

Partikelgrößenanalyse auf dem Weg vom Labor in den Prozess

von Manfred Puckhaber*

Traditionelle Methoden der Partikelgrößenanalyse

Partikelgröße ist das markante Qualitätsmerkmal vieler disperser Produkte, angefangen bei Zement über Zucker oder Schokolade bis hin zu pharmazeutischen Wirkstoffen und Träger-substanzen. Auch wenn Fingerspitzengefühl oder der Zungen-test recht aussagekräftige Informationen über die Partikelgröße liefern, so entziehen sich diese subjektiven Methoden doch gewöhnlich der Validierbarkeit und objektiver Reproduzierbarkeit. Eher geeignet sind in dieser Hinsicht Siebmethoden, die als Siebturm und Luftstrahlsieb in diesem Jahrhundert deutliche Fortschritte erfahren haben. Auch die Sedimentationsanalyse, die auf partikelgrößenabhängigen Sinkgeschwindigkeiten basiert, ist bis hin zur Röntgensedimentation immer weiter verfeinert und leistungsfähiger geworden.

Das Gute und das Bessere

Gegen alle etablierten Methoden hat sich in den letzten 25 Jahren die Laserbeugung eindrucksvoll durchgesetzt, nicht nur wegen der einfachen Bedienung und der breiten Einsetzbarkeit für quasi alle Materialien von unter 0,1 µm bis in den Zentimeterbereich. Vor allem die qualitativen Merkmale wie verlässliche Reproduzierbarkeit, hohe Auflösung, kürzeste Analysenzeiten und nahezu wartungsfreier Betrieb lassen Sieb- und Sedimentationsverfahren mit Abstand hinter sich. Den Durchbruch erreichte die Laserbeugung im Laboreinsatz, weil sie ein absolut messendes Verfahren ist und damit keine Produktparameter für die Auswertung oder Erstellung der Analyse möglich bzw. notwendig sind. Da direkt das physikalische Phänomen der Lichtbeugung an den Rändern der Probenpartikel genutzt wird, ist eine Gerätejustierung oder Kalibrierung vollständig entbehrlich. Produkte können in Luft oder einem Trägergas, als Suspension oder Sprays vermessen werden. Alle Dispergierparameter werden über die Bedienungsebene eingestellt, für verschiedene Produkte können beispielsweise «Standard Operating Procedures» (SOP) definiert werden, die jeweils den gesamten Ablauf der Messung von der Referenzmessung über die Probenzuführung und Dispergierung bis hin zur Vermessung, Auswertung und Reinigung des Geräts steuern und identische Messbedingungen für Vergleichsproben sicherstellen helfen.

Eine Kette aus starken Gliedern

Auf die Ergebnisqualität hat jede einzelne Komponente des Partikelanalytensystems qualitätsrelevanten Einfluss, vom Detektor, der am besten kreis- oder zumindest halbkreisförmig sein sollte, über die kontrollierte leistungsfähige Dispergierung bis hin zum Auswertalgorithmus, möglichst sensitiv und parameterfrei. Da die Mie-Theorie Mischungen verschiedener Komponenten nicht erfassen kann und zudem vollständig kugelförmige Partikel mit glatter Oberfläche sowie die Kenntnis der optischen Parameter voraussetzt, kommt in der Praxis i.d.R. die Auswertung nach Fraunhofer bevorzugt zum Einsatz. Auch im Aufbau gibt es zwei Ansätze:

- den genaueren, aber aufwendigeren Ansatz, im parallelen Laserstrahl zu messen und für verschiedene Messbereiche Linsensysteme unterschiedlicher Brennweiten einzusetzen;
- die Analyse im konvergenten Strahl, die aufgrund der unver-

*Sympatec GmbH, D-38678 Clausthal-Zellerfeld

Particle size analysis from the laboratory to the process

by Manfred Puckhaber*

Traditional methods of particle size analysis

Particle size is the prominent quality feature of many disperse products, starting with cement via sugar or chocolate right up to pharmaceutical ingredients and carrier substances. Even if the feeling on the point of a finger or the tongue test supply truly convincing information on the particle size, these subjective methods normally evade validity and objective reproducibility. In this respect screening methods are better suited which have experienced significant progress in this century as screening tower and air jet screen. Sedimentation analysis too which is based on sinking rates dependent on particle size, has been continually refined and made more efficient right up to x-ray sedimentation.

Good and better

In the last 25 years laser diffraction has asserted itself against all established methods not only because of its simple operation and wide usage possibilities for most materials from under 0.1 µm to the centimetre range. Above all the qualitative features such as reliable reproducibility, high dissolution, shortest analysis periods and nearly maintenance free operation leave screen and sedimentation processes way behind. Laser diffraction has achieved the breakthrough into laboratory use because it is an absolute measuring process and thus no product parameters are necessary for evaluation or production of analysis. Since the physical phenomenon of the light diffraction at the edges of the sample particle is used directly, a machine adjustment or calibration is completely superfluous. Products can be measured in air or a carrier gas, as suspension or sprays. All dispersing parameters are set up via the operating level, for different products, for example, standard operating procedures (SOP) can be defined which control the complete cycle of measuring from reference measuring via sample feed and dispersal to measuring, evaluation and cleansing of the equipment and help to secure identical measuring conditions for comparison tests.

A chain made up of strong links

Each individual component of the particle analysis system has an influence regarding quality of the result, from the detector which should at best be circular or at least semi-circular, via the controlled efficient dispersal to the algorithm evaluation, as sensitive as possible and parameter free. As the «Mie» theory cannot detect mixtures of different components and in addition assumes completely spherical particles with a smooth upper surface as well as knowledge of optical parameters, in practice evaluation according to Fraunhofer is preferred. There are two approaches:

- the more exact but more expensive approach to measure in the parallel laser beam and to use lens systems of different focal lengths for different measuring ranges;
- the analysis in the convergent beam which inevitably produces blurred diffraction images because of the unavoidable width of the measuring zone.

Protection of the sample from outside influences and an analysis length of under a minute including sample preparation and cleansing cycle can be achieved with dispersal adapted to the product. Only in this way can the achievable measuring accu-

*Sympatec GmbH, D-38678 Clausthal-Zellerfeld

meidlichen Breite der Messzone zwangsläufig auch unscharfe Beugungsbilder produziert.

Schutz der Probe vor äusseren Einflüssen und eine Analysendauer von unter einer Minute einschliesslich Probenvorbereitung und Reinigungszyklus sind mit produktangepasster Dispergierung zu erreichen. Nur mit dieser kann die erreichbare Messgenauigkeit tatsächlich auf das Produkt bezogen werden. Unabhängig davon, ob das Messgerät in-line im Prozessrohr oder off-line im Labor die Produktqualität bestimmt, sollten die Ergebnisse vergleichbar und wiederholbar sein. Für das für Partikelkollektive zwischen 0,1 und 8750 µm eingesetzte HELOS-System garantiert Sympatec im Systemvergleich Abweichungen von weniger als 1 %. Experimentiert wird allerdings auch mit der Kombination von Laserbeugung mit anderen Methoden wie Rückstreuung oder Bildanalyse. Da der Methodenmix aber immer eine willkürliche Kombination mehrerer Ergebnisse leisten muss, haben solche zusammengerechneten Ergebnisse reduzierte Aussagekraft und sind kaum systemübergreifend vergleichbar.

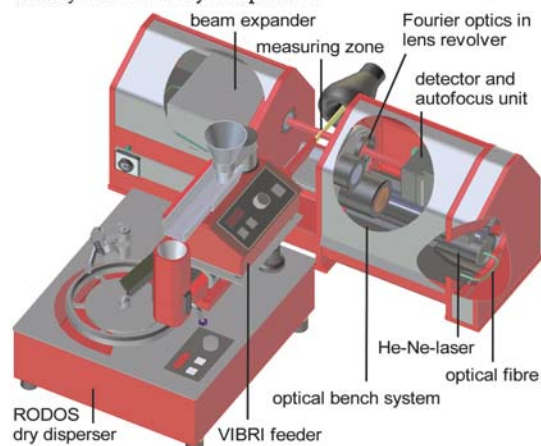
Anforderungen der Industrie

Seit kurzem beginnt auch die Pharmazeutische Industrie, ihre Produktion nicht mehr nur off-line im Labor zu kontrollieren, sondern im laufenden Prozess – in-line im Rohr oder im Batch – zu steuern oder sogar zu regeln. Dass dabei die Partikelgrössenanalyse an Bedeutung gewinnt, liegt natürlich vor allem auch daran, dass die Grössenverteilung für Produkteigenschaften wie Löslichkeit, Fließverhalten und physiologische Aufnahme-fähigkeit signifikant ist. Ebenso bedeutsam für diese Entwicklung ist aber auch, dass der globale Wettbewerb und die verstärkten Bestrebungen zur kontinuierlichen Qualitätssicherheit die Kenntnis der Partikelgrössenverteilung eines Produkts von einer internen Kenngrösse in eine externe Liefergarantie verwandelt haben.

Partikelgrössenanalyse in-line

Die Systeme zur Partikelgrössenanalyse bieten heute ein breites Einsatzspektrum bis hin zu echten in-line Lösungen. Falls ein trockener Produktstrom zu gross ist, um komplett vermessen zu werden, kann eine Probe isokinetisch mit einer kleinen Öffnung entnommen werden, die auf einer Spiralbahn den gesamten Rohrquerschnitt abfährt. So wird auch in Druckrohren beliebiger Orientierung bis 10 bar und bei Temperaturen bis 100°C eine repräsentative Probe von bis hinunter zu 1/10000 des Gesamtstroms entnommen. Beim Sympatec MYTOS & TWISTER stellt das nachgeschaltete in-line Messsystem mit integrierter leistungsfähiger Trockendispergierung und bewährter Laserbeugungsanalyse die volle Vergleichbarkeit zum entsprechenden off-line System her, inzwischen sogar validierbar und GMP-gerecht. Suspensionen und Emulsionen lassen sich aufgrund der Konzentrationen im Produktionsprozess nur ausnahmsweise mit optischen Methoden vermessen. Für dieses Einsatzgebiet ist die akustische Partikelgrössenbestimmung entwickelt worden. Bei der Ultraschallextinktionsmethode wird die Dämpfung von Ultraschallwellen verschiedener Frequenzen gemessen und daraus mit Hilfe einer materialabhängigen Extinktionsfunktion die Partikelgrössenverteilung berechnet. Das Ultraschallspektrometer OPUS kann als Sonde direkt in jeden Prozess bis 40 bar Druck und Temperaturen bis 120°C eingebracht werden. Einsetzbar ist das System bei einer Volumenkonzentration zwischen 1 und 70% einer Partikelgrösse zwischen 0,01 und 3000 µm.

racy actually be applied to the product. Irrespective of whether the measuring apparatus determines the product quality in line in the process pipe or off line in the laboratory, the results should be comparable and repeatable. For the HELOS system used for particle collectives between 0.1 and 8750 µm Sympatec guarantees variations of less than 1% in the system comparison. Experiments are also being carried out combining laser diffraction with other methods such as re-dispersion or image analysis. As the method mix must always however achieve a random combination of several results, such calculated results have reduced validity and are hardly comparable.



Requirements of industry

Recently the pharmaceutical industry has also begun to control its production on line in the pipe or batch rather than off line in the laboratory. The fact that the particle size analysis gains in significance, lies naturally in the fact that the size distribution for product qualities such as solubility, flow behaviour and physiological absorbing power is significant. Equally significant for this development is also that global competition and increased endeavours for continual quality control has changed the knowledge of particle size distribution of a product from an internal characteristic quantity to an external supply guarantee.

Particle size analysis on line

The systems for particle size analysis today offer a wide usage spectrum right up to real in-line solutions. If a dry product flow is too large to be measured completely, a sample can be taken out using isokinetics with a small opening which covers the whole pipe cross-section on a spiral track. Thus a representative sample from below to 1/10000 of the total flow is removed in pressure pipes of any orientation up to 10 bar and at temperatures up to 100°C. With the Sympatec MYTOS & TWISTER the connected in-line measuring system with integrated efficient drying dispersion and approved laser diffraction analysis produces complete comparability to the corresponding off line system, which can even be evaluated and complies with GMP. By way of exception suspensions and emulsions can only be measured using optic methods because of the concentrations in the production process. The acoustic particle size identification has been developed for this usage area. With the ultra-sound extinction method the vapour from ultra sound waves of different frequencies is measured and from that the particle size distribution is calculated with the help of an extinction function dependent on the material. The ultra sound spectrometer OPUS can be introduced as a ray directly into each process up to 40 bar pressure and with temperatures upto 120°C. The system can be used with a volume concentration of between 1 and 70% of a particle size between 0.01 and 3000 µm.