

# Combinando análises do tamanho e forma das partículas na indústria farmacêutica

The inventor of Laser Particle Size Technology

PARTICLE SIZE AND SHAPE ANALYZERS

## Introdução

Vários métodos analíticos existem para a caracterização de produtos fabricados na indústria farmacêutica. Medidas do tamanho e da forma das partículas ou emulsões são sem dúvida um dos métodos mais simples e rápidos e fornecem dados qualitativos indispensáveis para assess the feasibility de um processo de produção ou a efetivação final de uma formulação.

Medidas do tamanho e forma das partículas fazem parte de uma série de requerimentos padrões precisos para obter-se as bases para o assessment das possibilidades para as técnicas de análises do tamanho das partículas e os benefícios das análises morfológicas para esta aplicação.

## A indústria farmacêutica e os padrões

Todas as atividades de um ativo farmacêutico são controlados para garantir que a produção de remédios seja o mais seguro possível. Todas as fases da produção de uma remédio devem estar dentro dos requerimentos do ( FDA ) Food and Drug Administration.

Oa padrões mais usados são os padrões da USP (United States Pharmacopeia). Estes padrões padronizam oa métodos a serem usados para medir as propriedades físicas e químicas ou o uso dos produtos farmacêuticos baseado nas normas ISO (International Standardization Organization).

## Normas ISO 13320 and 13322

Estas normas indicam as particularidades dos equipamentos requeridos para análises do tamanho de partículas por difração de laser e análises de imagens obtidas por microscopia óptica.

Estas normas particularmente incluem algumas recomendações no tipo de solventes necessários para a dispersão das partículas, recomendações do equipamento (figura 1) e sua calibração, a aplicação das teorias ddo Mie ou do Fraunhofer e os valores da variação dos coeficientes a serem aplicados para medidas da repetibilidade e reprodutibilidade ou estatística das análises morfológicas (figura 2).

A tabela na figura 2 indica a estimativa do número de partículas a serem analisadas na ordem de se obter uma medida estatística do tamanho das partículas baseado nas análises por imagem. A medidade de 60,000 partículas é o valor apropriado para uma determinação estatística do tamanho.

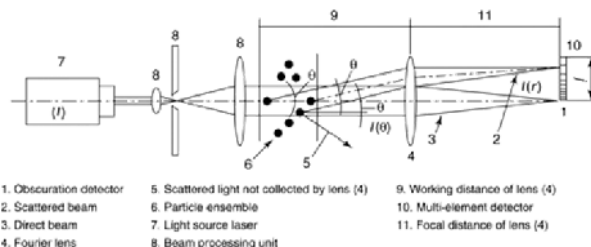


Figura 1: Diagrama de um analisador de tamanho de partículas [1]

$\delta$	$\sigma_g$	$n^*(D_{10})$	$n^*(S_{10})$	$n^*(D_{10})$
0,05	1,10	595	389	131
	1,15	1 450	934	294
	1,20	2 939	1 908	528
	1,25	5 223	3 103	843
	1,30	8 528	4 920	1 247
	1,35	13 099	7 355	1 750
	1,40	19 028	10 504	2 383
	1,45	26 617	14 457	3 096
	1,50	36 007	19 295	3 958
	1,55	47 358	25 093	4 952
1,60	60 811	31 919	6 092	

Number of particles required  $n^*$ ,  $\delta = 0,05$ ,  $P = 0,95$ ,  $(u = 1,96)$

Figura 2: Recomendações para análises morfológicas

## The inventor of Laser Particle Size Technology

## PARTICLE SIZE AND SHAPE ANALYZERS

Normas USP <429>, USP <776> e <1058>

O primeiro das duas normas USP [3-4] inclui o conteúdo das normas ISO acima.

Normas USP <1058> [5] cobre os processos IQ (Qualificação de Instalação), OQ (Qualificação Operacional) e PQ (Qualificação da Performance).

Os planos de validação IQ-OQ-PQ fornecido pela ACIL/CILAS são usados para instalar e manter instrumentos em acordo com o GMP (Good Manufacturing Practices) requeridos pelo WHO (World Health Organization)

Norma 21 CFR Part 11

O regulamento 21 CFR Part 11 define as bases para assinaturas eletrônicas em documentos transmitidos para o FDA (Food and Drug Administration).

Esta norma:

- Acelera a troca de informações
- Aumenta a procura de dados
- Reduz os erros e as variações
- Reduz os custos para o armazenamento de dados

O software SizeExpert está de encontro com os requerimentos desta norma e a vantagem do acesso ao gerenciamento a multi-níveis

Os benefícios de analisar o tamanho e a morfologia das partículas

A importância da morfologia das partículas podem, por exemplo, demonstrar pela representação da viscosidade intrínseca da solução, o qual influencia a ação tixotrópica de uma solução viscosa [6].

A figure 3 mostra as trocas do tamanho baseados na razão do aspecto das partículas com concentrações e volumes constantes. Esta representação demonstra um rápido aumento na viscosidade intrínseca quando as partículas possuem uma forte forma anisotrópica. Esta propriedade pode ter um impacto significativo em uma formulação nos cremes ou pomadas.

Fenômeno de compactação são diretamente relacionadas aos parâmetros do tamanho e da forma (figura 4). O controle destes parâmetros ajuda nos processos de compactação e produção [7-9].

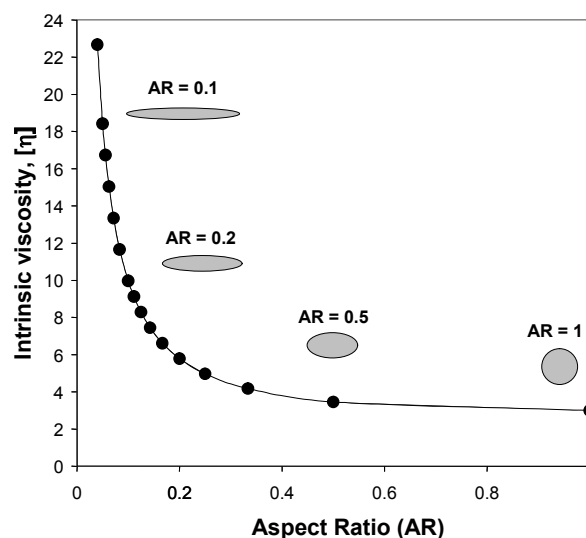


Figura 3: Influência da forma na viscosidade intrínseca

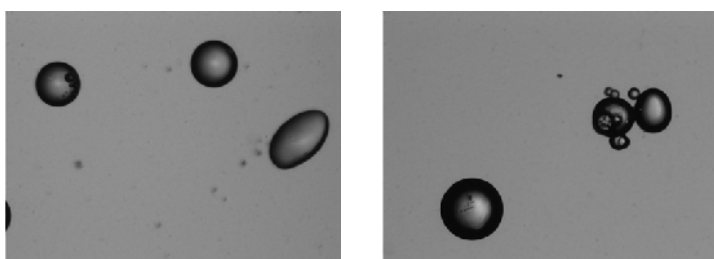


Figura 4: Fotos microscópicas de uma amostra com formas não homogêneas

Estes dados do tamanho e da morfologia também são importantes na influência da dissolução, bio-disponibilidade e a efetividade das preparações farmacêuticas.

Alguns exemplos de medidas do tamanho de partículas para compostos usados na indústria farmacêutica.

A maior parte dos compostos usados nas indústrias farmacêuticas são ingredientes ativos ou excipientes e estão na forma de emulsões ou em pó.

Dependendo da circunstância, a distribuição do tamanho das partículas obtidos por difração de laser podem ser medidos usando os modos seco e líquido.

A figura 5 shows the particle size distributions of an active ingredient, domperidone, and excipients, aluminum and silicon oxides (alumina and silica) and magnesium carbonate

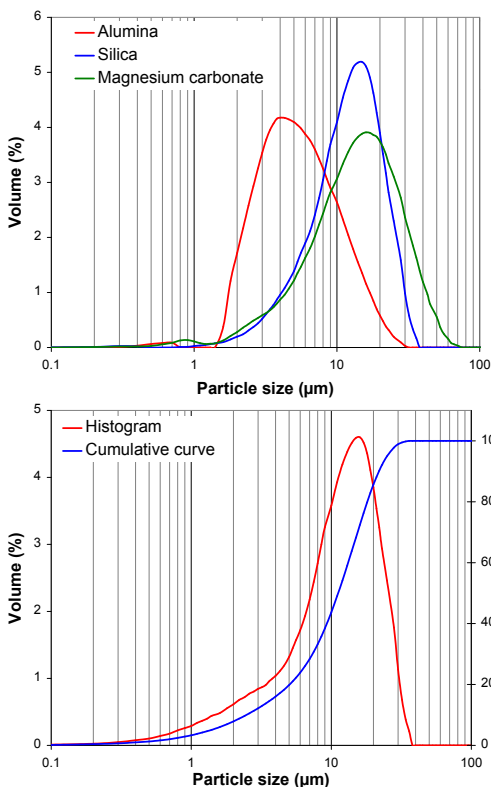


Figure 4: Particle size distributions for an active ingredient and excipients

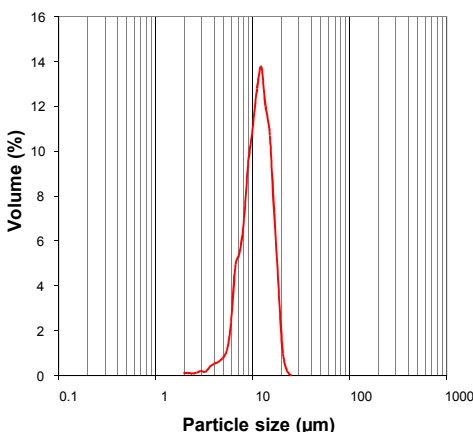


Figure 6: Particle size distribution of a micro-emulsion

In the case shown in figure 5.a, a concentrated emulsion has been placed on a microscope plate. The specimen was carefully prepared in view of obtaining fully separated drops and ensuring optimal conditions for the analysis.

For this type of image, digital processing (figure 5.b) involves thresholding to convert the image into black and white. A selection filter was then applied to select isolated particles and exclude agglomerates. In the example shown, the filter applied allowed the most spherical particles to be selected.

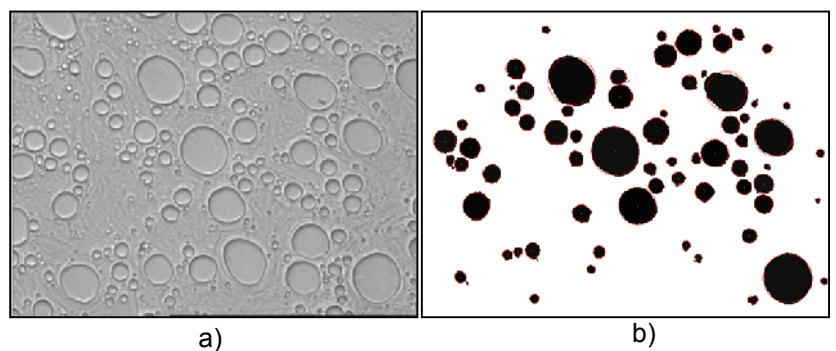


Figure 5: Processing of an image of a microemulsion used in cosmetics

a) original image b) processed image

The size of the drops of this emulsion was determined on the basis of the analysis of 1049 particles. The corresponding particle size distribution is shown in figure 6.

The typical diameters of this monomode and monodisperse distribution are as follows:

$$D_{10} = 7.1 \mu\text{m}, D_{50} = 11.7 \mu\text{m}, D_{90} = 16.6 \mu\text{m}$$

## Conclusion

Whether handling emulsions, dry powders or powders dispersed in a liquid, diffraction laser particle size analysis combined with morphological analysis is an indispensable tool at all phases in the life of a drug.

Research and development phases, the request for marketing authorization or the acceptance inspection of raw materials or the inspection of the quality of the production of pharmaceutical preparations can be analyzed using these methods.

## References

- [1] International Standard , ISO 13320-1, "Particle Size Analysis - Laser Diffraction Methods", General Principles
- [2] International Standard , ISO 13322-1, "Particle Size Analysis - Image Analysis Methods Part 1 : Static Image Analysis Methods"
- [3] United State of Pharmacopeia : USP <429> Light Diffraction Measurement of Particle Size
- [4] United State of Pharmacopeia : USP <776> Optical Microscopy
- [5] United State of Pharmacopeia : USP <1058> Analytical Instrument Qualification
- [6] Intrinsic viscosity and the polarizability of particles having a wide range of shapes  
Advances in Chemical Physics, Volume XCI, (1995)
- [7] Compaction Simulator Studies of a New Drug Substance: Effect of Particle Size and Shape, and Its Binary Mixtures with Microcrystalline Cellulose  
Pharmaceutical Development and Technology, Volume 1, Issue 2, p. 119-126, (1996)
- [8] What is the role of particle morphology in pharmaceutical powder aerosols  
Expert Opinion on Drug Delivery, Volume 5, Number 8, pp. 909-914, (2008)
- [9] Divided solids characterization as part of pharmaceutical development  
STP Pharma pratiques, Volume 13, Number 4, p. 245-251, (2003)

