

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL  
DAVILA”, BUCUREȘTI ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL FARMACIE**

**IMPLICAȚII TEHNOLOGICE ASUPRA CALITĂȚII ȘI  
DEZVOLTĂRII UNUI COMPRIMAT CU CEDARE  
MODIFICATĂ**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:  
PROF. UNIV. DR. FARM. DUMITRU LUPULEASA**

**Student-doctorand:  
DONEA CĂTĂLIN**

**2023**

## Cuprins

<b>Introducere.....</b>	<b>6</b>
-------------------------	----------

### **I. Partea generală**

<b>1.1.Prepararea formelor farmaceutice orale cu cedare modificată.....</b>	<b>9</b>
1.1.Scurt istoric al conceptului de cedare modificată.....	9
1.2.Comprimate.....	11
1.3.Comprimate filmate.....	12
1.4.Capsule.....	14
1.5.Granule / Pelete.....	15
<b>2. Activitatea de cercetare și dezvoltare a unor formulări noi.....</b>	<b>18</b>
2.1.Dezvoltarea la scară de laborator.....	18
2.2.Dezvoltarea la scară pilot.....	19
2.3.Fabricație industrială.....	20
<b>3. Forme farmaceutice orale care conțin mesalazină.....</b>	<b>21</b>
<b>4. Controlul de calitate.....</b>	<b>22</b>
4.1.Realizarea unui plan de control al calității.....	22
4.2.Controlul calității în timpul procesului.....	22
4.3.Controlul calității pe produs finit.....	29
4.4.Validarea metodelor analitice pentru controlul de calitate.....	30
4.5.Dezvoltarea și validarea unei metode de dizolvare.....	35
4.6.Direcții în controlul de calitate.....	50

### **II. Contribuții personale**

<b>5. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....</b>	<b>53</b>
<b>6. Studiul substanței active.....</b>	<b>54</b>
6.1.Caracteristici fizico-chimice.....	54
6.2.Identificare mesalazină.....	55
6.3.Condiții de lucru și stocare.....	58
6.4.Studiu de compatibilitate cu excipienții.....	64
<b>7. Studiul produsului de referință.....</b>	<b>72</b>
7.1.Analize farmacotehnice.....	72
7.2.Analize fizico-chimice.....	73
7.3.Studiul tehnologiilor de fabricație.....	73

7.4. Concluziile studiului inițial.....	74
<b>8. Dezvoltare metode de analiză.....</b>	<b>76</b>
8.1. Metode de analiză pentru control în timpul procesului.....	76
8.2. Metode de analiză pentru control de calitate.....	80
8.3. Validare metode de analiză pentru control de calitate.....	83
<b>9. Calitatea materiilor prime utilizate.....</b>	<b>93</b>
<b>10. Dezvoltare proces tehnologic.....</b>	<b>95</b>
10.1. Studiu de formulare.....	95
10.2. Studii tehnologice intermediare.....	169
10.3. Concluzii studii tehnologice.....	192
10.4. Definiere proces tehnologic.....	193
10.5. Validare proces tehnologic.....	195
10.6. Studiul stabilității produsului.....	201
<b>11. Concluzii și contribuții personale.....</b>	<b>203</b>
<b>Bibliografie.....</b>	<b>207</b>
<b>Anexe.....</b>	<b>220</b>

## Introducere

Dezvoltarea unei formulări noi este ghidată și strict definită de existența unor metode de analiză a testelor de formulare realizate în laborator. Existența și/sau posibilitatea testării adecvate a unei formulări conduce la colectarea unor date solide, reale și utile capabile să măsoare rezultatul unui test de formulare. Metodele de analiză compendiale sunt restrânse, dar permit evaluarea calității pentru foarte multe forme farmaceutice, respectiv substanțe medicamentoase.

În dezvoltarea tehnologică are loc simultan și etapa de dezvoltare analitică pornind de la nevoia de control calitativ al procesului în primul rând apoi al produselor intermediare, respectiv finite. Metodele de analiză trebuie să furnizeze suficiente dovezi privind:

- sensibilitatea unui proces tehnologic la diferite variații tehnologice,
- informații privind capabilitatea unui proces tehnologic și limitările specifice echipament – proces – substanță(e),
- repetabilitatea,
- impactul parametrilor critici de proces și posibilitatea identificării intervalelor de lucru cu scopul obținerii de produse finite în acord cu așteptările / cerințele de calitate, eficacitate și siguranță.

Pentru a satisface nevoia pacienților și specialiștilor din domeniul sănătății publice este necesară furnizarea unor produse sigure, eficiente și de calitate. Măsurarea / determinarea calității unor produse medicamentoase este posibilă doar cu ajutorul unor metode de control într-un sistem de management al calității integrat la fiecare nivel.

Existența unei monografii compendiale are tendința de a ușura activitatea de dezvoltare tehnologică de noi formulări cu cedare modificată, respectiv de uniformizare a testelor de control cu o aplicare extinsă în industria farmaceutică. Înregistrarea metodelor pentru controlul de calitate ca fiind compendiale necesită timp îndelungat, fiind un proces coordonat prin grupuri de lucru alcătuite din specialiști în cadrul agențiilor guvernamentale.

Monografiile compendiale sunt în număr restâns, dar preferate de industria farmaceutică din punct de vedere al siguranței aplicării și ușurinței de integrare într-un sistem de calitate. În momentul de față numărul monografiilor compendiale pentru testarea formelor farmaceutice solide cu cedare modificată este cu mult redus comparativ cu cel al monografiilor compendiale pentru formele farmaceutice tradiționale.

Existența unei metode de testare compendiale pentru formele farmaceutice cu cedare modificată nu exclude aplicarea unei metode dezvoltate *in house*, metodă care poate să nu

genereze rezultate similare / apropiate cu metoda compendială. În plus, există și limitări în dezvoltarea metodelor *in house*, limitări date de patentele existente ale medicamentelor originale.

Dezvoltarea unei metode *in house* pentru controlul de calitate atunci când există o metodă compendială trebuie argumentată adecvat în sistemul de calitate, deoarece poate fi interpretată ca mască ce protejează de cele mai multe ori deficiențele tehnologice ale formulării generice dezvoltate.

Dezvoltarea unei formulări generice este o adevărată provocare, deoarece presupune un efort financiar și intelectual generos. Pentru reușita unei astfel de provocări este important planul experimental propus, plan care se bazează pe experiență și buna capacitate de documentare a experimentelor. Planul experimental poate fi consolidat prin elemente de analiză de risc și statistică cu scopul eficientizării etapelor de documentare și definirea unor noi direcții de testare.

Activitatea experimentală trebuie legată prin mijloace adecvate de măsură și control, deoarece un experiment nemăsurabil nu conduce niciodată la rezultate / progres, iar rezultatele obținute trebuie integrate în concluzii pertinente.

În practica curentă de laborator, metodele de dizolvare *in vitro*, oferă rezultate ce pot indica o trasabilitate între seriile de produse medicamentoase fabricate cu scopul comercializării, dar nu pot identifica variații ale calității terapeutice între seriile aceluiași tip de produs, variații generate de echipamente, operator, condiții de lucru sau utilizarea unor loturi diferite de excipienți / substanțe active. Mai mult, testele de dizolvare *in vitro*, nu oferă asigurări referitoare la trasabilitatea biologică a tratamentului, iar valoarea factorului de similaritate  $f_2$  nu poate fi corelată cu posibilă activitate biologică a medicamentului. Totuși, existența unor metode de testare *in vitro* reduce posibilitatea apariției unor produse farmaceutice neconforme în piață.

Dezvoltarea unei formulări generice pentru produsul Pentasa 500mg comprimate cu eliberare prelungită și asigurarea unei metode adecvate pentru controlul de calitate reprezintă o sursă și o alternativă de tratament pentru pacienți, deoarece nu există nici un medicament generic înregistrat până în acest moment pentru original. Existența mai multor medicamente originale sau generice pentru aceeași moleculă, sub aceeași concentrație terapeutică respectiv mecanism de cedare reprezintă un imens avantaj pentru pacienți și specialiști din domeniul sănătății publice.

Furnizarea unor medicamente generice de calitate pentru sistemul de sănătate reprezintă condiția de bază pentru asigurarea continuității tratamentelor și limitarea riscurilor în ceea ce privește asigurarea stocurilor de medicamente în domeniul sănătății publice.

Posibilitatea de fabricație în scopul comercializării pentru acest produs dezvoltat este mare, deoarece dezvoltarea a fost efectuată în deplin consens cu cerințele de bază pentru asigurarea calității procesului tehnologic, respectiv produsului medicamentos.

În studiile de dezvoltare au fost urmărit mai multe tipuri de formulări și procese tehnologice cu scopul obținerii de date reprezentative asupra calității procesului și produsului finit.

Principalul obiectiv a fost cel de dezvoltare tehnologică și evaluare a celui mai bun proces tehnologic, fezabil și reproductibil pentru fabricație curentă. Obiectivele secundare au fost de a finaliza studiul tehnologic pentru cea mai bună formulare și de a demonstra documentat calitatea produsului finit într-un timp de stocare de un an și de a studia alte posibilități tehnologice de formulare prin procedee obișnuite, dar modelând anumite caracteristici ale materiei prime cu scopul obținerii de rezultate aplicabile industrial.

Prin cercetarea de față se dorește dezvoltarea unei formulări tip generic, testarea calității procesului tehnologic și produsului obținut prin utilizarea unei metode de control al calității eficiente dezvoltată pornind de la metodele compendiale și prezentarea unor aspecte practice referitoare la fabricația în scopul comercializării produsului medicamentos dezvoltat.

Multitudinea de studii tehnologice și calitative efectuate au pus în valoare importanța elementelor tehnologice ale etapei de comprimare și modularea proprietăților fizico-chimice ale unei matrici de comprimat cu diferite mecanisme de cedare în strânsă relație cu proprietățile ingredientelor componente.

## **1. Prepararea formelor farmaceutice solide orale cu cedare modificată**

Multitudinea de forme farmaceutice care conțin aceleași substanțe active, este proporțională cu necesitățile pacienților cu comorbidități asociate sau nu afecțiunii de bază completate de aspecte particulare precum: sensibilitatea la molecula de substanță activă, manifestarea unor reacții adverse rare la tratamentul respectiv (datorate fondului genetic).

În contextul actual, terapeuțica îmbracă forme „umane”, deoarece specificul genetic este mult studiat și aplicat cu scopul reducerii efectelor adverse, utilizării unor scheme posologice adecvate și atingerii unor rezultate ce vor să urmeze un trend spre ideal. Un bun exemplu este dat de unul din efectele adverse ale metamizolului sodic cu o incidență de apariție de 1/milion, dar o incidență mai mare în populația țărilor nordice (un studiu efectuat pe un lot de pacienți suedezi a concluzionat o rată de incidență de cel puțin 1/1439 – la o administrare pe o perioadă mai mare de 2 luni de zile). <sup>[1]</sup>

Dezvoltarea unui tratament medicamentos se face pornind de la cunoștințele medicale de bază referitoare la afecțiunea ce se dorește a fi tratată (ținta), utilizând informațiile de bază ale celor mai avantajoase rute de administrare ce vor indica formularea optimă necesară a moleculei de substanță activă.

Cedarea modificată reprezintă o tehnică modernă de preparare a formelor farmaceutice, bazată pe cunoștințe științifice, care condiționează eliberarea substanței active de unele aspecte prestabilite (de exemplu pH-ul mediului). Acest mod de eliberare sugerează că rata de eliberare a substanței active din forma farmaceutică este diferită de eliberarea rapidă / normală, dar nu poate fi descrisă precis printr-un mecanism general

## **2. Activitatea de cercetare și dezvoltare a unor noi formulări**

Cercetarea în industria farmaceutică a atins un nivel înalt ca urmare a progresului general, iar literatura de specialitate oferă un suport consistent pentru obținere unor produse generice de calitate în ciuda existenței unor patente. <sup>[2]</sup>

### **2.1. Dezvoltarea la scară de laborator**

Testele de formulare la scară de laborator necesită o documentare și pregătire solidă. Faza de documentare prezintă o importanță deosebită, deoarece o bună cunoaștere a caracteristicilor substanței active corelate cu aspectele de ordin medical ale afecțiunii constituie direcția dezvoltării eficiente de produse care satisfac nevoile pacienților, respectiv specialiștilor din domeniu.

La scară de laborator sunt efectuate teste simple, iar echipamentele utilizate sunt de dimensiuni mici cu posibilități reduse de monitorizare a proceselor. În această etapă cunoștințele practice și teoretice corelate cu capacitatea de observație ale specialistului sunt extrem de importante.

Prin testele de formulare la scară de laborator sunt obținute informații importante referitoare la:

- Formula cantitativă și calitativă;
- Forma farmaceutică;
- Tipul de profil de eliberare pentru forma farmaceutică;
- Principalele etape ale unui proces tehnologic.

## **2.2. Dezvoltarea la scară pilot**

În faza de dezvoltare la scară pilot formula și procesul tehnologic sunt supuse unor teste de control riguroase, iar parametrii de proces tehnologic sunt atent monitorizați cu scopul stabilirii criticității, respectiv limitelor de operare.

Echipamentele utilizate sunt capabile să simuleze procese apropiate de cele desfășurate în fabricația curentă, iar variabilitatea condițiilor de testare este satisfăcătoare în comparație cu testele efectuate la scară de laborator.

Nivelul de control al procesului este net superior, etapele de control în timpul procesului fiind definite, iar controlul de calitate efectuează teste în acord cu specificații de calitate propuse cu scopul implementării unor standarde de calitate satisfăcătoare.

Rezultatele analizelor de control al calității pot determina ajustări în formula și procesul tehnologic de fabricație. În cazul genericilor rezultatele sunt comparate cu specificațiile de calitate ale produsului testat și ales drept referință.

Finalizarea studiilor de dezvoltare la scară pilot presupune stabilirea:

- Formulei calitative și cantitative a produsului medicamentos dezvoltat;
- Procesului tehnologic (etape, parametrii tehnologici, parametrii critici de proces);
- Testelor de control în timpul procesului;
- Specificațiilor de calitate pentru produs intermediar și finit.

Demonstrarea capabilității și robusteții procesului tehnologic dezvoltat se face prin intermediul unei etape de validare. Validarea tehnologică presupune documentarea modului de fabricare și testare a formulei de fabricație în condiții similare și raportarea rezultatelor la standardele de calitate prestabilite.<sup>[3]</sup>



Studiile efectuate în această fază sunt critice, iar implementarea unui sistem de calitate adecvat asigură conservarea atributelor de calitate stabilite și în faza de comercializare. Aplicarea unor concepte de management al riscului în domeniul calității reprezintă o modalitate proactivă de identificare, evaluare științifică și control al riscurilor posibile privitoare la calitate. <sup>[4]</sup>

### **2.3. Fabricația industrială**

Fabricația industrială în scopul comercializării este efectuată conform autorizației de punere pe piață și în acord cu autorizația de fabricație.

Procesul tehnologic în fabricația industrială este expus unor norme de calitate similare cu cele din etapa de dezvoltare, dar specificul uzanței impune aplicarea unor concepte de îmbunătățire continuă și creșterea performanței procesului.

## **3. Forme farmaceutice orale care conțin mesalazină**

În piață sunt comercializate o serie de produse medicamentoase dispuse sub următoarele forme farmaceutice:

- Comprimate (Dipentum 500mg, producător UCB Pharma);
- Capsule gelatinoase tari (Dipentum 250mg, producător UCB Pharma);
- Comprimate cu cedare modificată (Pentasa 500mg, producător Ferring Pharmaceuticals);
- Comprimate gastrorezistente (Salofalk 500mg, producător Dr. Falk Pharma GmbH.);
- Pliculețe cu granule (produs cu cedare modificată, producător Ferring Pharmaceuticals).

## **4. Controlul de calitate**

Controlul calității presupune prelevarea probelor și testarea acestora în acord cu documentația redactată pentru specificații și proceduri de eliberare precum și organizarea, documentației care confirmă că testele necesare relevante sunt efectuate și că materialele se eliberează pentru folosire în fabricație, iar produsele finite sunt eliberate spre comercializare sau distribuție atunci când calitatea lor a fost declarată corespunzătoare. <sup>[3]</sup>

Controlul calității nu se limitează la activitățile de laborator, ci trebuie să participe la toate deciziile care pot interesa calitatea produselor. Independența controlului calității în raport cu producția este un element fundamental pentru buna sa funcționare. <sup>[3]</sup>

Verificarea conformității atributelor de calitate pentru un produs presupune evaluarea trasabilității parametrilor de calitate, inclusiv trendul acestora. Garanția conservării eficacității produsului medicamentos este bazată pe determinări practice, cantitative.

## 5. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Studiul de față propune o abordare analitică în dezvoltarea tehnologică a produselor generice (aplicat pe produsul original Pentasa 500mg comprimate cu cedare modificată), pornind de la o cunoaștere aprofundată a caracteristicilor fizico-chimice pentru fiecare materie primă și utilizarea maximă a proprietăților în scopul modelării calității produsului finit conform cu cele ale produsului original. În același timp, studiul de față, va analiza diferite procese tehnologice specifice formelor farmaceutice solide cu scopul cunoașterii parametrilor tehnologici cu implicații decisive în obținerea produselor de calitate.

## 6. Studiul substanței active

Pentru a stabili condițiile optime de lucru cu scopul conservării atributelor de calitate ale produsului medicamentos a fost studiat impactul factorilor mediului ambiental din zona de lucru asupra mesalazinei pornind de la recomandările Farmacopeei Europene. Farmacopeea Europeană recomandă păstrarea materiei prime în recipiente bine închise, ferită de lumină și umezeală. <sup>[5]</sup>

Au fost efectuate teste de comportament în condiții ambientale de lucru pe:

- substanță activă;
- produs intermediar (conform formulării supuse validării): granulă (mesalazină și polivinilpirolidonă), amestec de comprimare și comprimate;
- Soluție / suspensie de mesalazină în apă purificată (evaluare utilă pentru etapele de curățare echipamente, ustensile și spații).

Condițiile ambientale din zona de lucru:

- Umiditatea relativă: maxim 65%;
- Lumină artificială;
- Temperatura:  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ .

Culoare materiei prime este slab roz pal, culoare care este imprimată și produsului finit, iar conform buletinului de analiză al producătorului produsul este descris din punct de vedere al culorii ca fiind de la roz pal până la maro pal. În acest caz poate fi emisă ipoteza că virajul de culoare al produsului vrac / finit nu prezintă impact asupra atributelor produsului precum: siguranță, eficacitate, identitate, concentrație și calitate.

Rezultatele studiului de stabilitate al substanței active, în condiții de lucru, indică faptul că lumina este un factor influențator al calității produsului din punct de vedere al aspectului.

În urma observațiilor se impun următoarele măsuri preventive:

- Pe tot parcursul procesului de dezvoltare a se evita expunerea îndelungată a substanței active, produselor intermediare și produsului finit la lumină;
- Depozitarea în carantină pentru produsul finit și produsele intermediare se va efectua numai cu măsuri de protecție adecvate față de acțiunea luminii. Se recomandă acoperirea cu folie de polietilenă de culoare neagră a sacilor din polietilenă sau stocarea în cantainere opace;
- Se recomandă ca produsul finit să fie supus operației de ambalare primară în cel mai scurt timp de la procesarea acestuia.

Pe lângă studiul comportamentului ambiental al substanței active (mesalazină) a fost efectuat și studiul stabilității cu excipienții printr-o metodă calorimetrică diferențială, având scopul unei selectări adecvate a excipienților. În urma studierii difractogramelor înregistrate se constată că nu sunt modificări majore în graficele DSC ale amestecurilor de mesalazină cu excipienții propuși. Astfel, excipienții propuși pot fi folosiți în dezvoltarea de formule medicamentoase având ca substanță activă mesalazina.

## 7. Studiul produsului de referință

Produsul de referință ales este Pentasa de 500mg comprimate cu cedare modificată, fabricat de Ferring Pharmaceuticals GmbH, Germania.

Compoziția calitativă a produsului de referință: celuloză microcristalină, etilceluloză, stearat de magneziu, talc, povidonă.

Produsul de referință este ambalat în: ambalaj primar: blister din OPA Al și închise cu folie din Aluminiu, secundar: cutie de carton și prospect.

Tip analiză	Rezultat
Descriere	Comprimate de formă rotundă cu linie mediană, de culoare gri deschis și marmorat de culoare roz pal până la maro pal, respectiv text embosat pe ambele fețe: 500 pe o față și PENTASA pe cealaltă față.
Înălțime	4,23 mm
Diametru	13,6 mm
Duritate	111 N
Masa medie	749,7 mg
Dezagregare	Maxim 5 secunde (pentru comprimat, în granule)

Tabel VII.1. Rezultate analize farmacotehnice produs de referință.

## **8. Dezvoltare metode de analiză**

Etapele de control de calitate în timpul procesului au rol preventiv, fiind etape generatoare de rezultate cu impact puternic asupra calității. Fiecare etapă critică de procesare și ambalare trebuie să prezinte control de calitate adecvat cu scopul asigurării calității produsului fabricat. Testele de control de calitate sunt definite și stabilite din faza de dezvoltare a produsului, fază în care pot fi documentate și caracterizate adecvat.

## **9. Calitatea materiilor prime utilizate**

Materiile prime utilizate în fabricația medicamentelor pentru uz uman trebuie să corespundă unor criterii specifice definite în legislația din domeniu. Acestea trebuie fabricate de producători autorizați ce au implementat un sistem de management al calității funcțional și capabil să genereze produse de calitate constantă.

Principalele criterii de calitate ce trebuie îndeplinite de o materie primă sunt:

- Materia primă trebuie fabricată în condiții controlate și documentate, conform cerințelor din Partea a 2-a a ghidului privind Buna Practică de Fabricație, ediția iunie 2017 (elaborat de Agenția Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale);
- Cunoașterea lanțului de aprovizionare al producătorului de materii prime și calificarea furnizorilor / producătorilor;
- Aplicarea principiilor de validare pentru activitățile de fabricație și testare, respectiv calificare;
- Efectuarea de studii de stabilitate pentru demonstrarea termenului de valabilitate alocat;
- Analize pentru impuritățile elementale;
- Declarații pentru: surse fără organisme modificate genetic, pesticide, insecticide sau erbicide, respectiv procese fără iradiere
- Un alt aspect important este definirea lanțului de distribuție de la producătorul de materii prime și până la unitatea de fabricație a produsului medicamentos (sunt importante și condițiile ambientale de transport).

## **10. Dezvoltare proces tehnologic**

### **10.1. Studiu de formulare**

Scopul activității de dezvoltare este realizarea unei forme farmaceutice solide orale, sub formă de comprimate cu eliberare prelungită cu un conținut în Mesalazină de 500 mg / comprimat. Formularea a urmărit descrierea calitativă și implicațiile tehnologice în realizarea de comprimate cu profil de cedare prelungită. În dezvoltarea farmaceutică s-a avut

în vedere alegerea unei formulări cu un număr redus de excipienți, a unui proces de fabricație simplu și cât mai ușor de controlat.

Pentru obținerea unor detalii tehnice, comportament al substanței active într-un proces tehnologic simplu, s-au efectuat teste inițiale de formulare ce presupun:

- procedeu de amestecare directă, urmat de comprimare;
- granulare umedă și omogenizare cu formator de matrice hidrofilă;
- granulare umedă și acoperire cu film funcțional cu scopul cunoașterii unor tehnici optime de formulare;
- granulare umedă și comprimare.

### **10.2. Studii tehnologice intermediare**

Ca urmare a rezultatelor optimiste furnizate de testele corelate în Formulele 20 și 21 este necesară studierea comportamentului pe echipamente cu trăsături specifice fabricației industriale. În această etapă au fost studiate 3 formulări tehnologice bazate pe un proces tehnologic de granulare umedă, uscare granulă, omogenizare și comprimare.

### **10.3. Concluzii studii tehnologice**

Au fost efectuate numeroase studii de cercetare tehnologică ce însumează 24 de încercări distincte, iar pentru anumite formulări au fost efectuate variații de la testul de bază în cadrul aceluiași test cu scopul obținerii unor date complexe capabile să genereze concluzii solide și importante asupra direcției de studiu.

Studiul de dezvoltare tehnologică a cuprins un număr însemnat de teste pentru identificarea unei tehnologii de granulare, acestea au presupus:

- Granulare substanță activă cu soluție apoasă de Kollidon 30;
- Granulare substanță activă și Tabletose 80 cu suspensie apoasă de Starch 1500;
- Granulare substanță activă cu suspensie apoasă de Starch 1500
- Granulare substanță activă cu Carbopol 971 powder.

Studiile privind realizarea unei forme farmaceutice tip comprimat cu cedare modificată au presupus abordarea următoarelor aspecte:

- Realizarea unui comprimat tip matrice hidrofilă (pe bază de hidrohi-propil-metil-celuloză);
- Realizarea unei forme farmaceutice tip comprimat suport / vehicul pentru granule acoperite cu film funcțional;
- Realizarea unui comprimat prin tehnologie de granulare umedă.

Studiile tehnologice au fost extinse cu scopul documentării adecvate a etapelor de proces și colectării unui număr însemnat de rezultate ce au fost utilizate în consolidarea deciziilor privind selectarea formulării finale.

Prin studiile tehnologice au fost caracterizate relațiile de dependență dintre parametrii tehnologici și caracteristicile farmaco-tehnice ale produsului intermediar / finit, influențele unor variații de calitate a granulelor asupra parametrului dizolvare, duritate și înălțime.

Studiile de porozitate și absorbție centrală în interiorul comprimatului au fost demonstrate prin formularea 16. În acest test este studiat impactul excipienților elastici tip celuloză cu capacitate mare de umflare în medii apoase cu consecințe importante în dinamica procesului de dizolvare granulară a comprimatelor.

Selectarea unor sorturi celulozice cu rol diluant în formulare a plasat parametrul dizolvare într-o arie mult inferioară, lucru semnalat și prin testul de dezagregare al comprimatelor.

Formularea 20 folosește o bază de diluant amorf, hidrosolubil, dar cu capacitate mare de compactare ce imprimă profil lung de dizolvare pentru forma farmaceutică. Prin compararea compoziției formulei 20 cu cea de la formula 16 se definește clar impactul tipului de diluant utilizat.

Formularea selectată este una simplă cu un proces tehnologic bazat pe granulara umedă a substanței active. Rezultatele satisfăcătoare au fost obținute ca urmare a cumulului următorilor factorilor:

- ✓ Compresibilitate ridicată (granulă și excipienți);
- ✓ Forțe bune de adeziune intragranulară și intergranulară;
- ✓ Obținerea unui comprimat cu porozitate redusă (vezi imaginile microscopice prezentate în capitolul 3);

Lipsa componentelor cu acțiune dezagregantă.

## **11. Concluzii și contribuții personale**

### **11.1. Concluzii**

Studiul tehnologic pentru dezvoltarea unei forme farmaceutice solide tip comprimat cu cedare modificată a evaluat următoarele tehnologii:

- ✓ Comprimatele directe a unui amestec de mesalazină și excipienți specifici formelor solide dozate (lubrefianți, diluanți).

Formularea tehnologică tip amestecare – comprimare, nu a fost posibilă ca urmare a lipsei curgerii libere a amestecului, aceasta fiind total influențată de mesalazină.

✓ Granulare umedă – comprimare.

Au fost evaluate separat implicațiile calitative ale procesului de granulare umedă, apoi împreună cu etapa de comprimare. Au fost studiate 23 de formule ce au avut etapa de granulare umedă.

Granularea umedă a fost realizată cu polivinil pirolidonă (sortul comercial Kollidon 30), Carbopol 971, respectiv amidon pregelatinizat (sortul comercial Starch 1500). Granulele obținute utilizând doar liantul Kollidon 30 și mesalazină au demonstrat o bună capacitate de comprimare și adeziune intergranulară intensă. Pentru a crește capacitatea de dizolvare a substanței active din comprimatul cu cedare modificată a fost introdus amidon pregelatinizat în etapa de granulare umedă. Datorită caracterului hidrofil al acestuia permeabilitatea comprimatului a fost îmbunătățită semnificativ, respectiv dizolvarea mesalazinei.

Agentul de umectare, Starch 1500, introdus în faza de granulare umedă (intragranular), pierde foarte mult din capacitatea de permeabilitate comparativ cu introducerea acestuia în faza de omogenizare (extragranular), fapt demonstrat prin creșterea factorului de similaritate pentru primele 100 minute de dizolvare.

Dimensiunea granulelor amestecului influențează total procesul de comprimare prin necesitatea aplicării unor forțe de comprimare mai mici pentru un amestec cu granule mari (0,9-0,71mm), iar pentru un amestec cu granule de dimensiuni reduse (0,5-0,2mm) este necesară aplicarea unei forțe cu aproape 2kN mai mare. Acest fapt este datorat fracționării intense a amestecului și nevoii crescute de adeziune intergranulare, dar cu consecințe semnificative asupra calității comprimatului obținut. Comprimatele obținute din amestecul ce conține granule cu dimensiuni reduse (0,5-0,2mm) este de peste 5 ori mai friabil față de cel cu granule de dimensiuni mari (0,9-0,71mm). Tot ca urmare a unei compactări reduse a amestecului granular cu dimensiuni de 0,5-0,2mm, înălțimea este mai mare cu aproximativ 1mm.

Granularea umedă cu liantul metacrilat s-a dovedit a fi greu de controlat din următoarele motive:

- Cantitatea necesară pentru a obține granule dense și rezistente pentru etapa de uscare, este de aproximativ 5%; cantitate stabilită prin observații practice și date de literatură;
- Calibrarea umedă a granulelor este dificilă datorită caracterului gumat al produsului intermediar;
- Uscarea granulelor umede pe bază de metacrilat (carbopol 971) este anevoioasă, de durată, respectiv dificilă ca urmare a comportamentului gelifiant. În faza inițială a uscării

în fluidbed este necesară aplicarea unei temperaturi ușor ridicate cu debit mărit de aer pentru a preveni lipirea la baza vasului, apoi ajustarea celor 2 parametrii la scurt timp după formarea granulelor. Uscarea internă a granulelor formate este limitată de stratul pelicular extern format, astfel este necesară o perioadă lungă de uscare la temperaturi reduse.

- Calibrarea uscată a granulelor se face la viteze mici și după o uscare sub 0,4%. În ciuda faptului că umiditatea granulelor uscate este mică, calibrarea este dificilă, deoarece granulele au comportament elastic și se lipesc de ochiurile sitei.

✓ Omogenizare

Au fost utilizați diferiți excipienți cu rol funcțional de:

- Lubrefiere de suprafață (stearat de magneziu) și granulară (dioxidul de siliciu coloidal, talc). Acești 3 excipienți facilitează procesul de comprimare propriu-zis.
- Diluanți: sorturi de celuloză microcristalină și lactoză monohidrat. Celuloza microcristalină crește mult efectul de dezagregare și accentuează viteza de dizolvare. Lactoza monohidrat utilizată generează legături intergranulare strânse și o bună compactare a comprimatului.
- Umectanți: amidon pregelatinizat (Starch 1500).
- Formatori de matrice: derivați de celuloză modificați (diverse sorturi de hidroxipropilmetilceluloză). Cele 2 sorturi utilizate au prezentat un profil de cedare liniar și limitat pentru un profil de cedare pe o durată de 8 ore.

✓ Filmare granule

Au fost efectuate studii de granulare utilizând liantul Carbopol 971 powder – 3 studii de granulare. Granulele pe bază de Carbopol 971 powder au prezentat tendință higroscopică ca urmare a proprietăților specifice agentului de granulare.

Acoperirea granulelor a fost efectuată cu:

- ✓ Eudragit NE30D și Methocel E5 LV Premium (cu rol de formator de pori) – 1 singur studiu. Procesul de acoperire cu amestecul dintre acești 2 agenți este dificil, iar pierderile tehnologice înregistrate au fost mult peste cele estimate.

Acest tip de agent de acoperire în combinație cu formatorul de pori nu a obținut rezultate satisfăcătoare din punct de vedere al stabilității stratului acoperitor.

- ✓ Surelease E-7-19040 Clear dispersie apoasă – 2 studii cu concentrații diferite în agent de acoperire.



Filmul aplicat pe suprafața granulelor nu a reușit să asigure rezultatele așteptate, deoarece gradul de acoperire al acestora a fost mult redus de suprafața neregulată a granulelor și rugozitatea ridicată a suprafețelor.

Prin studiile microscopice efectuate pe granulele acoperite au fost identificate numeroase zone fără film funcțional, iar prin studiile de dizolvare (pe granule acoperite) a fost demonstrată ineficiența procesului de acoperire a granulelor neuniforme obținute prin: granulare umedă, uscare și calibrare uscată.

Pentru o încărcare suplimentară a granulelor cu scopul unei posibile acoperiri uniforme nu mai putea fi realizabilă forma farmaceutică tip comprimat, deoarece masa granulelor acoperite devenea foarte mare – este nevoie de mult agent de acoperire în exces.

## **11.2. Contribuții proprii**

Contribuțiile privind nivelul de cunoaștere constau în:

- Definirea pe bază documentată a relației parametrilor tehnologici ai procesului de comprimare și calitatea produsului finit,
- Importanța determinării granulometriei amestecului de comprimare, ce conține granule printr-o etapă de granulare umedă, și menținerea acesteia la modificarea scalei tehnologice a procesului de fabricație cu scopul obținerii unei trasabilități privind rezultatele studiului de dezvoltare tehnologică.
- Documentarea calității excipienților și rolul acestora în obținerea unor comprimare cu nucleu dens, porozitate redusă și hidroficitate controlată.
- Demonstrarea limitărilor unui proces tehnologic de acoperire a unor granule în pat fluidizat și principalele aspecte de control al parametrilor tehnologici.

Toate aceste contribuții privind nivelul cunoașterii, studiate în mod unitar, au făcut posibilă dezvoltarea unei forme farmaceutice solide cu cedare modificată fără a utilizat un agent formator de matrice sau agent de filmare poros/ membranar. Procesul de cedare modificată fiind modulată de solubilitatea mesalazinei și calitățile înalte de compactare ale amestecului utilizat cu scopul reducerii porozității comprimatului.

Rezultatului final are o valoare practică, deoarece procesul tehnologic dezvoltat și caracterizat a fost validat, iar calitatea produsului a fost evaluată timp de un an de zile.

### **Lista lucrărilor publicate**

1. Cătălin Donea, Anne-Marie Ciobanu, Daniel Alin Cristian, Daniela Elena Popa, George Traian Alexandru Burcea-Dragomiroiu, Mircea Hîrjău, Doina Drăgănescu, Petru Crăciun, Dumitru Lupuliasa. Determination of the impact of the compression force by evaluating the mechanical and release properties of mesalazine tablets. *Formacia Journal*, Vol. 70,5, 2022.
2. Cătălin Donea, Daniela Elena Popa, Anne-Marie Ciobanu, Petru Crăciun, Doina Drăgănescu, Mircea Hîrjău, George Traian Alexandru Burcea-Dragomiroiu, Dumitru Lupuliasa. Evaluation of the granulometry impact of the compression mixture in the formulation development of tablets. *Farmacia journal*, Vol. 70,6, 2022.

### **Bibliografie:**

**1** – Hedenmalm K., Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole), European Journal of Clinical Pharmacology, 2002 Jul;58(4):265-7.

**2** – Generic Drug Product Development Solid Oral Dosage Forms. Leon Shargel, Isadore Kanfer. Drugs and the Pharmaceutical Science, Volume 194, 2005, ISBN: 0-8247-5460-3.

**3** – Ghidul privin Buna Practică de Fabricație a medicamentelor de uz uman, Ediția iunie 2017, ANMDM, România.

**4** – Pharmaceutical quality system - ICH Q10, International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, Versiunea 04.06.2008.

**5** – Farmacopeea Statelor Unite, Ediția 9.8, Monografia Mesalazine.