

# Excipientes de alta pureza: una solución sencilla a un problema complejo

A medida que cambian las enfermedades, también lo hacen los principios activos. La complejidad en el diseño y estructura conduce a una administración adaptada y eficaz para quienes más lo necesitan. Sin embargo, una mayor complejidad genera más preocupación por la descomposición y resalta la importancia de reducir este mecanismo al máximo. La mejor solución para ello es garantizar la elección y uso de ingredientes adecuados, tanto de alta calidad como de alta pureza, durante todo el ciclo de vida del fármaco. Y en este sentido, la gama de excipientes Super Refined de Croda es el mejor aliado.

**WILLIAM SMALL Y ARSALAN KHAN,**  
HEALTH CARE MARKET APPLICATIONS  
SPECIALIST Y GLOBAL TECHNICAL MARKETING  
LEAD EN CRODA. RESPECTIVAMENTE

**L**a gran variedad existente de principios activos no debería ser una sorpresa para nadie. Moléculas pequeñas, moléculas grandes, péptidos, anticuerpos monoclonales, principios activos innovadores o genéricos; la lista es larga. Estas moléculas tienen la capacidad de curar o aliviar enfermedades debilitantes que pueden cambiar la vida de una persona para siempre. Por tanto, tiene sentido otorgar a estas sustancias una importancia primordial en la formulación y deben tomarse las medidas adecuadas para mantener su estabilidad y eficacia. A medida que estos principios activos se hacen cada vez más complejos, son también cada vez más vulnerables a vías de degradación distintas. Los cambios en el pH pueden provocar acidificación y causar degradación. La exposición a la humedad puede iniciar la hidrólisis y posteriormente provocar la formación de subproductos secundarios. Si el catalizador residual no se elimina de un excipiente, puede desencadenar reacciones secundarias y perpetuar la degradación de los principios activos y del resto de los componentes de la formulación. Para prevenir esto, los formuladores normalmente preparan las formulaciones de forma que se pueda compensar esta pérdida anticipada. Sin embargo, esto no es una solución del todo práctica porque se siguen formando degradantes, y la preocupación es aún mayor cuando aumenta el coste del desarrollo de la formulación. Por ello, la solución más práctica es asegurar que el resto de los ingredientes de la formulación sean de la más alta calidad y pureza. Esto garantizará que el fármaco no se degrade y que su eficacia y longevidad se mantengan.

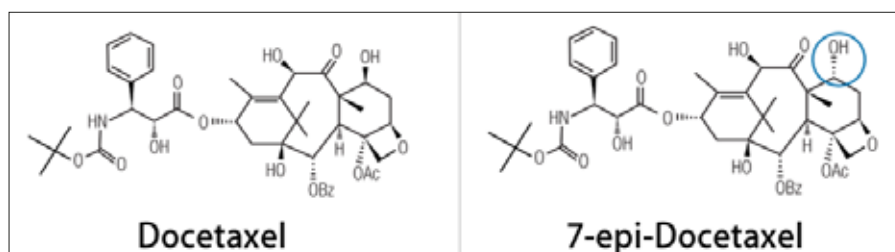


Figura 1. Estructuras de docetaxel y del principal producto de degradación, 7-epi-docetaxel.

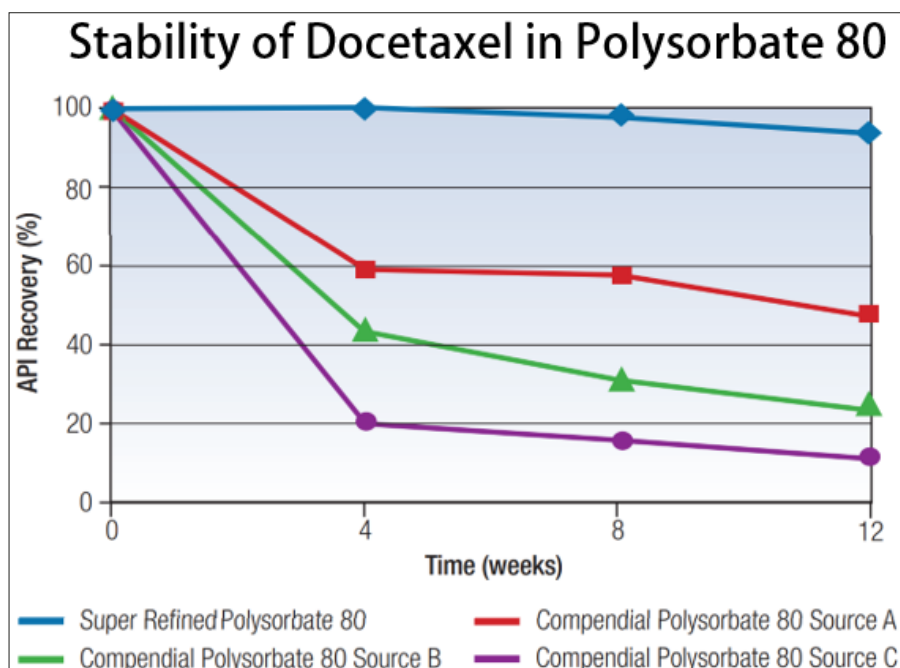


Figura 2. Estabilidad del docetaxel en varios grados de polisorbato 80. El uso de polisorbato 80 Super Refined™ produce una recuperación porcentual significativamente más alta tras 12 semanas a 40 °C que cuando se usan las versiones farmacéuticas estándar de polisorbato 80.

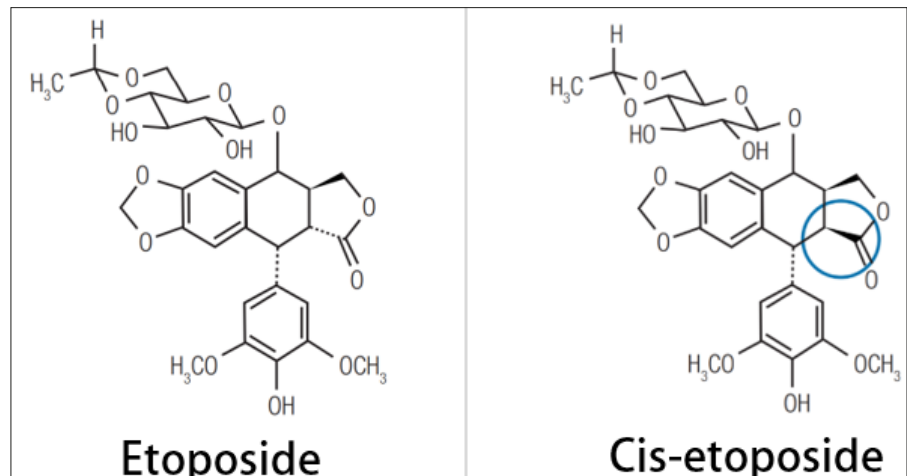
## Mejor recuperación del docetaxel gracias a una alta pureza

El docetaxel es un buen ejemplo de por qué la pureza desempeña un papel significativo. Este principio activo, que forma parte de una clase de moléculas llamadas taxanos, se utiliza como fármaco de quimioterapia principal-

mente para el tratamiento de distintos tipos de cáncer, incluidos el de mama, pulmón, próstata y estómago. En la figura 1 se muestra el principal producto de degradación del docetaxel, el 7-epi-docetaxel. Con el mismo peso molecular que el docetaxel, el 7-epi docetaxel es un epímero, un estereoisómero con el grupo

hidroxílico en C7, la posición invertida. Según los datos publicados sobre la estabilidad de los taxanos, este es un producto de degradación habitual para el docetaxel en ese punto, bien a través de una reacción retroaldólica o de la formación de un intermediario de enolato. Se ha observado una formación de 7-epi-docetaxel en condiciones base y fuertemente ácidas y en presencia de agentes electrofílicos, aunque la epimerización puede inhibirse en presencia de una sal metálica. Asimismo, se ha descubierto que el 7-epi-docetaxel es menos citotóxico para las células de leucemia que el docetaxel, por lo que la formación de este epímero podría reducir la eficacia del tratamiento.

Según un estudio sobre el docetaxel en el que se comparó su estabilidad en distintos grados de polisorbato 80 (véase la figura 2), existe una recuperación considerablemente mejor (hasta un 80 % superior) tras 12 semanas a 40 °C, cuando se usa un grado de alta pureza en lugar de un grado farmacéutico estándar. De igual manera, el estudio demostró que existe una concentración mucho más ele-



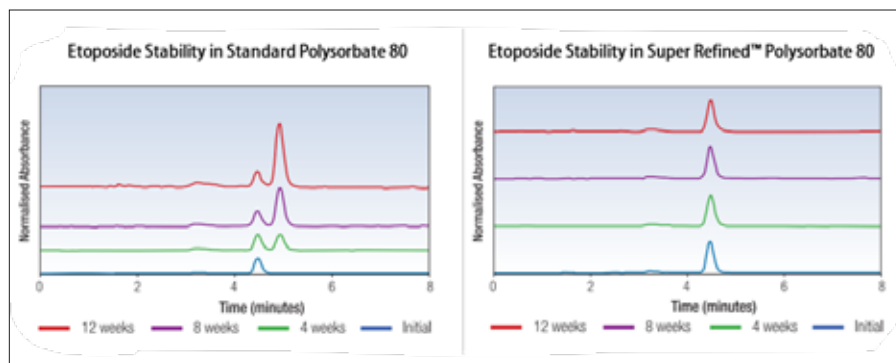


Figura 4. Los cromatogramas muestran la estabilidad del etopósido en polisorbato 80 estándar (a la izquierda) y Super Refined™ (derecha) a lo largo del tiempo. El etopósido aparece a los 4.4 minutos en los cromatogramas, mientras que el cis-etopósido aparece aproximadamente a los 5 minutos. Puede observarse una degradación importante en la versión estándar a lo largo de las 12 semanas a 40 °C, como indica el mayor pico de impureza con el tiempo, mientras que el etopósido aparece como un pico constante a lo largo de todo el estudio.

de testículos, pulmón y ovarios, hay más de 300 productos comercializados que incorporan este principio activo poco soluble en agua, y la mayoría de las formulaciones incluyen polisorbato 80. En este caso, el principal producto de degradación que es motivo de preocupación es el cis-etopósido, un estereoisómero del principio activo. El etopósido contiene un anillo de lactona transfundido que está sometido a una tensión considerable y que se convertirá fácilmente en el anillo cis-fundido más estable termodinámicamente, conocido como epimerización. La estructura modificada puede verse en la figura 3. Según los datos publicados, el cis-etopósido es biológicamente inactivo in vitro, por lo que cualquier conformación innecesaria puede tener consecuencias directas en la absorción del fármaco y en su eficacia. Al igual que con el docetaxel, se llevó a cabo un estudio con etopósido para conocer su estabilidad en distintos grados de excipientes durante 12 semanas a 40 °C, y se comprobó que se forma una cantidad considerablemente mayor de cis-etopósido cuando se formula con polisorbato 80 de grado estándar, con una recuperación del principio activo que varía entre el 17 % y el 85 %. Sin embargo, cuando se formuló con un grado de alta pureza, la formación de cis-etopósido fue muy escasa o nula durante las 12 semanas del estudio, con cerca del 100 % de recuperación completa del etopósido. Los resultados, que se muestran en la figura 4, también indican que el uso de excipientes de mayor pureza puede favorecer la claridad analítica desde el punto de vista de procesamiento de datos, ya que la formación de impurezas puede causar la aparición de picos adicionales en los cromatogramas, lo que añade más tiempo para completar el

análisis. Esto indica que, a la larga, usar ingredientes de mayor pureza es crucial para mantener la concentración del principio activo deseada en la formulación, tanto a corto como a largo plazo.

## Polisorbatos para productos biofarmacéuticos

Está bien documentado que los principios activos biofarmacéuticos, como las proteínas y los ácidos nucleicos, se descomponen fácilmente cuando se exponen a distintas fuerzas externas, entre otras, el calor, la presión, la purificación y procesos de acabado, las mezclas y la exposición a condiciones atmosféricas. Por consiguiente, esto causa interacciones desfavorables dentro de la estructura de la proteína o interacciones con una superficie externa, lo que, en última instancia, reduce la eficacia biológica. Asimismo, estas interacciones desfavorables y la descomposición del producto pueden iniciarse a causa de la exposición a los degradantes encontrados en la formulación. En este caso, el culpable es el excipiente con el que se formula el agente terapéutico. Aunque en cantidades insignificantes, uno de los ingredientes clave con el que se formulan estos agentes es el polisorbato, concretamente el polisorbato 20 y el polisorbato 80. Los polisorbatos se usan en una amplia variedad de aplicaciones. Uno de sus usos principales es el de agente de estabilización que evite la adsorción de la superficie para las proteínas. Su biocompatibilidad inherente y fuerte capacidad para mantener la estructura proteica interna también hace que sean una opción favorable frente a otros estabilizantes, como la albúmina sérica humana (HSA) y los disacáridos. Sin embargo,

también es consabido que los polisorbatos sufren autooxidación. Aunque el mecanismo de descomposición exacto de estos componentes sigue sin estar claro, la teoría sugiere que se descomponen principalmente a través de la hidrólisis catalizada en ácido o base o que la descomposición la inicia una tensión en el aldehído y subunidades ácidas. Estas subunidades no solo propagan aún más la descomposición del polisorbato, sino que también interfieren en la estabilidad del ingrediente activo. Por este motivo, es indispensable que se usen ingredientes de la más alta pureza en estos tipos de aplicaciones sensibles. El polisorbato 20 Super Refined y el polisorbato 80 Super Refined de Croda tienen el perfil de baja impureza y alta estabilidad que se necesita para estas aplicaciones.

## Las verdaderas ventajas de la pureza

La principal preocupación de las impurezas oxidativas en los excipientes no tiene solo que ver con la estabilidad del principio activo. La inestabilidad del ingrediente se relaciona con una serie de preocupaciones en torno a la formulación y administración del fármaco. La descomposición química conduce a la formación de especies que aportan color, olor y sabor al ingrediente. Se sabe que ciertas impurezas son irritantes celulares y que inhiben la entrega adecuada del fármaco e incluso provocan dolor en el lugar de la aplicación. Igualmente, las impurezas de peso molecular pequeño, como el formaldehído, pueden interferir con las formas de distribución complementarias, como las cápsulas de gelatina, modificando o incluso evitando la liberación de la formulación. Estas son normalmente impurezas frecuentes que se forman como resultado de un control deficiente del proceso sintético, del mal manejo o almacenamiento de los materiales o de la exposición de los materiales a una agresión excesiva. Por tanto, el producto no solo debe sintetizarse pensando en la pureza, el producto debe también manipularse pensando en la pureza. Esto no es solo aplicable a los polisorbatos, sino a todos los ingredientes utilizados en la fabricación de fármacos. Es fundamental tomar las precauciones adecuadas, como el control imprescindible de los protocolos de limpieza de contenedores y envases inertizados y de los entornos de relleno para lograr la estabilidad de los excipientes y, principalmente, que el producto sea eficaz ●

# Excipientes de alta pureza para tiempos de desarrollo más rápidos.



Nuestros especialistas locales están preparados para tratar los retos que presentan vuestras formulaciones

Excipientes de bajo perfil de impurezas para mejorar la estabilidad del producto.



Visita [crodahealthcare.com](http://crodahealthcare.com) o envía un correo electrónico a [hc-europe@croda.com](mailto:hc-europe@croda.com) para obtener más información

