WHITE PAPER

MICROTRAC MRB
PARTICLE CHARACTERIZATION

part of VERDER scientific



Partikelcharakterisierung von pharmazeutischen Produkten mit Dynamischer Bildanalyse

Microtrac Retsch GmbH
Retsch-Allee 1-5
42781 Haan
Deutschland

Tel.: +49 2104 2333 300
E-Mail: info@microtrac.com

www.microtrac.com

MICROTRAC MRB
PARTICLE CHARACTERIZATION

EINFÜHRUNG

Bessere Auflösung, höhere Empfindlichkeit und exzellente Reproduzierbarkeit: damit punktet die Dynamische Bildanalyse (DIA) bei der Charakterisierung von Pulvern und Granulaten für Forschung und Qualitätskontrolle. Dieses White Paper behandelt die Partikelgrößen- und Partikelformanalyse mittels DIA anhand von Anwendungsbeispielen aus der pharmazeutischen Industrie, welche die Überlegenheit dieser Messtechnik gegenüber der Siebanalyse und Laserbeugung eindrucksvoll belegen.

Für die Bestimmung der Partikelgrößenverteilung in pharmazeutischen Proben werden traditionell Techniken wie Siebung, Mikroskopie oder Laserbeugung eingesetzt. Diese Methoden haben Eingang in die Pharmakopöe gefunden und werden weltweit in pharmazeutischen Laboren eingesetzt.

Mit der Einführung der Dynamischen Bildanalyse als alternatives Messverfahren ist es jetzt möglich, neben der Größe auch die Form von Partikeln >1 µm in Pulvern, Granulaten, Pellets und Suspensionen zu bestimmen. In zahlreichen Messungen konnten die Vorteile der DIA gegenüber den traditionellen Verfahren einwandfrei belegt werden. Viele Pharmabetriebe haben das Potenzial dieser Technik bereits erkannt und setzen sie erfolgreich in ihren Forschungs- und Qualitätsprüfungslaboren ein. Typische Anwendungsgebiete sind z. B.:

- Charakterisierung von mikronisierten und kristallinen Wirkstoffen (API) und Arzneiträgern
- Pharmazeutische Granulate (z. B. Tablettiermischungen)
- Größe und Form von Pellets
- Überwachung von Coating Prozessen

MICROTRAC MRB
PARTICLE CHARACTERIZATION

Messprinzip der Dynamischen Bildanalyse (DIA)

Genau wie ein Mikroskop verfügt ein Bildanalysator über eine Beleuchtungseinheit, Objektivlinsen und ein Kamerasystem. Die Partikel werden in der Regel im Durchlicht detektiert und die Bilder enthalten die Schattenprojektionen der Partikel. Im Gegensatz zur Mikroskopie lässt sich jedoch mit der DIA eine sehr große Anzahl von Partikeln in sehr kurzer Zeit erfassen und auswerten. Ein Partikelstrom wird dabei von zwei Hochgeschwindigkeitskameras (Abb. 1) erfasst. Schüttgutpartikel werden im freien Fall gemessen, agglomerierte Partikel werden mittels Venturi-Düse in einem Luftstrom aufgelöst oder in Flüssigkeit gemessen. Je nach Analysator und Anwendung werden zwischen 60 und 320 Bilder in Echtzeit erfasst und ausgewertet!
Ein automatisiertes Mikroskop braucht üblicherweise zwischen 30 und 60 Minuten, um ausreichend Partikel für die Berechnung einer aussagekräftigen Größenverteilung zu erfassen. DIA Systeme werten Hunderttausende bis Millionen Partikel innerhalb weniger Minuten aus. Die daraus resultierende Größenverteilung hat dadurch eine viel größere Basis, so dass Fehler aufgrund falscher Probenahme oder schlechter Statistik vermieden werden. Zudem ist der Messbereich eines DIA Analysatoren mehr als 10 Mal so breit wie der eines Mikroskops – ein signifikanter Vorteil, da viele Proben Partikel in einem Größenbereich von Mikrometer bis Millimeter enthalten.



Abb. 1 Zwei innovative Bildanalysatoren: CAMSIZER P4 (links) und CAMSIZER X2 (rechts). Das P4 Modell ist für die schnelle Analyse von rieselfähigen Schüttgütern in einem Größenbereich von 20 µm bis 30 mm ausgelegt, während das X2 Modell einen Messbereich von 0,8 µm bis 8 mm abdeckt. Der X2 verfügt über verschiedene Dispergieroptionen, z. B. mit Druckluft oder in Flüssigkeit.

Bildanalyse: What you see is what you get

Bildanalysetechniken verfolgen einen direkten Ansatz zur Partikelgrößenanalyse. Die Grundidee ist denkbar einfach: „What you see is what you get". Auf der Basis von Abbildungen einzelner Partikel bestimmen automatische Softwarealgorithmen Größe und Form. Die Länge und Breite der Partikel sind direkt erfassbar wie sich in Abb. 2 erkennen lässt. Dies verdeutlicht die Vielseitigkeit der Dynamischen Bildanalyse, besonders im Hinblick auf die Bestimmung der Partikelform, welche zeitgleich mit der Größenmessung erfolgt. Einige Formparameter werden in Abb. 3 beschrieben.

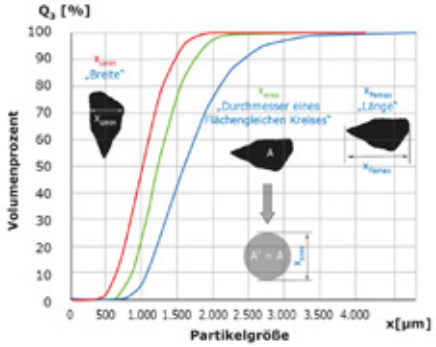


Abb. 2 Auswahl elementarer Größenparameter in der Bildanalyse. Die Größenverteilungen basieren auf Breite (rot), Länge (blau) oder Durchmesser eines flächengleichen Kreises (grün).

MICROTRAC MRB
PARTICLE CHARACTERIZATION

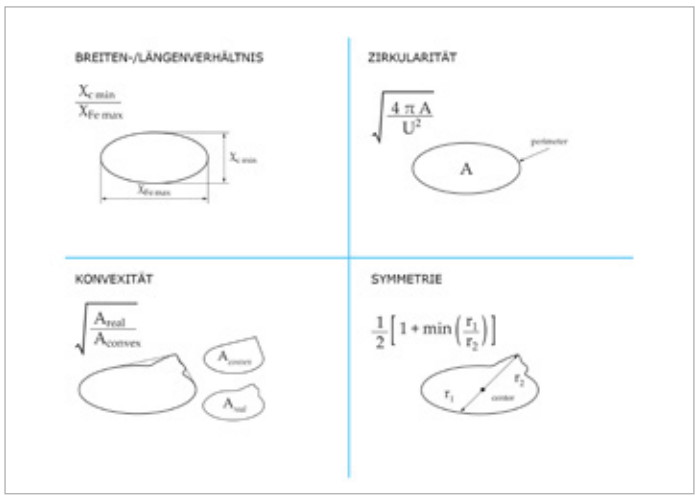


Abb. 3 Auswahl elementarer Formparameter in der Bildanalyse.

BEISPIEL 1:
Detektion von Agglomeraten bei der Pellet-Herstellung

Pharmazeutische Pellets werden üblicherweise durch Granulierung, Extrusion mit nachfolgender Spheronisation oder Beschichtung hergestellt. Das angestrebte Ergebnis ist eine enge und homogene Partikelgrößenverteilung runder Partikel. In den Granulierungs- und Beschichtungsprozessen ist die Bildung von Agglomeraten ein unerwünschter Nebeneffekt. Agglomerate können sich negativ auf die Produkteigenschaften auswirken; sie können z. B. die Löslichkeit verändern oder die Freisetzungsrate der Wirkstoffe. Daher wird für jede Charge die Menge der Agglomerate streng kontrolliert. Mit dem CAMSIZER lassen sich selbst sehr geringe Anteile von 0,05% noch zuverlässig detektieren, was weder mit Laserbeugung noch mit Siebanalyse möglich wäre. Laser-Streulichtspektrometer können Agglomerate bzw. Unterkorn aufgrund ihres Messprinzips erst ab einer Konzentration von 2% erfassen. Geringere Anteile werden von der Software unter Umständen einfach ignoriert. Die Partikelform spielt in diesem Zusammenhang auch eine wichtige Rolle; längliche Partikel, zum Bei-spiel, können weder mit Laserbeugung noch mit Siebanalyse erfasst werden.

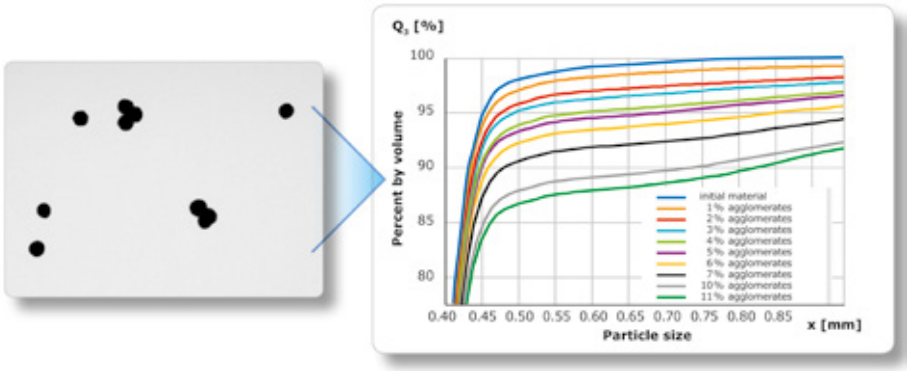


Abb. 4 Zuverlässige Detektion von Überkorn durch den CAMSIZER P4: Ca. 0,21 g Agglomerat (~10 Partikel) wurde wiederholt 21 g Probe zugegeben, um Mischungen von 1% bis 11% zu erreichen. Der Prozentsatz an Überkorn bei 0,7 mm passt exakt zum berechneten Mischungsanteil.

MICROTRAC MRB
PARTICLE CHARACTERIZATION

BEISPIEL 2:
Messung der Schichtdicke

Die verschiedenen Beschichtungsschritte bei der Herstellung von Pellets erfordern eine genaue Analyse der Dicke der aufgetragenen Schicht. Die vollständige Dosierung der Wirkstoffschicht wird durch ihre Dicke definiert; die Dicke anderer Funktionsschichten kann die Wirkstofffreisetzung und den Auflösungsprozess beeinflussen. Die Wirkstofffreisetzung ist umgekehrt proportional zur Dicke der Polymermembranschichten und proportional zur Grundfläche der Partikel. Mit Dynamischer Bildanalyse lassen sich Abweichungen von weniger als 1 Mikrometer in der Schichtdicke zuverlässig detektieren. Diese Methode vereint hohe Auflösung mit hervorragender Statistik, da eine große Anzahl Partikel in sehr kurzer Zeit gemessen wird. Die Siebanalyse bietet dagegen nur eine geringe Auflösung, da in der engen Verteilungsbreite von beschichteten Granulaten i. d. R. nur wenige Siebgrößen zur Verfügung stehen. Mikroskop-basierte Techniken wie SEM oder statische Lichtmikroskopie verfügen zwar über eine exzellente Auflösung, dies aber nur für wenige Partikel. [2] [3] [4]

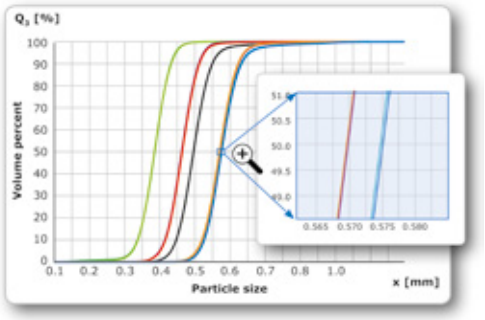


Abb. 5 Partikelgrößenverteilungen nach verschiedenen Beschichtungsschritten, von den kleinen Pellets zu Beginn des Prozesses bis zum Endprodukt mit Polymerbeschichtung. Die Detektion kleinster Veränderungen im durchschnittlichen Partikeldurchmesser erlaubt die präzise Messung der Schichtdicke. Die Breite der Größenverteilungen ermöglicht eine Charakterisierung der Homogenität des Beschichtungsprozesses.

BEISPIEL 3:
Tablettiermischungen

Beim Tablettieren soll ein Produkt entstehen, das eine geringe Zerreibbarkeit und einen hohen Bruchwiderstand aufweist [5]. Durch die Analyse der Größenverteilung lässt sich vorhersagen, wie geeignet eine Mischung für das Tablettieren ist. Die Ausgangsprodukte sind häufig Granulate mit einer breiten Größenverteilung und ungleichmäßiger Partikelform. Beides wirkt sich auf die Verdichtbarkeit und somit auf die mechanischen Eigenschaften der Mischung aus. Darum liefert die Dynamische Bildanalyse wertvolle Informationen über die Partikelgröße hinaus, um ein Schüttgut zu charakterisieren. Im nachfolgenden Beispiel stimmen die DIA Ergebnisse weitestgehend mit denen der Siebanalyse überein. Daher ist es möglich (und ratsam), die unpräzise, niedrig aufgelöste und zeitaufwändige Siebung durch die schnellere, präzisere und automatisierte DIA zu ersetzen. Die Mischung im Beispiel hat eine Größenverteilung von 10 µm bis 1,5 mm; der CAMSIZER X2 kann die komplette Verteilung ohne Hardwareanpassungen bestimmen. Die nachfolgende Analyse individueller Parti-kel vermittelt ein umfassendes Verständnis des Probenmaterials.

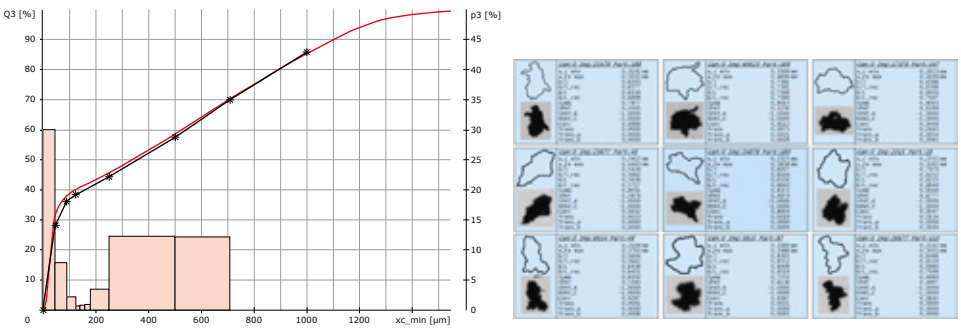


Abb. 6 Größenverteilung einer Tablettiermischung. Die Ergebnisse des CAMSIZER X2 (rote Kurve) und der Siebanalyse (schwarze *) sind vergleichbar. Die Beispielbilder rechts zeigen eine unregelmäßige Partikelform.

MICROTRAC MRB
PARTICLE CHARACTERIZATION

BEISPIEL 4:
Größen- und Formanalyse von Stärke

Stärke ist ein verbreiteter Hilfsstoff in pharmazeutischen Anwendungen. Sie ist pflanzlichen Ursprungs und liegt in unterschiedlichen Partikelgrößen vor. Das Beispiel zeigt das Messergebnis von zwei verschiedenen Stärkeproben. Die Verteilung weicht etwas ab, aber der Mittelwert (d50) ist fast identisch. Schaut man sich die Partikelform an wird deutlich, dass Probe 1 aus runden, kompakten Partikeln besteht und Probe 2 einen signifikanten Anteil an Fasern enthält!

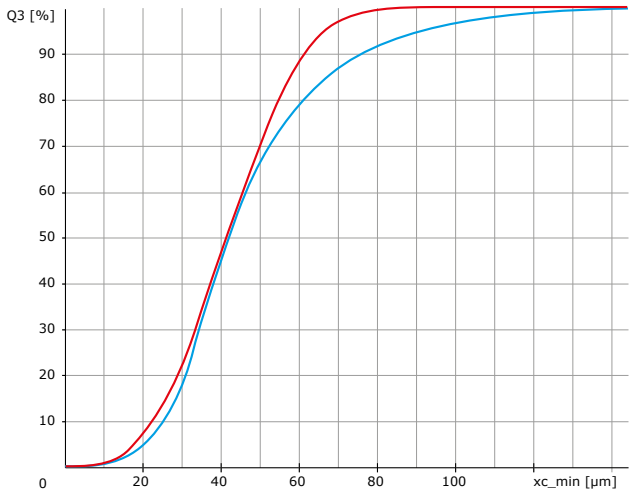


Abb. 7 Größenverteilung von zwei Stärkeproben gemessen mit dem CAMSIZER X2. Beide Verteilungen haben den Medianwert 41 µm.

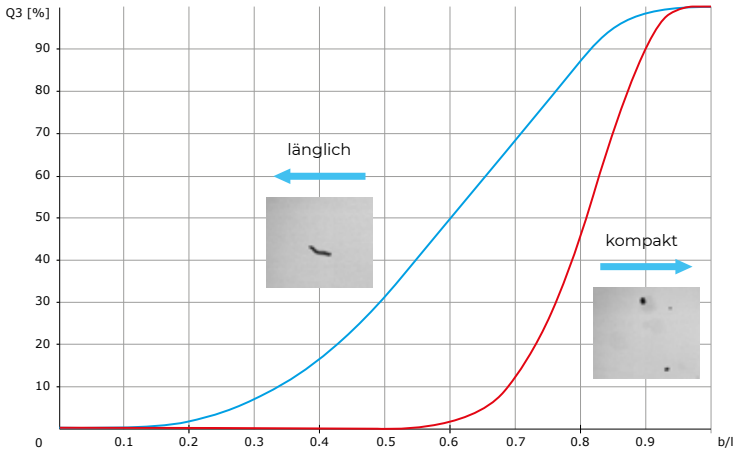


Abb. 8 Bei der Partikelformanalyse mit dem CAMSIZER X2 weisen die beiden Stärkeproben erhebliche Unterschiede auf.

MICROTRAC MRB
PARTICLE CHARACTERIZATION

Die Laserbeugung ist eine weit verbreitete Technik zur Partikelgrößenanalyse. Sie ist schnell, robust und für Routineanwendungen geeignet. Ihr größtes Manko ist jedoch die Tatsache, dass nicht die reale Partikelgeometrie analysiert wird; bei der Laserbeugung wird jedes Messsignal auf den Durchmesser eines flächengleichen Kreises bezogen, womit die Partikelform vollkommen unberücksichtigt bleibt. Ein weiterer Nachteil ist die Auswertung eines Streumusters, das von einem Partikelkollektiv simultan erzeugt wird. Durch die geringe Empfindlichkeit der Messung gehen kleine Mengen an Über- und Unterkorn verloren. Abbildung 9 zeigt, dass das Ergebnis der Laserbeugungsmessung mit der Größendefinition xarea der Dynamischen Bildanalyse korreliert.

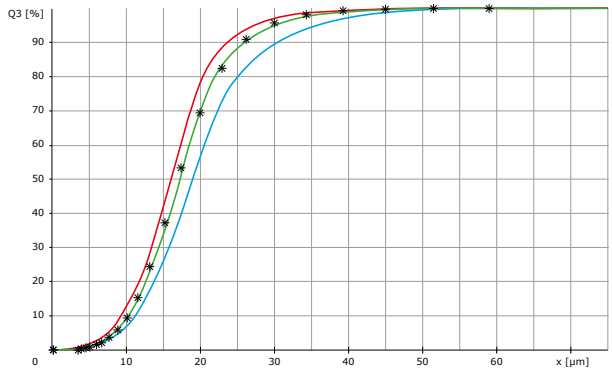


Abb. 9 Partikelgrößenverteilung einer Stärkeprobe, gemessen mit dem CAMSIZER X2, Größendefinition xc min (rot), xarea (grün), xFe max (blau). Ergebnis der Laserbeugung (schwarze *).

BEISPIEL 5:
Nicht “siebbare” Wirkstoffe (API)

Die Partikelgrößenanalyse mikronisierter Wirkstoffe kann zum Albtraum jedes Laboranten werden, da diese Pulver häufig negative Merkmale aufweisen: das Material kann klebrig, kohäsiv, aufgeladen oder stark agglomeriert sein, wodurch eine effektive Siebung praktisch unmöglich ist. Zudem sind Größenauflösung und Präzision unter 100 µm begrenzt. Die übliche Vibrationssiebung ist hier nicht geeignet; stattdessen kommt die Luftstrahlsiebung zum Einsatz, die allerdings nur Siebschnitte liefert. Mit dynamischen Bildanalysatoren wie dem CAMSIZER X2 können solche Proben dank effizienter Dispergiersysteme problemlos gemessen werden.



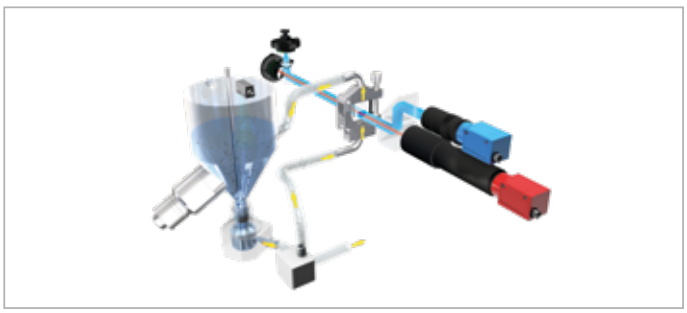


Abb. 10 CAMSIZER X2 Dispergieroptionen.

Oben: X-Jet Modul für die Trockendispergierung mit Druckluft. Der Dispersionsdruck lässt sich von 20 kPa bis 460 kPa einstellen.

Unten: Flüssigdispergierung mit dem X-Flow Modul. Als Flüssigkeit kann Wasser, Alkohol, nichtpolares organisches Lösungsmittel oder Pflanzenöl eingesetzt werden.

MICROTRAC MRB
PARTICLE CHARACTERIZATION

Das Pulver wird entweder in einer geeigneten Flüssigkeit suspendiert (Wasser, Alkohol, nichtpolares organisches Lösungsmittel oder Pflanzenöl) oder in einem durch eine Venturidüse erzeugten Luftstrahl deagglomeriert. Der Dispergierdruck lässt sich so anpassen, dass eine effiziente Trennung der Partikel ohne unerwünschte Mahleffekte erreicht wird.

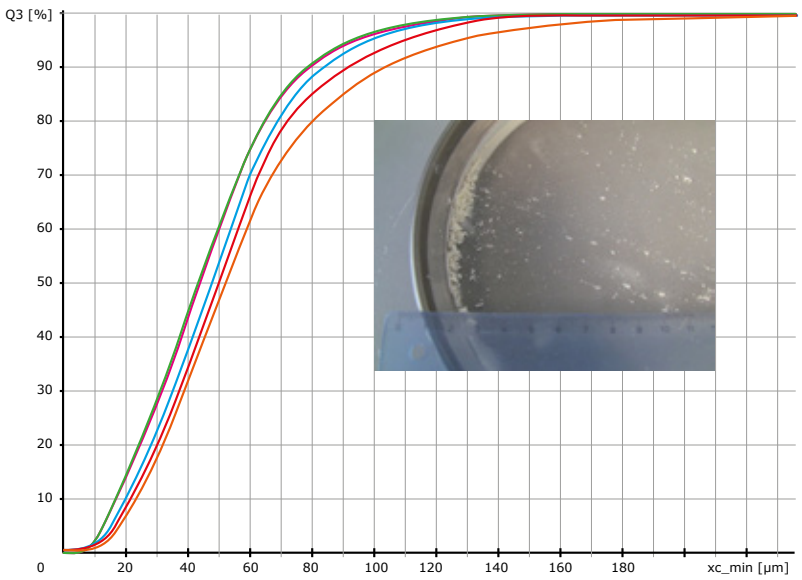


Abb. 11 Agglomeriertes Wirkstoffpulver auf einem 63 µm Sieb, 2 Minuten nach der Luftstrahlsiebung (Foto). Die kohäsive Beschaffenheit der Probe macht sie „unsiebbar". Mit der Druckluft-Dispergierung des CAMSIZER X2 lässt sich eine Trennung der Partikel erreichen, wobei der Feinanteil im Ergebnis mit ansteigendem Druck zunimmt. Die optimale Dispergierung wird bei 200 kPa erzielt. CAMSIZER X2 Messergebnisse bei 30 kPa (orange), 80 kPa (rot), 150 kPa (blau). 200 kPa (braun) und 300 kPa (grün).

MICROTRAC MRB
PARTICLE CHARACTERIZATION

FAZIT

Moderne dynamische Bildanalysatoren wie der CAMSIZER P4 und der CAMSIZER X2 von RETSCH Technology können nicht nur traditionelle Messtechniken wie Siebanalyse oder Laserbeugung ersetzen; sie liefern außerdem eine Fülle an Zusatzinformationen, welche sich mit den anderen Methoden nicht ermitteln lassen. Wenn die korrekte Größendefinition ausgewählt wird, sind die Ergebnisse praktisch identisch, so dass Produktspezifikationen unverändert bleiben können. Nutzer von DIA profitieren von hoher Reproduzierbarkeit, verbesserter Präzision und Sensitivität sowie von kurzen Analysezeiten und Informationen zur Partikelform.

Referenzen

1. Cornelia Krüger, Markus Thommes, Peter Kleinebudde, „Spheronization mechanism of MCC II-based pellets“, Powder Technology, 238:176-187, April 2013

2. Grant Heinicke and Joseph B. Schwartz, “Particle Size Distribution of Inert Spheres and Pelletized Pharmaceutical Products by Image”, Pharmaceutical Development and Technology Vol. 9, No. 4, pp. 359-367, 2004

3. Grant Heinicke, Frank Matthews, Joseph B. Schwartz, „The Effects of Substrate Size, Surface Area, and Density on Coat Thickness of Multi-Particulate Dosage Forms”, Pharmaceutical Development and Technology, 1:85-96, 2005

4. Grant Heinicke, Joseph B. Schwartz, “Assessment of Dynamic Image Analysis as a Surrogate Dissolution Test for a Coated Multiparticulate Product”, Pharmaceutical Development and Technology, 11:403-408, 2006

5. Carl Moritz Wagner, Miriam Pein, Jörg Breitkreutz, „Roll compaction of mannitol: Compactability study of crystalline and spray-dried grades”, International Journal of Pharmaceutics, 453(2) June 2013