

# Preformulacja – współczesny trend, czy źródło informacji o substancji i formie leku?

Alicja Rzeska

Dział Preformulacji, Departament Badań i Rozwoju, Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A., Starogard Gdański

Adres do korespondencji: Alicja Rzeska, Dział Preformulacji, Departament Badań i Rozwoju, Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A., ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański, tel. 058 563 88 26, e-mail: alicja.rzeska@polpharma.com

## Wstęp

Wprowadzenie produktu na rynek najszybciej jak jest to możliwe jest głównym wyzwaniem firm farmaceutycznych i to zarówno produkujących leki innowacyjne, jak też generyczne. Czas potrzebny na wprowadzenie produktu na rynek zawsze powinien być w równowadze z rozwojem produktu o wystarczającej, na danym etapie prac rozwojowych, jakości [1].

Stąd też pojawia się konieczność wygenerowania, w optymalnym czasie, informacji niezbędnych do podjęcia decyzji o wyborze substancji aktywnej – API i pomocniczych, jak również o rozwoju produktu odpowiedniego na poszczególnych etapach prac rozwojowych. Wszystkie pozostałe badania oraz działania ponad niezbędne minimum są stratą zasobów ludzkich i materiałowych, generującą nieuzasadnione koszty i wydłużającą czas w rozwoju produktu.

Wysoka jakość produktu farmaceutycznego nie jest celem samym w sobie. Dobra jakość produktu, potwierdzona w trakcie rozwoju jest wystarczająca dla zamierzonego celu, czyli wprowadzenia produktu na rynek. Istnieje światowy trend, aby do urzędów rejestracji dostarczać niezbędną ilość informacji o produkcie z możliwością dosyłania zmian i dodatkowych informacji, generowanych podczas prac rozwojowych. Dlatego też celem firm farmaceutycznych jest złożenie dokumentacji rejestracyjnej stosunkowo wcześniej i następnie rozwijanie produktu w taki sposób, by znaleźć się na rynku „dokładnie na czas” [1].

Biorąc pod uwagę powyższe informacje i ograniczenia czasowe, pojawiła się konieczność stworzenia

**Preformulation – contemporary trend or source of knowledge about drug substance and product** · Pharmaceutical companies main challenge is to launch the product on the market as fast as possible hence the need to generate – in reasonably short time – the necessary information allowing to make decisions about the choice of the drug substance and excipients, and about the development of the product at individual stages of development work. Detailed, early evaluation of the drug substance and excipients, dosage forms and technological possibilities is referred to as preformulation. Preformulation tests are carried out by innovation companies, which develop new active substances having the expected action and by generic companies, which introduce on the market the products containing active substances of known action and use. In both cases, the preformulation tests are conducted differently. Innovation companies spend a lot of time on tests and determining the properties of the drug substance. Generic companies focus on three areas: analysis of the reference product, confirmation and determination of physicochemical properties of the drug substance, and development of generic products.  
**Keywords:** preformulation, preformulation test, generic products, drug.

© Farm Pol, 2009, 65(12): 877-884

zespołów specjalistów zajmujących się badaniami substancji aktywnej i pomocniczych oraz próbami technologicznymi na bardzo wczesnym etapie rozwoju produktu leczniczego.

Szczegółowa i odpowiednio wczesna ocena substancji aktywnej i właściwy dobór substancji pomocniczych, postaci leku oraz możliwości technologicznych nazywana jest preformulacją. Ze względu na szeroki zakres działalności, łączącej ze sobą

Szczegółowa i odpowiednio wczesna ocena substancji aktywnej i właściwy dobór substancji pomocniczych, postaci leku oraz możliwości technologicznych nazywana jest preformulacją. Ze względu na szeroki zakres działalności, łączącej ze sobą szeroko rozumiane rozpoznanie literaturowe, badania analityczne oraz odtwarzanie warunków technologicznych w bardzo małej skali, zespół osób zajmujących się preformulacją składa się najczęściej z chemików i farmaceutów.

szeroko rozumiane rozpoznanie literaturowe, badania analityczne oraz odtwarzanie warunków technologicznych w bardzo małej skali, zespół osób zajmujących się preformulacją składa się najczęściej z chemików i farmaceutów [2].

Dziedzinę nauk farmaceutycznych, która rozwinęła się we wczesnych latach 60. ubiegłego wieku najkrócej można określić terminem preformulacja. Wiąże ona wiadomości uzyskane podczas badań nad API z rozwojem produktu i wprowadzaniem jego gotowej formy na rynek farmaceutyczny.

Badania preformulacyjne prowadzone są zarówno w firmach innowacyjnych, opracowujących nowe substancje aktywne o spodziewanym

działaniu leczniczym, jak i generycznych, wprowadzających na rynek produkty zawierające substancje aktywne o znanym już działaniu i zastosowaniu. W obu przypadkach badania preformulacyjne różnią się od siebie [3].

W przypadku firm innowacyjnych, w porównaniu do generycznych, dużo więcej czasu poświęca się na badania i charakterystykę substancji aktywnej, łącznie z badaniami farmakologicznymi, toksykologicznymi i klinicznymi [4].

Firmy generyczne, czyli takie które starają się opracować produkt równoważny pod względem farmaceutycznym, biologicznym i farmakologicznym, skupiają swoje działania w trzech obszarach, są to: analiza produktu referencyjnego, potwierdzenie i scharakteryzowanie właściwości fizykochemicznych substancji aktywnej i jej przydatności do zaplanowanej technologii otrzymywania produktu leczniczego oraz rozwój produktu odtwórczego [3].

Praca specjalistów do spraw preformulacji polega na zgromadzeniu możliwie największej ilości informacji o produkcie referencyjnym i substancji aktywnej (**rycina 1**).

Pierwszym etapem są poszukiwania literaturowe, zebranie informacji z ogólnie dostępnych publikacji naukowych, literatury fachowej (Farmakopee, PDR, Rote Liste itp.) oraz ze stron internetowych np. EMEA (ang. *European Medicine Agency* – Europejskiej Agencji Leków), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków). Szczególne miejsce w tych poszukiwaniach zajmuje również rozpoznanie patentowe.

Ilość i rodzaj informacji dostarczanych przez zespół specjalistów do spraw preformulacji zależy od rodzaju substancji aktywnej oraz produktu, nad którym pracuje firma farmaceutyczna.

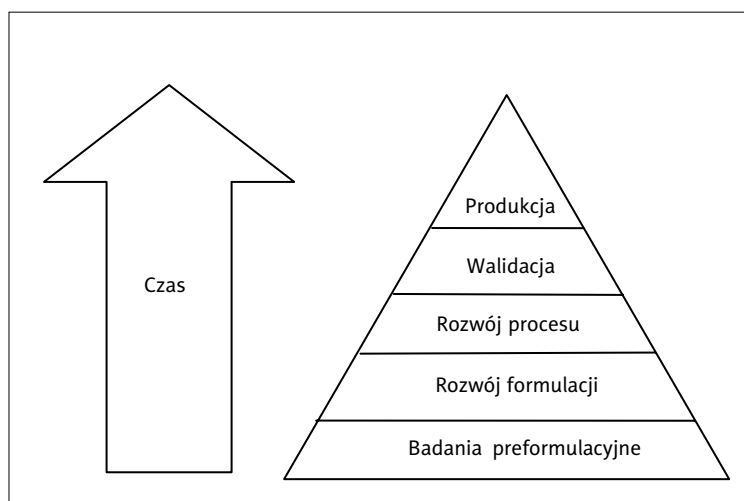
Ze względu na to, iż większość form leku dostępnych na rynku stanowią stałe doustne postaci leku (m.in. tabletki, kapsułki), w niniejszym artykule opisane zostanie preformulacyjne podejście do tych produktów.

Analizy preformulacyjne można podzielić na trzy główne grupy:

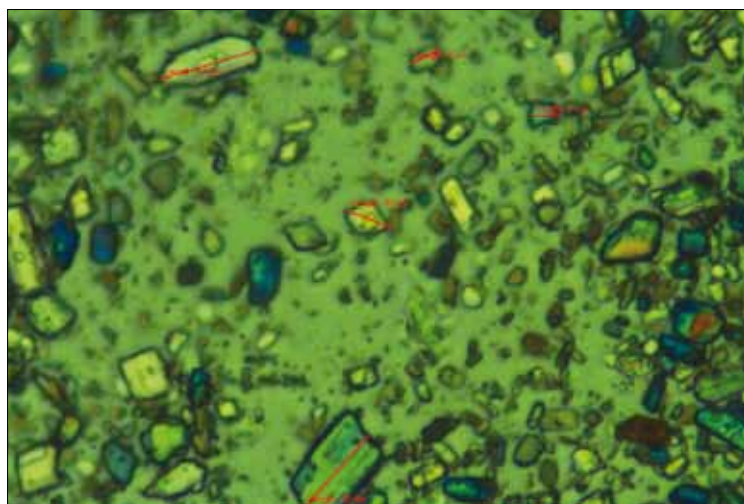
Charakterystyka właściwości fizykochemicznych produktu referencyjnego (np. forma polimorficzna API, wielkość cząstek API i ich rozmieszczenie w tabletkach, grubość otoczki tabletki, wygląd wypełnienia kapsułek, stabilność produktu, itp.);

Charakterystyka właściwości fizykochemicznych substancji aktywnej (np. forma polimorficzna i jej stabilność, wielkość i kształt cząstek, charakterystyka powierzchni kryształów, rozpuszczalność, właściwości kwasowo – zasadowe, sorpcja wody itp.);

Charakterystyka właściwości fizykochemicznych produktu generycznego.



Rycina 1. Schemat rozwoju produktu



Rycina 2. Obraz mikroskopowy wypełnienia kapsułek – dostępny na rynku lek z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych

### Charakterystyka właściwości fizykochemicznych produktu referencyjnego

Kolejnym krokiem, po poszukiwaniach literaturowych, na drodze do powstania produktu generycznego jest analiza produktu referencyjnego.

Prace preformulacyjne rozpoczynają się od bardzo prostych analiz – wyznaczenia masy tabletki, masy rdzenia oraz otoczki, a w przypadku kapsułek – masy wypełnienia kapsułki (proszku, granulatu, itp.). Uzyskane informacje są podstawą do planowania formułacji najbardziej zbliżonej do leku oryginalnego.

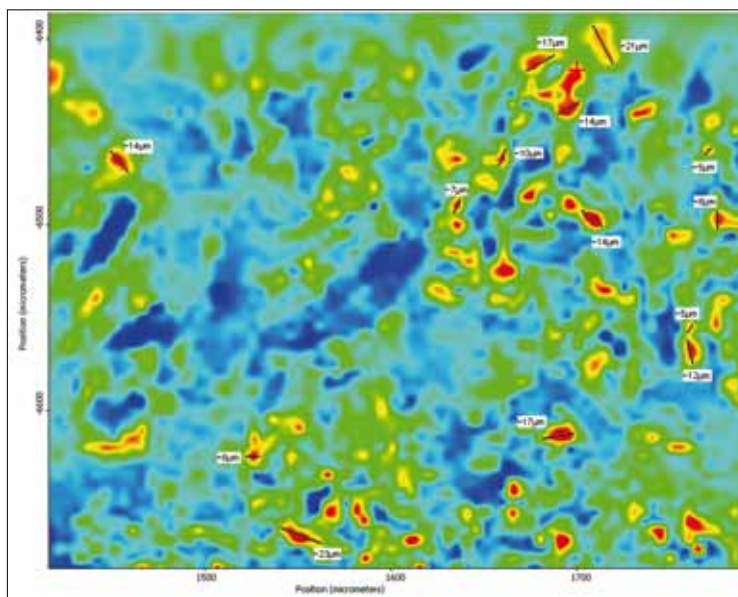
Wyznaczenie wartości pH roztworu powstałego w wyniku rozpuszczenia formy leku w wodzie, w porównaniu do pH wodnego roztworu substancji aktywnej, dostarcza lub też potwierdza informacje dotyczące składu produktu oryginalnego (np. dodatek dodecylsulfianu sodu, stosowanego w przypadku API słabo rozpuszczalnych w wodzie, znacznie podnosi wartość pH roztworu tabletki czy też kapsułki w wodzie).

Analiza mikroskopowa dostarcza informacji o rodzaju użytych substancji pomocniczych, w niektórych przypadkach rodzaju zastosowanej granulacji. Szczególnie łatwo jest ją przeprowadzić dla wypełnienia kapsułek. W dość krótkim czasie uzyskuje się informacje dotyczące wielkości cząstek wypełnienia kapsułki (czy jest ono np. zmikronizowane, czy też nie), rodzaju użytych substancji pomocniczych (np. skrobii), czy też kształtu cząstek proszku (może on świadczyć o rodzaju zastosowanej technologii, np. czy zastosowano granulację na mokro czy może kompaktorowanie) (rycyna 2).

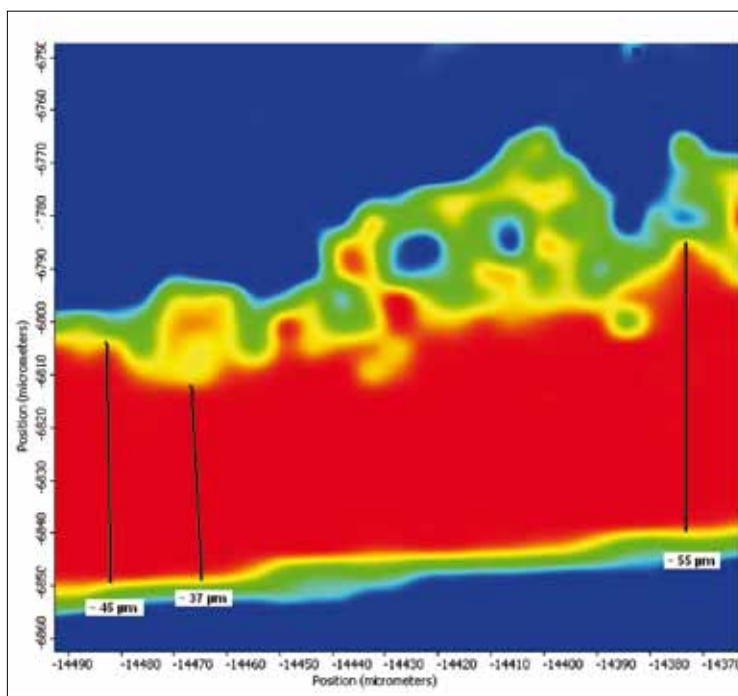
W porównaniu do analizy wypełnienia kapsułek, badanie tabletek przy zastosowaniu mikroskopii optycznej jest trudniejsze i niejednokrotnie wymaga bardziej zaawansowanych technik badawczych. Aby poznać wielkość i rozmieszczenie cząstek poszczególnych substancji (zarówno API, jak i substancji pomocniczych) w tabletkach oraz rodzaj zastosowanej technologii można np. wykonać ramanowskie mapy spektralne (rycyna 3).

Grubość i jednorodność otoczki ma niejednokrotnie ogromne znaczenie dla trwałości leku oraz jego efektywności. Grubość otoczki w różnych częściach tabletki można ocenić wykonując ramanowską mapę korelacyjną (rycyna 4) [5].

Krystaliczne substancje aktywne mogą występować w postaci różnych form polimorficznych, różniących się między sobą właściwościami fizycznymi (np. temperaturą topnienia, rozpuszczalnością), mechanicznymi (np. podatnością na kompresję) oraz chemicznymi (np. stabilnością chemiczną). Ponadto formy polimorficzne są zastrzegane w zgłoszeniach patentowych. Dlatego niezwykle istotne jest



Rycina 3. Ramanowska mapa spektralna fragmentu tabletki z zaznaczonymi czerwonym kolorem miejscami występowania substancji aktywnej [5]

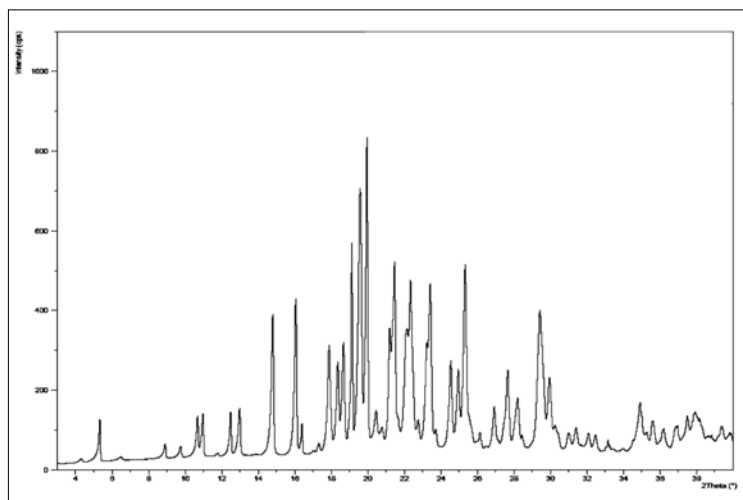


Rycina 4. Ramanowska mapa spektralna części otoczki tabletek [5]

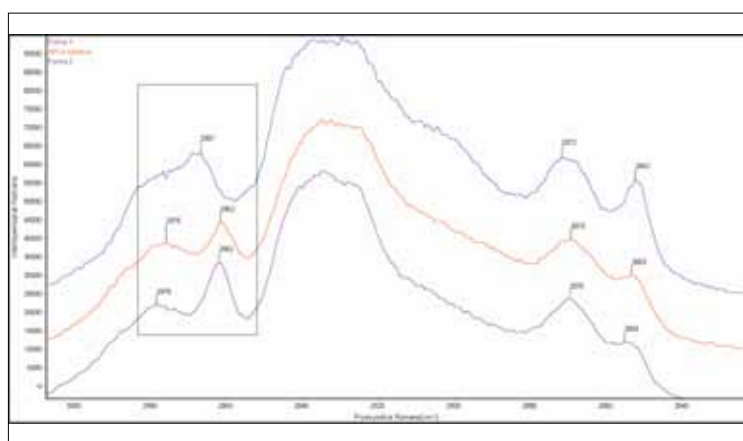
zidentyfikowanie formy polimorficznej API występującej w produkcie oryginalnym. W tym celu najczęściej wykonuje się badania produktu stosując technikę dyfrakcji promieniowania Roentgena na proszkach – XRPD (ang. *Xray Powder Diffraction*). Porównanie otrzymanego dyfraktogramu z danymi literaturowymi lub z dyfraktogramem substancji wzorcowej pozwala na zidentyfikowanie formy polimorficznej API w produkcie (rycyna 5).

Użycie jednej techniki badawczej nie jest wystarczające do określenia formy polimorficznej.





Rycina 5. Dyfraktogram proszku zawierającego niesteroidowy lek przeciwzapalny



Rycina 6. Zestawienia widm ramanowskich, dwóch form polimorficznych (Forma 1 – linia fioletowa, Forma 2 – linia niebieska) substancji stosowanej w leczeniu nadciśnienia tętniczego, z widmem substancji czynnej w tabletkach (linia czerwona) w zakresie  $2820\text{ cm}^{-1}$ – $3010\text{ cm}^{-1}$  [5]

Najczęściej do zweryfikowania wyników otrzymanych za pomocą XRPD stosuje się techniki spektroskopowe – spektroskopię w podczerwieni (IR – *Infra Red Spectroscopy*), spektroskopię ramanowską lub metody analizy termicznej (rycina 6).

Podczas badań preformulacyjnych bada się również opakowanie bezpośrednie produktu, najczęściej stosuje się spektroskopię w podczerwieni przy użyciu techniki ATR (ang. *Attenuated Total Reflection* – metoda osłabionego całkowitego odbicia). Porównanie widma ATR badanego opakowania do widma wzorca pozwala zidentyfikować rodzaj użytego materiału.

Szczelność opakowań, ich odporność na przenikanie pary wodnej, można zbadać przy użyciu techniki DVS – dynamicznej sorpcji par (ang. *Dynamic Vapor Sorption*). Wyniki uzyskane za pomocą DVS są wykorzystywane podczas wyboru opakowania bezpośredniego, szczególnie w przypadku niezbyt stabilnych produktów.

## Charakterystyka właściwości fizykochemicznych substancji leczniczej

Z punktu widzenia strategicznych interesów, firmy farmaceutyczne najczęściej bazują na kilku dostawcach substancji aktywnej. Dlatego badania fizykochemiczne API są przeprowadzane na dwóch płaszczyznach – scharakteryzowanie właściwości fizykochemicznych API oraz porównanie między sobą substancji oferowanych przez różnych dostawców i wybór tych, którzy oferują substancje najbardziej do siebie zbliżone, a jednocześnie najbardziej odpowiednie do planowanej formulacji.

Badania fizykochemiczne API można podzielić na dwie grupy:

- analiza właściwości ciała stałego,
- analiza właściwości substancji w roztworze.

Badania fizykochemiczne substancji aktywnej z reguły rozpoczynają się od potwierdzenia tożsamości substancji. Podobnie jak w przypadku oznaczania formy polimorficznej API w formie leku, tak również w przypadku potwierdzania tożsamości substancji aktywnej zazwyczaj stosuje się co najmniej dwie niezależne techniki. Technika z wyboru jest spektroskopia w podczerwieni. A do potwierdzenia tożsamości stosuje się bądź metody chemiczne – reakcje chemiczne specyficzne dla ściśle określonych ugrupowań w cząsteczce (np. oznaczanie chlorków), bądź też wykorzystuje się technikę chromatografii cieczowej – porównując czasy retencji pików substancji badanej i wzorca.

Niezwykle istotne jest również określenie struktury chemicznej i potwierdzenie czy substancja aktywna jest np. solwatem, jakim jest rodzajem soli i czy to indywidualnie jest tym, na którym nam zależy.

Nie sposób planować rozwój formy leku używając do tego celu substancji, która nie spełnia wymagań ICH (ang. *International Conference on Harmonisation* – Międzynarodowa Konferencja ds. Harmonizacji) dotyczących czystości API [6], dlatego szczególnie miejsce w badaniach preformulacyjnych odgrywa analiza czystości substancji aktywnej.

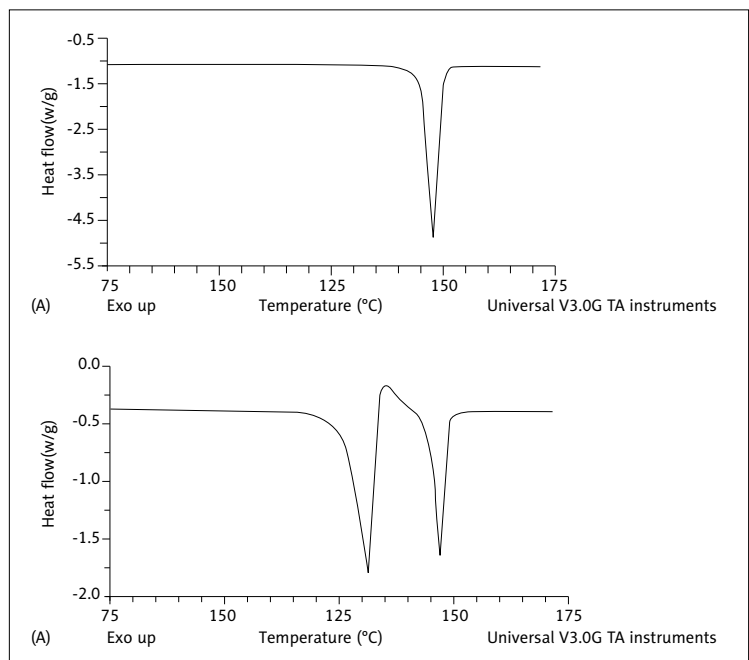
Podobnie jak w przypadku badań produktu oryginalnego, określa się formę polimorficzną API oraz odporność tej formy na symulowane warunki technologiczne, np. kompresja, wpływ wody, wpływ etanolu lub innych czynników fizykochemicznych, które mogą zostać zastosowane podczas planowanego procesu technologicznego. W przypadku substancji amorficznych należy zbadać stabilność tych substancji oraz, podobnie jak w przypadku substancji krystalicznych, odporność na technologiczne czynniki fizykochemiczne. Substancje amorficzne są z reguły mniej stabilne w porównaniu z substancjami krystalicznymi i charakteryzują się lepszą rozpuszczalnością. Transformacja formy amorficznej w krystaliczną może spowodować znaczne różnice

we właściwościach API, co może wpłynąć na zmianę parametrów fizykochemicznych formy leku (np. twardość czy czas rozpadu tabletek), a także biodostępności produktu generycznego. Technikami wykorzystywanymi najczęściej w tych badaniach są XRPD, różnicowa kalorymetria skaningowa DSC (ang. *Differential Scanning Calorimetry*) oraz analiza termogravimetryczna TGA (ang. *Thermo Gravimetric Analysis*), jak również spektroskopia IR i ramanowska. Rodzaj wykorzystywanej techniki zależy od właściwości badanej substancji i jej „wrażliwości” na zastosowaną technikę (rycina 7).

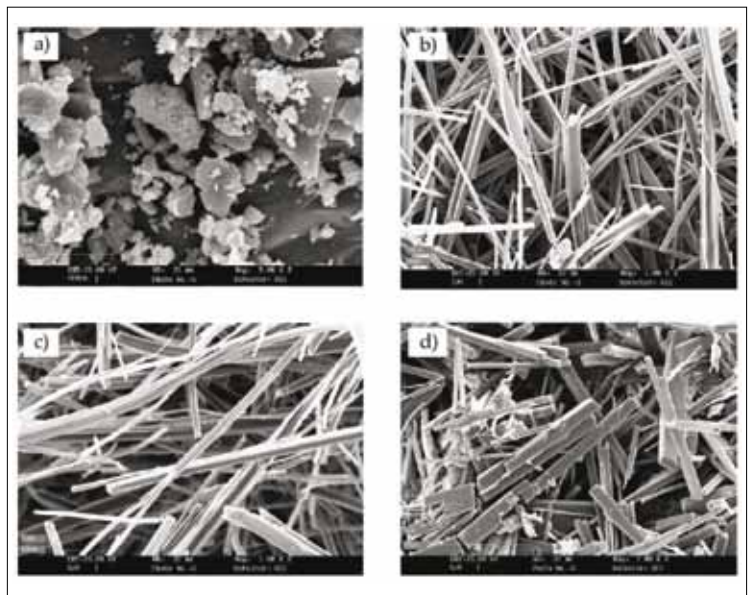
Szczególnie dużo czasu w badaniach preformulacyjnych poświęca się na charakteryzowanie substancji pod względem wielkości, kształtu i morfologii cząstek, jak również na charakterystykę ich powierzchni. Ponadto wykonuje się analizy gęstości rzeczywistej (przy użyciu piknometrów helowych), gęstości nasypowej proszków oraz gęstości po ubiciu. Informacje zdobyte podczas tych analiz są pomocne podczas wydawania opinii dotyczących wyboru API. Najkorzystniej jest wybrać co najmniej dwie takie substancje aktywne, które będą charakteryzowały się jak najmniejszymi różnicami w morfologii, wielkości i zachowaniu się cząstek. Ze względów technologicznych korzystniej jest bowiem używać substancji o zbliżonych właściwościach morfologicznych (rycina 8).

Badania preformulacyjne obejmują także charakterystykę powierzchni substancji. Jedną z częściej używanych technik jest badanie kąta zwilżania (asymetryczny kształt kropli, *wettability*). Badanie polega na wyznaczeniu kąta zwilżania, który w bezpośredni sposób, w przypadku wody lub roztworów wodnych, charakteryzuje właściwości hydrofilowe/hydrofobowe powierzchni cząstek badanych substancji. Kolejnymi technikami służącymi do scharakteryzowania powierzchni substancji są inwersyjna chromatografia gazowa (ang. *Inverse Gas Chromatography*), dynamiczna sorpcja par (ang. *Dynamic Vapour Sorption*) oraz rozpuszczalność specyficzna (ang. *Intrinsic Solubility*). Każda z tych technik pozwala na scharakteryzowanie i porównanie między sobą poszczególnych API dostarczanych przez różnych dostawców. Powyższe techniki pozwalają na analizowanie wpływu procesów technologicznych (np. mielenia), wielkości kryształów, ich morfologii, formy polimorficznej, a także wilgoci na powierzchnię substancji, jej energię powierzchniową, a co za tym idzie na zachowanie się API podczas symulowanych procesów technologicznych.

Badaniem dostarczającym informacji o zachowaniu się substancji w roztworach o fizjologicznym pH, czyli od pH około 1 do około 6,8–7,5 [9, 10], jest analiza rozpuszczalności substancji w funkcji pH, a szczególnie badanie kinetyki rozpuszczalności substancji (czyli zmiany stężenia substancji w czasie) w zakresie

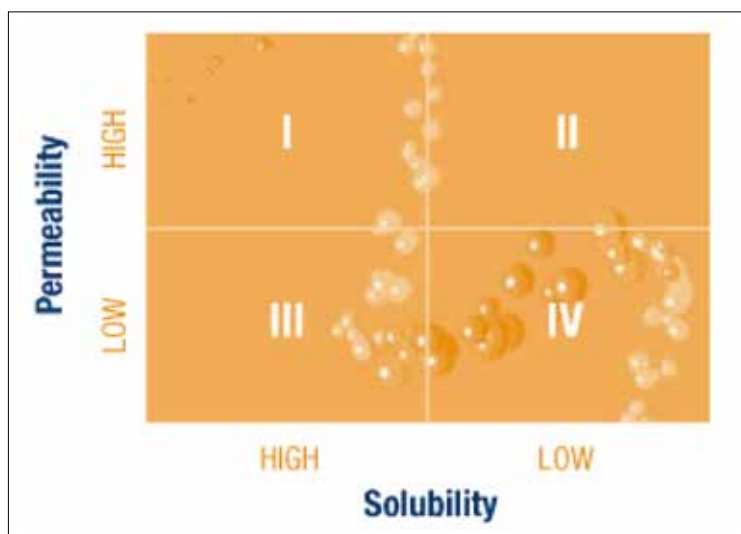


Rycina 7. Termogramy DSC dwóch form polimorficznych substancji leczniczej [7]



Rycina 8. Obraz mikroskopowy substancji karbamazepina, uzyskany za pomocą Skaningowego Mikroskopu Elektronowego; a) substancja niepoddana procesowi rekrytalizacji; b) substancja rekrytalizowana w medium o pH1; c) substancja rekrytalizowana w medium o pH7; d) substancja rekrytalizowana w medium o pH11 [8]

pH fizjologicznego. Badanie rozpuszczalności trudno rozpuszczalnych API w zakresie pH od 1 do 7,5 często uzupełniane jest analizą wpływu surfaktantów, np. SLS czy Tween 80, na kinetykę procesu rozpuszczania. Wyniki analiz wykorzystywane są w późniejszych etapach prac rozwojowych w procesie wyboru płynu akceptorowego w badaniu dostępności farmaceutycznej (pot. badaniu uwalniania substancji leczniczej z formy leku).



Rycina 9. Diagram klasyfikacji BCS [11]

Wyznaczenie wartości pH substancji w roztworze oraz jej logarytmu ze stałej dysocjacji – pKa i logarytmu ze współczynnika podziału oktanol/woda – logP dostarcza informacji o zachowaniu się substancji w organizmie. Wartości pH oraz pKa substancji determinują rozpuszczalność substancji w roztworach fizjologicznych. Im pKa analizowanej substancji leczniczej jest niższe, tym substancja łatwiej ulega procesowi rozpuszczania w roztworach o wyższym pH i odwrotnie, im pKa wyższe, tym wyższa rozpuszczalność substancji w roztworach o niższym pH. Wartość logP wskazuje natomiast na zdolność do przenikania substancji leczniczej przez błony komórkowe. Im wartości logP wyższe, tym substancja charakteryzuje się lepszą przenikalnością.

Parametry te są szczególnie istotne w przypadku substancji słabo rozpuszczalnych w wodzie, tj. z II i IV grupy BCS (ang. *Biopharmaceutics Classification System* – System Klasyfikacji Biopharmaceutycznej) (rycina 9).

Okolo 60% API będących obecnie w różnych fazach badań stanowią substancje bardzo słabo rozpuszczalne w wodzie lub praktycznie w niej nierozpuszczalne, jednocześnie tylko okolo 8% substancji będących potencjalnymi kandydatami na leki stanowią substancje z I i III grupy BCS. Przeanalizowanie rozpuszczalności i przenikalności API już we wczesnej – preformulacyjnej fazie projektu jest szczególnie istotne pod kątem planowania badania biodostępności (w przypadku produktów innowacyjnych) czy biorównoważności

– równoważności biologicznej (dla produktów generycznych) [12].

– równoważności biologicznej (dla produktów generycznych) [12].

### Charakterystyka właściwości fizykochemicznych produktu generycznego

Po przeprowadzeniu wyżej opisanych badań uzyskuje się informacje umożliwiające wybór właściwych substancji aktywnych. Kolejnym krokiem w badaniach preformulacyjnych jest zaprojektowanie wstępnej formulacji. W tym celu wykonuje się badania niezgodności w fazie farmaceutycznej (ang. *Incompatibility Tests*). Doświadczenie polega na wykonaniu mieszanin API z substancjami pomocniczymi, które będą użyte w projektowanej formulacji. Zazwyczaj wykonuje się mieszaniny w stosunku 1:1 bądź też mieszaniny, w których API z substancją pomocniczą są zmieszane w stosunku zbliżonym do składu proponowanej formulacji. Próbkę umieszcza się w warunkach stresowych (z reguły w temperaturze 50°C i w wilgotności 75% RH) i po określonym czasie (od 1 tygodnia do 4 tygodni) bada się czystość tych mieszanin za pomocą technik separacyjnych, np. wysokosprawnej chromatografii cieczowej HPLC oraz technik termicznych (np. DSC). Otrzymane wyniki pozwalają skomponować odpowiednio stabilną formulację.

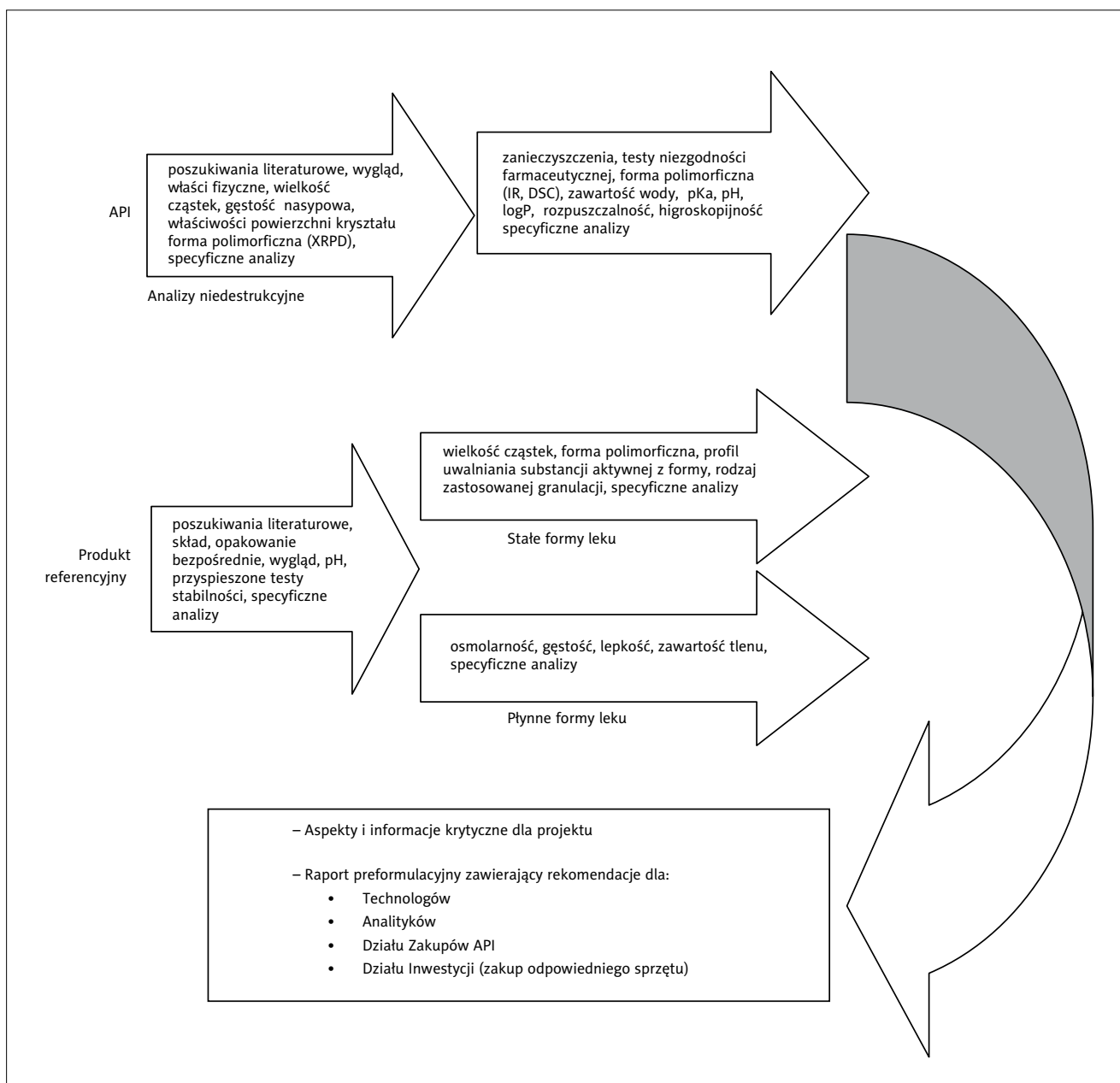
W obszarze działalności specjalistów do spraw preformulacji znajdują się również analizy mające na celu rozwój metody badania uwalniania substancji aktywnej z formy leku, a szczególnie dobór płynu akceptorowego (w tym celu wykorzystuje się m.in. wyniki badań rozpuszczalności i kinetyki rozpuszczalności). Podczas analiz stosuje się często niestandardowe podejście do metody badania uwalniania substancji aktywnej z formy leku. Pozwala ono na zaobserwowanie subtelnych różnic w parametrach postaci leku, które mogą mieć wpływ na jej dostępność biologiczną. Badania te umożliwiają również wychwycenie istotnych krytycznych zjawisk, które mogą mieć miejsce podczas procesu uwalniania substancji aktywnej z formy leku, np. czy nie następuje wytrącanie się API podczas zmiany pH płynu akceptorowego oraz czy metoda pozwala na określenie wpływu niektórych substancji pomocniczych na szybkość uwalniania API z formy leku, itp.

Oprócz badań mających na celu opracowanie wstępnej metody badania uwalniania substancji aktywnej z formy leku, w zespołach preformulacyjnych wykonuje się również przyspieszone testy stabilności proponowanych, wstępnych formulacji.

### Podsumowanie

Badania preformulacyjne przeprowadzane w niewielkiej skali (ilości substancji aktywnej rzędu miligramów–gramów) i w krótkim czasie, pozwalają na

Analizy preformulacyjne można podzielić na trzy główne grupy:  
 Charakterystyka właściwości fizykochemicznych produktu referencyjnego (np. forma polimorficzna API, wielkość cząstek API i ich rozmieszczenie w tabletkę, grubość otoczki tabletki, wygląd wypełnienia kapsułek, stabilność produktu, itp.);  
 Charakterystyka właściwości fizykochemicznych substancji aktywnej (np. forma polimorficzna i jej stabilność, wielkość i kształt cząstek, charakterystyka powierzchni kryształów, rozpuszczalność, właściwości kwasowo – zasadowe, sorpcja wody itp.);  
 Charakterystyka właściwości fizykochemicznych produktu generycznego.



Rycina 10. Schemat badań preformulacyjnych

uzyskanie niezbędnych informacji, prowadzących do zawężenia pola działania – zmniejszenia liczby wyprodukowanych serii laboratoryjnych w późniejszych pracach formułacyjnych, a co za tym idzie na oszczędności czasu, substancji aktywnej i pomocniczych (rycina 10).

Wszystkie dotychczas opisane badania fizykochemiczne produktu oryginalnego, substancji aktywnej oraz produktu generycznego mają doprowadzić do wydania przez specjalistów do spraw preformulacji wskazówek dla technologów opracowujących ostateczną formułę, prowadzących do:

- wyboru spośród dostępnych substancji aktywnych i pomocniczych, najbardziej odpowiednich do projektowanej formuły,
- wyboru optymalnego procesu technologicznego,

- wyboru optymalnego sprzętu.

Zespoły analityków natomiast uzyskują z badań preformulacyjnych dane dotyczące wstępnych metod analitycznych, które po zaadoptowaniu i rozwinięciu umożliwiają przeprowadzenie analiz ostatecznych form leku.

Raport preformulacyjny zawiera informacje pomocne podczas wyboru dostawców substancji aktywnej (*API sourcing*) i pomocniczych. Jest również źródłem informacji wykorzystywanych podczas planowania badań biorównoważności.

Wszystkim współpracownikom z Działu Preformulacji Departamentu Badań i Rozwoju Zakładów Farmaceutycznych POLPHARMA S.A. dziękuję za pomoc udzieloną podczas pracy nad powyższym artykułem.

## Piśmiennictwo

1. Gibson M.: *Pharmaceutical Preformulation and Formulation. A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form.* Taylor & Francis 2001.
2. Higgins III J. D., Rocco W. L.: *Pharma Preformulation, Today's Chemist At Work.* American Chemical Society 2003.
3. Carstensen J. T.: *Pharmaceutical Preformulation.* CRC PRESS 1998.
4. Marzec A.: *Badania dostępności i równoważności biologicznej.* OIN-PHARMA Sp.z o.o., Warszawa 2007.
5. Żakowiecki D., Cal K.: *Zastosowanie spektroskopii ramanowskiej w przemyśle farmaceutycznym.* Świat Przemysłu Farmaceutycznego 2009, 1(6): 17–22.
6. ICH Harmonized Tripartite Guideline, specifications, Test Procedures And Acceptance Criteria For New Drug Substances And New Drug Products: Chemical Substances Q6A.
7. Adeyeye M. Ch., Brittain H. G.: *Preformulation in Solid Dosage Form Development.* Informa Healthcare 2008.
8. Javadzadeh Y. et.al.: *Improvement of physicochemical properties of carbamazepine by recrystallization at different pH values*”, *Acta Pharm.* 2009, 59: 187–197.
9. *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98.*
10. *Guidance for Industry, Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on Biopharmaceutics Classification System.*
11. <http://www.tsrinc.com/services/bcs/index.htm> (stan z 25.08.2009).
12. Niazi S. K.: *Handbook of Preformulation, Chemical, Biological and Botanical Drugs.* Informa Healthcare 2007.