

Funkcionalnost ekscipijenasa – značaj i farmakopejski status

Jela Milić*¹, Bojan Čalija¹, Danina Krajišnik¹

¹Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11 221 Beograd

* Autor za korespondenciju: e-mail: jela@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Saznanje da pomoćne supstance/ekscipijensi mogu značajno uticati na kvalitet, bezbednost i efikasnost lekova u potpunosti je izmenilo tradicionalno shvatanje ekscipijenasa kao jednostavnih, inertnih i neaktivnih sastojaka farmaceutskog oblika leka. Da bi se izradio/proizveo lek prihvatljivog kvaliteta neophodno je, pored ostalog, identifikovati one karakteristike ekscipijenasa koje su od značaja za njihovu ulogu u farmaceutskom preparatu/proizvodu, ispitati na koji način i u kojoj meri te karakteristike utiču na konkretnu ulogu, a potom definisati opsege prihvatljivih vrednosti tih karakteristika. Ove karakteristike ekscipijenasa nazivaju se funkcionalnim karakteristikama, a način na koji, i stepen u kome ekscipijensi ostvaruju namenjenu ulogu u konačnoj formulaciji, definišu se kao njihova funkcionalnost. Funkcionalnost ekscipijenasa zavisi i od konačne formulacije leka i postupka njegove izrade/proizvodnje, te se zbog toga ne može generalizovati, nego se može posmatrati samo u odnosu na konkretan lek, određenog sastava, koji se dobija određenim proizvodnim procesom/postupkom izrade.

U ovom radu biće reči o definiciji, značaju i farmakopejskom statusu funkcionalnosti i funkcionalnih karakteristika ekscipijenasa, te o funkcionalnim karakteristikama kao kritičnim svojstvima kvaliteta leka, sa stanovišta QbD pristupa razvoju leka.

Ključne reči: pomoćne supstance/ekscipijensi, funkcionalnost, funkcionalna karakteristika, funkcionalna kategorija, farmaceutski razvoj, QbD

1. Uvod

Prema definiciji iz istoimenog poglavlja Evropske farmakopeje, farmaceutski preparati (*Pharmaceutica*) su lekovi koji se uobičajeno sastoje od aktivnih supstanci koje se mogu kombinovati sa pomoćnim supstancama/ekscipijensima, da bi se izradio farmaceutski oblik pogodan za namenjenu upotrebu (1). Iako ova definicija predviđa mogućnost da u sastav farmaceutskih preparata ulaze samo supstance koje ispoljavaju farmakološko dejstvo, odnosno aktivne/lekovite supstance, u njihov sastav uobičajeno ulaze i jedna ili više pomoćnih supstanci/materija, i to najčešće u količini koja je višestruko veća u odnosu na količinu aktivnih supstanci (2). Razlozi za primenu ekscipijenasa su brojni, a najbolje su obuhvaćeni definicijom koja je data u Američkoj farmakopeji. Prema ovoj definiciji ekscipijensi su: *supstance, koje nisu aktivne, čija je bezbednost adekvatno procenjena i koje ulaze u sastav lekova/lekovitih proizvoda, sa ciljem da: 1) pomognu/olakšaju izvođenje pojedinih faza u procesu proizvodnje leka; 2) pruže zaštitu, pojačaju stabilnost, biološku raspoloživost i prihvatljivost leka za pacijenta; 3) pomognu u identifikaciji leka; ili 4) poboljšaju bilo koju karakteristiku leka koja se odnosi na njegovu bezbednost, efikasnost ili primenu/isporku, tokom čuvanja ili upotrebe* (3). Definicija ekscipijenasa prema Evropskoj farmakopeji je mnogo jednostavnija, i ne navodi razloge za njihovu primenu: „*Ekscipijens je svaki konstituent lekovitog/medicinskog proizvoda koji nije aktivna supstanca*“ (1). Ova definicija je u potpunosti u skladu sa tradicionalnim poimanjem ekscipijenasa, prema kome su ekscipijensi isključivo neaktivne, odnosno inertne supstance, koje ulaze u sastav farmaceutskih preparata. Međutim, u poslednje vreme se ovakvo poimanje ekscipijenasa promenilo, kao posledica spoznaje da oni mogu imati značajan uticaj na kvalitet, bezbednost i efikasnost farmaceutskih preparata/proizvoda. Osim toga, postalo je jasno da razlike u karakteristikama jednog ekscipijensa, zavisno od porekla, postupka proizvodnje/prečišćavanja, pa čak i između različitih serija istog proizvođača, mogu imati veliki uticaj na kvalitet i bezbednost leka/proizvoda u čiji sastav ulaze (2). Otuda proizilazi potreba da se fizičke i hemijske karakteristike ekscipijenasa, kao i njihova bezbednost detaljno ispituju pre eventualne primene (4). To dodatno otežava činjenica da su ekscipijensi brojna i veoma heterogena grupa materijala/supstanci, počev od dobro poznatih ekscipijenasa neorganskog porekla i jednostavne strukture, do novih ekscipijenasa složene strukture, poput biomakromolekula, koji se međusobno značajno razlikuju po strukturi i brojnim fizičkim i hemijskim karakteristikama. Globalno tržište ekscipijenasa je u 2014. godini imalo vrednost od oko 6 milijardi američkih dolara (5), a preko 800 supstanci se trenutno koristi kao ekscipijensi u farmaceutskim proizvodima koji su dobili dozvolu za stavljanje u promet /„registrovani proizvodi“ u Sjedinjenim Američkim Državama (6). Osnovni podaci o ovim ekscipijensima mogu se pronaći u bazi koju vodi Američka agencija za hranu i lekove (engl. *US Food and Drug*

Administration, US FDA) (7). Broj ekscipijenasa se neprestano uvećava, delom kao posledica pojave novih, multifunkcionalnih, koprocesovanih ekscipijenasa (engl. *co-processed excipients*) (8), a delom i zbog pojave novih terapijskih sistema sa modifikovanim oslobađanjem lekovitih supstanci, čiji je razvoj bio uslovljen primenom novih, sofisticiranih ekscipijenasa koji mogu da ostvare specifične uloge u okviru formulacija tih sistema (9,10).

Varijabilnost karakteristika ekscipijenasa može imati veliki uticaj na njihovu ulogu u konačnoj formulaciji. Stoga je za postizanje konzistentne proizvodnje farmaceutskih preparata ciljanog profila kvaliteta neophodno primeniti strogo definisane proizvodne procese i koristiti ekscipijense jasno definisanih fizičkih i hemijskih karakteristika, koje su od značaja za njihovu namenjenu ulogu (11), a koje se nazivaju funkcionalnim karakteristikama (engl. *functionality-related characteristics of excipients*) (1).

Poslednjih godina raste interesovanje istraživača za funkcionalne karakteristike ekscipijenasa, a posebno od momenta najave njihovog uključivanja u monografije ekscipijenasa Evropske farmakopeje. Tome je u značajnoj meri doprineo i novi koncept razvoja farmaceutskih preparata, nazvan dizajniranje kvaliteta proizvoda (engl. *Quality by Design*, QbD), koji prepoznaje značaj ekscipijenasa za kvalitet leka, odnosno mogući uticaj njihovih karakteristika na varijabilnost kritičnih svojstava kvaliteta farmaceutskog preparata (12).

2. Varijabilnost (promenljivost karakteristika) ekscipijenasa

Zbog mogućih problema u lancu snabdevanja, poželjno je da svaki proizvođač lekova ima više od jednog potencijalnih dobavljača ekscipijenasa (13). Pronalaženje alternativnih proizvođača ekscipijenasa znatno otežava velika varijabilnost nekih karakteristika ekscipijenasa, koja može uticati na kvalitet finalnog proizvoda. Jedan od najznačajnijih uzroka varijabilnosti ekscipijenasa su razlike u sastavu sirovina (zavisno od porekla), koje se koriste u postupku njihove proizvodnje (engl. *source-to-source variability*) (12,14). To se posebno odnosi na ekscipijense mineralnog, biljnog, životinjskog i mikrobiološkog porekla, čije karakteristike mogu značajno da variraju, zavisno od porekla i/ili sezone prikupljanja sirovina (15,16). Iz ovih razloga, proizvodnja ekscipijenasa obično uključuje niz postupaka koji imaju za cilj da se eliminiše varijabilnost izazvana razlikama u polaznim sirovinama. Međutim, čak i ekscipijensi dobijeni iz identičnih izvora mogu imati bitno različite karakteristike. Najčešći uzroci ove varijabilnosti su razlike u načinu prikupljanja sirovina, ali i uslovima i načinu proizvodnje/obrade. Pored toga, proizvodnja ekscipijenasa je serijska, što stvara mogućnost postojanja razlike između različitih serija ekscipijenasa istog proizvođača (engl. *batch-to-batch variability*) (17). Čak i male, na prvi pogled beznačajne razlike u postupku dobijanja ekscipijenasa mogu uticati na njihovu

funkcionalnost. Tako npr. uvođenje dodatnog ispiranja rastvorljivog skroba (*Starch, soluble*), tokom procesa proizvodnje ovog ekscipijensa, ima značajan uticaj na njegovu kompaktilnost. Iako ovaj postupak ne utiče na veličinu čestica, specifičnu površinu, vezivanje vlage, prividni kristalinitet i izgled FT-IR spektra, on dovodi do povećanja površinske energije, pa ovako obrađen skrob formira znatno čvršće komprimete (13).

Iz pomenutih razloga, proizvođači lekova u specifikacijama postavljaju zahteve za karakteristike ekscipijenasa koje su od značaja za njihovu namenjenu ulogu (funkcionalne karakteristike) i u skladu sa ovim specifikacijama vrše ispitivanja ekscipijenasa prilikom zamene proizvođača ekscipijensa, ili prelaska sa jedne na drugu seriju ekscipijensa istog proizvođača. Otuda je od posebnog značaja identifikovati funkcionalne karakteristike, izvršiti procenu mehanizma (načina) i stepena njihovog uticaja na funkcionalnost ekscipijensa, ali i definisati one vrednosti tih karakteristika koje će omogućiti proizvodnju leka ciljanog profila kvaliteta i uvesti ih u specifikaciju ekscipijensa.

3. Funkcionalnost i funkcionalne karakteristike ekscipijenasa (Ph. Eur. 8.0)

3.1. Funkcionalnost ekscipijenasa – istorijski osvrt na farmakopejski status

Prvi formalni korak ka uvođenju funkcionalnih karakteristika ekscipijenasa u Evropsku farmakopeju napravljen je 1995. godine, kada je Komisija za Evropsku farmakopeju donela odluku da testove za pojedine karakteristike ekscipijenasa izmesti u poseban, neobavezujući odeljak monografije, posvećen funkcionalnim karakteristikama (18). Istovremeno je odlučeno da se u ovaj odeljak uvedu i neke dodatne karakteristike ekscipijenasa, grupisane prema ulogama ekscipijensa u konačnoj formulaciji na koje mogu uticati. Komisija za Evropsku farmakopeju 2004. godine je osnovala Radnu grupu o funkcionalnim karakteristikama ekscipijenasa, sa ciljem da izradi opšte poglavlje o funkcionalnim karakteristikama ekscipijenasa. Ideja o uvođenju novog odeljka posvećenog funkcionalnim karakteristikama, konačno je realizovana 2005. godine izmenama u monografiji *Laktoza, bezvodna*. Iako je ovaj deo monografije neobavezujući, njegov značaj ogleda se u tome što navodi karakteristike ekscipijenasa čija kontrola je neophodna za postizanje konzistentnog kvaliteta farmaceutskog preparata. U julu 2006. godine objavljena je radna verzija opšteg poglavlja 5.15. *Funkcionalne karakteristike ekscipijenasa (Functionality-related characteristics of excipients)*, koja je, posle manjih izmena, usvojena već sledeće godine (19). Osnovni cilj uvođenja ovog poglavlja je da se definišu osnovni pojmovi koji se odnose na funkcionalnost, objasni značaj funkcionalnosti i funkcionalnih karakteristika ekscipijenasa, kao i da služi kao vodič za tumačenje dela monografije, određenog ekscipijensa, koji se odnosi na funkcionalne karakteristike.

3.2 Osnovni pojmovi i značaj

Prema definiciji Evropske farmakopeje, namenjena uloga ekscipijensa je da obezbedi neophodna fizička i biofarmaceutska svojstva farmaceutskog proizvoda/preparata. Način na koji, i stepen u kome će ekscipijens ostvariti namenjenu ulogu u formulaciji („master formula“) definiše se kao funkcionalnost ekscipijensa (engl. *excipient functionality*¹) (1). Funkcionalnost ekscipijensa zavisi od njegovih fizičkih i hemijskih karakteristika, ali na nju mogu uticati i prisustvo aditiva i sporednih proizvoda, kao i interakcije sa drugim sastojcima u konačnoj formulaciji (1). Ovome je još potrebno dodati i mogućnost da sam proces proizvodnje leka, odnosno uslovi kojima se ekscipijens tokom proizvodnje izlaže, mogu imati značajan uticaj na njegovu funkcionalnost. Zbog svega navedenog, funkcionalnost ekscipijensa je gotovo nemoguće generalizovati, već se može posmatrati samo u odnosu na konkretan farmaceutski preparat, određenog sastava, koji se dobija određenim proizvodnim procesom. To praktično znači da ono što čini funkcionalnost nekog ekscipijensa u jednoj formulaciji, može predstavljati disfunkcionalnost u drugoj formulaciji (21).

Funkcionalnost se može dovesti u vezu sa određenim karakteristikama ekscipijenasa koje je određuju, a koje su poznate kao *funkcionalne karakteristike ekscipijenasa*. Evropska farmakopeja ih definiše kao: „*fizička ili hemijska svojstva ekscipijensa koja je moguće kontrolisati, a za koje je pokazano da imaju uticaju na njegovu funkcionalnost*“. Njihov praktičan značaj ogleda se u tome što ih je moguće kvantifikovati i na osnovu toga proceniti da li je ekscipijens, određenih vrednosti ovih karakteristika, pogodan za primenu u specifičnom slučaju, odnosno da li može da doprinese obezbeđenju konzistentnog kvaliteta finalnog proizvoda. Kada je reč o funkcionalnim karakteristikama ekscipijenasa, poseban izazov predstavljaju njihova identifikacija, procena njihovog uticaja na kvalitet finalnog preparata i kontrola (22).

U poglavlju *Funkcionalne karakteristike ekscipijenasa* Evropske farmakopeje, kao primeri fizičkih karakteristika ekscipijenasa, čiji eventualni uticaj na kvalitet finalnog proizvoda treba razmotriti, navode se veličina čestica i distribucija po veličini, specifična površina, nasipna gustina, protočnost, sposobnost kvašenja i vezivanja vode, gustina, polimorfizam, pseudopolimorfizam i kristalinitet. Od hemijskih karakteristika, navode se hemijski sastav ekscipijenasa koji predstavljaju mešavine više sastojaka (npr. mešavine mono-, di- i triglicerida i udeo različitih ostataka masnih kiselina u površinski aktivnim materijama), struktura homopolimera, blok polimera i kopolimera (npr. stepen polimerizacije/molekulska masa, distribucija molekulske mase, stepen supstitucije i vrsta/udeo supstituenata).

¹ Međunarodna organizacija proizvođača ekscipijenasa (*International Pharmaceutical Excipient Council, IPEC*) definiše funkcionalnost kao: „*željeno svojstvo ekscipijensa koje treba da pomogne i poboljša proizvodnju i poboljša kvalitet ili učinak leka*“ (20).

3.3. Odeljak Funkcionalne karakteristike u monografijama ekscipijenasa

Nakon uvođenja odeljka funkcionalne karakteristike ekscipijenasa u monografiju *Laktoza, bezvodna (Lactose anhydrous, Lactosum anhydricum)*, broj monografija ekscipijenasa sa ovim odeljkom konstantno je uvećavan i danas iznosi 65 (1). Ovaj odeljak pruža informacije o karakteristikama ekscipijenasa koje su prepoznate kao parametri koji su od značaja za jednu ili više uloga koju supstanca može imati kada se koristi kao ekscipijens. Osim funkcionalnih karakteristika, u ovom odeljku mogu da budu navedene i metode koje su pogodne za njihovo ispitivanje, a u pojedinim slučajevima i uobičajene vrednosti za pojedine funkcionalne karakteristike. Tako se npr. u monografiji dekstrina, navodi da je prividni viskozitet karakteristika koja može biti od značaja kada se ovaj ekscipijens koristi kao sredstvo za povećanje viskoziteta (funkcionalna karakteristika), uz navođenje metode koja se koristi za njegovo određivanje i uobičajeni raspon vrednosti.

Primeri odabranih monografija koje sadrže odeljak funkcionalne karakteristike su predstavljeni u Tabeli I. Jedan ekscipijens može imati različite uloge u različitim farmaceutskim preparatima, a zavisno od uloge razlikuju se i funkcionalne karakteristike ekscipijensa. Tako se makrogoli, zavisno od farmaceutskog oblika, koriste kao rastvarači, sredstva za filmovanje (tablete), lubrikansi (tablete), sredstva za stabilizaciju i ugušćivanje (suspencije) i podloge (hidrofilne masti, supozitorije i vagitorije). U monografiji *Makrogoli (Macrogols, Macrogola)* Evropska farmakopeja navodi viskozitet kao funkcionalnu karakteristiku, odnosno svojstvo makrogola koje može biti od značaja za sve navedene uloge makrogola u farmaceutskim preparatima. Međutim, tačka topljenja, kao funkcionalna karakteristika prepoznata je samo u slučaju primene makrogola kao podloge u supozitorijama i hidrofilnim mastima, dok je raspodela čestica po veličini, prepoznata kao bitna karakteristika makrogola kada se koriste kao lubrikansi u tabletama. Hipromeloza je još jedan primer ekscipijensa koji, zavisno od farmaceutskog oblika, može imati različite uloge u farmaceutskim preparatima. Ph. Eur. 8.0 kao funkcionalne karakteristike ovog ekscipijensa navodi viskozitet i stepen supstitucije, kada se koristi kao vezivno sredstvo, sredstvo za povećanje viskoziteta i sredstvo za oblaganje. Međutim, kada se koristi kao sredstvo za obrazovanje matriksa u tabletama sa produženim oslobađanjem, pored gore navedenih, kao funkcionalne karakteristike hipromeloze identifikovani su i raspodela molekulske mase, raspodela čestica po veličini i protočnost.

Tabela I Pregled odabranih monografija sa odeljkom funkcionalne karakteristike ekscipijenasa u Ph. Eur. 8.0

Table I An overview of selected Ph. Eur. 8.0 monographs containing section functionality-related characteristics of excipients

Naslov monografije	Srpski naziv	Funkcionalna(e) kategorija(e)/uloga	Funkcionalna(e) karakteristika(e)
<i>Acacia, Acaciae gummi</i>	Guma akacije, arapska guma	Sredstvo za povećanje viskoziteta i/ili sredstvo za suspendovanje u vodenim preparatima	Prividni viskozitet
<i>Bentonite, Bentonitum</i>	Bentonit	Sredstvo za povećanje viskoziteta i/ili sredstvo za suspendovanje	Sedimentacioni volumen Sposobnost bubrenja u vodi
Calcium hydrogen phosphate, anhydrous, <i>Calcii hydrogenophosphas anhydricus</i>	Kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni	Sredstvo za dopunjavanje u tabletama i kapsulama	Raspodela čestica po veličini Nasipna i tapkana gustina Protočnost praška
Calcium stearate, <i>Calcii stearas</i>	Kalcijum-stearat	Lubrikans u tabletama i kapsulama	Raspodela čestica po veličini Specifična površina
<i>Carbomers, Carbomera</i>	Karbomeri	Sredstvo za povećanje viskoziteta Sredstvo za geliranje	Prividni viskozitet Karboksilne grupe
<i>Carrageenan, Carrageenanum</i>	Karagenan	Sredstvo za povećanje viskoziteta	Obrazovanje gela Prividni viskozitet
Cellulose acetate phthalate, <i>Cellulosi acetas phthalas</i>	Celulozaacetatftalat	Sredstvo za filmovanje u gastrorezistentnim tabletama i kapsulama	Viskozitet Sadržaj acetil grupa Sadržaj ftaloil grupa
Cellulose, microcrystalline, <i>Cellulosum microcrystallinum</i>	Celuloza, mikrokristalna	Vezivno sredstvo Sredstvo za raspadanje Sredstvo za dopunjavanje	Raspodela čestica po veličini Protočnost praška
<i>Copovidone, Copovidonum</i>	Kopovidon	Vezivno sredstvo u tabletama i granulama Sredstvo za filmovanje u obloženim farmaceutskim oblicima i aerosolima	Viskozitet Raspodela čestica po veličini Nasipna i tapkana gustina Viskozitet
<i>Crospovidone, Crospovidonum</i>	Krospovidon	Sredstvo za raspadanje Stabilizator suspenzija	Kapacitet hidratacije Raspodela čestica po veličini Protočnost praška Nasipni volumen
<i>Dimeticone, Dimeticonum</i>	Dimetikon	Emolijens	Viskozitet
<i>Hydroxypropylbetadex, Hydroxypropylbetadexum</i>	Hidroksipropilbetacilk lodekstrin	Sredstvo za povećanje rastvorljivosti	Stepen supstitucije

Naslov monografije	Srpski naziv	Funkcionalna(e) kategorija(e)/uloga	Funkcionalna(e) karakteristike(a)
Hypromellose, <i>Hypromellose</i>	Hipromeloza	Vezivno sredstvo	Viskozitet
		Sredstvo za povećanje viskoziteta	Stepen supstitucije
Hypromellose phthalate, <i>Hypromellose phthalas</i>	Hipromelozaftalat	Sredstvo za filmovanje	Viskozitet
		Sredstvo za obrazovanje matriksa u tabletama sa produženim oslobađanjem	Stepen supstitucije
			Raspodela molekulske mase Raspodela čestica po veličini Protočnost praška
Hypromellose phthalate, <i>Hypromellose phthalas</i>	Hipromelozaftalat	Sredstvo za obrazovanje gastrorezistentnih obloga	Prividni viskozitet Rastvorljivost ftaloil grupa
Macrogols, <i>Macrogola</i>	Makrogoli	Rastvarač	Viskozitet
		Sredstvo za stabilizovanje i ugušćivanje suspenzija	Viskozitet
		Lubrikans u tabletama	Raspodela čestica po veličini
Methacrylic acid – ethyl acrylate copolymer (1:1), <i>Acidi methacrylici et ethylis acrylatis polymerisatum 1:1</i>	Metakrilna kiselina – etilakrilat kopolimer (1:1)	Podloga za supozitorije i hidrofilne masti	Viskozitet Tačka topljenja
		Sredstvo za gastrorezistentno oblaganje	Viskozitet Izgled filma Rastvorljivost filma
Povidone, <i>Povidonum</i>	Povidon	Solubilizator ili stabilizator u tečnim farmaceutskim oblicima	Viskozitet Molekulska masa
		Vezivno sredstvo u tabletama i granulama	Molekulska masa
Silica, colloidal anhydrous, <i>Silica colloidalis anhydrica</i>	Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni	Sredstvo za klizanje u tabletama i kapsulama	Specifična površina
Silica, dental type, <i>Silica ad usum dentalem</i>	Silicijum-dioksid za dentalnu upotrebu	Abraziv	Specifična površina
Simeticone, <i>Simeticonum</i>	Simetikon	Antipeneće sredstvo	Antipeneća aktivnost
Starch, pregelatinised, <i>Amylum pregelificatum</i>	Skrob, preželatinizirani	Sredstvo za dopunjavanje, vezivno sredstvo i sredstvo za raspadanje u tabletama i tvrdim kapsulama	Rastvorljivost u hladnoj vodi Raspodela čestica po veličini Protočnost praška
Talc, <i>Talcum</i>	Talk	Sredstvo protiv slepljivanja ili sredstvo za klizanje u tabletama i kapsulama	Raspodela čestica po veličini
		Antiadheziv u obloženim i film tabletama	Specifična površina
Titanium dioxide, <i>Titanii dioxidum</i>	Titan-dioksid	Sredstvo za postizanje neprozirnosti u čvrstim farmaceutskim oblicima za oralnu primenu i preparatima za primenu na koži	Raspodela čestica po veličini
Xanthan gum, <i>Xanthani gummi</i>	Ksantan guma	Sredstvo za povećanje viskoziteta	Prividni viskozitet
		Sredstvo za obrazovanje matriksa u tabletama sa produženim oslobađanjem	Prividni viskozitet Raspodela čestica po veličini Protočnost praška

Za ispitivanje funkcionalnih karakteristika u većini slučajeva predložene su metode, opisane u opštim poglavljima Evropske farmakopeje, dok su vrednosti parametara, kojima se izražavaju funkcionalne karakteristike, navedene u malom broju monografija ekscipijenasa. Pored opštih metoda (Tabela II), često se za ispitivanje funkcionalnih karakteristika koriste metode koje su specifične za određene ekscipijense ili grupe ekscipijenasa. U ovu grupu spadaju metode za određivanje sadržaja funkcionalnih grupa i/ili stepena supstitucije, kao i metode za određivanje molekulske mase. Tako npr. stepen supstitucije može značajno da utiče na rastvorljivost supstanci koje se koriste za filmovanje tableta (npr. celulozaacetatftalat), dok molekulska masa može značajno da utiče na viskozitet supstanci koje se koriste kao vezivna sredstva (npr. povidon).

Tabela II Pregled metoda za ispitivanje funkcionalnih karakteristika ekscipijenasa (Ph. Eur. 8.0).

Table II An overview of instrumental methods used to test functionality-related characteristics of excipients (Ph. Eur. 8.0)

Metoda	Funkcionalna karakteristika	Funkcionalna kategorija (uloga) ekscipijensa
2.2.9. Određivanje viskoziteta metodom kapilarnog viskozimetra (<i>Capillary viscometer method</i>)	Prividni viskozitet	Sredstvo za povećanje viskoziteta i sredstvo za suspendovanje u vodenim preparatima
		Sredstvo za geliranje
		Sredstvo za obrazovanje filma
		Sredstvo za oblaganje
		Vezivno sredstvo
		Emolijens
		Rastvarač
		Podloga za supozitorije
2.2.10. Određivanje viskoziteta metodom rotacionog viskozimetra (<i>Viscosity-Rotating viscometer method</i>)	Prividni viskozitet	Sredstvo za povećanje viskoziteta i sredstvo za suspendovanje u vodenim preparatima
		Sredstvo za geliranje
		Sredstvo za oblaganje
		Sredstvo za maskiranje ukusa
		Sredstvo za modifikovanje oslobađanja

Metoda	Funkcionalna karakteristika	Funkcionalna kategorija (uloga) ekscipijensa
2.2.15. Tačka topljenja – metod otvorene kapilare (<i>Melting point - open capillary method</i>)	Tačka topljenja	Podloga za supozitorije Podloga za hidrofilne masti
2.2.34. Termalna analiza (<i>Thermal analysis</i>)	Termogravimerija	Lubrikans u tabletama i kapsulama
2.9.26. Određivanje specifične površine adsorpcijom gasa (<i>Specific surface area by gas adsorption</i>)	Specifična površina	Adsorbens Lubrikans u tabletama i kapsulama Sredstvo za klizanje u tabletama i kapsulama Abraziv Antiadheziv u obloženim i film tabletama
2.9.31. Određivanje veličine čestica difrakcijom laserske svetlosti (<i>Particle size analysis by laser light diffraction</i>)	Raspodela čestica po veličini	Sredstvo za raspadanje Vezivno sredstvo Adsorbens Sredstvo za dopunjavanje u tabletama i kapsulama Lubrikans u tabletama i kapsulama Antiadheziv u obloženim i film tabletama Sredstvo za postizanje neprozirnosti
2.9.34. Nasipna i tapkana gustina praškova (<i>Bulk density and tapped density of powders</i>)	Nasipna i tapkana gustina	Sredstvo za dopunjavanje u tabletama i kapsulama Vezivno sredstvo
2.9.36. Protočnost praškova (<i>Powder flow</i>)	Protočnost praškova Hausnerov odnos	Sredstvo za dopunjavanje u tabletama i kapsulama Vezivno sredstvo Sredstvo za raspadanje
2.9.38. Procena distribucije veličine čestica primenom analitičkog prosejavanja (<i>Particle-size distribution estimation by analytical sieving</i>)	Raspodela čestica po veličini	Sredstvo za raspadanje Vezivno sredstvo Adsorbens Sredstvo za dopunjavanje u tabletama i kapsulama

4. Učinak ekscipijenasa (USP 39–NF 34)

Uporedo sa uvođenjem opšteg poglavlja *Funkcionalne karakteristike ekscipijenasa* u Evropsku farmakopeju, u Sjedinjenim Američkim Državama pokrenuta je javna diskusija o potrebi uvođenja testova za ispitivanje očekivanog učinka ekscipijenasa (engl. *excipients performance*) u Američku farmakopeju. Rezultati ankete koju je 2005. godine sproveo Ekspertski komitet za Američku farmakopeju na godišnjem naučnom skupu korisnika i proizvođača ekscipijenasa ukazali su na potrebu za uvođenjem dodatnih informacija o ispitivanju i učinku ekscipijenasa u Američku farmakopeju (23). Dve godine kasnije, publikovan je članak o pripremi opšteg poglavlja Američke farmakopeje <1059>*Učinak ekscipijenasa (Excipient Performance)* (11), a 2011. godine ovo poglavlje postaje sastavni deo Američke farmakopeje USP 33 – NF 28 (24). Poglavlje sadrži pregled osnovnih funkcionalnih kategorija ekscipijenasa, klasifikovanih prema farmaceutskim oblicima u čiji sastav uobičajeno ulaze (Tabela III). Funkcionalnu kategoriju ekscipijensa Američka farmakopeja definiše kao širok, kvalitativni i opisni termin za ulogu koju ekscipijens ima u formulaciji, uz napomenu da se ona često označava kao funkcionalnost ekscipijensa (3). Za svaku funkcionalnu kategoriju ekscipijenasa, navedene su i metode za procenu njihovog očekivanog učinka. Odeljak svake funkcionalne kategorije sadrži opis kategorije, objašnjenja mehanizama kojima ekscipijensi iz ove kategorije ostvaruju svoju namenjenu ulogu (tzv. funkcionalni mehanizmi), kao i zajednička fizička i hemijska svojstva koja su od značaja za tu ulogu.

Takođe, ovde su navedena i opšta poglavlja koja mogu biti od koristi za razvoj specifičnih testova, procedura i kriterijuma prihvatljivosti za svaku funkcionalnu kategoriju, sa ciljem da se obezbedi adekvatno praćenje i kontrola njihovih kritičnih svojstava (3). Međutim, testovima navedenim u monografijama farmakopeje nije moguće identifikovati i ispitati sva kritična svojstva kvaliteta ekscipijensa. Osnovni razlog je to što učinak ekscipijensa u konačnoj formulaciji ne zavisi samo od njegovih karakteristika, nego i od sastava i karakteristika svakog sastojka koji ulazi u sastav formulacije, kao i od proizvodnog procesa (3).

Tabela III Pregled farmaceutskih oblika pripadajućih funkcionalnih kategorija ekscipijenasa prema poglavlju <1059> Američke farmakopeje (3)

Table III An overview of dosage forms and related functional categories of excipients according to the USP chapter <1059> (3)

Farmaceutski oblik	Funkcionalna(e) kategorija(e)
Tablete i kapsule	Sredstvo za dopunjavanje Vezivno sredstvo Sredstvo za raspadanje Lubrikans Sredstvo za klizanje i/ili protiv kejkovanja Sredstvo za bojenje Omotič kapsule Sredstvo za oblaganje Plastifikator
Farmaceutski oblici za parenteralnu primenu	Farmaceutska voda Sredstvo za razblaživanje Sredstvo za podešavanje toničnosti
Tečni farmaceutski oblici za peroralnu primenu	Sredstvo za podešavanje pH vrednosti Sredstvo za kvašenje/solubilizaciju Konzervans Helirajući i/ili kompleksirajući agens Antioksidans Zaslađivač
Polučvrsti farmaceutski oblici za primenu na koži Supozitorije	Podloga za supozitorije Sredstvo za suspendovanje i/ili povećanje viskoziteta Podloga za masti Sredstvo za učvršćivanje/očvršćivanje Emolijens
Aerosoli	Propelent/potisni gas

5. Funkcionalnost ekscipijenasa i ICH Q8 (R2)

Prema smernici ICH Q8 (R2) farmaceutski razvoj treba da bude zasnovan na naučnim činjenicama i da garantuje kvalitet leka tokom čitavog životnog ciklusa. Shodno ovoj smernici, neophodno je obrazložiti izbor farmaceutskog oblika leka, njegov kvalitativni i kvantitativni sastav, proizvodni proces, kritična svojstva/atribute kvaliteta² (engl. *critical quality attributes*, CQA) pojedinačnih sastojaka leka i samog leka, kao i kritične procesne parametre (engl. *critical process parameters*). QbD

² Fizičko, hemijsko, biološko ili mikrobiološko svojstvo koje mora biti u okviru određenih vrednosti kako bi se obezbedio željeni kvalitet medicinskog proizvoda (25).

koncept razvoja leka definisan je u ovoj smernici kao sistemski, prospektivan pristup razvoju leka, zasnovan na naučnim principima i analizi rizika, koji počinje sa jasno definisanim ciljevima i stavlja naglasak na razumevanje proizvoda, razumevanje i kontrolu proizvodnog procesa (25). Ovakav pristup zahteva sveobuhvatno razumevanje hemijskih i fizičkih karakteristika pojedinačnih sastojaka leka, način na koji te karakteristike stupaju u međusobnu interakciju u konačnoj formulaciji i utiču na proizvodni proces. Dakle, kao i osobine aktivnih supstanci, osobine ekscipijenasa mogu imati značajan uticaj na kvalitet leka, a takve osobine ekscipijenasa predstavljaju kritična svojstva kvaliteta. Zbog toga je značajno identifikovati one funkcionalne karakteristike ekscipijenasa koje mogu biti kritične za kvalitet proizvoda. Identifikacija ovih karakteristika predstavlja samo prvi korak, odnosno sama po sebi nije dovoljna da obezbedi konzistentan kvalitet leka, nego je potom neophodno izvršiti procenu uticaja kritičnih karakteristika ekscipijenasa i kontrolisati ih tokom čitavog životnog ciklusa leka.

6. Funkcionalnost ekscipijenasa u mikro- i nanonosačima lekovitih supstanci

Razvoj novih nosača lekovitih supstanci mikro- i nanometarskih veličina doveo je do pojave novih funkcionalnih kategorija ekscipijenasa, kao što su sredstva za mikro- i nanoinkapsulaciju lekovitih supstanci, površinsku modifikaciju/funkcionalizaciju i stabilizaciju ovih nosača, povećanja sadržaja lekovite supstance i efikasnosti inkapsulacije i dr. (26,27,28). Funkcionalne karakteristike ekscipijenasa koji se koriste za izradu ovih nosača sve su češće tema istraživanja i intenzivno se radi na njihovoj identifikaciji, proceni njihovog uticaja na karakteristike nosača i proces njihove izrade. Posebne teškoće u tim aktivnostima predstavljaju složenost i komplikovana izrada i karakterizacija ovih nosača, ali i karakterizacija ekscipijenasa koji se koriste za njihovu izradu, kao i česte interakcije različitih karakteristika ekscipijenasa (10,29).

Među funkcionalnim karakteristikama polimera, kao najšire korišćenim ekscipijensima za izradu mikro- i nanonosača lekovitih supstanci, kao i farmaceutskih preparata koji ne sadrže ovu vrstu nosača, najčešće se izdvajaju njihova molekulska masa/stepen polimerizacije, stepen supstitucije, odnos i distribucija monomera (kopolimeri) i viskozitet njihovih vodenih rastvora. Ove karakteristike polimera mogu imati uticaj na neke osobine nosača koje su od značaja za njihovu potencijalnu primenu, poput veličine, morfoloških karakteristika, zeta potencijala, efikasnosti inkapsulacije, sadržaja lekovite supstance, biokompatibilnosti, biodegradabilnosti i brzine oslobađanja lekovite supstance iz nosača (29-37). Primeri funkcionalnih karakteristika poli(laktid-ko-glikolid) (PLGA) polimera i hitozana kao ekscipijenasa za mikro- i nanoinkapsulaciju lekovitih supstanci predstavljen je u Tabeli IV.

Tabela IV Pregled funkcionalnih karakteristika PLGA i hitozana u mikro- i nanonočesticama kao nosačima lekovite supstance

Table IV An overview of functionality-related characteristics of PLGA and chitosan in micro- and nanoparticles as drug carriers

Ekscipijens (polimer)	Funkcionalna karakteristika	Karakteristike nosača koje zavise od navedene funkcionalne karakteristike	Referenca
PLGA	Molekulska masa/stepen polimerizacije	Brzina degradacije	32
		Brzina oslobađanja lekovite supstance iz nosača	
	Sastav (odnos monomera)	Efikasnost inkapsulacije Brzina oslobađanja lekovite supstance iz nosača	32
	Viskozitet	Brzina oslobađanja lekovite supstance iz nosača	38
Hitozan	Molekulska masa/stepen polimerizacije	Veličina i distribucija po veličini	29, 34, 36, 39, 40
		ζ potencijal	
		Efikasnost inkapsulacije	
	Stepen deacetilacije	Citososkičnost	
		Brzina oslobađanja lekovite supstance iz nosača	
		Veličina i distribucija po veličini	
	ζ potencijal	36, 40, 41, 42	
	Efikasnost inkapsulacije		
	Površinske karakteristike		
	Hidrofobnost		
	Citososkičnost		
	Biodegradabilnost		
	Brzina oslobađanja lekovite supstance iz nosača		

U poslednje vreme intenzivno se ispituje mogućnost primene mikro- i nanonosaa lekovitih supstanci sačinjenih od ekscipijenasa neorganskog porekla, poput alumosilikata (glina). Njihova primena zasnovana je na poroznoj strukturi, velikoj specifičnoj površini, visokom adsorpcionom kapacitetu, sposobnosti bubrenja u vodi i tiksotropnim osobinama njihovih vodenih disperzija, mogućnosti jonske izmene kao i specifičnim površinskim karakteristikama koje ih čine pogodnim za naknadnu modifikaciju (funkcionalizaciju) u cilju povećanja kapaciteta vezivanja i/ili postizanja modifikovanog oslobađanja lekovite supstance (43-47). Pored glina, kao tradicionalnih farmaceutskih ekscipijenasa, aktuelna su ispitivanja mogućnosti primene i drugih predstavnika poroznih neorganskih materijala prirodnog porekla, poput zeolita (48,49) i dijatomita (50,51) kao potencijalnih farmaceutskih ekscipijenasa/funkcionalizovanih nosača za modifikovano oslobađanje lekovitih supstanci. Veličina čestica i naelektrisanje, specifična površina, kapacitet katjonske izmene, protočnost, nasipna i tapkana gustina, samo su neke od funkcionalnih karakteristika ovih ekscipijenasa koje su relevantne za ovu oblast njihove primene.

7. Budućnost i izazovi

Razmatranja i rasprave o značaju i načinu tumačenja funkcionalnosti ekscipijenasa intenzivno se odvijaju i danas. Postoji opšta saglasnost o tome da se funkcionalnost ne može generalizovati i sagledati samo na osnovu poznavanja ekscipijensa i njegovih karakteristika, s obzirom da zavisi i od sastava konačne formulacije leka i procesa njegove proizvodnje. Tumačenje funkcionalnosti često otežava i složenost mehanizma kojim određeni ekscipijens ostvaruje svoju ulogu, kao i multifunkcionalnost ekscipijenasa u konačnoj formulaciji. Osim toga, dva potpuno različita pristupa predstavljanja funkcionalnosti ekscipijenasa u Evropskoj i Američkoj farmakopeji otežavaju proces harmonizacije (18). Tako npr. svi odeljci monografija u Američkoj farmakopeji su obavezujući, dok u Evropskoj farmakopeji pojedine monografije ekscipijenasa sadrže neobavezujući odeljak koji se odnosi na funkcionalne karakteristike i broj takvih monografija kontinuirano raste. Ovo posebno zabrinjava proizvođače ekscipijenasa, jer uprkos tome što je ovaj odeljak monografije neobavezujući, može imati za posledicu da proizvođači lekova zahtevaju od proizvođača ekscipijenasa da u sertifikatima analize prikažu rezultate ispitivanja svih funkcionalnih karakteristika, bez obzira da li su od značaja za konkretnu primenu (52).

Kada je reč o budućim aktivnostima u ovoj oblasti, značajan podsticaj predstavlja sve češća primena QbD pristupa razvoju lekova, koji između ostalog u fokus razvoja stavlja funkcionalnost i funkcionalne karakteristike ekscipijenasa kao potencijalnih kritičnih svojstava kvaliteta. To najbolje potvrđuje i nova, radna verzija izmenjenog poglavlja 5.15. *Funkcionalne karakteristike ekscipijenasa* Evropske farmakopeje, objavljena u oktobru 2015. godine. Osnovni cilj revizije ovog poglavlja je usklađivanje sa smernicom ICH Q8 (R2) *Farmaceutski razvoj*, odnosno da se istakne značaj funkcionalnih karakteristika u kontekstu QbD koncepta razvoja lekova (53). Pored ove izmene, očekuje se i dalji porast broja monografija ekscipijenasa sa odeljkom *funkcionalne karakteristike ekscipijenasa* u Evropskoj farmakopeji.

8. Literatura

1. The European Pharmacopoeia 8th Edition, Strasbourg: Council of Europe, 2013.
2. Bhattacharyya L, Schuber S, Sheehan C, William R. Excipients: background/introduction. In: Katdare A, Chaubal M, editors. Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery systems, Boca Raton: CRC Press; 2006. p 1-36.
3. The United States Pharmacopeia (USP 39–NF 34), Rockville: United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2016.
4. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn M. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th ed. London, Pharmaceutical press; 2009.

5. MarketsandMarkets: The Pharmaceutical Excipients Market by Products, Functionality, & by Route of Administration (Oral, Topical, Parenteral, Others) – Global Forecast to 2019. [cited 2016 Apr 20]. Available from: <http://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/pharma-excipients-market-956.html>.
6. Shukla A. Excipients role getting greater recognition [cited 2016 Apr 20]. Available from: <http://www.pharmabiz.com/PrintArticle.aspx?aid=66332&sid=21>.
7. Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products [Internet]. FDA Center for Drug Evaluation and Research [cited 2016Apr 21]. Available from <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>.
8. Saha S, Shahiwala AF. Multifunctional coprocessed excipients for improved tableting performance. *Expert Opin Drug Del.* 2009 Feb;6(2):197-208.
9. Pifferi G, Santoro P, Pedrani M. Quality and functionality of excipients. *Il Farmaco.* 1999 Jan;54(1):1-4.
10. Milić J, Čalija B, Đorđević S. Diversity and functionality of excipients for micro/nanosized drug delivery carriers. In: Čalija B, editor. *Microsized and nanosized carriers for nonsteroidal anti-inflammatory drugs: formulation challenges and potential benefits.* New York, Elsevier; 2017 (in press).
11. Amidon GE, Peck GE, Block LH, Moreton RC, Katdare A, Lafaver R, Sheehan C. Proposed new USP general information chapter, excipient performance. *Pharmacoepial Forum.* 2007 Nov-Dec; 33(6):1311-23.
12. Dave VS, Saoji SD, Raut NA, Haware RV. Excipient variability and its impact on dosage form functionality. *J Pharm Sci.* 2015 Mar;104(3):906-15.
13. ChamCarthy SP, Pinal R, Carvajal MT. Elucidating raw material variability—importance of surface properties and functionality in pharmaceutical powders. *AAPS PharmSciTech.* 2009 Sep;10(3):780-8.
14. Narang AS. Addressing Excipient Variability in Formulation Design and Drug Development. In: Narang AS, Boddu SHS, editors. *Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery,* Cham, Springer International Publishing, 2015. p. 541-567.
15. Sperger DM, Munson EJ. Analysis of structural variability in pharmaceutical excipients using solid-state NMR spectroscopy. *AAPS PharmSciTech.* 2011 Sep;12(3):821-33.
16. Thoorens G, Krier F, Leclercq B, Carlin B, Evrard B. Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment—A review. *Int J Pharm.* 2014 Oct;473(1):64-72.
17. Maincent P. Potential problems when switching from one excipient to another in drug formulation. *Therapie.* 1999;54(1):5-10.
18. Kristensen HG: Functionality-Related Characteristics of Excipients. *Pharm Tech.* 2007 Oct;31(10):134.
19. Functionality-related Characteristics of Excipients (5.15), Draft General Chapter. *Pharmeuropa.* 2006 Jul;18(3), 434-6.

20. International Pharmaceutical Excipients Council. Qualification of Excipients for Use in Pharmaceuticals. Arlington, 2008.
21. Moreton RC. Excipient functionality. *Pharm Tech* 2004 May;28(5):98–99.
22. Moreton C. Functionality and Performance of Excipients in Quality-by-Design World Part 1. *Am Pharm Rev.* 2009Jul/Aug;12(5):6–9.
23. Amidon GE. Performance Related tests in Excipients. USP Annual Science Meeting, Denver, CO, 2006.
24. Sheehan C, Amidon GE. Compendial Standards and Excipient Performance in the QbD Era: USP Excipient Performance Chapter< 1059>. *Am Pharm Rev.* 2011 Sep;14(6):10.
25. ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development. [cited 2016 Apr 20]. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf.
26. Üner M. Preparation, characterization and physico-chemical properties of solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC): their benefits as colloidal drug carrier systems. *Die Pharmazie-An Int J Pharm Sci.* 2006 May;61(5):375-86.
27. Hoffman AS. The origins and evolution of “controlled” drug delivery systems. *J Control Release.* 2008 Dec;132(3):153-63.
28. Kango S, Kalia S, Celli A, Njuguna J, Habibi Y, Kumar R. Surface modification of inorganic nanoparticles for development of organic–inorganic nanocomposites—A review. *Prog Polym Sci.* 2013 Aug;38(8):1232-61.
29. Čalija B, Cekić N, Savić S, Krajišnik D, Daniels R, Milić J. An investigation of formulation factors affecting feasibility of alginate-chitosan microparticles for oral delivery of naproxen. *Arch Pharm Res.* 2011 Jun;34(6):919-29.
30. Hejazi R, Amiji M. Chitosan-based gastrointestinal delivery systems. *J Control Release.* 2003 Apr;89(2):151-65.
31. Fonseca C, Simoes S, Gaspar R. Paclitaxel-loaded PLGA nanoparticles: preparation, physicochemical characterization and in vitro anti-tumoral activity. *J Control Release.* 2002 Oct;83(2):273-86.
32. Mittal G, Sahana DK, Bhardwaj V, Kumar MR. Estradiol loaded PLGA nanoparticles for oral administration: effect of polymer molecular weight and copolymer composition on release behavior in vitro and in vivo. *J Control Release.* 2007 May;119(1):77-85.
33. Maderuelo C, Zarzuelo A, Lanao JM. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *J Control Release.* 2011 Aug;154(1):2-19.
34. Čalija B, Savić S, Krajišnik D, Daniels R, Vučen S, Marković B, Milić J. pH-sensitive polyelectrolyte films derived from submicron chitosan/Eudragit® L 100-55 complexes: Physicochemical characterization and in vitro drug release. *J Appl Polym Sci.* 2015 Oct;132(39).
35. Araújo J, Vega E, Lopes C, Egea MA, Garcia ML, Souto EB. Effect of polymer viscosity on physicochemical properties and ocular tolerance of FB-loaded PLGA nanospheres. *Colloid Surface B.* 2009 Aug;72(1):48-56.

36. Huang M, Khor E, Lim LY. Uptake and cytotoxicity of chitosan molecules and nanoparticles: effects of molecular weight and degree of deacetylation. *Pharm Res.* 2004 Feb;21(2):344-53.
37. Gupta KC, Jabrail FH. Effects of degree of deacetylation and cross-linking on physical characteristics, swelling and release behavior of chitosan microspheres. *Carbohydr Polym.* 2006 Oct;66(1):43-54.
38. Zidan AS, Sammour OA, Hammad MA, Megrab NA, Hussain MD, Khan MA, Habib MJ. Formulation of anastrozole microparticles as biodegradable anticancer drug carriers. *AAPS PharmSciTech.* 2006 Sep;7(3):E38-46.
39. Ribeiro AJ, Neufeld RJ, Arnaud P, Chaumeil JC. Microencapsulation of lipophilic drugs in chitosan-coated alginate microspheres. *Int J Pharm.* 1999 Sep;187(1):115-23.
40. Bozkir A, Saka OM. Chitosan nanoparticles for plasmid DNA delivery: effect of chitosan molecular structure on formulation and release characteristics. *Drug Deliv.* 2004 Jan;11(2):107-12.
41. Liu X, Howard KA, Dong M, Andersen MØ, Rahbek UL, Johnsen MG, Hansen OC, Besenbacher F, Kjems J. The influence of polymeric properties on chitosan/siRNA nanoparticle formulation and gene silencing. *Biomaterials.* 2007 Feb;28(6):1280-8.
42. Kiang T, Wen J, Lim HW, Leong KW. The effect of the degree of chitosan deacetylation on the efficiency of gene transfection. *Biomaterials.* 2004 Oct;25(22):5293-301.
43. Carretero MI, Pozo M. Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical industry. Part I. Excipients and medical applications. *Appl Clay Sci.* 2009 Sep;46(1):73-80.
44. Rodrigues LADS, Figueiras A, Veiga F, de Freitas RM, Nunes LC, da Silva Filho EC, da Silva Leite CM. The systems containing clays and clay minerals from modified drug release: a review. *Colloid Surfaces B.* 2013 Mar;103:642-51.
45. Viseras C, Cerezo P, Sanchez R, Salcedo I, Aguzzi C. Current challenges in clay minerals for drug delivery. *Appl Clay Sci.* 2010 Apr;48(3):291-5.
46. Chrzanowski W, Kim SY, Abou Neel EA. Biomedical applications of clay. *Aust J Chem.* 2013 Dec;66(11):1315-22.
47. Milić J, Daković A, Krajišnik D, Rottinghaus GE. Modified natural zeolites—functional characterization and biomedical application. In: Tiwari A, editor. *Advanced Healthcare Materials*: Hoboken, Salem: John Wiley & Sons, Inc., and Scrivener Publishing LLC, 2014. p. 361-403.
48. Krajišnik D, Milojević M, Malenović A, Daković A, Ibrić S, Savić S, Matijašević S, Radulović A, Daniels, R., Milić J. Cationic surfactants-modified natural zeolites: Improvement of the excipients functionality. *Drug Dev Ind Pharm* 2010 Oct; 36(10):1215-24.
49. Cerri G, Farina M, Brundu A, Daković A, Giunchedi P, Gavini E, Rassa G. Natural zeolites for pharmaceutical formulations: Preparation and evaluation of a clinoptilolite-based material. *Micropor Mesopor Mat.* 2016 Mar;223:58-67.
50. Jančićević J, Krajišnik D, Čalija B, Vasiljević BN, Dobričić V, Daković A, Antonijević MD, Milić J. Modified local diatomite as potential functional drug carrier—A model study for diclofenac sodium. *Int J Pharm.* 2015 Dec;496(2):466-74.

51. Jančićević J, Krajišnik D, Čalija B, Dobričić V, Daković A, Krstić J, Marković M, Milić J. Inorganically modified diatomite as a potential prolonged-release drug carrier. *Mater Sci Eng C*. 2014 Sep;42:412-20.
52. Rios M. Debating excipient functionality. *Pharm Tech*. 2006 Sep;30(9):50-61.
53. Functionality-related Characteristics of Excipients (5.15), Draft General Chapter. *Pharneuropa*. 2015 Oct;27(4):38-41.

Excipients functionality – importance and compendial status

Jela Milić^{1*}, Bojan Čalija¹, Danina Krajišnik¹

¹University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11 221 Belgrade

* Corresponding author: e-mail: jela@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

Traditional understanding of excipients as simple, inert and inactive ingredients of pharmaceutical preparations was changed when it became clear that they may significantly affect quality, safety and efficacy of pharmaceutical preparations. Excipients variability caused by differences in raw materials and production process may affect their performance in the final formulation. In order to manufacture/compound drug of acceptable quality it is necessary to identify those characteristics of excipients that are important for their intended function, assess mechanism and extent of their influence on the intended function, and define the acceptable range of their values. These characteristics are known as functionality-related characteristics of excipients, and the way and the extent by which excipients fulfill their intended function in final formulation is defined as their functionality. Having in mind that functionality depends on the final formulation and manufacturing/compounding process, it cannot be generalized, but it can be defined in context of certain pharmaceutical preparation, obtained by certain compounding/manufacturing process.

This paper discusses definition, importance and compendial status of functionality and functionality-related characteristics of excipients, as well as functionality-related characteristics as critical quality attributes, from the perspective of QbD concept of drug development.

Keywords: excipients, functionality, functionality-related characteristic, functional category, pharmaceutical development, QbD
