



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2013 00577**

(22) Data de depozit: **01/08/2013**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/07/2021** BOPI nr. **7/2021**

(41) Data publicării cererii:
27/02/2015 BOPI nr. **2/2015**

(73) Titular:
• **UNIVERSITATEA 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;**

• **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. 11, AP. 13, CLUJ-NAPOCA, CJ,
RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
**RO 129675 A2; US 2011/0260063 A1;
US 5360972**

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



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

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

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

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

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

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

44 Spectroscopia în infraroșu apropiat NIR (Near Infra-Red = „infra-roșu apropiat”) este
45 la ora actuală o alternativă interesantă pentru caracterizarea amestecurilor de pulberi atât
46 din punct de vedere al compoziției chimice cât și al proprietăților fizice sau farmaceutice ale
47 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 absorbivitatea molară este scăzută în această regiune dar radiația penetrează 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, fizică, procesarea digitală a semnalului și statistică. 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 procedurii experimentale optime și pentru prelucrarea datelor obținute. Chemometria este definită de Societatea Internațională de Chemometrie ca "știința de a face legătura între măsurătorile 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 statistica, analiza numerică și matematica 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-distructive 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 (exemplu 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 excipienților, 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.

Dezvoltarea și validarea de metode bazate pe spectroscopia în infraroșu apropiat și chemometrie pentru caracterizarea directă a solidelor (amestecuri de pulberi, granule, comprimate, capsule) este de foarte mare interes pentru industria farmaceutică, un număr mare de studii fiind publicate sau patentate în ultimi ani [10,11,12, 32, 33]. De exemplu, Huck et al. au patentat un procedeu pentru determinarea proprietăților fizico-chimice ale solidului luând ca exemplul trihidratul de amoxicilină, dar procedeul permite determinarea de proprietăți chimice ale solidului adică compoziția în principii active și eventual unul sau mai mulți excipienți și fizice ca mărimea, suprafața sau porozitatea particulelor. Procedeul prevăzut în patent nu cuprinde și validarea specifică cerută de industria farmaceutică, iar calibrarea nu presupune utilizarea de planuri experimentale [32]. Într-un alt exemplu, Tomuță et al., au patentat un procedeu bazat pe spectroscopia în infraroșu apropiat și chemometrie dar caracterizarea directă comprimatelor, și anume determinarea rezistenței mecanice, a friabilității și timpului de dezagregare al comprimatelor) nu pentru determinarea proprietăților fizice ale amestecurilor de pulberi care urmează să fie comprimate. Mai mult, modul în care se face calibrarea este complet diferit, în cazul determinării proprietăților fizice ale comprimatelor fiind propus un plan experimental cu o singură variabilă, forța de comprimare, și 5-9 niveluri de variație, diferite valori ale forței de comprimare [33].

La ora actuală, determinarea caracteristicilor fizice 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.

Problema tehnică pe care o rezolvă această invenție este determinarea și monitorizarea on-line a unor proprietăți fizice ale amestecurilor de pulberi pentru comprimare, cum ar fi, mărimea medie a particulelor, indicele de polidispersie, timpul de curgere, unghiul de repaus, indicele Carr, raportul Hausner, în timpul procesului tehnologic de obținere a comprimatelor.

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 sec), 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 farmaceutice), 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.

Invenția, conform invenției, prezintă următoarele avantaje:

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 farmaceutice 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 farmaceutici 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), permițând monitorizarea proprietăților amestecului de pulberi pe toată durata procesului de comprimare.

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 NIR-chemometrice pentru determinarea proprietăților farmaceutice ale amestecurilor de pulberi pentru comprimare;

- fig. 2, diagramă integrare procedeu pe mașina de comprimat pentru monitorizarea on-line a caracteristicilor farmaceutice (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);

1 - fig. 4, profilurile de liniaritate ale metodelor NIR-chemometrice;
2 - fig. 5, profilurile de acuratețe ale metodelelor NIR-chemometrice și susțin schematic,
3 alături de tabelele conținute în descrierea ce urmează, modul în care invenția poate fi
4 aplicată pe un amestec de pulberi pentru comprimare conținând 2,08% (m/m) indapamid.
5 Similar metoda poate fi aplicată și pe alte amestecuri de pulberi pentru comprimare.

6 Invenția se deosebește de alte procedee prin faptul că nu se referă la determinarea
7 de caracteristici chimice (compoziția în principii active) ale pulberilor și comprimatelor sau
8 fizice comprimatelor (rezistență mecanică, friabilitate, timp de dezagregare), ci pe
9 determinarea unor caracteristici fizice ale amestecului de pulberi care urmează să fie supus
10 comprimării cu importanță în procesabilitate și anume proprietăți granulometrice (mărimea
11 medie a particulelor, indicele de polidispersie) și reologice (timpul de curgere, unghiul de
12 repaus, indicele Carr, raportul Haussner) pe care Farmacopeea Europeană le numește
13 proprietăți farmacotehnice [1,2,3,4,33]. În plus, invenția are în vedere utilizarea unei
14 metodologii specifice pentru calibrare prin utilizarea unui plan experimental în care variabilele
15 de intrare (factorii), sunt clasele granulometrice ale amestecului de pulberi iar nivelurile de
16 variație sunt raporturile de amestecare a particulelor din fiecare clasă; astfel încât toată
17 variabilitatea care este posibil să existe în ceea ce privește mărimea particulelor și pro-
18 prietățile de curgere trebuie să fie cuprinse în probele de calibrare pentru a putea fi cuanti-
19 ficată prin spectroscopie în infraroșu apropiat. Acest lucru este de foarte mare importanță în
20 realizarea unei calibrări de adecvate, cu capacitate de predicție ridicată, pentru ca metoda
21 să poată validată pentru parametri liniaritate, domeniul de liniaritate, exactitate, precizie și
22 acuratețe astfel încât procedeul să fie utilizat de industria farmaceutică. Trecerea
23 parametrilor de validare este esențială precum și integrarea determinărilor pe o mașină de
24 comprimat rotativă, în vederea monitorizării on-line a caracteristicilor granulometrice și
25 reologice ale amestecului de pulberi suspus comprimării.

26 Prezentarea unui exemplu de realizare

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

29 1. Prepararea probelor de calibrare se realizează conform unui plan experimental cu
30 3-5 factori (variabile de intrare) și 4-5 niveluri. Factorii (variabilele de intrare ale planului
31 experimental) sunt clasele granulometrice cărora le aparțin particulele folosite la prepararea
32 amestecului iar nivelurile de variație sunt raporturile de amestecare ale particulelor din
33 fiecare clasă în amestecul final. Pentru prepararea probelor de calibrare se vor folosi parti-
34 cule aparținând celor 3-5 clase granulometrice diferite, fiecare clasă în putând fi folosită în
35 diferite rapoarte de amestecare. Pentru fiecare clasă s-au folosit proporții de amestecare
36 între 1 și 5. Probele de calibrare pot să cuprindă între 2 și 5 replicări ale acestui plan experi-
37 mental.

38 2. Analiza probelor de calibrare constă în înregistrarea spectrelor NIR în domeniul
39 $12000-4000\text{ cm}^{-1}$ ale probelor de calibrare și determinarea proprietăților fizice ale acestor
40 probe (mărimea medie a particulelor, indicele de polidispersie, timpul de curgere, unghiul de
41 repaus, indicele Carr, raportul Haussner) prin metodele convenționale, oficinale în
42 Farmacopeea Europeană. Spectrele NIR sunt înregistrate în modul reflexie și având în
43 vedere că probele de pulbere nu sunt omogene se folosește un dispozitiv care permite
44 rotirea probelor în timpul înregistrării, astfel încât spectrele să fie reprezentative pentru proba
45 analizată și să se asigure reproductibilitatea măsurătorilor.

46 3. Dezvoltarea modelului chemometric de calibrare multivariată se realizează
47 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 infraroșu apropiat ne-procesate sau pre-procesate utilizând diferite metode matematice (exemplu prima derivată, a doua derivată, variația standard normală (engl. "standard normal variate"), eliminarea constantă a diferențelor (engl. "constant offset elimination" = COE), corecția multiplicativă a împrăștierii (engl. "multiplicative scatter correction" = MSC), substracția 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:

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

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

unde, Y_{true} = valoarea adevărată (determinată cu metodele convenționale)
 Y_{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 fig. 1 și procedurii următoare:

1. Prepararea probelor de validare se realizează conform unui plan experimental cu 3 factori (variabile de intrare) și 3 niveluri de variație. Factorii (variabilele de intrare ale planului experimental) sunt clasele granulometrice cărora aparțin particulele folosite la prepararea amestecului iar nivelurile 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 nivelurilor 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 minimum 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 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 Farmacopeea Europeană și calcularea parametrilor statistici de validare. Pentru validarea metodei vor fi determinați următorii parametri: liniaritate, domeniul de liniaritate, exactitate, precizie și acuratețe.

1 III. Integrarea metodei pe comprimatele obținute la o mașină de comprimat rotativă
2 pentru monitorizarea on-line a proprietăților farmacotehnice ale amestecurilor de pulberi
3 pentru comprimare, în timpul preparării comprimatelor. Integrarea se face conform diagramei
4 prezentate în fig. 2 și a descrierii prezentate în continuare. Elementele caracteristice ale
5 integrării pe o mașină de comprimat sunt:

6 1. Mașina de comprimat este echipată cu sistem de umplere forțată a matriței (fill-o-
7 matic) echipată cu două palete de umplere care se învârt în sens invers una față de cealaltă.
8 Vitezele de rotație ale paletelor de umplere sunt determinate de unitatea de centrală de
9 comandă și control și transmise paletelor prin intermediul reguletoarelor de viteză. În inelul
10 de cuplare a sistemului de umplere forțată a matriței cu pâlnia de alimentare a mașinii de
11 comprimat se fixează senzorul de fibră optică NIR pentru analiza probelor la distanță în
12 reflexie. În pâlnia de alimentare se află un agitator în formă de melc, a cărui viteză de rotație
13 este determinată de unitatea de centrală de comandă și control și transmise prin intermediul
14 unui regulator de viteză.

15 2. Spectrometrul NIR, prin intermediul senzorului de fibră optică, face înregistrarea
16 spectrelor NIR a pulberii în reflexie folosind aceiași parametri care au fost folosiți la
17 înregistrarea spectrelor când a fost dezvoltată și validată metoda. Înregistrarea spectrelor
18 se face la intervale de 1 min, iar datele sunt transmise unității de comandă spectrometru.

19 3. Unitatea de comandă spectrometru, stocare și analiză date spectrale înregistrează
20 și stochează spectrele NIR și ulterior transmite spectrul în format digital la softul de analiză
21 multivariată a datelor spectrale. Acest soft folosind modelele de analiză multivariată ale
22 metodelor dezvoltate și validate anterior, calculează la diferite intervale de timp următorii
23 parametri farmacotehnici ai amestecului de pulberi pentru comprimare: mărimea medie a
24 particulelor, indicele de polidispersie, timpul de curgere, indicele Carr și raportul Haussner.
25 Valorile acestor parametri sunt transmise unității centrale de comandă și control a
26 calculatorului de proces.

27 4. Calculator de proces. Este format dintr-o unitate centrală de comandă și control,
28 două reguletoare pentru viteza de rotație a paletelor sistemului de umplere a matriței un
29 regulator pentru viteza de rotație a agitatorului din pâlnia de alimentare. Unitatea centrală de
30 comandă și control analizează datele primite privind granulometria (dimensiune medie, indice
31 de polidispersie) și proprietățile de curgere (timp de curgere, indice Carr, raport Haussner)
32 amestecului de pulberi pentru comprimare și funcție de valorile setate și modificarea
33 parametrilor în timp, comandă prin intermediul reguletoarelor, modificarea vitezelor de rotație
34 a paletelor de alimentare forțată de deasupra matriței și a agitatorului din pâlnia de
35 alimentare.

36 Invenția prezintă două elemente de noutate.

37 Primul element de noutate îl constituie modul în care se face validarea unei metode
38 de analiză infraroșu apropiat chemometrică pentru determinarea proprietăților fizice ale
39 amestecurilor de pulberi pentru comprimare, folosind o metodologie acceptată de autorități
40 (EMA, ANMDM) pentru validarea metodelor analitice (dozarea substanței medicamentoase,
41 a impurităților înrudite chimic, determinarea conținutului medicamentos în forme
42 farmaceutice). Până la ora actuală au fost publicate mai multe studii care arată determinarea
43 compoziției chimice a unor pulberi prin metode NIR [37, 38,39,40]. Alte lucrări prezintă
44 metode de predicție a unor proprietăți fizice ale pulberilor și granulelor prin metode NIR
45 [37,38,39,40], dar nu fost publicat niciun studiu privind modul în care poate fi validată o
46 metodă infraroșu apropiat chemometrică pentru determinarea parametrilor fizici (farma-
47 cotehnici) ai amestecurilor de pulberi pentru comprimare și ce parametri se validează. Faptul

că metodologia de validare prezentată în cadrul aceste 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.	1 3
Al doilea element de noutate este reprezentat de integrarea metodelor infraroșu 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.	5 7 9 11 13 15 17
Prezentarea unui exemplu de realizare	19
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 μm), și din fracțiunile obținute se realizează amestecuri de pulberi conform unui plan experimental cu 3 factori și 5 niveluri. Factorii (variabilele de intrare ale planului experimental) sunt clasele granulometrice iar nivelurile 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 $11000\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$, folosind o rezoluție de 8 sau 16 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 alegerii 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.	21 23 25 27 29 31 33 35 37 39
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 constantă a diferențelor (COE - constant offset elimination), poate fi	41 43 45 47

RO 130084 B1

selectat pentru a valida metoda pentru determinarea mărimii medii a particulelor în intervalul 100-200 μm . 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 = substrucția 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 = substrucția deplasării față de linie de bază) pentru determinarea timpului de curgere.

Parametrii statistici obținuți în cazul evaluării mai multor modele pentru determinarea granulometrie amestecului de pulberi pentru comprimare

Tabelul 1

Clasa granulometrică 100-200 μm						
Model	a	b	c	d	e	f
Pre-tratament	None	COE	SLS	SNV	mMN	MSC
Domeniu spectral selectat (cm^{-1})	10000-6900					
Numărul de factori	10	9	8	8	9	8
R2	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^{-1})	10000-6900					
Numărul de factori	5	3	5	5	5	
R2	81,05	25,44	77,01	77,59	77,58	
RMSECV (%)	10,5	19,4	11,4	11,2	11,2	
Clasa granulometrică 0-100 μm						
Model	a	b	c	d	e	f
Pre-tratament	None	COE	SLS	SNV	mMN	MSC
Domeniu spectral selectat (cm^{-1})	10000-4000					
Numărul de factori	8	7	7	7	8	7
R2	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^{-1})	10000-6900					
Numărul de factori	6	3	7	6	7	6
R2	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

RO 130084 B1

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

Tabelul 2

Timp de curgere						
Model	a	b	c	d	e	f
Pre-tratament	None	COE	SLS	SNV	mMN	MSC
Domeniu spectral selectat (cm ⁻¹)	10000-4000					
Numărul de factori	8	9	8	9	8	9
R2	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	8	h	i	j	k	
Pre-tratament	FD	SD	FS+SLS 1	FD+SVN	FD+MSC	
Domeniu spectral selectat (cm ⁻¹)	10000-4000					
Numărul de factori	6	6	6	5	5	
R2	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 ⁻¹)	10000-4000					
Numărul de factori	5	4	4	4		
R2	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 ⁻¹)	10000-4000					
Numărul de factori	4	4	5	4	4	
R2	92,92	91,03	93,02	91,18	91,16	
RMSECV (%)	0,725	0,816	0,72	0,809	0,811	
Raport Haussner						
Model	a	b	c	d	e	f
Pre-tratament	None	COE	SLS	SNV	mMN	MSC

Tabelul 2 (continuare)

Domeniu spectral selectat (cm ⁻¹)	10000-4000					
Numărul de factori	8	7	7	6	6	6
R2	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	FD+SNV	FD+MSC	
Domeniu spectral selectat (cm ⁻¹)	10000-4000					
Numărul de factori	6	6	6	6	6	
R2	91,49	90,34	91,23	92,49	92,37	
RMSECV (%)	0,0121	0,0129	0,0123	0,0114	0,0115	

2. Validarea metodei

Pentru validarea metodelor N1R - chemometrice se prepară loturi diferite de amestecuri de pulberi cu indapamid, conform unui plan experimental cu 3 factori (variabile de intrare ale planului experimental) 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 3 x 4 = 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 fig. 3-4.

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

Tabelul 3

Mărimile medii a particulelor						
Dimensiune medie a particulelor (μm)	Exactitate		Precizia		Acuratețe	
	Bias (%)	Regăsirea (%)*	Repetabilitate (RSD %)	Precizia intermediară (RSD %)	Valori relative ale toleranțelor admise (%)	Toleranțe admise (μm)
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]

Tabelul 3 (continuare)

Mărimea medie a particulelor						
Dimensiune medie a particulelor (μm)	Exactitate		Precizia		Acuratețe	
	Bias (%)	Regăsirea (%)*	Repetabilitate (RSD %)	Precizia intermediară (RSD %)	Valori relative ale toleranțelor admise (%)	Toleranțe admise (μm)
Indice de polidispersie						
Indicele de polidispersie %	Exactitate		Precizia		Acuratețe	
	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 IOOxNIR/EuPh, unde EuPh este valoarea obținută folosind metoda oficială din Farmacopeea Europeană						

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

Tabelul 4

Timp de curgere						
Timp de curgere (secunde)	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 IOOxNIR/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 100xNIR/EuPh, unde EuPh este valoarea obținută folosind metoda oficială din Farmacopeea Europeană						
Raport Haussner						

Tabelul 4 (continuare)

Raport Mausner	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 100xNIR/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 se învârt în sens invers deasupra matritelor 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 a mașinii de comprimat se introduc parametri 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 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.

Bibliografie

1. S.E. Leucuta, Tehnologie Farmaceutică Industrială, ediția a II-a. Editura Dacia, Cluj-Napoca, 2009.
2. R.E. O'Connor, J.B. Schwartz, L.A. Felton, Powders, in: Remington. The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005, pp. 702-719.
3. European Pharmacopoeia 7.2, 2011.2.9.38. Particle-size distribution estimation by analytical sieving.
4. D. Christensen, M. Alleso, 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.
5. 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.
6. Marry G. Brittain, Spectroscopy of Pharmaceutical Solids, Taylor & Francis Group Inc., New York/London, 2006.

7. Y. Roggo, P.Chalus, L. Maurcr, C. Lcma-Martinez, A. Edmund, N.Jent, A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies. J. Pharmaceut Biomed 2007;44:686-695.	1
8. M. Jamrogicwicz, Application of near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical technology, J. Pharm. Biomed.Anal. 2012; 66:1-10.	3
9. Harry G. Brittain, Spectroscopy of Pharmaceutical Solids, Taylor& Francis Group Inc., New YorkLondon, 2006.	5
10. M. Jamrogicwicz, Application of near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical technology, J. Pharm. Biomed.Anal. 2012; 66:1-10.	7
11. G. Reich, Near-infrared spectroscopy and imaging: Basic principles and pharmaceutical applications. Adv Drug DeliverRev 2005; 57:1109-1143.	9
12. T. De Bccr, A. Burggraeve, M. Fonteyne, L. Saerens, J.P. Remon, C.Vcrvaet, Near infrared and Raman spectroscopy for the in-process monitoring of pharmaceutical production process.Int J Pharm. 2011;417: 32-47.	11
13. 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.	13
14. M.L.Balboni, Process Analytical Technology: Concepts and Principles. Pharmaceutical Technology 2003;10:54-66.	15
15. B. Wise, N.Gallager.The Process Chemometrics Approach to Process Monitoring and Fault Inspection. J. Proc. Ctrl. 1996; 6(6): 329-348.	17
16. W. Li, M.C. Johnson, R. Brucc, 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.	19
17. Y. Sulub, M. Konigsberger, J. Chcnay, Blend uniformity end-point determination using near-infrared spectroscopy and multivariate calibration, J Pharm Biomed Anal.2011;55: 429-34.	21
18. A. Dunko, A. Dovletoglou, Moisture assay of an antifungal by near-infrared diffuse reflectance spectroscopy, J. Pharm. Biomed.Anal. 2002;28:145-154.	23
19. 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.	25
20. 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.	27
21. M. Jamrogiewicz, Application of near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical technology, J. Pharm. Biomed. Anal. 2012, 66:1-10.	29
22. J. Luypaert, D.L. Massart, Y. Vander Heyden, Near-infrared spectroscopy applications in pharmaceutical analysis. Review, Talanta, 2007; 72:865-883.	31
23. 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.	33
24. L. Roman, M. Bojiță, R. Săndulescu, D.L. Muntean, Validarea metodelor analitice. Editura Medicală, București, 2007.	35
25. L. Roman, M.Bojiță, R.Săndulescu, Validarea metodelor de analiză și control, Bazele teoretice și practice, Ed.Medicală, București, 1998.	37
26. C. De Blccy, P.-F. Chavez, J. Mantanus, R. Martini, Ph. Hubert, E. Rozet, E. Ziemons, Critical review of near-infrared spectroscopy methods validations in pharmaceutical applications, J. Pharm. Biomed. Anal. 2012; 69: 125-132.	39
	41
	43
	45
	47
	49

27. J.E. Ziemons, J. Mantanus, P. Lcbrun, E. Rozet, B. Evrard, Ph. Hubert, Acetaminophen determination in low-dose pharmaceutical syrup by NIR spectroscopy, J. Pharm. Biomed. Anal. 2010; 53: 510-516.
28. Ph. Hubert, J.J. Nguyen-Huu, B. Boulanger, E. Chapuzct, P. Chiap, N. Cohcn, P.A. Compagnon, W. Dcw'e, M. Feinberg, M. Lallicr, M. Laurenlie, N. Mercier, G. Muzard, C. Nivct, L. Valat, Ilarmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures: A SFSTP proposal-part I. J. Pharm. Biomed. Anal. 2004; 36: 579-586.
29. Ph. Hubert, J.J. Nguyen-Huu, B. Boulanger, E. Chapuzct, P. Chiap, N. Cohcn, P.A. Compagnon, W. Dewe, M. Feinberg, M. Lallier, M. Laurentie, N. Mercier, G. Muzard, C. Nivel, L. Valat, E. Rozet, Ilarmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures: A SFSTP proposal-part II, J. Pharm. Biomed. Anal. 2007; 45: 70-81.
30. A. Porfire, L. Rus, A.L. Vonica, I. Tomula, High-throughput NIR-chemometric methods for determination of drug content and pharmaceutical properties of indapamide powder blends for tableting, J Pharm Biomed Anal, 2012; 70: 301-309.
31. A. Porfire, I. Tomuta, L. Tefas, S.E. Leucuta, M. Achim, Simultaneous quantification of 1- α -phosphatidylcolinc and cholesterol in liposomes using near infrared spectrometry and chemometrie, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2012; 63: 87-94.
32. C.W. Huck, G.K. Bonn, N. Heigl, C. Petter, Characterization of physicochemical properties of a solid, US Pub. No.: US 2011/0260063 AL Pub Date: Oct. 27. 2011.
33. Tomuta, R. I. Iovanov, S.E. Leucuta. Procedeu de determinare a proprietăților fizice ale comprimatelor medicamentoase prin metode nirchemometrice. Patent nr RO 129675 A2, Ian 23, 2013.
34. 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.
35. CV. Lievv, 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.
36. I. Tomuta, R. Iovanov, A.L. Vonica, S.E. Leucuta. High-throughput NIR-chemometric method for mcloxicam assay from powder blends for tableting. Sci. Pharm. 79, (2011), 885-898.
37. M.C. Sarraguca, A.V. Cruz, H.R. Amarai, 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.
38. 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.
39. J. Roper, 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.
40. L. Beach, J. Roper, 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.

	1
1. Procedeu de determinare a proprietăților granulometrie și reologie ale amestecărilor de pulberi pentru comprimare cu importanță în tehnologia de fabricare industrială a comprimatelor, caracterizat prin aceea că , determinarea proprietăților fizice se face din spectrul în infraroșu apropiat al amestecului de pulberi pentru comprimare și constă din următoarele etape:	3
- dezvoltarea unui algoritm chemometric de calibrare prin analiza multivariată a spectrelor în infraroșu apropiat ale amestecurilor de pulberi pentru comprimare, din probe de calibrare preparate astfel încât toată variabilitatea care există în ceea ce privește mărimea particulelor și proprietățile de curgere să fie cuprinse în probele de calibrare, pentru a putea fi cuantificată prin spectroscopie în infraroșu apropiat, și aceasta obținându-se prin amestecarea de diferite fracțiuni din diferite clase granulometrice ale pulberii, conform unui plan experimental cu 2-5 factori și 3-5 niveluri de variație, în care factorii sunt clasele granulometrice ale amestecului de pulberi iar nivelele de variație sunt raporturile de amestecare a particulelor din fiecare clasă;	5
- realizarea validării metodei pentru parametrii de liniaritate, domeniul de liniaritate, exactitate, precizie și acuratețe, prin compararea rezultatelor obținute pe probele de validare folosind algoritmul chemometric de calibrare dezvoltat anterior cu cele obținute folosind metode de referință cunoscute;	7
- integrarea etapelor de mai sus pe o mașină de comprimat rotativă pentru monitorizarea on-line, continuă, în timpul procesului de fabricare a comprimatelor, a proprietăților granulometrice și reologice ale amestecului de pulberi supus comprimării.	9
2. Procedeu, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că , prepararea probelor de validare se face conform unui plan experimental cu trei factori și trei niveluri, în care factorii sunt clasele granulometrice ale amestecului de pulberi iar nivelurile de variație sunt raporturile de amestecare a particulelor din fiecare clasă, corespunzătoare la nivelurile 1-3-5 ale rapoartelor scării de niveluri folosite la calibrare.	11
	13
	15
	17
	19
	21
	23
	25
	27

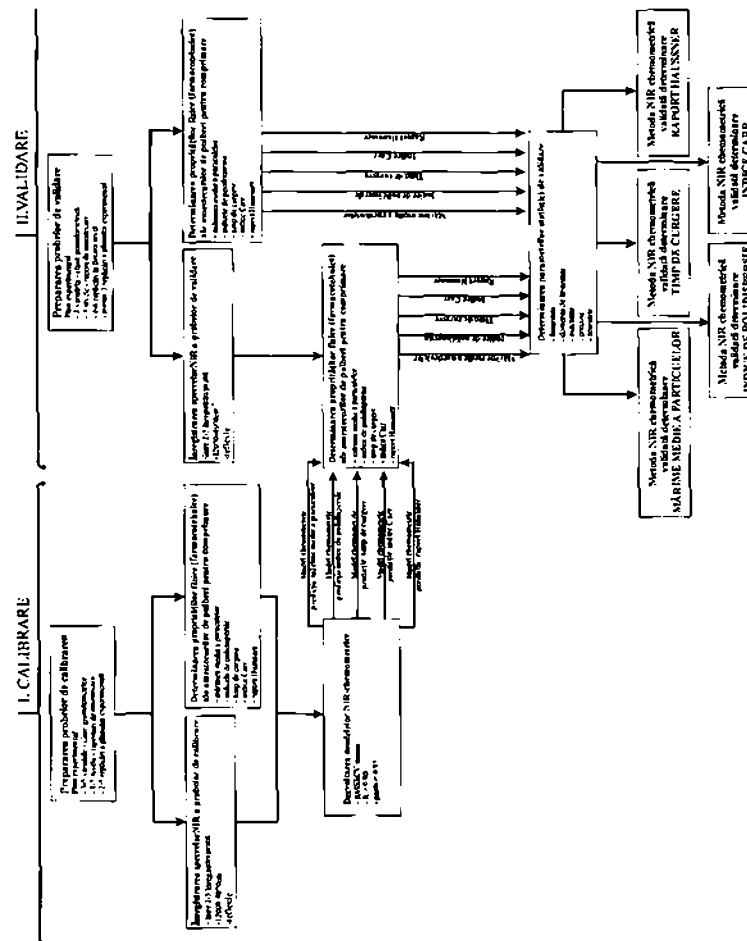


Fig. 1

(51) Int.Cl.

G01N 21/35 (2006.01),

G01N 21/85 (2006.01)

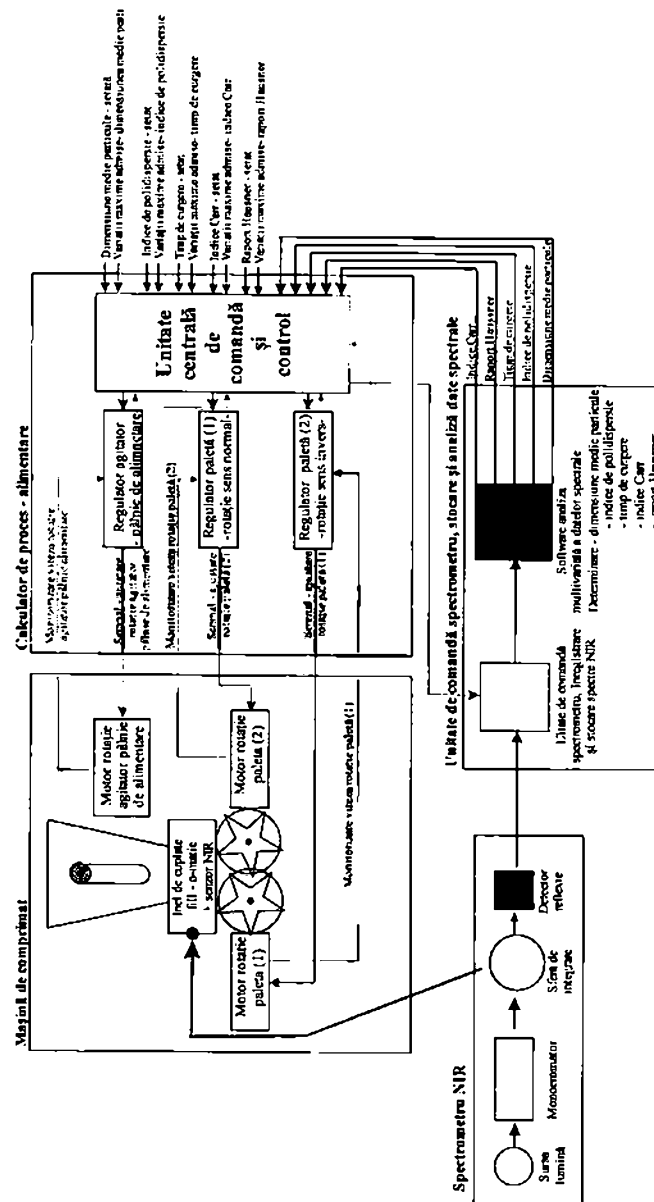


Fig. 2

(51) Int.Cl.

G01N 21/35 (2006.01),

G01N 21/85 (2006.01)

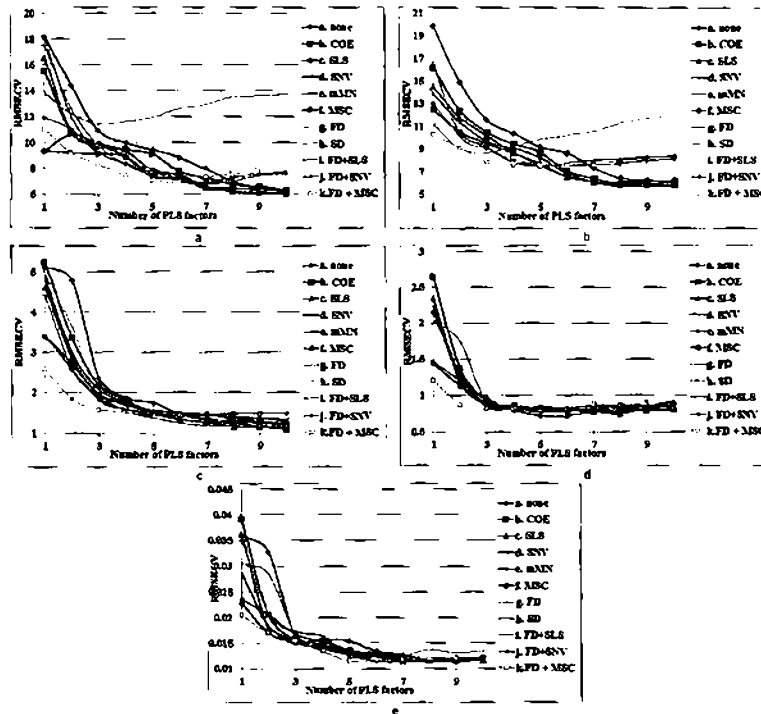


Fig. 3

(51) Int.Cl.

G01N 21/35 (2006.01),

G01N 21/85 (2006.01)

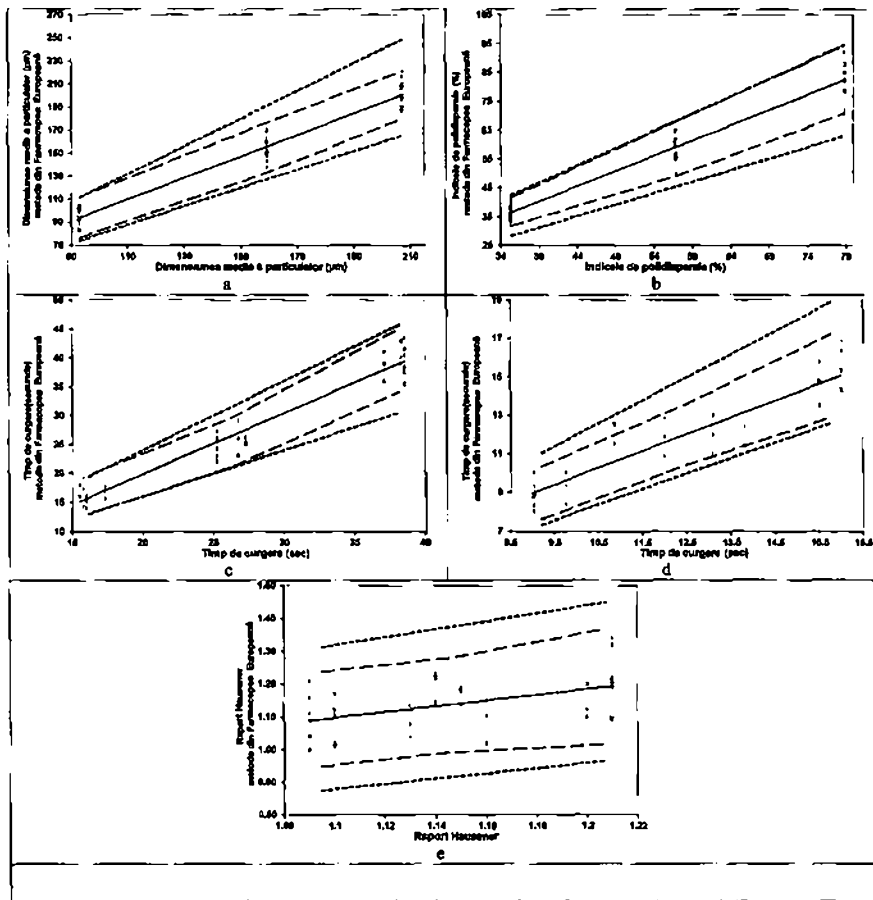


Fig. 4

(51) Int.Cl.

G01N 21/35 (2006.01);

G01N 21/85 (2006.01)

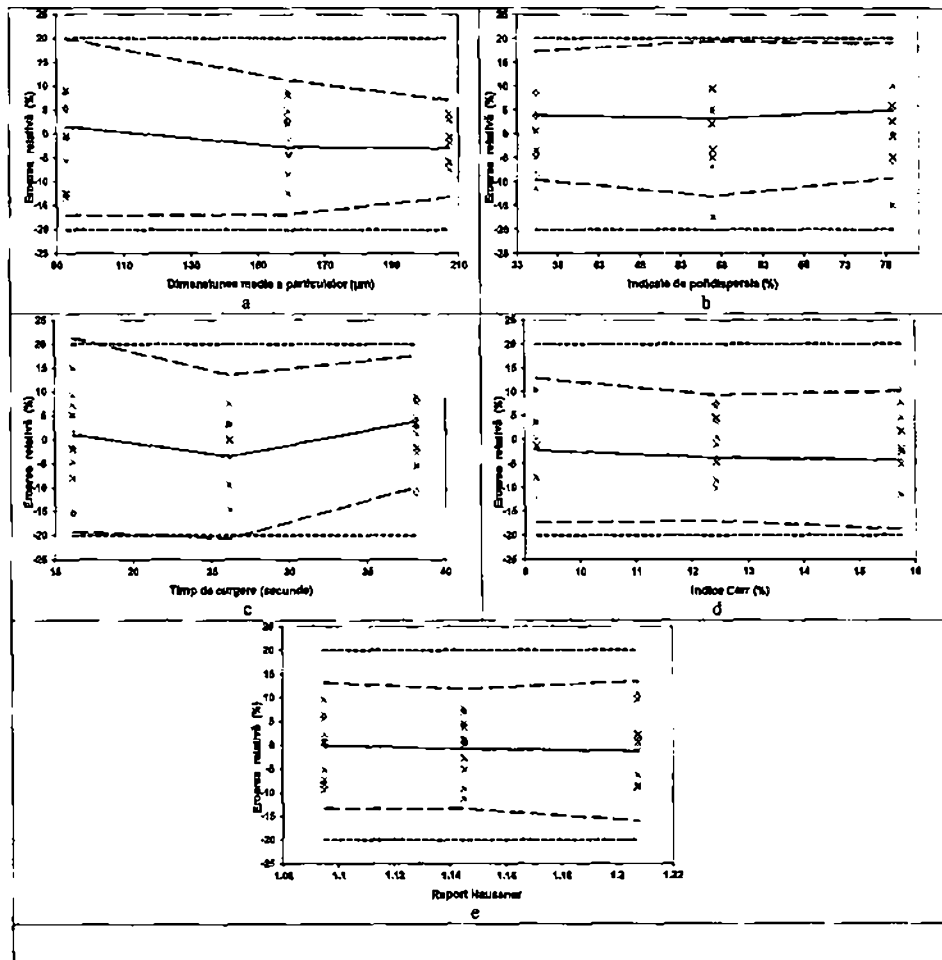


Fig. 5



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
 Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
 sub comanda nr. 302/2021