

UF1: Productes farmacèutics i afins.

A3. Excipients

1. Concepte d'excipient.

Segons el *Reial decret legislatiu 1/2015, de 24 de juliol, pel qual s'aprova el text refós de la Llei de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris es defineix:*

Primera matèria: tota substància –activa o inactiva– emprada en la fabricació d'un medicament, tant si es manté inalterada com si es modifica o desapareix en el transcurs del procés.

Excipient: tot component d'un medicament diferent del principi actiu i del material de condicionament.

Aquella matèria que, inclosa en les formes galèniques, s'afegeix a les substàncies medicinals o a les seves associacions per servir-les de vehicle, possibilitar la seva preparació i estabilitat, modificar les propietats organolèptiques o determinar les propietats fisicoquímiques i la seva biodisponibilitat.

Vehicle. Una de les funcions de l'excipient és transportar el medicament fins al lloc d'absorció per part de l'organisme.

Coadjuvant. Prové del llatí, *adjuvare*, ajudar, secundar, assistir. L'excipient ajuda al principi actiu a realitzar la seva funció.

2. Característiques generals dels excipients

- **Els excipients han de ser inerts**

1. **Inèrcia respecte al principi actiu.** L'excipient no ha d'inhibir ni incrementar l'activitat del principi actiu. Un increment en l'activitat del principi actiu pot generar fenòmens de toxicitat.
2. **Inèrcia respecte al material de condicionament.** El problema es presenta sobre tot amb excipients líquids o pastosos. Aquests no han de dissoldre els materials de condicionament ni, pel contrari, ser absorbits per aquests.
3. **Inèrcia respecte a l'organisme.** En principi, l'excipient no ha de tenir activitat pròpia alguna; això ha de verificar-se per a l'acceptació de nous excipients mitjançant els assaigs de innocuïtat pertinents. De fet, la neutralitat absoluta respecte a l'organisme.

Els excipients, siguin d'origen natural, sintètic o semisintètic, en poques ocasions són fabricats únicament per a la indústria farmacèutica, quines exigències no són comparables amb les d'altres indústries. Molt sovint, provenen de la indústria alimentària: midons, lactosa, olis vegetals, aromatitzants, etc., això garanteix la seva innocuïtat per via oral, però no necessàriament per altres vies d'administració. Una altra dificultat deriva de l'ús de matèries primeres alimentàries és que aquestes no es fabriquen per lots.

- Cada **excipient** està definit per:

1. Característiques fisicoquímiques.
2. Característiques tecnològiques.

Únicament les primeres es descriuen a les monografies de excipients de la Farmacopea.

La utilització d'un excipient depèn de diversos factors:

- Propietats físiques i químiques de l'excipient.
- Concentració de l'excipient en la fórmula en relació al principi actiu.
- Funció de l'excipient en la formulació.
- Tipus de forma de dosificació.

UF1. Productes farmacèutics i afins

- Propietats físico-químiques de la forma de dosificació.
- Facilitat de manipulació a escala Industrial.
- Preu.

3. Funcions dels excipients:

- Facilitar l'administració dels principis actius. És el cas dels solvents en solucions injectables i begubles, excipients per a pomades, supositoris, etc., i també els aromatitzants, edulcorants i colorants, capaços d'assolir una millor acceptació del medicament per part del malalt.
- Millorar l'eficàcia del principi actiu. És el cas d'un excipient per a pomades que faciliti la penetració d'un principi actiu o el d'una forma d'alliberament retardada que augmenta la duració de l'activitat terapèutica.
- Assegurar l'estabilitat i, en conseqüència, la conservació fins a la data límit de la seva utilització. És el cas dels conservants, com antisèptics, antifúngics, antioxidants i quelants, així com dels àcids, les bases i els tampons que permeten ajustar el pH.

4. Classificació d'excipients

4.1. Dissolvents

Aigua.

Aigua potable.
Aigua purificada.
Aigua per a injectables a dojo.
Aigua estèril per a injectables.
Aigua per a dilució de dissolucions concentrades per a hemodiàlisi.

Alcohols.

Alcohol etílic
Propilenglicol.
Glicerol.

Èters.

Esters.

Cetones.

Derivats Clorats.

Amides.

Dimetilacetamida.
Dihidroxiètilacetamida.

Altres líquids.

4.1.1. Aigua (RFE. 01/2005, 0008)

L'aigua és l'excipient o vehicle més utilitzat en farmàcia. La Farmacopea descriu quatre qualitats d'aigua definides segons la seva forma d'obtenció i els assaigs realitzats.

- **Aigua potable:** Es la destinada a la alimentació humana, apta per a el consum i incapaç de perjudicar la salut.
- **Aigua purificada:** L'aigua purificada es prepara per destil·lació, per intercanvi iònic o per qualsevol altre procediment adequat, a partir d'aigua potable. Es tracta en conseqüència d'un aigua desmineralitzada.
- **Aigua per a preparacions injectables:** És un aigua destinada a la preparació de medicaments administrats per via parenteral en els quals el vehicle és aquós (aigua per a preparacions injectables no dosificats), per a la dissolució o dilució de substàncies o preparats parenterals de preparació extemporània (aigua estèril per a preparacions injectables).
- **Aigua per a injectables a granel:** si no va a ser utilitzada immediatament després de la seva preparació, ha de conservar-se en condicions que no permetin el desenvolupament de microorganismes, en particular per a evitar la formació de substàncies pirogèniques. El desenvolupament de microorganismes pot ser inhibit mantenint l'aigua, per exemple, a temperatures de 80-90°C en un tanc d'emmagatzemat.
- **Aigua estèril per a injectables:** És un aigua per a preparats injectables condicionada en ampul·les segellades o en altre recipient hermètic tancat. S'obté a partir d'aigua potable, purificada o destil·lada, a la que es sotmet a una destil·lació en un aparell de vidre neutre, quars o metall apropiat. Si l'aparell està

UF1. Productes farmacèutics i afins

correctament conservat, ha de ser capaç d'aportar aigua exempta de substàncies pirogèniques.

- **Aigua per a dilució de solucions concentrades per a hemodiàlisi:** S'obté mitjançant els mateixos mètodes descrits per a l'aigua purificada. Donada les grans quantitats d'aigua utilitzades per a un tractament (d'uns 400 litres per sessió), certs ions han d'estar presents en quantitats ínfimes, com l'alumini i el zinc, la presència dels quals no presenta problemes específics en altres qualitats d'aigua.

4.1.2. Alcohols

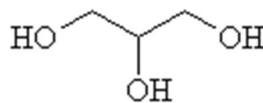
- **Alcohol etílic. (RFE. 01/2005, 1318)**

Segons la Farmacopea, l'alcohol, sense qualificatiu, és una mescla d'etanol i d'aigua. Conté entre un 94,7% V/V i un 96,6% V/V d'etanol. S'utilitza com a dissolvent, sol, diluït o associat a altres solvents miscibles, per a la preparació de solucions d'ús extern o intern. En algunes ocasions, es recórrer a l'alcohol diluït per a ús parenteral. A les solucions per a ús extern, l'alcohol afegeix a les seves qualitats de solvent les seves propietats antisèptiques. En preparats per a ús intern, afavoreix la seva conservació impedit el desenvolupament de microorganismes. Mitjançant l'addició d'aigua a l'alcohol s'obtenen mescles hidroalcohòliques de diferents concentracions.

- **Propilenglicol.** El propilenglicol inscrit a la farmacopea correspon al 1,2-propanodiol ($\text{CH}_3\text{-CHOH-CH}_2\text{OH}$). És un líquid viscos, incolor, quasi inodor i lleugerament més dens que l'aigua. És un líquid higroscòpic (conservació en recipients ben tancats), miscible en aigua, alcohol i cloroform, i soluble en èter. Dissol nombroses essències, però no els olis. S'utilitza com a dissolvent sobretot de principis actius insolubles en aigua o inestables en solució aquosa (acetilcolina). També pot utilitzar-se per via parenteral.

Aplicacions farmacotècniques del propilenglicol		
Aplicacions	Forma farmacèutica	Concentració
Dissolvent o cosolvent	Solucions orals	10-25
	Parenterals	10-60
	Tòpiques	5-80
Humectant	S. aerosols	10-30
	Tòpiques	~15
Conservador	Solucions, semisòlides	15-30

- **Glicerol.** El glicerol, comunament denominat glicerina, està constituït per propanotriol ($\text{CH}_2\text{OH-CHOH-CH}_2\text{OH}$).



Pot contenir petites quantitats d'aigua. Des d'un punt de vista galènic, les seves propietats més interessants són les següents:

- Ampli poder solvent. Té a la vegada la capacitat de solubilització de l'aigua i del alcohol. La glicerina dissol bé els àcids minerals, certs àcids orgànics, nombroses sals, els sucres, certs colorants, certs alcaloides, etc.
- Important hidrofília. En presència d'aire humit, la glicerina pot absorbir fins a la quarta part del seu volum en aigua. Aquesta propietat s'utilitza per a evitar la dessecació de certes formes galèniques. A la farmacopea, figuren dues monografies: glicerol i glicerol al 85%.
- La glicerina s'utilitza particularment:

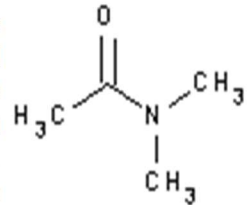
Aplicacions farmacotècniques del glicerol	
Aplicacions	Concentració (%)
- Emol·lient, humectant	Fins al 30 %
- Plastificant en pel·lícules de formes sòlides.	Concentració variable.

UF1. Productes farmacèutics i afins

- Conservant en formes líquides.	Per sobre de 20.
- Dissolvent en formulacions parenterals.	Fins al 50.
- Edulcorant en elixirs d'alta concentració alcohòlica.	Fins al 50.

4.1.3. Amides.

- **Dimetilacetamida.** Obtinguda a partir del anhídrid acètic y la dimetilformamida, es presenta com un líquid incolor, mòbil, miscible amb l'aigua i amb l'alcohol, així com la majoria dels dissolvents orgànics. Té una toxicitat catalogada com el triple de la del propilenglicol, encara que s'indica que no és perillós per a l'home quan s'administra diluït i en petits volums. S'ha utilitzat com a cosolvent en la preparació d'injectables d'oxitetraciclina i reserpina, i al igual que la dimetilformamida, s'empra per a dissoldre antibiòtics per a controlar la seva activitat microbiològica.

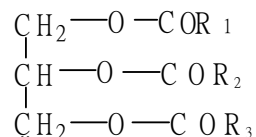


- **Hidroxietil-lactamida.** De l'acetat de metil i aminoetanol s'obté hidroxietilactamida (HEL). Líquid discretament viscos, miscible en aigua en totes proporcions i de bona tolerància en l'administració subcutània i intramuscular. S'ha utilitzat en la preparació de solucions aquoses d'oxitetraciclina de preparació extemporània. Els pH àcids com els alcalins poden arribar amb el temps a la seva descomposició, el que exigeix una estabilització mitjançant l'ajust de pH i ajut d'etanolamina i anàlegs.

4.2. Glicèrids

4.2.1. Generalitats:

- **Preparació:** Els cossos grassos utilitzats com a excipients s'obtenen generalment a partir de llavors i, algunes vegades, a partir del pericarpí de diferents fruits (oliva). Poden utilitzar-se tres procediments:
 - **Expressió en fred:** Aquest procediment és el que es tria per a certs olis oficials. S'obtenen d'aquesta manera olis d'excel·lent qualitat que presenten l'interès particular de conservar els antioxidants naturals. Aquests olis es denominen verges.
 - **Expressió en calent:** El rendiment és major, però s'ha de refinar per a eliminar les impureses.
 - **Extracció mitjançant dissolvents:** Aquest procediment s'utilitza excepcionalment per a cossos grassos utilitzats com a excipients.
- **Composició:** Els olis vegetals estan constituïts essencialment per triglicèrids, és a dir, trièsters de glicerol i àcids grassos:



Els àcids més abundants en els olis són els àcids amb nombre par de carbonis, de cadena saturada o insaturada:

Àcids grassos saturats: $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_n - \text{COOH}$

- Àcid lauric: C_{12} .
- Àcid mirístic: C_{14} .
- Àcid palmític: C_{16} .
- Àcid esteàric: C_{18} .
- Àcid araquidònic: C_{20} .

UF1. Productes farmacèutics i afins

Àcids grassos insaturats:

- Àcid oleïc. C₁₈, 1 doble enllaç.
 $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{COOH}$
- Àcid linoleïc. C₁₈, 2 dobles enllaços.
 $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_4 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{COOH}$
- Àcid linolènic. C₁₈, 3 dobles enllaços.
 $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{COOH}$

Els olis vegetals contenen també una petita quantitat d'àcids grassos, lliures, de fosfolípids i de insaponificable. Aquestes consisteixen particularment en pigments, esterols, i vitamines liposolubles. Algunes d'aquestes substàncies (tocoferols, carotenoides, etc.) desenvolupen el paper d'antioxidants naturals i eviten **enranciment** dels olis.

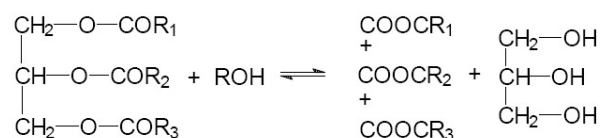
- **Propietats fisicoquímiques:** Els olis vegetals són, generalment, líquids més o menys colorejats i viscosos, si bé alguns sòlids (oli de coco i de palma). Són insolubles en aigua i en alcohol, però solubles en la majoria dels dissolvents orgànics no miscibles amb l'aigua: benzè, cloroform, tricloroetilè, èter, tetraclorur de carboni, sulfur de carboni, èter de petroli, etc.

Les seves principals propietats són les següents:

- **Tendència a l'autooxidació.** Aquest fenomen és més ric quan més ric en àcids grassos insaturats són els glicèrids de l'oli. L'acció de l'oxigen atmosfèric determina la formació de peròxids: per descomposició d'aquests es formen a continuació productes de degradació secundària (aldehids, cetones, derivats hidroxilats, polímers) que modifiquen les característiques organolèptiques de l'oli **enranciment**.
- **Hidròlisi.** Els glicèrids són esters. S'hidrolitzen amb facilitat per via química o enzimàtica, donant una mescla de glicerol i àcids grassos, monoglicèrids i diglicèrids les propietats tensioactives dels quals tenen gran interès en farmàcia galènica.
- **Saponificació.** Aquesta reacció consisteix en tractar un ester amb un alcohol R''OH. El R'OH és desplaçat per R''OH i s'estableix l'equilibri:



La mateixa reacció, aplicada als triglicèrids, condueix a la formació d'esters de l'alcohol ROH i a l'alliberament de glicerol:



Aquesta es la base per a la preparació d'olis hidròfils i d'olis hidrodispersables.

4.2.2. Principals glicèrids utilitzats com a excipients.

- **Glicèrids naturals**
 - **Oli d'ametlles:** l'oli oficial s'obté únicament per expressió en fred. És molt utilitzat com a vehicle oliós per a ús extern, particularment en la composició de llets i cremes dèrmiques.
S'utilitza també oli obtingut a partir del pinyol de **l'albercoc, préssec i pruna**. La farmacopea descriu en concret un oli obtingut per expressió en fred, i altre ,

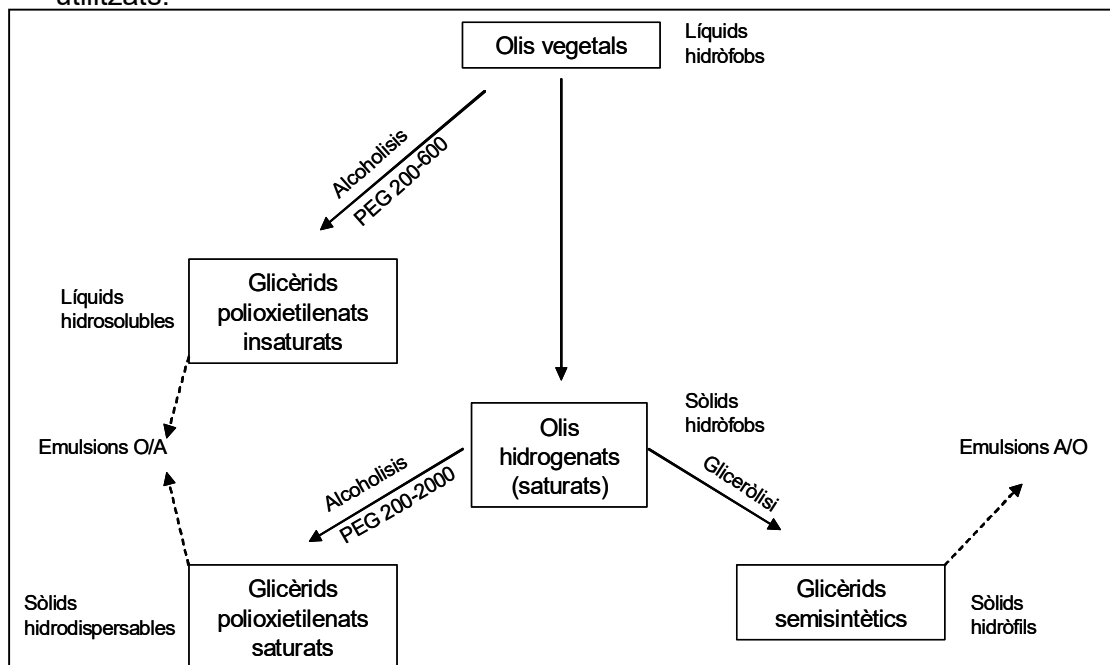
UF1. Productes farmacèutics i afins

refinat. És un subproducte de la indústria confitera i presenta el mateix camp d'aplicació que l'oli d'ametlles.

- **Oli de cacauet:** La farmacopea no exigeix ja l'expressió en fred degut a que a l'actualitat en el mercat només es troben olis refinats.
- **Oli d'oliva:** la farmacopea precisa que ha d'obtenir-se mitjançant expressió en fred o mitjançant qualsevol altre mètode mecànic apropiat. L'oli d'oliva oficial no deu haver estat sotmès a cap tractament, excepte clarificació per decantació, centrifugat, filtració (sense cap additiu) i desairejament per acció del buit i a temperatura ordinària (operació efectuada per a alentir els fenòmens d'autooxidació). L'oli d'oliva s'utilitza com a vehicle en diverses preparacions d'ús extern. La farmacopea també descriu un "oli d'oliva refinat per a injectables.
- **Altres olis oficials:** L'oli de blat de moro i de sèsam.
- **Mantega de cacau:** Les llavors del *Theobroma cacao* poden torrar-se, o no, prèviament i ser tractades, o no, amb sosa o un altre agent alcalí. Essencialment està constituït per triglicèrids dels àcid palmític, esteàric i oleïc. Conté sobre tot gran quantitat de palmitooleostearina (POS) i oleoditerarina. La mantega de cacau s'utilitza cada vegada menys com a excipient per a supositoris. En cosmetologia s'utilitza per a la fabricació de sabons, cremes, llapis de llavis, etc. Es conserva correctament si es manté protegida de l'aire i de la humitat.
- **Olis diversos:** Altres olis no inscrits en la farmacopea s'utilitzen en ocasions com a excipients o com a primeres matèries per a la fabricació d'excipients derivats de glicèrids naturals. Alguns d'ells són líquids: oli de cotó, de soja i de gira-sol; altre són sòlids: oli de coco i oli de palma.

• Glicèrids derivats de glicèrids naturals

A partir dels olis naturals s'obtenen glicèrids de diferents característiques i molt utilitzats.

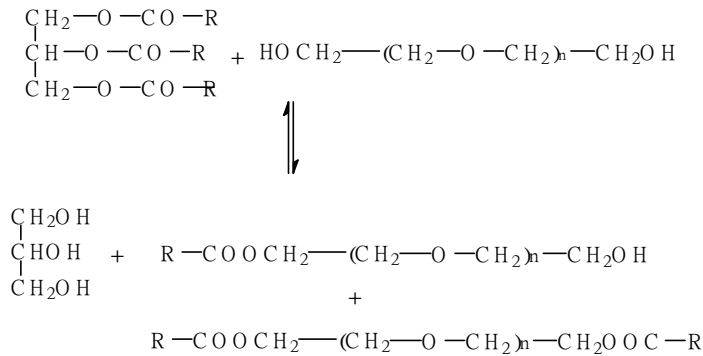


- **Glicèrids polioxietilenats insaturats.** Els glicèrids polioxietilenats són olis que contenen certa quantitat de dièsters i de monoèsters de polioxietilenglicol (PEG). Aquests dos últims són bons emulsionants (O/A) i confereixen a aquests olis la propietat de ser *hidrodispersables*.

Aquests glicèrids, a l'igual que els olis dels que provenen, són líquids més o menys viscosos, de color ambarí (d_{20} 0,935 a 0,960). Són solubles en

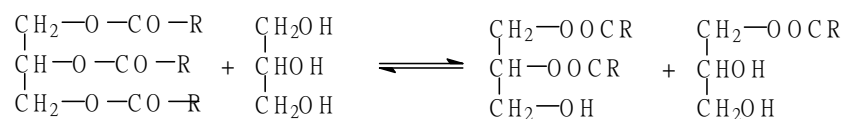
UF1. Productes farmacèutics i afins

dissolvents orgànics i insolubles en aigua, però a diferència d'altres olis, es dispersen fàcilment en aigua. La farmacopea exigeix en particular que es controli la seva capacitat per a l'emulsificació: els olis hidrodispersables han de donar origen a una emulsió per simple agitació en presència d'aigua. S'utilitzen com a vehicle per a diferents preparats, com gotes nasals olioses begubles i, fins i tot, injectables i també càpsules toves i supositoris. El seu avantatge es deu a la seva hidrodispersabilitat que pot, en certs casos, assegurar una millor biodisponibilitat dels principis actius



- **Olis hidrogenats.** Solen ser olis d'origen vegetal en els dobles enllaços dels àcids grassos es saturen per hidrogenació catalítica en presència de níquel. Segons les condicions de treball, es pot obtenir una hidrogenació més o menys amplia dels dobles enllaços dels triglicèrids. Són sòlids ceris, el punt de fusió dels quals varia en funció de la natura de l'oli, solubles en dissolvents orgànics però insolubles en aigua. S'utilitzen en particular com a excipients per a supositoris. Tenen el avantatge de conservar-se millor que els olis no tractats. La seva hidrofobicitat fa difícil la incorporació de principis actius hidròfils en el seu si.
- **Glicèrids semisintètics sòlids (*adepts solidus*).** Els glicèrids semisintètics són olis hidrogenats que contenen certa quantitat de diglicèrids i monoglicèrids. Aquests últims són bons emulsionants (A/O), el que confereix als glicèrids semisintètics una certa hidrofília. Són olis hidròfils.

Generalment es preparen per gliceròlisi d'un oli hidrogenat. L'oli es tracta en calent i en presència de catalitzadors alcalins (p. exemple metilat de sodi) amb una petita quantitat de glicerol (2-3%). Una part dels triglicèrids es saponifiquen amb el glicerol donant lloc a una certa proporció de diglicèrids i monoglicèrids:



Són sòlids ceris, de color blanc i pràcticament inodors. El punt de fusió ha de trobar-se entre 33 i 36°C. S'utilitzen habitualment com a excipients per a supositoris. La seva hidrofília, en particular, és un avantatge destacable en relació amb el comportament de la mantega de cacau.

- **Olis polietoxilats saturats.** Són olis hidrogenats que contenen una certa quantitat de monoèsters i dièsters de PEG. Són sòlids ceris insolubles en aigua, però fàcilment dispersables en ella. S'utilitzen com a excipients per a pomades, associats, per exemple, amb oli de vaselina, i també com a excipient per a supositoris. Aquests excipients poden afavorir la penetració d'alguns principis actius a través de la pell o de la mucosa rectal.
- **Triglicèrids de cadena mitja.** Es tracta d'un líquid oliós constituït per una mescla de triglicèrids d'àcids grassos amb un 95% d'àcids caprílic i capric (C₈ i C₁₀).

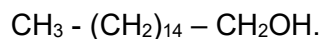
UF1. Productes farmacèutics i afins

Existeixen, a més a més, glicèrids parcials d'àcids grassos saturats o insaturats obtinguts per gliceròlisis parcial d'olis hidrogenats, o no, o per esterificació del glicerol amb àcids grassos saturats o insaturats. La gamma de mesclades de glicèrids sintètics definits es troba en constant augment.

- **Productes derivats dels glicèrids.** Els productes derivats dels glicèrids utilitzats com a excipients són nombrosos. A continuació es citen alguns exemples:

- **Àcid esteàric.** El producte oficial és una mescla de d'àcids, particularment i palmític. És un sòlid blanc utilitzat per a la fabricació de pomades. L'estearat de zinc és el lubricant més comunament emprat en la fabricació de comprimits.

- **Alcohol cetílic o hexadecanol.** L'alcohol cetílic és un producte ceri constituït per una mescla de diversos alcohols, dels quals el principal és el hexadecanol



- **Alcohol estearílic o octadecanol.** L'alcohol cetílic és un producte sòlid constituït per una mescla d'alcohols, dels quals el més abundant és l'octadecanol $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{16} - \text{COOH}$.

Aquests dos últims alcohols s'utilitzen com a excipients de pomades.

- **Oleat d'etil.** Líquid oliós de color groc pàl·lid, més fluid que els olis vegetals. Presenta l'inconvenient de la seva elevada tendència a l'oxidació i ha de conservar-se protegit de la llum i sota atmosfera inert. S'utilitza com a solvent per a preparats injectables.

Principals glicèrids utilitzats com a excipients

- Glicèrids naturals
 - Oli d'ametlles dolces (*Amygdalus communis var. Dulcis Rosàcies*)
 - Oli de llavors de fruites (diverses Rosàcies: albercoc, ametlla, préssec, pruna)
 - Oli de cacauet (*Arachis hypogaea, Lleguminose-Papilonàcies*).
 - Oli d'oliva (*Olea europea, Oleàcia*)
 - Oli d'adormidera (*Papaver somniferum var. nigrum, Papaveràcies*)
 - Mantega de cacau (*Theobroma cacao, Sterculiàcies*)
 - Mantega de porc.
 - Olis diversos:
 - Oli de palma o palmiste (*Eleais guinensis*)
 - Oli de coco (*Cocus nucifera*)
 - Oli de cotó (*Gossypium divers, Malvàcies*).
 - Oli de gira-sol, de germen de blat de moro, de sèsam, etc.
- Glicèrids derivats de greixos naturals
 - Glicèrids olèics polioxietilenats.
 - Olis hidrogents.
 - Glicèris semisintètics.
 - Olis hidrogentas i polioxietilenats.
- Productes derivats de glicèrids
 - Àcid esteàric
 - Alcohol cetílic o hexadecanol.
 - Alcohol estearílic o octadecanol.
 - Oleat d'etil.

4.2.3. Ceres

Originàriament el terme cera (keros en grec, cera en llatí) s'utilitzava per a designar únicament la cera d'abella, la única utilitzada des de l'antiguitat. En l'actualitat s'utilitza de forma genèrica per a productes constituïts per èsters d'àcids grassos i d'alcohols superiors. A part de les ceres d'origen animal (cera tova, lanolina), s'utilitzen ceres vegetals, ceres fòssils i, ara també, ceres sintètiques. La cera de catxalot o esperma de balena, utilitzada durant molt de

UF1. Productes farmacèutics i afins

temps en farmàcia no es troba disponible en l'actualitat i s'ha substituït pel seu principal constituent, el palmitat de cetil.

- **Cera blanca d'abella.**

La cera blanca es prepara mitjançant tractament de la cera groga, producte integra per parets de les cel·les construïdes per l'abella, *Apis mellifica* (i, eventualment, per altres espècies del gènere *Apis*: àpids). Després de la fusió (aproximadament a 110- 120°C) per a matar els gèrmens i eliminar diversos residus vegetal, la cera es blanqueja mitjançant un tractament apropiat. Aquest inclou el seu pas a través d'argila i carbó i posteriorment, exposició al sol.

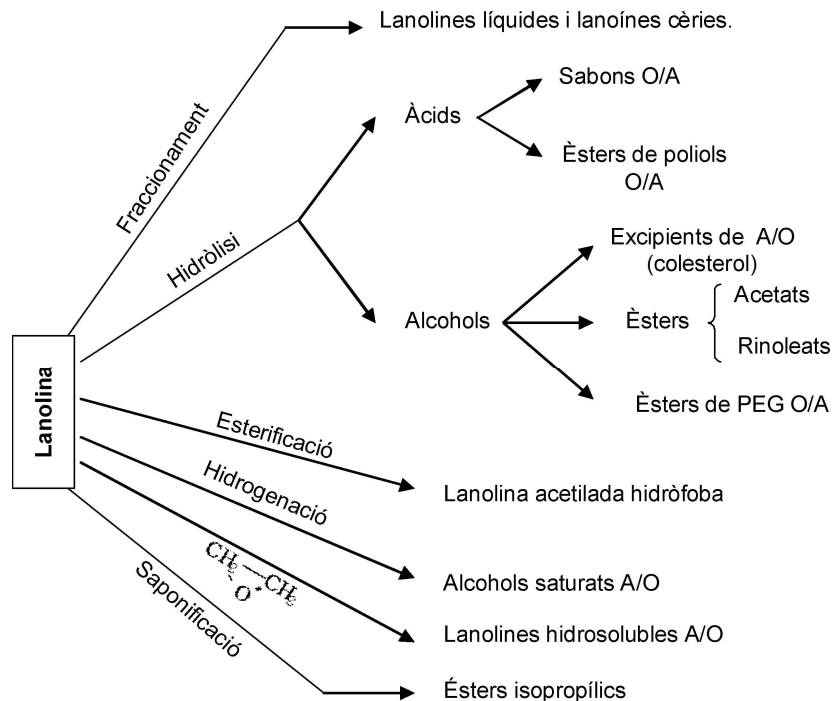
És un sòlid de color blanc mat de superfície llisa, insoluble en aigua, parcialment soluble en alcohol de 90°C inclús en calent, així com en èter etílic, i molt soluble en olis fixos i essencials. Interval de fusió (punt de gota): 61-65°C. La cera inclou tres tipus de components principals:

1. Hidrocarburs (10-20%). Els més abundants són els carburs lineals saturats de C₂₇, C₂₉ i C₃₁.
2. Esters d'àcids i d'alcohols d'alt pes molecular (aproximadament el 70%). Particularment esters dels àcids lineals saturats de nombre parell d'àtoms de carboni entre C₁₄ i C₂₀, esterificats amb alcohols lineals saturats també de nombre parell d'àtoms de carboni, entre C₁₄ i C₃₀.
3. Àcids lliures (10-20%) Sobre tot àcids lineals saturats de nombre parell d'àtoms de carboni entre C₁₄ C₃₀

La farmacopea obliga a determinar l'eventual presència de falsificacions: ceresina, parafines, certes ceres estranyes, glicerol i altres poliols.

La cera blanca s'utilitza en les pomades per a augmentar la seva consistència. Les pomades que contenen una elevada proporció de ceres es denominen cerats.

- **Lanolina (oli de llana)**



La lanolina és una cera que s'obté a partir de la secreció sebàcia que impregna la llana de la ramaderia ovina (sèu: triglicèrids segregats per les glàndules sebàcies més ceres procedent de les cel·lules epidèrmiques queratinitzades). Per la seva preparació, el greix es separa de la llana mitjançant dissolvents adequats. Del producte així obtingut es separen a continuació els triglicèrids, i la fracció restant es sotmesa a un procés de refinat (neutralització, decoloració, desodorització). Producte translúcid groc, de consistència tova i olor

UF1. Productes farmacèutics i afins

característic, insoluble en aigua, soluble en èter, cloroform i acetat d'etil. Presenta la característica específica de poder absorbir aigua en quantitat, com a mínim, 2 vegades el seu pes, donant origen a una emulsió A/O, consistent i aspecte homogeni. Aquest fet és aplicable en farmàcia galènica com a tècnica per a incorporar les solucions aquoses a pomades. Interval de fusió (punt de gota) = 38-44°C. La lanolina incorpora els grups dels components següents:

1. Hidrocarburs (al voltant de l'1%).
2. Esters d'àcids i alcohols d'elevat pes molecular (90-95%)

La lanolina és un excipient molt utilitzat per a la formulació de pomades. S'empra així mateix el greix de llana hidratada (lanolina 75 g, aigua 25g), que s'obté per incorporació en calent de l'aigua a la lanolina. També s'utilitza com a excipient per a l'elaboració de pomades.

Actualment la indústria disposa d'una ampla gamma de productes derivats de la lanolina, amb una sèrie d'avantatges en relació a aquella: olor més o menys intens, menor intensitat d color, viscositat i propietats mecàniques diferents i feble poder al·lèrgic.

- **Cera de carnauba**

La cera de carnauba és la cera purificada obtinguda de les fulles d'una palmera, la *Copernicia cerifera*. El seu interès en farmàcia galènica resideix en el seu elevat punt de fusió (80-88°C). S'utilitza com a enduridor i abrillantador en tècniques de drageat i també com a gel·licant d'olis.

4.2.4. Hidrocarburs i silicones.

En aquest apartat s'estudien els excipients especialment hidròfobs: els hidrocarburs d'origen mineral (vaselina, olis de vaselina i parafines) i les silicones.

- **Parafines i vaselina**

En la farmacopea hi ha quatre monografies: parafina líquida, parafina líquida lleugera, parafina sòlida i vaselina.

Aquests productes oficials s'obtenen mitjançant el tractament adequat d'un petroli brut adequat.

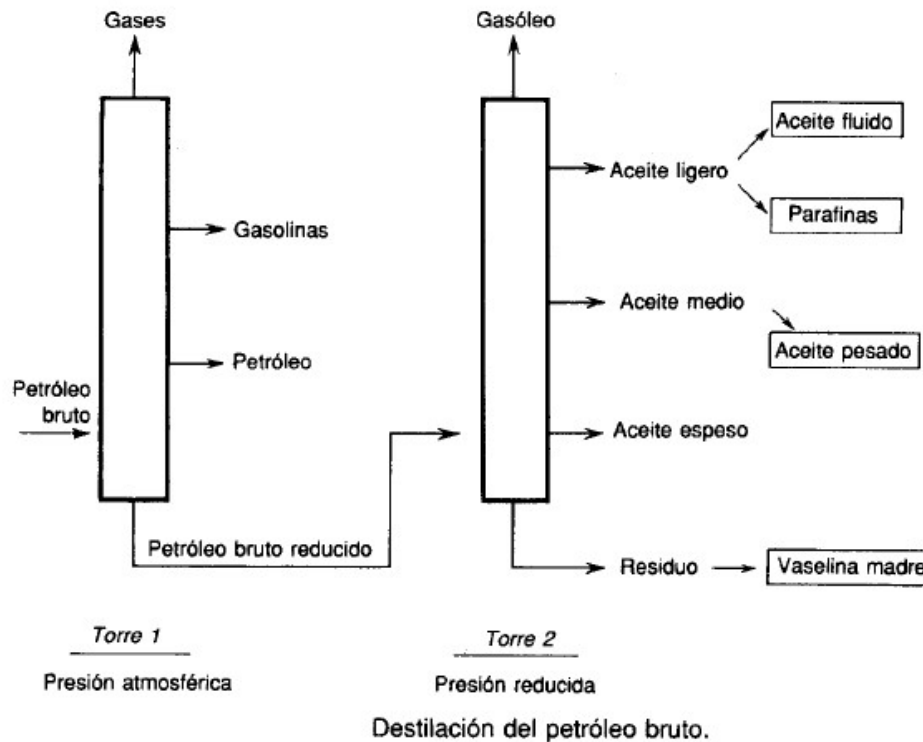
- **Parafines líquides.** Són líquids incolors, inodors, insípid i immiscibles en aigua. La parafina líquida lleugera presenta una viscositat de 25 a 80 cP. La seva densitat relativa es situa entre 0,810 i 0,875. La parafina líquida viscosa té una viscositat compresa entre 110 i 230 cP. La seva densitat relativa ha de ser de 0,827 a 0,890. La seva composició varia segons la naturalesa del petroli brut emprat. En elles es troben hidrocarburs acíclics de cadenes lineals o ramificades i també hidrocarburs de tipus naftalènic.
- **Parafina sòlida.** Sòlid blanc d'estructura cristal·lina, essencialment integrat per hidrocarburs acíclics de cadenes lineals (C₂₂-C₃₅). L'interval de fusió es situa entre 48 i 62°C.
- **Vaselina.** Compost de consistència untuosa i pastosa, de color blanquinós, translúcid, en capa prima, insípid i inodor. Presenta un caràcter filant més o menys marcat i fon entre 36 i 60°C. Està constituïda per una dispersió més o menys macroscòpica d'hidrocarburs sòlids i líquids, generalment saturats, i de 22 a 35 àtoms de carboni, acíclics de cadenes lineals o ramificades.

Tots aquests compostos són solubles en dissolvents orgànics, però insolubles en aigua i alcohol.

Aquestes quatre primeres matèries oficials són molt utilitzades com a excipients per a pomades. La vaselina té una consistència que permet utilitzar-la sola. Les altres tres serveixen per a regular la consistència de preparacions massa fluïdes o compactes. Poden també constituir o formar part de la forma oliosa d'una emulsió. Les parafines líquides poden també utilitzar-se com a vehicle oliós. Per via oral tenen propietats laxants.

UF1. Productes farmacèutics i afins

Els factors comuns que justifiquen la seva utilització en farmàcia galènica són inèrcia química i en conseqüència, la seva gran estabilitat. Són hidròfobes, característica que segons els casos, pot ser un avantatge o un inconvenient.

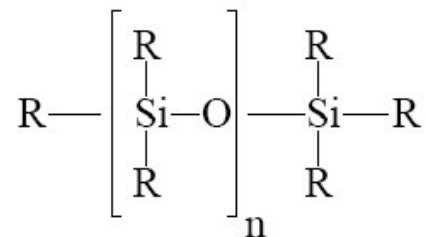


- **Silicones**

Les silicones són compostos orgànics del silici, constituïts per cadenes en les que alternen àtoms de silici i d'oxigen i sustenten radicals orgànics (metil, etil, fenil, etc.) lligats als àtoms de silici.

Les silicones presenten la següent fórmula general:

(R: CH₃-, C₂H₅-, C₆H₅-)



Aquestes cadenes poden ser lineals o estar més o menys ramificades. Les característiques de silicones varien en funció de la seva estructura i, en particular, de la naturalesa dels radicals orgànics, el grau de polimerització i el grau de ramificació.

Es poden classificar en:

1. **Olis de silicona**, d'estructura lineal i pes molecular poc elevat.
2. **Greixos de silicones**, generalment d'estructura lineal i pes molecular més elevat que els olis.
3. **Reines de silicones**, de pes molecular elevat i estructura reticular.
4. **Cautxús de silicones**, l'estructura és lleugerament diferent pel seu particular mode d'obtenció: elastòmers de silicona integrats per llargues cadenes lineals ($n > 2.000$) es mesclen amb una càrrega inert i s'esclafen en presència de petites quantitats d'un agent oxidant. En aquestes condicions de treball es forma el "cautxú" que presenta una particular estructura.

Tots aquests tipus de silicones presenten en comú les següents propietats:

UF1. Productes farmacèutics i afins

1. Hidrofòbia molt accentuada.
2. Estabilitat a temperatures relativament elevades (300°C).
3. Gran inèrcia. Incolores i inodores, les silicones són inestables als agents químics. No són tòxiques i estan desproveïdes d'activitat fisiològica.
4. A més a més les silicones tenen la propietat de fixar-se a nombrosos tipus de superfície, a les que transformen en hidròfobes i eviten la formació d'escumes.

Les silicones s'utilitzen en farmàcia:

1. Com a excipients: les silicones fluïdes formen part dels excipients emprats per a la formulació de diferents pomades protectores hidròfobes.

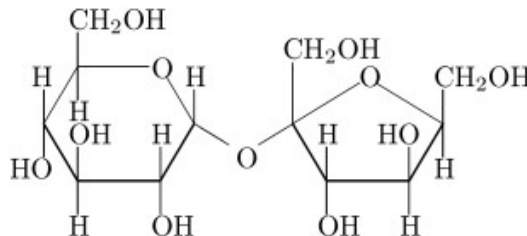
2. Com a material de condicionament.

La farmacopea descriu un oli de silicona utilitzat com lubricant ($R=CH_3$ - i grau de polimerització $n=400$ a 1.200).

4.3. Sucre, derivats de sucre i macromolècules hidròfiles.

En aquest apartat s'agrupen excipients molt diversos, d'origen vegetal, animal o sintètic, que presenten el factor comú de ser hidròfils, si bé en alguns d'aquests productes la hidrofília pot ser artificialment atenuada i inclòs anul·lada, amb el fi d'obtenir una gamma d'excipients que alliberen, amb major o menor facilitat, els principis actius en els medis fisiològics.

- **Sacarosa o sucre blanc oficial**



El sucre blanc es presenta de diverses formes.

1. Cristalls aïllats o aglomerats (sucre en gra o trossos).
2. Pols cristal·lí més o menys fi (sucre en pols).
3. Pols impalpable.

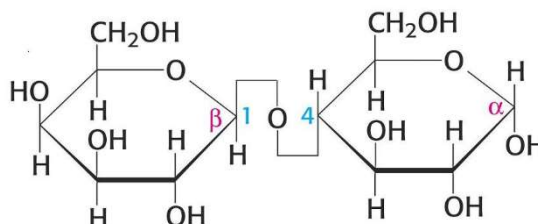
Molt soluble en aigua, a temperatura ambient d'origen a solucions saturades que contenen al voltant dues terceres parts de sucre i una part d'aigua. No té poder reductor.

El sucre blanc s'utilitza en múltiples formes galèniques: com diluent, si bé presenta l'inconvenient de ser higroscòpic, i com edulcorant en diverses formes orals sòlides i líquides.

Les solucions diluïdes constitueixen un mitjà favorable per al desenvolupament de microorganismes, pel que la seva conservació és especialment delicada. A la inversa, les solucions concentrades no permeten el desenvolupament de microorganismes i es conserven bé.

Ha d'evitar-se l'ús de sacarosa com a excipient de medicaments destinats a pacients diabètics i certs lactants.

- **Lactosa o sucre de la llet**



La lactosa es presenta com a pols cristal·lí de sabor lleugerament dolç. És soluble en aigua i pràcticament insoluble en alcohol. Té poder reductor.

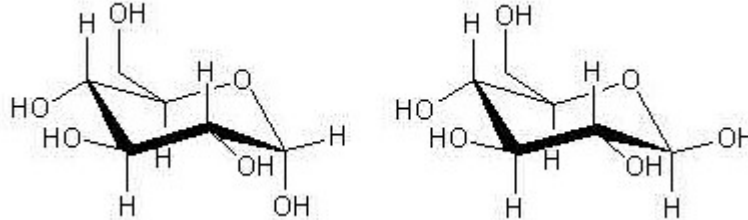
UF1. Productes farmacèutics i afins

La lactosa s'utilitza sobre tot com a diluent. En relació amb la sacarosa, presenta l'avantatge de no ser higroscòpica.

S'utilitza, per exemple:

1. Per a la formulació de pols a l'1%.
2. Per a la formulació de comprimits i granulats.
3. Per a la preparació de pols antibiòtics d'aplicació directa sobre ferides: la lactosa es dissol en els líquids de la ferida, permetent la ràpida difusió de l'antibiòtic.

- **Glucosa**



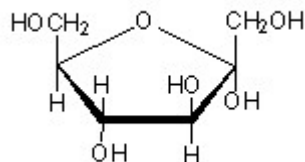
A part de la glucosa anhidra i la glucosa hidratada, la farmacopea descriu una glucosa anhidra i una glucosa monohidratada per a premescles medicamentoses destinades a la preparació d'aliments medicamentosos d'us veterinari.

En la indústria farmacèutica s'utilitza a glucosa líquida, també denominada xarop de glucosa, per a determinades fabricacions. Es tracta d'una dissolució aquosa, purificada i concentrada, obtinguda per hidròlisi casera del midó alimentari. Químicament és una mescla de D-glucosa, maltosa i glucosans.

Líquid molt dens, filant, quasi incolor i de sabor feblement dolç, redueix el reactiu de Fehling, en calent.

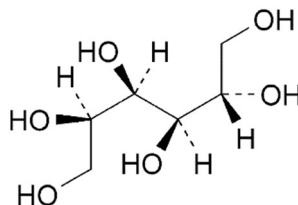
Forma part de la composició de pastes oficinals, a les que permet augmentar la plasticitat.

- **Levulosa, D-fructosa o sucre de fruites.**



la levulosa s'utilitza en forma de pols cristal·lina blanca de sabor molt dolç. És molt soluble en aigua i alcohol. S'utilitza com a edulcorant per a diabètics.

- **Sorbitol**



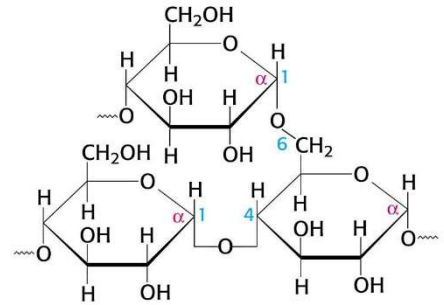
El sorbitol es presenta en forma de pols cristal·lí blanc, inodor, de sabor lleument dolç. És lleugerament higroscòpic, molt soluble en aigua, soluble en etanol i insoluble en cloroform i èter. Presenta un poder reductor moderat. El sorbitol s'utilitza sobre tot en dissolució com a edulcorant. Pot substituir la sacarosa en preparats per a diabètics. Presenta l'inconvenient de ser lleugerament laxant. Forma part de diverses preparacions galèniques, com la "glucosa líquida", i de pastes oficinals, amb la finalitat de mantenir-les toves durant més temps. Per la mateixa raó pot estar inclòs en la coberta de càpsules toves. El sorbitol forma part de la composició de solucions anabolitzants injectables d'aminoàcids, a la vegada com principi actiu (és més assimilable que la glucosa) i com isotonitzant:

UF1. Productes farmacèutics i afins

en comparació amb la glucosa i altres sucres reductors presenta l'avantatge de no produir amb els aminoàcids la reacció de Maillard, que es caracteritza per l'enfosquiment de la solució i la disminució de l'activitat.

- **Midons**

En la farmacopea es descriuen el midó de blat, el midó de blat de moro, el midó d'arròs i el midó de fècula de patata, així com els midons de blat i de blat de moro per a premescles medicamentoses per a us veterinari. Són pólvores blanques molt fines, insípides, inodors i insolubles en aigua freda, si bé s'inflen quan aquesta assoleix una temperatura inferior al voltant dels 80°C sense dissoldre's totalment i gelificant. El producte així obtingut s'anomena engrut de midó. Com excipient tenen utilitat en ambdues formes.



En forma de pols:

1. Com a diluent de principis actius.
2. En la fabricació de comprimits, com diluent, lubricant i disgregant.
3. Com a component dels recobriments pel·liculars de comprimits.
4. Per a us extern, el midó s'adhereix adequadament sobre la pell i té una bona capacitat de flux.

En forma d'engrut

1. Com a excipient per a pomades; s'empren barrejats amb una quantitat important de glicerina.
2. Com aglutinat en la fabricació de comprimits.

El midons poden ser al mateix temps aglutinants i disgregants.

Quan l'engrut es seca és un bon adhesiu (aglutinant) i quan es posa en contacte amb l'aigua s'infla (disgregant)

Tots aquests midons tenen, bàsicament, els mateixos usos. No obstant, les seves propietats no són idèntiques i, segons els casos, pot preferir-se un o un altre. Així, per a us extern, el midó d'arròs és el més utilitzat: presenta el contacte més agradable amb la pell i posseeix una acció refrescant. La fècula de patata és preferible, en canvi, quan es desitja una forta adherència sobre la pell. El midó de lliri és igualment molt utilitzat per la seva olor agradable. S'utilitzen també midons tractats. Mitjançant tractaments físics o químics els midons adquireixen propietats d'interès en particular per al seu ús com a coadjuvants en la formulació de comprimits.

- **Gomes i poliòsids diversos**

Les gomes són exsudats de plantes solidificats per dessecació. El seu ús com a excipients es deu a la seva propietat de gelificar amb contacte amb l'aigua de solucions o dispersions col·loïdals de major o menor viscositat.

- **Goma aràbiga.** Es presenta en forma de llàgrimes arrodonides, irregulars i dures en fragments més o menys voluminosos de color groc o vermellós, particularment per a la utilització en farmàcia, en forma de pols blanc o blanc groguenc. És molt soluble en aigua. S'utilitza:

1. En la formulació d'emulsions i suspensions. En base a la viscositat que confereix a la fase aquosa, la goma aràbiga estableix les suspensions i les emulsions O/A.

UF1. Productes farmacèutics i afins

2. En la fabricació de comprimits, com aglutinant i disgregant (gràcies a la seva capacitat d'inflar-se en medi aquós).
3. En recobriments pel·liculars, per a facilitar l'adherència de la pel·lícula al comprimit.
4. En la preparació de pastes i en confiteria, degut a la seva capacitat com aglutinant, el seu poder espessidor i la seva aptitud per a impedir la cristallització del sucre.
5. En preparació de tablettes, píndoles, grànuls, pocions mucilaginoses, certes cremes dèrmiques, etc.

S'ha de mencionar que la goma aràbiga conté una peroxidasa que interessa eliminar per acció de la calor (Per ebullició en el cas concret del xarop de goma).

- **Goma de tragacant.** Es presenta en forma de pols blanc o en fragments vermiculars, en forma de cintes o en plaques groguenques amb estries concèntriques de consistència còrnia. Al contrari que la goma aràbiga, no és totalment soluble en aigua. Forma mucíl·lags de goma de tragacant en raó de la seva major viscositat. L'associació de dues gomes pot resultar també d'interès. Aquesta goma no conté peroxidasa.
- **Poliòsids diversos.** A aquestes tres gomes oficinals, s'ha d'afegir tota una sèrie de poliòsids, inclosos o no en la farmacopees, però molt comunament utilitzats com:

1. Solucions o pseudosolucions més o menys viscloses:

Viscositat (en centipoises) d'algunes solucions a l'1%.	
Goma aràbiga (al 20%)	50
Mucíl·lag de Caroubier	100
Metilcel·lulosa	150
Goma tragacant	200
Carragenina	300
Carboximetilcel·lulosa d'alta viscositat	1.200
Goma de Karaya	1.500
Alginat de sodi	2.000
Goma Guar	3.000

2. Estabilitzadors d'emulsions O/A de suspensions a les que incrementen la consistència de les seves respectives fases aquoses.
3. Gels administrables per diferents vies.
4. Aglutinants i també disgregants de comprimits, en funció de la seva capacitat per a inflar-se.

Totes les formulacions aquoses presenten un problema comú: el de la conservació, ja que són excel·lents medis de cultiu.

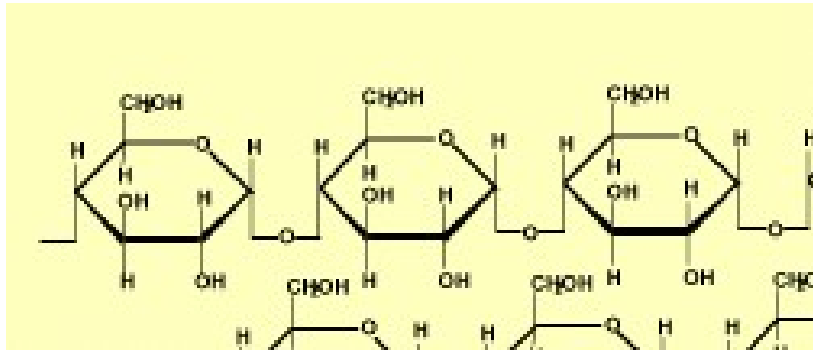
Dins d'aquest grup de substàncies destaquem:

1. *Goma de Sterculia o goma de Karaya.* S'infla en aigua donant un gel la viscositat del qual és molt major que la goma tragacanto.
2. *Goma de Guar.* La viscositat de les seves formulacions no varia.
3. *Goma de Caroube.*
4. *Pectines de poma* o de diversos cítrics.
5. *Alginats.* En farmàcia s'utilitza l'àcid alginic o les seves sals, especialment l'alginat sòdic.
6. *Carragenats.* El més utilitzat és el carragenat de sodi.
7. *Gelosa o agar-agar.* Es presenta en forma de petites cintes estretes, arrugades, blanquinoses i translúcides, o bé en forma de pólvores o granulats. S'infla lleugerament en aigua freda i molt més en aigua bullint, que a la llarga es dissol.
8. *Dextrina blanca.* És una mescla de poliòsids resultant de la hidròlisi parcial del midó. Es presenta en forma de pols amorf blanc.

UF1. Productes farmacèutics i afins

En al farmacopea figuren les gomes de tragacant, aràbiga, de Guar i de Sterculia, l'àcid alginic, l'alginat de sodi, el agar-agar, els carragenats i la dextrina blanca.

• Cel·lulosa i els seus derivats

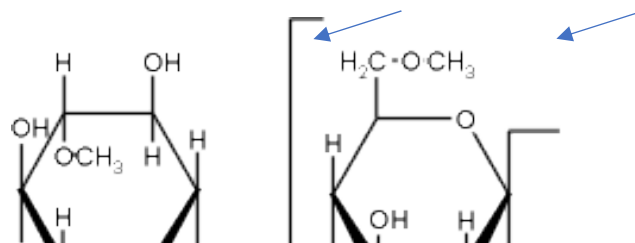


- **Cel·lulosa polvoritzada.** La cel·lulosa, és a l'igual que els midons, un poliglucòsid d'origen vegetal. Comercialment, es sol denominar cel·lulosa microcristal·lina. S'obté per hidròlisi química de la cel·lulosa fibrosa que s'obté a partir de la fusta. S'inclou en la farmacopea sota el nom de *cel·lulosa excipient*. És un pols blanc fi o granulat, insoluble en aigua, però que es dispersa en ella donant un gel estable. En funció de la utilització prevista, la seva granulometria varia de 40 a 150µm. S'utilitza:

1. En la formulació de comprimits:
 - a) Com a disgregant: la cel·lulosa microcristal·lina provoca el trencament del comprimit a inflar-se en contacte amb l'aigua, efecte que s'incrementa degut a que la seva estructura fibrosa facilita la penetració de l'aigua a l'interior del comprimit.
 - b) Com aglutinant i com coadjuvant de lubricació.
 - c) Com coadjuvant: actua en certs casos com a excipient únic en formulacions de comprimits obtinguts per compressió directa.
2. Com diluent i estabilitzant per a la formulació d'emulsions i de suspensions.
3. Com absorbent, la cel·lulosa microcristal·lina permet, per exemple, l'extinció d'actius de tipus oliós destinats a ser incorporats en càpsules.

- Metilcel·lulosa.

La metilcel·lulosa és un èter metílic de la cel·lulosa, que conté un 26-33% de grups metoxi. És un pols granulós, blanquinós, constituït per grans vermiculars opacs de consistència fibrosa. En medi aquós dona origen a una pseudosolució la viscositat del qual varia, a igual concentració, segons el grau de substitució i el grau de polimerització. Les diferents qualitats comercials es caracteritzen en funció de la viscositat absoluta de les seves solucions aquoses al 2%, a 20°C.



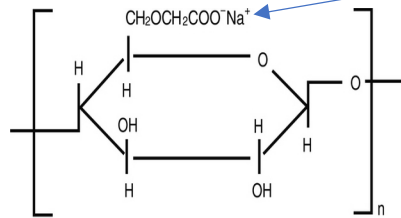
Les pseudosolucions són estables en una gamma de pH compresa entre 2 i 12, però precipiten per acció del calor al voltant dels 60°C, temperatura que varia en funció de la concentració i del grau de polimerització. El precipitat es redissol generalment en refredar el conjunt. S'utilitza fonamentalment:

1. En preparació d'emulsions i de suspensions.

UF1. Productes farmacèutics i afins

2. Com a excipients per a pomades. S'utilitza un gel preparat amb una metilcel·lulosa d'alta viscositat, al qual s'afegeix glicerina com a humectant, amb la finalitat de retardar la seva dessecació, així com un antisèptic i un antifúngic per a evitar el desenvolupament de microorganismes.
3. En la formulació de comprimits, com aglutinant i com disgregant. Presenta algunes incompatibilitats: solucions salines concentrades (floculació), fenols, tanins, etc.

- Carboximetilcel·lulosa sòdica.



La carboximetilcel·lulosa (CMC) sòdica és la sal de sodi d'un polièter carboxietílic de la cel·lulosa. És un pols pràcticament blanc, granulòs i higroscòpic. A l'igual que la metilcel·lulosa, en presència d'aigua dona una pseudosolució la viscositat varia, a igual concentració, en funció del grau de substitució i del grau de polimerització. El producte oficial pot presentar diferents graus de viscositat. Una sèrie de factors externs influeixen en la viscositat de les solucions:

1. Concentració. La viscositat augmenta amb la concentració.
2. pH. La viscositat augmenta a pH elevat. Tota acidificació tendeix a disminuir la viscositat augmenta a pH elevat. Tota acidificació tendeix a disminuir la viscositat de les solucions i la seva estabilitat; la addició d'àcid clorhídric concentrat provoca la precipitació de CMC lliure.
3. Temperatura. A l'igual que passa amb la metilcel·lulosa i, de forma general, amb la majoria dels col·loides, la viscositat disminueix quan s'eleva la temperatura. Però, al contrari de la metilcel·lulosa, la CMC no precipita a temperatures superiors a 60°C.
4. Electròlits. La seva acció depèn de la solubilitat de la corresponent sal de CMC:
 - a) Els cations monovalents originen sals solubles.
 - b) Els cations divalents donen sal de solubilitat mitja.
 - c) Els cations trivalents donen sals a un precipitat o a un gel sòlid, el que en ocasions resulta d'interès (acetat bàsic d'alumini).

El camp d'aplicació de la CMC sòdica és pràcticament anàleg al de la metilcel·lulosa.

Ha de conservar-se protegida de la humitat. Resisteix els atacs dels microorganismes que les gomes naturals, però pitjor que la metilcel·lulosa; per aquesta raó és necessari incorporar conservant a les pseudodissolucions.

Altres èters de cel·lulosa també inclosos en la farmacopea s'utilitzen indistintament i per als mateixos fins de la metilcel·lulosa i la CMC. Aquests són:

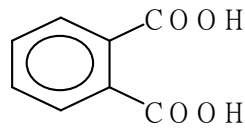
- a) Hidroximetilcel·lulosa.
- b) Hidroxipropilcel·lulosa.
- c) Metilhidroxipropilcel·lulosa.
- d) Metilhidroximetilcel·lulosa.

Els dos últims són pràcticament insolubles en aigua calent, però es dissolen en aigua freda donant una solució coloidal. S'utilitzen sobre tot en la formulació de formes recobertes, donat que formen capes transparents gastrosolubles.

UF1. Productes farmacèutics i afins

- Acetofalcat de cel·lulosa

L'acetofalcat de cel·lulosa és un éster de la cel·lulosa en el que una sèrie d'hidroxils alcohòlics queden sense recobrir, altres estan acetilats i un tercer grup s'esterifica amb àcid ftàlic. El segon grup carboxil del àcid ftàlic queda lliure, per això poden formar-se sals:

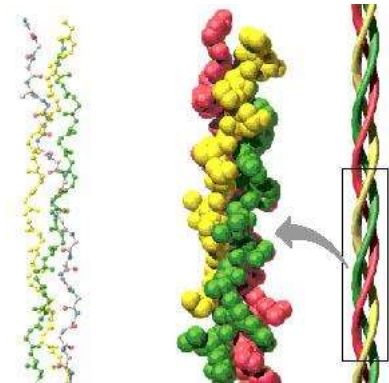


És un pols blanc granulós, inodor o d'olor lleument acètic, pràcticament insoluble en aigua en medi àcid, soluble en medi alcalí, insoluble en alcohol, metanol i cloroform, i soluble en acetona, en acetat d'etil i en la mescla d'acetat d'etil/isopropanol (1:1). El principal interès de l'acetofalcat de cel·lulosa resideix en la seva insolubilitat en medi àcid fort i, per consegüent, a l'estómac, i en la seva solubilitat en medi neutre o alcalí, i, per tant, a l'intestí. És el producte emprat amb major freqüència per a la formulació de recobriments gastroresistents i enterosolubles, d'interès quan es requereix que la disgregació del comprimit a l'intestí.

Per al recobriments de comprimits, l'acetofalcat de cel·lulosa s'aplica en capes primes, en forma de solució en un dissolvent volàtil. Per evaporació, el solvent deixa una pel·lícula continua d'acetofalcat de cel·lulosa sobre els nuclis. A més del acetofalcat de cel·lulosa, en la farmacopea figura també el ftalat de metilhidroxipropilcel·lulosa, les propietats del qual són molt semblants.

4.4. Proteïnes

- **Gelatina.** La gelatina és una proteïna obtinguda per hidròlisi àcida (tipus A) o hidròlisi (tipus B) del col·lagen natural. Pot estar constituïda per una barreja d'ambdós. Aquesta definició explica que la denominació "gelatina" pugui cobrir la gamma de productes amb propietats diferents. El col·lagen s'extreu dels ossos o de la pell d'animals de carnisseria. L'os està format, aproximadament per dos terços de sals minerals (en particular fosfat tricàlcic) i un terç d'osseïna, la qual, a la seva vegada està constituïda per elastina, osteomucoide i fibres de col·lagen.



Són aquestes fibres de col·lagen parcialment hidrolitzades les que proporcionen la gelatina. La preparació de gelatina a partir dels ossos té quatre fases:

- 1.- **Desengreixat mitjançant aigua calent**, per a gelatines alimentàries o per a l'ús farmacèutic.
- 2.- **Descalcificació mitjançant àcid clorhídric diluït**: les sals minerals es dissolen sense afectar l'osseïna i elastina.
- 3.- **Eliminació de l'elastina i de l'osteomucoide**, que, per hidròlisi, donen origen a àcids condroitin-sulfúrics. Aquesta hidròlisi pot ser àcida, amb àcid sulfúric diluït en fred) o alcalina (tractament durant 2 o 3 mesos amb hidròxid de calci). S'obtenen gelatines de qualitats A i B.
- 4.- **Dessecació de les gelatines** que, d'aquesta forma, es presenten en plaques o en pols.

Per a l'obtenció de col·lagen a partir de la pell, s'utilitza sobre tot la de porc, resulta més fàcil d'obtenir. Aquestes pells es sotmeten a hidròlisi àcida i només donen gelatina de tipus A. Durant aquests diferents processos, el col·lagen pateix diverses transformacions:

- 1.- **Disminució de les cadenes** per trencament d'algunes cadenes peptídiques.

UF1. Productes farmacèutics i afins

2. Trencament d'enllaços transversal entre cadenes (èsters).

3.- Destrució de l'helicoïdal del col·lagen per trencament dels ponts d'hidrogen.

Les gelatines A i B tenen diferents àmbits d'aplicació. No és possible associar les gelatines A i B.

1.- **La gelatina A** s'utilitza en medi àcid (p. ex. àcid tartàric). És incompatible amb la goma aràbiga.

2.- **La gelatina B** pot utilitzar-se a un pH proper a la neutralitat i és compatible amb la goma aràbiga.

La gelatina es presenta en forma de pòlvores més o menys fins, en pepites irregulars o en fulles de flexibilitat variable, incolores o de color groc pàl·lid. S'infla en contacte amb aigua freda i pot absorbir de 5 a 10 vegades el seu pes en aigua. Soluble en aigua calent, dóna origen a una solució col·loïdal que, per refredament, gelifica transformant-se en una gelea pràcticament incolora. A causa del caràcter amfòter de la gelatina, certes propietats de les seves dissolucions aquoses diluïdes varien en funció del pH: la **viscositat** passa per un mínim, i la terbolesa, per un màxim. La gelatina és soluble en calent en una mescla de glicerina i d'aigua, però insoluble en la majoria dels dissolvents orgànics.

Per a certes aplicacions, el valor del poder gelificant ha de declarar-se a les etiquetes. El **poder gelificant** s'expressa per la massa que és necessari situar sobre un pistó cilíndric per enfonsar-lo 4 mm en el gel, obtenint en condicions ben definides (grau Bloom). Aquest és l'assaig recomanat per la farmacopea, però també és possible preparar dissolucions de concentració creixent de la gelatina objecte d'estudi i comprovar la concentració a partir de la qual gelifica.

La gelatina s'utilitza:

1. En associació amb glicerina, com a excipients per a supositoris i òvuls.
2. Com aglutinant en fabricació de comprimits.
3. Com a solubilitzant en emulsions O/A.
4. Per a la fabricació de càpsules.
5. Per a la microencapsulació de pòlvores o de líquids.

La gelatina, estable en atmosfera seca, deu conservar-se protegida de la humitat, degut a que és molt higroscòpica i, en presència de humitat és un medi de cultiu per a diferents microorganismes.

- **Caseïna**

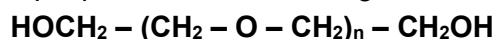
És una holoproteïna la composició de la qual varia en funció del seu origen. En farmàcia galènica s'utilitza sobre tot la caseïna de la llet, com a estabilitzant en formulació de certes emulsions.

4.5. Productes de síntesi.

1. **Polividona.** La polividona o polivinilpirrolidona (PVP), és el resultat de la polimerització de la N-vinilpirrolidona.

Es presenta en forma de pòlvores o agregats lenticulars, blancs i blancgroguencs, higroscòpics, fàcilment solubles en aigua i en alcohol.

2. **Polioxietilenglicols (PEG).** Els PEG i macrozols són polímers de condensació d'oxid d'etilè i aigua, que presenten la fórmula general:



on n oscil·la, en funció les diferents varietats, entre 3 i 225.

La xifra que serveix per a anomenar-los correspon aproximadament al pes molecular.

Els PEG de P.M. inferior a 600 són líquids la viscositat dels quals augmenta amb el pes molecular.

Els PEG de P.M. superior a 1000 són sòlids i la seva consistència augmenta amb el grau de polimerització.

UF1. Productes farmacèutics i afins

Els PEG són molt solubles en aigua, si bé s'han d'escalfar pels de pes molecular més elevat. Així mateix, són solubles en etanol, acetona o cloroform, però pràcticament insolubles en èter, greixos, olis vegetals i minerals.

A continuació s'exposaran alguns exemples de les característiques d'alguns PEG:

1. El PEG 300 és un líquid límpid, incolor, d'olor feble, lleugerament viscos i higroscòpic, miscible en aigua i en glicols; d 20°: 1,25 g/mL.
2. El PEG 1.500 és un producte blanc de consistència similar a la cera d'abella. Només es soluble en aigua en la proporció de 70 g/100mL, a 20 °C. És miscible en altres glicols després de la fusió; d 20°: 1,25 g/mL; interval de solidificació: 43-48 °C.
3. El PEG 4.000 és blanc, sòlid i untuós al tacte. Té l'aspecte de la parafina i es presenta amb freqüència en forma de petits flocs. Soluble en aigua en la proporció 62 g/ 100 mL a 20°C. Miscible amb altres glicols després de la fusió; d 20°: 1,204 g/mL; interval de solidificació: 53-56 °C.

Les propietats anteriors són compatibles amb les propietats generals.

Els PEG presenten algunes incompatibilitats que limiten la seva utilització galènica. Entre elles s'han de destacar:

1. Precipitació amb el iode en presència de iodur i amb el bromur i en presència de bromur.
2. Modificació de la solubilitat en presència de fenols, àcids orgànics i certs barbitúrics per formació de complexos entre les funcions èter de la cadena i les funcions fenol, enol o àcid de les substàncies afegides. Davant d'aquestes mateixes substàncies també poden apreciar-se modificacions de la consistència dels PEG fet d'especial transcendència quan es formulen supositoris i pomades que integren aquests polímers com excipient principal.
3. L'acció conservadora dels p-aminobenzoats, conservants clàssics de les pomades, és inhibida pel PEG i els seus derivats. En conseqüència, aquest tipus de conservants no han d'utilitzar-se en preparacions que continguin PEG o els seus derivats.
4. Finalment, els PEG redueixen l'activitat de certs antibiòtics i antisèptics, si bé s'ha de destacar que aquesta inactivació es deu en ocasions a les impureses de certes qualitats de PEG. La penicilina i la bacitracina són dos dels antibiòtics que presenten inactivació davant al PEG.

Els principals camps d'aplicació dels PEG són:

1. Com excipients per a pomades. Permeten disposar de tota la gamma de consistències desitjables. Presentes els avantatges i els inconvenients dels excipients hidròfils. S'utilitzen com a tals o bé com additiu reològic en emulsions per a ajustar la consistència de la fase aquosa de formulacions d'emulsió.
2. Com excipients per a supositoris. S'ha de recórrer a PEG de consistència superior: PEG 4.000: punt de fusió 53-56°C.
PEG 6.000: punt de fusió 60-63°C.
3. Com dissolvents. Els PEG líquids 200, 300 i 400 s'utilitzen com a dissolvents, algunes vegades fins i tot per a preparacions injectables. Permeten dissoldre nombrosos principis actius en aigua.
4. En la fabricació de comprimits. Els PEG 4.000 i 6.000 s'utilitzen com a lubricants i aglutinants. Tenen l'avantatge de ser solubles en aigua, per això resulten interessants en la formulació de comprimits per a dissoldre en aigua.

S'ha pogut demostrar que els PEG no són tòxics. Es podria témer, en efecte, que fossin degradats per l'organisme a etilenglicol, molècula capaç de generar àcid oxàlic (tòxic).

Derivats dels PEG. En farmàcia galènica sovint es troben derivats dels PEG; generalment es tracta de tensioactius obtinguts per reacció entre l'òxid d'etilè i àcids, alcohols, fenols, etc., en presència de catalitzadors amb radicals R lipòfils que donen origen a tensioactius no iònics.

UF1. Productes farmacèutics i afins

4.6. Productes minerals.

Productes minerals de molt diversa naturalesa poden formar part de la composició d medicaments amb funcions molt variades: diluents, ajust del pH o de la isotonia, etc. A continuació es descriuen només alguns dels que mereixen ser destacats pel seu especial interès en farmàcia galènica.

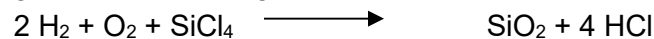
▪ Sílice

Existeixen nombroses formes comercials de sílice. Aquestes es diferencien per les seves propietats físiques, que depenen de la seva forma de preparació, però el seu principal interès resideix en el seu elevat poder absorbent. Existeixen tres fonts principals de sílice:

Sílices naturals. S'exploten jaciments naturals, del que es coneix com trípoli o també terra d'infusoris o de diatomees. Aquest jaciments existeixen en França (Massís Central), en Argèlia, en Alemanya, i sobre tot en Estats Units i es formen per l'acumulació de valves silícies de diatomees. El trípoli, a més de la sílice (65-90%), conté altres substàncies minerals o orgàniques. Per a la seva utilització s'ha de sotmetre a una calcinació forçada junt amb un tractament químic per a eliminar les impureses i, finalment, a una polvorització.

Sílices precipitades. Els productes que formen aquest grup s'obtenen per reacció d'una solució aquosa de silicat de sodi amb un àcid. L'àcid silícic alliberat es polimeritza i, lentament, va apareixent un precipitat d'aspecte gelatinós transparent, del qual exsuda poc a poc l'aigua (**sinèresis**). Després de la dessecació, s'obté un xerogel (gel en estat sec) de gran porositat.

Sílices pirogèniques. Les sílices d'aquest grup es preparen per reacció, en una cambra de combustió (temperatura superior a 1.000°C), d'una mescla gasosa homogènia d'oxigen purificat, hidrogen i tetraclorur de silici:



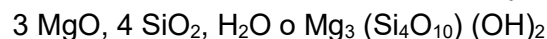
Són pólvores lleugers i blancs que es presenten algunes vegades en forma de flocs insolubles en aigua i en dissolvents orgànics, insolubles en àcids (excepte en àcid fluorhídric), però solubles en calent en lleixius alcalins. La seva principal propietat és el seu elevat poder absorbent, que s'explica en raó de la seva gran superfície específica (fins a 800 m²/g en el cas de sílices preparades per precipitació). Són capaces d'absorbir una certa quantitat d'aigua sense perdre el seu aspecte pulverulent. La farmacopea descriu una sílice hidratada, que per calcinació a 900°C ha de perdre més del 20%, i una sílice col·loidal anhidra, constituïda per partícules d'uns 15 nm, de grandària que per calcinació a 900°C no ha de perdre més del 5% i agitada en presència de tetraclorur de carboni, dona lloc a un gel.

Els principals àmbits d'aplicació de les sílices col·loïdals en farmàcia són:

1. **Pólvores dermatològiques.** L'addició d'una sílice col·loidal permet la interposició de certa quantitat de solució aquosa en el si d'una matèria pulverulenta.
2. **Comprimits.** Com a disgregant o lubricant.
3. **Pomades.** Les sílices col·loïdals s'utilitzen per la seva capacitat per a formar gels de consistència tova, no solament amb aigua, sinó també amb alcohols, olis o essències.
4. **Supositoris.** Per a augmentar la viscositat de certes masses, concretament en el cas de supositoris que contenen un principi actiu en suspensió i per a absorbir certs principis actius.
5. **Emulsions i suspensions.** Com a estabilitzadors.

▪ Talc.

El talc, encara anomenat talc de Venècia, és un silicat de magnesi hidratat natural, que conté, en baixa proporció, silicat d'alumini acompanyat d'indicis de ferro:



És una pols blanca, untuosa al tacte, insoluble en aigua i inatacable pels àcids. Degut a la seva estructura laminar, posseeix un excel·lent poder lubricant, propietat de gran interès en formulació galènica.

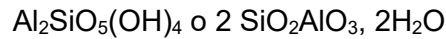
UF1. Productes farmacèutics i afins

La farmacopea precisa que el talc ha d'estar exempt de fibres microscòpiques d'amiant, en raó del seva potencial acció cancerígena. Alguns càncers del tub digestiu s'han atribuït a l'absorció d'arròs tractat amb talc que contenia amiant.

El talc s'utilitza principalment per a la preparació de pólvores d'ús extern en raó de la seva untuositat al tacte, i la formulació de comprimit, com a lubricant.

▪ Silicats diversos.

Caolí. El caolí dens és un silicat hidratat natural d'alumini, la fórmula empírica és:



4.7. Tensioactius

Els tensioactius (o agents de superfície) són substàncies anfíliques caracteritzades per la presència de dues parts en la seva molècula: una hidròfila o polar i altra hidròfoba o apolar. En presència de dues fases líquides no miscibles, una aquosa i altra oliosa, es situen a l'interfase, on s'orienten de forma que la part hidròfila es trobi a l'aigua, i la lipòfila, a l'oli.

En farmàcia galènica s'utilitzen concretament com a emulsionants (o emulgents), agents reològics en suspensió, solubilitzants, humectants, escumants o detergents.

▪ Classificació química

La gamma de tensioactius del mercat està en constant expansió.

Des del punt de vista químic, es distingeixen

- tensioactius iònics (aniònics i catiònics)
- tensioactius amfòters i
- tensioactius no iònics.

A continuació es citen alguns exemples de cadascun d'aquests grups.

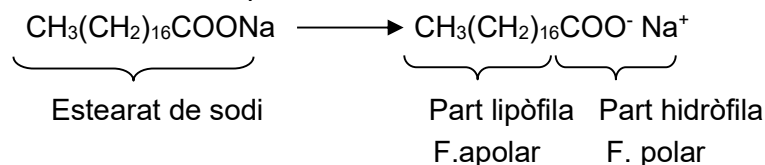
1. Tensioactius aniònics

S'ionitzen en l'aigua i presenten un anió (ió negatiu) lipòfil voluminos.

▪ Sabons:

Sabons alcalins. Sals d'àcids saturats o insaturats de C₁₂ a C₁₈ i de cations monovalents (Na⁺, K⁺, NH₄⁺).

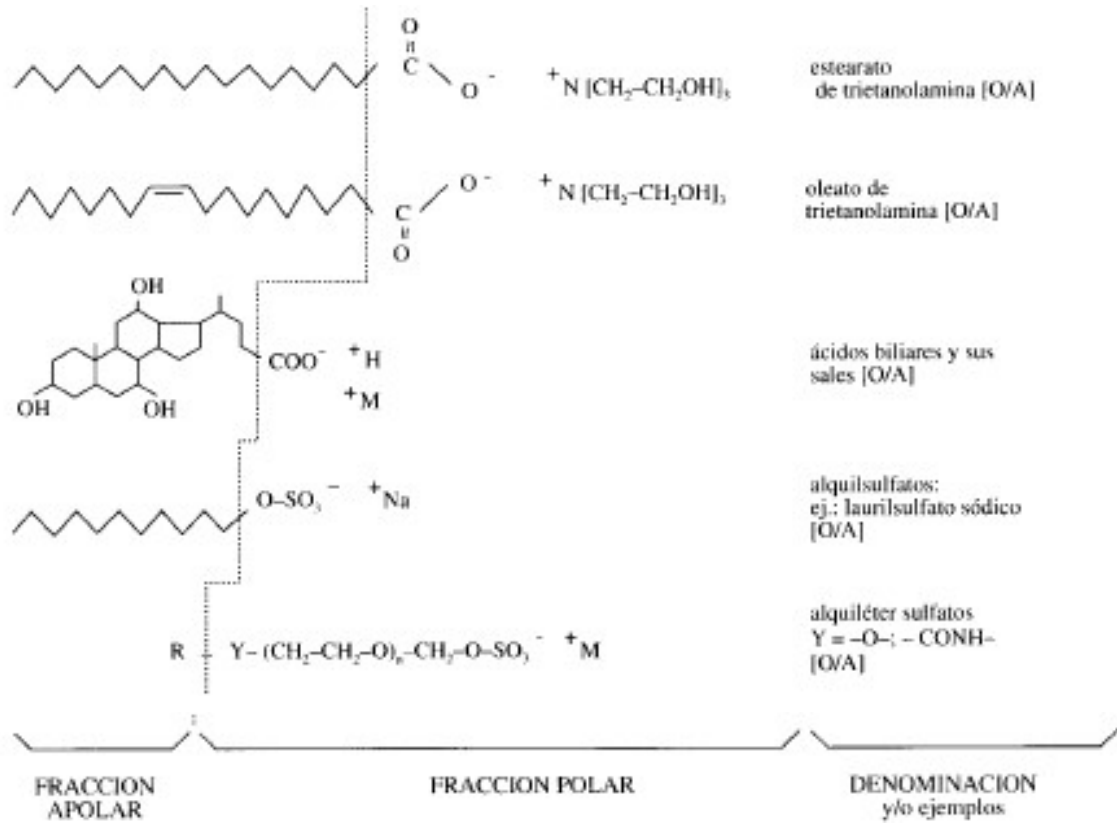
Exemples: estearats de sodi, de potassi o d'amoni; ricinoleats de sodi o de potassi:



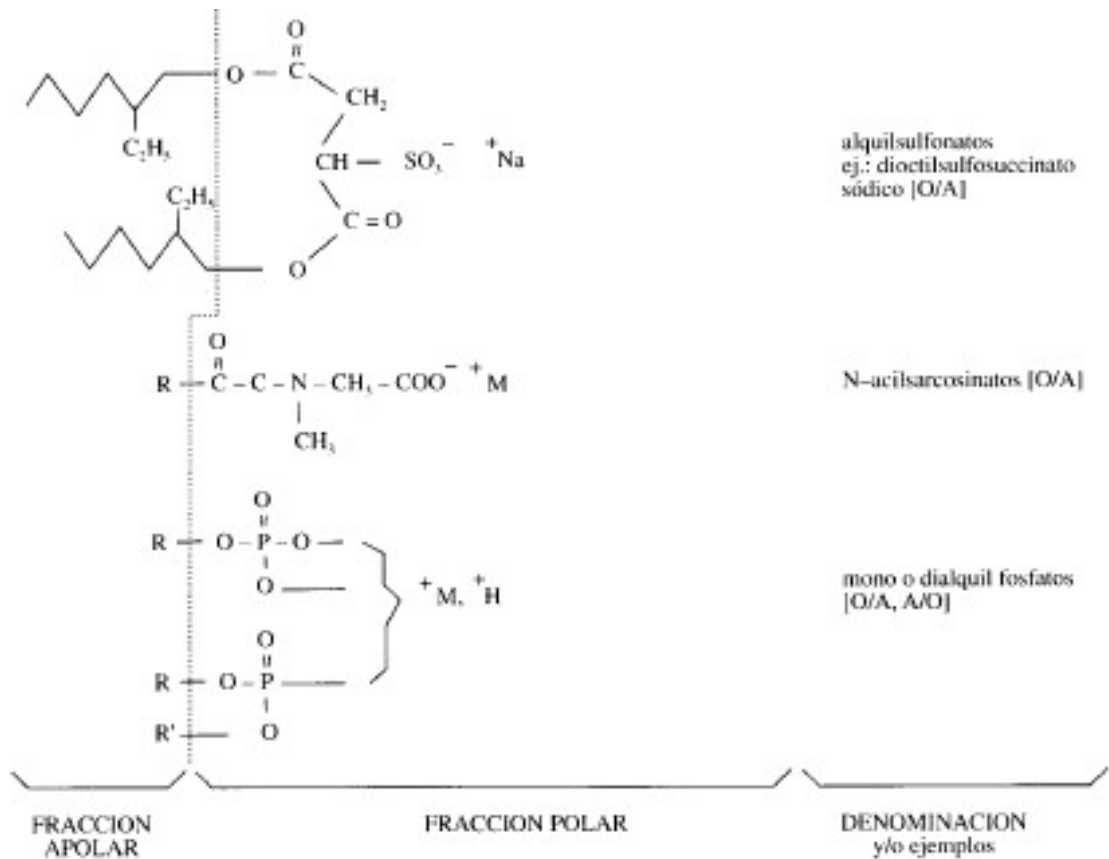
Els sabons alcalins orienten la formació d'emulsions cap a productes O/A.

- La fracció apolar (hidròfoba o lipòfila) es caracteritza per ser una cadena o cicle de C i H
- La fracció polar (hidròfila o lipòfoba) es caracteritza per tenir àtoms diferents i H

UF1. Productes farmacèutics i afins



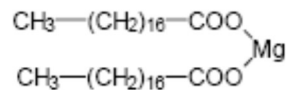
En tots els exemples veiem que la part negativa és la voluminosa



UF1. Productes farmacèutics i afins

Sabons metàl·lics. Sals de diversos àcids i de cations divalents o trivalents (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Al^{3+})

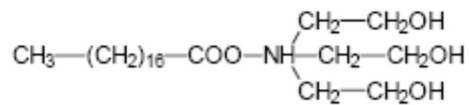
Exemple: estearat de magnesi:



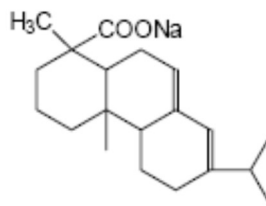
Orienten les emulsions en el sentit A/O.

Veiem que la presència de Ca i Mg

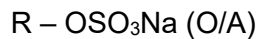
Sabons de bases orgàniques. Exemple: estearat de trietanolamina (O/A):



Sabons d'àcids diterpènics. Exemple: abietat de sodi (O/A)



- **Derivats sulfatats.** Sals de sodi d'èsters sulfúrics d'alcohols grassos. Responen a la fórmula general: Derivats de l'àcid sulfúric H_2SO_4

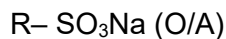


Exemples:

Laurilsulfat de sodi: $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{10} - \text{CH}_2\text{OSO}_3\text{Na}$

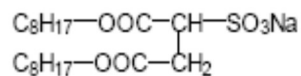
Cetilsulfat de sodi: $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{14} - \text{CH}_2\text{OSO}_3\text{Na}$

- **Derivats sulfonats.** Compostos de fórmula general:



Exemples:

Dioctilsulfosuccinat de sodi:



Dodecilbenzosulfat de sodi: $\text{C}_{12}\text{H}_{25} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_3\text{Na}$

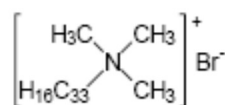
Són menys hidrolitzables que els derivats sulfatats, aquests tensioactius tenen, també, l'avantatge de tolerar la presència de sals de calci i, per tant, les aigües calcàries (diferència amb els sabons).

2. Tensioactius catiónics

S'ionitzen en aigua i presenten un catió voluminos (O/A).

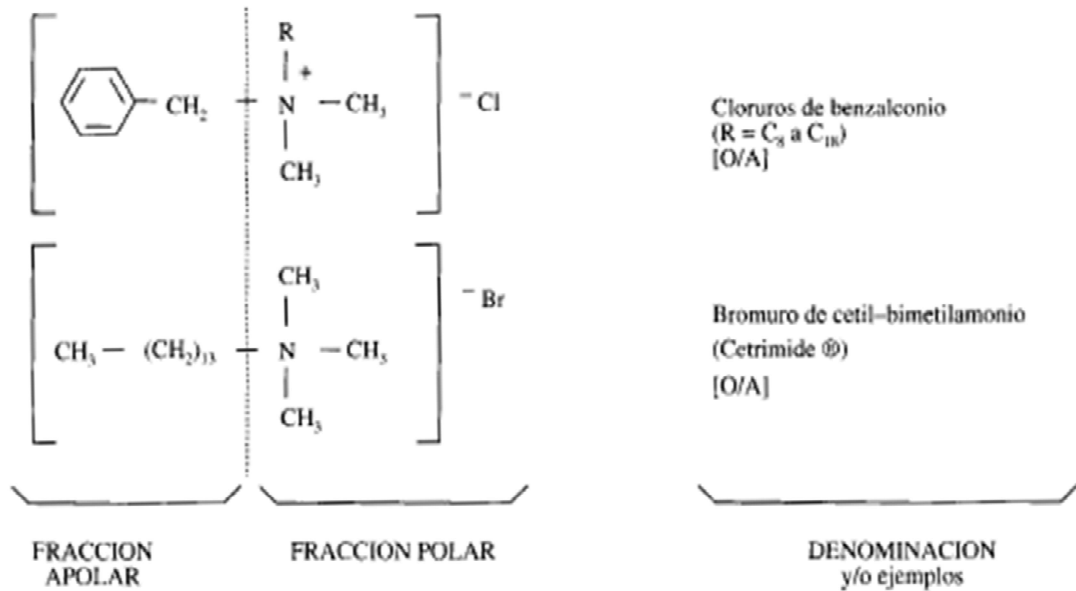
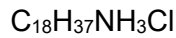
- **Sals d'amoní quaternari.**

Exemple: bromur de cetiltrimetilamoní:



Aquests són sobre tot clorurs i bromurs. El nitrogen pot ser heterocíclic (p. ex. piridina o isoquinoleïna).

- **Sals d'amines.** Exemple: clorhidrat d'octadecilamina:

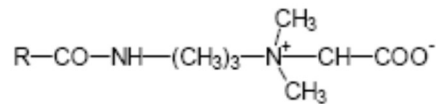


3. Tensioactius amfòters

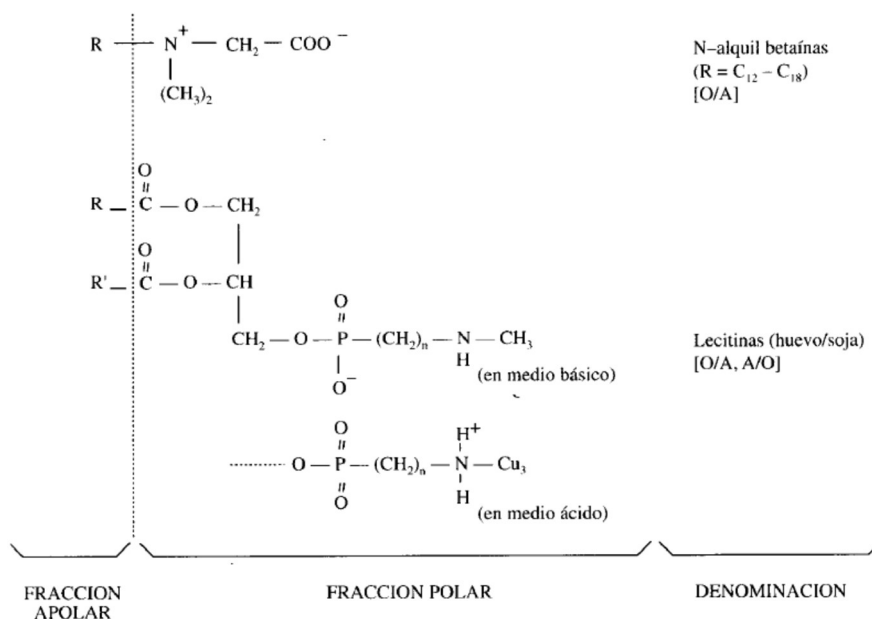
En funció del pH del medi, es comporten com a tensioactius aniónics o catiónics.

En medi àcid són cations i en medi bàsic són aniónics

Exemple: betaïnes.



R: cadena d'àcid gras.



4. Tensioactius no iònics.

Es classifiquen en funció de la naturalesa de l'enllaç que uneix la porció lipòfila amb la hidròfila: esters, èters, amides, mercaptans, etc.

UF1. Productes farmacèutics i afins

▪ Tensioactius amb funció primària ester.

Fórmula general: RCOOR', en la qual R és la cadena lipòfila d'un àcid de C₁₂ a C₁₈, i R', la porció hidròfila, generalment un polialcohol. Dins d'aquesta categoria es troben molts tensioactius inscrits en la farmacopea:

Glicerol (monoestearat) 40-50. Mescla integrada per un 40-50% de monoester i quantitats variables dels corresponents diester i triester. L'àcid és, de fet, i una mescla d'àcids esteàric i palmític. El contingut en glicerol lliure ha de ser inferior al 6%. És un producte ceri, pràcticament insoluble en aigua. S'utilitza com a emulsionant A/O.

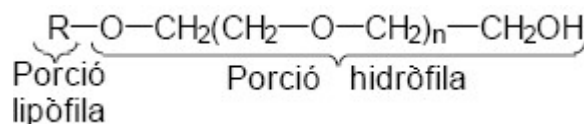
Esters de sorbitan i esters de sorbitan polioxietilenats. Els preparats comercials sota les denominacions Tween® i Arlacel®, són esters d'àcids d'elevat pes molecular i de productes de deshidratació del sorbitol (1,5-anhidrosorbitol, 1,4-anhidrosorbitol i 1,4,3,6-dianhidrosorbitol). Els més utilitzats són Twen 20® (monoester lauric), Tween 60® (monoèster esteàric) i Tween 80® (monoester oleïc). Són tensioactius lipòfils utilitzats com a emulsionants A/O.

▪ Tensioactius amb funció primària èter.

La seva fórmula general és ROR'. Nombrosos tensioactius comercials pertanyen a aquest grup. No són hidrolitzables com els tensioactius amb funció primària ester.

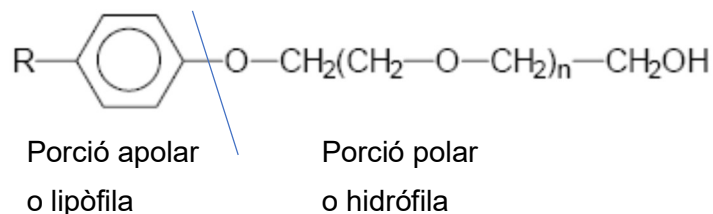
Èters d'alcohols alifàtics i PEG:

S'obtenen per acció de l'òxid d'etilè sobre un alcohol amb un nombre de carbonis compres entre 12 i 18.

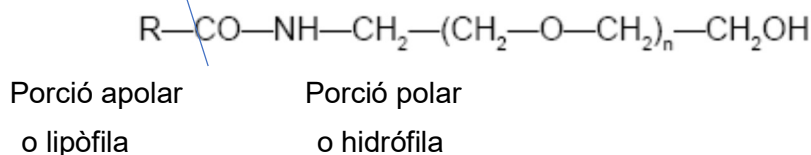


Èters de fenols i PEG:

El nucli aromàtic pot ser benzènic, naftalènic o difinílic. A la seva vegada, pot estar alquilat en una o varies posicions.



▪ Tensioactius amb funció primària amida. Aquest grup és menys important. Integra particularment amides polioxietilenades:



▪ Tensioactius constituïts per copolímers d'òxids d'alquil. Per exemple, polímers d'etilè (porció hidròfila) i d'òxid de propilè (porció lipòfila).

5. Comparació entre diferents tipus de tensioactius

Els tensioactius aniònics i catiònics presenten els següents inconvenients:

1. Presenten múltiples incompatibilitats:

- Els aniònics només són eficaços en medi alcalí.
- Els catiònics únicament són eficaços en medi àcid.
- Els aniònics i catiònics són incompatibles entre sí.

UF1. Productes farmacèutics i afins

Els sabons alcalins són particularment sensibles a l'acció de les sales de calci presents en aigües dures, les quals els transformen en sabons de calci que presenten propietats molt diferents.

2. Irritants de la pell i les mucoses. Els més irritants són els aniònics. Dins d'aquest grup, no obstant, les sales de bases orgàniques són tolerades millor que la resta. Els catiònics presenten propietats antisèptiques d'interès per a determinades formulacions. Els tensioactius no iònics no tenen, en general, aquests inconvenients i són, de fet, molt més utilitzats. Els derivats de PEG, evidentment, presenten les incompatibilitats ja assenyalades per a els PEG.

Principals tensioactius utilitzats en l'elaboració d'emulsions líquides i cremes

Tipus de tensioactius		Exemple	Utilitat
Tensioactius iònics	Aniònics	Estearat de trietanolamina	Emulgent O/A (cremes estearat)
		Estearat de calci	Emulgent A/O
		Lauril sulfat de sodi	Emulgent O/A (en ceres autoemulgents aniòniques)
	Catiònics	Bromur de cetiltrimetil amoni (Cetrimide®)	Emulgent O/A (en ceres autoemulgents catiòniques)
Tensioactius No iònics	Esterats	Est. d'etilenglicol Est. de propilenglicol Est. de dietilenglicol Est. de glicerol	Emulgent A/O o fase dispersa d'emulsions O/A (preparades amb emulgent hidròfil)
		Est. de PEG 300	Emulgent O/A
Tensioactius No iònics	Esters de sorbitan (Span®) (Arlacel®)	Monoest. lauric (Span 20) Monoest. palmític (Span 40) Monoest. esteàric (Span 60) Monoest. Oleic (Span 80)	Emulgent A/O
Tensioactius No iònics	Esters de polisorbats (Tween®)	Polisorbat 20 (Tween 20) Polisorbat 60 (Tween 60) Polisorbat 80 (Tween 80)	Emulgent O/A

Principals emulgents utilitzats en farmàcia

EMULGENTS	EXEMPLES	UTILITZACIÓ
Tensioactius aniònics	Lauril sulfat de sodi	Emulgent O/A
Tensioactius catiònics	Cetrimida	Emulgent O/A
Tensioactius no iònics	Esters de sorbitan (Span®)	Emulgent A/O
	Esters de polioxietilen sorbitan (Tween®)	Emulgent O/A
Gomes	Goma aràbiga	Emulgent A/O
	Goma de tragacant	Emulgent feble A/O (espesant i estabilitzador O/A)

UF1. Productes farmacèutics i afins

Esterols	Colesterol, lanolina. Alcohols de lanolina	Emulgents A/O
Lecitinas	Lecitina de rovell d'ou Lecitina de soja	Emulgents O/A
Derivats de la cel·lulosa	Metilcel·lulosa Carboximetilcel·lulosa de sodi	Espesants hidrofílics estabilitzadors en emulsions O/A
Proteïnes	Gelatina	
Alginats		
Pectines		
Argiles tixotròpiques	Bentonita	Espesants i estabilitzadors en emulsions O/A
	Veegum®	
Alcohols d'alt pes molecular	Alcohol cetílic	
	Alcohol cetoestearílic	
Esters d'àcids d'alt pes molecular	Mooestearats de gliceril	

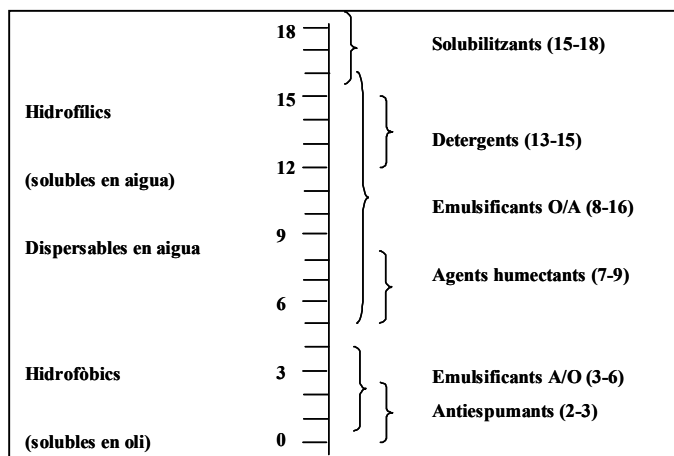
6. Balanç hidròfil-lipòfil (HLB)

Independentment de la classificació química dels tensioactius, s'han proposats altres criteris de classificació que tenen en compte el seu grau de lipofília o hidrofília. En l'actualitat, la classificació en funció de l'HLB. Aquesta classificació permet, en certa mesura preveure l'àmbit d'utilització de cada tensioactiu.

Griffin va classificar els agents tensioactius segons la importància de la fracció hidròfila dins de la seva molècula, i segons això va establir el sistema HLB.

Les sigles HLB corresponen a l'expressió Hydrophile Lipophile Balance (equilibri hidròfil-lipòfil). **Valors alts** d'HLB indiquen **predomini de la fracció hidròfila**

mentre **que valors baixos** indiquen un **predomini de la fracció lipòfila**. El seu coneixement facilita l'elecció d'un determinat tensioactiu en funció de la seva aplicabilitat. De forma molt aproximada, es poden admetre els següents àmbits de utilització segons el HLB.



Escala de HLB que mostra la solubilitat i aplicació dels agents tensioactius

UF1. Productes farmacèutics i afins

Per a obtenir **emulsions A/O** el HLB ha d'estar entre els valors **3 i 6** mentre que per a obtenir emulsions **O/A** és precís un HLB entre **8 i 18**. Per a obtenir aquests valors es fan barreges de diferents tensioactius.

No es faran càlculs de valors de HLB

A més a més, per a major encert en l'elecció de l'emulgent, és útil conèixer el HLB de la fase oliosa. Per tant, el HLB de l'emulgent ha d'ajustar-se al requerit per la fase lipòfila de cada emulsió particular.

Determinació del HLB d'un tensioactiu

El HLB pot determinar-se mitjançant l'aplicació de fórmules o experimentalment, aquest darrer mètode es fonamenta en dues premisses:

- El HLB és una magnitud additiva.
- Determinació HLB per comparació amb preparacions d'HLB conegut.

Exemple: Determina el HLB d'una mescla que contingui 70% d'estearat de glicerol (HLB = 3,8) i 30% de laurilsulfat (HLB =40).

$$HLB = \frac{3,8 \times 70 + 40 \times 30}{100}$$

4.8. Conservants, colorants, edulcorants i aromatitzants.

Diversos additius formen part de la composició dels medicaments, par a millora la seva conservació (antimicrobians, antioxidants i agents complexants) o bé per a fer més agradable la seva administració o disminuir els riscos de confusió (aromatitzants i colorants). La majoria d'ells pertanyen a l'àmbit alimentari. El seu ús en medicaments està reglamentat per la farmacopea, que proporciona llistes de conservants i de colorants autoritzats i que precisa, en una monografia particular, els límits d'utilització dels aromatitzants.

4.8.1. Llistat de conservants autoritzats

Els productes del llistat adjunt poden utilitzar-se a determinades concentracions amb el fi de garantir la conservació dels medicaments, amb particularitats específiques en funció de la via d'administració, en alguns casos. La farmacopea descriu un assaig d'eficàcia dels conservants antimicrobians.

Sempre que s'addicioni un conservant, ha d'indicar-se a l'etiqueta (naturalesa i contingut per unitat de volum o de pes).

- **Conservants autoritzats a qualsevol concentració.**
 - **Àcid ascòrbic** i les seves sals de sodi i de potassi (totes les vies).
 - **Àcid isoascòrbic** i les seves sals de sodi i de potassi (totes les vies).
 - **Palmitat i oleat d'ascorbil** (totes les vies).
 - **Àcid propiònic i les seves sals de sodi i de potassi** (totes les vies excepte l'ocular).
 - **Àcid sòrbic i les seves sals de sodi i de potassi** (totes les vies).
 - **Glicerol** (totes les vies, excepte l'ocular).
 - **Tocoferols** (totes les vies)
- **Conservants autoritzats amb límit de concentració**
 - **Alcohol etílic.** Concentració màxima: 20% (en volum) (totes les vies, excepte la parenteral).
 - **Anhídrid sulfurós, sulfits, bisulfits i metabisulfit.** Concentració màxima: 1‰ en anhídrid sulfurós.
 - **Àcid benzoïc, benzoat de sodi.** Concentració màxima: 2‰ en àcid benzoïc.

UF1. Productes farmacèutics i afins

- **Àcid p-hidroxibenzoïc, els seus esters metílics, etílics i propílics, i els derivats sòdics dels seus esters.** Concentració màxima: 1,5‰ (component únic o mescla de varis).
- **Alcohol benzilic.** Concentració màxima: 1%.
- **Butilhidroxianisol.** Concentració màxima: 1/5000.
- **Butilhidroxitoluè.** Concentració màxima: 1⁰/1000.
- **Galat de propi.** Concentració màxima: 1⁰/1000.
- **Galat d'octil.** Concentració màxima: 1⁰/1000.
- **Galat de dodecil.** Concentració màxima: 1⁰/1000.
- **Fenol.** Concentració màxima: 5‰ en les solucions injectables, en les que no és factible l'esterilització per calor.
- **Cresol (barreja de 3 isòmers).** Concentració màxima: 3‰ en solucions injectables, en les que no és factible l'esterilització per calor.
- **Clorocresol (p-clorometacresol).** Concentració màxima: 3‰ en solucions injectables, en les que no és factible l'esterilització per calor.
- **Conservants quina utilització està restringida a casos específics.**

En ocasions, poden ser autoritzats, sota petició motivada, expressa i justificada, altres conservants, i particularment:

 - **Àcid edètic i els seus derivats,** sense sobrepassar la dosi precisa per a la formació de complexos de indicis d'elements metàl·lics que poden existir com impureses en les formes medicamentoses i poden perjudicar la conservació d'aquestes últimes.
 - **Clorbutanol,** únicament en solucions injectables, amb exclusió de les que han d'utilitzar-se per via epidural i a la concentració màxima del 5‰.
 - **Hidroximetansulfonat de sodi.**
 - **Hidroxiquinoleína i les seves sals.**
 - Els següents derivats organomercurials: **fenilmercuri (acetat, borat i nitrat), mercurobutol, i mercurotiolat de sodi.** Aquests derivats estan autoritzats a la concentració màxima de l'1‰, només en formes medicamentoses que condueixen a l'absorció de dosis suficientment baixes i no administrades amb freqüència.

AGENTES ANTIMICROBIANOS Y CONCENTRACIONES GENERALMENTE EFECTIVAS

Ácido benzoico (y Benzoato sódico)	0,1 - 0,2 %
Ácido dehidroacético	0,1 - 0,5 %
Ácido sórbico (y Sorbato potásico).....	0,2 - 0,5 %
Alcohol feniletílico	0,25- 0,5 %
Bronopol	0,1 - 0,2 %
Cetrimida	0,005 %
Clorobutanol	0,5 - 3 %
Clorocresol.....	0,1 - 0,2 %
Cloruro de benzalconio	0,01 %
Nitrato de fenilmercurio	0,01 %
p-Hidroxibenzoato de metilo.....	0,1 - 0,2 %
p-Hidroxibenzoato de propilo	0,1 - 0,2 %
Clorhexidina (sales solubles)	0,05- 0,1 %

▪ Antioxidants

S'utilitzen substàncies antioxidants per a evitar fenòmens que poguessin alterar les característiques del medicament i, fins i tot, degradar el fàrmac que vehiculitza.

UF1. Productes farmacèutics i afins

Han d'introduir-se en gran nombre de formulacions, essent alguns dels més utilitzats els següents:

- **Hidroquinona.** Pols blanca, microcristal·lina, soluble en aigua i en dissolvents orgànics. S'utilitza en concentracions que van del 0,05% al 0,1%.
- **Àcid gàlic i esters de l'àcid gàlic.** Potents antioxidants, es presenten com a pólvores blanques o cremoses, la solubilitat en aigua varia segons l'ester considerat. També s'utilitzen en concentracions que van 0,05% al 0,1%.
- **Butilhidroxianisol (BHA).** Poc soluble en aigua, bona solubilitat en dissolvents orgànics i greixos. S'utilitza en concentracions que van del 0,005% al 0,02%.
- **Butilhidroxitoluè (BHT).** Pols groguenca, cristal·lina insoluble en aigua, soluble en dissolvents orgànics i en olis. S'utilitza en concentracions que van del 0,005% al 0,02%.
- **Àcid nordihidroguayarètic (NDGA).** Pólvores incolores, cristal·lines, molt poc soluble en aigua. S'utilitza com antioxidant en greixos al 0,05% al 0,1%.
- **Tocoferols o vitamina E.** Líquid groguenc, molt viscos, soluble en dissolvents orgànics i greixos. S'utilitza en concentracions que van del 0,05% al 0,075%.
- **Palmitat d'ascorbil i esters de l'àcid ascòrbic.** Molt poc solubles en aigua, s'utilitzen a les concentracions del 0,01% al 0,015% en formulacions amb olis i greixos vegetals.
- **Compostos sulfurats.** S'utilitzen, per a la seva incorporació a solucions aquoses, el sulfit, bisulfit i metabisulfit sòdics en concentracions del 0,5 %.

ANTIOXIDANTES FRECUENTEMENTE UTILIZADOS

Antioxidantes	Sinergistas
Ácido gálico	Ácido cítrico y sus sales
Galatos de laurilo, propilo, estearato y otros	Ácido fosfórico
Butilhidroxianisol	Polifosfatos
Butilhidroxibotuleno	Ácido tartárico y sus sales
Di-terbutil-p-cresol	Ácido láctico y sus sales
Tocoferoles	Cisteina
Lecitina	Metionina
	Sorbitol
	Glicerina

4.8.2. Llista de colorants autoritzats

Denominació comú	Numeració comú
Alumini	E173
Amarant	E123
Groc taronja S	E110
Groc de quinoleïna	E104
Atocians	E163
Azoburina	E122
Blau patent V	E131
Calci (carbonat)	E170
Caramel	E150
Carbó vegetal	E153
Carotenoïdes	E160
Carotens	E160a
Bixino, norbixino	E160b
Capsanteïna, capsorrutina	E160c
Licopeno	E160d
□-APO-8'-carotenal	E160e
Éster etílic de l'àcid □-APO-8'-carotenoïc	E160f

UF1. Productes farmacèutics i afins

Clorofiles	E140
Cloroïles i clorofilines (complexos cúprics)	E141
Cotxinilla, àcid carmínic	E120
Curcumina	E100
Eritrosina	E127
Ferro (òxids i hidròxids)	E172
Indigotina (carmí d'índic)	E132
Lactoflavina (riboflavina)	E101
Negre brillant	E151
Or	E175
Plata	E174
Vermell de cotxinilla A	E124
Vermell de remolatxa, betamina	E162
Tartracina	E102
Titani (diòxid)	E171
Verd àcid brillant BS	E142

Denominació comú	Numeració comú
Xantofiles	E161
Flavoxantina	E161a
Luteína	E161b
Critoxantina	E161c
Rubixantina	E161d
Violoxantina	E161e
Rodoxantina	E161f
Cantaxantina	E161g

Nota. Els colorants enumerats poden ser utilitzats en forma àcida o combinats amb el sodi, el calci, el potassi i l'alumini.

4.8.3. Edulcorants

▪ Conceptes

- **Edulcorants:** Són aquelles substàncies naturals o artificials capaces de transmetre un sabor similar al de la sacarosa.
- **Poder edulcorant:** Es denomina poder edulcorant d'una substància als grams de sacarosa que s'han de dissoldre en aigua per a obtenir un líquid amb igual sabor que la dissolució d'un gram de l'edulcorant en el mateix volum.

Els edulcorants pertanyen al grup dels saboritzants i són els més emprats en la formulació de medicaments. El camp d'aplicació d'aquestes substàncies és molt limitat en la indústria farmacèutica, degut a que dels quatre sabors pròpiament dits, només l'amarg és gairebé sempre el s'ha d'emascarar. El primer recurs amb en el que es compta per emascarar el sabor amarg és l'ús de sacarosa en solució saturada (xarop simple), que, a més, assegura la conservació del producte. Però si el medicament té components àcids, aquests provocaran la hidròlisi de la sacarosa i el medicament no serà estable.

Exemple 1:

Tenint en compte el poder edulcorant de les diferents substàncies determina quina quantitat de sacarina es necessita per donar una dolçor igual que 100 g de sacarosa?

En la taula del final de l'apartat indica que la sacarina té un poder edulcorant de 500 (això vol dir que 1 g de sacarina dona la mateixa dolçor que 500 g de sacarosa)

$$100 \text{ g sacarosa} \frac{1 \text{ g de sacarina}}{500 \text{ g de sacarosa}} = 0,2 \text{ g de sacarina}$$

UF1. Productes farmacèutics i afins

Exemple 2:

Tenint en compte el poder edulcorant de les diferents substàncies determina quina quantitat de sacarosa es necessitaria per donar una dolçor igual que 5 g de fructosa?

En la taula del final de l'apartat indica que la fructosa té un poder edulcorant de 1,2 (això vol dir que 1 g de fructosa dona la mateixa dolçor que 1,2 g de sacarosa)

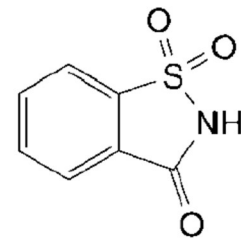
$$5 \text{ g fructosa} \frac{1,2 \text{ g de sacarosa}}{1 \text{ g de fructosa}} = 6 \text{ g de sacarosa}$$

▪ Classificació

Generalment es recorre a utilitzar mescles d'edulcorant, que es poden dividir pel seu poder edulcorant en:

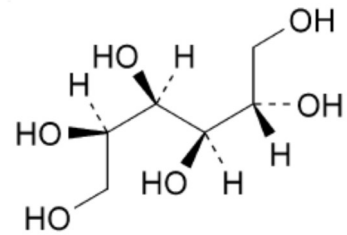
- **Edulcorants de baix poder edulcorant:** sorbitol, manitol, glicerina.
- **Edulcorants de poder edulcorant mig i alt:** ciclamats, sacarina i aspartame.
- **Sacarina.**

Agent edulcorant utilitzat en medicaments, conserves alimentàries, begudes i dietes per a diabètics per a substituir a la sacarosa (60 mg de sacarina equivalen a 30 g de sacarosa). S'utilitza en forma de sacarina sòdica a concentracions del 0,1% a l'1%.



- **Sorbitol.**

Es presenta en forma de pols microcristal·lina blanca, inodora, de sabor lleugerament dolça. És lleugerament higroscòpic, molt soluble en aigua, soluble en alcohol i insoluble en cloroform i en l'èter. S'utilitza també com humectant i viscositzant, com a substitut de la glicerina i el propilenglicol. No hi ha límit oficial de dosificació diària, no obstant, segons la FAO la ingestió diària no ha de superar els 150 mg per kg de pes corporal. Es troba en el comerç en forma de solució al 70%.

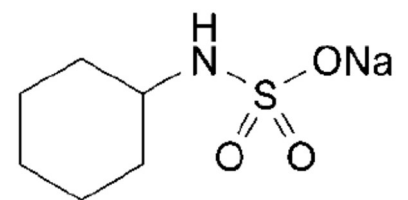


- **Ciclamat de sodi**

El ciclamat de sodi té avantatges sobre la sacarina:

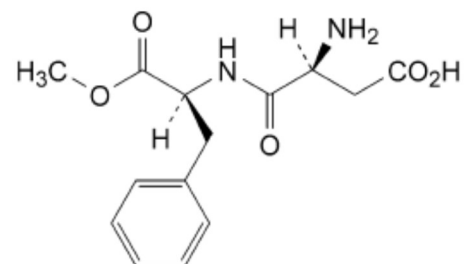
No deixa un sabor amarg residual i és estable en medi àcid i a la calor.

L'únic efecte advers clarament establert del ciclamat o de les mescles de ciclamat i sacarina, durant el període d'ús comú, és l'aparició d'excrements tous o diarrees; aquest efecte es aparentment causat per menys dels 5 g/dia usualment considerats com a necessaris. En begudes refrescants pot utilitzar-se a una concentració màxima del 0,4% segons la legislació espanyola.



Aspartame.

Pols blanca, cristal·lina, sense sabor residual. Poc soluble en aigua (1%), si bé aquesta solubilitat augmenta a pH més àcid o bàsic. Poc estable en dissolució degut a la seva ràpida hidròlisi; l'estabilitat és màxima a pH 4 i baixa temperatura. No és apte per als fenilcetonúrics i la FAO-OMS va establir per a l'aspartame una IDA de 40 mg/kg de massa corporal.



UF1. Productes farmacèutics i afins

EDULCORANT	PODER EDULCORANT	NÚMERO E
Acesulfame potàssic	180-200	E950
Aspartame	180-200	E951
Ciclamat de sodi ¹	30	E952
Fructosa	1,2	
Glucosa	0,7	
Glicerina	0,6	E422
Manitol	0,8	
Sacarina	500	E954
Sacarina sòdica	300	E954
Sacarosa	1	
Sorbitol	0,5-0,6	E420

¹ Solució diluïda

4.8.4. Aromatitzants

En l'àmbit farmacèutic, els aromatitzants, són agents, substàncies i mescles de productes d'origen natural o sintètic, simples o complexos, destinats a ser incorporats a la formulació de certs medicaments amb la fi d'emascarar o millorar el sabor i la olor.

La naturalesa química dels productes definits i la composició qualitativa i quantitativa de les mescles d'aromatitzants han de ser ben conegudes per part del farmacèutic que les utilitza. Quan l'aromatitzant conté a més colorants, conservants o additius diversos, la denominació comú usual i la concentració d'aquests components secundaris, així com la dels solvents i diluents o suports sòlids utilitzats li són comunicats.

Si l'aromatitzant consta d'un o més productes que no figuren en la farmacopea o no estan inscrits a les llistes de substàncies aromatitzants naturals o artificials, admesos o provisionalment admesos pel Consell d'Europa, han de sotmetre's a assaigs de toxicitat.

Els aromatitzants es classifiquen en diferents categories:

- **Productes d'origen natural.**
 - **Aromatitzants.** Fruits, suc de fruites, espècies i plantes aromàtiques.
 - **Aromatitzants naturals.** Exemples: olis essencials, concentrats de suc de fruites, cafè torrefacte.
 - **Aromatitzant natural químicament definit.** Exemple: mentol natural.
- **Productes d'origen sintètic.**
 - **Aromatitzants sintètics idèntics a substàncies naturals químicament definides** (aromes naturals idèntics) Exemples: citral, acetat d'etil, mentol de síntesi.
 - **Aromatitzants sintètics artificials d'estructura química definida.** Exemple: etilvanillina.
- **Mescles**
 - **Aromatitzants reforçats.** Són substàncies aromàtiques les propietats olfactives i gustatives (*flavor*) s'intensifiquen mitjançant l'addició, en quantitat limitada, substàncies aromàtiques naturals o sintètiques idèntiques. Exemple suc de gerd concentrats i reforçats.
 - **Complexos aromatitzants.** Són mescles d'una o més matèries o substàncies aromàtiques naturals o sintètiques, a les quals es pot addicionar un o més conservants, un o més colorants i solvents, o suports diversos. Exemple: aroma compost de frambuesa.

Alguns d'aquests complexos contenen també en ocasions "**potenciadors d'aroma**", és a dir, substàncies que no tenen pràcticament olor o sabor nítid a les dosis emprades, però capaces de potenciar l'aroma fins i tot de petites quantitats de substàncies aromàtiques. Exemple: glutamat de sodi.

UF1. Productes farmacèutics i afins

Els aromatitzants poden utilitzar-se en forma de alcoholats, aigües destil·lades aromàtiques, essències i derivats (essències rectificades, concentrades, hidrosolubles, hidrodispersables, reconstituïdes, concretes, resinoides), extractes, infusions, suc d'Origen vegetal, pólvores, xarops, solucions alcohòliques o aquoses d'essències i tintures alcohòliques.

Totes aquestes presentacions, que no es corresponen amb una forma farmacèutica, estan definides en la *monografia aromatitzants*.

Relació de productes aromatitzants naturals i els seus corresponents aromes químics.	
Ametlles amargues	Benzaldehid
Anís	Anetol
Canyella	Cinamat d'amil
Cirera	Acetoacetat d'etil
Clau	Eugenol
Conyac	Caprilat d'amil
Gerd	Aldehid C14
Maduixa	Glicinat d'etilmetilfenil
Llimona	Citral
Taronja	Aldehid decílic
Plàtan	Acetat d'amil
Nou	Butirofenona
Pinya	Butirat i caprilat d'amil
Raïm	Antranilat de metil