



(12)

## CERERE DE BREVET DE INVENTIE

(21) Nr. cerere: a 2013 00577

(22) Data de depozit: 01.08.2013

(41) Data publicării cererii:  
**27.02.2015** BOPI nr. **2/2015**

(71) Solicitant:

• UNIVERSTATEA DE MEDICINĂ ȘI  
FARMACIE "IULIU HATIEGANU" 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;

• PORFIRE ALINA SILVIA,  
STR. MIHAIL KOGĂLNICEANU NR. 4D,  
FLOREȘTI, CJ, RO;  
• VONICA-GLIGOR ANDREEA LOREDANA,  
STR. ANDREI MUREȘANU NR. 30-32,  
SIBIU, SB, RO;  
• LEUCUTA SORIN EMILIAN, STR. PUTNA  
NR. 1, BL. I1, AP. 13, CLUJ- NAPOCA, CJ,  
RO

### (54) PROCEDEU DE DETERMINARE A PROPRIETĂȚILOR FARMACEUTICE ALE AMESTECURILOR DE PULBERI PENTRU COMPRIMARE

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu pentru determinarea proprietăților farmaceutice ale amestecurilor de pulberi, în timpul procesului de comprimare al unei mașini de comprimat rotative, pentru monitorizarea caracteristicilor granulometrice și reologice ale amestecului de pulberi supus comprimării. Procedeul conform inventiei constă în dezvoltarea și validarea metodelor spectroscopice în infraroșu apropiat pentru determinarea proprietăților fizice ale amestecurilor de pulberi pentru comprimare, și în descrierea modului de implementare a metodelor spectro-scopice în infraroșu apropiat chemometrice; dezvoltarea metodei se face pe probe de calibrare preparate conform unui plan experimental de 2-5 variabile, care sunt clase granulometrice ale amestecului de pulberi, și 3-5 niveluri, care sunt raporturi de amestecare a particulelor din fiecare clasă, realizându-se un model de calibrare multivariată, capabil să quantifice corelații între proprietățile farmacotehnice ale amestecurilor de pulberi din probele de calibrare și spectrele lor în infraroșu apropiat; validarea metodei se face pe probe de validare preparate conform unui plan experimental cu trei variabile, care sunt clase granulometrice, și trei niveluri, care sunt raporturi de amestecare, prin compararea valorilor obținute folosind metodele în infraroșu apropiat chemometrice, cu

valorile obținute folosind metodele clasice, și calcularea unor parametri statistici de validare: liniaritate, domeniu de liniaritate, exactitate, precizie și acuratețe.

Revendicări: 6

Figuri: 5

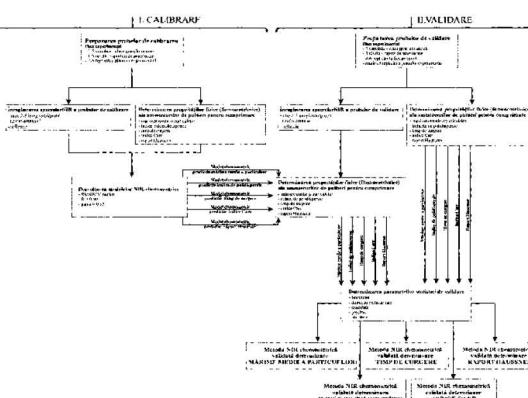


Fig. 1

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozitivelor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de inventie a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de inventie este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



## Procedeu de determinare a proprietăților farmaceutice ale amestecurilor de pulberi pentru comprimare

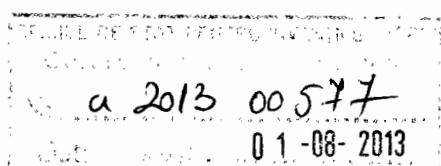
Invenția se referă la un procedeu prin care se dezvoltă, validează și se utilizează metodele spectroscopice în infraroșu apropiat și analiză multivariată (metode NIR-chemometrice) pentru determinarea proprietăților farmaceutice ale amestecurilor de pulberi, invenția putând fi aplicată în timpul procesului de comprimare la o mașină de comprimat rotativă pentru monitorizarea on-line a caracteristicilor granulometrice (mărimea medie a particulelor, indicele de polidispersie) și proprietăților reologice (timp de curgere, unghi de repaus, indice Carr, raport Haussner) ale amestecului de pulberi supus comprimării.

Pulberile sunt amestecuri de particule solide cu diametrul mai mic de 1000 µm. Termenul de pulbere se poate folosi și pentru aglomerările de particule sub formă de granule, ale căror dimensiuni sunt mai mici de 1000 µm. La ora actuală pulberile se utilizează în special în industria farmaceutică la prepararea unor forme farmaceutice cum sunt comprimatele, capsulele sau suspensiile și mai puțin ca formă farmaceutică de sine stătătoare. Din acest motiv, este important ca proprietățile pulberilor legate de amestecare, curgere și comprimare să fie cunoscute și controlate, deoarece pot influența proprietățile comprimatelor sau capsulelor [1].

Amestecarea uniformă a substanței medicamentoase și excipientilor în timpul procesului de preparare a formelor farmaceutice solide dozate unitar este o etapă crucială pentru asigurarea uniformității conținutului și uniformității masei produsului final.

Mărimea particulelor (granulometria) este importantă atât pentru substanța medicamentoasă, deoarece influențează proprietățile biofarmaceutice (viteza de dizolvare și absorbția în circulația generală) și implicit acțiunea farmacologică, cât și pentru amestecul de substanță și excipienți, deoarece procesul tehnologic de preparare a comprimatelor presupune umplerea la volum a mătriței mașinii de comprimat deci orice abatere de la uniformitatea poate avea ca și cauză neuniformitatea mărimii particulelor. Caracterizarea granulometriei unei pulberi se face prin mărimea medie a particulelor și indicele de polidispersie, care arată repartizarea mărimii particulelor în jurul valorii medii. Metodele utilizate la ora actuală pentru analiza granulometrică a pulberilor sunt sortarea cu ajutorul sitelor standardizate, microscopia și metodele indirecte bazate pe viteza de sedimentare, permeabilitate sau proprietățile optice [2]. Metoda recomandată de Farmacopeea Europeană este metoda sortării folosind sitele, metodă descrisă în monografia „Particle-size distribution estimation by analytical sieving” [3].

Asigurarea curgerii libere a amestecurilor de pulberi este un alt obiectiv important la realizarea comprimatelor. Curgerea liberă a pulberilor influențează alimentarea uniformă din pâlnia mașinii de comprimat și asigură astfel uniformitatea masei și conținutului dozelor unitare de medicament. Proprietățile de curgere ale pulberilor sunt evaluate prin parametri precum timpul de curgere, unghiul de repaus, indicele Carr, raportul Haussner. Metodologia de determinare a acestor parametri este descrisă de Farmacopeea Europeană în monografia „Powder flow” [4]. În aceeași monografie, Farmacopeea recomandă standardizarea metodelor de determinare a acestor parametri și utilizarea lor în paralel pentru o caracterizare riguroasă a curgerii pulberilor.



Ca urmare, caracterizarea granulometrică și determinarea proprietăților de curgere a amestecurilor de pulberi supuse comprimării se face printr-o serie de metode laborioase și consumatoare de timp, care nu pot fi aplicate on-line pe mașinile de comprimat.

Spectroscopia în infraroșu apropiat NIR (Near Infra-Red= „infra-roșu apropiat”) este la ora actuală o alternativă interesantă pentru caracterizarea amestecurilor de pulberi atât din punct de vedere al compoziției chimice cât și al proprietăților fizice sau farmaceutice ale pulberii. Această tehnică oferă o analiză rapidă, non-invazivă și non-destructivă, pe probele ca atare sau supuse unei prelucrări reduse, și a fost acceptată deja în industria farmaceutică [4,5]. Benzile NIR sunt mult mai slabe decât cele din Infra-Roșul Mijlociu, din acest motiv și absorbțivitatea molară este scăzută în această regiune dar radiația penetreză câțiva milimetri în materiale, inclusiv în solide (comprimate) [6,7], ceea ce reprezintă un mare avantaj. În plus, multe materiale, precum sticla, sunt relativ transparente în această regiune ca urmare, spectroscopia NIR permite realizarea de măsurători *in situ*, lucru care nu este valabil în cazul procedurilor de eșantionare și testare standard [8]. Totuși, acestea sunt generale și neselective în comparație cu alte metode spectrale (precum spectrele IR și Raman). În timp ce spectrele IR mijlociu și în special benzile de absorbție pot fi direct interpretate datorită specificației chimice a picului, spectrele NIR sunt dificil de interpretat. Spectrele NIR sunt dominate de rezonanțe armonice și combinații ale modurilor fundamentale de vibrație C-H, N-H, O-H și S-H, au un conținut informațional bogat și pot fi interpretate adecvat numai utilizând algoritmi chemometrici. Din cauza factorilor complecși, chimici și fizici, care afectează spectrele NIR ale materialelor farmaceutice, analiza datelor NIR are caracter multidisciplinar și utilizează aspecte de chimie, fizica, procesarea digitală a semnalului și statistica. Interpretarea lor se poate face cu ușurință numai cu ajutorul chemometriei/analizei multivariate [9,10,11,12].

Chemometria este o disciplină care utilizează metode matematice și statistice pentru selecția procedeului experimental optim și pentru prelucrarea datelor obținute. Chemometria este definită de Societatea Internațională de Chemometrie ca “știința de a face legătura între măsurările efectuate pe un sistem sau proces chimic și starea sistemului prin aplicarea metodelor matematice sau statistice de analiză și interpretare a datelor” [13]. Chemometria este un domeniu științific nou și foarte mult din dezvoltarea ei actuală poate fi atribuită dezvoltării algoritmilor pentru analiza datelor și calibrarea NIR. Scopul analizei datelor este să se găsească și interpreteze niște modele observate în datele spectrale sau să dezvolte un model de calibrare predictivă. Toate instrumentele chemometrice se bazează pe concepte statistice și matematice de corelare și convoluție iar un chemometrician caută să găsească o interpretare chimică sau fizică validă pentru relațiile găsite. Cu alte cuvinte chemometria este „arta de a extrage informații relevante din datele furnizate de experimente” și această artă depinde de utilizarea diferitelor tipuri de modele matematice iar statistică, analiza numerică și matematică aplicată fac posibilă “structurarea problemei de natură chimică sau fizică într-o formă ce poate fi transpusă într-o relație matematică” [14]. Ca urmare, în cadrul spectroscopiei NIR, în cel mai abstract sens, chemometria este folosită la izolarea optimă a semnalelor relevante de zgomotul de fond, iar rolul cercetătorului este să extragă informația din aceste semnale [15].

Spectroscopia NIR permite măsurători rapide, directe și fără prelucrare prealabilă a probelor, generând spectre complexe ce trebuie decodate cu ajutorul modelelor chemometrice. Aceste modele sunt dezvoltate printr-un set de calibrare format din probe reprezentative, care la rândul lor sunt caracterizate prin metode analitice de referință (standard). Combinând spectrele NIR cu analiza chemometrică spectroscopia NIR furnizează, în timp real, informații chimice și fizice privind procesele de producție a medicamentelor, a operațiilor de

omogenizare [16,17], granulare [18,19,20], comprimare [21,22,23] și poate fi folosită ca metodă de monitorizare a procesului de fabricație a comprimatelor. Metodele de analiză NIR sunt în general preferate datorită rapidității, a costului scăzut și a caracteristicilor sale non-destructive față de proba analizată, dar utilizarea lor în practică este încă limitată deoarece implică un proces laborios de dezvoltare și validare și o metodologie specifică de calibrare și validare (bazată pe analiză multivariată și chemometrie), metodologie în curs de dezvoltare și perfecționare.

Validarea unui proces/procedeu/metodă de analiză este un program documentat științific care conferă un înalt grad de siguranță că un anumit proces/procedeu/metodă de analiză va 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 analiză. În ceea ce privește validarea metodelor de analiză pentru determinarea caracteristicilor chimice ale produselor medicamentoase, la ora actuală există ghiduri ale autorităților de reglementare în domeniul medicamentului (ex. EMA – European Medicine Agency, ANMDM – Agenția Națională a Medicamentelor și Dispozitivelor Medicale) 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 numai pentru parametrii chimici ai produselor medicamentoase, ca de exemplu: identificarea substanței medicamentoase, identificarea excipientilor, dozarea conținutului de substanță medicamentoasă, uniformitatea conținutului medicamentos/doză unitară, impurități înrudite chimic [24,25,26,27,28,29,30,31].

**În ceea ce privește validarea metodelor pentru determinarea parametrilor farmacotehnici, la ora actuală nu există o metodologie, deoarece nu s-a pus încă problema validării metodelor de analiză pentru determinarea parametrilor farmacotehnici ai amestecurilor de pulberi.**

Problema tehnică pe care o rezolvă această invenție este determinarea și monitorizarea on-line a unor proprietăți fizice ale amestecurilor de pulberi pentru comprimare (mărimea medie a particulelor, indicele de polidispersie, timpul de curgere, unghiul de repaus, indicele Carr, raportul Haussner), de foarte mare importanță tehnologică, în timpul procesului tehnologic de obținere a comprimatelor, folosind metode de analiză spectrală în infraroșu apropiat și analiză multivariată (metode NIR-chemometrice), la ora actuală, determinarea acestor caracteristici ale pulberilor făcându-se înainte de introducerea amestecului în pâlnia de alimentare, pe câteva eșantioane prelevate din amestecul de pulberi, dar având în vedere că în timpul procesului de comprimare pot avea loc modificări ale proprietăților fizice ale amestecului de pulberi aflat în pâlnia de alimentare a mașinii de comprimat (datorate segregării), modificări care pot să influențeze calitatea produsului final, este importantă monitorizarea on-line a acestor proprietăți.

Conform acestei invenții, determinarea parametrilor fizici amintiți presupune simpla înregistrare a unor spectre NIR și prelucrarea chemometrică a acestora, ceea ce înseamnă că nu este necesară distrugerea probei analizate, nu sunt necesari reactivi, iar rezultatele sunt obținute foarte rapid (o determinare durează aproximativ 20-30 de secunde), ceea ce permite

caracterizarea continuă, on-line, a amestecului de pulberi care alimentează matrița și oprirea procesului de comprimare atunci când caracteristicile materialului nu se încadrează în limitele prestabilite.

Invenția se caracterizează prin aceea că procedeul permite dezvoltarea și validarea metodelor NIR-chemometrice pentru determinarea unor proprietăți fizice ale amestecurilor de pulberi importante în timpul procesului de comprimare a acestor pulberi (proprietăți farmacotehice), și anume caracteristicile granulometrice (mărimea medie a particulelor, indicele de polidispersie) și proprietățile reologice (timpul de curgere, unghiul de repaus, indicele Carr, raportul Haussner), și cunoașterea modului în care se face integrarea acestor metode pe o mașină de comprimat rotativă, în vederea monitorizării acestor parametri on-line, în timpul procesului de comprimare.

Soluția tehnică a invenției este reprezentată de implementarea practică a unui procedeu constituit dintr-o succesiune de 3 etape, după cum urmează:

**I. Dezvoltarea metodei** NIR-chemometrice are loc conform schemei din figura 1 și a procedurii prezentate în continuare:

1. Prepararea probelor de calibrare se realizează conform unui plan experimental cu 3-5 variabile și 4-5 nivele. Variabilele sunt clasele granulometrice cărora le aparțin particulele folosite la prepararea amestecului iar nivelele de variație sunt raporturile de amestecare ale particulelor din fiecare clasă în amestecul final. Pentru prepararea probelor de calibrare se vor folosi particule aparținând celor 3-5 clase granulometrice diferite, fiecare clasă în putând fi folosită în diferite rapoarte de amestecare. Pentru fiecare clasă s-au folosit proporții de amestecare între 1 și 5. Probele de calibrare pot să cuprindă între 2 și 5 replicări ale acestui plan experimental.
2. Analiza probelor de calibrare constă în înregistrarea spectrelor NIR în domeniul  $12000-4000\text{cm}^{-1}$  ale probelor de calibrare și determinarea proprietăților fizice ale acestor probe (mărimea medie a particulelor, indicele de polidispersie, timpul de curgere, unghiul de repaus, indicele Carr, raportul Haussner) prin metodele convenționale, oficinale în Farmacopeea Europeană. Spectrele NIR sunt înregistrate în modul reflexie și având în vedere că probele de pulbere nu sunt omogene se folosește un dispozitiv care permite rotirea probelor în timpul înregistrării, astfel încât spectrele să fie reprezentative pentru proba analizată și să se asigure reproductibilitatea măsurătorilor.
3. Dezvoltarea modelului chemometric de calibrare multivariată se realizează utilizând metoda celor mai mici pătrate parțiale sau altă metodă chemometrică de calibrare multivariată. Pentru dezvoltarea și selectarea modelului de calibrare multivariată se folosesc soft-uri specifice. Dezvoltarea modelului de calibrare multivariată se face utilizând spectre infra-roșu apropiat ne-procesate sau pre-procesate utilizând diferite metode matematice (ex. prima derivată, a doua derivată, variația standard normală (engl. "standard normal variate"), eliminarea constantă a diferențelor (engl."constant offset elimination"=COE), corecția multiplicativă a împriștierii (engl. "multiplicative scatter correction"=MSC), substractia deplasării față de linia bază (engl."straight line

subtraction”=SLS), normalizare vectorială (engl.”vector normalization”), normalizare minimă-maximă (engl. ”min-max normalization”) și una sau mai multe regiuni spectrale. Selectarea modelului de calibrare pentru fiecare parametru fizic se face utilizând ca și criteriu numărul cel mai mic de factori la care valoarea erorii standard 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 următoare formulă:

$$\text{RMSECV} = \sqrt{\frac{\text{PRESS}}{n}}$$

$$\text{PRESS} = \sum (Y_{\text{pred}} - Y_{\text{true}})^2$$

unde,

$Y_{\text{true}}$  = valoarea adevărată (determinată cu metodele convenționale)

$Y_{\text{pred}}$  = valoarea estimată

$n$  = numărul probe analizate

Pentru selecție se iau în considerare numai modelele care au valoarea coeficientului de corelație (R) mai mare de 0,9 și panta apropiată de 1.

4. Pentru fiecare proprietate fizică de interes (farmacotehnică) se dezvoltă și se selectează câte un model de calibrare multivariată specific. Acest model va fi folosit în continuare la validarea metodei, conform etapelor prezentate în continuare.

## II. Validarea metodei are loc conform schemei din figura 1 și procedurii următoare:

1. Prepararea probelor de validare se realizează conform unui plan experimental cu 3 variabile și 3 niveluri. Variabilele sunt clasele granulometrice cărora aparțin particulele folosite la prepararea amestecului iar nivelele de variație sunt rapoartele de amestecare ale particulelor din fiecare clasă în amestecul. Pentru realizarea probelor de validare, amestecurile de pulberi vor fi preparate în 3 rapoarte diferite de amestecare ale celor 3 clase granulometrice, corespunzătoare nivelelor 1-3-5 ale rapoarte de amestecare folosite la calibrare. Pentru fiecare nivel, probele de validare se vor prepara în 4-6 replicări, iar planul experimental de validare se va realiza în minim 3 repetiții. Ca urmare, numărul minim al probelor de validare este de  $3 \times 4 \times 3 = 36$ .
2. Înregistrarea spectrelor NIR pentru probele de validare în domeniul  $12000-4000\text{cm}^{-1}$ , urmată de determinarea proprietăților farmacotehnice ale acestor probe (mărimea medie a particulelor, indicele de polidispersie, timpul de curgere, unghiul de repaus, indicele Carr, raportul Haussner) prin metodele convenționale oficinale în Farmacopeea Europeană. Spectrele NIR se înregistrează folosind aceiași parametri ca la analiza probelor de calibrare.
3. Determinarea proprietăților farmacotehnice ale amestecurilor de pulberi reprezentând probele de validare folosind modelul chemometric de calibrare multivariată dezvoltat anterior.

4. Compararea valorilor proprietăților farmacotehnice ale amestecurilor de pulberi determinate folosind metodele NIR-chemometrice cu cele obținute utilizând metodologia din Farmacopee 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 farmacotehnice ale amestecurilor de pulberi pentru comprimare, în timpul preparării comprimatelor. Integrarea se face conform diagramei prezentate în figura 2 și a descrierii prezentate în continuare. Elementele caracteristice ale integrării pe o mașină de comprimat sunt:

1. Mașină de comprimat este echipată cu sistem de umplere forțată a matriței (fillomatic) echipată cu două palete de umplere care se învârt în sens invers una față de cealaltă. Vitezele de rotație ale paletelor de umplere sunt determinate de unitatea de centrală de comandă și control și transmise paletelor prin intermediul regulatoarelor de viteză. În inelul de cuplare a sistemului de umplere forțată a matriței cu pâlnia de alimentare a mașinii de comprimat se fixează senzorul de fibră optică NIR pentru analiza probelor la distanță în reflexie. În pâlnia de alimentare se află un agitator în formă de melc, a cărui viteză de rotație este determinată de unitatea de centrală de comandă și control și transmise prin intermediul unui regulator de viteză.
2. Spectrometrul NIR, prin intermediul senzorului de fibră optică, face înregistrarea spectrelor NIR a pulberii în reflexie folosind aceiași parametri care au fost folosiți la înregistrarea spectrelor când a fost dezvoltată și validată metoda. Înregistrarea spectrelor se face la intervale de 1 minut, iar datele sunt transmise unității de comandă spectrometru.
3. Unitatea de comandă spectrometru, stocare și analiză date spectrale înregistrează și stochează spectrele NIR 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 la diferite intervale de timp următorii parametri farmacotehnici ai amestecului de pulberi pentru comprimare: mărimea medie a particulelor, indicele de polidispersie, timpul de curgere, indicele Carr și raportul Haussner. 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, două regulatoare pentru viteza de rotație a paletelor sistemului de umplere a matriței un regulator pentru viteza de rotație a agitatorului din pâlnia de alimentare. Unitatea centrală de comandă și control analizează datele primite privind granulometria (dimensiune medie, indice de polidispersie) și proprietățile de curgere (timp de curgere, indice Carr, raport Haussner) amestecului de pulberi pentru comprimare și funcție de valorile setate și modificarea parametrilor în timp, comandă prin intermediul regulatoarelor, modificarea vitezelor de rotație a paletelor de alimentare forțată de deasupra matriței și a agitatorului din pâlnia de alimentare.

### Invenția prezintă două elemente de noutate.

Primul element de noutate îl constituie *modul în care se face validarea unei metode de analiză infra-roșu apropiat chemometrice pentru determinarea proprietăților fizice ale amestecurilor de pulberi pentru comprimare*, folosind o metodologie acceptată de autorități (EMA, ANMDM) pentru validarea metodelor analitice (dozarea substanței medicamentoase, a impurităților înrudite chimic, determinarea conținutului medicamentos în forme farmaceutice). Până la ora actuală au fost publicate mai multe studii care arată determinarea compoziției chimice a unor pulberi prin metode NIR [<sup>32, 33, 34</sup>]. Alte lucrări prezintă metode de predicție a unor proprietăți fizice ale pulberilor și granulelor prin metode NIR [<sup>35, 36, 37, 38</sup>], dar nu fost publicat niciun studiu privind modul în care poate fi validată o metodă infra-roșu apropiat chemometrică pentru determinarea parametrilor fizici (farmacotehnici) ai amestecurilor de pulberi pentru comprimare și ce parametrii se validează. Faptul că metodologia de validare prezentată în cadrul acestei aplicații pentru patent este adaptată după una deja acceptată de autorități, dar pentru alt tip de parametri (parametri chimici), face ca ea să fie mai ușor acceptată de autorități pentru determinarea caracteristicilor farmacotehnice ale amestecurilor de pulberi.

Al doilea element de noutate este reprezentat de *integrarea metodelor infra-roșu apropiat chemometrice pentru determinarea parametrilor farmacotehnice ai amestecurilor de pulberi supuse comprimării la o mașină de comprimat rotativă în vederea monitorizării on-line a caracteristicilor granulometrice și proprietăților de curgere ale amestecului care urmează a fi comprimat*, în vederea detectării în timp real a unor modificări care pot să apară în amestec în timpul de rezidență în pâlnia de alimentare a mașinii de comprimat, modificări care pot să influențeze negativ proprietățile produsului final. La ora actuală caracterizarea pulberilor pentru comprimare se face doar înainte de introducerea în pâlnia de alimentare, nu și on-line, în timpul procesului de comprimare. Metodele NIR-chemometrice dezvoltate și validate conform metodologie prezentate în prezenta aplicație furnizează rezultatele foarte rapid, în câteva zeci de secunde, ceea ce face posibilă integrarea lor pe mașinile de comprimat în scopul monitorizării on-line a proprietăților fizice ale amestecului supus comprimării. Ca urmare avantajul major al acestor metode este că permit monitorizare unor parametrii care la ora actuală nu sunt urmăriți on-line: granulometrie și proprietăți de curgere.

În continuare este prezentat un exemplu de realizare a invenției în legătură cu figurile 1-5 care reprezintă:

- Fig. 1. Schemă privind etapele dezvoltării și validării metodelor de analiză NIR-chemometrice pentru determinarea proprietăților farmacotehnice ale amestecurilor de pulberi pentru comprimare
- Fig. 2. Diagramă integrare procedeu pe mașina de comprimat pentru monitorizarea on-line a caracteristicilor farmacotehnice (granulometrie și proprietăți de curgere) ale amestecului de pulberi pentru comprimare.
- Fig.3. Reprezentarea grafică a RMSECV în funcție de numărul de factori (componente principale)
- Fig. 4. Profilurile de liniaritate ale metodelor NIR-chemometrice
- Fig. 5. Profilurile de acuratețe ale metodelor NIR-chemometrice

și susțin schematic, alături de tabelele conținute în descrierea ce urmează, modul în care invenția poate fi aplicată pe un amestec de pulberi pentru comprimare conținând 2.08% (m/m) indapamid. Similar metoda poate fi aplicată și pe alte amestecuri de pulberi pentru comprimare.

### *1. Dezvoltarea metodei*

În vederea dezvoltării metodei NIR-chemometrice pentru caracterizarea granulometrică și determinarea proprietăților de curgere ale unui amestec de pulberi pentru comprimare, se prepară un amestec care conține indapamid ca substanță activă în proporție de 2.08% (m/m). În vederea calibrării metodei NIR-chemometrice, amestecul de pulberi este sortat în patru clase granulometrice diferite (0-100, 100-200, 200-300, 300-400  $\mu\text{m}$ ), și din fracțiunile obținute se realizează amestecuri de pulberi conform unui plan experimental cu 3 variabile și 5 niveluri. Variabilele sunt clasele granulometrice iar nivelele sunt proporțiile de amestecare ale pulberilor aparținând acestor clase granulometrice. Pentru fiecare amestec de pulberi din planul experimental se determină proprietățile farmacotehnice (mărimea medie a particulelor, indicele de polidispersie, timpul de curgere, unghiul de repaus, indicele Carr, raportul Haussner) cu ajutorul metodelor de referință din farmacopeea Europeană și se înregistrează spectrele NIR. Planul experimental de calibrare se repetă în 3 zile diferite. Spectrele NIR sunt înregistrate în reflexie prin integrarea a 32 de scanări în intervalul 11000-4000  $\text{cm}^{-1}$ , folosind o rezoluție de 8 sau 16  $\text{cm}^{-1}$ . Dezvoltarea și selectarea modelelor NIR-chemometrice pentru determinarea proprietăților farmacotehnice ale amestecurilor de pulberi se poate face folosind un soft de analiză multivariată metoda suma celor mai mici pătrate parțiale ca metodă de regresie pentru calibrarea multivariată. În vederea alegării celui mai bun model pentru predicția fiecărei proprietăți fizice se vor testa mai multe metode de pre-tratament a datelor spectrale și mai multe regiuni spectrale.

În tabelele 1 și 2 sunt prezentate exemple de valori ale parametrilor statistici care pot fi obținuți în cazul aplicării mai multor metode de pre-tratament a datelor spectrale în vederea dezvoltării și selectării celor mai adecvate modele de calibrare multivariată pentru determinarea proprietăților farmacotehnice ale amestecurilor de pulberi cu indapamid. 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 pre-tratament a datelor spectrale. În urma analizei datelor obținute modelul (b) care folosește ca metodă de pre-tratament eliminarea contantă a diferențelor (COE - constant offset elimination), poate fi selectat pentru a valida metoda pentru determinarea mărimii medii a particulelor în intervalul 100-200  $\mu\text{m}$ . Similar, analizând datele prezentate în tabele se poate observa că la determinarea proprietăților de curgere ale amestecului de pulberi cu indapamid modelele cele mai potrivite pentru validarea metodei sunt: modelul (f) FD+SLS (FD - first derivative = prima derivată urmată de SLS - straight line subtraction = substractia deplasării față de linie bază), pentru determinarea indicelui Carr; modelul FD+SNV (prima derivată urmată de SNS - standard normal variate = variația standard normală) pentru determinarea indicelui Carr; modelul SLS (straight line subtraction = substractia deplasării față de linie bază) pentru determinarea timpului de curgere.

**Tabelul 1.** Parametrii statistici obținuți în cazul evaluării mai multor modele pentru determinarea granulometriei amestecului de pulberi pentru comprimare

Clasa granulometrică 100-200µm						
Model	a	b	c	d	e	f
Pre-tratament	None	COE	SLS	SNV	mMN	MSC
Domeniu spectral selectat (cm <sup>-1</sup> )				10000 - 6900		
Numărul de factori	10	9	8	8	9	8
R <sup>2</sup>	90.01	90.43	90.02	86.67	88.29	86.44
RMSECV (%)	8.17	8.31	8.17	9.09	8.66	9.15
Model	g	H	i	j	k	
Pre-tratament	FD	SD	FD+SLS	FD+SNV	FD+MSC	
Domeniu spectral selectat (cm <sup>-1</sup> )				10000 - 6900		
Numărul de factori	5	3	5	5	5	
R <sup>2</sup>	81.05	25.44	77.01	77.59	77.58	
RMSECV (%)	10.5	19.4	11.4	11.2	11.2	

Clasa granulometrică 0-100µm						
Model	a	b	c	d	e	f
Pre-tratament	None	COE	SLS	SNV	mMN	MSC
Domeniu spectral selectat (cm <sup>-1</sup> )				10000 - 4000		
Numărul de factori	8	7	7	7	8	7
R <sup>2</sup>	89.06	90.27	93.45	90.78	90.59	90.8
RMSECV (%)	6.97	6.57	6.31	6.4	6.46	6.39
Model	g	H	i	j	k	
Pre-tratament	FD	SD	FD+SLS	FD+SNV	FD+MSC	
Domeniu spectral selectat (cm <sup>-1</sup> )				10000 - 6900		
Numărul de factori	6	3	7	6	7	6
R <sup>2</sup>	88.56	70.46	89.79	88.84	89.4	88.56
RMSECV (%)	7.12	11.4	6.73	7.04	6.86	7.12

**Tabelul 2.** Parametrii statistici obținuți în cazul evaluării mai multor modele pentru determinarea proprietăților de curgere ale amestecului de pulberi pentru comprimare

Timp de curgere						
Model	a	b	c	d	e	f
Pre-tratament	None	COE	SLS	SNV	mMN	MSC
Domeniu spectral selectat (cm <sup>-1</sup> )				10000 - 4000		
Numărul de factori	8	9	8	9	8	9
R <sup>2</sup>	93.84	94.9	94.96	94.11	92.85	93.96
RMSECV (%)	1.29	1.17	1.16	1.26	1.39	1.27
Model	g	h	i	j	k	
Pre-tratament	FD	SD	FS+SLS	FD+SNV	FD+MSC	
Domeniu spectral selectat (cm <sup>-1</sup> )				10000 - 4000		
Numărul de factori	6	6	6	5	5	
R <sup>2</sup>	94.32	93.42	94.23	91.53	91.53	
RMSECV (%)	1.24	1.33	1.25	1.51	1.51	

**Indice Carr**

Model	a	b	c	d	e	f
Pre-tratament	None	COE	SLS	SNV	mMN	MSC
Domeniu spectral selectat (cm <sup>-1</sup> )				10000 - 4000		
Numărul de factori	5	4	5	4	4	4
R <sup>2</sup>	93.02	90.05	91.21	91.12	91.23	91.21
RMSECV (%)	0.072	0.86	0.808	0.808	0.807	0.808
Model	g	h	i	j	k	
Pre-tratament	FD	SD	FD+SLS	FD+SNV	FD+MSC	
Domeniu spectral selectat (cm <sup>-1</sup> )				10000 - 4000		

Numărul de factori	4	4	<b>5</b>	4	4
R <sup>2</sup>	92.92	91.03	<b>93.02</b>	91.18	91.16
RMSECV (%)	0.725	0.816	<b>0.72</b>	0.809	0.811

**Raport Haussner**

Model	a	b	c	d	e	f
Pre-tratament	None	COE	SLS	SNV	mMN	MSC
Domeniu spectral selectat (cm <sup>-1</sup> )				10000 - 4000		
Numărul de factori	8	7	7	6	6	6
R <sup>2</sup>	92.1	91.53	92.32	91.2	90.92	91.19
RMSECV (%)	0.0117	0.0121	0.0115	0.0123	0.0125	0.0123
Model	g	H	i	j	k	
Pre-tratament	FD	SD	FD+SLS	<b>FD+SNV</b>	FD+MSC	
Domeniu spectral selectat (cm <sup>-1</sup> )				10000 - 4000		
Numărul de factori	6	6	6	6	6	
R <sup>2</sup>	91.49	90.34	91.23	<b>92.49</b>	92.37	
RMSECV (%)	0.0121	0.0129	0.0123	<b>0.0114</b>	0.0115	

**2. Validarea metodei**

Pentru validarea metodelor NIR – chemometrice se prepară loturi diferite de amestecuri de pulberi cu indapamid, conform unui plan experimental cu 3 variabile și 3 niveluri, corespunzătoare la 3 rapoarte diferite (1, 3, 5) de amestecare pentru clase granulometrice 1-2-3 ale pulberii, selectate din domeniul pe care s-a făcut calibrarea. Pentru fiecare nivel se prepară 4 probe de validare diferite, 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 NIR 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 amestecului de pulberi. Rezultatele obținute cu metodele NIR-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 3-4 și figurile 3-4.

**Tabelul 3.** Valorile parametrilor de validare la metoda NIR-chemometrică de determinare a proprietăților granulometrice ale amestecului de pulberi pentru comprimare

Dimensiune medie a particulelor ( $\mu\text{m}$ )	Mărimea medie a particulelor					
	Bias (%)	Regăsirea (%)*	Repetabilitate (RSD %)	Precizia intermediară (RSD %)	Valori relative ale toleranțelor admise (%)	Acuratețe Toleranțe admise ( $\mu\text{m}$ )
92.86	3.973	101.47	8.04	9.19	[ -17.04; 19.98 ]	[ 76.78; 111.67 ]
159.09	3.262	97.27	6.14	7.09	[ -16.79; 11.34 ]	[ 132.98; 176.52 ]
207.14	4.990	96.00	4.47	5.16	[ -13.21; 7.21 ]	[ 180.40; 221.44 ]

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

**Indicele de polidispersie**

Indice de	Exactitate	Precizia	Acuratețe

polidispersie %	Bias (%)	Regăsirea (%)*	Repetabilitate (RSD %)	Precizia intermediară (RSD %)	Valori relative ale toleranțelor admise (%)	Toleranțe admise (%)
35.34	3.973	103.97	5.97	6.73	[ - 9.49; 17.40]	[31.81; 41.68]
56.85	3.262	103.26	7.18	8.26	[ -13.03; 19.55]	[49.14; 68.27]
78.84	4.990	104.99	6.29	7.01	[ - 9.20; 19.18]	[71.03; 94.52]

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

**Tabelul 4.** Valorile parametrilor de validare la metoda NIR-chemometrică de determinare a proprietăților de curgere ale amestecului de pulberi pentru comprimare

Timp de curgere (secunde)	Timp de curgere					
	Exactitate		Precizia		Acuratețe	
Bias (%)	Regăsirea (%)*	Repetabilitate (RSD %)	Precizia intermediară (RSD %)	Valori relative ale toleranțelor admise (%)	Toleranțe admise (secunde)	
16.14	1.043	101.4	9.00	10.04	[ - 19.24; 21.32]	[13.00; 19.61]
26,25	-3.515	96.48	7.56	8.32	[ - 3.51; 13.58]	[20.91; 29.54]
38.15	3.908	103.91	6.08	7.01	[ - 9.85; 17.67]	[34.18; 45.09]

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

Indice Carr %	Indice Carr					
	Exactitate		Precizia		Acuratețe	
Bias (%)	Regăsirea (%)*	Repetabilitate (RSD %)	Precizia intermediară (RSD %)	Valori relative ale toleranțelor admise (%)	Toleranțe admise (%)	
9.21	-2.199	96.90	6.67	7.61	[ -17.33; 12.94]	[ 7.64; 10.37]
12.44	-3.793	96.21	5.87	6.33	[ -16.99; 9.41]	[10.38; 13.54]
15.75	-4.270	95.42	6.19	6.03	[ -18.72; 10.18]	[12.90; 17.26]

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

Raport Hausner	Raport Hausner					
	Exactitate		Precizia		Acuratețe	
Bias (%)	Regăsirea (%)*	Repetabilitate (RSD %)	Precizia intermediară (RSD %)	Valori relative ale toleranțelor admise (%)	Toleranțe admise (N)	
1.10	-0.038	97.96	5.85	6.72	[ -10.02; 13.21]	[ 1.00; 1.24]
1.15	-0.764	97.24	5.67	6.38	[ -13.39; 11.86]	[ 1.00; 1.28]
1.21	-1.209	96.79	6.51	7.49	[ -15.95; 13.54]	[ 1.03; 1.37]

\*Calculată ca  $100 \times \text{NIR/EuPh}$ , 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 sistem de alimentare forțată (fill-o-matic) constituit din două palete care de învârt în sens invers deasupra matrițelor și un amestecător în formă de melc în pâlnia de alimentare. Ca spectrometru se poate folosi orice spectrometru care permite înregistrarea spectrelor de reflexie a amestecurilor de pulbere la distanță prin sistemul de fibră optică. Pentru analiza multivariată a datelor spectrale se poate folosi fie softul de chemometrie al producătorului

spectrofotometrului sau orice program care permite prelucrarea chemometrică on-line a datelor spectrale. În cadrul calculatorului de proces al mașinii de comprimat se introduc parametrii fizici ai amestecului de pulberi pentru comprimare care se monitorizează cu ajutorul metodelor NIR chemometrice: dimensiune medie a particulelor și indice de polidispersie (ca și caracteristici granulometrice), timp de curgere, indice Carr și raport Haussner (ca și caracteristici privind proprietățile de curgere). Pentru acești parametri se introduc valorile medii și/sau toleranțele maxime acceptate. Se fac setările corespunzătoare astfel încât reglarea condițiilor de lucru a mașinii de comprimat să se facă ținând cont a acești parametri.

Invenția de față prezintă următoarele avantaje:

- Permite monitorizarea on-line a proprietăților fizice ale amestecurilor de pulberi supuse comprimării prin folosirea metodelor NIR-chemometrice validate (care conferă o foarte mare încredere în rezultatele obținute) prin determinarea concomitentă din spectrul NIR a caracteristicilor granulometrice (mărimea medie a particulelor, indicele de polidispersie) și a proprietăților de curgere (indice Carr, raport Haussner, timp de curgere, unghi de repaus); la ora actuală, pulberile supuse comprimării sunt caracterizate granulometric și din punct de vedere al curgerii doar înainte de introducerea lor în pâlnia de alimentare, prin metode farmacotehnice laborioase, și care nu pot prevedea eventualele modificări ale acestor proprietăți în timpul de rezidență a amestecului în pâlnia de alimentare ca urmare a segregării în timpul procesului de comprimare;
- validarea metodelor NIR-chemometrice pentru determinarea proprietăților fizice ale amestecului de pulberi se face conform unei metodologii de validare folosită la determinarea caracteristicilor chimice ale produselor medicamentoase 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 farmacotehnici ai amestecului de pulberi se face fără distrugerea probei de analizat și fără consum de reactivi, într-un interval de timp foarte scurt (câteva zeci de secunde), permitând monitorizarea proprietăților amestecului de pulberi pe toată durata procesului de comprimare.

## Referințe bibliografice

- <sup>1</sup> S.E. Leucuta, Tehnologie Farmaceutică Industrială, ediția a II-a. Editura Dacia, Cluj-Napoca, 2009.
- <sup>2</sup> R.E. O'Connor, J.B. Schwartz, L.A. Felton, Powders, in: Remington. The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> edition. Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005, pp. 702-719.
- <sup>3</sup> European Pharmacopoeia 7.2, 2011. 2.9.38. Particle-size distribution estimation by analytical sieving.
- <sup>4</sup> D. Christensen, M. Allesø, I. Rosenkrands, J. Rantanen, C. Foged, E.M. Agger, P. Andersen, H.M. Nielsen, NIR transmission spectroscopy for rapid determination of lipid and lyoprotector content in liposomal vaccine adjuvant system CAF01, Eur. J. Pharm. Biopharm. 70 (2008) 914-920.
- <sup>5</sup> M. Blanco, A. Peguero, Influence of physical factors on the accuracy of calibration models for NIR spectroscopy, J. Pharm. Biomed. Anal. 52 (2010) 59-65.
- <sup>6</sup> Harry G. Brittain, Spectroscopy of Pharmaceutical Solids, Taylor & Francis Group Inc., New YorkLondon, 2006
- <sup>7</sup> 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.
- <sup>8</sup> M. Jamrógiewicz, Application of near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical technology, J. Pharm. Biomed. Anal. 2012; 66:1-10.
- <sup>9</sup> Harry G. Brittain, Spectroscopy of Pharmaceutical Solids, Taylor & Francis Group Inc., New YorkLondon, 2006
- <sup>10</sup> M. Jamrógiewicz, Application of near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical technology, J. Pharm. Biomed. Anal. 2012; 66:1-10.
- <sup>11</sup> G. Reich, Near-infrared spectroscopy and imaging: Basic principles and pharmaceutical applications. Adv Drug Deliver Rev 2005;57:1109-1143.
- <sup>12</sup> 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.
- <sup>13</sup> 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.
- <sup>14</sup> M.L. Balboni, Process Analytical Technology: Concepts and Principles. Pharmaceutical Technology 2003;10:54-66.
- <sup>15</sup> B. Wise, N. Gallagher, The Process Chemometrics Approach to Process Monitoring and Fault Inspection. J. Proc. Ctrl. 1996; 6(6):329–348.
- <sup>16</sup> 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.
- <sup>17</sup> 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.
- <sup>18</sup> A. Dunko, A. Dovletoglou, Moisture assay of an antifungal by near-infrared diffuse reflectance spectroscopy, J. Pharm. Biomed. Anal. 2002;28:145-154.
- <sup>19</sup> M. Alcalà, M. Blanco, M. Bautista, J.M. González, On-line monitoring of a granulation process by NIR spectroscopy. J. Pharm. Sci. 2010; 99:336-345.
- <sup>20</sup> 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.
- <sup>21</sup> M. Jamrógiewicz, Application of near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical technology, J. Pharm. Biomed. Anal. 2012, 66:1-10.
- <sup>22</sup> J. Luypaert, D.L. Massart, Y. Vander Heyden, Near-infrared spectroscopy applications in pharmaceutical analysis. Review, Talanta 2007; 72:865–883.
- <sup>23</sup> 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.
- <sup>24</sup> L. Roman, M. Bojilă, R. Săndulescu, D.L. Muntean, Validarea metodelor analitice. Editura Medicală, Bucureşti, 2007.

<sup>25</sup> L. Roman, M. Bojiță, R. Săndulescu, Validarea metodelor de analiză și control, Bazele teoretice și practice, Ed. Medicală, Bucuresti, 1998.

<sup>26</sup> 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.

<sup>27</sup> J.E. Ziemons, J. Mantanus, P. Lebrun, E. Rozet, B. Evrard, Ph. Hubert, Acetaminophen determination in low-dose pharmaceutical syrup by NIR spectroscopy, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2010; 53:510-516.

<sup>28</sup> Ph. Hubert, J.J. Nguyen-Huu, B. Boulanger, E. Chapuzet, P. Chiap, N. Cohen, P.A. Compagnon, W. Dewé, M. Feinberg, M. Lallier, M. Laurentie, N. Mercier, G. Muzard, C. Nivet, L. Valat, Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures: A SFSTP proposal-part I, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2004; 36: 579-586.

<sup>29</sup> Ph. Hubert, J.J. Nguyen-Huu, B. Boulanger, E. Chapuzet, P. Chiap, N. Cohen, P.A. Compagnon, W. Dewé, M. Feinberg, M. Lallier, M. Laurentie, N. Mercier, G. Muzard, C. Nivet, L. Valat, E. Rozet, Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures: A SFSTP proposal-part II, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2007; 45:70-81.

<sup>30</sup> A. Porfire, L. Rus, A.L. Vonica, I. Tomuta, High-throughput NIR-chemometric methods for determination of drug content and pharmaceutical properties of indapamide powder blends for tabletting, *J Pharm Biomed Anal.*, 2012; 70:301-309.

<sup>31</sup> A. Porfire, I. Tomuta, L. Tefas, S.E. Leucuta, M. Achim, Simultaneous quantification of l- $\alpha$ -phosphatidylcoline and cholesterol in liposomes using near infrared spectrometry and chemometrie, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2012; 63:87-94.

<sup>32</sup> W. Li, A. Bashai-Woldu, J. Ballard, M. Johnson, M. Agresta, H. Rasmussen, S. Hu, J. Cunningham, D. Winstead, Applications of NIR in early stage formulation development. Part I. Semi-quantitative blend uniformity analyses by reflectance NIR without calibration models. *Int. J. Pharm.* 340 (2007) 97–103.

<sup>33</sup> C.V. Liew, A.D. Karande, P.W.S. Heng., In-line quantification of drug and excipients in cohesive powder blends by near infrared spectroscopy, *Int. J. Pharm.* 386 (2010) 138-148.

<sup>34</sup> I. Tomuta, R. Iovanov, A.L. Vonica, S.E. Leucuta. High-throughput NIR-chemometric method for meloxicam assay from powder blends for tabletting. *Sci. Pharm.* 79 (2011) 885-898.

<sup>35</sup> M.C. Sarraguça, A.V. Cruz, H.R. Amaral, P.C. Costa, J.A. Lopes. Comparison of different chemometric and analytical methods for the prediction of particle size distribution in pharmaceutical powders. *Anal Bioanal Chem* 399 (2011) 2137–2147.

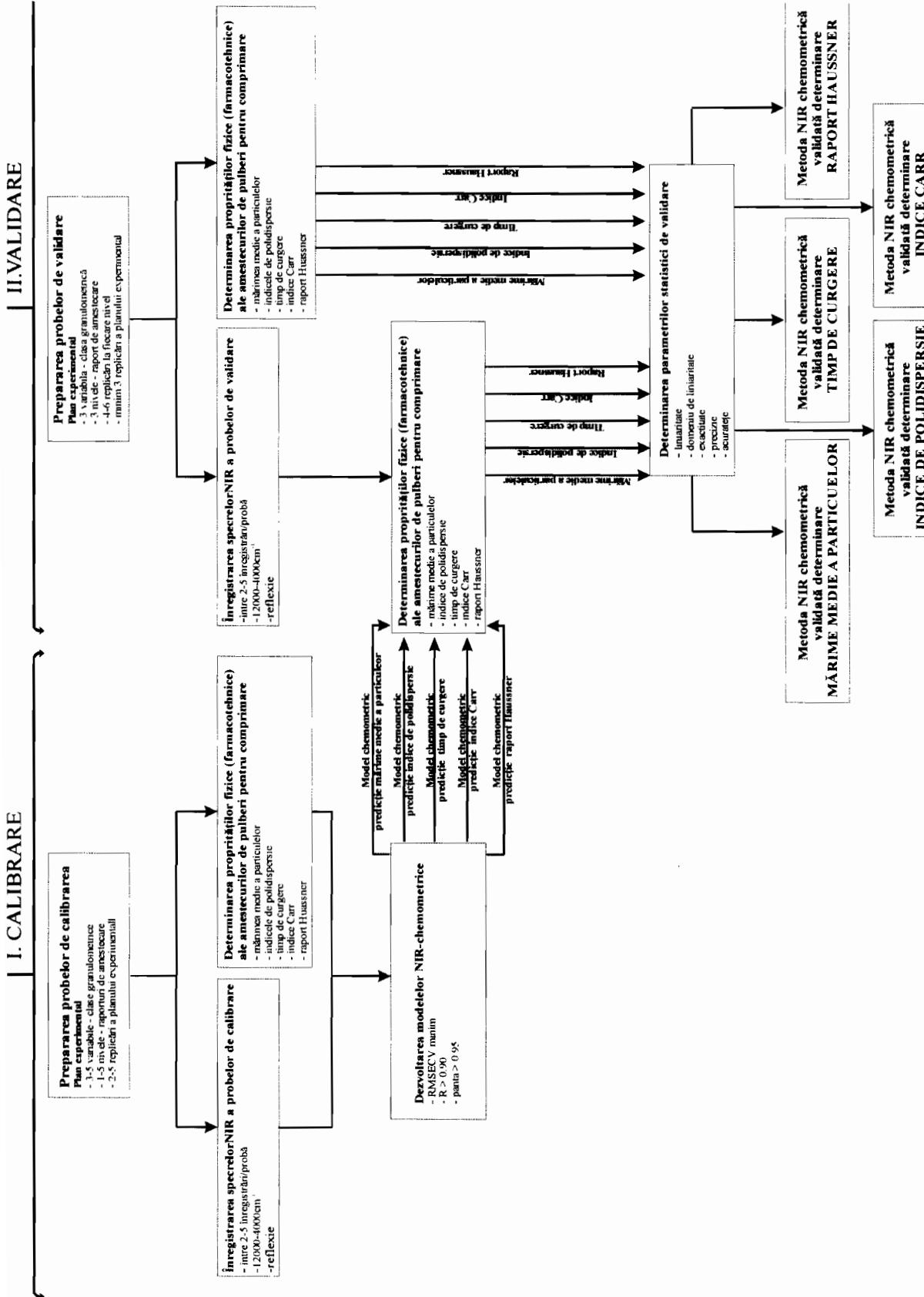
<sup>36</sup> M. Alcala, M. Blanco, M. Bautista, J.M. Gonzalez. On-Line monitoring of a granulation process by NIR spectroscopy. *J Pharm Sci*, 99 (2010) 336–345.

<sup>37</sup> J. Ropero, L. Beach, M. Alcala, R. Rentas, R.N. Dave, R.J. Romanach, Near-infrared spectroscopy for the in-line characterization of powder voiding part I: development of the methodology, *J Pharm Innov* 4 (2009) 187-197.

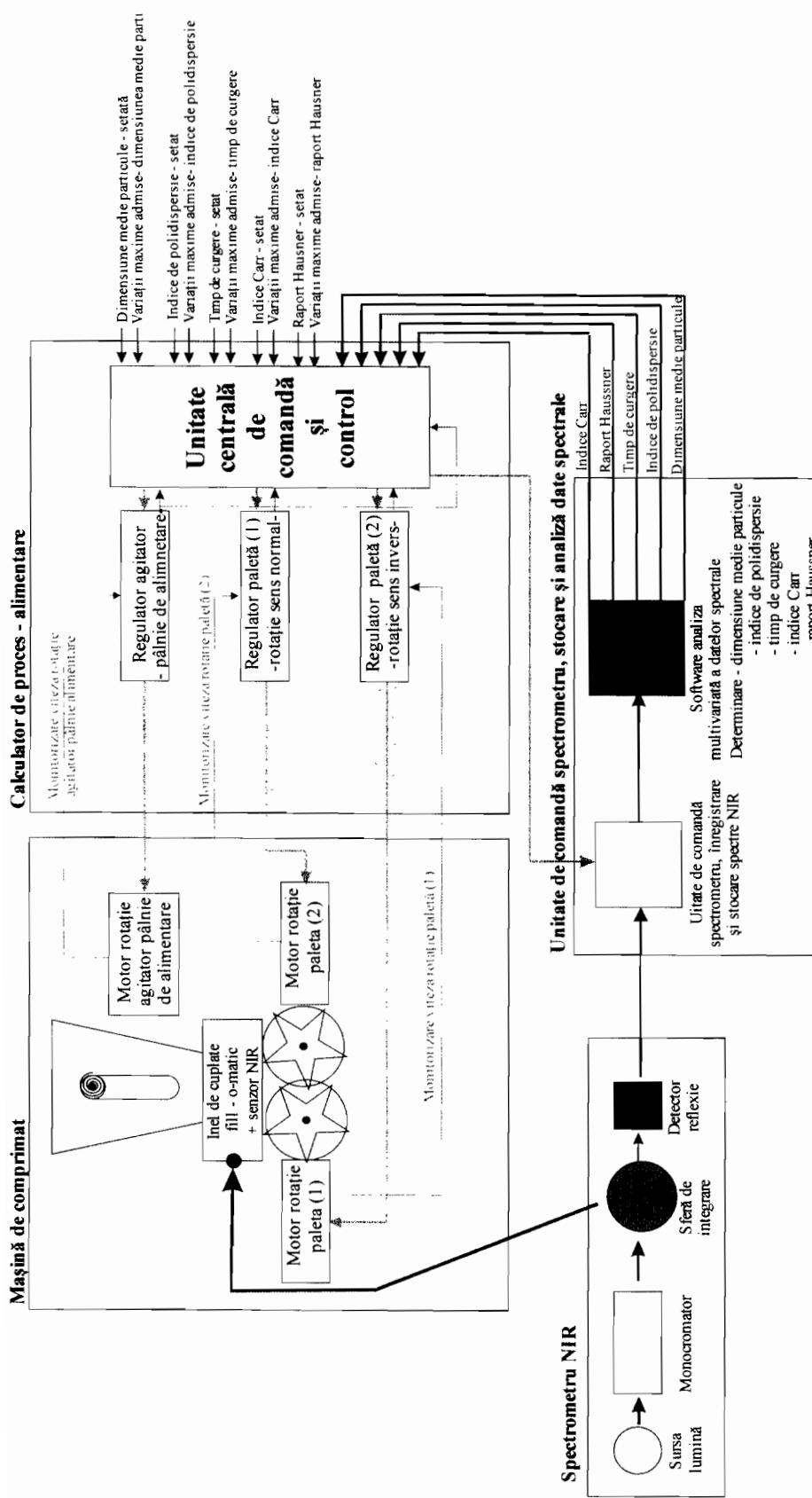
<sup>38</sup> L. Beach, J. Ropero, A. Mujumdar, M. Alcala, R.J. Romanach, R.N. Dave, Near-infrared spectroscopy for the in-line characterization of powder voiding part II: quantification of enhanced flow properties of surface modified active pharmaceutical ingredients, *J Pharm Innov* 5 (2010) 1-13.

## REVENDICĂRI

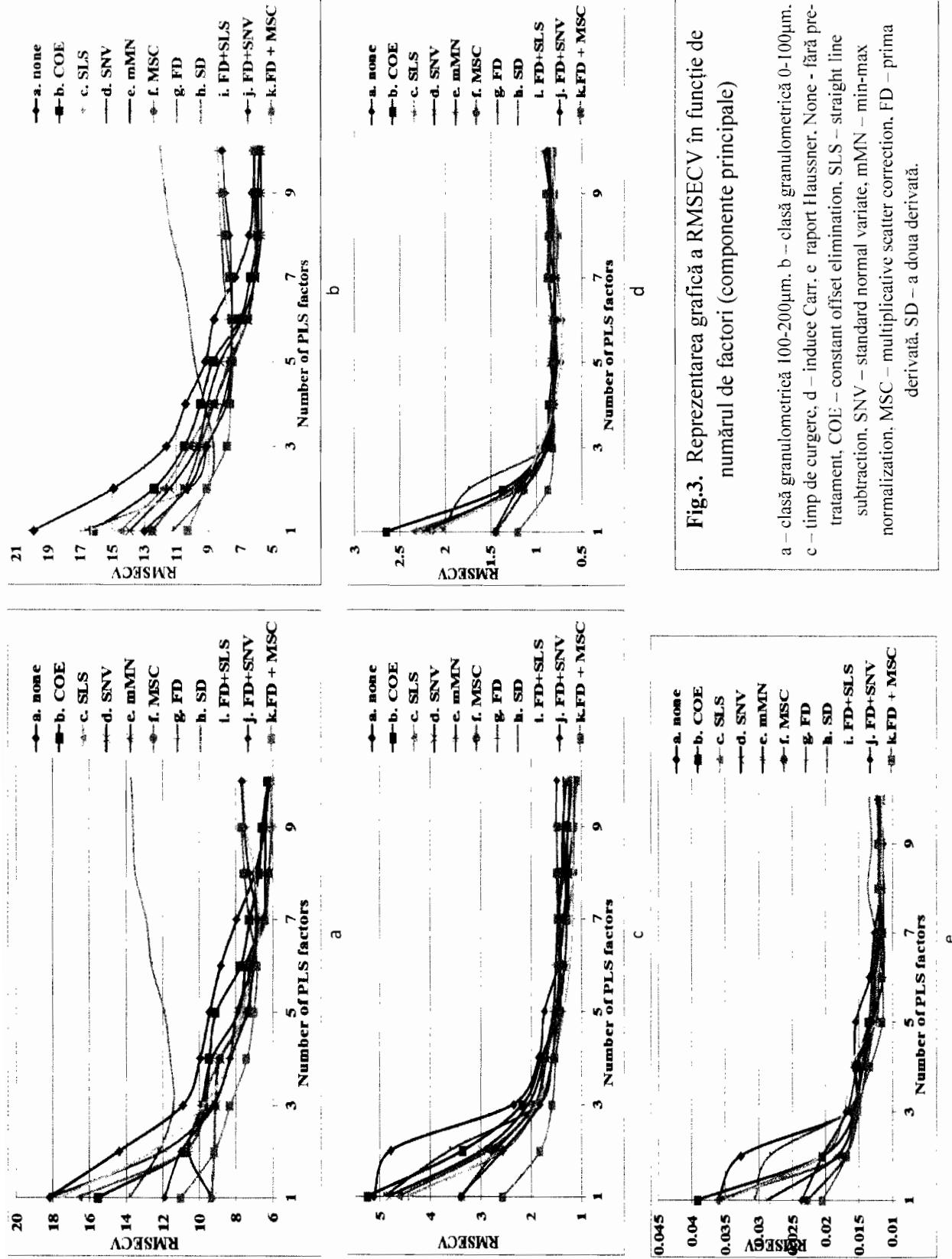
1. Procedeu de determinare a proprietăților farmacotehnice ale amestecurilor de pulberi pentru comprimare (granulometrie și curgere) **caracterizat prin aceea că**, permite dezvoltarea și validarea metodelor spectroscopice în infra-roșu apropiat pentru determinarea proprietăților fizice ale amestecurilor de pulberi pentru comprimare cu importanță în obținerea de comprimate (proprietăți farmacotehnice) și descrie modul de implementare a metodelor spectroscopice în infra-roșu apropiat chemometrice, pe o mașină de comprimat rotativă pentru monitorizarea on-line a caracteristicilor granulometrice (mărimea medie a particulelor, indicele de polidispersie) și proprietăților reologice (timp de curgere, unghi de repaus, indice Carr, raport Haussner) ale amestecului de pulberi supus comprimării.
2. **Procedeu conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că** dezvoltarea metodei se face pe probe de calibrare preparate conform unui plan experimental cu 2-5 variabile și 3-5 niveluri, variabilele fiind clasele granulometrice ale amestecului de pulberi iar nivelele de variație sunt raporturile de amestecare a particulelor din fiecare clasă, raporturi în care se prepară amestecurile de pulberi pentru probele de calibrare, dezvoltarea metodei finalizându-se prin realizarea unui model de calibrare multivariată capabil să cuantifice corelații între proprietățile farmacotehnice ale amestecurilor de pulberi din probele de calibrare și spectrele lor în infra-roșu apropiat.
3. **Procedeu conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că** validarea metodei se face pe probe de validare preparate conform unui plan experimental cu trei variabile și trei niveluri, variabilele fiind clasele granulometrice iar nivelurile sunt rapoarte de amestecare, corespunzătoare la nivelurile 1 – 3 – 5 ale rapoartelor scării de niveluri folosite la calibrare.
4. **Procedeu conform revendicării 3, caracterizat prin aceea că** validarea metodei se realizează prin compararea valorilor obținute folosind metodele infra-roșu 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.
5. **Procedeu conform revendicării 2 caracterizat prin aceea că** dezvoltarea modelului de calibrare multivariată de realizează folosind metoda „suma celor mai mici pătrate parțiale” (engl. Partial Least Squares =PLS).
6. **Procedeu conform revendicărilor 2, 3 și 4 caracterizat prin aceea că**, integrat pe o mașină de comprimat rotativă permite monitorizarea on-line a următoarelor proprietăți farmacotehnice ale amestecurilor de pulberi pentru comprimare: caracteristici granulometrice (mărimea medie a particulelor, indicele de polidispersie) și proprietăți reologice (timp de curgere, unghi de repaus, indice Carr, raport Haussner).



**Fig. 1.** Schemă privind etapele dezvoltării și validării metodelor de analiză NIR-chemometrice pentru determinarea proprietăților farmacotehnice ale amestecurilor de pulberi pentru comprimare



**Fig. 2..** Diagramă integrare procedeu pe mașina de comprimat pentru monitorizarea on-line a caracteristicilor farmacotehnice (granulometrie și proprietăților de curgere) ale amestecului de pulberi care pentru comprimare .

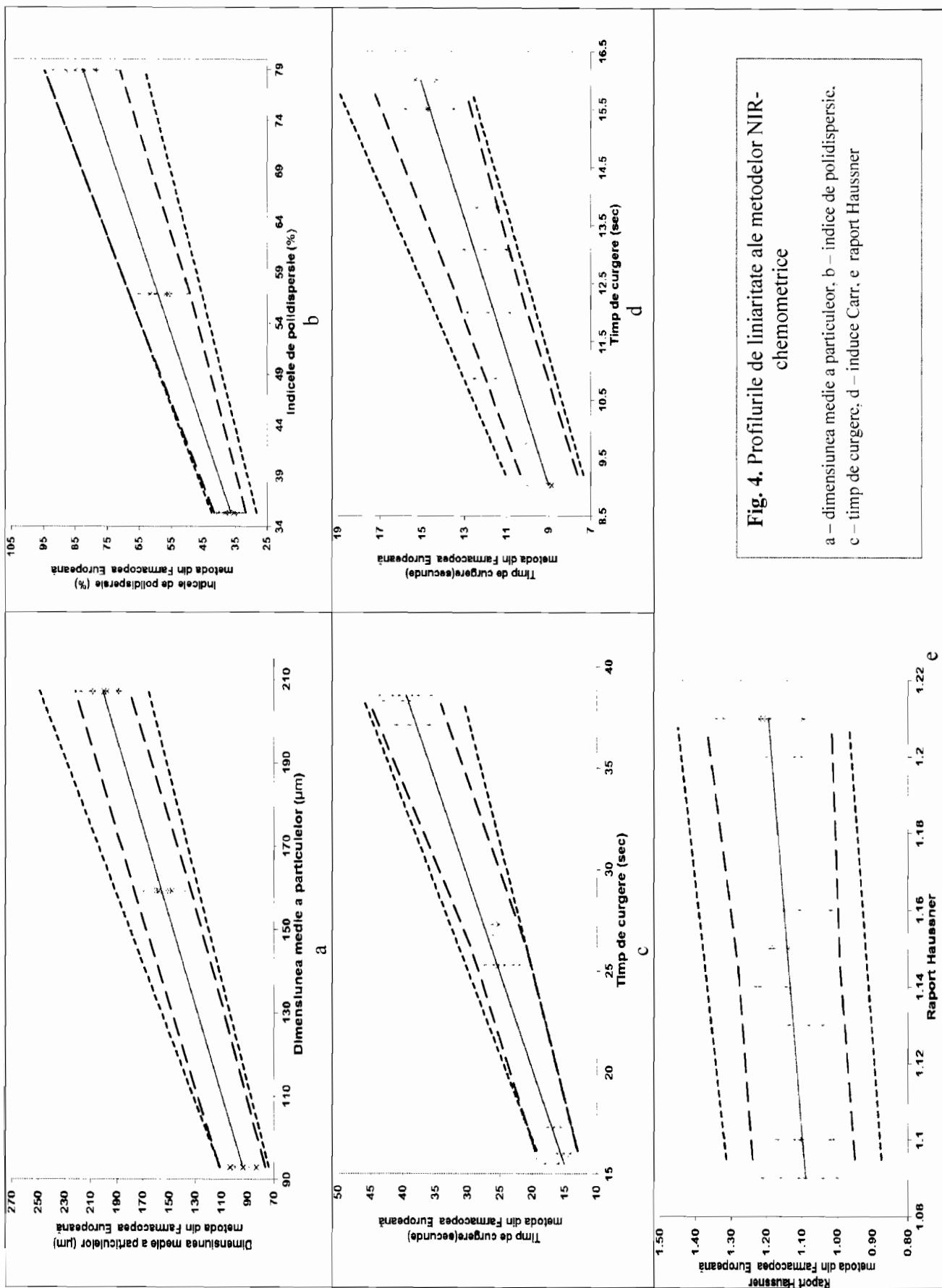


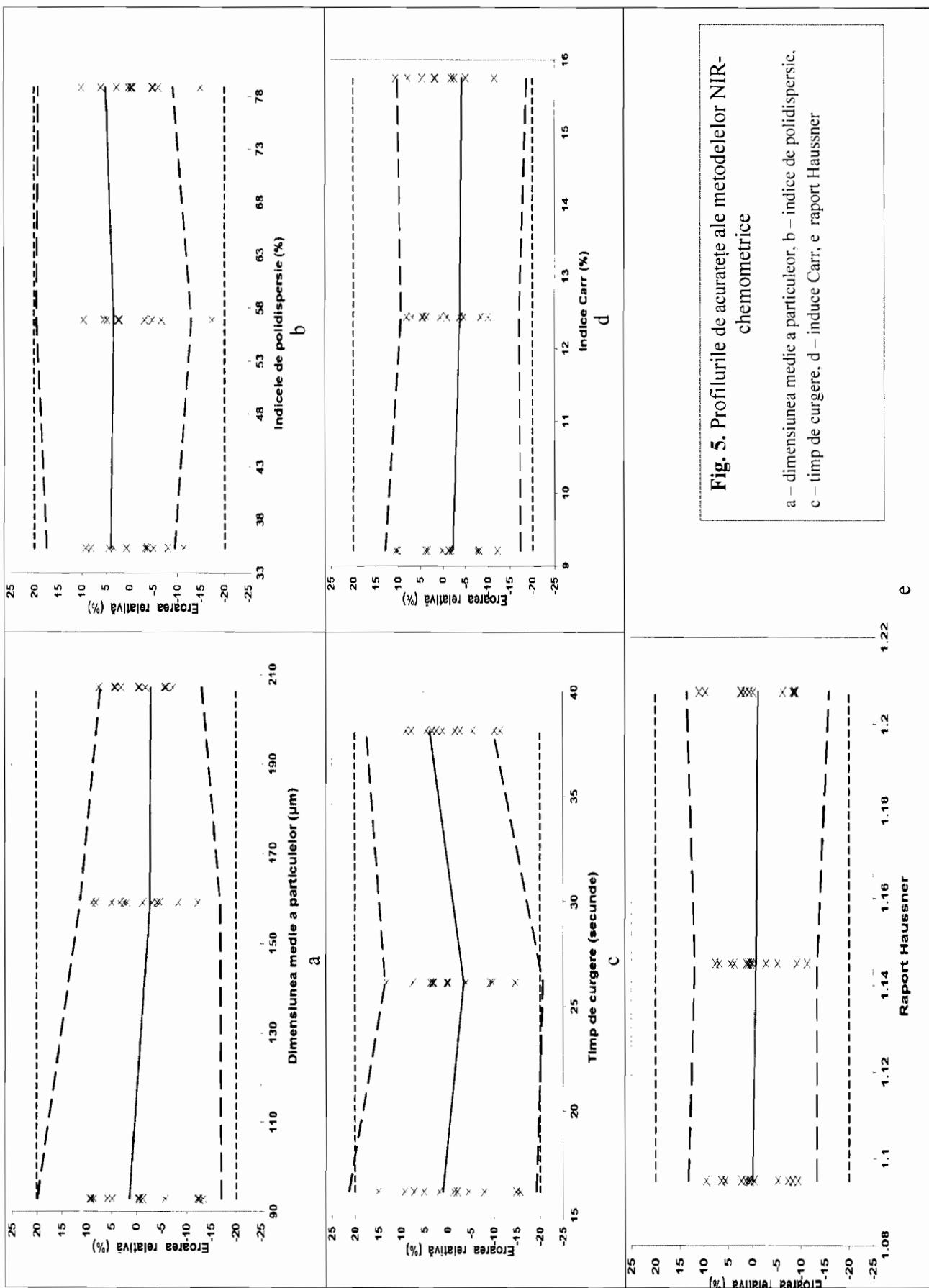
**Fig.3. Reprezentarea grafică a RMSECV în funcție de numărul de factori (componente principale)**

a – clasă granulometrică 100-200 $\mu$ m. b – clasă granulometrică 0-100 $\mu$ m.  
c – timp de curgere, d – induce Carr. e report Haussner. None - fără pre-tratament, COE – constant offset elimination. SLS – straight line subtraction, SNV – standard normal variate, mMN – min-max normalization, MSC – multiplicative scatter correction. FD – prima derivată. SD – a două derivată.

2013-00577  
01-08-2013

Y8





**Fig. 5. Profilurile de acuratețe ale metodelor NIR-chemometrice**

a – dimensiunea medie a particulelor, b – indice de polidispersie, c – timp de curgere, d – indice Carr, e raport Haussner