

Granulometria laser: campionamento, modalità di analisi, validazione e creazione SOP.

A cura di:

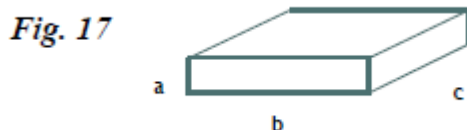
Marco Congia, product specialist Alfatest—strumentazione scientifica

Il campionamento: un'operazione critica

Abbiamo visto nel quaderno n.° 1 come tecniche diverse diano risultati diversi, in termini di dimensioni di una particella, perché prendono in esame e misurano un parametro o una caratteristica della particella.

Abbiamo anche osservato che nessuno di tali risultati è errato, tutti sono giusti ma diversi.

Dall'esame delle varie tecniche disponibili per la determinazione delle dimensioni e della distribuzione granulometrica, è emerso che la tecnica della diffrazione laser (LALLS) è quella che offre più vantaggi. Infatti dobbiamo ricordare che è necessario, per un pratico utilizzo, che la dimensione sia indicata con un solo numero. Per il responsabile della produzione, per una particella come quella in fig. 17, non è pratico dire che essa ha la dimensione $a \times b \times c$.



Il granulometro laser ci consente di esprimere la dimensione della particella con un solo numero: il diametro della sfera equivalente, che ha cioè uguale volume.

Inoltre questo sistema di misura è assoluto, non necessita di calibrazione, è molto veloce: pochi secondi per un'analisi. Consente di analizzare sospensioni, emulsioni, polveri asciutte, aerosol.

Tutto ciò spiega la larga diffusione dei granulometri a diffrazione laser, che negli ultimi 5 anni ha largamente soppiantato le altre tecniche strumentali; rimangono di ampio uso i setacci, quando non occorre analizzare particelle al di sotto dei 40μ , ma solo per il costo molto ridotto.

Comunque qualunque sia la tecnica che si adotta per la misura della granulometria, c'è una fase critica: quella del campionamento.

Dalle modalità di campionamento dipenderà: **l'accuratezza e la ripetibilità dei risultati e di conseguenza la confrontabilità dei risultati.** È del tutto evidente che in molti casi si può sopravvivere con risultati non accurati, se sono però ripetibili e quindi confrontabili. Pertanto se le modalità di campionamento sono errate avremo risultati inaccurati, ma se dette modalità sono ripetute sempre e rigorosamente nello stesso modo, in molti casi potremo avere risultati ripetibili. Comunque il nostro obiettivo è di avere risultati sia accurati che ripetibili.

La figura 18 mostra il peso di vari fattori per la ripetibilità dei risultati.



Le sospensioni

Ci sono sospensioni molto stabili e sospensioni instabili. Tra queste due estremi c'è ovviamente una gamma di situazioni intermedie.

I suggerimenti che possiamo dare sono molto ovvi; invece è fondamentale prendere coscienza dell'importanza del problema, e ciò nella nostra esperienza è meno ovvio di quanto si creda. Infatti se abbiamo il prodotto A in sospensione e dobbiamo analizzare all'assorbimento atomico la presenza di tracce di Hg, ci preoccuperemo di prelevare una quantità sufficiente di sospensione da portare in soluzione ed analizzare.

Non ci interessa molto sapere se abbiamo prelevato sia particelle piccole che grandi in modo rappresentativo.

Questo problema invece è ovviamente fondamentale se il nostro obiettivo è proprio quello di conoscere la granulometria del prodotto sospeso. Dobbiamo quindi stabilire delle procedure di campionamento logiche e rigide per rendere il campionamento rappresentativo; cioè la porzione di campione che immettiamo nel granulometro deve essere, in termini di granulometria o distribuzione granulometrica, uguale all'intero campione di partenza. La sospensione deve essere agitata più o meno vigorosamente, e l'aliquota che ci occorre va prelevata rapidamente con mezzo idoneo, una pipetta per esempio, che verrà immersa in modo che la punta peschi a circa metà del contenitore.

Versare dal contenitore direttamente nel campionatore del granulometro è sconsigliabile, perché questa operazione provoca in molti casi una naturale selezione delle particelle, ed analizzeremo quelle più fini mentre le più grandi e pesanti rimarrebbero nel contenitore.

Le polveri asciutte

I laboratori QC e di controllo di produzione, che hanno da fare analisi su materie prime o materiali che vengono dalla produzione, hanno solitamente già esperienza delle procedure ed accorgimenti che è necessario adottare, per ottenere da grandi quantità una aliquota rappresentativa da portare in laboratorio. Ma anche per questi, e soprattutto per coloro che questa esperienza non l'hanno e vogliono fare l'analisi granulometrica di materiali in polvere, quanto segue può essere utile.

È molto frequente leggere sulle scatole di cereali in vendita nei supermercati, una scritta del tipo: 'la scatola può sembrare non piena: ciò è dovuto all'assestamento del materiale causato dal trasporto'.

La reazione del lettore può essere: 'e allora?' In effetti ciò che la frase descrive è un fenomeno importante che, se non è tenuto in considerazione, può avere serie conseguenze sulla riproducibilità di alcune misure.

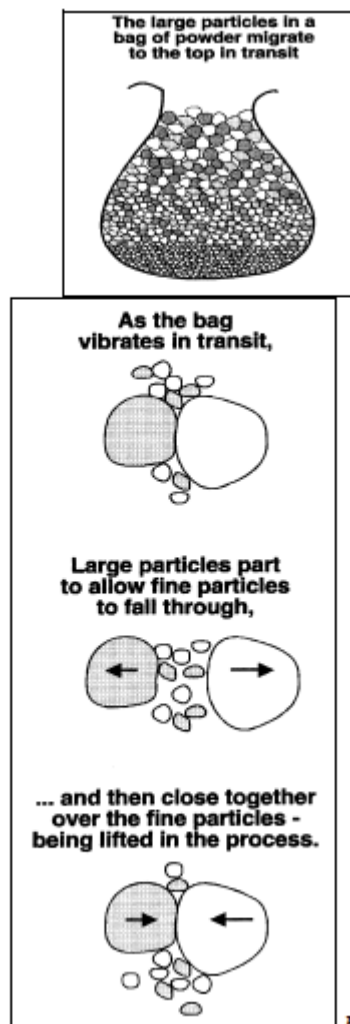


Fig. 19

Quella superiore è relativa all'approssimazione di Fraunhofer, e quella sotto è quella richiesta per la misura della granulometria delle sfere di vetro in alcool isopropilico, dove le sfere sono totalmente trasparenti. Se le confrontiamo notiamo come in quella più in basso ci siano picchi secondari nella regione 3-18 μ , che sono causati dalla luce che attraversa le sfere trasparenti e si aggiunge a quella diffratta dall'involucro della sfera.

Per avere chiaro ciò che accade, consideriamo un pacchetto di muesli. Le particelle più grandi sono costituite da nocchie ed uva secca, quelle intermedie da grani di cereali, e le piccole da pula. Ciò che succede alle varie particelle a causa del trasporto dalla fabbrica allo scaffale del supermercato, lo si vede in fig. 19. Le vibrazioni subite durante il trasporto fanno sì che le particelle grandi si separino, consentendo a quelle piccole di passare; poi le grandi si riavvicinano finendo su quelle fini. Questo fenomeno (segregation) farà sì che all'inizio della scatola troveremo nocchie ed uva, nel mezzo grani di cereali, e sul fondo le particelle molto fini e polvere.

Questo meccanismo si presenterà in molti campioni di polveri. Il problema conseguente è evidente. Se preleviamo un cucchiaino di campione, sarà rappresentativo dell'intero bulk?

Se un campione di polvere presenta questo fenomeno (segregation), se il prelievo avviene in alto, il campione conterrà solo particelle grandi. Se preleviamo campioni successivi sempre dall'alto, avremo una variazione continua del rapporto tra particelle grandi e fini, e queste ultime saranno sempre di più mano a mano che preleveremo.

Se analizzeremo tutti i campioni prelevati e riporteremo tutti i risultati sullo stesso grafico, vedremo delle differenze che quasi certamente risulteranno non accettabili. L'unica soluzione è effettuare ogni misura su campioni che siano rappresentativi dell'intero bulk. Ci sono vari modi per ottenere campioni rappresentativi, ma quello più utilizzato è il Riffle Splitting su uno Spinning Riffler o Quartatore (fig.20).

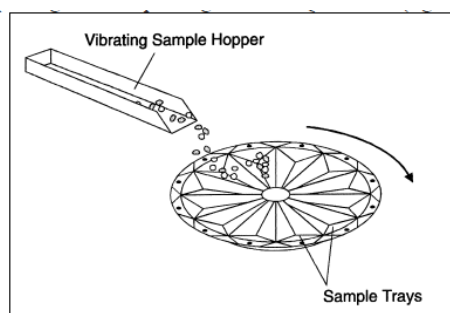


Fig. 20

Lo Spinning Riffler consiste sostanzialmente in una tramoggia vibrante, che fa cadere il campione su un piatto rotante, diviso in una serie di spicchi tra loro separati. Quando tutto il campione messo originariamente nella tramoggia sarà caduto, ciascuno dei settori del piatto conterrà una porzione rappresentativa adatta alla misura granulometrica.

Se confrontiamo varie analisi di campioni ottenuti con lo Spinning Riffler (riffled), ed altrettante analisi su campioni prelevati in altro modo (unriffled), le prime mostreranno una ripetibilità molto più elevata.

Nell'esempio che segue sono stati analizzati campioni di polvere di tungsteno (riffled e unriffled). I grafici riportati mostrano la media di 5 diverse e separate misurazioni e le deviazioni standard tra i vari campioni. La fig. 21 mostra una deviazione standard più grande di quella della fig. 22.

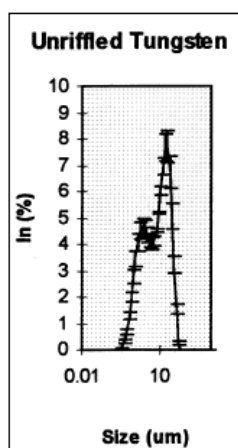


Fig. 21

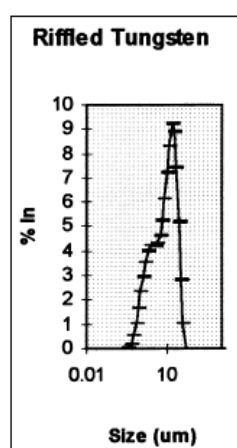


Fig. 22

Analisi a secco o in sospensione?

Se il campione si presenta come polvere asciutta, dobbiamo decidere qual è il metodo più idoneo in relazione alle sue caratteristiche, infatti occorre tenere conto, nella scelta, dei vantaggi e dei limiti dell'analisi a secco o in sospensione.

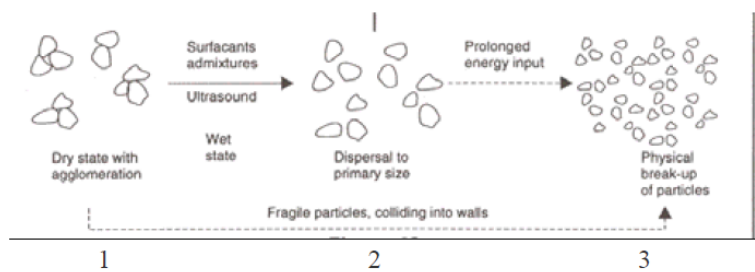
Analisi a secco

Vantaggi:

- l'analisi a secco è più rapida di quella in sospensione, perché non sono richiesti lavaggi del campionatore tra un campione e l'altro;
- il campione viene analizzato nel suo stato naturale senza modifiche (portarlo in sospensione)
- non si usano solventi che quando sono diversi dall'acqua presentano sia problemi di costo che di smaltimento.

Limiti

- la dimensione più piccola che si può misurare è 0,2 μ circa, mentre con l'analisi in sospensione si scende fino a 0,02 μ
- la possibilità di rompere aggregati molto resistenti è limitata, infatti i parametri che si possono variare sono solo due: velocità di alimentazione del campione e pressione dell'aria che produce il -jet sonico;
- se le particelle di campione sono fragili, il campionamento a secco con il jet sonico può provocare la rottura delle particelle elementari. In effetti è opportuno tenere presente che, salvo alcune eccezioni, tutti i materiali presentano un grado più o meno elevato di fragilità e che quindi, a pressione più elevata le particelle possono danneggiarsi parzialmente, producendo dei fini che in origine non esistono (fig. 23).



Questo fenomeno va valutato in fase di messa a punto del metodo di analisi, ricorrendo ad una titolazione in pressione, cosa che si può fare con gli strumenti Malvern. Il grafico che si produce è simile a quello mostrato nella fig. 24.

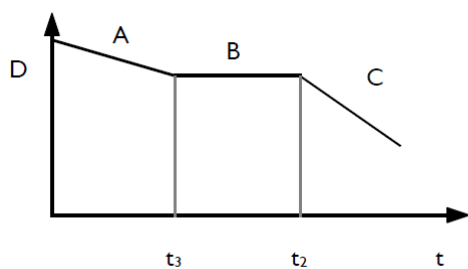


Fig. 24

dove in ascissa abbiamo i valori crescenti di pressione (P), ed in ordinata i valori di $D(V,0.5)$ (diametro mediano) oppure $D[4,3]$ (diametro medio). Qualora la titolazione in pressione mostri una continua diminuzione del diametro delle particelle al crescere della pressione, senza mai raggiungere un plateau, forse questo metodo d'analisi non è idoneo, perché seguitiamo a disaggregare, ma non completamente, e/o stiamo danneggiando le particelle. Si ricorre allora all'analisi in sospensione. Talvolta per polveri fluide non aggregate si può operare a bassissima pressione, oppure fare ricorso ad un campionatore per caduta (Free Fall Dry Powder Feeder). Con questo campionatore, le polveri non vengono eiettate, ma fatte arrivare all'analizzatore in caduta libera e controllata.

N.B. I campionatori della Malvern Instruments MAM2461 e SCIROCCO 2000 consentono di operare da valori molto bassi di pressione (0,1 bar), a valori alti (4 bar).

Un'altra importante considerazione è: l'utente vuole 'vedere' gli aggregati presenti o le particelle elementari? È infatti ovvio che nel primo caso il metodo d'analisi è a secco a bassissima pressione o per caduta.

Velocity biasing

Nell'analisi a secco con i campionatori che usano l'aria compressa per generare il jet sonico, occorre valutare la presenza o meno del fenomeno noto come 'Velocity Biasing'.

Il Velocity Biasing è causato dalle caratteristiche costruttive del campionatore, e se c'è non è mai eliminabile del tutto. **La conseguenza è un risultato granulometrico falso, con una presenza di particelle fini maggiore di quella esistente nella realtà.**

Nel progetto e nella realizzazione di un buon campionatore si devono raggiungere due obiettivi contraddittori:

- a) si deve poter sottoporre le particelle al massimo dello 'shear stress'
- b) le particelle grandi e quelle piccole presenti nel campione devono passare davanti al raggio laser con la stessa velocità.

La Malvern Instruments è riuscita a raggiungere questi due obiettivi nei suoi campionatori della serie SCIROCCO, mantenendo costante il diametro dei tubi interni ed eliminando qualunque restrizione e rastremazione.

Infatti qualunque restrizione e/o rastremazione, incontrata dalle particelle cariche di energia (aria compressa) nel loro cammino, causerà il passaggio delle particelle più grandi a maggiore velocità di quelle più piccole davanti al raggio laser. Perché?

Immaginate una stanza con 30 persone che, per una emergenza, vogliono uscire al più presto dall'unica porta disponibile, larga 1 metro. Tutti corrono in quella direzione. La porta rappresenta la 'restrizione' che impedisce alle persone (particelle) di uscire tutte allo stesso tempo. Si verificherà un intasamento (blocco) e le persone che hanno un 'momentum' maggiore (le particelle più grandi) passeranno per prime con maggiore velocità.

La stessa cosa accadrà alle particelle. Immaginiamo di avere 2 particelle, una da $30\ \mu$ ed una da $10\ \mu$, tutte e due dirette verso l'uscita, ed ipotizziamo che, arrivate là, per effetto della restrizione, perdano il 90% del loro 'momento'. Se la particella grande ha un momento $3M$ e la piccola M , dopo la riduzione avranno $0,3M$ e $0,1M$ rispettivamente; la particella più grande, con un momento residuo 3 volte più grande, uscirà dalla restrizione a velocità molto più elevata della particella più piccola. Quindi se la particella grande impiegherà il tempo x per attraversare il raggio laser, quella piccola impiegherà il tempo $3x$. Ne consegue che nell'unità di tempo ($1x$), la particella grande sarà osservata e calcolata dal detector una volta sola, mentre la piccola sarà osservata e calcolata 3 volte. Come risultato il granulometro ci darà una distribuzione che contiene 1 particella da $30\ \mu$ e 3 da $10\ \mu$, mentre noi sappiamo che erano presenti in realtà 1 da 30 ed una da $10\ \mu$.

Questo è il fenomeno chiamato 'VELOCITY BIASING'.

Se poi aumentiamo la pressione dell'aria nel campionatore, eventualmente per migliorare la disgregazione del prodotto, l'effetto del Velocity Biasing verrà amplificato, con aumento di fini che non ci sono. Questo importante fenomeno è spesso sconosciuto agli utilizzatori che, pur seguitando a produrre risultati granulometrici errati, sono molto contenti del loro apparecchio, perché 'vede meglio' i fini. Oppure: 'Il mio sistema disperde meglio'!

Analisi in sospensione

Se il campione è già in sospensione o è una polvere che non può essere analizzata a secco, per uno dei motivi sopra elencati (limiti), si userà l'analisi in sospensione (ad umido). Anche in questo caso possiamo elencare vantaggi e limiti:

Vantaggi

- l'analisi ad umido consente di risolvere praticamente qualunque problema, infatti sono molti i parametri su cui si può operare
 - a) velocità di ricircolo della pompa
 - b) velocità dell'agitatore
 - c) potenza e durata di applicazione degli ultrasuoni
 - d) utilizzo di disperdenti vari (acqua, alcoli, solventi organici, olii, etc.)
 - e) uso di additivi (bagnati e/o disgreganti) quali Calgon, Nonidet, Triton, etc.

- l'accuratezza e la riproducibilità sono ancora migliori rispetto alle analisi a secco, perché tutto il campione passa più volte nella cella di misura (pompa di ricircolo).

Limiti

- l'analisi è più lunga che a secco a causa del necessario ciclo di lavaggio tra campione e campione. 'E bene però puntualizzare che, anche nel caso peggiore (più cicli di lavaggio), la durata dell'analisi non supera i 3-4 minuti;
- per i campioni solubili in acqua, si deve ricorrere a disperdenti che hanno ovviamente un costo, e che successivamente comportano problemi di smaltimento. Questo si può minimizzare usando unità di campionamento ad hoc, che permettono l'uso di volumi ridotti di disperdenti (con la gamma dei campionatori per sospensioni della Malvern Instruments si può scendere fino a 18 c.c. di volume totale di sospensione).

Nell'uso degli ultrasuoni, per disgregare gli agglomerati occorre usare cautela, per evitare che l'applicazione prolungata degli stessi o la loro eccessiva potenza provochi la frantumazione anche delle particelle elementari, quando si tratta di cristalli fragili (aghiformi) ed altri materiali fragili. L'azione degli ultrasuoni in tali casi è la stessa mostrata nella fig. 23. Evidentemente dovremo raggiungere la situazione 2, ma non superarla. Per stabilire questa condizione, e cioè il tempo necessario e sufficiente di applicazione degli ultrasuoni e/o la loro potenza, si deve procedere in questo modo: si predispose lo strumento per eseguire analisi ripetute, ad esempio 15, ad intervalli regolari di tempo, ad esempio ogni 30 sec., poi si grafica il D (v.0.5) o il D[4,3] (diametro mediano o diametro medio) in funzione del tempo (fig. 24).

La parte della curva segnata con B è dunque quella in cui si deve stare, e corrisponde alla situazione 2 della fig. 23. Quindi per essere sicuri di avere disgregato le particelle senza romperle, applicheremo gli ultrasuoni per $t_1 < t_x < t_2$. Talvolta può essere necessario ripetere questa titolazione, per valori diversi di potenza degli ultrasuoni.

Le caratteristiche di un buon campionatore per sospensioni

Per ottenere risultati corretti e ripetibili sono basilari alcune caratteristiche:

- la geometria della vasca deve essere tale da evitare che si accumuli materiale (particelle più grandi e pesanti) nella vasca stessa, che quindi non arriva alla cella e non viene analizzato. Le vasche degli strumenti Malvern hanno il fondo a forma di piramide rovesciata, con spigoli morbidi, foro centrale, pompa ed agitatore in asse con il foro;
- la cella a flusso deve avere l'entrata dal basso e l'uscita dall'alto, deve essere smontabile e pulibile con facilità in pochi minuti;
- la pompa deve essere di tipo centrifugo e non peristaltica, per la quale ci sono una serie di controindicazioni:

- incompatibilità dei tubi con alcuni disperdenti
- necessità di cambiare periodicamente i tubi
- per materiali molto polidispersi, il movimento peristaltico può provocare una selezione delle particelle, per cui quelle più grandi e più pesanti non si analizzano
- il movimento peristaltico può danneggiare cristalli aghiformi e materiali comunque fragili
- pompa ed agitatore devono avere velocità variabile
- gli ultrasuoni devono essere potenti e la potenza deve essere variabile, così come il tempo di applicazione
- tutti i comandi dei suddetti parametri devono essere digitali o gestibili dal PC ai fini della validazione.

La validazione

Il particle size, o più correttamente la distribuzione granulometrica, può essere messa direttamente in relazione alle caratteristiche fisiche o chimiche di un materiale quali: stabilità, reattività chimica, opacità, velocità di dissoluzione, resistenza meccanica, etc.

La tecnica più usata per la determinazione della distribuzione granulometrica è il Laser Light Scattering (LALLS) o Diffrazione Laser. Infatti questa tecnica, per la sua velocità, facilità d'uso e riproducibilità, si è affermata come tecnica di routine. Tra gli strumenti basati su questa tecnica, quelli della Malvern sono i più diffusi.

Un tempo avere un buono strumento ritenuto affidabile era sufficiente. Negli ultimi anni una serie di regolamentazioni ha spinto i costruttori, e la Malvern Instruments per prima, ad offrire tutti i supporti e servizi necessari per consentire agli utilizzatori di porsi nelle condizioni di GMP (Good Manufacturing Practice) e di rispondere alle necessità di validazione.

Per queste ragioni la Malvern ha sviluppato una serie di campionatori, sia per sospensioni che per polveri asciutte, rispondenti a queste esigenze. Le aziende farmaceutiche sono le più rigidamente sottoposte a regolamentazioni e controlli di autorità esterne come l'FDA americana o l'MCA inglese, ma questi aspetti riguardano ormai un numero crescente di utenti che operano secondo GLP (Good Laboratory Practice) e con certificazione ISO.

Le procedure GLP riguardano tutti i processi organizzativi secondo cui un laboratorio studia, pianifica, esegue, controlla, registra e riporta la sua attività. Specificamente per gli strumenti analitici, le GLP esistono in primo luogo per proteggere i dati grezzi (raw data). I dati grezzi devono essere protetti da qualunque alterazione, e qualunque manipolazione deve essere registrata in una forma che ne consenta il controllo da parte di un'autorità di auditing. Gli utilizzatori degli strumenti devono fornire chiare e concise procedure, Standard Operating Procedures (SOPs). Idealmente i fornitori di strumenti a loro volta dovrebbero fornire istruzioni operative chiare e corrette, in una forma tale da poter essere incorporate nelle SOPs che l'utente crea.

I laboratori sottoposti a verifiche esterne devono dimostrare che le procedure adottate sono sempre aderenti alle SOPs, quindi tutti i parametri coinvolti nella misura ed inseriti in una SOP, non solo devono essere esattamente riproducibili, ma anche registrati sul risultato. Per questa ragione ad esempio, sulle unità di campionamento, deve essere possibile selezionare con esattezza la velocità della pompa e dello stirrer etc., oppure devono essere guidate direttamente dal PC.

Cosicché un auditor può controllare la conformità di una misura granulometrica alla relativa SOP. Lo stesso vale per i nuovi campionatori per polveri asciutte, per i quali si selezionano e controllano dal PC gli esatti valori di pressione e di caduta del campione definiti ottimali per un certo prodotto, e riportati nella SOP.

Tanto più la distribuzione granulometrica è ampia, tanto più vitale risulta la riproducibilità delle suddette condizioni. Nella fig. 25 abbiamo riportato una serie di misure a secco di lattosio, effettuate con vari valori di pressione, fino al raggiungimento di risultati stabili.

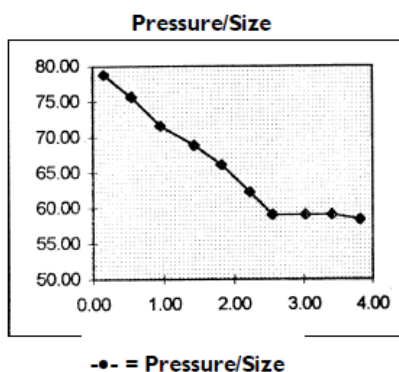


Fig. 25

Dopo questi test con cui si determina la pressione ideale (3,6 bar), abbiamo eseguito un test di ripetibilità delle misure granulometriche effettuate con tale valore di pressione (vedi tabella in fig. 26)

	D[v,0.5]	D[3,2]
	59.72	23.76
	59.25	23.59
	59.16	23.58
	59.11	23.63
	58.04	23.16
	57.63	23.06
	56.15	22.59
	58.41	23.26
	59.03	23.24
	57.25	22.9
Average	58.3	23.3
Std.	1.1	0.4
Devn.		

Fig. 26

Questo esempio mostra l'importanza di trovare la condizione ideale e di riprodurla poi con cura mediante la SOP.

L'uso di un autocampionatore, oltre ad eliminare la necessità di personale, esclude la variabilità dovuta alla manualità dei vari operatori.

La fig. 27 mostra il grafico statistico di 40 misure ripetute mediante l'uso di un Auto-sampler Malvern.

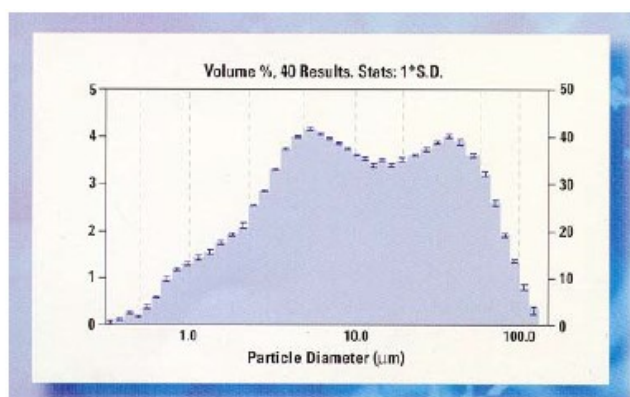


Fig. 27

La responsabilità per la validazione di uno strumento analitico è sempre dell'utente, ma molti clienti preferiscono per questo aspetto affidarsi a terzi, che siano degli specialisti di una specifica apparecchiatura.

Per questa ragione la Malvern Instruments, direttamente o tramite i suoi distributori, mette a disposizione il servizio di validazione con rilascio del

certificato, mediante procedura OQ, e limitatamente alle industrie farmaceutiche sottoposte a controllo FDA, secondo QSpec.

Il personale che provvede a questa validazione è a sua volta esaminato e certificato annualmente presso la Malvern Instruments, ed è dotato di tutta l'attrezzatura necessaria prevista dalle procedure.

Come creare una SOP (Standard Operating Procedure)

Introduzione

Negli ultimi anni, la cresciuta enfasi sull'importanza della trasferibilità dei metodi tra i vari centri di grandi aziende e di multinazionali, ha reso sempre più necessaria la corretta formulazione di Procedure Operative Standard (SOPs), che garantiscono l'ottenimento di risultati coerenti, non solo all'interno dello stesso laboratorio, ma fra laboratori che possono essere in diversi continenti.

Tutti gli strumenti della serie Mastersizer producono risultati altamente riproducibili, e l'ottenimento della certificazione ISO9001 da parte della Malvern, nonché l'introduzione delle procedure IQ/OQ e QSpec per la validazione degli strumenti, hanno aumentato la conformità dei risultati. Tutto ciò significa che, se si trovano delle differenze nei risultati ottenuti da diversi Mastersizer, la prima causa è da ricercare nel metodo di campionamento e nelle procedure di misura adottate dai diversi utilizzatori.

È per questo che i più recenti campionatori, come già detto essendo dotati di comandi e display digitali, o guidati da PC, consentono di riprodurre in modo esatto le condizioni operative (ad esempio: velocità della pompa, dello stirrer, etc.).

Inoltre gli strumenti vengono forniti con un software 'Wizard' che consente di creare delle SOPs, memorizzarle e richiamare l'opportuna SOP ogni volta che si deve analizzare uno specifico tipo di campione.

Questa piccola guida sarà dunque utile per tutti coloro che vogliono creare delle Procedure Operative Standard con i più recenti strumenti della Malvern.

Le motivazioni

Ci sono 2 ragioni per la creazione di una SOP:

- cercare di eliminare la variabilità dell'operatore e del laboratorio, cosicché all'interno dell'organizzazione possono effettuare le misure, mettendo in evidenza le eventuali reali variazioni con grande attendibilità;
- per rispondere alle esigenze delle autorità di controllo, che richiedono che il laboratorio o il metodo sia conforme alle GLP (Good Laboratory Practice) o a qualche altro standard.

Da qui i vantaggi dell'uso di una SOP:

- il metodo proposto è il migliore disponibile ed è facilmente trasferibile in qualunque parte del mondo;
- se il tipo di misura è sottoposto al controllo di qualche autorità, con la creazione di SOP ogni step della procedura di analisi è registrato e controllabile.

"L'uso di SOPs per un'azienda che opera a livello mondiale significa ottenere risultati identici su campioni identici – in qualunque parte del globo"

Per non lasciare niente al caso

Quando si crea una SOP, occorre essere certi che tutti i parametri specificati siano standard e non soggetti a variazioni locali (è opportuno documentare che tutto ciò è stato esaminato ed accertato).

- **Definire correttamente il prodotto che si misura.** Se il composto esiste in varia forma (anidro/cristallino, etc.), assicurarsi che sia ben chiaro a quale forma è riferita la SOP.
- **Specificare il metodo di campionamento.** Cambiamenti nel campionamento possono comportare variazioni fino al 30% se non si procede con cautela. Ciò significa che tutti gli accorgimenti successivi sono da buttare via se la tecnica di campionamento adottata è inadeguata. Se il campione è prelevato da un sacco, è necessario ricordare che il prodotto può stratificare a causa del trasporto (vedi nella fig. 19 all'inizio di questo quaderno, l'esempio del pacco di muesli); assicurarsi quindi che il prodotto sia ben mescolato o 'riffled'. Se il campione è in sospensione, agitarlo vigorosamente e a lungo subito prima del prelievo.

- Trovare un disperdente idoneo. Ovviamente questo step è necessario se il prodotto che si presenta come polvere deve essere analizzato in sospensione. Se il prodotto è già in sospensione, è ovvio disperderlo nello stesso liquido, aggiungendo eventualmente altri additivi. In ogni caso il miglior disperdente è quello più inerte, meno tossico e meno costoso, ma che disperde meglio il materiale, come una nuvola di particelle elementari. Per questa selezione può essere utile la consultazione dei manuali della Malvern, la Farmacopea o il Rubber Handbook, per controllare la solubilità del nostro materiale e conseguentemente creare una lista di possibili disperdenti. Quando risulta molto difficile o impossibile trovare un liquido in cui il prodotto risulti totalmente insolubile, si può preparare una soluzione satura del prodotto ed usare questa come disperdente; ma questa è la soluzione estrema, dovendo tener conto delle precauzioni che un tale metodo impone (possibile tossicità, costo, consumo di tempo per la preparazione e filtrazione, controllo della temperatura, etc.). Quando nei testi citati non si trovano informazioni sulla solubilità del prodotto, si procede ad una serie di test di solubilità con vari possibili disperdenti. È utile combinare questi test con test di disperdibilità nei vari liquidi. Si procede mettendo i vari disperdenti in beaker trasparenti, si disperde il materiale in essi e si osserva il comportamento:
 - α) il materiale si scioglie visibilmente (un ulteriore controllo può essere fatto analizzando la dispersione al granulometro; troveremo infatti che l'oscuramento diminuisce in modo percettibile nel tempo).
 - β) il materiale si agglomera, galleggia e non si disperde in modo sufficientemente rapido (una piccola aggiunta di tensioattivo può risolvere il problema)
 - γ) il materiale si attacca alle pareti del beaker (ciò dipende dalla polarità del solvente).

Si mette una goccia di dispersione ottenuta come sopra in un vetrino da microscopio (senza coperchio), e si fa una microfotografia di ciascuno, per vedere quanto è efficace e adatto il disperdente. Queste fotografie dovrebbero essere archiviate per mostrarle ad un eventuale auditor. Si analizzano le varie dispersioni ottenute al granulometro, effettuando prove ripetute per valutare la stabilità di ciascuna dispersione.

Il materiale si agglomera con il tempo? L'oscuramento varia significativamente? Archivate i risultati di queste prove per poter mostrare la corretta scelta del disperdente. Se il materiale non si disperde in modo soddisfacente nel disperdente migliore che avete trovato, occorre ripetere le analisi usando vari tensioattivi ed additivi, fino a quando non si troverà una combinazione soddisfacente. Archivate tutti questi risultati. Una volta trovata la migliore combinazione, definite e scrivete il metodo usato. Ricordate che lo scopo è eliminare qualunque variabilità.

Il vostro metodo comprenderà:

- Strumenti usati e settaggi
- se avete usato un solvente, specificate il grado di purezza da usare. Se osservate le etichette di vari solventi, scoprirete con sorpresa che anche nel più alto grado di purezza possono contenere elevate quantità di acqua,

- e se l'idratazione può crearvi problemi sarà necessario specificare la rimozione dell'acqua prima dell'uso. Se utilizzate un disperdente generico tipo olio di girasole, dovrete tenere conto delle differenti qualità disponibili in posti diversi, specialmente se state creando delle SOPs per ambienti multinazionali.
- Se usate acqua come disperdente, specificate se deionizzata o distillata. In una SOP non potrete indicare acqua di rubinetto, perché questa sarà diversa da città a città e da nazione a nazione, in termini di tipo e concentrazione di ioni presenti, e ciò non vi può garantire che in posti diversi si ottengano risultati in accordo tra loro.

Specificare il tipo di vetreria?

Di solito no, ma talvolta può essere necessario e può altresì essere necessario specificare il detergente usato per la pulizia. I contenitori in plastica sono sconsigliabili perché possono rilasciare plastificanti che causano agglomerazioni.

Ovviamente questi suggerimenti sembreranno a molti lettori del tutto banali, e ce ne scusiamo; la nostra intenzione è però quella di rappresentare la problematica e stimolare anche negli utenti esperti una riflessione critica sulle procedure già in uso; una operazione non corretta, se ripetuta per molto tempo all'interno di una procedura complessa, può facilmente sfuggire.

Per quanto concerne le operazioni di validazione QSpec ed OQ, vogliate contattarci per qualunque chiarimento.

P.S. La Malvern Instruments mette a disposizione dei suoi clienti dei 'Quality Audit Standard' rispondenti a tutti i requisiti imposti dalla ISO13320, per consentire all'utilizzatore la verifica periodica autonoma delle prestazioni del granulometro.

www.alfatest.it
alfatestbio.it
alfatestlab.com

info@alfatest.it

ALFATEST Srl
Via Giulio Pittarelli 97
00166 Roma