i que des de ben petit he viscut l'ambient farmacèutic amb la seva típica “olor de botica”, per el que he comentat abans, cosa que malauradament s'ha perdut en gran mesura. Vaig arribar a la Facultat Farmàcia quasi per accident ja que la meva primera intenció era fer la llicenciatura de Físiques però no me n'he penedit mai, si no ben al contrari.

Al cursar el primer curs, agosarat de mi, vaig atrevir-me a anar a la, aleshores, càtedra de Química Orgànica del Prof. Dr. García Marquina, assignatura de tercer curs, a demanar entrar com alumne intern i em va acceptar. Vaig estar-hi tres anys fruit dels seus coneixements i de la seva recerca, tot i que el treball que jo feia era, com és lògic, quasi exclusivament netejar el material de laboratori dels doctorands. Però vaig gaudir molt de l'ambient, cosa que vist en perspectiva, es podria dir que, sense adornar-me'n, va ser la llavor de la meva carrera com a professor.

Posteriorment, quan vaig cursar la Farmàcia Galènica I i la Farmàcia Galènica II, va començar l'enamorament amb el medicament i tot el que l'envolta. Gràcies a com t'ho feia veure, viure i amb quina passió l'explicava el Professor Alfonso del Pozo Ojeda. Vaig demanar-li entrar com alumne intern i em va acceptar. A més a més, amb la gran sort de tenir com a professors, en aquells temps adjunts, els acadèmics Dr. Ramón Salazar Macián i al recentment traspasat Dr. Josep Cemeli Pons. Que podria dir d'ells que vostès no sàpiguen doncs van ser també mestres de molts i moltes de vostès.

Qui no recorda l'anècdota del supositori per l'elefant Julia del Zoo de Barcelona? i la de la medalla al general De Gaulle a Montpeller? del Dr. Cemeli. O la frase: “el que no està escrit no existeix” del Dr. Salazar?.

Els dos van ser, a més a més, els meus directors de la tesi doctoral. D'ells vaig aprendre la rigorositat, la metodologia en la recerca i tot

lo relacionat amb el desenvolupament i fabricació del medicament.

Al finalitzar els estudis de llicenciatura, i estant treballant en un laboratori mentre seguia col·laborant per les tardes amb la càtedra de Farmàcia Galènica, va succeir un dels fets determinants de la meua vida. Com he comentat abans, la meua col·laboració es basava en la realització de la tesi doctoral i amb la participació en les classes pràctiques, com a monitor, sota les ordres del Prof. José Luis Álvarez Lage. Feia de secretari-organitzador dels primers cursos de cosmètica y dermofarmàcia que es van impartir per primera vegada a l'Estat espanyol dirigits pel Prof. Alfonso del Pozo Ojeda.

Doncs bé, les classes pràctiques les coordinava també la Dra. Felisa Carrascosa, de la que guardo un entranyable record i una gran estima com a persona. Un dia, en arribar a la tarda, em va preguntar si m'agradaria ser PNN, el famós professor no numerari, degut a que hi havia la possibilitat de poder contractar a tres "Penenes". Recordo el moment com una cosa que no em podia creure, no puc encara expressar el que vaig sentir. Per aquest motiu he estat i estaré eternament agraït a la Dra. Carrascosa. Així va començar la meua carrera docent i, com vostès poden suposar, no m'ha sigut, com a tants altres, gens fàcil. Poc temps després vaig deixar la Indústria encara que mai he deixat de col·laborar-hi.

Anys després van succeir uns altres fets determinants. El primer, sent secretari dels també primers cursets de Màrqueting Farmacèutic de l'Estat espanyol, dirigits pel Professor Josep Maria Suñé Arbussà, vaig tenir el privilegi d'aprendre una altra forma de treballar, meticulosa i metòdica que m'ha servit i utilitzo en la meua docència i recerca.

El segon va ser quan ens vam unir amb l'Excel·lentíssim Dr. Josep Maria Suñé Negre, perquè vam comprendre la utilitat de sumar i ajuntar esforços, quan la Universitat de Barcelona va decidir crear el Servei de Desenvolupament del Medicament (SDM).

Moltes gràcies Josep Maria. Gràcies per moltes coses. La principal, moltes gràcies per la teua amistat i companyonia.

Podria estendre'm molt més però tot el que digués quedaria curt res-



pecte l'afecte i l'estima que et professo.

Finalment, moltes gràcies a moltes i molts de vostès, acadèmiques i acadèmics, professors i companys de facultat. Moltes gràcies també a totes les meves companyes i a tots els companys de la Unitat de Tecnologia Farmacèutica.

Amb tots i totes, presents i no presents físicament en aquest acte, vull compartir la joia que per mi representa el fet de llegir un extracte del text preparat pel discurs de recepció com Acadèmic de Número de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.



# 1. EVOLUCIÓ HISTÒRICA DE L'EXCIPIENT

Dels verbs retirar, extreure, reunir i ajuntar, es va formar la veu composta “espagiria”. Venia a ser la tècnica que feia fluir i reunia les substàncies metàl·liques a partir dels minerals idonis.

El coneixement pràctic del que fluïa de les terres metal·líferes o de les anomenades terres sucoses, deriva la veu suc, la tècnica dels suc, d'on més tard es va originar la Química.

Les operacions farmacèutiques que transformen els simples en medicaments, constitueixen la Farmàcia Galènica. En quant al seu origen, tan antiga com la Farmàcia Galènica es la Organoteràpia, l'ús de determinats òrgans d'animals sans per curar els propis òrgans del home malalt.

S'accepta que l'inici de la Farmàcia Galènica és a partir de Claudio Galeno, que al voltant de l'any 150 després de Jesucrist, tenia el que avui podríem dir, la seva oficina de farmàcia a la actual Via Sacra romana, on feia preparats medicinals o medicaments per clients tant il·lustres com els emperadors Marc Aureli, Còmode i Septimí Sever.

Però, per fer aquesta varietat de formes farmacèutiques, el farmacèutic ha de conèixer, de forma precisa, les propietats dels productes que utilitza.

La Farmàcia Galènica, així entesa, es una ciència aplicada que evoluciona al mateix temps que altres ciències. Aquesta evolució feta durant segles compren diferents èpoques que podem classificar-se en els següents períodes:

- Període religiós
- Període filosòfic
- Període experimental
- Període científic

Corresponents al estats teològics i metafísics de l'evolució general de les ciències.

L'art mèdic i l'art farmacèutic, difícils de separar durant segles, són tant vells com la humanitat.

El primer home malalt o ferit va ser a la vegada el seu propi metge, cirurgià i farmacèutic. L'instint de família, o simplement la caritat, incita a l'ajuda d'amics, parents o altres, que li aporten coneixements per guarir la malaltia o la ferida.

L'art mèdic o farmacèutic, al inici, no sobrepassa de la família, la tribu, el cap o patriarca que és el que té les nocions de curar. Al passar de família en família es perpetuen les tradicions i, de familiar o patriarcal el sanador esdevé, poc a poc en una funció social.

Però, en totes les civilitzacions que neixen, aquesta funció es sempre retinguda pels representants de les diverses religions, que troben en la pràctica mèdica, un medi per augmentar la força que li donen la pràctica sagrada, fent creure que tenen els coneixements dels deus i el seu poder.

Aquesta presa de forma religiosa o màgica evitava tot tipus de progrés seriós. Resar era el remei essencial precedent a la prescripció mèdica que era una cosa accessòria.

Més a prop nostre, els primers cristians també creien en les curacions miraculoses mitjançant les imposicions de mans, olis sants, etc.

Els documents més antics que fan referència a la medicina i a la farmàcia daten de 3500 abans de l'era cristiana, encara que les primeres civilitzacions són 40 o 50 segles abans de Jesucrist.

Les informacions sobre la farmacopea xina es troben en els llibres de Pent Sao, renovats de dinastia en dinastia, els més coneguts són els de l'època de l'emperador Chin-Nong, contemporani dels faraons d'Egipte. Utilitzaven drogues dels tres regnes de la natura. La seva administració es feia de la manera més simple, en forma d'ús intern, per exemple sucs, decoccions, infusions, vins, pólvores, píndoles i conserves. I d'ús extern com pomades i unguents.

Es molt interessant destacar que, l'alliberació modificada de principis

actius com avui entenem va ser ja practicada per la tradicional medicina xinesa d'aquesta època com consta en diversos fragments de manuscrits. Per exemple, en el llibre que porta per títol " Medicacions administrades com a decoccions "de Wang Hao-Ku, de mitjans del segle XIII, recull diferents assatjos de un altre llibre de títol " Regles i correspondències en l'ús de les drogues " del seu mestre que va viure entre l'any 1180 i el 1251 , el qual recull en un dels assatjos de forma literal de la traducció en anglès el següent:

"Utilitzar píndoles de greixos per la seva resistència a dissoldre's per assolir un efecte (terapèutic) gradual i lent, aquestes píndoles d'acció lenta...proporcionant una medecina gradual i lenta"

Els xinesos no coneixien les formes medicamentoses però sembla ser que van descobrir els extrets.

Els hindús no tenen cap relació amb la Xina, però s'atansaran més tard cap a la cultura hebraica o egípcia. Els documents més antics són els anomenats Vedas, llibres atribuïts a Brahma que contenen tot tipus de coneixements.

El més recent, el Ayour-Veda de Sousrouta, fa referència a tot el que esta relacionat amb l'art mèdic del seu temps i d'èpoques anteriors.

El que sorprèn, en relació a aquest Tractat de Medicina, és el número considerable de medicaments prescrits pels metges de la Índia. Com en Xina, els minerals juguen un rol important com el bòrax, les sals de coure i de mercuri. Fan servir també animals sencers o els seus productes fisiològics o patològics.

Les plantes són també utilitzades habitualment, cosa res estranya en un país ric en espècies vegetals. Se les utilitza sota la forma d'infusions, maceracions, electuaris o unguents.

Els excipients són el sucre marró, la mel, l'oli de sèsam i el vi de palma. Els medicaments que utilitzen són nombrosos com per exemple l'opi i el suc d'all.

Posteriorment, altres pobles en els que continua dominant la idea religiosa sobre la terapèutica, com els Medes, els Perses i els Caldeus en que els productes medicamentosos són variats, i els excipients utilitzats són el vi i tan estranys com l'orina de l'home i dels animals.

Els imperis posteriors de l'Àsia Menor, com els babilonis, no van deixar documents al respecte importants. De tota manera, el Codi de lleis d'Hammourabi recull alguns preceptes mèdics i la primera reglamentació laica que mostra ja la sortida de l'art de curar del temple. La civilització egípcia, on es troben els primers gèrmens de les ciències i les arts, ens ha assabentat d'informacions molt més antigues que les revelades per el primer Pent-Sao i el codi d'Hammourabi.

El document més antic que faig referencia a l'art mèdic i al medicament és el Papir d'Ebers que descriu més de 700 noms de drogues i d'excipients. Data de l'any 1352 abans de Crist però fa referencia a l'època de les Piràmides, 2900 anys abans de Crist. Comprèn 42 llibres, alguns dels quals consagrats a la medicina i a les preparacions farmacèutiques.

Utilitzen tot el que hi ha a la natura. Les formes farmacèutiques descrites són les píndoles, les pocions, els cataplasmes, les tisanes, els ungüents, les pomades, els liniments i els clisters. Com excipients fan servir la grassa fonamentalment, el vi, el vinagre, la cervesa (diuen inventada per Osiris), la llet, els olis d'oliva i la mel.

Tanmateix, el Papir de Kahun, datat 2000 anys abans de Crist, dona indicacions de medicina veterinària.

L'exercici de la medicina era practicat pels sacerdots dividits en dues classes, la dels profetes, que feien els encanteris, i la dels anomenats "pastophors" que entre altres coses eren qui preparaven els medicaments.

Cadascun del quals estava especialitzat en un tipus de malaltia. La preparació dels medicaments es feia dins els temples dedicats a Isis seguint unes regles establertes. El llibre Ambrés recull la seva ciència de diagnòstics i de preparacions farmacèutiques.

Aquesta ciència s'expandeix amb els grecs i pels hebreus als pobles

orientals. Per aquests encara el prec es el mètode principal per curar les malalties. La mirra, l'encens, el bàlsam de Judea, resines abundants al país eren els medicaments usuals i el vi i l'oli d'oliva els excipients més emprats.

Posteriorment, amb la presa de Babilonia per Nabucodonosor, els jueus aporten aquestes coneixences dels egipcis als assiris i caldeus. Durant aquets imperi la terapèutica estava dominada per misticisme religiós on el vi de dàtils era l'excipient més utilitzat.

Anys posteriors, els grecs, els sacerdots i les sacerdotesses de Asclepi practiquen la medicina i són els que indiquen els remeis a utilitzar. Escriuen sobre les columnes del temple o sobre taules votives el nom i naturalesa de la malaltia, els remeis emprats i les condicions de la curació.

Un art mèdic establert després d'aquestes taules votives, seran les Sentències de Cnide, seguides pels sacerdots d'Esculapi, sentències base de la medicina hipocràtica.

Herófil, 600 anys abans de Crist, classifica metòdicament tots els medicaments indicats als temples i en fa un formulari.

Hipòcrates va ser el primer a aportar, a la pràctica mèdica, un mètode científic. Va escriure tractats sobre la dieta i l'alimentació. Per la medicació interna continua utilitzant com excipients l'oli d'oliva, el vinagre i sobretot la mel per preparar, entre altres, els anomenats oximelitus i els extrems de gomaresines.

Plini el Vell en el seu tractat d'història natural fa referencia a les aplicacions medicinals del vi.

Aquests excipients van ser els utilitzats, de forma pràcticament invariable, fins la època àrab amb Avicena, Averroes i Albucasis entre d'altres. La Farmàcia Galènica troba en aquests període, entre l'any 1000 fins el 1450, i amb ells, uns veritables innovadors sobretot degut a l'invent de la destil·lació.

No són solament les formes farmacèutiques que ens ajuden a conèi-

xer. Amb el sucre de canya, excipient, importat de la Índia preparen els xarops, els elixirs i els juleps.

Els marquen la diferència entre la farmàcia galènica i la farmàcia química, separant de forma nítida la farmàcia de la medicina, creant la professió de farmacèutic.

La seva influència perdurarà durant segles, passant per tota l'època dels alquimistes fins arribar al període científic.

S'utilitzen més productes medicamentosos, obtinguts per destil·lació o per síntesi química però no més tipus d'excipients que els ja esmentats anteriorment.

Tradicionalment, es recomana durant segles, prendre alguns aliments a l'hora d'ingerir determinats medicaments, com a coadjuvants externs.

Al inici del segle XIX, amb els avanços de la revolució industrial, les noves drogues i productes químics van obrir un món de possibilitats de les quals encara avui en dia en gaudim. Aquest procés conduirà a la unió dels aliments amb les reparacions farmacèutiques.

Al inici d'aquest segle, una part de la farmàcia, la més progressista, va aprofitar els coneixements dels droguers, herbolaris, dels confiters i dels licorers per donar un novedós impuls a la farmàcia galènica.

Souberain (1836), escriu un tractat útil per perfeccionar les preparacions farmacèutiques. M. Mothes, descobreix les càpsules, posteriorment M. Canl perfecciona la preparació d'aquestes càpsules i M. Raquin imagina unes càpsules d'un altre tipus.

L'Excel·lentíssim Prof. Dr. Boatella en el seu article que porta per títol "Els medicaments agradables" exposa que el galènic del segle XIX tenia que adaptar-se a nous reptes, a noves necessitats terapèutiques i gustos, així com a una incipient industrialització a finals del segle. A meitat del segle surt el concepte de medicament agradable (Virey, 1840).

Virey, diu al parlar dels medicaments agradables, que un metge intel·



ligent i un farmacèutic il·lustrat deuen convenir en modificar els medicaments para evitar als malats el disgust i l'horror que els hi inspiren.

Durant la primera meitat d'aquest segle els sacarolats, els oleats i els enolats van ser els precursors del procés de la unió entre les preparacions farmacèutiques i els aliments.

Aquest procés va produir una època de grans convulsions en el món de la Farmàcia, derivat de la progressiva pèrdua d'identitat del farmacèutic. Ronquillo, diu al respecte: "el éxito de estos establecimientos (droguerías) al llenar el vacío dejado por la propia farmacia a principios el siglo XIX, pues ésta no había tenido ningún recato en despreciar la droguería y la herboristería, y la elaboración de productos medicamentosos de las artes del confitero, del perfumador y del licorista, partes integrantes de su profesión".

Segons aquest autor, van sorgir dues tendències, una conservadora i immobilista, i una altre progressista i proactiva a certs canvis, modes i gustos del públic i a la incipient industria química.

Posteriorment, en el 1856, Gay, farmacèutic de la Universitat de Montpeller, publica el seu tractat anomenat "Formulario de los medicamentos agradables".

En la seva introducció comenta algunes consideracions generals dirigides a fer veure que, encara que alguns metges pensen que els medicaments més repugnants són els que curen amb més seguretat les malalties, hi ha uns altres, i són els més nombrosos, que constantment han intentat corregir el mal gust dels medicaments i fer-los més agradables. Diu textualment: "Los diversos medios de corregir y cubrir el olor y el sabor repugnante de los medicamentos, que damos a conocer en este formulario, són una prueba evidente de los progresos que ha hecho la farmacia en el arte de hacer agradables los medicamentos. Reuniendo todos los medios nuevos que hemos podido discurrir, esperamos que se podrán usar en cuanto es posible medicamentos desprovistos absolutamente de olor y sabor repugnantes".

Fins aquests anys s'utilitzaven també alguns àcids vegetals, mucíl·lag, rovell d'ou, àlcalis fixos, aromes, mel, sucre i ceres per embolcallar

les molècules de vidre d'antimoni amb la finalitat de disminuir la seva activitat.

I es pregunta: ¿y no tenemos por otra parte en el arte de formular una prueba bien palpable de la intención de los antiguos y de su manera de modificar las sustancia medicamentosa?..... ¿No se admitían en una formulación cuatro partes bien distintas: La primera, la base; la segunda, el adyuvante o auxiliar; la tercera, el correctivo; la cuarta, el “excipiente” y aún cabría una quinta denominada determinante o dirigente?

La base es considerava com la part més important i més essencial de la fórmula, com la substància més eficaç en relació a les seves propietats.

Com adjuvant o auxiliar s'utilitzaven altres substàncies menys actives i destinades, en certa mesura, a ajudar a la base per augmentar els seus efectes medicamentosos.

El correctiu, com el seu nom indica molt bé el pensament d'aquest temps, tenia per objectiu, moderar o disminuir l'acció de la base i corregir l'olor o el gust repugnant.

L'excipient estava destinat a donar forma al medicament i es prenia d'entre les substàncies més apropiades a la base.

Gay manifesta que el farmacèutic ha de tenir uns grans coneixements per a poder apreciar els canvis del que són susceptibles els medicaments barrejant-los i associant-los entre si. Fa esment a la gran dificultat que presenta fer medicaments agradables.

Esmenta com excipients la llet de gallina (rovell d'ou, sucre i aigua), xarop de llet de vaca (o burra), llet de caldo, pólvores de llet (llet, carbonat sòdic, aigua i sucre), llimonada gasosa (xarop de llimona, aigua i àcid carbònic) entre altres.

A tall d'exemple, comenta que s'ha trobat la forma d'emascarar i corregir el gust acre del sulfat de quinina.

Al comentar aquests descobriments rememora que la majoria dels

grans descobriments com la quinina, cinconina, la morfina, la cafeïna són deguts a farmacèutics com Gómez, Pelletier, Caventou, Henry, Robiquet i molts d'altres.

Per aquests anys s'emascara el mal gust i el mal olor del bàlsam de copaiba preparant-lo amb càpsules barrejat amb "estoraque".

També s'aprofita l'experiència de l'art del confiter, embolcant les píndoles en una barreja de sucre i mucíl·lag que es deixa assecar.

També es banyen les píndoles en sucre com a dragees. Es corregeix el gust vomitiu del sen i l'amarg del sulfat sòdic barrejar-los amb cafè.

Aquest cas es curiós per la referència que l'autor fa a l'apartat del cafè. Explica que un tal M. Debauve diu, "la casualidad ha hecho descubrir a M. Debauve un nuevo modo de administración del sulfato de quinina. Comenta el citado que estando en la isla de la Martinica en 1842, tuvo la idea de tomar una taza de café con 20 centigramos de sulfato de quinina y cuál sería su admiración, no percibiendo el sabor amargo de esta sal que había desaparecido".

Cal dir que avui dia Debauve & Gallais és una de les firmes elaboradores de xocolata més prestigioses del món.

En el llibre Fisiologia del Gust de Brillat-Savarin, publicat poc abans de morir el 1826, diu en relació al tema:

"como apasionados del chocolate preferimos los de Debauve, chocolatero del Rey. No debe causar sorpresa porqué el señor Debauve, farmacéutico distinguido, siguiendo las luces de las sanas doctrinas ha tratado que de su numerosa clientela tenga medicamentos agradables para combatir ciertas disposiciones enfermizas, por ejemplo, para los de nervios delicados, chocolate antiespasmódico con azahar"

El primer National Formulary, originalment anomenat The National Formulary of Unofficial Preparations descriu, al costat de principis actius, alguns excipients. Va ser publicat per l'American Pharmaceutical Association, a finals del segle XIX, a l'any 1888.

Posteriorment, es van publicar altres NF, però no va ser fins un segle més tard, en el NF de 1980, quan veritablement s'incrementa substancialment el nombre de referències i estàndards d'excipients i d'altres materials semblants.

Anteriorment, la mateixa organització havia fundat la USP a l'any 1820. Ambdós, tant la USP com el NF, en lloc de competir, treballen conjuntament.

Aquests conceptes i aquest tipus de productes s'aniran mantenint fins a meitat del segle XX. L'Excel·lentíssim Prof. Dr. Suñé Arbussá, en el seu llibre "Apunts de Farmàcia Galènica I", segona edició (1967), apunta que l'acció del medicament en l'organisme depèn, en gran part, de la forma farmacèutica, condicionada al seu torn per la via d'administració.

I diu, que fins i tot dins d'una mateixa forma farmacèutica poden variar les circumstàncies preparatives, bé en la tècnica, bé en els "components auxiliars" que fa que l'acció resulti considerablement augmentada o disminuïda. Concepte depot de l'època, que amb altres com el de qualitat, amb el temps obligarà a exigir uns estrictes requisits a l'excipient.

D'això podem deduir que el concepte de substància auxiliar adquireix ja una importància significativa per al farmacèutic formulador. Això anirà incrementant a mesura que els químics vagin sintetitzant productes que ajudin a industrialitzar globalment al principi actiu.

A mitjans del segle XX, es supera definitivament el concepte del gust medicinal i s'estudia la correcció del gust dels medicaments que ho necessiten, per tal de facilitar la seva ingestió, sempre tenint en compte la no alteració de les propietats de les substàncies actives.

Casolanament, es practicava la tècnica ancestral de barrejar-la amb sucs, cafè o llet per exemple.

Amb la preparació de medicaments de bon gust s'assolia, en alguns casos, la inactivació o disminució d'algun tipus d'incompatibilitat. L'únic perill de corregir el mal gust o l'olor era que aquestes prepara-

cions anessin a mans de nens i ho prenguessin com una llaminadura.

Pel que fa a les tècniques o procediments que es poden emprar, segons el Professor Suñé Arbussá, són per exemple, la dilució de la substància medicamentosa, la ingestió d'una substància agradable o l'aplicació de cànules a nivell hospitalari.

També sota el concepte de modificació de la forma farmacèutica es defineixen els correctius de sabor. Consisteix en la introducció en la forma farmacèutica, oficial o magistral, d'un nou component que té com a finalitat emmascarar, millorar o donar sabor a un gust desagradable o insípid. Per aconseguir aquest objectiu, s'utilitzen substàncies naturals procedents del regne vegetal i substàncies de síntesi. Es troben exemples en Farmacopea Espanyola IX i en les USP de la primera meitat del segle XX. Igualment s'utilitzen també ja correctius de color.

Paral·lelament, s'utilitzen com a excipient, en el cas d'injectables, l'alcohol en la preparació de digitoxina (USP XVI) i de la de digoxina (Br. Ph) . La glicerina (USP XVI) en la preparació de barbitúrics. El propilenglicol reemplaça a la glicerina a USA i al butilenglicol per augmentar l'efecte dels analgèsics i així reduir la dosi.

Els polietilenglicols en injectables de barbitúrics i antibiòtics. El lactat d'etil, les alquilamides, glicofurol i dioxans. Olis, com l'oli d'oliva principalment, cacauet i sèsam. L'oli d'oliva segons la F.E. IX, ha de ser neutralitzat i esterilitzat o oli d'oliva purificat amb una acidesa no superior a 0,05 graus d'acidesa.

També es fan servir, en aquesta primera meitat del segle XX, com a vehicles no aquosos (Ph. Int., USP i Br. Ph) el carbonat d'etil, el benzoat de benzil, el miristat de isopropil i el oleat d'etil utilitzat en injectables d'estradiol i progesterona entre altres principis actius. Tots ells, a més de l'aigua per injectables, també per col·liris.

La Farmacopea Espanyola IX indica també els excipients a utilitzar en la elaboració de les píndoles, com pols de regalèssia i altea, goma aràbiga, tragacant, extractes fermes, substàncies minerals i sucres, considerant també com excipients, els aglutinants o líquids lligants com

el xarop simple.

En el cas dels comprimits fa esment dels diluents, aglutinants, disgregants, colorants, aromatitzants i lubricants que es poden emprar.

Pel que fa a la forma farmacèutica supositori, descriu com excipients liposolubles la mantega de cacau i altres de tipus semi sintètic com la massa Estearinum i els Witepsol. I com excipients hidrosolubles la glicerogelatina, la glicerina estearat, els polietilenglicols, mucíl·lags com l'agar, la metilcel·lulosa, la carboximetilcel·lulosa, i els Tween i Span.

En totes els formes farmacèutiques comencen a tenir importància els excipients. Però en aquelles en què són indispensables i responsables de la forma, ho són més encara.

Així succeeix en els pomades. Fins al segle XIX i ja en la seva segona meitat, eren molt poques les substàncies que s'utilitzaven com excipients en elles. És llavors quan s'introdueixen, en la seva formulació, excipients minerals com la parafina i ja a la fi del segle, la lanolina.

Però no és fins al segle XX, i gràcies en part a la Cosmètica que fa que s'ampliï enormement el ventall de substàncies utilitzables com excipients per pomades, excipients hidròfobs de procedència animal, com el seu de moltó i la mantega de porc, que s'afegeixen als de procedència mineral com la vaselina, ja sigui, blanca o, groga, les parafines i els excipients de síntesi com les silicones.

La hidratació del cerats, formats d'una part cèria i d'una altre oliosa va donar lloc a les denominades cremes fredes. A La F.E IX hi ha un exemple amb el nom de cerat d'esperma de balena.

També ja tenim els excipients absorbents com els esterols, greixos hidrogenats i els tensioactius no iònics. Dins dels esterols, la lanolina.

A La Ph.Helv. en la seva cinquena edició de 1953, es va introduir, amb un èxit espectacular, una formulació amb un nou excipient compost de vaselina i lanolina amb alcohol cetílic, transcrita de forma incorrecta com a pomada cetílica en la F.E.IX ja que és un excipient i no una pomada.

Les grasses hidrogenades, com l'oli de cacauets hidrogenat inclòs a la Ph. Helv. En la cosmètica s'utilitza la lanolina hidrogenada o la lanocerina, els tensioactius no iònics, com el monoestearat de gliceril i els derivats de sorbità com els Span. Excipients com les cremes glicerosabonoses. Excipients com els alquilsulfats alcalins com el lauril sulfat sòdic. La Br.Ph. de la època inclou una cerat emulsificants. Aquesta farmacopea inclou també un emulsificant ungüent.

La USP també inclou una formulació similar. Finalment, també s'utilitzen excipients hidròfils com els polietilenglicols que tenen l'avantatge de ser els únics excipients utilitzables sense aigua.

## **2. CONCEPTE ACTUAL DE L'EXCIPIENT**

La paraula excipient deriva del llatí “excipere”, que significa “a excepció de” o “el que acompanya a”.

Tant la FDA com la EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare) defineixen, en les seves respectives farmacopees, els excipients farmacèutics com a pràcticament qualsevol substància diferent del principi actiu ( Ph. Eur 2015; USP-38/NF33).

La IPEC (International Pharmaceutical Excipient Council o Consell Internacional d'Excipients Farmacèutics) els defineix com a substàncies, a excepció del principi actiu, de les que s'ha avaluat la seva seguretat i que s'incorporen intencionadament a un sistema de dosificació i els classifica en quatre grups :

- Excipients químics nous.
- Son aquells que no hi ha precedents de la seva utilització en un producte farmacèutic. Es considera nou i cal assegurar la seva seguretat preclínica segons la guia de la USP-NF de seguretat biològica de l'excipient.
- Excipients químics nous per primer ús en humans. Es tenen dades en animals però no en humans. En aquests casos cal justificar la seva utilització mitjançant assatjos específics per cada via d'administració.
- Excipients químics existents. Són el que s'han utilitzat en hu-

mans però per altres vies o dosis. En aquests casos es demana informació addicional.

- Modificacions noves o combinacions del existents. Agrupa els coprocessats i cal demostrar que no és una nova entitat química.

De manera ideal, els excipients han de ser inerts, encara que com ara es sap presenten reaccions o interaccions que s'han de tenir en compte.

El desenvolupament de sistemes d'alliberació de fàrmacs sempre va lligat amb l'avanç de la ciència dels materials. Els nous materials funcionals, sintètics o naturals, faciliten el disseny dels sistemes de dosificació de principis actius.

Els nous principis actius demanen, cada vegada més, la necessitat de conèixer millor la funcionalitat i la caracterització dels excipients.

Un excipient és un material natural o sintètic que s'afegeix juntament amb el principi actiu en una forma de dosificació. Quasi totes les formes de dosificació, d'ús humà o veterinari, contenen excipients i en molts casos la seva proporció arriba al 90%. Segons els experts de l'indústria, els excipients representen al voltant del 0,5 % del mercat farmacèutic total.

El paper funcional dels excipients, en les formulacions farmacèutiques, inclou la seva aplicació com a potenciadors de l'absorció, agents colorants, diluents, agents de càrrega, reguladors de pes i/o volum, emulsionants, saboritzants, conservants, dissolvents, humectants i moltes altres.

Els excipients farmacèutics són doncs substàncies que han estat avaluades pel que fa a la seva seguretat i són deliberadament incloses en un sistema de dosificació.

Nosaltres, els farmacèutics, majoritàriament, coneixem bé el concepte d'excipient però moltes professions properes ens pregunten: **excipients per a què?**

Cal destacar el gran desconegut que és l'excipient en la majoria d'àmbits i desgraciadament, fins i tot en l'àmbit farmacèutic. O no llegim o coneixem molts professionals que pensen que el medicament només



és el principi actiu?

Igualment podem fer una pregunta a molts companys i companyes d'àmbits propers.

### **Quina és la quantitat mitjana d'excipient en una forma de dosificació sòlida?**

I no preguntem... **Quants excipients diferents hi ha en un comprimit?**

Són preguntes que moltes persones tindran, lògicament, dificultat en contestar... a alguns alumnes de Farmàcia Galènica també els hi costa...a vegades...

### **Quin és el paper de l'excipient?**

Segons la IPEC, de la que en parlaré més endavant, l'excipient s'afegeix a la formulació amb algun dels següents propòsits:

- Ajuda al procés de fabricació, protecció, suport, millora de l'estabilitat, millora de la biodisponibilitat i millora de l'acceptació del pacient.
- Ajuda a la identificació del producte i a la millora, en general, de la seguretat.
- Ajuda a la millora de l'efectivitat i a l'alliberament del principi actiu.
- Ajuda a mantenir la integritat del medicament durant el període del seu emmagatzematge.

La selecció dels excipients adients, com tots sabem, és crítica si volem tenir un disseny robust de la forma de dosificació.

### **Quines són les propietats que li demanem al excipient ideal?**

Que sigui estable i reproduïble, que no interaccioni amb el principi actiu, farmacològicament inert, que tingui la funcionalitat desitjada

i molt important, des del punt de vista industrial, que sigui el més econòmic possible.

Els excipients es consideren inerts ja que no juguen un paper actiu en la prevenció o tractament de la malaltia.

Però alguns d'aquests conceptes van conduir a farmacèutics, metges, científics i fabricants d'excipients i de medicaments a pensar que els excipients no mereixien una especial atenció.

Fins els anys 90 del segle passat les indústries farmacèutiques i els fabricants no tenien en consideració els excipients, tot i el seu paper prominent en les formulacions i, consegüentment, en l'administració de principis actius.

La selecció d'excipients és de vital importància, com bé se sap avui dia, en el disseny d'un producte farmacèutic de qualitat. Els excipients i la seva concentració en la formulació es seleccionen basant-se, no només en la seva funcionalitat, sinó també en la compatibilitat amb el fàrmac.

## **2.1. Interacció principi actiu excipient implicacions en l'estabilitat**

Una incompatibilitat pot definir-se com una interacció indesitjable del fàrmac amb un o més component d'una formulació, i que resulta en canvis en les propietats terapèutiques de la forma de dosificació, canvis en les propietats físiques, químiques i microbiològiques.

La interacció fisicoquímica, no desitjada d'un excipient amb un fàrmac, en un sistema de dosificació pot donar lloc a una complexació o unió al fàrmac resultant una alliberació lenta i/o incompleta del fàrmac en el medi de dissolució. És obvia la consideració que això pot tenir. És important avaluar si aquestes interaccions poden arribar a reduir la biodisponibilitat del fàrmac.

L'existència potencial d'incompatibilitats en un producte farmacèutic, o en una barreja de fàrmac amb un o més excipients s'investiga mitjançant estudis de compatibilitat. Aquests estudis també proporci-

onen la justificació de la selecció dels excipients i les seves concentracions en la formulació, com es requereix en els dossiers de registre.

La interacció, en la forma de dosificació, entre fàrmac i excipient pot afectar l'alliberament del fàrmac *in vitro*. Per exemple, hi ha estudis, d'una forta interacció iònica entre la metformina i la croscarmellosa sòdica (CCS).

Aquesta interacció causa l'atrapament de la metformina en la matriu de la croscarmellosa de sodi, el que comporta a una recuperació analítica baixa.

Això es va solucionar amb l'ús de l'arginina, un competidor més fort de la unió, el que indica que la interacció era iònica i reversible.

Chien et al., van estudiar la unió de derivats de oxymorphone amb glicolat de midó sòdic (SSG) en aigua, en funció del pH de la solució. Narang, va comprovar la interacció de la clorfeniramina amb la CCS en funció també del pH *in vitro*. Aquest estudi, es va fer amb tres formulacions que contenien lactosa sense disgregant o un 10% de midó o de CCS.

La literatura suggereix que la interacció principi actiu-excipient, en la forma de dosificació, que afecta a l'alliberament d'un medicament *in vitro*, pot o no pot afectar la biodisponibilitat oral d'un principi actiu. Per exemple, l'augment de la dissolució del principi actiu per complexació amb ciclodextrina dóna lloc a un augment de la biodisponibilitat oral de griseofulvina i de la espirolactona però no del naproxè i de la tolbutamida.

La complexació de halofantrina amb carbonat de magnesi redueix la seva dissolució, de forma similar li succeeix a la tetraciclina amb el silicat d'alumini i magnesi (Veegum) el que es corresponia amb la seva reduïda biodisponibilitat per via oral. Cosa que no succeeix en la formació de complexos de fenilpropanolamina amb croscarmellosa sòdica.

Un exemple de les interaccions iòniques excipient-fàrmac és l'ús de les resines d'intercanvi iònic, com de poliestirè sulfonat (principis actius bàsics) i amínic (principis actius àcids), en l'objecte d'aconseguir l'alliberament perllongat o sostingut del principis actius. Com

per exemple, el dextrometorfà i la fenilpropanolamina.

## **2.2. Impureses dels excipients**

Les impureses reactives en els excipients farmacèutics poden afectar la estabilitat del principi actiu, el que comporta una pèrdua de producte amb la corresponent pèrdua de potencia i/o formació de productes de degradació potencialment tòxics.

Aquests nivells d'impureses poden variar entre lots i entre fabricants. El screening o cribat dels excipients i el coneixement de les seves impureses en els estadis primerencs del desenvolupament conduiran a una formulació final robusta.

Les impureses dels excipients es classifiquen en sis classes principals: sucres reductors, aldehids, peròxids, metalls, relació nitrat / nitrit i àcids orgànics. El predomini d'uns sobre els altres depèn, òbviament, de les fonts d'obtenció.

Aquestes impureses en els excipients són moltes vegades la causa d'instabilitat del principi actiu.

Els excipients solen ser productes multicomponents i de forma lògica el terme impuresa ha sigut i és qüestionat.

### **2.2.1. Sucres reductors**

La incompatibilitat de principis actius amb bases amíniques i aquests sucres és ben coneguda. Nivells de sucres reductors es troben també en excipients no reductors tals com MCC, midó, manitol, maltitol i sacarosa. Alguns d'aquests excipients també contenen impureses d'aldehid que comentaré més endavant.

Els processos de fabricació utilitzats pels proveïdors d'excipients són sovint secrets comercials, però és lògic pensar que la reducció d'impureses de sucre són generades durant els processos de fabricació dels excipients (per exemple cel·lulosa microcristal·lina) en els quals s'utilitzen comunament hidròlisi àcida i la molturació.

També es poden generar polisacàrids, com a productes de degradació d'aquests excipients quan hi ha temps d'exposició llarg a la calor i la humitat. Per exemple, la cel·lulosa microcristal·lina (MCC) es fabricada per hidròlisi controlada de  $\alpha$ -cel·lulosa (origen vegetal) amb un àcid mineral diluït i, s'han trobat traces de glucosa (40-80 ppm) en alguns lots de MCC. El midó és una barreja d'amilosa i d'amilopectina, la proporció de les quals varia en funció de la font natural, depèn si s'obté a partir de llavors de plantes o arrels, com el blat de moro, blat, patata i tapioca obtinguts per molturació, rentat d'aigua, tamisat en humit, i separació per centrifugació.

El manitol es produeix per reducció catalítica o electrolítica de monosacàrids, com ara la manosa o la glucosa. Com a conseqüència de les traces de sucres reductors que conté el manitol, es va informar que es va produir la degradació oxidativa d'un heptapèptid cíclic a partir d'una formulació liofilitzada.

La lactosa és un disacàrid natural que consisteix en molècules de galactosa i de glucosa. La lactosa i els seus components monosacàrids poden patir la reacció de Maillard amb les amines primàries com la fluoxetina.

### **2.2.2. Aldehids**

El formaldehid, acetaldehid i furfural (i possiblement altres aldehids) són impureses d'aldehids comuns que hi ha a MCC, midó, midó pregelatinitzat, crospovidona, hidroxipropil cel·lulosa, polietilenglicol i lactosa.

El formaldehid es pot formar com a descomposició de la cadena polimèrica del polietilenglicol i dels polisorbats. Hi ha publicacions on es descriu que han trobat de 2-165 ppm de formaldehid en diversos lots de PEG 300 i Tween 80.

En una formulació parenteral el formaldehid en aquests excipients va reaccionar amb el principi actiu BMS-204.352 formant un derivat hidroximetilat. Un nivell de traces de formaldehid (8 ppm) en la formulació de BMS-203.452 (10 mg / ml) va ser suficient per generar un 1% de producte de degradació. De la mateixa manera, es va trobar que els comprimits recoberts amb pel·lícula de Avapro™

(irbesartan) van degradar a un derivat hidroximetilat durant els estudis d'estabilitat a llarg termini a la dosi baixa del comprimits.

Una cosa semblant provoca el PEG, si conté ppm de formaldehid, al ser utilitzat en el recobriments de comprimits amb Opadry™ II. Conseqüentment, l'eliminació de PEG de la barreja d'Opadry™ evita la formació dels productes de degradació.

El formaldehid també es pot formar com a producte de degradació del principi actiu d'una formulació.

Es el cas d'una formulació de pellets d'hydroclorotiazida (HCTZ), es va observar la formació de traces de formaldehid degut a la hidròlisi de HCTZ en condicions d'alta humitat. Posteriorment va reaccionar amb glicolat sòdic de midó, el que va fer disminuir la seva funcionalitat com a disgregant, retardant la disgregació del nucli i com a conseqüència de la dissolució de la formulació. A més, el formaldehid és conegut per reticular cobertes de les càpsules de gelatina que donen lloc a dissolucions lentes i a un alliberament incomplet del principi actiu.

Altres aldehids com el furfuraldehid, que es forma durant la producció d'excipients d'origen vegetal, en que el seu origen es la hemicel·lulosa, un polímer dels sucres de cinc àtoms de carboni i que provoca la decoloració de la lactosa.

Una reacció de coloració marró es catalitzada i/o accelerada en solucions a pH alt o en formes farmacèutiques sòlides que continguin lubricants alcalins.

### **2.2.3. Peròxid d'hidrogen**

Les fonts de peròxid en una formulació són degudes a la presència de polímers com la povidona, la hidroxipropilcel·lulosa, la crospovidona, polietilenglicol, òxid de polietilè i polisorbats.

Més recentment, s'ha informat que les solucions comercials de PVP contenen nivells no detectables de peròxids, el que suggereix que la introducció de peròxids pot ocórrer després de la síntesi, durant el procés d'assecat.

La liofilització de PVP a partir de solucions comercials no augmenta en peròxids durant l'emmagatzematge; però, si s'asseca mitjançant polvorització per assecat en tambor, o amb cinta d'assecat, el contingut de peròxids augmenta amb el temps després l'emmagatzematge. Segurament perquè les altes temperatures utilitzades en aquests processos són una font de formació de peròxids en aquests materials.

#### **2.2.4. Metalls pesants**

Es un tema bastant freqüent la presència a nivell traces de metalls en els excipients actuant com a catalitzador de reaccions.

#### **2.2.5. Nitrats i nitrits**

Els nitrats i nitrits són impureses nitrogenades comuns, que es poden trobar també en excipients a nivells de ppm.

El glicolat sòdic de midó, la croscarmellosa de sodi, el midó pregelatinitzat, la PVP, la crospovidona i la lactosa Fast Flo<sup>®</sup> són excipients que duen traces de nitrat o nitrit com a impureses.

#### **2.2.6. Àcids orgànics**

L'àcid fòrmic i els seus èsters, l'àcid acètic i el monocloroacètic són algunes de les impureses, en forma de traces, que poden estar present en els excipients com el polietilenglicol, la hidroxipropilmetilcel·lulosa, la povidona, l'alcohol polivinílic, l'acetat de polivinil cel·lulosa, el midó glicolat sòdic i la croscarmellosa sòdica.

L'àcid fòrmic no s'incrementa durant l'emmagatzematge de l'alcohol polivinílic en estat sòlid però si que s'incrementa quan s'emmagatzema en barreja solida amb PEG.

#### **2.2.7. Antioxidants i estabilitzants**

L'oxidació durant l'emmagatzematge promoguda per les impureses de l'excipient es freqüent. Per exemple, la generació d'àcid fòrmic a partir de PEG és la hipòtesi d'un mecanisme d'oxidació per radicals lliures. L'ús d'antioxidants en excipients (com ara el butil hidroxitoluenè (BHT) amb PEG és una estratègia d'estabilització de formulacions.

Basant-se en el seu mecanisme d'acció, els antioxidants poden actuar com:

- a. Els anomenats inhibidors de la iniciació. Els antioxidants podrien reaccionar o eliminar impureses reactives que poden actuar com a iniciadors catalítics de reaccions de radicals lliures, com ara els peròxids. Els antioxidants també poden reaccionar inicialment amb els radicals lliures i acabar la reacció, evitant d'aquesta manera una reacció en cascada. L'EDTA, que actua com un agent quelant de metalls pesats.
- b. Els anomenats destructors de radicals lliures. Alguns antioxidants, com ara butil hidroxianisol (BHA) o el butil hidroxitoluenè (BHT) poden reaccionar amb els radicals lliures. Això inhibeix la fase de propagació de la reacció en cadena de radicals lliures.
- c. Els anomenats agents reductors. Els antioxidants poden posseir un potencial redox inferior al del substrat sotmès a l'oxidació en una formulació. En aquests casos, aquests antioxidants poden actuar com un agent reductor per assolir preferentment un estat oxidat, protegint així el substrat per reactivitat competitiva. L'àcid ascòrbic i tiols (com el tioglicerol i l'àcid tioglicòlic), i polifenols (com el galat de propil) poden actuar com a agents reductors.

L'elecció d'un antioxidant per a una formulació determinada sol ser de caràcter empíric.

A més a em de tenir en compte que es poden formar impureses del principi actiu durant el procés de fabricació de la forma farmacèutica (granulació, lliat fluid, temperatura...).

Podem prevenir la seva formació en funció del material, canviant de proveïdor. Avui dia, es poden disposar de PEG 300, 400 i 600 amb un baix nivell d'aldehids i peròxids. Igual podem dir pel Tween 80. Podem disposar també de PVP i crospovidona amb un nivell baix de peròxids.

### **2.3. Interacció principi actiu-excipient en estat sòlid**

Les interaccions principi actiu-excipient, en formes de dosificació sò-



lides, poden afectar l'estabilitat del medicament en aspectes tals com, canvis organolèptics, baixa dissolució o químicament, sent la causa de degradació del principi actiu.

Els nivells dels productes de degradació, la seva identificació i els límits de quantificació toxicològics, sobre la base de la seva exposició diària màxima admissible, estan clarament fixades per les directrius de les ICH.

Investigacions recents han permès fer la distinció entre la inestabilitat química resultant de la interacció directa entre principi actiu i excipient i la interacció del principis actiu amb les impureses dels excipients.

Aquests estudis han ajudat a comprendre millor com les vies de degradació influeixen encara més en la metodologia actual que utilitza la indústria farmacèutica per fer l'avaluació prospectiva de l'estabilitat. Han posat de manifest les limitacions dels estudis de compatibilitat entre principi actiu i excipient, en els estudis d'estabilitat i en l'aplicació de models matemàtics de predicció de estabilitat del principi actiu.

Exemples són la reacció de Maillard, coneguda col·loquialment com la reacció marró, reacció entre els grups amínics primaris dels principis actius en presència de lactosa. Reacció que no es dona amb els grups amínics que estan en nuclis heterocíclics.

La formació d'esters amb molècules que contenen grups hidroxil es un altre típica interacció entre principi actiu i excipient en estat sòlid. Exemples són la interacció del carvedilol amb àcid aminosalicílic i àcid cítric per formar citrats, la formació de octanoats i decanoats de VitD3 en formulacions que contenen triglicèrids per reaccions de transesterificació.

La triacetina, ester de glicerol, utilitzat com plastificant en el recobriments de formes sòlides pot interaccionar amb principis actius aminats, donant lloc a un derivat acetamídic. La formació de l'ester de cetirizina amb glicerina en formes líquides.

Els peròxids són molt reactius i donen lloc a la formació de formes oxidades i altres tipus d'impureses. Com hem vist anteriorment el PEG i la PVP, entre d'altres, en contenen. Un exemple d'interacció, es l'oxidació de clorhidrat de raloxifè per la presència de traces en la PVP i crospovidona de la formulació.

Per evitar aquest problema, el millor es controlar, inicialment, el nivell de peròxid dels excipients que potencialment en poden presentar. Mentre la Pharm. Eur. no permet més de 400 ppm de peròxids, la USP no ha fixat cap límit de moment, encara que el fabricant de PVP, Ashland, diu que el seu excipient està lliure de peròxid. Una estratègia recomanada es fer estudis amb excipients que tenen diferents nivells de peròxids i/o afegir silicats a la formulació que redueixen els seus nivells. Referent a l'ús d'antioxidants, són més efectius els solubles en aigua que els insolubles.

## **2.4. Impacte dels excipients en l'alliberació del principi actiu i la biodisponibilitat**

### **2.4.1. Polímers intel·ligents**

Els polímers intel·ligents, o polímers sensibles als estímuls, canvien les seves propietats físiques i/o la seva estructura com a resposta a canvis relativament petits de l'estímul. Els canvis en el medi ambient que afecten a les propietats del polímer es poden denominar estímuls, mentre que els canvis resultants en el polímer i en el sistema (com l'estat dissolt del polímer en un dissolvent) s'han definit com a resposta.

Els canvis en el medi ambient s'han utilitzat per aplicacions galèniques, com per exemple, el pH, la força iònica, la temperatura, la llum i el camp magnètic o elèctric. L'estímul pot ser generat internament per l'entorn fisiològic o aplicat externament per dispositius que el generin.

Alguns exemples d'aquestes estructures polimèriques, que són utilitzades com estímul-resposta d'alliberament del principi actiu, són les nanopartícules, les microesferes, els liposomes i els dendrímers.

Els polímers intel·ligents es poden classificar segons el tipus d'estímul que provoca el seu canvi de comportament. Tenim per exemple, els sensibles a la temperatura (derivats de l'àcid acrílic), al pH, a la llum, als canvis elèctrics, als ultrasons (exemples tenim l'EVA i els PLGA), a les senyals bioquímiques, els magnètics, als dobles estímuls, al canvi de fase (suspensió o solució aquosa d'un principi actiu amb un polímer insoluble en aqua, solubilitzat en un dissolvent orgànic que, una vegada administrat, el contacte de l'aigua en el medi orgànic fa precipitar el polímer formant un dipòsit d'on s'allibera lentament el principi actiu) i els sensibles als antígens.

Aquests tipus de polímers s'utilitzen en formulacions d'administració ocular, parenteral, dèrmica i oral en proteïnes, polipeptids i alliberament de DNA.

Les tecnologies d'alliberament modificat són la pedra angular de la caixa de les eines farmacèutiques, per millorar l'eficàcia del medicament, la seguretat i compliment per part del pacient.

A vegades aquestes interaccions excipient-excipient s'utilitzen com a base, com un excipient nou de la formulació.

Un exemple, són els comprimits de teofil·lina d'alliberament sostingut, que es poden preparar en una base de matriu reticulada, formada per la interacció entre els excipients alginat sòdic i gluconat de calci, que regula l'alliberament de teofil·lina a partir dels comprimits així formulats.

#### **2.4.2. Biopolímers per implants**

Els avantatges d'aquest tipus de polímers són la seva excel·lent estabilitat química, tèrmica i mecànica, la seva baixa densitat, el seu baix pes, la seva bona biocompatibilitat i els seu cost en alguns casos.

Els poli-3 hidroxialcanoats (PHAs) s'utilitzen per fabricar les vàlvules cardíques i empelt d'ossos, esòfag, cartílags i nervis.

Les propietats d'aquesta família d'excipients permeten obtenir excipients específics per a una aplicació, més o menys flexibles només ajustant la proporció de monòmers.

Dels diferents tipus de col·lagen que coneixem, el tipus 1 s'utilitza per implants ossis (tíbies i cranis). A més a més, exhibeix una alliberació controlada, de molècules o fàrmacs bioactius, per garantir una resposta inflamatòria crònica mínima sense alliberar cap producte de degradació tòxic.

S'utilitza per implants de teixit coronari, vasos sanguinis, pròtesis còrnies, reparació d'hèrnies. A més, els implants de col·lagen també s'utilitzen per a la reparació d'hèrnies i per tractar la incontinència urinària, quan la fuga és causada per la manca de control o el mal control del flux d'orina la bufeta.

Alguns dels implants mamaris estan fets de col·lagen. Hi ha informes sobre l'ús de esponges de col·lagen de gentamicina, per al tractament de la infecció per implants mamaris periprostètics. S'han estudiat els implants de col·lagen amb enllaç reticulat de l'àcid tànnic, demostrant que tenen un potencial anticancerígen.

Recentment, l'any 2013, les nanofibres de col·lagen-PLA s'han estudiat com un possible nou material d'implants per al tractament de defectes osteocondals profunds. També s'ha desenvolupat una nova tècnica de fabricació biomimètica per a la preparació d'implants de col·lagen-apatita amb composició ajustable i estructures de grandària de porus per a la formació d'os.

Una combinació de PGA (àcid poliglicòlic) i PHB (polihidroxibutira) s'estudia en ovelles per fabricar artèries pulmonars i teixits ossis que tenen una excel·lent capacitat d'auto regeneració.

Quan els defectes ossis superen una mida crítica, la intervenció quirúrgica es l'única solució ja que, en el cas contrari, el deteriorament de l'os pot ser molt greu. L'implant ossi és una solució per donar-li resistència mecànica a la zona del defecte fins que la lesió òssia sigui completament regenerada i la funció biomecànica restaurada. Els implants d'os també es coneixen com a empelts ossis o bastides d'os.

S'estudia actualment l'ús de la gelatina en àrees com la cardiologia (vàlvules), la dermatologia (teixits adhesius tous, suport de regeneració de pell suport 3D per ferides), cirurgia (suport per regeneració

neuronal, vasos, suport pel budell prim i pell fetge), l'ortopèdia (regeneració del teixit, substituït d'ossos, la oftalmologia (lents de contacte, empelts oculars).

Un estudi recent, amb un nanocompost de gelatina, xitosà i nanopartícules d'anhídrid silícic ha demostrat una bona eficàcia com implant ossi.

La degeneració macular seca associada a l'edat (DMAE) és una de les majors causes de ceguesa. Aquesta malaltia es correlaciona amb l'epiteli pigmentari de la retina de l'ull.

Una estratègia que està sent explorada, per al tractament de la degeneració macular seca, entre d'altres distròfies maculars, és el del transplantament de l'epiteli pigmentari de la retina. Hi ha diversos estudis que fan referència a l'ús de la gelatina com a portador intraocular d'epiteli pigmentari retinal, que han donat signes molt encoratjadors.

Altres exemples són el xitosà, l'àcid hialurònic (utilitzat degut a la seva presència en les cordes bucals per desenvolupar teixits específics en otorinolaringologia).

L'empresa Genzyme té comercialitzat el producte Hylan B gel, pel tractament com a bioimplant dels trastorns de les cordes bucals. S'injecta a les cordes bucals sense produir reaccions inflamatòries, i segueix present fins i tot després d'un any.

El quitosà, derivat de l'exosquelet dels crustacis, sípies i calamars. S'estudia també com implant ossi i com a biopolímer per regenerar el fetge.

Les seves propietats fisicoquímiques i biològiques el fan el biopolímer d'elecció per els empelts nerviosos. Els estudis han demostrat que el quitosà es fixa a les cèl·lules neuronals i d'aquesta manera promou la reparació del sistema nerviós perifèric.

### **2.4.3. L'excipient com a modulador de l'alliberament del principi actiu**

Els excipients polimèrics juguen un paper cabdal en la determinació del mecanisme y la velocitat d'alliberament del principi actiu, a partir

de la forma de dosificació. Independentment de les propietats fisicoquímiques de les molècules del principi actiu i de les condicions fisiològiques del cos, avui dia, es possible assolir l'alliberament específic de principis actius d'acció sostinguda.

Els excipients no mostren cap acció terapèutica però poden influenciar en l'alliberament del principi actiu. Els excipients polimèrics biodegradables han demostrat que poden modificar l'alliberament de principis actius, independentment de les condicions fisiològiques de l'organisme i de les propietats fisicoquímiques del fàrmac.

Avui dia podem disposar de formes farmacèutiques d'acció perllongada, sostinguda i controlada, el que ens permet, per exemple, l'alliberament de principis actius a nivell colònic.

#### **2.4.4. Excipients lipídics com agents formadors de matrius**

Els excipients lipídics presenten uns grans avantatges en els sistemes d'alliberació controlada, perquè donen lloc a uns sistemes robusts i eficients respecte al procés de fabricació i a l'alliberació del principi actiu, resistència de la formulació a condicions fisiològiques i estabilitat a llarg termini.

El terme 'lípid' descriu una família de productes amb diverses propietats fisicoquímiques. La seva composició inclou olis, greixos, ceres i àcids grassos. De forma natural, els lípids que es produeixen són els triglicèrids, els èsters de glicerol i els esters d'àcids grassos (triacilglicerols).

Els triglicèrids mostren una àmplia varietat en la longitud de la cadena d'àcid i de la seva saturació. En farmàcia s'utilitzen, els àcids grassos de cadena curta i de cadena llarga insaturats, que són líquids o semi-sòlids, en cremes, pomades, emulsions, dispersions, pessaris i supositoris.

En administració oral de fàrmacs, s'utilitzen generalment per facilitar la solubilitat i augmentar la biodisponibilitat de principis actius poc solubles.

Pel contrari, els àcids grassos saturats de cadena llarga són sòlids a

temperatura ambient i insolubles en aigua. Són hidròfobs i químicament inerts, es van desenvolupar inicialment com lubricants per ajudar a la fabricació de formes farmacèutiques sòlides obtingudes per compressió.

L'actual interès de l'ús dels excipients de lípidics sòlids, com a modificadors d'alliberament perllongat, en les formes farmacèutiques orals, és relativament recent i està estimulat per tres factors principals que són: Extensió del cicle de vida i extensió de la propietat intel·lectual del medicament, desenvolupament de nous processos de fabricació més rendibles i al millor coneixement dels excipients des de el punt de vista de la seva funcionalitat.

L'enfoc més comú per retardar, perllongar o sostenir l'alliberament del principi actiu, és mitjançant l'ús de matrius inflables i/o erosionables, formades per polímers. S'estima que al voltant del 70% de les formes de dosificació d'alliberament sostingut, aprovats per la FDA, conté polímers cel·lulòsics inflables, el que confirma la seva eficàcia.

Alternativament, els excipients lípidics, utilitzats com a agents d'alliberament sostingut, proporcionen altres propietats galèniques, en comparació amb polímers hidròfils, fonamentalment per un mecanisme d'alliberament del principi actiu diferent. Això proporciona als galènics unes opcions més àmplies per al control de l'alliberament del principi actiu i per desenvolupar formes de dosificació innovadores.

Els lípids que s'utilitzen normalment per fer matrius són els glicèrids (behenat de gliceril i diestearat de gliceril), mentre que els excipients de lípids a base de ceres (carnauba, de llavor de cotó hidrogenat, etc.) s'utilitzen generalment com excipients pel recobriment de comprimits, però no per fabricar formes d'acció perllongada.

Entre els principis actius formulats amb lípids, tenim per exemple la guanfacina, el naftidrofurilo, paroxetina CR, trihexifenidilo, oxprenolo, metoprolol, diltiazem, carbonat de liti i el ketotifeno. Tots ells de venda a nivell mundial.

Els excipients lípidics es deriven de compostos d'origen natural. D'ells se sap que tenen comportament polimòrfic, causa de la seva

estructura cristal·lina. Aquest comportament pot afectar les propietats d'alliberament del principi actiu. No obstant això, estudis de productes amb aquets tipus de formulacions, han demostrat la seva estabilitat física i química durant l'emmagatzematge.

#### **2.4.5. Afectació de la biodisponibilitat per la interacció excipient-principi actiu**

Com hem comentat anteriorment els excipients són, generalment, farmacològicament inerts però, poden interaccionar amb els principis actius en la forma de dosificació i amb els factors fisiològics en el lloc d'absorció i afectar la biodisponibilitat del principi actiu.

Un altre tipus d'interacció que pot afectar a la biodisponibilitat és la interacció excipient-excipient.

A vegades, aquestes interaccions excipient-excipient s'utilitzen com un excipient nou de la formulació.

Un exemple, són els comprimits de teofil·lina d'alliberament sostingut, que es poden preparar en una base de matriu reticulada, formada per la interacció entre el excipients alginat sòdic i gluconat de calci, que regula l'alliberament de teofil·lina a partir dels comprimits formulats. Un altre base seria la obtenció d'una matriu per reticulació de quitosà catiònic en un medi àcid amb sulfat de sodi, durant la preparació de grànuls, mitjançant una granulació via humida.

L'ús d'excipients amb propietats modificades, com els obtinguts per coprocessament, com el Prosolv, poden conferir una major resistència a la ruptura i un menor temps de desintegració, a baixa duresa del comprimit, poden ajudar a optimitzar la biodisponibilitat del principi actiu de certs medicaments.

La modificació de les propietats per coprocessament pot alterar la biodisponibilitat del principi actiu.

Per exemple, la cotrituració de nifedepi amb vehicles hidròfils (com gelatina parcialment hidrolitzada, PVP, dodecilsulfat de sodi (SDS), hidroxipropil metilcel·lulosa (HPMC), PEG, urea o Pluronic F108 va millorar la seva velocitat de dissolució.

Les interaccions que afecten la biodisponibilitat del medicaments va-



rien en cada cas en funció de factors com la potencia i dosi del principi actiu, el lloc d'absorció, finestra terapèutica, factors de limitació de l'absorció com la permeabilitat o solubilitat, metabolisme, entre d'altres.

#### **2.4.6. Silicones**

Les silicones s'han utilitzat en medicaments, cosmètics i dispositius mèdics durant més de 60 anys. Els polidimetilsiloxans (PDMS) s'utilitzen comunament com un principi actiu en molts medicaments anti-flatulents i en aplicació tòpica en emulsions, com protector de la pell, i ungüents.

En els darrers anys, la tecnologia permet utilitzar les silicones com a productes reticulats d'elastòmer de silicona barrejades amb siloxans de sucre, polímers de lineals amfifílics, comportant-se com adhesius sensibles a la força de la pressió. Això ha permès el seu ús per l'administració de principis actius en sistemes d'administració transdèrmica, els anomenats pegats transdèrmics.

L'entrada d'aquests nous materials, en aplicacions farmacèutiques, pot ser lenta a causa dels obstacles reguladors i toxicològics associats als nous materials. No obstant això, la recerca de productes ben diferenciats i aplicacions noves sempre estan en curs a les universitats i a les indústries.

A causa de que els obstacles regulatoris són més baixos en altres indústries, aquests nous materials sovint demostren la seva singularitat en altres aplicacions com "personal care" o en la cosmètica, abans de trobar l'acceptació en aplicacions farmacèutiques.

### **3. EXCIPIENTS EN FORMULACIONS PEDIÀTRIQUES**

Els excipients que s'utilitzen en formulacions pediàtriques tenen un propòsit similar al de les formulacions per adults tenint en compte que alguns poden no ser adequats per ús pediàtric per motius de seguretat i de toxicitat.

Existeixen evidències documentades que alguns dels excipients que han demostrat ser segurs en formulacions per adults, han presentat

toxicitat en pediatria.

Les raons de que perquè succeeix això s'atribueixen als ràpids canvis en el desenvolupament, a un metabolisme més lent i a una eliminació més lenta en els infants.

S'ha demostrat, per exemple, que dissolvents com l'etanol i el propilenglicol, que s'utilitzen de forma habitual en formulacions pediàtriques com a potenciadors de la solubilitat, tenen efectes adversos en el sistema cardiovascular, el sistema respiratori i el sistema nerviós central i que poden posar, fins i tot, en perill la pròpia vida.

Per això, es evident que, l'ús d'excipients en formulacions pediàtriques requereix una avaluació de risc addicional i la corresponent gestió del risc per part dels galènics, per evitar possibles problemes de toxicitat.

Els nens, descrits en el passat com 'orfes terapèutics' degut a que la recerca farmacèutica, les normes reguladores i el desenvolupament de formulacions es van enfocar, en gran part, a les malalties en d'adults . A l'any 2006, aproximadament el 80% de tots els medicaments disponibles al mercat no estaven etiquetats per al seu ús en pediatria, el que comporta, des de un punt de vista econòmic, l'ús sense llicència de formulacions per a adults en pediatria. Aquest ús 'fora de norma' de medicaments per ús pediàtric està en augment per la manipulació de les formes de dosificació destinades als adults en l'administració en pediatria, per exemple, tallar comprimits amb o sense pel·lícula, segmentar els pegats transdèrmics i/o diluir formes de dosificació líquides.

Per tant, el desenvolupament de formulacions pediàtriques apropiades per l'edat s'ha fet més rellevant. La importància de desenvolupar formulacions pediàtriques apropiades per l'edat, està actualment reconegut per les agències reguladores a tot el món.

El Formulari Nacional dels Estats Units defineix l'excipient com tot el que conté la formulació, excepte que el principi actiu. Molts dels excipients que són àmpliament utilitzats en formulacions com diluents, dissolvents, emulsionants, aglutinants, lubricants, lliscants,

disgregants, edulcorants, conservants i estabilitzants, agents aromatitzants o colorants són àmpliament utilitzats en les formulacions pediàtriques per assolir l'alliberament del principi actiu.

Malauradament, a causa de les diferències en la fisiologia, en les característiques farmacocinètiques i de desenvolupament entre la pediatria i adults, s'han observat toxicitats greus quan els nadons i els nens estan exposats als excipients anteriorment esmentats.

Conservants, com clorur de benzalconi, i antioxidants, com ara els sulfits, en formulacions inhalades, s'han associat amb broncospasme paradoxal en nens asmàtics. Els edulcorants, tant naturals (sorbitol i sacarosa) com d'origen sintètic (aspartam i sacarina), són àmpliament utilitzats en les formulacions pediàtriques per millorar la palatabilitat i facilitar el compliment. El consum de sorbitol en la població pediàtrica s'ha associat amb diarrea i mala absorció, la ingesta de sacarosa es va associar amb la formació de càries en les dents, l'aspartam no només està contraindicat en pacients amb fenilcetonúria si no que també s'associa freqüentment a mal de cap. Finalment, els additius com els colorants, conservants, estabilitzants i antioxidants utilitzats amb freqüència en les formulacions pediàtriques han sigut sovint associats a al·lèrgies en els infants i a tenir un impacte negatiu en el comportament del nen.

Als Estats Units, la Acadèmia Americana de Pediatria estableix que la quantitat d'etanol en formulacions pediàtriques no pot produir una concentració en sang superior als 25mg/100ml després d'una dosi.

Alguns medicaments homeopàtics contenen etanol, i per aquesta causa no es consideren segurs per a pacients pediàtrics. En alguns països es recomana que s'administrin sota guia o supervisió mèdica.

El propilenglicol s'utilitza, generalment, com a solubilitzant, tant en preparacions parenterals com no parenterals, en alimentació i cosmètica. S'utilitza també com humectant i plastificant. Encara que la seva toxicitat es un terç de la de l'etanol, en altes quantitats pot afectar el SNC dels nounats i nens menors de 4 anys degut al seu lent metabolisme.

L'administració de medicaments multivitamínics que contenen PG

va provocar sordesa en nadons prematurs. Altres efectes associats amb l'administració oral o parenteral de PG van ser hemòlisi, convulsions, depressió respiratòria i hipertensió i, en productes tòpics, dermatitis de contacte.

La glicerina a altes dosis pot provocar mucositis al estómac. Degut a les seves propietats osmòtiques, en alguns casos, provoca diarrea.

L'oli de cacauet es utilitza com a dissolvent en les formulacions parenterals d'acció sostinguda. També s'utilitza com a vehicle en preparacions tòpiques i com oli comestible en els països asiàtics.

Associat a l'oli de cacauet, tant en aliments (mantega de cacauet) com en productes farmacèutics, s'ha informat d'efectes secundaris com erupcions cutànies severes i xoc anafilàctic. No es recomana en medicaments destinats a pediatria, especialment en nadons i nens petits. No obstant això, hi ha algun oli de cacauet, altament refinat, lliure de proteïnes responsables de les reaccions al·lèrgiques, però es recomana que s'estudiï la necessitat del seu ús.

En pacients pediàtrics cremats i tractats amb sulfadiazina argèntica que contenia PG va provocar hiperosmolalitat com efecte secundari greu.

El sulfit sòdic, bisulfat sòdic, metabisulfit sòdic i potàssic són molt utilitzats com antioxidants. La FDA va rebre, a finals del segle passat, informacions de més de 250 casos de reaccions adverses, incloent sis morts, associades a la ingestió de sulfits en aliments. Com conseqüència la USFDA va retirar l'estat GRAS dels sulfits en les fruites i verdures crues, excepte les patates.

Tot i que l'exposició primària de sulfits en nens és mitjançant els aliments, la exposició oral, per inhalació, parenteral i ocular a sulfits provoca serioses reaccions secundàries. Es recomana que els pacients amb asma utilitzin medicaments sense sulfits.

El galat de propil, antioxidant en cosmètics, perfums, aliments i productes farmacèutics, provoca efectes secundaris en nounats, tals com dermatitis al·lèrgica i de contacte i metahemoglobinèmia.

Els parabens poden provocar reaccions anafilàctiques en pacients sensibles al àcid acetilsalicílic.

L'alcohol benzílic pot provocar desenllaços fatals en nounats, acidosis metabòlica i depressió respiratòria. A nivells alts, hemorràgia intraventricular, paràlisi cerebral i retard en el desenvolupament.

El clorur de benzalconi pot provocar en nounats urticària no immunològica de contacte i altres reaccions de contacte, es recomana no utilitzar-lo en formulacions pediàtriques.

El tiomersal va provocar la mort de 10 nens als que s'havia tractat amb un producte per via tòpica pel tractament de hernies umbilicals. Molts saboritzants líquids contenen PG. Efectes secundaris al PG ja els hem comentat anteriorment.

El efectes secundaris que poden patir els pacients pediàtrics quan se'ls administren sucres naturals (sacarosa, glucosa, sorbitol, xilitol..) són: dolor abdominal, diarrea, flatulències i reaccions anafilàctiques.

Molts medicaments pediàtrics, principalment les formes líquides, contenen colorants per fer-los identificables, per millorar el seu aspecte i facilitar el compliment.

S'han donat importants reaccions adverses amb el groc n° 5 tartrazina, marant, eritrosina, indígo carmí, el blau n°1, el blau de metil, el groc quinoleína i el vermell n° 40.

Tensioactius com els polisorbats, encara que es veuen normalment com a productes no tòxics i no irritants, han provocat importants efectes secundaris, incloses algunes morts i pèrdua en nens prematurs, als que se'ls hi va administrar una formulació que contenia VIT E amb Tween 20 i Tween 80.

Es conegut que el carragenat indueix una resposta inflamatòria en estudis en animals. Per aquest motiu el Comitè assessor d'Alimentació del Regne Unit ha recomanat no incloure'l en formules per a nens.

L'aspiració de parafina líquida causa pneumònia lipoide entre altres

efectes secundaris. La seva eliminació de les formulacions nasals ha reduït la incidència d'aquest tipus de pneumònia. Per aquesta raó no es recomana l'ús de les parafines en productes per a nens.

De forma similar a la USFDA i la EMEA l'any 1997 van començar a treballar sobre una legislació de productes de risc en pediatria. Després d'algunes modificacions, la EMEA, el 2007, va emetre una nova legislació per millorar la qualitat i la investigació ètica en pediatria i per augmentar el nombre de medicaments d'ús pediàtric. La Unió Europea té dos organismes al respecte, un és el Comitè Pediàtric (PDCO) i l'altre el Pla de Recerca Pediàtrica (PIP).

Per millorar l'eficàcia i seguretat de les especialitats pediàtriques la *Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) publica la ICH 11 l'any 2000 que regula la investigació clínica dels productes destinats a la població pediàtrica.

Els reguladors dels Estats Units, Europa i la Pediatric Formulation Initiatives (PFIs) van conjuntament per crear i desenvolupar una base de dades en la web de Seguretat i de Toxicitat dels excipients de Pediatria: la STEP-Database 2014, que es de lliure accés al públic.

#### **4. FUNCIONALITAT DELS EXCIPIENTS I LES SEVES APLICACIONS A L'ALLIBERACIÓ DE MEDICAMENTS**

Les formes d'administració de medicaments estan lligades, de forma inherent, a la funcionalitat dels excipients.

Els excipients influeixen de forma important en els atributs de qualitat del medicament. Aquesta variabilitat dels atributs s'ha caracteritzat normalment per la variabilitat del proveïdor o per la variabilitat entre lot i lot d'un mateix proveïdor també anomenada com a variabilitat intersectorial o variabilitat intralots, respectivament.

Existeixen diverses formes de combinar el principi actiu amb els polímers. Un sistema és l'ús de conjugats principi actiu-polímer, en el que el principi actiu està unit de forma covalent a un polímer, mitjançant un enllaç hidrolitzable. El més emprat és l'ús de polímers com a ma-

trius, en les que el principi actiu i la matriu estan barrejats físicament i l'alliberació es fa per difusió des de la matriu polimèrica o bé per la destrucció de la matriu.

La majoria dels biopolímers, per si mateixos, no tenen les propietats fisicoquímiques y mecàniques adequades per produir una pel·lícula o un hidrogel que pugui utilitzar-se com a matriu per l'alliberament de principis actius. Per aquesta raó s'han utilitzat molts agents de reticulació per millorar aquestes propietats. El més reactiu i clàssic es el glutaraldehyd.

La majoria dels productes reticulats són amorfs degut a la reducció de la xarxa d'hidroxils responsable de la reticulació i cristal·linitat, per la interacció amb l'aigua.

Les especificacions dels excipients s'han centrat en la seva seguretat i puresa. Les farmacopees van començar a afegir proves de funcionalitat dels excipients i així millor coneixement de la funcionalitat i la variabilitat dels excipients,. La Pharm Eur., ha inclòs la secció de funcionalitat, relacionada amb les característiques (FRC), a certes monografies, encara que el compliment d'aquesta FRC no es obligatòria.

La USP ha inclòs un capítol dedicat a l'excipient, com un monogràfic que proporciona una visió dels atributs amb determinades categories funcionals dels excipients. Recentment, s'han publicat una sèrie d'articles que tracten de la funcionalitat dels excipients des de l'òptica d'un disseny de qualitat (QbD).

#### **4.1. Millora de la funcionalitat de l'excipient**

La funcionalitat de l'alcohol polivinílic millora, per reticulació amb glutaraldehyd, comportant un alliberament controlat del principi actiu.

El procés de la compressió directe implica la preparació d'una barreja en pols de principi actiu i excipients seguit de la compressió. La majoria dels excipients comercials no tenen les propietats multifuncionals, com la d'una bona fluïdesa i bona compressibilitat, entre altres, per poder comprimir els principis actius poc compactables.

Com a resultat, pot succeir que hi hagi variació de pes, d'uniformitat de contingut o problemes de compressió si s'utilitza la compressió directa. La solució innovadora va ser crear nous excipients, mitjançant la sinergia d'un material trencadís i de deformació plàstica en una sola entitat fent l'anomenat coprocesat.

El nou producte resultant té millors propietats que els materials originals o la seva barreja física. Entre aquestes tecnologies de coprocesat tenim l'assecat per polvorització, la congelació per polvorització, l'extrusió per fusió en calent, la comolturació, l'aglomeració, la coprecipitació i la cocrystal·lització.

## **5. EXCIPIENTS ATÍPICS**

Hi ha uns altres excipients anomenats “ principis actius atípics “ que són una classe d'excipients que s'utilitzen com a principis actius en medicaments de venda lliure.

Aquests principis actius atípics estan presents en gran número de formes d'administració per via oral, tòpica, parenteral i oftàlmica.

La majoria són d'origen natural i solen presentar menys efectes secundaris, si ho comparem amb els medicaments de prescripció. Aquests tipus de principis actius normalment són ignorats.

Exemples d'aquests tipus d'excipients són, l'oli d'ametlles, el clorur sòdic, l'attapulgita, les sals càlciques, alumíniques i sòdiques, la bentonita, la camfora, l'oli de ricí, alginat sòdic, l'EDTA, dextrà, pectina i timol, entre molts d'altres.

Com a resum de tot lo comentat veiem que els excipients farmacèutics són de vital importància en el desenvolupament de la forma farmacèutica. No obstant això, a diferència dels principis actius i de les formes farmacèutiques, no hi ha normes GMP específiques per a ells. Sorprenentment, fins i tot també els anomenats principis actius atípics, estan regulats als Estats Units i a Europa ja que obliguen al fabricant a complir les GM. Tot i això, la IPEC esta plantejant-se fer un llibre blanc sobre actius atípics, ja que aquest tema s'ha convertit



en un problema arreu del món.

## **6. SEGURETAT I TOXICITAT DELS EXCIPIENTS**

A partir del 1980, i causa d'un major coneixement científic a tots els nivells, es va instal·lar una creixent inquietud per la successió d'alguns episodis greus, com reaccions adverses atribuïbles a excipients i/o coadjuvants, tot i que, generalment, aquestes substàncies es tenien per desproveïdes de tota acció farmacològica.

En aquestes dates era un secret protegit per llei a Espanya conèixer la composició dels excipients de les especialitats farmacèutiques.

En aquests anys un nombre important d'especialitats contenien un antihistamínic, tartrazina, que podia desencadenar broncospasme en un 20-30% dels nens asmàtics.

Napke i Stevens (1984) del Centre Canadenc de detecció de reaccions adverses als medicaments, van analitzar en un article la definició d'excipient i, concretament el concepte de substància inert. Segons la seva opinió, la paraula inert en sí era cada dia menys adequada ja que els excipients solen ser ingredients actius.

En general, la possibilitat de que els excipients puguin produir reaccions adverses no ha sigut fins recentment reconeguda, probablement amb motiu de la manca de coneixements sobre ells i, més Important encara, la creença de que aquests productes no eren perillosos.

Durant el primer quart del segle XX es van registrar moltes reaccions adverses degut els anomenats productes inerts o a alteracions de la formulació de certs medicaments.

Generalment, els pacients prefereixen un producte en vers un altre, que té idèntic principi actiu, a causa d'haver patit una reacció adversa a un dels medicaments.

Aquest fenomen va passar inadvertit fins el 1971, quan Lockey registre un cas de cefalees intenses i perllongades i alteracions gastrointestinals associades a la ingesta de Premarin. En aquell moment

la formulació de aquest producte contenia 28 Ingredients, dels que solament un d'ells, l'estrogen conjugat, es considerava actiu. En aquella formulació s'inclouïa el colorant groc FD & C n° 5 comunment conegut com a tartrazina. Lockey va confirmar que la pacient estava reaccionant només al colorant, i va poder, mitjançant el rentat de cada comprimit, seguir administrant el medicament sense que hi haguessin més efectes adversos.

Si Lockey no hagués provat la reacció de la pacient a cadascun dels 28 components segur que la reacció adversa s'hagués atribuït a l'estrogen conjugat i no s'hagués pogut demostrar la no innocuïtat de certs components, fins aleshores considerats excipients.

De manera anàloga, el seu equip va observar, en una consulta pediàtrica, els riscos de la tintura de taronja.

Un pacient remès per un tractament recurrent d'infeccions de vies respiratòries altes. El pacient era sensible a la penicil·lina i als seus derivats i tenia intolerància gastrointestinal a d'altres antimicrobians. Se li va prescriure una dosi d'eritromicina per via oral, i gairebé de forma immediata, després de l'administració de la dosi, el pacient va presentar dolor abdominal, nàusees i vòmits. No es va considerar, en un primer moment, una possible reacció al·lèrgica a l'eritromicina i es va substituir la medicació per un altre medicament que també contenia eritromicina i, fins i tot, una dosi més alta. Amb la sorpresa de que aquesta formulació no va produir cap tipus de reacció. Diversos mesos després, un farmacèutic local, no va fer cas de la prohibició de substitució referent a aquest nen i li va dispensar una altre vegada la especialitat anterior i es van reproduir les reaccions adverses anteriorment comentades.

Temps més tard, durant una epidèmia de tos ferina, un metge va prescriure el primer medicament, observant-se la mateixa reacció adversa en alguns dels nens.

Al comentar aquests casos al laboratori fabricant, Abbott Laboratoris, va revelar que la única diferència entre les dues formulacions era el colorant i el aromatitzant, i era la tintura de taronja. Aquesta aromatitzava el primer medicament però no el segon, que portava xarop

de cireres.

Efectes adversos semblants, en alguns altres pacients, es van observar en altres medicaments que contenien tintura de taronja.

S'han descrit tanmateix reaccions adverses al metabisulfit. Aquest compost és àmpliament utilitzat com antioxidant en la formulació de medicaments i en alimentació.

La primera informació al respecte es va tenir quan uns pacients asmàtics crònics van presentar crisis agudes d'asma després d'ingerir certs aliments i begudes alcohòliques. Quan es van exposar a cadascun dels ingredients per separat van reaccionar al metabisulfit.

Igualment, el metabisulfit va ser el responsable de l'aturada respiratòria d'un pacient després de ser-li administrada una dosi de fosfat sòdic de dexametasona.

Casos semblants, d'anafilaxi, hipotensió i inclòs pèrdua de consciència es van produir en alguns pacients després d'entrar en contacte amb preparats que contenien polietilenglicol. Un pacient va manifestar, a demés, una reacció al·lèrgica associada a l'ús de locions de l'afaitat i de perfums, així com a un medicament multi vitamínic.

El 1982, la FDA, va atribuir problemes i casos mortals en nens, associats a medicaments que contenien alcohol benzílic a la formulació, com hem vist anteriorment.

El 1970, el propilenglicol, que s'utilitza avui dia en la preparació de pomades, locions i injectables, es va associar a la producció d'efectes tòxics sistèmics, incloses convulsions.

També durant els anys 80, es van descriure en la literatura, casos de reaccions adverses associades a medicaments que contenien colorants azoics o derivats d'anilina, com el groc solar FD & C n° 6 i vermell cotxinilla.

S'ha de tenir en compte que aquests productes també es troben a les formulacions de productes alimentaris com els derivats làctics, suc,

caramels, aliments, cosmètics i articles de perfumeria.

Botey i col., (1984) de l'Hospital Infantil de la Vall d'Hebron, en un article, van fer referència que en la CEE la incidència de patologia associada per additius, en la població en general, seria d'entre un 0,03 i un 0'15%.

Segons el seu estudi, realitzat sobre una mostra de població infantil seleccionada, es van registrar 41 casos positius entre 25 nens exposats a tres colorants, tres conservants, un edulcorant, un llevat i l'AAS.

En un estudi posterior, recollint dades durant un any, un 4,5% dels nens que van anar a consulta mèdica, per suposades reaccions immunoal·lèrgiques, van donar resultats positius en patologies per additius alimentaris o farmacèutics.

Durant els anys 1983 y 1984 van haver-hi moltes morts de nadons prematurs als Estats Units degut a la administració intravenosa de vitamina E pel tractament de la fibroplàsia retrolental (RLF), l'agent causal que ho va provocar va ser el polisorbat.

Al'any 1996, 90 persones a Haití van morir per etiquetar erròniament un xarop per la tos.

L'any 2009, van morir 24 nens a Bangladesh degut a un xarop de paracetamol adulterat amb etilenglicol.

Una de les causes que d'aquests i altres casos descrits en la bibliografia és conseqüència de la manca d'informació, de la no obligatorietat de declarar la formulació per part dels laboratoris farmacèutics per protegir-la. Això es va esmenar posteriorment a nivell legislatiu a nivell mundial, així com amb un millor i exhaustiu coneixement dels excipients.

## **7. ASPECTES LEGISLATIUS DELS EXCIPIENTS**

La legislació actual obliga a detallar, per part del fabricant del medicament, la composició qualitativa i quantitativa completa i exacta in-

cloent, no només els principis actius, si no també tots els excipients, colorants, saboritzants i altres additius que contingui la formulació farmacèutica.

A partir dels anys 90 es produeixen diferents esdeveniments que tindran conseqüències sobre els excipients i els fabricants d'excipients . A continuació descriuré alguns dels aspectes i que ens ha portat fins a dia d'avui.

Globalització del comerç mundial:

Els països del primer món adopten mesures de protecció elevant el nivell de exigències de qualitat i seguretat dels productes fabricats en països del tercer món. Europa, USA i Japó, inicialment, afectaren amb major duresa als actius farmacèutics.

Els excipients d'ús alimentari no estaven molt afectats perquè els excipients habituals estaven descrits en el Handbook of Excipients o s'utilitzaven en la llista d'excipients GRAS (Generally Recognized as Safe de la FDA).

A més a més, les principals empreses fabricants solen ser grans multinacionals que desenvolupen majoritàriament el seu negoci en el món alimentari. Moltes matèries primes que utilitzen són del tercer món. No obstant, degut al fenomen d'harmonització entre els tres països anomenats, els excipients comencen a aparèixer com a monografies en les respectives farmacopees.

La IPEC va proposar un treball conjunt Tri-PEC amb el PDG (Pharmacopeial Discussion Group) amb les tres farmacopees creat el 1989 que va donar lloc a la primera directiva al respecte amb la ICHQ4B. L'European Pharmacopoeia, fundada el 1964, ja tenia en compte la intenció d'harmonitzar les especificacions dels excipients amb monografies equivalents.

Seguint amb els aspectes econòmics, que van tenir incidència en el desenvolupament del negoci dels excipients, hi ha alguns aspectes a parlar com per exemple la Llei Clintos (1995).

Va ser la anomenada "Dietary Supplement Health and Education Act

of 1994 (DSHEA)”. Aquesta Llei va permetre la posada al mercat i el màrqueting dels anomenats “Health Foods”, que en el mercat europeu els anomenem complements alimentaris, amb reivindicacions del seu ús per la millora de la salut.

El 25 octubre de 1994 Clinton, en el discurs de la presentació de la llei, deia “*Després de diversos anys d’intensos esforços de fabricants, experts en nutrició i legisladors es van aliar amb els consumidors per regular mitjançant llei els suplementes dietètics.*”.

La DSHEA va definir el suplement dietètic com el producte que conté vitamines, minerals, una planta o altre producte botànic, aminoàcids, que no s’han d’utilitzar com aliments convencionals i han d’estar etiquetats convenientment i que contindrà entre altres informacions el nom del suplement “suplement de ginseng”, la quantitat de neta “60 càpsules”, informació nutricional en forma de “dades del suplement” incloent “mida de la porció” la dosi d’ús, i el percentatge d’ingesta diari.

Quan són mescles, la quantitat neta de cada component., la part de la planta si es tracta d’una herba o un derivat botànic i informació de seguretat.

Permet que es puguin utilitzar frases que afirmen un benefici relacionat amb la millora de benestar. La FDA i La DSHEA col·laboren en la regulació dels esmentats productes.

Aquest nou mercat que es va iniciar a USA, va disparar exponencialment l’ús de excipients atès que en la majoria de casos es presentaven sota formes farmacèutiques sòlides: comprimits i càpsules.

Les exigències de qualitat i seguretat, en principi, pretenien ser les mateixes que per els principis actius.

L’increment exponencial del consum d’excipients en l’àmbit farmacèutic, veterinari, així com l’alimentari i cosmètic, és difícil de concretar en dades fiables.

A l’any 2017 el creixement anual va ser del 6,5% i el total de vendes globals van ser de 7800 milions de €. Aquestes són dades recollides el mes de maig d’enguany.

Segons els experts de l'indústria la previsió per al 2020 es de 800 milions de kilograms amb un valor total de 8.500 milions de dòlars . Tenint en compte que en el 2014 van ser 6.100 milions de dòlars. Hi ha un creixement anual aproximat de entre un 6-7%.

Com he comentat anteriorment als anys 90 es van aplicar les GMP per els productes farmacèutics i veterinaris. En la primera dècada dels anys 2000 les GMP es van publicar pels principis actius.

Concretament la FDA el 1998 i la EMA el 2001 basades en ICH Q7 (Novembre del 2000).

Però cap de les dues detalla res específic pels excipients. Per això, i degut a la manca de consens internacional la IPEC l'any 1991 va identificar la necessitat de que hi haguessin unes GMP detallades i específiques per excipients.

Alguns nous usos d'excipients, històricament considerats només com a additius alimentaris per a millores tecnològiques, van passar a ser també útils com a complements alimentaris, casos com la vitamina E, antioxidants d'origen vegetal etc. en aquests casos per la importància del consum i dosi van portar a posar especial atenció en la seva qualitat.

L'inici de l'activitat d'empreses farmacèutiques “contract manufacturing” de producció farmacèutica que produeixen milions de formes farmacèutiques per a diferents tipus de registres, implica l'adaptació de tipus d'excipients i de fórmules de producció més estandarditzades.

Definició de Excipient: Tot el que no és API o envàs en un medicament. Segons l'acord entre la IPEC-PQGGMP concretat en la Guia per als excipients farmacèutics del 2006:

“Excipients són substàncies, a part del principi actiu, que es troben en una forma farmacèutica de dosificació i que s'han avaluat de forma apropiada en la seva seguretat i que s'inclouen en una forma de dosificació de medicaments per facilitar el seu processament o producció, i també per millorar, protegir l'estabilitat, la biodisponibilitat o l'acceptació pel pacient, i també per donar suport en la identificació del fàrmac, així mateix per millorar altres atributs de seguretat i efectivitat

de la forma de dosificació durant el seu ús i el seu emmagatzematge “.

Als anys 90 es van aplicar les GMP per producte farmacèutic. En la primera dècada dels anys 2000 les GMP es van publicar per els principis actius.

Concretament la FDA el 1998 i la EMA en 2001 basades en ICH Q7 (Novembre del 2000).

Però cap de les dues detalla res específic pels excipients. Per això, degut a la manca de consens internacional, la IPEC l'any 1991 va identificar la necessitat de que hi haguessin unes GMP detallades i específiques per excipients.

Els excipients comencen la seva regulació a l'any 1991, per part de la UE, en la directiva 91/386 / CEE.

Aquesta guia era voluntària, i per harmonitzar-la amb una altre guia publicada, utilitza els números i el format de les ISO.

El contingut incloïa un sistema de gestió de la qualitat complet, des de el control de processos fins al lliurement per garantir-ne la seguretat.

Posteriorment, l'any 2001 es revisa la guia per adequar-la a les ISO 9001. L'any 2006, la IPEC, en un treball conjunt amb el Grup de Qualitat Farmacèutic (PQG), la fusiona amb una altre ja existent, la PQS PS 9100:2002 i amb les recomanacions de la OMS, obtenint la guia vigent actual que porta per títol “ The Joint IPEC- PQG Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients “.

L'any 2015 la Comissió Europea va publicar unes directrius referents a l'avaluació dels riscos per les Normes de Correcta Fabricació (NCF) d'excipients per establir els nivells de les NCF exigibles als fabricants en base a un anàlisi de riscos que té tant en compte a l'excipient com al fabricant.

Posteriorment, la Comissió Europea va publicar la corresponent guia EC20915/C95/02 implementada per als titulars de l'autorització de fabricació al març de 2016.



Aquesta gestió de l'avaluació de riscos, per a assegurar la fabricació dels excipients dels medicaments d'ús humà, va ser implementada el 21 de març de 2016, anomenada per la IPEC com Avaluació de Riscos dels excipients farmacèutics: Part 1 Avaluació de riscos dels fabricants de excipients.

La qual determina, per a aquests que han d'avaluar els riscos de l'excipient, en termes de la naturalesa de la substància i l'aprovat dels proveïdors, tenint en compte que aquests proveïdors poden ser tant el fabricant com el distribuïdor.

Des del punt de vista americà, la Federal Food, Drug and Cosmetic Act Section a l'apartat 501 (a) (2) (B), i en la Llei de Seguretat i Innovació de l'Administració de drogues i aliments dels EUA (FDA-SIA) diu que un medicament es considerarà adulterat si els mètodes o controls dels processos de fabricació i condicionat no són conformes a les GMP.

Aquestes directrius estan basades, com hem comentat anteriorment, en la directiva 2001/83/CE, paràgraf 5 de l'article 47,

Diu textualment que “el titular de l'autorització de fabricació ha d'assegurar mitjançant auditories físiques a tots els fabricants i distribuïdors... que els excipients que utilitzi s'han de fabricar sota GMP”

i en la de medicaments falsificats de 2013, referent a la qualificació dels fabricants d'excipients, per evitar l'adulteració de medicaments, té influència, tant pels proveïdors com pels usuaris d'excipients, encara que les GMP són responsabilitat del fabricant del medicament. Una revisió de les dues guies va ser publicada a finals de l'any 2017. S'exigeix al titular de l'autorització de fabricació que garanteixi que els excipients són aptes per a la seva utilització en un medicament mitjançant la determinació de quines són les GMP apropiades. Aquesta determinació es basarà en una avaluació formal de riscos, d'acord amb les presents directrius (ICH Q9).

Es demana doncs documentar l'avaluació de risc.

En Eudralex (Conjunt de normes y normatives de la UE referent al medicament) en el seu Vol 4, part 1, cap 5. diu que la selecció, quali-

ficació, aprovat i manteniment dels proveïdors ha de ser documentada com a part del sistema de qualitat farmacèutica, que el nivell de supervisió ha de ser de ser proporcional als riscos i que les evidències secundàries, per a cada proveïdor o material aprovat, han de ser supervisades.

Avui dia doncs, els excipients estan regulats i controlats. Es troben definits en les tres principals farmacopees: Europea, Japonesa i Americana i en alguns casos particulars, en alguna farmacopea nacional. La indústria troba els estàndards en les guies FDA, EMEA i alguna altra autoritat nacional de Salut.

De la importància que finalment s'ha atorgat a l'excipient, cal assenyalar que durant el recent període entre el 2010-2015, el Comitè d'Experts d'Excipients, en les seves 12 subcomissions, ha estudiat l'ordre d'unes 300 monografies corresponents a les Àrees de petites molècules, polímers, olis, greixos i plantes i 62 monografies corresponents entre d'altres a cel·luloses, midons, povidones, edulcorants i estearats.

La USP per exemple treballa actualment en diversos fronts:

- En el desenvolupament de noves monografies.
- En la modernització i / o actualització de les monografies existents.
- En la Harmonització de monografies d'excipients.
- En el redisseny de monografies existents.
- I en les denominades USP pending monographs.

Pel desenvolupament d'una monografia d'excipient en la USP-NF, en primer lloc, una Subcomissió rep l'encàrrec d'iniciar el seu desenvolupament, després el comitè científic realitza una revisió tècnica i escriu l'esborrany de la monografia.

Aquesta proposta es troba a disposició del públic durant 90 dies per a la seva revisió i comentaris.

La Comissió científica revisa aquests comentaris i els sotmet al Comitè d'Experts de l'Àrea corresponent si creu que els comentaris són rellevants.

Aquest comitè els valora i, posteriorment, decideix si accepta aquests comentaris o a els rebutja.

Seguidament, la monografia es publica a la web com Pending, Non-US a disposició del públic en general i finalment la FDA aprova la monografia.

El procés d'harmonització d'una monografia d'excipients es du a terme pel grup d'harmonització i discussió de la Farmacopea i consisteix en set fases. Posteriorment, es realitzen els processos d'harmonització generals i les monografies dins el PDG (Grup de Desenvolupament Farmacèutic).

A tall d'exemple, en el cas de la carboximetilcel·lulosa càlcica, el PDG va reduir de 37 textos no harmonitzats a 10 harmonitzats amb ajut de la indústria.

La importància d'un procés d'harmonització es pot visualitzar, a part de disposar d'una regulació estàndard internacional, en una reducció de costos per a la indústria i en la reducció de possibilitats de falsificació de productes.

Aquests processos d'harmonització han provocat recentment una concentració dels fabricants d'excipients, com per exemple, Dupont a Dow, Roquette a Blanver.

El procés de la Monografia Pendent de USP permet el desenvolupament de monografies o revisions monogràfiques per a articles que esperen l'aprovació de la FDA, i permet la publicació d'aquestes propostes en el Pharmacopeial Fòrum (PF) per a avisos i comentaris segons sigui necessari d'acord amb els processos típics de sol·licitud de Revisió d'USP.

Després de la publicació en el PF, aquestes propostes romanen en un estat no oficial fins a l'aprovació de la FDA per la seva aplicació al mercat. El procés de Monografia Pendent està disponible quan la USP encara no té una monografia, o hi ha una monografia existent amb requisits que no compleix d'un producte sota revisió de la FDA, i permet que la monografia, nova o revisada, es torni oficial més ràpidament del que seria possible si el desenvolupament comencés només després de l'aprovació final de la FDA.

## 8. ÀMBIT D'APLICACIÓ

L'avaluació de riscos per determinar les pràctiques correctes de fabricació apropiades per als excipients destinats a medicaments d'ús humà.

No s'aplica a estabilitzants afegides per conservar els API inestables.

Determinació de GMP segons tipus d'ús de l'excipient :

### **8.1. En ICH Q9 es poden consultar exemples d'eines de gestió de riscos pel que fa a la qualitat farmacèutica, inclosos els excipients.**

Avaluar els riscos relacionats amb la qualitat, la seguretat i la funció de cada excipients, pàg. ex. ARPCC.

### **8.2. Aspectes que cal tenir en compte en funció d'on s'obté l'excipient:**

- L'encefalopatia espongiforme transmissible.
- La contaminació viral.
- La contaminació microbiològica o de contaminació amb endotoxines o pirògens.
- La garantia d'esterilitat d'aquells excipients sobre els quals s'afirma que són estèrils.

### **8.3. S'han de tenir en compte també:**

- Qualsevol impuresa procedent de les matèries primeres, com aflatoxines i plaguicides, o generada com a part del procés i transmesa; per exemple: dissolvents residuals (Q3C) i catalitzadors (abans denominades partícules metàl·liques o impureses elementals ICHQ3D).

### **8.4. S'ha de tenir en compte també:**

- El potencial de qualsevol impuresa transmesa per altres processos davant l'absència d'equips o instal·lacions especialitzats.
- La complexitat de la cadena de subministrament (Supply chain 17 casos).

- L'estabilitat de l'excipient.
- Les proves d'integritat dels envasos.

### **8.5. Pel que fa a la utilització i la funció de cada excipient:**

- La forma farmacèutica i l'ús del medicament que conté l'excipient.
- La funció de l'excipient en la formulació, per exemple, lubricant en un comprimit o conservant en una fórmula líquida, etc.
- La proporció de l'excipient en la composició del medicament.

### **8.6. Cal tenir en compte també:**

- La ingesta diària de excipient pel pacient (quin % de dissolvents residuals representa).
- Qualsevol defecte de qualitat o adulteració fraudulenta en relació amb l'excipient, tant a nivell global com a nivell d'empreses locals.
- Si l'excipient és una combinació.

### **8.7. Deu de tenir-se en compte per a pacients, però no per a persones sanes:**

- Els efectes coneguts o possibles sobre els atributs crítics de la qualitat del medicament.

Altres factors identificats o sobre els quals se sap que són pertinents per a garantir la seguretat dels pacients.

## **9. ELECCIÓ DEL SISTEMA DE QUALITAT (SQ)**

El perfil de risc ha d'establir i documentar els elements de EudraLex 4, que considera necessaris per a controlar i mantenir la qualitat de l'excipient, per exemple, l'annex 1 o l'annex 2; part II: GMP per API.

EXCIPACT: Aquest sistema, proposat per la IPEC pot ser suficient. Escull un, treballes amb ell i el justifiques.

EL SQ CONTINDRÀ:

- L'establiment i l'aplicació d'un sistema eficaç de qualitat farmacèutica.
- Personal prou competent i degudament qualificat.
- Descripcions detallades dels llocs de treball del personal directiu i de supervisió responsable de les activitats de fabricació i de qualitat.

#### EL SQ CONTINDRÀ:

- Programes de formació per a tot el personal que intervé en les activitats de fabricació i de qualitat.
- Programes de formació relacionats amb les mesures de salut i higiene i amb la vestimenta que es consideren necessàries per a les operacions previstes.
- Subministrament i manteniment dels locals i equips adequats per a les operacions previstes.

#### EL SQ CONTINDRÀ:

- Sistemes de documentació que abastin tots els processos i especificacions de les diverses operacions de fabricació i de qualitat.
- Sistemes de codificació i identificació dels materials de partida, productes intermedis i excipients que permetin una traçabilitat plena.
- El programa de qualificació de proveïdors.

#### EL SQ CONTINDRÀ:

- El sistema de control de la qualitat de l'excipient i una QP independent de la producció per alliberar els lots.
- El manteniment de registres sobre els materials rebuts i els excipients i conservació de mostres.
- Sistemes que garanteixin que qualsevol activitat contractada estigui subjecta a un contracte escrit en què es fa constar que el compromís de qualitat depèn de les dues parts.

#### EL SQ CONTINDRÀ:

- La implantació d'un sistema eficaç perquè es revisin les reclamacions i puguin retirar-se els excipients.

- El sistema de gestió dels canvis i de la gestió de les desviacions.
- El programa d'autoinspecció.
- Els controls mediambientals i les condicions d'emmagatzematge.

## **9.1 Perfil de risc**

- Anàlisi de les deficiències en GMP.
- Dades i proves.
- La certificació dels sistemes de qualitat.
- Documentar totes les deficiències detectades en les activitats i les capacitats del fabricant.
- Efectuar una avaluació de riscos addicional per determinar el perfil de risc, per exemple baix, mitjà o alt.
- El titular d'una autorització de fabricació ha de comptar amb una sèrie d'estratègies:
  - Acceptació
  - Control, i / o
  - Rebuig

Per als diferents perfils de risc i establir una estratègia de control, per exemple auditories, recuperació de documents i realització d'assajos.

## **9.2. Confirmació de l'aplicació de les GMP**

### **9.2.1 Revisió del risc real mitjançant.**

- El nombre de defectes relatius als lots de excipients rebuts.
- El tipus i la gravetat d'aquests defectes.
- El seguiment i l'anàlisi de tendències de la qualitat de l'excipient.

### **9.2.2. Revisió del risc real mitjançant.**

- La pèrdua de la certificació del sistema de qualitat pertinent o de la certificació sobre pràctiques correctes de fabricació pel fabricant de l'excipient.

L'observació de les tendències en els atributs de qualitat del medicament, dependrà de la naturalesa i la funció de l'excipient.

### **9.2.3. Revisió del risc real mitjançant:**

- Els canvis organitzatius, (no estan ni en les GMP de medicaments, ni en la d'API) procedimentals del procés o tècnics observats en el fabricant de l'excipient.
- L'auditoria i l'auditoria interna posterior del fabricant de l'excipient.
- Qüestionaris.

### **9.3. CONCLUSIÓ**

Sobre la base dels resultats de l'avaluació de riscos, s'ha de revisar l'estratègia de control establerta en el cas que sigui necessari. (Revisió anual del producte versus any anterior).

A més la Pharm. Eur., aplica :

- Textes generals
  - 5.1.- Microbiologia
  - 5.2.- Productes biològics
  - 5.4.- Dissolvents residuals
  - 5.10.- Controls d'impureses
  - 5.12.- Estàndards de referència
- Monografia general
  - Substàncies per a us Farmacèutic, núm 2034
  - Excipients per a API

## **10. MERCAT D'EXCIPIENTS**

A Europa, tenint en compte que el cost del principi actiu és d'entre un 2 i un 5% del preu final a l'oficina de farmàcia i que el cost de fabricació és aproximadament entre un 9 i un 14% d'aquest preu final, podem deduir que el cost de l'excipient, en general, és un baix percentatge del preu final del medicament.

El mercat global d'excipients, que com he comentat, es xifra en bilions de dòlars i una projecció d'expansió d'entre un 6 i un 7% anual en els pròxims cinc anys, fins a arribar a una previsió d'uns 8500 milions



d'euros el 2023, desglossat de la següent forma: 8100 milions d'excipients de tipus orgànic i 400 milions d'excipients de tipus inorgànic.

Xina fabrica més de 500 tipus d'excipients farmacèutics, molt menys que Estats units amb 1.500 tipus i els 3.000 tipus d'Europa. Entre els deu primers, càpsules de gelatina (amb un gran volum d'exportació: 1500 tones amb un valor de 3.000 milions de euros), sacarosa, midó, agents filmògens, 1,2-propilenglicol, polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilmetilcel·lulosa (HPMC), cel·lulosa microcristal·lina, hidroxipropilcel·lulosa (HPC) i lactosa.

Actualment, els excipients farmacèutics representen prop del 2% -3% del valor total de producció de la Xina en preparats farmacèutics.

Hi ha al voltant de 400 fabricants farmacèutics a la Xina, dels quals més d'un 23% estan especialitzats en la producció d'excipients farmacèutics, mentre que la majoria dels restants se centren en el processament químic o alimentari.

En l'actualitat, empreses estrangeres d'excipients com Colorcon (EUA), Degussa (Alemanya), Meggle (Alemanya) i Roquette (França), han creat empreses mixtes, empreses o oficines a la Xina. Colorcon proporciona principalment productes formadors d'agents filmògens, Meggle la lactosa farmacèutica i el midó i poliols farmacèutics Roquette.

La primera companyia d'excipients xinesa es Er-Kang Pharmaceutical que fabrica 116 tipus d'excipients farmacèutics i té una capacitat de 45.000 tones o més.

La segona Sunhere Excipients Farmacèutics és un membre xinès de la Confederació Internacional d'Excipients Farmacèutics (IPEC) i produeix principalment cel·lulosa microcristal·lina, hidroxipropil cel·lulosa, hipromelosa i altres 18 tipus de nous excipients farmacèutics amb capacitat de 10.000 tones.

I la tercera es Zhanwang que produeix 28 tipus d'excipients farmacèutics, incloent-hi carboximetil-midó sòdic, midó pre-gelatinitzat, hipromelosa, cel·lulosa microcristal·lina, amb capacitat de més de

10.000 tones. Algunes bases de producció de la companyia han superat la certificació de la FDA.

La previsió per aquest any 2018 es de 6500 milions amb un creixement del 5.5%. Aquest nivell de creixement es degut a l'increment de la demanda de medicaments provocat per l'augment de l'esperança de vida, la millora de la salut de la població mundial, l'augment de malalties cròniques i les properes expiracions de patents que poden donar un impuls al mercat de genèrics.

Tot i això, la indústria s'enfronta a un gran nombre de canvis per complir amb les expectatives de les oficines reguladores, als usuaris finals o fabricants de medicaments i finalment als pacients.

En un recent informe de la CPhI, en una enquesta feta a les indústries farmacèutiques, van identificar la millora de la qualitat del producte i la reducció dels costos de fabricació com a objectius més importants. A la pregunta de si es realitzen controls de totes les matèries primeres que entren a les instal·lacions, un 11% va dir que no.

A la llum de les qüestions de qualitat del producte, recentment exposades, no és sorprenent que es tracti d'una preocupació principal que la indústria se centrarà cada vegada més en la prevenció.

\*Reduir els costos de fabricació és un objectiu clau i un que uneix als fabricants occidentals en particular. Els fabricants d'Occident són desafiats progressivament per la Xina i l'Índia i han de competir amb els seus costos de fabricació relativament menors”.

Les compres globals d'excipients, a nivell mundial, es desglossen percentualment en un 69% per Amèrica del Nord, un 30% per a Europa i un 1% per Àsia.

Per tipus de companyia, les compres d'excipients són d'un 23% per les anomenades Big Farma, un 23% per a les companyies biològiques, un 15% per les companyies de mida mitjana i un 24% per les denominades companyies emergents o start-up.

Si tenim en compte qui té la decisió de compra, un 33% és la direcció, un 18% la vicepresidència, un 35% el mànager de la companyia i un

11% el denominat C-Suite, grup de mànagers de la companyia.

I els excipients més utilitzats, amb més facturació, són els aglutinants, els lliscants, els diluents i els disgregants.

Segons l'últim informe del Grup IMARC, titulat "Mercat dels excipients de Binder: Global Industry Trends, Share, Size, Growth, Opportunity i Forecast 2018-2023", el mercat dels excipients aglutinants mundials va assolir un valor de 1.150 milions de € el 2017.

En previsió, es preveu que el valor d'aquest mercat dels aglutinants superi els 1.600 milions de dòlars nord-americans per a l'any 2023, i s'estengui a un increment del 5,5% durant el quinquenni 2018-2023.

I tenint en compte les formulacions galèniques, i la via d'administració, les més fabricades són les formes orals, les d'ús tòpic, les parenterals i les d'alliberament modificat.

Si ens preguntem quins són els excipients més comunament emprats en USA, trobem a la lactosa en els seves diferents varietats, l'estearat de magnesi i la cel·lulosa microcristal·lina.

L'estearat de magnesi és l'excipient que es troba en més productes, més de 2500 referències, inclosos els productes cosmètics i els productes alimentaris. El segueix la lactosa amb més de 2000 referències, inclosos els productes alimentaris, i en tercer lloc trobem a la cel·lulosa microcristal·lina amb més de 1500 referències inclosos també els productes alimentaris.

Es preveu que el segment de lubricants i lliscants creixi a una velocitat més ràpida durant aquests propers 5 anys.

A part de la legislació, la indústria farmacèutica de l'excipient ha estat durant molt de temps donant passos per assegurar la seguretat i la qualitat dels excipients.

El perquè d'aquestes regulacions es troba en el fet que la majoria de fabricants d'excipients són principalment productors de productes químics en els quals l'excipient és una petita part del seu negoci.

Tot i que els excipients han de ser inerts i no actius, des del punt de vista farmacològic, són percentualment majoria en una formulació i tenen moltes més funcionalitats que les que inicialment es pensava. A més, les cadenes de proveïment són complexes i es necessiten aclarir en nom d'una major seguretat.

Per exemple, des del punt de vista funcional, la cel·lulosa microcristalina la coneixem en forma pulverulenta, en mini grànuls o pellets i formant part d'excipients coprocessats.

El compliment d'aquestes normatives pot ser difícil d'aconseguir, tant és així que les grans companyies d'excipients van formar, en una reunió de la IPEC del 2010, un front comú contra les GMP d'excipients basant-se en que la seva producció només dedica un dia a l'any a la producció per a indústria farmacèutica.

A tall d'exemple, la quantitat de cel·lulosa y dels seus derivats l'any 2014 va ser utilitzada per la fabricació de medicaments va ser de 50000 tones, es a dir, un 0,02% de la producció mundial que va ser de 250 milions de tones .

El compliment d'aquestes normatives pels fabricants de medicaments pot ser difícil d'assolir. Per exemple, una companyia farmacèutica, Pzifer, ha informat haver tingut més d 4000 proveïdors després de les seves fusions. Si audités a aquests anualment, li representaria unes deu auditories al dia. Un altre exemple, és el fabricant de excipients Ashland (PVP) que rep a unes 300 companyies farmacèutiques anualment perquè l'auditin.

Per aquest motiu es necessiten directrius addicionals per ajudar a implementar les reglamentacions, per a uns i per uns altres, d'una forma raonable tant econòmicament com des del punt de vista de la càrrega de treball.

D'altra banda, hi ha el tema de la importació d'excipients de forma anàloga als principis actius. Un retard inesperat en el lliurament d'un excipient pot influir negativament en la producció, o fins i tot, tancar una línia de producció, com ja ha succeït als EUA.

La importació dificulta la gestió de la cadena de subministrament,

augmentant el risc, mentre que la supervisió dels fabricants d'excipients fora de les seves fronteres és, a més a més, una prova per a les autoritats reguladores.

Encara que existeix la necessitat de nous excipients, el seu desenvolupament és una decisió complexa i arriscada per al fabricant.

En general, haurà de decidir entre modificar un ja existent, el qual rep la denominació de derivat o successor, o bé crear una nova entitat química.

Això últim, és el mateix que desenvolupar un nou principi actiu, un temps d'entre 6 i 7 anys des de l'optimització de l'estructura fins a la presentació del seu dossier de registre, DMF. Aquest procés és un gran obstacle pel desenvolupament de nous excipients.

Actualment, un excipient nou només es pot aprovar per a una funció particular, com a part d'una formulació, sempre que s'aprovi el registre del medicament. Si el medicament no s'aprova, tampoc s'aprova l'excipient nou.

Aquests problemes en l'entorn normatiu actual poden explicar la manca de nous excipients en el mercat. No obstant això, la indústria farmacèutica anhela nous excipients que siguin multifuncionals i segurs d'utilitzar pel desenvolupament galènic de formes farmacèutiques més complexes per fer front als reptes d'alliberar els principis actius en llocs puntuals, o el de vehicular els nous principis actius d'origen biològic com pèptids i proteïnes.

La funcionalitat que es vol per a un nou excipient inclou la de millorar la solubilitat i l'absorció, la de potenciar la disgregació i ajudar a l'alliberament controlat per a formulacions orals o augmentar l'estabilitat de les formulacions biològiques o parenterals.

Els nous excipients també tenen una gran demanda per al desenvolupament dels nous sistemes d'administració de fàrmacs (és a dir, sistemes d'administració de fàrmacs obtinguts per nanotecnologia).

Una altra tendència dels últims anys en la innovació de nous excipients ha estat la de desenvolupar excipients coprocessats.

Això és, la combinació de dos o més excipients existents en un sol producte. S'espera que els excipients coprocessats obtinguin, en general, la seva aprovació de forma més ràpida que aquells que siguin una entitat química completament nova.

La principal preocupació dels reguladors és si la modificació o agrupació física provoca o dona lloc a un canvi químic significatiu o que pugui donar lloc a una nova entitat.

A més a més, aquest concepte es pot aplicar per desenvolupar excipients coprocessats personalitzats amb característiques i funcionalitats definides per a aplicacions específiques.

Sorprenentment, la directiva, Quality by Design (QbD), pot conduir a una relació de treball més estreta entre els fabricants de medicaments i els fabricants o proveïdors d'excipients, que poden formar una plataforma conjunta per desenvolupar nous excipients a mida.

La implementació del concepte QbD ha permès als fabricants de medicaments comprendre millor els seus productes, inclosos tots els components de la formulació i el procés de fabricació.

Al dissenyar una nova formulació, els fabricants de medicaments han de consultar amb experts en excipients per seleccionar els excipients o bé per dissenyar un nou excipient que els ajudi a aconseguir el rendiment i la qualitat desitjada del producte.

Un experimentat veterà de la indústria, va afirmar que “els excipients d'alta tecnologia, amb una major funcionalitat, s'hauran de desenvolupar en associació amb companyies farmacèutiques d'una manera similar a un ingredient farmacèutic actiu”.

Una altra forma possible de fomentar la innovació d'excipients farmacèutics és a través d'aliances estratègiques o aliances entre els fabricants d'excipients que posseeixen especialitats complementàries.

Un exemple és l'Aliança d'Alliberament Controlada Dow- Colorcon, un matrimoni entre l'experiència de Dow Pharma i Food Solutions a alliberament controlat mitjançant derivats cel·lulòsics i l'experiència

de Colorcon en el recobriment de formes farmacèutiques.

A l'any 2013, aquesta aliança va llançar el seu polímer METHOCEL™ DC2 de pròxima generació, que pot estalviar potencialment els costos de fabricació de comprimits orals fins a un 60 per cent, alhora que redueix les pèrdues i escurça el temps de desenvolupament.

Des del punt de vista comercial, l'aliança entre Dow i Colorcon estableix una estratègia de win-win perfecta perquè els fabricants d'excipients amplii la seva cartera i serveis, penetrin en nous mercats i enforteixin la seva capacitat competitiva a nivell mundial.

Tot i que els excipients farmacèutics constitueixen la major part d'un medicament, el seu valor de mercat només representa el 0.5% del mercat farmacèutic total.

A més, l'espai global d'excipients farmacèutics està bastant ple, amb 10 companyies líders que copen el 60 per cent del mercat i el restant 40% es divideix entre un gran nombre d'empreses més petites.

Atès que molts excipients farmacèutics provenen de fonts naturals (com per exemple, aliments, plantes, animals, minerals i productes petroquímics) i es poden utilitzar àmpliament en altres indústries (alimentació, cosmètica i cura personal), inevitablement es converteixen en un producte de tipus bàsic que competeix principalment en el preu.

Els mercats emergents, inclosos la Xina, Índia i Brasil, estan associats a menors costos de mà d'obra i de producció, processos fabricació externs rendibles, l'augment de fabricants de genèrics i normatives reguladores menys estrictes.

Per destacar entre aquesta competència, les companyies d'excipients farmacèutics en els mercats desenvolupats de l'anomenat primer món han d'invertir en productes diferenciats, el que els permetrà gaudir d'un marge de benefici molt més gran i mantenir un avantatge competitiu.

Altres estratègies aplicables poden ser la creació d'aliances amb companyies farmacèutiques o d'excipients i el subministrament que

facilitin als clients experiència tècnica, compliment normatiu. d'una important

L'augment de la importació d'excipients farmacèutics afegeix un nivell més de complexitat i incertesa a la cadena de subministrament.

Els fabricants farmacèutics tenen la responsabilitat de garantir la seguretat i la qualitat dels seus excipients.

Complir amb els estàndards de GMP i GDP de l'excipient, pot ajudar a minimitzar el risc a la cadena de subministrament.

Es requereix que els fabricants d'excipients i medicaments implementin el Quality by Design. En complir amb això, s'aconsegueix un millor control sobre el producte i el procés, el que dona lloc a una producció constant d'excipients i de medicaments de qualitat.

Que la seguretat dels excipients es una tema prioritari es la discussió actual a França, relacionada amb l'ús del diòxid de titani en els aliments. Les autoritats franceses tenen previst prohibir el seu ús en aliments a final d'aquest any. Per altre banda, la Xina ha publicat els seus requisits per a la Documentació de registre per excipients farmacèutics i nomenclatura d'excipients.

## **11. CONCLUSIONS**

Tots aquests canvis comporten més auditories i acords de qualitat per part dels fabricants de medicaments, encara que afortunadament existeixen guies de la IPEC respecte a acords de qualitat i de qualificacions de proveïdors d'excipients i un programa de Certificació GMP d'excipients, EXCiPAT, creat l'any 2012 com un projecte internacional per l'European Fine Chemicals Group (EFCG), la IPEC, la UK Pharmaceutical Quality Group (PQG) i la European Association of Chemical distributors que harmonitza les regles i les estratègies de certificació.

Factors com el creixent mercat farmacèutic, amb el ràpid envelliment de la població i la creixent incidència de malalties cròniques,



els avenços en excipients funcionals, el creixent del mercat de genèrics impulsat per l'expiració de patents i el sector biotecnològic en ràpid creixement, estan impulsant el creixement del mercat d'excipients farmacèutics. A més, l'aparició d'excipients multifuncionals i coprocessats, l'orientació canviant de la fabricació farmacèutica als mercats emergents i la creixent indústria de biosimilars presenten importants oportunitats per al creixement del mercat dels excipients.

L'augment de la importació d'excipients farmacèutics afegeix una capa de complexitat i incertesa a la cadena de subministrament. Els fabricants suporten la càrrega de garantir la seguretat i la qualitat dels seus excipients. Complir amb les GMP d'excipients i els seus estàndards poden ajudar a minimitzar el risc de la cadena de subministrament. Tant els fabricants d'excipients com els de principis actius estan obligats a implementar la Qualitat del Disseny això generarà un millor control sobre el producte i el procés, donant lloc a una producció constant d'excipients farmacèutics de qualitat i consegüentment medicaments.

## **12. BIBLIOGRAFIA**

1. Formularium Nationale. Quinta Edición. APB. 1977. Bruselas.
2. Apuntes de Farmacia Galènica 1964-65. Suñé Arbussá, JM. Ediciones Anel. Granada.
3. Apuntes de Farmacia Galénica 1. 1964-65. Suñé Arbussá, JM. Ediciones Anel. Granada.
4. La Formulación Magistral 2 Llopis JM., i Baixauli V., Ediciones Cid. València 1985.
5. Correctivos en formas farmacéuticas. Publicaciones de la Sociedad Española de Farmacotecnia. Barcelona, 1959.
6. Tecnologia Farmacéutica. Sociedad Farmacéutica Lusitana. Lisboa, 1963.
7. La Oficina de Farmacia. Repertorio Universal de Farmacia

- Práctica de Dorvault. JPontes y RCasas.Madrid 1872-1878.
8. Hanbuch der Pharmazie. Vol1.Ed Urban&Schwarzenberg. Berlin,1924.
  9. Manual Práctico de Farmacia.PEAlessandri.Ed.Gusatvo Gili. Barcelona 1926.
  10. La Medecine Nouvelle.O,Dubois.32 Edition. Librairie de la Porte Saint Denis.Paris.1897.
  11. Dous Cents Formules Favorites des Medecins Français et Étrangers.Formulaire de l'Union Médicale.N,Gallois. 4 Edtion. Librairie J-B Ballière et fils. Paris 1988.
  12. Historia Crítica de la Medecina.Tomo1.I,Rodríguez.2ª Edición. Libreria Internacional de Adrián Romo.Madrid 1906.
  13. Pharmaceutics Galenical Pharmacy.E,Sandell.Boktryckeri AB Thule.Stockhom, 1968.
  14. Nuevos medicamentos y Excipientes en Formulación Magistral. J. Llopis y V, Baixauli. COF. València 1978.
  15. Dictionaire de Spécialités Pharmaceutiques.L,Vidal.Office de Vulgarisation Pharmaceutique.Paris,1935.
  16. Nuevos Elementos de Farmacia Práctica.A.Andouard.4ª Edición.Administración de la Revista de Medicina y Cirugía .Imprenta nicólas Moya.Prácticas.Madrid,1892.
  17. Gay J .Formulario de los medicamentos agradables.Imprenta de Manuel Álvarez. Madrid (1856).
  18. Farmacografía de Tinturas, gotas y elixires.A. Novellas. Imp. Elzeviriana. Barcelona, 1932.
  19. Manuale degli additivi alimentari.G,Cerruti.ET/AS Compass. Milano, 1963.

20. Medicamenta Vol 1, 4ª Edición. Edit., Labor. Barcelona-Madrid.1951.
21. Folch Jou, G. Historia de la Farmacia. Ed: Gráficas Alonso,Madrid (1972).
22. Butlletí Groc. Div de Farmacología Clínica.Inst Catlá de Farmacologia. nº 3 (1985).
23. Esteva de Sagrera, J. Historia de la Farmacia. Ed. Masson (2004).
24. Weiner M., Kotkoskie L. Excipient Toxicity and Safety. Swarbrick J. Editor. Drug and the Pharmaceutical Sciences, vol 103 (1999).
25. Boatella J. Els medicaments agradables (s.XIX): noves relacions entre la farmàcia i la bromatologia. Rev. Soc. Catalana Hist. Farm, 3,9 (2008).
26. Esteva de Sagrera, J. Historia de la Farmacia. Ed: Ars Medica (2017).
27. Handbook of Excipients. 8th edition. Pharmaceutical Press. 2017.
28. Excipients monographs. Ph. Eur. 9th Edition.
29. Excipients monographs USP 41 – NF 36.
30. Guideline on Excipients in the dossier medicinal product [ema.europa.eu/docs/.../WC500003382](http://ema.europa.eu/docs/.../WC500003382).
31. Directiva 2001/83/CE. 2015.
32. Guideline on Excipients in the dossier veterinary product [emea / cvmp / 004/98-final](http://emea.europa.eu/.../004/98-final).

33. Certification of suitability monographs Eur. Ph. PA / PH / CEP (02) juny 1R.
34. DSHEA Act of 1994, FDA for GMP under 21 CFR part 111
35. EFSA publications relation to Food supplements and Food Additives.
36. WHO Technical Report Series No 885, Annex 5, 1999.
37. Joint IPEC-PQG GMP guide for pharmaceutical excipients, 2006.
38. Directriu UE lex avaluacio riscos 2015 / C95 / 02.
39. ICH Q9 Quality Risk Management.
40. ICH Q10 Quality Management System.
41. ICH Q3C Residual solvents.
42. ICH Q3D impureses metàl·liques.
43. Inactiv ingredient [accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm](https://accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm)
44. WHO, Good trade and distribution practices for pharmaceutical starting materials, 2003.
45. Irwin B. Silverstein, Ph.D., How Excipient GMP Certification Enhances Patient Safety.
46. Shaheen, V. The Global Harmonization of Excipient Monographs Solid Dosage Forms. Pharm .Technology (2003).
47. Katdare, A;Chaubal, M. Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems. M. Ed. Informa Healthcare New York-London (2006).

48. Pharmaceutical Quality Group, International Excipients Certification Project, 2009.
49. Karl Kolter, Novel Excipients, A Rare Species, Pharmaceutical Technology Europe, (2011).
50. Sean Milmo, European Union Introduces GMPs for Excipients, BioPharm International, 2013.
51. Medi MB, Chintala R I Bhambhani. Excipient selection in biologics and vaccines formulation development. European Pharm Review Vol 19 issue 1 (2014).
52. Narang AS and Boduu SH. Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery. Ed Springer ( 2015).
53. Osborne, D. Impact of Quality by Design on topical product excipient suppliers, Part II: reasonable Expectations. Pharm Tecology, pag 24-27 ( 2016).
54. Challener, C. Collaboration Key to Meeting Excipient GMP Requirements.. Pharm Tech.Europe, pag 20-23 (2017).
55. Tiene G. Challenges Facing Pharmaceutical Excipients. American Pharmaceutical Review (2015).
56. Global Pharmaceutical Excipient Sales Market Report May 2018. Global Information INC..., Kawasaki, Japan- Headquarters. Japan-Headquarters.



## **DISCURS DE CONTESTACIÓ**

a càrrec de l'Acadèmic Numerari

**Excel·lentíssim Sr. Dr. Josep Maria Suñé i Negre**





**Excel·lentíssim Senyor President**  
**Excel·lentíssimes Senyores i Senyors Acadèmics**  
**Digníssimes Autoritats**  
**Senyores i Senyors**

No cal dir que per a mi constitueix una gran alegria que la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya hagi tingut a bé de confiar-me fer la contestació del discurs d'entrada com acadèmic numerari d'aquesta Institució del Dr. Josep Ramon Ticó i Grau. De fet, és el segon cop que se'm fa aquest encàrrec vers un acadèmic numerari i no cal dir que l'ocasió és del tot escaient al tractar-se del company de treball diari i amic Josep Ramon, amb qui comparteixo els neguits inherents a la nostra condició comuna de ser professors de la Facultat de Farmàcia de Barcelona ja fa una bona colla d'anys.

El Dr. Josep Ramon Ticó i Grau es llicencià en Farmàcia l'any 1976, incorporant-se inicialment a la indústria farmacèutica per a desenvolupar la seva tasca professional. Inicialment desenvolupa tasques d'Assessor Tècnic de Laboratoris Lieberman els anys 1977-78 passant el mateix any 1978 a fer de Farmacèutic Adjunt en el Departament de Recerca Galènica de Laboratoris Almirall fins l'any 1982 en que, mogut per la inquietud que el caracteritza, deixà la indústria farmacèutica per assolir una important experiència com a farmacèutic d'hospital, essent el Farmacèutic Titular del Servei de Farmàcia de l'Hospital Centre Nacional de Paraplègics "Guttman" des de l'any 1982 a l'any 1986. Alhora desenvolupà una important tasca docent, primerament com a Professor de Química i Tecnologia a l'Institut de Formació Professional d'Esplugues de Llobregat del que va ser Director del Departament de Química i Tecnologia (1981-1983) i, posteriorment, incorporant-se a la Càtedra de Farmàcia Galènica de

la Facultat de Farmàcia de Barcelona, essent Professor No Numerari, del 1977 al 1987, Professor Associat del 1987 al 1990 i Professor Títular des de 1990 fins a l'actualitat.

Assoleix el Grau de Doctor en Farmàcia l'any 1987, presentant una recerca de clar rerefons tecnològic farmacèutic: l'estudi de processos de liofilització d'antibiòtics beta-lactàmics. Aquesta recerca, d'alt contingut tecnològic, és troba emmarcada en l'àmbit de la Farmàcia Galénica, disciplina fonamental dins els estudis per assolir el que avui dia s'anomena Grau (abans Llicenciatura) de Farmàcia. Fruit d'aquesta recerca és la publicació de més de 177 treballs en revistes nacionals i internacionals, un gran nombre d'ells en revistes d'impacte científic reconegut, com ara *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, *International Journal of Pharmaceutics*, *Pharmaceutical Development and Technology*, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, etc. Tanmateix, cal fer palesa la seva participació en capítols d'una dotzena de llibres de caire tecnològic farmacèutic, presentació de més de 100 comunicacions a Congressos Nacionals i Internacionals i direcció de 12 tesis doctorals llegendes i quatre actualment en curs. Ara bé, cal dir que tota aquesta recerca es troba íntimament lligada a la realitat professional de la indústria farmacèutica, en tant quant recerca aplicada, la qual cosa va fer que el Prof. Ticó esmercés els seus esforços en apropar el treball diari de recerca universitària al món professional farmacèutic. Fruit d'aquesta visió, treballa co-dirigint el Servei de Desenvolupament del Medicament de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona, operatiu des de l'any 1997, però que va ser conseqüència de la realitat esdevinguda des de l'any 1988 amb l'establiment de projectes de recerca amb la indústria farmacèutica.

Ara bé, el caràcter sempre inquiet del professor Ticó, ha fet que no tan sols es limités a desenvolupar la seva tasca docent i de recerca com a Professor de la Universitat. En efecte, ha estat capaç de compatibilitzar aquesta feina amb una intensa tasca de servei i gestió ocupant càrrecs d'importància dins la pròpia Universitat i dins d'associacions de caire professional. Així, va ser membre de la Junta de Facultat integrant varies comissions de treball, es membre del Claustre de la UB, des de l'any 1993 es Secretari de la Junta de Personal Docent i

Investigador de la UB, passant posteriorment l'any 2014 a ser-ne el President, càrrec que ocupa en l'actualitat, Membre de la Junta de Govern de la Universitat de Barcelona, President del "Club de Opinió Farmacèutica" i soci de varies Associacions Científiques i/o professionals: Associació Espanyola de Farmacèutics de la Indústria (AEFI) Secció Catalana, Societat Espanyola de Farmàcia Industrial i Galènica (de la que es soci fundador), de la "Asociación Hispano-Portuguesa de Liberación Controlada de Medicamentos", de l'"American Pharmaceutical Association" i de la "International Microencapsulation Society". Va ser triat Director del Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona, càrrec que mantingué al llarg de les dues legislatures màximes que una mateixa persona pot ocupar, si bé de forma continuada va ser elegit Director del nou Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica, i Físico-química.

Però no pas tot resta en l'àmbit purament professional. En Dr. Ticó també troba temps per a desenvolupar tot un seguit d'activitats que fan veure la diversitat d'interessos que convergeixen en la seva persona, entre les que cal esmentar la seva afició per l'ornitologia i els estudis naturalistes. Sortides de camp, recuperació d'espècies animals, recerca i descripció de noves espècies d'aus, seguiment de les poblacions del llop ibèric o de l'ós del Pirineus, formen part de la seva tasca naturalista en equip amb en seu germà Jordi i altres companys, alguns dels quals es troben desenvolupant la seva tasca al Servei de Medi Ambient de la Generalitat de Catalunya.

Es important assenyalar, que el Dr. Ticó no es pas un nouvingut a la Reial Acadèmica de Farmàcia de Catalunya. En efecte, ja fa una bona colla d'anys que en forma part, havent estat elegit com acadèmic corresponent el 4 de desembre de 1998, prenent possessió el dia 8 d'octubre de 2001 amb el discurs que portà per títol "Nuevas tendencias en Tecnología Farmacéutica: comprimidos osmóticos" i restant integrat dins la secció tercera "Farmàcia Industrial". És avui, dia 8 d'octubre de 2018, exactament 17 anys després, en que passa a ser Acadèmic Numerari, tot prenent la medalla nº 15 de la Reial Acadèmica de Farmàcia de Catalunya, la qual cosa té unes connotacions humanes entranxables pel galènics de l'escola de Barcelona. Aquesta medalla va ser ocupada per primer cop pel Prof. Dr. Alfonso del Pozo Ojeda (al

cel sia), mestre de varies generacions de farmacèutics galènics, entre les quals ens hi contem el Professor Ticó i jo mateix. Posteriorment, l'ocupà l'Acadèmic Numerari Emèrit Agustí Jausàs Martí, i avui en pren possessió en Dr. Josep Ramon Ticó Grau. El tenir aquesta medalla que inicialment ocupà el Professor Del Pozo Ojeda n'estic segur que ha d'omplir de joia i satisfacció al nou acadèmic numerari per tot el que representa.

Tot aquest tarannà és el que, sense dubte, ha inspirat el motiu dels seu discurs d'entrada com acadèmic numerari, que ha portat com a títol “L'excipient”, curt i ras. Una paraula que representa l'eina bàsica per a la formulació dels medicaments, que és el pal de paller de la Farmàcia Galènica en totes les seves vessants. L'excipient es aquella substància que acompanya al fàrmac per possibilitar la seva correcta administració i que, per tant, accedeix també al organisme, per la qual cosa cal assegurar la seva innocuïtat front el mateix. La seva importància és primordial, puix que fa possible la vehiculització del fàrmac i pot afavorir les seves característiques d'estabilitat i fins i tot de biodisponibilitat. Per tant, es constitueix com una eina fonamental per la recerca galènica, donant la possibilitat de dissenyar formulacions específiques que desenvolupin l'alliberació el fàrmac en el lloc de l'organisme més adient i de la forma més adequada. Tanmateix, l'excipient es fonamental en les línies de recerca més innovadores de la Farmàcia Galènica, com ara el transport i vehiculització de fàrmacs mitjançant aplicacions nanotecnològiques.

L'anomenada “Nueva Ley del Medicamento”, la llei 29/2006, de 26 de juliol, de “garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios” defineix excipient, en el seu article 8, punt d) com “aquella materia que, incluida en las formas galénicas, se añade al principio activo o a sus asociaciones para servirles de vehículo, posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades físico-químicas del medicamento y su biodisponibilidad”. Es, per tant, un component essencial en el disseny i elaboració del medicament, sense el qual no podria existir, en molts casos, aquest medicament.

En aquest punt, no puc deixar passar l'ocasió per tornar a insistir en la correcta utilització de la terminologia tècnica i científica que sovint es

malmet. Tal i com expressa la pròpia “Nueva Ley del Medicamento” del 2006 quan defineix “Forma galénica o forma farmacéutica” com “la disposición a que se adaptan los principios activos y excipientes para constituir un medicamento...”, el mot medicament és el que cal utilitzar quan es fa referència al producte acabat (“drug product” en terminologia anglesa), és a dir, al preparat farmacèutic que conté un o més principis actius, que conté excipients i que disposa d’una forma farmacèutica, havent-ne estat elaborat mitjançant una tecnologia farmacèutica sota criteris d’alta qualitat recollits en les Normes de Correcta Fabricació (NCF). Mai es pot confondre amb el terme fàrmac, que és sinònim de principi actiu o substància activa medicamentosa (“drug substance” en terminologia anglesa).

El discurs del Prof. Ticó fa palesa la importància de l’excipient, element necessari per al disseny i elaboració d’un medicament que ha de ser segur, eficaç, estable i de qualitat. Importància ja posada de manifest en temps remots, descrit ja per les antigues cultures sumèria, egípcia, índia i xinesa i que va tenir continuïtat en les posteriors cultures grega i romana, fins arribar a Galeno de Pérgamo, grec que va exercir la medicina i la farmàcia a Roma al segle II després de Crist. D’ell el Prof. Gómez Caamaño diu en la seva obra “Páginas de Historia de la Farmacia” que “representa un caso sorprendente en la historia de la humanidad. Con un bagaje científico no muy superior al término medio de los médicos de la antigüedad e incluso inferior a algunos, consiguió una poderosa influencia en las ciencias médicas durante mil quinientos años, llegando su extraordinario poder de sugestión a conseguir que muchos siglos después de muerto, ya en pleno renacimiento, se prefiriera suponer que la Naturaleza obraba equivocadamente antes que intentar una corrección de los textos galénicos”. Els medicaments que utilitzava eren de vegades senzills i de vegades molt complexos, millorant la farmàcia que ja existia, no tan sols perfeccionant les fórmules, sinó també la forma d’operar en l’oficina de farmàcia. En totes les seves fórmules compostes, juntament amb allò que contenia o era el fàrmac, afegia el coadjuvant, el correctiu i l’excipient. Un exemple d’això és el purgant que elaborava sota el nom de hiera, que portava mel en quantitat suficient com a excipient.

Si bé en aquells temps antics la funció de l’excipient era la de fer pos-

sible l'elaboració del medicament, essent un suport de la formulació per a la seva preparació i per millorar l'acceptació de la medicina per part del pacient, avui dia l'excipient gaudeix d'una funcionalitat més extensa, derivada de l'avanç de la tècnica i la ciència. En efecte, els coneixements científics han fet que l'excipient esdevingui una eina per assolir una major eficàcia terapèutica, per minvar efectes secundaris tot augmentant la seguretat del medicament, per millorar l'estabilitat i, finalment, per poder vehiculitzar el fàrmac al lloc on realment pot ser absorbit i, fins i tot, al lloc concret on ha de desenvolupar la seva acció terapèutica. El desenvolupament de nous sistemes de transport i vehiculització de fàrmacs, fonamentats en nous excipients com ara els anomenats polímers intel·ligents, estan fent possible que s'acosti el moment predit pel Dr. Paul Ehrlich, premi Nobel de Medicina l'any 1908: el medicament esdevindrà quelcom que actuarà tan sols sobre les cèl·lules i teixits mallats, sense afectar els sans, com si fos una bala que va directe al seu objectiu. L'impacte dels excipients en l'alliberació del principi actiu i en la seva biodisponibilitat ha estat quelcom que ha anat desgranant el Prof. Ticó en el seu discurs, de forma sistemàtica i tenint en consideració tot allò que envolta el difícil món de la recerca i desenvolupament del medicament, és a dir, de la Farmàcia Galènica.

No es pot passar per alt els aspectes de seguretat i toxicitat dels excipients, donat que també son administrats als pacients juntament amb el principi actiu. Això fa que l'estudi de les característiques de l'excipient, de la seva puresa química, dels seus potencials efectes sobre l'organisme hagi esdevingut fonamental per establir-ne el seu ús. Les diferents farmacopees estableixen actualment les característiques de qualitat que han de tenir els excipients emprats en el disseny i elaboració de tot medicament, que han de ser també controlats i analitzats com a primera matèria de partida dels medicaments. Tanta importància es dona a aquest fet, que ja s'està parlant de que, a semblança dels principis actius, també els excipients disposin d'una documentació que recolzi la seva qualitat, innocuïtat i validesa pel seu ús.

Finalment, el Prof. Ticó fa un repàs dels aspectes legislatius que envolten a l'excipient, fonamentalment pel que fa als aspectes regulatoris d'autorització de medicaments per part de les autoritats sanitàries. En la documentació de registre de medicaments, ja sigui d'ús humà

(CTD: Common Technical Document) o d'ús veterinari (NTA: Notice To Applicants), cal explicitar la composició qualitativa i quantitativa completa i exacta del medicament, no tan sols dels principis actius que porta, sinó dels excipients, coadjuvants i additius que contingui la formulació farmacèutica. Tanmateix, s'exigeix explicació de les característiques de qualitat dels excipients, indicació dels controls de qualitat que es fan per conformar el seu certificat d'anàlisi, origen, proveïdor i justificació raonada que doni suport al seu ús i a la seva presència en el medicament formulat, és a dir, a la funció concreta que realitza en el medicament. D'aquesta manera, l'excipient esdevé una part essencial del correcte funcionament del medicament, de la seva seguretat, de la seva estabilitat i, en definitiva, de la seva qualitat. I es l'investigador galènic al que pertoca fer possible que això sigui així.

Un cop exposats els mèrits del nou acadèmic numerari i feta una ràpida exposició del que ha estat el seu discurs d'ingrés, no em resta més que felicitar al Dr. Josep Ramon Ticó i Grau, així com també a la seva família i amics, i encoratjar-lo a donar i aportar part del seu entusiasme, energia, temps i dedicació a la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, tot ajudant a que aquesta institució pugui assolir els fins que els seus Estatuts estableixen: promoure l'estudi i la investigació de les Ciències Farmacèutiques i afins, tot actuant com a òrgan consultiu de l'Administració en els temes de la seva competència. Dit això, prego a l'excel·lentíssim Sr. President que li lliuri la medalla i el diploma que l'acrediten com a acadèmic numerari.

Moltes gràcies.

