



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2013 00080**

(22) Data de depozit: **23/01/2013**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/01/2019** BOPI nr. 1/2019

(41) Data publicării cererii:  
**30/07/2014** BOPI nr. 7/2014

(73) Titular:  
• **UNIVERSTATEA DE MEDICINĂ ȘI  
FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU" DIN  
CLUJ-NAPOCA, STR.EMIL ISAC NR.13,  
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO**

(72) Inventatori:  
• **TOMUTA IOAN, STR. NĂSĂUD NR. 22,  
AP. 19, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;**

• **IOVANOV RAREȘ IULIU,  
STR. BANU MĂRĂCINE, BL. 10, AP. 19,  
ARAD, AR, RO;**  
• **LEUCUTA SORIN EMILIAN, STR. PUTNA  
NR. 1, BL. 11, AP. 13, CLUJ-NAPOCA, CJ,  
RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**US 2011/0260063 A1; US 5360972**

(54) **PROCEDEU DE DETERMINARE A PROPRIETĂȚILOR FIZICE  
ALE COMPRIMATELOR MEDICAMENTOASE PRIN METODE  
NIR CHEMOMETRICE**



# RO 129675 B1

1 Invenția se referă la un procedeu prin care se dezvoltă, validează și se utilizează la  
2 comprimatele obținute la o mașină de comprimat rotativă metodele spectroscopice în infraroșu  
3 apropiat și analiză multivariată, pentru determinarea proprietăților fizice (farmaceutice) ale  
4 comprimatelor (rezistență mecanică, friabilitate, timp de dezagregare), invenția putând fi aplicată  
5 la monitorizarea on-line a rezistenței mecanice, a friabilității și a timpului de dezagregare a  
6 comprimatelor preparate cu ajutorul unei mașini de comprimat rotative.

7 Comprimatele sunt preparate farmaceutice solide care conțin doze unitare din una sau  
8 mai multe substanțe active. Se obțin prin comprimarea unui volum constant de substanțe active,  
9 asociate sau nu cu substanțe auxiliare. Comprimatele se prepară, în general, prin comprimarea  
10 unui volum constant de particule sau de agregate obținute prin granulare. Masa de  
11 pulberi/granulat care trebuie compactată trebuie să aibă capacitatea de coeziune sub influența  
12 unei forțe mecanice aplicată pentru o foarte scurtă perioadă de timp. Materialul trebuie să aibă  
13 capacitatea de a-și micșora volumul sub acțiunea presiunii, proprietate numită compresibilitate,  
14 și să formeze prin acțiunea mecanică exercitată asupra sa un compact cu o anumită rezistență  
15 mecanică, proprietate numită compactibilitate. Aceste proprietăți sunt esențiale pentru o masă  
16 de pulbere sau granule supuse comprimării în vederea preparării cu succes a comprimatelor.  
17 Comprimarea este un fenomen fizic prin care se reduce volumul unui amestec de particule  
18 într-un compact coerent, de formă bine determinată. În practică este important nu numai ca  
19 materialul să-și reducă volumul în comprimare, ci să producă un compact cu rezistență  
20 mecanică satisfăcătoare [1].

21 La prepararea comprimatelor se iau măsuri adecvate pentru obținerea unui produs cu  
22 următoarele proprietăți fizice: rezistență mecanică ce este corespunzătoare, și friabilitate  
23 redusă, pentru a evita zdrobirea, ruperea, pierderea din masă a comprimatelor în timpul  
24 manipulării sau pe parcursul etapelor de producție ulterioare. Evaluarea rezistenței mecanice  
25 se face prin metode farmacotehnice conform monografiei din Ph. Eur. 2.9.8, *Resistance to*  
26 *crushing of tablets* [2]. Metoda poate fi integrată on-line pe o mașină de comprimat, dar durata  
27 unei analize este de câteva minute, și presupune distrugerea comprimatului. Evaluarea  
28 friabilității se face conform metodei farmacotehnice din Ph. Eur. 2.9.7, *Friability of uncoated*  
29 *tablets* [3]. Metoda durează aproximativ 10 min și nu poate fi integrată on-line pe o mașină de  
30 comprimat. În același timp, comprimatele trebuie să cedeze integral substanța medica-  
31 mentoasă, conform cineticii dorite, la locul de absorbție din organism, în vederea asigurării  
32 efectului farmacologic. Cedarea substanței medicamentoase din produsul medicamentos  
33 implică dezagregarea formei farmaceutice și dizolvarea substanței medicamentoase. Pentru  
34 asigurarea cedării integrale a substanței medicamentoase din comprimat, trebuie avut în vedere  
35 că eliberarea particulelor pentru dizolvare se face prin dezagregarea comprimatului și a  
36 granulelor constituente. Determinarea dezagregării se face conform metodei din Ph. Eur. 7, din  
37 cadrul monografiei 2.9.1, *Disintegration of tablets and capsules* [4]. Metoda se bazează pe  
38 determinarea, în condiții bine definite, a timpului în care comprimatele sunt dezagregate în  
39 pulberile din care au fost preparate. Metoda nu poate fi aplicată on-line, durează minimum  
40 15 min și presupune distrugerea comprimatului.

41 La ora actuală spectroscopia în infraroșu apropiat (în limba engleză "Near  
42 Infra-Red"=NIR), în combinație cu chemometria/analiza multivariată, este considerată o tehnică  
43 rapidă, nedistructivă, care permite analize multicomponent din diferite matrice. Benzile din  
44 infraroșul apropiat sunt mult mai slabe decât cele din infraroșul mijlociu, din acest motiv și  
45 capacitatea de absorbție molară este scăzută în această regiune, dar radiația penetrează câțiva  
46 milimetri în materiale, inclusiv în solide (comprimate) [5, 6], ceea ce reprezintă un mare avantaj.  
47 În plus, multe materiale, precum sticla, sunt relativ transparente în această regiune, ca urmare,  
spectroscopia în infraroșu apropiat permite realizarea de măsurători *in situ*, lucru care nu este

valabil în cazul procedurilor de eșantionare și testare standard [7]. Spectrele în infraroșu 1  
apropiat oferă informații de natură fizică și chimică atât calitative, cât și cantitative. Totuși, 3  
acestea sunt generale și neselective în comparație cu alte metode spectrale (precum spectrele 3  
în infraroșu și Raman). În timp ce spectrele în infraroșu mijlociu și în special benzile de 5  
absorbție pot fi direct interpretate datorită specificației chimice a picului, spectrele în infraroșu 5  
apropiat sunt dificil de interpretat. Spectrele în infraroșu apropiat sunt dominate de rezonanțe 7  
armonice și combinații ale modurilor fundamentale de vibrație C-H, N-H, O-H și S-H, au un 7  
conținut informațional bogat, și pot fi interpretate adecvat numai utilizând algoritmi 9  
chemometrici. Din cauza factorilor complecși, chimici și fizici, care afectează spectrele în 9  
infraroșu apropiat ale materialelor farmaceutice, analiza datelor în infraroșu apropiat are 11  
caracter multidisciplinar, și utilizează aspecte de chimie, fizică, procesarea digitală a semnalului 11  
și statistică. Interpretarea lor se poate face cu ușurință numai cu ajutorul chemometriei/analizei 13  
multivariate [5, 7, 8, 9]. Chemometria este o disciplină care utilizează metode matematice și 13  
statistice pentru selecția procedurii experimentale optime, și pentru prelucrarea datelor obținute. 15  
Chemometria este definită de Societatea Internațională de Chemometrie ca "știința de a face 15  
legătura între măsurătorile efectuate pe un sistem sau proces chimic și starea sistemului prin 17  
aplicarea metodelor matematice sau statistice de analiză și interpretare a datelor" [10]. 17  
Chemometria este un domeniu științific nou, și foarte mult din dezvoltarea actuală a acesteia 19  
poate fi atribuită dezvoltării algoritmilor pentru analiza datelor și calibrarea în infraroșu apropiat. 19  
Scopul analizei datelor este să se găsească și să interpreteze niște modele observate în datele 21  
spectrale, sau să dezvolte un model de calibrare predictivă. Toate instrumentele chemometrice 21  
se bazează pe concepte statistice și matematice de corelare și convoluție, iar un 23  
chemometrician caută să găsească o interpretare chimică dar fizică validă pentru relațiile găsite. 23  
Cu alte cuvinte, chemometria este "arta de a extrage informații relevante din datele furnizate 25  
de experimente", și această artă depinde de utilizarea diferitelor tipuri de modele matematice, 25  
iar statistica, analiza numerică și matematica aplicată fac posibilă "structurarea problemei de 27  
natură chimică sau fizică într-o formă ce poate fi transpusă într-o relație matematică" [11]. Drept 27  
urmare, în cadrul spectroscopiei în infraroșu apropiat, în cel mai abstract sens, chemometria 29  
este folosită la izolarea optimă a semnalelor relevante de zgomotul de fond, iar rolul 29  
cercetătorului este să extragă informația și cunoașterea din aceste semnale [12]. Creșterea 31  
capacității de extragere cu cât mai mare acuratețe a informațiilor de interes de zgomotul de fond 31  
a fost și este o preocupare constantă a cercetătorilor, deoarece acest lucru duce la 33  
îmbunătățirea estimării proprietăților de interes [12, 13, 14, 15], inclusiv a proprietăților fizice sau 33  
chimice ale materialelor [16].

Spectroscopia în infraroșu apropiat permite măsurători rapide, directe și fără prelucrare 35  
prealabilă a probelor, generând spectre complexe ce trebuie decodate cu ajutorul modelelor 37  
chemometrice. Aceste modele sunt dezvoltate printr-un set de calibrare format din probe 37  
reprezentative, care, la rândul lor, sunt caracterizate prin metode analitice de referință 39  
(standard). Combinând spectrele în infraroșu apropiat cu analiza chemometrică, spectroscopia 39  
în infraroșu apropiat furnizează, în timp real, informații chimice și fizice privind procesele de 41  
producție a medicamentelor, a operațiilor de omogenizare [17, 18], granulare [19, 20, 21], 41  
comprimare [22, 23, 24], și poate fi folosită ca metodă de monitorizare a procesului de 43  
producție. Metodele de analiză în infraroșu apropiat sunt în general preferate datorită rapidității, 43  
a costului scăzut și a caracteristicilor sale non-distructive față de proba analizată, dar utilizarea 45  
lor în practică este încă limitată deoarece implică un proces laborios de dezvoltare și validare, 45  
și o metodologie specifică de calibrare și validare (bazată pe analiză multivariată și 47  
chemometrie), metodologie în curs de dezvoltare și perfecționare. 47

# RO 129675 B1

1 Validarea unui proces/procedeu/metodă de analiză este un program documentat științific  
ce conferă un înalt grad de siguranță că un anumit proces/procedeu/metodă de analiză va  
3 conduce în mod constant la rezultatele așteptate. Validarea unei metode analitice reprezintă  
o metodologie de verificare, confirmare sau acreditare a validității științifice a unei metode de  
5 analiză. În ceea ce privește validarea metodelor de analiză pentru determinarea caracteristicilor  
chimice ale produselor medicamentoase, la ora actuală există ghiduri ale autorităților de  
7 reglementare în domeniul medicamentului (de exemplu, în limba engleză EMA - European  
Medicine Agency, ANMDM - Agenția Națională a Medicamentelor și Dispozitivelor Medicale),  
9 în care sunt prevăzuți parametrii care trebuie validați și o descriere generală a metodologiei.  
Diferiți cercetători au dezvoltat și detaliat metodologii de validare a metodelor de analiză, dar  
11 numai pentru parametrii chimici ai produselor medicamentoase, ca, de exemplu: identificarea  
substanței medicamentoase, identificarea excipienților, dozarea conținutului de substanță  
13 medicamentoasă, uniformitatea conținutului medicamentos/doză unitară, impurități înrudite  
chimic [25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32].

15 În ceea ce privește validarea metodelor pentru determinarea parametrilor fizici, la ora  
actuală nu există o metodologie, deoarece nu s-a pus încă problema validării metodelor de  
17 analiză pentru determinarea parametrilor fizici.

Realizarea de metode bazate pe spectroscopia în infraroșu apropiat pentru  
19 caracterizarea directă a solidelor (pulberi, granule, comprimate) este de mare interes pentru  
industria farmaceutică, drept urmare un număr foarte mare de studii au fost realizate și publicate  
21 sau patentate în ultimii ani [7, 8, 9, 33]. De exemplu, Huck et al. au patentat un procedeu pentru  
caracterizarea proprietăților fizico-chimice ale solidului, luând exemplul amoxicilinei trihidrat, dar  
23 procedeu în ceea ce privește proprietățile chimice ale solidului se referă la compoziția în  
principii active și, eventual, unul sau mai mulți excipienți, iar în ceea ce privește proprietățile  
25 fizice, se referă la mărimea, suprafața sau porozitatea particulelor [33]. Nu au fost dezvoltate  
procedee pentru determinarea unor proprietăți fizice ale comprimatelor care să le caracterizeze  
27 din punct de vedere al îndeplinirii unor caracteristici farmaceutice, proprietăți care sunt denumite  
de Farmacopeea Europeană drept proprietăți farmaceutice.

29 Problema tehnică pe care o rezolvă această invenție este determinarea și monitorizarea  
continuă on-line a trei proprietăți fizice ale comprimatelor: rezistență mecanică, friabilitate, timp  
31 de dezagregare, în timpul procesului de producție.

Procedeu de determinare a proprietăților fizice ale comprimatelor medicamentoase  
33 (rezistență mecanică, friabilitate și timp de dezagregare), conform invenției, se face din spectrul  
în infraroșu apropiat al comprimatelor, și cuprinde următoarele etape:

35 - dezvoltarea metodei care constă în realizarea unui model chemometric de calibrare  
din analiza multivariată a spectrelor în infraroșu apropiat, înregistrate pe comprimatele din probe  
37 de calibrare, preparate în condiții bine definite, conform unui plan experimental, și a  
caracteristicilor fizice ale comprimatelor din probele de calibrare;

39 - validarea metodei pentru parametrii liniaritate, domeniul de liniaritate, exactitate,  
precizie și acuratețe, în care are loc

41 - integrarea etapelor de mai sus pe o mașină de comprimat rotativă, pentru  
monitorizarea on-line a proprietăților fizice ale comprimatelor, rezistență mecanică, friabilitate,  
43 timp de dezagregare.

Dezvoltarea metodei se face pe probe de calibrare preparate conform unui plan  
45 experimental cu o variabilă și 5...9 niveluri, această variabilă fiind forța de comprimare, iar  
nivelurile de variație sunt diferite valori ale forței de comprimare în intervalul 5...50 kN, forțe la  
47 care se prepară comprimatele probelor de calibrare, dezvoltarea metodei finalizându-se prin  
realizarea unui model de calibrare multivariată, capabil să cuantifice corelații între proprietățile

# RO 129675 B1

fizice ale comprimatelor din probele de calibrare și spectrele în infraroșu apropiat ale comprimatelor din probele de calibrare. Dezvoltarea modelului de calibrare multivariată se realizează folosind metoda „suma celor mai mici pătrate parțiale”.

Validarea metodei se face pe probe de validare preparate conform unui plan experimental cu o variabilă și trei niveluri, variabila fiind forța de comprimare, iar nivelurile sunt diferite valori ale forței de comprimare în intervalul 5...50 kN, corespunzătoare la  $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ - $\frac{3}{4}$  din valorile scării de niveluri folosite la calibrare.

De asemenea, validarea metodei se realizează prin compararea valorilor obținute folosind metodele în infraroșu apropiat chemometrice cu cele obținute folosind metodologia din Farmacopeea Europeană, prin calcularea următorilor parametri statistici de validare: liniaritate, domeniul de liniaritate, exactitate, precizie și acuratețe.

Invenția se caracterizează prin aceea că procedeul permite dezvoltarea și validarea metodelor în infraroșu apropiat chemometrice, pentru determinarea parametrilor fizici ai comprimatelor (rezistență mecanică, friabilitate, timp de dezagregare), și cunoașterea modului în care se face integrarea metodelor în infraroșu apropiat chemometrice pe comprimatele obținute la o mașină de comprimat rotativă, în vederea monitorizării acestor parametri on-line, în timpul procesului de comprimare.

Spre deosebire de alte procedee, invenția se deosebește prin faptul că nu se referă la determinarea de caracteristici chimice ale comprimatelor (compoziția în principii active), ci la determinarea unor caracteristici fizice ale comprimatelor de interes tehnologic (rezistență mecanică, friabilitate, timp de dezagregare) pe care Farmacopeea Europeană le numește proprietăți farmaceutice [2, 3, 4, 33]. În plus, invenția are în vedere utilizarea unei metodologii specifice pentru validarea capacității de predicție pentru parametri liniaritate, domeniul de liniaritate, exactitate, precizie și acuratețe, astfel încât procedeul să fie acceptat de industria farmaceutică, precum și integrarea determinărilor pe o mașină de comprimat rotativă, în vederea monitorizării on-line a caracteristicilor determinate.

În continuare este prezentat un exemplu de realizare a invenției în legătură cu fig. 1...5, care reprezintă:

- fig. 1, schemă privind etapele dezvoltării și validării metodelor de analiză în infraroșu apropiat chemometrice, pentru determinarea proprietăților fizice ale comprimatelor;

- fig. 2, diagramă integrare metodă pe mașina de comprimat, pentru monitorizarea procesului comprimare;

- fig. 3, reprezentarea grafică a RMSECV în funcție de numărul de factori (componente principale);

- fig. 4, profilul de liniaritate și profilul de acuratețe obținute la metoda în infraroșu apropiat chemometrică, de determinare a rezistenței mecanice a comprimatelor;

- fig. 5, profilul de liniaritate și profilul de acuratețe obținute la metoda în infraroșu apropiat chemometrică, de determinare a timpului de dezagregare a comprimatelor, care susțin schematic, alături de tabelele conținute în descrierea ce urmează, modul în care invenția poate fi aplicată pe comprimate experimentale cu Vitamina C cu în conținut de 180 mg vitamina C/comprimat. Metoda poate fi aplicată pe orice tip de comprimat.

Aplicarea soluției tehnice a invenției presupune implementarea practică a procedeeului care are loc în 3 etape, după cum urmează:

I. dezvoltarea metodei are loc conform schemei din fig. 1 și procedurii prezentate în continuare:

1. prepararea probelor de calibrare se realizează conform unui plan experimental cu 1 variabilă și 5...9 niveluri. Variabila este forța de comprimare folosită la prepararea comprimatelor. Pentru realizarea probelor de calibrare, comprimatele vor fi preparate la 5...9

# RO 129675 B1

1 forțe de comprimare diferite, cu valori cuprinse în intervalul 5...50 kN, corespunzătoare celor  
5...9 niveluri stabilite anterior. Probele de calibrare pot cuprinde între 2 și 5 replicări ale planului  
3 experimental;

2. analiza probelor de calibrare. Înregistrarea spectrelor în infraroșu apropiat în  
5 domeniul 12000...4000cm<sup>-1</sup> a probelor de calibrare, urmată de determinarea proprietăților fizice  
ale comprimatelor (rezistență mecanică, friabilitate, timp de dezagregare/cedare *in vitro*).  
7 Spectrele în infraroșu apropiat pot fi înregistrate atât în modul transmisie, cât și în modul  
reflexie. Din fiecare probă de calibrare se înregistrează spectrul în infraroșu apropiat a 5...50  
9 comprimate;

3. dezvoltarea și selectarea modelului chemometric de calibrare multivariată,  
11 utilizând metoda suma celor mai mici pătrate parțiale, sau altă metodă chemometrică de  
calibrare multivariată. Pentru dezvoltarea și selectarea modelului de calibrare multivariată se  
13 folosesc soft-uri specifice. Dezvoltarea modelului de calibrare multivariată se face utilizând  
spectre în infraroșu apropiat ne-procesate sau pre-procesate utilizând diferite metode  
15 matematice [de exemplu, prima derivată, a doua derivată, variația standard normală (limba  
engleză - "standard normal variate"), eliminarea constantă a diferențelor (limba engleză -  
17 "constant offset elimination"=COE), corecția multiplicativă a împrăstierii (limba engleză -  
"multiplicative scatter correction"), substracția deplasării față de linia bază (limba engleză -  
19 "straight line subtraction"=SLS), normalizare vectorială (limba engleză - "vector normalization"),  
normalizare minimă-maximă (limba engleză - "min-max normalization")] și una sau mai multe  
21 regiuni spectrale. Selectarea modelului de calibrare pentru fiecare parametru fizic se face  
utilizând drept criteriu modelul cu cel mai mic număr de factori la care valoarea erorii standard  
23 a predicției (RMSECV) modelului selectat nu este semnificativ mai mare decât a modelului cu  
un factor în plus. Eroarea standard a predicției se calculează folosind următoarea formulă:

$$25 \quad RMSECV = \sqrt{\frac{PRESS}{n}}$$
$$27 \quad PRESS = \sum (Y_{pred} - Y_{true})^2$$

29

unde  $Y_{true}$  = valoarea adevărată (determinată cu metodele clasice);

31  $Y_{pred}$  = valoarea estimată;

$n$  = numărul de probe analizate.

33 Pentru selecție se iau în considerare numai modelele care au o valoare a coeficientului  
de corelație (R) mai mare de 0,9 și o pantă apropiată de 1;

35 4. pentru fiecare proprietate fizică se dezvoltă și se selectează câte un model de  
calibrare multivariată specific. Acest model va fi folosit în continuare la validarea metodei,  
37 conform etapelor prezentate în continuare.

II. validarea metodei are loc conform schemei din fig. 1 și procedurii următoare:

39 1. prepararea probelor de validare se realizează conform unui plan experimental  
cu 1 variabilă și 3 niveluri. Variabila este forța de comprimare folosită la prepararea  
41 comprimatelor. Pentru realizarea probelor de validare, comprimatele vor fi preparate la 3 forțe  
de comprimare diferite, cu valori cuprinse în intervalul 5...50 kN, corespunzătoare la  $\frac{1}{4}$  -  $\frac{1}{2}$  -  $\frac{3}{4}$   
43 din valorile scării de niveluri folosite la calibrare. La fiecare valoare a forței de comprimare  
probele de validare vor cuprinde între 5 și 6 replici. De asemenea, probele de calibrare trebuie  
45 să cuprindă minimum 3 replici ale planului experimental de validare. Numărul minim al probelor  
de validare este de 3x4x3=36;

# RO 129675 B1

2. înregistrarea spectrelor în infraroșu apropiat în domeniul  $12000...4000\text{ cm}^{-1}$  a probelor de validare, urmată de determinarea proprietăților fizice a comprimatelor (rezistență mecanică, friabilitate, timp de dezagregare/cedare *in vitro*) folosind metodele clasice oficinale în Farmacopeea Europeană. Spectrele în infraroșu apropiat se înregistrează folosind aceiași parametri ca la analiza probelor de calibrare. Din fiecare probă de validare se înregistrează spectrul în infraroșu apropiat a 5...50 comprimate;

3. determinarea proprietăților fizice ale comprimatelor analizate în cadrul probelor de validare folosind modelul chemometric de calibrare multivariată dezvoltat anterior;

4. compararea valorilor proprietăților fizice ale comprimatelor determinate din spectrul în infraroșu apropiat, folosind metodele în infraroșu apropiat chemometrice, cu cele obținute utilizând metodologia din Farmacopeea Europeană, și calcularea parametrilor statistici de validare. Pentru validarea metodei vor fi determinați următorii parametri: liniaritate, domeniul de liniaritate, exactitate, precizie și acuratețe;

III. integrarea metodei pe comprimatele obținute la o mașină de comprimat rotativă, pentru monitorizarea on-line a proprietăților fizice ale comprimatelor. Integrarea se face conform diagramei prezentate în fig. 2 și descrierii prezentate în continuare. Elementele caracteristice ale integrării pe o mașină de comprimate rotativă sunt:

1. mașina de comprimat - este echipată, la nivelul camei de ajustare a forțelor de precomprimare și comprimare, cu senzori pentru înregistrarea acestor forțe. Pozițiile camelor (respectiv, ale forțele de pre-precomprimare și comprimare exercitate) sunt determinate de unitatea centrală de comandă și control, și transmise camelor prin intermediul reguletoarelor. Cama de evacuare a comprimatelor are trei poziții: comprimate bune, comprimate necorespunzătoare (rebuturi) și prelevare probe. Poziția acestei came este stabilită de unitatea centrală de comandă și control în funcție de datele primite de la analizatorul de greutate și de la unitatea de analiză a datelor spectrale. Prin intermediul camei de evacuare, probele sunt prelevate automat, și transmise spectrometrului în infraroșu apropiat, după ce în prealabil li s-a determinat greutatea;

2. spectrometrul în infraroșu apropiat face înregistrarea spectrelor în infraroșu apropiat a comprimatelor în transmise sau reflexie în funcție de cum a fost dezvoltată și validată metoda în prealabil. Prelevarea comprimatelor, cântărirea și fixarea lor în suportul de analiză probe solide a spectrofotometrului se face automat, la comanda transmisă de unitatea centrală de comandă și control;

3. unitatea de comandă spectrometru, stocare și analiză date spectrale înregistrează și stochează spectrul în infraroșu apropiat al fiecărui comprimat și, ulterior, transmite spectrul în format digital la softul de analiză multivariată a datelor spectrale. Acest soft, folosind modelele de analiză multivariată ale metodelor dezvoltate și validate anterior, calculează pentru fiecare comprimat următorii parametri fizici: rezistență mecanică, friabilitate, timp de dezagregare. Valorile acestor parametri sunt transmise unității centrale de comandă și control a calculatorului de proces;

4. calculator de proces - este format dintr-o unitate centrală de comandă și control, trei reguletoare pentru forța de comprimare, forță de precomprimare, umplere matrită și un analizator de greutate. Unitatea centrală de comandă și control analizează datele primite privind masa, rezistența mecanică, friabilitatea, dezagregarea comprimatelor și, în funcție de masa medie setată, rezistența mecanică medie setată, variații individuale admise față de masa medie/rezistența mecanică, valoarea maximă admisă pentru friabilitate/timp de dezagregare, comandă prin intermediul reguletoarelor poziția camelor de pre-comprimare/comprimare, respectiv, valoarea forței de pre-comprimare/comprimare. Tot în funcție de aceste valori,

# RO 129675 B1

1 unitatea centrală de comandă și control comandă poziția camei pentru evacuarea comprimatului, la comprimate bune/comprimate necorespunzătoare (rebuturi). În funcție de datele de  
3 la analizatorul de greutate și regulatorul de umplere, unitatea centrală de comandă și control stabilește poziția poansonului inferior când acesta se află deasupra camei de umplere a matriței  
5 [34].

Invenția prezintă două elemente de noutate:

7 - modul în care se face validarea unei metode de analiză în infraroșu apropiat chemometrice, pentru determinarea parametrilor fizici ai comprimatelor, folosind o metodologie  
9 acceptată de autorități (EMA, ANMDM), dar pentru determinarea parametrilor chimici ai comprimatelor (dozare substanță medicamentoasă/impurități înrudite chimic, determinare  
11 conținut medicamentos/ doză unitară). Până la ora actuală au fost publicate mai multe studii prin care se arată că metodele în infraroșu apropiat chemometrice pot fi folosite la determinarea  
13 parametrilor chimici și fizici ai comprimatelor [24, 35, 36, 37, 38], și studii privind validarea metodelor în infraroșu apropiat chemometrice, pentru determinarea proprietăților chimice ale  
15 comprimatelor [27, 28], dar a nu fost publicat niciun studiu privind modul în care poate fi validată o metodă în infraroșu apropiat chemometrică, pentru determinarea parametrilor fizici ai  
17 comprimatelor, și ce parametri se validează. Faptul că metodologia de validare prezentată în cadrul aceste aplicații pentru brevet reprezintă o metodologie adaptată după o metodologie deja  
19 acceptată de autorități, dar pentru alt tip de parametri (parametri chimici), face ca aceasta să fie mai ușor acceptată de autorități pentru determinarea parametrilor fizici ai comprimatelor;

21 - integrarea metodelor în infraroșu apropiat chemometrice, pentru determinarea parametrilor fizici la comprimatele obținute la o mașină de comprimat rotativă, în vederea  
23 monitorizării on-line a rezistenței mecanice, friabilității și dezagregării comprimatelor. Până la ora actuală, pe mașinile de comprimat se monitorizează on-line numai masa și rezistența  
25 mecanică a comprimatelor, deoarece numai acești parametri pot fi determinați prin metode fizice/mecanice, într-un interval de timp rezonabil pentru a putea fi integrați pentru monitorizare  
27 on-line. Având în vedere că metodele în infraroșu apropiat chemometrice, după dezvoltare și validare, sunt foarte rapide, timpul de analiză fiind de aproximativ 20...30 s, acestea pot fi  
29 integrate pentru monitorizarea parametrilor fizici ai comprimatelor. Avantajul metodelor în infraroșu apropiat chemometrice este că pot fi monitorizați parametrii care la ora actuală nu sunt  
31 monitorizați on-line (friabilitate, timp de dezagregare).

## 1. Dezvoltarea metodei

33 Pentru dezvoltarea modelelor în infraroșu apropiat chemometrice se prepară comprimate cu Vitamina C de 600 mg, și cu un conținut de 180 mg vitamina C/comprimat,  
35 formată din 50% acid ascorbic și 50% ascorbat de sodiu. Pentru calibrare se folosește un plan experimental cu 1 variabilă și 7 niveluri, corespunzătoare la 7 forțe de comprimare diferite, în  
37 intervalul 5...50 kN (de exemplu, 6-14-21-28-35-42-49 kN). Conform acestui plan se prepară 7 loturi diferite la cele 7 forțe de comprimare diferite. La fiecare lot se determină proprietăți fizice  
39 ale comprimatelor (rezistență mecanică, friabilitate, timp de dezagregare) folosind metodele oficinale din Farmacopeea Europeană, și se înregistrează spectrul în infraroșu apropiat la  
41 15 comprimate. Planul experimental se repetă de trei ori în zile diferite, preparându-se în total 21 de loturi de validare. Spectrul în infraroșu apropiat al comprimatelor se înregistrează în  
43 transmisie sau reflexie folosind un spectrometru echipat cu modul de analiză a comprimatelor în intervalul 12500...4000  $\text{cm}^{-1}$ , la o rezoluție de 16  $\text{cm}^{-1}$ . Fiecare comprimat se analizează în  
45 duplicat, rezultând un total de 630 de spectre pentru calibrare. Dezvoltarea și selectarea modelelor în infraroșu apropiat chemometrice, pentru determinarea proprietăților fizice ale



## RO 129675 B1

comprimatelor, se poate face folosind un soft de analiză multivariată, și metoda suma celor mai mici pătrate parțiale, ca metodă de regresie pentru calibrarea multivariată. În vederea alegerii celui mai bun model pentru predicția fiecărei proprietăți fizice se vor testa mai multe metode de pretratament al datelor spectrale, și mai multe regiuni spectrale.

În tabelul 1 sunt prezentate exemple de valori ale parametrilor statistici care pot fi obținuți în cazul aplicării mai multor metode de pretratament al datelor spectrale, în vederea dezvoltării și selectării celor mai adecvate modele de calibrare multivariată pentru determinarea proprietăților fizice ale comprimatelor. În fig. 3 este reprezentat grafic modul în care pot scădea valorile RMSECV în funcție de numărul de factori la modelele de calibrare, după aplicarea diferitelor metode de pretratament al datelor spectrale. În urma analizei datelor obținute, modelul (c) care folosește ca metodă de pretratament eliminarea constantă a diferențelor (COE) poate fi selectat pentru a valida metoda pentru determinarea rezistenței mecanice a comprimatelor, și modelul (f) FS+SLS care folosește ca metodă de pretratament prima derivată, urmată de substrația deplasării față de linie bază (SLS), pentru determinarea timpului de dezagregare a comprimatelor.

*Parametri statistici obținuți în cazul evaluării mai multor modele  
pentru determinarea proprietăților fizice ale comprimatelor*

<b>Rezistența mecanică</b>						
Model	a	b	C	d	e	F
Pretratament	none	<b>COE</b>	SLS	SNV	mMN	MSC
Domeniul spectral selectat (cm <sup>-1</sup> )	<b>1100 - 6400</b>					
Numărul de factori	4	<b>4</b>	3	4	5	4
R <sup>2</sup>	0.961	<b>0.985</b>	0.975	0.924	0.953	0.973
RMSECV (%)	8.03	<b>7.8</b>	9.2	10.9	10.2	9.27
Model	g	h	I	j	k	
Pretratament	FD	DS	FD+SLS	FD+SNV	FD+MSC	
Domeniu spectral selectat (cm <sup>-1</sup> )	<b>1100 - 6400</b>					
Numărul de factori	3	3	4	4	4	
R <sup>2</sup>	0.977	0.959	0.973	0.965	0.955	
RMSECV (%)	9.7	8.7	8.37	8.26	7.92	
<b>Timp de dezagregare</b>						
Model	a	B	C	d	e	f
Pretratament	<b>none</b>	COE	SLS	SNV	mMN	MSC
Domeniu spectral selectat (cm <sup>-1</sup> )	<b>1100 - 7400</b>					
Numărul de factori	5	5	4	5	4	5
R <sup>2</sup>	0.965	0.898	0.968	0.876	0.967	0.9237
RMSECV (%)	0.7923	0.8295	0.8365	0.8301	0.8301	0.8231
Model	g	H	i	j	k	
Pretratament	FD	DS	<b>FD+SLS</b>	FD+SNV	FD+MSC	
Domeniu spectral selectat (cm <sup>-1</sup> )	<b>1100 - 7400</b>					
Numărul de factori	3	5	<b>3</b>	3	3	
R <sup>2</sup>	0.934	0.855	<b>0.979</b>	0.963	0.9777	
RMSECV (%)	0.8395	0.838	<b>0.779</b>	0.796	0.781	

## 2. Validarea metodei

Pentru validarea metodelor în infraroșu apropiat chemometrice se prepară loturi diferite de comprimate cu Vitamina C. Probele se prepară conform unui plan experimental cu 1 variabilă și 3 niveluri corespunzătoare la 3 forțe de comprimare diferite, cu valori cuprinse în intervalul 5...50 kN, respectiv, la 1/4-1/2-3/4 din valorile scării de niveluri folosite la calibrare. De exemplu, probele de validare se pot prepara la forțe de comprimare de aproximativ 14-28-42 kN. La

# RO 129675 B1

fiecare forță de comprimare se prepară 4 probe de validare separate, rezultând un total de 3x4=12 probe de validare. Planul experimental se va replica de trei ori în zile diferite, preparându-se în total 36 de probe de validare. Probele de validare se vor analiza în aceleași condiții în care au fost analizate probele de calibrare, atât în ceea ce privește înregistrarea spectrelor în infraroșu apropiat, cât și determinarea proprietăților fizice folosind metodele din Farmacopeea Europeană. Cu ajutorul modelelor de calibrare multivariată dezvoltate anterior pentru fiecare probă de validare, se determină proprietățile fizice ale comprimatelor. Rezultatele obținute cu metodele în infraroșu apropiat chemometrice se analizează statistic comparativ cu rezultatele obținute prin metodele oficinale prevăzute de Farmacopeea Europeană. Rezultatele obținute la analiza statistică a probelor de validare pot fi de genul celor prezentate în tabelele 2-3 și fig. 3-4.

Tabelul 2

Valorile parametrilor de validare la metoda în infraroșu apropiat chemometrică de determinare a rezistenței mecanice a comprimatelor

Rezistența mecanică (N)	Exactitate		Precizie		Acuratețe	
	Bias (%)	Regăsire (%)*	Repetabilitate (RSD %)	Precizie intermediară (RSD %)	Valori relative ale toleranțelor admise (%)	Toleranțe admise (N)
75.31	1.249	101.25	4.630	4.219	[-8.30, 10.80]	[71.10, 86.90]
153.08	-1.006	98.99	2.925	3.354	[-9.27, 7.26]	[137.7, 168.3]
248.08	-2.840	97.16	3.040	2.665	[-8.89, 3.21]	[205.2, 250.8]

\*Calculată ca  $100 \times \text{NIR} / \text{EuPh}$ , unde EuPh este valoarea obținută folosind metoda oficială din Farmacopeea Europeană

Tabelul 3

Valorile parametrilor de validare la metoda în infraroșu apropiat chemometrică de determinarea timpului de dezagregare a comprimatelor

Timp de dezagregare	Exactitate		Precizie		Acuratețe	
	Bias (%)	Regăsire (%)*	Repetabilitate (RSD %)	Precizie intermediară (RSD %)	Valori relative ale toleranțelor admise (%)	Toleranțe admise (minute)
4.33	0.0173	100.40	3.561	3.683	[-7.54, 8.34]	[3.98, 4.67]
9.31	0.0100	98.11	4.664	4.431	[-9.92, 10.13]	[8.37, 10.24]
13.81	-0.2775	98.03	1.925	2.006	[-6.66, 2.27]	[13.16, 14.46]

\*Calculată ca  $100 \times \text{NIR} / \text{EuPh}$ , unde EuPh este valoarea obținută folosind metoda oficială din Farmacopeea Europeană

## 3. Integrarea metodei

Integrarea metodei se poate face pe o orice mașină de comprimat rotativă prevăzută cu senzori pentru monitorizarea forței de precompresie și compresie, cuplată on-line cu o balanță analitică, pentru determinarea greutateii comprimatelor, și comandată de un calculator de proces.

Ca spectrometru se poate folosi orice spectrometru care permite înregistrarea spectrelor în transmisie și reflexie a comprimatelor. Pentru analiza multivariată a datelor spectrale se poate folosi fie soft-ul de chemometrie al producătorului spectrofotometrului, fie un program care permite prelucrarea chemometrică on-line a datelor spectrale. În cadrul calculatorului de proces al mașinii de comprimat se introduc caracteristici fizice ale comprimatelor care se monitorizează: masa comprimatelor (determinată prin cântărire pe balanță), precum și următoarele caracteristici fizice ale comprimatelor, determinate cu ajutorul metodelor în infraroșu apropiat chemometrice: rezistență mecanică, friabilitate și timp de dezagregare. Pentru acești parametri se introduc valorile medii și/sau toleranțele maxime acceptate. Se fac setările corespunzătoare astfel încât reglarea condițiilor de lucru ale mașinii de comprimat să se facă ținând cont de acești parametri.

Invenția de față prezintă următoarele avantaje:

- permite monitorizarea on-line a procesului de preparare a comprimatelor folosind metode în infraroșu apropiat chemometrice validate (care conferă o foarte mare încredere în rezultatele obținute), prin determinarea concomitentă din spectrul în infraroșu apropiat al comprimatelor a 3 proprietăți fizice (rezistență mecanică, friabilitate, dezagregare); la ora actuală numai rezistența mecanică poate fi monitorizată on-line folosind o metodă mecanică, iar metodele acceptate în prezent de autorități, pentru determinare friabilității și dezagregării, au o durată de minimum 15 min, și pot fi folosite numai off-line;

- validarea metodelor în infraroșu apropiat chemometrice pentru determinarea proprietăților fizice ale comprimatelor se face conform unei metodologii de validare folosită la determinarea caracteristicilor chimice ale produselor medicamentoase (dozare substanță medicamentoasă/impurități înrudite chimic, determinare conținut medicamentos/doză unitară) agreată deja de către autoritățile de reglementare (EMA, ANMDM); acest lucru reprezintă un argument foarte puternic în fața autorităților, pentru autorizarea implementării rapide a acestor metode la fabricarea industrială a medicamentelor;

- determinarea parametrilor fizici ai comprimatelor se face fără distrugerea probei de analizat, și fără consum de reactivi, într-un interval de timp foarte scurt (aproximativ 20...30 s), permițând monitorizarea proprietăților unui număr mare de comprimate sau chiar a întregii serii.

## Bibliografie

1. S.E. Leucuta, *Tehnologie Farmaceutică Industrială*, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 2009.
2. European Pharmacopoeia 7.2, 2011; 2.9.8, *Resistance to crushing of tablets*.
3. European Pharmacopoeia 7.2, 2011; 2.9.7, *Friability of uncoated tablets*.
4. European Pharmacopoeia 7.2, 2011; 2.9.1. *Disintegration of tablets and capsules*.
5. Harry G. Brittain, *Spectroscopy of Pharmaceutical Solids*, Taylor & Francis Group Inc., New York London, 2006.
6. Y. Roggo, P. Chalus, L. Maurer, C. Lema-Martinez, A. Edmund, N. Jent, *A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies*, J. Pharmaceut Biomed 2007; 44: 686-695.
7. M. Jamrógiewicz, *Application of near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical technology*, J. Pharm. Biomed. Anal. 2012; 66:1-10.
8. G. Reich, *Near-infrared spectroscopy and imaging: Basic principles and pharmaceutical applications*. Adv Drug Deliver Rev 2005; 57:1109-1143.

# RO 129675 B1

9. T. De Beer, A. Burggraeve, M. Fonteyne, L. Saerens, J.P. Remon, C. Vervaet, *Near infrared and Raman spectroscopy for the in-process monitoring of pharmaceutical production process*, Int J Pharm. 2011;417:32-47. 1  
3
10. B.G.M. Vandeginste, D.L. Massart, L.M.C. Buydens, S.D. Jong, P.J. Lewi, J. Smeyers-Verbeke, *Handbook of Chemometrics and Qualimetrics*; Elsevier, Amsterdam, 1998. 5
11. M. L. Balboni, *Process Analytical Technology: Concepts and Principles. Pharmaceutical Technology*, 2003; 10:54-66. 7
12. B. Wise, N. Gallager, *The Process Chemometrics Approach to Process Monitoring and Fault Inspection*, J. Proc. Ctrl. 1996; 6(6):329-348. 9
13. Wold S, Antii H, Lindgren F, Ohman J., *Orthogonal Signal Correction of Near Infrared Spectra*, Chemometrics Intell Lab Syst. 1998; 44:144-85. 11
14. Gabrielsson J, Jonsson H, Airiau C, Schmidt B, Escott R, Trygg J., *OPLS methodology for analysis of pre-processing effects on spectroscopic data*, Chemom Intell Lab Syst. 2006; 84(I-2 SPEC. ISS.): 153-8. 13
15. Westerhuis JA, De Jong S, Smilde AK, *Direct orthogonal signal correction*, Chemom Intell Lab Syst. 2001; 56(I):13-25. 15
16. R. Di Foggio, M. Sadhukhan, ML Ranc, *Method for improving chemometric estimations of properties of materials*, US Patent Number: 5,360,972, Date of Patent: Nov. 1, 1994. 17  
19
17. W. Li, M.C. Johnson, R. Bruce, S. Ulrich, H. Rasmussen, G.D. Worosila, *Mass-balanced blend uniformity analysis of pharmaceutical powders by at-line near-infrared spectroscopy with a fiber-optic probe*, Int. J. Pharm. 2006; 326:182-185. 21
18. Y. Sulub, M. Konigsberger, J. Cheney, *Blend uniformity end-point determination using near-infrared spectroscopy and multivariate calibration*, J Pharm Biomed Anal, 2011;55: 429-34. 23  
25
19. A. Dunko, A. Doveloglou, *Moisture assay of an antifungal by near-infrared diffuse reflectance spectroscopy*, J. Pharm. Biomed. Anal. 2002; 28:145-154. 27
20. M. Alcala, M. Blanco, M. Bautista, J.M. Gonzalez, *On-line monitoring of a granulation process by NIR spectroscopy*, J Pharm Sci. 2010; 99:336-345. 29
21. A. Peinado, J. Hammond, A. Scott, *Development, validation and transfer of a near infrared method to determine in-line the end point of a fluidised drying process for commercial production batches of an approved oral solid dose pharmaceutical product*, J Pharm Biomed Anal. 2011; 54:13-20. 31  
33
22. M. Jamrógiewicz, *Application of near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical technology*, J. Pharm. Biomed. Anal. 2012, 66:1-10. 35
23. J. Luypaert, D. L. Massart, Y. Vander Heyden, *Near-infrared spectroscopy applications in pharmaceutical analysis. Review*, Talanta 2007; 72:865-883. 37
24. I. Tomuta, R. Iovanov, E. Bodoki, S.E. Leucuta, *Quantification of meloxicam and excipients on intact tablets by near infrared spectrometry and chemometry*, Farmacia 2010; 58:559-571. 39
25. L. Roman, M. Bojita, R. Sandulescu, D.L. Muntean, *Validarea metodelor analitice*. 41  
Editura Medicals, Bucuresti, 2007.
26. L. Roman, M. Bojita, R. Sandulescu, *Validarea metodelor de analiză și control, Bazele teoretice și practice*, Ed. Medicală, București, 1998. 43
27. C. De Bleye, P.-F. Chavez, J. Mantanus, R. Martini, Ph. Hubert, E. Rozet, E. Ziemons, *Critical review of near-infrared spectroscopic methods validations in pharmaceutical applications*, J. Pharm. Biomed. Anal. 2012; 69:125-132. 45  
47

# RO 129675 B1

- 1           28. E. Ziemons, J. Mantanus, P. Lebrun, E. Rozet, B. Evrard, Ph. Hubert,  
2           *Acetaminophen determination in low-dose pharmaceutical syrup by NIR spectroscopy*, J.  
3           Pharm. Biomed. Anal. 2010; 53:510-516.
- 4           29. Ph. Hubert, J.J. Nguyen-Huu, B. Boulanger, E. Chapuzet, P. Chiap, N. Cohen, P.A.  
5           Compagnon, W. Dewé, M. Feinberg, M. Lallier, M. Laurentie, N. Mercier, G. Muzard, C. Nivet,  
6           L. Valat, *Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures: A*  
7           *SFSTP proposal - part I*, J. Pharm. Biomed. Anal. 2004; 36:579-586.
- 8           30. Ph. Hubert, J.J. Nguyen-Huu, B. Boulanger, E. Chapuzet, P. Chiap, N. Cohen, P.A.  
9           Compagnon, W. Dewé, M. Feinberg, M. Lallier, M. Laurentie, N. Mercier, G. Muzard, C. Nivet,  
10          L. Valat, E. Rozet, *Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical*  
11          *procedures: A SFSTP proposal - part II*, J. Pharm. Biomed. Anal. 2007;45:70-81.
- 12          31. A. Porfire, L. Rus, A.L. Vonica, I. Tomuta, *High-throughput NIR-chemometric*  
13          *methods for determination of drug content and pharmaceutical properties of indapamide powder*  
14          *blends for tableting*, J Pharm Biomed Anal, 2012;70:301-309.
- 15          32. A. Porfire, I. Tomuta, L. Tefas, S.E. Leucuta, M. Achim, *Simultaneous quantification*  
16          *of 1- $\alpha$ -phosphatidylcholine and cholesterol in liposomes using near infrared spectrometry and*  
17          *chemometrie*, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2012; 63:87-94.
- 18          33. C. W. Huck, G. K. Bonn, N. Heigl, C. Petter, *Characterization of physicochemical*  
19          *propertie of a solid*, US Pub. No.: US 2011/0260063 A1, Pub Date: Oct. 27, 2011.
- 20          34.     \*\*\* Technical documentation, Single Sided Rotary Tablet Press 2200i/1200i,  
21          Fette Compacting GmbH 2010.
- 22          35. M. Donoso, D. O. Kildsig, E. S. Ghaly, *Prediction of tablet hardness and porosity*  
23          *using near-infrared diffuse reflectance spectroscopy as a nondestructive method*, Pharm Dev  
24          Technol. 2003; 8:357-66.
- 25          36. H. Tanabe, K. Otsuka, M. Otsuka, *Theoretical analysis of tablet hardness prediction*  
26          *using chemoinformetric near-infrared spectroscopy*, Anal Sci. 2007; 23:857-862.
- 27          37. M. Donoso, E. S. Ghaly, *Prediction of Tablets Disintegration Times Using*  
28          *Near-Infrared Diffuse Reflectance Spectroscopy as a Nondestructive Method*, Pharm. Dev.  
29          Technol. 2005; 10:211-217.
- 30          38.     M. P. Freitas, A. Sabadin, L. M. Silva, F. M. Giannotti, D. A. do Couto, E. Tonhi,  
31          R. S. Medeiros, G. L. Coco, V. F. Russo, J. A. Martins, *Prediction of drug dissolution profiles*  
32          *from tablets using NIR diffuse reflectance spectroscopy: A rapid and nondestructive method*,  
33          J Pharm Biomed Anal; 2005; 39:17-21.

# RO 129675 B1

## Revendicări

1

1. Procedeu de determinare a proprietăților fizice ale comprimatelor medicamentoase (rezistență mecanică, friabilitate și timp de dezagregare), **caracterizat prin aceea că** determinarea proprietăților fizice se face în spectrul infraroșu apropiat al comprimatelor, și cuprinde următoarele etape: 3 5

- dezvoltarea metodei, care constă în realizarea unui model chemometric de calibrare, din analiza multivariată a spectrelor în infraroșu apropiat înregistrate pe comprimatele din probe de calibrare, preparate în condiții bine definite, conform unui plan experimental, și a caracteristicilor fizice ale comprimatelor din probele de calibrare; 7 9

- validarea metodei pentru parametrii liniaritate, domeniul de liniaritate, exactitate, precizie și acuratețe, în care are loc 11

- integrarea etapelor de mai sus pe o mașină de comprimat rotativă, pentru monitorizarea on-line a proprietăților fizice ale comprimatelor: rezistență mecanică, friabilitate, timp de dezagregare. 13 15

2. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** dezvoltarea metodei se face pe probe de calibrare preparate conform unui plan experimental cu o variabilă și 5...9 niveluri, această variabilă fiind forța de comprimare, iar nivelurile de variație sunt diferite valori ale forței de comprimare în intervalul 5...50 kN, forțe la care se prepară comprimatele probelor de calibrare, dezvoltarea metodei finalizându-se prin realizarea unui model de calibrare multivariată, capabil să cuantifice corelații între proprietățile fizice ale comprimatelor din probele de calibrare și spectrele în infraroșu apropiat ale comprimatelor din probele de calibrare. 17 19 21

3. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** validarea metodei se face pe probe de validare preparate conform unui plan experimental, cu o variabilă și trei niveluri, variabila fiind forța de comprimare, iar nivelurile sunt diferite valori ale forței de comprimare în intervalul 5...50 kN, corespunzătoare la  $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ - $\frac{3}{4}$  din valorile scării de niveluri folosite la calibrare. 23 25 27

4. Procedeu conform revendicării 3, **caracterizat prin aceea că** validarea metodei se realizează prin compararea valorilor obținute folosind metodele în infraroșu apropiat chemometrice, dezvoltate conform revendicării 2, cu cele obținute folosind metodologia din Farmacopeea Europeană, prin calcularea următorilor parametri statistici de validare: liniaritate, domeniul de liniaritate, exactitate, precizie și acuratețe. 29 31

5. Procedeu conform revendicării 2, **caracterizat prin aceea că** dezvoltarea modelului de calibrare multivariată se realizează folosind metoda „suma celor mai mici pătrate parțiale”. 33

(51) Int.Cl.  
 G01N 21/35 (2006.01),  
 G01N 33/15 (2006.01)

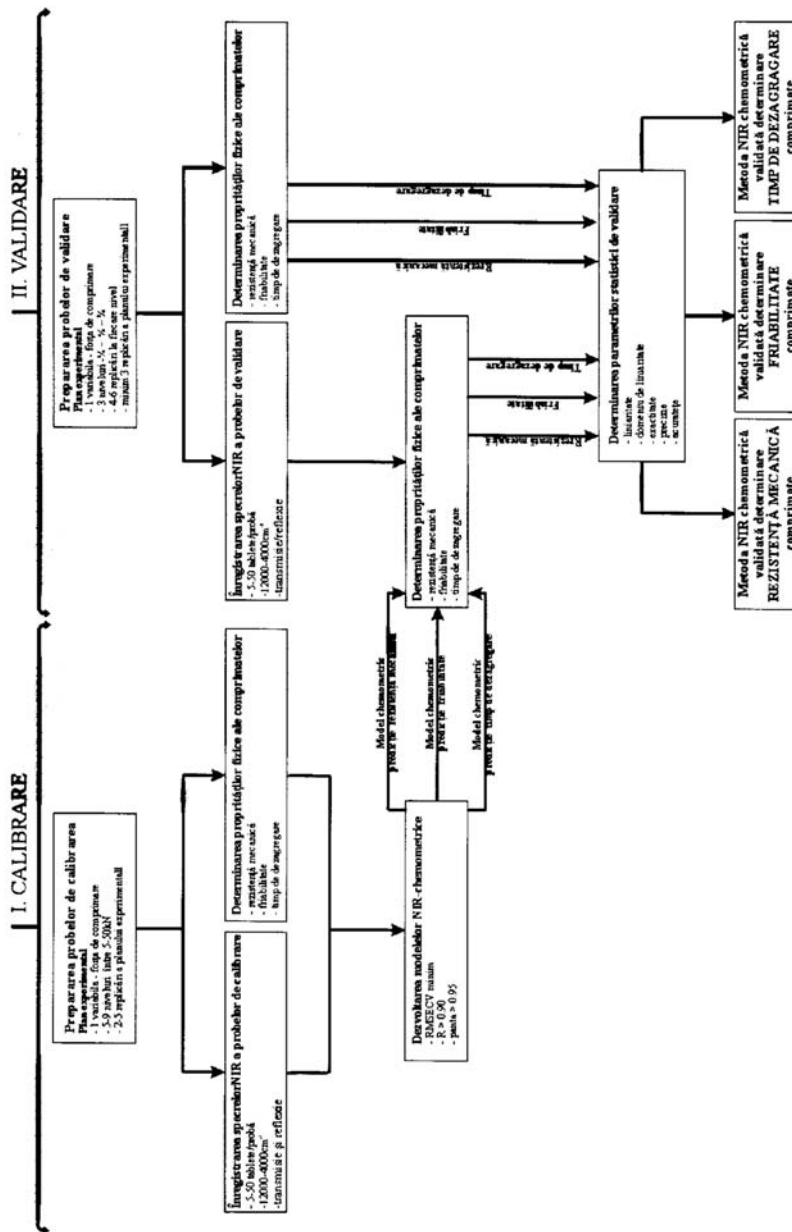


Fig. 1



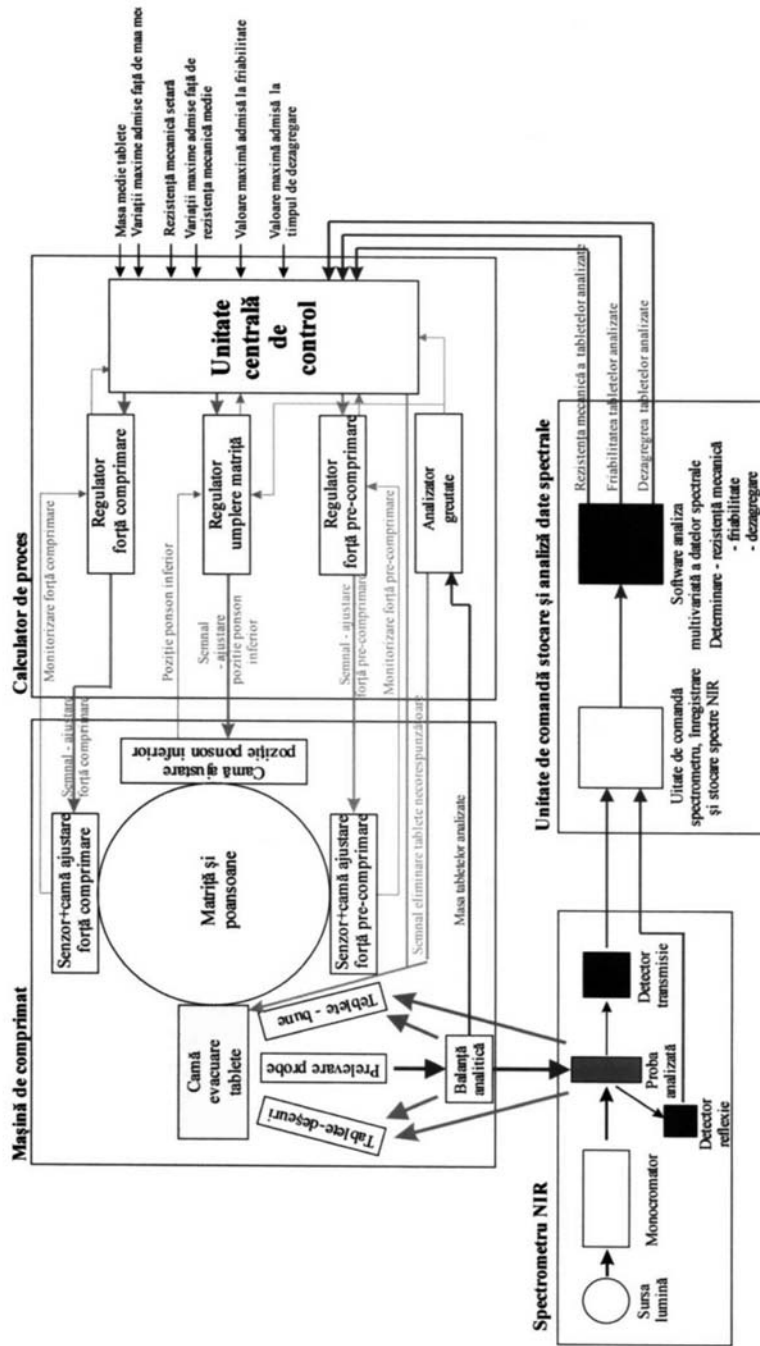


Fig. 2

(51) Int.Cl.

G01N 21/35 (2006.01),

G01N 33/15 (2006.01)

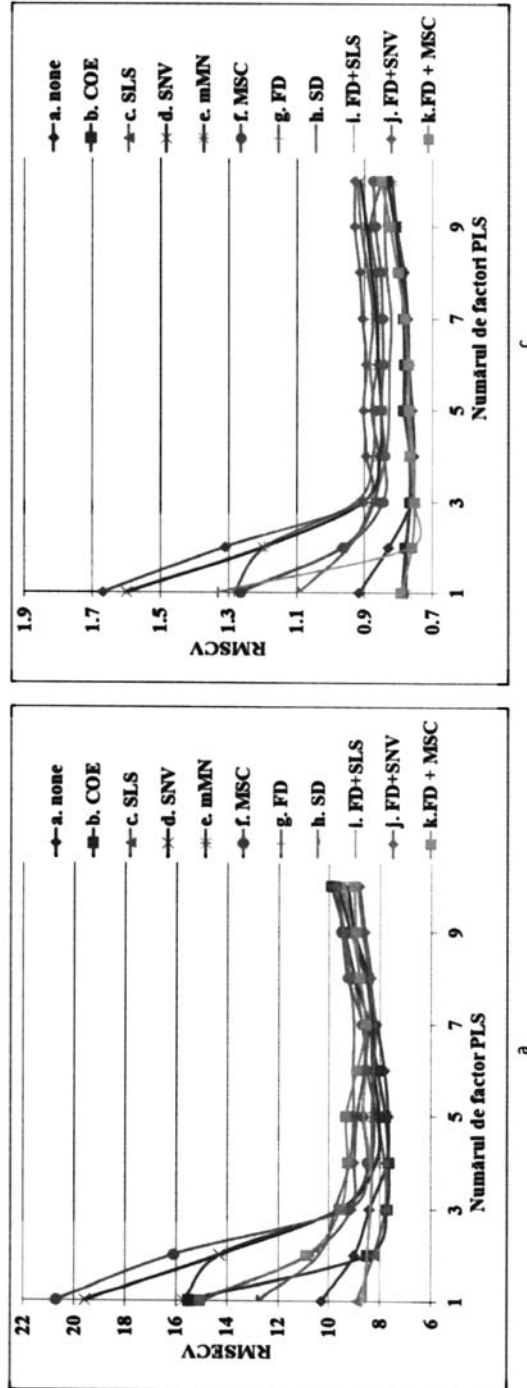


Fig. 3

(51) Int.Cl.

G01N 21/35 (2006.01),

G01N 33/15 (2006.01)

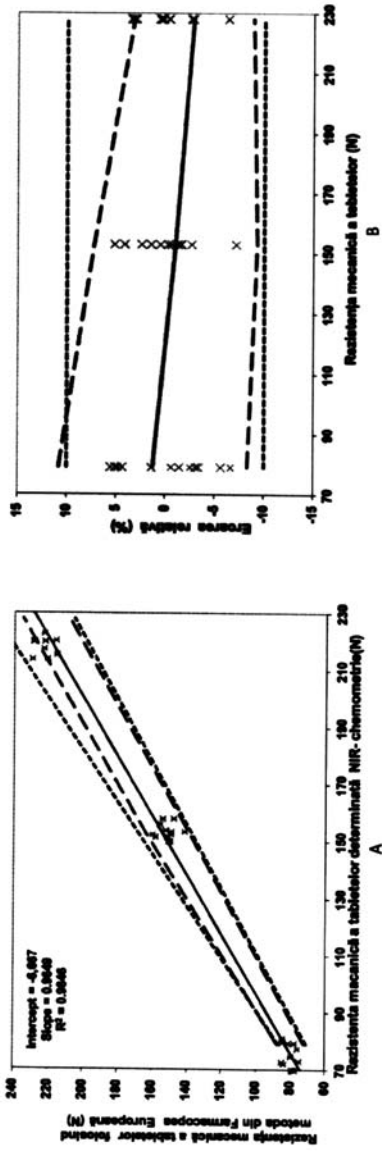


Fig. 4

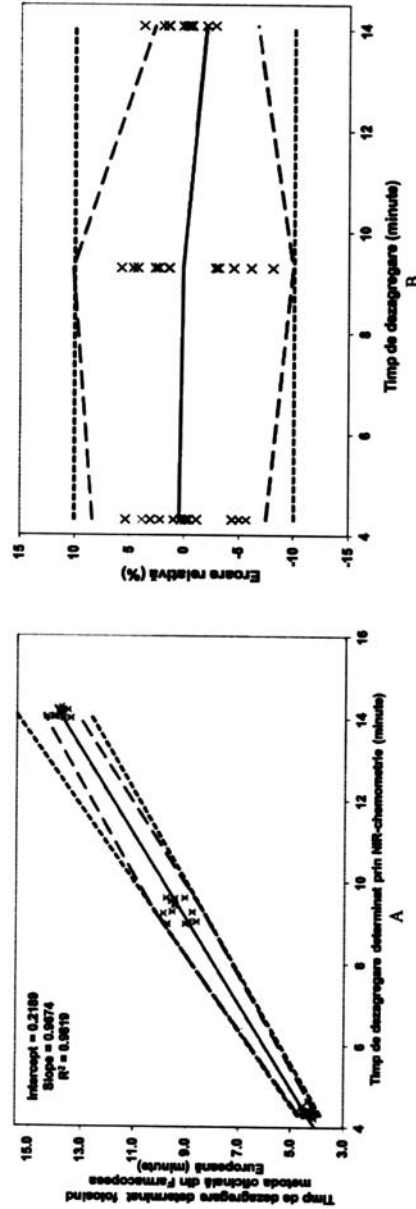


Fig. 5



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM  
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci  
sub comanda nr. 8/2019