L'EXCIPIENT-UNA EINA FARMACÈUTICA

Discurs llegit a l'acte de la seva recepció
per l'Acadèmic electe
Molt Il.ltre. Dr. Miquel Ylla-Català i Genís
celebrat el dia 7 de novembre 1991
a la Reial Acadèmia de
Farmàcia de Barcelona

INDEX

Introducció 2
Una mica d'història 4
Un món divers 7
L'excipient i les farmacopees modernes 12
- Uns criteris de qualitat físico-química 15
- Cap a uns conceptes nous de puresa 17
- Uns criteris de puresa biològica 23

Cap a uns paràmetres diferents 28
- D'una funció pràctica a un paper fonamental 32

Un nou rostre 34
- Les partícules cristal.lines 36
- El polimorfisme 40

L'excipient i la biodisponibilitat 42
Sistemes d'alliberament controlat les matrius i els polímers 45
Entre la tradició i la modernitat 50
L'excipient del futur 56
Resumen 60
Summary 61
Bibliografia 62
Discurs de Contestació 75

Excel.lentíssim Senyor President
Excel.lentíssims i Il.lustríssims Senyors
Molt Il.lustres Senyores i Senyors Acadèmics
Senyores i Senyors

Fa dos anys, era el dia 30 de Novembre de 1989, diada de Sant Andreu, vaig ocupar aquest mateix lloc per llegir el meu discurs d'ingrés a aquesta Acadèmia com a membre corresponent. En aquell moment vaig expressar la meva gratitud als molt il.lustres acadèmics per l'honor que em feien d'aceptar-me en aquesta docta corporació. Avui que se'm crida per a un lloc de més compromís i responsabilitat, no puc menys que reafirmar-me en el meu agraïment i recordar d'una manera especial tot l'entorn professional, cultural i humà que ha acompanyat les meves activitats. No dubto que és aquest entorn el que ha desviat l'atenció dels il.lustres acadèmics cap a la meva persona. Sé que per a respondre a aquest oferiment que avui se'm fa, compto amb les mateixes ajudes i cirscumstàncies de mestratge, amistat i col.laboració que fins avui han estat el meu suport.

Se'm ha elegit per a la Secció Segona i sense dubte ha pesat en aquesta designació el meu treball en el camp de la microbiologia. Per aquest motiu, a l'hora de recordar noms concrets m'agrada fer-ho en la persona del Dr. Eliseo Gaston de Iriarte, membre fundador d'aquesta Acadèmia, enyorat mestre, que ens inicià a molts de nosaltres en la ciència microbiològica. Amb ell aprenguerem a estimar les coses petites i la vida que portaven. Aquesta cirscumstància m'ha ajudat a definir el tema del meu discurs, car he volgut fer una modesta aportació amb un tema que veig típicament farmacèutic i on la visió biològica també hi juga el seu paper. Els acadèmics m'han atorgat una medalla inèdita que mai s'havia concedit a ningú. Estrenar un camí és un altre repte, i espero, amb l'ajuda de tots, fer-me'n mereixeidor.

INTRODUCCIÓ

La paraula excipient, d'arrel llatina, que per la seva etimològia expressa acció de recollir, rebre favorablement, guanyarse les voluntats, es a dir significa alhora acollir i donar, és un mot d'ús preferencial en els àmbits mèdico-farmacèutics, acceptat en gairebé totes les llengues modernes i de comprensió fàcil en el món professional. A vegades, la terminologia emprada en la documentació oficial té preferència per altres termes com: substància auxiliar, component, material de partida, ingredient farmacèutic o simplement ingredient no actiu, que no sempre s'ajusten exactament al significat del mot. Descabdellant aquest fil, veurem que la paraula excipient no apareix entre les definicions que encapçalen les normes de correcta fabricació a nivell del nostre país, ni a nivell de normes supranacionals com son les de l'Organització Mundial de la Salut, la "Pharmaceutical Inspection Convention", la "Food and Drug administration" o la Comunitat Europea. Amb tot, el mot, a més de conservar tota la seva validesa i riquesa de concepte, té també un regust històric atès que forma part de l'antiga denominació de les fórmules magistrals que deixaven sovint la seva elecció a l'art i al bon saber farmacèutic.

Com ja hem apuntat en donar la sinonímia, a vegades i sense justícia, el mot excipient ha estat una paraula menystinguda. Ha estat definida amb un sentit negatiu quan es diu que és "tota substància que hi ha en un medicament que no és el producte actiu". Tampoc és del tot satisfactòria la definició que trobem en el Diccionari Enciclopèdic de Medicina editat per Enciclopèdia Catalana, que el defineix com una "substància químicament i farmacològicament inactiva que serveix de suport o de vehicle als fàrmacs que constitueixen un medicament. Té per objectiu assegurar-ne l'estabilitat i facilitar-ne l'administració". A l'hora d'escollir, ens decantaríem cap al concepte que ens dóna la llei del Medicament 24/1990 del 20 de desembre quan ens diu que "és aquella matèria que, inclosa en les formes galèniques,

s'afegeix a les substàncies medicinals o a les seves associacions per a servir-les de vehicle, fer possible la seva preparació i estabilitat, modificar les seves propietats organolèptiques o determinar les propietats físico-químiques del medicament i la seva biodisponibilitat".

Aprofundir i fins i tot ampliar aquests conceptes és l'objetiu de la meva exposició. L'excipient és al centre de l'operació farmacèutica que converteix la droga, la substància activa, en medicament. Estudiar i detallar el paper que l'excipient ha jugat en l'evolució del medicament, és seguir la història de l'art de curar i endinsar-nos en la ciència farmacèutica. Voldria que aquesta revisió, personal i actualitzada segons les meves possibilitats, fos un reconeixement a totes aquelles persones que, des de la càtedra universitària, els llibres, les revistes especialitzades, els laboratoris de desenvolupament i les plantes industrials, s'han esforçat per trobar i per donar-nos a conèixer tots els secrets de la ciència farmacèutica.

UNA MICA D'HISTÒRIA

La complexitat que ha presentat al llarg de la història l'obtenció de medicaments, on al costat d'elements d'origen religiós, filosòfic o màgic, trobem sovint pràctiques de contingut i de clara intuïció científica, fa que tot allò que podem considerar com a excipient, encara que sols sigui en el sentit de vehicular el producte suposadament actiu, es ressenteixi, d'alguna manera, de totes aquestes influències pseudocientífiques que ens podrien fer desviar del noble contingut que sempre acompanya el fàrmac. Si ens cenyim tan sols a la medicina que va florir als països de les ribes del mar mediterrani, com són els egipcis, els grecs, els romans i els àrabs (per citar només les cultures importants que han deixat un pòsit a la civilització actual) trobarem sempre com a excipients, els materials naturals més nobles, que encara avui perduren amb aquesta funció, amb variants i orígens diversos, com són: l'aigua, el vi, els olis, la mel, les ceres, els greixos.

La Concòrdia de Barcelona (1511), per citar un document nostre, recull formules d'especialistes de prestigi, com ara Joan de Benmesué, Arnau de Vilanova, Nicolau i Avicena, que fan servir els materials esmentats. En el seu preàmbul, la Concòrdia justifica l'intent d'harmonització que era la publicació de l'obra, quan destaca la diversitat de característiques organolèptiques, d'estabilitat, de sistemes d'obtenció i, fins i tot, potser de fórmules, que sota un mateix nom i un mateix suposat mestre, s'oferien al malalt en forma de medicament. Aquest fet, en què l'elecció de l'excipient hi jugava una part important, creava confusió i fins pèrdua d'imatge professional. L'entesa que representà la Concòrdia fou un benefici, primer per als malalts, als quals el medicament, amb confiança renovada (en termes de l'època) els retornava la salut de l'ànima i del cos i, després, per als apotecaris de la ciutat, als quals donà ocasió per a unificar criteris, millorar els seus mètodes i llegar a les generacions futures tot el seu art farmacèutic.

En el segle XVIII i començaments del XIX, que fou el temps de les classificacions, varen aparèixer divisions dels medicaments en classes, ordres, gèneres, subgèneres, segons el usos terapèutics, les formes farmacèutiques i els sistemes d'obtenció. En bona part d'aquestes classificacions, hi jugaven un paper important els excipients, que donen lloc a una veritable nomenclatura farmacèutica. Són clàssiques les classificacions de Chereau i Bèral recollides pel farmacèutic barceloní Raimon Fors i Cornet, deixeble del prestigiós Dr. Francesc Carbonell i Bravo. Pel seu abast, i a tall d'exemple, val la pena que ens aturem en aquesta classificació en tres sèries (18):

1era. "Operatos" que tenen excipient.

2ona. "Operatos" que no en tenen, o el tenen variable.

3era. "Operatos" químics que no serveixen d'excipient i que no es poden incloure en les altres sèries per raó de la seva varietat i composició. Era, doncs, una mena de calaix de sastre on l'autor inclou totes les medecines que no poden entrar en les classes precedents.

Cada sèrie es divideix en classes i, aquestes, en gèneres. La primera sèrie, la que més ens interessa té catorze classes: Els **hidròlics,** amb excipient aquós; els **alcohòlics,** excipient l'alcohol; els **eteròlics,** excipient l'eter; **acetòlics,** excipient el vinagre; **enòlics,** excipient el vi; **britòlics,** excipient la cervesa; **oleòlics,** excipient els olis grassos, **liparòlics,** excipient el greix; **retinòlics,** excipient les resines; estearòlics, excipient les ceres, els estearats; **sacaròlics,** excipient el sucre; **meliòlics,** excipient la mel; **amidòlics,** excipient el midó.

Aquestes catorze classes donen lloc a cinquanta tres gèneres, definits per la tècnica d'elaboració, la composició o la forma del producte.

També seria un resenya històrica de l'afer que ens ocupa si féssim una síntesi de l'art de receptar (100) que apareix en totes les publicacions i formularis. Aquest art es defineix com l'aplicació dels coneixements que aporten la física, la química, la història natural i la terapèutica al millor ús i efectivitat dels medicaments. La complexitat de les fórmules, oficinals o magistrals, fins i tot quan es tractava de formules simples, va donar lloc a tota una aplicació de coneixements, on l'ordre en el qual es posen els components és indicatiu del métode d'elaboració, on juga un paper important l'art farmacèutic i on es veu com els criteris de compatibilitat entre els elements de la fórmula, i les conseqüències del mètode d' obtenció en l'estabilitat del producte final, van evolucionant segons els coneixements científics de les diverses èpoques. En l'art de fórmular, es reserva la paraula excipient per a la funció de vehicle; com el cos que serveix de conductor a l'agent principal o a la base terapèutica, l'excipient és el que determina la forma farmacèutica i és perfectament diferenciat dels correctius i fins dels intermedis que serien allò que avui en diem elements farmacotècnics, i els coadjuvants que poden potenciar la substància medicinal. La industrialització del medicament ha capgirat aquests esquemes que no queden pas arraconats del tot en el calaix del passat. Avui formen part de tot l'art i la ciència farmacèutics i han constituït el pòsit de saber que ens ha portat a la realitat del medicament actual.

UN MÓN DIVERS

Des de la nit dels temps, des de que els metges i els malalts han decidit fer confiança a les nostres medecines, un principi o una composició activa sempre s'han servit d'aquestes substàncies, que en diem auxiliars, que, elegides convenientment, fan possible l'administració del medicament i són elements bàsics de la seva eficàcia.

Avui, però, el mot excipient s'aplica indistintament a totes les substàncies que acompanyen el principi actiu i, àdhuc, a totes aquelles altres substàncies que s'usen en el procés de fabricació d'un medicament, encara que es modifiquin o desapareguin al llarg del procés.

Amb tot, la suposició que el seu paper és passiu està ben implantada. Potser pel context històric, tècnic i sobretot intuïtiu que envolta l'excipient, fins i tot, com hem vist, en els diccionaris relacionats amb la professió. Cal, doncs, oposar a aquesta visió passiva, la importància i la transcedència del seu paper actiu. (71). Podem dir que l'excipient participa amb plenitud de les esperances i objetius que els investigadors han posat en la matèria activa. L'excipient, sense ésser l'element noble del medicament, referma, en gran manera, la seva qualitat. Sovint, d'un punt de vista quantitatiu, és la part més important del medicament acabat.

Més si per una banda, a una substància amb activitat farmacològica podem demanar-li unes característiques concretes, d'origen i de toxicitat, un nivell alt de puresa i un procés d'obtenció acurat, quan ens encarem amb l'excipient, ens trobem en un món molt divers. Ens trobem davant de productes que estan a la frontera de sectors industrials amb conceptes diferents. Per això, és bo que considerem alguns dels condicionants d'aquesta diversitat (36) (57) (78):

- **El seu origen,** que pot ésser dels regnes mineral, vegetal o animal, amb o sense tractament de purificació, o obtingut per processos de síntesi química amb modificacions més o menys àmplies.

- **El seu us no exclusiu,** ni en quantitat ni en qualitat, per la indústria farmacèutica. A vegades, aquesta indústria és un consumidor minoritari i, com a paradoxa, el més exigent.

- **La seva producció,** en plantes industrials amb un estàndar d'exigència de qualitat i d'higiene inferiors als farmacèutics, que demanen les Normes de Correcta Fabricació de Medicaments.

- **El nombre,** cada dia més gran, de productes que poden tenir una aplicació en el món de les formes galèniques, sempre en evolució constant. Al diccionari d'excipients de les especialitats farmacèutiques espanyoles, editat pel CINIME, de la Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris, hi trobem una llista alfabètica amb 1546 excipients (17).

- **Les funcions,** que es demanen a l'excipient a la forma farmacèutica. L'edició 1990 de la Farmacopea Americana, és a dir la USP XXII i el NF XVII, inclou trenta-set funcions diferents, per a les quals es serveix de quatre-centes cinc substàncies.

- **Les exigències,** que pot demanar cada funció, segons el tipus de forma farmacèutica. Per exemple els paràmetres que cal considerar per a un estearat magnèsic poden ésser diferents si s'usa com a lubricant en la producció de comprimits que si s'empra com a suavitzador en cremes i pomades (33).

- **Els preus.** Al costat de productes d'un cost baix, com per exemple el talc, per sota les cinquanta pessetes el quilogram, podem trobar lípids sintètics, necessaris per a la fabricació de liposomes, el preu dels quals pot acostar-se als deu milions de pessetes el quilogram.

- **Les interaccions** possibles entre els mateixos excipients, o entre aquests i les substàncies actives que poden comprometre l'estabilitat o l'eficàcia del producte final.

- **Els canals de distribució,** no sempre de fabricant a usuari, sinó amb molts intermediaris, que poden allunyar dades importants per a avaluar el producte com: l'origen, la uniformitat i l'homogeneïtat de la mercaderia.

Aquesta diversitat ens porta a aprofundir alguns d'aquests aspectes que condicionen la valoració de l'excipient i el seu ús.

El fabricant, com hem dit, es mou en uns paràmetres molt diferents que els que són habituals a la indústria farmacèutica. La seva producció poques vegades és exclusiva per a aquest tipus d'indústria i, ni tan sols, va encaminada sempre a indústries afins, com ara la indústria cosmètica o l'alimentària. Les matèries primeres que utilitza augmenten sovint aquesta diversitat, no sols pels seus nivells de qualitat intrínseca, sinó perquè poden venir d'orígens on són impensables unes Normes de Correcta Fabricació Farmacèutica.

Un índex d'aquesta afirmació pot ésser considerar una primera matèria d'origen mineral, amb la seva diversitat de característiques, de procedència vegetal, on entrarien conceptes d'espècie, cultiu, extracció, i purificació; o, per últim, d'origen animal, on podem repetir els mateixos conceptes, que podrem fins i tot ampliar quan hi hagi incidències de biotecnologia.

Les instal.lacions de producció són un altre fet diferencial. Els processos d'obtenció en la síntesi química poden donar-se en unes condicions radicalment diferents, amb la intervenció d'una agressivitat dels mateixos components o de les condicions físiques que calen per a l'èxit del procés. Aquest també serà diferent si l'obtenció no és per síntesi química,

sino per extracció, purificació o fermentació. I tots aquests condicionants poden donar-se en un mateix producte.

Capítol apart, cal fer unes consideracions sobre el concepte de lot, que en la indústria dels productes auxiliars pot ésser molt canviant, no sols per la implicació del procés sinó també per la qualitat, tant en els aspectes de puresa com en les característiques físiques del producte. El consumidor desconeix molts d'aquests paràmetres que ens donen dades sobre l'homogeneïtat d'una partida i, per tant, els criteris que poden decidir el seu mostreig i la seva avaluació.

La transparència d'informació sobre tots aquets termes, a més de complexa, no sempre és possible. El procediment de "Drug Master File", posat a la pràctica als Estats Units, pot ajudar molt en el futur, tant per implicacions oficials en el cas de registre d'excipients nous, com per al consumidor, que pot completar la informació del producte i ampliar el dossier científic. Aquest dossier que faciliten els fabricants, sovint és una demostració amb característiques d'ús pero amb poca informació sobre el procés de fabricació i altres detalls que permetin un estudi analític aprofundit.

Un altre aspecte sobre el qual caldria reflexionar és la incidència dels intermediaris i revenedors, camí molt utilitzat en el món dels excipients. No fa falta detallar els problemes que representa l'existència d'aquest pas, que allunya, o fins i tot elimina, les dades imprescindibles que hem apuntat en el cas del fabricant i n'hi afegeix de noves, com són la possible manipulació, les conseqüències que pot tenir sobre l'estabilitat i la incertesa dels canals de distribució, del fabricant al revenedor i d'aquest a l'usuari. Els revenedors es mouen més per criteris d'efectivitat comercial que no pas per preocupacions tècniques. Per això fa falta que pensem en unes Pràctiques de Bona Distribució, que demanin al revenedor un coneixement extens del producte, de les seves característiques tècniques, legals, analítiques i tòxiques i un bon coneixement del fabricant, gairebé més ampli que el que

demanaríem a l'usuari. El "Product manager" o "Cap de producte" d'un revenedor, el trobem a primera línia per a buscar noves aplicacions. Queda un darrer servei que ha de fer el distribuidor, és la qualitat del lliurament: qualitat en el temps, no es poden oblidar els nous estils de gestió empresarial, i en les condicions, com són l'envàs i l'etiquetatge.

El distribuïdor té una situació intermèdia clau que pot millorar el producte, amb una circulació acurada i aconseguint del seu fabricant la imatge de qualitat i el servei que li demana l'usuari (88) (72).

L'EXCIPIENT I LES FARMACOPEES MODERNES

El primer aval que trobem d'un excipient, és que figuri a alguna farmacopea. La presència d'un producte a les farmacopees no vol pas dir un caràcter preferencial que margini les substàncies que no hi són. L'autorització reposa sobre dades toxicològiques i de metodologia analítica i respon a criteris de tradició, coneixement del producte, informació i costum d'ús en un país concret. Les farmacopees ens donen criteris generals de garantia de qualitat farmacèutica i el seu abast supera la interpretació estricta del text, ja que l'objetiu de qualitat es concreta en la monografia i en els mètodes generals que donen suport a les proves que demana la monografia i, al mateix temps, poden ésser extrapolades a d'altres substàncies que no són oficinals. (74) Es tracta de les normes que cal establir per tal de garantir la qualitat d'un producte com a matèria primera, la seguretat del seu ús i el manteniment de la salut pública.

Malgrat aquests conceptes, en els preàmbuls de les farmacopees resta ben especificat que el compliment amb el contingut d'una monografia no serà pas una garantia absoluta de la seva qualitat, sigui quin sigui el procés d'obtenció del producte; fins i tot s'hi fa constar que el concepte de puresa és dinàmic i que pot canviar segons el desenvolupament de la química analítica. Després veurem l'abast d'aquesta afirmació (56) (75).

Si a vol d'ocell fem una revisió actual del nombre de excipients que són oficinals en una farmacopea, veurem que se situen entre un 15% i un 25% del nombre total de monografies. Aixi:

A la Farmacopea Europea, amb un total de 657 monografies, hi ha 121 excipients.

La Farmacopea Americana, USP XXII-NF XVII, té 306 excipients distribuïts en 37 tipus d'aplicació, on maneja 405 productes; això significa un ús variable d'un mateix producte per a diferents funcions.

La Farmacopea Britànica, en la seva edició de 1988, inclou 977 monografies on hi ha 230 excipients.

La Farmacopea Francesa té 783 monografies amb 211 excipients. L'Alemanya, 749, amb 163 excipients. La Italiana, en té 774, amb 135 excipients.

És il.lustratiu, també, comentar l'evolució del nombre d'excipients i les funcions que se'ls especifiquen a la Farmacopea dels Estats Units i Formulari Nacional, fins i tot abans de la seva edició conjunta l'any 1975.

Les dades es recullen en el quadre adjunt, on podem veure-hi com el nombre d'excipients, tenint en compte el possible ús, va en augment. El fet és més significatiu si hom comprova que a cada edició hi ha modificacions en les funcions i en el nombre de monografies. Per exemple, en la darrera edició, s'han vist reduïts sensiblement els aromes i els perfums. Si mirem sols l'evolució de les funcions com a ajuda farmacèutica, veurem com a cada edició tenen un tractament més racional i com els conceptes han anat canviant, tot polint els termes d'acord amb l'avenç de la tecnologia farmacèutia del moment.

ELS EXCIPIENTS A LA FARMACOPEA USA I EL NF

Edicio	Nombre de Funcions	Nombre de Productes Acumulats per funcions
1965 USP XVIII	"Ph aids"	103
NF XIII	no s'especifiquen	--
1970 USP XVIII	18	72
NF XIII	25	96
1975 USP XVIII	44	159
NF XIII	35	144
1980 USP XVIII-NF XIII	47	306
1985 USP XVIII-NF XIII	34	403
1990 USP XVIII-NF XIII	37	405

Malgrat aquestes indicacions d'ús, les farmacopees no s'endinsen en donar-nos límits en els paràmetres que pressuposen una aplicació concreta. Tan sols ho fan en els casos en què el paràmetre en qüestió compromet la qualitat de l'excipient, tot desvirtuant-ne la seva identitat. Per exemple, la determinació d'un punt de fusió o una viscositat. També cal dir que avui nombrosos excipients són productes veïns que es diferencien sols per criteris tecnològics d'aspecte, de consistència o granulometria i que poden ésser mescles de composició qualitativa idèntica amb proporcions quantitatives diferents.

Uns criteris de qualitat físico-química

Els controls que preveuen les farmacopees s'orienten en tres direccions diferents que alhora defineixen el producte i la seva puresa: La identificació, els assaigs de puresa i el contingut. Aquests tres àmbits que es complementen, els trobem tant en les substàncies actives com en els excipients, i ens aseguren que la qualitat de la matèria primera és farmacèutica (2) (4) (81).

Els mètodes d'identificació ens permeten assegurar que el producte correspon a la fórmula indicada. Els sistemes emprats són variats i es dóna opció segons l'equipament del laboratori. Si abans hom es servia del punt de fusió, o d'una reacció de color o de precipitació, avui l'espectrofotòmetre a l'infraroig s'ha generalitzat. Els espectres ens donen l'empremta digital del producte i, en alguns casos, dades sobre el seu estat físic. Cal també citar la determinació de l'espectre ultraviolat. La verificació de les longituds d'ona on l'absobància és màxima o mínima o el coeficient d'absorbància, E(1% 1 cm^3) en un o més punts de l'espectre, són avui proves corrents en un laboratori analític.

Els assaigs de puresa són clàssics en la recerca de contaminants minerals, amb mètodes globals com les cendres sulfúriques o els metalls pesants. Els límits fixats són cada dia més estrictes. Anem a proves que són índex de la bondat del producte i les dades obtingudes poden conduir-nos a d'altres anomalies desconegudes per nosaltres, com ara possibles catalitzadors del procés d'obtenció o deficiències de l'equip utilitzat. Les impureses orgàniques poden anar per altres camins i descobrir-nos qualitats dolentes dels materials de partida, productes de degradació o restes dels disolvents, punt al qual després tornarem.

Per últim, la determinació del contingut tanca el cicle de dades que ens donen informació i, també aquí, trobem diverses tècniques a escollir. Sempre ha estat una preocupació de les Farmacopees i de les normatives oficials que les proves prescrites puguin fer-se a qualsevol laboratori mitjanament dotat. Pensem que, d'entrada, les exigències de farmacopea van dirigides, a més de la Indústria Farmacèutica, a d'altres estaments professionals.

La Farmacopea americana, a l'hora de considerar els diversos tipus d'impuresa que cal buscar en un producte, s'acull a diverses definicions com són: **Substàncies estranyes** que s'introdueixen com a contaminants o com a adulteració. **Impureses tòxiques,** components minoritaris que tenen una activitat biològica no desitjada i demanen una identificació individual i una quantificació amb proves específiques. **Components concomitants,** que no es consideren impureses en el sentit que la Farmacopea americana dóna al mot. **Impureses assenyalades,** que demanen una identificació individual i una quantificació amb tests específics. **Impureses ordinàries,** es determinen per mètodes generals com ara cromatografia en capa fina. **Substàncies afins,** relacionades estructuralment amb la substància en qüestió i **Contaminants del procés** que s'han produït o introduït a llarg de l'obtenció del producte. La definició d'aquests termes pot clarificar conceptes en monografies, però els límits establerts sempre aniran d'acord amb la perillositat de la impuresa i caldrà fixar-los per a cada nou producte tenint en compte un elevat nombre de factors. L'afirmació és vàlida tant per a un nova substància activa com per a un excipient. (102)

Cap a uns conceptes nous de puresa.

L'àmplia gamma d'impureses que abans apuntàvem deixa entreveure la complexitat del tema. Tema que s'anirà definint millor a mesura que avancen les tècniques analítiques i amb l'aplicació de tests biològics. Més, si abans havíem destacat que els mètodes de les farmacopees intentaven posar-se a un abast general, aplicable a qualsevol laboratori amb equipament mitjà, les noves impureses, tal com s'orienten en l'actualitat i en el futur, ens contradiuen sovint aquesta afirmació.

En la línia esmentada hi podem situar tots el problemes toxicològics que poden portar-nos els excipients (19) (69) (98). Moltes vegades, aquestes subtàncies no tenen una entitat química definida, sinó que són mescles més o menys complexes d'origen sintètic o natural, i els productes naturals són utilitzats directament o després d'alguna transformació química. Per ells mateixos, per interaccions entre ells, o entre ells i la substància activa, els excipients poden produir-nos reaccions indesitjables de tipus immunoal.lèrgic. Són coneguts els casos de la vaselina filant que pot produir al.lèrgia per la presència d'hidrocarburs aromàtics, del propilenglicol, responsable de reaccions al.lèrgiques cutànies i efectes sistèmics d'alteracions respiratòries o nervioses, i del metabisulfit sòdic que afecta particularment els asmàtics. Aquests exemples i d'altres que podríem citar, com ara els conservants, els edulcorants i els colorants, justifiquen amplament la directiva 75/318 de la CE, quan demana que tot excipient utilitzat per primera vegada a la indústria farmacèutica sigui cosiderat, a efectes d'assaigs toxicològics, com un principi actiu.

Però no es tracta sols dels efectes, les impureses que avui cal investigar tenen noms concrets. Ens hi condueixen els següents punts de reflexió:

- L'ús generalitzat de polímers ha portat a la determinació concreta dels monòmers corresponents, de les seves possibles alteracions i dels productes utilitzats com a inductors de polimerització.

- Els catalitzadors en la reacció d'obtenció d'un producte són motiu de recerca com a impuresa. Aquest extrem incrementa l'interés per a conèixer el sistema d'obtenció i marca l'oportunitat de les DMF (Drug Master File).

- L'òxid d'etilè i els seus derivats, com l'etilenclorhidrina, l'etilenglicol i l'1-4, dioxà, com a residus de processos d'esterilització o de millora de la qualitat microbiològica d'un producte.

- Els solvents residuals amb possibles efectes organolèptics i també tòxics.

- La determinació de plaguicides en substàncies extretes de materials naturals, com pot ésser la recerca de productes organofosforats i clorats en la lanolina.

Tres dels punts apuntats demanen un cert esplaiament.

L'esterilització per òxid d'etilè, avui qüestionada després d'ésser un sistema, generalitzat en els darrers anys, de tractament per a millorar la qualitat microbiològica. Quan s'aplica aquest procés s'observen dos tipus de fenòmens que, segons el producte, poden tenir uns efectes desiguals. La quimisorció, que es concreta en reaccions químiques entre l'òxid d'etilè i determinats grups funcionals dels productes que s'esterilitzen, tot produint una desnaturalització de la molècula. Així, en el midó, la fixació irreversible d'òxid d'etilè és de 4 mg per g, amb ruptura dels enllaços 1-6 de l'amilopectina i formació de grups aldehid en posició 6; en canvi en la gelatina, la degradació afecta els grups carboxílics i als tiols. L'altre fenòmen que provoca aquest agent esterilitzant és el de fisisorció, amb retenció d'òxid d'etilè en el producte tractat. Aquest òxid d'etilè retingut té encara una certa capacitat de reaccionar, que dependrà de les condicions de l'entorn

com són temps, temperatura i pressió i condicionaments físics del producte. El perill d'aquesta capacitat lliure de reacció és evident, els ions clor poden formar cloro-2-etanol, que té propietats mutagèniques de forta activitat per ell tot sol o combinat amb àcids orgànics que formen esters cloro-etilats. El poder genotòxic del cloroester de l'àcid linoleic i de l'àcid gàl.lic és 2.500 vegades més gran que no el del cloro-etanol. Aquests extrems han portat a la situació actual. La FDA limita l'ús de l'òxid d'etilè per a esterilització a la síntesi de producció de materials de partida, als materials de condicionament i als productes acabats en els casos on no hi hagi cap altra alternativa i sempre que es compleixin els límits màxims d'1 µg d'òxid d'etilè per g de producte i de màxim 150 µg d'etilenclorhidrina i d'etilenglicol per g de producte (37).

Un altre punt a considerar, són els dissolvents residuals. Hi ha una classificació preparada per la Societat Italiana de Ciències Farmacèutiques, en funció de la seva toxicitat potencial distribuïda en grups, amb efectes tòxics creixents, que és d'interés reproduir:

GRUP I	GRUP II	GRUP III
acetona acetat d'etil ciclohexà etanol isopropanol ciclohexanona	clorur d'etilè 2-butanona metil-isobutilcetona toluè tetrahidrofurà	metanol clorobenzè n-butanol isobutanol acetat de metilcellosolve formamida dimetilformamida piridina

Els dissolvents han estat objecte d'estudis cancerogènics, teratogènics, i mutàgens. Pharmacopeial Forum ha establert uns límits de tolerància molt severs fonamentats en estudis de relació dosi efecte tumoral. Aquests estudis no ens parlen d'excipients, ens parlen de residus en subtàncies actives i productes farmacèutics després de tractaments en els quals s'han utilitzat els dissolvents, però cal tenir en compte que els excipients es troben en els productes farmacèutics en proporcions considerables en relació al principi actiu, d'aquí que el seu perill potencial pot ésser encara més elevat.

DISSOLVENTS	Valors límits en µg / g*	Valors límits en µg / g**
òxid d'etilè	10	10
cloroform	50	50
Benzè	100	100
Dioxà	100	150
tricloretilè	100	500
clorur de metilè	100	600

* Valors recomanats per Pharmacopeial Forum
** Valors deduïts d'estudis de relació dosi-efecte tumoral

En considerar aquestes dades, juga també un paper la via d'administració. Com a exemple es pot citar que la Farmacopea Americana, en la XXII edició tolera sols fins a 100 ppm de benzè en el Carbomer 934 P per a ús intern; en canvi, quan es tracta d'ús extern, aquesta quantitat pot elevar-se a 5000 ppm. La recerca de restes de dissolvents anirà en augment, sobretot d'aquells que, com hem apuntat, presenten un perill per a la salut pública. Però malgrat la perfecció de les tècniques analítiques actuals, ens troben que aquestes tècniques tenen també un alt grau d'especifitat i ens cal conèixer abans quin dissolvent cal investigar. Com hem dit, no sempre coneixem els processos d'obtenció. S'imposa, doncs, un diàleg entre el fabricant i l'usuari i es complica el paper de la Farmacopea que quan legisla, ha de fer-ho per a tots el processos, tasca veritablement difícil.

Per últim, un altre exemple n'és el contingut en conservant o antioxidant en alguns excipients. El diòxid de sofre és tolerat al midó fins a 80 ppm a la USP XXII i sols fins a 50 ppm per la OMS com a additiu alimentàri. De moment, no hi ha límits a la Farmacopea Europea, però el diòxid de sofre s'usa en quantitats elevades en la preparació del midó. L'ús generalitzat d'aquest material en els productes farmacèutics, directament o com a midó modificat, fa témer que pugui influir en les toleràncies del producte final.

La recerca de totes les impureses esmentades no és fàcil, ni a l'hora d'escollir el tipus d'impuresa, ni en el moment de fixar límits i prendre decisions. Tampoc no ho és per les tècniques i els equips que són necessaris. A vegades, la determinació ni tan sols és possible amb tècniques cromatogràfiques de capa fina, de gasos, o líquida d'alta resolució; fa falta completar aquests mètodes analítics amb detectors especials o enllaçar diferents possibilitats. Un altre camí pot ser l'ús d'instalacions més costoses com ara difracció de raigs X, ressonància magnètica nuclear o espectrefotometria de masses. El laboratori de control

d'una indústria farmacèutica, no cal esmentar d'altres nivells, no pot pas disposar de totes les tècniques i s'imposen els laboratoris especialitzats a les Universitats o en àmbits privats, que avui ja estan fent un gran servei.

Uns criteris de puresa biològica

Les Farmacopees modernes demanen també un grau de puresa biològica per als productes que consideren oficinals. Aquesta exigència no ha pas estat en cap país una condició tradicional en les diferents edicions ni en monografies concretes. Qualsevol edició anterior als anys setanta, quan s'enfronta amb la puresa biològica dels productes farmacèutics o dels materials de partida, sols esmenta el test d'esterilitat. Només la Farmacopea Americana de l'any 1965, en la seva XVII edició, ens parla del test bacteriològic en el cas de la gelatina, amb determinació de recompte de microorganismes viables i absència de coliformes. En aquest cas, com en d'altres temes, les normatives oficials van anar a remolc dels estudis dels experts.

En la segona meitat dels anys seixanta davant les conseqüències d'alguns accidents terapèutics produïts en diversos indrets per causa de l'ús de medicaments no estèrils en males condicions microbiològiques, i després d'avaluar-ne el risc, diversos equips de les principals indústries farmacèutiques van començar els estudis per tal de conèixer l'abast del problema, la seva procedència i els sistemes d'evitar-lo. Per a centrar de manera adequada les possibles solucions calia establir unes toleràncies per a cada tipus dels productes farmacèutics i per a tots els diferents elements que intervenen en la seva producció. Acomplert aquest objectiu, era necessari establir mètodes que ajudessin a avaluar d'una manera reproduïble les exigències que s'havien fixat abans. El resultat més reeixit de tots aquests esforços són els documents publicats com a informe conjunt pel Comité de Laboratoris i Serveis Oficials de Control de Medicaments i la Secció de Farmacèutics d'Indústria de la Federació Internacional Farmacèutica (F.I.P.) els anys 1972, 1975 i 1979 (38) (39) (40).

Aquests informes es refereixen a les formes farmacèutiques, però era evident que una de les fonts més importants de contaminació podien ésser els materials de partida. Estudis de diversos autors, previs a aquest informe, ja alliçonen sobre aquest extrem i posen en evidència que l'origen del producte i la seva naturalesa són decisius a l'hora de ésser vehicles d'una possible contaminació. El primer dels informes de la FIP ja deixa entreveure el problema i la proposta de solució a nivell pràctic va anar per camins paral.lels a l'hora de fixar estàndards i de proposar mètodes.

Aquestes propostes vingueren alhora del camp privat, dels estudis de grups i, més timidament, com veurem, de les farmacopees. Cal esmentar el treballs de Krüger (1973), Wallhauser (1970), Grigo (1977), Miklorich (1977) les normatives preparades per l'Associació de l'Alemanya Federal de la Indústria Farmacèutica i els estudis d'un grup de laboratoris suïssos (13) (14) (15). Aquesta filosofia, per la seva amplitud i concreció, és la que a la llarga ha estat més operativa i podem dir que ha anat per tres camins.

- Estandaritzar els controls. Des del punt de vista de tècnica microbiològica, és impossible buscar tots els tipus de gèrmens que poden contaminar una màteria primera. S'ha imposat el recompte de bacteris viables i el de fongs separats a vegades entre llevats i floridures. A l'hora de personalitzar la identificació s'ha optat pels gèrmens que podem anomenar indicadors com: Enterobacteris, **Escherichia coli** i **Salmonel.les, Staphilococcus aureus** i **Pseudomonas aeruginosa.** La tècnica microbiològica emprada ha anat pels camins clàssics i no difereix gaire segons els diversos autors ni en les normatives oficials.

- Per obtenir una bona qualitat biològica dels materials de partida, cal prendre mesures al llarg de l'obtenció i manipulació d'aquests productes. Aquí es reprodueixen, i fins augmenten, els inconvenients citats sobre l'origen dels excipients i la varietat d'indústries que els preparen, on els nivells d'higiene no són, ni de bon tros, els de la indústria farmacèutica. Amb tot, es veia clar que a vegades amb simples mesures es podia aconseguir una millora substancial en aquesta qualitat. En molts casos, el diàleg entre els dos tipus d'indústria i la sensibilització actual generalitzada per la qualitat, que ha elevat en gran manera la capacitat de reacció dels proveïdors de la indústria famacèutica, ha ajudat a reconduir aquest problema.

- De vegades no es troba altra solució que el tractament antimicrobià, durant el procés o com a operació final. Però aquí calen noves consideracions.

Els mètodes usuals per a determinar el nombre de microorganismes, sols permeten detectar aquells que són capaços de reproduir-se, capacitat que s'elimina amb un adequat procés de tractament antimicrobià. En algunes circumstàncies, aquest objectiu no és suficient per a convertir en útil el producte, atès que poden restar toxines microbianes i enzims encara actius, a més que sempre és necessari conèixer el grau de contaminació, microbiològica, abans d'aplicar qualsevol tractament per eliminar-la.

A més l'ús de mètodes físics o químics per conferir el grau d'esterilitat pot tenir efectes no desitjables. Aquesta possibilitat ja l'hem apuntada en parlar dels residus d'òxid d'etilè com a impuresa. A aquest exemple podem afegir-hi l'ús d'àcid sulfurós en la gelatina, on determinats graus residuals poden provocar canvis de color, o els tractaments amb oxidants, com ara el formaldehid o el peròxid d'hidrogen. L'efecte oxidant pot modificar les substàncies i la seva estabilitat. Materials tractats amb formaldehid poden endurir les càpsules de gelatina tot creant problemes de dissolució i d'absorció. D'altres, tractats amb peròxid d'hidrogen, poden ésser poc efectius enfront dels bacteris esporulats. L'amplada del problema demostra que el diàleg, fabricant-intermediari-consumidor és també aquí molt important. Potser fins i tot aquí és més difícil que les "Drug Master File" ens donin informació d'aquests extrems.

Les Farmacopees han seguit el problema i es pot dir que, a nivell de mètodes, donen informació força completa i la majoria de les metòdiques es mouen en el camp de la microbiologia clàssica. No passa el mateix quan l'exigència es trasllada a les monografies. Si revisem la Farmacopea Europea, que és la que més ens pertoca, no dóna límits de contaminació en les matèries primeres, sols assenyala la possibilitat de la seva existència i trasllada la seva fixació a les farmacopees dels diversos Estats.

Ja en aquest terreny, i per citar un exemple, la Farmacopea Britànica recull aquest manament i sols l'incorpora en 14 matèries primeres, amb exigències que en la majoria dels casos van a: absència de **E. coli** en un gram i en alguns casos, absència de **Salmonel.la sp.** en 10 g. És digne de ser citat el fet que en dos productes amb possible contaminació, com són la lactosa i el talc no dóna exigències microbiològiques, però fa el comentari que aquestes existeixen en alguns països de la Comunitat Europea. Val la pena també d'aturar-nos en el tractament que la Farmacopea dels Estats Units d'America, ha donat a aquest tema atès que és la que té una revisió més regular. La USP XX de l'any 1980 posa exigències microbiològiques en 27 matèries primeres que passen a ésser 41 en l'edició XXI de 1985 i 46 en l'última edició . Amb tot, com ja han assenyalat diversos autors (2) (49) no s'hi troba una coherència de criteris, ni a l'hora de decidir quines matèries primères cal controlar microbiològicament, ni en les exigències fixades. Caldria aplicar, també aquí, el comentari que la conformitat de farmacopea no cobreix pas totes les possibilitats, sobretot quan s'ignora la procedència i el mètode d'obtenció del producte.

La tendència actual en les impureses microbianes de les matèries primeres, no va pas pel mateix camí d'augment d'exigències i sofisticació de tècniques que hem apuntat pel que fa a les impureses químiques. En un principi, s'apuntaren dos camins que fins avui no s'han imposat. L'un era la determinació de virus que no s'ha vist pràctica, si pensem en la curta durada de vida que tenen aquests agents i la seva difícil implantació i permanència

en els productes no estèrils. Un altre possible contaminant eren les toxínes microbianes o fúngiques, (95) perill que encara persiteix però minimitzat quan els recomptes microbians en els productes no superen el 10^2, en el cas dels fongs, o el 10^3 en el cas dels bacteris. L'aplicació de les Normes de Correcta Fabricació en la pròpia producció, el coneixement de l'origen dels productes i, en alguns casos, quan és possible, el coneixement del fabricant, ajuden a encarrilar solucions i a assegurar qualitats finals. Amb tot, els criteris de control que avui aplica amb regularitat la Indústria Farmacèutica superen amb escreix els recomanats per les farmacopees.

CAP A UNS PARÀMETRES DIFERENTS

Algunes vegades, els criteris de puresa que hem comentat, van pel camí de donar-nos dades com a índexs generals de la qualitat d'un producte i de la bona conducció dels processos d'obtenció i de purificació, més que no pas significar un crit d'alerta davant el perill potencial que l'existència de l'impuresa concreta pot significar. D'aquí que, encara avui, s'investiguin moltes impureses clàssiques, com per exemple l'existència de ferro que pot tenir el seu origen en els reactors d'obtenció, en molts casos superats actualment. Pot considerar-se també un exemple significatiu el cas de la glucosa, que quan s'utilitza com a excipient de compressió directa pot adherir-se als punxons si té un grau màxim puresa química. Una feble quantitat d'oligosacàrids residuals resol el problema, però aleshores el producte pot ésser que no compleixi alguns tests de la monografia de les farmacopees (32).

L'objectiu d'aquests exemples no és pas per invalidar els criteris de puresa que són del tot necessaris, sinó per relativitzar-los en alguns casos i situar-los en el seu valor real. És lògic que els assaigs de les farmacopees no permetin sempre controlar tots els aspectes que garanteixen l'obtenció acurada d'una forma farmacèutica, la seva estabilitat i la seva biodisponibilitat. Cal definir proves complementàries a realitzar en els excipients per a satisfer les necesitats del galènic que els utilitzarà (91).

Aquests paràmetres no han pas estat del tot absents en les normatives oficials, fins i tot, com s'ha apuntat, els mètodes generals, que tenen totes les farmacopees, poden ésser una bona eina per a avaluar-los, però la mateixa diversitat d'utilització fa que no es puguin fixar exigències. A aquesta limitació es pot afegir la multiplicitat de formulacions, la possible incompatibilitat i rebuig amb altres excipients i, fins i tot, amb la mateixa substància activa. Una certa especificació de qualitat tecnològica pot ésser,

a efectes de promoció, una estampa ideal del producte que no és extrapolable a totes les situacions d'aplicació que el bon saber galènic pot aconsellar (92) (93).

L'excipient es troba en un encreuament de camins entre la indústria farmacèutica i la indústria d'abastaments per on pasen els tècnics de productes, els especialistes d'aplicació, els analístes, els farmacocinetistes i els galènics. Un principi actiu no esdevé medicament fins que no entra en una formulació galènica, fins que no s'agermana amb els excipients adequats per ésser veritablement alló que vol ésser. En aquest encreuament entre les ciències de la matèria i les ciències de la vida, és on aconsegueix esdevenir un medicament, carregat de potencialitats y de propietats, que fa possibles les intuïcions i les esperances que hi han posat els investigadors i que hi posaran els metges i els malalts.

Un medicament ha de respondre a uns manaments, a un decàleg que els déus de les ciències socials i tècniques van remodelant a mesura que ens permeten als homes descobrir els seus secrets. Modificant lleugerament la visió de G. Cohen, ell els anomena imperatius, aquest és el decàleg (22).

1. Imperatiu farmacològic. El principi actiu ha de tenir una acció provada.

2. Imperatiu analític. Cal que el principi actiu pugui ésser controlat i analitzat i tots els components del medicament, incloses les possibles impureses, puguin ésser identificats i, en alguns casos, quantificats.
3. Imperatiu cinètic. La biodisponibilitat del medicament ha d'ésser coneguda.

4. Imperatiu mèdic. Ha d'ésser eficaç i respondre als objectius terapèutics per als quals s'ha desevolupat.

5. Imperatiu farmacèutic. Ha de conservar les seves característiques de qualitat, analítiques, cinètiques i galèniques, al llarg del període d'estabilitat que s'ha fixat en el dossier farmacèutic.

6. Imperatiu toxicològic. La toxicologia de totes les substàncies que conté i de les possibles impureses o productes de degradació han d'ésser conegudes, fixades i controlades.

7. Imperatiu econòmic. Ha d'ésser fabricat a un cost que no sigui prohibitiu, ja que es comercialitzarà en un entorn competitiu tutelat per les autoritats de cada país.

8. Imperatiu industrial. El desenvolupament fet a escala pilot ha d'ésser realitzable a escala industrial.

9. Imperatiu internacional. S'ha d'adaptar a les exigències reglamentàries de divesos països.

10. Imperatiu de màrqueting. Ha de respondre a unes necessitats i a unes esperances, tant dels metges prescriptors com dels malalts.

El galènic ha de personalitzar tots aquests manaments quan rep un principi actiu dels investigadors, fins i tot ha d'intervenir en el moment de la selecció i de l'elecció. Pensem que els assaigs per determinar la forma de dosificació farmacèutica comencen en l'espai de desenvolupament preclínic, abans que les proves clíniques en fase. I, per això, ha de dialogar amb els analistes, cinetístes, toxicòlegs i clínics, s'escolta el marqueting i els responsables de compres i, amb tota la informació, decideix els components de la fórmula (64) (79).

No ens ha d'estranyar que el galènic es pregunti sempre sobre la qualitat d'utilització dels excipients, quan aquesta qualitat no coincideix amb el seu grau de puresa química. Per a definir aquesta qualitat que l'ajudarà a

fixar l'estabilitat i les propietats biofarmacèutiques del medicament li calen uns paràmetres nous: Aquests paràmetres tecnològics que fins aqui hem justificat (21) (65).

D'una funció pràctica a un paper fonamental.

El concepte d'excipient ha evolucionat durant els últims anys (67). Aquest fil evolutiu marca un camí de superació galènica amb uns estadis que no són excloents, però que apunten a la multiplicitat d'aplicacions i a la variada importància d'aquests materials. Podem, doncs, considerar-los com:

- Un suport inert de l'administració del principi actiu.
- Un agent tecnològic indispensable en la producció industrial.
- Una substància amb vida dins del medicament, capaç de modular l'activitat terapèutica.
- Com a vehicle del principi actiu, participant plenament de la seva activitat.

Els excipients ens permeten avui conjugar totes les possibilitats d'acció de les molècules terapèutiques.

Per a cada tipus de forma famacèutica cal considerar les característiques tecnològiques i biofarmacèutiques dels excipients, fins al punt que la formulació s'ha definit com l'art de seleccionar, per a un principi actiu concret, en funció de la forma galènica, la via d'administració i les operacions farmacèutiques que ens porten a convertir aquest principi en medicament. Els excipients seran diferents:

- En formes d'alliberament immediates, quan la forma farmacèutica desapareix en pocs minuts després de la seva administració.

- En formes d'alliberament controlat, quan la forma farmacèutica conserva la seva integritat a llarg de part o de tot el seu trànsit pel tracjecte gastro-intestinal.
- Formes ultradispersades, quan la forma farmacèutica travessa les mucoses.

En el primer d'aquests tres casos, els camins a seguir pel principi actiu i pels excipients a l'interior de l'organisme són independents. El coneixement de les possibles interaccions mútues entre ells i la via d'administració són suficients per a seleccionar la forma farmacèutica. Per a l'elecció dels excipients compten poc les seves característiques biofarmacèutiques.

En el segon cas, el comportament de l'excipient dins el tracte gastro-intestinal determina el comportament del principi actiu, almenys pel que fa referència a la seva absorció. L'elecció dels excipients és aquí fonamental, les seves característiques biofarmacèutiques la condicionen.

En el tercer cas, l'esdevenidor dels excipients dins de l'organisme determina el futur del principi actiu. No sols pel que fa referència a la seva absorció, sinó també a la seva distribució. Aquí s'incrementen les condicions biofarmacèutiques necessaries per a l'excipient que constitueixen la mateixa essencia del producte farmacèutic.

S'endevina amb facilitat que aquesta qualitat de disseny per als excipients moderns no pot encasellar-se en uns paràmetres reduïts a la identificació i a la seva puresa química. Cal un nova dimensió que ens ajudarà a definir i controlar les aptituds d'aplicació (73) (105).

UN NOU ROSTRE

De temps immemorial, preparar el medicament s'ha situat entre l'art i la ciència. Quan la cultura grega va voler deixar plasmada una imatge perfecta de la bellesa, va recórrer a l'art de l'escultura. Era més apte que qualsevol altra tècnica, per a expressar aquest ideal. La clau d'aquesta bellesa rau en un conjunt elaborat de mesures justes, amb un profund sentit de l'equilibri, proporcions i harmonia de formes. Un domini de l'espai que es crea a l'entorn de l'obra.

La comparança pot semblar fora de lloc, però l'excipient modern, en buscar la seva aplicació justa, ha cercat també aquesta tercera dimensió. No n'hi ha prou amb l'evidència de l'estructura química, de la puresa i del contingut quantitatiu, falta coneixer el volum, la densitat aparent, la dimensió de les partícules i el repartiment granulomètric, la forma i la textura dels cristalls, el possible polimorfisme, la superfície de les partícules, l'estat d'hidratació de la substància. Paràmetres que ens portaran a la recerca i certesa de l'harmonia de les formes. El sentit de l'equilibri i les adequades proporcions ens els donarà el galènic quan vagi perfilant la fórmula (54).

Aquest trets, que marquen els materials de partida, que avui usem per fer el medicament, no són pas fàcils de fixar. És més, variaran segons cada producte, caldrà una caracterització física dels excipients en funció dels imperatius tecnològics i dels objectius biofarmacèutics buscats. Les proves que caldrà fer per arribar a una avaluació i a un control de tots aquets factors, des del punt de vista de control de qualitat, dependran de l'ús específic de cada excipient. Els tests de rutina que ens donaran informació no poden ésser complicats, però a més, hem d'aconseguir que siguin fiables i selectius. Serà interessant escollir proves que, si és possible, globalitzin la influència de diversos factors. En cada cas, caldrà establir uns límits d'acceptabilitat.

La fixació de les catacterístiques tecnològiques en un producte concret, en funció d'una aplicació precisa en una formulació d'especialitat farmacèutica és d'una forta complexitat. És interessant que en els diversos països es desenvolupin metodologies harmonitzades per a avaluar aquests criteris tècnics. L'ús d'aplicació internacional que avui es fa dels excipients ho demana. Aquesta necessitat d'emprar un llenguatge admès per tothom, és la que farà fàcil una entesa entre el fabricant de l'excipient i la indústria farmacèutica.

Les implicacions tècniques de l'excipient en la fórmula final són inqüestionables quan considerem propietats com la solubilitat, les constants d'ionització, el coeficient de partició, la dissolució, l'estabilitat, l'higroscopicitat o el polimorfisme. El mateix ens passa amb característiques que incideixen sobre aquestes propietats, com la grandària de les partícules, la humectància, la penetrabilitat als líquids, la compatibilitat de tots els components, la fluïdesa i la compressibilitat. Farem algunes consideracions puntuals sobre alguns d'ells i la seva significació (55).

Les partícules cristal.lines

Com hem anat suggerint en els apartats precedents, les característiques físiques dels excipients determinen els seus comportaments tecnològics. En alguns casos, fins i tot serveixen per a corregir les deficiències que en aquest sentit tenen els principis actius. Entre aquestes característiques físiques trobem, amb una importància destacada, la naturalesa, la superfície i la talla dels seus cristalls. Els fenòmens de dissolució van lligats a l'aire total de la interfase sòlid-líquid, que augmenta quan disminueix el diàmetre de les partícules. L'escolament, l'aptitud a la compressió i la comprimibilitat es veuran influides per la faç i la superficie dels cristalls. La capacitat d'acceptar aigua, de mullar-se, és un altre dels fenòmens que podem relacionar amb la naturalesa del cristall i, per últim, la repartició granulomètrica jugarà un paper decisiu a l'hora d'aconseguir l'homogeneïtat d'una mescla (63).

La cristal.lització és un fenomen complex que podem conduir a través de diverses etapes.

- Obtenció d'una solució sobresaturada per refredament o per evaporació.

- La germinació provocada per partícules que podem addicionar que condicionaran l'estrutura dels cristalls que obtindrem.

- El creixement cristal.lí, per acumulació de molécules al cristall elemental. La velocitat d'aquest creixement determinarà canvis en la estructura cristal.lina, fins a punt d'englobar dissolvent i aconseguir simultàniament diversos graus de cristal.lització.

Per completar l'operació, els cristalls obtinguts els podrem separar segons la talla del cristall o els podrem molturar a una talla desitjada.

La transcendència d'aquest fenomen es pot veure amb un exemple concret. La lactosa amb una molècula d'aigua que respon a les exigències d'una mateixa monografia de la farmacopea, pot tenir comportaments tecnològics diferents.

Una lactosa amb gra gros, d'aplicació múltiple, tindrà una excel.lent aptitud per a l'escolament i per a l'estabilitat i, en canvi, tindrà una mala aptitud per a la compressió.

Una lactosa mòlta, d'ús en granulació humida, tindrà un mal escolament però s'haurà millorat la seva compressibilitat. El repartiment de la seva granulometria tindrà incidència considerable en la duresa dels comprimits.

Amb una lactosa tamisada, podem seleccionar el repartiment granulomètric i, tot millorant les seves aptituds per a l'escolament i per a la compressió, obtindrem un bon ús en granulació humida.

Finalment, amb una lactosa atomitzada preparada especialment per a compressió directa, es poden aconseguir unes excel.lents característiques d'escolament i de compressibilitat, en detriment de la seva estabilitat.

Aquets comportaments es poden explicar pels caràcters físics de les partícules, com són:

El grau de cristal.lització assolit. Es poden produir pertorbacions en la xarxa cristal.lina per dipòsit de partícules amorfes. La conseqüència serà un grau d'inestabilitat degut a una energia lliure. Aquesta energia millorarà l'aptitud del producte per a la compressió.

La inclusió de determinades impureses en el procés de cristal.lització, com ara el propi dissolvent, impureses que poden acompanyar-lo o impureses que voluntàriament introduim, poden produir diferències notables en un mateix producte. Aquesta possibilitat, d'interés en diversos camps, té una significació especial a l'hora de l'obtenció d'excipients polimèrics, ja que el grau de polimerització definirà les seves aptituds.

La forma exterior del cristall, les fàcies, totes les cares d'una partícula cristal.lina no són pas idèntiques. L'adaptació de la molecula a l'entramat cristal.lí pot donar lloc a enllaços forts o febles i definir cares hidròfiles i cares hidròfobes. El creixement de les cares dels cristalls és funció de la força relativa de les interaccions mol.lécula/ dissolvent, i molècula/cristall. D'aquí, que un canvi de dissolvent o un canvi de condicions de cristal.lització pot modificar les fàcies. De fet, estem acostumats a veure un mateix producte amb textures totalment diferents. Les fàcies condicionaran en gran part propietats molt variades com l'admissió d'altres substàncies en una mescla, l'escolament, i la humectabilitat.

La talla de les partícules i el repartiment granulomètric influiran sobre les propietats mecàniques de l'excipient. Aquest factor és tractat per les farmacopees amb els seus mètodes de granulometria però manca encara una harmonització de terminologia i de llenguatge. Cal advertir també del problema de les aglomeracions de partícules que en alguns productes poden fer variar el seu comportament teòric. La determinació de la superfície específica pot donar-nos dades complementàries que ens ajudin a fer prediccions del seu comportament (42) (46) (64) (97) (99).

L'estat de la superfície de les partícules, ha de tenir també una gran trancendència; ja s'endevina que no serà el mateix una superficie llisa o una de rugosa, un cristall petit sencer, o un tros de cristall del mateix volum procedent d'una molturació. Se'n poden ressentir la solubilitat, l'escolament,

la compressió i altres qualitats. Canvis en la superfície poden produirse en les fases d'acabat del producte, com els ultims rentats dels cristalls, o un secat ràpid (103).

No especifiquem, aquí, si el forçar aquests acabats pot ésser beneficiós o perjudicial per al producte; no hi ha dubte però que tots aquets factors poden tenir molta complexitat, més quan es combinen entre ells i defineixen la qualitat tecnològica final. Els productors d'excipients d'un cert prestigi, juguen amb aquests conceptes i garanteixen la reproductivitat de les variants dels productes que ofereixen. Però el galènic sempre pot endevinar nous camins i cercar nous tipus d'excipients i noves aplicacions que s'adaptin a la seva intuïció i donin satisfacció als objectius del seu art famacèutic.

El polimorfisme

Malgrat que és també un fenomen de cristal.lització, i que d'alguna manera reflecteix característiques ja apuntades en el capítol anterior, el polimorfisme demana un tractament a part. En el decurs d'un procés d'obtenció de cristalls, les molècules, en funció de la seva fórmula en l'espai i de la posició relativa dels diversos grups actius, poden associar-se en diverses organitzacions més o menys estables, resultat de l'equilibri entre les diverses forces d'atracció i de rebuig. El fenomen pot ésser induït amb factors externs, com ara el dissolvent de cristal.lització, el grau de sobresaturació, la velocitat d'evaporació o la temperatura. Com a resultat, tenim productes amb comportaments diferents en l'estat sòlid, en canvi les seves propietats en l'estat líquid o de gas són iguals. No es tracta pas aquí d'endinsar-nos en la teoria del fenomen ni en diferenciacions entre el que s'anomena polimorfisme i pseudopolimorfisme, sinó de destacar les diverses possibilitats de treball i d'ús que ens donen les formes polimorfes i els sistemes que tenim avui per a detectar-les a nivell analític, amb els quals podrem donar informació al galènic per tal que pugui fonamentar les seves investigacions (41) (46) (47).

Uns exemples concrets de polimorfisme d'excipients seran il.lustratius en aquest punt.

- L'estearat de magnesi, un producte clàssic, d'ús generalitzat, pot presentar formes comercials amb una variabilitat gran i amb propietats lubricants diverses. Aquestes qualitats es deuen a estadis variats de mono-di-o trihidrat o a fases intermedies, a altres factors que es combinen amb variades proporcions d'àcids esteàric i palmític i a l'adopció de diversos sistemes cristal.lins. La complexitat del problema es veu ampliada pel fet que s'usin per a obtenir el producte diversos sistemes d'obtenció, com la reacció en solució de clorur magnèsic i àcid esteàric o a la reacció a l'estat sòlid, de l'òxid, l'hidròxid o el carbonat de magnesi amb l'àcid esteàric. Tècniques analítiques com l'espectre IR, la difracció de raigs X, l'anàlisi entàlpica diferencial o la ressonància magnètica nuclear, ens donen informació sobre la selecció de les diverses formes. Com veiem, no sempre es tracta de tècniques que estiguin a l'abast de laboratoris mitjanament dotats. En general, es tractarà d'estudis que podem realitzar a nivell de fases de desenvolupament i, una vegada tipificat el producte, donar confiança a un fabricant solvent per que garanteixi la qualitat de suministrament. Aquesta afirmació podem extrapolar-la a d'altres exemples (9) (45) (68).

- El sorbitol i el mannitol presenten diverses formes que es correspondran amb diverses aptituds per a la compressió i diversa sensibilitat a la hidratació. Cada forma podrà adaptar-se a necessitats concretes.

- De la lactosa, trobem els isòmers α i β. Podem tenir a l'abast la forma α monohidratada, les dues formes cristal.lines anhidres i una forma amorfa. Les propietats galèniques de cada tipus són diferents. Les fomes cristal.lines anhidres poden anar millor per a la compressió directa i les monohidratades per als processos de granulació. La forma amorfa obtinguda per liofilització pot arribar a augmentar la duresa d'un comprimit fins a deu vegades més que les formes cristal.lines.

Els productes de naturalesa greixosa presenten sovint problemes de polimorfisme que poden afectar el seu estat inicial i el seu envelliment. El fenomen afecta d'una manera singular els esters de la glicerina, cadascun dels quals pot tenir tres o quatre formes amb cristalls hexagonals ortoròmbics o triclínics. No s'escapen al polimorfisme per envelliment les masses per supositoris. El fenomen és conegut de temps, per les seves consequències amb repercussions en la fusió i la biodisponibilitat (12) (27).

L'EXCIPIENT I LA BIODISPONIBILITAT

Fins aquí hem destacat, no d'una manera exclusiva, característiques dels excipients que com a constituents d'una fórmula milloraven les seves qualitats tecnològiques. Algunes de les característiques apuntades, com el polimorfisme, la mida de les partícules, la morfologia dels cristalls i fins les impureses, poden anar més enllà. Tot principi actiu que forma part d'un medicament, per tal que pugui ésser eficaç, cal que s'absorbeixi, i, per absorbir-se, cal que s'hagi dissolt d'alguna manera. Quan volem assolir a diversos nivells, aquest objectiu, entren en joc les qualitats biofarmacèutiques dels excipients, les quals augmenten o regulen la biodisponibilitat del principi actiu tot afavorint el seu pas per les membranes biològiques.

D'entrada s'ens dibuixen dos grans grups d'aquests tipus de productes: Els excipients que incideixen en l'alliberament del producte i els que afavoreixen el seu pas per les parets cel.lulars.

Entre els primers hi trobem el que podem anomenar solucions sòlides i la formació de complexos. Les formacions sòlides són mescles de sòlids que formen una dispersió molecular que en el seu si té el principi actiu. Aquesta associació pot aconseguir-se per fusió dels components o per dissolució, amb l'ajuda d'un solvent i posterior evaporació. Dins d'aquests productes amb exemples pràctics podem assenyalar:

L'àcid cítric i l'àcid succínic que poden augmentar la cinètica dels principis actius, per bé que moltes vegades donen compostos inestables i induixen degradacions. El mannitol i el sorbitol augmenten la cinètica de dissolució de la prednisolona, compostos globulars com el pentaeritriol i l'acetat de pentaeritriol, gràcies a llurs estructures amorfes i a llurs propietats plàstiques poden facilitar la incorporació de productes actius. Els agents de

superfície que permeten una dispersió molecular, poden disminuir la tensió interfacial. Aquest és el cas del polioxietilèn 40 (més conegut per Myrg 52) i els polietilenglicols, amb acció lligada a la formació d'un entorn hidròfil, de mescles eutèctiques, de solucions sòlides, de complexos o formes metaestables. La cinètica de dissolució dels PEG augmenta quan la seva massa molecular disminueix, però es pot veure disminuïda per la incorporació d'altres susbtàncies. Trobaríem, per a cada principi actiu i per a cada grau de polimerització de PEG, una composició òptima que farà possible augmentar o ralentir la cinètica de dissolució. La polivinilpirrolidona, gràcies a la seva massa molecular, permet la formació de solucions sòlides d'inserció. Juga també aquí la interacció entre la massa molecular de la PVP i l'estructura del principi acitu, des d'una dispersió molecular que ens augmentarà la cinètica de disolució fins a un augment de la massa de la PVP i de la viscositat global que pot fer disminuir la mateixa cinètica.

El mecanisme d'acció de les dispersions sòlides que ens porta a una millora de l'absorció, es pot explicar per tot un seguit de detalls com són: reducció de la mida de les partícules, un efecte solubilitzant per al transport, disminució de la tensió interfacial, aparició de formes metaestables, absència d'agregacions i d'aglomeracions, disminució de l'energia d'activació i formació de complexos.

Amb altres excipients podem millorar el pas a través de les membranes biològiques. Són els agents de superfície no iònics, molt utilitzats en les formes rectals, amb resultats i interaccions variades, que ens permeten dominar el resultat de l'acció mèdica. Entre aquests agents, tenim els esters de sorbitan polyoxietilats, els més usats són els polisorbats 20, 40, 60 i 80. La seva presència augmenta generalment l'alliberament del principi actiu. Canvis en el pH i la solubilització micel.lar poden fer l'efecte contrari en alguns productes. Amb agents de superfície aniònics, com el dioctilsulfosuccinat de sodi o el laurilsulfonat sòdic, també es pot augmentar l'alliberament. En general, els agents de superficie, per l'efecte de humectabilitat, disminució de la tensió interfacial, solubilització dels lípids de

la membrana i formació de parells d'ions, augmenten la permeabilitat de les membranes i faciliten el pas de les substàncies hidròfiles solubilitzades (3).

Són també promotors d'absorció, els antiinflamatoris no esteroídics, sobretot els derivats salicilats, la fenilbutazona i el diclofenac, els agents quelants del calci, com l'etilendiamina, el tetracetat sòdic, els derivats fosfatats de l'enamina, sense oblidar els derivats N-acil del col.lagen, els àcids aminats i els glicèrids de cadena mitjana. Un exemple insòlit per les seves possibilitats i per les rutes que ens obre, és el cas de les ciclodextrines. Aquests productes tenen la capacitat de poder incloure a l'interior de la seva cavitat un cert nombre de molècules amb propietats terapèutiques. Aquesta veritable encapsulació molecular pot millorar la biodisponibilitat dels principis actius, en especial dels que són insolubles en aigua, fins al punt que l'associació es pot considerar una substància completament nova. És un indici clar de fins on podem arribar amb els excipients com a eina terapèutica (6) (31) (46) (94) (96).

SISTEMES D'ALLIBERAMENT CONTROLAT. LES MATRIUS I ELS POLÍMERS.

Amb l'ajuda dels excipients, el domini del principi actiu pel galènic va molt més enllà de la sola addició de substàncies a la fórmula, arriba fins a fer-li una estructura adient per a aconseguir l'acció que es vol (82). D'aquí, que aquest domini s'hagi concretat en la regulació de tres paràmetres; 1) el temps que ha d'actuar la dosi terapèutica, 2) la seva acció, cal eliminar sobredosis i dosis insuficients, fins i tot coordinant l'alliberament de la dosi a la resposta clínica necessaria (60), 3) i el lloc, on el medicament ha d'actuar, dirigint la dosi a un òrgan, uns teixits o unes cèl.lules concretes. És el que els anglosaxons en anomenen "Drug Targeting" (48) (80) (84) (90). Són les rutes que segueixen els productes d'avui i del futur. A aquests objectius ja ens hi podem acostar pels camins apuntats. Però, si donem un pas més, arribem als dispositius d'alliberament controlat (30) (70) (51) (109).

La terminologia i les classificacions d'aquests sistemes és, de vegades, confusa. En parlar aquí del paper dels excipients, preferim fer-ho tot considerant la naturalesa química d'aquest suport a la substància activa. El terme de "matriu", emprat com a sinònim de suport, o d'estructura, respon a un contingut ampli de terminologia i, sovint, es associat a una xarxa polimèrica, mentre s'oblida que un lipid, i fins un mineral, també s'adapten a aquesta funció, més si definim un sistema de matriu com una dispersió uniforme d'un principi actiu en un excipient. En general, aquest concepte, el de matriu, s'oposa al de medicament reservori o sistemes amb membranes, on el principi actiu s'envolta d'una membrana o d'una barrera desproveïda de medicament i resta així fins que comença l'alliberament (16) (59).

En un intent de desenredar aquest aiguabarreig de conceptes, que tots s'orienten a precisar millor el temps d'acció del medicament i el lloc d'acció, podem dir que hi ha tres grans tipus de sistemes de matriu, segons

el seu comportament en la cessió del producte actiu: 1) Las matrius inerts (89), que no s'alteren per un contacte perllongat en medi líquid i on, l'augment progressiu de l'eliminació per dissolució del principi actiu, pot arribar a engendrar una estructura porosa, malgrat que sigui, d'entrada, rígida. La xarxa matriu se'ns deformarà si al final hi apliquem una lleugera pressió. 2) Les matrius lipídiques, que tindran un comportament diferent segons la naturalesa química dels constituents i del procés d'alliberament. Si sols intervé la porositat, els canvis de forma o de volum seran petits; si predomina l'erosió per l'acció enzimàtica de les lipases o per dissolució lenta i progresiva, el volum disminuirà. Una reflexió semblant faríem davant els polímers biodegradables. 3) Per últim, les matrius hidròfiles que, sense disgregar-se, s'inflen segons la naruralesa i el grau de reticulació del producte (1).

Per una altra banda tenim els polímers (29) (77) (104), que, com hem dit, són el substrat més utilitzat per a controlar l'alliberament de formes galèniques, amb un ventall d'aplicacions (85) que ultrapassa el concepte de matriu que fins ara hem considerat i que s'endinsa en qualsevol tipus de sistema modern de cedir el principi actiu. En un intent de classificació, podem dividir-los en:

Polímers no biodegradables
- hidròfils
  . amb inflament continuat
  . amb inflament limitat
- hidròfobs

Polímers biodegradables
- hidròfils
- hidròfobs

Els conceptes de biodegradació, hidrofília i capacitat d'inflament no són pas absoluts. La biodegradació, per exemple, cal mirar-la en un espai

de temps compatible amb l'efecte terapèutic i pot dependre de la via d'administració. La noció d'hidrofília assoleix una singular importància ja que la biocompatibilitat depèn en gran manera de la capacitat que té el polímer de mullar-se i el grau de possibilitat que té l'aigua d'infiltrar-se dins del substrat pot determinar el mecanisme d'alliberament del principi actiu (43) (44).

Entre els polímers no biodegradables hidròfils, en trobem d'ús tradicional i origen natural, també hi ha derivats cel.lulòsics, productes obtinguts per síntesi com ara l'àcid poliacrílic, la polivinilpirrolidona, Poli(alcohol de vinil), el polietilenglicol i el Poli(metacrilat d'hidroxietilè). L'alliberament dels productes a través dels polímers linials és relativament ràpid i cal recórrer a estratègies concretes per a limitar o ralentir aquesta acció aconseguint una reticulació física del polímer, substituint alguns grups hidròfils per grups hidròfobs o co-polimeritzant amb monòmers de naturalesa diferent (7) (11).

Els polímers no biodegradables hiodròfobs han trobat ús en els sistemes osmòtics de membrana tipus OROS o en sistemes reservori o matricials d'administració local o transdèrmica (58). També han utilitzat com a excipients per a sistemes d'administració de principis actius d'elevat pes molecular com ara polipèptids o polisacàrids (34).

Alguns d'aquests polímers també són clàssics en el seu ús com a excipient en formes farmacèutiques obtingudes per compressió. Citem l'etilcel.lulosa, els polimetacrilats i la poliamida. En formes d'administració i d'alliberament més complexes s'usen l'acetat de cel.lulosa secundari, co-polímers d'etilè i acetat de vinil, poliuretans i polidimetilsiloxans. L'addició de quantitats variables de compostos hidrosolubles pot donar lloc a facilitar, en diversos graus, la cessió del principi actiu.

Els polímers biodegradables hidròfils tenen el seu origen en productes que venen de diverses vies metabòliques:

1). De la glucòlisi, amb polímers o co-polímers de l'àcid polilàctic, l'àcid poliglicòlic, propilcaprolactona i polihidroxibutirat.

2). Dels aminoàcids, polímers sintetitzats a partir d'amino àcids naturals.

3). Del cicle de Krebs, poliesters dels àcids policarboxílics. Acids com el cítric, l'esteàric i el màlic, esterificats amb β monoglicèrids.

Productes d'aquesta naturalesa han estat utilitzats en l'obtenció de nanopartícules vectoritzades (61) (62).

Entre els polímers biodegradables hidrofòbs, els de més interés són els polianhidres i els poliortoesters sovint utilitzats en l'obtenció d'estructures que s'inflen (76) (106).

La naturalesa d'un polímer no pressuposa pas el grau d'alliberament que tindrà el principi actiu; amb tot, en línies generals podem establir una correspondència entre els mecanismes d'alliberament i la naturalessa dels polímers.

L'esplai de tots aquests mecanismes té un abast gran. A més dels sistemes ja esmentats al llarg de la classificació de matrius i de polímers, podem ampliar amb noms concrets d'exemples de medicaments que tot perseguint un objectiu d'efecte retard o d'efecte diana, avui són ja una realitat com: microsferes (87), microcàpsules (8), nanopartícules (61) (62), liposomes (5) (48), macromolècules globulars i drogues i prodrogues macromoleculars. En tots hi trobem els camins de futur cap a la innovació i a la creació de noves formes farmacèutiques amb alliberament i distribució modulars (24) (34) (43) (46).

Mecanisme	Polímers no biodegrad.		Polímers biodegrad.	
	hidròfi.	hidròfo.	hidròfi.	hidròfo.
1 Sistemes controlats per la difusió				
a. sistemes reservori	+	+	+	
b. sistemes matricials	+	+	+	
2 Sistemes controlats químicament				
a. Amb erosió homogènia			+	
b. Amb erosió heterogènia				+
3 Sistemes activats per dissolvent				
a. sistemes controlats per la pressió osmòtica		+		
b. sistemes controlats per l'inflament	+			
4 Sistemes controlats magnèticament		+		

ENTRE LA TRADICIÓ I LA MODERNITAT

L'art i el coneixement han nascut de l'observació i de l'estudi de la natura. Aquestes paraules, de l'antiga saviesa, són el compendi d'una història que es repeteix en moltes de les activitats humanes i que avui encara podem donar per vàlides. Les trobarem a l'Oratòria de Ciceró 55.183. El capítol anterior, on hem parlat de matrius inerts i de polímers sintètics, podria fer pensar que l'element natural ha reculat a l'hora d'ésser protagonista majoritari del medicament d'avui. Però el progrés continua servint-se de l'observació dels fenòmens naturals i no hi ha millor laboratori de síntesi que la mateixa natura i els organismes vius. Ens ho confirma la realitat que s'obre amb la biotecnologia i ho avalen els mateixos exicipients que avui usem a la indústria farmacèutica. Els components naturals i la tradició farmacèutica no estan tan apartats, com podria semblar a primera vista, de la realitat del medicament actual.

En un estudi recent sobre excipients utilitzats en la indústria farmacèutica (26) es detallen vint excipients amb fórmula de glúcids que donen lloc a setanta cinc noms comercials que arriben a tenir gairebé dues-centes cinquanta variants. Són modificacions físiques o químiques de la molècula d'origen per a donar-l'hi un ús diferent i una aplicació concreta. Intervenen en la definició d'aquestes variants la solubilitat, la cristal.lització, la granulometria, les cadenes linials o ramificades, la capacitat de gelificació, l'extrusió, la reticulació, el grau de polimerització i despolimerització, la viscositat i d'altres paràmetres d'aplicació (43) (47) (48).

En tots aquests vint productes ressenyats, hi trobem un origen natural: Els alginats i el carragen provenen de diverses espècies d'algues, brunes o roges. Els midons i les seves transformacions tenen el seu origen en grans de cereals, amb la riquesa productiva que avui els donen les

llavors d'espècies híbrides i les transformacions posteriors que podem aconseguir per via enzimàtica. La cel.lulosa i tots els seus derivats s'obtenen a partir de fibres vegetals. Els sucres poden venir del midó, de la canya o de tubercles, i en un cas diferent, la lactosa, la trobem com a subproducte d'indústries làctiques (83) (108). De tot el conjunt de productes d'origen natural que avui s'usen en famàcia voldria aturar-me per la seva diversitat i per la seva importància actual, en tres productes diferents. El midó, la cel.lulosa i la sílice. Les transformacions que ha fet la tècnica per aconseguir una gran varietat d'aplicacions són una veritable meravella.

El midó és un dels excipients més utilitzats en Farmàcia i constitueix un dels models en els quals ens és fàcil de detallar diferències i de descriure modificacions que s'adaptaran a diversos usos i funcions, des de les més senzilles a les més complexes (53). El midó és també un exemple clàssic d'aquells productes dels quals les normatives oficials sols contemplen aspectes de puresa. Així, en el "National Formulary", tots els tipus de midó, sigui quin sigui el seu origen, s'inclouen en la mateixa monografia i la Farmacopea Britànica, si bé detalla en apartats diferents els midons de blat, moresc, arròs, patata i tapioca, a l'hora de detallar-ne les exigències, sols s'atura en detalls d'identificació i de puresa.

Els midons naturals extrets de vegetals provenen de les granes de gramínies o de lleguminoses on constituexen le reserva d'hidrats de carboni. També poden extreure's dels tubercles, com és el cas de la patata i fins alguns autors reserven el nom de fècula per als que tenen aquesta procedència. El midó pot tenir, doncs, característiques diferents, que poden fer òptim el seu ús, segons el seu origen. No podem pas, aleshores, considerar-los d'entrada intercanviables sense tenir en compte la seva composició i la seva granulometria, que ens informaran de llur origen i llur procés d'obtenció. Si ens atenem a la seva composició, la hidròlisi àcida completa del midó ens conduirà a un 98-99% de D-glucosa; aquest 1 o 2% que manca pot donar-nos dades sobre els comportaments físico-químics o tecnològics dels midons. Així, el midó de cereals té aproximadament un

0,7% de lípids que poden facilitar la incorporació de productes, com ara colorants àcids. Ben a l'inrevés un midó de patata té una quantitat d'esters fosfòrics que li donen un caràcter aniònic apte per a d'altres aplicacions. A nivell estructural, les cadenes de D-glucosa poden tenir una estructura linial amb enllaços α (1-4), és l'amilosa, o bé estructures ramificades que formen una macromolècula voluminosa, que és l'amilopectina. La proporció entre les dues estructures pot variar segons l'origen del midó, fet que farà també variar les seves propietats i entre elles, la capacitat de formar gels amb diverses graus de resistència a diverses temperatures.

A més de tots aquests tipus de midó més utilitzats correntment, s'ha despertat l'interés, en alguns països no productors de cereals, per utilitzar altres orígens a fi d'abaratir el seu cost o de trobar noves aplicacions (101). En aquest sentit, vaig poder comprovar a l'Equador un interés creixent per a estudiar el possible ús del midó de plàtan.

Aquesta diversitat es queda curta si ens endinsem en els midons modificats, amb l'objectiu de millorar les seves propietats mecàniques, les de formació de gel i les de viscositat. El seu ús és mou a cavall de les indústries farmacèutica i alimentària, amb més inclinació cap a aquesta darrera aplicació. Aquesta circumstància no deixa de tenir interés, ja que els midons modificats podran susbtituir amb avantatge, en el camp farmacèutic, altres excipients que potser no són tan inofensius, que tenen un ús similar i un cost econòmic més alt. Entre la variada gamma de midons modificats podem citar: **Midó fluïdificat** d'us en recobriments i en granulació humida. **El midó pregelatinitzat,** oficinal en diverses farmacopees i utilitzat, amb preferència, com a agent de granulació. **Els midons parcialment esberlats,** que presenten unes excel.lents propietats d'escolament i un bon poder lligant, condicionat a la seva fracció soluble, un poder d'agent de disgregació, marcat pels grans intactes, i la possibilitat d'actuar ralentint la disgregació si ens fem ajudar per la viscositat que el producte desenvolupa en contacte amb l'aigua i que pot frenar la progressió cap a l'interior del comprimit. **Els midons òxidats** per l'hipoclorit de sodi a una temperatura

inferior a la gelificació. Aquesta acció produeix una degradació hidrolítica i una oxidació d'alguns grups alcohòlics primaris en grups carboxil i carbonil. Aquí podem trobar un camp d'aplicació en les formes d'alliberament controlat si fixem principis actius bàsics sobre els grups carboxílics. **Els midons dialdehids** per obertura del cicle d'algunes unitats d'anhidroglucosa. Aquests productes tenen una aplicació mèdica perquè retarden l'hemòlisi en persones afectades d'insuficiència renal greu. De moment, no se'ls coneix cap aplicació en el camp de la tecnologia farmacèutica. **Els midons esterificats** i **els midons eterificats,** que són els acetats de midó, els acetoftalats, i els midós hidròlics obtinguts per fixació d'un àcid gras que els dóna capacitat de contacte amb líquids oliosos. Entre els eters, podem destacar els carboximetil i els hidroxietils. Tots són productes d'ús i d'aplicació variada, des del seu poder d'inflament, o d'estabilitzar una solució, o fins a constituir una matriu hidròfila. Per últim, **els midons reticulats** obtinguts per la construcció de ponts interns entre molècules de glucosa veïnes. És un tipus de midó que es pot usar com a succedani del talc amb l'avantatge que és biodegradable (25).

Un esplaiament semblant podríem fer amb la cel.lulosa i els seus derivats (50) (86), cada dia més usats en tecnologia farmacèutica. Són productes fàcils de manejar per les seves qualitats organolèptiques totalment neutrals, són poc alterables i no tenen toxicitat. Amplien l'aplicació les variades propietats dels compostos que es poden obtenir per modificacions químiques, les més corrents els esters i els eters. La solubilitat d'aquests productes és ja un índex de les afirmacions anteriors. Així, en trobem d'insolubles en aigua i en dissolvents orgànics, com les pólvores de cel.lulosa i la cel.lulosa microcristal.lina, d'insolubles en aigua però solubles en dissolvents orgànics, com l'acetoftalat de cel.lulosa, l'etilcel.lulosa i l'ftalat de metilhidroxipropilcel.lulosa: i, per últim, solubles en aigua com la carboximetilcel.lulosa sòdica, metilcel.lulosa, metilhidroxipropilcel.lulosa, metilhidroxietilcel.lulosa i hidroxipropil-cel.lulosa. Alguns d'aquests productes són oficinals i la seva aplicació va des de l'ús per les seves propietats com a agents diluents, lligants, disgregants i

espessants, fins a les seves qualitats adhesives o de porositat com a reguladors de la cessió, però, sobretot, per la variada qualitat dels recobriments que podem aconseguir amb els diversos tipus de cel.luloses, no sols de formes farmacèutiques finals com comprimits i dragees, sinó en microgrànuls, microcàpsules per coacervació o per nebulització. La gamma de resistències dels films, de vegades millorades per l'addició de plastificants i el domini que ens donen de la capacitat de cedir el principi actiu, converteix aquests productes en una de les linies més útils de la galènica actual.

Un darrer comentari mereix la sílice. Aquest element, amb número atòmic 14 i massa atòmica 28, és després de l'oxigen, el més abundant al nostre entorn. Les seves sals, els silicats, constitueixen per si sols gairebé les tres quartes parts de la superfície de la terra. L'arena, el granit, l'amiant, el feldespat, l'argila, el sílex, la mica són exemples de minerals comuns i el quars, l'amatista, l'àgata, el jaspi i l'òpal són exemples de pedres precioses. Com sabem també la sílice és un excipient farmacèutic, sobretot les silices pulverulentes amorfes que provenen de tres fonts diferents: una de natural, que és la terra de diatomees i dues de sintètiques que són a partir de silicats i per precipitació, on, si juguem hàbilment amb les condicions de pH, temperatura, agitació, força iònica i duresa de la reacció, es pot aconseguir tota una gamma de productes ajustats a necessitats concretes. Un altre metode d'obtenció és la precipitació de l'òxid de sílice a alta temperatura i en fase gasosa, que permet obtenir partícules extremadament petites, de l'ordre de nanòmetres. Les sílices poden donar formes hidròfobes o més o menys hidròfiles, segons el nombre de grups silanol, susceptibles d'admetre modificacions químiques. Les característiques físico-químiques d'una sílice pulverulenta, com són la granulometria, la superfície específica, la porositat i el contingut en carboni, poden condicionar el seu ús. Avui, sols fem servir en Farmàcia les sílices precipitades, per les seves propietats espessants, aglomerants i hidròfiles; aquest ús és generalitzat en totes les formes farmacèutiques, però creiem que no s'han esgotat encara les seves possibilitats d'ús, més si pensem en la capacitat de desorció i d'absorció

d'aigua, la solubilitat, les propietats àcido-base i la reactivitat dels grups silanols (10) (28).

L'EXCIPIENT DEL FUTUR

Els experts fan la predicció que els nous medicaments i els nous sistemes d'administrar-los aniran, en els propers anys, del final i del començament de segle, pels seguents camins: 1) seran molt més específics per a cada necessitat terapèutica, 2) actuaran amb precisió al lloc on faci falta, 3) seran més propers als productes naturals, seran propers a les proteïnes, als glúcids i als lípids. Apuntaran al tractament de les malalties virals i seran a l'origen de l'aclariment dels mecanismes de la resposta immunològica i de l'aparició de les cèl.lules cancerígenes i el seu desenvolupament. Segons opinen molts autors, ens trobem als inicis d'una segona revolució farmacològica, que ha d'acostar-nos a la solució d'aquests problemes, l'era que va començar els anys cinquanta amb el coneixement de la molècula de l'ADN (23).

Davant d'aquests tres reptes, especificitat, efecte diana i facsímil natural, quin serà el paper de l'excipient?. Reculará davant les meravelles que ja comencen a portar-nos tècniques com ara la clonació dels gens, o els anticossos monoclonals i la síntesi per via de modificació genètica...?.Es refermarà en les línies actuals amb un protagonisme decissiu?.

En aquest moment, és millor considerar el medicament, el tradicional, el que defineixen les tendències actuals i el del futur, com un tot. Adhuc em sembla més acceptable incorporar a aquest conjunt les noves formes d'administració de medicaments com són tota la gamma de sistemes terapèutics. Des d' aquesta perspectiva, veurem com el paper de l'excipient ja va pels camins de les tres exigències que marcaran el futur. Ho hem apuntat en els capitols on hem parlat dels excipients naturals i de les seves modificacions i dels excipients i la biodisponibilitat. Per això en dibuixar aquest excipient de l'esdevenidor, cal repassar les diverses funcions que tradicionalment ha fet, i encara cal que faci, aquest excipient. L'excipient

més útil, el que més s'imposarà, serà aquell que s'adapti a més funcions (34).

1. Els excipients que donen forma al medicament.

Quan s'amplien les formes d'administració i l'ús de vies fins avui poc utilitzades, com poden ésser els muco-adhesius, la via transdèrmica i la nasal entre altres, farà que noves substàncies coexisteixin amb les actuals i ajudin a obrir horitzons. El paper de vehicle, que sempre ha acompanyat l'excipient, li ha donat, al llarg dels segles, una patent i uns camins d'eficàcia en el seu ús. En l'aspecte formal, encara avui se'n pot treure experiència i, per tant, aplicació.

2. La divisió de la dosi.

La necessitat de dividir la dosi medicamentosa en dosis unitàries per a garantir la seguretat i la reproductibilitat en el seu ús per part del malalt, és una premissa que ha de continuar. Es veurà, però, condicionada per l'activitat del producte, un producte que pot ésser tòxic a dosis altes. Des d'un punt de vista tecnològic, caldrà que aquesta divisió s'ajusti a les necessitats de la producció industrial i s'adapti a la maquinària del futur.

3. Millores en l'estabilitat

Conservar l'activitat al llarg de tota la possible utilització del medicament, és un dels reptes als que més pot contribuir l'excipient. La protecció de la llum, del calor i de la humitat ha estat una constant que ha progressat gràcies a les noves possibilitats de recobriment que el galènic ha jugat amb habilitat. Han seguit les proteccions enfront dels líquids biològics. Amb aquest enfocament, ens acostem a la que hem presentat com a la segona qualitat de futur, els medicaments diana. L'excipient del futur ha de protegir el principi actiu fins a la mateixa cèl.lula malalta i alliberar-lo en el seu interior.

4. Millores en l'alliberament.

El control de la cessió del producte està directament relacionat amb la característica apuntada en l'apartat d'estabilitat. Millorar aquest extrem ha suposat tot el progrés galènic, que ha portat a racionalitzar la dosi, facilitar el compliment de la prescripció, reduir els efectes secundaris i garantir el temps d'acció. Els sistemes terapèutics, amb totes les seves variants, serien avui la primera línia i, alhora, l'horitzó d'aquest objectiu, sense oblidar que les formes d'administració tradicionals ens poden també apropar a objectius semblants. Aquí podem ampliar el nombre d'excipients fins a entreobrir camins insòlits que donen pas a tots els tipus de matrius, de sistemes polimèrics, de membranes de recobriment, de l'aplicació de mecanismes d'alliberament modular que permetin reaccionar a les necessitats de cada moment. Per aquest camí, l'excipient pot arribar a ésser un microordinador, i un desencadenant elèctric o magnètic o d'obediència a febles canvis de pH o de concentracions iòniques (80).

5. Modificacions en la biodisponibilitat.

Les propietats dels principis actius no ens poden pas garantir, totes soles i per elles mateixes l'eficàcia del medicament. Cal recorrer, ja avui, i serà un camí ampli en el futur, a un cert nombre d'artificis, per a modificar les propietats físico-químiques del principi actiu o les condicions fisiològiques de l'organisme. Aquesta tasca resta reservada a l'excipient, que pot modificar la solubilitat, accelerar-ne o retardar-ne la difusió, aprofitar un canvi d'estat del principi en funció de les condicions locals, mantenir l'acció en un punt estratègic, recercar i enganyar els receptors naturals, i fer ús d'energies extrínseques com hem apuntat abans.

Conèixer, trobar, conduir, penetrar i acomodar-se a la intimitat de cada cèl.lula és l'objectiu d'aquest excipient que es recerca i que continuarà essent el vehicle per excel.lència del principi actiu. L'excipient, que un cop

aposentat dins la membrana cel.lular serà capaç d'obrir el seu calaix benefactor, la microcàpsa providencial que aquell teixit esperava.

RESUMEN

EL EXCIPIENTE-UNA HERRAMIENTA FARMACEUTICA

La palabra excipiente, de uso común en los ámbitos médico-farmacéuticos, tiene por su etimologia, su sinonimia y la precisión de sus definiciones un amplio significado y riqueza de conceptos que se trasladan a una gran variedad de usos y funciones en la producción industrial farmacéutica.

El excipiente se encuentra en el centro de la operación que convierte una sustancia farmacológicamente activa en medicamento. Estudiar el papel del excipiente en la evolución del medicamento es seguir la historia del arte de curar e introducirnos en la ciencia farmacéutica.

Después de un repaso histórico, se destaca la singularidad del excipiente y sus factores diferenciales de origen, distribución y uso. Se revisan los conceptos de calidad física, química y biológica tal como se interpretan en las farmacopeas. Se dibujan caminos de futuro en este campo y se incluyen parametros de calidad de utilización como: la cristalización, el polimorfismo, la porosidad y el tamaño de las partículas. Se analizan; la importancia del excipiente en la biodisponibilidad de la sustancia farmacológicamente activa, el uso de matrices y polímeros en los sistemas de liberación controlados, el uso de productos de origen natural como excipintes del medicamento actual y las perspectivas de futuro.

SUMMARY

THE EXCIPIENT - A PHARMACEUTICAL TOOL

The word excipient, commonly used in the medico-pharmaceutical field has, due to its etimology, synonymy and the precision of its definitions, extensive meanings and rich concepts which enable a great variety of uses and functions in Industrial Pharmaceutical Production.

The excipient is central to the processes that convert a pharmacologically active substance into a pharmaceutical preparation. To study the role of the excipient in the evolution of medicines is to follow the history of the art of healing and takes us into the pharmaceutical sciences.

After a review of the history, the uniqueness of the excipient becames apparent, together with its component factors of origin, distribution and use. The concepts of physical, chemical and biological quality are revised as they are interpreted by Pharmacopeas. The future areas in this field are outlined, including quality parameters of use such as crystallization, polymorphism, porosity and particle size. The importance of the excipient to the bioavailability of the pharmacologically active substance, the use of matrices and polymers in controlled release systems, the use of products of natural origin as excipients of current medicines and future perspectives are analyzed.

BIBLIOGRAFIA

1 AGABEYOGLU I., and N. KAYNAR-ÖZDEMIR. Studies on sustained release VII. Inert matrix tablets of zomepirac sodium with cellulose acetate. S.T.P. Pharma 6 (9) 629-634 (1990).

2 ALBORS YOLDI EDUARDO. La Calidad en el Medicamento Discurs d'ingrés a la Reial Acadèmia de Farmacia de Barcelona. 27 nov. (1986).

3 ARNAULD P., M. ZUBER et J.E. FONTAN. Les promoteurs d'absorption utilisés par voie rectale et orale. S.T.P. Pharma 6, (hors-série) 48-56, (1990).

4 ARTIGES A. Problèmes réglementaires posés par les excipients. S.T.P. Pharma 3 (3) 223-226, (1987).

5 BRUCE BABBITT and STEPHEN WRIGHT. Liposome-based drug delivery vehicles. Pharmaceutical Manufacturing International. 193-194, (1990).

6 BEHAR N., M. RICHARD, N. THUAUD, B. SEBILLE, M. GROUSSET et S. RAYNAL. Propiétés des polymères porteurs de ß-cyclodextrine pour le relargage différé de médicaments. S.T.P. Pharma 3 (3) 237-247 (1987).

7 BELTRAMI V., R. GURNY, E. DOELKER. Le poly(alcool de vinyle) dans les formes à libération prolongée destinées à la voie orale. Pharm. Acta Helv. 65 Nr. 5-6 (1990).

8 BENITA S. Microcapsules new applications and characterization. Labo.Pharma-Probl. Tech-32 Nr.346 (Octubre 1984)

9 BENOIST L. La microcalorimétrie appliquée aux excipients. S.T.P. Pharma 6, (hors-série) 113-115 (1990).

10 BERTHOD A., M. ROLLET et N. FARAH. Les silices I. Propiétés chimiques et physico-chimiques. S.T.P. Pharma 5 (3) 176-186 (1989).

11 BILLON J. P. Quel polymère pour quelle utilization?. S.T.P. Pharma 3 (3) 200-206 (1987).

12 BOUCHÉ R., et M. DRAGUET-BRUGHMANS. Le polymorphisme: sa détection et son incidence sur la dissolution. S.T.P. Pharma 1 (4) 288-295 (1985).

13 BÜHLMANN X.; M. GAY; H.U. GUBLER; H. HESS; A. kABAY; F. KNÜSEL; W. SACKMAN; I. SCHILLER, and S. URBAN. Microbiological quality of Pharmaceutical Preparations. American Journal of Pharmacy Vol. 144, nº 6, 165-186 (1972).

14 BÜHLMANN X.; M. GAY; w. HAUERT; W. HECKER; W. SACKMANN, und I. SCHILLER. Prüfung pharmazeutischer Hilfsstoffe auf mikrobielle kontamination. Pharm. Ind. 34, 562-566 (1972).

15 BÜHLMANN X.; D. JÄKEL; T. BOUSKA; M. GAY; W. HECKER; I. SCHILLER; M. DALLA TORRE; P.FELS und M. GASCHEN. Zur antimikrobiellen Behandlung pharmazeutischer Ausgangsstoffe. Pharm. Ind. 39, 815-818 (1977).

16 BURI P. Définition et classification des systèmes matriciels. S.T.P. Pharma 3 (3) 193-199 (1987).

17 CANTALAPIEDRA JAVIER. Diccionario de Excipientes de las Especialidades Farmacéuticas Españolas. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid (1989).

18 CARMONA I CORNET ANNA Mª. Recerca inèdita professional, científica i artística de la Farmàcia a Catalunya. (1983).

19 CARTWRIGHT A.C. Toxicology of impurities in organic synthetic drugs. International Pharmacy Journal. Vol.4 nº4 (1990).

20 CASTRO M. y A. RIBES. Introducción al problema de la contaminación: Legislacion actual y propuestas a nivel internacional. II Jornadas Nacionales de AEFI. Barcelona (1980).

21 CEMELI PONS JOSE. Entorno Tecnológico del Medicamento. Discurs d'ingrés a la Reial Acadèmia de Farmàcia de Barcelona. 7 Maig (1987).

22 COHEN G. Méthodologie des choix du galéniste: vers une optimisation de la formule. S.T.P. Pharma 6, (hors-série) 20-23 (1990).

23 CHECK WILLIAM A. New drugs and drug-delivery systems in the year 2000 Special Features. American Journal of Hospital Pharmacy Vol. 41 (Aug. 1984).

24 CHRIST F. et Y. POURCELOT. Biopolymères et pharmacotechnie. S.T.P. Pharma 3 (3) 251-258 (1987).

25 CHUKWU A. Direct compression properties of maize starch recovered from heated aqueous suspensions. S.T.P. Pharma 6 (5) 282-286 (1990).

26 COMBES A. Etude d'excipients utilisés dans l'industrie pharmaceutique. S.T.P. Pharma 5 (11) 766-790 (1989).

27 COMBES A., R. BOS, P. MICHAUD, R. ROUFFIAC. Contribution à l'étude des propriétés physiques des excipients pour suppositoires au moyen d'un analyseur de texture et d'un thermocouple. Pharm. Acta Helv. 64, Nr. 11 (1989).

28 CORNEC M. Aérosil: un adjuvant efficace pour les formes sèches, liquides et pâteuses. S.T.P. Pharma 6, (hors-série) 110-112 (1990).

29 DOELKER E. Proposition de classification des polymères biocompatibles pour les formes médicamenteuses à libération contrôlée. S.T.P. Pharma 3 (3) 207-215 (1987).

30 DUCHêNE D. and G. PONCHEL. Bioadhesion A new pharmacotechnical method for improving therapeutic efficiency. S.T.P. Pharma 5 (12) 830-838 (1989).

31 DUCHêNE D. et D. WOUESSIDJEWE. Des promoteurs d'absorption à problèmes: les cyclodextrines. S.T.P. Pharma 6, (hors-série) 57-60 (1990).

32 DUPAS H. et P. LEROY. Le fabricant d'excipients et les problèmes de qualité. S.T.P. Pharma 4 (3) 228-230 (1988).

33 ERTEL K.D., CARSTENSEN J.T. Physical and lubricative properties of magnesium stearate. Pharma. Res. 4 suppl. 568 (1987).

34 ETIENNE A. New opportunities for controlled drug delivery system based on silicone polymer technology. S.T.P. Pharma 6 (1) 33-40 (1990).

35 ETIENNE A. L'excipient du troisième millénaire. S.T.P. Pharma 6, (hors-série) 180-184 (1990).

36 FAULI TRILLO C. Excipientes de uso en la farmacia actual. Circular Farmacèutica nº 199 (1963).

37 FDA. Use of ethylene oxide in the manufacture of medicinal products. III/9261. (1990).

38 F.I.P. Pureté microbiologique des formes pharmaceutiques non obligatoirement stériles. Journal Mondial de Pharmacie 15, 88-100 (1972).

39 F.I.P. Microbiological purity of non-compulsorily sterile pharmaceutical preparations Methods of examination. Pharm. Acta Helv. 51, 33-40 (1975).

40 F.I.P. The test for the Effectiveness of Antimicrobial Preservation of Pharmaceuticals. Pharm. Acta Helv. 55, 40-39 (1980).

41 FÜHRER C. Origine des caractéristiques intrinsèques des matières premières. S.T.P. Pharma (4) 315-318 (1988).

42 FÜHRER C. Méthodes pour estimer l'état cristallographique d'une poudre. S.T.P. Pharma 6 (5) 294-298 (1990).

43 GANDER B., R. GURNY, E. DOELKER. Matrices à libération contrôlée par le gonflement du polymère. Partie I: Mécanismes de pénétration des solvants dans les polymères. Pharm. Acta Helv. 61, Nr. 5-6 (1986).

44 GANDER B., R. GURNY, E. DOELKER. Matrices à libération contrôlée par le gonflement du polymère. Partie II: Préparation des systèmes médicamenteux et analyse de la cinétique de libération. Pharm. Acta Helv. 61, Nr. 7 (1986).

45 GIRON D. Análisis térmico. Caracterización de las materias primas y formas farmacèuticas de presentación. Industria Farmacèutica. Septiembre/Octubre (1987).

46 GIRON D. Influence de la qualité des matières premières sur la vitesse de dissolution et sur la biodisponibilité. S.T.P. Pharma 4 (4) 330-340 (1988).

47 GIRON D. Le polymorphisme des excipients. S.T.P. Pharma 6, (hors-série) 87-98 (1990).

48 GREGORIADIS GREGORY. Liposomes as drug carriers. Pharmacy International (Feb. 1983).

49 GRIGO J. Vorschriften der USP XIX für den mikrobiologischen Limit-Test. Aus der Pharma-Qualitätskontrolle der Firma E. Merck, Darmstadt.

50 GROSSE L. Cellulose derivatives. S.T.P. Pharma 6, (hors-série) 83-86 (1990).

51 GROVES M.J. Modern drug delivery systems: some technical issues on the way to reality. S.T.P. Pharma 3 (8) 664-667 (1987).

52 GUILLEMOTEAU J. Y. Assurence de Qualité des fournisseurs. S.T.P. Pharma (6) 171-174 (1990).

53 GUYOT-HERMANN A.M. Le monde des amidons modifiés. S.T.P. Pharma 6, (hors-série) 69-81 (1990).

54 GUYOT-HERMANN A.M. et J.C. GUYOT. Un des éléments du cahier des charges: l'état physique des excipients. S.T.P. Pharma 6, (hors-série) 37-44 (1990).

55 HÜTTENRAUCH R. New concepts in pharmaceutics. Labo.Pharma-Probl.Tech. 31, nº 334 (Septembre 1983)

56 LAMARTINO P. Introduction of new excipients in the Italian Pharmacopoeia: selection criteria. S.T.P. Pharma 6, (hors-série) 124-127 (1990).

57 JÄKEL D. Quality of excipients. ILSE Pharma Industrial and Logistus Sistems Enginnering Abstracts Ciba-Geigy (June 1989).

58 INGEBRAND JAMES D. Transdermal drug delivery components. Pharmaceutical Manufacturing International 179-180 (1990).

59 JEANMAIRE-WOLF N., S. SEGOT.CHICQ, G.COHEN et D. WOUESSIDJEWE. Ecueil des excipients glycéridiques Optimisation de la libération. S.T.P. Pharma 6, (hors-série) 103-109 (1990).

60 JULIANO R.L. and G. LOPEZ-BERESTEIN. Advances in drug delivery. New lives for old drugs: liposomal drug delivery systems reduce the toxicity but not the potency of certain chemotherapeutic agent. Pharmacy International (July 1985).

61 KREUTER J. Evaluation of Nanoparticles as Drug-Delivery Systems. II: Comparison of the Body Distribution of Nanoparticles with the Body Distribution of Microspheres (Diameter >1 m), Liposomes, and Emulsions. Pharm. Acta Helv. 58, Nr. 8 (1983).

62 KREUTER J. Evaluation of Nanoparticles as Drug-Delivery Systems. III: Materials, Stability, Toxicity, Possibilities of Tageting, and Use. Pharm. Acta Helv. 58, Nr. 9-10 (1983).

63 LALOGE M., D. CHULIA, J.Y. GUILLEMOTEAU et A. VÉRAIN. Incidence de l'origene des matières premières sur leurs qualités pharmacotechniques. S.T.P. Pharma (4) 319-324 (1988).

64 LE THIESSE J.C. Caractéristiques morplologiques et surfaciques de matières premières pulvérulentes Evaluation et application. S.T.P. Pharma 6 (3) 169-180 (1990).

65 LEVERD E. Qualité des matiéres premières et mise en oeuvre galènique. S.T.P. Pharma 4 (4) 327-329 (1988).

66 LOPEZ ARELLANO R., P. LABURTE, J. MOREL et C. QUINCY. Identification des paramètres influençant la qualité de comprimés à libération prolongée basée sur l'historique de leur fabrication. S.T.P. Pharma 6 (2) 106-114 (1990).

67 LOULERGUE M.H. Environnement réglementaire pour l'évaluation des caractéristiques physiques des matières premières. S.T.P. Pharma 6 (3) 181-183 (1990).

68 MASSE J. Controle de qualite et optimisation de l'activite therapeutique d'un principe actif par des methodes themoanalytiques. Faculté de Pharmacie de Montpellier.

69 MARZIN D. Problèmes toxicologiques posés par l'emploi des biomatèriaux en médecine humaine. S.T.P. Pharma 3 (3) 227-232 (1987).

70 MIKOS A.G. and N.A. PEPPAS. Systems for controlled release of drugs V. Bioadhesive systems. S.T.P. Pharma 2 (19) 705-716 (1986).

71 MONTEL J. Rôles passifs et actifs des substances auxiliaires. S.T.P. Pharma 6, (hors-série) 45-47 (1990).

72 NAIN G.Homologations des excipients sur le plan international. S.T.P. Pharma 6, (hors-série) 153-163 (1990).

73 ORIEUX D. Constraints linked to the development of a customized excipient. S.T.P. Pharma 6, (hors-série) 169-170 (1990).

74 PELLERIN F. Méthodes générales d'anlyse et contrôle des excipients. S.T.P. Pharma 6, (hors-série) 138-142 (1990).

75 PELLERIN F. Conception d'une monographie d'excipient. S.T.P. Pharma 6, (hors-série) 119-123 (1990).

76 PEPPAS N.A. et BINDSCHAEDLER. Les dispositifs à libération contôlée pour délivrance des principes actifs médicamenteux. IV. Systèmes à gonflement contrôlé. S.T.P. Pharma 2 (12) 38-46 (1986).

77 PILLAI J.C., A. BABAR, F.M. PLAKOGIANNIS. Polymers in cosmetic and Pharmaceutical Industries. Pharm. Acta Helv. 63, Nr. 2 (1988).

78 HANBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS. PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. Americal Pharmaceutical Association Production Steff. (1986).

79 POURCELCT-ROUBEAU Y. et M.H. ROCHAT. Excipient ou substance auxiliaire et développement pharmaceutique. S.T.P. Pharma 6, (hors-série) 190-193 (1990).

80 PUISIEUX F. et L. ROBLOT-TREUPEL. Vectorisation et vecteurs de médicaments. S.T.P. Pharma 5 (2) 107-113 (1989).

81 RABIANT J. Problèmes analytiques liés à la qualité des matières premières. S.T.P. Pharma 4 (3) 237-241 (1988).

82 RAFIDISON P. Elastomères de silicone. S.T.P. Pharma 6, (hors-série) 166-168 (1990).

83 REIMERDES DAGMAR and ERNST H REIMERDES. Lactose/cellulose blends: their use in tabletting. Pharmacy International (June 1983).

84 ROLL DAVID B. Controlled drug delivery and targeting. Pharmacy International 126-127 (June 1983)

85 ROSDY M. Biocompatibilité de contact. S.T.P. Pharma 3 (3) 233-236 (1987).

86 ROSILIO V., L ROBLOT-TREUPEL, A. BASZKIN et M. DEYME. Films d'éthylcellulose: influence du solvant sur les propriétés physico-chimiques. S.T.P. Pharma 3 (3) 237-247 (1987).

87 RUSSELL GRAHAM F. J. Starch microspheres as drug delivery systems. Pharmacy International 260-262 (October 1983).

88 SALAZAR MACIAN RAMON. Calidad, sinónimo de Productividad en la Europa del 93. Calidad total. X Jornadas de AEFI Barcelona 217-229 (Mayo 1989)

89 SALOMON J. L. et E. DOELKE. Formulation des comprimés à libération prolongée. I. Matrices inertes. Pharm. Acta Helv. 55, Nr. 6 (1980).

90 SÉGOT-CHICQ S., E. TEILLAUD et N.A PEPPAS. Les dispositifs à libération contrôlee pour la délivrance des principes actifs médicamenteux I. Intérêt et applications. S.T.P. Pharma 1 (1) 25-36 (1989).

91 STAMM A. Les excipients leur rôle dans la libération des principes actifs intérêt de l'étude de leur structure moleculaire. Labo.Pharma. Probl. Tech. nº 306 (Fevrier 1981).

92 STANIFORTH J.N. Advances in excipient technology Powder and tableting characteristics. S.T.P. Pharma 6 (3) 162-168 (1990)

93 STEAD J.A. Preformulation studies: the derived properties and the choice of excipients. S.T.P. Pharma 6, (hors-série) 24-28 (1990).

94 STRATTAN CHARLES E. Cyclodextrin-based drug delivery. Cyclodextrins offer potential for improving the solubility and stability of a wide range of drugs. Pharmaceutical Manufacturing International 203-210 (1990).

95 SUAREZ G, YLLA-CATALA GENIS M. The formation of Aflatoxins in Different Types of Starches for Pharmaceutical Use. Pharm. Acta Helv. 54, 78-81 (1979).

96 SZEJTEI J. Cyclodextrins in Drug Formulations: Part I. Pharmaceutical Technology International. 15-22 (February 1991)

97 TAWASHI. R. Particle size, shape and surface analysis of pharmaceutical powders. S.T.P. Pharma 6 (5) 299-302 (1990)

98 THEVENIN M. Problèmes toxicologiques posés par la qualité des matières premières. S.T.P. Pharma 4 (4) 341-345 (1988).

99 TRAISNEL M. et GAYOT A.T. Détermination de la surface spécifique des poudres par perméabilimétrie à l'air. S.T.P. Pharma 6 (1) 23-32 (1990).

100 BARTHELEMI TROMSDORFF J. Arte de recetar conforme los principios de la química farmacéutica. Fàccimil de Ferrer Internacional S.A. año MDCCVII.

101 TROUVÉ G., LEBORGNE C. et BRANCQ B. Etude d'un nouvel amidon directement compressible. S.T.P. Pharma 6 (2) 80-87 (1990).

102 USP XXII NF XVII. The United States Pharmacopeial Convention. Impurities in official articles. (1086) 1682-1684 (1989).

103 USTERI M., BONNY J.D., LEUENBERGER H. Fractal Dimension of Porous solid Dosage Forms. Pharm. Acta Helv. 65, Nr.2 (1990).

104 VAUTHIER-HOLTZSCHERER C., BENABBOU S. SPENLEHAUER G., VEILLARD M. and COUVREUR P. Methodology for the preparation of ultra-dispersed polymer suystems. S.T.P. Pharma Sciences 1 (2) 109-116 (1991).

105 VEILLARD M. La formulation ou le choix des excipients. S.T.P. Pharma 6, (hors-série) 29-36 (1990).

106 VERT M. Structure el comportement des polymères Exemples des polymères biorésorbables. S.T.P. Pharma 3 (3) 216-222 (1987).

107 VIGOUROUX F. Le contrôle des matières premières entrant das la composition des spécialités pharmaceutiques. Aspects réglementaries. S.T.P. Pharma 4 (3) 218-219. (1988).

108 WAN L.S.C. and LIM K.S. Compaction characteristics of fluidized bed lactose granules with different modes of addition of binder. S.T.P. Pharma 6 (9) 624-628 (1990).

109 YLLA-CATALA GENIS M., Nuevas formas de Administración de Medicamentos, II Congrés de Ciències Farmacèutiques. Barcelona (1983). Actas pàg. 802-820.

Discurs de Contestació

Molt Il.lustre Dr. Eduard Albors i Yoldi
Acadèmic Numerari

Excel.lentíssim Senyor President
Excel.lentíssims i Il.lustríssims Senyors
Molt Il.lustres Senyores i Senyors Acadèmics
Senyores i Senyors

És per a mi un honor, i al mateix temps motiu de satisfacció, haver estat designat per aquesta Docta Corporació, per contestar el Discurs de Recepció del nou Acadèmic Numerari, Dr. Miquel Ylla-Català i Genís, puix que sense cap mena de dubte, l'amistat iniciada fa ja bastans anys per motiu de les nostres relacions professionals, s'ha convertit en un afecte personal del qual difícilment puc fer, en aquest moment, una total abstracció, d'una objectivitat que m'obligui a lesionar una reconeguda modestia.

En l'aspecte humà, ha estat sempre una persona amb una gran capacitat de comunicació i oberta al diàleg, que en tot moment manifesta una correcció impecable, cosa que comporta un tracte personal fácil i gratificant. I és precisament a través d'aquest tracte agradable, que vaig adonar-me molt aviat de les qualitats científiques i humanes del Dr. Ylla-Català, del rigor amb què desenvolupava el seu treball professional i que, amb la seva provada intel.ligència, li ha permés afrontar qualsevol problemàtica de manera racional, captar el seu contingut i trobar la via de solució més adequada.

És home de temperament sòlid, enemic de la discusió estèril i de l'enfrontament gratuït, però que no la defuig quan és necessària, sempre, però, amb un esperit constructiu.

L'audàcia suficient, compensada sempre per un raonament estricte, és una altra de les característiques de la seva personalitat.

El Dr. Ylla-Català, neix a la ciutat de Vic, bressol d'il.lustres personalitats de les arts i les lletres catalanes, i allà cursa els seus estudis de Batxillerat. La seva formació Universitària té lloc a la Facultat de Farmàcia de Barcelona, amb un excel.lent aprofitament que el porta, en primera instància, al grau de llicenciat en Farmàcia i culmina amb la seva tesi doctoral amb un tema d'indubtable interés farmacèutic "La formació d'Aflatoxines en fècules de qualitat farmacèutica".

Aquest treball reflecteix la seva dedicació indubtable cap a aquesta part de la Biologia relacionada de manera especifica amb els microorganismes i les substàncies que generen i la seva influència en la qualitat de les substàncies auxiliars d'ús en la producció farmacèutica, tot centrant-se, en aquella ocasió, en substàncies tan àmpliament difoses en les formulacions farmacèutiques com ara les fècules. La seva tesi doctoral es va fer mereixedora de la qualificació "d'Excel.lent cum laude".

Els seus professors varen saber estimar molt aviat el seu entusiasme i els seus amplis coneixements en l'àrea de la microbiologia i l'incorporen a l'equip docent del Departament de Microbiologia de la Facultat de Farmàcia de Barcelona on deixa patent la seva preparació i capacitat de trasmetre als alumnes el coneixement dels temes de l'asignatura.

Per la seva sólida preparació, aviat va ésser cridat per a desenvolupar la seva tasca professional, per la filial espanyola del Laboratori Geigy, companyia a la qual, després de la seva fusió amb Ciba, s'ha integrat totalment i en la qual ha anat ocupant llocs de més responsabilitat com a reconeixement dels seus dots i preparació científica. Actualment és responsable del Control de Qualitat de Ciba-Geigy a Barcelona.

L'il.lustre recipientari no ha descuidat l'aspecte social de la professió farmacèutica. Des de 1977 és membre de l'Associació Espanyola de Farmacèutics de la Indústria i és també membre de la Vocalia d'Indústria del Col.legi de Farmacèutics de Barcelona.

L'any 1982 és nomenat President de la Secció Catalana de AEFI, càrrec que ha exercit en dos períodes consecutius. I en aquest aspecte, puc donar fe de la seva actuació activa, ja que ha intervingut molt directament en l'organització de nombroses reunions, congressos, cursos, conferències, taules rodones... etc. i que sens dubte han reflectit el seu total lliurament a una tasca que ha tingut sempre com a objectiu destacar la importància científica de la nostra professió.

Més si aquestes són, només esbossades, les característiques personals del nou Acadèmic, no voldria deixar passar per alt un aspecte que mereix una significació especial i, per a mi, digna de tota classe d'elogis; es el seu amor a la ciutat que l'ha vist néixer. Els seus estudis i investigacions de tot allò relacionat amb la comarca d'Osona, l'han portat a realitzar nombroses publicacions, i com a profund coneixedor d'aquests temes ha estat cridat a ocupar diversos càrrecs a les Institucions Vigatanes, de les que vull destacar la seva integració, des de 1980, a la Junta de Govern del Museu Arqueològic, Artístic Episcopal de Vic.

Passem acte seguit a comentar, de manera molt esquemàtica, l'interessant discurs de recepció desenvolupa pel Dr. Ylla-Català.

"L'excipient una eina farmacèutica" és un tema d'una actualitat fora de dubte, com ho demostra la importància que ha tingut aquests últims anys. De considerar l'excipient com una substància passiva en èpoques anteriors, hem passat, d'acord amb Montel, a donar-li el tractament d'una substància que, si bé no constitueix l'element noble de la forma farmacèutica, participa en gran manera de la seva qualitat. Els excipients constitueixen en teoria, un suport tecnològicament indispensable per a la producció industrial de les formes de dosificació farmacèutiques per a l'administració dels diversos principis actius, però que sense cap dubte son capaços de modular l'acció terapèutica de les substàncies farmacològicament actives que les integren,

tot participant plenament en el resultat del tractament que estableix el metge.

El galènic ha de fer ús del coneixement perfecte dels excipients i de la seva relació amb els principis actius per a obtenir una forma farmacèutica a nivell industrial que permeti, amb uns caràcters organolèptics adients, assegurar la seva estabilitat i una disponibilitat biològica total de les substàncies farmacològicament actives que la integren. En aquest sentit, cal destacar la referència que fa el Dr. Ylla-Català de les 37 funcions diferents que trobem en els excipients en les 405 substàncies que relacionen la USP XXII i NF XVII.

En la seva exposició ha quedat ben patent la necessitat de fer un estudi aprofundit de les substàncies auxiliars, atès que, si bé d'acord amb els criteris preliminars de les Farmacopees que les inclouen, la descripció monogràfica és una primera garantia, aquesta no garanteix de forma absoluta la seva qualitat, ja que el concepte de puresa és un concepte dinàmic i que pot modificar-se d'acord amb els avenços de la ciència i de les tècniques analítiques pròpies del desenvolupament instrumental. En definitiva, fruit de tot això, pot aconseguir-se una millor definició dels criteris d'identitat, riquesa i puresa d'aquesta substància.

El Dr. Ylla-Català ens ha donat una encertada visió de com s'ha desenvolupat aquest procés, amb criteris més específics en determinats àmbits. Així, ens ha descrit el criteri de puresa biològica que apareix per primera vegada el 1965 a la USP XVII amb referència al test bacteriològic de la gelatina. Cal precisar que els incidents esdevinguts a finals dels anys 60, per la falta d'esterilitat d'alguns productes, varen decidir a intervenir al Comitè de Laboratoris i Serveis Oficials de Control de Medicaments de la F.I.P. que van redactar els informes corresponents els anys 1972, 1975, 1980 que, si bé fan referència a les formes farmacèutiques, és evident que aquests criteris d'un possible origen de les contaminacions cal aplicar-los a cadascun dels seus components. La incorporació a les Farmacopees de la

qualitat biològica de les substàncies auxiliars no es va fer esperar. En foren capdaventers les Farmacopees Britànica i Americana. Avui dia, el control microbiològic dels excipients és un parametre més, que s'inclou com a rutinari en la sèrie de controls que es fan de qualsevol matèria prima que s'usa a la indústria Farmacèutica.

Tot això ens porta a reflexionar, com ens ha exposat el conferenciant, que si tenim en compte que molts dels excipients utilizats avui en la formulació de composicions medicamentoses son d'us comú en altres indústries, cal convenir en la necessitat d'aplicar un criteri farmacèutic en la definició de la seva puresa.

Aquesta situació és més patent davant les variants de composició d'un determinat tipus d'excipients. Ha estat molt il.lustratiu l'exemple exposat segons un estudi recent. 20 excipients utilitzats en la indústria farmacèutica en forma de glúcids originen 75 noms comercials amb quasi 250 variants.

Però, per altra part, s'ha tractat de la importància que té definir perfectament els paràmetres físics d'aquestes substàncies, atesa la influència que poden tenir en la cessió dels principis actius i en la seva absorció per l'organisme humà. El tipus de partícul.la cristal.lina, les mides i el polimorfisme d'alguns productes han servit per a recordar-nos aquests aspectes referits a productes auxiliars tan comuns com son l'estearat de magnesi, el sorbitol, el mannitol o la lactosa.

El Dr. Ylla-Català ha aportat nombrosos exemples demostratius de la influència de l'elecció adequada dels excipients, amb característiques ben definides, per assegurar en tota producció industrial la biodisponibilitat dels principis actius dels productes farmacèutics. I si això és evident en les formes d'alliberament normal, pren una dimensió especial en aquells sistemes d'alliberament controlat dels que ens ha fet una magistral exposició, acompanyada de les característiques diferencials dels sistemes esmentats.

Finalment, el Dr. Ylla-Català en ha posat en evidència, amb visió clara i realista, quines son les característiques a considerar en l'excipient del futur i que caldrà contemplar en estreta relació amb el principi actiu, en funció de les noves formes d'administració de medicaments i d'acord amb el ventall de sistemes terapèutics.

La Secció Segona d'aquesta Docta Corporació, s'enriquirà amb l'experiència del nou Acadèmic, veritable expert en la qualitat del medicament que ha sabut configurar el rigor i els coneixements d'un autentic científic amb les necessitats cada dia més estrictes de la indústria del Medicament.

Gràcies a Farmacèutics com el Dr. Ylla-Català la Indústria Farmacèutica Espanyola i, més concretament la de Catalunya, ha aconseguit el prestigi del qual gaudeix.

Excel.lentíssim Sr. President d'aquesta Reial Acadèmia, agraexo de nou l'honor que se m'ha fet en designar-me per a contestar, d'acord amb el reglament, el discurs de recepció del Dr. Miquel Ylla-Català i Genis i sol.licito de la seva digníssima autoritat que procediu a imposar al recipiendari les insígnies del seu nou lloc, que espero i desitjo que podrà desenvolupar amb satisfacció i zel al llarg de molts anys.