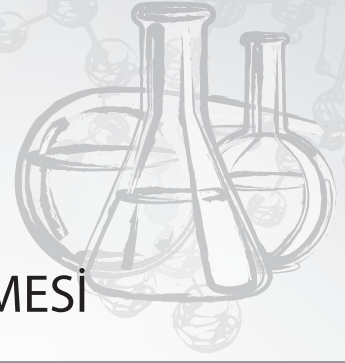


5. BÖLÜM

FORMÜLASYON TASARIMI VE DOZAJ FORMU GELİŞTİRİLMESİ



Gölin AMASYA¹

Ceyda Tuba ŞENGEL-TÜRK²

1. GİRİŞ

Yeni aktif moleküllerin keşfedilmesi ve geliştirilmesi uzun, karmaşık ve pahalı bir süreç olup bu süreç boyunca başarısızlık oranı da oldukça yüksektir. Bir başka deyişle yaklaşık 5.000 -10.000 yeni aktif molekülden sadece 1 tanesi dozaj formu şekline dönüştürülebilmekte ve hasta kullanımına sunulabilmek amacıyla ilgili sağlık otoriteleri tarafından onaylandıktan sonra pazara çıkabilmektedir. Piyasaya sunulan her 10-12 final üründen ise sadece 3-4 tanesi ruhsat sahibi ilaç firmasına hedeflenen kar düzeyinde kazanç getirebilmektedir. Ürün gelişiminde yaşanabilen olumsuzlukların en temel nedenleri ise hedef tedavi için saptanan aktif moleküllerden en uygun adayın seçiminin yanlış molekül üzerinden gerçekleştirilmesi veya final ürün gelişim aşamasında yaşanabilen başarısızlıklardır. Final dozaj formunun tasarımı ve geliştirilmesinden önce belirlenen en uygun aday etkin madde molekülünün üzerinde ilk aşamada önformülasyon çalışmalarının gerçekleştirilmesi gerekmektedir (Jones, 2018).

¹ Dr., Ecz., Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji AD.,
gamasya@pharmacy.ankara.edu.tr

² Doç. Dr., Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji AD.,
ctengel@pharmacy.ankara.edu.tr

rı, formülasyon aşamasında karşılaşılabilecek problemlerin tahmin edilmesinde ve farklı dozaj formlarının üretim teknolojilerinde karşılaşılabilecek sorunların çözümünde mantıksal yolları belirleme açısından önemli bir role sahiptir. Önformülasyon aşamasını yürüten Farmasötik Teknoloji uzmanları, hedef terapötik etkinliğe sahip her etkin madde adayının fiziksel, kimyasal, analitik ve farmasötik özelliklerini tanımlayarak, Farmasötik Kimya uzmanlarına adayının daha iyi performans sergileyebilmesi için uygun modifikasyonlar hakkında fikir verir. Farmakoloji uzmanlarının amaçlanan farmakolojik yanıtı elde edebilmesi için ise uygun dozaj formlarının tasarımı yine Farmasötik Teknoloji uzmanları tarafından yürütülen önformülasyon çalışmaları ile şekillenir. Bu nedenle, önformülasyon çalışmaları daha etkili, stabil ve güvenilir bir farmasötik formülasyonun elde edilmesi amacıyla yürütülen ve yeni bir ilaç adayının etkinliğine ve dozaj formunun geliştirilmesini etkileyebilecek fizikokimyasal özelliklerine odaklanan çalışmalar bütünüdür.

KAYNAKLAR

- Abrantes, CG, Duarte, D, Reis, CP. An overview of pharmaceutical excipients: safe or not safe?. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105(7), 2019-2026, 2016.
- Acartürk, F., (2009). Reaksiyon kinetiği ve stabilite. Füsun Acartürk, İlbeyi Ağabeyoğlu, Nevin Çelebi, Tuncer Değim, Zelihağül Değim, Tanver Doğanay, Sevgi Takka, Figen Tırnaksız (Ed.), *Modern Farmasötik Teknoloji* içinde (s. 141-182). Ankara: TEB Eczacılık Akademisi.
- Acharya, P. C., Shetty, S., Fernandes, C., Soares, D., Maheshwari, R., Tekade, R. K. (2018). Preformulation in Drug Research and Pharmaceutical Product Development. In R. K. Tekade (Ed.), *Advances in Pharmaceutical Product Development and Research, Dosage Form Design Considerations*, (pp. 1-55). Academic Press.
- Albert, A. Serjeant, E. P. (1984). *The Determination of Ionization Constants* (Third Edit). NY: Chapman and Hall.
- Astashkina A, Mann B, Grainger DW. A critical evaluation of in vitro cell culture models for high-throughput drug screening and toxicity. *Pharmacology & Therapeutics*, 134(1), 82-106, 2012.
- Bannan CC, Calabro G, Kyu DY, ve ark., Calculating partition coefficients of small molecules in octanol/water and cyclohexane/water. *J Chem Theory Comput*, 12 (8), 4015-4024, 2016. Doi:10.1021/acs.jctc.6b00449.
- Bharate SS, Vishwakarma RA. Impact of preformulation on drug development. *Expert Opin. Drug Deliv.*, 10 (9), 1239-1257, 2013. Doi: 10.1517/17425247.2013.783563.
- Brodniwicz T, Gryniewicz G. Preclinical drug development, *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 67 (6), 578-85, 2010.
- Chaurasia G. A review on pharmaceutical preformulation studies in formulation and development of new drug molecules. *Int. J. Pharm. Sci. Research*, 7 (6), 2313-2320, 2016. Doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.7(6).2313-20.
- Chadha R, Bhandari S. Drug-excipient compatibility screening—role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. *Journal Of Pharmaceutical And Biomedical Analysis*, 87, 82-97, 2014.
- Chu K, Yalkowsky SH. An interesting relationship between drug absorption and melting point. *Int. J. Pharm.*, 373, 24-40, 2009. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2009.01.026.
- de Vries RB, Wever KE, Avey MT, ve ark., The usefulness of systematic reviews of animal experi-

- ments for the design of preclinical and clinical studies. *ILAR journal*, 55(3), 427-437, 2014. Doi: 10.1093/ilar/ilu043.
- Desu PK, Vaishnavi G, Divya K, ve ark., An overview on preformulation studies. *Indo Am. J. Pharm. Sci.*, 2 (10), 1399-1407, 2015.
- Dokoumetzidis A, Papadopoulou V, Macheras P. Analysis of Dissolution Data Using Modified Versions of Noyes-Whitney Equation and the Weibull Function. *Pharmaceutical Research*, 23, 256-261, 2006. Doi: 10.1007/s11095-006-9093-3.
- FDA (2020). *Dissolution Methods*, (15.01.2020 tarihinde www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution adresinden ulaşılmıştır).
- FDA (2018). *The Drug Development Process*, (20.02.2021 tarihinde <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process> adresinden ulaşılmıştır).
- Gad, S. C. (2006). *Animal models in toxicology*. (Second edit.) CRC press, Taylor&Francis group.
- Gaisford, S., Saunders, M. (2012). *Essentials of Pharmaceutical Preformulation*. John Wiley & Sons.
- Golhar AR, Ghume VK, Merekar AN, ve ark., Preformulation Testing Studies of Solid Dosage Forms. *Am. J. PharmTech Res.*, 10(02), 19-32, 2020.
- Golightly LK, Smolinske SS, Bennett ML, ve ark., Pharmaceutical excipients. *Medical toxicology and Adverse Drug Experience*, 3(2), 128-165, 1988.
- Gorain, B., Choudhury, H., Pandey, M., Madheswaran, T., Kesharwani, P., Tekade, R. K. (2018). Drug-Excipient Interaction and Incompatibilities. In R.K. Tekade (Ed.), *Advances in Pharmaceutical Product Development and Research, Dosage Form Design Parameters*, (pp. 363-402). Academic Press.
- Grudzinskas, C. (2007). Design of Clinical Development Programs. In A. J. Atkinson, D. R. Abernethy, C. E. Daniels, R. L. Dedrick, S. P. Markey (Eds.), *Principles of Clinical Pharmacology* (2nd ed., pp. 501-517). Academic Press,
- Hattori Y, Haruna Y, Otsuka M. Dissolution process analysis using model-free Noyes-Whitney integral equation. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 102, 227-231, 2013. Doi: 10.1016/j.colsurfb.2012.08.017.
- Hıncal, A. A., Memişoğlu-Bilensoy, E. (2004). Önformülasyon ve ürün geliştirme. Ayla Z. Gürsoy (Ed.), *Farmasötik Teknoloji – Temel Konular ve Dozaj Şekilleri*- içinde (s. 435-453). İstanbul: Pıksel Bilişim Matbaacılık Reklamcılık ve Filmcilik Hizmetleri Ltd. Şti.
- Hörter D, Dressman JB. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46, 75-87, 2001. Doi: 10.1016/s0169-409x(00)00130-7.
- Honek J. Preclinical research in drug development. *Medical Writing*, 26, 5-8, 2017.
- ICH, Guideline, I. H. T. (1997). General considerations for clinical trials E8. In *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*.
- Jones, T. M. (2018). Preformulation studies. In G. D. Tovey (Ed.), *Pharmaceutical Formulation: The Science and Technology of Dosage Forms* (pp. 1-41). London: Royal Society of Chemistry.
- Kar, M., Chourasiya, Y., Maheshwari, R., Tekade, R.K. (2019). Current Developments in Excipient Science: Implication of Quantitative Selection of Each Excipient in Product Development, In R.K. Tekade (Ed.), *Advances in Pharmaceutical Product Development and Research, Basic Fundamentals of Drug Delivery*, (pp29-83), Academic Press,
- Karpinski PH. Polymorphism of Active Pharmaceutical Ingredients. *Chemical Engineering Technology*, 29 (2), 233-237, 2006. Doi: 10.1002/ceat.200500397.
- Lau, E. (2001). Preformulation studies. In S. Ahuja, S. Scipinski (Eds.), *Handbook of Modern Pharmaceutical Analysis*, Volume 3, (pp. 173-224), Academic Press.
- Leuenberger H, Lanz M. Pharmaceutical powder technology — from art to science: the challenge of the FDA's Process Analytical Technology initiative. *Advanced Powder Technol.*, 16 (1), 3 - 25, 2005.
- MacGregor JT, Collins JM, Sugiyama Y, ve ark., In vitro human tissue models in risk assessment:

- report of a consensus-building workshop. *Toxicological Sciences*, 59(1), 17-36, 2001.
- Mahato, R. I., Narang, A. S. (2011). *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery*. (Second Edit.) CRC Press.
- Mergenthaler, P., Meisel, A. (2015). Animal Models: Value and Translational Potency. In M. Wehling (Ed.), *Principles of Translational Science in Medicine*, (pp. 83-90). Academic Press, Elsevier.
- Mittal, B. (2016). *How to Develop Robust Solid Oral Dosage Forms: From Conception to Post-Approval*. Academic Press, Elsevier.
- Narang, A. S., Rao, V. M., Raghavan, K. S. (2009). Excipient compatibility. In Y. Qiu, Y. Chen, G.G.Z. Zhang, L. Liu, W.R. Porter (Eds.), *Developing Solid Oral Dosage Forms* (pp. 125-145). Academic Press.
- Patel, P. (2019). Preformulation Studies: An Integral Part of Formulation Design. In U. Ahmad (Ed.), *Pharmaceutical Formulation Design - Recent Practices* (pp. 1-19). IntechOpen.
- Plöger GF, Hofsäss MA, Dressman JB. Solubility Determination of Active Pharmaceutical Ingredients Which Have Been Recently Added to the List of Essential Medicines in the Context of the Biopharmaceutics Classification System-Biowaiver. *J. Pharm. Sci.*, 107, 1478-1488, 2018. Doi: 10.1016/j.xphs.2018.01.025.
- Purohit R, Venugopalan P. Polymorphism: An Overview. *Resonance*, 14, 882-893, 2009.
- Shah VP, Amidon GL. G.L. Amidon, H. Lennernas, V.P. Shah, and J.R. Crison. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability, *Pharm Res* 12, 413-420, 1995—Backstory of BCS. *The AAPS Journal*, 16 (5), 894-898, 2014. Doi: 10.1208/s12248-014-9620-9.
- Shah AK, Agnihotri SA. Recent advances and novel strategies in pre-clinical formulation development: an overview. *Journal of Controlled Release*, 156(3), 281-296, 2011. Doi: 10.1016/j.jconrel.2011.07.003
- Sinko, P. J. (2011). *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* (Sixth Edit). Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
- Smith, B. T., (2016). *Remington Education: Physical Pharmacy* (First Edit). London: Pharmaceutical Press.
- Steinmetz KL, Spack EG. The basics of preclinical drug development for neurodegenerative disease indications. *BMC neurology*, 9(1), 1-13. 2009.
- Takka, S., Acartürk, F., Ağabeyoğlu, İ., ve ark., (2009). Önformülasyon. Füsun Acartürk, İlbeyi Ağabeyoğlu, Nevin Çelebi, Tuncer Değim, Zelihağül Değim, Tanver Doğanay, Sevgi Takka, Figen Tırnaksız (Ed.), *Modern Farmasötik Teknoloji içinde* (s. 119-140). Ankara: TEB Eczacılık Akademisi.
- Tamimi NA, Ellis P. Drug development: from concept to marketing!. *Nephron Clinical Practice*, 113(3), 125-131, 2009. Doi: 10.1159/000232592
- Umscheid CA, Margolis DJ, Grossman CE. Key concepts of clinical trials: a narrative review. *Postgraduate Medicine*, 123(5), 194-204, 2011.
- Verma G, Mishra MK. Pharmaceutical preformulation studies in formulation and development of new dosage form: a review. *Int. J. Pharm. Research Rev.*, 5 (10), 12-20, 2016.
- Wells, J. I., Aulton, M. E. (1988). Preformulation. In M. E. Aulton (Ed.), *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design* (pp. 223-250). Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Yu L. Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48, 27-42, 2001.
- Yuan X, Capomacchia A. Influence of physicochemical properties on the in vitro skin permeation of the enantiomers, racemate, and eutectics of ibuprofen for enhanced transdermal drug delivery. *J Pharm. Sci.*, 102 (6), 1957-1969, 2013. Doi: 10.1002/jps.23548.
- <711> Dissolution (2016). (19.01.2020 tarihinde sp.org/sites/default/files/usp/document/harmonization/gen-method/q01_pf_ira_32_2_2006.pdf adresinden ulaşılmıştır).