

# A szemcseméret jelentősége a gyógyszertechnológiában

## Szemcseméret-meghatározási módszerek



*Pécsi Tudományegyetem*

*Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet*

# Szemcse

## Definíció

Valamely **folytonos fázisban** (többnyire gáznemű vagy folyékony anyagban) jelenlevő diszpergált, **határfelületekkel elkülönült másik fázis** (többnyire folyékony vagy szilárd anyag) **legkisebb**, még homogén szerkezetű-összetételű része.

**Szilárd részecskehalmoz egyes részecskéit szemcséknek nevezük.**

# Szemcsék jellemzése

- Méret / méreteloszlás
- Alak
- Felszín
- Mechanikai tulajdonságok
- Töltés
- Mikrostruktúra

# A szemcsék gyógyszer technológiai jelentősége

**Oldat** - oldódási sebesség függ a szemcsemérettől, porozitástól

**Szuszpenzió** - ülepedési sebesség

**Kenőcs** - eloszlás homogenitása szuszpenziós és emulziós  
kenőcsöknél

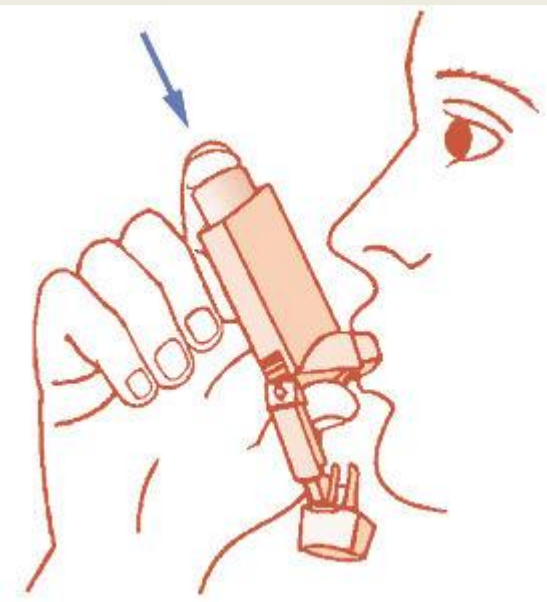
**Kúp** - ülepedés, eloszlás




**Mikrokapszula** - szferikus alak, hatóanyag-leadás

**Tabletta** - granulálás, tablettá szétválasztása szemcsékre, kioldódás

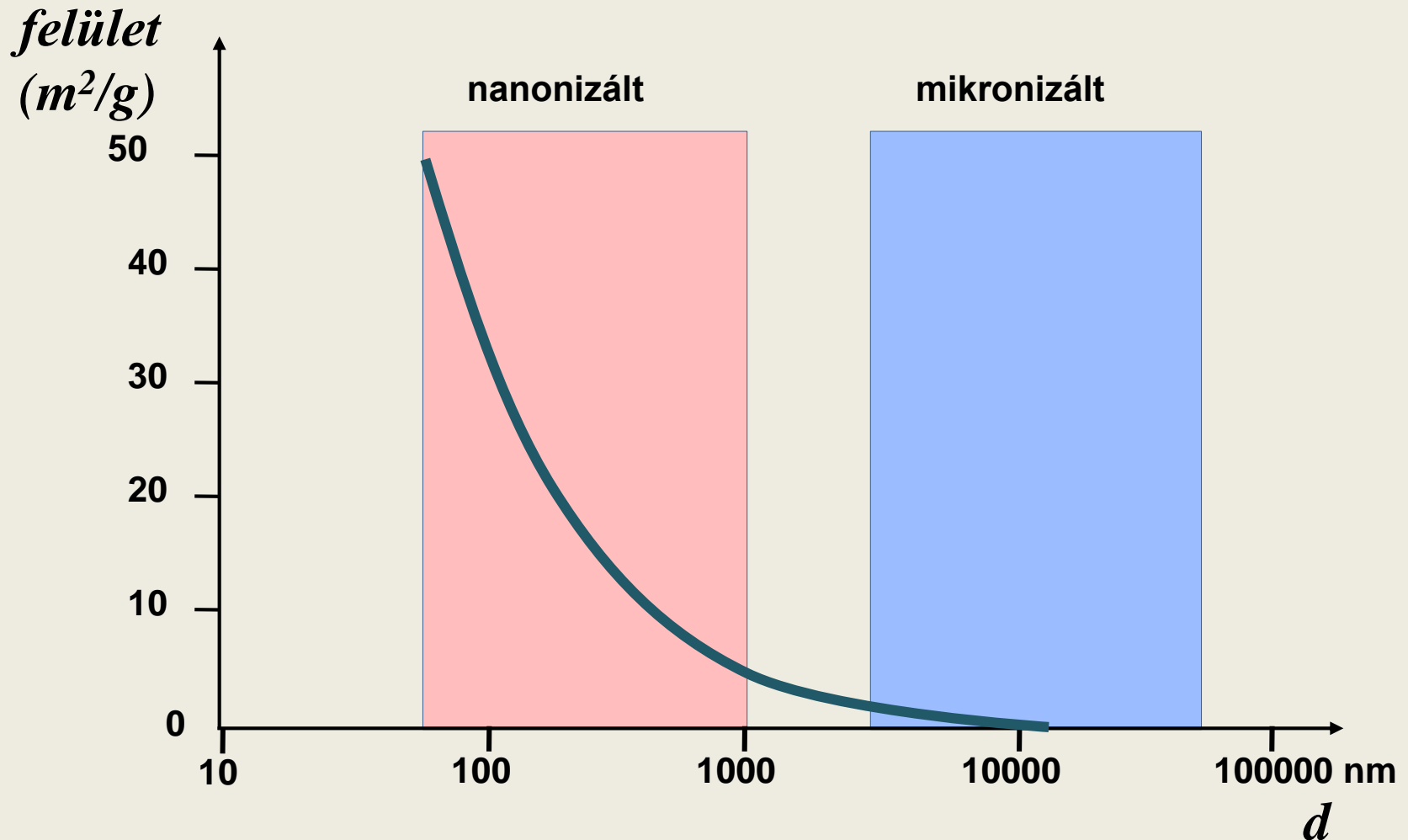
**Aeroszol** - szemcsék lerakódásának helye

# A szemcsék lerakódása a légutakban

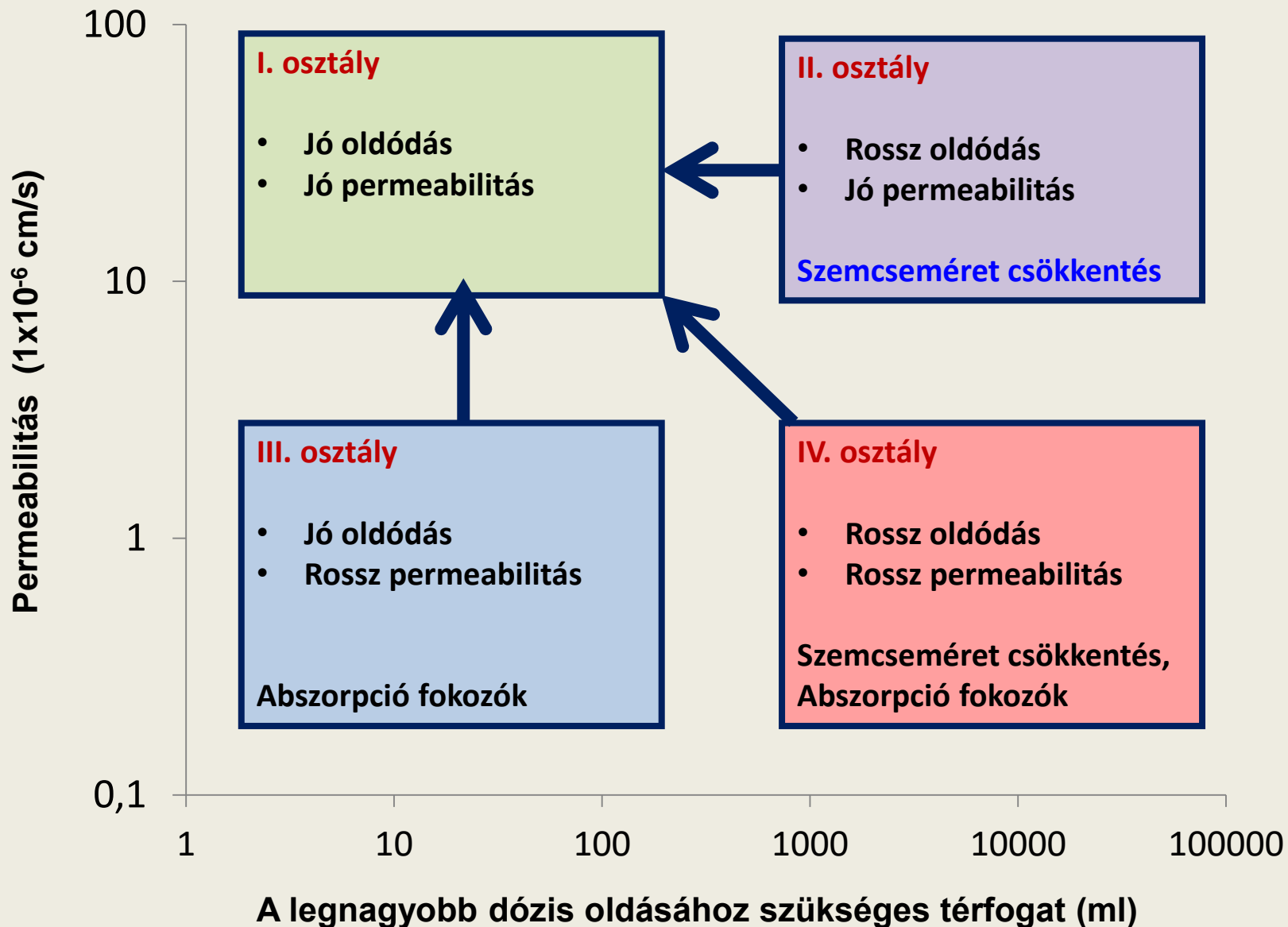


		felület (m <sup>2</sup> )	lerakódó részecskék mérete (μm)
trachea		0,03	5 – 20 μm
bronchus			
bronchiolus		5 – 7,5	1–5 μm
ductus alveolaris alveolus pulmonalis		100 – 150	

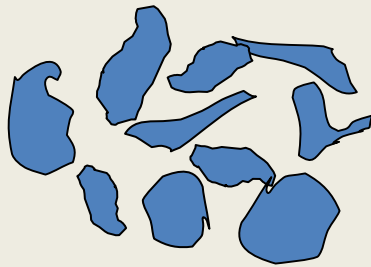
# Szemcseméret jelentősége



# Biofarmáciai Osztályozási Rendszer (BCS)



# Szemcsealak

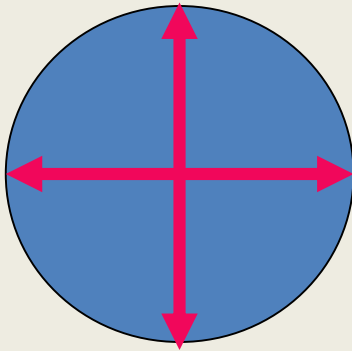




# Szemcsealak

Alaki tényező ( $\alpha$ )

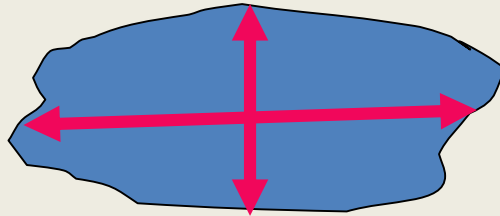
$$\alpha = \frac{D_{\min}}{D_{\max}}$$



gömb, csepp

$$\alpha = 1$$

$$D_{\min} = D_{\max}$$



granulátum

$$\alpha \leq 1$$

$$D_{\min} < D_{\max}$$



kristály

$$\alpha \ll 1$$



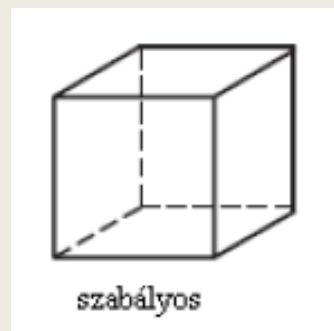
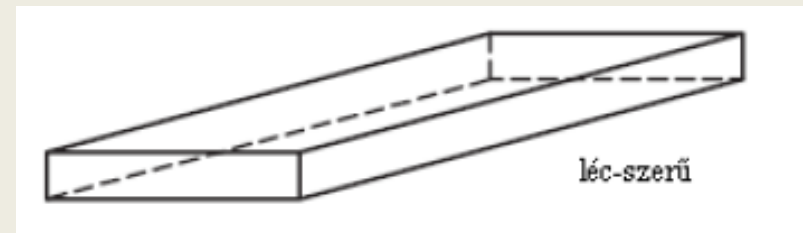
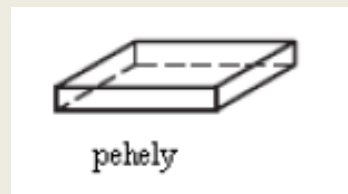
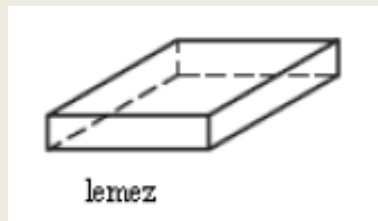
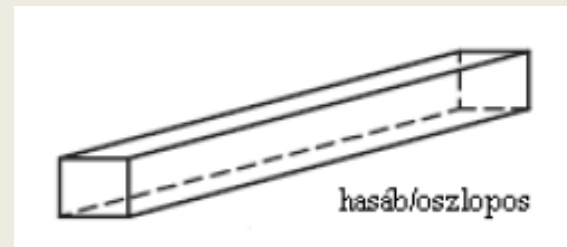
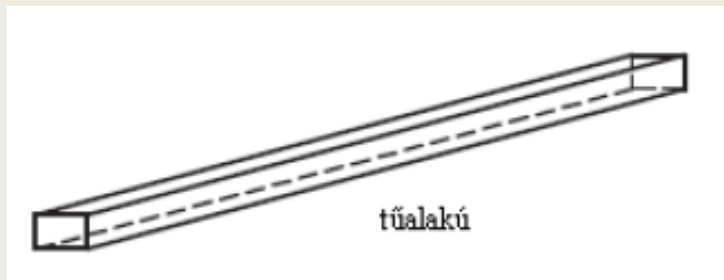
izometrikus  
szemcse

$$\alpha \approx 1$$

# Szemcsealak

- **Túialakú:** hasonló szélességű és vastagságú, karcsú, tűhöz hasonló szemcsék,
- **Hasáb/oszlopos:** a túialakú szemcséknél szélesebb és vastagabb, hosszú, vékony szemcsék,
- **Pehely:** vékony, lapos szemcsék, melyeknek hosszúsága és szélessége hasonló,
- **Lemez:** a pelyhes szemcsénél vastagabb, lapos szemcsék, melyeknek hosszúsága és szélessége, hasonló/azonos
- **Léc-szerű:** hosszú, vékony, pengeszerű szemcsék,
- **Szabályos:** hasonló hosszúságú, szélességű és vastagságú szemcsék, lehetnek kocka, vagy gömbalakúak egyaránt.

# Szemcsealak



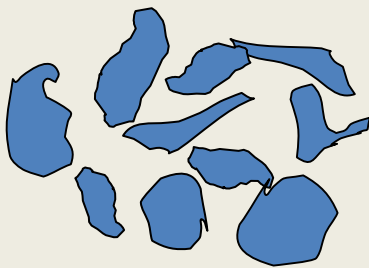
# Szemcsék csoportosulása

- **Lamelláris (lemezes):** egymásra halmozott lemezek,
- **Aggregátum (csoportos):** összetapadt szemcsék tömege,
- **Agglomerátum:** összeolvadt vagy cementálódott szemcsék tömege,
- **Konglomerátum:** két vagy több típusú szemcse keveréke,
- **Szferolit:** sugaras füzér,
- **Kristályfészek:** apró szemcsékkel borított (nagyobb) szemcse.

# Szemcsék felülete

- **Töredezett:** részlegesen hasadt, törött vagy repedt,
- **Sima:** szabálytalanságoktól, érdességtől vagy kiszögellésektől mentes,
- **Porózus:** nyílásokat, átjárókat (üregeket) tartalmazó,
- **Durva:** göröngyös, nem egyenletes, nem sima,
- **Üreges/gödrös:** kis horpadásokkal borított.

# Szemcséméret



# Szemcseméret

**Szemcseméret** alatt rendszerint a **különálló szemcsék átmérőjét** értjük.

A szemcsék gyakran **heterodiszperz** szemcserendszert alkotnak, ezért az **átlag szemcseméret** mellett a szemcseméret **eloszlása** is fontos adat.

# Szemcseméret

## Átlagszemcseméret ( $\bar{x}$ )

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + x_3 \dots + x_n}{n} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

Ahol:

$x_1, x_2, \dots, x_n$  = az egyes szemcsék mérete

$n$  = a megmért szemcsék darabszáma



# Szemcseméret

## Szemcseméret tapasztalati szórása

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

$\bar{x}$  = szemcseméret átlag

$x_i$  = egyedi szemcseméret

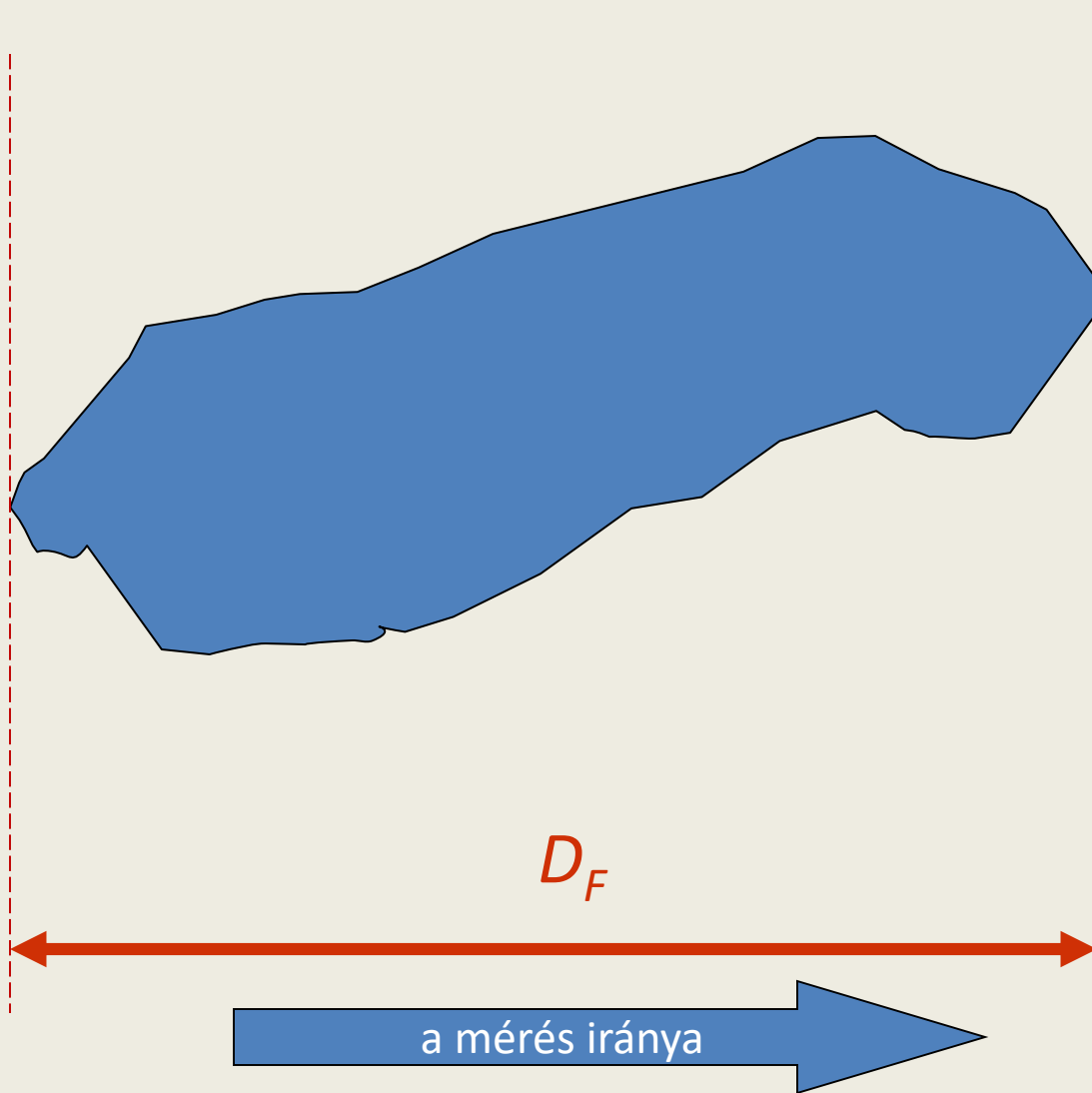
$n$  = szemcseszám

# Szemcseméret

- Feret átmérő
- Martin átmérő
- Kerületi átmérő
- Vetületi átmérő
- Gömbi ekvivalens átmérők
- Stokes átmérő

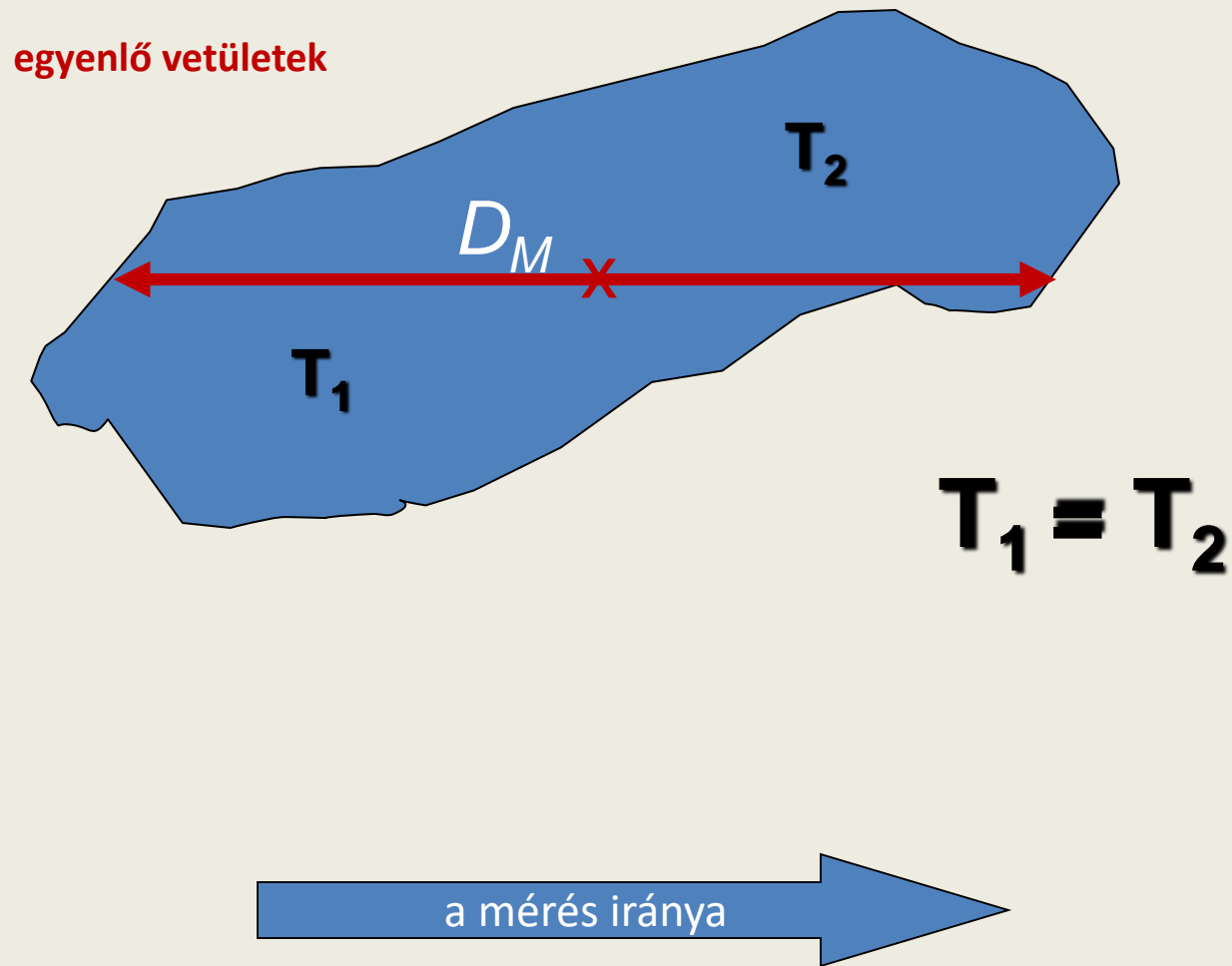
# Szemcseméret

Feret átmérő ( $D_F$ )



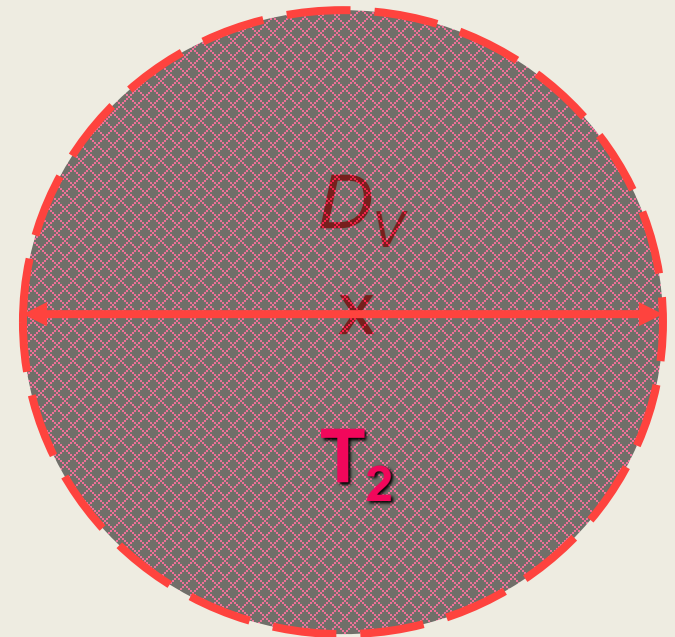
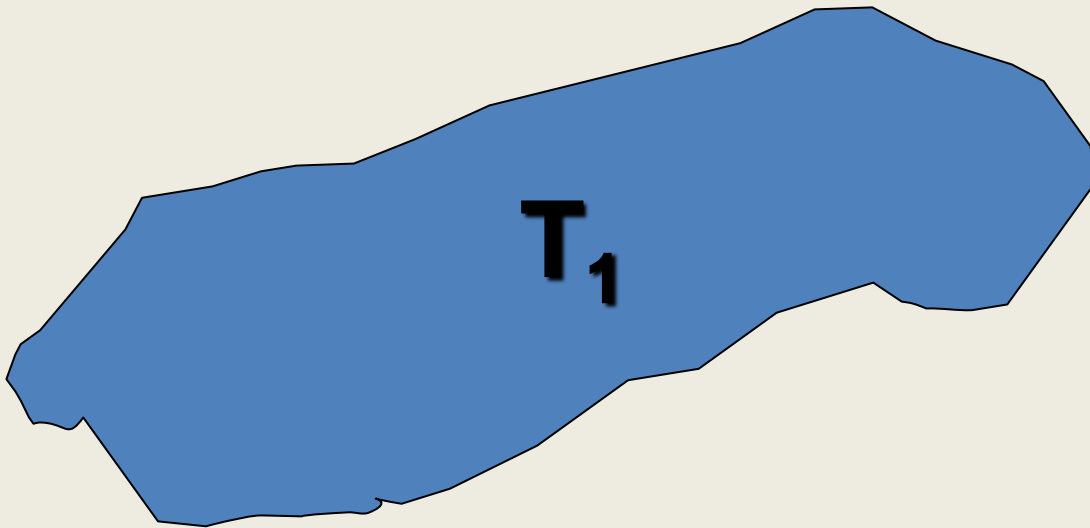
# Szemcseméret

## Martin féle átmérő ( $D_M$ )

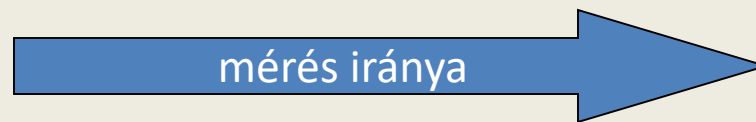


# Szemcseméret

Vetületi kör átmérő ( $D_V$ )

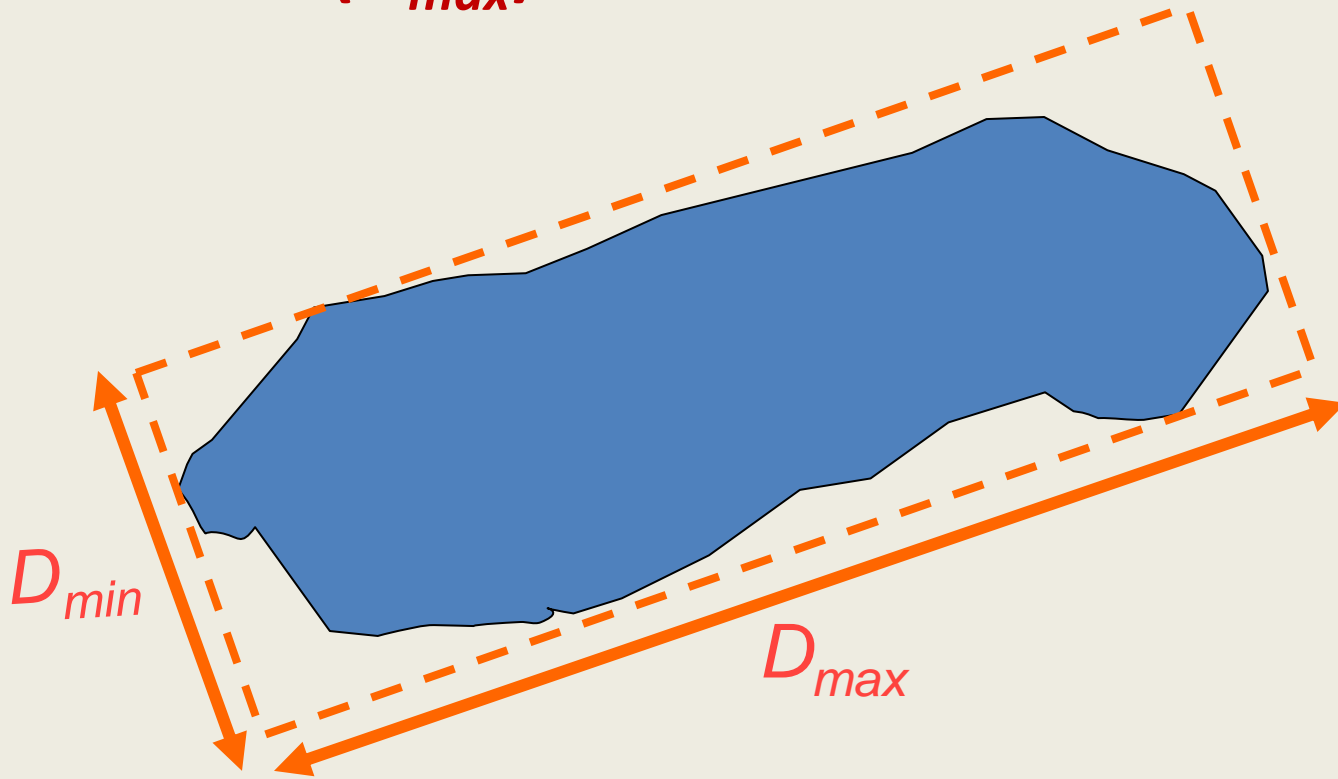


$$T_1 = T_2$$



# Szemcseméret

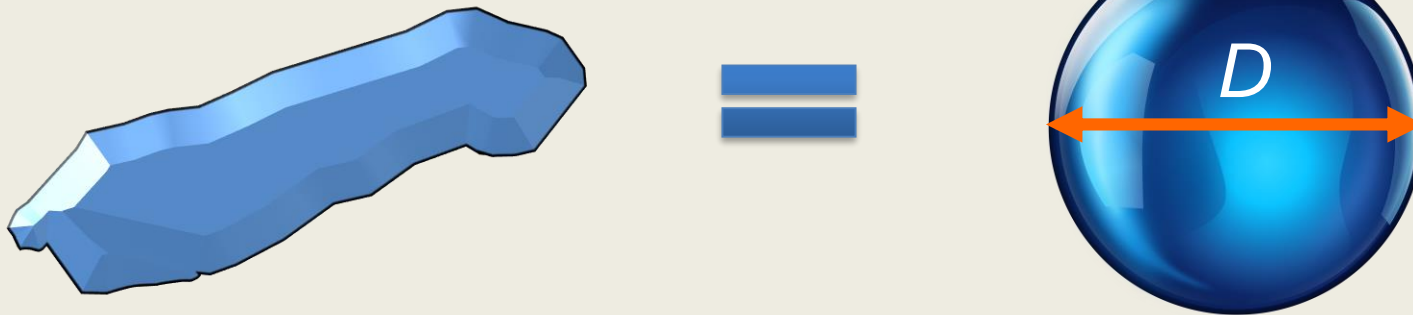
Minimális ( $D_{min}$ ) és  
Maximális ( $D_{max}$ ) átmérő



# Szemcseméret

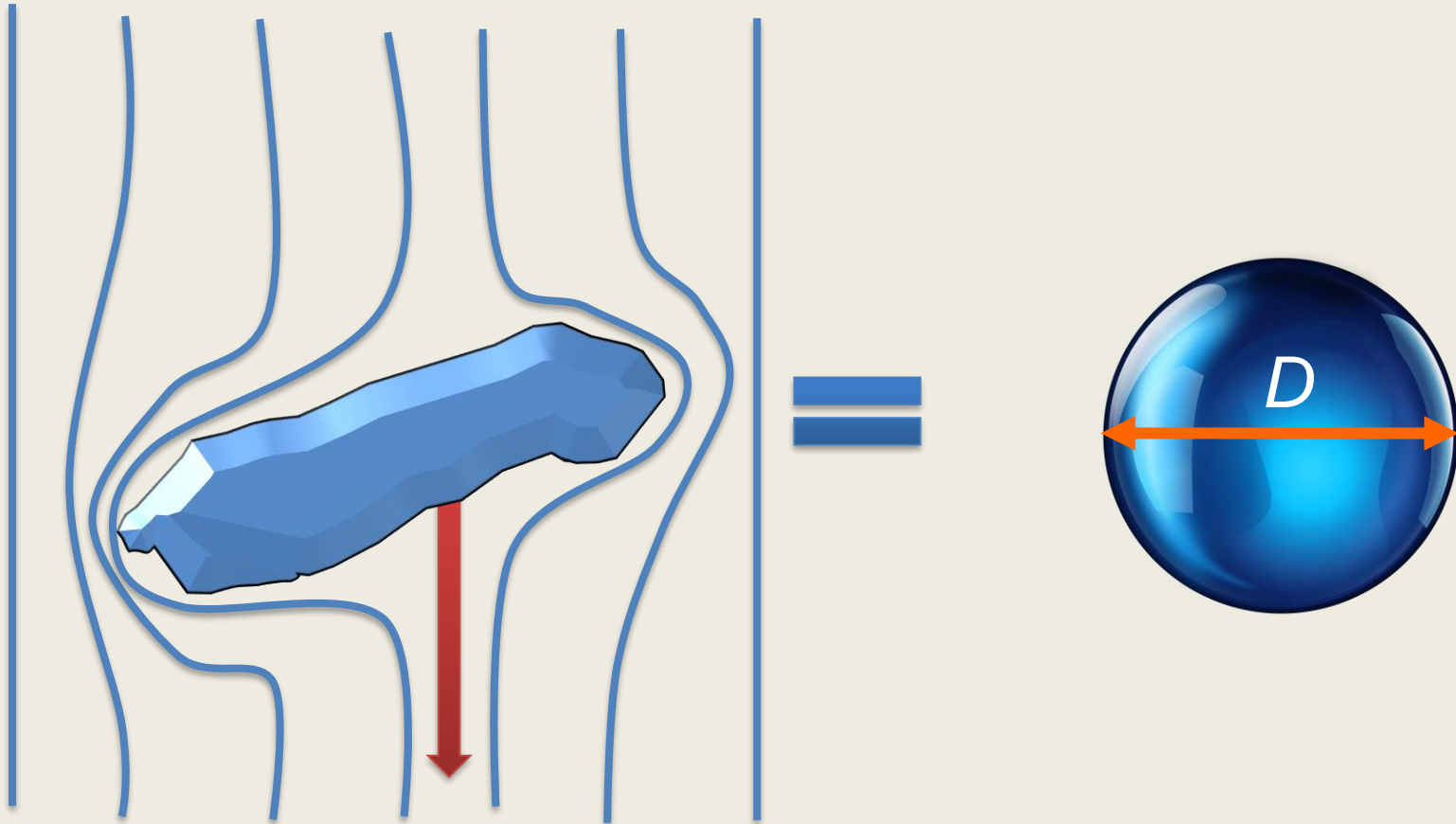
## Ekvivalens gömbi átmérők

- Térfogat
- Felszín



# Szemcseméret

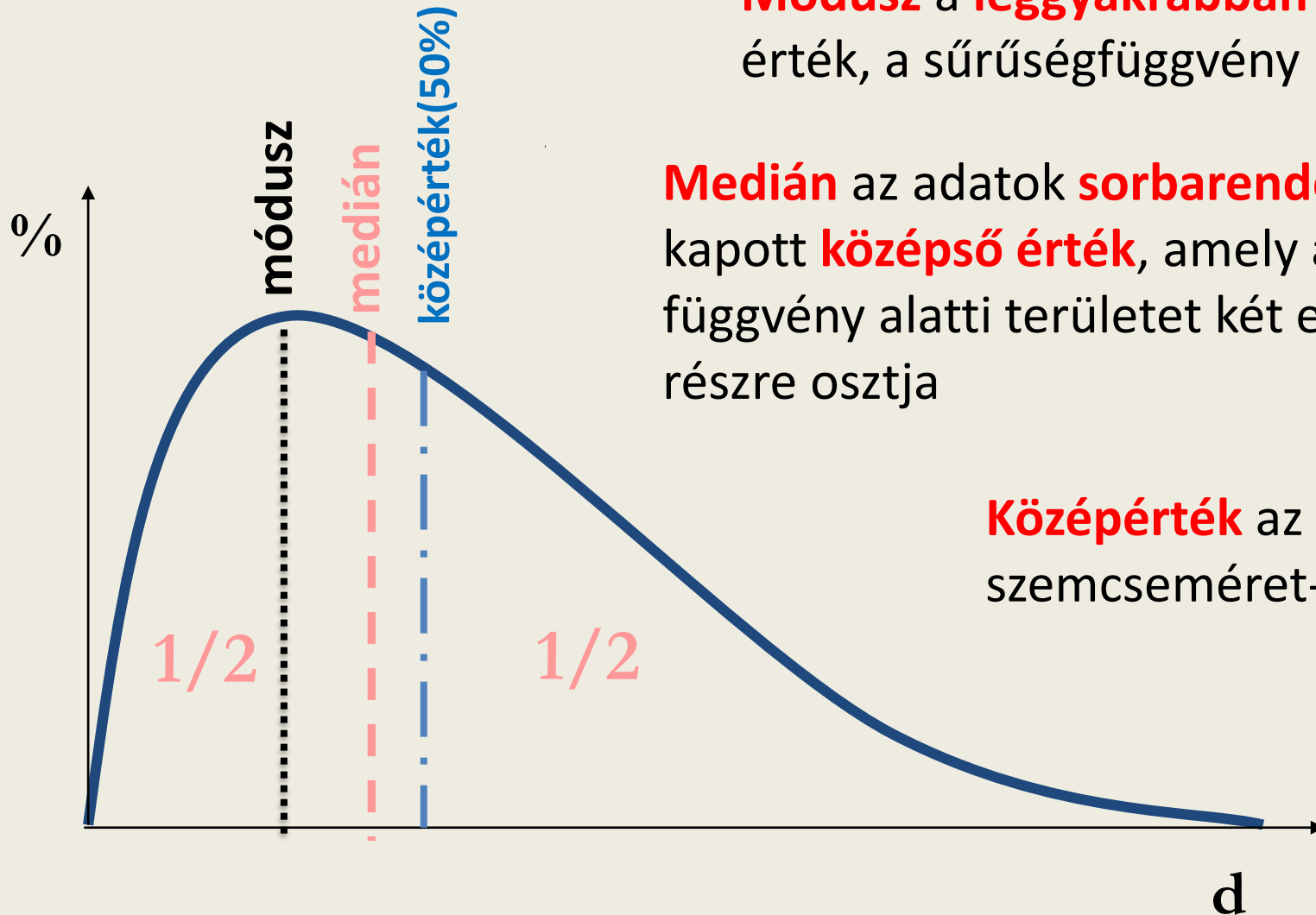
## Stokes átmérő





# Szemcseméret eloszlás

## Az eloszlás jellemzői



**Módusz** a leggyakrabban előforduló érték, a sűrűségfüggvény maximuma

**Medián** az adatok **sorbarendezésekor** kapott **középső érték**, amely a sűrűség függvény alatti területet két egyenlő részre osztja

**Középérték** az 50%-os szemcseméret-érték

# Szemcseméret eloszlás

## Átlag

(az értékek matematikai középértéke)

Sorozat: 2, 2, 3, 5, 5, 7, 8

Átlag:  $(2+2+3+5+5+7+8)/7=$

**4,57**

## Medián

(a sorba rendezett értékek közepe)

Sorozat: 2, 2, 3, 5, 5, 7, 8

Medián: 2, 2, 3, **5**, 5, 7, 8

**5**

## Módusz

(leggyakoribb érték)

Sorozat: 2, 2, 3, 5, 5, 7, 8

Mennyiség: 7  
**2, 2**, 3, **5, 5**, 7, 8

Móduszok: **2, 5**

## Tartomány

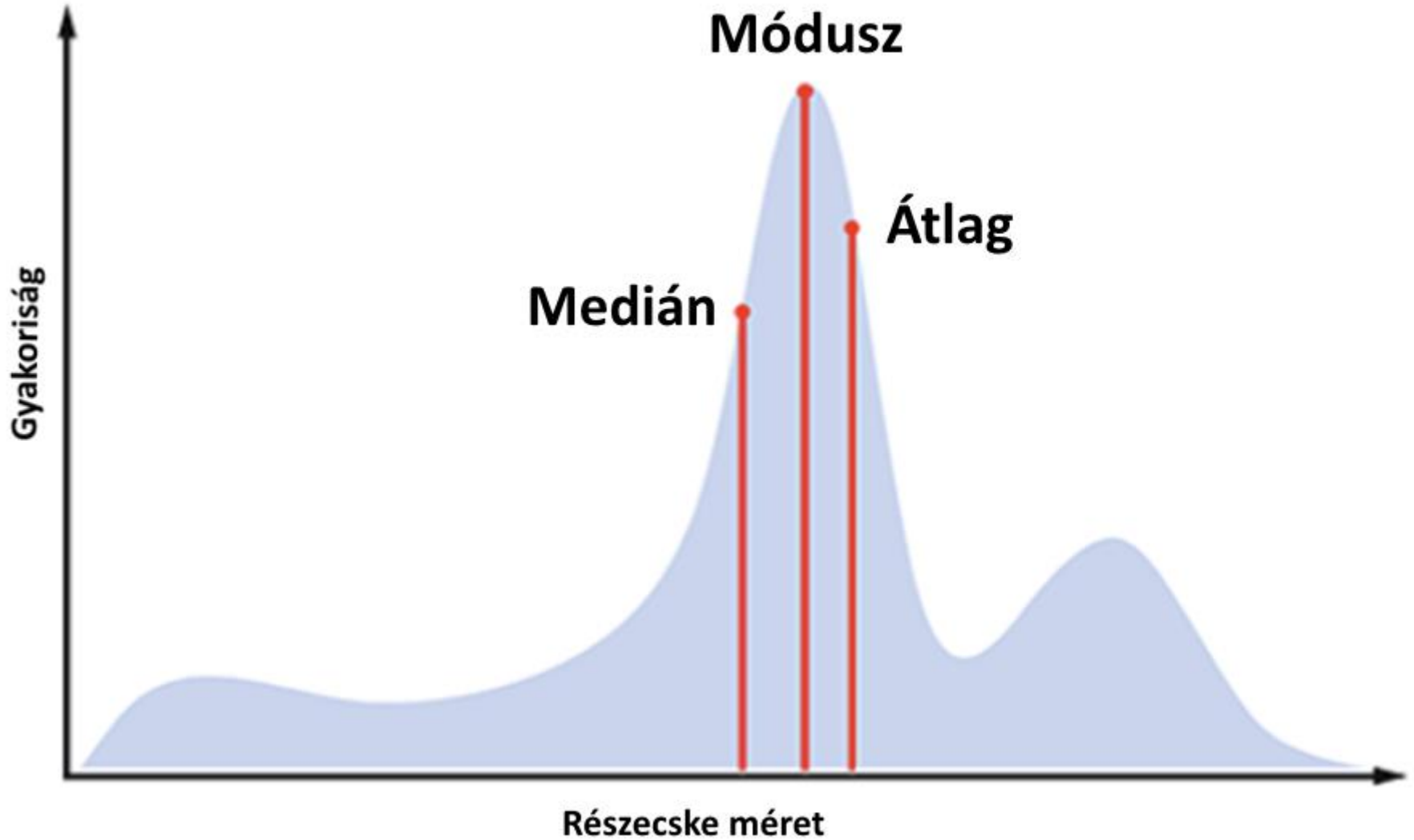
(a legkisebb és legnagyobb értékek közötti különbség)

Sorozat: 2, 2, 3, 5, 5, 7, 8

Mennyiség: 7

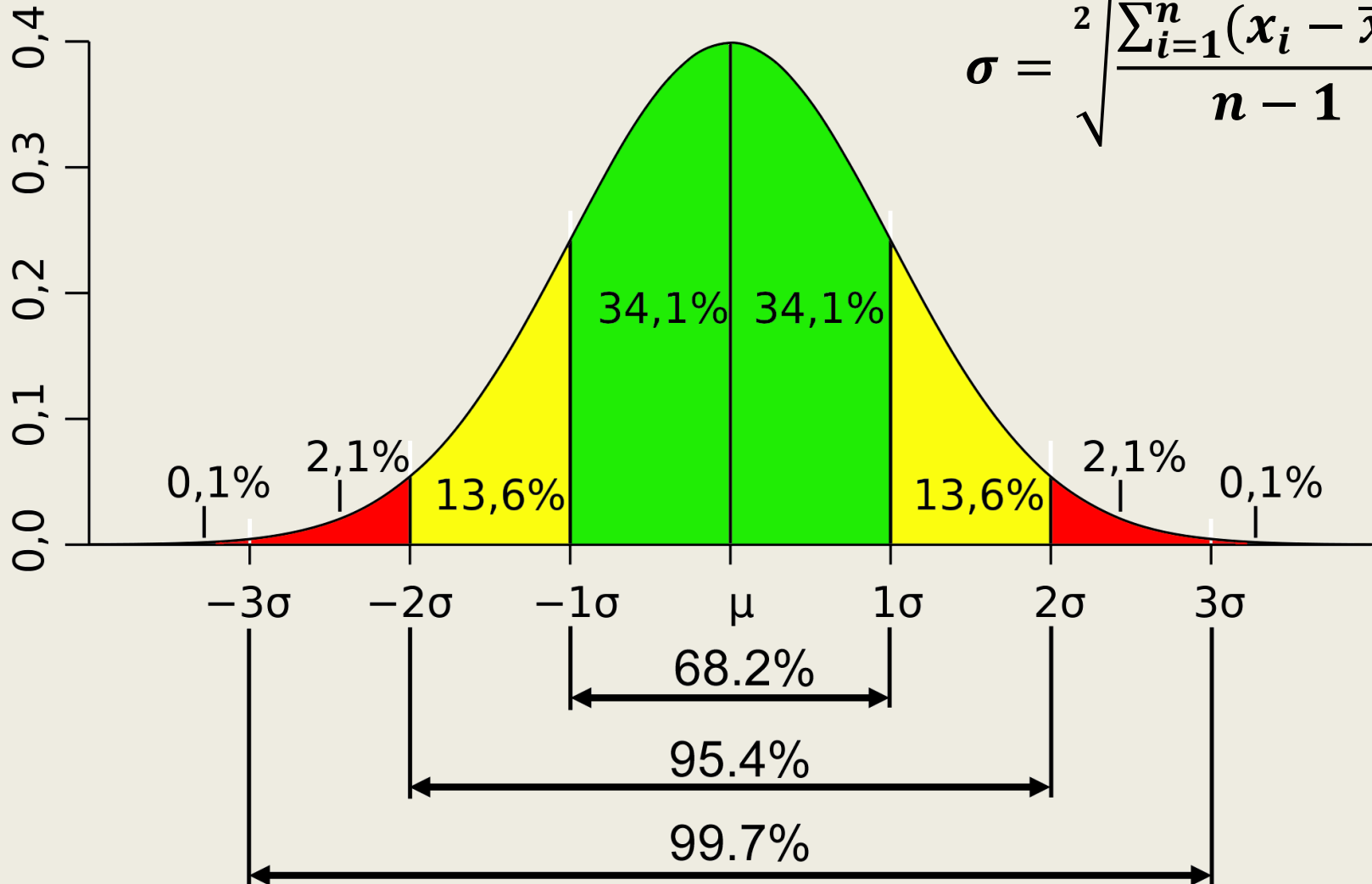
Tartomány:  $8-2=$ **6**

# Szemcseméret eloszlás

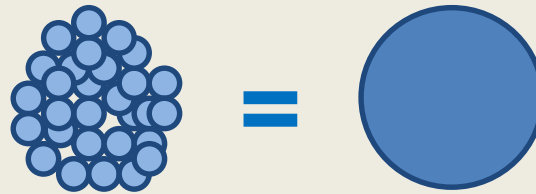


# Normál eloszlás

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$



# Szemcseméret eloszlás



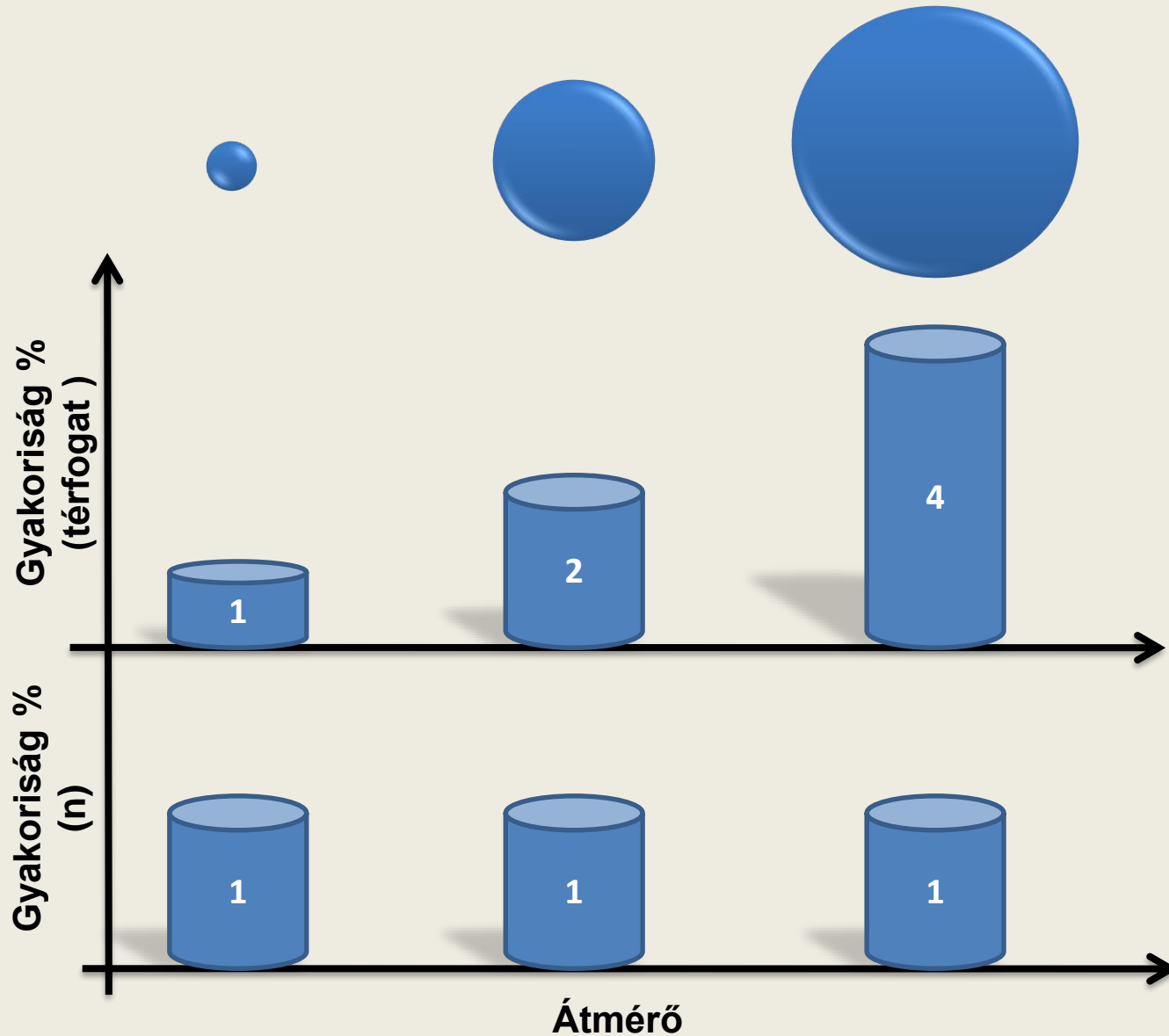
**Térfogat**

**1 : 1**

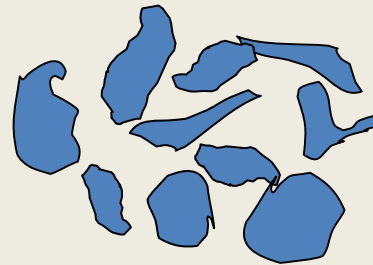
**Részecske szám**

**100 : 1**

# Szemcseméret eloszlás



# A szemcseméret meghatározása



# Szemcseméret meghatározási módszerek

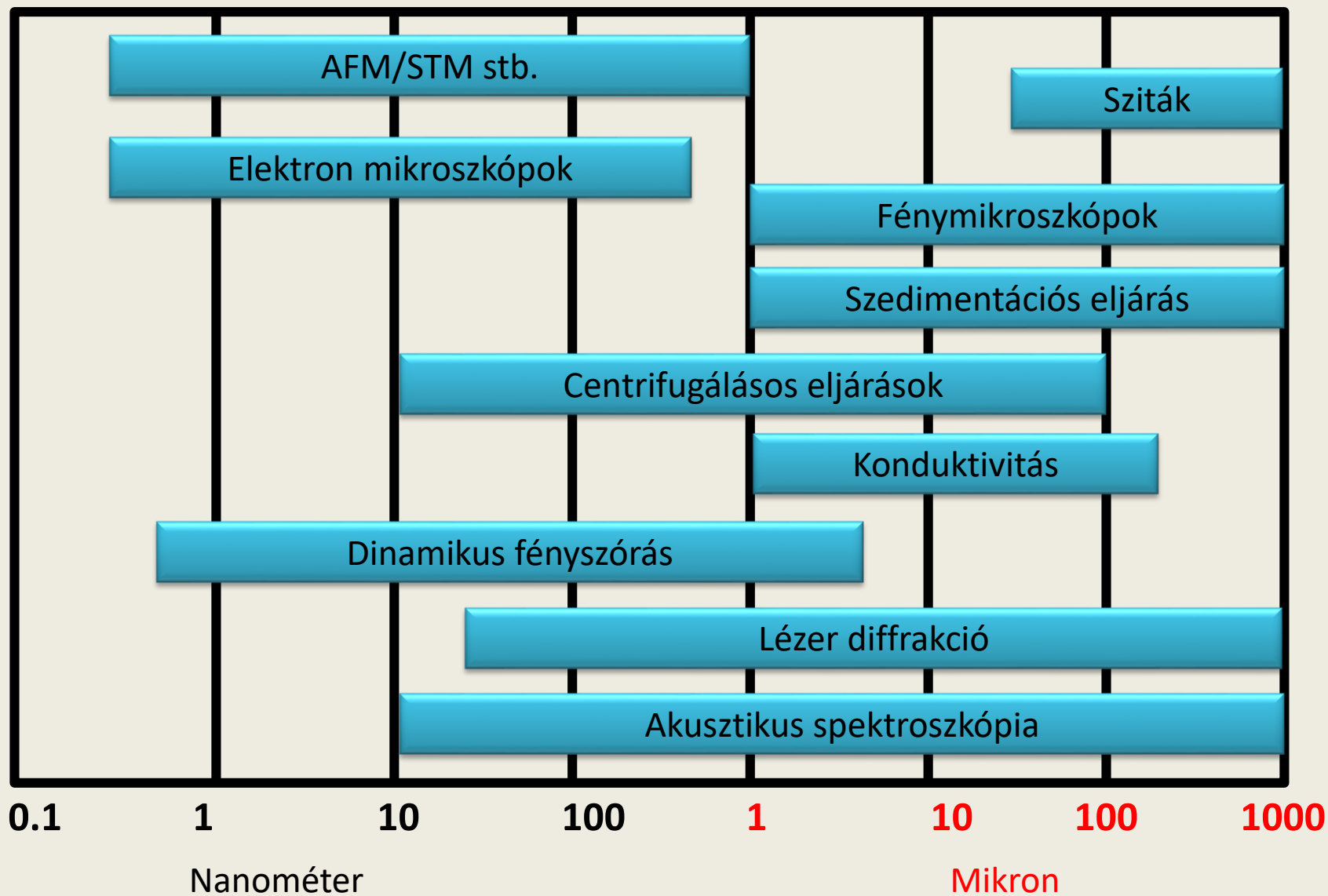
- Szitaanalízis
- Szedimentációs módszerek
- Optikai módszerek
- Vezetőképességen alapuló módszerek
- Lézerfényt alkalmazó módszerek
- Akusztikus spektroszkópia



# Szemcseméret meghatározási módszerek

módszer	d( $\mu\text{m}$ )
Szitaanalízis	20 – 20 000
Fénymikroszkóp	> 1
Centrifugális analízis	0,01-40
Coulter módszer	0,1-1000
Foton-korrelációs spektroszkópia (PCS)	0,001-1
Szedimentációs röntgen-sugár analízis	0,1-300
Lézerfény diffrakció	0,05 – 1000

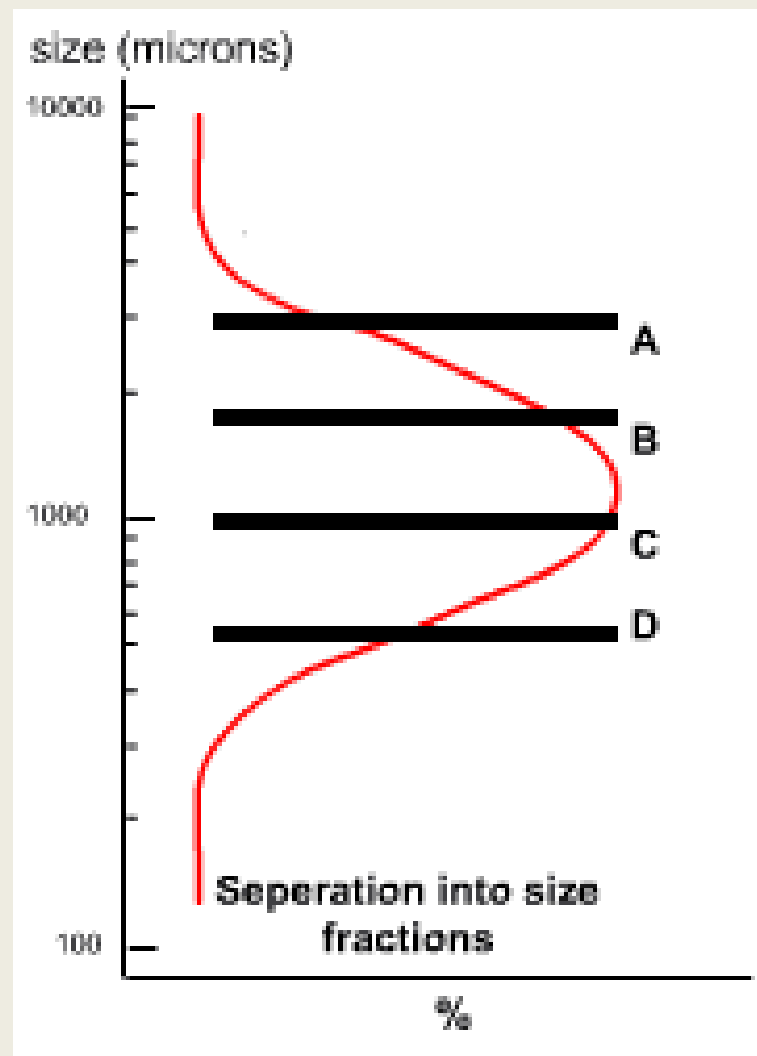
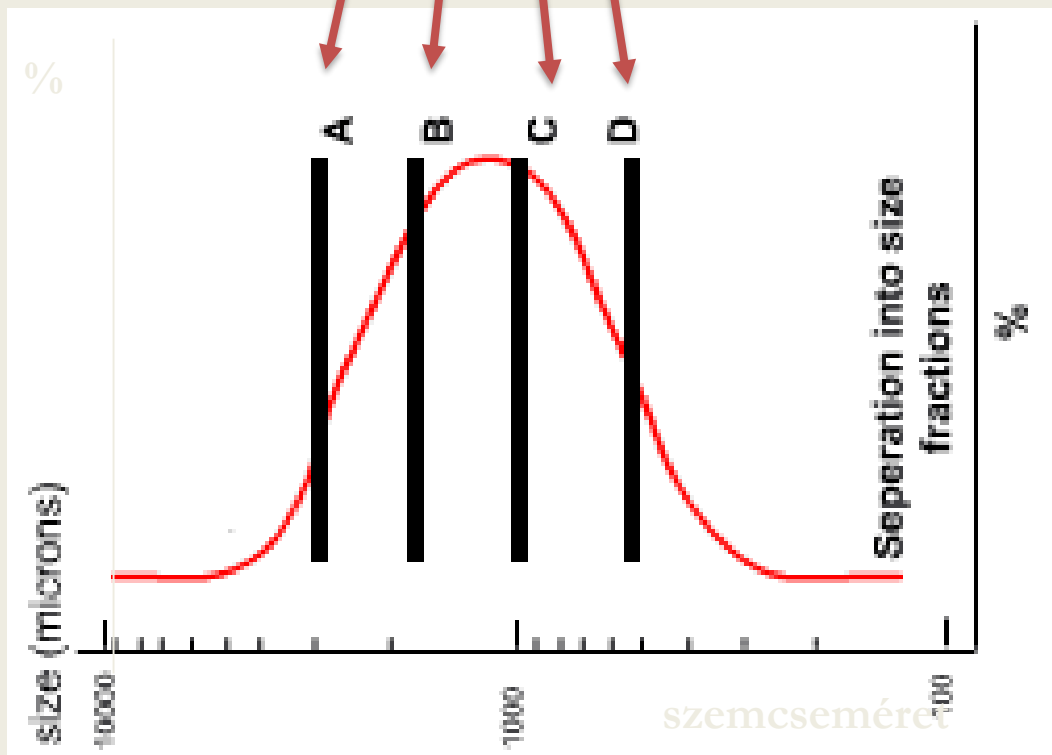
# Szemcseméret meghatározási módszerek



# Szitaanalízis

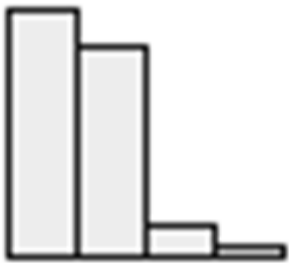
# Szemcseméret analízis

sziták

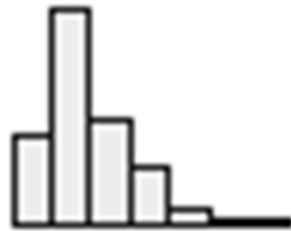


# Szemcseméret eloszlás

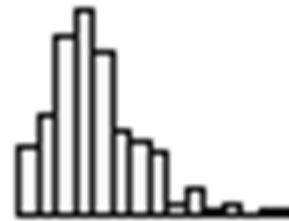
A vizsgált frakciók számának hatása



n=4



n=8



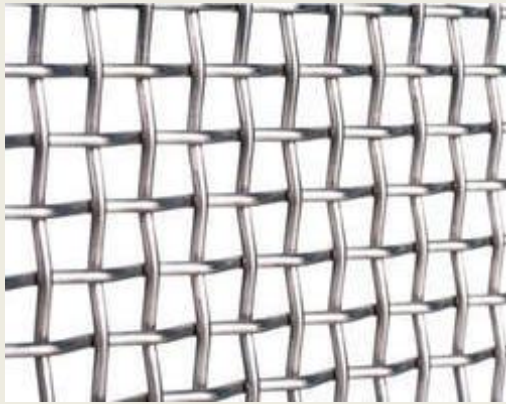
n=15



n=100

# Szitaanalízis szemcseméret eloszlás vizsgálathoz

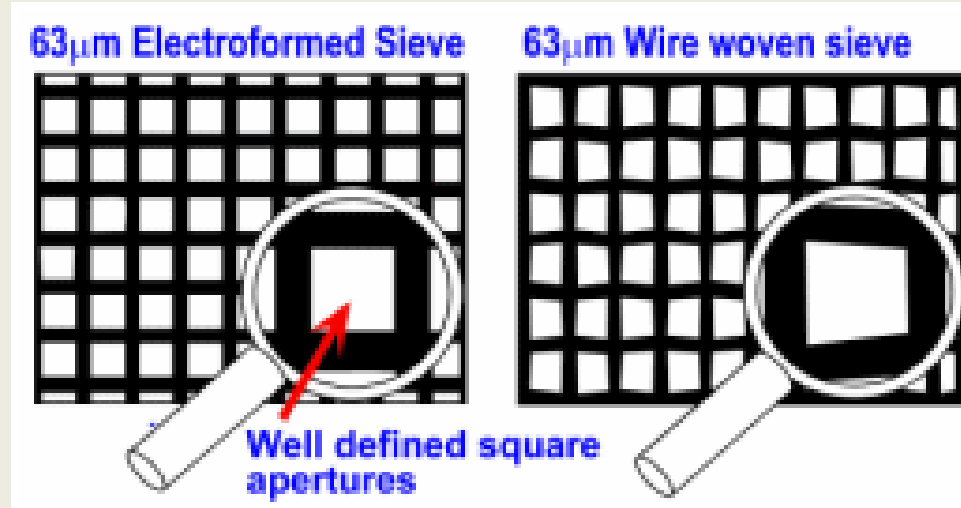
a.



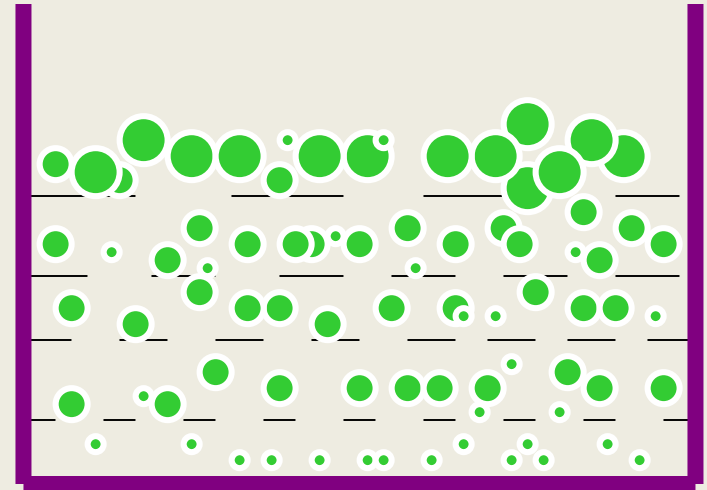
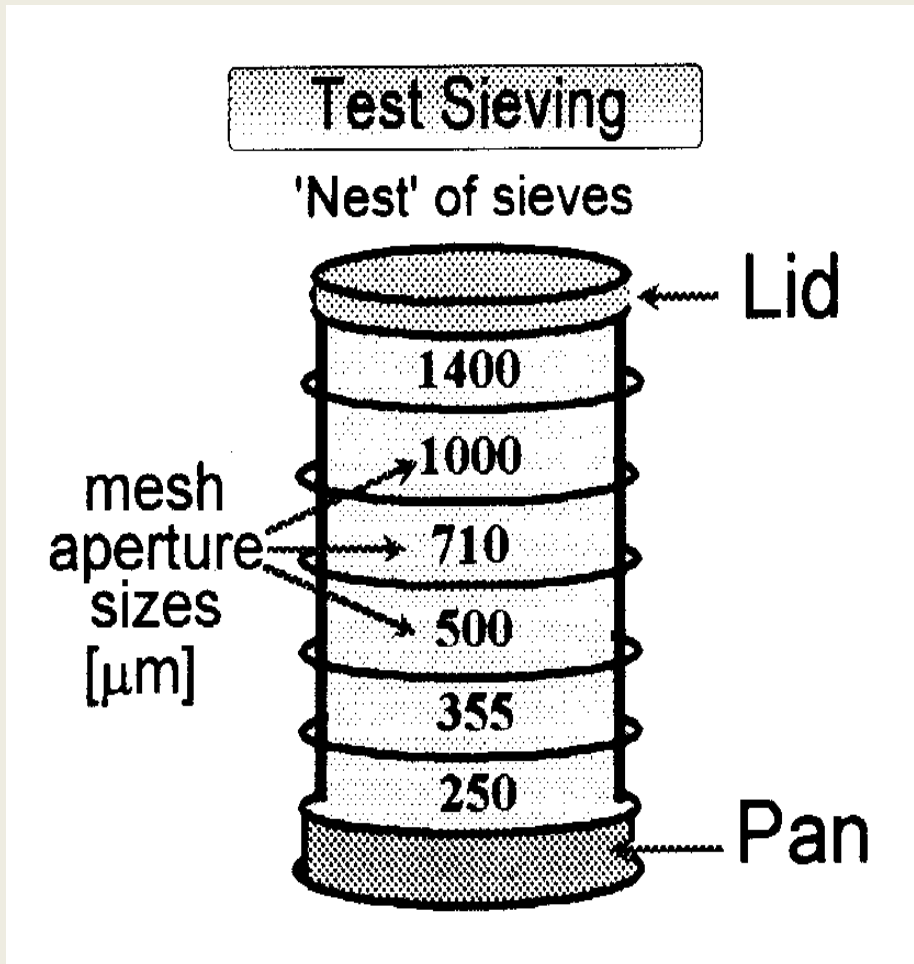
b.



Normál szitaszövet (a) és speciális szitaszövet (b)



# Szitaanalízis



# Szitaanalízis szemcseméret eloszlás vizsgálatához





# Szitaanalízis

## Előnyei

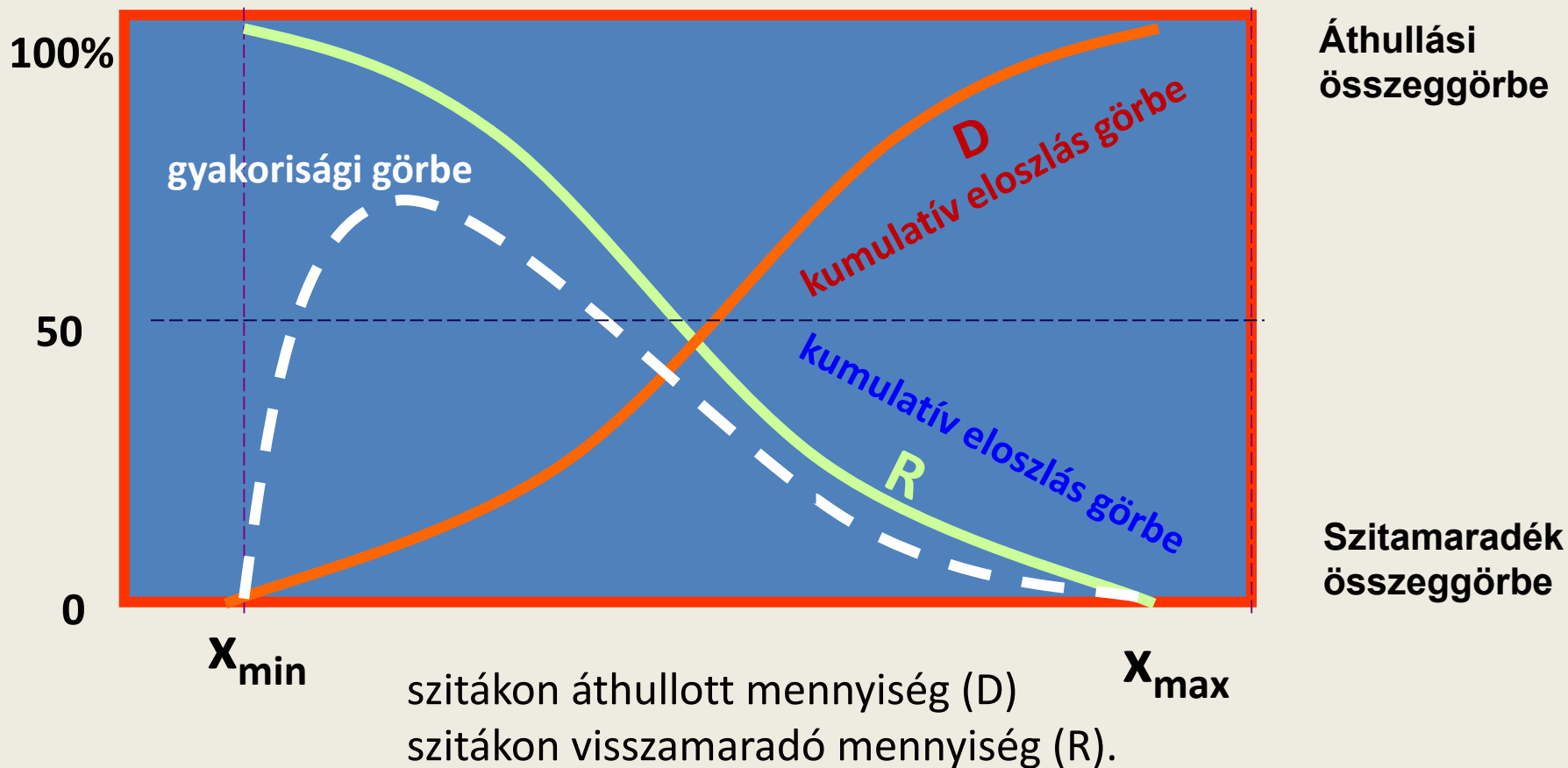
- Lehetőség széles szemcseméret eloszlás vizsgálatára
- Egyszerű módszer
- Kalibrálható sziták
- Szemcse-frakciók szétválasztása

## Hátrányai

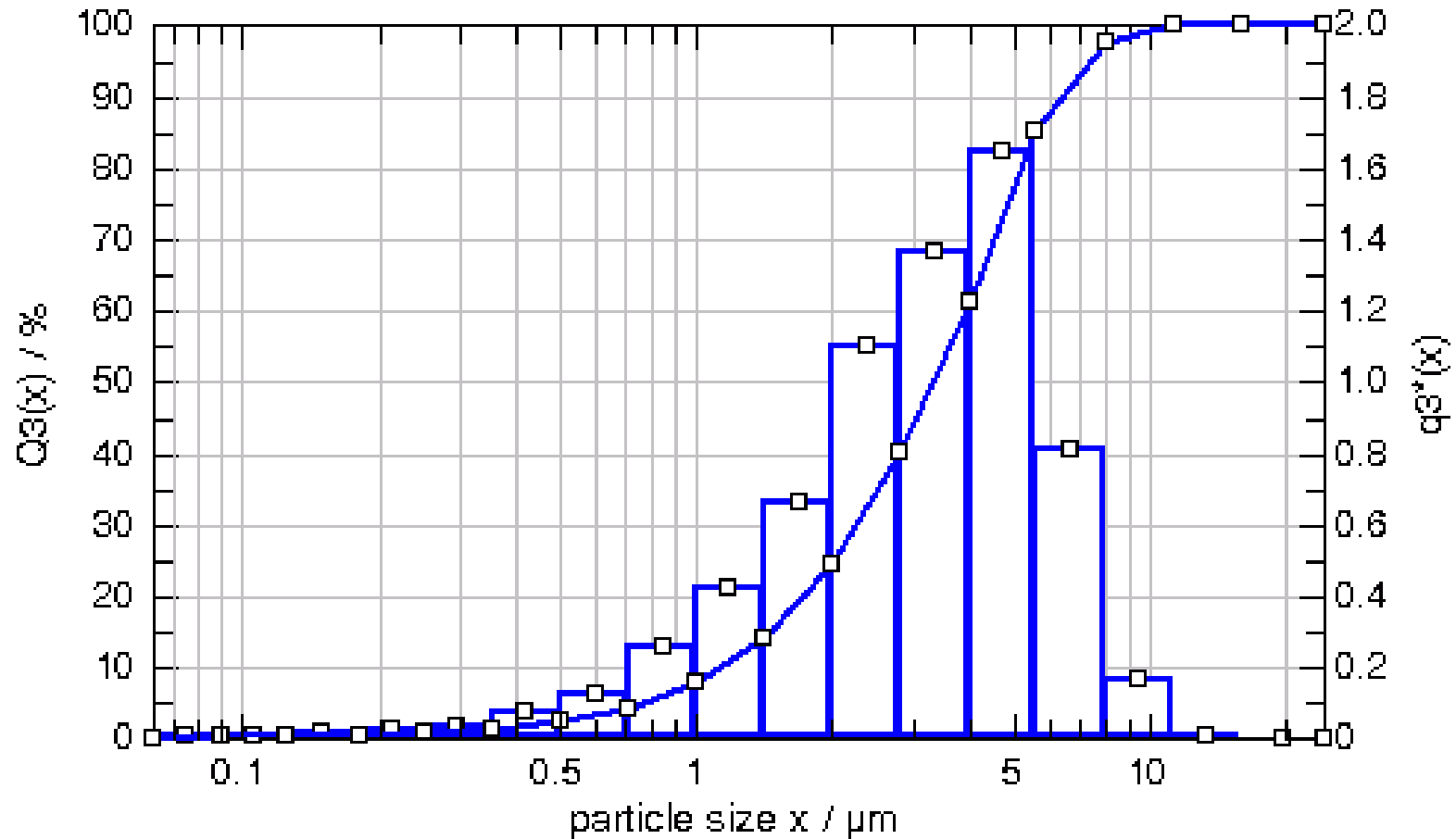
- Nagy anyagmennyiség
- Alsó szemcseméret határ  $d > 20 \mu\text{m}$
- Nem túl gyors

# Szemcseméret

## Eloszlás és gyakoriság görbék

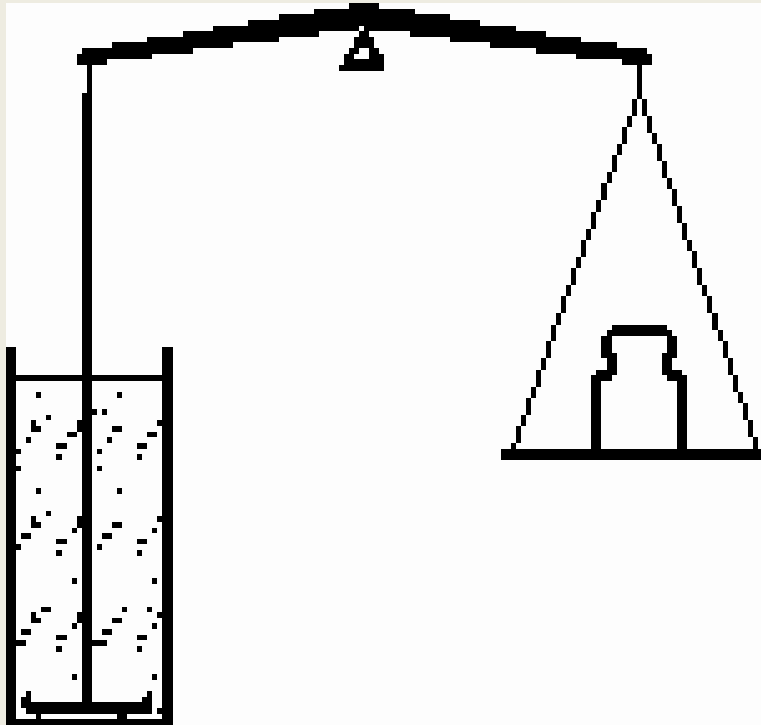


# Gyakorisági és összeggörbe



# Ülepítéses módszerek

# Szemcseméret vizsgálat Szedimentációs analízis



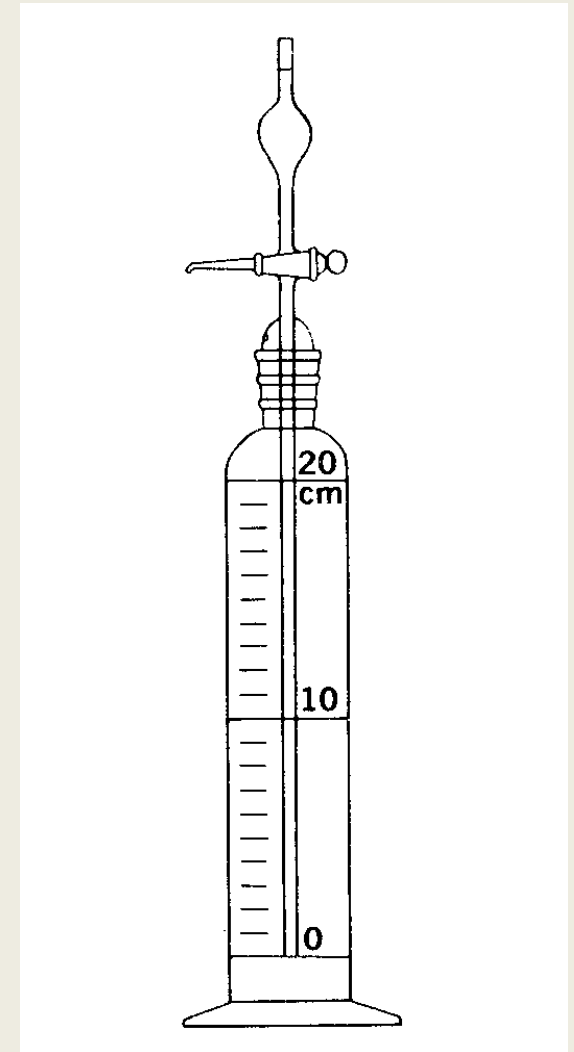
A mérőtányérban  
összegyűlt anyag  
tömegmérése alapján

Szedimentációs mérleg

# Szemcseméret vizsgálat Szedimentációs analízis

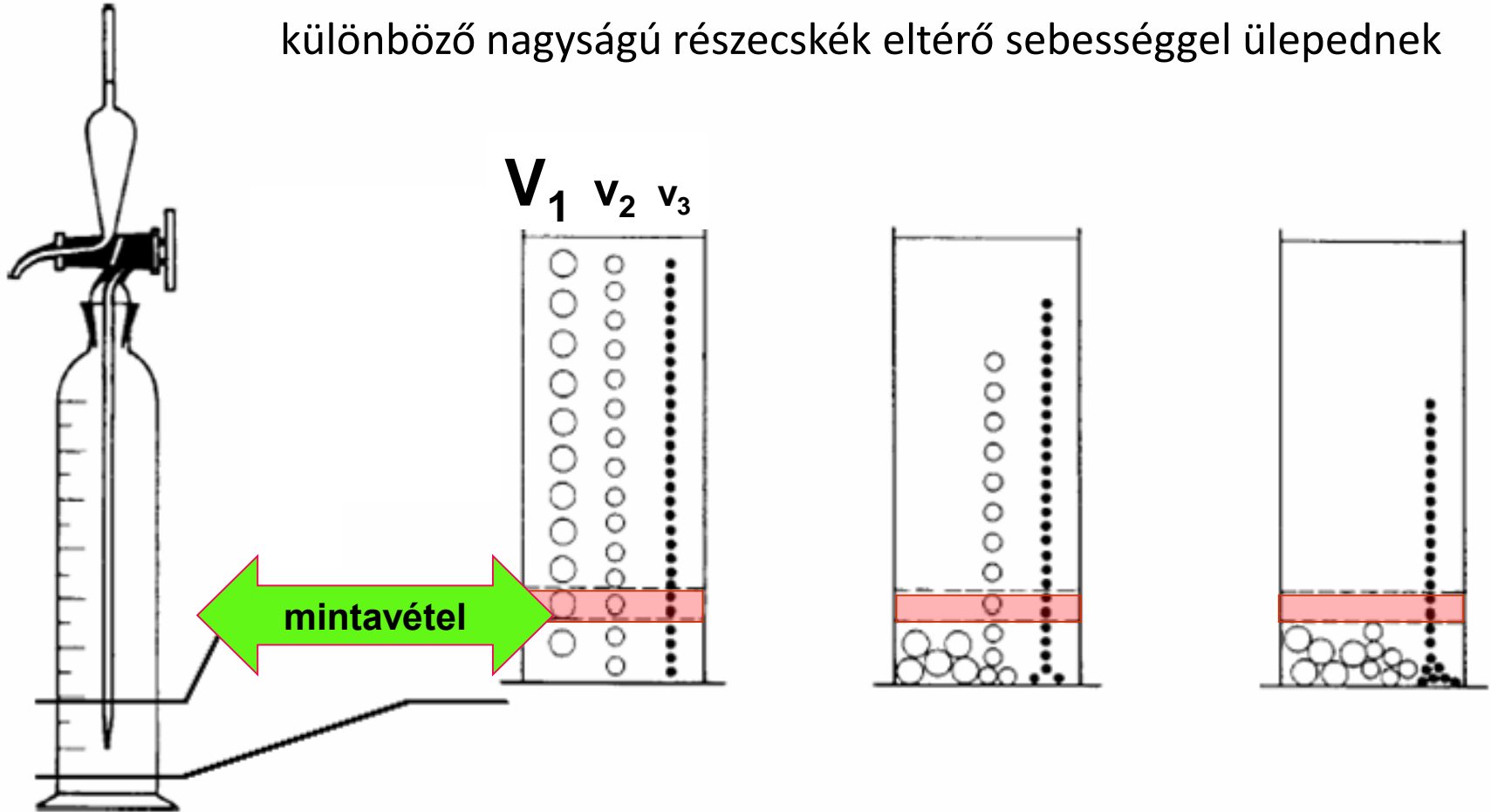
A szemcse sűrűségétől függően  
2 - 100  $\mu\text{m}$  szemcseméret mérésére  
alkalmas.

Andreasen henger



# Andreasen henger

különböző nagyságú részecskék eltérő sebességgel ülepednek

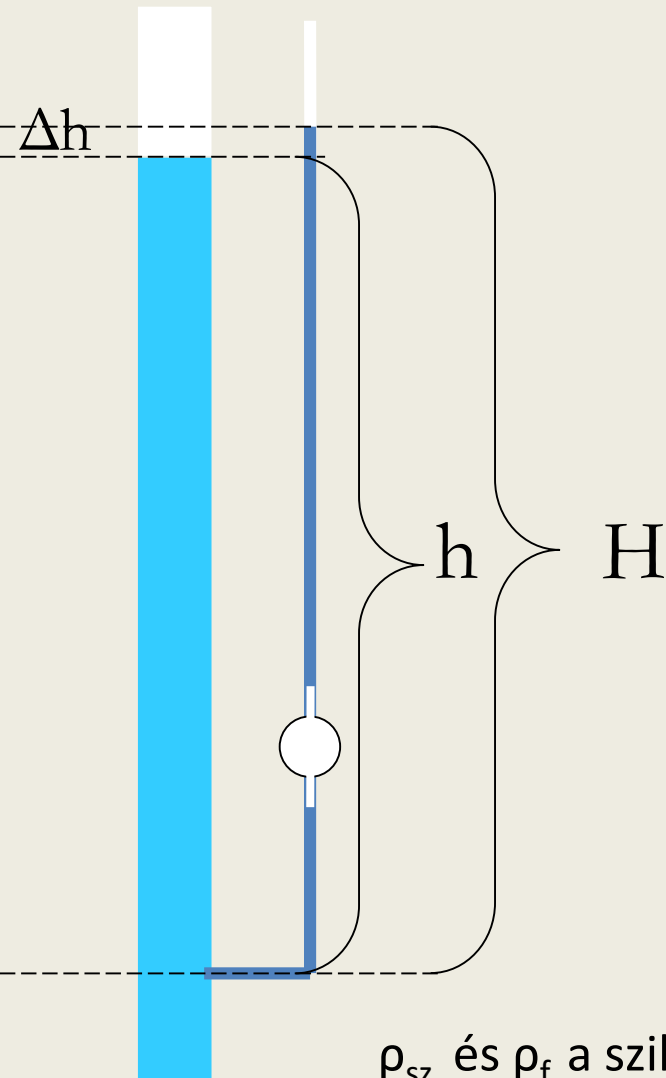


# Szemcseméret vizsgálat szedimentációs mérőhenger





# Wigner cső



$$\frac{H}{h} = \frac{\rho_{sz}}{\rho_f}$$

$$\Delta h = \frac{h}{\rho_f} (\rho_{sz} - \rho_f)$$

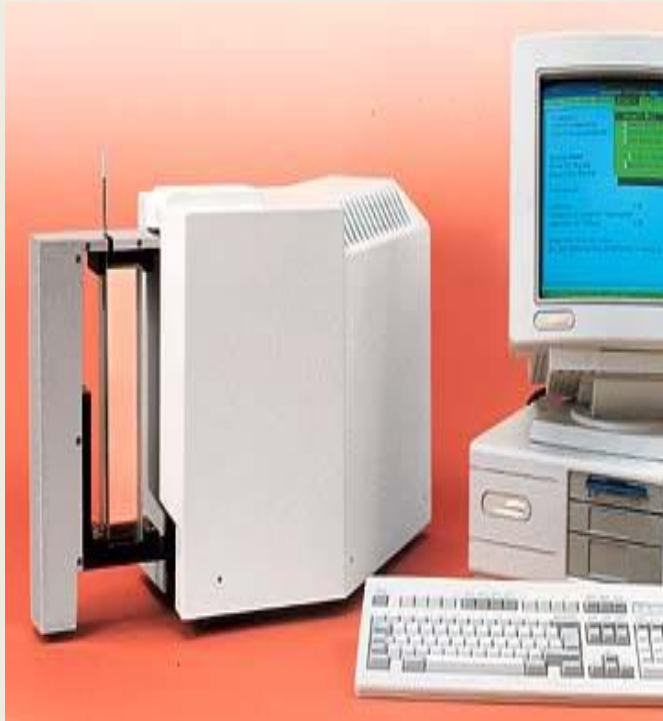
$$P = \frac{A}{\frac{1}{\rho_f} - \frac{1}{\rho_{sz}}} \Delta h$$

$\rho_{sz}$  és  $\rho_f$  a szilárd anyag és a folyadék sűrűsége

$P$  a  $h$  magasságban levő szuszpendált anyag mennyisége

$A$  az üleptető cső keresztmetszete

# Szedimentációs analízis



Szedimentograph

A Stokes törvény alapján méri a szedimentációt, és határozza meg a szemcseméret-eloszlást. A hagyományos módszerek hosszú, több órás vizsgálatot tettek szükségessé.

Mérési tartomány:  $0,5\mu\text{m}$  -  $500\mu\text{m}$

Maximális minta mennyiség: 0,5 - 3 ml

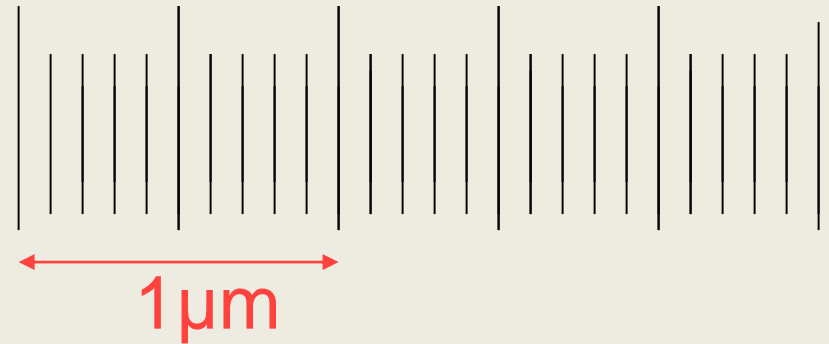
Analízis idő: 3 - 10 perc

# Optikai módszerek

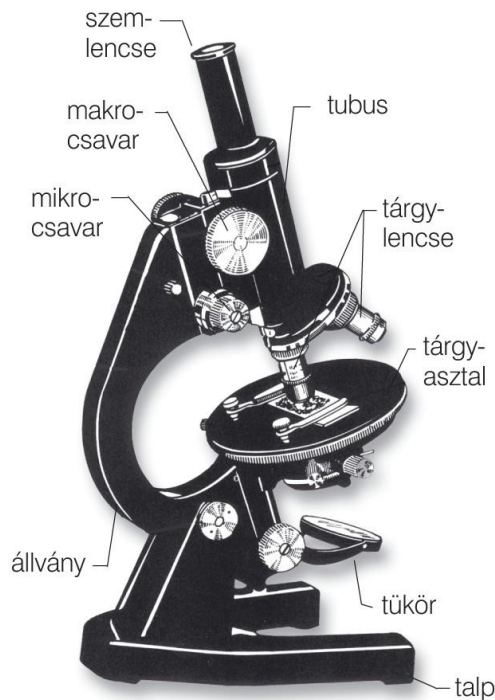
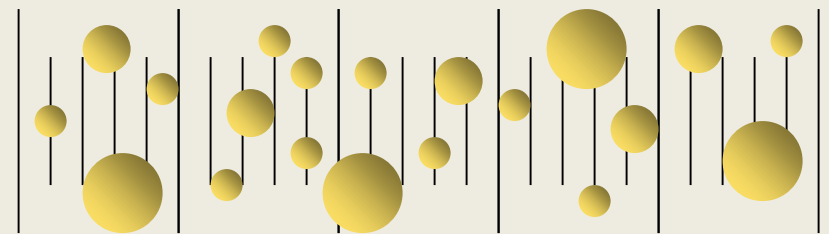
# Diszperz rendszerek szemcseméret meghatározása hagyományos módon fénymikroszkóppal

## okulár mikrométer

### 1. kalibrálás

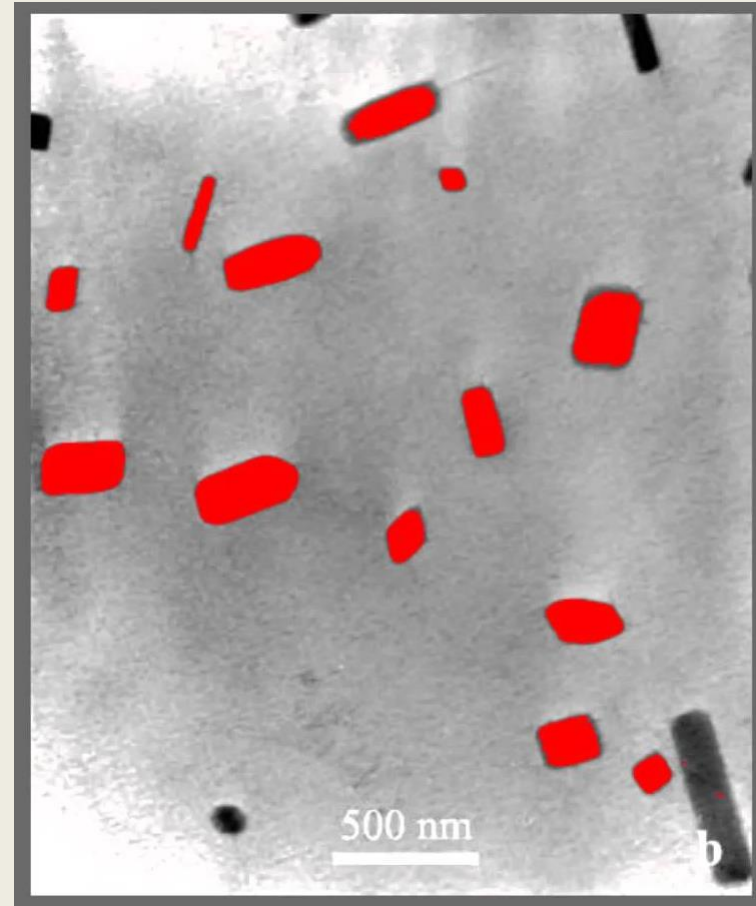


### 2. mérés



# Diszperz rendszerek szemcseméret meghatározása mikroszkóppal

## Digitális képalkotás



# Diszperz rendszerek szemcseméret meghatározása mikroszkóppal

## Digitális képalkotás



**ImageJ**

$$Circularity = 4\pi * \frac{Area}{Perimeter^2}$$

$$Aspect\ ratio = \frac{Major\ axis}{Minor\ axis}$$

$$Roundness = 4 * \frac{Area}{\pi * Major\ axis^2}$$

$$Solidity = \frac{Area}{Convex\ area}$$

# Diszperz rendszerek szemcseméret meghatározása mikroszkóppal

The image shows the 'Extended Particle Analyzer' software interface on the left, with arrows pointing from its various parameters to corresponding diagrams and formulas on the right. The interface includes a list of parameters such as Area, Extent, Perimeter, Circularity, Roundness, Solidity, Compactness, Aspect ratio (AR), Feret AR, Ellipsoid angle, Max Feret, Min Feret, Feret Angle, and Coefficient of variation. It also has checkboxes for 'Pixel units', 'Output in pixels', 'Display results', 'Summarize', 'Exclude edges', 'Reset after analysis', 'Clear results', 'Add to Manager', and 'Include holes'. At the bottom are 'OK', 'Cancel', and 'Help' buttons.

On the right, several diagrams illustrate particle analysis concepts:

- A red irregular shape and its black silhouette (convex area) are shown, with arrows pointing to the 'Area' and 'Convex Area' parameters.
- A red outline of the same shape is shown, with an arrow pointing to the 'Perimeter' parameter.
- A red irregular shape is shown with a dashed red outline representing its convex hull, with an arrow pointing to the 'Solidity' parameter.
- A red irregular shape is shown with a red double-headed arrow indicating its maximum diameter, with an arrow pointing to the 'Max Feret' parameter.
- A red irregular shape is shown with a red double-headed arrow indicating its minimum diameter, with an arrow pointing to the 'Min Feret' parameter.
- A red irregular shape is shown with a red double-headed arrow indicating its Feret angle, with an arrow pointing to the 'Feret Angle' parameter.
- A red irregular shape is shown with a red double-headed arrow indicating its standard deviation, with an arrow pointing to the 'StdDev' parameter.
- A red irregular shape is shown with a red double-headed arrow indicating its mean, with an arrow pointing to the 'Mean' parameter.
- A red irregular shape is shown with a red double-headed arrow indicating its FeretMax and FeretMin, with an arrow pointing to the 'FeretMax' and 'FeretMin' parameters.

The following formulas are provided:

- $$\text{Circularity} = 4 \pi * (\text{Area}) / (\text{Perimeter})^2$$
- $$\text{Roundness} = (4 * \text{Area}) / (\pi * \text{max diameter}^2)$$
- $$\text{Solidity} = (\text{Area}) / (\text{Convex Area})$$
- $$\text{Compactness} = \sqrt{(4 * \text{Area} / \pi) / (\text{max diameter})}$$

# Mikroszkópia

## Előnyei

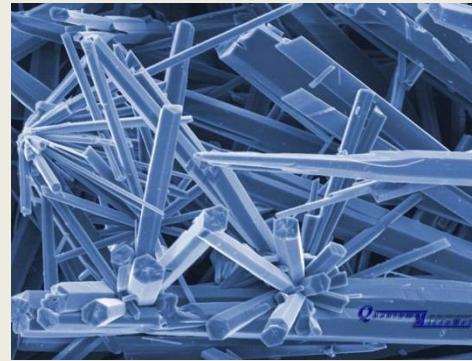
- Közvetlen vizsgálat
- A szemcse alakja is vizsgálható
- Képanalizáló rendszer alkalmazható
- Kalibrálható
- Kétdimenziós analízis

## Hátrányai

- Statisztikailag kevésbé értékelhető
- Széles eloszlású és szubmikroszkópikus szemcsék esetén nehezen, vagy nem alkalmazható
- Lassú
- Minták előzetes preparációja
- Kétdimenziós analízis



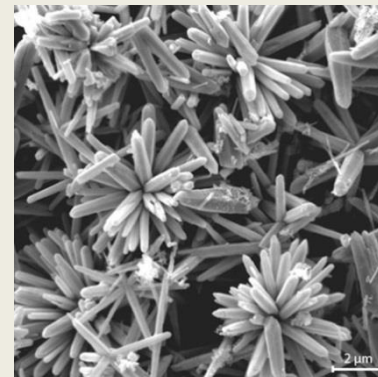
# Diszperz rendszerek szemcseméret meghatározása elektron-mikroszkóppal



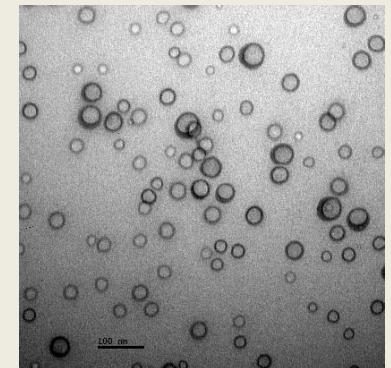
Kálium karbonát  
kristályok (SEM)



NaCl kristályok  
(SEM)



Cink-oxid kristályok  
(SEM)



PEG-G2-DCA-cisplatin  
(TEM)

PÁSZTÁZÓ ELEKTRONMIKROSZKÓPIA (SEM)  
TRANSMISSZIÓS ELEKTRONMIKROSZKÓPIA (TEM)

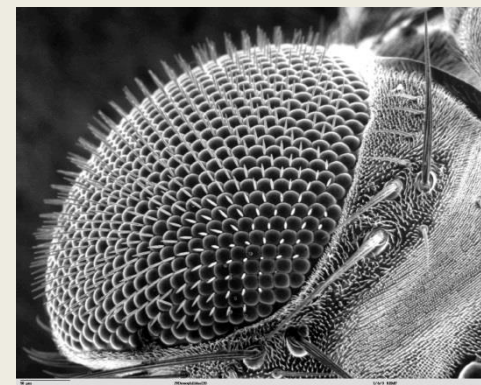
# SEM/TEM



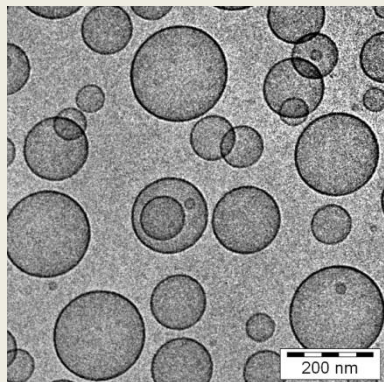
Hangya fej



Melegvízi féreg



Muslica szem



Liposzómák

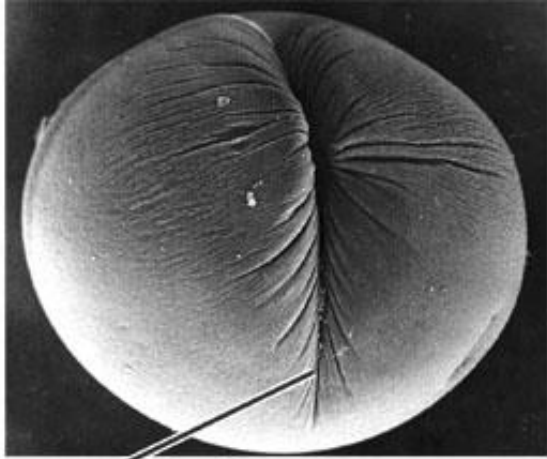


Mitokondrium



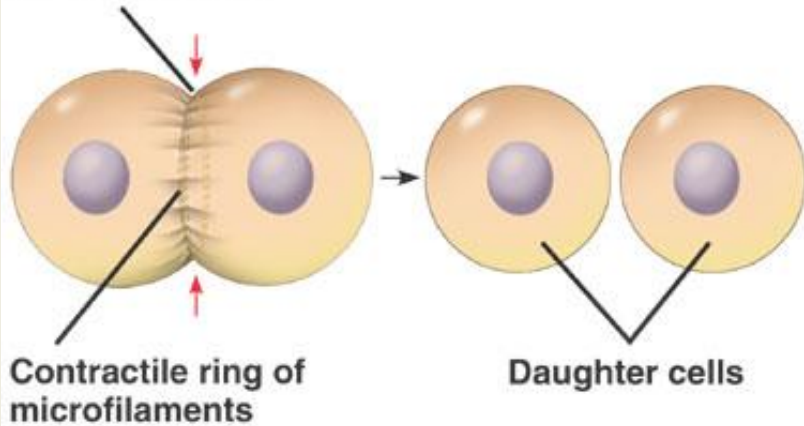
Golgi készülék

# SEM/TEM



100 μm

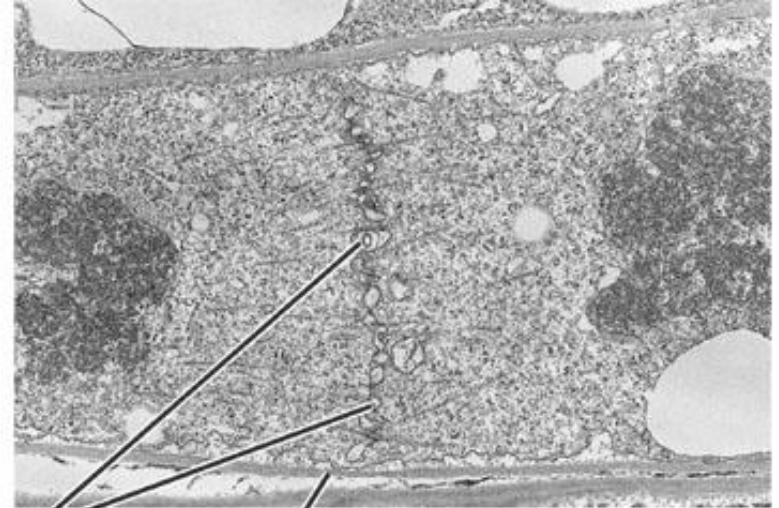
Cleavage furrow



Contractile ring of microfilaments

Daughter cells

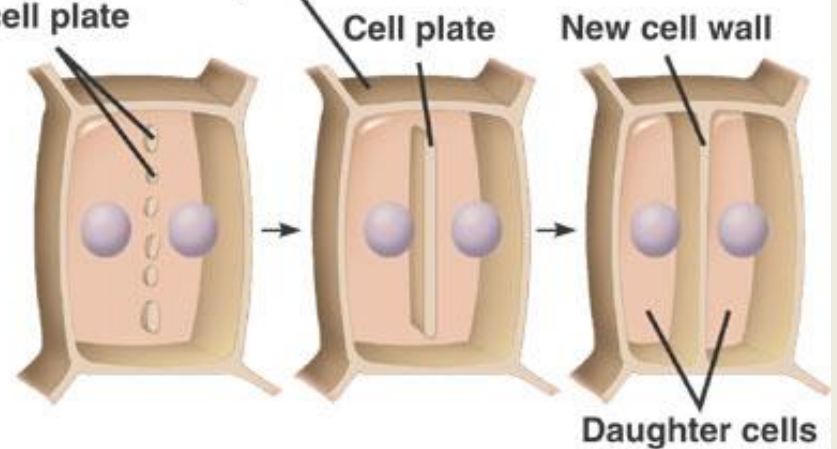
(a) Cleavage of an animal cell (SEM)



1 μm

Vesicles forming cell plate

Wall of parent cell



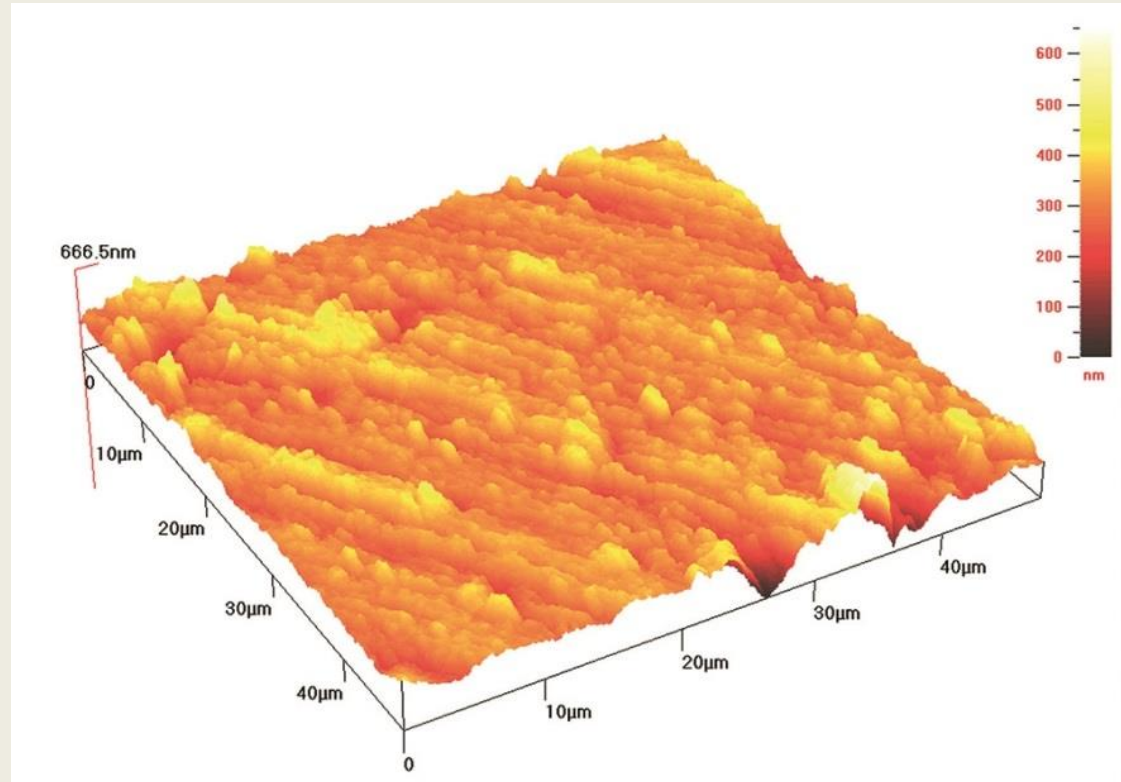
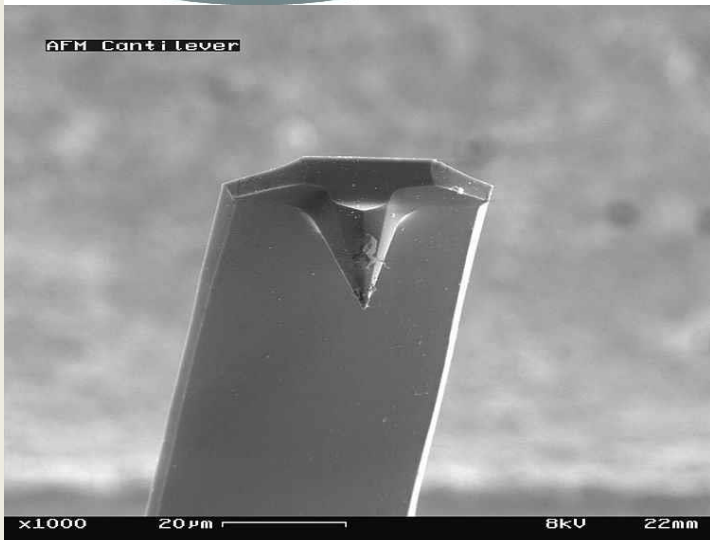
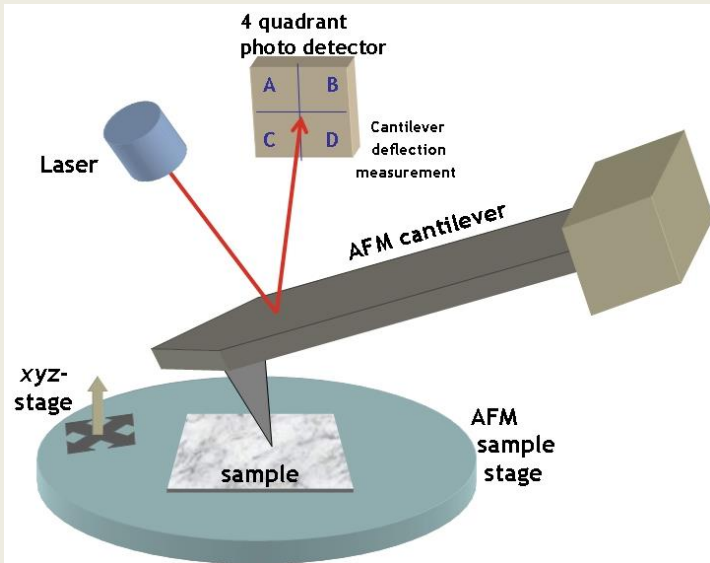
Cell plate

New cell wall

Daughter cells

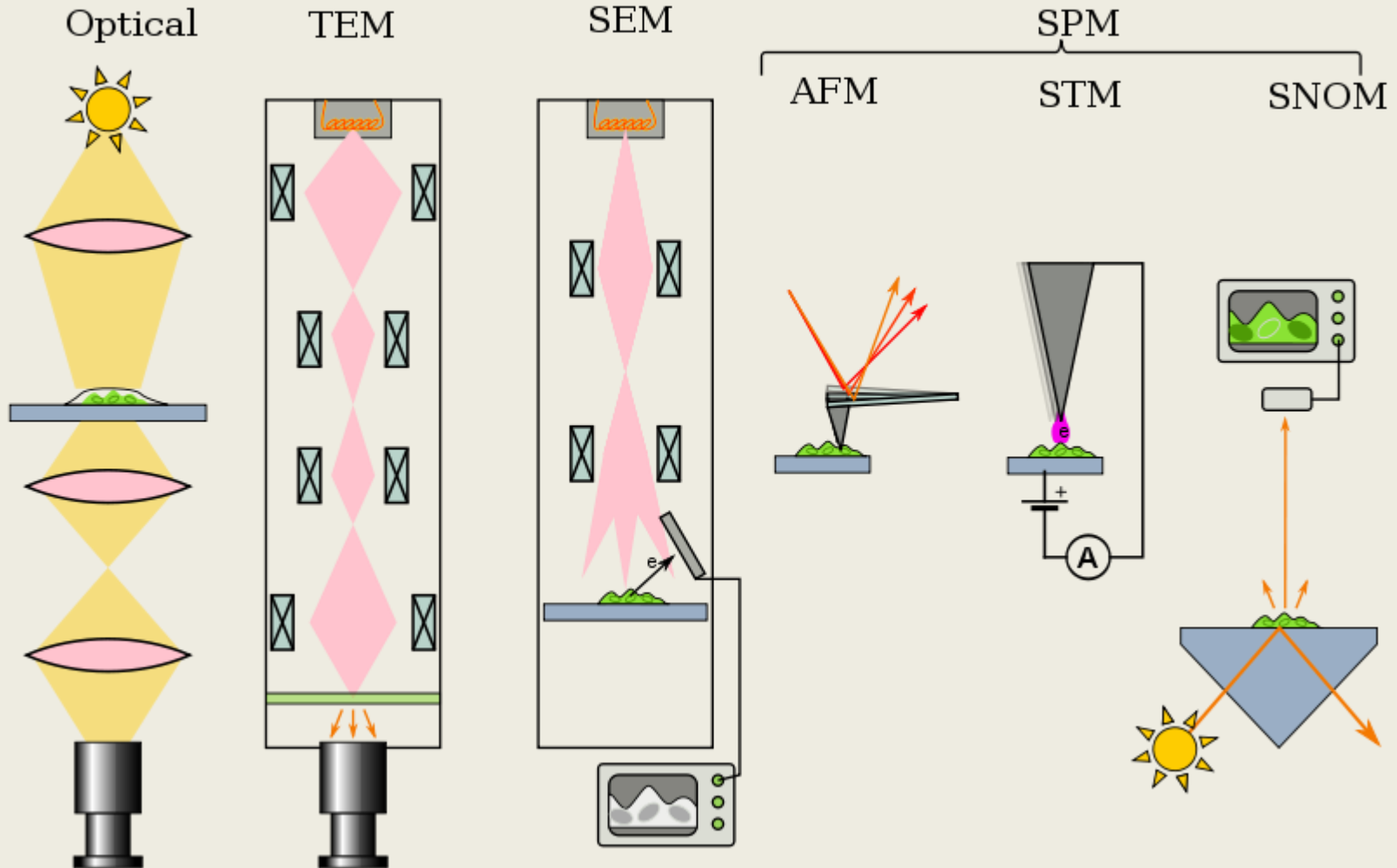
(b) Cell plate formation in a plant cell (TEM)

# AFM – Atomic Force Microscopy (Atomerő mikroszkópia)



# Optikai szemcseméret-meghatározás (összefoglaló)

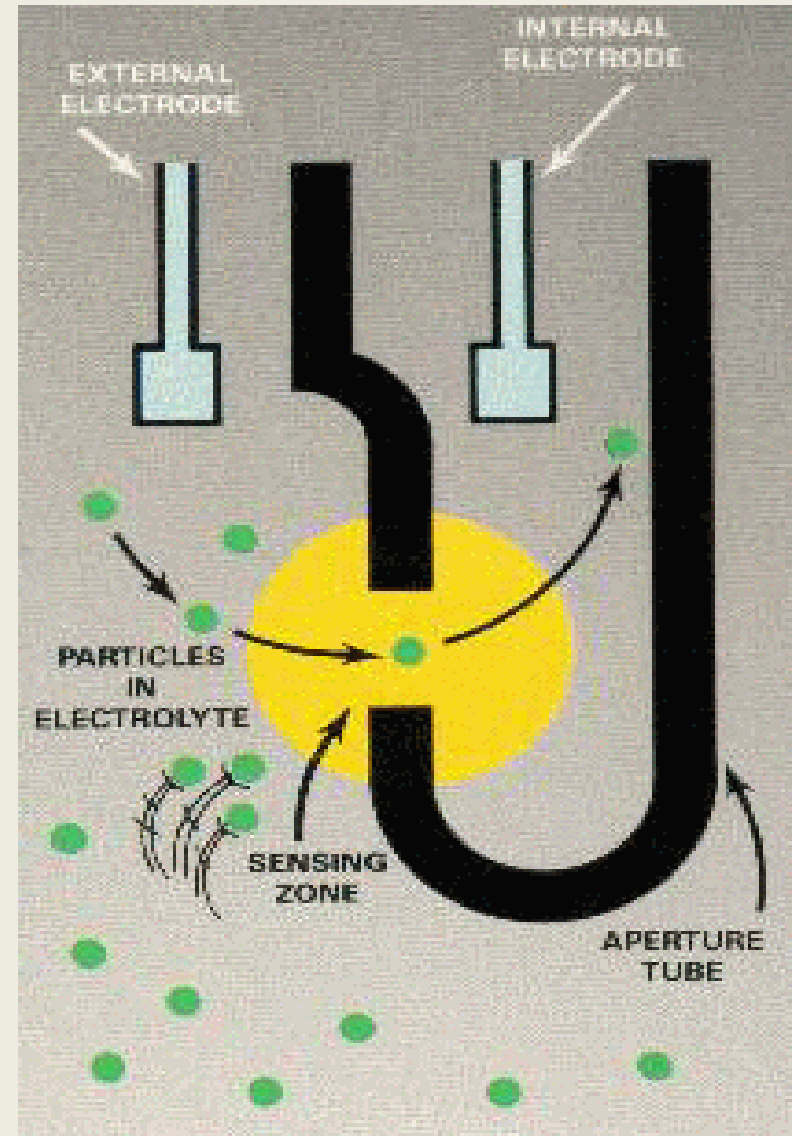
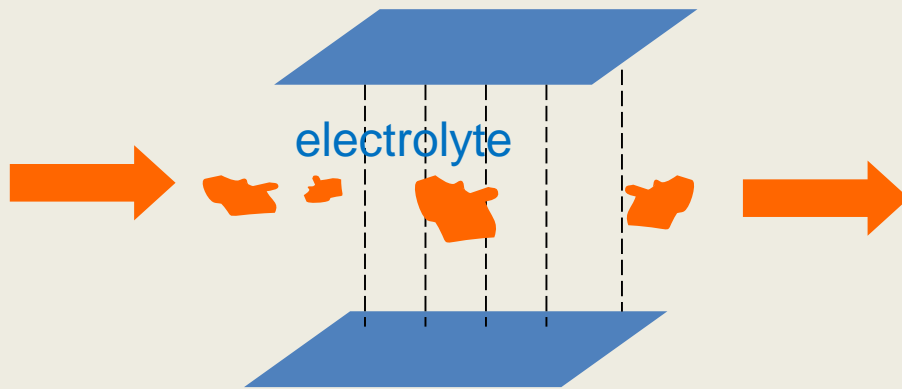
## Microscopes



# További módszerek

# Vezetőképesség mérésén alapuló módszerek

## Coulter Counter



# Diszperz rendszerek szemcseméret- meghatározása lézer-fényszóródásos módszerrel

A lézer fény szóródásán alapul és a diszperzió részecskéin szóródó fényt detektorokon érzékeli.

**Mie elméletén** alapul, aki megállapította, hogy **ismert méretű** és **refrakciós indexű** szférikus részecskék **meghatározott irányba** szórják a fényt.

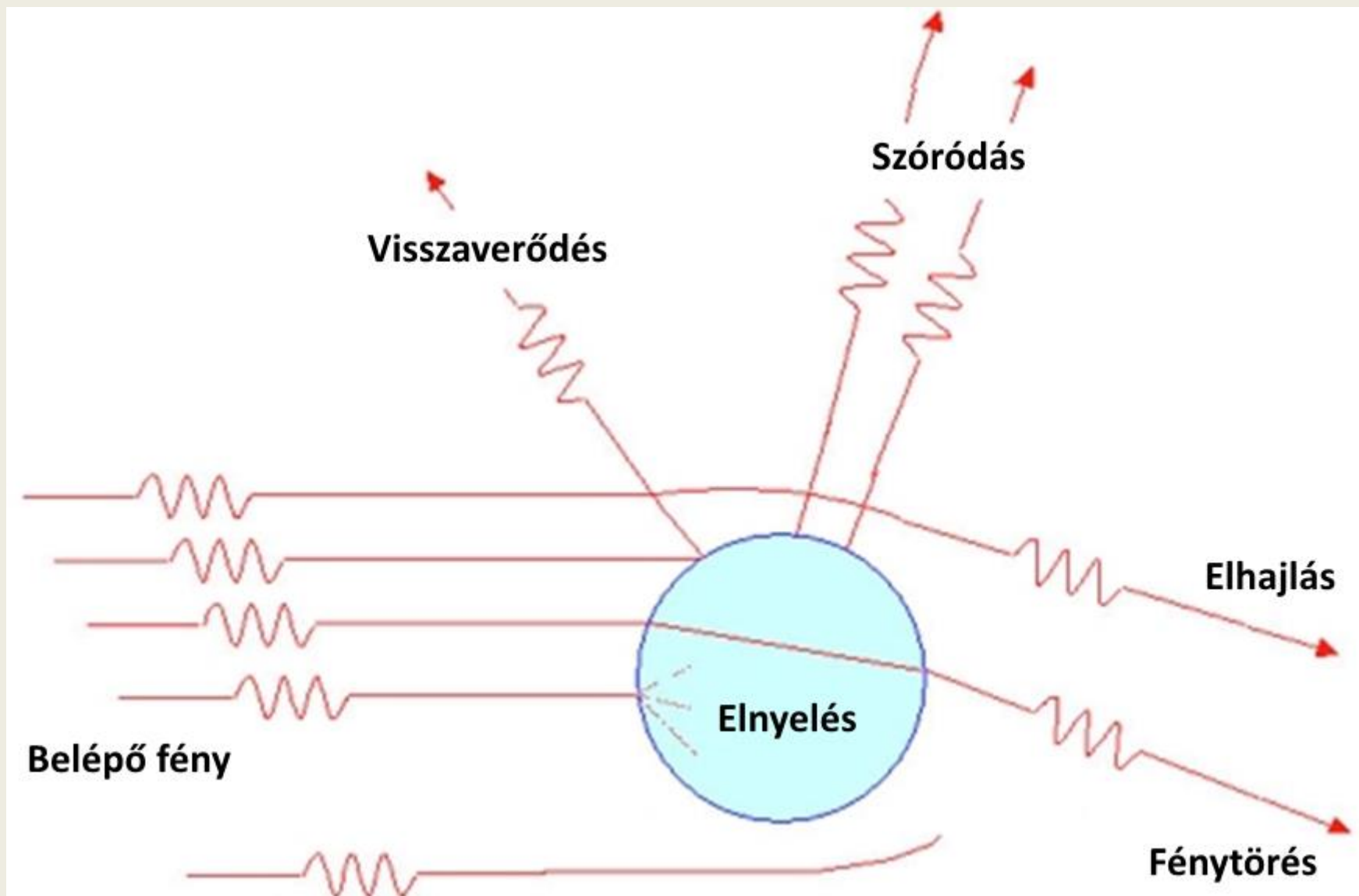
$$\alpha = \frac{2\pi r}{\lambda}$$

$\alpha$   
 $r$   
 $\lambda$

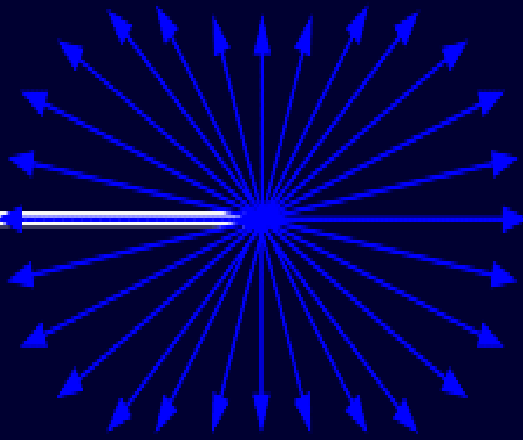
Mie parameter  
részecske (csepp) sugara  
szórt fény hullámhossza



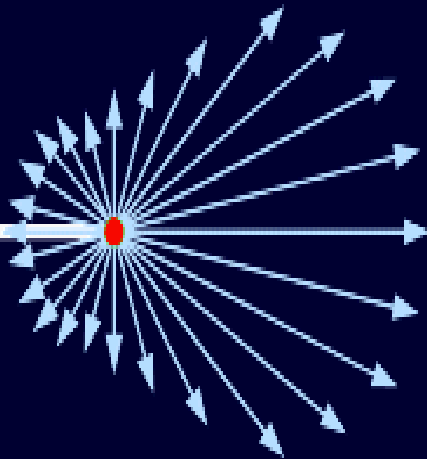
# Lézerfény viselkedése részecske közelében



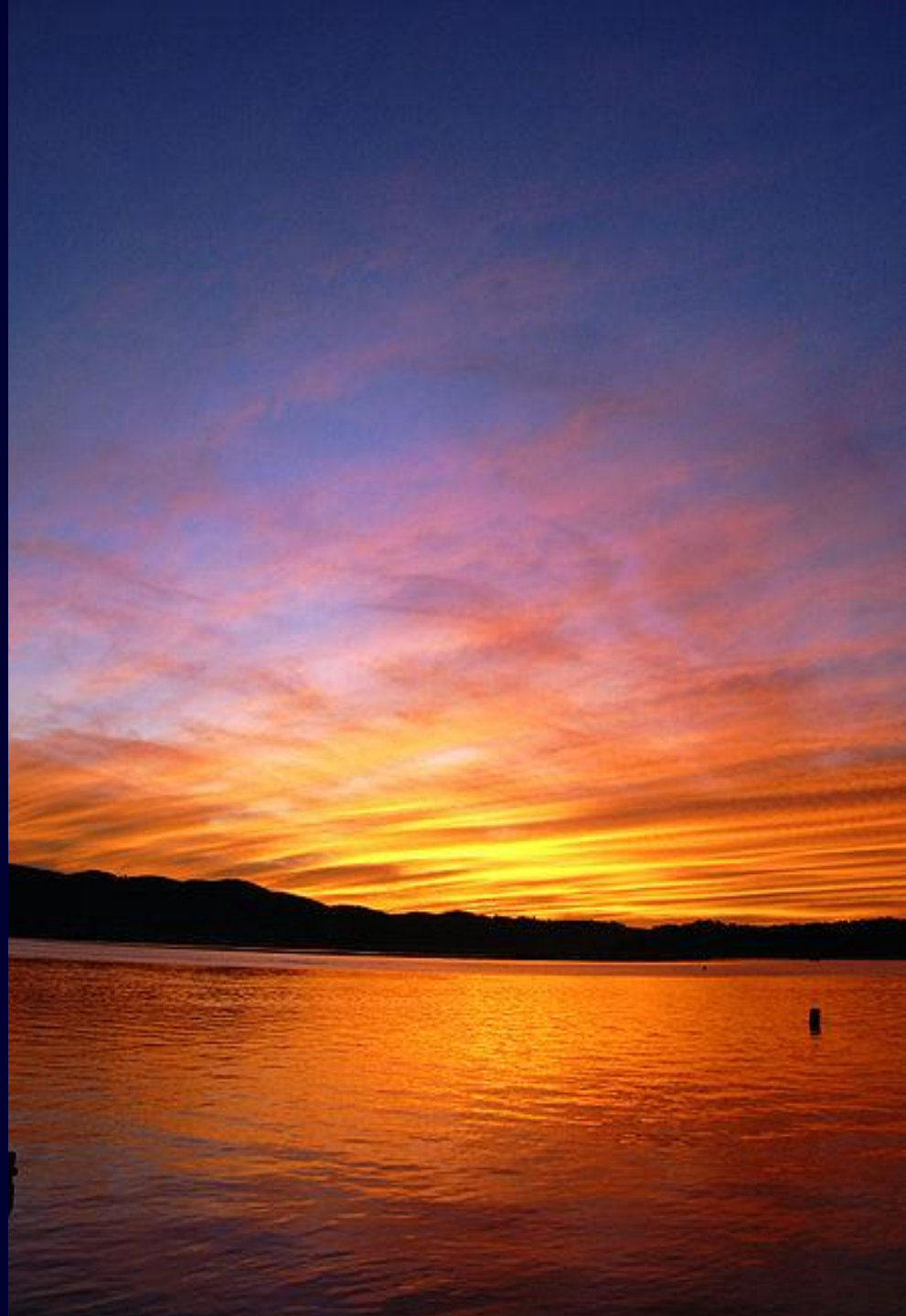
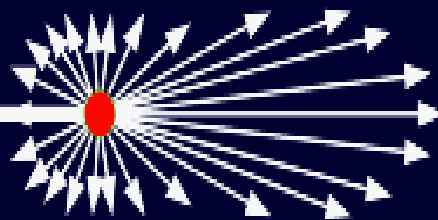
Rayleigh  
scattering



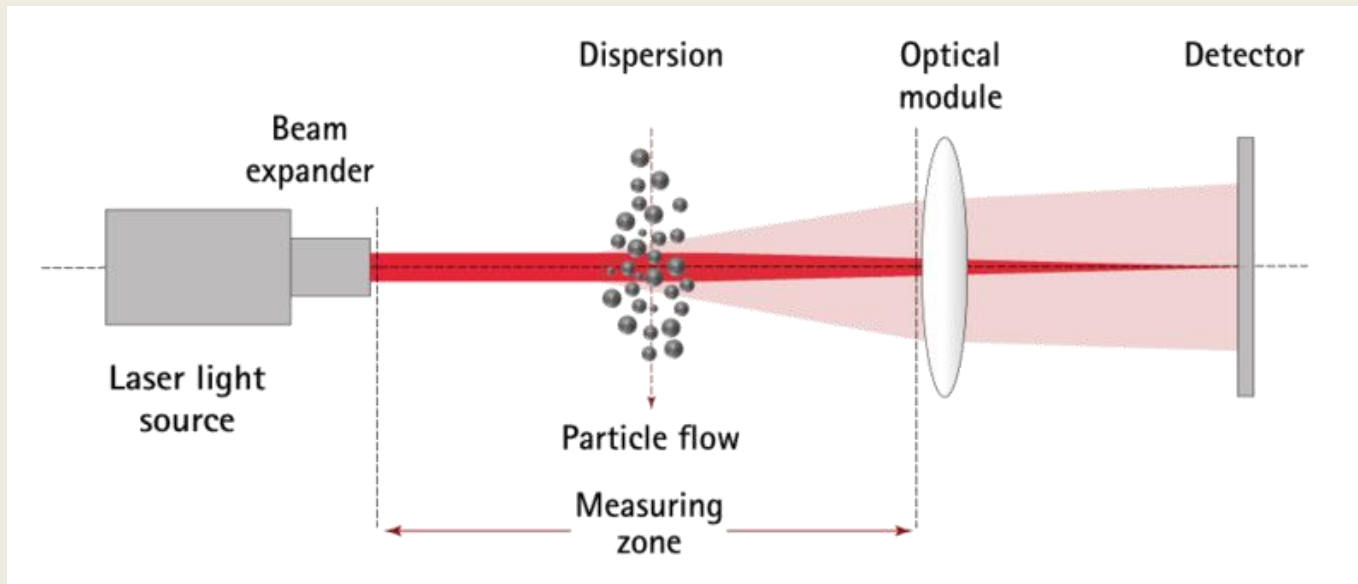
Mie Scattering,  
small particle



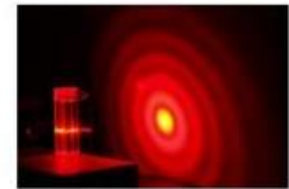
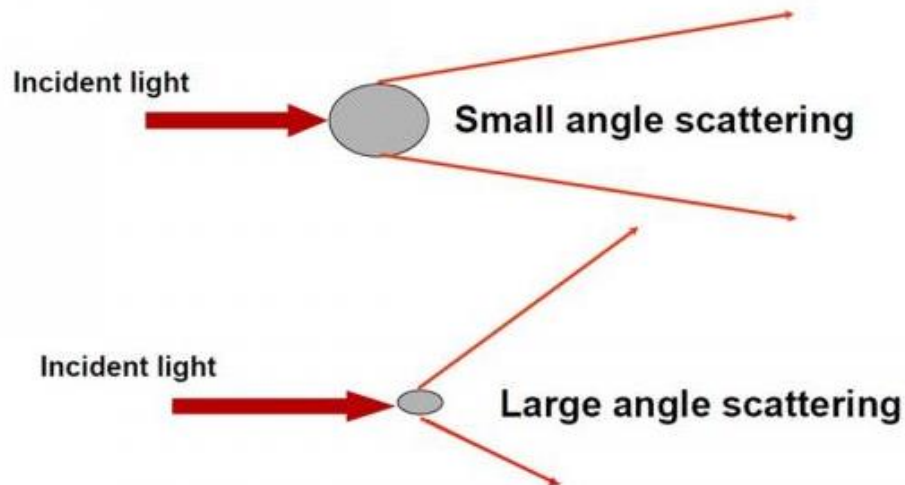
Mie Scattering,  
large particle



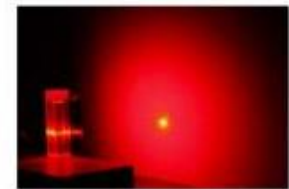
# Lézer diffrakció



## A Look at How Particles Scatter Light



5 microns



800 nanometres

# Lézer diffrakció

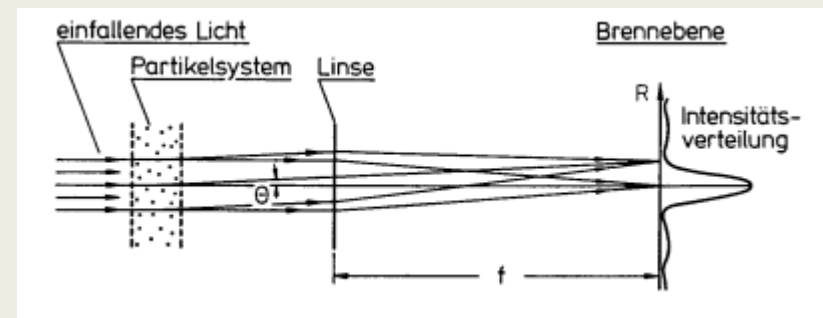
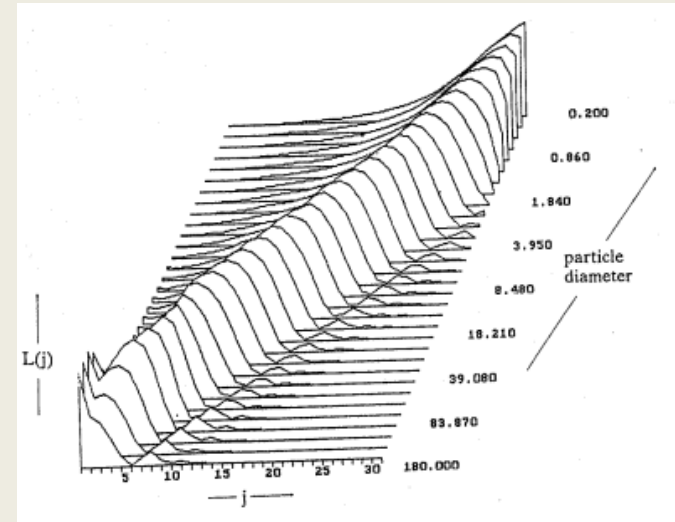
**Monodiszperz** rendszerek esetén a jellegzetes diffrakciós képből a szemcseméret megállapítható.

**Polidiszperz** rendszerek esetében a diffrakciós képet külön elemezni kell egy speciális értékelő rendszerrel.

Az intenzitás eloszlásból lehet kiszámítani a szemcseeloszlást.

$d = 0.2, 1500 \mu\text{m}$ .

A szuszpenzió töménysége  $< 1\%$ .

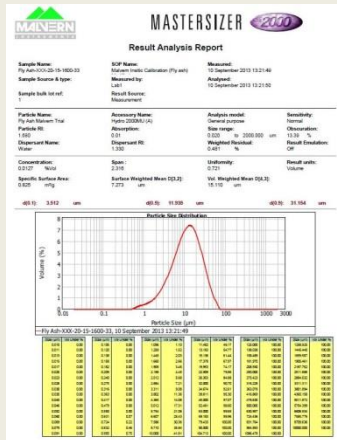


# Diszperz rendszerek szemcseméret- meghatározása lézer-fényszóródásos módszerrel

## Malvern Mastersizer



# Malvern Mastersizer report



# MASTERSIZER



## Result Analysis Report

**Sample Name:**  
Fly Ash-XXX-20-15-1600-33

**Sample Source & type:**

**Sample bulk lot ref:**  
1

**SOP Name:**  
Malvern Insitic Calibration (Fly ash)

**Measured by:**  
Lab1

**Result Source:**  
Measurement

**Measured:**  
10 September 2013 13:21:49

**Analysed:**  
10 September 2013 13:21:50

**Particle Name:**  
Fly Ash Malvern Trial

**Particle RI:**  
1.680

**Dispersant Name:**  
Water

**Accessory Name:**  
Hydro 2000MU (A)

**Absorption:**  
0.01

**Dispersant RI:**  
1.330

**Analysis model:**  
General purpose

**Size range:**  
0.020 to 2000.000 um

**Weighted Residual:**  
0.481 %

**Sensitivity:**  
Normal

**Obscuration:**  
13.39 %

**Result Emulation:**  
Off

**Concentration:**  
0.0127 %Vol

**Span :**  
2.316

**Uniformity:**  
0.721

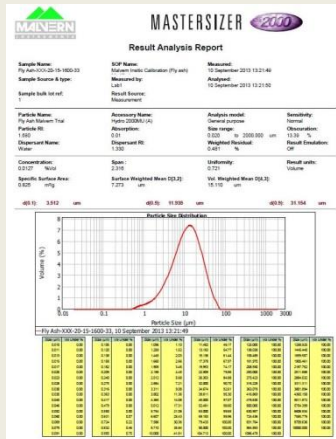
**Result units:**  
Volume

**Specific Surface Area:**  
0.825 m<sup>2</sup>/g

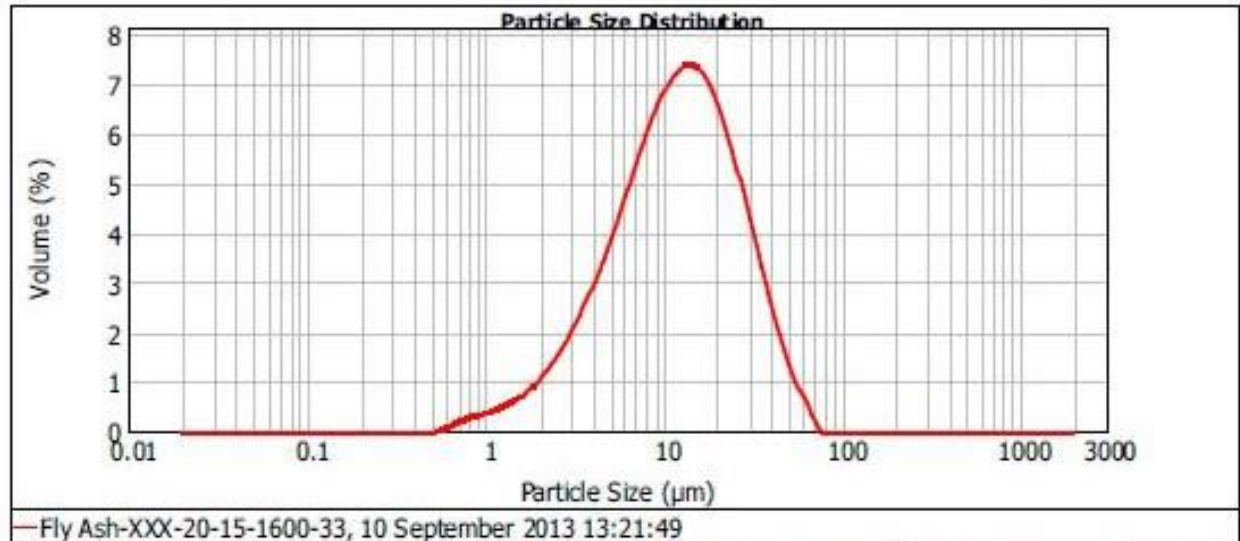
**Surface Weighted Mean D[3,2]:**  
7.273 um

**Vol. Weighted Mean D[4,3]:**  
15.110 um

# Malvern Mastersizer report



d(0.1): 3.512 µm      d(0.5): 11.935 µm      d(0.9): 31.154 µm



Size (µm)	Vol Under %	Size (µm)	Vol Under %	Size (µm)	Vol Under %	Size (µm)	Vol Under %	Size (µm)	Vol Under %
0.010	0.00	0.105	0.00	1.096	1.10	11.482	48.17	125.000	100.00
0.011	0.00	0.120	0.00	1.259	1.52	13.183	54.77	145.440	100.00
0.013	0.00	0.138	0.00	1.445	2.03	15.136	61.44	169.587	100.00
0.015	0.00	0.158	0.00	1.660	2.66	17.378	67.97	190.461	100.00
0.017	0.00	0.182	0.00	1.905	3.46	19.953	74.17	218.762	100.00
0.020	0.00	0.209	0.00	2.188	4.45	22.909	79.86	251.886	100.00
0.023	0.00	0.240	0.00	2.512	5.68	26.303	84.88	2884.032	100.00
0.026	0.00	0.275	0.00	2.884	7.21	30.200	90.70	3311.311	100.00
0.030	0.00	0.316	0.00	3.311	9.08	34.674	92.61	3801.894	100.00
0.035	0.00	0.363	0.00	3.802	11.36	39.811	95.30	4365.158	100.00
0.040	0.00	0.417	0.00	4.365	14.08	45.000	97.07	5011.872	100.00
0.046	0.00	0.479	0.00	5.012	17.31	52.481	98.60	5754.399	100.00
0.052	0.00	0.550	0.00	5.754	21.08	60.967	99.65	6606.934	100.00
0.060	0.00	0.631	0.07	6.607	25.43	69.183	99.96	7585.776	100.00
0.069	0.00	0.724	0.22	7.586	30.36	79.433	100.00	8709.636	100.00
0.079	0.00	0.832	0.46	8.710	35.84	90.000	100.00	10000.000	100.00
0.091	0.00	0.955	0.75	10.000	41.81	104.713	100.00		

# Lézer diffrakció/fényszóródás

## Előnyei

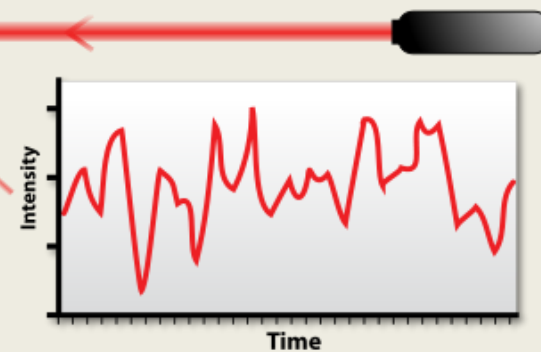
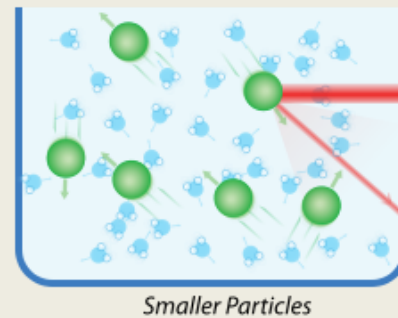
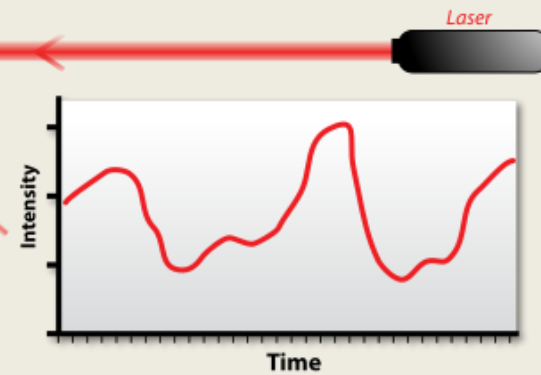
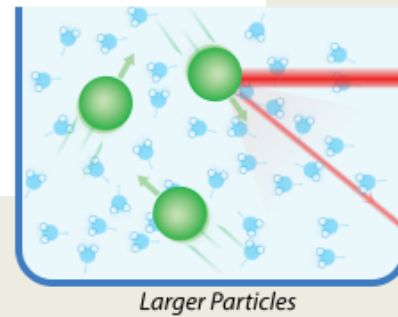
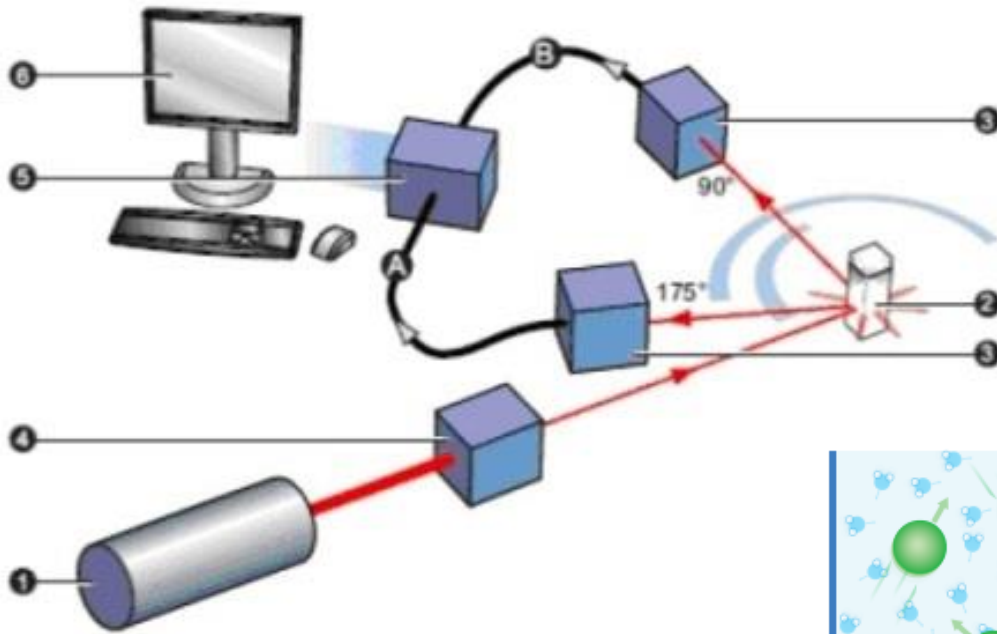
- Gyors analízis
- Pontos mérés
- Jól automatizált rendszer
- Kis minta mennyiség
- A kapott eloszlás jól reprezentálja a rendszert
- Statisztikailag jól értékelhető
- Elfogadott

## Hátrányai

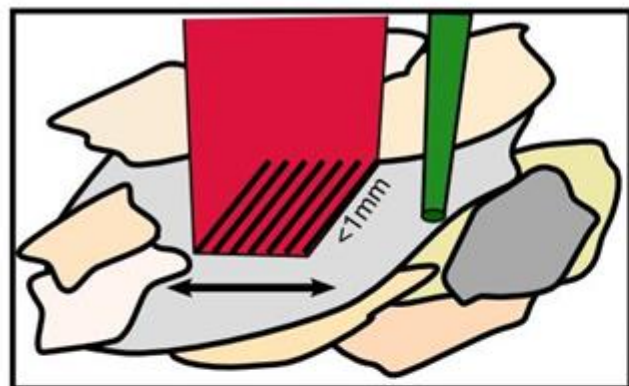
- Nem különbözteti meg az aggregálódott szemcséket
- Indirekt módszer
- Folyadék fázisban mér
- A számolási módszer befolyásolja a végeredményt



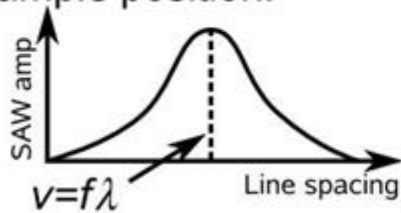
# Dinamikus fényszórás



# Akusztikus rezonancia spektroszkópia



Line spacing is scanned at each sample position:

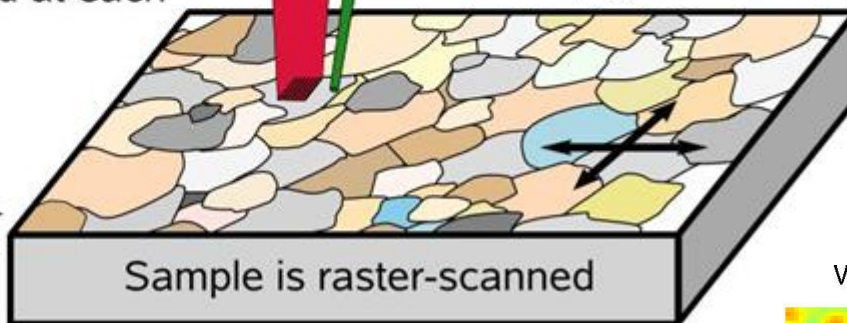


Best signal when line spacing = SAW wavelength at frequency  $f$

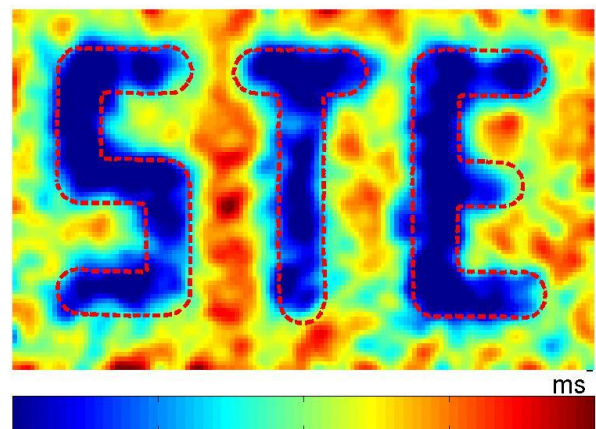
Excitation laser: fixed frequency,  $f$

Spatial light modulator: image pattern onto surface

SAW detection system



Velocity image, indicating coating thickness



5765 5770 5775 5780 5785

**Köszönöm**

**a**

**figyelmet!**