

UF1: Productes farmacèutics i afins.

A1. Introducció.

2. Concepte de medicament.

Segons la Llei de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris (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)

(http://www.boe.es/boe_catalan/dias/2015/07/25/pdfs/BOE-A-2015-8343-C.pdf)

Medicament d'ús humà: és tota substància o combinació de substàncies que es presenti com a posseïdora de propietats per al tractament o prevenció de malalties en sers humans o que pugui utilitzar-se en ser humans o administrar-se en sers humans amb la finalitat de restaurar, corregir o modificar las funcions fisiològiques exercint una acció farmacològica, immunològica o metabòlica, o d'establir un diagnòstic mèdic

Medicament veterinari: tota substància o combinació de substàncies que es presenti com a posseïdora de propietats curatives o preventives respecte a les malalties animals o que es pugui administrar a l'animal amb la finalitat de restablir, corregir o modificar les seves funcions fisiològiques exercint una acció farmacològica, immunològica o metabòlica, o d'establir un diagnòstic veterinari. També es consideren «medicaments veterinaris» les «**premescles per a pinsos medicamentosos**» elaborades per ser incorporades a un pinso.

2. Concepte de medicament.

Medicament genèric: tot medicament que tingui la mateixa composició qualitativa i quantitativa en principis actius i la mateixa forma farmacèutica, i la bioequivalència del qual amb el medicament de referència hagi estat demostrada per estudis adequats de biodisponibilitat. Les diferents sals, èsters, èters, isòmers, mescles d'isòmers, complexos o derivats d'un principi actiu es consideren un mateix principi actiu, llevat que tinguin propietats considerablement diferents quant a seguretat i/o eficàcia. Les diferents formes farmacèutiques orals d'alliberament immediat es consideraran una mateixa forma farmacèutica. El sol·licitant pot estar exempt de presentar els estudis de biodisponibilitat si pot demostrar que el medicament genèric satisfà els criteris pertinents definits a les corresponents directrius detallades.

Medicament en recerca: forma farmacèutica d'un principi actiu o placebo, que s'investiga o s'utilitza com a referència en un assaig clínic, inclosos els productes amb autorització quan s'utilitzin o es combinin, en la formulació o en l'envàs, de manera diferent de l'autoritzada, o quan s'utilitzin per tractar una indicació no autoritzada o per obtenir més informació sobre un ús autoritzat.

2. Concepte de medicament.

Producte sanitari: qualsevol instrument, dispositiu, equip, programa informàtic, material o un altre article, utilitzat sol o en combinació, inclosos els programes informàtics destinats pel seu fabricant a finalitats específiques de diagnòstic i/o teràpia i que intervinguin en el seu bon funcionament, destinat pel fabricant a ser utilitzat en éssers humans amb fins de:

1r diagnòstic, prevenció, control, tractament o alleugeriment d'una malaltia;

2n diagnòstic, control, tractament, alleugeriment o compensació d'una lesió o d'una deficiència;

3r recerca, substitució o modificació de l'anatomia o d'un procés fisiològic;

4t regulació de la concepció,

i que no exerceixi l'acció principal que es vulgui obtenir a l'interior o a la superfície del cos humà per mitjans farmacològics, immunològics ni metabòlics, però a la funció dels quals puguin contribuir aquests mitjans.

2. Concepte de medicament.

Producte de cura personal: substàncies o mescles que, sense tenir la consideració legal de medicaments, productes sanitaris, cosmètics o biocides, estan destinades a ser aplicades sobre la pell, dents o mucoses del cos humà amb finalitat d'higiene o d'estètica, o per neutralitzar o eliminar ectoparàsits (polls, puces, garrapates...)

Producte cosmètic: tota substància o mescla destinada a ser posada en contacte amb les parts superficials del cos humà (epidermis, sistema pilós i capil·lar, ungles, llavis i òrgans genitals externs) o amb les dents i les mucoses bucals, amb la finalitat exclusiva o principal de netejar-los, perfumar-los, modificar-ne l'aspecte, protegir-los, mantenir-los en bon estat o corregir les olors corporals.

2. Concepte de medicament.

Medicament falsificat: qualsevol medicament la presentació del qual sigui falsa respecte a:

1r la seva identitat, inclosos l'envàs i etiquetatge, el nom o la composició pel que fa a qualsevol dels seus components, inclosos els excipients, i la dosificació d'aquests components;

2n el seu origen, inclosos el fabricant, el país de fabricació, el país d'origen i el titular de l'autorització de comercialització, o

3r el seu historial, inclosos els registres i documents relatius als canals de distribució utilitzats.

Aquesta definició no comprèn els defectes de qualitat involuntaris i s'entén sense perjudici de les violacions dels drets de propietat intel·lectual.

3. Classificació dels medicaments.

3.1. Segons la tècnica d'elaboració.

3.1.1. Els medicaments d'ús humà i d'ús veterinari elaborats industrialment o en la fabricació dels quals intervingui un procés industrial.



3.1.2. Les fórmules magistrals.

És el medicament destinat a un pacient individualitzat, preparat per un farmacèutic, o sota la seva direcció, per acomplir expressament una prescripció facultativa detallada dels principis actius que inclou, segons les normes de correcta elaboració i control de qualitat establertes a l'efecte, dispensat en una oficina de farmàcia o servei farmacèutic i amb la deguda informació a l'usuari en els termes que preveu l'article 42.5. de la Llei de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris.



UF1: Productes farmacèutics i afins.

A1. Introducció.

3. Classificació dels medicaments.

3.1. Segons la tècnica d'elaboració.

3.1.3. Preparats oficials



Preparat oficial: el medicament elaborat segons les normes de correcta elaboració i control de qualitat establertes a l'efecte i garantit per un farmacèutic o sota la seva direcció, dispensat en una oficina de farmàcia o servei farmacèutic, enumerat i descrit pel **Formulari Nacional**, destinat a ser lliurat directament als malalts als quals proveeix l'esmentada farmàcia o servei farmacèutic

UF1: Productes farmacèutics i afins.

A1. Introducció.

3. Classificació dels medicaments.

3.1. Segons la tècnica d'elaboració.

3.1.4. Els medicaments especials que preveu la Llei.

- Vacunes i altres medicaments biològics. (Article 45)
- Medicaments d'origen humà.(Article 46)
- Medicaments de teràpia avançada.(Article 47)
- Radiofàrmacs. (Article 48)
- Medicaments amb substàncies psicoactives amb potencial addictiu. (Article 49)

3. Classificació dels medicaments.

3.1. Segons la tècnica d'elaboració.

3.1.4. Els medicaments especials que preveu la Llei.

- Medicaments homeopàtics. (Article 50)
 1. Es considera medicament homeopàtic, d'ús humà o veterinari, el que s'obté a partir de substàncies denominades soques homeopàtiques d'acord amb un procediment de fabricació homeopàtic descrit a la Farmacopea Europea o a la Reial Farmacopea Espanyola o, si no, en una farmacopea utilitzada de manera oficial en un Estat membre de la Unió Europea. Un medicament homeopàtic pot contenir diversos principis actius.
 2. S'han d'establir per reglament els requisits d'autorització de medicaments homeopàtics atenent les seves condicions especials. En particular s'ha d'establir un procediment simplificat per als productes les garanties de qualitat i seguretat dels quals ho permetin.

3. Classificació dels medicaments.

3.1. Segons la tècnica d'elaboració.

3.1.4. Els medicaments especials que preveu la Llei.

- Medicaments homeopàtics. (Article 50)
3. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris pot autoritzar la comercialització i distribució de les preparacions homeopàtiques que continguin algun component dels denominats «nosodes», sempre que el titular del producte acrediti, de manera suficient, que la relació benefici/risc d'aquestes preparacions és favorable. A aquest efecte, s'entenen per «nosodes» els productes patològics d'origen humà o animal i els agents patògens o els seus productes metabòlics i els productes de descomposició d'òrgans d'origen humà o animal.
 4. El Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat ha d'establir un codi nacional que faciliti la seva ràpida identificació i, així mateix, ha d'exigir que els seus números o claus figurin a l'envàs, l'etiquetatge i l'embalatge dels medicaments homeopàtics amb el mateix criteri que en els altres medicaments.

UF1: Productes farmacèutics i afins.

A1. Introducció.

3. Classificació dels medicaments.

3.1. Segons la tècnica d'elaboració.

3.1.4. Els medicaments especials que preveu la Llei.

- Medicaments homeopàtics. (Article 50)

<https://www.ccma.cat/tv3/alcarta/programa/homeopatia-creencia-o-evidencia/video/3744750/>

UF1: Productes farmacèutics i afins.

A1. Introducció.

3. Classificació dels medicaments.

3.1. Segons la tècnica d'elaboració.

3.1.4. Els medicaments especials que preveu la Llei.

- **Medicaments de plantes medicinals. (Article 51)**



3. Classificació dels medicaments.

3.1. Segons la tècnica d'elaboració.

3.1.4. Els medicaments especials que preveu la Llei.

- **Medicaments de plantes medicinals. (Article 51)**

1. Les plantes i les seves mescles, així com els preparats obtinguts de plantes en forma d'extractes, liofilitzats, destil·lats, tintures, decoccions o qualsevol altra preparació galènica que es presenti amb utilitat terapèutica, diagnòstica o preventiva han de seguir el règim de les fórmules magistrals, preparats oficials o medicaments industrials, segons correspongui i amb les especificitats que s'estableixin per reglament.
2. El Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat ha d'establir una llista de plantes la venda al públic de les quals està restringida o prohibida per raó de la seva toxicitat.
3. Es poden vendre lliurement al públic les plantes tradicionalment considerades com a medicinals i que s'ofereixin sense referència a propietats terapèutiques, diagnòstiques o preventives, i en queda prohibida la venda ambulat.

UF1: Productes farmacèutics i afins.

3. Classificació dels medicaments.

3.1. Segons la tècnica d'elaboració.

3.1.4. Els medicaments especials que preveu la Llei.

- Gasos medicinals. (Article 52)



A1. Introducció.

3. Classificació dels medicaments.

3.2. Segons les propietats fisico-químiques del principi actiu del medicament.

- Medicaments hidrosolubles.
- Medicaments de solubilitat intermitja.
- Medicaments liposolubles.
- Medicaments àcids.
- Medicaments alcalins o bàsics.

UF1: Productes farmacèutics i afins.

3. Classificació dels medicaments.

3.3. Segons la seva complexitat.

- Medicaments simples.
- Medicaments complexos.

3.4. Segons via d'administració.

- Via oral.
- Via tòpica.
- Via parenteral.
- Via respiratòria.
- Via rectal
- Via vaginal.
- Via uretral.
- Via oftàlmica.
- Via òtica.

A1. Introducció.



3. Classificació dels medicaments.

3.5 Segons les indicacions anatòmiques.

Tenint en compte el sistema de Classificació Internacional o sistema de classificació **ATC (Anatomic-Therapeutic-Chemical)**, en el que els fàrmacs es divideixen en diferents nivells segons l'òrgan o sistema sobre el que actuen, i segons les seves propietats químiques, farmacològiques i terapèutiques, s'estableixen cinc nivells de classificació.

Exemple: Paracetamol (Sistema nerviós, analgèsics, altres analgèsics i antipirètics, anilides, paracetamol; N02BE01).

(★ [Clasificación ATC !\[\]\(a870788d6ed9b8fd294b7654a8c8526b_img.jpg\) \(vademecum.es\)](https://www.vademecum.es))

4. Real farmacopea espanyola (RFE), Formulari Nacional, catàleg d'especialitats farmacèutiques, Vademècum

4.1 Real farmacopea espanyola (RFE)

És el compendi legal de la qualitat de medicaments, codi de referència per a tots els àmbits relacionats amb el medicament.

Recopila les normes específiques, redactades en forma de monografies, que descriuen la qualitat física, química i biològica que han d'observar les substàncies medicinals i excipients destinats a ús humà i veterinari, així com els mètodes analítics per al seu control.

Les especificacions definides a les monografies constitueixen les exigències mínimes d'obligat compliment. Tota primera matèria presentada sota una denominació científica o comú de la Farmacopea en vigor ha de respondre a les especificacions de la mateixa.

La Real Farmacopea Espanyola (RFE) consta de 3.246 monografies y 332 mètodes generals.

<http://www.boe.es/boe/dias/2015/01/21/pdfs/BOE-A-2015-467.pdf>

[Farmacopea - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios \(aemps.gob.es\)](http://Farmacopea - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (aemps.gob.es))

4. Real farmacopea espanyola (RFE), Formulari Nacional, catàleg d'especialitats farmacèutiques, Vademècum

4.2 Formulari nacional

El Formulario Nacional conté les fórmules magistrals tipificades y els preparats oficials reconeguts com a medicaments, les seves categories, indicacions i primeres matèries que intervenen en la seva composició o preparació, així com les normes de correcta preparació i control d'aquells (art. 44 de la llei 29/2006, de 26 de juliol).

El Formulario Nacional, consta de 81 Monografies de Primeres matèries, 22 Monografies de Fórmules Magistrals Tipificades, 57 Monografies de Preparats Oficials y els Procediments Normalizats de Treball , tal i com s'especifica en l'annex de la Orden SSI/23/2015

4. **Real farmacopea espanyola (RFE), Formulari Nacional, catàleg d'especialitats farmacèutiques, Vademècum**

4.3 Catàleg d'especialitats farmacèutiques

A Espanya, el **catàleg d'especialitats farmacèutiques** reuneix la totalitat dels medicaments registrats disponibles en el mercat, disposats per grups d'indicacions terapèutiques: Per a cada medicament es descriu la composició, dosificació i les possibles interaccions i contraindicacions. Apareix indexat per criteris diferents, entre d'altres pels compostos majoritaris o principis actius, això permet al farmacèutic la substitució d'un medicament per un altre equivalent en la seva composició i indicacions. Es tracta d'un text fonamentalment dirigit a l'oficina de farmàcia.

4. Real farmacopea espanyola (RFE), Formulari Nacional, catàleg d'especialitats farmacèutiques, Vademècum

4.4 Vademècum

Un **vademècum farmacològic** és una obra que usen les professionals sanitàries com metges o farmacèutics per a consultar les indicacions, composicions i prestacions dels **medicaments**. En Espanya, Vademecum.es està reconegut oficialment pel Ministeri de Sanitat, consum i benestar social com a suport vàlid per a incloure publicitat de medicaments o especialitats farmacèutiques de prescripció dirigida als professionals sanitàries.

<https://www.vademecum.es/>

UF1: Productes farmacèutics i afins.

A1. Introducció.

4. Real farmacopea espanyola (RFE), Formulari Nacional, catàleg d'especialitats farmacèutiques, Vademècum

4.5 CIMA (Centre d'informació online de medicaments de la AEMPS)

Aplicació per a realitzar consultes amb diferents criteris, de manera que , s'obtinguin diferents nivells de detall de la informació dels medicaments.

La informació mostrada farà referència a la disponibilitat del medicament en oficines i/o serveis de farmàcia, donant detalls de les situacions d'autorització, estats de comercialització i els possibles problemes de subministrament.

<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

5. Concepte de formulació.

5.1. Fase de preformulació

Per aconseguir medicaments que compleixin adequadament amb les normes de qualitat és imprescindible realitzar la preformulació. Aquesta implica el desenvolupament d'estudis per a conèixer les **característiques fisico-químiques** i **estabilitat del principi actiu** i **dels excipients**, així com la **incompatibilitat** que podria produir-se entre ambdós.

- **Solubilitat**

El seu coneixement és fonamental, sobre tot si es vol elaborar una forma farmacèutica líquida. Si es vol preparar una dissolució és essencial que el principi actiu i tots els excipients utilitzats siguin suficientment solubles en el vehicle per tal d'evitar la formació de sediments no desitjats. D'altra banda, si es tracta d'una suspensió, el principi actiu serà insoluble en el vehicle.

Si es vol elaborar una forma farmacèutica sòlida, la solubilitat del principi actiu en el mitjà en el que es produirà l'absorció (aigua a diferents valors de pH) influeix en la seva possibilitat d'alliberament.

5. Concepte de formulació.

5.1. Fase de preformulació

Per aconseguir medicaments que compleixin adequadament amb les normes de qualitat és imprescindible realitzar la preformulació. Aquesta implica el desenvolupament d'estudis per a conèixer les **característiques fisico-químiques** i **estabilitat del principi actiu** i **dels excipients**, així com la **incompatibilitat** que podria produir-se entre ambdós.

- **Solubilitat**

El seu coneixement és fonamental, sobre tot si es vol elaborar una forma farmacèutica líquida. Si es vol preparar una dissolució és essencial que el principi actiu i tots els excipients utilitzats siguin suficientment solubles en el vehicle per tal d'evitar la formació de sediments no desitjats. D'altra banda, si es tracta d'una suspensió, el principi actiu serà insoluble en el vehicle.

Si es vol elaborar una forma farmacèutica sòlida, la solubilitat del principi actiu en el mitjà en el que es produirà l'absorció (aigua a diferents valors de pH) influeix en la seva possibilitat d'alliberament.

5. Concepte de formulació.

5.1. Fase de preformulació

- **Velocitat de dissolució**

Té una major importància si el principi actiu es troba en una forma farmacèutica sòlida, donat que ha d'alliberar-se per dissolució i la velocitat amb la que ho faci condicionarà la velocitat d'absorció.

- **Altres propietats específiques.**

En els estudis de preformulació també s'inclouen altres propietats com la densitat aparent, la capacitat de flux i la capacitat de compactació.

- La **densitat aparent** determina la grandària de la forma de dosificació sòlida.
- La **capacitat de flux** indica el seu lliscament o desplaçament, així com la correcta dosificació de les formes farmacèutiques sòlides.
- La **capacitat de compactació** podria modificar la seva forma de presentació.

5. Concepte de formulació.

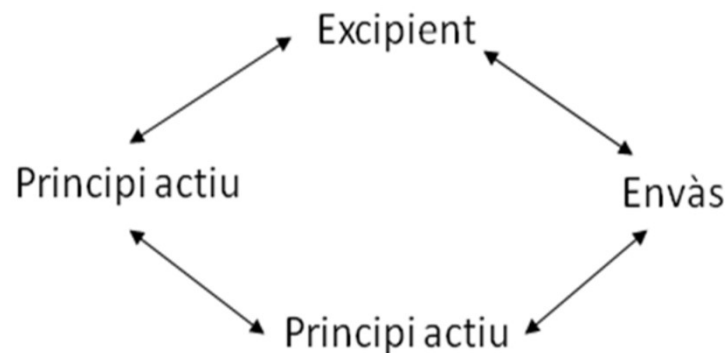
5.1. Fase de preformulació

- **Estabilitat**

Les substàncies medicamentoses han de romandre estables sense descomposició o degradació. També és fonamental conèixer el temps que podran conservar-se sense patir alteracions i sota quines condicions ambientals han d'emmagatzemar-se. Les causes de la pèrdua d'estabilitat, en general, són degudes a les característiques pròpies de les substàncies medicamentoses (estructura i propietats), i a l'acció de determinats factors externs com la humitat, la temperatura, etc.

- **Incompatibilitat**

S'entén per incompatibilitat els fenòmens antagònics que poden produir-se entre els principis actius entre sí, amb els coadjuvants i/o amb l'envàs.



UF1: Productes farmacèutics i afins.

A1. Introducció.

5. Concepte de formulació.

5.2. Fase de formulació

El propòsit de la formulació farmacèutica es bastant ampli, però es poden destacar els següents aspectes:

- Optimitzar les característiques organolèptiques, sobre tot el sabor en els preparats orals.
- Reduir la degradació per l'acció d'agents interns o externs, com el suc gastrointestinal o l'acció de la llum o la calor, respectivament.
- Proporcionar un adequat alliberament del fàrmac que permeti la posterior absorció.
- Facilitar la dosificació.
- Controlar el procés d'alliberament del principi actiu.

6. Estabilitat.

6.1. Introducció.

Es defineix l'**estabilitat d'un medicament** com la permanència o duració de les qualitats terapèutiques dels seus principis actius, així com la conservació de les propietats físiques, tecnològiques, químiques i microbiològiques.

Els objectius d'un programa d'estabilitat en l'etapa de preformulació són:

- Establir les principals causes d'alteració o factors d'instabilitat del principi actiu (efecte de la llum, temperatura, humitat, oxigen i pH del medi).
- Determinar les vies de degradació i la cinètica d'aquestes.
- Identificar o establir la naturalesa dels possibles productes de degradació.
- Obtenir informació per al disseny d'estudis successius

Els **estudis accelerats d'estabilitat** són molt emprats en preformulació perquè proporcionen un pronòstic precoç, ràpid i senzill de l'estabilitat del fàrmac.

La degradació d'una substància pot donar-se fonamentalment per tres processos: **hidròlisi, oxidació i fotòlisi**. Els dos primers són els més comuns.

6. Estabilitat.

6.1. Introducció.

La hidròlisi és el procés de degradació que es dona amb més freqüència en la formulació de principis actius. Alguns dels fàrmacs que pateixen aquest tipus de reacció són la procaïna, la penicil·lina i la eritromicina.

Hi ha diverses condicions que poden accelerar la hidròlisi:

- Presència de H^+ i OH^- .
- Presència d'ions metàl·lics divalents.
- Calor
- Llum
- Polaritat i força iònica de la dissolució
- Concentració del principi actiu.

L'oxidació és també important en l'avaluació de l'estabilitat dels principis actius. Molts compostos reaccionen fàcilment amb l'oxigen atmosfèric, aquest procés s'anomena autooxidació. Exemples representatius de fàrmacs susceptibles de processos oxidatius són l'adrenalina, la vitamina A, i la vitamina C.

La fotòlisi o degradació a causa de la llum, està present normalment en productes farmacèutics com la riboflavina, el nifedipino, els esteroides. L'oxidació i alguns casos d'hidròlisi són sovint catalitzats per la llum; no obstant, les reaccions de fotòlisi no es limiten a aquestes reaccions solament.

6. Estabilitat.

6.1. Introducció.

En la determinació de les característiques d'estabilitat del principi actiu suposa:

- **Estudis de l'estabilitat del principi actiu en diferents solvents**, estabilitat-pH, és a dir, estudis sobre la substància medicamentosa en forma de dissolució o en sistemes líquids.
- **Estudis d'estabilitat** de les primeres matèries **en estat sòlid**.

	Comprimits	Càpsules rígides	Solucions orals	Solucions parenterals	Suspensions	Emulsions
Estabilitat en solució	+	+	++	++	+	++
Estabilitat a l'estat sòlid	++	++	-	-	+	-

6. Estabilitat.

6.2. Estabilitat del principi actiu en dissolució

És un estudi enfocat fonamentalment a l'avaluació de l'estabilitat del principi actiu. Aquest pot estar dissolt en diferents mitjans:

- **En dissolució aquosa.** Pot ser útil per a detectar la fotolabilitat, la termolabilitat i l'efecte de l'oxigen sobre el fàrmac en dissolució; disposar en poc temps de productes de degradació, establir el pH de màxima estabilitat, i en conseqüència, predir si s'afecta a la biodisponibilitat. Normalment, es comença soment a les mostres a condicions extremes de temperatura i pH (per exemple, 90°C i HCl 0,1N o NaOH 0,1N). Això serveix per a confirmar l'especificitat del mètode analític, així com per a estimar la velocitat màxima de degradació.
- **En dissolvents de distinta naturalesa.** La seva finalitat es conèixer les característiques d'estabilitat del principi actiu en mitjans que habitualment s'utilitzen en preformulació per augmentar la seva solubilitat, com el propilenglicol, el polietilenglicol, l'etanol, etc. També, pot ser necessària la inclusió en l'estudi de dissolvents de diferent naturalesa (alcohols, poliols i altres líquids orgànics) que puguin ser utilitzats com a líquids humectants en un procés de granulació, com dissolvents per a recobriments, etc.

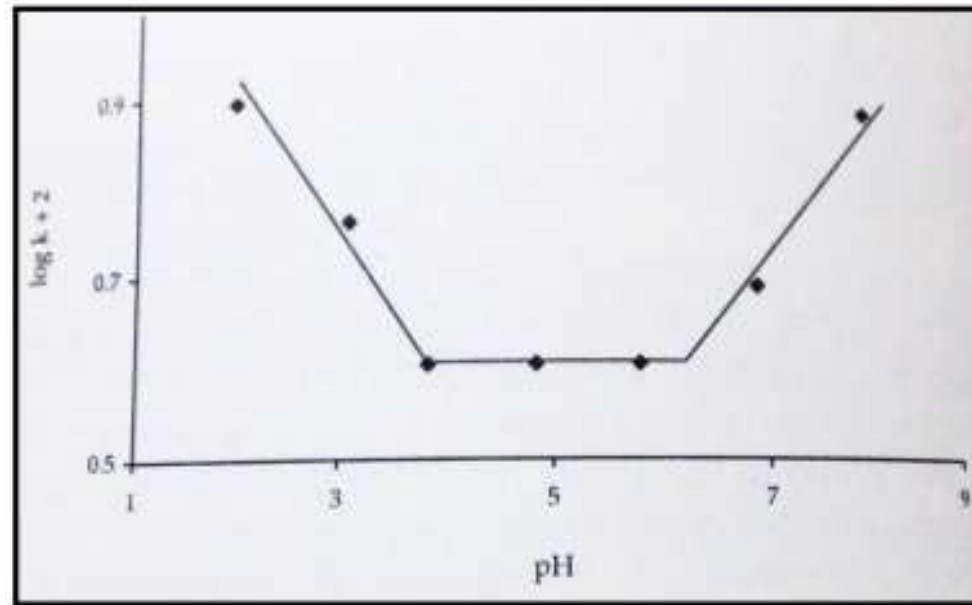
UF1: Productes farmacèutics i afins.

6. Estabilitat.

6.3. Estabilitat pH

Les reaccions en solucions aquoses són generalment catalitzades pel pH. Aquest fet es pot seguir, mesurant les velocitats de degradació en funció de diferents pH mantenint constant la temperatura, la força iònica i la concentració del solvent. En aquest sentit, e l'estudi de la influència del pH en l'estabilitat química d'un fàrmac són especialment útils els diagrames pH degradació, en els que s'estableix aquesta relació entre el valor del pH del medi i la constant de velocitat de la reacció del principi actiu. El punt mínim d'aquesta corba és el pH de màxima estabilitat

A1. Introducció.



Gráfica 2. Perfil de pH para la velocidad de degradación de cefotetan disódico (cefalosporina) en solución.

6. Estabilitat.

6.4. Termolabilitat.

El fàrmac s'emmagatzema a distintes temperatures per tal de calcula les energies d'activació de la reacció de degradació. Les dades d'estabilitat obtingudes per a cada temperatura d'emmagatzematge s'analitzen cinèticament per obtenir les constants de velocitat de degradació aparents.

Una aplicació directa dels resultats és la selecció del mètode d'esterilització d'un producte parenteral, degut a que depèn de l'estabilitat en funció de la temperatura del principi actiu. Substàncies amb una estabilitat baixa a elevades temperatures han de ser esterilitzades per mitjans diferents a l'autoclau.

Els principis actius que no són termoestables es solució requereixen de refrigeració o liofilització. Els productes liofilitzades estan limitats per la seva reconstitució i ús en un període de temps curt, mentre que la necessitat d'un emmagatzematge sota refrigeració suposa un cost afegit i un desavantatge des del punt de vista comercial.

6. Estabilitat.

6.5. Fotolabilitat.

La descomposició de fàrmacs resultant de l'absorció d'energia radiant en forma de llum segueix, en general, una cinètica més complexa que les reaccions tèrmiques.

Aquestes reaccions de fotodegradació es produeixen per exposició de les mostres a la llum d'una determinada longitud d'ona. L'energia associada a la radiació és independent de la temperatura i augmenta a mesura que la longitud d'ona disminueix. Així, l'energia de les radiacions ultraviolades (UV) és major que la del visible, que a la seva vegada és major que la de les infraroges (IR). En conseqüència les radiacions absorbides en la zona del UV i visible de l'espectre són més actives en la iniciació de les reaccions químiques que aquelles que procedeixen d'altres zones de l'espectre de major longitud d'ona.

Com a resultat de tota la complexitat de les reaccions fotolítiques, les investigacions en aquesta àrea de l'estabilitat farmacèutica han estat, en la seva majoria, de naturalesa qualitativa.

L'efecte de la llum es pot manifestar, com una degradació del principi actiu, com un canvi de color, precipitació o modificació del pH.

La fotòlisi es pot evitar utilitzant un envàs adequat: envasos de vidre de color ambre, envasos de cartró, d'alumini, etc.

6. Estabilitat.

6.6. Efecte de l'oxigen sobre el fàrmac en dissolució.

L'efecte de l'oxidació és més notable quan s'utilitzen petites quantitats de principi actiu. Una oxidació significativa es pot posar de manifest com una pèrdua de potència, un canvi de color o d'ambdues formes.

En cas de que existeixi el problema d'oxidació, s'han de considerar els següents mètodes per a reduir o eliminar aquest efecte durant l'etapa de preformulació de formes líquides: purgar la solució o la suspensió i omplir tot l'espai lliure de l'envàs amb un gas inert, com nitrogen o argó; utilitzar antioxidants; utilitzar agents quelants que formen complexos amb ions de metalls traça capaços d'accelerar les reaccions d'oxidació, o, en últim extrem, usar envasos perfectament hermètics i evitar l'ús de recipients multidosi.

6. Estabilitat.

6.7. Estabilitat del principi actiu en estat sòlid.

L'objectiu principal d'aquesta investigació és la identificació de les condicions d'emmagatzematge perquè el principi actiu sigui estable a l'estat sòlid.

Propietats fisicoquímiques del fàrmac, tals com la solubilitat, pka, el punt de fusió, la forma cristal·lina, la puresa i el contingut en aigua poden influir en l'estabilitat del sòlid.

No s'avalua només l'estabilitat química, sinó també la física, i fins i tot la biològica o microbiològica. Les alteracions físiques poden tenir conseqüències a nivell tecnològic, organolèptic i també biofarmacèutic. La inestabilitat biològica sorgeix com a conseqüència de la possibilitat que tenen les primeres matèries de contaminar-se amb microorganismes. Pot tenir conseqüències a nivell organolèptic i fins i tot generar productes de degradació degut, per exemple a fenòmens d'enranciment.

Per a determinar el perfil d'estabilitat a l'estat sòlid, mostres de substàncies objecte d'estudi s'exposen directament a diverses temperatures, humitats ambientals i intensitats de llum, així com a l'efecte de l'oxigen. Amb els resultats experimentals obtinguts s'ha d'intentar determinar la cinètica de degradació en aquelles situacions que ho permetin.

7. Estudis de compatibilitat.

En aquest apartat s'aborden els estudis de compatibilitat del principi actiu amb elements de la formulació i altres que intervinguin en l'elaboració de la forma de dosificació.

Elaborar formes farmacèutiques amb un principi actiu comporta, habitualment, la utilització de diferents substàncies auxiliars que, en estar en contacte directe amb el principi actiu, poden afectar a la seva estabilitat. És, doncs, necessari per a la selecció dels excipients que intervindran en la forma farmacèutica final, el coneixement d'aquestes possibles interaccions. **Quan es tracta de nous principis actius o de nous excipients, aquesta informació s'ha de generar en els estudis de preformulació.**

L'èxit d'una formulació per a proporcionar medicaments estables i eficaços depèn en gran mesura de la selecció dels excipients.

L'objectiu principal dels estudis de compatibilitat és la detecció, en un temps relativament curt, de possibles interaccions físiques i/o químiques entre el principi actiu i les substàncies auxiliars que s'inclouen en la formulació, així com entre el principi actiu i altres elements que intervinguin en l'elaboració de la forma de dosificació

UF1: Productes farmacèutics i afins.

A1. Introducció.

8. Normes ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)

<http://www.ich.org/home.html>

Les normes ICH són un conjunt de directrius elaborades per al control i l'establiment de les especificacions de productes farmacèutics. Aquestes regles poden servir de base per a l'elaboració d'un esquema d'estabilitat aplicable als productes farmacèutics. Aquest organisme es coordina amb les autoritats reguladores i la indústria farmacèutica de la Unió Europea, Japó i els EEUU.

La normativa ICH:

- Estableix guies globals.
- Considera principals factors per a l'estudi: humitat, temperatura i llum
- Estableix 3 nivells d'estudi:
 - Estabilitat accelerada.
 - Estabilitat intermitja
 - Estabilitat a llarg termini

ESTUDI	CONDICIONS D'EMMAGATZEMATGE	TEMPS D'ESTUDI (mesos)
Llarg termini	25°C \pm 2°C; 60% \pm 5% HR	12
Intermig	30°C \pm 2°C; 60% \pm 5% HR	6
Accelerat	40°C \pm 2°C; 75% \pm 5% HR	6

8. Normes ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)

8.1. Estudi d'estabilitat accelerada

Els estudis d'estabilitat en condicions de degradació accelerada tenen un caràcter predictiu o estableixen una data predictiva de venciment del producte.

Permet establir un temps de validesa inicial que posteriorment haurà de ser confirmat mitjançant estudis d'estabilitat en les condicions inicials d'emmagatzematges adequades per al producte.

8.2. Estudi de l'estabilitat a llarg termini.

Són estudis realitzats en les condicions d'emmagatzematge recomanades i depenen de les condicions climàtiques del país on es comercialitza.

<http://es.slideshare.net/ilinarvaez90/estabilidad-de-medicamentos-tf>

9. Definició de formes farmacèutiques.

Forma farmacèutica és la disposició individualitzada a la qual s'adapten els principis actius i excipients per a constituir un medicament. També es defineix com el vehicle que permet situar el principi actiu en el lloc idoni i en les condicions més favorables per a la seva absorció.

Classificació de les formes farmacèutiques (segons la RFE 01/2005, 1502)

9.1 Formes farmacèutiques d'alliberament convencional (forma farmacèutica d'alliberament immediata).

Preparacions en les que l'alliberament de la substàncies actives no està deliberadament modificada per un disseny de formulació particular ni per un mètode de fabricació especial. En el cas d'una forma farmacèutica sòlida, el perfil de dissolució de la substància activa depèn essencialment de les seves propietats intrínseques.

9.2. Formes farmacèutiques d'alliberament modificada.

Preparacions en les que la velocitat i el lloc d'alliberament de la substància o substàncies actives és diferents del de la forma farmacèutica d'alliberament convencional administrada per la mateixa via. Aquesta modificació deliberada s'aconsegueix per una formulació particular o per un mètode de fabricació especial. Les formes farmacèutiques d'alliberament prolongada, d'alliberament retardada i d'alliberament en polsos.

9. Definició de formes farmacèutiques.

Classificació de les formes farmacèutiques (segons la RFE 01/2005, 1502)

9.3. Formes farmacèutiques d'alliberament prolongada (forma farmacèutica d'alliberament ampliat)

Formes farmacèutiques d'alliberament modificades per a garantir un alliberament més lent de la substància activa de la que una forma farmacèutica d'alliberament convencional administrada per la mateixa via. L'alliberament prolongat s'aconsegueix per una formulació particular i un mètode de fabricació especial

9.4. Formes farmacèutiques d'alliberament retardat.

Formes farmacèutiques d'alliberament modificades per a retardar l'alliberament de la substància o substàncies actives. L'alliberament retardat s'assoleix per una formulació particular i per un mètode de fabricació especial. Les formes farmacèutiques d'alliberament retardat inclouen preparacions gastroresistents.

9.5. Formes farmacèutiques d'alliberament per polsos.

Formes farmacèutiques d'alliberament modificades per a garantir un alliberament seqüencial de la substància o substàncies actives. L'alliberament seqüencial s'assoleix per una formulació particular i per un mètode de fabricació especial.

10. Via d'administració de les formes farmacèutiques.

L'elecció de la via d'administració depèn de diversos factors:

- La **biodisponibilitat** del principi actiu.

La **biodisponibilitat en magnitud** és el percentatge (respecte a la quantitat administrada) o quantitat de fàrmac que arriba inalterat a la circulació general. També es pot definir com la quantitat de principi actiu alliberat per la forma farmacèutica que s'absorbeix.

La **biodisponibilitat en velocitat** és la major o menor rapidesa amb la que el principi actiu arriba inalterat a la circulació sistèmica.

- La velocitat d'acció desitjada, la duració del tractament i el nombre de dosis diàries.
- Les característiques del malalt, és a dir, la seva edat (lactant, nen, adult o ancià) i la seva situació particular (pacient al llit o no, hospitalitzat o no tractat ambulatoriament o no).

La via oral és la d'elecció, sempre que sigui possible. És la via indicada per a la major part dels principis actius: tres quartes parts de les prescripcions corresponen a medicaments administrats per aquesta via.

10. Via d'administració de les formes farmacèutiques.

Formes farmacèutiques					
Estat	Via d'administració			Forma farmacèutica	
Sòlid	Oral			Càpsules	
				Comprimits	
				Dispositius intrarruminals	
				Gomes de mascar medicamentoses	
				Granulats	
				Pegats transdèrmics	
				Pòlvores per a ús oral	
				Premescla medicamentosa per a pinsos	
	Rectal i vaginal			Preparacions rectals	
				Preparacions vaginals	
	Tòpica	Sobre mucoses	Conjuntival i còrnia		Preparacions oftàlmiques*
			Nasal		Preparacions nasals
		Pell i /o mucoses	Auricular		Preparacions òtiques
Epidèrmica			Barres		
			Pòlvores per a aplicacions cutània		
			Tampons medicamentosos		

Classificació segons Farmacopea (*substàncies estèrils)

10. Via d'administració de les formes farmacèutiques.

Estat	Via d'administració			Forma farmacèutica
Semisòlid	Rectal i vaginal			Preparacions rectals
				Preparacions vaginals
	Parenteral*			Preparacions parenterals*
	Tòpica	Sobre mucoses	Conjuntival i còrnia	Preparacions oftàlmiques*
		Pell i /o mucoses	Nasal	Preparacions nasals
			Auricular	Preparacions òtiques
			Epidèrmica	Escumes medicamentoses
		Preparacions intramamàries per a ús veterinari*		
		Preparacions semisòlides de aplicació cutània		

Classificació segons Farmacopea (*substàncies estèrils)

10. Via d'administració de les formes farmacèutiques.

Estat	Via d'administració			Forma farmacèutica
Líquid	Oral			Preparacions líquides per a ús oral
	Rectal i vaginal			Preparacions rectals Preparacions vaginales
	Parenteral*			Preparacions parenterals*
	Tòpica	Sobre mucoses	Conjuntival i còrnia	Preparacions oftàlmiques*
		Pell i /o mucoses	Nasal	Preparacions nasals
			Auricular	Preparacions òtiques
			Epidèrmica	Preparacions intramamàries per a ús veterinari*
				Preparacions semisòlides de aplicació cutània Preparacions per a irrigació*
		Aerosols	Formes farmacèutiques en envàs a pressió	
Preparacions per a inhalació				

Classificació segons Farmacopea (*substàncies estèrils)

10. Via d'administració de les formes farmacèutiques.

- **Via oral**

La funció de l'aparell digestiu és l'elaboració de la major part dels aliments necessaris per al manteniment de la vida. És per tant la via més natural per a la introducció d'una substància medicamentosa a l'organisme, i també la més usada al menys fora del medi hospitalari. És també la més acceptada pels pacients.

No obstant presenta alguns inconvenients, com per exemple, en el medi gàstric (àcid), certs principis actius poden ser destruïts. Alguns principis actius poden ser irritants per a la mucosa gàstrica. La solució a aquests problemes es podran utilitzar recobriments gastro-resisitents.

A nivell de la cavitat bucal, **l'administració perlingual** permet el pas directe a través de la mucosa oral al medi sanguini. Aquesta via només és adequada per alguns principis actius de característiques determinades, com per exemple la nitroglicerina, que s'utilitza pel tractament de l'angina de pit.

10. Via d'administració de les formes farmacèutiques.

- **Via tòpica**

Dins de la via tòpica es pot distingir: tòpica sobre la pell (epidèrmica) i sobre les mucoses (via oftàlmica, nasal, vaginal, vies respiratòries)

- **Via vaginal:** s'administren per aquesta via bàsicament els òvuls, encara que existeixen també altres formes farmacèutiques, per a terapèutica local.
- **Via rectal:** per aquesta via s'administren els medicaments en forma d'ènemes i de supositoris.

Els supositoris es poden administrar amb la finalitat, segon els casos:

- Acció mecànica per provocar la defecació (exemple, supositoris de glicerina)
- Acció local (exemple, supositoris antihemorroidals)
- Acció sistèmica general (el principi actiu ha de passar, en aquests casos a la circulació general).

10. Via d'administració de les formes farmacèutiques.

• Vies aèries

Les mucoses de les vies aèries (o vies respiratòries), poden servir de via d'absorció per als principis actius.

▪ Així, les **vies aèries superiors**:

- Foses nasals i sinus.
- Boca (comú a les vies digestiva i respiratòria)
- Faringe
- Laringe

▪ La **via pulmonar** és a dir, els pulmons, amb els seus diferents nivells, la tràquea, els bronquis i els alvèols pulmonars.

Entre les formes farmacèutiques d'aplicació per aquestes vies, es poden anomenar:

- Gargarismes,
- Col·lutoris, destinats a ser aplicat sobre les mucoses de la cavitat bucal i de la gola, amb la finalitat d'exercir una acció local.
- Preparacions nasals,

Preparacions per a inhalació.

10. Via d'administració de les formes farmacèutiques.

- **Via tòpica sobre la pell**

Es poden distingir preparacions amb acció superficial, preparacions amb acció dèrmica i preparacions amb acció sistèmica.

Actualment existeixen en el mercat els **pegats transdèrmics** amb els que s'aconsegueix el pas controlat del principi actiu, a través de la pell, a la circulació sanguínia.

- **Via oftàlmica**

Tot i que alguns principis actius poden penetrar a l'interior del globus ocular i exercir-hi la seva acció terapèutica, habitualment es prescriuen col·liris per a exercir acció superficial. Exemple, antisèptics. Per via oftàlmica també es prescriuen pomades.

10. Via d'administració de les formes farmacèutiques.

- **Via parenteral**

Presenta l'avantatge de que la dosi administrada produeix íntegrament els seus efectes, degut a que no queda ni una petita part sense absorbir-se, com succeeix per exemple en la via oral. El principi actiu passa directament a la sang i l'acció farmacològica és ràpida, fins i tot instantània, en el cas de la via intravenosa.

Les injeccions poden practicar-se a diferents nivells:

- Via subcutània (s.c.)
- Via intramuscular (i.m.),
- Via intravenosa (i.v.).

11. Requeriments de les formes farmacèutiques en funció de la via d'administració

La via d'administració condiona els requeriments de les formes farmacèutiques. Així per exemple, la via oral precisa que els medicaments administrats tinguin determinades característiques organolèptiques, com aspecte i sabor agradable, els supositoris han de fondre's a la temperatura rectal, els injectables i els col·liris i en el seu cas altres formes de dosificació han de ser estèrils, etc.