

# Validación de metodologías y comparación con técnicas alternativas

**Nadia Rodriguez**  
Pharmaceutical Business Manager

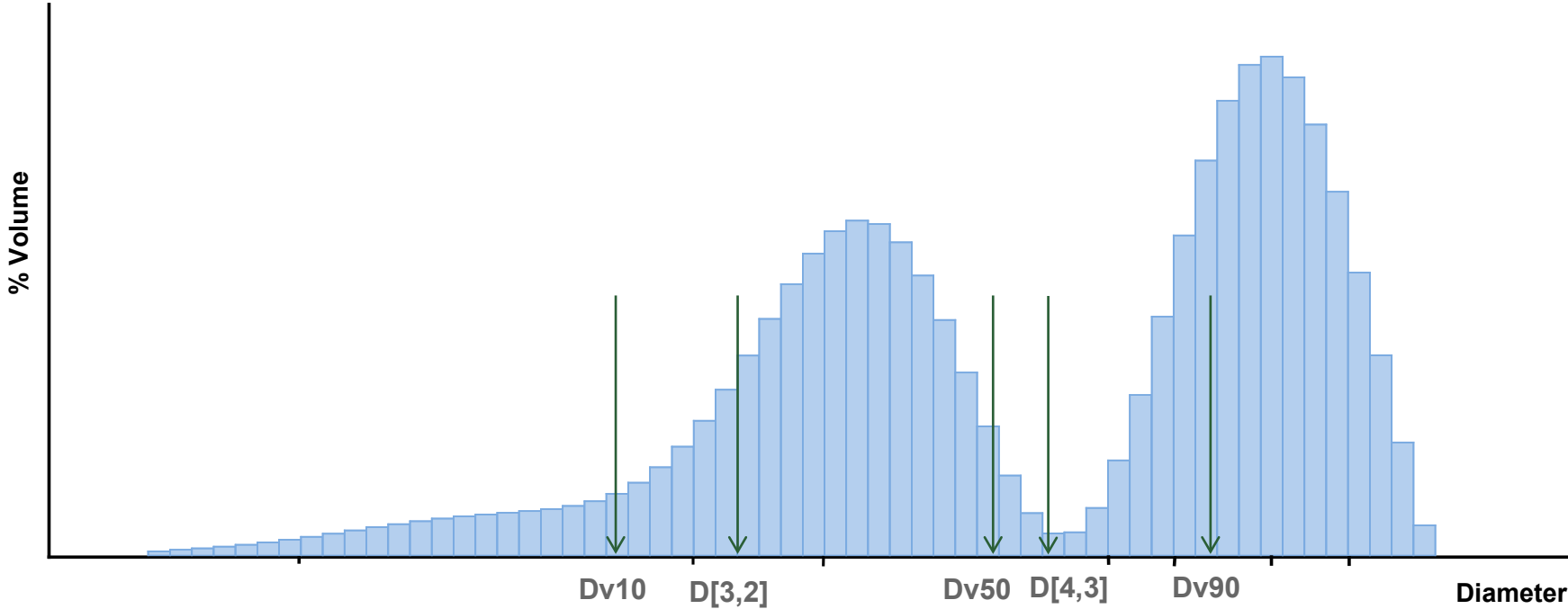
**Henrique Kajiyama**  
Expertise Manager - LATAM

# USP 429



Muestreo	
Vía de dispersión	
Optimización del método	
% Obscuración (concentración de la muestra)	
Tiempo de medición	
Selección modelo óptico apropiado	
Validación	
Medición	
Reporte de resultados	
Verificación del instrumento	

# Parámetros estadísticos



# Controlar el método

## Guía USP<429> para validación de métodos



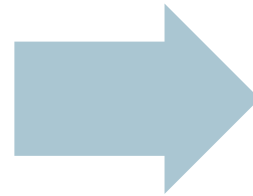
- USP<1225>: Elementos de validación para procedimientos obligatorios

Analytical Performance Characteristics	Category I	Category II		Category III	Category IV
		Quantitative	Limit Tests		
Accuracy	Yes	Yes	*	*	No
Precision	Yes	Yes	No	Yes	No
Specificity	Yes	Yes	Yes	*	Yes
Detection Limit	No	No	Yes	*	No
Quantitation Limit	No	Yes	No	*	No
Linearity	Yes	Yes	No	*	No
Range	Yes	Yes	*	*	No

\* May be required, depending on the nature of the specific test.



Especificidad



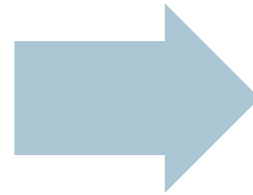
Robustez

- Tiempo de medición

Número de medición	Duración de la medición				
	2s	5s	7s	10 s	15 s
1	20.61	22.19	21.97	22.44	22.3
2	20.59	22.2	21.94	22.38	22.17
3	20.55	22.38	21.85	22.41	22.17
4	20.75	22.28	21.92	22.17	21.96
5	20.46	22.20	21.90	22.12	21.98
6	20.34	22.05	21.76	22.20	21.82
7	20.40	21.95	21.65	22.02	21.80
8	20.53	22.07	21.81	22.09	21.85
9	20.53	21.98	21.77	21.75	21.71
10	20.71	21.96	21.59	21.89	21.65
<b>Promedio</b>	<b>20.55</b>	<b>22.13</b>	<b>21.82</b>	<b>22.15</b>	<b>21.94</b>
<b>RSD (%)</b>	<b>0.62</b>	<b>0.66</b>	<b>0.58</b>	<b>1.02</b>	<b>0.98</b>

- Dv50: RSD <10%
- Dv10 y Dv90: RSD<15%
- Debajo de 10 micras, doblar estos valores

Especificidad



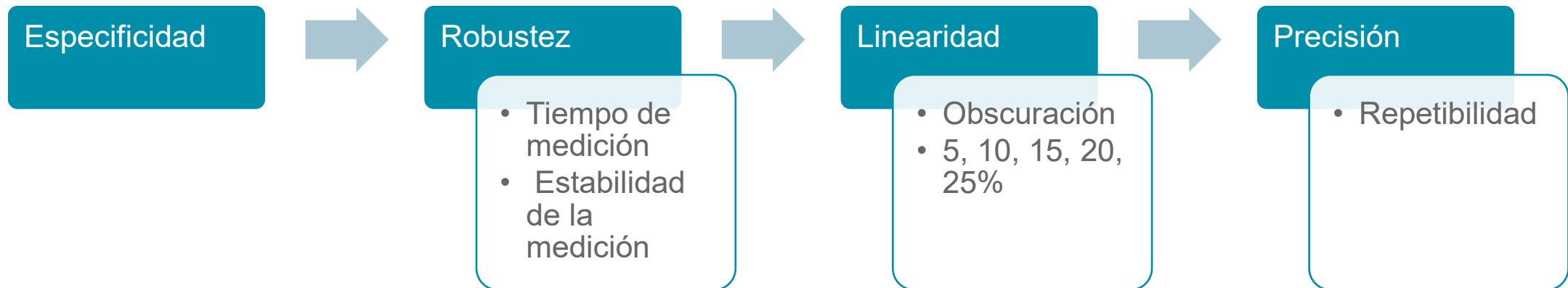
Robustez

- Tiempo de medición
- Estabilidad de la medición

Tiempo de estabilización /minutos	Dv10 / micras	%RSD	Dv50/ micras	%RSD	Dv90 / micras	%RSD
1	1.27	0.66	25.17	0.17	61.89	0.33
3	1.26	0.44	24.78	0.09	61.5	0.22
5	1.25	0.36	24.55	0.15	61.34	0.14
7	1.25	0.07	24.34	0.37	61.23	0.27
10	1.25	0.44	24.09	0.26	61.04	0.28

- Dv50: RSD <10%
- Dv10 y Dv90: RSD<15%
- Debajo de 10 micras, doblar estos valores
- Mínimo 6 mediciones





# Controlar el Método

## Control: Precisión para diferentes operadores



Sample	Dv10 / $\mu\text{m}$	Dv50 / $\mu\text{m}$	Dv90 / $\mu\text{m}$
1	1.22	23.68	63.23
2	1.17	23.77	60.02
3	1.09	22.79	56.59
4	1.16	23.63	62.55
5	1.11	22.26	59.68
6	1.18	22.78	65.36
7	1.12	23.41	61.47
Mean	1.15	23.19	61.27
RSD (%)	3.95	2.50	4.63

- La precisión del operador 1 está dentro de los límites de la USP
  - Variación en Dv10 es debido a la dispersion
  - Variación en Dv90 es debido al muestreo

Sample	Dv10 / $\mu\text{m}$	Dv50 / $\mu\text{m}$	Dv90 / $\mu\text{m}$
1	1.06	22.92	61.01
2	1.08	22.08	56.54
3	1.04	21.66	62.17
4	0.97	22.55	60.23
5	1.04	22.74	57.98
6	0.99	23.58	59.86
7	0.95	22.11	62.78
Mean	1.02	22.52	60.08
RSD (%)	4.79	2.83	3.69

- La precisión del operador 2 está dentro de los límites de la USP
  - Variación en Dv10 es debido a la dispersion
  - Variación en Dv90 es debido al muestreo

# Controlar el método

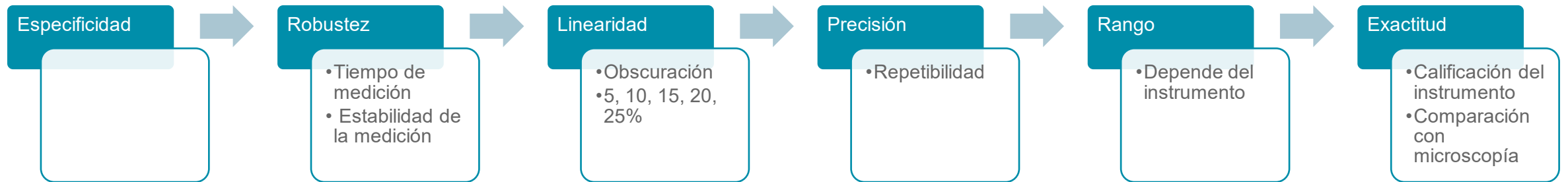
## Datos de diferentes operadores para calcular la precisión intermedia



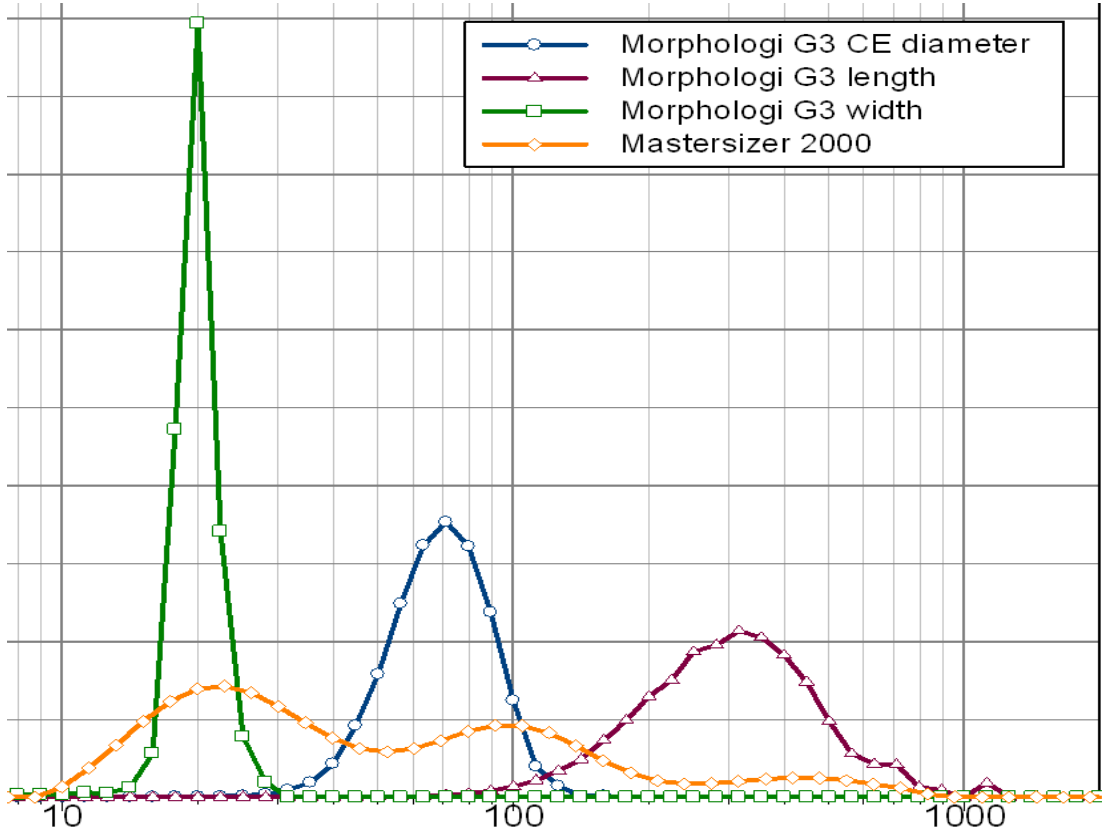
	Dv10	Dv50	Dv90
Mean / $\mu\text{m}$	1.08	22.85	60.68
Standard Deviation	0.082	0.68	2.52
RSD (%)	7.6%	3.0%	4.2%

- › Los resultados están dentro de los límites de la USP<429>

\*See Bell, Dennis, Henriksen, North, and Sherwood, "Position Paper on Particle Sizing: Sample Preparation, Method Validation and Data Presentation" Pharmaceutical Technology Europe, November 1999

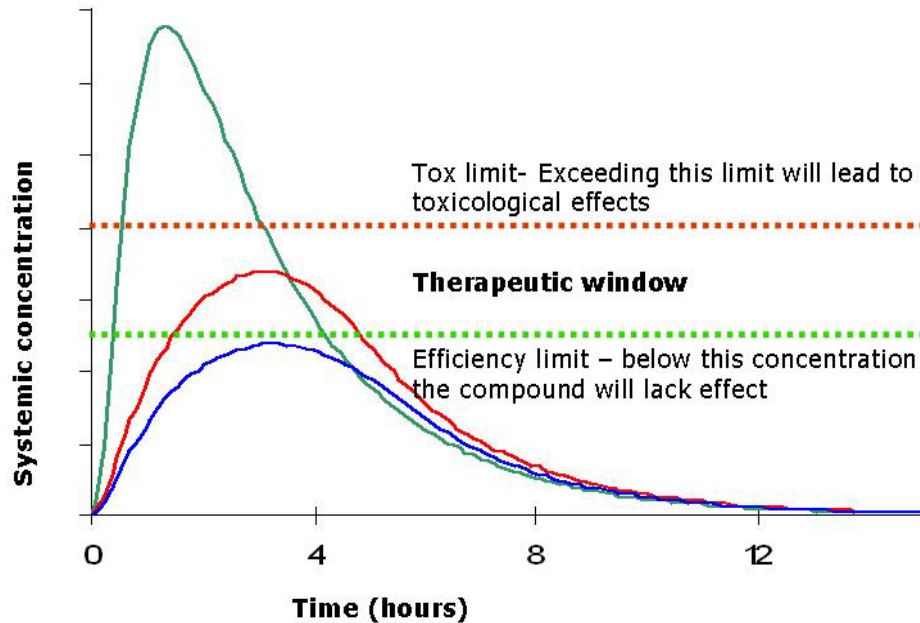


# Comparación Difracción Láser con Microscopía Automatizada

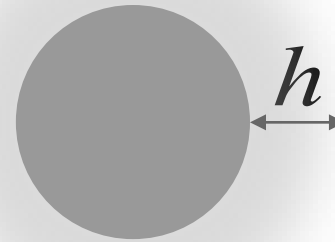


# ¿Qué es importante para la biodisponibilidad?

## Solubilidad o tasa de disolución



Läkemedel och kristaller  
Karin Lilltorp, Soren Lund Kristensen, Particle Analytical APS  
Kemiivärlden Biotech, No. 9, September 2013



## Ecuación Noyes-Whitney

$$\frac{dX_s}{dt} = \frac{DS}{h} (C_s - C)$$

$X_s$  = Masa del fármaco sólido

$t$  = tiempo

$D$  = Coeficiente de difusión del fármaco

$S$  = área superficial

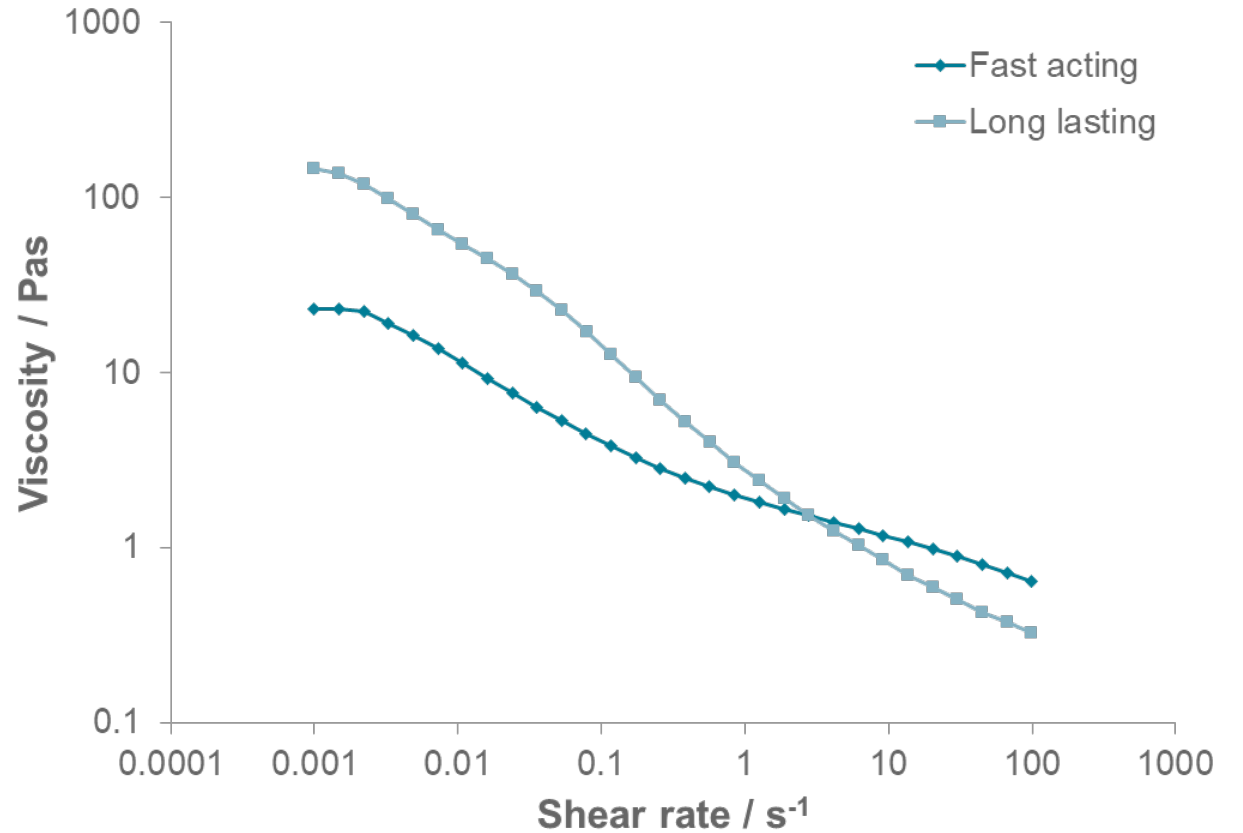
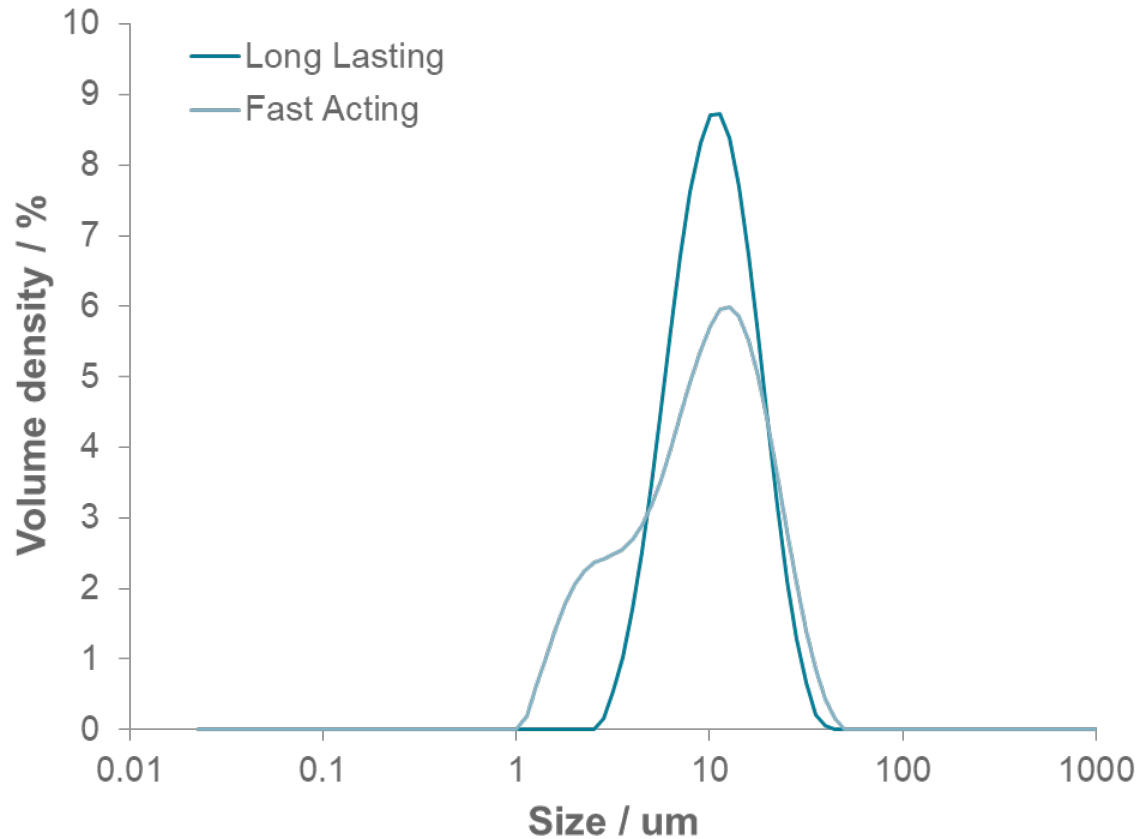
$C_s$  = Concentración del fármaco en la capa de difusión

$C$  = Concentración del fármaco

$h$  = Espesor de la capa de difusión

# ¿Qué es importante para la biodisponibilidad?

## Control de la Distribución del tamaño de partícula

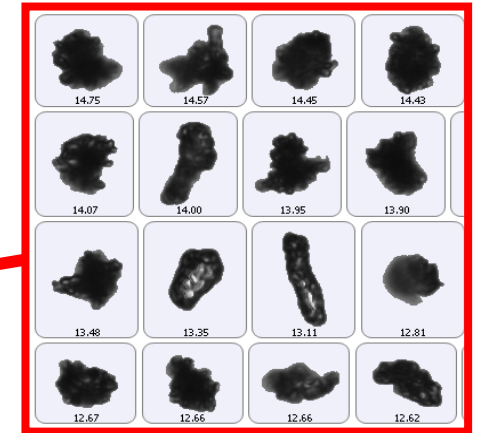
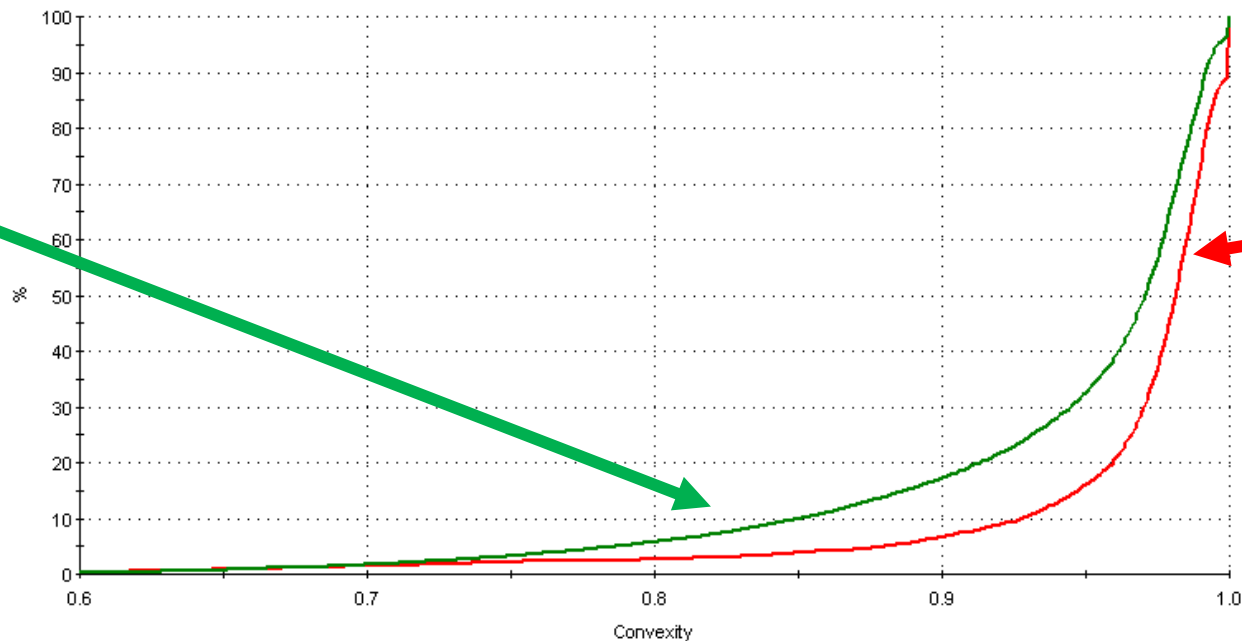


# ¿Qué es importante para la biodisponibilidad?

## Correlacionando el desempeño de la disolución con la forma de partícula del API



Una superficie altamente rugosa incrementa el área superficial de la partícula y deriva en una disolución rápida



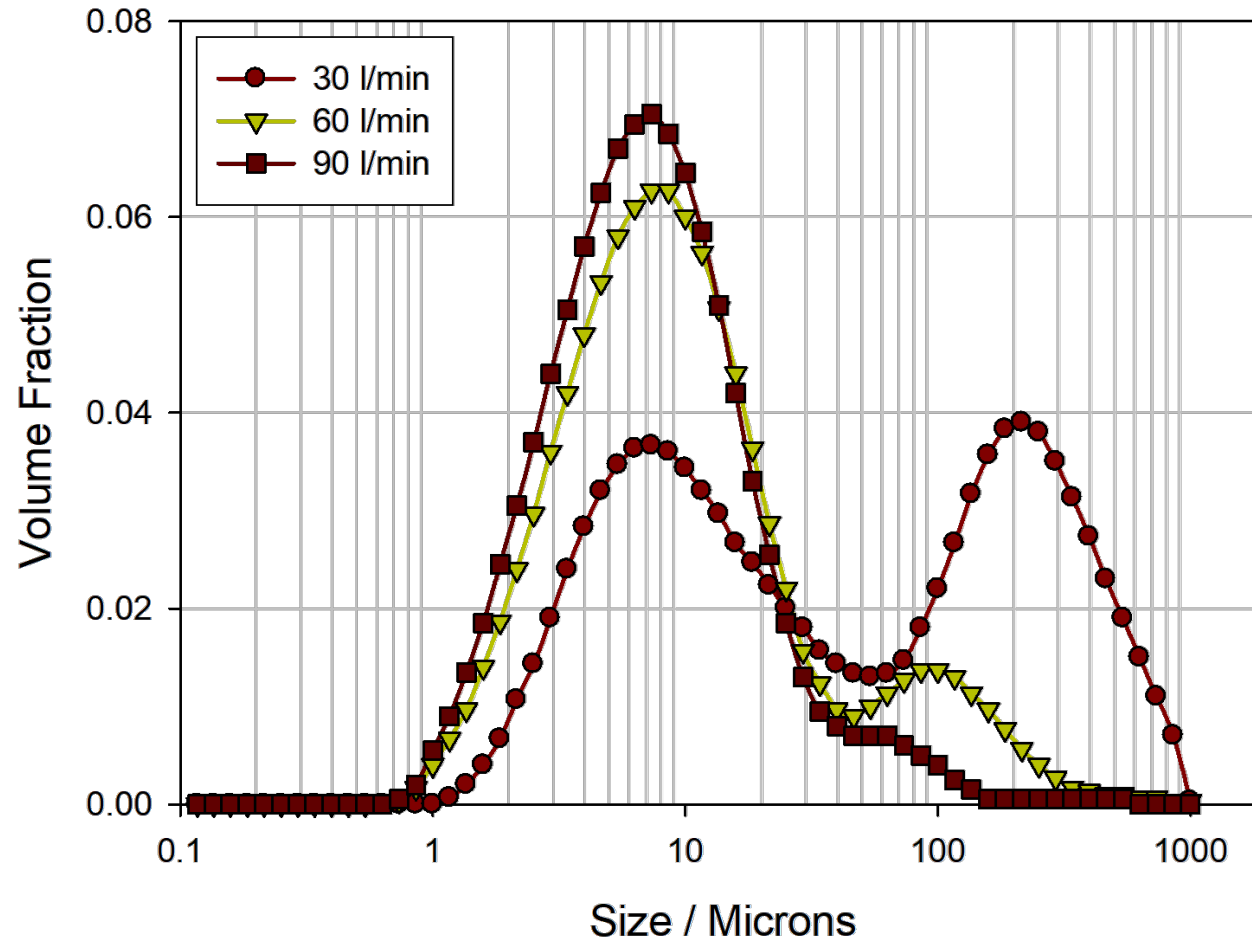
Una superficie con rugosidad baja disminuye el área superficial y deriva en una disolución baja.

$$\text{Convexidad} = \frac{\text{Perímetro del círculo con área equivalente}}{\text{Perímetro de la partícula}}$$



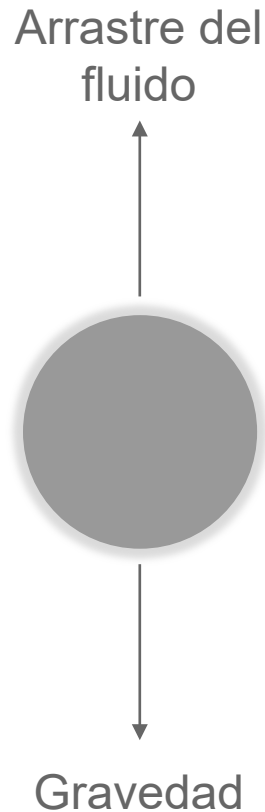
# ¿Qué es importante para la biodisponibilidad?

Considerando dispersiones para formulaciones inhaladas



# ¿Qué es importante para la estabilidad?

## Estabilidad a la sedimentación o cremado



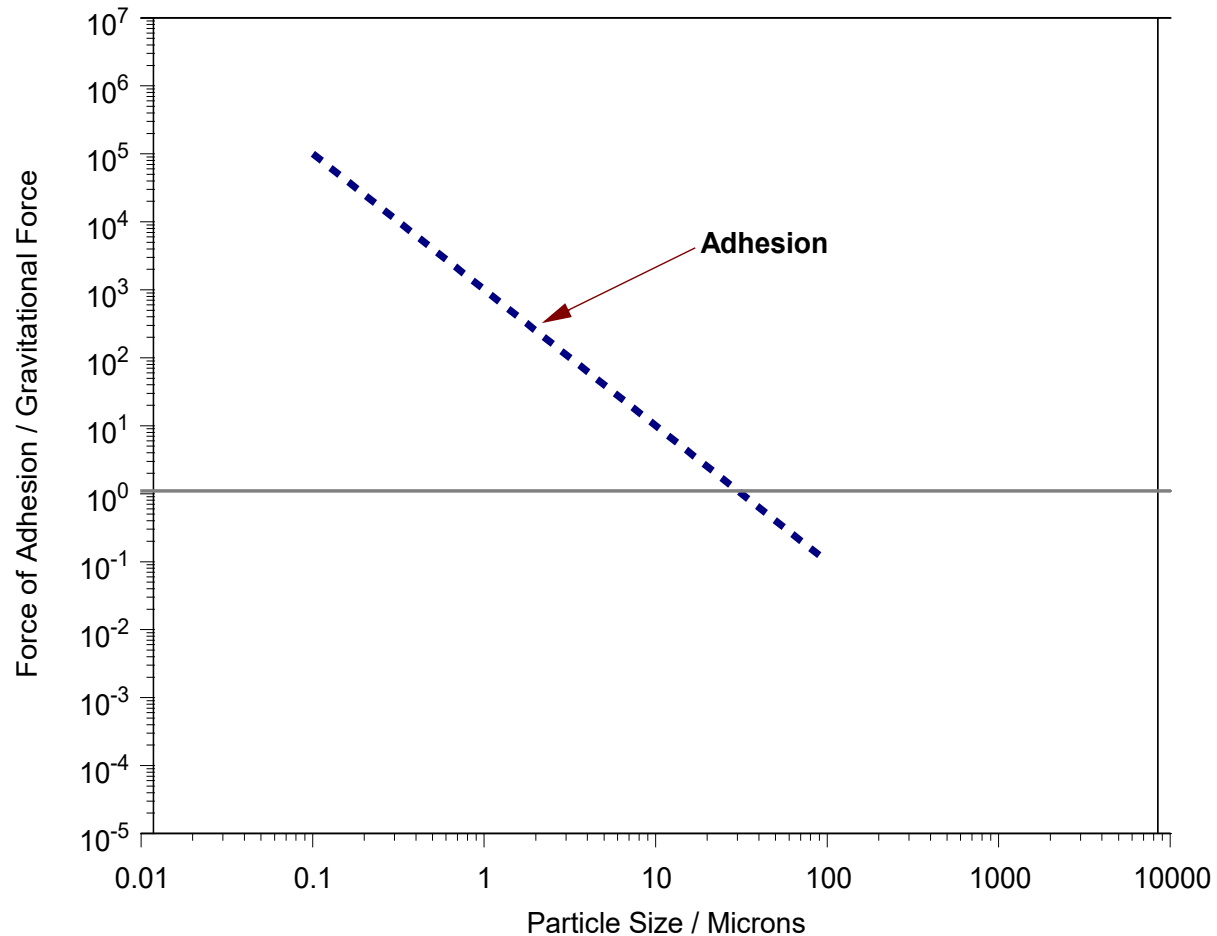
### Ley de Stokes

$$v = \frac{2(\rho_{particle} - \rho_{fluid})gr^2}{9\eta}$$

- $v$  = velocidad terminal
- $\rho_{particle}$  = densidad de la partícula
- $\rho_{liquid}$  = densidad del líquido
- $g$  = fuerza gravitacional
- $r$**  = **radio de la partícula**
- $\eta$  = viscosidad líquida

# ¿Qué es importante para la estabilidad?

## Estabilidad coloidal

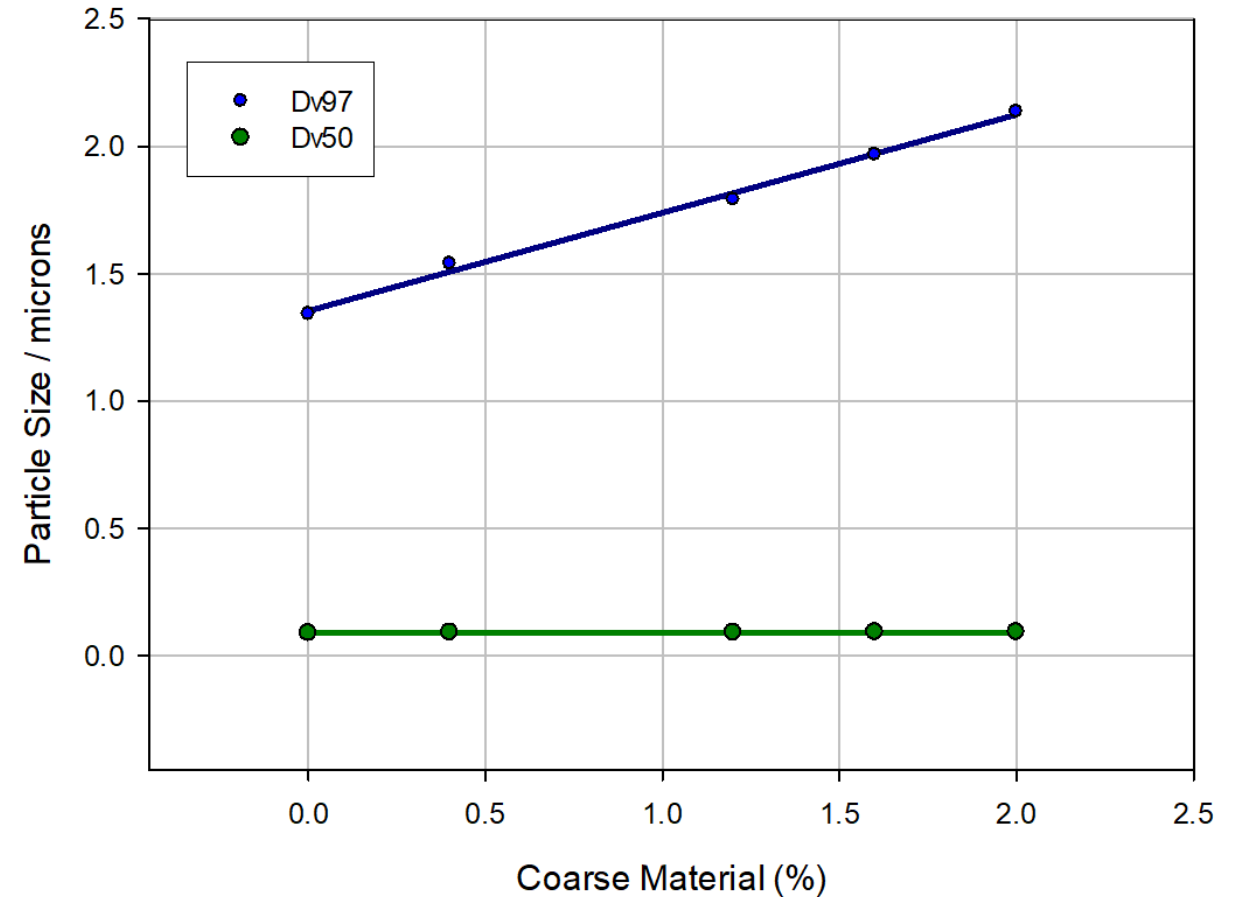
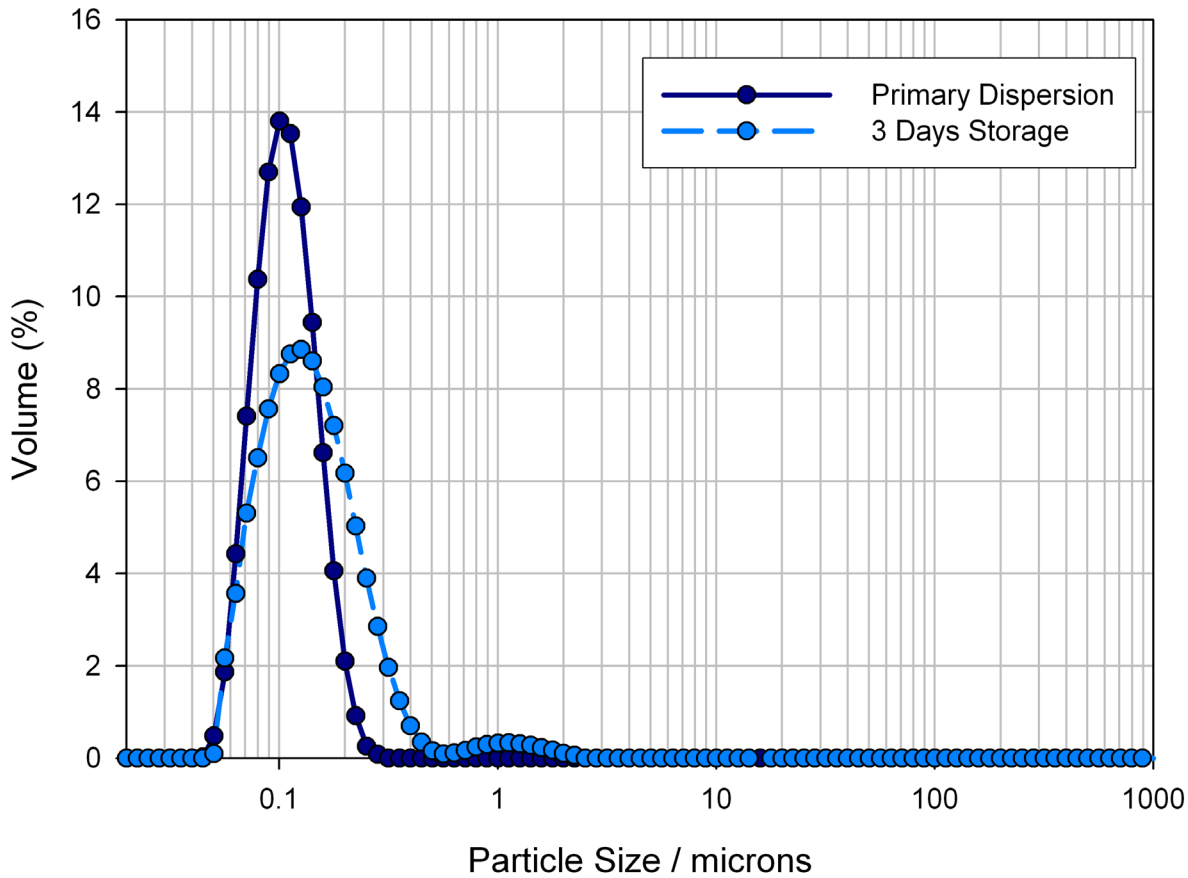


Aerosol Science, Ed. C N Davies, Academic Press, London and New York, 1966.

- La adhesión o la cohesión afectará:
  - Estabilidad
  - Procesabilidad
  - Dispersabilidad
  - Compresibilidad
  - Fluidez del polvo
  - Reología

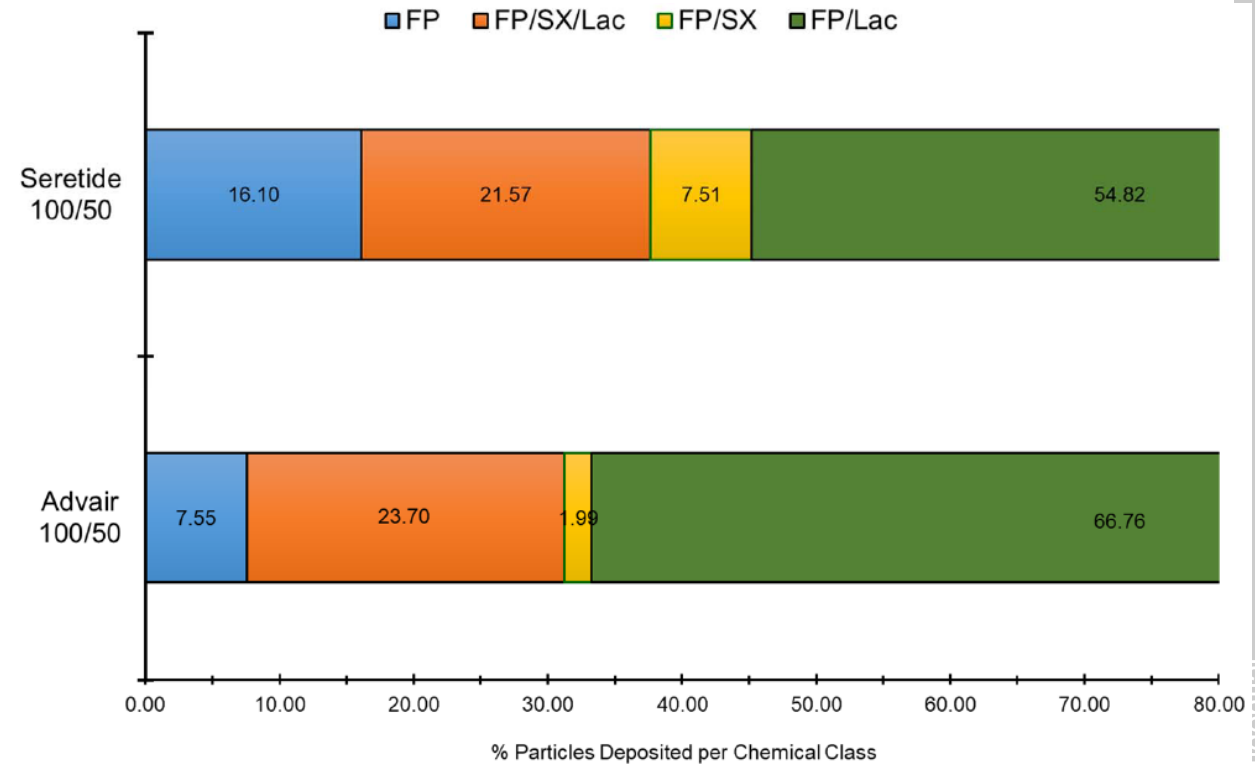
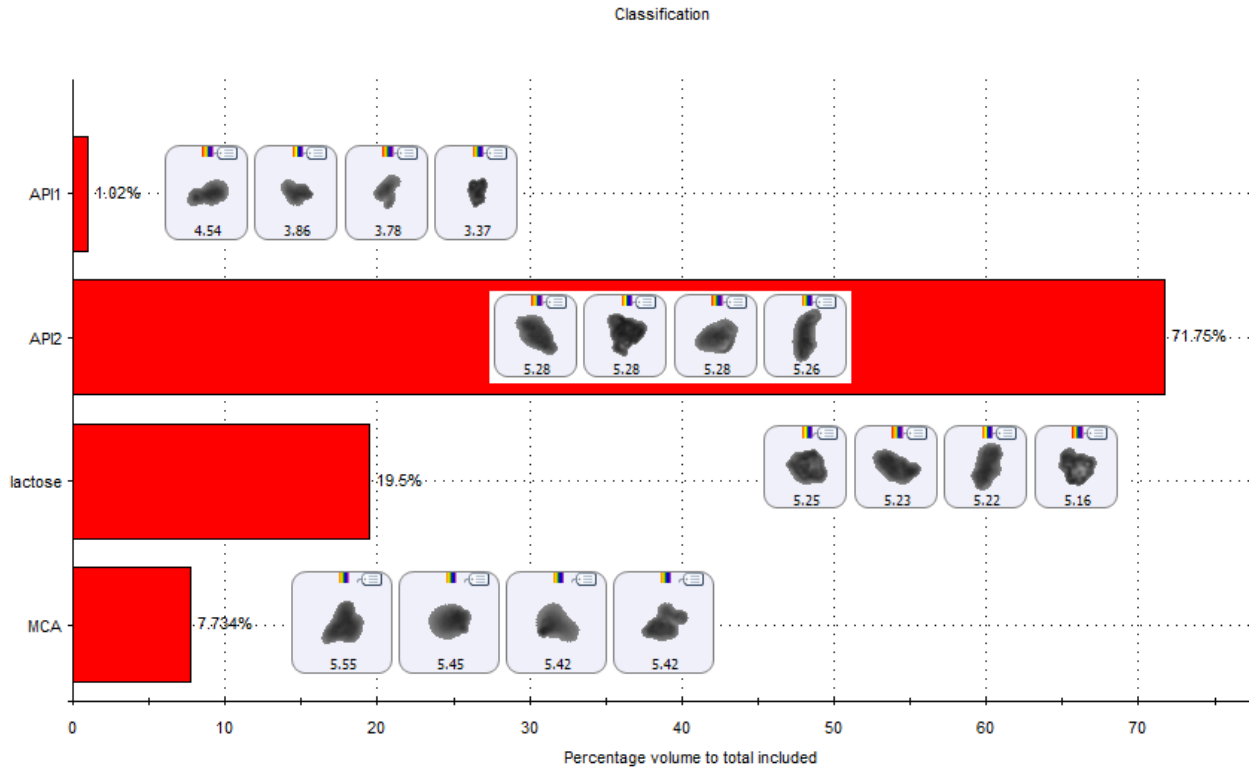
# ¿Qué es importante para la estabilidad?

Evaluando la estabilidad a largo plazo usando el análisis de tamaño de partícula



# ¿Qué es importante para la estabilidad?

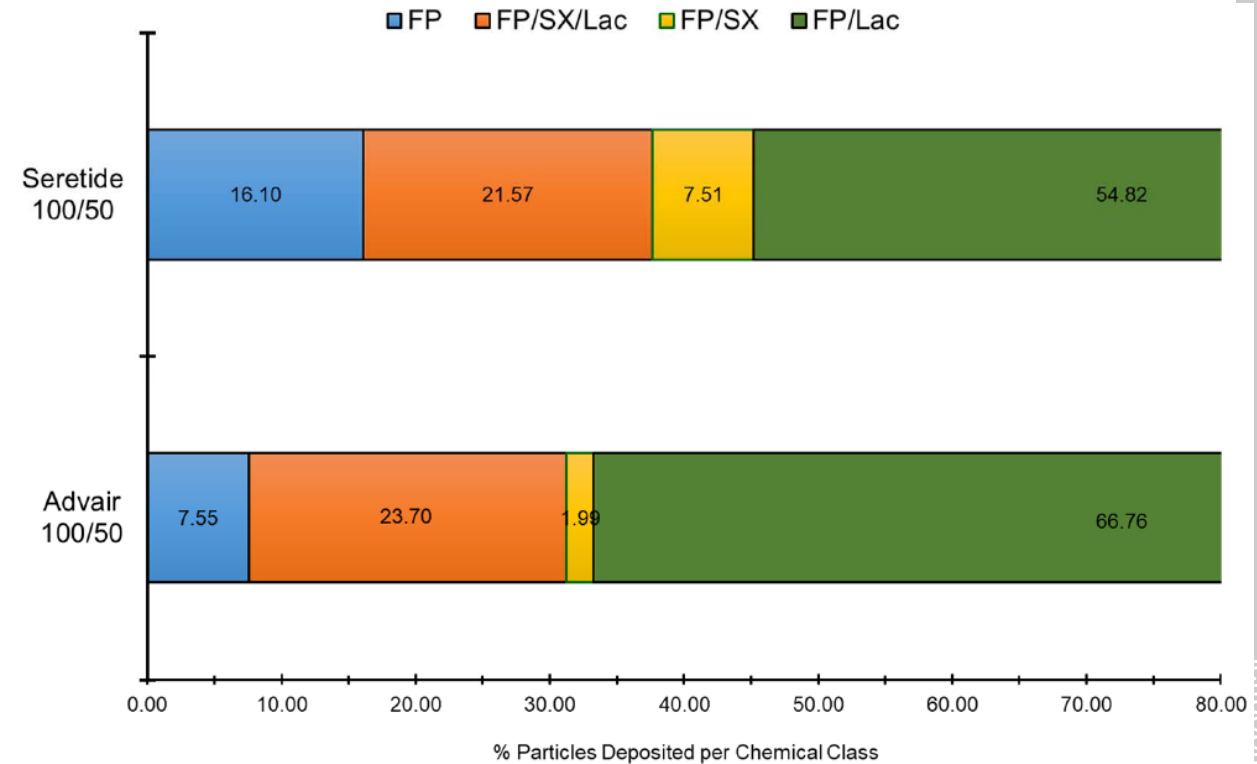
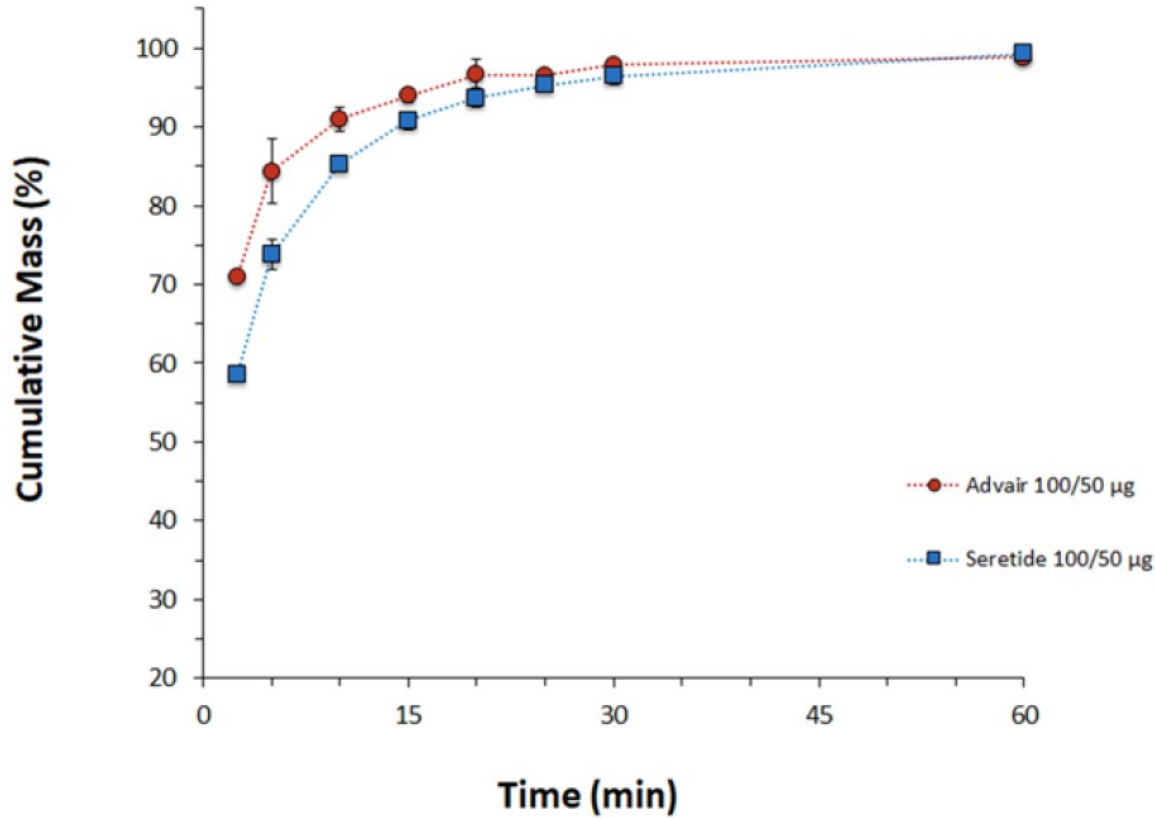
## Relacionando biodisponibilidad a la estructura del polvo



Investigating the microstructure of dry powder inhalers using orthogonal analytical approaches  
G Farias, W Ganley, D Huck-Jones, P Kippax, J Shur & R Price, 2017

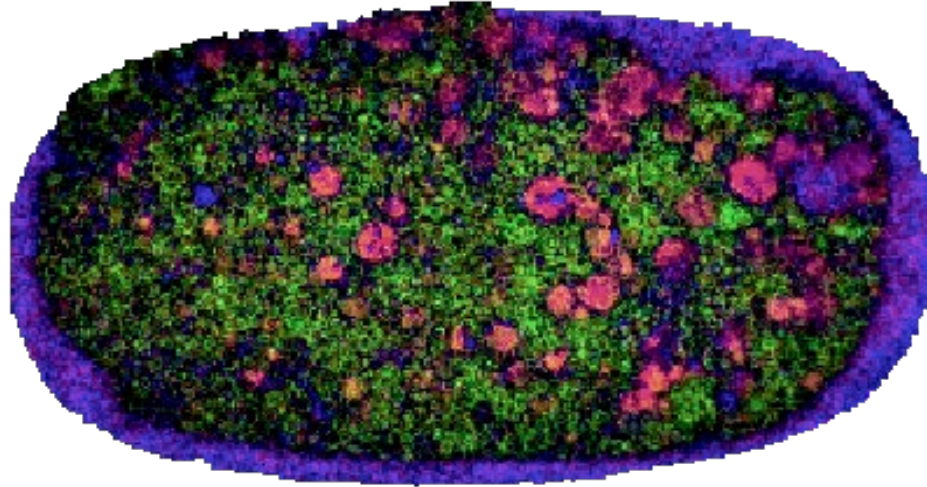
# ¿Qué es importante para la estabilidad?

## Relacionando biodisponibilidad a la estructura del polvo



Investigating the microstructure of dry powder inhalers using orthogonal analytical approaches  
G Farias, W Ganley, D Huck-Jones, P Kippax, J Shur & R Price, 2017

# ¿Qué es importante para la uniformidad de contenido?

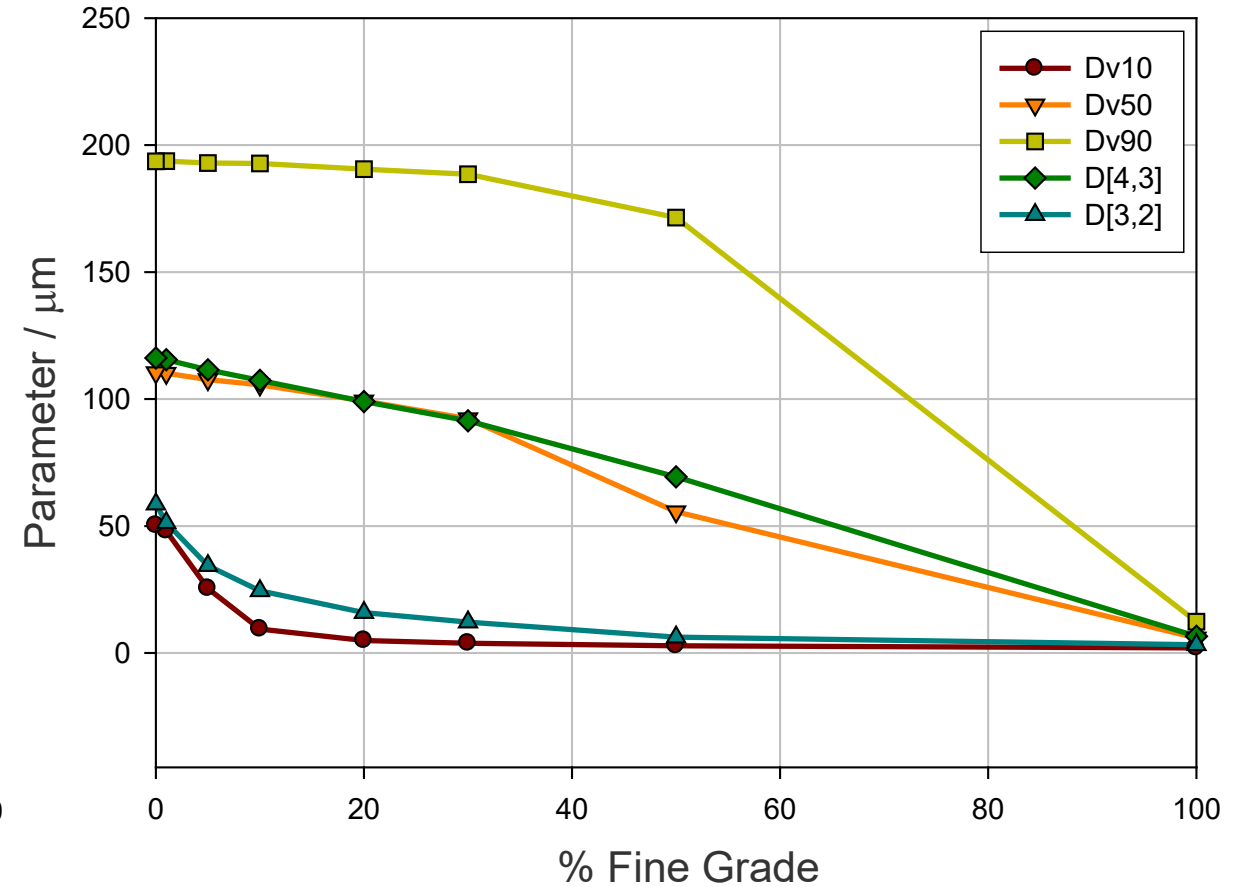
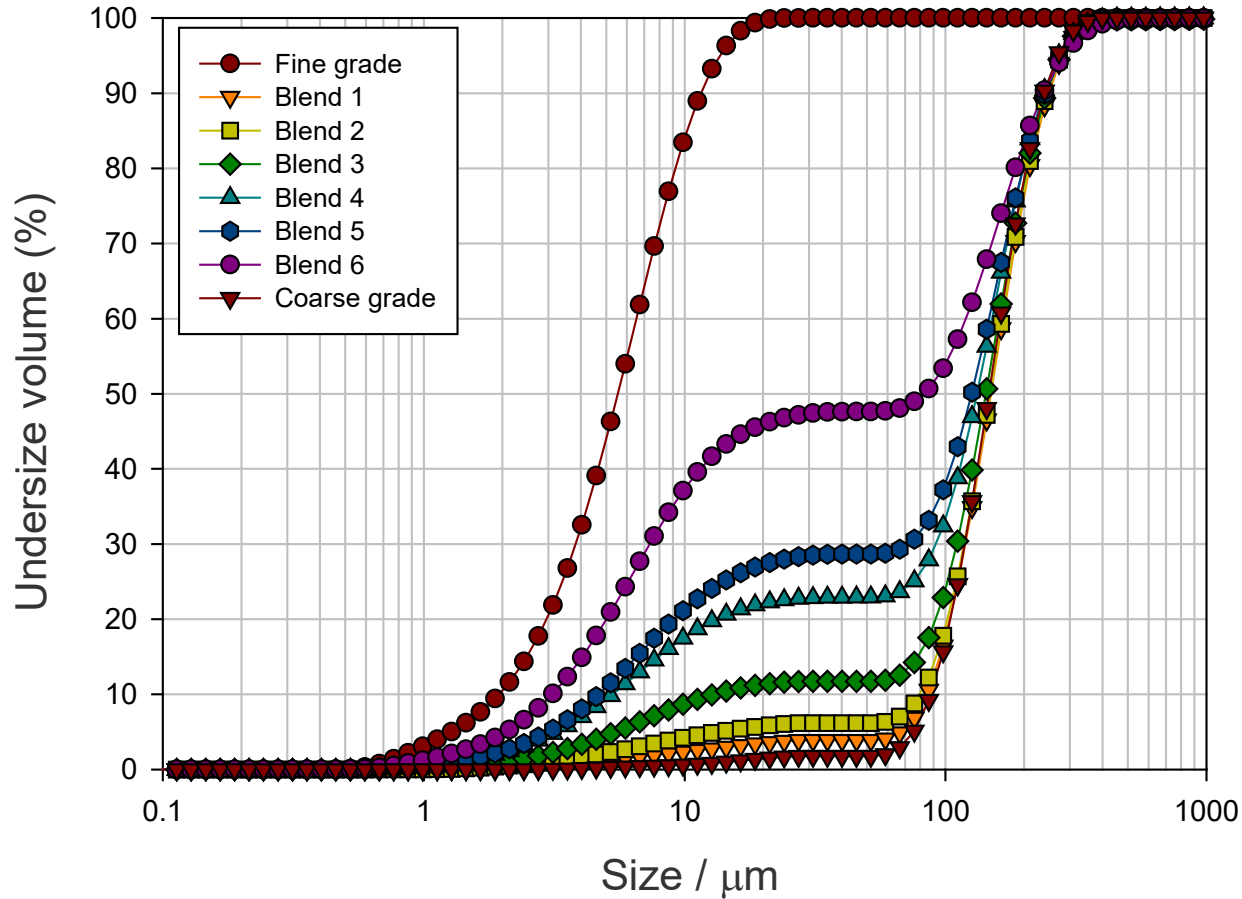


## RECALLS AND FIELD CORRECTIONS:

PRODUCT :	Xactdose Phenytoin Oral Suspension, USP, 100 mg/4 mL unit dose cups, anticonvulsant. Recall #D-217-6.
CODE:	Lot numbers: 508608 and 508613 EXP 2/97.
DISTRIBUTION:	Nationwide
QUANTITY:	1,947 cases were distributed; firm estimated that 10-15% of the product remained on the market at time of recall initiation.
REASON:	<b>Due to large particle size, some of the unit doses may not meet potency specifications.</b>

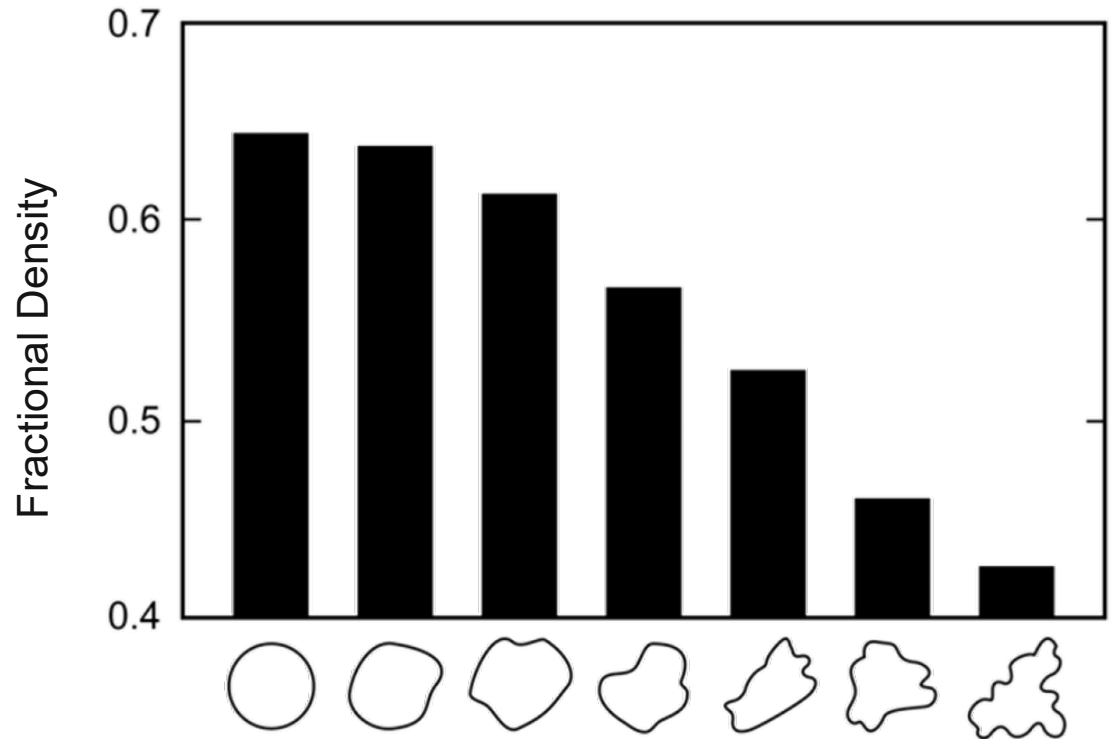
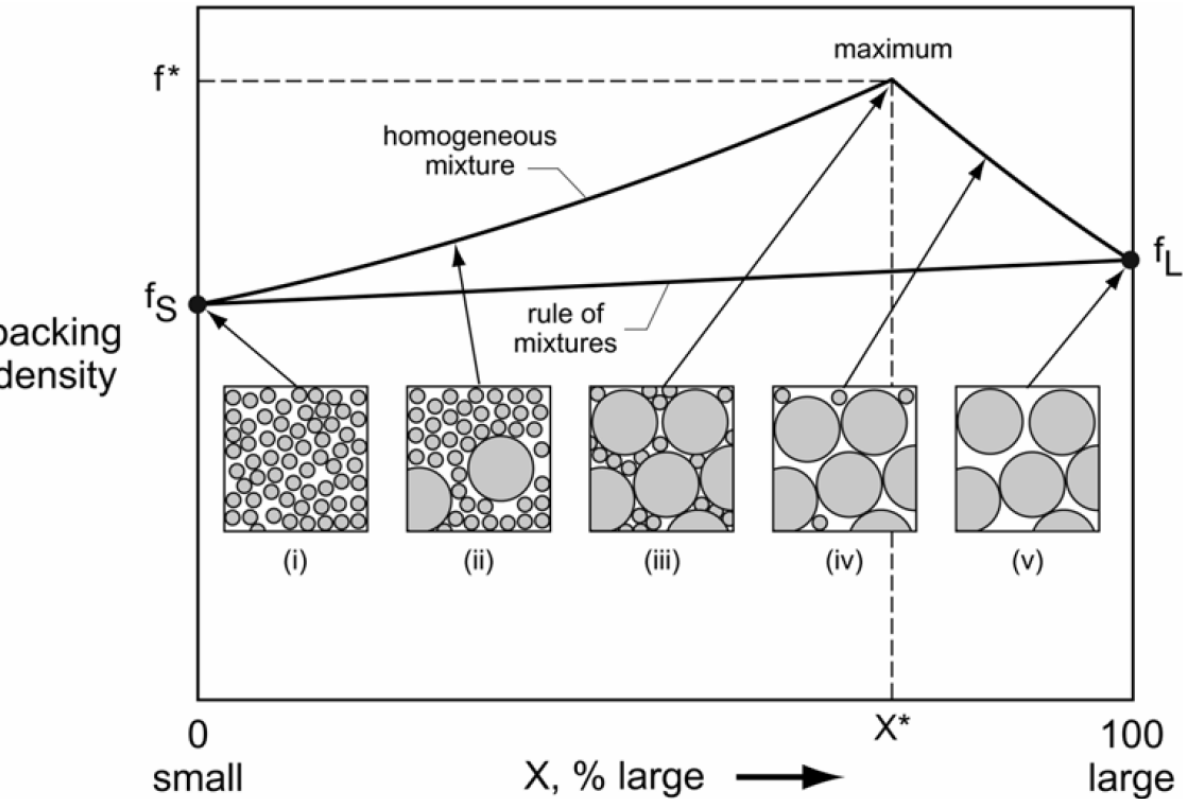
# ¿Qué es importante para la uniformidad de contenido?

Selección de la mezcla de excipientes basado en el tamaño de partícula





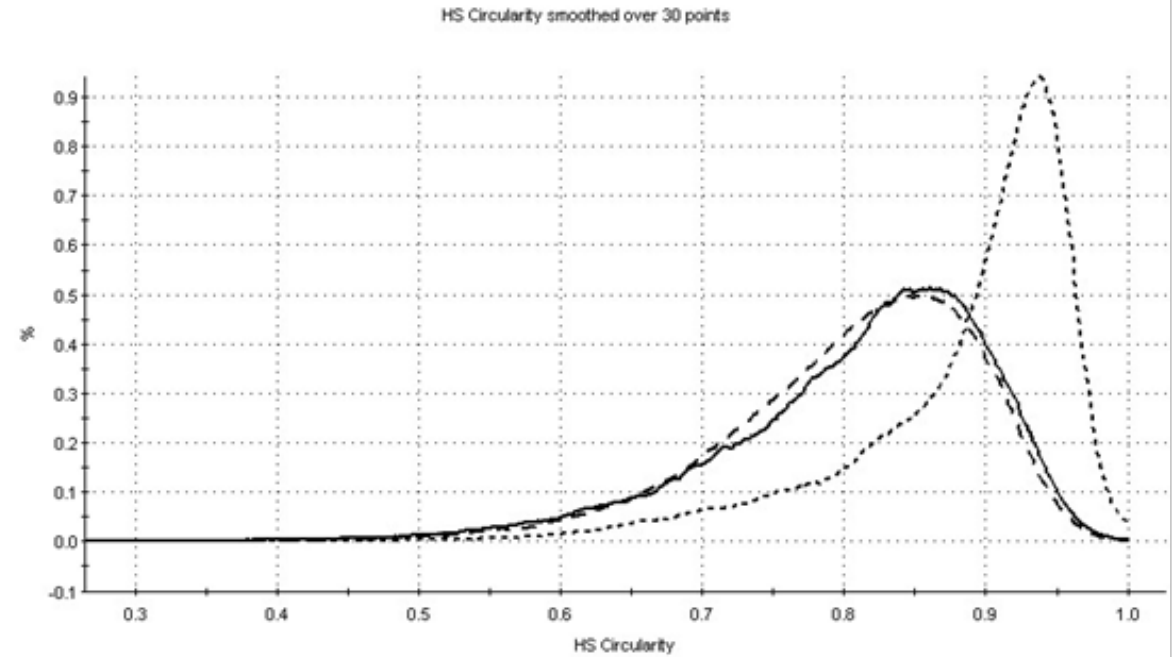
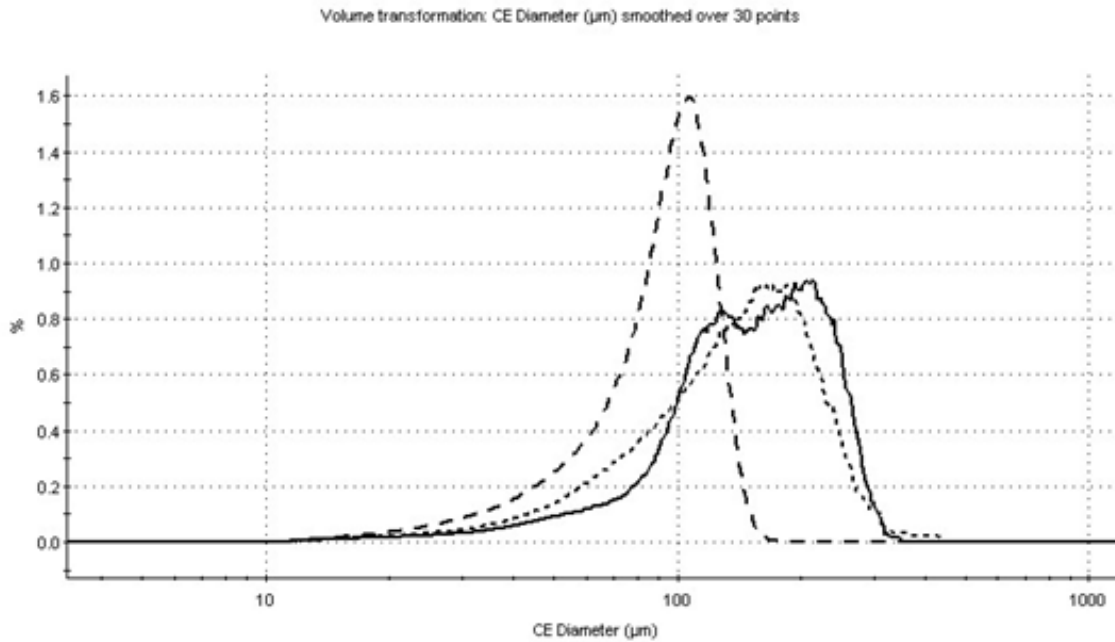
# ¿Qué es importante para la procesabilidad?



Fundamentals of Refractory Technology  
James P. Bennett & Jeffery D. Smith, Ceramic Transactions, Vol 25, 2001 (American Chemical Society)

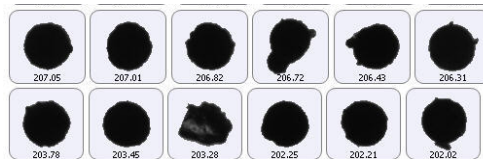
# ¿Qué es importante para la procesabilidad?

## Prediciendo la procesabilidad para excipientes en polvo

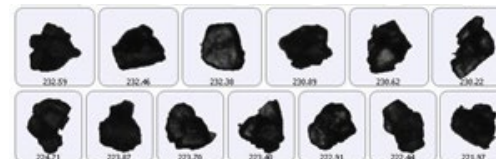


----- Record 1: FlowLac 100    - - - Record 2: InhaLac 230    ——— Record 3: SpheroLac 100

----- Record 1: FlowLac 100    - - - Record 2: InhaLac 230    ——— Record 3: SpheroLac 100



Flowlac 100



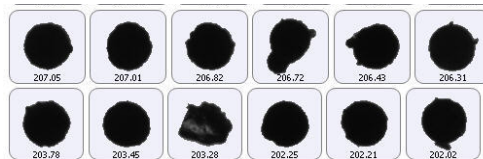
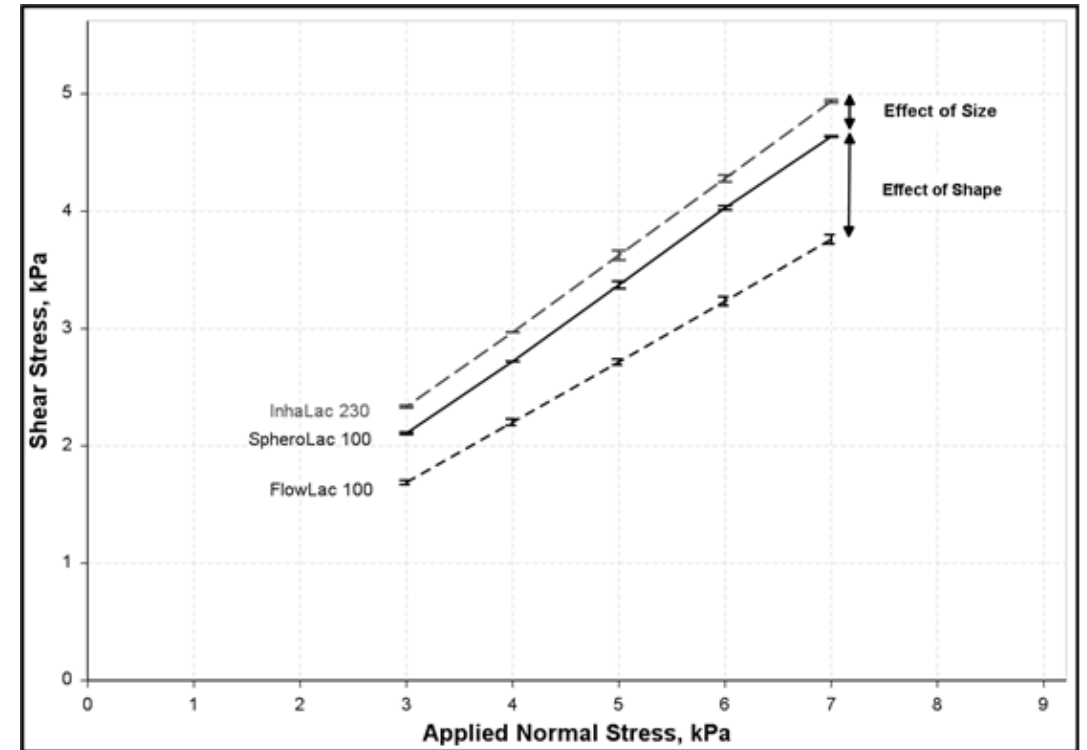
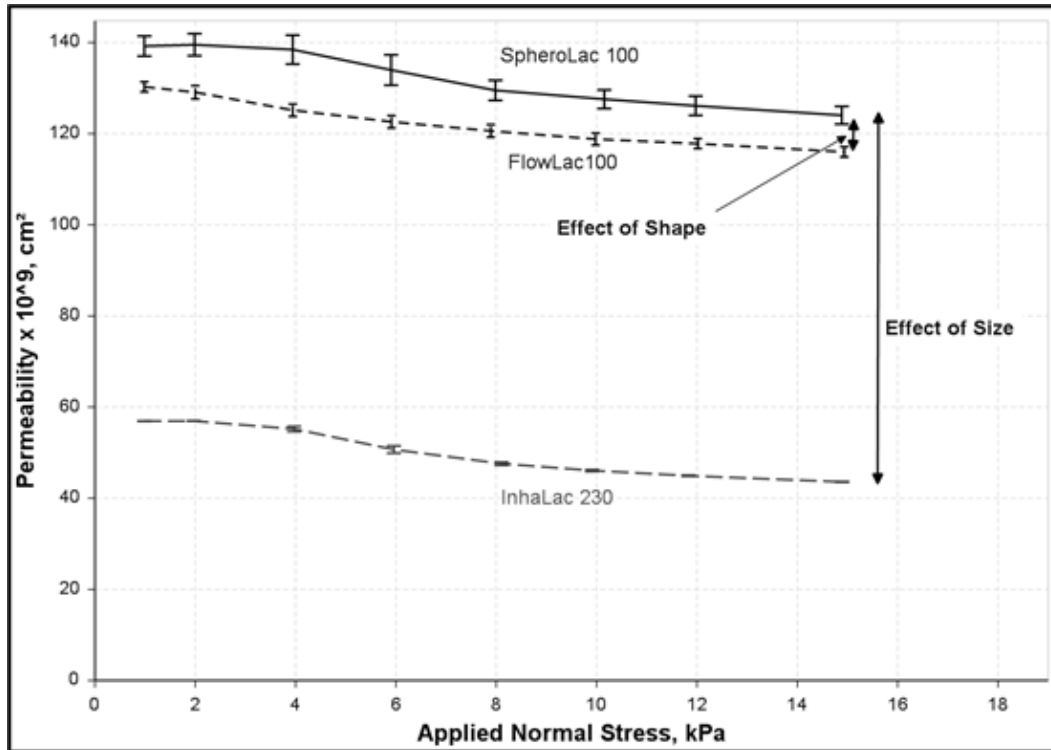
SpheroLac 100



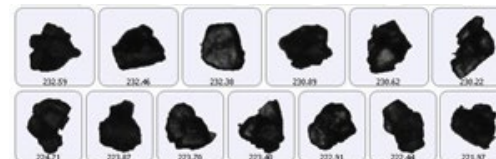
InhaLac 230

# ¿Qué es importante para la procesabilidad?

## Prediciendo la procesabilidad para los excipientes en polvo



Flowlac 100



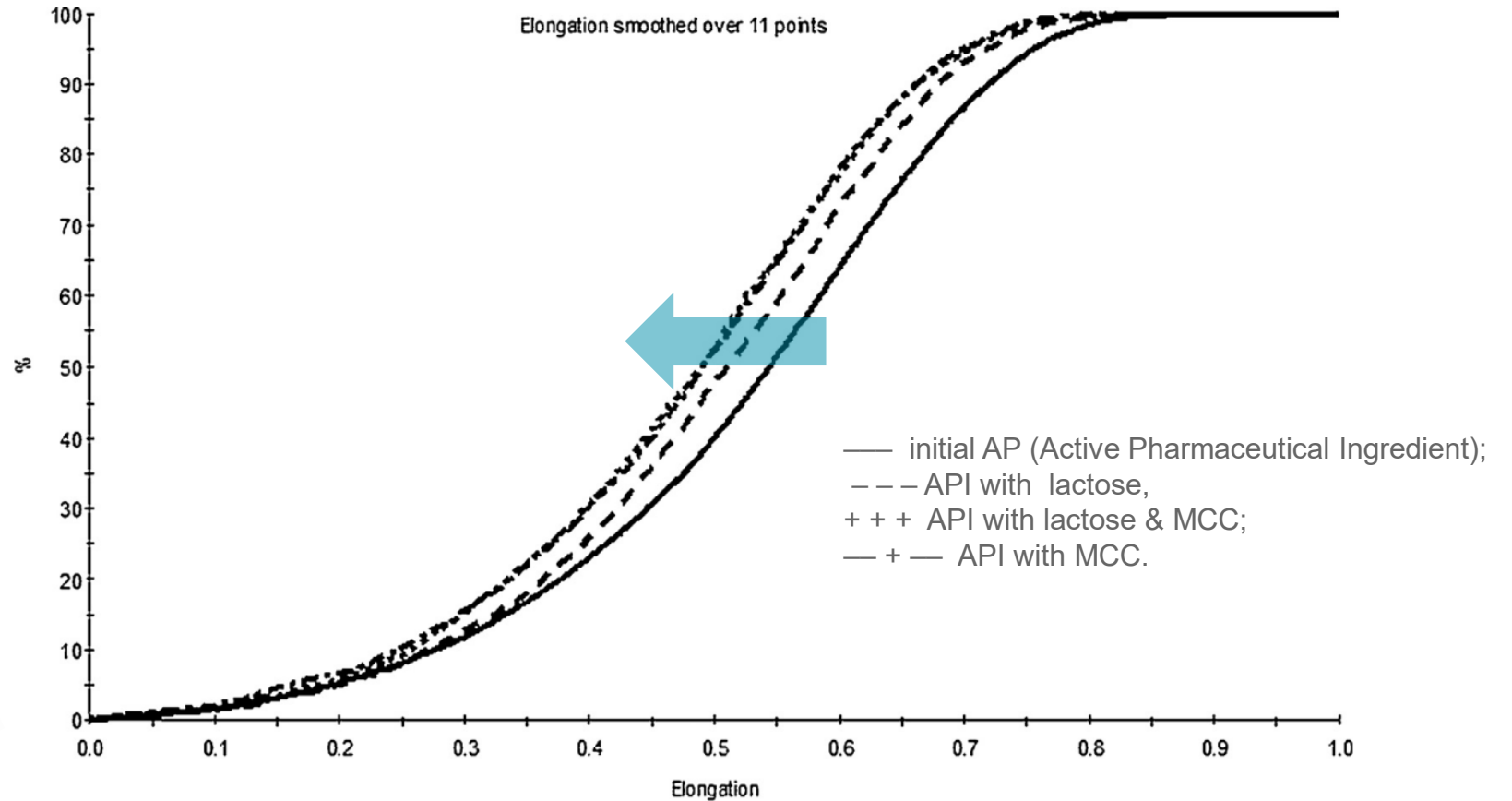
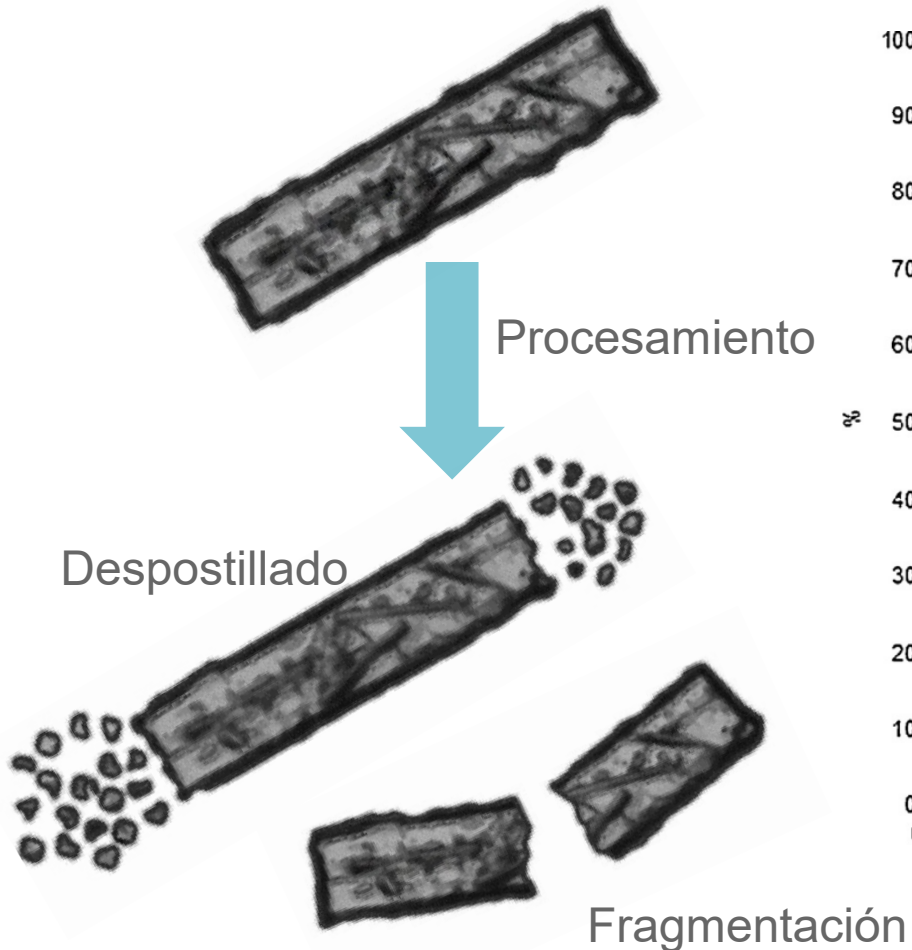
SpheroLac 100



InhaLac 230

# ¿Qué es importante para la procesabilidad?

## Entendiendo el impacto del proceso en la morfología de un API



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

Gracias

[nadia.rodriguez@MalvernPanalytical.com](mailto:nadia.rodriguez@MalvernPanalytical.com)

[www.malvernpanalytical.com](http://www.malvernpanalytical.com)