Formularea galenică: Cum sunt formulate medicamentele

Formularea galenică este procesul care transformă o substanță activă într-un medicament gata de utilizare, care poate fi dozat conform necesităților. Formularea galenică utilizează principii de preparare și combinare a medicamentelor pentru a optimiza absorbția acestora și face parte din farmaceutică – disciplina (sau știința) care studiază crearea formelor de dozare.

O substanță activă este necesară pentru dezvoltarea formulei, studiile de evaluare a siguranței și studiile clinice. Procesul de dezvoltare chimică produce o cantitate suficientă de substanță activă de calitate, care va fi utilizată pentru testarea siguranței și pentru formularea de către cercetători a unui medicament.

Medicamentul va include formula substanței active (comprimat, cremă, suspensie, soluție), excipienții (substanțe inactive, precum lactoza) și ambalajul/dispozitivul de administrare (folie, flacon, inhalator, fiolă, seringă preumplută).

Formularea galenică pentru studiile non-clinice

Studiile non-clinice de siguranță urmăresc:

- explorarea reacțiilor până la dozele maxime tolerate,
- detectarea potențialelor riscuri,
- generarea unui volum de date suficient pentru o evaluare a riscurilor,
- facilitarea selectării dozei pentru studiile clinice inițiale,
- sugerarea unor „markeri” care să permită monitorizarea

siguranței la oameni,
- crearea unei baze pentru investigațiile specializate țintite.

Aceste studii de siguranță nu garantează, însă, întotdeauna siguranța la oameni și nu pot prezice reacțiile acestora. Testele de siguranță evaluează marjele de siguranță pe baza datelor obținute de la animale și oameni. Testele de acest tip iau în considerare:

- doza administrată,
- nivelul și durata expunerii sistemice,
- expunerea sistemică zilnică,
- expunerea și natura metaboliților și
- expunerea organelor-țintă.

Testarea de siguranță este efectuată pe substanța activă și pe toate substanțele asociate – solvenții, produsele de descompunere, excipienții și alte materiale active și substanțele extractive care sunt incluse în formula finală.

Formularea galenică pentru studiile clinice

Printre factorii care trebuie luați în considerare pentru dezvoltarea unei forme de administrare adecvate se numără acceptabilitatea pentru pacienți și cerințele specifice substanței active. Substanțele inactive sau excipienții pot reprezenta cea mai mare parte din volumul unui medicament și au rolul de purtător pentru compusul activ. Pentru comprimate, sunt utilizate, de exemplu, amidonul din porumb și lactoza, iar pentru unguente se utilizează emulsii din apă și ulei.

Forma de administrare influențează, de asemenea, absorbția, disponibilitatea substanței active și, prin urmare, efectul terapeutic al unui medicament. Aceasta determină modul în care substanța activă pătrunde în corp, zona și doza în care este eliberată și timpul necesar pentru absorbție. În plus, modul

de administrare trebuie să asigure posibilitatea pacientului de a doza medicamentul în condiții de siguranță și de a îl manevra cu ușurință.

Cercetătorii care se ocupă de formulare se asigură că substanța poate fi absorbită de corp și că doza terapeutică ajunge la organul-țintă. Nu toate substanțele active sunt adecvate pentru ingerare sub forma unui comprimat; cerințele speciale privind forma de administrare (injectare în ochi, produse pentru inhalare sau tablete care se dizolvă în cavitatea bucală) generează permanent noi provocări pentru cercetătorii din domeniul formulării.

Bunele practici de producție (BPP)

Toate medicamentele, inclusiv cele generice și biosimilare, trebuie produse conform criteriilor bunelor practici de producție (BPP) înainte de a fi administrate pacienților umani.

Criteriile BPP oferă îndrumări privind producția, testarea și asigurarea calității pentru a asigura medicamente adecvate pentru uzul uman. Numeroase țări au legi și reglementări care impun respectarea procedurilor BPP de către producătorii de medicamente și dispozitive medicale. Majoritatea reglementărilor se bazează pe criterii recunoscute la nivel internațional.

Criteriile BPP urmează câteva principii de bază:

- **Igiena:** Unitățile de producție farmaceutică trebuie să păstreze igiena și curățenia.
- **Condiții controlate de mediu** care să prevină contaminarea unui medicament cu alt compus sau cu orice tip de particule care ar putea face ca acesta să nu mai fie sigur pentru consumul uman.
- **Procese de producție clar definite și controlate:**
    - Toate procesele esențiale sunt validate pentru a

se asigura uniformitatea acestora și respectarea specificațiilor.
    - Orice modificări ale procesului sunt evaluate.
    - Modificările care afectează calitatea medicamentului sunt validate conform necesităților.
    - Instrucțiunile și procedurile sunt scrise într-un limbaj clar, lipsit de ambiguități. (Bunele practici pentru documentație – BPD).
    - Operatorii sunt instruiți pentru efectuarea și documentarea procedurilor.
- Manual sau cu ajutorul unor instrumente, în timpul producției **sunt generate înregistrări** care să demonstreze parcurgerea tuturor etapelor prevăzute de către procedurile și instrucțiunile stabilite și respectarea cantității și calității stabilite a medicamentului.
- **Abaterile sunt investigate și documentate.**
- **Înregistrările procesului de producție** (inclusiv distribuția) care permit urmărirea întregului istoric al fiecărui lot sunt păstrate într-un format inteligibil și accesibil.
- **Distribuția** medicamentelor reduce la minimum orice risc privind calitatea acestora.
- Este implementat un sistem care să permită **rechemarea oricărui lot** de medicament din unitățile de vânzare sau aprovizionare.
- **Reclamațiile privind medicamentele aflate pe piață sunt examinate**, sunt investigate cauzele defectelor de calitate și sunt adoptate măsuri adecvate privind medicamentele necorespunzătoare și pentru prevenirea repetării problemelor.

Resurse suplimentare

- EU Good Manufacturing Practices Guidelines
- WHO Good Manufacturing Practices Guidelines

A2-2.06-V1.4