

1. Einleitung

Zur Bestimmung der Partikelgröße in der Pharmazeutischen Industrie und Forschung gehört die Laserdiffraktometrie zu den wichtigsten und am häufigsten eingesetzten Methoden überhaupt. Viele andere Methoden können entweder nur feste Partikel oder nur flüssige Systeme analysieren, selten ist es möglich auch die Partikelgröße in halbfesten Systemen zu bestimmen. Im Gegensatz dazu kann man mittels Laserdiffraktometrie fast jedes System vermessen. Mit Hilfe dieser Methode können feste, flüssige und neuerdings auch halbfeste Systeme vermessen werden: d.h.:

- Emulsionen
- Suspensionen
- Pulver
- Puder
- Aerosole
- Cremes
- Salben

Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist der enorm große Messbereich, welcher von einigen Nanometern bis hin zu mehreren Millimetern reicht. Es können also:

- Nanopartikel
- Mikropartikel
- Makropartikel
- oder Mischungen aus diesen Systemen

vermessen werden. Die Messungen sind schnell und die Instrumente (Laserdiffraktometer) sind einfach zu bedienen. Kurzum, Laserdiffraktometrie ist eine „Allround-Methode“ zur Bestimmung der Partikelgröße und ist demzufolge in fast jedem Labor anzutreffen.

2. Theorie der Laserdiffraktometrie

Der Begriff Laserdiffraktometrie setzt sich aus dem Kunstwort „laser“ und dem englischen Wort „diffraction“ zusammen.

Laser (**L**ight **A**mplification by **S**timulated **E**mission of **R**adiation) bedeutet Lichtverstärkung durch induzierte Emission. Laserlicht entsteht also nicht durch spontane Emission (Aussendung) von Photonen, wie es bei einer normalen Glühlampe der Fall ist, sondern wird induziert. Die emittierten Photonen haben alle die gleiche Wellenlänge, sodass Laserlicht immer monochromatisch ist und gleichzeitig sehr viel intensiver als Licht aus einer herkömmlichen

Lichtquelle. Diese beiden Merkmale sind für das Licht, welches für die Laserdiffraktometrie benötigt wird, essentiell. Laser können aus verschiedenen Materialien bestehen, die Wahl des verwendeten Materials ist entscheidend für die Wellenlänge, die emittiert wird. Für Laserdiffraktometer werden meistens Helium-Neon Laser mit einer Wellenlänge von 632,8nm eingesetzt.

Diffraction (engl.) bedeutet auf deutsch Beugung, sodass Laserdiffraktometrie auch als Lichtbeugungsanalyse bezeichnet werden kann. Als Beugung bezeichnet man allgemein die Ablenkung von Wellen an einem Hindernis. Da es im Prinzip egal ist, ob es sich dabei um Lichtwellen, elektromagnetische Wellen oder Wasser- und Schallwellen handelt (der Effekt ist immer gleich), kann man das Prinzip der Lichtbeugung auch einfach anhand von Wasserwellen, die sich jeder leicht vorstellen kann, erklären. Als Hindernis, als Voraussetzung für die Beugung, soll ein einfacher Stein dienen.

Wirft man diesen Stein nun auf eine Wasseroberfläche, kann man beobachten, dass sich an der Stelle, wo der Stein die Wasseroberfläche berührt hat, kreisförmige Wellen bilden. Die Höhe der Wellen nimmt dabei von innen nach außen ab und auch der Abstand zwischen den Wellenbergen wird immer größer (siehe Abb. 1). Stellt man sich nun weiter vor, dass man einen großen und einen kleinen Stein hintereinander ins Wasser wirft, wird man sehen, dass der große Stein ein anderes



Abb. 1: Prinzip der Beugung am Beispiel eines Steines, der auf eine Wasseroberfläche trifft; dabei entstehen sich kreisförmig ausbreitende Wellenfronten

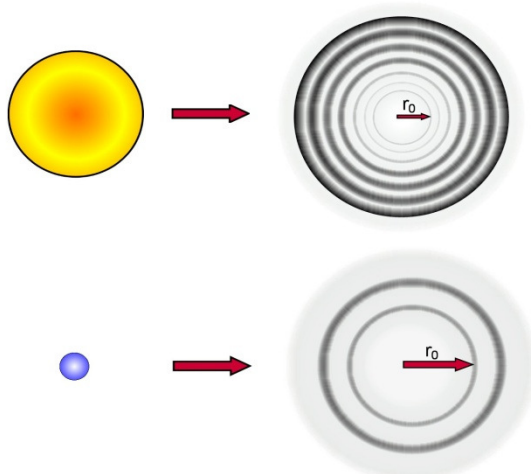


Abb. 2: Vergleich der Beugungsmuster eines großen Partikels (oben) und eines kleinen Partikels (unten); große Partikel haben geringe Abstände (r_0) zwischen den entstehenden Wellenfronten als kleinere.

„Beugungsmuster“ hervorbringt, als der kleine Stein. Die Wellen, die der große Stein hervorruft, werden sehr hoch sein und die Abstände zwischen den Wellenbergen klein im Gegensatz zum kleinen Stein. Bezieht man nun dieses Prinzip auf Partikel auf welche Licht trifft, so passiert praktisch genau dasselbe. Je nach Partikelgröße kommt es nach der Beleuchtung der Partikel zu einem Beugungsmuster mit hohen Wellenbergen und engen Abständen (große Partikel) oder zu kleinen Wellenbergen mit größeren Abständen (kleine Partikel) – siehe Abb. 2.

Die Wellenfronten werden als Fraunhofersche Beugungsringe bezeichnet und die Abstände zwischen den Wellenfronten werden als Beugungswinkel bezeichnet. Laserdiffraktometrie nutzt also die Tatsache, dass die Größe des Beugungswinkels umgekehrt proportional zur Größe des Partikels ist.

3. Aufbau eines Laserdiffraktometers

Der Aufbau eines Laserdiffraktometers ist relativ einfach, da ja lediglich die Beugungsringe, die durch die Bestrahlung der Partikel entstehen detektiert werden und dann mittels einer Software

ausgewertet werden müssen. Daher besteht ein Laserdiffraktometer aus Lichtquelle (Laser), einem Linsensystem, um den schmalen Laserstrahl so aufzuweiten, dass die gesamte Probe beleuchtet werden kann, der Messzelle, in der sich die Probe befindet, einer Fourierlinse, die die Strahlen bündelt und einem Detektorsystem. Die detektierten Beugungsmuster werden dann mittels Software und PC zur Berechnung der Partikelgröße herangezogen (Abb. 3)[1].

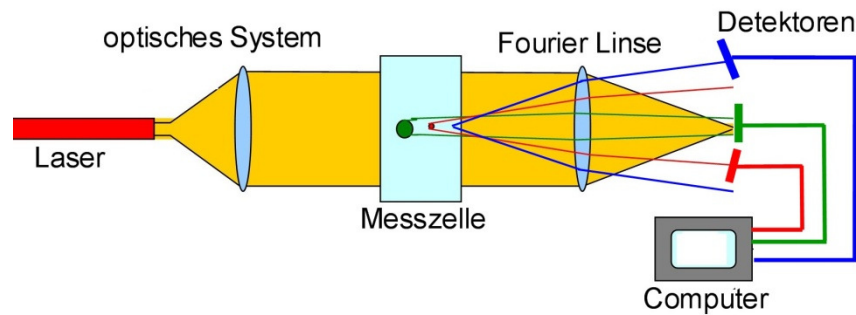


Abb. 3: schematischer Aufbau eines Laserdiffraktometers (modifiziert nach [1])

4. Berechnung der Partikelgröße

Im Gegensatz zum relativ simplen Aufbau des Gerätes ist die Berechnung der Partikelgröße relativ kompliziert. Das liegt daran, dass nicht davon ausgegangen werden kann, dass sich nur eine einzige Partikelgröße in der Probe befindet. Liegen nämlich unterschiedliche Partikelgrößen vor, dann kommt es also einer Überlagerung der verschiedenen Beugungsmustern, was allgemein als Interferenz bezeichnet wird. Auf dem Detektorsystem werden also nicht einzelne

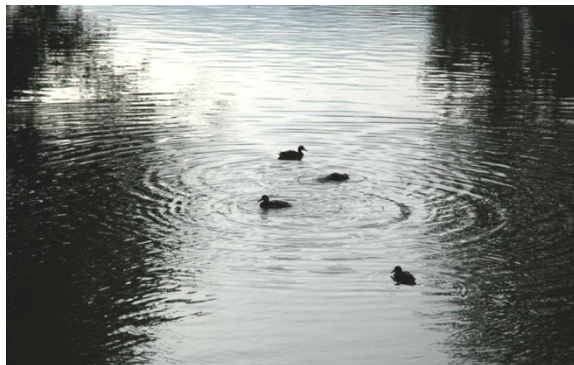


Abb. 4: Überlagerung von Beugungsmustern wird als Interferenz bezeichnet, dargestellt mit Enten auf dem Dresdner Carolasee.

Beugungsmuster, sondern komplexe Interferenzmuster detektiert. Die Software rechnet daher über einen komplizierten Algorithmus mit mehr als 20 Unbekannten die Partikelgröße quasi „rückwärts“ aus. Dazu werden mögliche Partikelgrößen in den Algorithmus eingesetzt und daraus errechnet, welches Interferenzmuster sich daraus ergeben würde. Das errechnete Ergebnis wird dann mit dem tatsächlich gemessenen Ergebnis verglichen. Es wird solange gerechnet, bis sich errechnetes Ergebnis und gemessenes Ergebnis bestmöglich decken.

5. Messwerte

Die Messergebnisse werden als Verteilungskurve angegeben, das hat den Vorteil, dass man nicht nur eine Aussage über die mittlere Partikelgröße erhält, sondern auch Informationen über die kleinsten und vor allem die größten Partikel in der Probe erhält. Weiterhin ist es möglich zu erkennen ob es sich um eine einzige Partikelpopulation handelt (monomodale Verteilung) oder um

mehrere Partikelpopulationen (multimodal). In Abb. 5 ist eine solche Verteilung graphisch dargestellt.

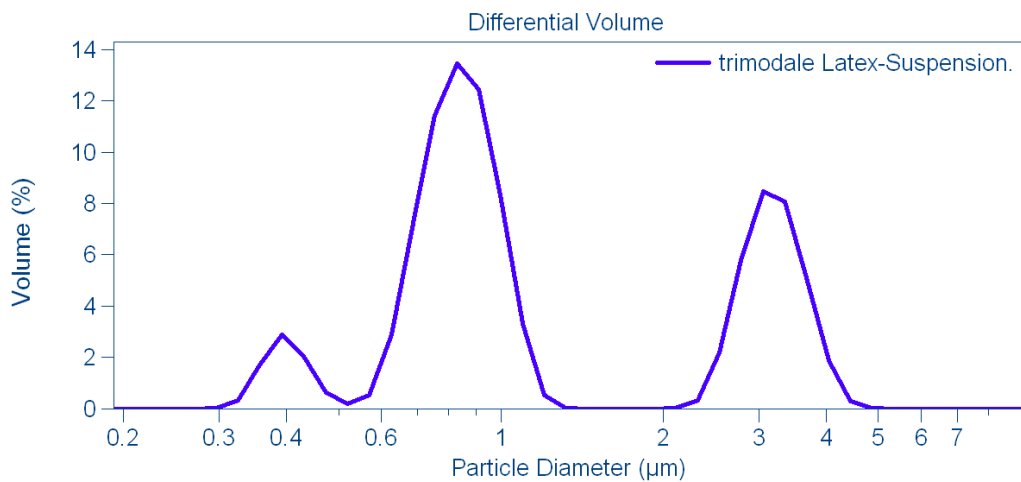


Abb. 5: Trimodale Latex-Suspension, mit Partikelpopulationen bei 400nm, 850nm und 3µm.

Alternativ zur graphischen Darstellung wie in Abb. 5 wird ein Messergebnis anhand mehrerer Durchmesser angegeben. Der D50 gibt dabei die mittlere Partikelgröße an. D50 bedeutet, dass 50% der Partikel kleiner sind als der angegebene Wert. Weitere wichtige Parameter sind demzufolge der D10, als Maß für die kleinsten Partikel, sowie D90, D95, D99 und D100 für die größeren Partikel in der Probe. Je enger D10 und D100 zusammenliegen, desto enger ist die Partikelgrößenverteilung. In Tab. 1 sind die korrespondierenden Werte für die oben gezeigte Messung aufgelistet.

Tab. 1: Partikelgrößenverteilung (volumetrisch und numerisch) der Latex-Mischung aus Abb. 5, der jeweilige Durchmesser gibt jeweils die Prozentzahl der Partikel an, die kleiner als der angegebene Wert sind (z.B. D50 – 50% der Partikel sind kleiner als 0.915µm)

Durchmesser	D10	D50	D90	D95	D99	D100
Partikeldurchmesser in µm (volumetrisch)	0.633	0.915	3.412	3.671	4.096	5.111
Partikeldurchmesser in µm (numerisch)	0.355	0.464	0.892	0.955	1.107	5.111

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich können die ermittelten Ergebnisse können als volumetrische Durchmesser (D(v)) oder aber auch als numerische Durchmesser (D(n)) angegeben werden [2]. Wird ein numerischer Durchmesser angegeben, dann bedeutet das, dass sich die Partikelgröße auf die Anzahl der Partikel bezieht, dagegen bezieht sich ein volumetrischer Durchmesser auf das Volumen der Partikel. Welcher Durchmesser von Interesse ist kommt immer auf den Zweck der Messung an. Ist der Messende daran interessiert zu wissen wie viele kleine Partikel im System vorhanden sind, dann wird er die numerische Angabe bevorzugen, will er aber wissen, wie die Masse der Substanz auf die Partikel verteilt ist, dann ist ein volumetrischer Durchmesser sinnvoll. Als Beispiel: in einer Probe sind 1000 Partikel mit einer Größe von 1µm enthalten und nur ein Partikel mit einer Größe von 10µm. Bei der numerischen Auswertung, wo die Anzahl der

jeweiligen Partikel betrachtet wird, ist das numerische Verhältnis also 1000:1 und das große Partikel entspricht 0,1% der gesamten Verteilung ($D(n)_{10}$ - $D(n)_{99}$ wären klein und lediglich $D(n)_{100}$ wäre groß). Betrachtet man die gleiche Verteilung volumetrisch ist das Volumenverhältnis 1000 Partikel a $1\mu\text{m}$ zu 1 Partikel $10\mu\text{m}$ aber 1:1, da der Radius mit der 3. Potenz in die Volumenberechnung einfließt. Bei dieser Auswertung wäre also schon der D50 groß. Den Unterschied kann man auch bei der trimodalen Latex-Mischung aus Abb. 5 eindeutig erkennen. Die volumetrische Auswertung zeigt eine trimodale Verteilung, mit Partikelpopulationen bei 400nm , 800nm und $3\mu\text{m}$, dabei ist der Peak bei 800nm am höchsten, die gleiche Probe zeigt als numerische Verteilung lediglich eine bimodale Verteilung, da der peak bei $3\mu\text{m}$ nicht mehr da ist, der zuvor kleinste Peak bei 400nm ist nun der größte.

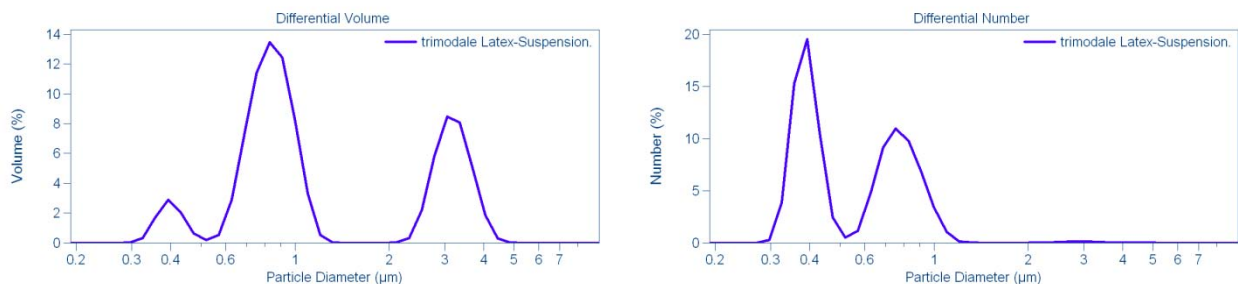


Abb. 6: Vergleich der Messergebnisse zwischen volumetrischer (links) und numerischer (rechts) Auswertung

Der am häufigsten verwendete Durchmesser ist der volumetrische Durchmesser, da es in der Regel wichtiger ist zu wissen, ob sich große Partikel neben kleinen Partikeln im System befinden oder nicht (z.B. parenterale Fettemulsionen, wo die Präsenz von großen Tropfen, wegen sonst drohender Kappilarblockade, unbedingt ausgeschlossen werden muss).

6. Laserdiffraktometer auf dem Markt

Am Ende des Kapitels sollen noch die wichtigsten Hersteller von Laserdiffraktometern aufgelistet werden. Je nach Hersteller haben die Geräte verschiedene Messbereiche, sodass der Anwender je nach Bedarf das passende Gerät auswählen kann. Tab. 1 gibt einen Überblick über die wichtigsten Geräte auf dem Markt, ihre Hersteller und die jeweiligen Messbereiche der Geräte.

Tab. 2 Übersicht einiger auf dem Markt befindlicher Laserdiffraktometer, Hersteller und Messbereiche

Hersteller	Name des Instruments	Messbereich
Cilas	Cilas 1180	0.04-2500 μm
Sympathec	Helos BF/Vario	0.1 μm -8750 μm
Malvern	Mastersizer 2000	0.02-2000 μm
Fritsch	Analysette 22"NanoTec"	0.1-1000 μm
Beckman-Coulter	LS 13320	0.04-2000 μm
Horiba	LA-920	0.02-2000 μm

7. Literatur

1. R.H. Müller, R. Schuhmann, Teilchengrößenmessung in der Laborpraxis. Band 38, ed. A. Paperback, 1996, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. Stuttgart.
2. A. Rawle, Basic Principles of particle size analysis Technical Paper Malvern Instruments, www.malvern.co.uk.