

# Productes químics com a fàrmacs

## Chemical compounds as medicines

Àngel Messeguer i Peypoch / Institut de Química Avançada de Catalunya



### resum

Els productes químics són essencials per a la salut. Els medicaments estan compostos de productes químics (principis actius d'origen natural o de síntesi, biomolècules i excipients, segons les formes d'administració). En la seva elaboració, se segueixen criteris molt rigorosos per assegurar-ne l'eficàcia i la seguretat. Aquestes garanties han de validar-les agències internacionals, com la nord-americana o l'europea, abans d'autoritzar que un medicament arribi a l'hospital o la farmàcia. Criteris similars han de prevaler per a un ús racional dels medicaments per part de la població que eviti efectes secundaris no desitjats per a la salut.

### paraules clau

Medicaments, química mèdica, principi actiu, excipient, galènica.

### abstract

Chemical compounds are essential for health. Medicines are composed of chemical compounds (active principles from natural or synthetic origin, biomolecules and excipients, depending on the administration forms). In their manufacture, medicines should follow highly rigorous controls to assure efficacy and safety. These guarantees should be validated by international agencies such as the American FDA or the European Medicament Agency before authorising that any medicine could be administered to patients. Similar criteria should prevail for the rational use of medicines by consumers in order to avoid undesirable secondary effects for health.

### keywords

Medicines, medicinal chemistry, active principle, excipient, dosage form.

### El producte químic com a principi actiu

La cerca de la salut i de remeis contra les malalties és tan antiga com la mateixa humanitat. Més encara, és ben coneguda l'estratègia d'animals i humans de recórrer a determinats productes naturals per obtenir un alleujament o inclús la curació dels mals. Aquesta tradició mil·lenària de buscar en el regne vegetal, principalment, però no única, solucions als problemes de salut (la medicina tradicional xinesa n'és un bon exemple, tot i els riscos que comporta) («Medicina china tradicional», 2015) està directament relacionada amb el producte químic.

Des d'aquest punt de vista, una planta no és res més que

una combinació dels productes químics que la componen, com una gran biblioteca (en química mèdica, parlem de *quimioteca*). És possible que no arribem a saber quants productes químics té, ni en quina concentració es troben a arrels, tiges, fulles, fruits, etc. Ara bé, si en coneixem els efectes curatius, potser ja s'haurà investigat a quin o quins productes químics (principis actius) es deuen aquests efectes i tindrem a la nostra disposició extractes, concentrats o els mateixos productes ja aïllats (fig. 1) (Romo, 1997). I qui diu una planta pot també referir-se als microorganismes o a determinades espècies animals.

Definim com a *principi actiu* en una determinada formulació

farmacèutica un producte químic del qual s'esperen unes determinades característiques o accions adreçades a curar una patologia o a fer-ne més suportables els símptomes. Així, doncs, en parlar de medicaments, el terme *principi actiu* és la denominació recomanada per l'Organització Mundial de la Salut. A tall d'exemple, hi ha l'aspirina, nom comercial assignat a un principi actiu, l'àcid acetilsalicílic (fig. 2). Rellegint els noms a les prestatgeries de qualsevol farmàcia, es pot comprovar que la major part dels medicaments té un nom comercial, una marca, tot i que continguin el mateix principi actiu. Caldrà diferenciar, doncs, el concepte *marca de principi actiu*.



Figura 1. Exemples de plantes que tenen efectes curatius, tot i que cal anar amb compte, perquè també presenten efectes secundaris no desitjats: la melissa (arangi o tarongina) presenta, entre d'altres, efectes sedants espasmolítics i antisèptics; la flor de Sechuan, d'origen xinès, és bona per a les infeccions estomacals; la calèndula ofereix beneficis a totes les seves parts, com ara antiinflamatori, antisèptic, cicatritzant i per calmar els dolors menstruals; la menta té efectes sobre les molèsties gastrointestinals, com a analgèsic o com a anestèsic local, entre d'altres, si bé no es recomana per a les dones embarassades o persones que pateixen problemes d'úlceres gàstrica o colitis ulcerosa.

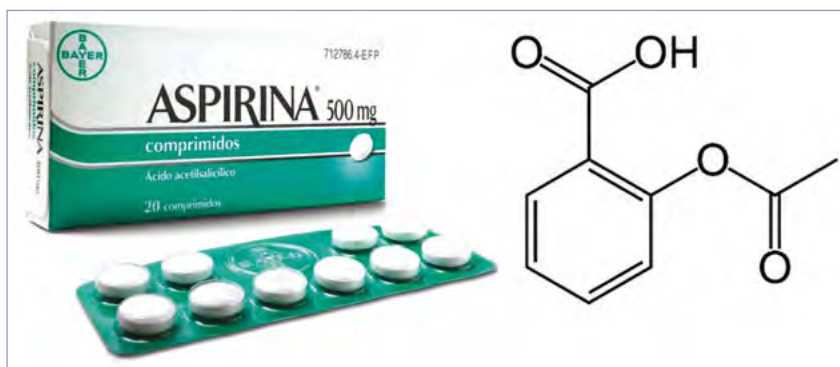


Figura 2. Representació d'un medicament: l'aspirina i la fórmula estructural del seu principi actiu, l'àcid acetilsalicílic.

### La indústria farmacèutica

És una realitat que, si parlem de noms comercials i marques, és perquè els medicaments, majoritàriament, es produeixen i es distribueixen per mitjà de la indústria farmacèutica. Llevat de comptades excepcions, aquesta

indústria es troba en mans privades; per tant, si en el vessant sanitari ha contribuït i contribueix de manera indiscutible al benestar general de la població, en termes econòmics és un negoci, un negoci que mou milers de milions d'euros anuals (fig. 3).

Cal tenir en compte que posar un medicament nou a la farmàcia per part d'una empresa farmacèutica pot trigar entre deu i quinze anys i té uns costos que avui ja superen els 1.000 milions d'euros per a segons quines especialitats. D'altra banda, la indústria farmacèutica és imprescindible per seguir produint medicaments, però també, en col·laboració amb els sectors acadèmics, per descobrir-ne de nous. La societat encara pateix malalties per a les quals no hi ha cura (determinats tipus de càncer, certes patologies neurodegeneratives com la d'Alzheimer, seqüeles d'ictus cerebrals, una varietat de processos infecciosos, un cert nombre de malalties greus de baixa incidència, etc.), o bé els fàrmacs disponibles comencen a

ser inefectius a causa de l'abús que se n'ha fet (com és el cas dels antibiòtics davant certes infeccions bacterianes). Per tant, els esforços públics i privats han de continuar posats en la investigació de nous medicaments que contribueixin a resoldre les carències actuals. I des del punt de vista de les empreses, només ho faran si això segueix sent un negoci i poden invertir part dels beneficis en programes de recerca i desenvolupament.

poden servir d'exemple els casos en certa manera contraposats dels Estats Units i el Canadà en el context dels preus creixents dels medicaments i de com es pot afrontar aquest problema (Halpenny, 2016).

Si ens restringim més al nostre entorn, la indústria farmacèutica catalana s'inicia a la regió de Barcelona a partir de la segona meitat del segle XIX, i comença a les rebotigues de farmàcies importants, com les del doctor

de química fina de l'Estat es troba a Catalunya, amb un volum de negoci que puja un 5,3 % del valor global industrial del país i donant feina a més de vint-i-dues mil persones. Tot i aquestes xifres, la nostra indústria és de dimensions prou reduïdes en comparació amb les multinacionals del sector, possiblement amb l'excepció de l'empresa Grifols, líder mundial del seu sector i considerada estratègica per les autoritats dels Estats Units.

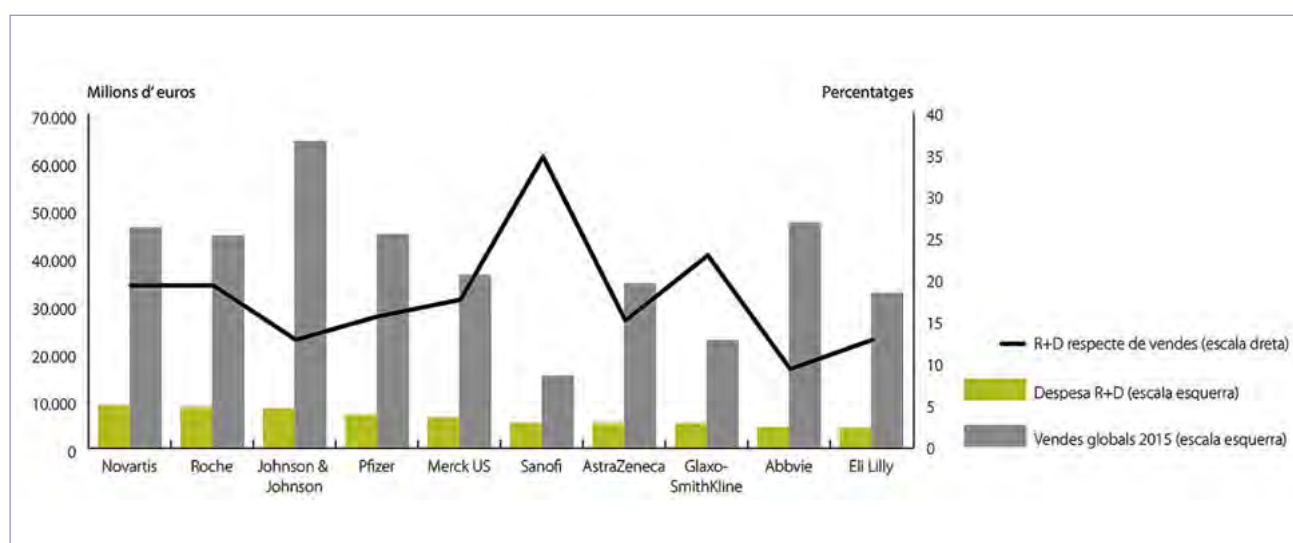


Figura 3. Gràfic que representa les inversions en recerca i desenvolupament de grans multinacionals farmacèutiques davant les seves vendes (Informe anual sobre la indústria..., 2016).

Aquests condicionaments econòmics expliquen, que no justifiquen, la predilecció de moltes empreses per investigar i treballar malalties pròpies del món desenvolupat, deixant de vegades de banda aquelles que són molt comunes en països pobres o que són minoritàries entre la població. Són aquests exemples de situacions contradictòries sobre els quals els governs haurien de desenvolupar un paper més equilibrador, encara que la major part ja té prou maldecaps per poder finançar la pròpia sanitat amb els costos actuals del sistema, per exemple, a molts països de l'Europa occidental. En aquest sentit,

Andreu o el doctor Esteve. Cap als anys vint del segle XX, s'instal·len alguns laboratoris farmacèutics. Ara bé, la producció industrial de medicaments s'inicia el 1936, amb la fabricació de sulfamides (medicaments molt importants per combatre infeccions) per part dels Laboratoris del Dr. Esteve. A mitjan anys seixanta, la indústria farmacèutica de l'Estat rep un impuls decisiu quan una gran varietat de medicaments s'inclou en les prestacions de la Seguretat Social (Buxader, 2005). En l'actualitat, i a desgrat de la crisi econòmica viscuda en els darrers anys, crisi patida també per la sanitat pública, aproximadament el 40 % de les empreses farmacèutiques i

### El principi actiu: fabricació i controls

Quan una empresa farmacèutica ha fet tots els passos perquè un principi actiu (com a exemple més comú encara avui, posem-hi un producte químic) sigui aprovat per les agències corresponents (la Food and Drug Administration nord-americana i l'Agència Europea del Medicament són les més importants al món), la qual cosa vol dir que és efectiu contra una patologia determinada i no presenta efectes tòxics que comportin un risc per al malalt, ja es pot fabricar en quantitats adequades per a la seva comercialització (fig. 4). Aquesta fabricació, de l'ordre de les desenes o els

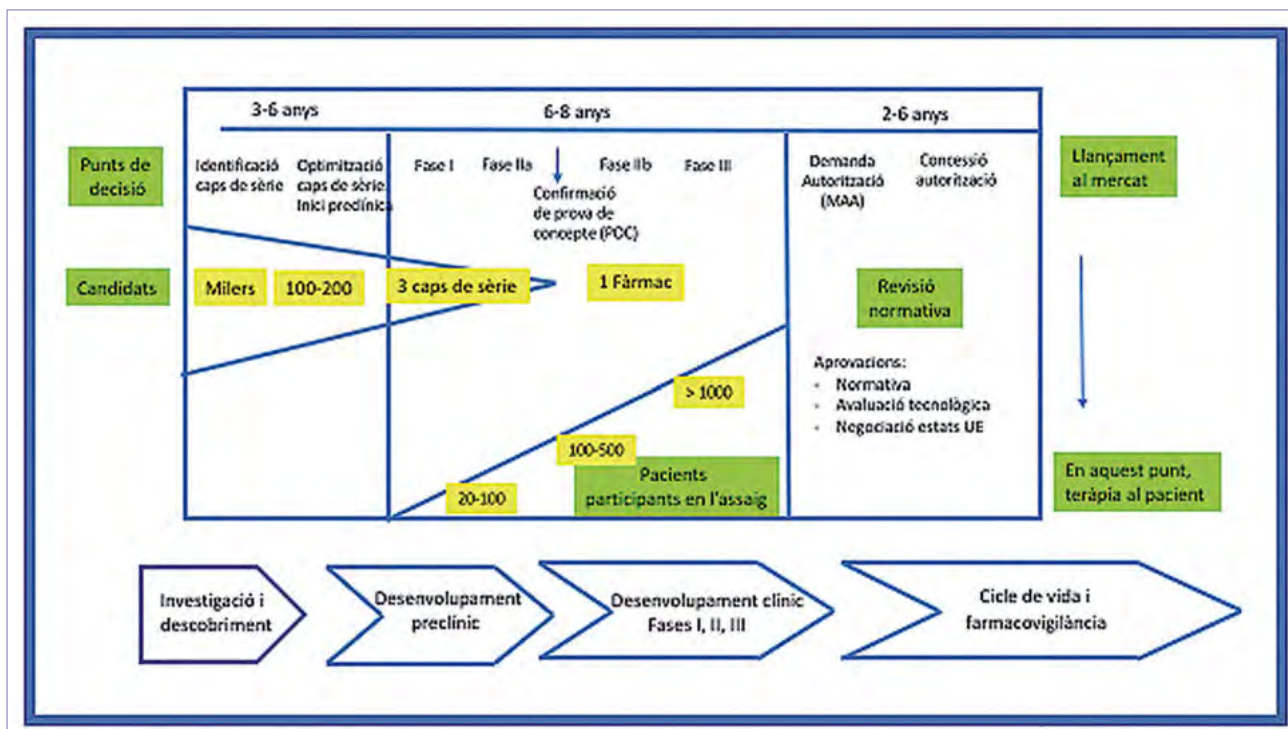


Figura 4. Diagrama que mostra les fases de desenvolupament d'un principi actiu fins a arribar a ser un medicament que es pugui dispensar en farmàcies o hospitals.

centenars de quilograms, segons l'especialitat, es fa habitualment a instal·lacions denominades *de química fina*, que poden ser propietat de la mateixa empresa farmacèutica o bé encarregades a altres empreses especialitzades. Catalunya té una àmplia presència d'aquest tipus d'empreses, i tant Europa com els Estats Units gairebé monopolitzaven la fabricació de principis actius fins fa uns anys. Tanmateix, països com ara l'Índia o la Xina han emergit com a potències en aquest ram, en fabricar principis actius a uns preus més competitius, ateses les condicions laborals i les normatives ambientals més permissives que regeixen en aquests països. En aquestes circumstàncies, caldrà que la nostra indústria busqui constantment en la innovació i la qualitat els trets distintius per mantenir-se viva.

Cal recordar que les legislacions dels països desenvolupats són molt estrictes amb relació a la puresa que ha de tenir un producte químic que es farà servir com a

principi actiu en farmàcia, i també ho són amb relació als residus de la producció industrial de productes químics. Els avenços de la química analítica, gràcies als quals es poden detectar impureses que es trobin per sota de les parts per milió, garanteixen el compliment dels criteris de puresa i de vigilància de residus de fabricació en efluents industrials, però no a tot arreu s'implementen com caldria. I aquí pot raure, de cara al futur, l'avantatge de les indústries que treballen bé. És important remarcar que la indústria farmacèutica i la de química fina estan sotmeses als controls més rigorosos per assegurar la qualitat dels productes i medicaments que fabriquen (fig. 5).

Cal tenir en compte que la fabricació del principi actiu en quantitats industrials pot no tenir gaire a veure amb els mètodes que els químics mèdics han fet servir en les etapes inicials del descobriment del fàrmac, on n'hi ha prou amb pocs mil·ligrams o pocs grams per fer tots els assajos

necessaris de la fase preclínica. Per exemple, avui dia, el químic mèdic fa ús de la tecnologia de microones per accelerar el curs de determinades reaccions químiques; ara bé, aquesta tecnologia no és assequible a l'hora de preparar quilograms i, aleshores, cal buscar mètodes alternatius que siguin igualment efectius, si no més, i que tinguin un cost raonable. En altres casos, a partir de productes de partida més senzills i fàcilment assequibles, els processos poden implicar un nombre d'etapes (és a dir, de reaccions químiques diferents) elevat, i llavors cal estudiar bé com s'han d'encadenar, com es poden purificar els productes intermedis i com se'n pot controlar la qualitat.

D'altra banda, la fabricació d'un principi actiu per extracció d'un producte natural (una planta, un microorganisme o un organisme marí) no sempre és un procés senzill. Cal tenir en compte que un organisme és una mescla d'una quantitat notable

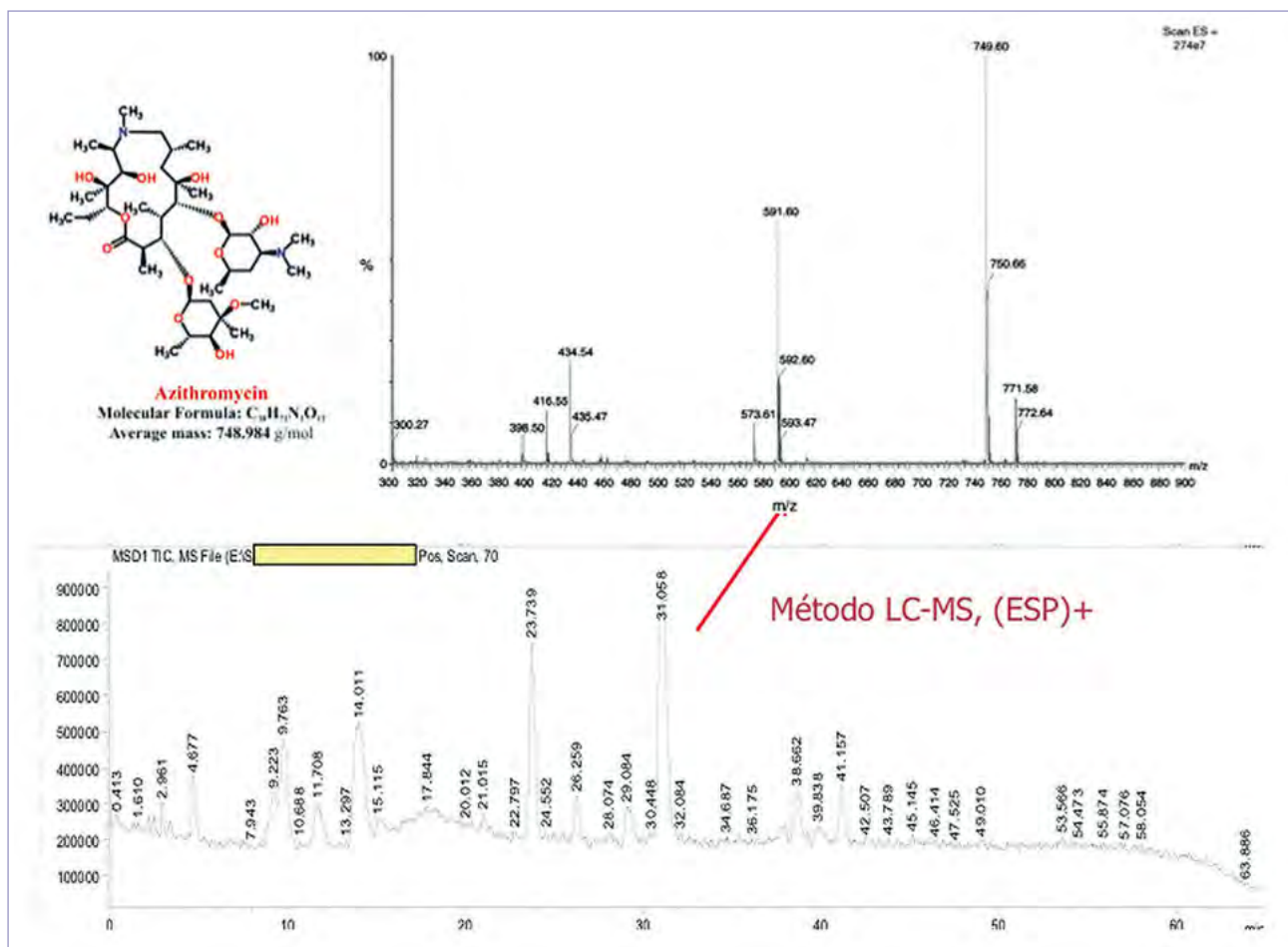


Figura 5. Exemple del control de puresa d'un principi actiu. Perfils d'un cromatograma de cromatografia d'alta eficàcia (HPLC) i de l'espectre de masses (MS) del pic d'una mostra d'azitromicina (azithromycin), un principi actiu amb activitat com a antibiòtic. El perfil d'HPLC mostra el pic del compost (comprovat per la presència del pic de la seva massa molecular a l'espectre d'MS) i la resta dels pics seria impureses que caldria eliminar per obtenir el principi en les condicions sanitàries exigides.

de productes químics (més senzills estructuralment o bé biomolècules), dels quals no se sap quants n'hi ha i, moltes vegades, tampoc en quina concentració es troba el producte que ens interessa com a principi actiu (i que sovint és prou baixa). A causa d'aquestes dificultats, hi ha també la tendència, una vegada identificat el principi actiu contingut en un organisme, de mirar de preparar-lo de manera directa i no a través de l'extracció i la purificació de l'organisme que el conté. Un exemple clàssic és la fabricació d'antibiòtics.

Un aspecte molt important en la relació entre empreses farmacèutiques i principis actius és la propietat intel·lectual. Precisament per poder tenir garanties

que les enormes inversions que calen per posar un medicament a la farmàcia tindran un retorn econòmic que permetrà tirar endavant l'empresa, és imprescindible que aquesta protegeixi el principi actiu que ha descobert o ha ajudat a descobrir per tal que d'altres no l'hi copiïn. Aquesta protecció es fa en forma de patent i pot cobrir i, per tant, obligar tants països com convingui. En general, les patents sobre principis actius tenen una vigència de vint anys, un termini que pot allargar-se una mica més, en casos particulars. Durant aquest període, se suposa que cap altra empresa o laboratori pot fabricar i distribuir el principi actiu patentat. De fet, és el període que l'empresa necessita per desenvo-

lupar-lo, posar-lo a les farmàcies i vendre'n tant com li sigui possible de forma exclusiva. Per quina raó? Passats aquests vint anys, el principi actiu deixarà d'estar protegit i qualsevol el podrà fabricar, sempre amb els mateixos criteris de puresa i seguretat que l'original. És el que es denomina *medicament genèric*, que sol ser més barat i, per tant, l'escollit pels sistemes de seguretat social. Per exemple, podem trobar moltes marques d'ibuprofèn, un analgèsic i antiinflamatori que fa anys que té la categoria de genèric.

### El medicament i la seva composició

Ara bé, conjuntament amb la fabricació del producte químic que actuarà com a principi actiu

del medicament, aquest es compon d'altres productes en funció de com s'administri al malalt. És una realitat de fa anys que el malalt prefereix prendre pastilles, posar-se pomades o administrar-se esprais en lloc de curar-se a base d'injeccions o tractaments intravenosos. Per tant, si l'administració del medicament no exigeix aquests últims mètodes (la qual cosa encara passa, per exemple, en quimioteràpia del càncer), la pastilla o el xarop seran el procediment de preferència, i la indústria ho ha tingut en compte des de fa temps. Com a conseqüència d'això, de forma paral·lela al desenvolupament de processos industrials per fabricar el principi actiu, cal tenir presents els que permeten administrar-lo de la manera més convenient i còmoda per al pacient. Aquest pas es fa des de la galènica (Bernad, 2012), una especialitat farmacèutica encarregada específicament de la preparació de mesclades que continguin un principi actiu i els components o additius necessaris perquè l'eficàcia farmacològica sigui la màxima.

De forma general, es parla de tots els components que ajudaran a la preparació de pastilles, comprimits, xarops o cremes com a *excipient*, un excipient que faci el principi actiu més fàcilment absorbible pel cos (per exemple, en els àmbits intestinal o cutani), més agradable al gust o més resistent a la degradació per via metabòlica o simplement química (cal pensar en la concentració d'àcid clorhídric, un àcid potent, que tenim a l'estómac). En altres casos, i aquesta és una estratègia que s'empra cada vegada més, s'administra el principi actiu com a profàrmac, és a dir, en una forma química en la qual està «protegit» perquè no es degradi en passar per l'organisme i es vagi alliberant lentament per via metabòlica on

toca que actui. Aquestes precaucions són especialment importants, per exemple, quan el principi actiu és una biomolècula, com ara un pèptid. És ben conegut que els pèptids es descomponen fàcilment per l'acció dels enzims anomenats *proteases*, àmpliament distribuïts pel cos. Aquest inconvenient cal contrarestar-lo administrant el pèptid en una forma galènica adient per protegir-lo i que arribi on ha d'arribar en la concentració eficaç i sense haver-se degradat. Tota l'estratègia galènica està basada en l'ús dels productes químics que conformaran l'excipient (i que generalment es poden llegir als prospectes dels medicaments) i en la moderna tecnologia, sovint automatitzada i inclús robotitzada, de preparació del medicament.

Finalment, també cal tenir en compte que, per molt rigorosos que hagin estat els controls de puresa dels medicaments i per molt exhaustius que hagin estat els assajos per mostrar-ne l'efectivitat, cap producte químic (i els medicaments són una mescla de productes químics) està exempt de riscos. Aquests depenen de les dosis, independentment de si els productes són d'origen natural o sintètic. Per tant, a més dels controls de laboratoris, fabricants i agències esmentats, els consumidors també han d'exercir aquesta vigilància, fugint de costums com ara l'automedicació o la idea que si vaig al metge i no en surto amb receptes, no me'n vaig satisfet. En resum, un consum racional de medicaments, aconsellat per un professional qualificat, és i seguirà sent essencial per combatre adequadament les malalties i preservar un bon estat de salut.

### Referències

BERNAD, M. J. (2012). *Introducció a la tecnologia farmacèutica* [en línia]. Mèxic: Universitat

Nacional Autònoma de Mèxic. Facultat de Química. <[http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Tema1-Parte2-Generalidades\\_14722.pdf](http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Tema1-Parte2-Generalidades_14722.pdf)> [Consulta: 30 juny 2018].

BUXADER, J. (2005). «La industria farmacéutica (catalana)». *IMC Barcelona* [en línia], s. núm. (5 desembre), s. p. <<http://barcelona.indymedia.org/newswire/display/220089/index.php>> [Consulta: 30 juny 2018].

HALPENNY, G. (2016). «High drug prices hurt everyone». *ACS Med. Chem. Lett.*, vol. 7, p. 544-546.

*Informe anual sobre la indústria a Catalunya: Anàlisi sectorial: Farmàcia i biotecnologia* (2016). Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament d'Empresa i Coneixement.

«Medicina china tradicional» (2015). A: *Wikipedia* [en línia]: *La enciclopedia libre*. San Francisco: Wikimedia Foundation. <[https://es.wikipedia.org/wiki/Medicina\\_china\\_tradicional](https://es.wikipedia.org/wiki/Medicina_china_tradicional)> [Consulta: 22 juny 2018].

ROMO, À. M. (1997). *Les plantes medicinals dels Països Catalans*. Barcelona: Pòrtic.



### Àngel Messeguer i Peypoch

Nascut a Mèxic el 1946, és doctor en química i professor d'investigació del CSIC adscrit a l'Institut de Química Avançada de Catalunya. Ha treballat en química bioorgànica i en química mèdica. Autor de cent noranta-cinc articles científics i de vint-i-cinc patents, ha supervisat vint-i-cinc tesis doctorals. Ha estat president de la Societat Catalana de Química (2002-2008) i és membre numerari de l'Institut d'Estudis Catalans. A/e: [amesseguer@gmail.com](mailto:amesseguer@gmail.com).