



1

HORIBA Scientific
Caracterización de Partículas

Oscar Quattrocchi

Medición de Tamaño de Partículas por
Difracción de Luz Laser Estática

Modelo Clásico y Nuevos Conceptos
para la Validación de Procedimientos

Mayo 21 de 2020

2

2

HORIBA
Scientific

Resultados de Difracción para el tamaño de partículas

D'AMICO
SISTEMAS



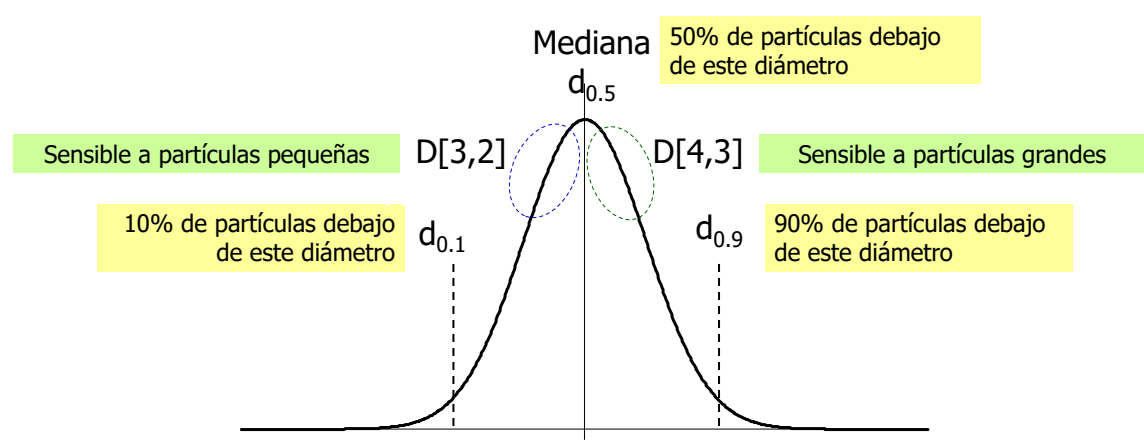
© 2020 HORIBA, Ltd. All rights reserved. 3

3

HORIBA
Scientific

Resultados de Difracción para el tamaño de partículas

D'AMICO
SISTEMAS



Mediana $d_{0.5}$ 50% de partículas debajo de este diámetro

Sensible a partículas pequeñas $D[3,2]$ $D[4,3]$ Sensible a partículas grandes

10% de partículas debajo de este diámetro $d_{0.1}$ 90% de partículas debajo de este diámetro $d_{0.9}$


Distribución de Tamaño de Partícula (μm)

© 2020 HORIBA, Ltd. All rights reserved. 4

4

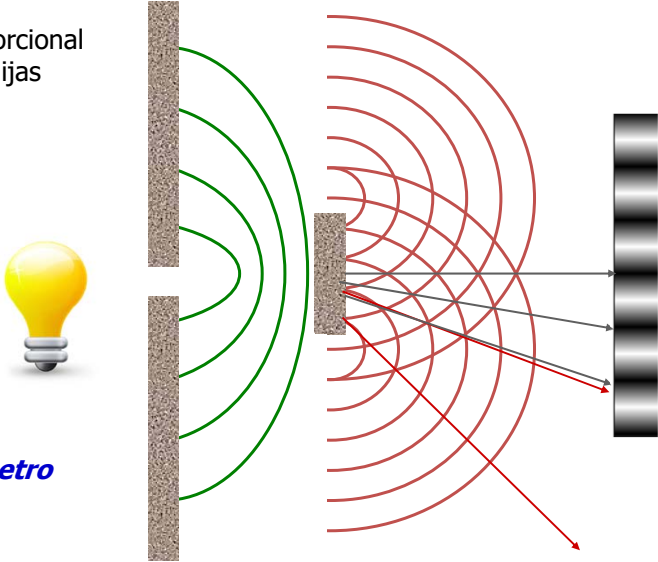
HORIBA
Scientific

Definiciones y principios de la Difracción
Experimento de Young de la doble rendija



θ es inversamente proporcional a la distancia entre rendijas
 $\text{sen } \theta = n \lambda / d$

θ es inversamente proporcional al diámetro de la partícula
 $\text{sen } \theta = n \lambda / d$




n: Orden de difracción
 λ : Longitud de onda
d: Distancia entre rendijas
 θ : Ángulo de difracción

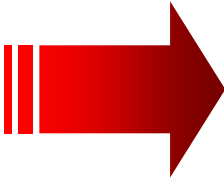
© 2020 HORIBA, Ltd. All rights reserved.
5

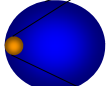
5

HORIBA
Scientific

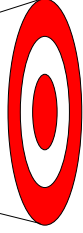
Definiciones y principios de la Difracción

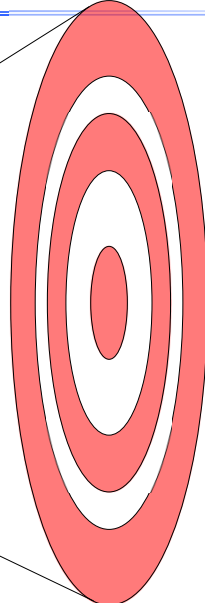






Partículas Grandes
Angulo pequeño
Alta intensidad





Partículas Pequeñas
Angulo grande
Menor intensidad

© 2020 HORIBA, Ltd. All rights reserved.
6

6

HORIBA Scientific Definiciones y principios de la Difracción **D'AMICO SISTEMAS**

10 300 200 50

Modelo de Mie Modelo de Fraunhofer

Reflexión Refracción Absorción Difracción

SENSOR n k

© 2020 HORIBA, Ltd. All rights reserved. 7

7

HORIBA Scientific Muestreo **D'AMICO SISTEMAS**

Segregación del Material

Error %


Preparación de muestra Extracción de muestra

Error Instrumental


Tamaño de Partícula

© 2020 HORIBA, Ltd. All rights reserved. 8

8



Muestreo




Métodos usuales de muestreo


- Espátula
- Cono y cuarteo
- Canales de división
- Mesa divisora
- Divisor rotativo
- Robador

© 2020 HORIBA, Ltd. All rights reserved.
9

9



Surfactantes y estabilizadores de Uso Habitual

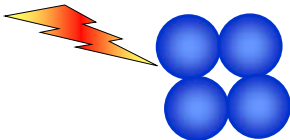



Dispersantes habituales

1. AGUA
2. Alcohol isopropílico
3. Glicerina / agua
4. Etilenglicol / agua
5. Hexano o Heptano
6. Tolueno
7. Metil-etil cetona
8. Aceite de Silicona

SURFACTANTES

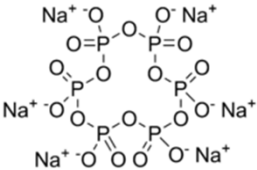
1. Photo-Flo 200 - no-iónico (humectante ® Kodak)
2. Igepal CA630 (ANTES Nonidet P40)
3. Darvan C - aniónico o catiónico
4. Span 85, Span 80
5. Daxad - 23
6. Tween 80, Tween 20
7. Tritón X100, Tritón XL80N
8. Surfínoil
9. Polidadmacs (polielectrolitos)
10. Dioctil sulfosuccinato de sodio






ESTABILIZADORES


1. Hexametáfosfato de sodio
2. Pirofosfato de sodio

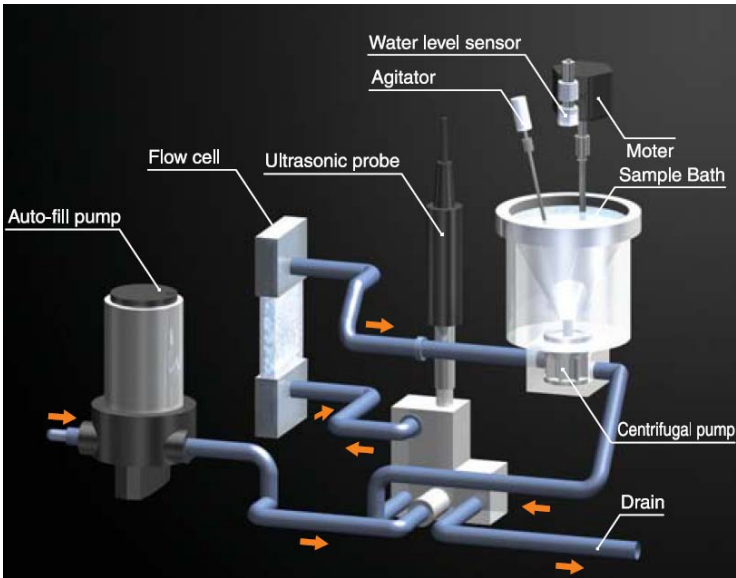


© 2020 HORIBA, Ltd. All rights reserved.
10

10









Factores

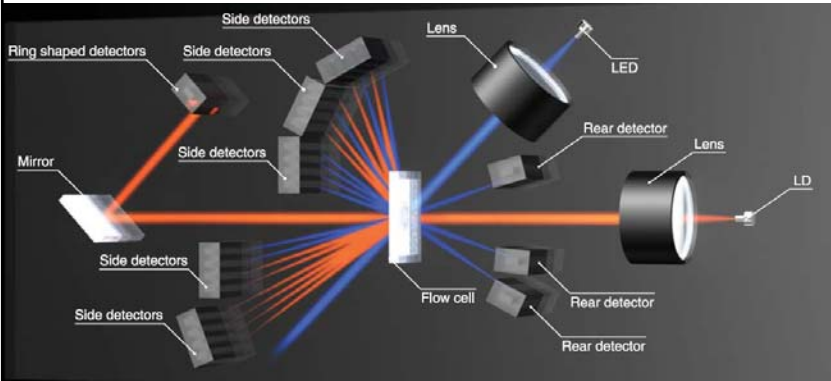
- Dispersantes
- Surfactantes
- Velocidad agitación
- Velocidad circulación
- Ultrasonido

© 2020 HORIBA, Ltd. All rights reserved.
11

11







Factores

- Transmitancia
- Índice de refracción
- Coeficiente de extinción

Concentración Muy alta

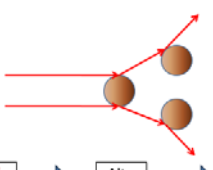
➔

Difracción Múltiple

➔

Resultado Menor al real

TRANSMITANCIA



Concentración Muy baja

➔


Alto Ruido

➔


Resultados Erraticos

© 2020 HORIBA, Ltd. All rights reserved.
12

12




Validación USP <429> (armonizado)




Típicamente, la validación de un procedimiento se puede determinar por la evaluación de su especificidad, linealidad, rango, exactitud, precisión y robustez. En el análisis del tamaño de partículas por difracción de luz láser no aplica la especificidad, según la definición de la ICH, y no es posible discriminar los diferentes componentes en una muestra, ni discriminar entre aglomerados y partículas dispersas a menos que se complemente adecuadamente con técnicas microscópicas. No se puede aplicar a este procedimiento la exploración de una relación lineal entre concentración y respuesta o un modelo matemático de interpolación. Más que evaluar la linealidad, este método requiere la definición de un intervalo de concentración dentro del cual el resultado de las mediciones no varíe significativamente.

© 2020 HORIBA, Ltd. All rights reserved.13

13



Validación USP (armonizado)




Las concentraciones por debajo de ese intervalo producen un error debido a la deficiente relación señal-ruido, mientras que las concentraciones por encima de ese intervalo producen un error debido a la dispersión múltiple. El rango depende principalmente del hardware del instrumento. La exactitud se debe confirmar a través de una apropiada calificación del instrumento y de una comparación con un análisis microscópico, mientras que la precisión se puede evaluar por medio de una determinación de repetibilidad.


La repetibilidad que se consiga con el método depende principalmente de las características del material (molido o sin moler, robusto o frágil, ancho de la distribución de su tamaño, etc.) mientras que la repetitividad requerida depende del propósito de la medición.

© 2020 HORIBA, Ltd. All rights reserved.14

14



Criterios de Aceptación




No es posible especificar **límites obligatorios** en este capítulo puesto que la repetitividad (diferentes preparaciones de la muestra) puede variar apreciablemente de una sustancia a otra. Sin embargo, **una buena práctica consiste en aspirar a criterios de aceptación para repetitividad**, tales como % RSD $\leq 10\%$ [$n = 6$] para cualquier valor central de la distribución (p.ej., para d_{50}). Los valores a los lados de la distribución (p.ej., d_{10} y d_{90}) serán sometidos a criterios de aceptación menos estrictos, como % RSD $\leq 15\%$ [$n = 6$]. Por debajo de 10 mm, estos valores deben duplicarse.


La robustez se puede analizar durante la selección y optimización de los medios y fuerzas de dispersión. El cambio de la energía dispersante se puede monitorear por el cambio en la distribución del tamaño de las partículas.

© 2020 HORIBA, Ltd. All rights reserved.15

15



Nuevos pensamientos




Implementación de ciclo de vida y QbD

QbD es una aproximación holística al desarrollo de un producto


La premisa fundamental de **QbD** es que la calidad puede ser diseñada dentro de un proceso a través de la implementación sistemática de estrategias de optimización, a partir del entendimiento de la respuesta del sistema de calidad a una serie de factores, y el uso de estrategias de control para asegurar la calidad en forma continua.

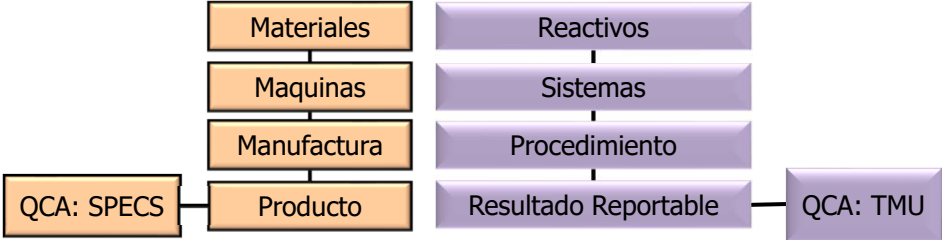
© 2020 HORIBA, Ltd. All rights reserved.16

16



Concepto Global







ICH Q8-2009
ICH Q9-2005
ICH Q10-2008
ICH Q11-2011

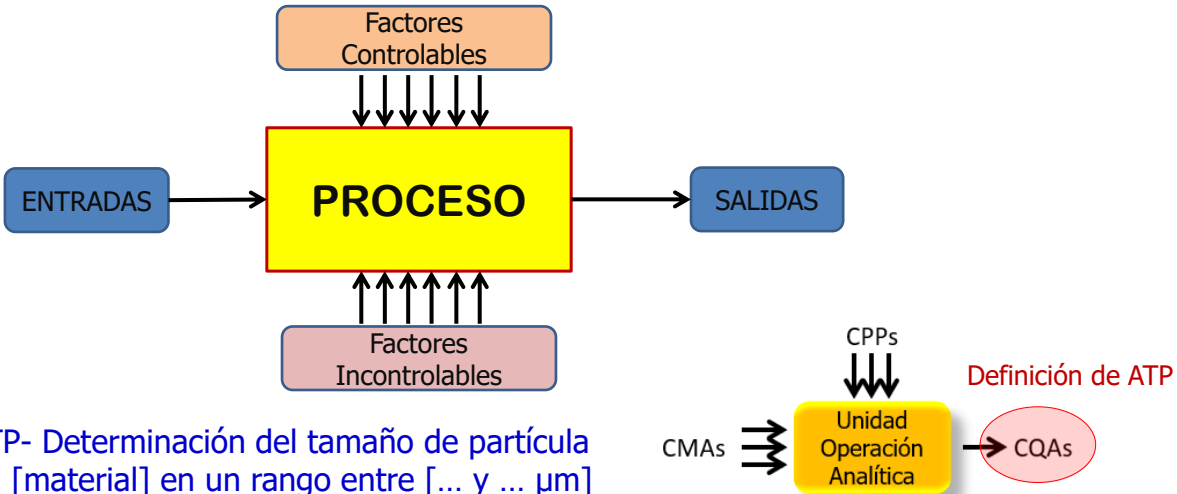
ICH Q12-2017

Pharmaceutical development
Quality Risk Management
Pharmaceutical Quality System
Development and manufacture of drug substances
(chemical entities and biotechnological/biological entities)
Technical and regulatory considerations for
pharmaceutical product lifecycle management

© 2020 HORIBA, Ltd. All rights reserved.
17

17

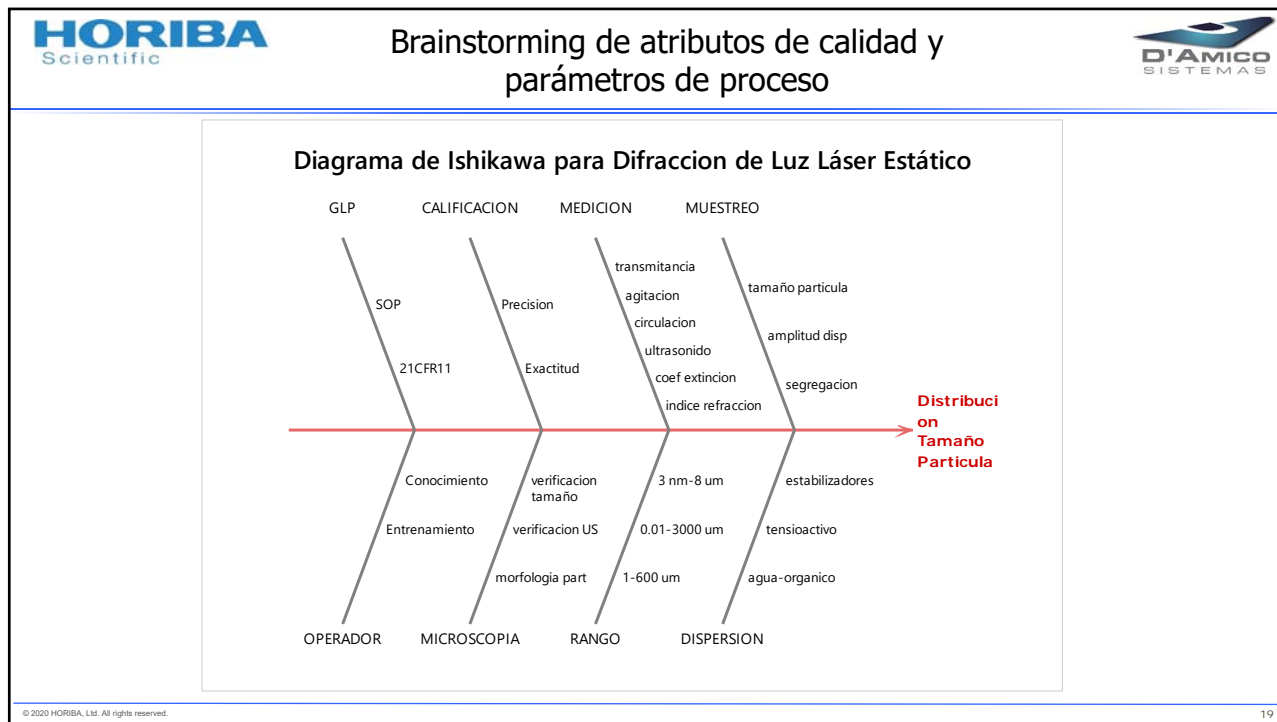


ATP- Determinación del tamaño de partícula en [material] en un rango entre [... y ... μm] con una incertidumbre no mayor de [... %]

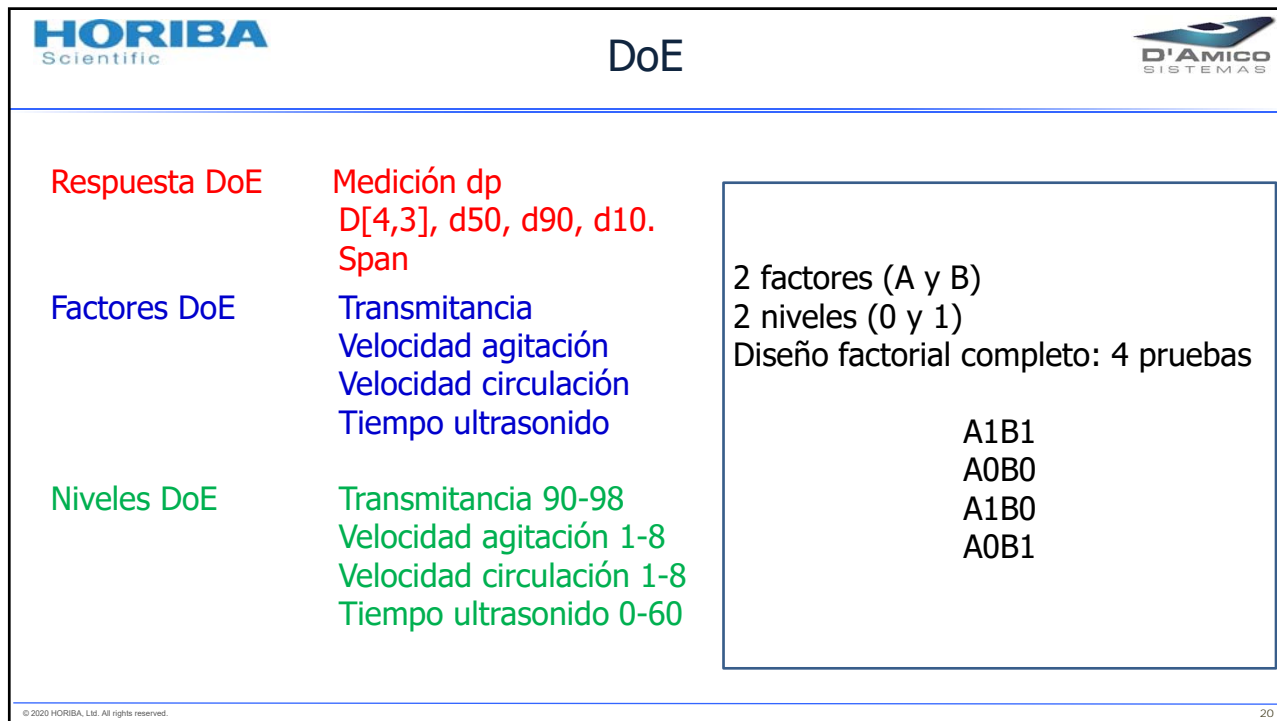
CQA= CPP1, CPP2, CPP3, ..., CMA1, CM2, CM3, ...

© 2020 HORIBA, Ltd. All rights reserved.
18

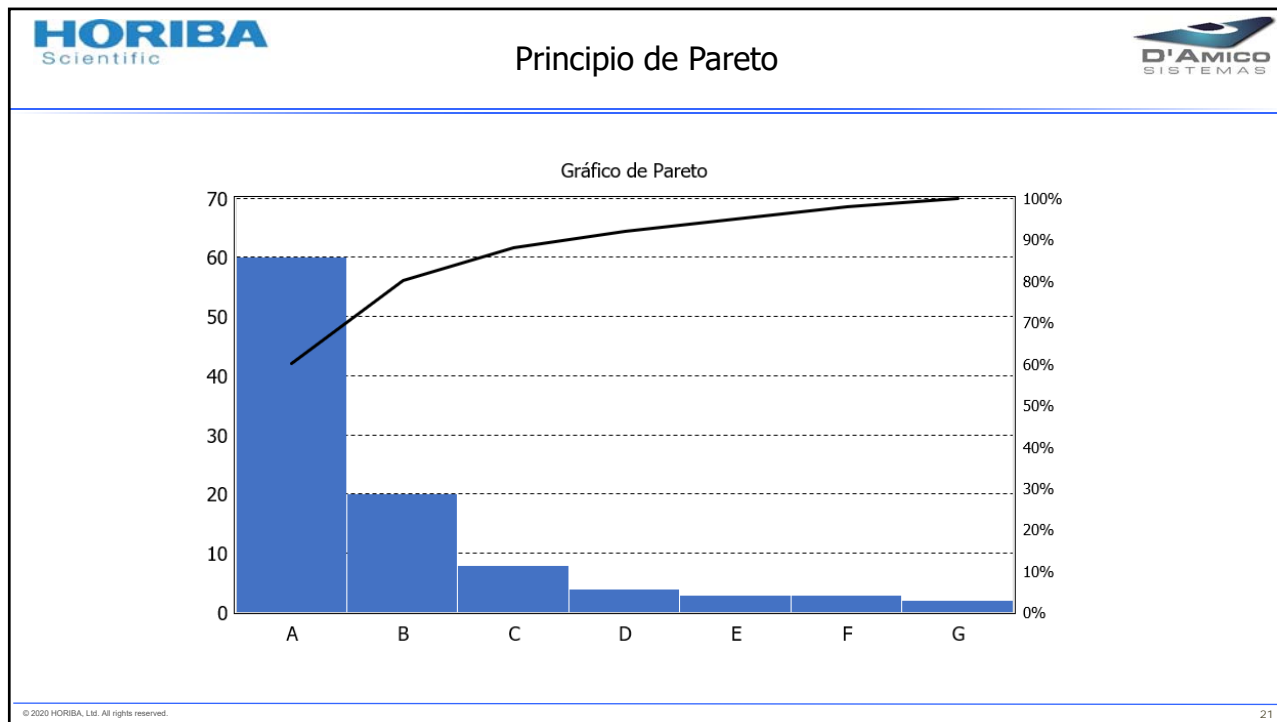
18



19



20



21

HORIBA Scientific **D'AMICO SISTEMAS**

Análisis de Riesgos

$2^{23} = 8.388.608$ pruebas

Nº	NIVEL	FACTORES	IMPACTO	Severidad daño	Probabilidad ocurrencia	Probabilidad detección	RPN
2	Muestreo	Tamaño de partícula proyectado	Segregacion	8	1	1	8
3	Muestreo	amplitud de la dispersion	Segregacion - rango	8	1	1	8
4	Muestreo	Segregacion	Exactitud	3	1	1	3
5	Medicion	Transmitancia	Imprecision-Difraccion Multiple	4	1	1	4
6	Medicion	Agtacion	Entrada aire - aglomeracion	7	1	1	7
7	Medicion	Circulacion	Deposito mat. Pesado	7	4	4	112
8	Medicion	Ultrasonido	ruptura particulas - agregacion - aglomerados	7	5	4	140
9	Medicion	Coefficiente extincion (k)	Error	5	4	1	20
10	Medicion	Indice de Refraccion (n)	Error	5	3	3	45
11	Dispersion	Dispersante	disolucion	3	1	1	3
12	Dispersion	Tensioactivo	aglomeracion - espuma - miscelas	3	1	1	3
13	Dispersion	Estabilizadores	aglomeracion	3	1	1	3
14	Microscopia	Morfologia de la partícula	Error	3	1	1	3
15	Microscopia	Verificacion de ruptura por US	ruptura particulas - agregacion - aglomerados	1	1	1	1
16	Microscopia	Verificacion de tamaño y distribución	validacion	1	1	1	1
17	Operador	Conocimiento	malapraxis	1	1	1	1
18	Operador	Entrenamiento	malapraxis	1	1	1	1
19	Calificacion Instrumento	Precision	GLP	1	1	1	1
20	Calificacion Instrumento	Exactitud	GLP	1	1	1	1
21	Entorno GMP	Documentacion	GLP	1	1	1	1
22	Entorno GMP	SOPs	GLP	1	1	1	1
23	Entorno GMP	21CFR11	GLP	1	1	1	1

© 2020 HORIBA, Ltd. All rights reserved. 22

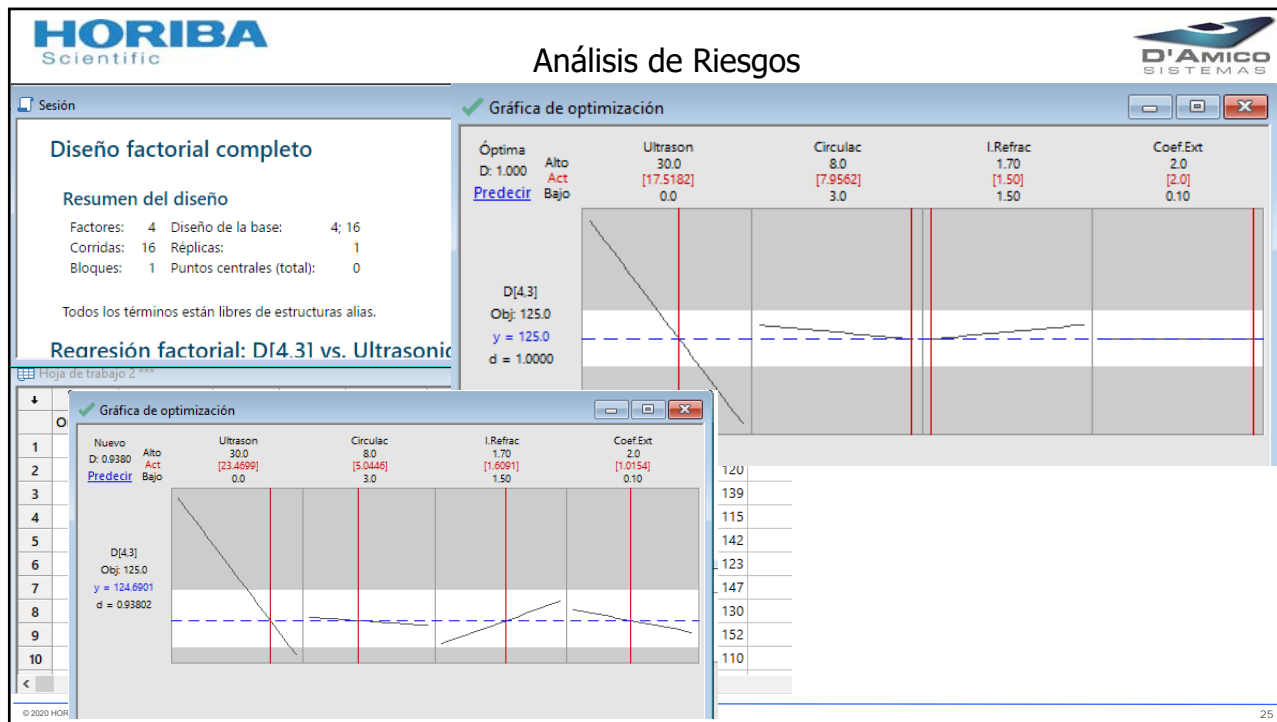
22

HORIBA Scientific		Análisis de Riesgos					D'AMICO SISTEMAS	
NIVEL	FACTORES	IMPACTO	Severidad daño	Probabilidad ocurrencia	Probabilidad detección	RPN		
1		ruptura partículas - agregación - aglomerados	7	5	4	140		
2	Medición Ultrasonido							
3	Medición Circulación	Deposito mat. Pesado	7	4	4	112		
4	Medición Índice de Refracción (n)	Error	5	3	3	45		
5	Medición Coeficiente extinción (k)	Error	5	4	1	20		
6	Muestreo Tamaño de partícula proyectado	Segregación	8	1	1	8		
7	Muestreo amplitud de la dispersión	Segregación - rango	8	1	1	8		
8	Medición Agitación	Entrada aire - aglomeración	7	1	1	7		
9	Medición Transmitancia	Imprecisión-Difracción Multiple	4	1	1	4		
10	Muestreo Segregación	Exactitud	3	1	1	3		
11	Dispersión Dispersante	disolución	3	1	1	3		
12	Dispersión Tensioactivo	aglomeración - espuma - miscelas	3	1	1	3		
13	Dispersión Estabilizadores	aglomeración	3	1	1	3		
14	Microscopia Morfología de la partícula	Error	3	1	1	3		
15	Microscopia Verificación de ruptura por US	ruptura partículas - agregación - aglomerados	1	1	1	1		
16	Microscopia Verificación de tamaño y distribución	validación	1	1	1	1		
17	Operador Conocimiento	malapaxis	1	1	1	1		
18	Operador Entrenamiento	malapaxis	1	1	1	1		
19	Calificación Instrumento Precisión	GLP	1	1	1	1		
20	Calificación Instrumento Exactitud	GLP	1	1	1	1		
21	Entorno GMP Documentación	GLP	1	1	1	1		
22	Entorno GMP SOPs	GLP	1	1	1	1		
23	Entorno GMP 21CFR11	GLP	1	1	1	1		

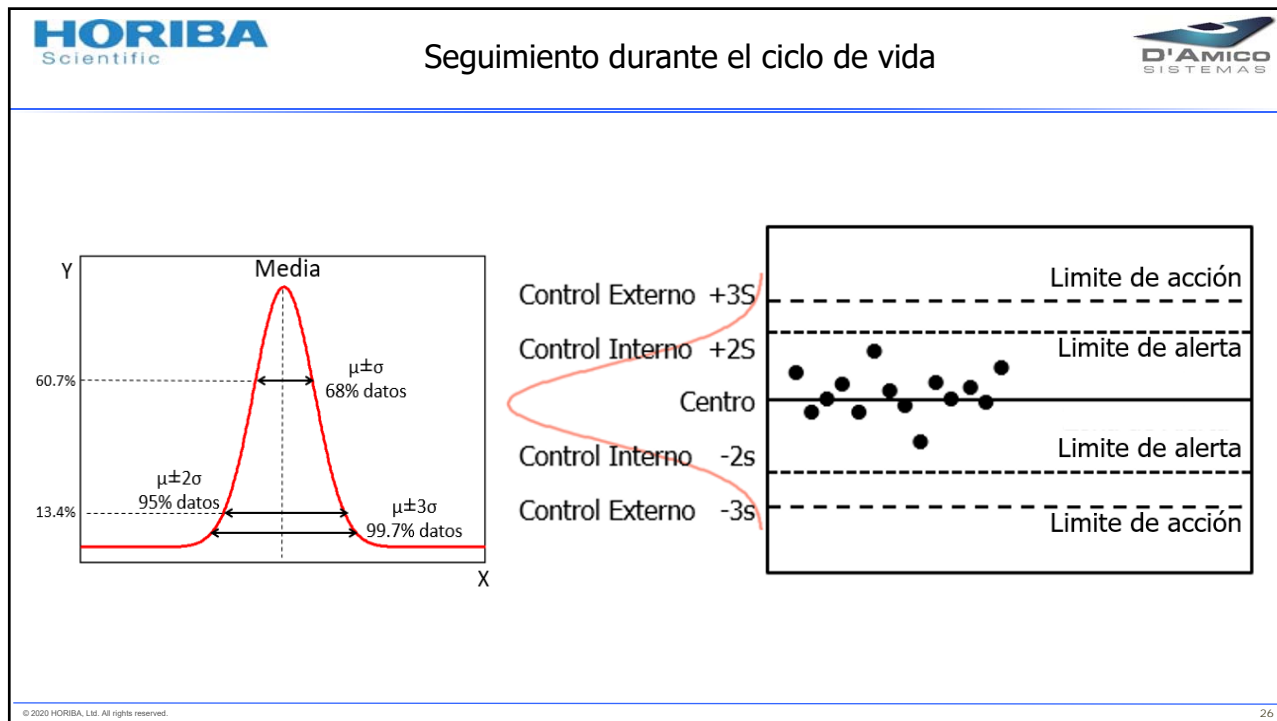
23

HORIBA Scientific		Análisis de Riesgos					D'AMICO SISTEMAS	
Sesión		✓ Pareto de los efectos para D[4,3]						
Gráfica de efectos principales para D[4,3]		Diagrama de Pareto de los efectos (la respuesta es D[4,3]; $\alpha = 0.05$)						
Gráfica de interacción para D[4,3]		Gráfica de interacción para D[4,3]						
OrdenEst	OrdenCorrida	PtCentral	Bloques	Ultrasonido	Circulación	I.Refracción	Coef	
1	1	1	1	0	3	1.5		
2	2	2	1	30	3	1.5		
3	3	3	1	0	8	1.5		
4	4	4	1	30	8	1.5		
5	5	5	1	0	3	1.7		
6	6	6	1	30	3	1.7		
7	7	7	1	0	8	1.7		
8	8	8	1	30	8	1.7		
9	9	9	1	0	3	1.5		
10	10	10	1	30	3	1.5		



24



25



26



Conclusiones

La incorporación de los principios de QbD al desarrollo y validación de procedimientos analíticos busca mejorar y consolidar el conocimiento del método, mediante el análisis multivariado de los factores que intervienen en el proceso del análisis para comprender su efecto individual y combinado sobre la calidad del resultado, a la vez que promueven el control periódico y sistemático del procedimiento para mantenerlo en estado de control, y promover la mejora continua.

© 2020 HORIBA, Ltd. All rights reserved.

27

27



Muchas Gracias

© 2020 HORIBA, Ltd. All rights reserved.

28

28



ventas@damicosistemas.com **labinfo@horiba.com**
+54 11-5368-6610 **1-800-446-7422**

www.damicosistemas.com **www.horiba.com/particle**

© 2020 HORIBA, Ltd. All rights reserved. 29

29