

Bildhaft deutlich

Aktuelle Trends in der Thermischen Analytik

Dr.-Ing. Dirk Neff, Mettler-Toledo GmbH

2009 und 2010 waren Jahre der Restrukturierung, des Umbaus vorhandener Ressourcen und der Steigerung der Effizienz in der Pharmazeutischen Industrie. 2011 schauen wieder viele Verantwortliche vermehrt mit visionärem Blick in die Zukunft – neue, innovative Technologien und andere Wege als die bisher beschrittenen, rücken in den Fokus. Eine Zeit des Aufbruchs und der neuen Möglichkeiten hat begonnen – auch in der Materialprüfung.



Heiße Sache für kühle Köpfe

Die thermische Analyse ist heute zusätzlich zu den etablierten Methoden wie HPLC und XRD eine aussagekräftige und effiziente Routinemethode in der pharmazeutischen Forschung und Produktion. Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC) und Thermogravimetrie (TG) finden häufig Anwendung bei der Charakterisierung von Ausgangsstoffen, Hilfsstoffen und Zubereitungen, beginnend in der Wirkstoffentwicklung, in der Präformulierungsphase bis hin zur Qualitätskontrolle bei der Herstellung von Arzneiformen. Folgende physikalisch-chemische Eigenschaften der Wirk- und Hilfsstoffe stehen dabei häufig im Mittelpunkt des Interesses:

- Reinheit, Kristallmodifikationen und Kristallinität in der frühen Wirkstoffcharakterisierung
- Stabilität und Hygroskopizität in der Präformulierung
- Kompatibilität und Löslichkeit in der Produktentwicklung

Auch die Prüfung auf physikalisch-chemische Wechselwirkungen der Darreichungsformen mit dem Verpackungsmaterial für eine sichere Applikation des Arzneimittels kann mittels thermischer Analysemethoden erfolgen.

Altbewährt und neu entdeckt

Mit Hilfe der DSC werden alle Proben einem definierten Temperaturprogramm unterzogen – von einer Start- zu einer Endtemperatur mit definierter Heizgeschwindigkeit. Thermisch induzierte Prozesse wie Schmelzen, Verdampfen, Kristallisieren oder Phasenumwandlungen werden gleichzeitig mithilfe eines oder mehrerer Sensoren erfasst. Das Ergebnis ist eine Messkurve als Funktion der Temperatur oder der Zeit (meist bei isothermen Experimenten). Die Kunst besteht nun darin, die gewonnenen Messeffekte in Beziehung zum Material zu setzen und die richtigen Schlüsse zu ziehen. Dies ist häufig und ohne weitere Untersuchungen schwierig.

„Die Kopplung von Analysemethoden liefert bedeutend mehr Informationen als die Summe der einzelnen Verfahren.“

Intelligent kombiniert – einfacher interpretiert

Die Kopplung von Analysemethoden liefert bedeutend mehr Informationen als die Summe der einzelnen Verfahren. Dies soll exemplarisch an zwei aktuellen Beispielen beschrieben werden.

1) Dynamische Differenzkalorimetrie (engl. DSC) und Mikroskopie

DSC-Messkurven weisen oft Effekte auf, die nicht unmittelbar interpretiert und verstanden werden. In solchen Fällen ist es hilfreich zu sehen, was mit der Probensubstanz während der Messung geschieht. Fest-fest-Phasenumwandlungen, überlappende Effekte wie Schmelzen und Zersetzung sowie Artefakte, die z.B. aus der Bewegung der Probe herrühren, sind dadurch identifizierbar. Sowohl die Messkurve als auch die sichtbare zeitliche Abfolge der Probenveränderung ist dokumentierbar und kann damit rückverfolgt werden.

Ein Beispiel dazu ist in den Abbildung 1 und 2 dargestellt. Die DSC-Messkurve (Abb. 1) eines Arzneistoffes (API) zeigt zwei Effekte – einen endotherm gerichteten mit einem Maximum bei 210,8 °C und einen exothermen bei etwa 228 °C. Ein kleinerer Effekt bei 214 °C kann ebenfalls gemessen werden. Bei dem endothermen Effekt ging man ursprünglich davon aus, dass es sich um einen Schmelzvorgang handelt. DSC-Mikroskopie liefert allerdings andere Ergebnisse. In Abbildung B ist zu erkennen, dass die Substanz bei 211 °C keinesfalls schmilzt. Dieser Effekt kommt durch Verdampfung von Kristallwasser zu Stande, wie TGA-MS Messungen zeigten. Die Farbänderung der Probe lassen den Schluss zu, dass sich die Substanz sofort nach dem Schmelzen zu zersetzen beginnt. Der Effekt bei 214 °C ist daher als Summe von zwei gleichzeitig ablaufenden Prozessen anzusehen: endothermes Schmelzen und exothermes Zersetzen.

2) DSC-gekoppelt mit einem etablierten, mathematischen Verfahren

Kombiniert man temperaturmodulierte DSC-Technik mit einem lange etablierten mathematischen Verfahren (Parametric estimation method, PEM), so erhält man eine neue Technik: TOPEM®. Diese bietet die Möglichkeit, überlappende Probeneffekte nachweisen zu können und frequenzabhängige Effekte von unabhängigen zu unterscheiden. Dadurch wird die Interpretation der Messergebnisse deutlich erleichtert. Das Beispiel in Abbildung 3 zeigt eine konventionelle DSC-Messung (schwarz) und die Ergebnisse mit TOPEM-DSC einer

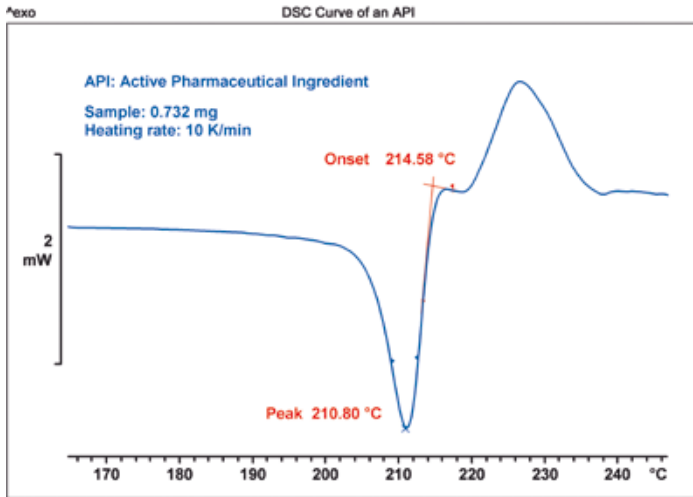


Abb. 1 DSC-Messkurve eines Arzneistoffs

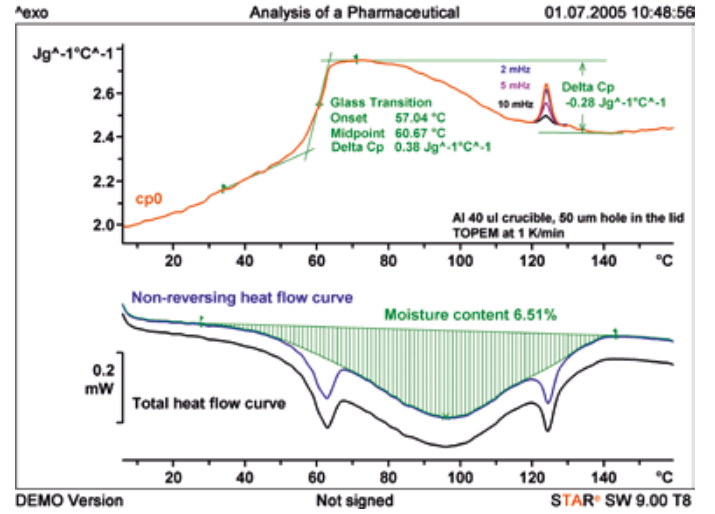


Abb. 3 TOPEM-DSC-Messung eines Pharmazeutikums

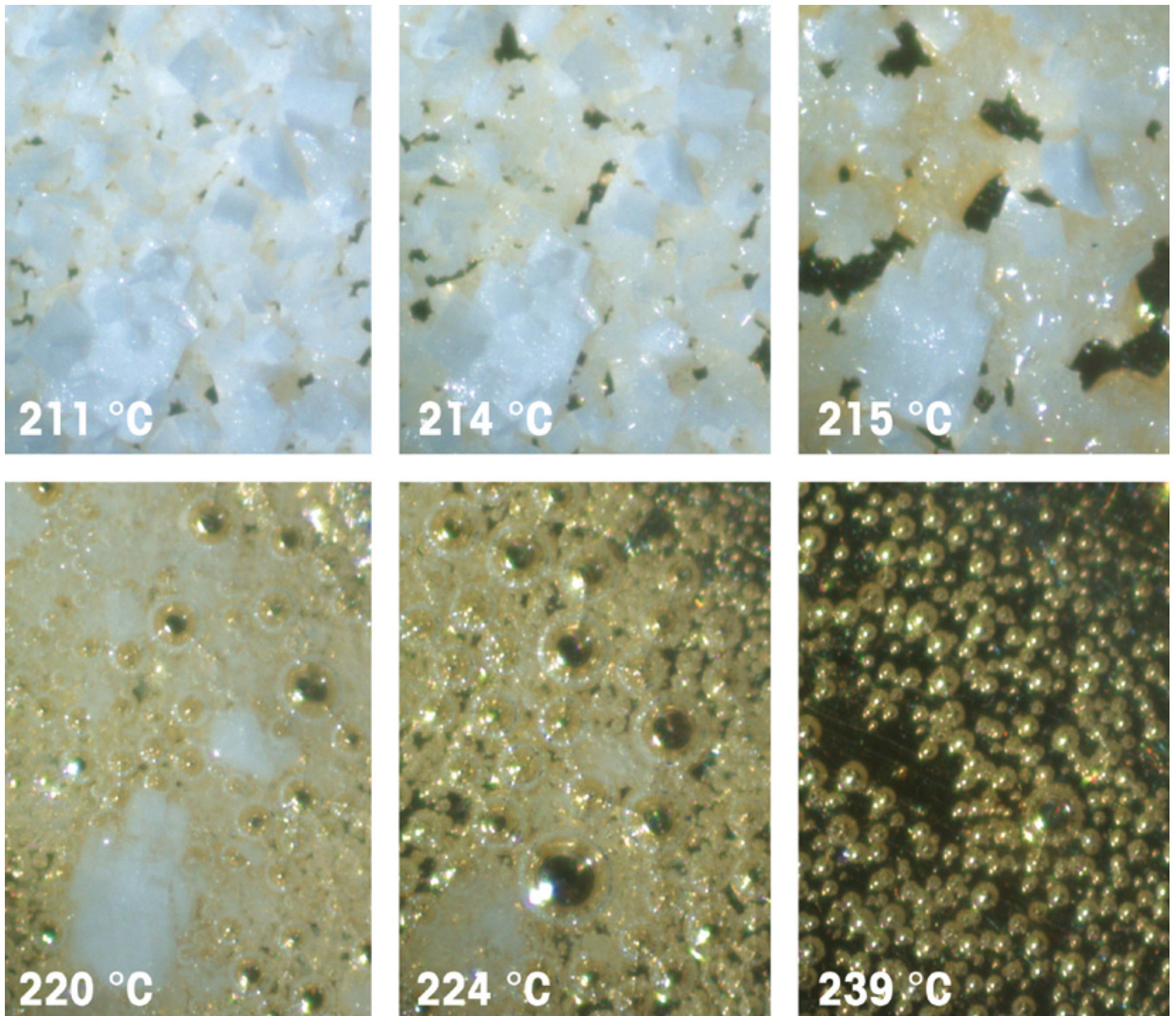
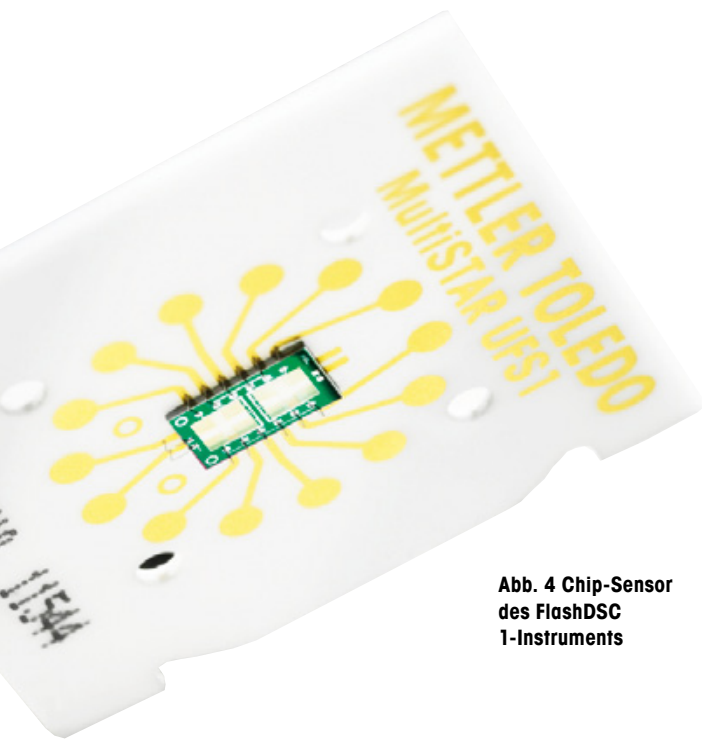


Abb. 2 Mikroskopaufnahmen des Arzneistoffs bei 6 Temperaturen

pharmazeutischen Formulierung (Wärmekapazität, rot u. nicht reversierender Wärmestrom, blau). Der gesamte Wärmestrom (schwarz) zeigt mehrere, überlagerte endotherme Effekte: Ein breiten zwischen 30 und 140 °C sowie zwei scharfe Effekte bei etwa 60 und 125 °C. Eine Interpretation ohne weitere Informationen ist kaum möglich.

Die durch die TOPEM-Messung erhaltenen Ergebnisse bringen Licht ins Dunkel: Die Wärmekapazitätskurve (rot) zeigt, dass der Effekt bei 60 °C aus einer Glasumwandlung mit überlagerter Enthalpierreaxation besteht, während der zweite bei etwa 125 °C durch eine Phasenumwandlung hervorgerufen wird. Letzteres kann aus der Frequenzabhängigkeit des Peakmaximums geschlossen werden. Der breite Effekt zwischen 30 und 140 °C wird durch Verdampfen von Feuchtigkeit hervorgerufen. Durch Integration dieses Effekts kann zudem der Feuchtigkeitsgehalt der Probe berechnet werden. Er beträgt 6,5%.



**Abb. 4 Chip-Sensor
des FlashDSC
1-Instruments**

Blick in die Zukunft

Thermische Analysemethoden werden auch in Zukunft durch verbesserte Sensoren oder kombinierte Techniken zusätzliche Informationen über Materialien liefern.

Ein weiterer aktueller Trend ist die Miniaturisierung von Sensoren, um möglichst schnell aufheizen und abkühlen zu können. Dies ist u.a. dann wichtig, wenn sich der Anwender für den Nachweis polymorpher Substanzen



Dirk Neff, Jahrgang 1970, studierte an der TU Darmstadt Chemie mit Schwerpunkt Biochemie und schloss 1998 erfolgreich mit der Promotion ab. Nach mehreren Jahren im universitären und industriellen F&E-Bereich ist er seit 2004 für das Produktmanagement instrumenteller Materialcharakterisierung bei der Mettler-Toledo GmbH verantwortlich. Zusätzlich leitet er den Vertrieb analytischer Instrumente mit einem Team von 15 Mitarbeitern.

interessiert. Heizgeschwindigkeiten bis 2,4 Mio. K/min und Kühlgeschwindigkeiten bis 240.000 K/min können durch moderne Chipkalorimeter mit MEMS-Technologie (engl. Micro-Electro-Mechanical System) seit Kurzem auch durch ein kommerziell erhältliches Instrument erreicht werden: die FlashDSC 1 (Abb. 4).

Definierte Struktureigenschaften sind durch Variation der Kühlgeschwindigkeit aus der Schmelze heraus erzeugbar. Reorganisationsprozesse im Material werden anschließend durch Variation der Heizrate in einem Bereich von mehr als 7 Dekaden analysiert.

Dieses Instrument ist also gleichzeitig Reaktor und Analysator: Unterschiedliche Materialzustände können im ersten Schritt erzeugt werden, bevor diese durch den Aufheizvorgang analysiert werden. Und dies, ohne dass an der Probe oder am Instrument eine Änderung vorgenommen werden muss.

Durch diesen Aufbau sind wertvolle Hinweise insbesondere im Bereich des Polymorphiescreenings oder bei Substanzen, deren Zersetzung bereits beim Schmelzen beginnt, zu erwarten.

■ dirk.neff@mt.com