

Tamaño de Partículas por Difracción Laser

Nadia Rodriguez
Pharmaceutical Business Manager

Henrique Kajiyama
Expertise Manager - LATAM

¿Porqué medimos tamaño de partícula?

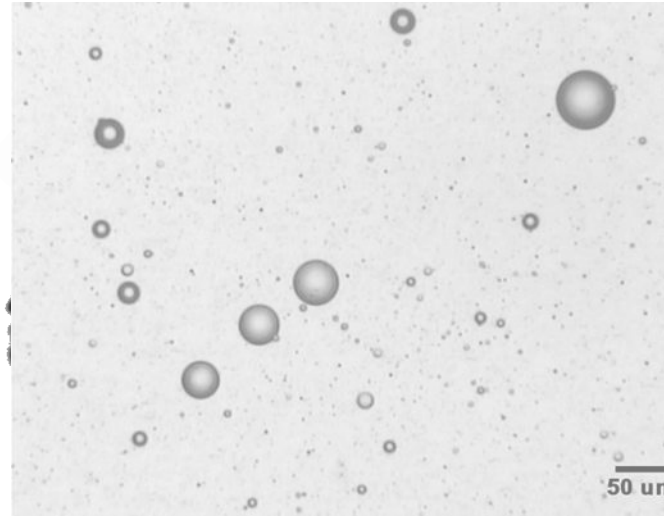
- Para predecir el comportamiento de un producto



- Tasa de disolución
- Uniformidad de dosis
- Valoración sensorial del gusto
- Estabilidad
- Viscosidad (de una suspensión)
- Color
- Fluidez (de un polvo)

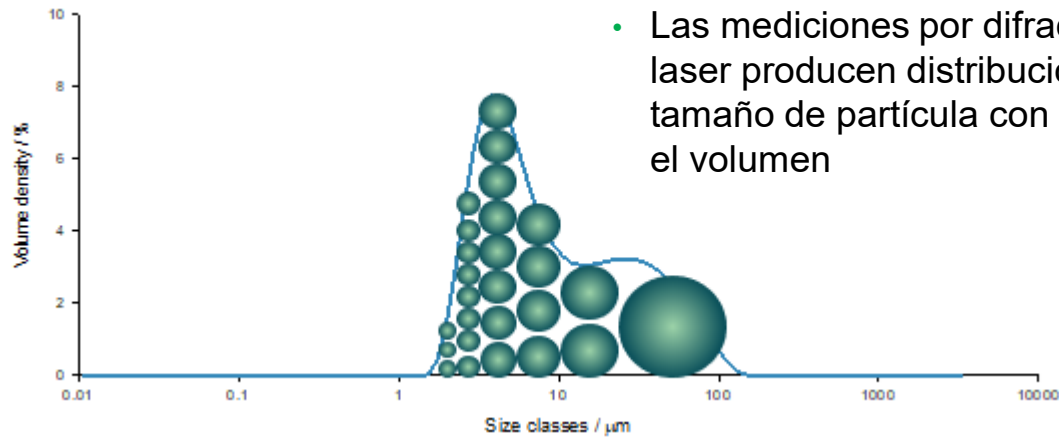
¿Qué queremos decir con partícula?

- Una partícula puede ser descrita como una sub porción de una sustancia, por ejemplo
 - Partículas sólidas
 - Gotas líquidas
 - O burbujas de gas

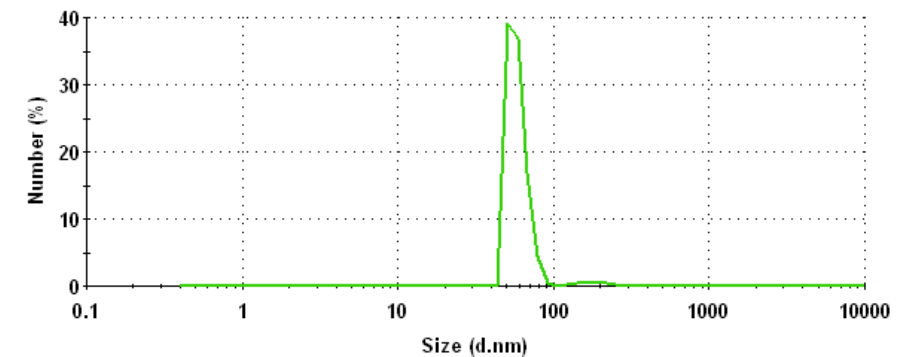
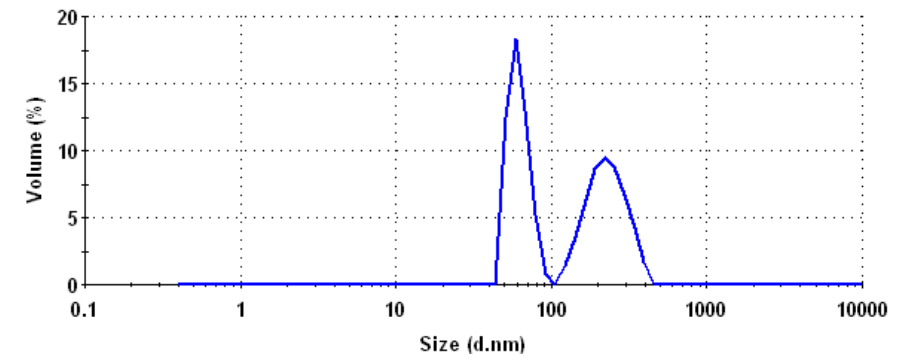
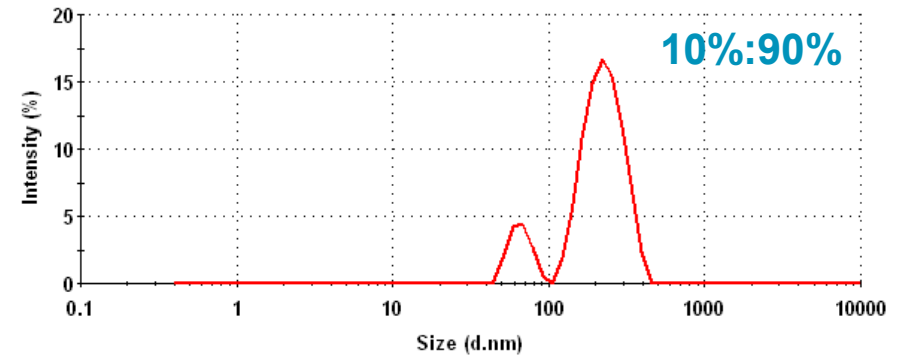


- Difracción láser mide partículas en el rango desde nanómetros hasta milímetros

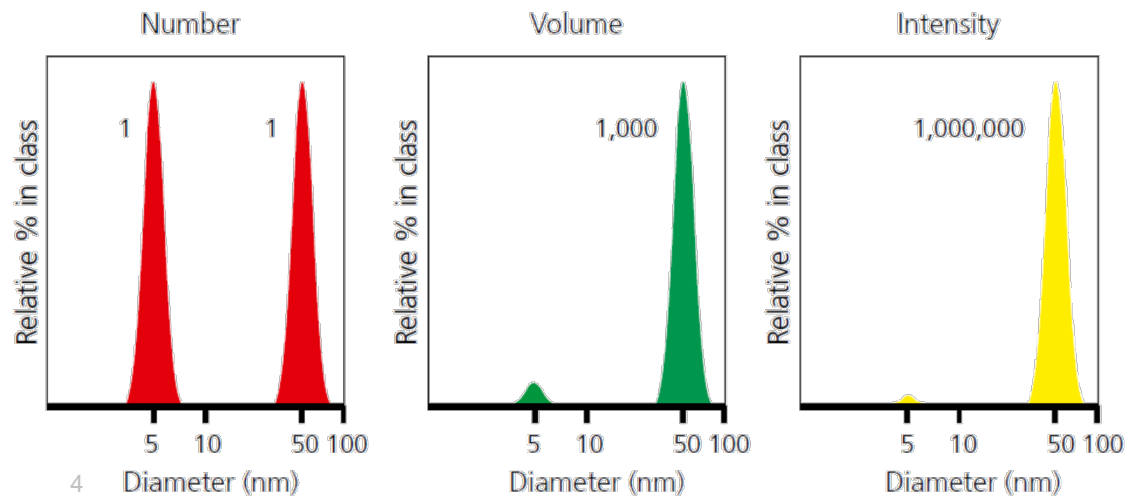
Distribución de tamaño de partícula: Base número, volumen e intensidad de luz



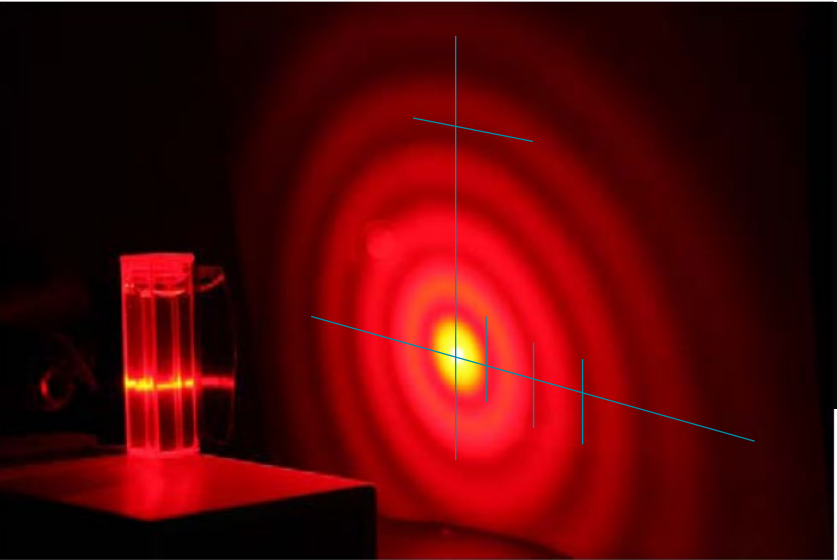
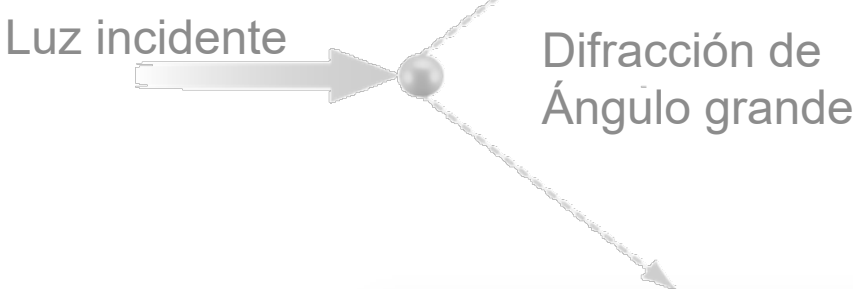
- Las mediciones por difracción laser producen distribuciones de tamaño de partícula con base en el volumen



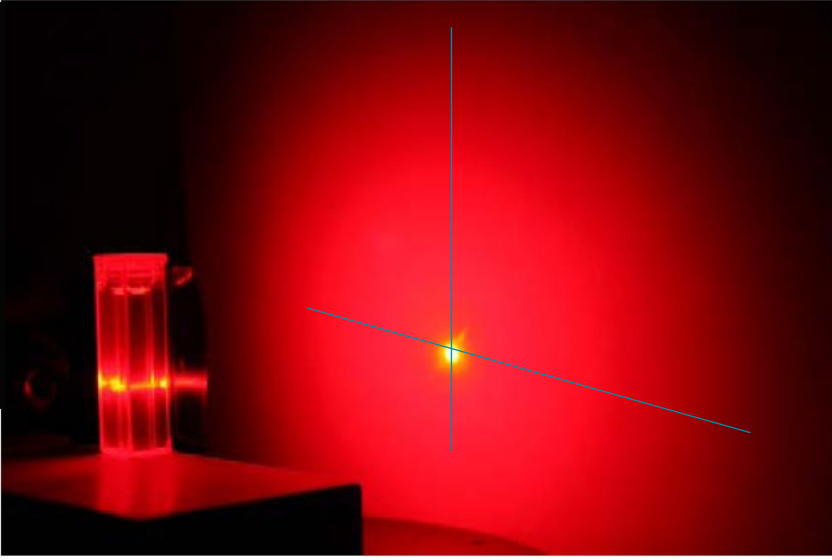
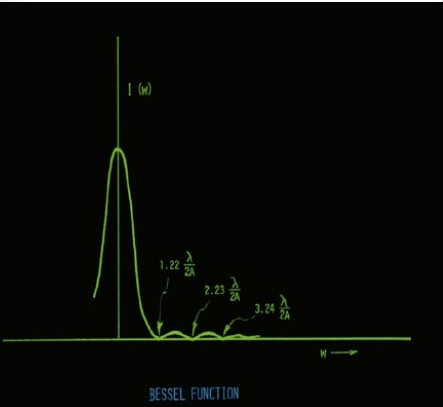
Gráfica de partículas de 5 e 50nm



Dependencia del patrón de difracción en el tamaño de partícula

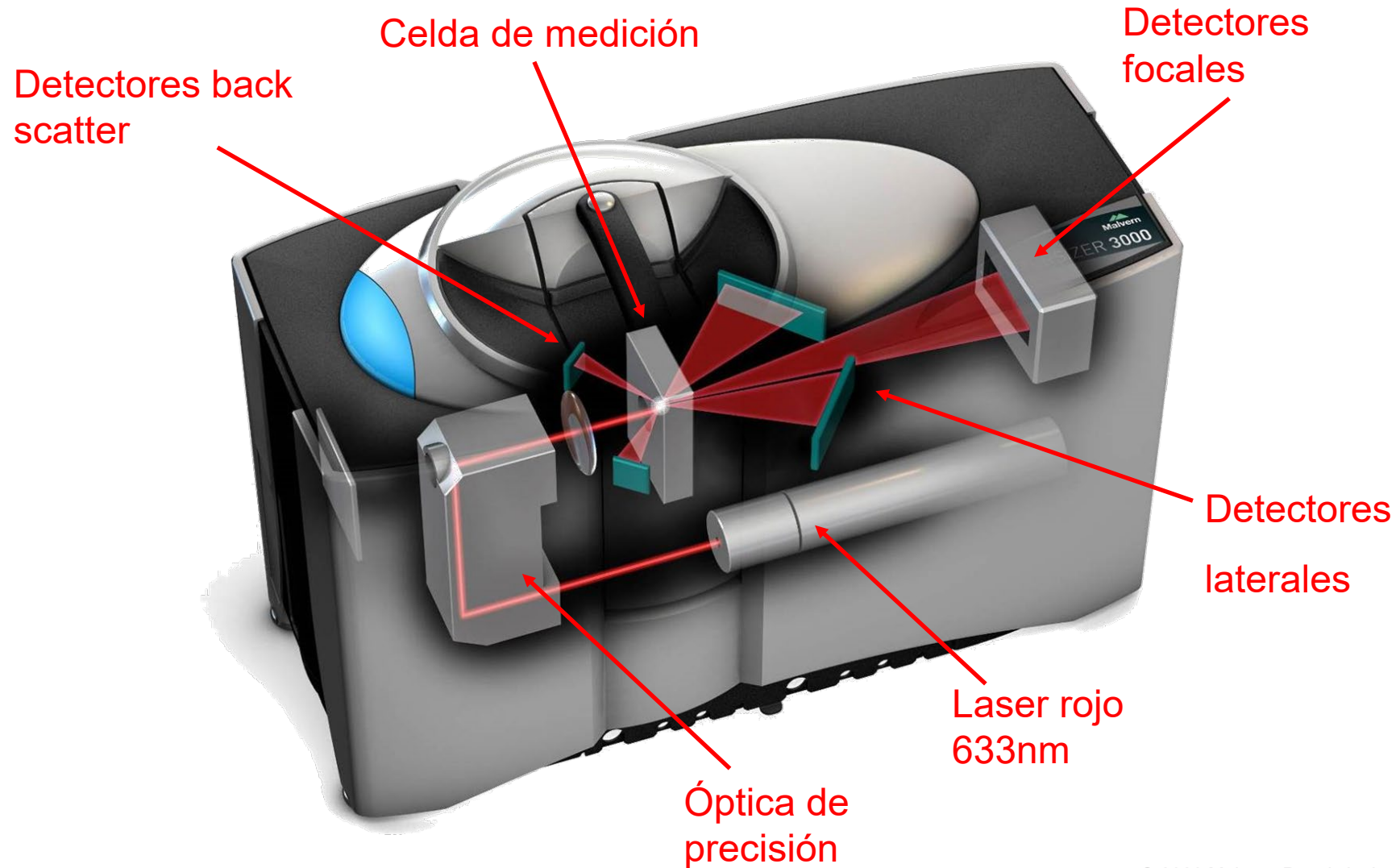


5 micrones

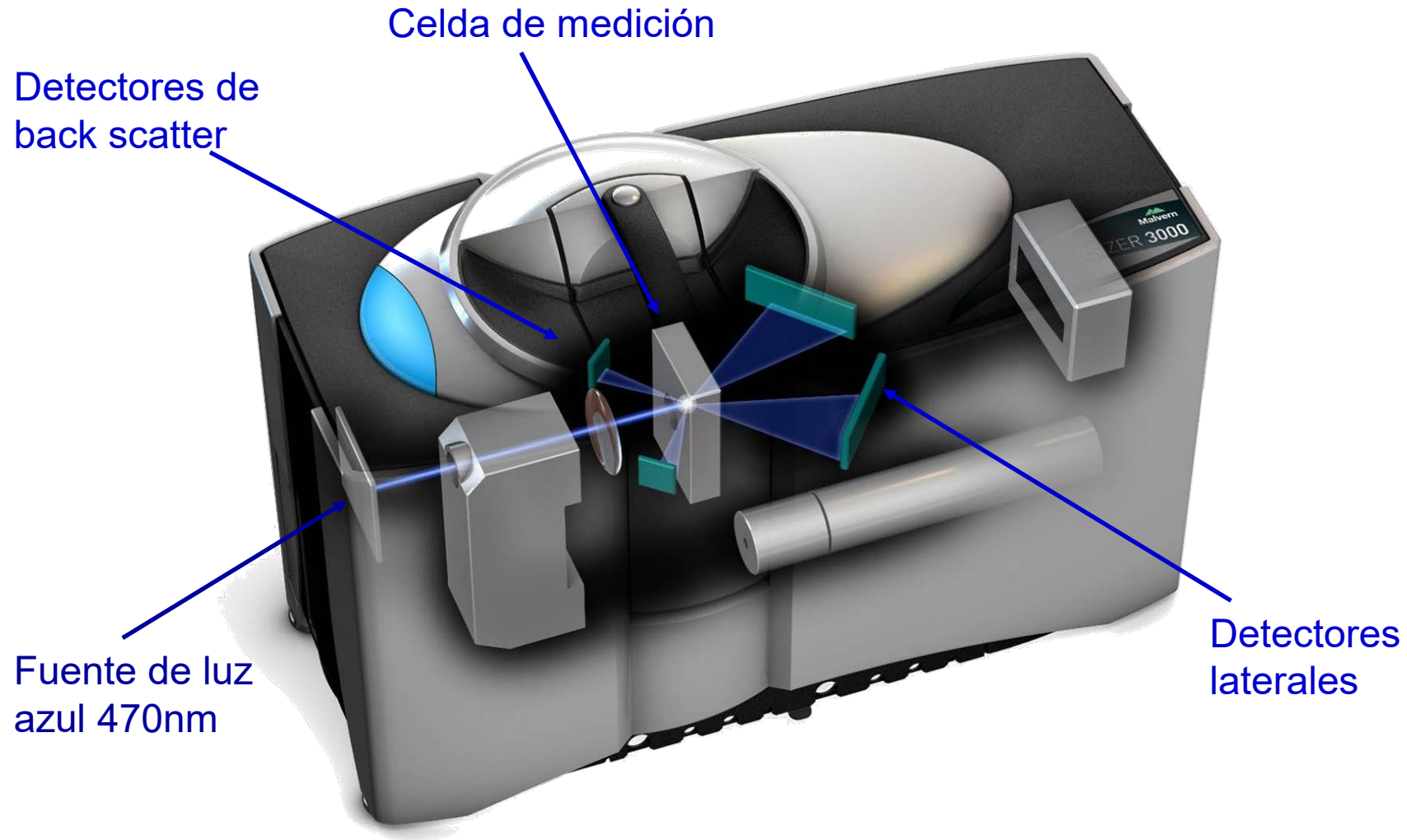


800 nanometros

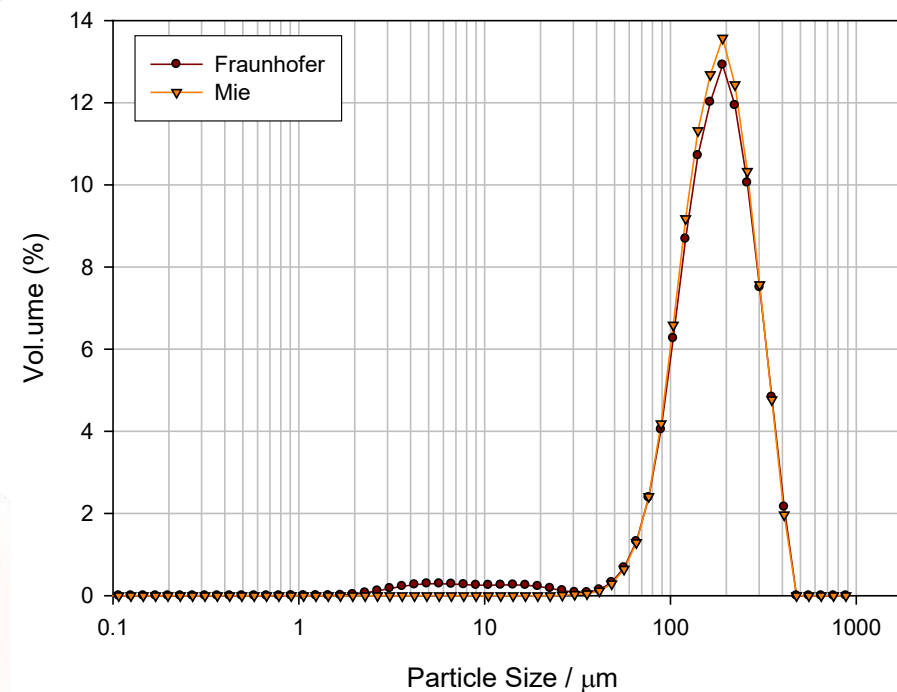
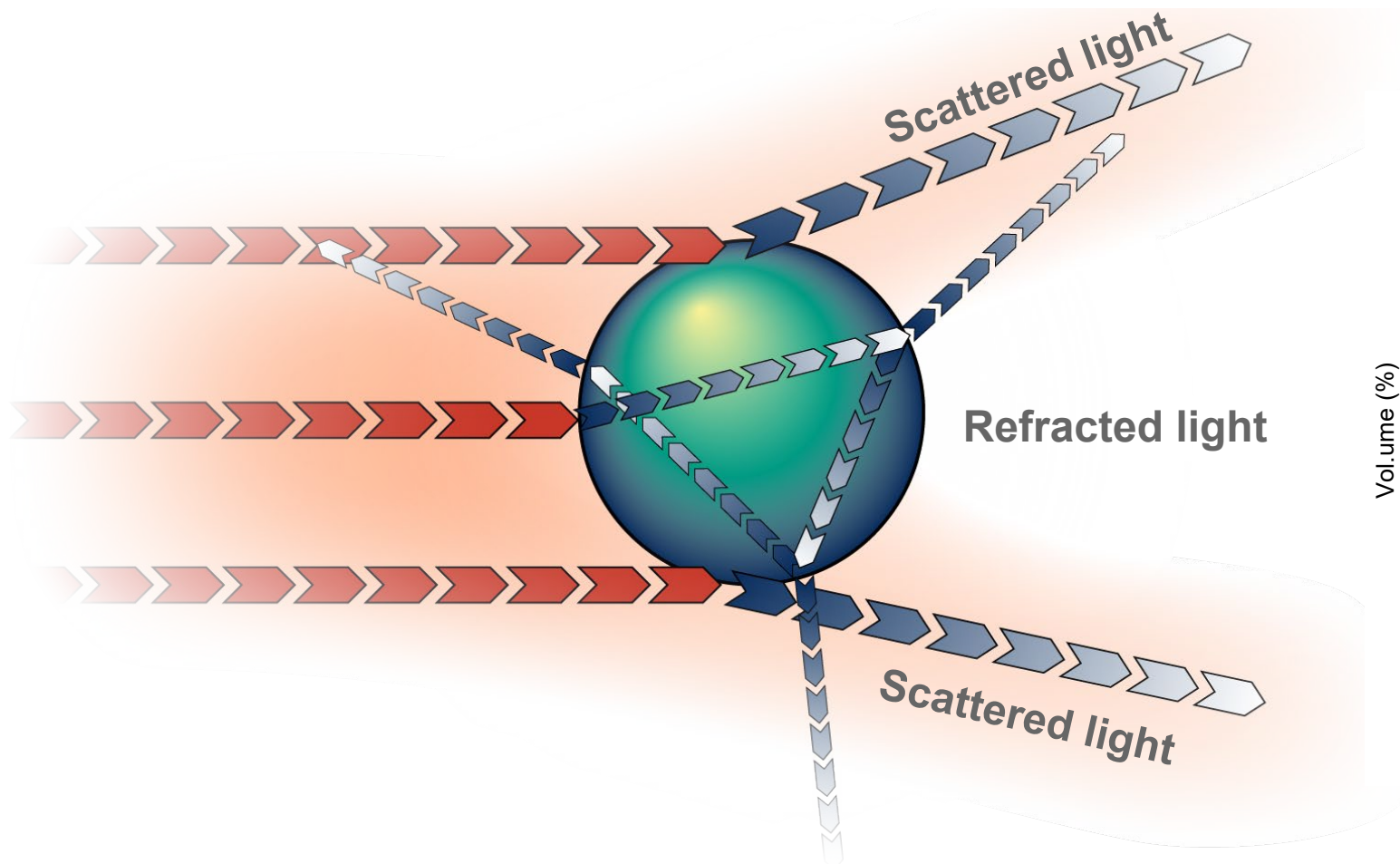
¿Cómo funciona el instrumento?



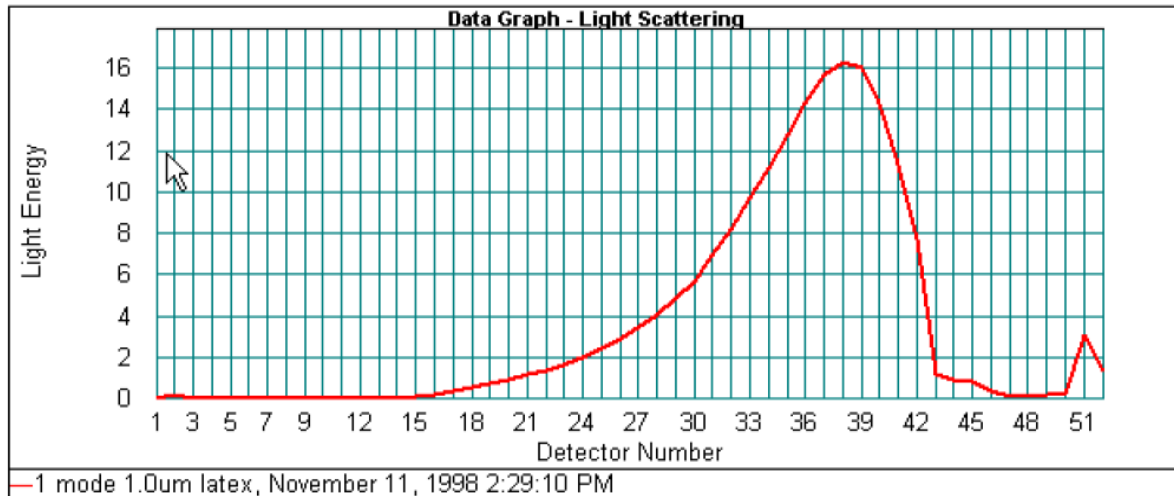
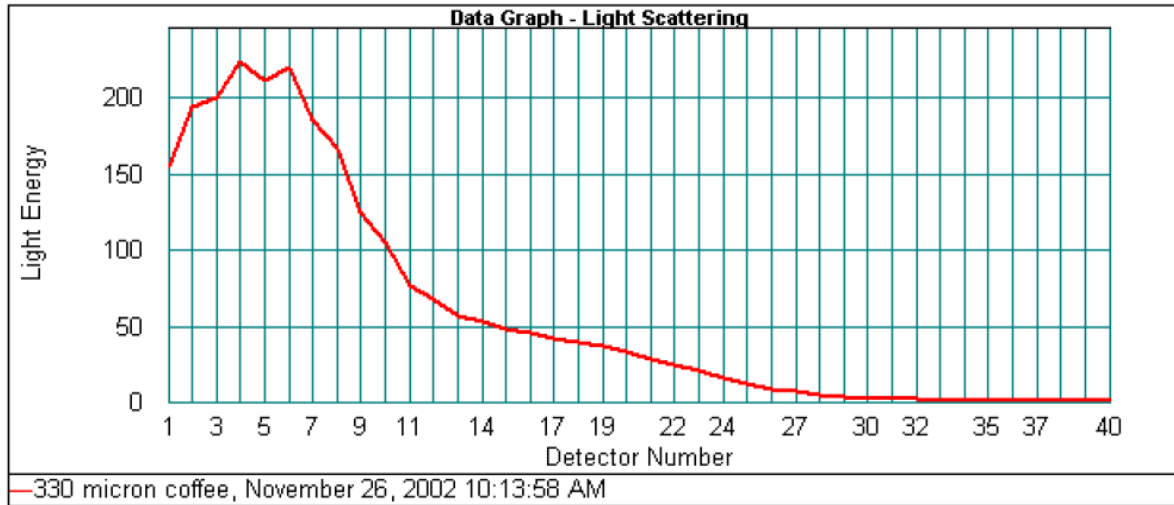
¿Cómo funciona el instrumento?



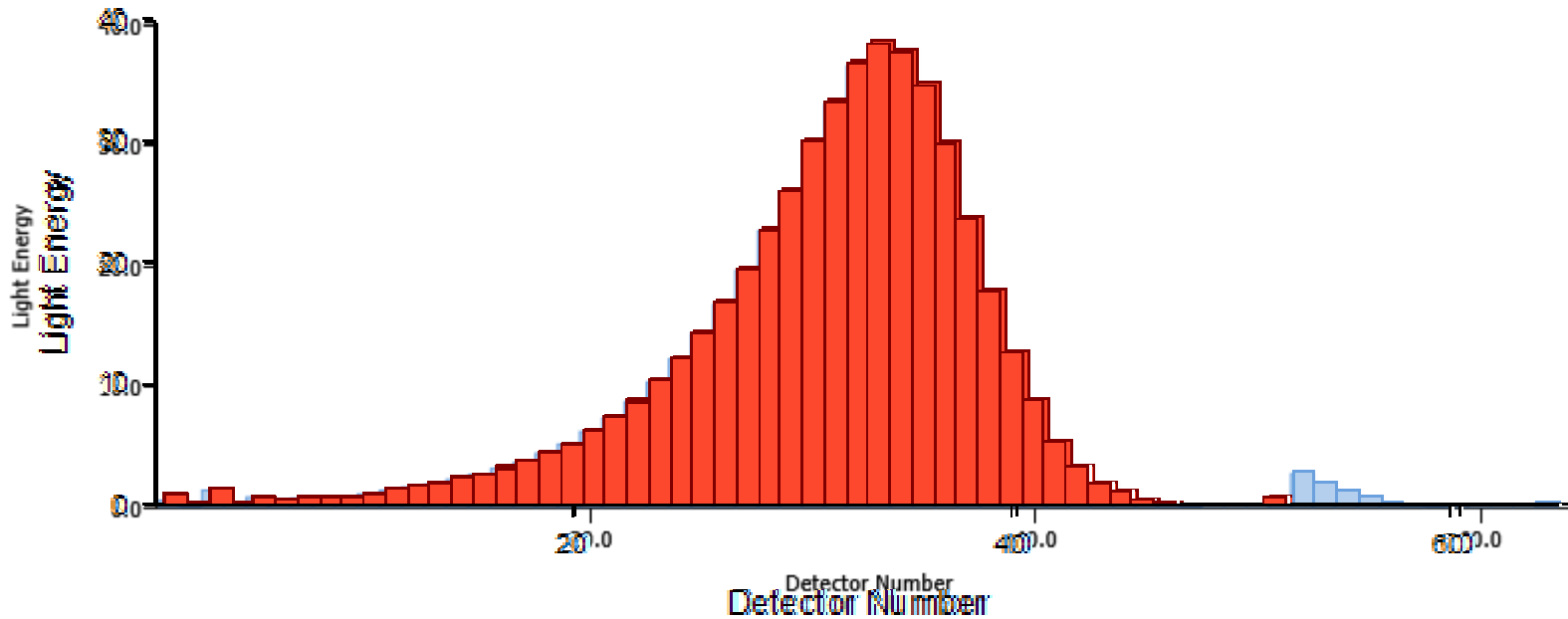
Modelos de dispersión: Fraunhofer Diffraction and Mie Scattering theory



Datos de medición de difracción



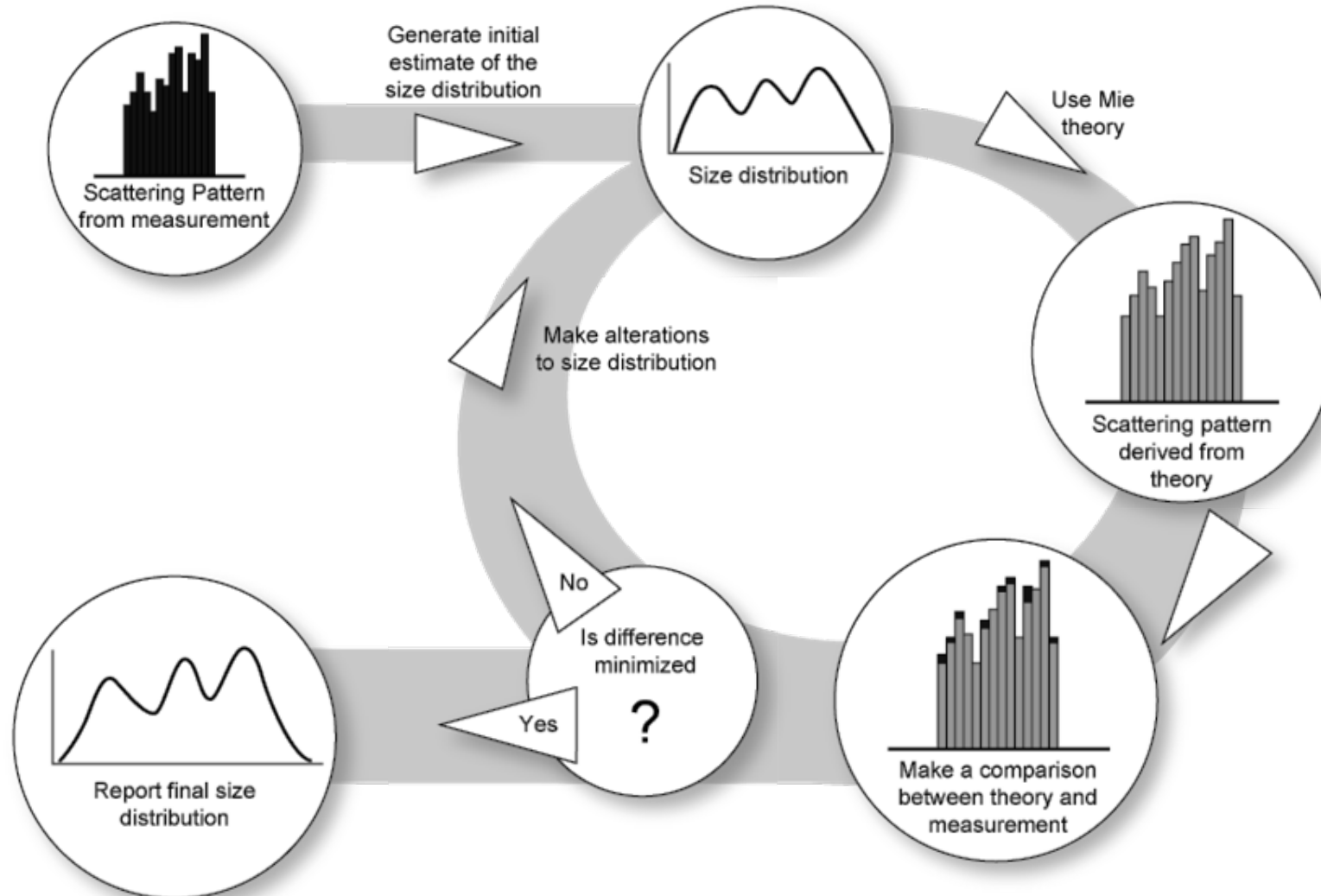
Datos de medición de difracción



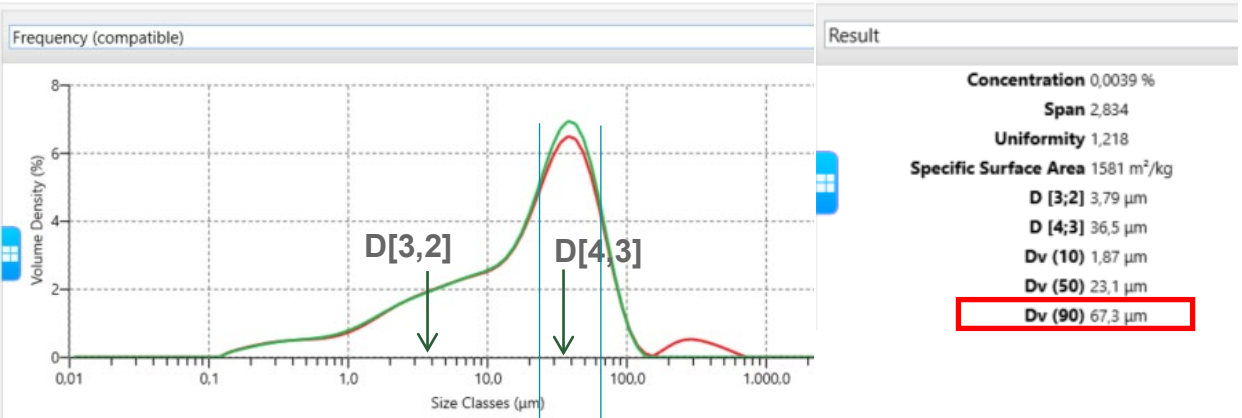
- Datos de difracción de luz presentados como energía de luz vs número de detector
- Datos de difracción de luz de laser rojo y Fuente azul son presentados

¿Cómo obtenemos la distribución de tamaño?

De-convolución del patron de luz medido vs teorico – esferas equivalentes

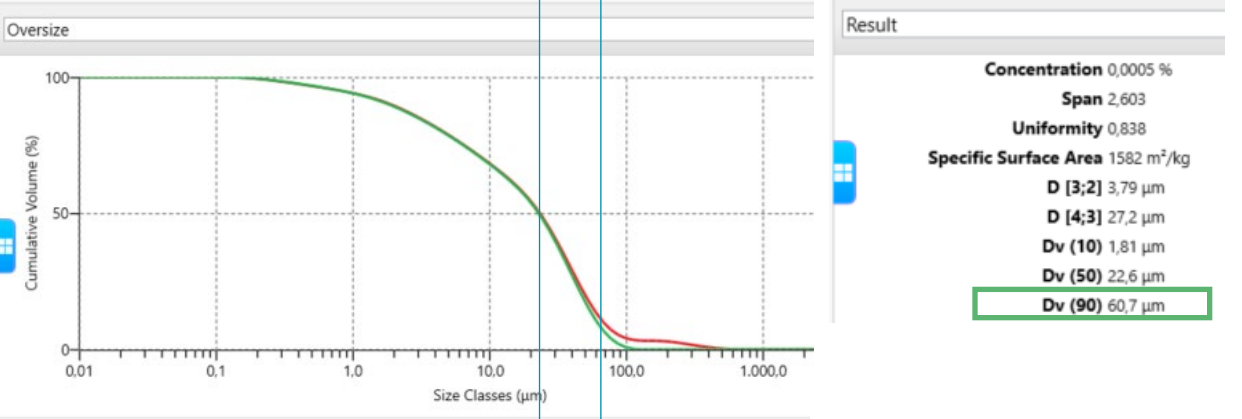


Reportando e interpretando los resultados



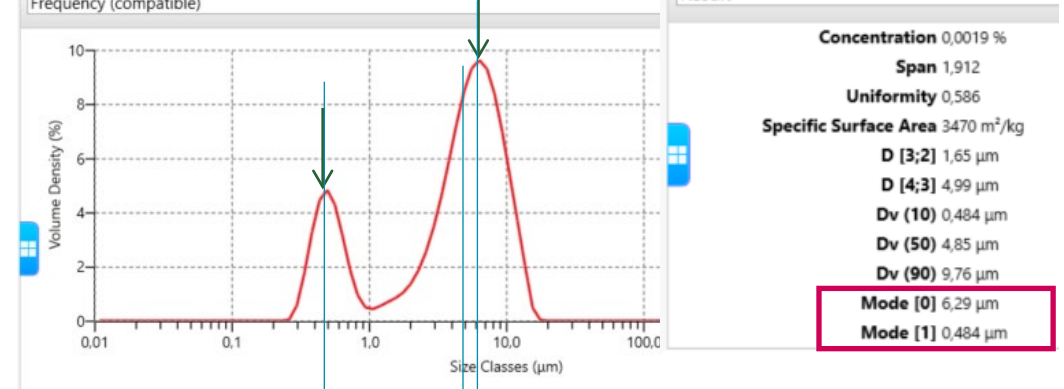
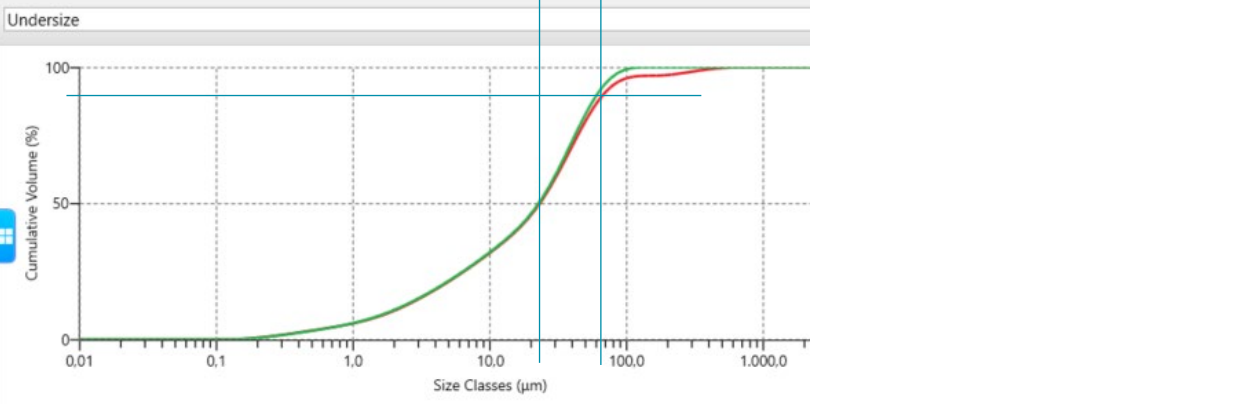
Result

Concentration	0,0039 %
Span	2,834
Uniformity	1,218
Specific Surface Area	1581 m ² /kg
D [3;2]	3,79 µm
D [4;3]	36,5 µm
Dv (10)	1,87 µm
Dv (50)	23,1 µm
Dv (90)	67,3 µm



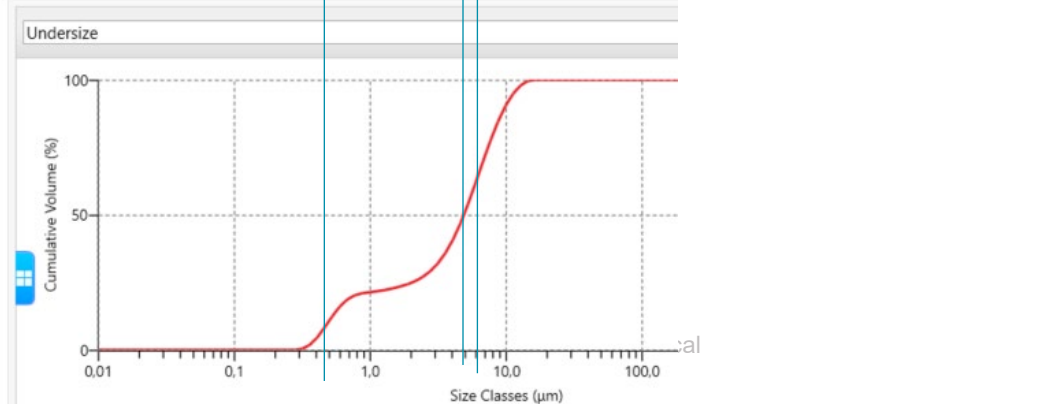
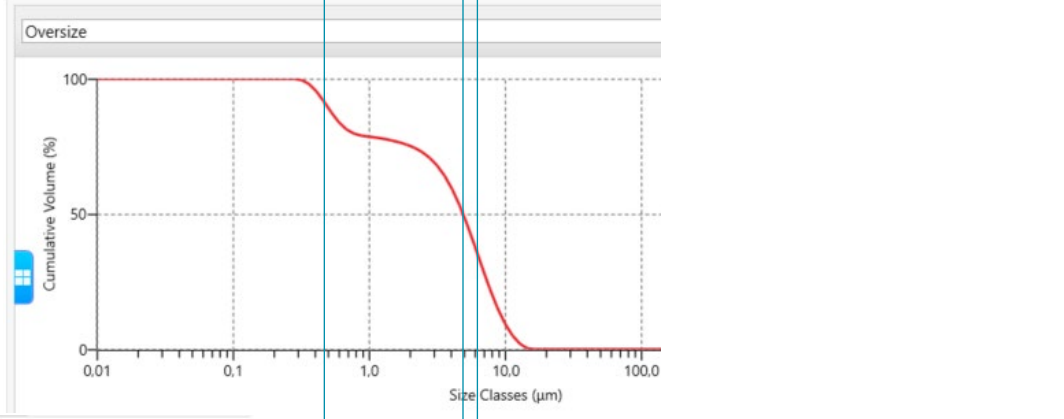
Result

Concentration	0,0005 %
Span	2,603
Uniformity	0,838
Specific Surface Area	1582 m ² /kg
D [3;2]	3,79 µm
D [4;3]	27,2 µm
Dv (10)	1,81 µm
Dv (50)	22,6 µm
Dv (90)	60,7 µm

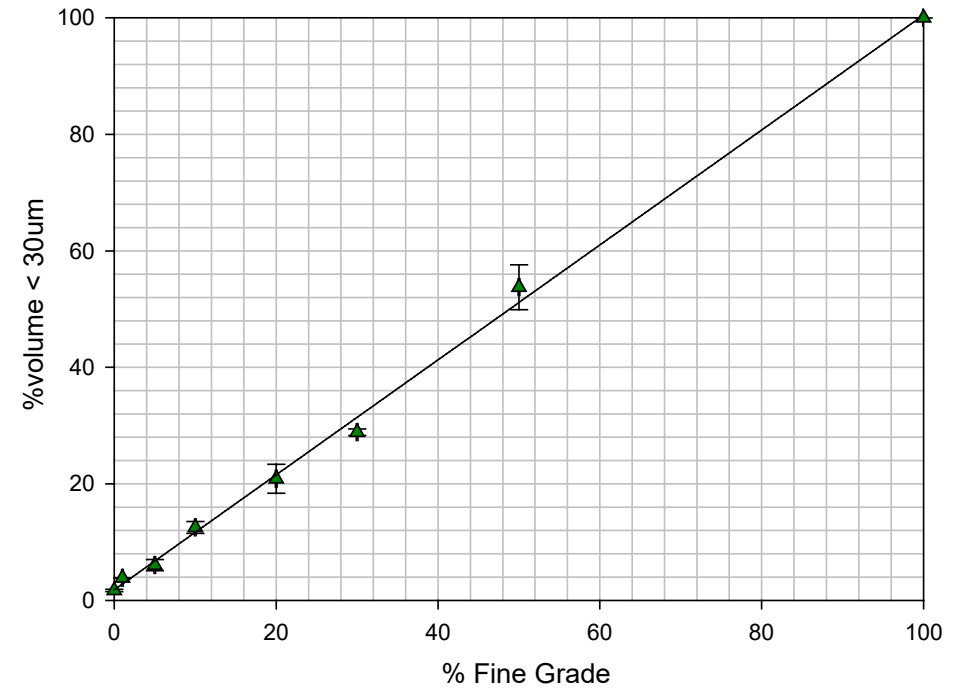
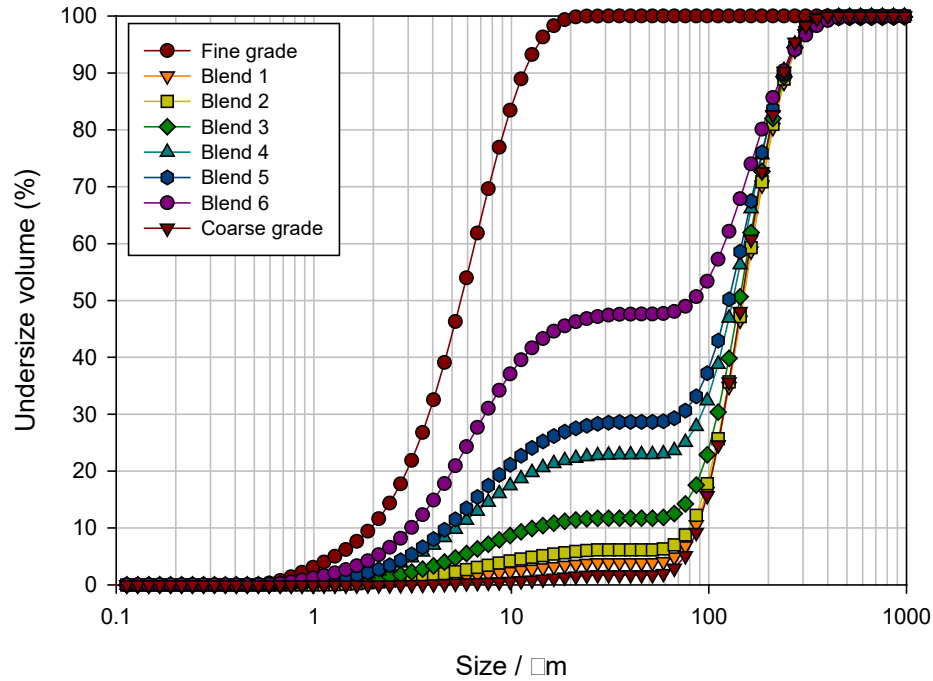


Result

Concentration	0,0019 %
Span	1,912
Uniformity	0,586
Specific Surface Area	3470 m ² /kg
D [3;2]	1,65 µm
D [4;3]	4,99 µm
Dv (10)	0,484 µm
Dv (50)	4,85 µm
Dv (90)	9,76 µm
Mode [0]	6,29 µm
Mode [1]	0,484 µm

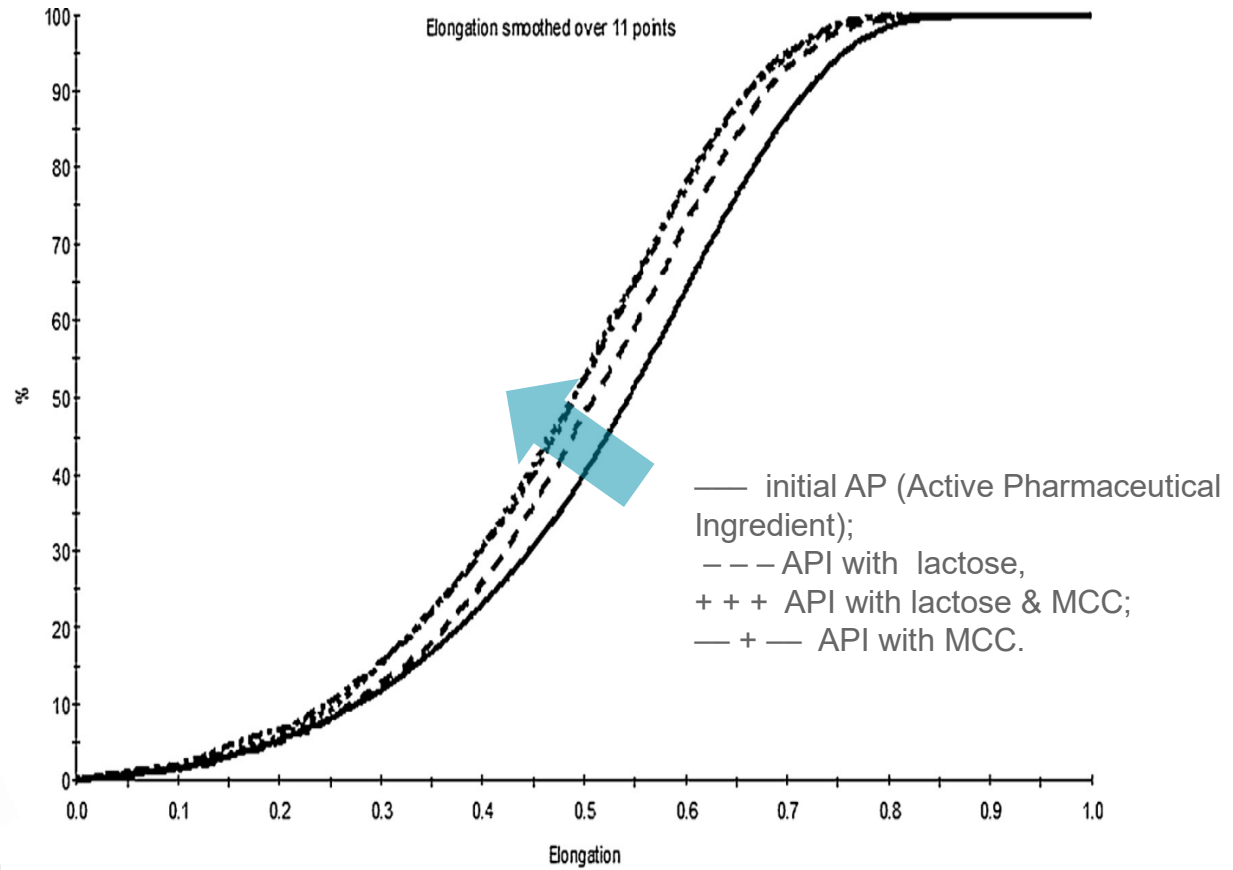
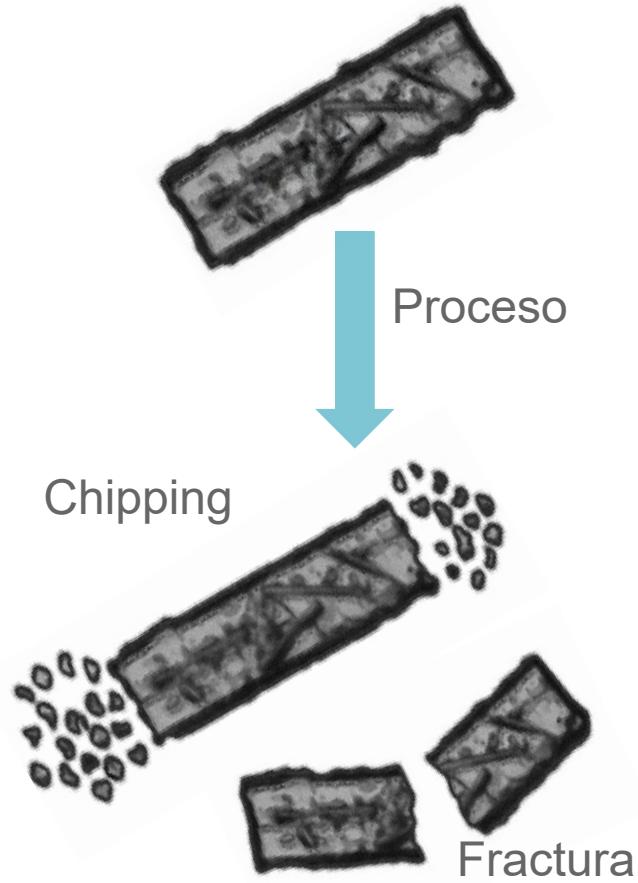


Caso de estudio: Seleccionar el grado de un excipiente



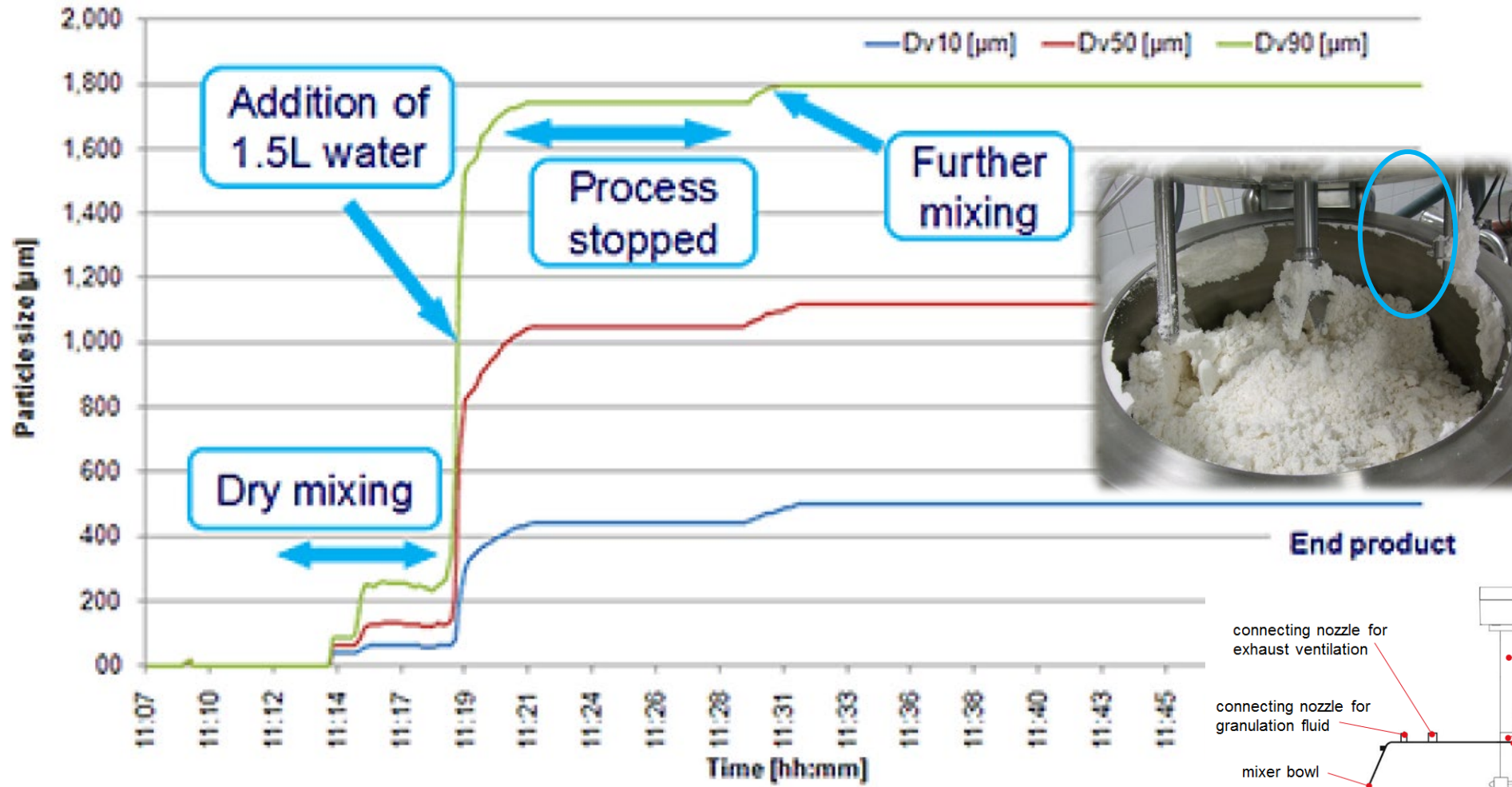
Procesamiento de una formulación farmacéutica

Identificando problemas de proceso

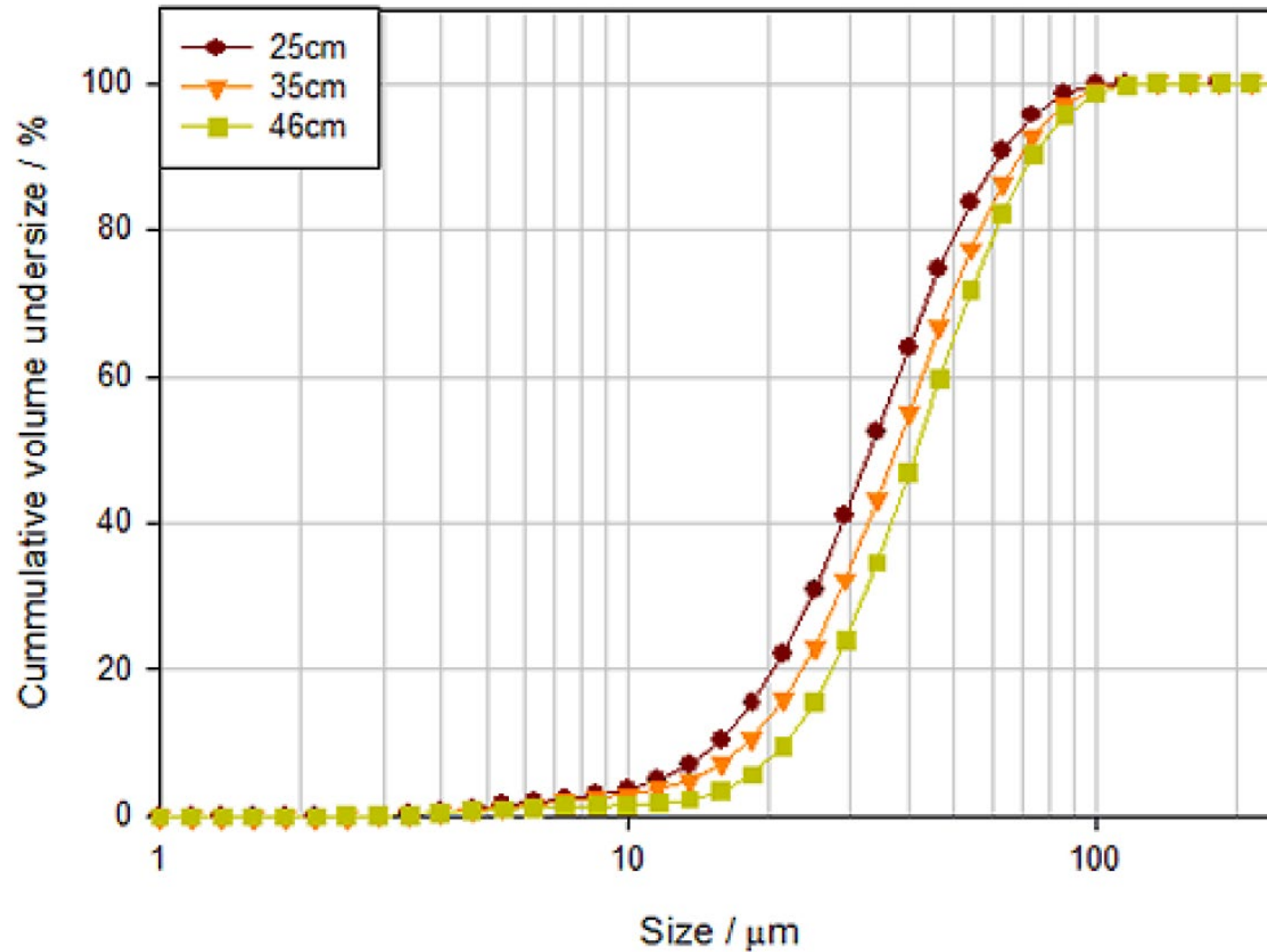


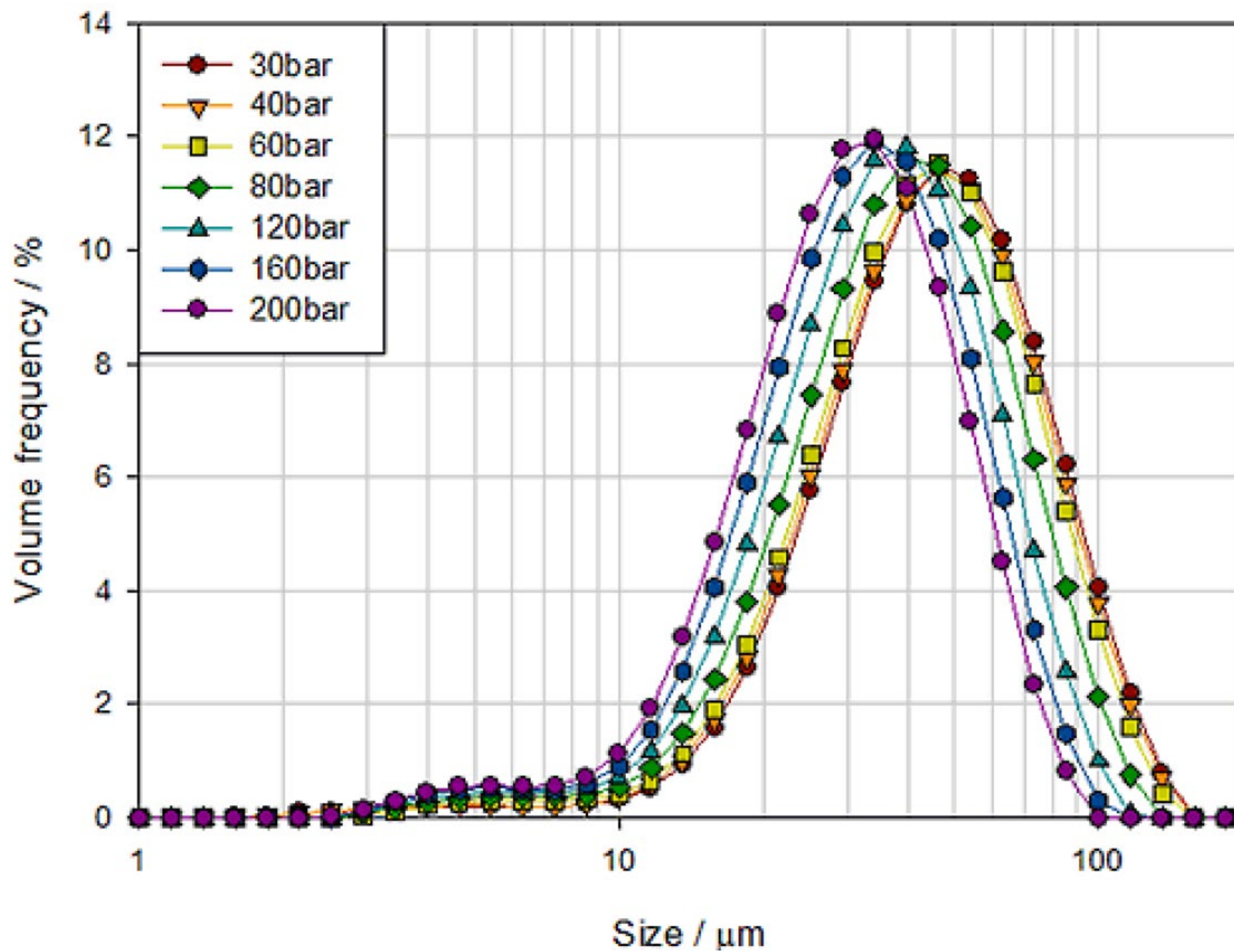
John Gamble *et. al.* International Journal of Pharmaceutics
470 (2014) 77–87

Caso de estudio: Monitoreo de la evolución del tamaño de partícula durante la granulación húmeda

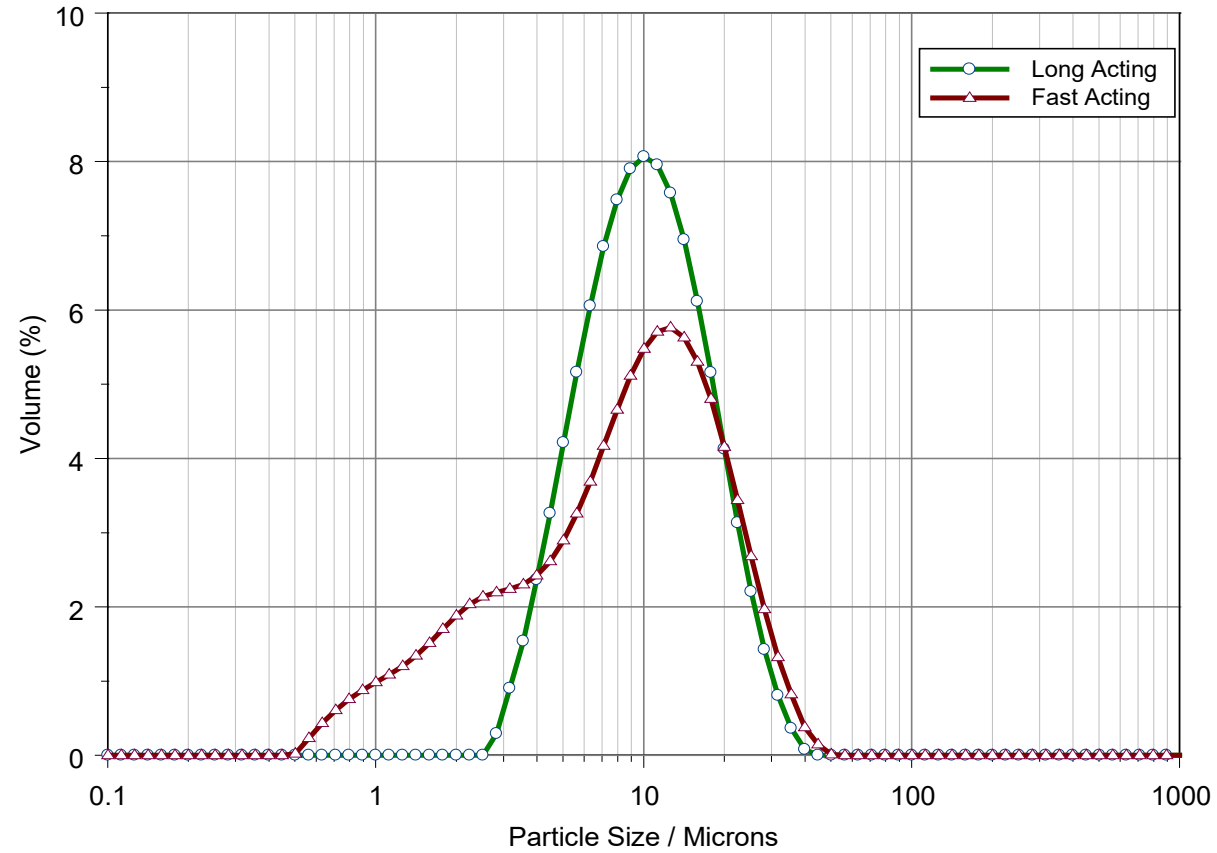


Caso de estudio: Optimización del recubrimiento por spray





Caso de estudio: Entender la biodisponibilidad de un API



Medidas de Spray Nasal

Pharmaceutical



Inhalers and Nebulisers



Nasal Sprays

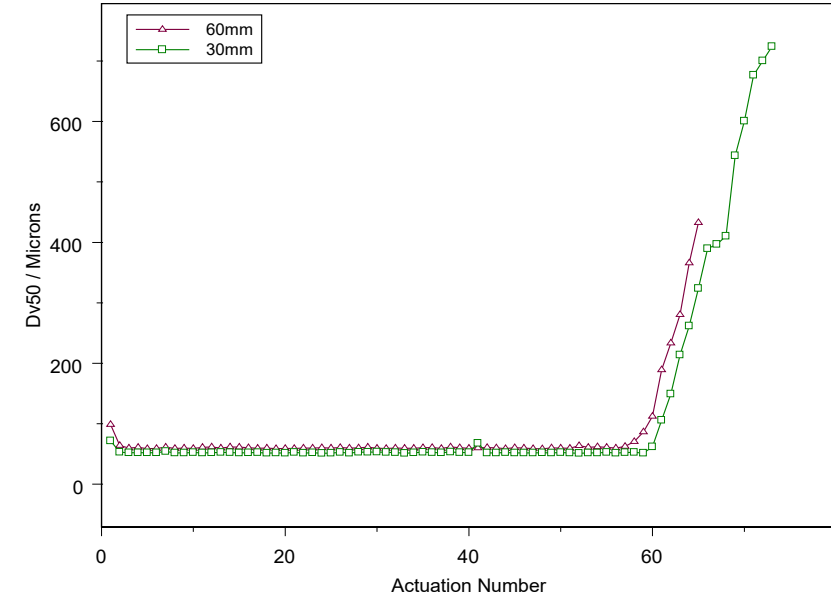
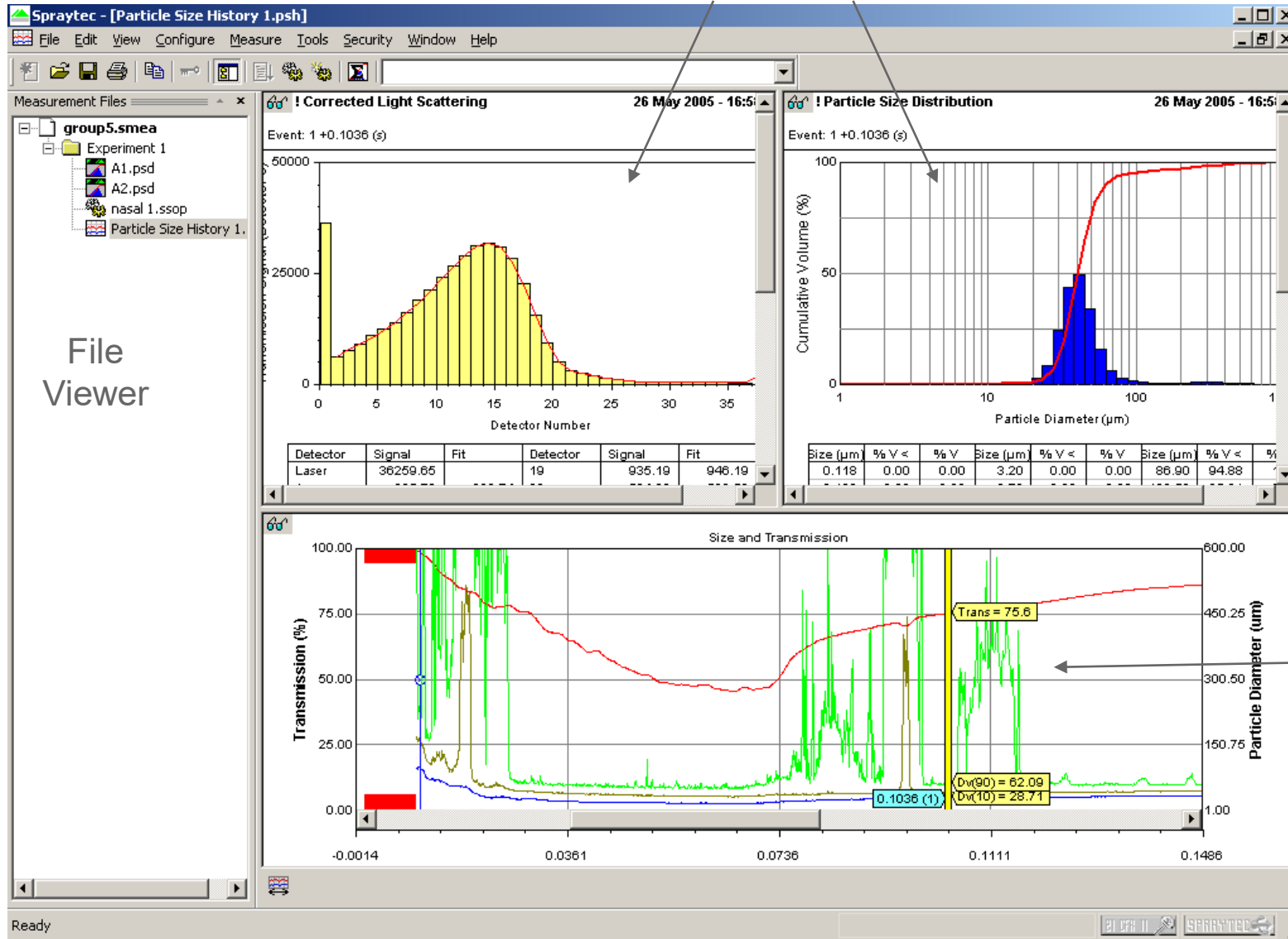


Wet dispersions

Medidas de Spray Nasal



Record Views



Size History Display

Paso 2: Identificar los Atributos Críticos del Método

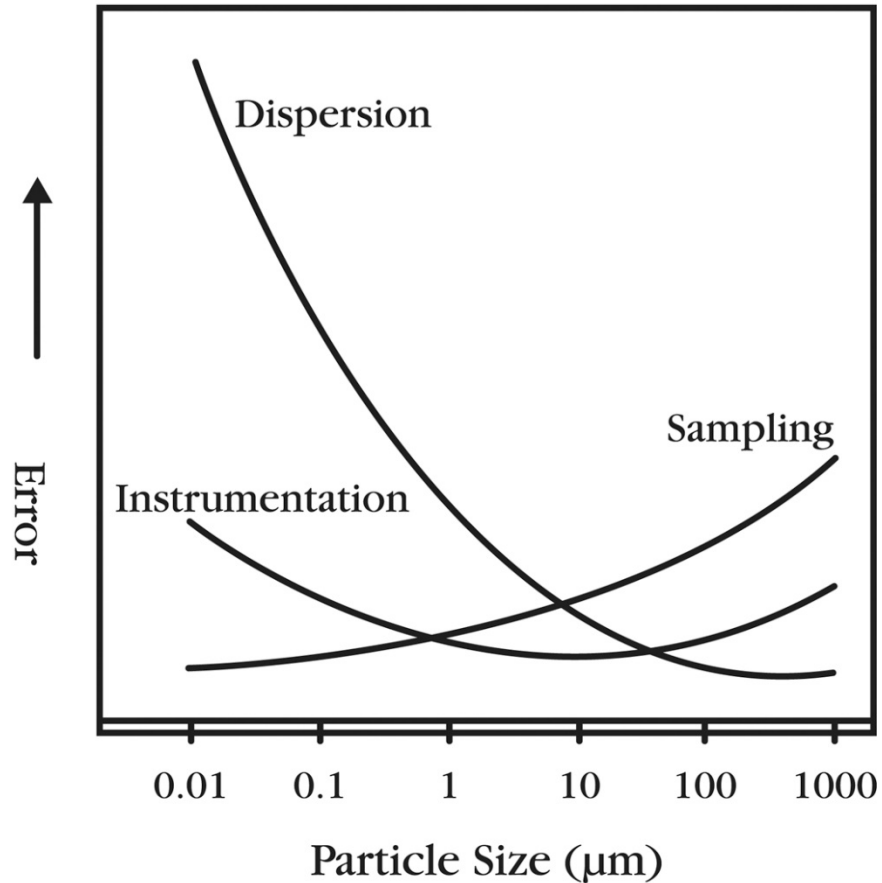


**Malvern
Panalytical**
a spectris company



Identificar los Atributos Críticos del Método

Muestreo y Dispersión



Dr. Henk Merkus, "Quality Assurance in Particle Size Measurement"



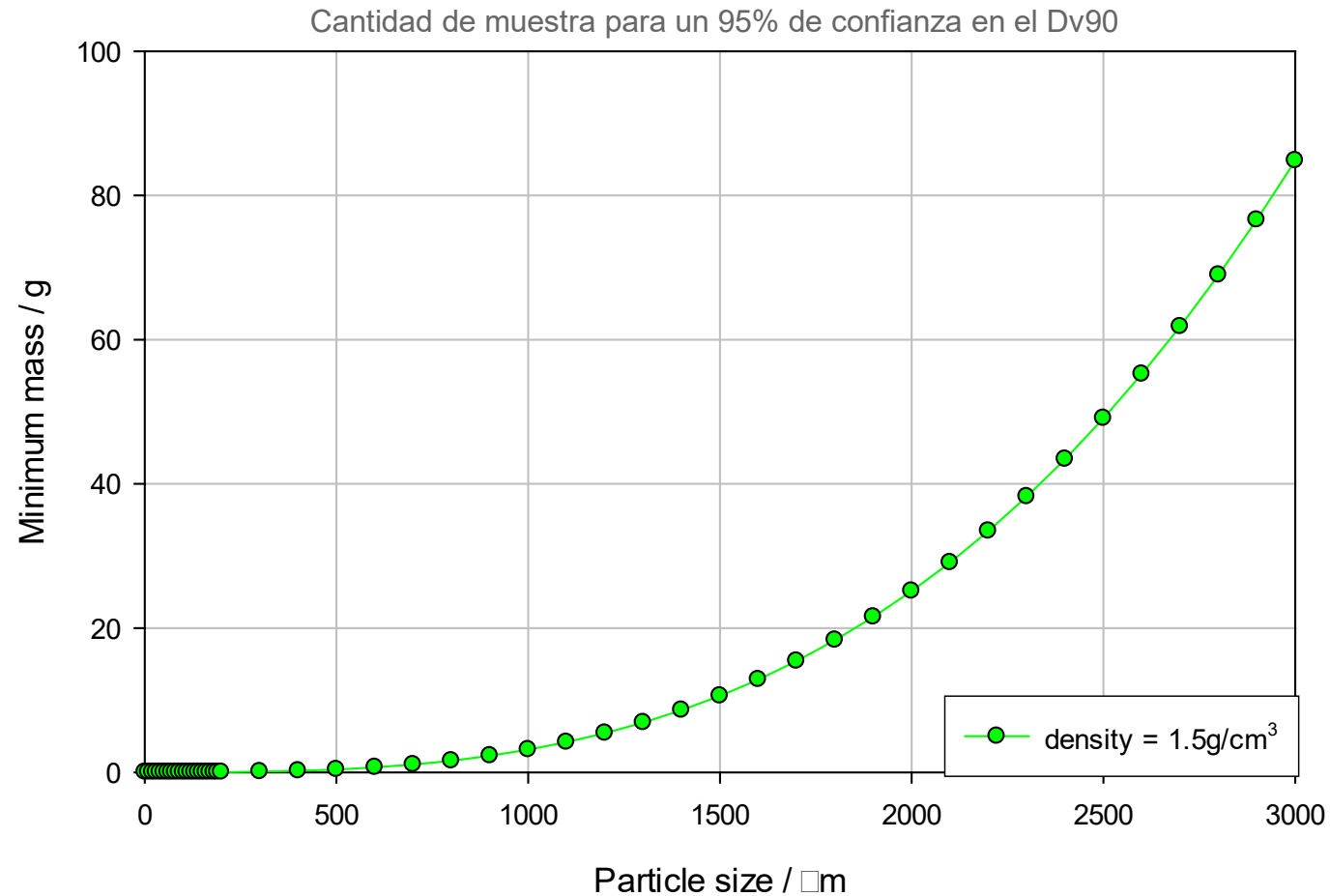
Atributos Críticos del Método

Muestreo



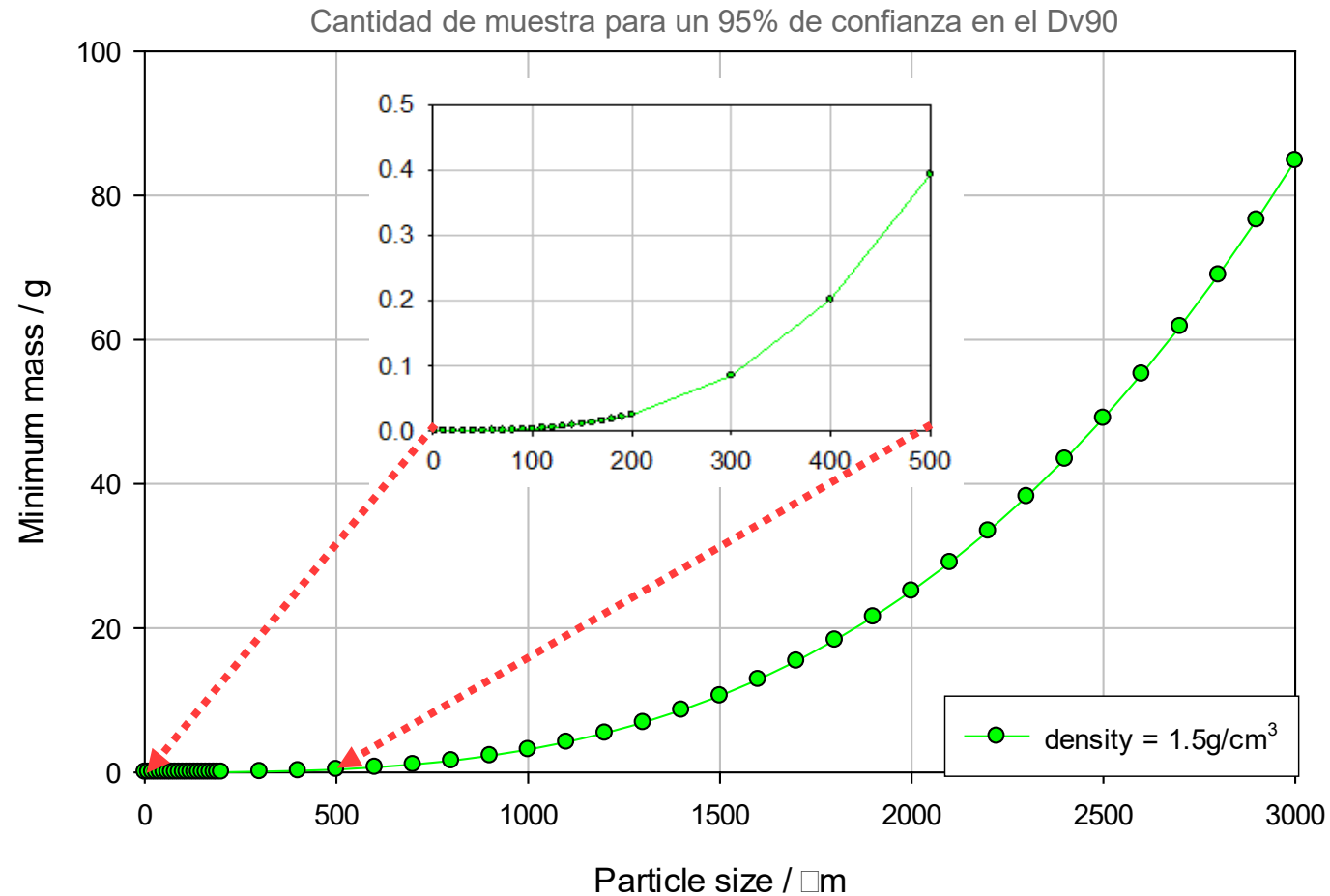
Atributos Críticos del Método

Muestreo: Masa requerida para mediciones reproducibles



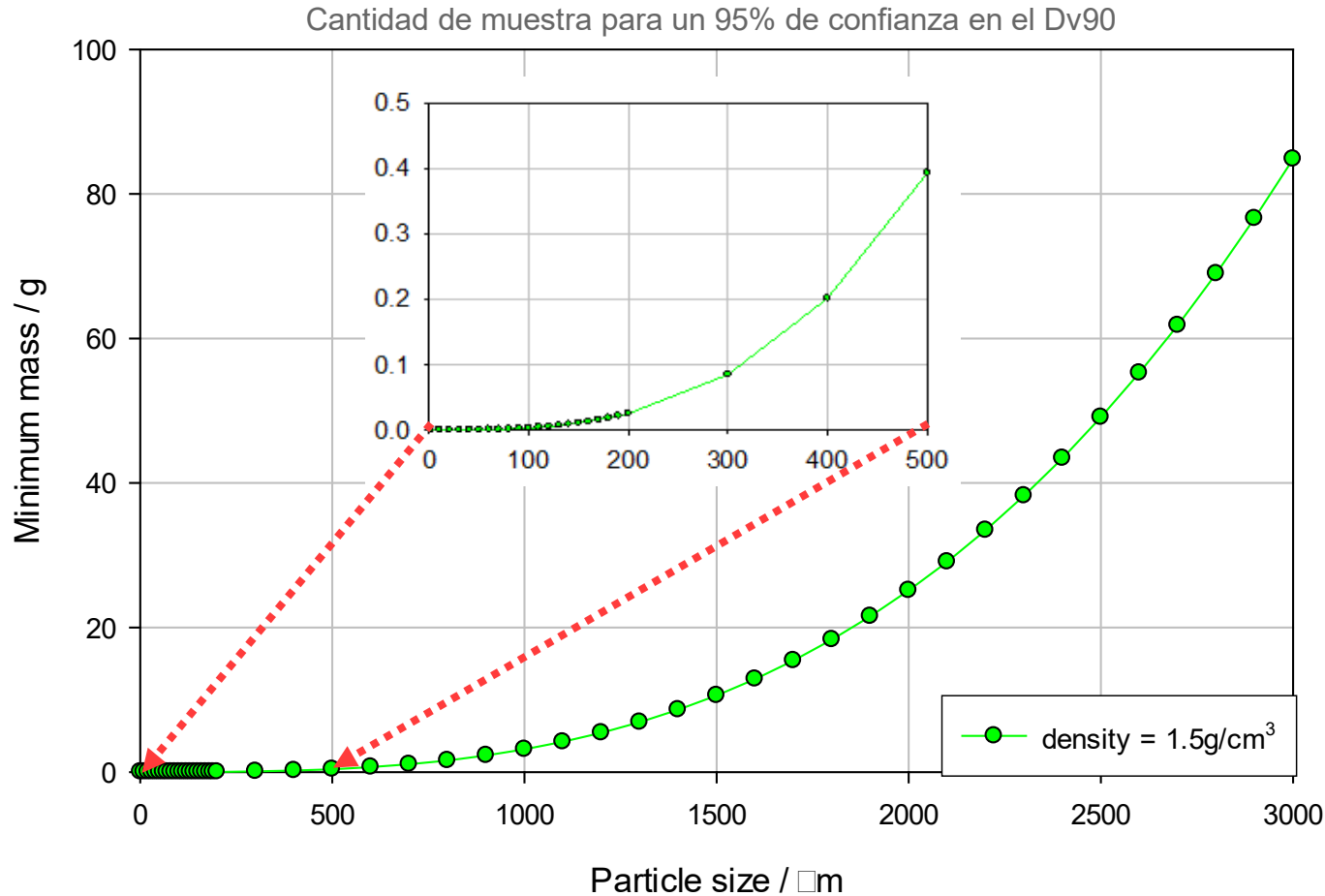
Atributos Críticos del Método

Muestreo: Masa requerida para mediciones reproducibles



Atributos Críticos del Método

Muestreo: Masa requerida para mediciones reproducibles

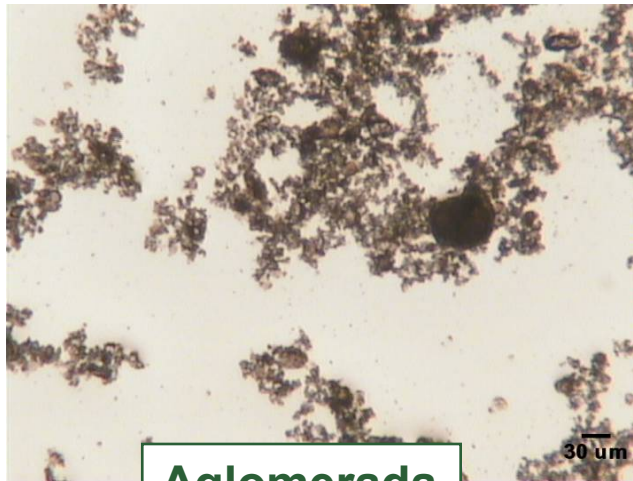


Method	Estimated max error	RSD
Cone & Quartering	22.7%	6.81%
Scoop Sampling	17.1%	5.14%
Table Sampling	7.0%	2.09%
Shute Riffler	3.4%	1.01%
Spinning Riffler	0.42%	0.146%
Random Variation	0.25%	0.075%

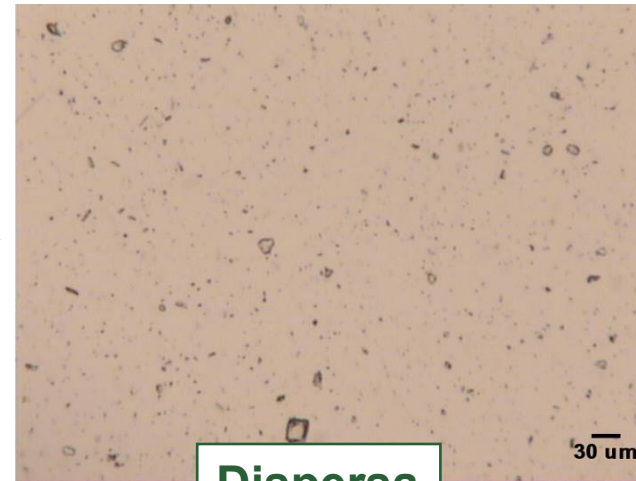
From: T. Allen. Particle Size Measurement. Chapman and Hall. 4th Edition, 1993, Page 39. Figures based on 60:40 coarse (420-500µm) : fine (120-250µm) sample mixture

Atributos Críticos del Método

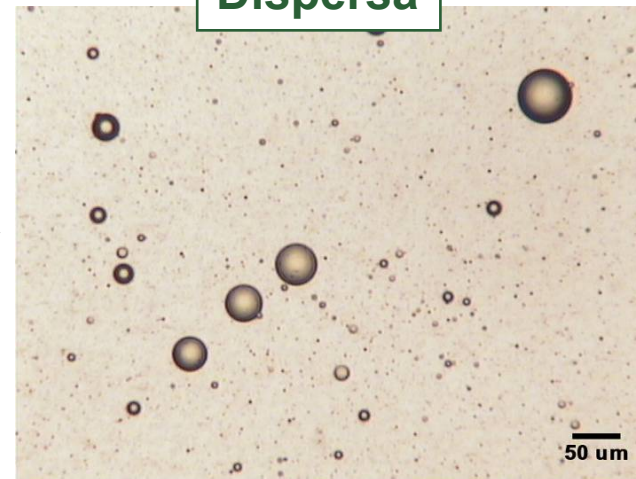
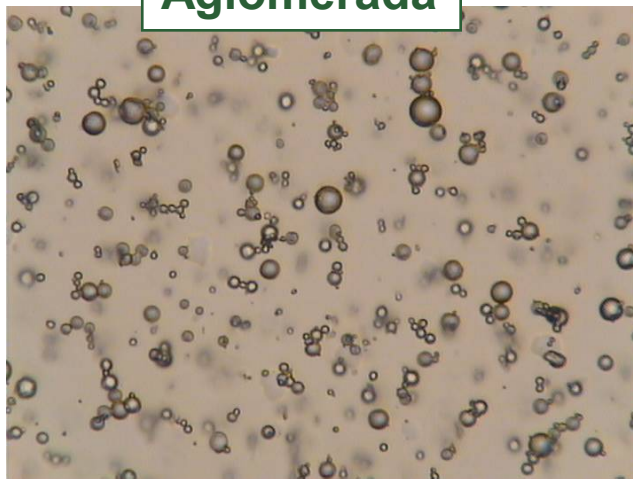
Dispersión



Aglomerada

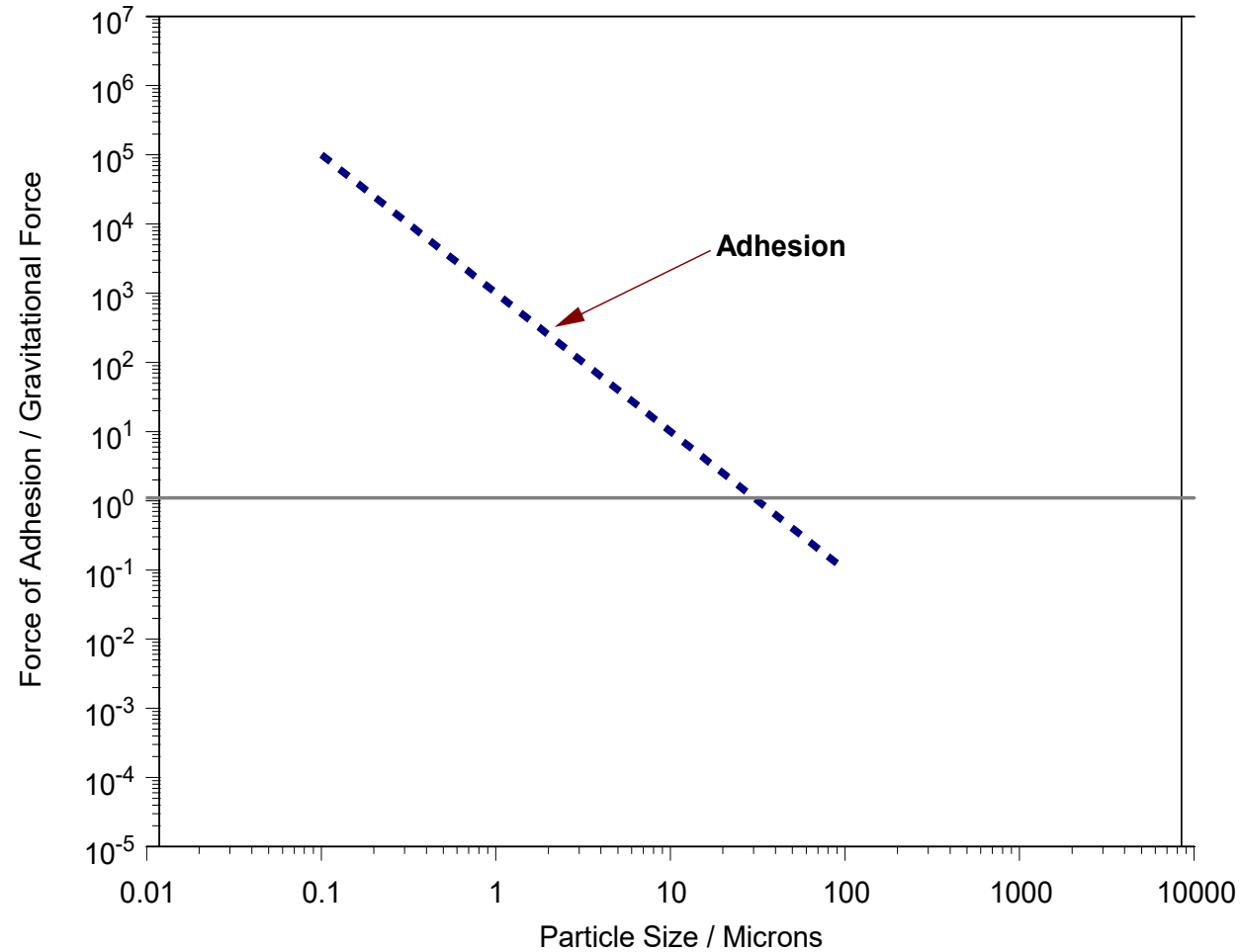


Dispersa



Atributos Críticos del Método

Dispersión



Aerosol Science, Ed. C N Davies, Academic Press, London and New York, 1966.

Atributos Críticos del Método

Dispersión de muestras en líquidos

- Paso 1: Escoger un dispersante adecuado
 - Debe humedecer las partículas que se van a medir
 - Puede requerir el uso de surfactantes



- Paso 2: Agregar energía para mejorar la dispersión
 - Aplicar ultrasonido
 - Usar aditivos para prevenir re-aglomeración

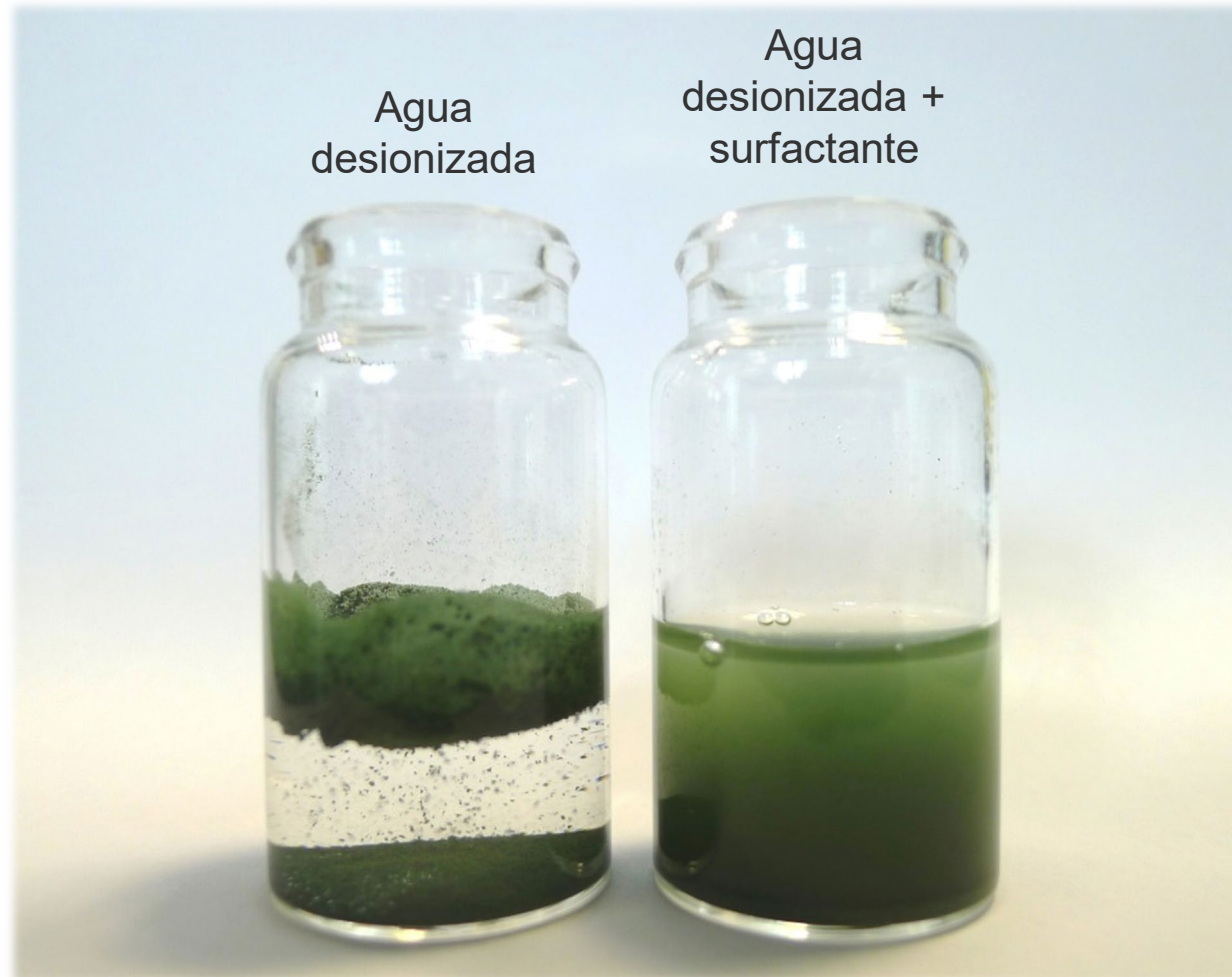


- Paso 3: Confirmar los resultados con un método orthogonal
 - Análisis de imágenes proporciona una buena referencia para Difracción Láser



Atributos críticos del Método

Dispersión de muestras en líquidos: Selección del Dispersante



Atributos Críticos del Método

Dispersión de muestras en líquidos: Dispersión usando ultrasonido



ISO Limits : silica , 5 records ❌

The result statistics are as follows:

	Dv10	Dv50	Dv90
Average (µm) :	3.03	12.2	61.55
RSD (%) :	2.84	19.31	10.16

ISO : Variability greater than ISO Limits on :
Dv50 Dv90

ISO Limits Failed ❗

ISO Limits : silica US, 5 records ❌

The result statistics are as follows:

	Dv10	Dv50	Dv90
Average (µm) :	2.24	4.29	16.92
RSD (%) :	8.1	20.64	79.59

ISO : Variability greater than ISO Limits on :
Dv10 Dv50 Dv90

ISO Limits Failed ❗

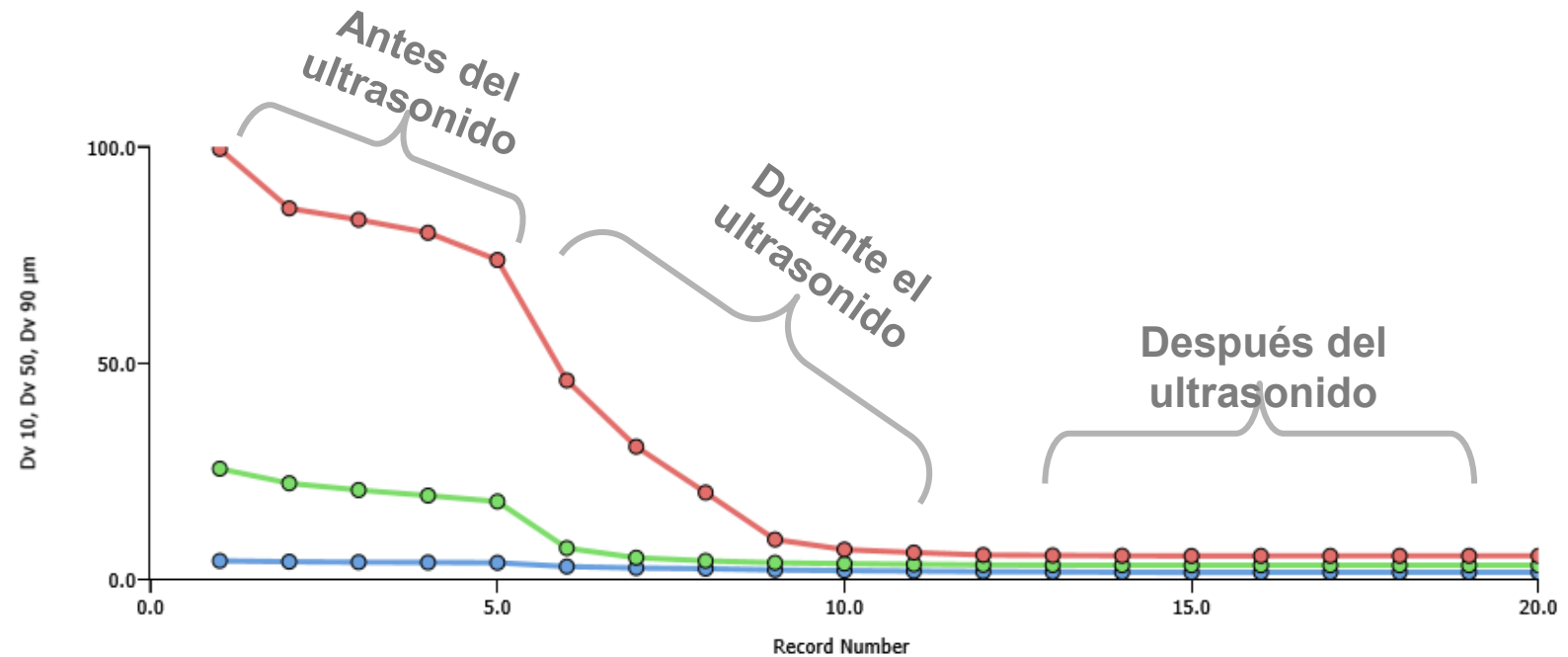
ISO Limits : silica post US, 5 reco... ✅

The result statistics are as follows:

	Dv10	Dv50	Dv90
Average (µm) :	1.99	3.3	5.61
RSD (%) :	.01	.04	.07

ISO : Variability within ISO Limits

ISO Limits Passed ✅



Atributos Críticos del Método

Dispersión de muestras en líquidos: Dispersión usando ultrasonido



ISO Limits : silica , 5 records ❌

The result statistics are as follows:

	Dv10	Dv50	Dv90
Average (µm) :	3.03	12.2	61.55
RSD (%) :	2.84	19.31	10.16

ISO : Variability greater than ISO Limits on :
Dv50 Dv90

ISO Limits Failed ❗

ISO Limits : silica US, 5 records ❌

The result statistics are as follows:

	Dv10	Dv50	Dv90
Average (µm) :	2.24	4.29	16.92
RSD (%) :	8.1	20.64	79.59

ISO : Variability greater than ISO Limits on :
Dv10 Dv50 Dv90

ISO Limits Failed ❗

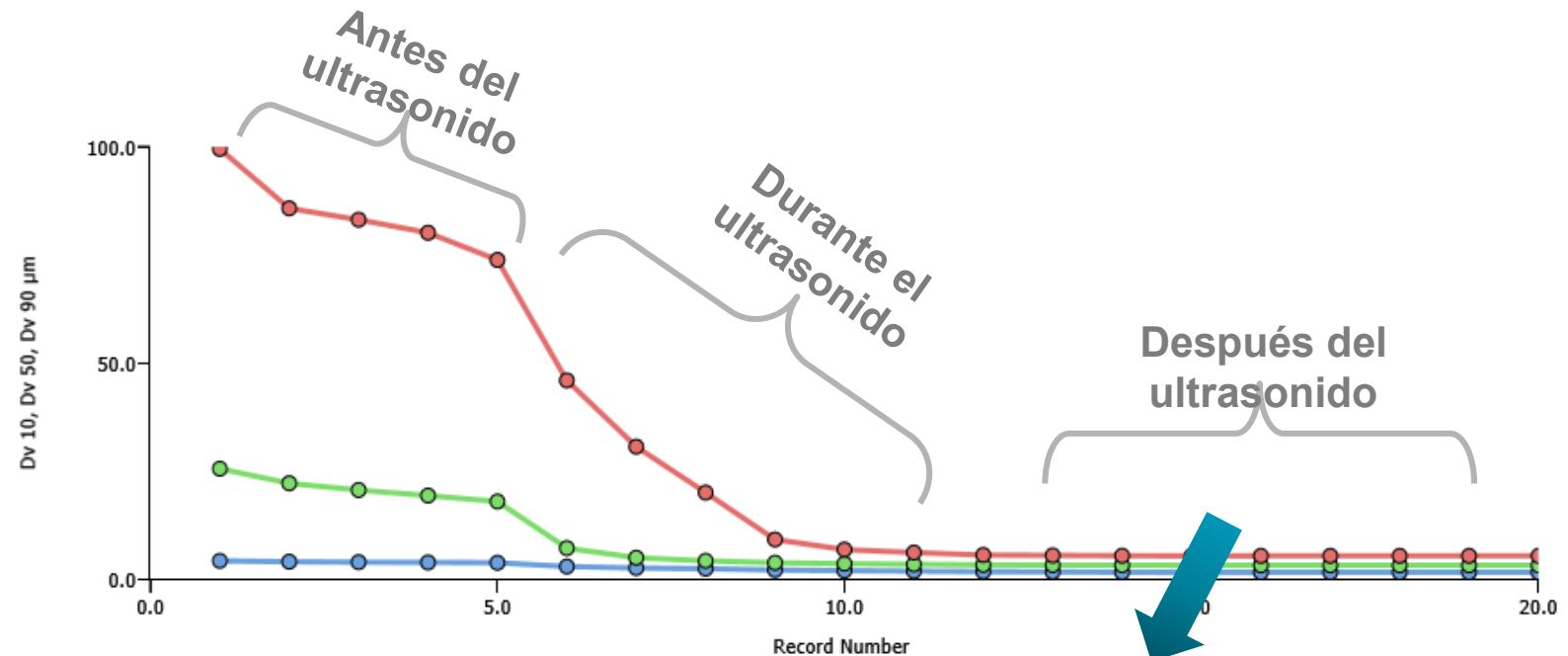
ISO Limits : silica post US, 5 reco... ✅

The result statistics are as follows:

	Dv10	Dv50	Dv90
Average (µm) :	1.99	3.3	5.61
RSD (%) :	.01	.04	.07

ISO : Variability within ISO Limits

ISO Limits Passed ✅



	Record Number	Sample Name	Dv 10 (µm)	Dv 50 (µm)	Dv 90 (µm)
	15	sample 1 post ultrasound	1.51	3.15	5.32
	16	sample 1 post ultrasound	1.53	3.17	5.35
	17	sample 1 post ultrasound	1.53	3.17	5.35
	18	sample 1 post ultrasound	1.53	3.17	5.35
	19	sample 1 post ultrasound	1.53	3.17	5.35
	20	sample 1 post ultrasound	1.53	3.17	5.35
Mean			1.53	3.16	5.35
1xStd Dev			0.00950	0.00551	0.0112
1xRSD (%)			0.622	0.174	0.210

Atributos Críticos del Método

Dispersión de muestras en líquidos: Dispersión usando ultrasonido

ISO Limits : silica , 5 records ❌

The result statistics are as follows:

	Dv10	Dv50	Dv90
Average (µm) :	3.03	12.2	61.55
RSD (%) :	2.84	19.31	10.16

ISO : Variability greater than ISO Limits on :
Dv50 Dv90

ISO Limits Failed ❗

ISO Limits : silica US, 5 records ❌

The result statistics are as follows:

	Dv10	Dv50	Dv90
Average (µm) :	2.24	4.29	16.92
RSD (%) :	8.1	20.64	79.59

ISO : Variability greater than ISO Limits on :
Dv10 Dv50 Dv90

ISO Limits Failed ❗

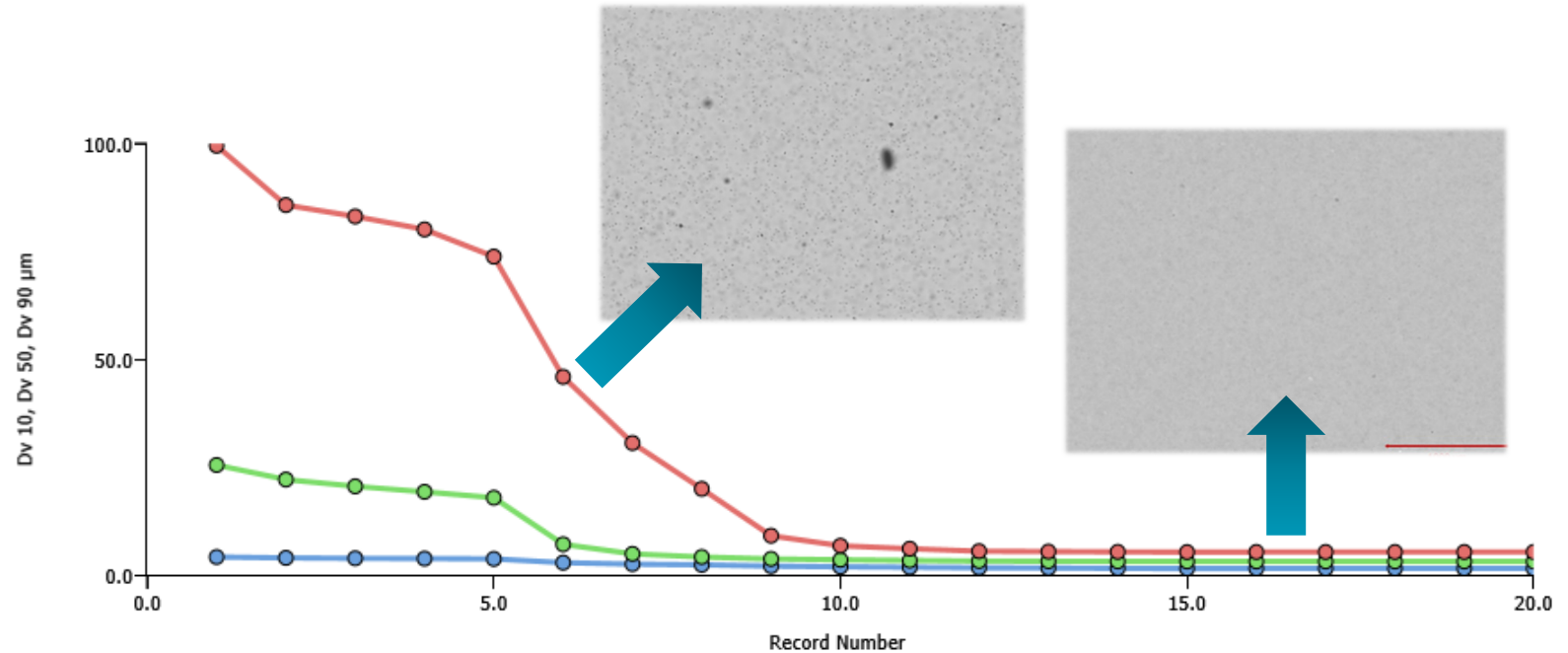
ISO Limits : silica post US, 5 reco... ✅

The result statistics are as follows:

	Dv10	Dv50	Dv90
Average (µm) :	1.99	3.3	5.61
RSD (%) :	.01	.04	.07

ISO : Variability within ISO Limits

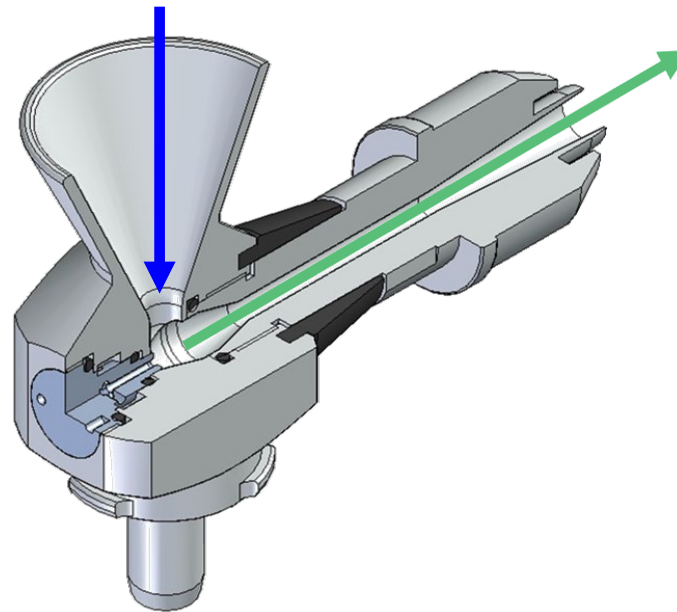
ISO Limits Passed ✅



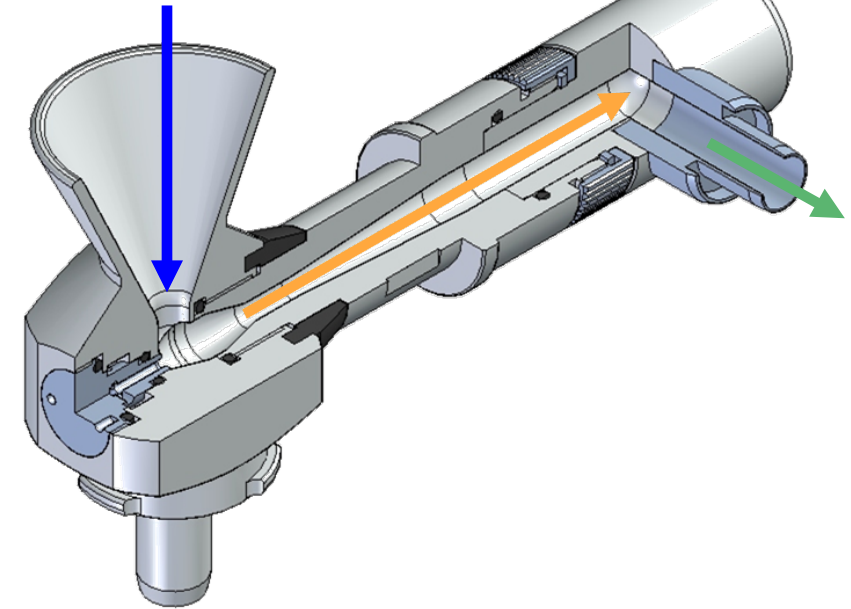
	Record Number	Sample Name	Dv 10 (µm)	Dv 50 (µm)	Dv 90 (µm)
	15	sample 1 post ultrasound	1.51	3.15	5.32
	16	sample 1 post ultrasound	1.53	3.17	5.35
	17	sample 1 post ultrasound	1.53	3.17	5.35
	18	sample 1 post ultrasound	1.53	3.17	5.35
	19	sample 1 post ultrasound	1.53	3.17	5.35
	20	sample 1 post ultrasound	1.53	3.17	5.35
Mean			1.53	3.16	5.35
1xStd Dev			0.00950	0.00551	0.0112
1xRSD (%)			0.622	0.174	0.210

Atributos Críticos del Método

Dispersión de Polvos secos



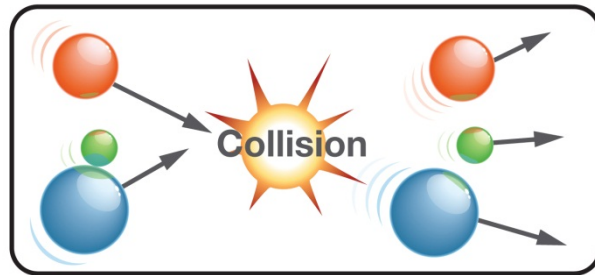
Venturi Estándar



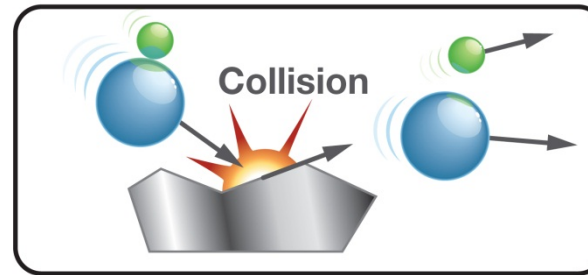
Venturi de Alta
Energía

Atributos Críticos del Método

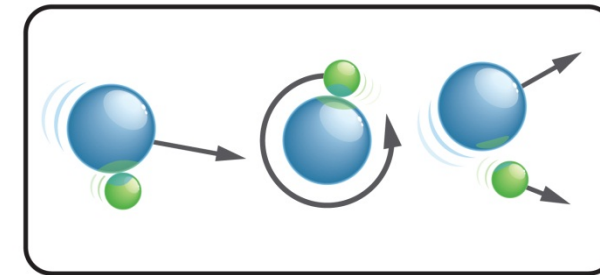
Dispersión de Polvos Secos



Particle-to-particle collisions



Particle-to-wall collisions



Velocity gradients caused by shear stress

- Paso 1: Controlar la velocidad de alimentación del polvo (concentración)
- ↓
- Paso 2: Determinar como la energía suministrada cambia el tamaño de partícula
- ↓
- Paso 3: Comparar los resultados con una Técnica ortogonal para asegurar que no se ha roto la partícula
 - El resultado de una dispersión líquida o de análisis de imágenes proporciona una buena referencia para métodos de difracción por vía seca.

Paso 3: Análisis de Riesgos y definición del DROM



**Malvern
Panalytical**
a spectris company



Análisis de riesgos y definición de DRROM

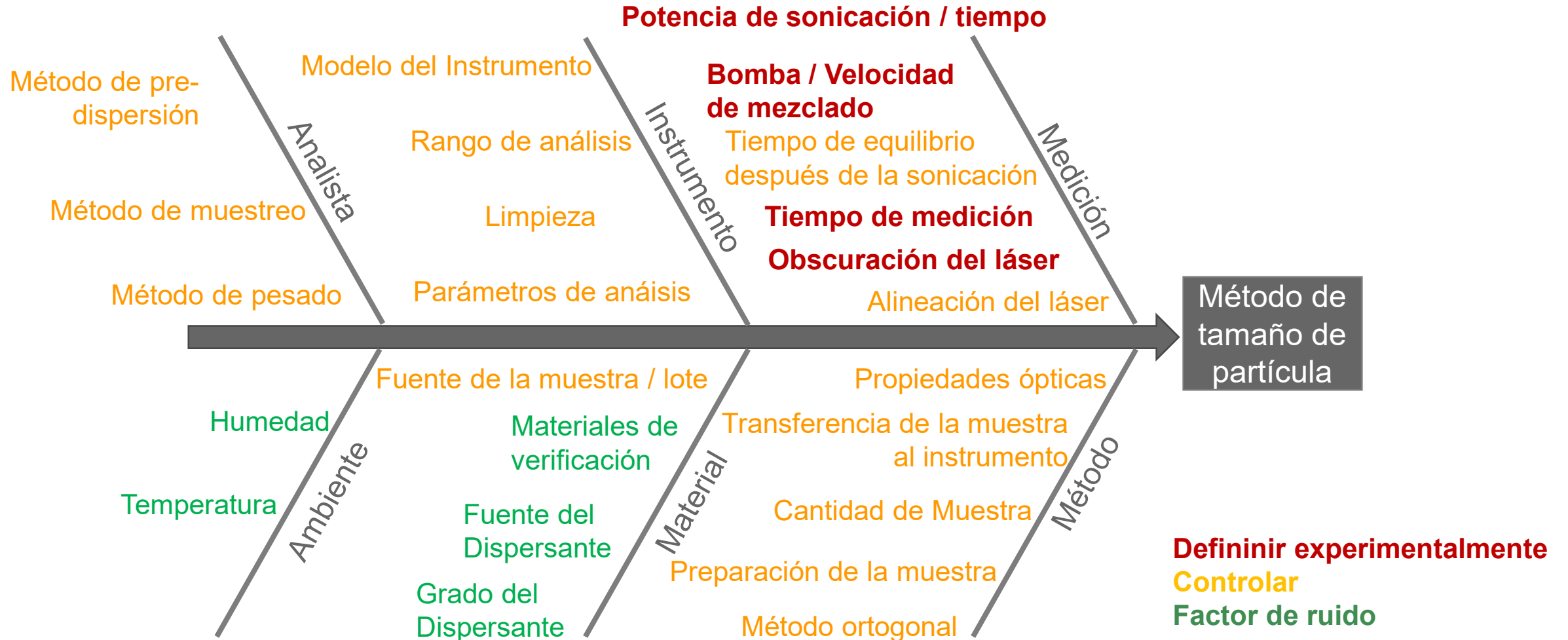
¿Cuándo es realista el desempeño de un método?

- Recomendaciones generales respecto a la reproducibilidad del método
 - ISO13320:2009
 - Realizar al menos 5 mediciones
 - Dv50: RSD < 3%
 - Dv10 y Dv90: RSD < 5%
 - Por debajo de 10 micras, doblar estos valores.
 - USP <429> y EP 2.9.13
 - Realizar al menos 6 mediciones
 - Dv50: RSD <10%
 - Dv10 and Dv90: RSD<15%
 - Por debajo de 10 micras, doblar estos valores.
- Los límites reales deben ser definidos basados en los requerimientos de control de los atributos de calidad críticos del producto



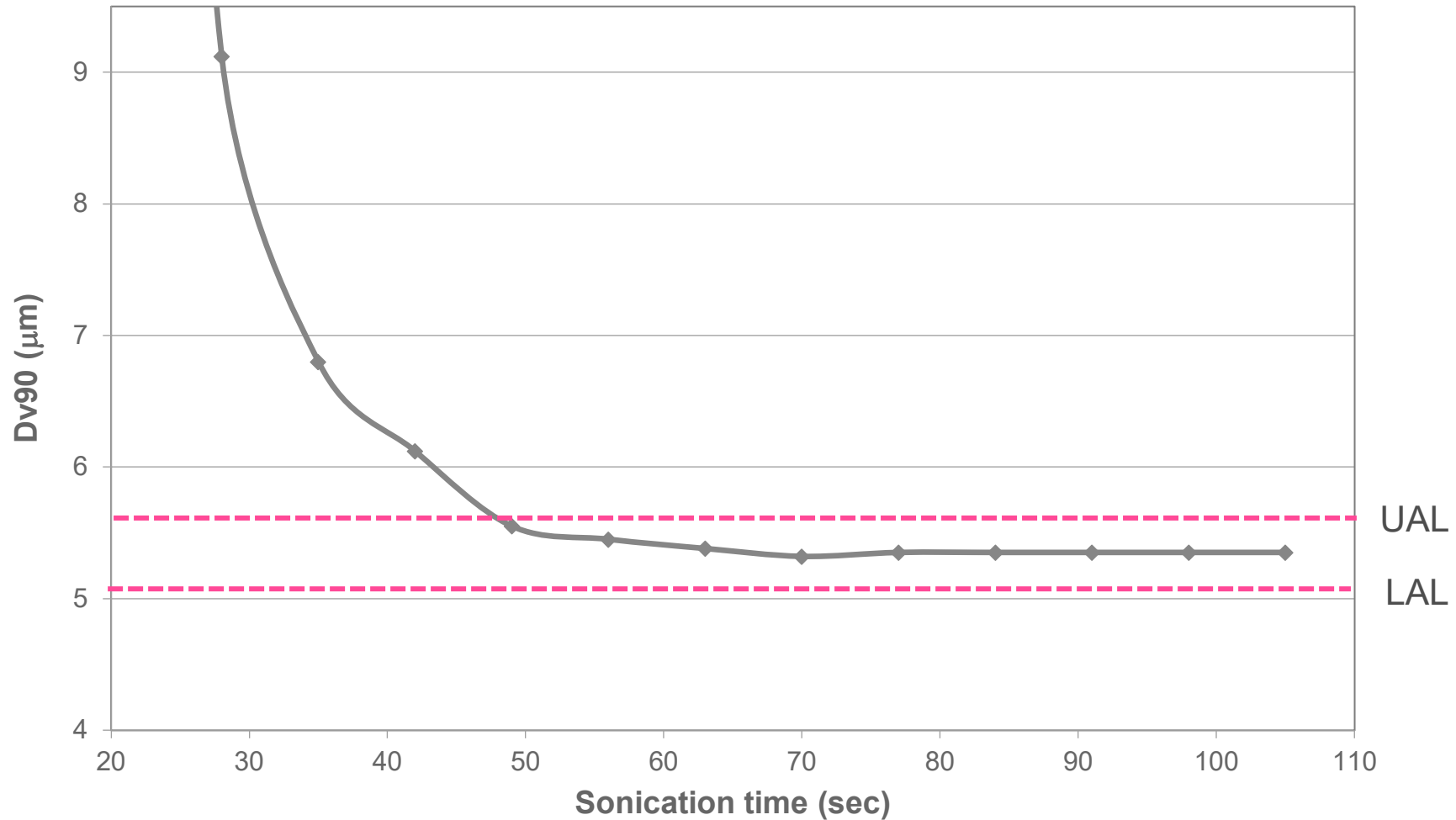
Análisis de riesgos y definición de DROM

Análisis de riesgos para métodos con dispersión húmeda



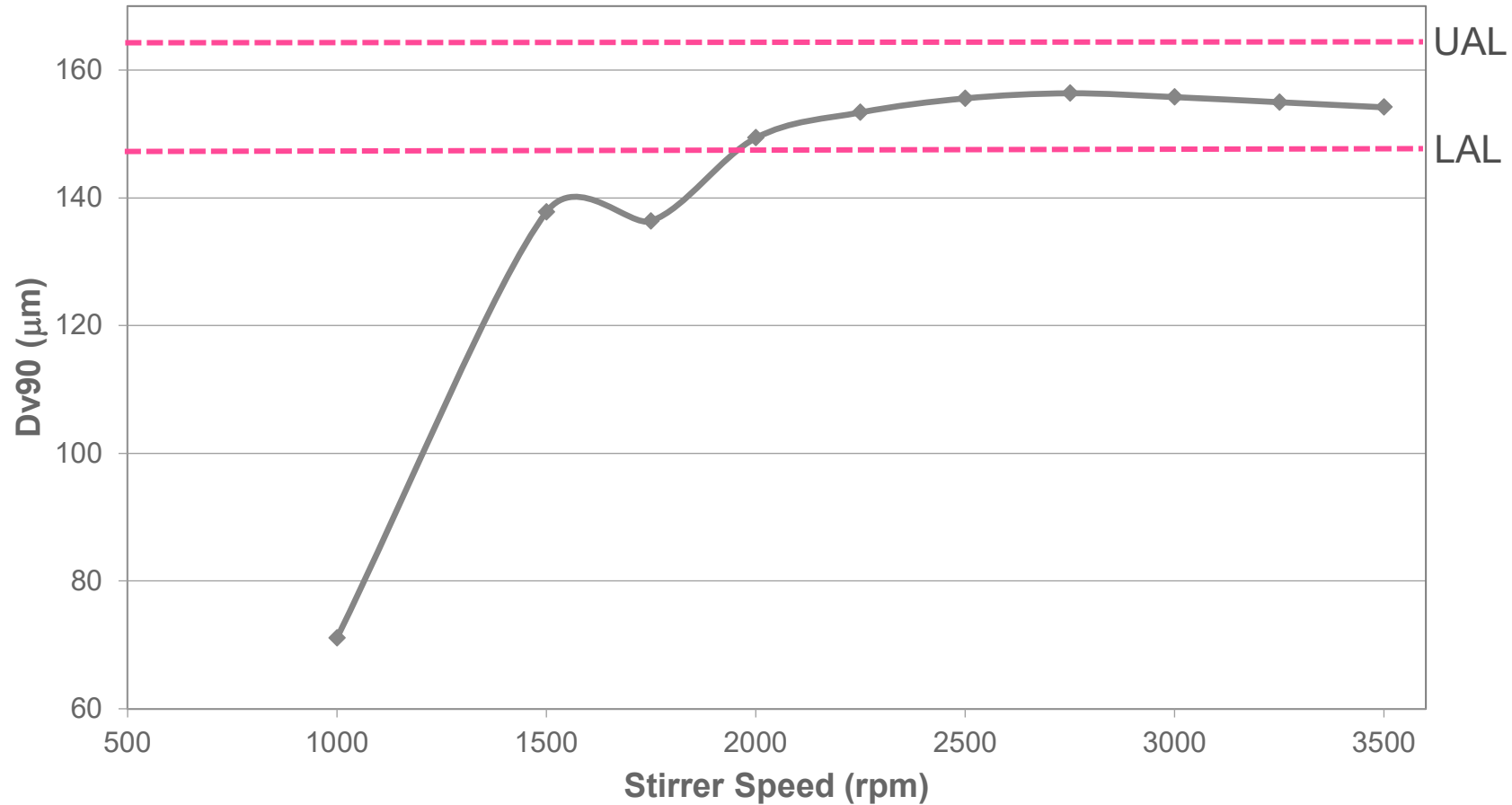
Análisis de riesgos y definición de DROM

Dispersión líquida: potencia de sonicación y tiempo



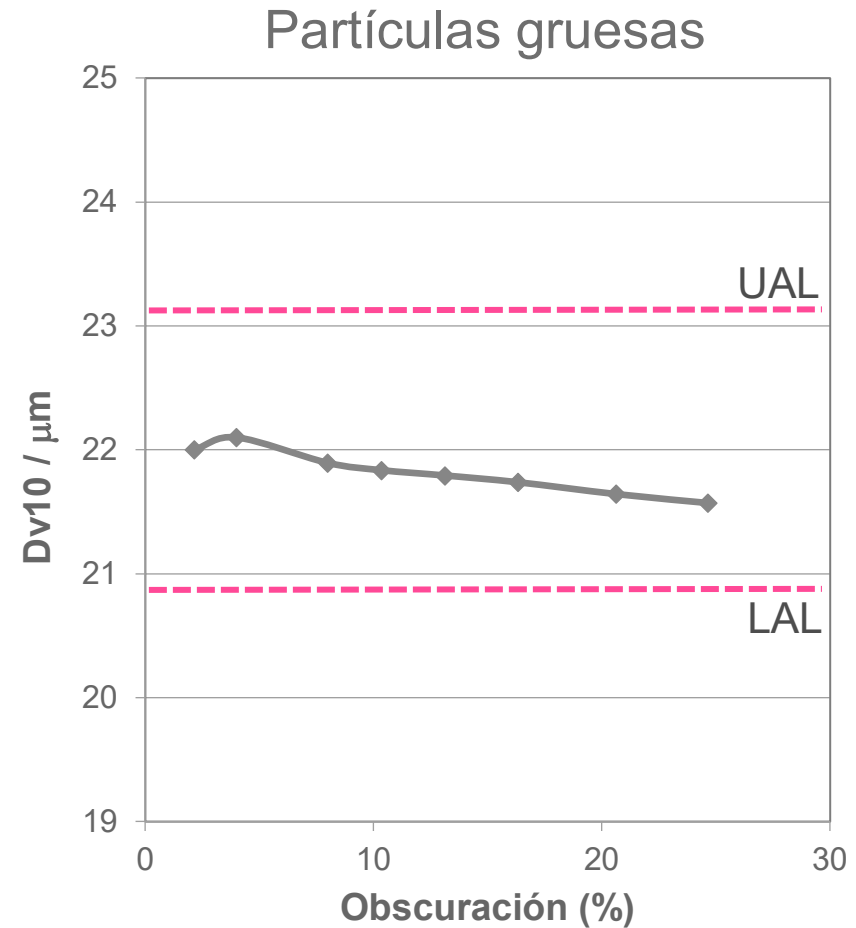
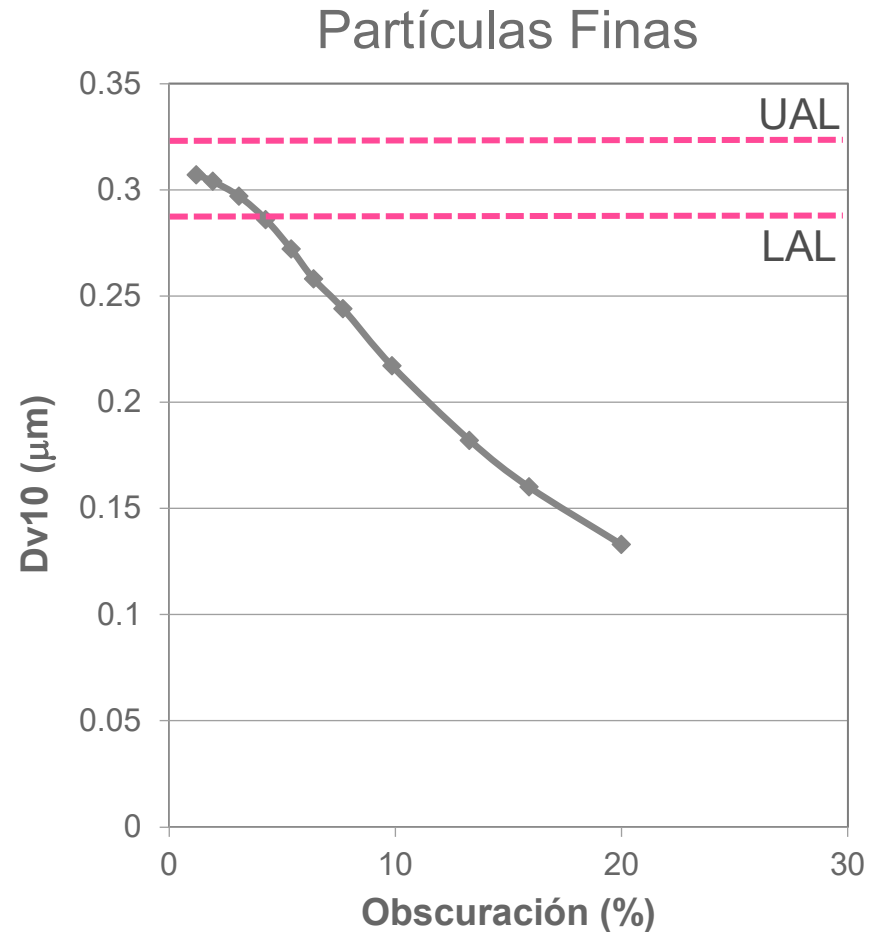
Análisis de riesgos y definición de DROM

Dispersión líquida: Velocidad de mezclado



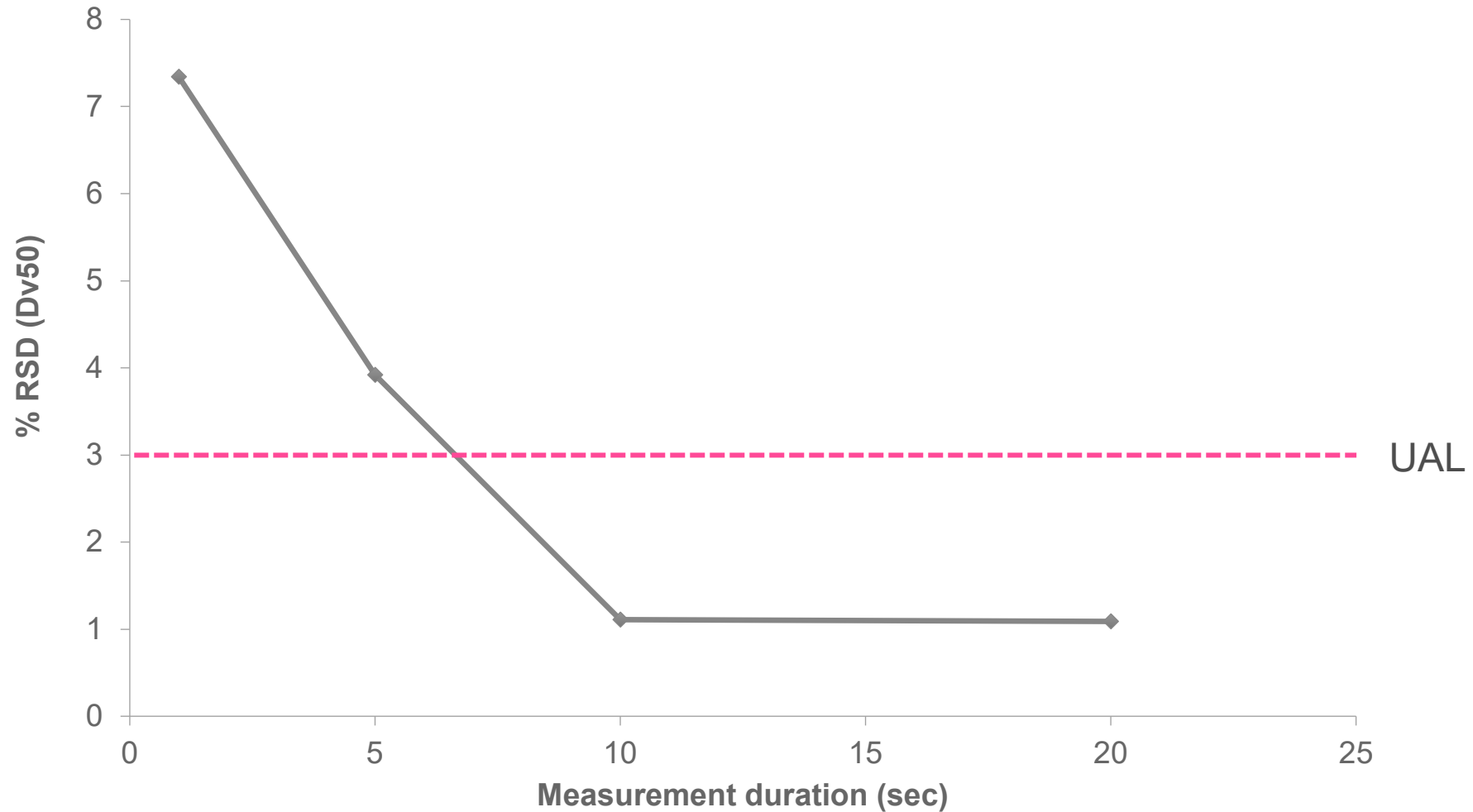
Análisis de riesgos y definición de DRROM

Dispersión líquida: concentración de la muestra



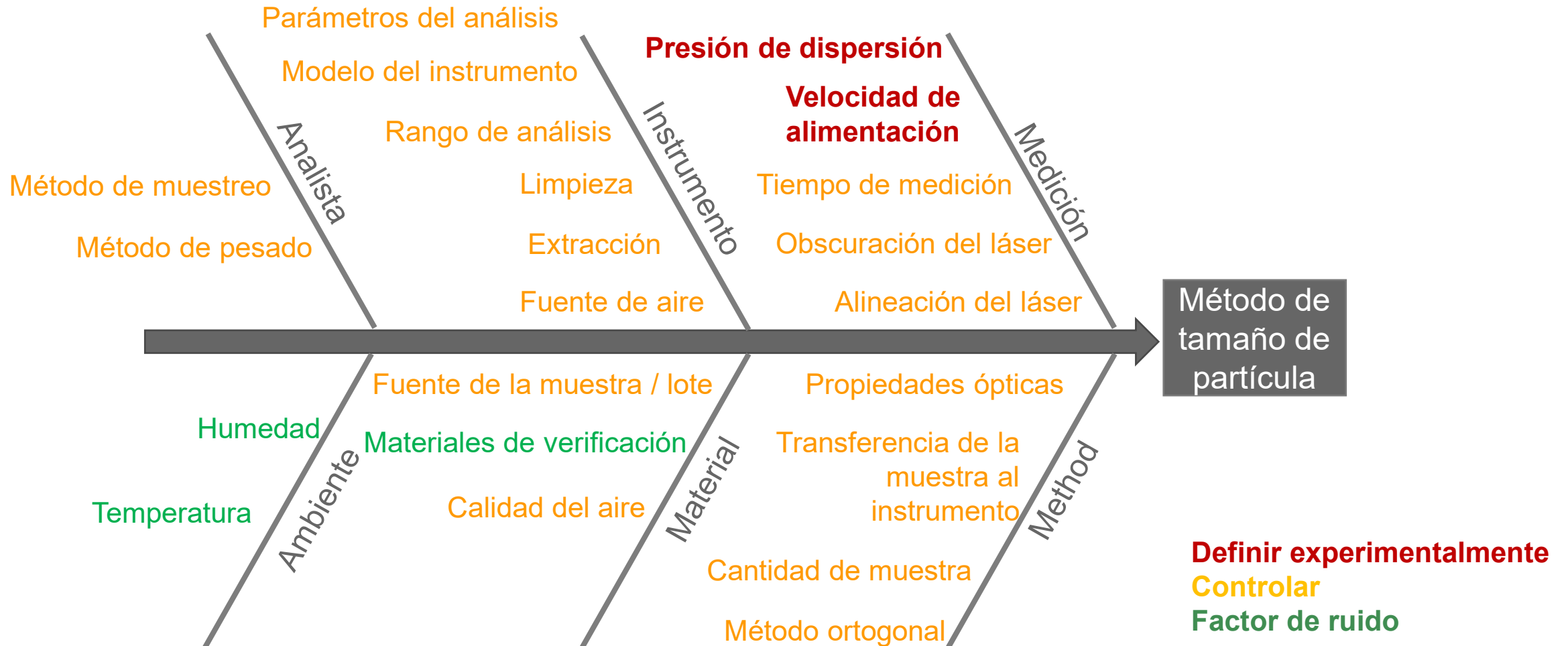
Análisis de riesgos y definición de DROM

Dispersión líquida: tiempo de la medición



Análisis de riesgos y definición de DROM

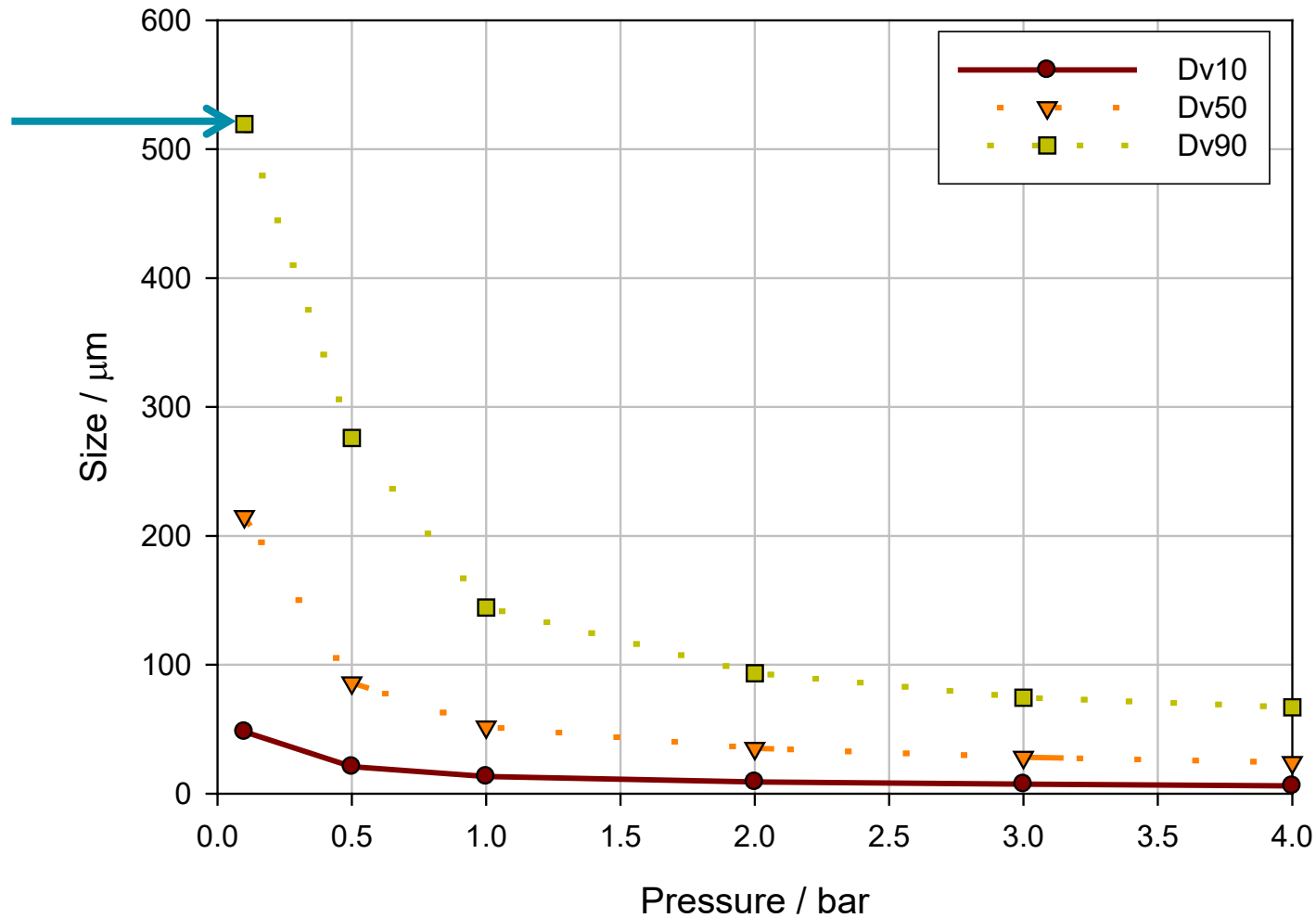
Análisis de riesgos para métodos de dispersión vía seca



Análisis de riesgos y definición de DROM

Dispersión vía seca: Titulación de presión con el dispersor de alta energía

Método
orthogonal
Dv90

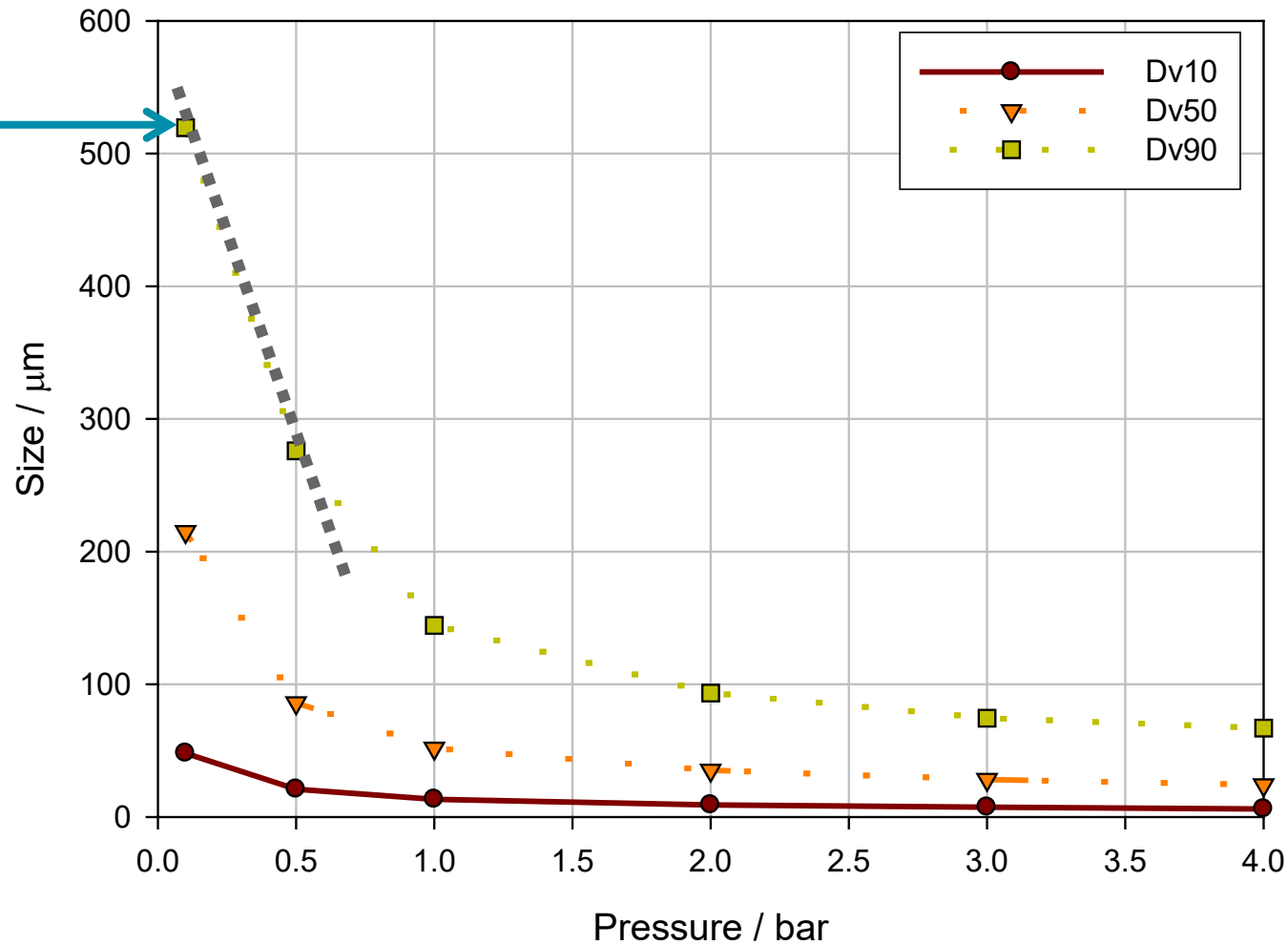


Análisis de riesgos y definición de DROM

Dispersión vía seca: Titulación de presión con el dispersor de alta energía

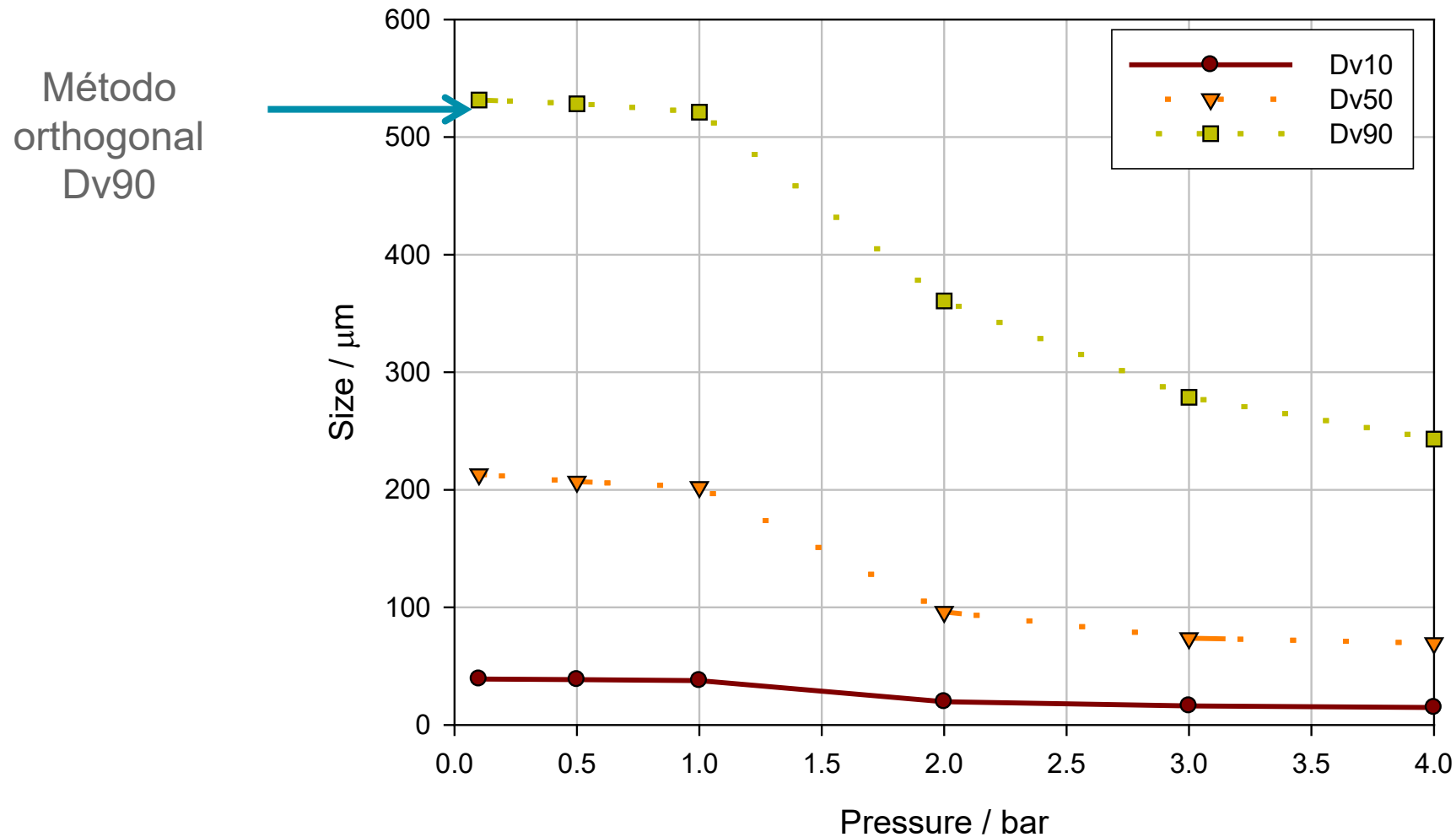


Orthogonal
method Dv90



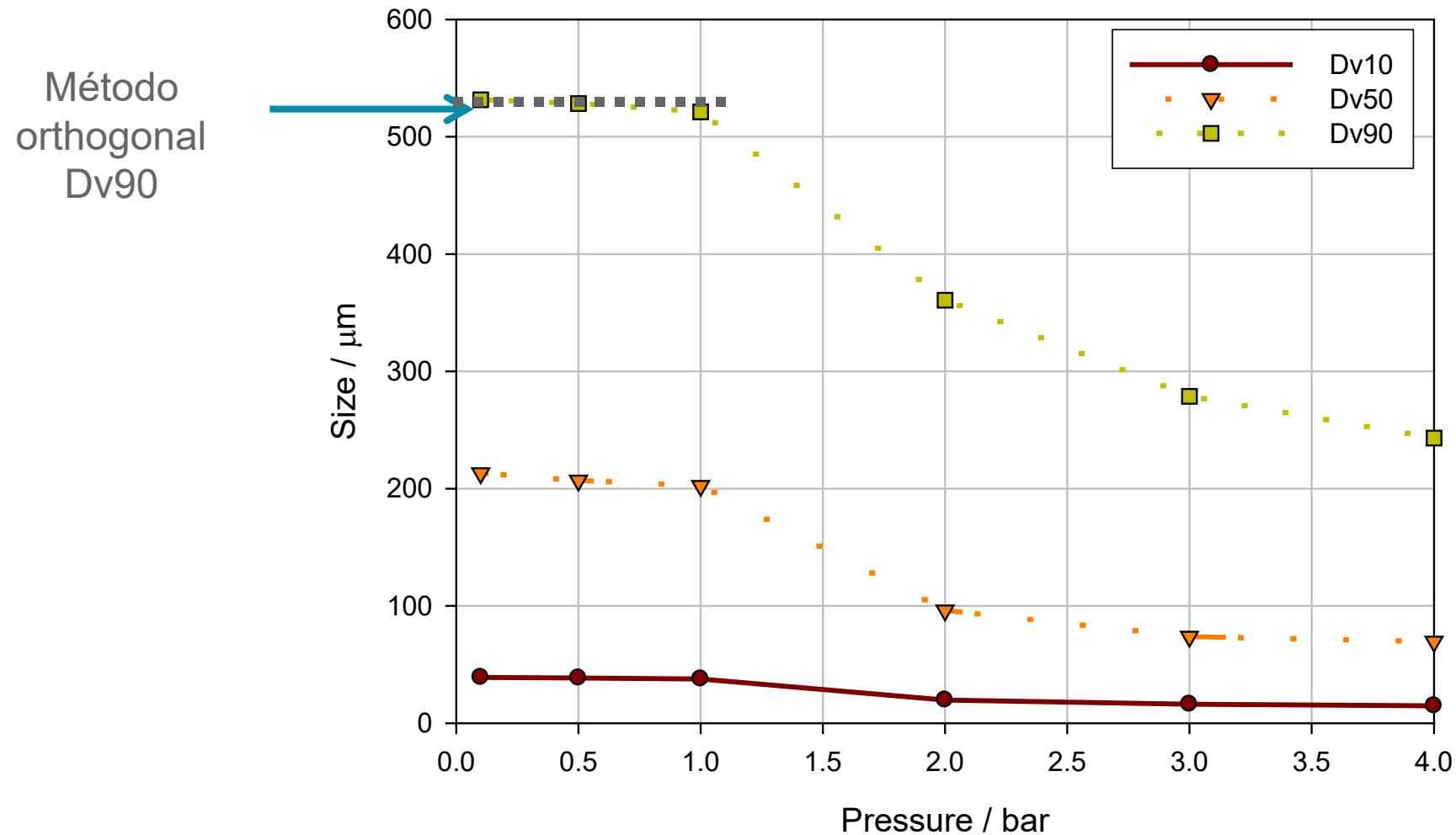
Análisis de riesgos y definición de DRROM

Dispersión vía seca: Titulación de presión con dispersor estándar



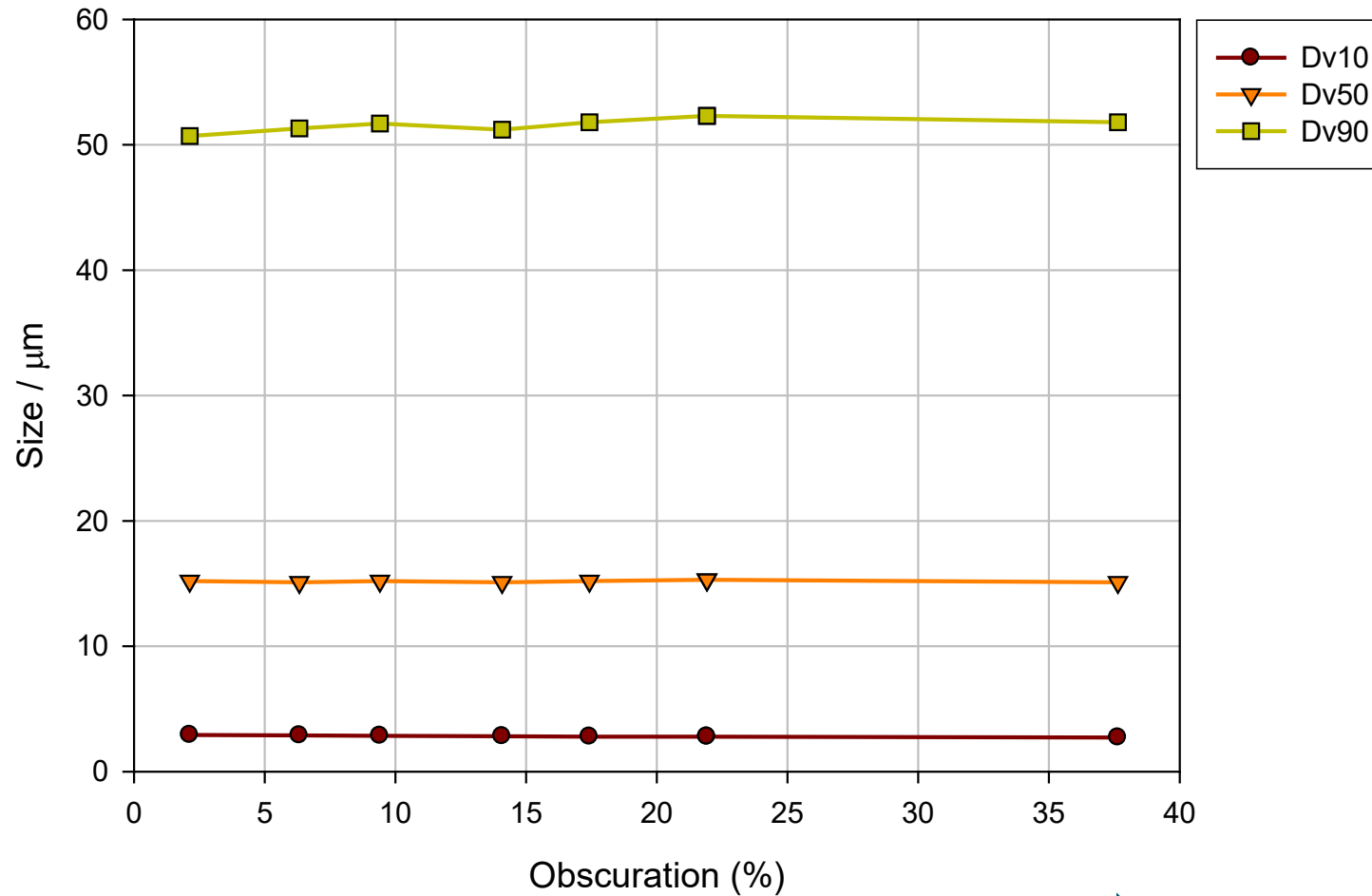
Análisis de riesgos y definición de DROM

Dispersión vía seca: Titulación de presión con dispersor estándar



Análisis de riesgos y definición de DROM

Dispersión vía seca: velocidad de alimentación



Aumento de la velocidad de alimentación

Mas información

Henrique.Kajiyama@MalvernPanalytical.com

www.malvernpanalytical.com