

## **VERIFICA DEI GRANULOMETRI LASER LALLS (Low Angle Laser Light Scattering)**

La domanda più ovvia che si pone chiunque prenda in considerazione la verifica degli strumenti LALLS è:

‘La risposta fornita è quella giusta?’.

La seconda domanda posta da qualcuno che non ha dimestichezza con la tecnica potrebbe essere:

‘Come viene calibrato lo strumento?’

La risposta più concisa a questa domanda è che non solo lo strumento non viene calibrato, ma non può essere calibrato, per effetto della definizione limitativa riportata di seguito:

*‘La calibrazione è un procedimento in cui uno standard noto viene misurato con uno strumento la cui risposta viene modificata fin quando non corrisponde al valore dello standard. Lo strumento in seguito si manterrà in questa situazione per un periodo di tempo limitato e poi gradualmente si allontanerà dallo stato di calibrazione.’*

Secondo questa definizione, non è possibile parlare di calibrazione per uno strumento LALLS dal momento che l’analisi si basa su principi primi i cui risultati non possono essere modificati.

Ovviamente, la preoccupazione della calibrazione nasce dalla necessità di sapere se lo strumento sta fornendo una risposta corretta o no; questa necessità però può essere comunque soddisfatta con un procedimento conosciuto come ‘Verifica’.

Si tratta di un controllo della risposta dello strumento utilizzando una serie di standard a granulometria nota, per verificare che le risposte cadano entro limiti di tolleranza accettabili.

Lo standard 13320 emesso dall’ISO (International Standards Organization) per i granulometri laser LALLS riconosce che tali standard dovrebbero idealmente essere sferici, dal momento che, come tutte le altre tecniche di misura della granulometria, anche la tecnica LALLS presuppone che le particelle siano sferiche. (In passato, venivano utilizzati anche altri standard forniti dalla BCR - European Community Bureau of Reference - ma poiché si trattava di materiali di quarzo di forma irregolare non sferici, non erano adatti alla verifica di strumenti LALLS).

### **VERIFICA PRIMARIA**

Per il MASTERSIZER 2000, vengono applicati 2 procedimenti distinti di ‘verifica’ delle prestazioni - uno per il banco ottico ed uno per le unità di campionamento.

### **VERIFICA DEL BANCO OTTICO**

Per testare l’ottica del sistema, è necessario utilizzare un campione che non sia sensibile a variazioni causate dalla manipolazione. I lattici in polystyrene, sono ideali da questo punto di vista, poiché tendono a fornire risultati costanti indipendentemente dalle variazioni di trattamento del campione.

La procedura di OQ (Operational Qualification) applicata al banco ottico di tutti gli strumenti Malvern basati su LALLS impiega 3 campioni standard costituiti da microsfele NIST-traceable, per testare l’affidabilità della parte ottica dello strumento. Nel caso del MASTERSIZER 2000, questi materiali sono:

*Duke Scientific 0.3um Polystyrene DVB Microspheres - Duke Cat. No. 3300*

*Duke Scientific 1um Polystyrene DVB Microspheres - Duke Cat. No. 4009*

*Duke Scientific 9um Polystyrene DVB microspheres - Duke Cat. No. 137*

DVB sta per Divinylbenzene. Suddetti standard sono stati scelti accuratamente in modo da fornire risultati altamente riproducibili.

Per effettuare l'OQ è necessario specificare precisi criteri di pass/fail, per cui l'OQ si basa esclusivamente sull'uso di batch numerati di questi lattici. La precisione è fondamentale, quindi non è possibile sostituire batch, anche se dello stesso fornitore.

La Duke fabbrica ogni prodotto in batch identificati da un codice, nella forma 137-002 per esempio, in cui 002 indica il batch di un latex da 9 $\mu$ m nominali. Dal punto di vista granulometrico ogni batch prodotto presenta delle differenze rispetto alla dimensione target, differenze che vengono caratterizzate prima dell'uso del batch. Una volta caratterizzati i batch vengono registrati nel certificato OQ redatto dal tecnico che effettua l'OQ. L'uso di materiali diversi da quelli identificati potrebbe portare a risultati fuorvianti, a causa di possibili variazioni di batch non caratterizzati dalla Malvern Instruments: un fattore in contrasto con le finalità dell'OQ.

Questi standard sono prodotti dalla Duke Scientific Corp. indipendentemente dalla Malvern.

Ogni materiale viene caratterizzato dalla Duke usando un microscopio ottico per determinare il diametro medio, che è soggetto ad una tolleranza basata sull'incertezza statistica delle misure al microscopio. Per esempio, il batch 137-003 ha una misura dichiarata di 9.0 $\mu$   $\pm$  0.3 $\mu$ . L'intervallo di variabilità intorno al diametro medio viene definito anche come Coefficiente di Variazione delle misure al microscopio. Un coefficiente di variazione più elevato è indice di materiale più polidisperso. Dal momento che un campo di misura più ampio richiede un numero più elevato di misure al microscopio per verificare la stessa accuratezza statistica, è normale che materiali più polidispersi presentano un margine di incertezza più ampio rispetto ai materiali altamente monodispersi.

Il margine di incertezza sul diametro medio non è una proprietà del materiale, ma una limitazione del microscopio usato per certificare la misura. In realtà il materiale è altamente riproducibile all'interno di un batch, e la Malvern, con la diffrazione laser, è in grado di determinare più precisamente il diametro medio di un materiale. Questo è ciò che nella verifica OQ viene chiamato il target size.

Il risultato assunto come target è altamente riproducibile. Per esempio, misure tipiche ripetute dallo stesso attento operatore sullo stesso strumento dovrebbero produrre una deviazione standard relativa su misure ripetute di DV50 migliore di <0.3%. Questo livello di ripetibilità permette una singola misura.. *<This level of repeatability allows single measurement verifications of instruments to the 2% level specified>*

La variazione tipica da strumento a strumento su tutti questi campioni provati durante il test di produzione dipende dal modello, ma generalmente si ha un RSD migliore di 0.3% sul DV50. La Malvern conserva i record dei risultati ottenuti con procedura OQ su ogni strumento a completamento della fabbricazione. Questi risultati vengono revisionati regolarmente come parte delle procedure formali di controllo qualità produzione.

## **VERIFICA DELLE UNITÀ DI CAMPIONAMENTO**

La verifica delle unità di campionamento si basa sull'uso di un campione polidisperso adatto allo scopo.

Idealmente il materiale usato dovrebbe essere sferico e totalmente inerte, in modo da poter essere conservato e trasportato con il minimo rischio di deterioramento.

Il problema comune associato all'uso di standard polidispersi di sfere di vetro è il fenomeno chiamato 'segregation' che avviene durante il trasporto, per cui quando si preleva la quantità necessaria all'analisi dalla massa, si possono verificare dovuti alle modalità di prelievo.

La Malvern Instruments ha risolto questo problema introducendo una gamma di standard monodose; i Quality Audit Standard, prodotti da uno dei maggiori fornitori di standard di sfere di vetro, la Whitehouse Scientific Ltd.

La W.S. applica un sistema estremamente efficace ed accurato nella separazione del campione, per fare in modo che ogni piccola quantità di materiale sia rappresentativa dell'intera massa, eliminando in questo modo la più grande fonte di errore nel campionamento.

Un ampio campionamento di piccole quantità, prelevate durante l'intero processo di produzione del materiale di riferimento, ha permesso alla Malvern Instruments, in collaborazione con la Whitehouse Scientific, di stabilire e documentare un limite di confidenza di 0.36% sul Dv50 della distribuzione, come si può vedere sul grafico riportato di seguito:

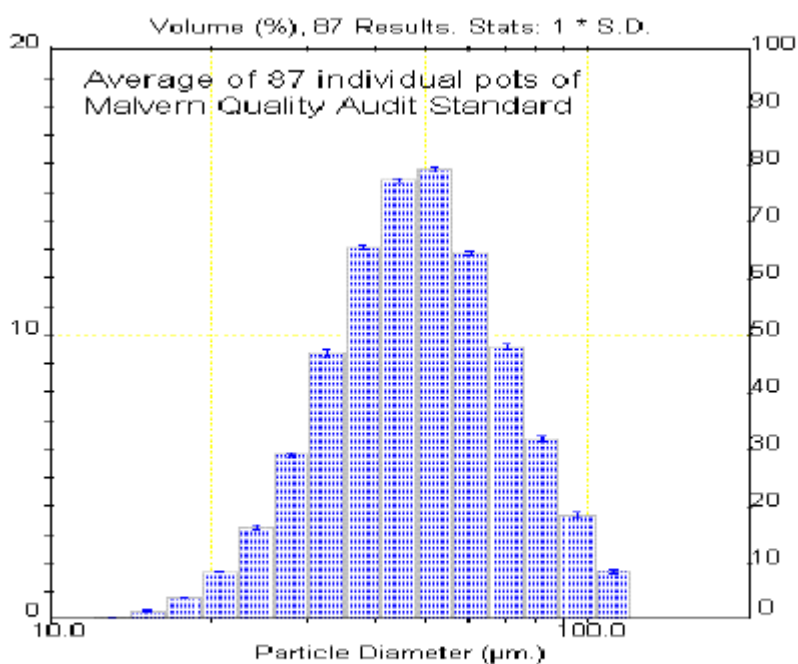


Fig. 1 Diagramma statistico di 87 campioni separati, ottenuti con il metodo descritto.

La Malvern ha portato avanti un esteso programma di testing (tutt'ora in atto) sulle unità di campionamento, per identificare i risultati che ci si può aspettare e stabilire criteri di pass/fail per l'OQ.

Sono stati prodotti 4 diverse confezioni di standard monodose, in modo tale che l'operatore possa ottenere il corretto livello di oscuramento con le unità di campionamento del MS2000:

- QAS 2001 (0.25 gr.) per HYDRO 2000S ed SM
- QAS 2002 (2.5 gr.) per HYDRO 2000G, M ed MU
- QAS 2003 (5 gr.) per SCIROCCO 2000
- QAS 2005 (70 mg.) per HYDRO 2000 µP

## VERIFICA ROUTINARIA

Può essere perfettamente eseguita con i QAS, con una frequenza che dipende dalla quantità e dal valore del prodotto da analizzare. E' ovvio che non sarebbe conveniente dal punto di vista commerciale limitare la verifica ad un controllo annuale, dal momento che la mancata verifica potrebbe non farci rilevare un errore nelle misure, con la conseguenza di scoprire che la produzione di un intero anno non è in specifiche!

Tale verifica è comunque fortemente raccomandata prima e dopo ogni processo, come nel caso di uno spostamento dello strumento all'interno di un laboratorio, in modo da comprovare la continua integrità dello stesso.

Nel caso di un trasferimento vero e proprio, dovrebbe essere effettuata un'OO completa sullo strumento immediatamente dopo.

## **VERIFICA SPECIFICA**

L'impiego di due diversi set di standard permette all'operatore di isolare le cause di ogni variazione verificatasi nei risultati. In pratica una verifica di routine comincia con un controllo di tutto il sistema usando i Quality Audit Standard. Se lo strumento supera tale test, allora non è necessario procedere oltre. Se invece il sistema dà una risposta non corretta, allora si dovrebbe controllare la parte ottica con uno standard di lattice NIST Traceable. Se tale controllo dà esito positivo, allora le cause della variazione sono da ricercare nell'unità di campionamento. Se anche tale test fallisse, allora sapremmo che il problema è nel banco ottico.

## **VERIFICA DEL SOFTWARE**

### **VERIFICA NUMERICA ED ANALITICA DI SOFTWARE NON-VALIDATO**

Il dato fondamentale raccolto da uno strumento LALLS è la distribuzione dell'energia della luce sui vari elementi del detector. L'acid test delle routine delle analisi incorporato nel software verifica che questo dato sia convertito in modo affidabile in una accurata distribuzione granulometrica. Ciò viene fatto in larga misura con standard granulometrici primari e secondari, come descritto sopra.

Un altro aspetto fondamentale dell'analisi, che deve essere controllato, è il calcolo corretto dei diametri derivati. Questi diametri, che vengono ampiamente usati nelle descrizioni e nelle specifiche dei prodotti, rappresentano i vari momenti nella distribuzione granulometrica come il percentile del volume (Dv10; Dv50; Dv90 etc. il diametro medio in volume D4,3 e il diametro medio secondo la superficie D3,2). Si può effettuare la verifica della numeracy degli strumenti LALLS creando una distribuzione granulometrica normale e calcolando manualmente questi momenti.

Il software del MS è stato validato a partire dalla versione 2.15. Il procedimento ha previsto non solo una ampia validazione numerica del tipo descritto sopra, ma ha garantito la conformità ad una rigida serie di protocolli di sviluppo, per garantire la 'rintracciabilità' di ogni modifica così come la produzione della documentazione sul ciclo di vita come specificato dalle linee-guida GAMP.