

Untersuchungen zur Wirkungsweise und über den Nutzen von Prämixen beim Einsatz von Fließregulierungsmitteln

Dissertation zur Erlangung
des naturwissenschaftlichen Doktorgrades
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg



vorgelegt von
Dirk Leutner
aus
Ludwigshafen am Rhein

Würzburg 2010

Eingereicht bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie am

23. August 2010

Gutachter der schriftlichen Arbeit

1. Gutachter: Prof. Dr. Ingfried Zimmermann

2. Gutachter: Prof. Dr. Dirk Kurth

Prüfer des öffentlichen Promotionskolloquiums

1. Prüfer: Prof. Dr. Ingfried Zimmermann

2. Prüfer: Prof. Dr. Dirk Kurth

3. Prüfer: Prof. Dr. Dr. Lorenz Meinel

Datum des öffentlichen Promotionskolloquiums

5. November 2010

Doktorurkunde ausgehändigt am

„DIE NEIGUNG DER MENSCHEN,
KLEINE DINGE FÜR WICHTIG ZU HALTEN,
HAT SEHR VIEL GROßES HERVORGEBRACHT.“

Georg Christoph Lichtenberg
(1742-1799)

MEINEN ELTERN

Danksagung

Diese Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Ingfried Zimmermann am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg.

Ich danke allen Personen, die mich während der Promotionszeit mit Ratschlägen, wertvollen Tipps und Diskussionen sowie privat unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt insbesondere

- meinem Doktorvater, Prof. Zimmermann für die überlassenen Freiheiten und seine Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit. Interessante Anregungen, die guten Rahmenbedingungen und sein stetes Interesse am Fortgang der Arbeit haben mir diese Arbeit erst ermöglicht.
- allen Kollegen und Ehemaligen des Arbeitskreises Silke Heydt, Wehad Ibrahim, Anne-Kathrin Müller, Christian Pabel, Claudia Raffauf, Joanna Ruppel, Stefanie Schauer, Christoph Schlee und Stefanie Weber.
- den Mitarbeitern des Arbeitskreises Dr. Sascha Zügner und Doris Moret für den Einsatz bei der Organisation und Durchführung der Studentenpraktika, Christine Schneider für die immerwährende Hilfe bei allen möglichen kleinen und großen organisatorischen Problemen im Universitätsalltag.
- meinen Eltern, meiner Familie und insbesondere meiner Freundin Petra für ihre Unterstützung und den uneingeschränkten Rückhalt im privaten Bereich.
- den Firmen Evonik-Degussa GmbH, Meggle GmbH und Cerestar Deutschland GmbH für das freundliche und problemlose Zurverfügungstellen der verwendeten Materialien.
- Prof. Krohne und seinen Mitarbeiterinnen Daniela Bunsen und Claudia Gehring vom Rasterelektronenmikroskop des Biozentrums der Universität Würzburg.
- Prof. SEXTL vom Fraunhofer Institut für Silicatforschung in Würzburg für die Möglichkeit hochauflösende REM-Aufnahmen anzufertigen. Seinen Mitarbeitern Frau Graupner und Herr Röhm danke ich für ihren vollen Einsatz bei der Einstellung des Gerätes.
- Herrn Reiner Eck der Elektronikwerkstatt des Instituts für Physikalische Chemie für seine unkomplizierte, sofortige Hilfe bei der Überprüfung und Reparatur des Messverstärkers der Scherzelle.
- den Mitarbeitern der hauseigenen Werkstatt für jederzeit schnelle Hilfe bei technischen Problemen.

Publikationen

- I. **D. Leutner, I. Zimmermann**, *Charakterisierung der Fließfähigkeit von Mischungen der pharmazeutisch verwendeten Hilfsstoffe Maisstärke und Laktose*, 1. Chemie-Symposium der Studierenden Mainfrankens, Würzburg, 2007
- II. **D. Leutner, J. Ruppel, A.-K. Müller, I. Zimmermann**, *Wirksamkeit und Leistungsfähigkeit verschiedener Fließregulierungsmittel am Beispiel der pharmazeutischen Füllmittel Laktose und Maisstärke*, Jahrestreffen des ProcessNet-Fachausschusses Agglomerations- und Schüttguttechnik (Dechema und VDI-GVC), TU München, 2008
- III. **D. Leutner, I. Zimmermann**, *Flow regulation of the two pharmaceutical used fillers lactose and corn starch by different glidants*, 6th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Barcelona, Spanien, 2008
- IV. **D. Leutner, I. Zimmermann**, *Der Zugspannungstester im Vergleich zur Scherzelle nach Jenike – Zwei Methoden zur Charakterisierung der Fließfähigkeit*, 2. Chemie-Symposium der Studierenden Mainfrankens, Würzburg, 2008
- V. **D. Leutner, A.-K. Mueller, S. Weber, I. Zimmermann**, *Premixes for pharmaceutical powder mixtures – a potential way for improving flowability?*, 6th International Conference for Conveying and Handling of Particulate Solids, Brisbane, Australien, 2009, Conference Proceedings ISBN 978-0858259065, S. 466-471

1	EINLEITUNG	1
2	THEORIE UND STAND DER FORSCHUNG	3
2.1	Eigenschaften von Schüttgütern	3
2.2	Fließverhalten von Schüttgütern	6
2.2.1	Fließfähigkeit nach Jenike.....	6
2.2.2	Interpartikuläre Haftkräfte.....	8
2.2.3	Van-der-Waals-Wechselwirkungen	10
2.3	Einfluss der Oberflächenbeschaffenheit auf die interpartikulären Haftkräfte.....	13
2.4	Modelle zur Berechnung von Haftkräften bei Oberflächenrauigkeiten	14
2.4.1	Rauigkeitsmodell nach Rumpf.....	14
2.4.2	Sandwich-Modell nach Zimmermann.....	16
2.4.3	Rauigkeitsmodell nach Pahl und Wicke.....	17
2.4.4	3-Punkt-Modell nach Meyer	19
2.5	Methoden zur Bestimmung der Fließeigenschaften von Schüttgütern	21
2.5.1	Jenike-Scherzelle.....	21
2.5.2	Schüttwinkel.....	24
2.5.3	Verdichtbarkeitsmessungen	25
2.5.4	Fließen durch eine Düse.....	26
2.5.5	Zugspannungstester	27
2.5.6	Sonstige Methoden.....	27
2.6	Fließregulierungsmittel: Wirkungsweise und Einsatz.....	29
2.6.1	Der Mischprozesses und dessen Einfluss.....	30
2.6.2	Beurteilung der Potenz von Nanomaterialien	34
2.6.3	Herstellung von Fließregulierungsmitteln.....	36
2.6.4	Gesundheitsrisiken durch Fließregulierungsmittel.....	38
3	ZIELSETZUNG UND ARBEITSHYPOTHESE	40
4	MATERIAL UND METHODEN	42
4.1	Materialien	42
4.1.1	Schüttgüter	42
4.1.2	Fließregulierungsmittel	45

4.2	Methoden.....	48
4.2.1	Translations-Scherzelle	48
4.2.2	Zugspannungstester	52
4.2.3	Rasterelektronenmikroskopie.....	55
4.2.4	Partikelgrößenbestimmung mittels Laserbeugung.....	56
4.2.5	Herstellung der binären und ternären Pulvermischungen	57
5	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	58
5.1	Charakterisierung der Trägermaterialien.....	58
5.1.1	Maisstärke	58
5.1.2	Laktose	59
5.1.3	Kalksteinpulver	60
5.2	Messungen an der Translationsscherzelle.....	62
5.2.1	Untersuchungen mit standardisiertem Kalksteinpulver	62
5.2.2	Scherversuche mit Laktose.....	65
5.2.3	Binäre Mischungen	66
5.2.4	Zusammenfassung der Korrelation zwischen Fließfähigkeit nach Jenike und Zugspannungsmessungen.....	69
5.3	Untersuchungen mit dem Zugspannungstester und Oberflächenbelegung.	71
5.3.1	Unterscheidung adsorbierter Partikel auf der Oberfläche von Laktose	71
5.3.2	Zugspannung der reinen Trägermaterialien	74
5.3.3	Einfluss der Konzentration des Fließregulierungsmittels	76
5.3.4	Charakterisierung binärer Mischungen mit Laktose	78
5.3.5	Wirksamkeit und Leistungsfähigkeit der Fließregulierungsmittel.....	87
5.3.6	Wiederanstieg der Zugspannung	89
5.3.7	Binäre Mischungen zweier Trägermaterialien	92
5.4	Untersuchungen ternärer Mischungen	95
5.4.1	Eignung der Trägermaterialien als Basis eines Prämixes	96
5.4.2	Konzentration des Fließregulierungsmittels in einer Vormischung.....	101
5.4.3	Wirksamkeit von Prämixen.....	103
5.4.4	Vormischungen: Handhabung und industrieller Einsatz.....	106

6	ZUSAMMENFASSUNG	108
7	SUMMARY.....	113
8	ANHANG	117
8.1	Rohdaten Scherzellmessungen	117
8.2	Rohdaten Zugspannungsmessungen	122
9	LITERATURVERZEICHNIS	126

Abkürzungen und Formelzeichen

a	Abstand [m]
a_0	minimaler Haftabstand zwischen zwei Kontaktpartnern [m]
A	Fläche [m ²]
A_H	Hamaker-Konstante [J]
BCR	Community Bureau of Reference of the European Commission
CI	Carr-Index
D	Durchmesser eines Schüttgutelements [m]
F	Kraft [N]
F_N	Gewichtskraft [N]
F_A	Schubkraft [N]
F_{vdW}	van-der-Waals-Kraft [N]
f_c	Schüttgutfestigkeit [Pa]
ff_c	Fließfähigkeit nach Jenike [-]
FRM	Fließregulierungsmittel
g	Erdbeschleunigung [m/s ²]
H	Abstand zwischen zwei Kontaktpartnern [m]
h	halber Abstand zwischen zwei Kugeln [m]
h_p	Plancksche Konstante [Js]
h_s	Höhe eines Schüttgutkegels [m]
HF	Hausner-Faktor
$\hbar\omega$	Lifshitz-van-der-Waals-Konstante [J]
IQR	Interquartilsabstand
n	Stichprobenumfang
Q	Quantil
R	Radius einer Kugel [m]
r	Radius einer Rauigkeit / Schüttgutkegels [m]
rH	relative Feuchtigkeit [%]
r_{Fmin}	Rauigkeitsradius am Haftkraftminimum [m]
rel. sdv	relative empirische Standardabweichung [%]
REM	Rasterelektronenmikroskop
sdv	empirische Standardabweichung
t	Zeit [s]

TEM	Transmissionselektronenmikroskop
V	Volumen [m ³]
V ₀	Schüttvolumen [m ³]
V _f	Stampfvolumen [m ³]
x	Abstand zwischen zwei Rauigkeiten [m]
α	Brückenwinkel [°]
α_1	Winkel [°]
α_B	Böschungswinkel [°]
β	Konstante [Jm ⁶]
π	Kreiszahl
ρ	Feststoffdichte [kg/m ³]
ρ_b	Schüttgutdichte [kg/m ³]
σ	Normalspannung [Pa]
σ_1	Verfestigungsspannung [Pa]
σ_c	Druckspannung [Pa]
σ_h	Horizontalspannung [Pa]
σ_{kr}	kritische Normalspannung [Pa]
σ_t	Zugfestigkeit [Pa]
σ_v	Vertikalspannung [Pa]
τ	Schubspannung [Pa]
τ_c	Kohäsion [Pa]
τ_{kr}	kritische Schubspannung [Pa]
τ_w	Wandschubspannung [Pa]
Φ	Wechselwirkungspotenzial [J]
φ	Flächenladungsdichte [e/ μm^2]
φ_w	Wandreibungswinkel [°]

1 Einleitung

Pulver und Schüttgüter kommen in fast allen Industriezweigen vor. Dies reicht von Massengütern wie Kohle oder Zement über Lebensmittel wie Getreide, Gewürze und Zucker bis hin zu vielen pharmazeutischen Wirk- und Hilfsstoffen. Speziell in der pharmazeutischen Industrie wird für die Produktion von festen Arzneiformen wie Tabletten oder Kapseln ein feinpartikuläres Vorprodukt benötigt. Mit Pulvern und Schüttgütern treten Fließprobleme auf, die vielfach erst dann erkannt werden, wenn es bereits zu spät ist: Entmischungen, stockender Schüttgutfluss, Ausschießen aus Lagerbehältern oder ungleichmäßiger Austrag sind die Folge. Daraus entstehen gerade bei pharmazeutischen Produkten zu vermeidende Dosierfehler. In Industriezweigen mit wenigen Produkten oder gar nur einem Produkt – wie der Erzförderung oder der Salz- und Zuckerproduktion – lassen sich die Einrichtungen zum Transport und zur Lagerung bei vorausschauender Planung einfach an das entsprechende Material anpassen. Hierzu sind die Pionierarbeiten von Janssen zu Getreide aus dem 19. Jahrhundert [1] und Jenike [2] für die mechanische Verfahrenstechnik von großer Bedeutung. Jenike entwickelte unter anderem ein Verfahren zur Dimensionierung von Silos, das auch heute noch eingesetzt wird.

In der pharmazeutischen Industrie ist eine Anpassung der Geräte nicht möglich. Chargen sind immer verhältnismäßig klein und zahlreich. Die vorhandenen, teuren Maschinen müssen für verschiedenste Produkte genutzt werden können. Daher hat sich zur Behebung von Fließproblemen empirisch der Einsatz von sogenannten Fließregulierungsmitteln bewährt. Dies sind im Regelfall Siliciumdioxid-Nanopartikel. Sie legen sich nach Zerkleinerung ihrer Agglomerate auf die Oberfläche der deutlich größeren Gastpartikel. Durch eine Erhöhung des Abstandes der großen Schüttgutpartikel wird eine Reduktion der Haftkräfte bewirkt. In den letzten Jahren konnten mehrere Autoren wie Meyer [3], Eber [4], Müller [5] und Weber [6] neue Erkenntnisse über die Auswahl und Wirkungsweise verschiedener Substanzen gewinnen.

Fließregulierungsmittel ballen sich bei der Produktion und Lagerung zu größeren Agglomeraten zusammen. Ein spezielles Problem beim Einsatz der Rieselhilfen besteht darin, die Agglomerate der nanoskaligen Partikel möglichst schnell zu den wirksamen, kleineren Teilchen für die Adsorption auf der Gastoberfläche zu zerteilen. Dies geschieht bisher immer durch Misch- bzw. besser beschrieben als Mahlvorgänge am Ende der Produktion der Pulvermischung. Durch zu kurze Mischzeiten und zu hohe Mengen des

Fließregulierungsmittels schwimmt dieses hochdisperse Nanomaterial gerne an der Oberfläche des Pulverbettes auf. Damit verursacht es Inhomogenitäten im Pulver. Von Interesse ist daher die Frage, ob durch Vormischungen eines Bestandteils der Pulvermischung und des Fließregulierungsmittels in einem vorgeschalteten Arbeitsschritt die kleinen, wirksamen Bruchstücke bereits produziert werden können. Bei der Zugabe zur endgültigen Mischung könnte dann ein schneller Austausch der bereits zerkleinerten Adsorbate stattfinden und das Fließverhalten bei einer homogenen Verteilung verbessern.

Ein weiteres Problem beim Einsatz von hochfeinen Materialien besteht in ihrem Gesundheitsrisiko. Nanopartikel besitzen durch ihre Lungengängigkeit ein kanzerogenes Potential, welches speziell bei der Verarbeitung beachtet werden muss. Auch weitere Probleme bei der oralen Einnahme durch lokale Entzündungsreaktionen und systemische Adsorption werden aktuell diskutiert. Durch Bindung der hochdispersen Fließregulierungsmittel an die in pharmazeutischen Rezepturen vorhandenen größeren Partikel könnte das Gefährdungspotenzial gesenkt werden.

2 Theorie und Stand der Forschung

Pulver und Schüttgüter sowie deren Rieserverhalten sind schon seit vielen Jahrzehnten Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Das folgende Kapitel gibt einen Überblick über den aktuellen Forschungsstand der für diese Arbeit wichtigen theoretischen Grundlagen. Ein großer Teil des Wissens über die Wirkungsweise von Fließregulierungsmitteln wurde erst in den letzten Jahren erarbeitet.

2.1 Eigenschaften von Schüttgütern

Schüttgüter setzen sich aus einer Vielzahl einzelner Partikel zusammen. Man muss daher zur Beschreibung des Fließverhaltens die Kräfte zwischen den einzelnen Partikeln betrachten. Aufgrund der Vielzahl an Feststoffkörpern und deren Unterschiede ist dies sehr schwierig. Durch die fortschreitende Computertechnik gibt es aber zunehmend komplexere Simulationen („Discrete Element Method“), die das Verhalten der Gesamtmasse durch Berechnung der Wechselwirkungen aller Einzelpartikel vorhersagen.

Andererseits lässt sich die Schüttgutmasse auch als Gesamtheit – als Kontinuum – ansehen. Dabei betrachtet man nur die insgesamt auf die Begrenzungsflächen wirkenden Kräfte. Dies ist aber kein einfaches Unterfangen, da Schüttgüter sowohl Eigenschaften von Festkörpern als auch von Flüssigkeiten aufweisen und damit eine Zwischenstellung einnehmen.

In einer Newtonschen Flüssigkeit sind die Moleküle in allen Richtungen frei beweglich. Das gesamte Kontinuum überträgt keinerlei Zugspannungen und in ruhendem Zustand nur Druckspannungen. Die Flüssigkeit beginnt zu fließen, wenn Spannungen auf ihr lasten. Dabei nimmt sie jede angebotene Form an. Hook'sche Festkörper übertragen Druck-, Zug- und Schubspannungen. Unter der Einwirkung von Schubspannungen deformiert sich ein Festkörper in einem gewissen Bereich reversibel. Festkörper sind nicht kompressibel und können nicht durch Schubspannungen in einen fließenden Zustand überführt werden [7].

Schüttgüter hingegen werden im Allgemeinen zwischen festen Körpern und Flüssigkeiten eingeordnet [8]. Sie fließen unter Einwirkung ausreichender Schubspannungen. In ruhendem Zustand können sie Schub- und Druckspannungen übertragen, aber nur geringfügig Zugspannungen. Die Dichte ist wie bei Festkörpern und Flüssigkeiten nicht konstant, sondern ändert sich abhängig von Belastung und Bewegung. Auch die äußere Form ist abhängig von der Vorgeschichte des Schüttgutes.

Die Spannungsverhältnisse innerhalb des entsprechenden Körpers sind besonders zu beachten. Bei rein elastischen Festkörpern wird eine auftretende vertikale Druckspannung σ_v unverändert auf die untere Auflagefläche des Körpers übertragen. Durch die innere Stabilität des Festkörpers tritt keine horizontale Druckspannung σ_h auf. Der Quotient aus σ_v und σ_h ist definiert als der Ruhedruckbeiwert oder besser als Horizontallastverhältnis λ_0 . Er gibt den Anteil einer vertikalen Belastung an, der in horizontaler Richtung weitergegeben wird. Für Festkörper gilt:

$$\lambda_0 = \frac{\sigma_h}{\sigma_v} = 0 \quad (2.1)$$

Durch die Beweglichkeit der Moleküle in einer Flüssigkeit pflanzt sich eine Druckspannung wie der hydrostatische Druck in alle Raumrichtungen gleichmäßig fort. Hierbei gilt dementsprechend das andere Extrem:

$$\lambda_0 = \frac{\sigma_h}{\sigma_v} = 1 \quad (2.2)$$

Innerhalb einer Schüttgutsäule hingegen können sich die einzelnen Partikel begrenzt bewegen, wenn sie vertikal belastet werden. Daher ist die resultierende horizontale Druckspannung niedriger als die ursprüngliche vertikale Druckspannung, aber größer als null. Der Quotient liegt im Bereich zwischen null und eins:

$$0 < \left(\lambda_0 = \frac{\sigma_h}{\sigma_v} \right) < 1 \quad (2.3)$$

Typische Werte liegen zwischen 0,3 und 0,6 [9]. Eine praktische Folge davon ist, dass ein in einem senkrechten Rohr befindliches Schüttgut nicht immer ausfließt. Die einzelnen Pulverpartikel stützen sich aneinander ab und es entstehen Schüttgutbrücken, die auf der Wandung aufliegen. Bei gängigen Schüttgütern wird der Pulverfluss unterbrochen, wenn die Höhe des Rohres den Durchmesser des Rohres etwa um das Vierfache überschreitet [7].

Schon Ende des 19. Jahrhunderts erkannte Janssen, dass der Bodendruck einer Schüttgutsäule nicht wie bei einer Flüssigkeit linear mit der Höhe ansteigt, sondern gegen einen Grenzwert läuft. Er fand bei seinen Versuchen mit Getreide, dass sich das Schüttgut über Reibung an den Wänden abstützt. Aus dem Kräftegleichgewicht einer dünnen Schüttgutscheibe entwickelte er eine Gleichung, mit der sich der Verlauf der Vertikalspannung innerhalb der Säule berechnen lässt [1].

In die sogenannte „Janssen-Gleichung“ (Gl. 2.4) gehen die Parameter Scheibendurchmesser D , Dicke dx , Schüttgutdichte ρ_b , Wandschubspannung τ_w und die Erdbeschleunigung g ein. Abb. 2-1 verdeutlicht die entsprechenden angreifenden Kräfte.

$$\frac{d\sigma_v}{dx} + \frac{4\tau_w}{D} = \rho_b \cdot g \quad (2.4)$$

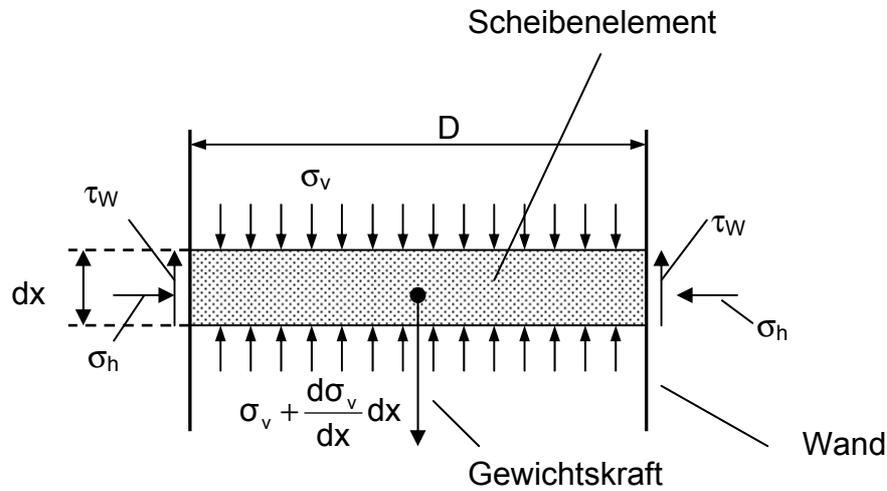


Abb. 2-1: Gleichgewicht eines scheibenförmigen Schüttgutelements, nach [10]

Als zusätzliche Größe wird der Wandreibungswinkels φ_w eingeführt, der unabhängig von der Schüttguthöhe ist. Dieser kann wie folgt berechnet werden:

$$\tan\varphi_w = \frac{\tau_w}{\sigma_h} \quad (2.5)$$

Setzt man die Gleichungen (2.3) und (2.5) in die Janssen-Gleichung (2.4) ein, ergibt sich für die Vertikalspannung folgende Differentialgleichung:

$$\frac{d\sigma_v}{dx} + \frac{4}{D} \cdot \lambda_0 \cdot \sigma_v \cdot \tan\varphi_w = g \cdot \rho_b \quad (2.6)$$

Nach Auflösung der inhomogenen Differentialgleichung kommt man über einige Zwischenschritte zu folgender Lösung:

$$\frac{\sigma_v}{\sigma_{v\max}} = 1 - e^{\left(-\frac{4x}{D} \lambda_0 \cdot \tan\varphi_w\right)} \quad (2.7)$$

Hierin zeigt sich der wichtige Unterschied zwischen Flüssigkeiten und Schüttgütern. Bei Schüttgütern strebt mit zunehmender Höhe x der exponentielle Term der Gleichung gegen Null. Die Vertikalspannung nähert sich damit ihrem Maximalwert $\sigma_{v\max}$ an. Bei Flüssigkeiten hingegen steigt die Vertikalspannung mit steigender Säulenhöhe immer weiter linear an.

2.2 Fließverhalten von Schüttgütern

Mit der Eigenschaft einer „guten Fließfähigkeit“ werden Schüttgüter bezeichnet, die ohne äußeren mechanischen Einfluss zum Fließen gebracht werden können. „Schlecht fließend“ sind hingegen Produkte, bei denen es zu Auslaufstörungen kommt oder die sich während der Lagerung verfestigen. Nach Prescott und Barnum [11] ist eine gute Fließfähigkeit als die Fähigkeit definiert, in erwünschter Weise aus oder in eine technische Vorrichtung zu fließen, d. h. plastisch verformt zu werden. Es handelt sich grundsätzlich um eine schwer zu fassende Größe, die vom jeweiligen Anwendungsfall abhängig ist.

Die meisten feinkörnigen Pulver verhalten sich schlecht fließend. Dabei gibt es eine Reihe von Einflussgrößen. Maßgeblich ist das Verhältnis zwischen den interpartikulären Haftkräften und der Gewichtskraft der Partikel. Vor allem bei Partikeln mit Durchmessern über 100 µm überwiegt der Einfluss der Schwerkraft, da hier bei ideal runden Teilchen die Massenzunahme mit der dritten Potenz des Radius eingeht, die Haftkräfte sich aber nur proportional zum Radius verändern (vergleiche Formeln in Kapitel 2.2.2).

Weitere Einflussgrößen auf die Fließeigenschaften eines Schüttgutes sind neben der Partikelgröße u. a. [12]

- Feuchtegehalt [13; 14],
- Temperatur [14],
- Partikelgrößenverteilung, d. h. auch das Verhältnis von Feingut und Grobgut [15],
- Form der Partikel [16] und
- chemische Zusammensetzung.

2.2.1 Fließfähigkeit nach Jenike

Ein großes Problem der Schüttgutmechanik ist es, für die Fließeigenschaften einen quantitativen, objektiven Kennwert zu finden. Ein Standard ist hierbei der von Jenike eingeführte ff_c -Wert. Jenike definierte diesen als Verhältnis zwischen Verfestigungsspannung σ_1 und Druckfestigkeit σ_c [2; 17].

$$ff_c = \frac{\sigma_1}{\sigma_c} \quad (2.8)$$

Zur Darstellung der beiden Größen führte Jenike das in Abb. 2-2 dargestellte Gedankenexperiment durch. Die Abbildung zeigt ein mit einem feinen Schüttgut gefüllten

nimmt unter Zunahme der Schüttgutedichte und Festigkeit ab. Nach der Verfestigung werden die Spannung und auch der äußere Hohlzylinder entfernt. Wenn die zuvor verfestigte Probe nun erneut einer langsam zunehmenden Druckspannung ausgesetzt wird, kommt es bei einer bestimmten Spannung zum Bruch, d. h. zum beginnenden Fließen des Materials. Diesen Wert bezeichnet Jenike als Druckfestigkeit σ_c .

Da ein reibungsfreies Entfernen des Außenzylinders in der Praxis nicht möglich ist, handelt es sich nur um ein Gedankenexperiment. Für Messungen in der Praxis müssen andere Geräte, wie in Kapitel 2.5.1 beschrieben, verwendet werden.

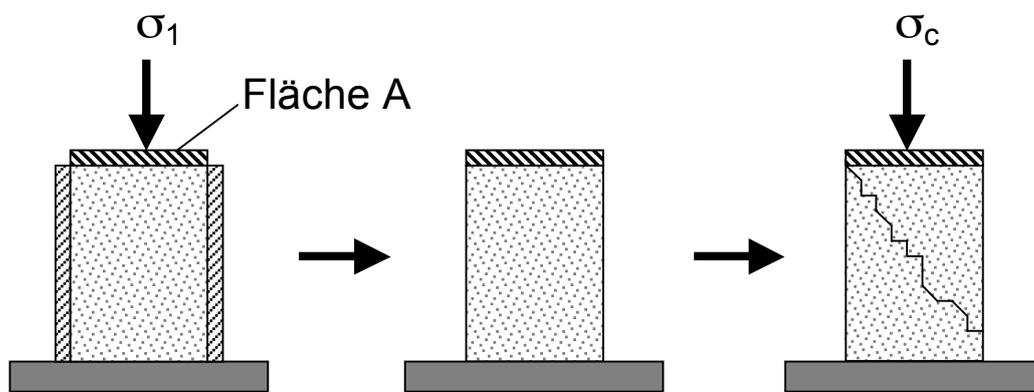


Abb. 2-2: Einachsiger Druckversuch nach Jenike, aus [18]

Je kleiner die Druckfestigkeit im Verhältnis zur Verfestigungsspannung ist, umso größer wird die Fließfähigkeit ff_c , umso besser fließt ein Schüttgut. Die Einteilung von Schüttgütern durch Jenike [17] wurde später [19] um die Klasse „nicht fließend“ erweitert:

Tabelle 1: Klassifikation der Fließfähigkeit durch den ff_c -Wert

$ff_c < 1$	nicht fließend
$1 < ff_c < 2$	sehr kohäsiv
$2 < ff_c < 4$	kohäsiv
$4 < ff_c < 10$	leicht fließend
$10 < ff_c$	frei fließend

Eine Charakterisierung der Fließfähigkeit nur durch einen einzelnen Zahlenwert ist aber nicht ausreichend. Die Fließfähigkeit wird sich bei unterschiedlicher Verfestigungsspannung verändern, meistens wird sie mit zunehmender Spannung größer [12].

2.2.2 Interpartikuläre Haftkräfte

Das Fließverhalten von Schüttgütern wird durch Haftkräfte zwischen den einzelnen Partikeln bestimmt. Diese Haftkräfte verschlechtern zwar einerseits das Fließverhalten, sind aber andererseits für weitere Verfahrensschritte wie Tablettierung oder Granulierung notwendig. Den Haftkräften liegen unterschiedliche Mechanismen zugrunde. Neben van-der-Waals-Wechselwirkungen und elektrostatischen Anziehungskräften spielen auch Wasserstoffbrückenbindungen, Flüssigkeits- und Festkörperbrücken sowie formschlüssige Bindungen eine Rolle. Alle genannten anziehenden Kräfte sind von Abstand und Größe der jeweiligen Partner abhängig. Sie unterscheiden sich insbesondere in ihrer Reichweite und Stärke. Rumpf [20] berechnete in einem stark vereinfachten Modell die zwischen einer Platte und einer Kugel wirkenden Kräfte. Dabei ging er von nicht deformierbaren Körpern mit glatter Oberfläche aus. Abb. 2-3 stellt den entsprechenden Verlauf der jeweiligen Kräfte und deren Verhältnis zueinander in Abhängigkeit vom Abstand dar.

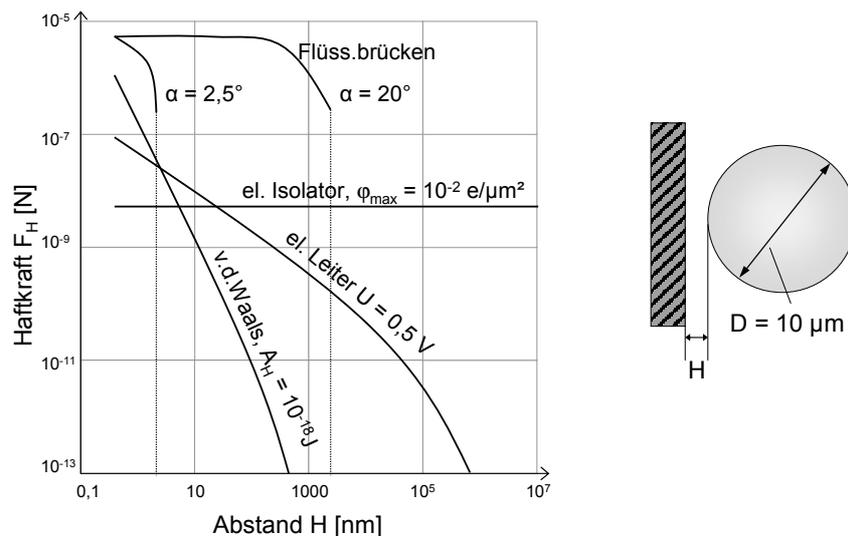


Abb. 2-3: Unterschiedliche Haftkräfte am Modell Kugel-Platte nach Rumpf [20; 21]
genaue Bedingungen siehe dort

Am stärksten wirken im Nahbereich Haftkräfte durch Flüssigkeitsbrücken. Diese treten nur bei feuchten Schüttgütern und sehr kleinen Abständen auf. In den beiden dargestellten Beispielen mit Brückenwinkeln α (Darstellung siehe Abb. 2-4 rechts) von $2,5^\circ$ und 20° in Abb. 2-3 wird deutlich, dass nicht nur der Abstand einen starken Einfluss auf das Ausmaß dieses Haftmechanismus hat. Bei Überschreiten eines bestimmten Abstandes kommt es zu einem abrupten Abreißen des Flüssigkeitsfilmes. Die Haftkraft verschwindet. Schubert [22] hat hierzu umfangreiche Berechnungen durchgeführt.

Auf kurze Distanz, beziehungsweise vor allem bei direktem Kontakt, sind van-der-Waals-Kräfte sehr groß. Sie spielen aber nur bei Abständen bis 100 nm eine Rolle.

Die anziehenden elektrostatischen Kräfte sind im Nahbereich kleiner als die vorgenannten Kräfte. Sie wirken aber über deutlich größere Distanzen. Sie können bei Schüttgütern vor allem durch Elektronenübergänge bei Reibung an Grenzflächen oder bei Zerkleinerungsvorgängen auftreten. Zu berücksichtigen ist, dass sie im Gegensatz zu abstoßenden elektrostatischen Kräften deutlich seltener auftreten.

Auch die Größe der Schüttgutpartikel hat Einfluss auf die Verhältnisse der verschiedenen Kräfte. Abb. 2-4 zeigt den Verlauf der verschiedenen Kraftarten bei steigendem Kugeldurchmesser.

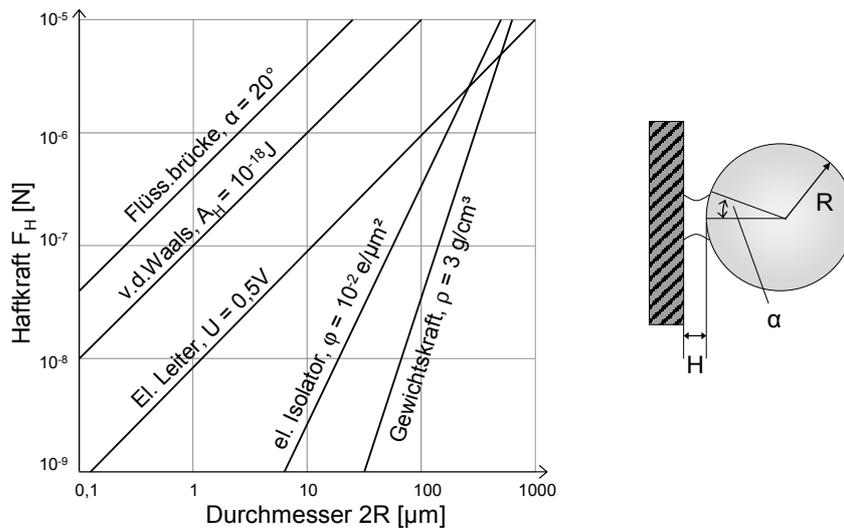


Abb. 2-4: Haftkräfte von Bindungsmechanismen in Abhängigkeit vom Oberflächenabstand H , nach Rumpf [20] und Schubert [23]

Die Partikelgröße hat auf die Kräfte einen entscheidenden Einfluss. Die Gewichtskraft sinkt dabei hin zu kleinen Kugelgrößen am schnellsten. Der Partikelradius geht hier in der dritten Potenz in die Berechnung ein. Bei den anziehenden Kräften eines elektrostatischen Leiters geht der Durchmesser hingegen mit der zweiten Potenz ein. Bei den anderen Kraftarten verändert sich die Kraft mit dem Durchmesser nur linear. Mit ansteigendem Partikeldurchmesser des Schüttgutes wird das Verhältnis zwischen Gewichtskraft und Haftkräften immer größer. Dieses Verhältnis ist proportional zur Fließfähigkeit.

In trockenen, ungeladenen Schüttgütern wie den in dieser Arbeit verwendeten Pulvern mit Partikeln kleiner $100 \mu\text{m}$ dominieren van-der-Waals-Kräfte. Das Verhältnis kann wie folgt dargestellt werden:

$$\text{Fließfähigkeit} \propto \frac{\text{Gewichtskraft}}{\text{Haftkraft}} = \frac{\frac{4}{3} \pi \cdot r^3 \cdot \rho \cdot g}{\frac{A_H \cdot r}{12 \cdot H^2}} \propto \frac{r^3}{r} \quad (2.9)$$

Damit ist erklärbar, dass dieses Verhältnis für einen Partikeldurchmesser von zum Beispiel 1 mm um das 1000-fache größer ist als bei einem Durchmesser von 100 μm [24].

Da bei der Untersuchung von elektrostatisch ungeladenen, trockenen Materialien vor allem van-der-Waals-Kräfte wirksam sind, wird in den folgenden Abschnitten näher auf diese interpartikulären Haftkräfte eingegangen.

2.2.3 Van-der-Waals-Wechselwirkungen

Die nach seinem niederländischen Entdecker Johannes Diderik van der Waals (1837-1923) benannten Kräfte entstehen durch Dipolmomente, die zwischen Atomen und Molekülen wechselwirken. Die Dipolmomente verursachen Schwankungen der Ladungsverteilung zwischen den beteiligten Partnern. Sie lassen sich in die drei unterschiedlichen Arten von Molekularkräften aufteilen: Debye- und Keesom-Wechselwirkungen sowie London-Kräfte. Keesom-Kräfte treten zwischen zwei permanenten Dipolen, Debye-Kräfte zwischen einem polarisierbaren Molekül (induzierter Dipol) und einem permanenten Dipol auf. Treten zwei induzierte Dipole miteinander in Beziehung, bezeichnet man die auftretenden Kräfte als Londonsche Dispersionswechselwirkungen [7]. Letztere bilden den dominierenden Anteil der Gesamtkraft und werden teils auch als van-der-Waals-Kraft im engeren Sinne bezeichnet [7; 25].

Van-der-Waals-Kräfte üben stets eine Anziehung aus. Sie sind daher im Folgenden als anziehende Kräfte mit einem negativen Vorzeichen versehen.

London berechnete mit der nach ihm benannten Formel das Gesamtwechselwirkungspotenzial Φ [26]. Er zeigte auf, dass das Gesamtpotenzial umgekehrt proportional zur sechsten Potenz des Abstandes H der Moleküle ist.

$$\Phi = -\beta \cdot \frac{1}{H^6} \quad (2.10)$$

Die hier vereinfachend eingeführte Konstante β schließt die unterschiedlichen Beiträge der Keesom-, Debye- und London-Kräfte ein. Diese Gleichung gilt – wie auch die nachfolgenden Berechnungen – für Abstände kleiner 150 nm. Bei größeren Abständen nehmen die Kräfte noch schneller ab [27]. In der Praxis ist dies aber ohne Bedeutung, da die hier auftretenden Kräfte schon vernachlässigbar klein sind [28].

Um die van-der-Waals-Wechselwirkungen zu berechnen, wurden zwei verschiedene Wege eingeschlagen:

- die mikroskopische Theorie nach Hamaker [29] und
- die makroskopische Theorie nach Lifshitz [30].

Die *mikroskopische Theorie* von Hamaker geht davon aus, dass sich die paarweisen Wechselwirkungen zwischen den Molekülen und Atomen zweier Körper summieren. Die Kraft zwischen beiden Partikeln berechnet sich durch Integration über alle Paare von Wechselwirkungen zwischen Atomen oder Molekülen. Eine gegenseitige Beeinflussung der Wechselwirkungen über einen additiven Effekt hinaus wird ausgeschlossen. Die Materialeigenschaften werden durch eine materialspezifische Stoffkonstante, die Hamaker-Konstante A_H , angegeben. Diese fasst unter anderem den Einfluss der Stoffdichte und des Molekulargewichts zusammen. Die Hamaker-Konstante hat für feste Stoffe eine Größenordnung von 10^{-20} bis 10^{-18} Joule [29]. Für hochdisperse Kieselsäure gibt die Arbeitsgruppe um Peukert eine Hamaker-Konstante von $5 \cdot 10^{-20}$ J an [31].

Die *makroskopische Theorie* von Lifshitz betrachtet die spektroskopischen Eigenschaften der makroskopischen Haftpartner. Lifshitz berechnete die Kräfte zwischen zwei ebenen Platten aus der Energiedissipation der elektromagnetischen Felder, die sich von den Körpern in die Umgebung ausbreiten [30]. Maßgebliche Stoffgröße ist die so genannte Lifshitz-van-der-Waals-Konstante $\hbar\varpi$. Die Konstante $\hbar\varpi$ liegt im Bereich von $1,6 \cdot 10^{-20}$ - $1,6 \cdot 10^{-18}$ J (entsprechend 0,1 bis 10 eV). Das Plancksche Wirkungsquantum h_p beträgt bekanntermaßen $6,626 \cdot 10^{-34}$ Js.

$$\hbar\varpi = \frac{h_p}{2 \cdot \pi} \cdot \varpi \quad (2.11)$$

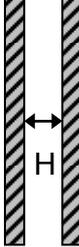
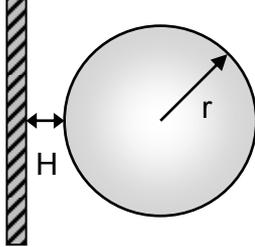
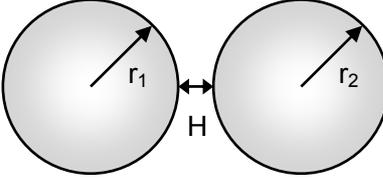
Die beiden Stoffkonstanten A_H (Hamaker-Konstante) und $\hbar\varpi$ (Lifshitz-van-der-Waals-Konstante) stehen in folgendem Zusammenhang:

$$\hbar\varpi = \frac{4}{3} \pi \cdot A_H \quad (2.12)$$

Physikalisch ist der Ansatz nach Lifshitz genauer, die Berechnung mathematisch jedoch sehr aufwändig. Da sich der Ansatz nach Hamaker auf reale Systeme leichter übertragen lässt, wird meist dieser angewandt [32; 33].

Zur näheren Betrachtung der beiden Ansätze werden drei Modelle näher dargestellt – der Kontakt Platte-Platte, Kugel-Platte und Kugel-Kugel. Die Gleichungen zur Berechnung der van-der-Waals-Kräfte nach Lifshitz und Hamaker sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: van-der-Waals-Kräfte für drei Modellgeometrien nach Lifshitz und Hamaker [23; 28]

Modellsystem	Lifshitz-Theorie	Hamaker-Theorie
 <p>Platte - Platte</p>	$F_{\text{vdW}} = -\frac{\hbar\omega}{8\pi^2 H^3}$ <p>(2.13)</p>	$F_{\text{vdW}} = -\frac{A_H}{6\pi \cdot H^3}$ <p>(2.14)</p>
 <p>Platte - Kugel</p>	$F_{\text{vdW}} = -\frac{\hbar\omega \cdot r}{8\pi \cdot H^2}$ <p>(2.15)</p>	$F_{\text{vdW}} = -\frac{A_H \cdot r}{6 \cdot H^2}$ <p>(2.16)</p>
 <p>Kugel - Kugel</p>	$F_{\text{vdW}} = -\frac{\hbar\omega}{8\pi \cdot H^2} \cdot \frac{r_1 \cdot r_2}{r_1 + r_2}$ <p>(2.17)</p>	$F_{\text{vdW}} = -\frac{A_H}{6H^2} \cdot \frac{r_1 \cdot r_2}{r_1 + r_2}$ <p>(2.18)</p>

Bei ausschließlicher Betrachtung der van-der-Waals-Kräfte wäre die maximale Haftkraft bei einem gegen Null strebenden Abstand gegeben. Nähern sich zwei Partikel, kommt es aber auch zu der auf der Wechselwirkung der Elektronenwolken zweier sehr eng benachbarter Moleküle beruhenden Born'schen Abstoßung [34].

Das Lennard-Jones-Potenzial beschreibt sowohl die abstoßenden als auch die anziehenden Potenziale zwischen ungeladenen, nicht chemisch aneinander gebundenen Teilchen [7]. Das darin enthaltene abstoßende Potenzial ist stärker vom Haftabstand abhängig als das anziehende. Daher resultiert ein Gleichgewicht bei einem sehr kleinen Abstand. Krupp gibt diesen mit etwa 0,4 nm an [35].

2.3 Einfluss der Oberflächenbeschaffenheit auf die interpartikulären Haftkräfte

Alle bisher vorgestellten theoretischen Überlegungen gehen von idealen Festkörpern mit glatten Oberflächen aus. Rumpf [20] erhielt bei seinen Messungen der Haftkräfte an realen Partikeln aber signifikant niedrigere Werte als die theoretisch berechneten. Die Ursache liegt insbesondere in der Oberflächenbeschaffenheit, die vom Ideal einer glatten Kugel abweicht. Rumpf [20] führte dies als Erster vor weiteren Autoren [35; 36] auf Rauigkeiten auf der Oberfläche zurück. Diese erhöhen den Abstand zwischen den Partikeln und reduzieren die Kontaktfläche zwischen den sich berührenden Teilchen. Er erkannte, dass viele Schüttgüter wie zum Beispiel gemahlene Laktose kleine Bruchstücke als Feingut enthalten, die sich auf der Oberfläche anlagern. Je nach Anordnung der Gastpartikel untereinander sind die bestimmenden Kräfte nicht mehr die Haftkräfte zwischen den beiden Hauptpartikeln, sondern nur die deutlich kleineren Kräfte zwischen den auf der Trägeroberfläche angelagerten Teilchen. Auch die kleineren Kräfte zwischen einem großen Teilchen und dem Adsorbat können bestimmend sein [37; 38]. Hierbei spielt der Radius der Oberflächenrauigkeit eine entscheidende Rolle.

Zusätzlich sind die Oberflächen selbst uneben bis stark zerklüftet. Schubert [24] stellte in seinen Untersuchungen an Einzelpartikeln fest, dass die gemessenen Werte bei annähernd gleich großen Partikeln stark streuen. Der Grund hierfür ist in der ungleichmäßigen Oberfläche und der unregelmäßigen Adsorption von Rauigkeiten zu finden.

Der aus der Biologie bekannte Lotuseffekt beruht auch auf einer Oberfläche mit mikroskopisch kleinen Unebenheiten [39]. Dadurch werden auf einem Lotusblatt die Haftkräfte zwischen Schmutzpartikeln oder Wassertropfen minimiert. Der Tropfen kann durch die eigene Schwerkraft abperlen und dabei Fremdpartikel mitreißen.

2.4 Modelle zur Berechnung von Haftkräften bei Oberflächenrauigkeiten

Um die Haftkraft bei Vorliegen einer rauen Oberfläche zu berechnen, sind unterschiedliche Modelle entwickelt worden. Tomas [40] gibt hierzu einen guten Überblick. Rumpf [20] basierte seine theoretischen Überlegungen auf einer singulären, halbkreisförmigen Erhebung, die mittig im Kontaktbereich liegt. Auch Xie [41] und Mei [42] gehen in ihren untersuchten Modellen von einem einzelnen, mittig liegenden, kleinen Partikel aus. Ein zentraler Kontakt ist der Wahrscheinlichkeit nach jedoch eher gering und mechanisch instabil. Zimmermann et al. [43] leiteten daher vom ursprünglichen Modell nach Rumpf das Sandwichmodell ab. Dieses geht von einer exzentrisch liegenden, kugelförmigen Oberflächenrauigkeit aus. Dabei findet ein Kontakt nicht mehr zwischen einem Partikel und einer Platte statt, sondern zwischen zwei Hauptpartikeln.

Aber auch ein derartiger Ein-Partikel-Kontakt scheint grundsätzlich unwahrscheinlich. Daher wurden Modelle entwickelt, die mehrere Oberflächenrauigkeiten berücksichtigen. Pahl und Wicke [33] erweiterten die Idee von Rumpf um bis zu sechs Rauigkeiten im Kontaktbereich. Meyer [3] stellte, aufbauend auf dem Sandwichkonzept, ein „3-Punkt-Modell“ auf. In diesem werden zwei Hauptpartikel über drei identische Gastpartikel verbunden. Auch Kurfeß [44], Rabinovich [45; 46] und Li [47] berücksichtigen in neueren Untersuchungen mehrere Kontaktpunkte.

Im Folgenden wird auf die für diese Arbeit interessanten Modelle zur Beschreibung der Wirkungsweise von nanoskaligen Fließregulierungsmitteln eingegangen. Es werden das grundlegende Modell von Rumpf, das Sandwichmodell von Zimmermann, das Modell von Pahl und Wicke und das 3-Punkt-Modell von Meyer eingehender beschrieben.

2.4.1 Rauigkeitsmodell nach Rumpf

Rumpf berechnet mit seinem Modell die Haftkräfte bei Vorliegen einer halbkugelförmigen Erhebung auf einer Kugel in Kontakt mit einer Platte. Dieses Kugel-Platte-Modell ist in Abb. 2-5 rechts dargestellt.

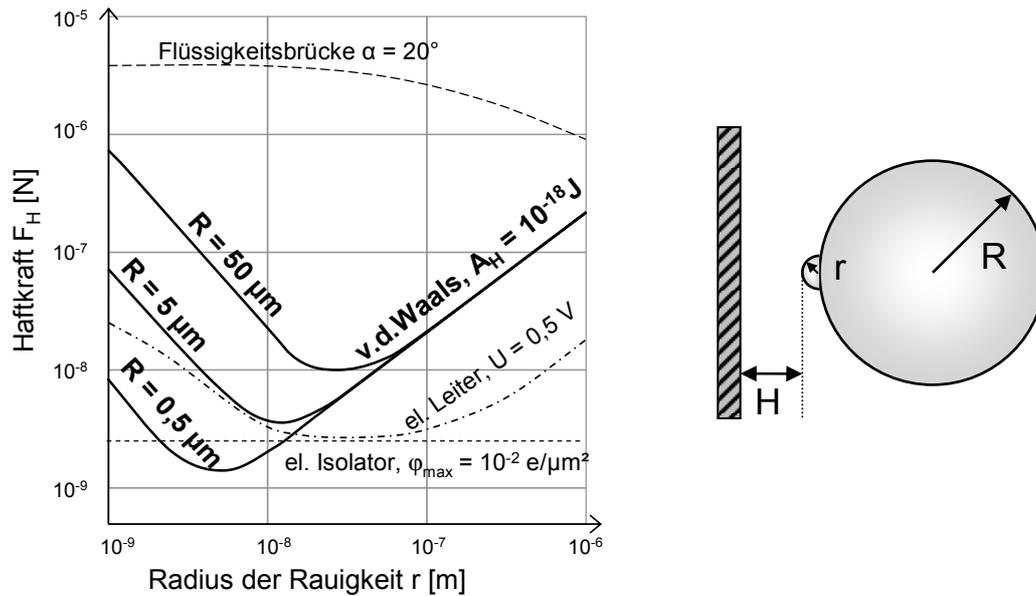


Abb. 2-5: Einfluss des Rauigkeitsradius auf die Haftkraft im Kugel-Platte-Modell nach Rumpf [20]

Im Diagramm in Abb. 2-5 links ist der Einfluss der mittig liegenden Rauigkeit auf verschiedene Kräfte abgebildet. Gut zu erkennen ist, dass die Rauigkeit vorwiegend Einfluss auf elektrostatische Kräfte zwischen elektrischen Leitern und auf van-der-Waals-Kräfte hat.

Im pharmazeutischen Bereich wird meist mit trockenen, elektrostatisch ungeladenen kohäsiven Pulvern gearbeitet. Daher sind in diesem Produktionszweig vor allem van-der-Waals-Kräfte die ausschlaggebenden Kräfte. Da diese nur eine kleine Reichweite im Nanometerbereich haben, führt hier die Oberflächenerhebung zu einer deutlichen Verringerung der Haftkraft.

Die wirksame van-der-Waals-Kraft setzt sich aus den Wechselwirkungen Kugel/Platte und Rauigkeit/Platte zusammen. Sie kann mit der Näherung von Derjaguin [48] nach folgender Gleichung berechnet werden:

$$F_{\text{vdW}} = -\frac{A_H}{6} \left[\frac{R}{(H+r)^2} + \frac{r}{H^2} \right] \quad (2.19)$$

In Abb. 2-5 links ist der Verlauf der van-der-Waals-Wechselwirkungen für drei verschiedene Größen der Rauigkeit dargestellt. Mit steigendem Rauigkeitsradius r wird die Haftkraft zunächst schnell kleiner, da der Abstand zwischen Kugel und Platte erhöht wird und diese Kräfte dominieren. Nach Durchlaufen eines Minimums steigt die Kraft wieder. Es dominiert nun die Anziehungskraft zwischen der Erhebung und der Platte. Gut zu erkennen ist auch, dass die Lage des Haftkraftminimums in Abhängigkeit vom Radius der Kugel steht. Bei kleineren Kugeldurchmessern ist auch der Rauigkeitsradius r_{min} kleiner, der zu einer maximalen Senkung der Haftkraft führt.

2.4.2 Sandwich-Modell nach Zimmermann

Eber [4] ersetzte die halbkugelförmige Oberflächenrauigkeit des Modells vom Rumpf durch ein kugelförmiges Partikel. Seine Berechnung fußt auf der Vorstellung einer Haftkraftreduktion durch Adsorption von kugeligen, nicht zerkleinerbaren Nanopartikeln. Zimmermann [43] geht einen Schritt weiter und berechnet die Haftkräfte zwischen zwei kugelförmigen Trägerpartikeln. Das Konzept des Kugel-Kugel-Kontaktes trifft eher die Wechselwirkungen zwischen Pulverpartikeln, da ebene Flächen eher selten auftreten. Abb. 2-6 zeigt einem zentralen Kontakt. Mittig zwischen den beiden Sphären mit Radius R_1 und R_2 liegt im Abstand a_1 bzw. a_2 die Rauigkeit.

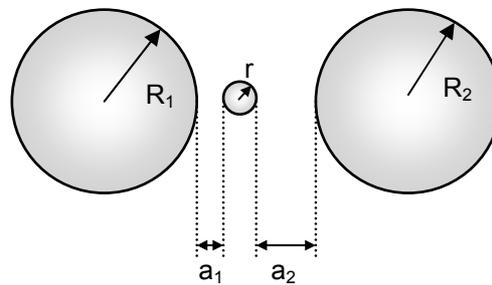


Abb. 2-6: Kugel-Kugel-Kontakt im Sandwich-Modell nach Zimmermann [43]

Für diesen Fall lässt sich für die van-der-Waals-Kraft folgende Gleichung herleiten:

$$F_{\text{vdw}} = -\frac{A_H}{6} \left[\frac{R_1 \cdot r}{a_1^2 \cdot (R_1 + r)} + \frac{R_1 \cdot R_2}{(a_1 + a_2 + 2r)^2 \cdot (R_1 + R_2)} \right] \quad (2.20)$$

Auch bei diesem Modell kann man die Abhängigkeit der Haftkraft vom Radius der Rauigkeit gut graphisch darstellen. Für Abb. 2-7 wird von gleich großen Kontaktabständen a_1 und a_2 von 0,4 nm ausgegangen (vgl. Kap. 2.2.3). Zum Vergleich mit dem Modell von Rumpf ist die gleiche Darstellung gewählt.

Auch hier findet sich ein optimaler Durchmesser der Rauigkeit, bei dem die Haftkraft minimal wird. Je kleiner die Kugeln, desto kleiner muss die Rauigkeit für eine optimale Wirkung sein.

In realen Systemen erscheint ein mittiger Kontakt über zwei einzelne Partikel unwahrscheinlich. Zimmermann et al. betrachten daher zusätzlich einen versetzten Kontakt der Rauigkeit wie er in Abb. 2-8 verdeutlicht wird. Die Rauigkeit hat den minimalen Abstand a_1 von 0,4 nm.

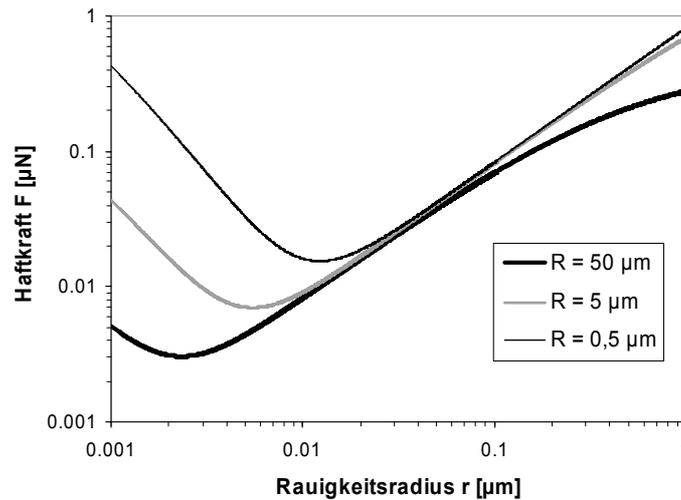


Abb. 2-7: Verlauf der van-der-Waals-Kraft im Sandwich-Modell bei unterschiedlichen Kugelgrößen [nach 5]

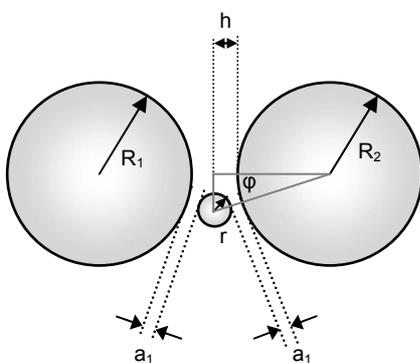


Abb. 2-8: Exzentrisch gelegene Oberflächenrauigkeit im Sandwich-Modell

Mit zunehmendem Winkel φ wird der Abstand der Kugeln kleiner. Wird ein maximaler Winkel φ_{\max} überschritten, kommt es zum direkten Kontakt der Kugeln. Ab diesem Winkel werden die Anziehungskräfte maximal, die Rauigkeit hat keinen Einfluss mehr auf die van-der-Waals-Kräfte. Die resultierende Haftkraft berechnen die Autoren nach folgender Formel:

$$F_{\text{vdW}} = -\frac{A_H}{6} \left[\frac{R_1 \cdot r}{a_1^2 (R_1 + r)} + \frac{R_1 \cdot R_2}{(2h)^2 \cdot (R_1 + R_2)} \right] \quad (2.21)$$

2.4.3 Rauigkeitsmodell nach Pahl und Wicke

Pahl und Wicke [33] entwickelten ein Modell, bei dem mehrere Rauigkeiten im Kontaktbereich zweier Partikel liegen. Bei ihren Arbeiten mit Petrolkoks bestanden Partikel und Rauigkeiten aus dem gleichen Material.

Die Rauigkeiten sind in den Untersuchungen entweder Oberflächenunebenheiten oder Feinanteil des Materials, das an der Oberfläche adsorbiert ist. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen zeigen ähnliche Oberflächen wie bei gemahlener Laktose, die in dieser Arbeit verwendet wird. Pahl und Wicke berechneten die

Haftkräfte für sechs verschiedene Anordnungszustände bei mehreren Rauigkeiten in der Kontaktzone.

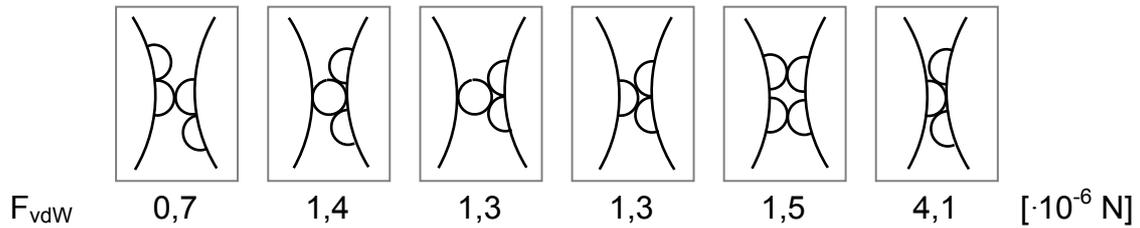


Abb. 2-9: van-der-Waals-Kräfte zwischen Partikeln mit mehreren Rauigkeiten in unterschiedlichen Anordnungen, Trägerradius $R = 74 \mu\text{m}$, Rauigkeitsradius $r = 3 \mu\text{m}$ [33]

Die ganz rechts abgebildete Konformation erscheint den Autoren am besten geeignet, da hier die höchsten Haftkräfte auftreten. Diese ist in Abb. 2-10 nochmals vergrößert dargestellt.

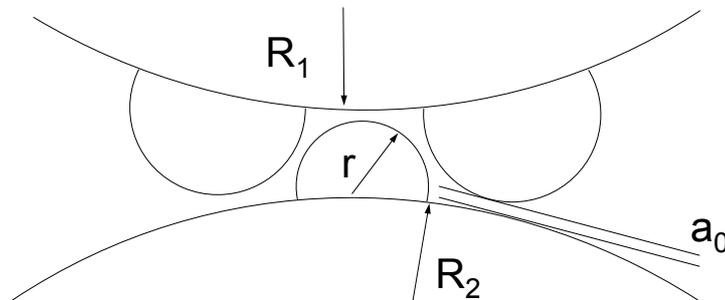


Abb. 2-10: Rauigkeitsmodell im Modell Kugel-Kugel zur Berechnung der Haftkraft

Nach Modifikation der Gleichung (2.18) berechnen sie die Haftkräfte mit mehreren Rauigkeiten (Anzahl n) und dem maximalen Rauigkeitsradius r_{max} nach folgender Gleichung (2.22). Dabei wird angenommen, dass zwischen allen Kontaktpartnern ein konstanter Abstand a_0 vorliegt.

$$F_{\text{vdW}} = -\frac{A_{\text{H}}}{6} \left[\frac{R_1 \cdot R_2}{(a_0 + r_{\text{max}})^2 \cdot (R_1 + R_2)} + \sum_{i=1}^n \frac{r_i \cdot R_i}{a_0^2 \cdot (r_i + R_i)} \right] \quad (2.22)$$

Die Anziehungskräfte zwischen den beiden Trägerpartikeln berücksichtigt hierin der vordere Teil des Summanden. Der hintere Teil stellt die Summe aller Wechselwirkungen zwischen dem großen Partikel und den Rauigkeiten dar.

Die beiden Autoren berechnen erst für sechs Erhebungen im Kontaktbereich eine Haftkraftherhöhung.

Pahl und Wicke errechnen aus der Formel (2.22) mit numerischen Näherungen den Radius r_{min} einer Rauigkeit, bei der die Haftkraft minimal ist:

$$r_{\text{F min}} \approx \sqrt[3]{\frac{R \cdot a^2}{2 \cdot n}} \quad (2.23)$$

2.4.4 3-Punkt-Modell nach Meyer

Auch Meyer [3] betrachtet die Haftkräfte zwischen zwei Kugeln. Sie geht davon aus, dass bei einem stabilen Kontakt mindestens drei adsorbierte Partikel den Kontakt zwischen zwei Trägerpartikeln herstellen. Dieses Modell ist realitätsnäher und kann auch den Einfluss einer unterschiedlichen Belegungsdichte der Oberfläche berücksichtigen. Vereinfachend wird angenommen, dass, wie in Abb. 2-11 rechts zu sehen, die drei gleichen Partikel ein gleichseitiges Dreieck bilden.

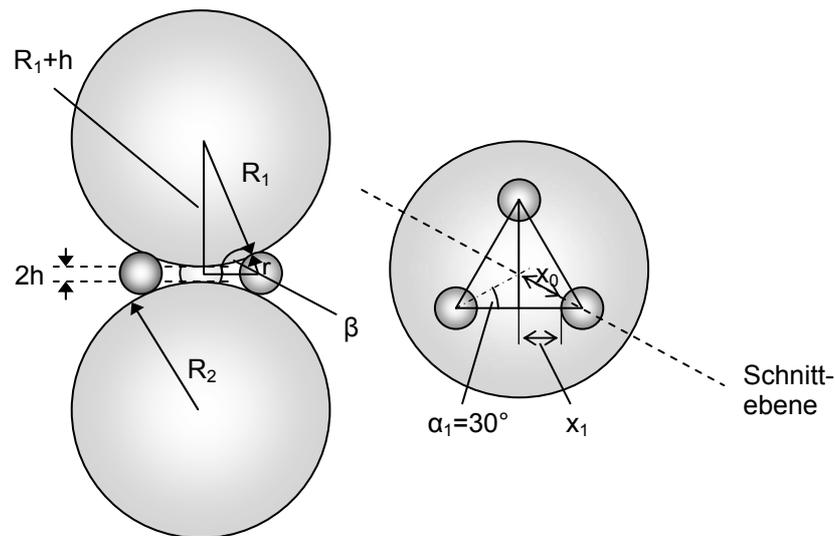


Abb. 2-11: Schematische Darstellung des 3-Punkte-Modells nach Meyer [3] von zwei Seiten; links: Seitenansicht; rechts: Aufsicht

Wichtig für die Haftkräfte ist der Abstand $2h$ zwischen den beiden Trägerpartikeln. Mit Hilfe des Partikelradius R_1 , des Adsorbatradius r und dem Abstand $2x_1$ der Gastpartikel wird die Größe $2h$ über einfache geometrische Betrachtungen berechnet. Dabei wird ein rechtwinkeliges Dreieck mit den Seiten R_1+h , $r+x_0$ und R_1+r aufgespannt (Abb. 2-11 links):

$$2h = 2 \left[\sqrt{(R_1 + r)^2 - (x_0 + r)^2} - R_1 \right] \quad (2.24)$$

Von Interesse ist die Abhängigkeit des Trägerpartikelabstandes $2h$ vom Abstand der Gastpartikel $2x_1$. Nach dem Modell von Meyer ist der Abstand $2x_1$ direkt abhängig vom Grad der Belegungsdichte, da sich die Adsorbatkugeln exakt gleichmäßig über die Oberfläche verteilen. Der Zusammenhang der Strecke x_0 zwischen Adsorbat und Schnittpunkt der Winkelhalbierenden mit x_1 lässt sich über folgende Gleichung darstellen, da im gleichseitigen Dreieck $\alpha_1 = 30^\circ$ gilt:

$$x_0 = \frac{x_1 + r}{\cos \alpha_1} - r = \frac{x_1 + r}{\cos 30^\circ} - r = \frac{2(x_1 + r)}{\sqrt{3}} - r \quad (2.25)$$

Für den Trägerpartikelabstand $2h$ ergibt sich aus Gleichung (2.24) und (2.25):

$$2h = 2 \left[\sqrt{(R_1 + r)^2 - \frac{4}{3}(x_1 + r)^2} - R_1 \right] \quad (2.26)$$

Die resultierende van-der-Waals-Kraft setzt sich im Drei-Punkt-Modell aus zwei Komponenten zusammen. Zum einen ist dies die direkte Anziehung der beiden Trägerpartikel. Zum anderen gehen die in gleicher Richtung wirkenden Kraftanteile der Haftkraft zwischen den drei Adsorbaten und dem Träger ein. Diese Kraftkomponente F_y in Zugrichtung des Träger-Adsorbat-Kontaktes lässt sich über Gleichung (2.27) berechnen. Der Winkel β wird zwischen der Achse durch die Mittelpunkte beider Partikel und der Achse durch das Zentrum des Adsorbats und den Mittelpunkt zwischen beiden Trägerpartikeln aufgespannt.

$$F_y = \sin\beta \cdot F_{TA} \rightarrow F_y = \frac{R_1 + h}{R_1 + r} \cdot F_{TA} \quad (2.27)$$

Damit folgt für die van-der-Waals-Kraft Gleichung (2.28):

$$F_{vdw} = -\frac{A_H}{6} \left[\frac{R_1 \cdot R_2}{(2h)^2 (R_1 + R_2)} + 3 \cdot \frac{R_1 + h}{R_1 + r} \cdot \frac{R_1 \cdot r}{a_0^2 (R_1 + r)} \right] \quad (2.28)$$

Zimmermann und Meyer [43] berechneten, dass bei Adsorbatabständen $2x_1$ von über etwa 100-1000 nm die Rauigkeiten keinen Einfluss auf den Abstand der Trägerpartikel und damit auf die Gesamthaftkraft ausüben. Bei entsprechend weniger Gastpartikeln steigt nach den Berechnungen der Autoren durch den dann möglichen direkten Kontakt der beiden Trägerpartikel die Gesamthaftkraft sprunghaft an. Bei stärkerer Bedeckung der Oberfläche ergeben sich kleinere Abstände $2x_1$ der Adsorbate. Dadurch wird der Abstand $2h$ zwischen den beiden Trägerpartikeln erhöht und die van-der-Waals-Kräfte sinken. Kurfeß et al. [44] modifizierten das Modell von Meyer mit der angenommenen genau gleichmäßigen Verteilung der Adsorbate durch eine realistischere, statistische Verteilung auf der Oberfläche. Dadurch kommt es nicht mehr zu einer plötzlichen Reduktion der Haftkraft von einem bestimmten Belegungsgrad an, sondern zu einem allmählichen Abfallen.

Ruppel [49] hat in ihrer Arbeit weitergehende Berechnungen zu den wirkenden van-der-Waals-Kräften und Überlegungen zu Mehrpartikelkontakten angestellt.

Alle vorliegenden Modelle tragen zum Verständnis der Wirkung der Haftkräfte bei. In der Realität spielen aber noch viele weitere Faktoren eine Rolle. So sind weder alle Adsorbate von gleicher Größe, noch sind diese, wie zahlreiche rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen zeigen, ideal rund.

2.5 Methoden zur Bestimmung der Fließeigenschaften von Schüttgütern

Um die Fließeigenschaften eines Probenmaterials zu bestimmen, wird eine Vielzahl teils sehr unterschiedlicher Methoden eingesetzt. Bei Schulze [12; 50] und Schwedes [51] findet sich ein systematischer Überblick über die verwendeten Apparaturen. Hier soll nur ein kurzer Aufriss der im pharmazeutischen Umfeld wichtigsten Methoden gegeben werden.

Das Europäische Arzneibuch [52] enthält seit der amtlichen Ausgabe 5.3 aus dem Jahr 2006 einige verschiedene Standardmethoden zur Bestimmung der Fließeigenschaften von Pulvern. Davor [53] war lediglich eine Methode zur Bestimmung der Auslaufzeit aus einem Trichter aufgeführt. Dies wurde zunehmend kritisiert [54]. Die in den aktuellen Monographien 2.9.16 und 2.9.36 beschriebenen Methoden umfassen:

- Scherzellmethoden
- Schüttwinkel
- Kompressibilitäts-Index und Hausner-Faktor
- Fließen durch eine Düse / Ausfließen aus einem Trichter

Im weiteren Verlauf der vorliegenden Arbeit wird vor allem auf die vier genannten Methoden eingegangen.

2.5.1 Jenike-Scherzelle

Der in Kap. 2.2 dargestellte einachsige Druckversuch setzt einen reibungsfreien Außenzylinder voraus, der ohne Veränderung der Probe entfernt werden kann. Da dies in der Praxis nicht möglich ist, entwickelte Jenike die nach ihm benannte Scherzelle. Sie bildet seit geraumer Zeit in der Schüttguttechnik eine Standardmethode. Neue Geräte werden häufig anhand ihrer Übereinstimmung mit den Messergebnissen der Jenike-Scherzelle beurteilt [18].

In dieser wird das zu untersuchende Material zunächst definiert verdichtet („Twisten“ und „Anscheren“) und anschließend zum Fließen gebracht („Abscheren“). Im Aufbau besteht das Gerät aus einem festen Boden, einem lose darüberliegendem Ring mit gleichem Durchmesser und einem Deckel, der zur Kraftübertragung genutzt wird (siehe Abb. 2-11).

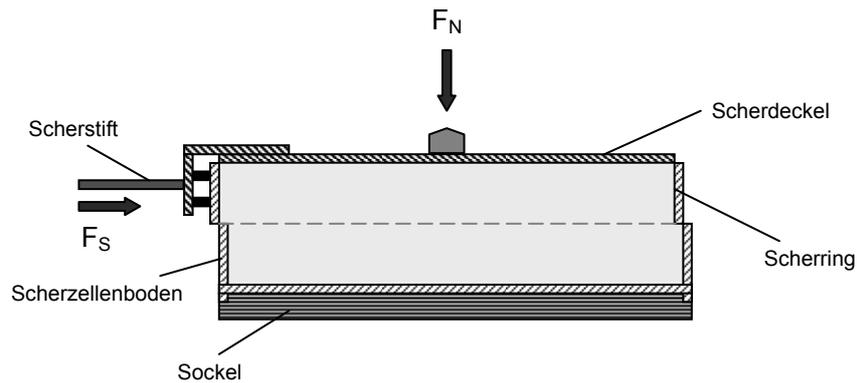


Abb. 2-12: Aufbau der Scherzelle nach Jenike

Zum Erreichen des Verdichtungszustandes wird zunächst über den Deckel eine definierte Normalspannung (Verfestigungsspannung) durch Auflegen einer Gewichtskraft F_N auf das Probenmaterial angelegt. Durch Drehbewegungen des Deckels (das „Twisten“) kommt es zu einer stabilen Anordnung der Partikel. Ziel ist es, die unter der anliegenden Normalspannung minimal mögliche Porosität zu erreichen. Dieser Zustand wird in der Schüttguttechnik „kritisch verfestigt“ genannt. In der Praxis bleibt man bei der vertikalen Verfestigung immer dicht unter diesem Zustand und erreicht ihn erst beim anschließenden horizontalen Scheren. Der Scherstift (in Abb. 2-12 links) überträgt eine horizontale Schubspannung τ durch die Schubkraft F_S auf den oberen Ring und bewegt durch sein Verschieben die Partikel gegeneinander. Das Pulverbett wird zunächst plastisch verformt bzw. verdichtet, bis es bei Erreichen einer konstanten Schubspannung und konstanter Schüttgutdichte in der Scherebene zwischen beiden Ringen zu fließen beginnt. Dieses Fließen bei gleich bleibenden Spannungen und gleich bleibender Probendichte wird auch als stationäres Fließen bezeichnet, der gesamte Vorgang bis zu diesem Zustand als „Anscheren“.

Die Probe hat jetzt einen definierten Zustand. Sie wird nun mit einer geringeren Normalspannung belastet. Das Schüttgut ist so bezüglich dieser Normalspannung sehr stark verfestigt („überverfestigt“). Die Partikel sind fest aneinandergedrückt und besitzen daher große Haftkräfte. Wird weiter geschert, kommt es erst dann zum Fließen, wenn die Schubspannung stark genug ist, die Partikel gegeneinander zu verschieben. Die Fließgrenze wird bei einem Maximum τ erreicht, wenn die elastische in plastische Verformung übergeht. Nach Überschreiten des Schubspannungsmaximums wird auch die Porosität der Probe wieder vergrößert. Der Punkt wird auch als Punkt des beginnenden Fließens bezeichnet, der gesamte Vorgang als „Abscheren“. Der Abschervorgang wird nach erneutem Anscheren mit einer neuen Probe bei verschiedenen geringeren Normalspannungen $\sigma < \sigma_{kr}$ wiederholt. Eine ausführlichere Beschreibung der Bedienung des Gerätes findet sich in Abschnitt 4.2.1.

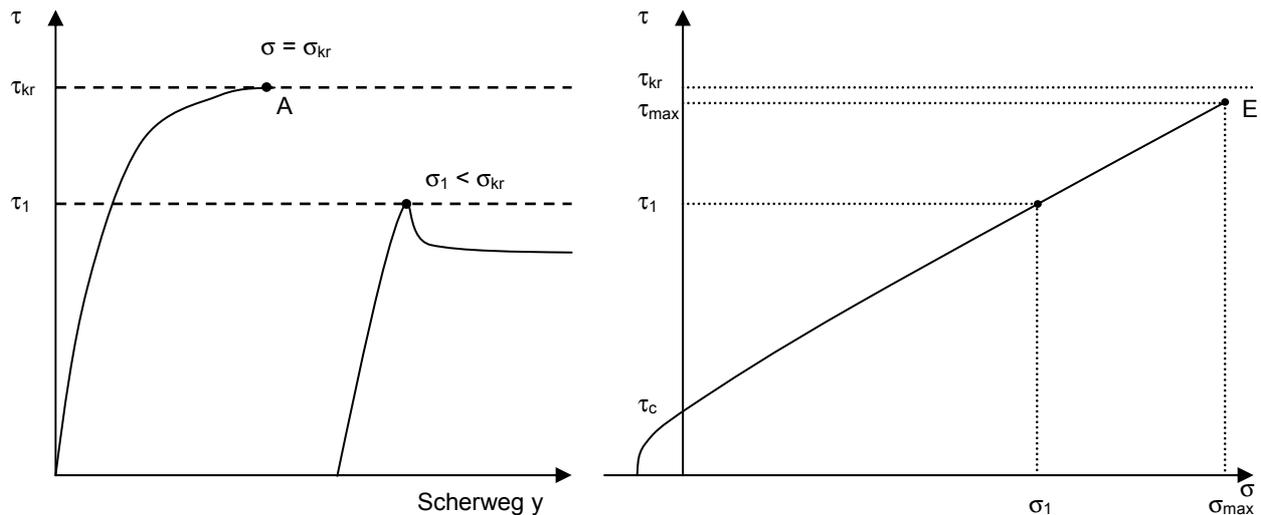


Abb. 2-14: Konstruktion eines Fließortes bei einem Schüttgut mit konstanter Schüttdichte

Zur Auswertung der Messungen trägt man die Schubspannung gegen den zurückgelegten Scherweg auf, wie dies in Abb. 2-14 links dargestellt ist. Die Wertepaare aus Normalspannung und Schubspannung, die bei unterschiedlichen Normalspannungen ermittelt wurden, werden in ein σ - τ -Diagramm (Abb. 2-14 rechts) übertragen. Verbindet man die erhaltenen Punkte, kann der so genannte Fließort konstruiert werden. Dieser endet im Punkt E mit der größten zu beginnendem Fließen führenden Schubspannung τ_{\max} und der dazugehörigen Normalspannung σ_{\max} . Der Schnittpunkt des Fließortes mit der Ordinate wird als Kohäsion τ_c bezeichnet. Der Fließort endet bei negativen Normalspannungen in der Zugfestigkeit σ_t auf der Abszisse. Je nach Normalspannung für das kritische Verdichten ergeben sich so für eine identische Probe verschiedene Fließorte.

Nach Jenike ist die Fließfähigkeit durch die beiden Größen Schüttgutfestigkeit f_c und Verfestigungsspannung σ_1 charakterisiert. Diese lassen sich aus dem Fließort ermitteln. Dazu bedient man sich der in Abb. 2-15 wiedergegebenen Mohrschen Spannungskreise [10]. Jeder Mohrsche Spannungskreis hat seinen Mittelpunkt stets auf der Abszisse und berührt den Fließort im zugehörigen Punkt tangential. Die Schnittpunkte des Kreises mit der σ -Achse geben die Normalspannungen σ_1 und σ_2 an, bei denen die Schubspannung Null ist. Diese werden auch Hauptspannungen genannt. Der größte Mohrsche Spannungskreis tangiert den Fließort im Endpunkt E. Die größte Hauptspannung σ_1 dieses Spannungskreises entspricht der Verfestigungsspannung σ_1 beim Einachsigen Druckversuch (Kapitel 2.2.1). Die Schüttgutfestigkeit f_c lässt sich mit Hilfe des Spannungskreises darstellen, der durch den Ursprung ($\sigma = 0$, $\tau = 0$) geht. Dessen größte Hauptspannung entspricht f_c . Die Fließfähigkeit ff_c lässt sich nun leicht nach Gleichung (2.8) berechnen [7].

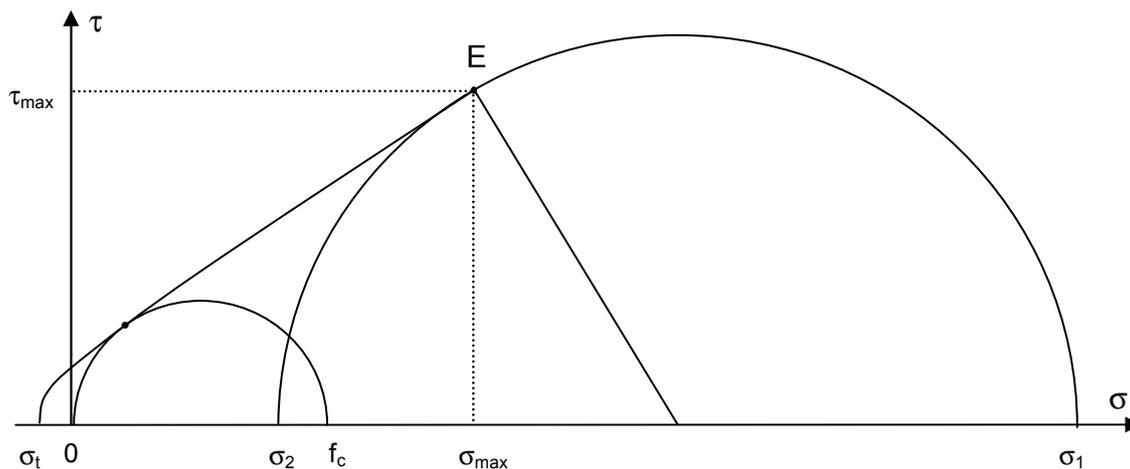


Abb. 2-15: Mohrsche Spannungskreise am Fließort

Weiterentwicklungen der Jenike-Scherzelle sind unter anderem Torsionsscherzellen wie die Ringscherzelle nach Schulze [55], das Peschl-Rotationsschergerät [56] oder Translationsscherzellen vom Plattentyp wie biaxiale Scherzellen [57]. Vorteile der Ringscherzelle sind vor allem durch die Automatisierung des Messablaufes gegeben. Die Probe muss hier nicht mehr durch den Bediener vorverfestigt werden, da im Ring ein unendlicher Scherweg vorhanden ist. Dadurch kann auch eine nicht vorverdichtete Probe durch langes Scheren zum stationären Fließen gebracht werden. Genauere Angaben zur Auswertung von Scherversuchen finden sich in Kapitel 4.2.1.

2.5.2 Schüttwinkel

Eine einfache, im Arzneibuch genannte Methode zur Bestimmung des Fließverhaltens ist die Bestimmung des Schüttwinkels. Dieser auch Böschungswinkel genannte Parameter α_B wird aus der Höhe und dem Radius eines Schüttgutkegels berechnet, der sich nach dem Auslaufen aus einem Trichter bildet.

$$\tan \alpha_B = \frac{h_s}{r} \quad (2.29)$$

Zur Herstellung des Kegels wird das Material zunächst in einen verschlossenen Trichter gefüllt. Nach Öffnen des Auslaufes fließt das Pulver auf eine ebene Fläche und bildet dort den Schüttgutkegel aus. Wichtig ist ein lawinenartiges Abfließen der Pulverprobe auf dem sich bildenden Kegel. Abb. 2-16 zeigt eine Skizze des Versuchsaufbaus.

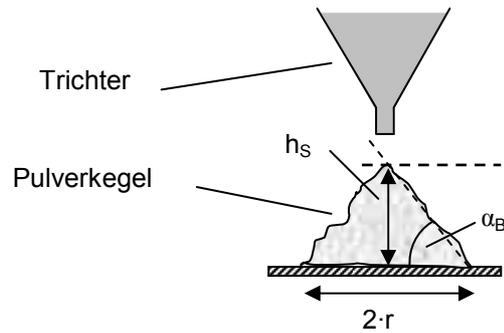


Abb. 2-16: Bestimmung des Böschungswinkels

Die Neigung des Schüttkegels hängt von der Kohäsivität der Probe ab. Carr gibt eine Einteilung des Fließverhaltens nach dem entstehenden Winkel an [58]. Da das Ergebnis stark vom Versuchsaufbau abhängig ist, existieren zahlreiche Varianten. Neben der Bestimmung des hier beschriebenen Böschungswinkels und dem dynamischen Böschungswinkel [12] gibt es auch die DIN-Norm 4324 [59]. Insbesondere bei kohäsiven Schüttgütern ist ein Ergebnis schwer reproduzierbar, da der Winkel nicht nur zwischen einzelnen Versuchen, sondern auch innerhalb eines Kegels variieren kann. Auch das lawinenartige Abfließen der Pulverprobe bleibt häufig aus.

2.5.3 Verdichtbarkeitsmessungen

Eine weitere Methode zur Bestimmung der Fließeigenschaften sind Messungen der Verdichtbarkeit der Probe. Beim Vorgehen nach Ph. Eur. [52] wird das Schüttvolumen V_0 und das Volumen V_f nach maschinellem Stampfen bis zur Volumenkonstanz in einem genormten Messzylinder bestimmt. Schlecht fließfähige Pulver werden besonders stark komprimiert, gut fließende Proben dagegen kaum. Aus beiden Parametern können die zwei Kenngrößen Hausner-Faktor HF [60] und Kompressibilitätsindex CI nach Carr [58] (auch „Carr-Index“) bestimmt werden. Eine Bewertung der Messergebnisse findet sich sowohl bei Carr als auch im Europäischen Arzneibuch. Viele Autoren haben diese als verlässliche Messgrößen charakterisiert [61; 62; 63].

Die beiden Größen werden wie folgt berechnet:

$$HF = \frac{V_0}{V_f} \quad (2.30)$$

$$CI = \frac{V_0 - V_f}{V_0} \cdot 100 \quad (2.31)$$

Eine bestmögliche Fließfähigkeit wird durch möglichst niedrige Werte dargestellt. Beim Hausner-Faktor ist dies $HF = 1$, für den Carr-Index $CI = 0$. Insbesondere zur Charakterisierung von Veränderungen des Fließverhaltens eines Stoffes sind die beiden Größen gut geeignet [61; 64].

2.5.4 Fließen durch eine Düse

Auch bei dieser Methode existieren zahlreiche Varianten. Hierbei werden grob drei verschiedene Konzepte verfolgt:

- Variieren und Bestimmung des minimalen Auslaufdurchmessers
- Messung der Auslaufzeit
- Verwendung von Austraghilfen wie verschiedenen Rührern

Bei der Ermittlung des minimalen Auslaufdurchmessers wird der kleinste Durchmesser bestimmt, durch den das Schüttgut gerade noch ausfließt. Die Tendenz zur Ausbildung von Pulverbrücken, die zum Verstopfen führen, wird hauptsächlich durch interpartikuläre Haftkräfte bestimmt (vgl. Kap. 2.2.2). Im Europäischen Arzneibuch ist hierzu ein Trichter mit drei verschiedenen Auslauföffnungen von 10 bis 25 Millimetern beschrieben.

Eine weitere, dort beschriebene Methode benutzt einen genormten Trichter, an dem die Auslaufzeit massebezogen bestimmt wird. Weiterentwicklungen wie der Pulvertrichter nach Weigand [65] zeichnen den Masse- bzw. Volumenfluss automatisch als Funktion auf. Bei gut fließfähigen Materialien ist dieses Vorgehen reproduzierbar. Kohäsive Schüttgüter zeigen aber auch hier einen stockenden Fluss, der bis zur Ausbildung stabiler Brücken führt.

Um den Pulverfluss zu erleichtern, lassen sich verschiedene Austraghilfen verwenden. Neben dem Einsatz von Vibratoren [53] sind Rührer zur Zerstörung der Schüttgutbrücken eingeführt worden. Der von Kretzler [66] erstellte und Althaus [67] optimierte „Modifizierte Auslauftrichter“ besitzt spezielle Rührwerkzeuge. Zur Charakterisierung des Probenmaterials dient dabei das Rührerdrehmoment, das Aussagen über die Bildung und Festigkeit der Schüttgutbrücken liefert.

2.5.5 Zugspannungstester

Die bisher in diesem Kapitel vorgestellten Methoden betrachten das zu untersuchende Material als Kontinuum. Im Gegensatz hierzu gibt es mittlerweile einige Ansätze, die Haftkräfte zwischen den Partikeln direkt zu bestimmen. Der in dieser Arbeit verwendete Zugspannungstester (vgl. Kap. 4.2.2) bestimmt die notwendige Kraft zur vertikalen Trennung zweier monopartikulärer Pulverschichten. Dabei taucht ein mit einem sehr dünnen Vaselinefilm beschichteter Messkörper in das unverdichtete Pulverbett ein. Nach Umkehr der Bewegungsrichtung wird die Maximalkraft bestimmt, die beim Auseinanderreißen der am Meßkörper anhaftenden und der zurückbleibenden obersten Pulverschicht auftritt. Das von Schweiger [68; 69] entwickelte Gerät baut auf dem Messprinzip eines du-Nouÿ-Flüssigkeitstensiometers auf. Schweiger bezieht die gemessene Maximalkraft auf die Grundfläche der voneinander getrennten Pulverschichten. Anstett [70] und Dünisch [71] modifizierten später den ursprünglichen Versuchsaufbau von Schweiger durch Einführung eines veränderten Messkörpers und eines automatisierten Messablaufs. Dies führte zu einer hohen Reproduzierbarkeit der Ergebnisse dieser Konventionsmethode.

Im Unterschied zu diesem Geräteaufbau bezieht Schmidt [72] das Messergebnis seines Zugspannungstesters auf die anhaftende Pulvermasse. Schmidt nutzte ebenso wie Lohrmann und Urbanetz [73] ein handelsübliches Tensiometer. Lohrmann und Urbanetz bezogen die maximale Zugspannung aber auf die belegte Fläche des Messkörpers. Sie bestimmten diese mit Hilfe einer optischen Kontrastanalyse.

Zugfestigkeitsmessungen in Gasströmungen führte die Arbeitsgruppe um Valverde und Castellanos mit dem „Sevilla Powder Tester“ [74] durch. Hier strömt Gas mit steigender Geschwindigkeit durch das zu vermessende Pulverbett. Es wird die Druckänderung ermittelt, die zur Fluidisierung des Pulverbettes notwendig ist. An diesem Punkt werden die einzelnen Pulverpartikel voneinander getrennt. Die Zugspannung berechnet sich aus der Druckdifferenz zwischen Maximaldruck und dem zur Aufrechterhaltung der Fluidisierung erforderlichen Druck.

2.5.6 Sonstige Methoden

Noch einen Schritt weiter auf dem Weg zu mikroskopischen Untersuchungsmethoden gingen Israelachvili und Adams [75]. Sie führten zur direkten Untersuchung der Haftkräfte zwischen zwei Oberflächen ihren so genannten „surface force apparatus“ ein. Dazu befestigten sie eine

Siliciumplatte an einem mikroskopisch kleinen Federhebel. Die Messung der Haftkraft im Kontakt mit einer weiteren Platte erfolgt über die Ablenkung des Hebels.

Die Rasterkraftmikroskopie (atomic force microscopy, AFM) nach Binnig [76] ermöglichte 1986 erstmals die direkte Messung von Haftkräften zwischen Partikeln. Die Messanordnung ähnelt der Apparatur von Israelachvili. Aus der Auslenkung eines elastischen, mikroskopisch kleinen Federhebels mit einer feinen Spitze werden die auftretenden Kräfte bestimmt. Die Auslenkung des Federarms wird über einen reflektierten Laserstrahl mit einer Fotodiode detektiert. Die Probe wird durch die Piezo-Technik genau unter dem Federhebel positioniert. Durch punktweises „Abtasten“ der Probe können so auch Oberflächentopographien von einigen Quadratnanometern großen Flächen bestimmt werden. Die zwischen zwei einzelnen Partikeln auftretende Kraft kann mit der „Colloidal Probe Technique“ nach Ducker [77] vermessen werden. Dabei wird ein einzelnes Partikel mit einem Kleber an der Messspitze des Federhebels befestigt. Ducker et al. untersuchten mit ihrer Technik Partikel mit einem Durchmesser von 7 μm . Sindel [78; 79] konnte auf diesem Wege erstmals die interpartikulären Haftkräfte zwischen Maisstärkekörnern und Laktosepartikeln bestimmen. Direkte Haftkraftmessungen zwischen einzelnen pharmazeutisch relevanten Partikeln führten auch Anstett [70], Eber [4] und Dünisch [71] durch.

Auf makroskopischer Ebene existieren noch eine Reihe weiterer Ansätze. Carr versuchte eine umfassende Bewertung der Fließfähigkeit durch Einführung eines Fließfähigkeitsindex aus verschiedenen Messmethoden. Er verwendete den Böschungswinkel, Kompressibilitätsuntersuchungen, definiertes Sieben und den Spatelwinkel [58; 80]. Der „Hosokawa Powder Tester“ automatisiert die Auswertung dieser Methodenkombination [51]. Weitere Methoden, wie der „Warren Spring Bradford Cohesion Tester“ [81] und das „Freeman FT4 Powder Rheometer“ [82], besitzen einen Flügelrührer, dessen Drehmoment beim Scheren der Schüttgutprobe als Parameter herangezogen wird.

Bei der Auswahl einer geeigneten Messmethode sollten eine Reihe von Abwägungen vorgenommen werden. Einfache Auslaufuntersuchungen an Trichtern und Düsen können nur grobe Anhaltspunkte bieten. Für die Untersuchung von stark verdichteten Pulvern, z. B. in Silos, sind hingegen Scherzellen in der Schüttguttechnik unverzichtbar. Der Zugspannungstester bietet sich an, um das Fließverhalten von wenig bis unkomprimierten Materialien auf partikulärer Ebene zu untersuchen.

2.6 Fließregulierungsmittel: Wirkungsweise und Einsatz

Zur Charakterisierung des Fließverhaltens existiert, wie im vorangehenden Kapitel beschrieben, eine Vielzahl an Methoden. Die Wirkungsweise von Fließregulierungsmitteln, wurde dagegen bis vor kurzem nur lückenhaft oder sogar falsch dargestellt. Definitionsgemäß sind Fließverbesserer, im englischen „glidants“ genannt, Zusatzstoffe, die in Pulvermischungen die Rieselfähigkeit verbessern.

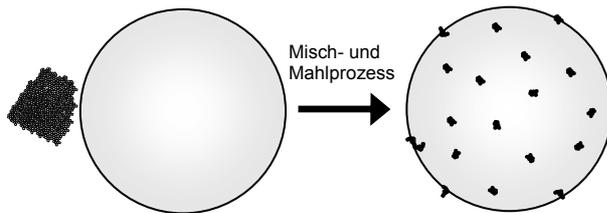


Abb. 2-17: Darstellung der Zerkleinerung großer FRM-Agglomerate und Adsorption kleinerer Bruchstücke

Rieselhilfen wirken durch Ausbildung von nanoskaligen Rauigkeiten auf der Oberfläche der Trägerpartikel. Beim Zumischen des Fließregulierungsmittels werden die Agglomerate des Fließregulierungsmittels zerteilt und die

kleineren Partikel auf der Oberfläche des Trägers adsorbiert (siehe Abb. 2-17). Durch die eintretende Abstandsvergrößerung wird die Haftkraft zwischen den Trägerpartikeln gesenkt und ein fließverbessernder Effekt tritt ein [83; 84]. Dazu sind nicht nur Fremdsubstanzen in der Lage, sondern, wie von Pahl und Wicke [33] erkannt wurde, auch submikroskopischer Feinanteil des Schüttgutes selbst.

Häufig werden Fließregulierungsmittel trotz der andersartigen Wirkungsweise und unterschiedlichen Anwendung mit den Schmier- und Formentrennmitteln zusammen als Gleitmittel oder „FST-Komplex“ bezeichnet [8; 85; 86]. Die Abkürzung „FST“ steht für die Anfangsbuchstaben der Fließregulierungs-, Schmier- und Trennmittel. Schmier- und Formentrennmittel verhindern während des Verpressens ein Anhaften an den Presswerkzeugen und erleichtern das Ausstoßen der Tablette. Geeignet sind hydrophobe Materialien wie Stearinsäure, Magnesiumstearat oder Talkum. Müller [5] untersuchte die Eignung von Talkum und Magnesiumstearat als alleinige Fließverbesserer. Diese bewirken aber keine oder nur eine geringe Optimierung der Rieselfähigkeit. In Zugspannungsuntersuchungen und rasterelektronenmikroskopischen Analysen zeigte sie, dass beide Materialien aus kompakten Strukturen bestehen, die gerade im Mischprozess nicht zerkleinert werden. Ruppel [49] untersuchte Tricalciumphosphat. Dieses bildet teilweise kleine Adsorbate, die sich auf der Oberfläche des Trägers verteilen. Die Wirkung reicht aber bei weitem nicht an jene eines hochdispersen Siliciumdioxids heran.

Viele Lehrbücher der pharmazeutischen Technologie [8; 85; 87] postulieren auch heute noch einen Kugellagereffekt bei Zusatz von Fließregulierungsmitteln. Dabei sollen abgerundete

Partikel des Fließregulierungsmittels zu einer Wandlung der Gleit- in eine Rollreibung führen. Diese von Tawashi [88] geäußerte Theorie wurde durch die Untersuchungen von Meyer und Zimmermann [3; 43; 89] widerlegt. Die beiden Autoren zeigten außerdem, dass die Eigenschaften eines Fließregulierungsmittels nicht von der chemischen Zusammensetzung, sondern nur von den physikalischen Eigenschaften des hochdispersen, nanoskalig strukturierten Materials abhängen.

2.6.1 Der Mischprozesses und dessen Einfluss

Naturgemäß neigen nanoskalige Fließregulierungsmittel stark zur Agglomeration. Daher müssen die großen Agglomerate zunächst zerkleinert werden, um als Adsorbat fließregulierend zu wirken. Der Beschichtungsvorgang kann nach Bannister und Harnby [90] in drei Schritte unterteilt werden:

- Zerteilung der großen Agglomerate des Fließregulierungsmittels,
- Kontaktbildung an der Oberfläche des Trägers und
- eine während des Mischvorgangs zunehmend gleichmäßigere Verteilung der Adsorbate zwischen den Trägerpartikeln.

Hersey prägte für diese Verteilung den Begriff der „ordered mixture“ im Unterschied zu „randomized mixture“ für eine Zufallsmischung [91]. Ruppel [49] konnte neben anderen Autoren [92] zeigen, dass ein Adsorbataustausch zwischen den Trägern tatsächlich stattfindet. Um das Nanomaterial zu zerkleinern und aufzutragen, existieren viele verschiedene Methoden. Als einfachste Möglichkeit bietet sich das Mischen der Komponenten per Hand in einem Glas an. Die auftretenden Scher- und Normalkräfte reichen schon für eine Zerteilung des Fließregulierungsmittels aus. Yang und Pfeffer beobachteten auch bei einer Handmischung einzelne kleine Adsorbate einer Kieselsäure auf der Oberfläche von Maisstärke [93]. In der pharmazeutischen Industrie werden zumeist Freifallmischer eingesetzt, die einer Handmischung ähneln. Im einfachsten Fall wird der Transportcontainer für mehrere Minuten gedreht. V- oder Taumelmischer ermöglichen ein sanftes Mischen, welches eine Zerkleinerung des Trägermaterials verhindert [83]. Ein Beispiel ist der in dieser Arbeit eingesetzte Turbula[®]-Freifallmischer.

Höhere Energieeinträge sind mit Zwangsmischern möglich. Eingesetzt werden zum Beispiel Planetenmischer, Lödige[®]-Pflugscharmischer und Somakon[®]-Zwangsmischer.

Pfeffer et al. [94] unterscheiden von einfachem Mischen Methoden, bei denen eine stärkere physikalische oder chemische Bindung zwischen den Partikeln einsetzt, als „dry particle coating“. Eine moderne Methode zur trockenen Beschichtung ist der „Hybridizer[®]“ [95], bei dem Hochgeschwindigkeitsrührblätter mit 5.000 bis 16.000 UpM die Partikel gegeneinander bewegen.

Hiervon grenzen Pfeffer et al. noch „mechanochemistry“ ab. Dabei tritt zusätzlich eine chemische Bindung zwischen Adsorbat und Träger auf. Die Autoren beschichteten Maisstärke mit hydrophober Silica mit der Methode des MAIC (magnetically assisted impaction coating) [96]. Bei diesem Vorgang werden mit Polyurethan überzogene Partikel aus magnetisiertem Bariumferrit mit der Pulvermischung vermischt. Durch ein oszillierendes Magnetfeld kann das Pulverbett in Bewegung versetzt werden. Durch Impaktion übertragene Energie führt zu Kollisionen der Einzelpartikel der Mischung. Dadurch werden die Adsorbate aufgebracht. Untersuchungen zeigten, dass zwischen den Silanolgruppen der Kieselsäure und den Hydroxylgruppen der Stärkeoberfläche Etherbrücken ausgebildet wurden. Auch ein Einbetten des Gastpartikels in den Träger findet sich bei hohen Energieeinträgen [97].

Weitere Methoden zur trockenen Beschichtung von Feststoffpartikeln wie „Mechanofusion“, „Theta-Composer“ oder „Rotating fluidized bed coater“ (PFBC) werden in einer Übersicht von Pfeffer angeführt [94].

Weber [6] untersuchte den Einfluss unterschiedlicher Mischintensitäten bei verschiedenen Mischertypen. Sie verglich den Energieeintrag eines sanften Turbula[®]-Mischers mit einem Lödige[®]-Zwangsmischer bei jeweils unterschiedlichen Umdrehungszahlen. Der höhere Energieeintrag des Lödige[®]-Mischers führt zu einer schnelleren Zerkleinerung und Adsorption des Fließregulierungsmittels. Nanoskalige Materialien mit einer höheren Agglomeratfestigkeit wirken bei höherer Mischintensität deutlich schneller.

In diesem Kapitel wurde als Adsorptionsprozess bisher ausschließlich die van-der-Waals-Anziehungskraft berücksichtigt. Aber auch elektrostatische Einflüsse ergeben Wechselwirkungen zwischen Träger und Gast. Beim „Elektrospraying“ [98; 99] nutzt man elektrostatische Effekte, indem Nanomaterial in einer Suspension aus Wasser und Alkohol durch ein elektrisches Feld negativ aufgeladen wird. Diese Suspension wird anschließend auf triboelektrisch positiv aufgeladene Trägerpartikel aufgesprüht. Solche Pulvermischungen sind in der Pharmaindustrie von besonderem Interesse bei der Wirkstoffapplikation mittels Pulverinhalatoren [84].

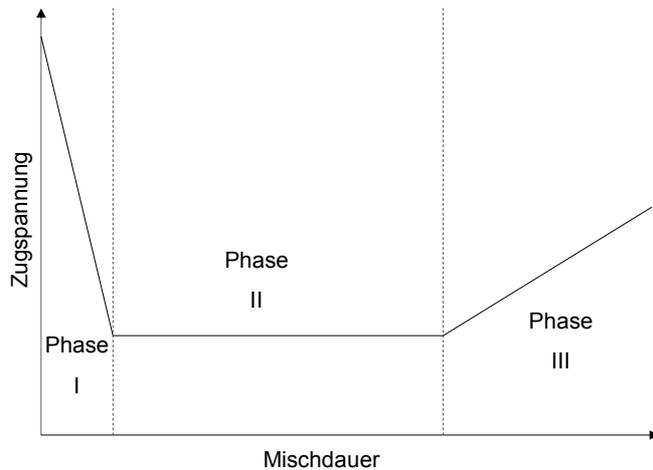


Abb. 2-18: Schematischer Zugspannungsverlauf in Abhängigkeit von der Mischzeit

Neben dem Einfluss des Mischertyps und des Energieeintrages pro Zeiteinheit [6] spielt naturgemäß die Mischdauer eine entscheidende Rolle. Meyer [3] und Eber [4] untersuchten die Fließfähigkeit von Mischungen aus Maisstärke und verschiedenen Nanomaterialien bei unterschiedlichen Mischzeiten. Verwendet wurde ein Taumelmischer mit konstanter Umdrehungsgeschwindigkeit. Die

Fließfähigkeit charakterisierten beide mit einem Zugspannungstester (Kap. 2.5.5). Sie beobachteten bei allen Substanzen einen charakteristischen dreiphasigen Verlauf über die Zeit. Dieser ist in Abb. 2-18 dargestellt.

In der ersten Phase fällt die Zugspannung schnell bis zum Erreichen eines Minimums ab. In der zweiten Phase ändern sich die Messwerte für längere Zeit nicht mehr signifikant: eine Plateauphase wird durchlaufen. Nach sehr langen Mischzeiten von mehreren Stunden bis Tagen verschlechtern sich die Fließeigenschaften wieder (Phase III) in unterschiedlich starker Ausprägung.

Meyer [3] zeigte anhand rasterelektronenmikroskopischer Aufnahmen (Abb. 2-19 bis Abb. 2-24) einen Zusammenhang zwischen Oberflächenbelegung von Maisstärke mit AEROSIL[®] 200 und Zugspannung auf, indem sie diese binären Mischungen nach unterschiedlichen Mischzeiten untersuchte. Sie begründete die unterschiedlichen Abschnitte mit ihrem 3-Punkt-Modell (Kap. 2.4.4). In der ersten Phase werden wenige, große Agglomerate von Fließregulierungsmittel auf der ansonsten glatten Oberfläche adsorbiert. Es kommt zu einer hohen Zahl an Träger-Träger-Kontakten, die mit sukzessive steigender Belegung sinken. Im weiteren Verlauf des auch als Mahlvorgang – ähnlich den Vorgängen in einer Kugelmühle – angesehenen Mischprozesses werden die Partikel des Fließregulierungsmittels weiter zerkleinert. Ab Überschreiten einer bestimmten Oberflächenbelegung sinken die Haftkräfte nicht weiter ab. Die van-der-Waals-Anziehung ist nicht mehr von der Anzahl der Adsorbate abhängig. Der Wiederanstieg in der letzten Phase wird von Meyer mit der Ausbildung eines geschlossenen, glatten Filmes an Fließregulierungsmittel auf der Oberfläche des Trägers begründet. Das Nanomaterial verliere seine Funktion als Abstandshalter durch Ausbildung der glatten Struktur.



Abb. 2-19: 2 min Mischzeit

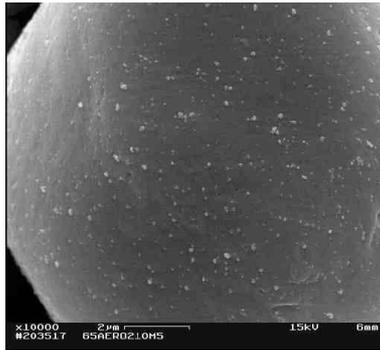


Abb. 2-20: 10 min Mischzeit

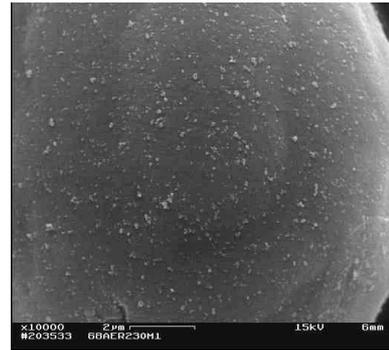


Abb. 2-21: 30 min Mischzeit

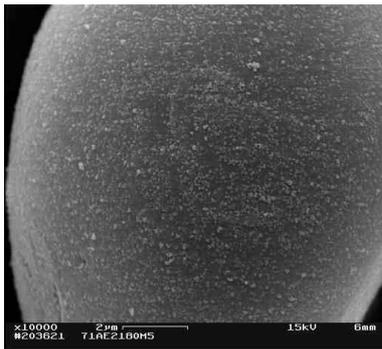


Abb. 2-22: 3 h Mischzeit

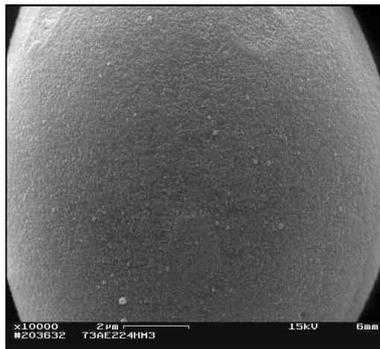


Abb. 2-23: 24 h Mischzeit

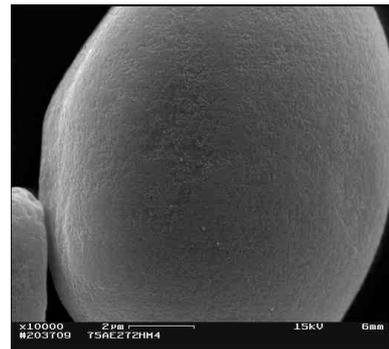


Abb. 2-24: 72 h Mischzeit

Abb. 2-19 bis 2-24: Oberflächenbelegung von Maistärke mit 0,2% AEROSIL[®] 200 bei steigenden Mischzeiten, Vergrößerung je 10.000x [alle Aufnahmen aus 3]

Pfeffer [94] und Jonat [83] stellten ebenfalls eine Verschlechterung der Fließeigenschaften bei hohem Energieeintrag fest. Bei ihren Untersuchungen wurde jedoch das Trägermaterial durch hohe Scherkräfte zerkleinert, was zur Zunahme der Kohäsivität führte. Auch Naito [97] beobachtete dieses Phänomen. Er erklärte das Verhalten durch Einbettung des Fließregulierungsmittels in die Trägeroberfläche. Weber [6] wies anhand von TEM-Kryoschnitten nach, dass dieses Verhalten auf eine Kompaktierung und Zerkleinerung der Adsorbate zurückzuführen ist.

Widersprüchliche Ergebnisse finden sich bei Untersuchung der „Plateauphase“ mit anderen Methoden. Jaser [100] stellte anhand von Schütt- und Stampfdichten signifikante Unterschiede im Ausmaß der Fließfähigkeit fest. Erklärungen hierfür konnte Jaser nicht finden.

2.6.2 Beurteilung der Potenz von Nanomaterialien

Der Vergleich verschiedener Fließregulierungsmittel gestaltet sich schwierig. Zur Beurteilung der Eignung verschiedener Nanomaterialien als Fließhilfsmittel führte Meyer [3] die Begriffe „Wirksamkeit“ und „Leistungsfähigkeit“ ein. Sie lehnte sich an das Konzept von Rosen zur Charakterisierung von Emulgatoren an [101; 102]. Dieser bezeichnete als Wirksamkeit (effectiveness) die bei Verwendung eines bestimmten Emulgators minimal erreichbare Oberflächenspannung. Die Leistungsfähigkeit (efficiency) maß er über die Emulgatormenge, die zur Senkung der Oberflächenspannung um einen bestimmten Wert benötigt wurde. Meyer definierte analog die Wirksamkeit eines Fließregulierungsmittels als minimal erreichbare Zugspannung. Die Leistungsfähigkeit wird nach ihr aus der Mischzeit ermittelt, die bei festgelegter Konzentration eines Fließregulierungsmittels notwendig ist, um die Zugspannung

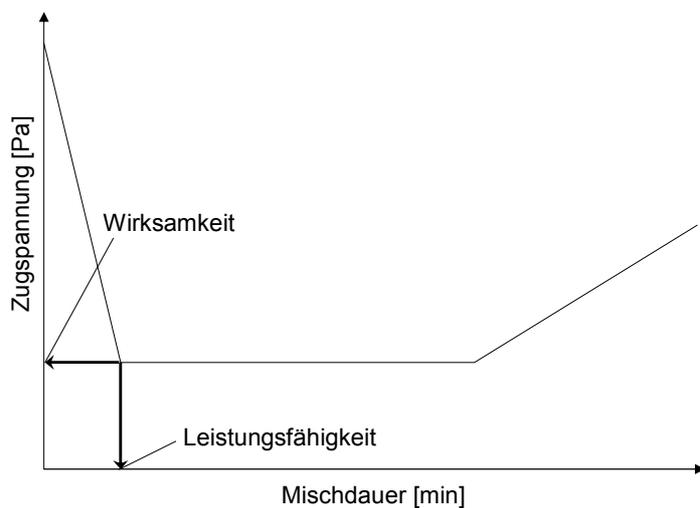


Abb. 2-25: Schematische Darstellung zur Ermittlung von Wirksamkeit und Leistungsfähigkeit nach der Definition von Meyer und Eber

des Schüttgutes um einen definierten Betrag zu senken. Eber [4] veränderte bei der Ermittlung der Leistungsfähigkeit den Bezugspunkt. Er ermittelte die Leistungsfähigkeit bei derjenigen Mischzeit, welche zum Erreichen des Zugspannungsminimums erforderlich ist. Diese Größe ist vor allem von der Stabilität der Agglomerate des Nanomaterials und damit der inneren Kohäsion abhängig. Wenn die Agglomerate

für die Wirkung als Adsorbat mit einem geringeren Energieeintrag zerteilt werden können, ist das Fließregulierungsmittel leistungsfähiger.

Spätere Arbeiten übernahmen die Definitionen von Meyer und Eber [67; 71]. Dünisch [71] konnte die Annahme zur Leistungsfähigkeit bestätigen, da sich diese bei höherer Mischintensität bei gleicher Wirksamkeit desselben Nanomaterials verbesserte. Grundsätzlich ist die Leistungsfähigkeit stark methodenabhängig. Der verwendete Faktor Mischzeit steht nur stellvertretend für den Energieeintrag.

Das vorgestellte Bewertungskonzept für Fließregulierungsmittel beschreibt allerdings die Eigenschaften des Nanomaterials nicht immer vollständig. Bei einem noch leichten,

signifikanten Absinken der Zugspannung in der zweiten Phase findet sich ein unverhältnismäßig hoher Anstieg der Leistungsfähigkeit. Trotzdem ist das Potenzial eines solchen Stoffes vergleichbar oder sogar besser als das eines Materials mit konstanter Plateauphase. Die beiden Werte müssen also sorgfältig interpretiert werden. Dieses Verhalten wurde bei einigen Materialien gleich von mehreren Autoren beobachtet [5; 6]. Müller [5] charakterisierte daher die Leistungsfähigkeit durch die Zugspannung, die sich unter gegebenen Bedingungen bei einer Mischzeit von 10 Minuten ergibt. Die Autorin wies aber bereits selbst darauf hin, dass sich die Ergebnisse in Abhängigkeit von den Bedingungen, wie dem verwendeten Mischer oder dem Trägermaterial, verändern können.

Eine weitere Herangehensweise an die Klassifizierung des Nanomaterials wählten Weber et al. [103; 104]. Sie erstellten eine Methode, die die Stabilität der Agglomerate direkt untersucht. Mittels eines selbst entwickelten Gasimpaktors schossen sie Agglomerate auf ein für die Untersuchung im Transmissionselektronenmikroskop geeignetes Netz. Bei den anschließenden Untersuchungen maßen sie die Größe der Teilchen vor und nach dem Aufprall. Sie konnten zeigen, dass große Agglomerate bei gleicher Impaktionsenergie schneller zerfallen als kleine. Wenn, wie von Eber [4] postuliert, die Agglomeratfestigkeit das Potenzial eines Nanomaterials als Fließregulierungsmittel bestimmt, kann aus den Untersuchungen von Weber auf die Eignung als Fließverbesserer geschlossen werden. Fraglich ist, ob bei Verwendung des Gasimpaktors die relevanten Agglomerate, die im reinen Fließregulierungsmittel enthalten sind, erfasst werden. Durch die Luftströmung wird das Material bereits in kleinste Partikel zerteilt. Große Agglomerate von teilweise einem Zentimeter Durchmesser werden hierbei gar nicht berücksichtigt. Auch die unterschiedliche Beanspruchungsart lässt eine Übertragbarkeit der Daten in einem kritischen Licht erscheinen. Müller [5] konnte zeigen, dass – im Gegensatz zur Zerteilung feiner Agglomerate im Gasimpaktor – bei größeren Agglomeraten nur ein geringerer Energieeintrag notwendig ist. Eine Erklärung dazu liefert Seipenbusch [105]. Er geht anhand seiner Untersuchungen an pyrogener Kieselsäure davon aus, dass die Primärpartikel bei der Produktion zu kleinen nanometergroßen Aggregaten versintern. Diese Primäragglomerate verbinden sich durch deutlich schwächere van-der-Waals-Kräfte zu größeren Agglomeraten.

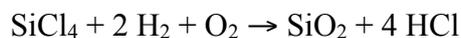
Angesichts dieser divergierenden Ansichten erscheint es sinnvoll, die Fließregulierungsmittel durch ihre Wirkung bei einem Trägermaterial mithilfe von Leistungsfähigkeit und Wirksamkeit einzustufen.

2.6.3 Herstellung von Fließregulierungsmitteln

Für den Einsatz im Pharma- oder Lebensmittelbereich sind bekanntlich nur Substanzen zugelassen, die bei oraler Einnahme keine Schäden verursachen. Daher beschränkt sich für den Anwendungsfall als Fließregulierungsmittels der Einsatz auf unkritische Metall- und Nichtmetalloxide, wie Siliciumdioxid und Titandioxid. Zur Herstellung sind zahlreiche Verfahren entwickelt worden [106]. Hochdisperses SiO₂ kann durch Flammenhydrolyse, im elektrischen Lichtbogen, durch Fällung aus Lösungen, Gaskondensation oder aus Aerogelen gewonnen werden. Im Folgenden werden die gängigen Herstellungsmethoden durch Flammenhydrolyse und durch Ausfällung aus Lösungen beschrieben.

2.6.3.1 PYROGENE KIESELSÄURE

Pyrogene Kieselsäuren werden in der Knallgasflamme durch Hydrolyse von Siliciumtetrachlorid bzw. Siliciumtetrafluorid hergestellt. Das Verfahren wurde 1942 von Harry Kloepfer bei der Firma Degussa (heute Evonik) entwickelt und patentiert [107]. Kloepfer bezeichnete sein Produkt als „weißen Ruß“. Später erhielt es den Handelsnamen AEROSIL[®]. Das Verfahren folgt der summarischen Reaktionsgleichung:



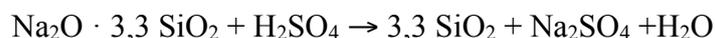
Die im Herstellungsprozess entstandene Salzsäure wird in einem Kreisprozess zur Produktion des Eduktes Siliciumtetrachlorid wieder verwendet. Erhalten wird ein sehr reines Produkt mit einem Anteil an Siliciumdioxid von über 99,8%. Im Verbrennungsprozess entstehen bei 1800 °C primär kleine Kondensationskügelchen. Diese verschmelzen nach Kollision mit anderen Teilchen aus Kieselsäure. Beim Abkühlen tritt eine Versinterung zu verzweigten kettenartigen Formen ein.

Die Eigenschaften der pyrogenen Kieselsäuren lassen sich durch Anpassung der Prozessparameter variieren. Bei Flammentemperaturen nahe dem Schmelzpunkt werden kleinere Primärpartikel erzeugt, die sich zu stärker verzweigten Strukturen zusammenlagern. Auch die Aerosol-Volumenkonzentration kann abgeändert werden [108].

Das in dieser Arbeit verwendete hochdisperse Titandioxid wird nach dem gleichen Verfahren produziert.

2.6.3.2 FÄLLUNGSKIESELSÄUREN

Durch Einleitung von Säure in Alkalisilicatlösungen, meist Natronwasserglas, entstehen Fällungskieselsäuren. Die Firma Evonik setzt bei der Herstellung ihrer Kieselsäuren vom Typ SIPERNAT[®] Schwefelsäure ein. Die Reaktion läuft nach folgender Gleichung ab [109]:



Andere Verfahren verwenden zur Neutralisation Kohlendioxid, wobei Soda als Nebenprodukt erzeugt wird.

Auch hier lassen sich durch Variationen der Prozessparameter (Temperatur, Fälldauer, Elektrolytkonzentration oder pH-Wert) Produkte mit unterschiedlichen Eigenschaften erzeugen. Man erhält Primärpartikel von unterschiedlicher Größe und damit verschiedenen spezifischen Oberflächen von 25 bis 700 m²/g [110; 111].

Handelsübliche Produkte besitzen abhängig von der Zahl der Waschgänge meist einen Gehalt an SiO₂ um 98 %. Einzelne im Handel erhältliche Kieselsäuren wie SIPERNAT[®] 160 PQ halten den in der Ph. Eur. [52] und USP [112] geforderten Gehalt an SiO₂ von 99,0 % bis 100,5 % ein und sind daher auch für pharmazeutische Zwecke zugelassen.

2.6.3.3 MODIFIKATIONEN DER OBERFLÄCHE

Beide Arten von Kieselsäuren lassen sich chemisch verändern. Ein gängiges Verfahren ist die Hydrophobisierung. Dazu werden hydrophobe Gruppen mit freien Silanolgruppen an der Oberfläche kovalent verknüpft. Geeignete Verbindungen sind hierbei Chlorsilane, Alkoxysilane oder Siloxane. Eine Benetzung durch Wasser kann nach der Modifikation nicht mehr erfolgen. Meist werden die Reaktionspartner so gewählt, dass Dimethylsilylgruppen an der Oberfläche entstehen [113]. Eine der vielen Anwendungsmöglichkeiten besteht im Einsatz als „Trockenes Wasser“. In dieser rieselfähigen Substanz sind feine Wassertröpfchen von hydrophoben Kieselsäurepartikeln umhüllt [114]. Sie findet aktuell in der kosmetischen Industrie Verwendung.

2.6.4 Gesundheitsrisiken durch Fließregulierungsmittel

Bei der Einschätzung von Gesundheitsgefahren durch nanopartikuläre Fließregulierungsmittel, zu denen naturgemäß auch die amorphen Kieselsäuren und Titandioxid zählen, sind zwei Expositionsszenarien zu unterscheiden. Zum einen besteht während des Produktionsprozesses eine Gefahr für die mit der Handhabung des Materials beschäftigten Arbeiter. Die Hauptaufmerksamkeit gilt in diesem Fall dem Inhalationsrisiko neben dem Kontakt mit Schleimhäuten und der Haut. Zum anderen wird z. B. von Reijnders [115] ein mögliches Risiko beim Anwender durch die Einnahme von oralen Applikationsformen diskutiert.

Für kristallines Siliciumdioxid ist seit langem bekannt, dass die Inhalation zu verschiedenen Erkrankungen führen kann. Hierzu gehören neben Silikose und chronischer Bronchitis (COPD) auch Lungenkrebs [116]. So ist die Silikose eine anerkannte Berufskrankheit bei Bergleuten oder Edelsteinschleifern. In der Lunge abgelagerter Mineralstaub führt zu knotenartigen Gewebeneubildungen (Granulomen) und auch Gewebsschrumpfung mit Entwicklung einer kompensatorischen Lungenüberblähung (Emphysem). Eine gefährliche Komplikation einer Silikose ist die Lungentuberkulose. Daneben ist kristalline Silica als Karzinogen der Klasse 1 eingestuft.

Für den Umgang mit amorpher Kieselsäure, wie den hier verwendeten Fließregulierungsmitteln, sind hingegen nur wenige Daten verfügbar. Studien aus den 60er bis 90er Jahren des 20. Jahrhunderts fanden bei Arbeitern, die diesen Stoffen ausgesetzt waren, keine oder nur vereinzelt Silikosen [117]. Bei Exposition von Tieren mit amorpher Kieselsäure zeigt sich hingegen eine akute Toxizität mit Entzündungsreaktionen, Granulomen und Emphysemen. Die Silica akkumuliert in Lymphknoten und in Makrophagen, was teilweise nach Expositionsende durch Abtransport reversibel ist [118]. Ein Abklingen der akuten Entzündung erklärt sich auch durch systemischen Transport der ultrafeinen Partikel in andere Organe [119].

Andere Nanomaterialien wie Titandioxid oder vor allem Industrieruße bewirken weitaus stärkere Lungenschäden [120]. Bei einer Exposition am Arbeitsplatz mit ultrafeinen Rußpartikeln zeigten sich erhöhte Lungen- und Blasenkrebsraten [121]. Verschiedene Autoren vermuten neben einer materialspezifischen auch eine form- und größenabhängige Toxizität, die bei sehr kleinen, kantigen oder vor allem bei auffasernden Verbindungen wie speziell bei Asbest zu erhöhten Schäden führt [122; 123].

Ein Risiko einer Aufnahme durch die Haut wird von verschiedenen Autoren bei intakter Barrierefunktion für nanopartikuläres Titandioxid verneint [124; 125]. Für Arbeiter im Umgang mit Fließregulierungsmitteln ist das Risiko über diesen Aufnahmeweg daher gering. Eine Gefährdung von Patienten bei der oralen Einnahme von Arzneimitteln mit Nanopartikeln wird seit einigen Jahren diskutiert. Zwei mögliche Effekte stehen im Vordergrund: Einerseits Veränderungen im Magen-Darm-Trakt, andererseits Wirkungen nach systemischer Resorption. Jani et al. [126] wiesen auf diesen zweiten Punkt nach Studien über die systemische Aufnahme von Titandioxidpartikeln aus dem Gastrointestinaltrakt von Ratten hin. Die Autoren beschrieben, dass nach oraler Applikation 500 nm große Partikel in die Milz und die Leber der Tiere transportiert wurden. Auch einige in vitro-Studien zeigen Reaktionen durch Titan- und Siliciumdioxid auf zellulärer Ebene, wie die Erzeugung von oxidativem Stress [127] oder die Beeinträchtigung von Zellfunktionen [128].

Grundsätzlich muss die für einen Effekt notwendige Masse neben der Expositionszeit beachtet werden. Wang et al. [129] untersuchten die Toxizität von Titandioxidpartikeln unterschiedlicher Größe (25 bis 155 nm) in Mäusen. Um messbare Effekte zu erzielen, verabreichten sie eine Dosis von 5 Gramm pro Kilogramm Körpergewicht. Im Vergleich dazu ist bereits eine Dosis von 3 Gramm pro Kilogramm Körpergewicht Kochsalz für 50 % der Tiere tödlich. Auch bei anderen Studien wurden hohe Konzentrationen der Nanopartikel verwendet.

Biologische Effekte durch Fließregulierungsmittel müssen sicher weiter untersucht werden, aktuelle Daten und Methoden reichen hierzu nicht aus. Grundsätzlich sind nanoskalige Partikel durch ihre viel größere Oberfläche weitaus reaktiver und daher anders einzustufen als größere Partikel [123]. Ob die relativ kleinen Mengen dieser Stoffe in Arzneimitteln eine Rolle spielen, erscheint fraglich. Auch werden die angesprochenen Materialien bereits seit Jahrzehnten in der pharmazeutischen und der Lebensmittelindustrie ohne größere Verdachtsmomente für den Endnutzer eingesetzt. Gesundheitsrisiken sind jedoch bei den mit der Produktion und Verarbeitung beauftragten Arbeitern zu beachten.

3 Zielsetzung und Arbeitshypothese

Die vorliegende Arbeit schließt sich an frühere Untersuchungen zur Wirkungsweise von Fließregulierungsmitteln an. Diese ergaben, dass der Effekt der Fließverbesserer auf der Adsorption von Agglomeraten an der Oberfläche des Trägers beruht. Sie erzeugen Oberflächenrauigkeiten, vergrößern damit den Abstand und reduzieren dadurch die Haftkräfte zwischen den Trägerpartikeln. Meyer [3] zeigte, dass eine solche Wirkung unabhängig von der chemischen Zusammensetzung des nanopartikulären Materials ist. Ein wichtiges Kriterium für die Eignung bei der Leistungsfähigkeit der Fließregulierungsmittel ist die Zerteilung der vorliegenden großen Agglomerate. Nach Meyer hängt das Ausmaß der Verbesserung der Fließeigenschaften maßgeblich von der Größe und Anzahl der Rauigkeiten auf der Oberfläche des Trägers ab. Die Oberflächenbelegung ist stark von der jeweiligen Mischzeit bzw. dem Energieeintrag abhängig. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Aggregate des Fließverbesserers erst im Laufe des Mischvorgangs durch die Trägerpartikel nach und nach zerkleinert und dann adsorbiert werden. Man kann das Mischen daher auch als Mahlvorgang wie in einer Kugelmühle verstehen.

Durch Vormischungen eines Fließregulierungsmittels mit einem Hilfsstoff als Träger kann die erforderliche Brucharbeit schon in einem vorangestellten Arbeitsschritt geleistet werden. Eine der Hauptfragestellungen dieser Arbeit ist es, ob das Nanomaterial bereits als kleineres feinteiliges Adsorbat auf der Oberfläche des Trägers bereitgestellt werden könnte und so schneller auf das später zugemischte Material übertragen wird. Ob diese Überlegung einen Vorteil beim Einsatz von Fließregulierungsmitteln bringt, soll überprüft werden. Hierbei müssen ein geeigneter Träger und geeignete Mischbedingungen für den Prämix gefunden werden.

Der Einsatz von Prämixen wäre in der industriellen Herstellung von Pulvermischungen von Vorteil. Bisher wird bei der Produktion das Fließregulierungsmittel als letzter Bestandteil zugegeben. Beim anschließenden Mischen wird nur ein Teil des Fließregulierungsmittels untergemischt, der Rest schwimmt auf. Dies führt zu ungleichen Verteilungen im Pulver und im daraus hergestellten Endprodukt. Durch eine vorhergehende Bindung an einen Träger ließen sich derartige inhomogene Verteilungen vermeiden.

Als Modellsubstanz für Haftkraftuntersuchungen am Zugspannungstester diente bei früheren Untersuchungen neben wenigen anderen Substanzen zumeist Maisstärke. Fast alle eingesetzten Materialien besitzen eine weitestgehend glatte Oberfläche und eine enge

Größenverteilung. Als im Vergleich zu Maisstärke weichere Substanzen wurden von Müller [5] Hoechst Wachs C Mikropulver[®] und von Weber [6] der Lebensmittelemulgator DATEM untersucht. Mit DATEM ließ sich im Gegensatz zum Hoechst Wachs C durch den Mischvorgang genügend Energie aufbringen, um die Gastpartikel zu zerkleinern und damit einen fließverbessernden Effekt zu erzeugen.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung des Einflusses einer veränderten Partikelform und -verteilung des Trägermaterials. Hierfür wird beispielhaft Laktosemonohydrat herangezogen, ein neben verschiedenen Stärken weiteres gängiges Füllmittel in der pharmazeutischen Industrie. Das verwendete GranuLac[®] 200 besitzt eine raue Oberfläche, kantige Partikel und eine breite Partikelgrößenverteilung.

Zusätzlich soll die Fragestellung verfolgt werden, inwieweit sich Pulver mit besonders inhomogenen Eigenschaften wie Laktose mit dem Zugspannungstester charakterisieren lassen. Bisherige Messergebnisse von Meyer [3] und Althaus [67] zeigten für Mischungen aus Maisstärke und AEROSIL[®] 200 bei verschiedenen Mischzeiten eine gute Korrelation zwischen der Fließfähigkeit nach Jenike und den Zugspannungswerten. Die vorliegenden Daten lassen allerdings nur eine begrenzte Übertragbarkeit auf Mischungen mit Fließregulierungsmitteln anderer chemischer Natur und mit anderen Trägerstoffen zu.

Zur Verallgemeinerung dieser bisherigen speziellen Aussagen werden daher Mischungen aus unterschiedlichen Trägern und Fließregulierungsmitteln sowohl mit einer Translationsscherzelle wie auch mit dem Zugspannungstester charakterisiert. Die Messergebnisse der beiden Methoden werden gegenübergestellt und die Korrelation überprüft. Bei Bestätigung der Arbeitshypothese, dass die gemessene Zugspannung auch bei anderen Substanzen auf die Fließfähigkeit der Pulver schließen lässt, werden die Untersuchungen zur Eignung eines Prämixes mit dem Zugspannungstester durchgeführt.

Ziel ist es, mithilfe der vorgestellten Fragestellungen einen Vorschlag für einen sinnvollen, industriell einsetzbaren Prämix zu erarbeiten und damit den Einsatz von Fließverbesserern in der praktischen Anwendung zu rationalisieren.

4 Material und Methoden

4.1 Materialien

4.1.1 Schüttgüter

Feste Arzneiformen wie Tabletten oder Hartkapseln können in der Regel nur unter Zuhilfenahme verschiedener Hilfsstoffe hergestellt werden. Den mengenmäßig größten Anteil an Hilfsstoffen weisen die so genannten Füllmittel mit Anteilen von 65 bis 90 % auf [8]. Da diese für den Patienten absolut verträglich, mit anderen Rezepturbestandteilen kompatibel und in der Verarbeitung unproblematisch sein müssen, kommen nur wenige Stoffe in Frage. Standardmäßig eingesetzt werden trotz ihrer häufig mangelhaften Schütteeigenschaften neben Zuckern, Zuckeralkoholen und Cellulosen auch diverse Stärken. In der vorliegenden Arbeit werden als Vertreter dieser Gruppe die gängigen Substanzen native Maisstärke und gemahlene kristalline α -Laktosemonohydrat untersucht. Außerdem wird ein definiertes Kalksteinpulver verwendet, ein Standardmaterial in der Verfahrenstechnik.

4.1.1.1 STANDARDISIERTES KALKSTEINPULVER CRM-116

Da die Messungen mit Translations-Scherzellen nach Jenike stark vom jeweiligen Bediener abhängen [12; 130], wird vom Community Bureau of Reference (BCR) der EU-Kommission ein geprüftes Standardmaterial ausgegeben [131]. Dabei handelt es sich um klassiertes, fein vermahlene Kalksteinmehl mit definierter Größenverteilung. Dieses wurde von fünf Referenzlabors nach einem identischen Messverfahren [132] untersucht und die entsprechenden Werte zusammengefasst. Durch Vergleich der eigenen Werte mit den tabellierten Referenzdaten kann man das eigene Verfahren auf eventuelle Abweichungen überprüfen.

4.1.1.2 MAISSTÄRKE

Zur Gewinnung von Maisstärke werden Maiskörner in mehreren Schritten u. a. grob vermahlen, ausgewaschen, nass gesiebt, zentrifugiert und getrocknet. Es entstehen Stärkekörner, die sich aus mehreren Schalen zusammensetzen. Diese bestehen aus Amylose

und Amylopektin. Die Schalen halten durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zusammen [8].

Als pharmazeutischer Hilfsstoff wird die Maisstärke C★PharmGel® GL 03406 der Firma Cerestar Deutschland GmbH verwendet. Diese native Maisstärke besteht überwiegend aus kugeligen bis kubischen Körnern mit einer glatten Oberfläche ohne anhaftenden Feinanteil (siehe Abb. 4-1 und Abb. 4-2). Sie weist einen mittleren Partikeldurchmesser von 15 µm auf und besitzt eine enge Partikelgrößenverteilung. Infolge der Feinteiligkeit besitzt Maisstärke starke kohäsive Eigenschaften. Die interpartikulären van-der-Waals-Kräfte sind stärker als die Gewichtskraft einzelner Partikel. Aufgrund dieser Eigenschaften eignet sich Maisstärke sehr gut als Modellsubstanz zur Untersuchung des Einflusses von Nanomaterialien als Fließverbesserer.

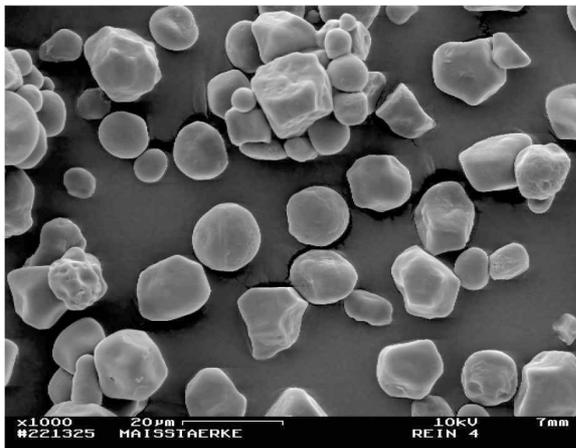


Abb. 4-1: REM-Aufnahme von Maisstärke Cerestar® GL 03406, Vergrößerung 1.000fach [3]

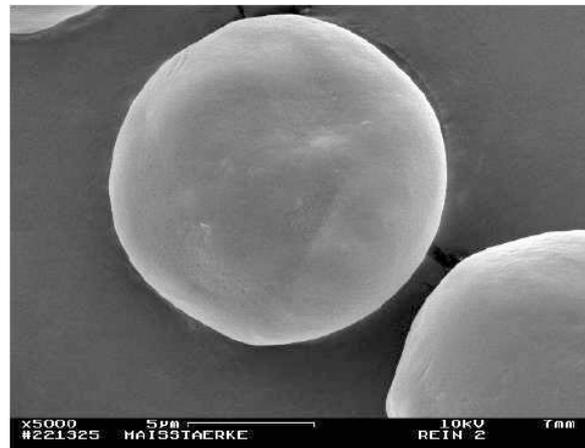


Abb. 4-2: REM-Aufnahme von Maisstärke Cerestar® GL 03406, Vergrößerung 5.000fach [3]

4.1.1.3 LAKTOSE-MONOHYDRAT

Als weiteres Ausgangsmaterial wird GranuLac® 200 der Firma Meggle Pharma GmbH eingesetzt. GranuLac® 200 ist ein kristallines α -Laktosemonohydrat, das nach dem Kristallisationsprozess vermahlen wurde. Der Median der Partikeldurchmesser beträgt 25 µm, die Maximalgröße 200 µm (Ausschlussgrenze). Abb. 4-3 zeigt eine rasterelektronenmikroskopische Übersichtsaufnahme des Produktes. Gut zu erkennen sind die großen Bruchstücke der ursprünglich bis zu 600 Mikrometer großen keilförmigen Laktosekristalle. Die größeren Laktosekristalle besitzen im Gegensatz zu den Maisstärkekörnern eine deutlich rauere Oberfläche. An ihnen haften außerdem noch zahlreiche kleinere Feingutpartikel, wie bei näherer Betrachtung in Abb. 4-4 zu erkennen ist. Die ausgewählte Laktose stellt damit von der Partikelmorphologie her einen deutlichen Gegenpol zur verwendeten Maisstärke dar.

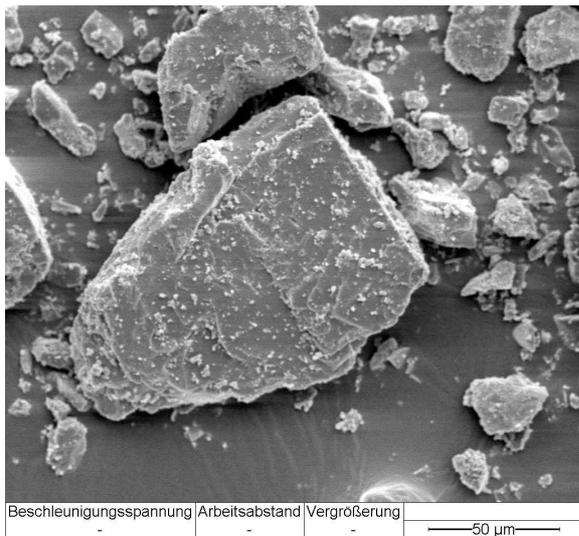


Abb. 4-3: REM-Aufnahme von Laktose GranuLac[®] 200, Vergrößerung 500fach [133]

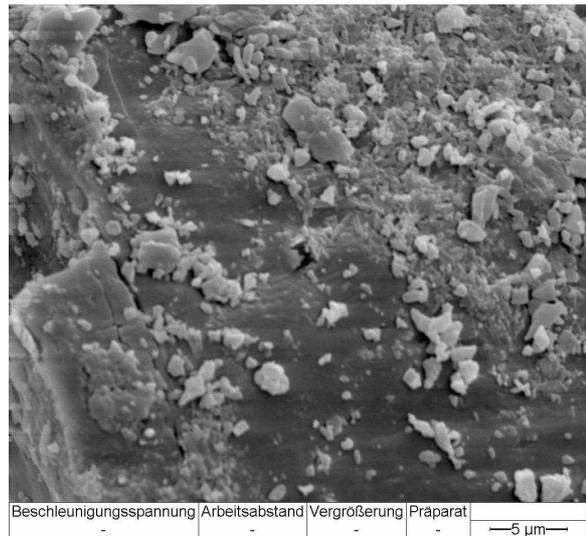


Abb. 4-4: REM-Aufnahme von Laktose GranuLac[®] 200, Vergrößerung 3.000fach [133]

Tabelle 3: Eigenschaften der drei Schüttgüter Kalkstein CRM-116, Maisstärke C★PharmGel[®] und Laktose GranuLac[®] 200

	Feststoffdichte [g/cm ³]	Schüttdichte [g/cm ³]	Median der Partikelgrößen- verteilung [µm]	Feuchtegehalt [%(m/m)]
Kalkstein CRM-116	2,73	n. b.	3,4 µm	0,1
Maisstärke C★PharmGel [®] GL 03406	1,478	0,46	16,1 µm	max. 15
Laktose GranuLac [®] 200	1,525	0,50	25 µm	5,1

4.1.2 Fließregulierungsmittel

Eine Auswahl verschiedener hochdispenser Nanomaterialien wird verwendet. Jeweils eine der folgenden Substanzen wurde den Trägersubstanzen zugemischt:

- AEROSIL[®] 200
- AEROSIL[®] R805
- SIPERNAT[®] 383DS
- SIPERNAT[®] D17
- AEROXIDE[®] TiO₂ P25

Durch die Auswahl dieser Substanzen sollte ein möglichst weiter Bereich wirksamer Stoffe mit unterschiedlichen Eigenschaften abgedeckt werden. Dazu zählen

- chemische Zusammensetzung,
- Herstellverfahren,
- physikalische Oberflächeneigenschaften und
- spezifische Oberflächen.

Eine kurze Übersicht der physikalisch-chemischen Eckdaten der verwendeten Substanzen zeigt Tabelle 4.

Tabelle 4: Produkteigenschaften der eingesetzten Fließregulierungsmittel [aus 134, 135, 136]

Fließhilfsmittel	Chemische Zusammensetzung	Verhalten gegenüber Wasser	Stampfdichte [g/l]	Primärpartikelgröße [nm]	Spez. Oberfläche [m ² /g]
AEROSIL [®] 200	Silica	hydrophil	50	12	200 ± 25
AEROSIL [®] R805	Silica	hydrophob	60	12	150 ± 25
SIPERNAT [®] 383DS	Silica	hydrophil	75	n. b.	170
SIPERNAT [®] D17	Silica	hydrophob	150	n. b.	100
AEROXIDE [®] TiO ₂ P25	Titandioxid	hydrophil	130	21	50 ± 15

4.1.2.1 AEROSIL[®] 200

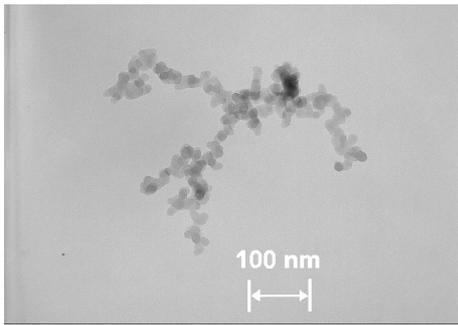


Abb. 4-5: TEM-Aufnahme, AEROSIL[®] 200, 100.000x [3]

Hydrophile Kieselsäuren zählen zu den gängigsten in der pharmazeutischen Industrie eingesetzten Fließregulierungsmitteln. Unter dem Handelsnamen AEROSIL[®] bringt die Firma Evonik-Degussa GmbH eine Vielzahl verschiedener pyrogener Kieselsäuren auf den Markt. Wie in Kapitel 2.6.3 erläutert, werden diese durch Flammenhydrolyse von Chlorsilanen, meist Siliciumtetrachlorid, gebildet.

An der Oberfläche der entstandenen Partikel befinden sich Siloxan- und Silanolgruppen, welche für die hydrophilen Eigenschaften des Endproduktes verantwortlich sind.

AEROSIL[®] 200 wird als Standardsubstanz bereits seit Jahrzehnten verwendet [134]. Durch Aggregation direkt nach der Herstellung verbinden sich die Primärpartikel zu bäumchenartigen Aggregaten, die auf transmissionselektronenmikroskopischen Aufnahmen (Abb. 4-5) gut zu erkennen sind. Freie Primärpartikel treten nicht auf. Weitere Einsatzmöglichkeiten für AEROSIL[®] 200 sind die Verwendung als Gelbildner, Zerfallsbeschleuniger oder Träger von Flüssigkeiten bzw. Pasten [134].

4.1.2.2 AEROSIL[®] R805

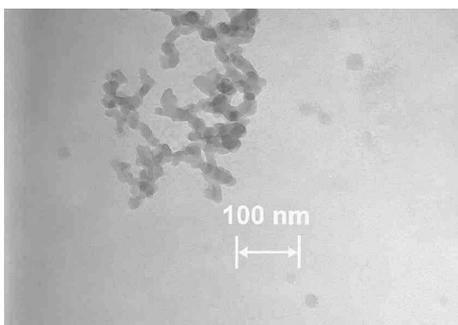
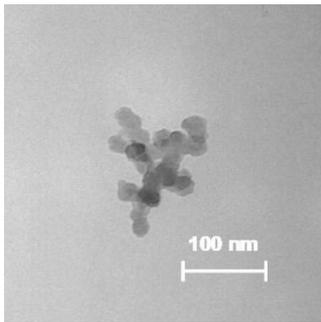


Abb. 4-6: TEM-Aufnahme, AEROSIL[®] R805, 100.000x [3]

AEROSIL[®] R805 wird durch Umsetzung von AEROSIL[®] 200 mit Trimethoxyoctylsilan hergestellt. Daher ist es mit diesem in seiner Primärpartikelgröße identisch. An die Stelle der Silanolgruppen an der Oberfläche treten nun Octylgruppen, die eine Hydrophobisierung der Substanz bewirken. Der Zusatz R für „repellant“ deutet dies in der Namensbezeichnung an. Der Austausch der Gruppen erfolgt zu

durchschnittlich 48 % [137]. Abb. 4-6 zeigt in einer TEM-Aufnahme die Strukturähnlichkeit zu AEROSIL[®] 200. Hier sind ebenso die zu stark verzweigten Agglomeraten verknüpften Primärpartikel zu erkennen. Das Produkt findet als Fließhilfsmittel in Pulverlacken und Tonern Verwendung. Es dient ferner in der Farben- und Lackindustrie zur Pigmentstabilisierung und zur Steigerung der Korrosionsschutzwirkung von Lacken sowie zur Erhöhung der Viskosität [135].

4.1.2.3 SIPERNAT[®] D17 UND SIPERNAT[®] 383DS



SIPERNAT[®]-Typen sind nasschemisch durch Fällung gewonnene Kieselsäuren. Diese amorphen Produkte werden durch Einleitung von Säure in Natronwasserglas gewonnen. Die jährliche weltweite Produktionsmenge übertrifft 100.000 Tonnen.

SIPERNAT[®] 383DS ist eine fein vermahlene, hydrophile Kieselsäure.

Abb. 4-7: TEM-Aufnahme, SIPERNAT[®] D17, 100.000x [49]

Das ausgewählte SIPERNAT[®] D17 weist circa 2 % chemisch gebundenen Kohlenstoff auf. Dieser stammt aus der Umsetzung mit Dichlordimethylsilan. Das Produkt erhält dadurch seine hydrophoben Eigenschaften [138]. Abb. 4-7 zeigt ein Agglomerat aus Primärpartikeln von SIPERNAT[®] D17. Einsatz in der Industrie findet diese Kieselsäure neben der Fließregulierung als Anti-Cakingmittel z. B. in Feuerlöschern, in Entschäumern und in der Silikonkautschukherstellung [136].

Es handelt sich bei den zwei ausgewählten Typen um feinteilige amorphe Kieselsäuren. Die Primärpartikelgrößen im Bereich weniger Nanometer sind vergleichbar zu den anderen ausgewählten Fließregulierungsmitteln.

4.1.2.4 AEROXIDE[®] TiO₂ P25

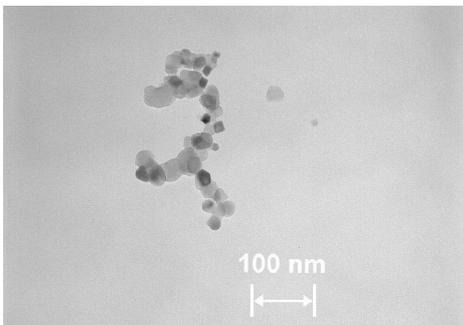


Abb. 4-8: TEM-Aufnahme, AEROXIDE[®] TiO₂ P25, 100.000x [3]

Um die Abhängigkeit des fließregulierenden Effektes von der chemischen Beschaffenheit zu untersuchen, wurde AEROXIDE[®] TiO₂ P25 ausgewählt. Es wird entsprechend der AEROSIL[®]-Typen durch Flammenhydrolyse aus Titandioxid produziert [139]. Nach Meyer [3] zeigen die Primärpartikel im Gegensatz zu den siliciumbasierten AEROSIL[®]-Typen von einer runden Form abweichende, kantige Primärpartikel.

Diese haben eine mittlere Partikelgröße von 21 Nanometern [139]. Abb. 4-8 zeigt auch für AEROXIDE[®] TiO₂ P25 eine bäumchenartige Struktur der Aggregate einzelner Primärpartikel. Aufgrund der an der Oberfläche liegenden freien Hydroxylgruppen (Ti-OH) gehört dieses Produkt zu den hydrophilen Nanomaterialien. Verwendung findet es neben dem Einsatz in Sonnenschutzmitteln in Katalysatoren und als Hitzestabilisator für Silikon-Elastomere [139].

4.2 Methoden

4.2.1 Translations-Scherzelle

Alle Versuche zur Bestimmung der Scherfestigkeit bzw. der Fließfähigkeit nach Jenike (Kapitel 2.5.1) wurden mit einem Translationsschergerät TSG-70/140 der Firma Zeppelin Schüttguttechnik GmbH (Weingarten, Deutschland) durchgeführt. Das Gerät entspricht weitestgehend dem Schergerät nach Jenike (vgl. Kap. 2.5.1). Zur besseren Ausrichtung der Bauteile wurde nur die bei Jenike drückende Vorschubeinheit von Zeppelin durch einen ziehenden Mechanismus ersetzt. Diese mechanische Abänderung hat aber keinen Einfluss auf den Scherversuch und dessen Ergebnisse. Die verwendete Prozedur folgt dem Vorgehen der international erarbeiteten Vorgehensweise „Standard Shear Testing Technique“ [132]. Auch die ASTM International (früher „American Society for Testing and Materials“) greift diese in ihrem Standard D6128 [140] seit dem Jahr 1997 auf. Eine detaillierte Beschreibung des Versuchsablaufs findet sich auch bei Schulze [12].

4.2.1.1 AUFBAU

Der grundlegende Aufbau des Gerätes ist in Abb. 4-9 dargestellt. Es besteht aus einer Scherzelle, einem Hänger für Gewichte, einer Zugvorrichtung mit Kraftaufnehmer und einem Messverstärker (GMV 220/10, Zeppelin Schüttguttechnik, Weingarten, Deutschland) mit Schreiber (Kompensationsschreiber Servogor RE 511, Metrawatt AG, Nürnberg, Deutschland).

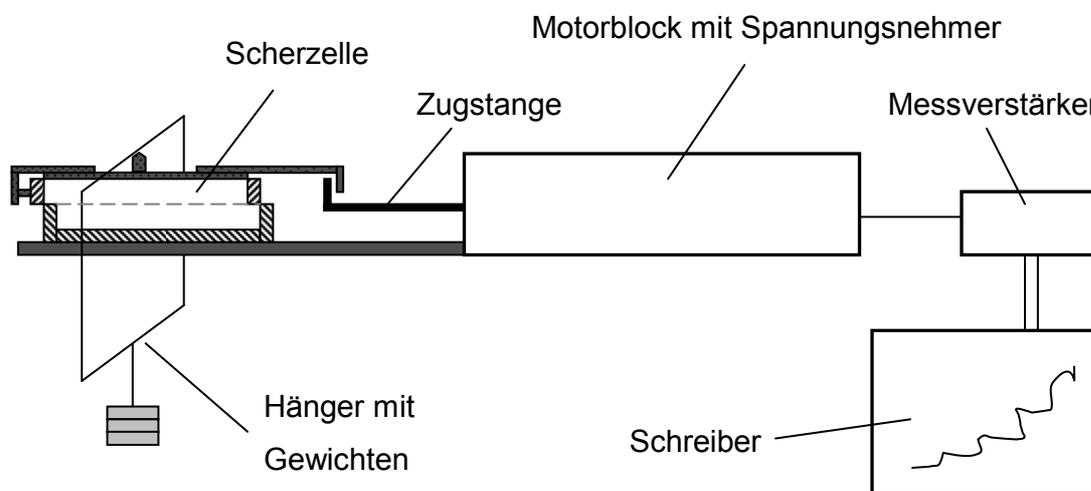


Abb. 4-9: Aufbau des Translationsschergerätes

4.2.1.2 VERSUCHSVORBEREITUNG

Der Schreiber wird täglich entsprechend der Bedienungsanleitung der Scherzelle [141] im zu erwartenden Messbereich kalibriert. Er erfasst die entsprechende Spannungsänderung abhängig von der angelegten horizontalen Kraft F_S . Der Eichfaktor zur Umrechnung des Schreiberausschlages in die Gewichtskraft wird durch lineare Regression mit sechs bis acht Messpunkten errechnet.

Für die Messung wird die Scherzelle mithilfe eines Füllringes befüllt. Nach dem lockeren Befüllen durch Einsieben des Materials wird das über den Füllring stehende Material vorsichtig ohne Verfestigung abgehoben.

Da bei der Jenike-Scherzelle nur ein kurzer Scherweg von 6 bis 7 Millimetern zur Verfügung steht, muss stationäres Fließen auf einem sehr kurzen Weg erreicht werden. Daher wird das Material vor dem eigentlichen Scheren durch so genanntes „Twisten“ kritisch verdichtet, wie in Kapitel 2.5.1 beschrieben. Die erforderliche Anzahl der Drehbewegungen ist in Vorversuchen zu ermitteln. Sie ist abhängig vom Probenmaterial und den jeweiligen Fließorten. Üblicherweise werden 5 bis 25 Drehungen benötigt, um anschließend nach wenigen Millimetern Scherweg stationäres Fließen zu erreichen. Gegebenenfalls wird bei stark kompressiblen Schüttgütern nachgefüllt und der Vorgang wiederholt.

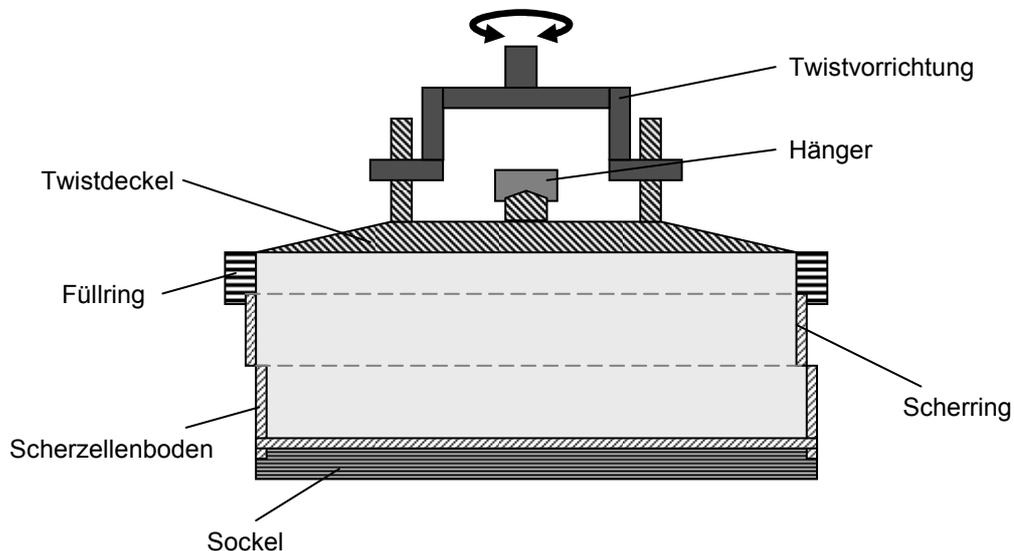


Abb. 4-10: Scherzelle während des Twistvorganges (Vorverfestigung)

Nach dem Verfestigen werden die Normallast mit Twistdeckel sowie der Füllring abgenommen. Der Überstand wird mit einem Spachtel in Höhe der Oberkante des oberen Scherrings abgehoben.

4.2.1.3 VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

Zur Durchführung der Messung wird der Scherdeckel auf die glatte Oberfläche gelegt und mit der zum Verdichten eingesetzten Normallast beschwert.

Zum Scheren wird nun der obere Teil der Scherzelle (Scherring mit -deckel) mithilfe eines Zugbügels durch einen Elektromotor mit einer konstanten Geschwindigkeit von 3 mm pro Minute über den unteren Ring gezogen. Dabei tritt eine Scherverformung in horizontaler Richtung auf. Die dem Elektromotor entgegengesetzt wirkende Scherkraft F_S wird mit einer Kraftmessdose mit einem Messbereich von 0-50 kp (entspricht 0-490 N) bei einer Genauigkeit von ± 25 p ($\pm 0,25$ N) gemessen und aufgezeichnet. Bei Erreichen des Zustandes des stationären Fließens wird der Motor abgeschaltet. Nachdem die Zugstange entlastet wurde, reduziert man die Normalspannung. Beim erneuten Scheren (Abscheren) wird nun ein Maximum der Schubspannung gemessen, da jetzt die Probe bezüglich der geringeren Normalspannung überverdichtet ist.

Zur Berechnung der Schüttgutdichte wird abschließend die befüllte Scherzelle ausgewogen (Waage PB3002 Deltarange, Mettler Toledo GmbH, Greifensee, Schweiz).

Die verwendete Scherzelle besitzt einen Durchmesser von 9,3 cm und eine Grundfläche von etwa 70 cm². Aufgrund der kleinen Partikelgröße war diese mehr als ausreichend dimensioniert, um Einflüsse durch zu geringe Partikelzahl auszuschließen. In Tabelle 5 sind die Daten der Scherzelle aufgeführt.

Tabelle 5: Daten der verwendeten Scherzelle

Fläche der Scherebene	67,80 cm ²
Füllvolumen des Scherringes	108,10 cm ³
Füllvolumen des Scherzellenbodens	83,50 cm ³
Masse des Scherringes mit Deckel	142,2 g
Masse des Scherzellenbodens	118,3 g
Masse des Hängers	432,7 g

4.2.1.4 AUSWERTUNG

Zur Bestimmung des Fließortes werden die Normalspannungen σ und die Schubspannungen τ für die Punkte stationären Fließens (Anscheren) und beginnenden Fließens (Abscheren) berechnet. Diese können dann in ein σ , τ -Diagramm eingetragen werden.

Die Schubspannungen werden aus dem Schreiberausschlag nach Gleichung (4.1) berechnet.

$$\text{Schubspannung } \tau: \quad \tau = \frac{SA}{E \cdot A} \cdot g \quad [\text{Pa}] \quad (4.1)$$

E: Eichfaktor Kalibrierung [cm/kg] SA: max. Schreiberausschlag [cm]
A: Fläche der Scherzelle [m²] g: Erdbeschleunigung [m/s²]

Die zugehörige Normalspannung ergibt sich aus dem auf der Scherfläche lastenden Gesamtgewicht. Das Gesamtgewicht setzt sich aus der Masse der aufliegenden Gewichte, des Hängers, des Scherzellendeckels, des oberen Scherrings sowie der Probenmasse im oberen Scherring zusammen.

$$\text{Normalspannung } \sigma: \quad \sigma = \frac{m_{\text{Gew}} + m_{\text{H}} + m_{\text{D}} + m_{\text{SR}} + \rho \cdot V_{\text{SR}}}{A} \cdot g \quad [\text{Pa}] \quad (4.2)$$

m_{Gew} : Masse Gewichtsstücke [kg] m_{H} : Masse Hänger [kg]
 m_{D} : Masse Scherdeckel m_{SR} : Masse Scherring ρ : Dichte Probe [kg/m³]
 V_{SR} : Volumen Scherring [m³] A: Scherfläche [m²] g: Ortsfaktor [m/s²]

Unter idealen Bedingungen sollten alle Anscherschubspannungen bei gleicher Normalspannung identisch sein. Geringfügige unvermeidbare, experimentelle Schwankungen in der Probenstruktur und der Schüttgutdichte führen aber zu leicht unterschiedlichen Anscherspannungen τ_{an} . Größere Anscherspannungen ergeben verständlicherweise auch höhere Abscherspannungen τ_{ab} . Zur Reduktion der Streuungen werden alle gemessenen Anscherschubspannungen gemittelt. Mit diesem Mittelwert $\bar{\tau}_{\text{an}}$ wird dann die korrigierte Abscherschubspannung $\tau_{\text{ab,pr}}$ berechnet.

$$\text{Korrigierte Abscherschubspannung } \tau_{\text{ab,pr}}: \quad \tau_{\text{ab,pr}} = \tau_{\text{ab}} \frac{\bar{\tau}_{\text{an}}}{\tau_{\text{an}}} \quad [\text{Pa}] \quad (4.3)$$

Bei diesem so genannten „Prorating“ wird angenommen, dass Schwankungen der Anscherspannungen τ_{an} proportional zu Schwankungen der Abscherspannungen τ_{ab} sind. Bei allen in dieser Arbeit durchgeführten Auswertungen wurde dieses Verfahren angewandt.

Die Auswertung der Scherversuche erfolgte mit der Software SV95 (Version 2.0.0.34, Dietmar Schulze Schüttgutmesstechnik, Wolfenbüttel, Deutschland).

4.2.2 Zugspannungstester

Um Haftkräfte zwischen Pulverpartikeln in unkomprimierten Zustand zu untersuchen wird der Zugspannungstester herangezogen.

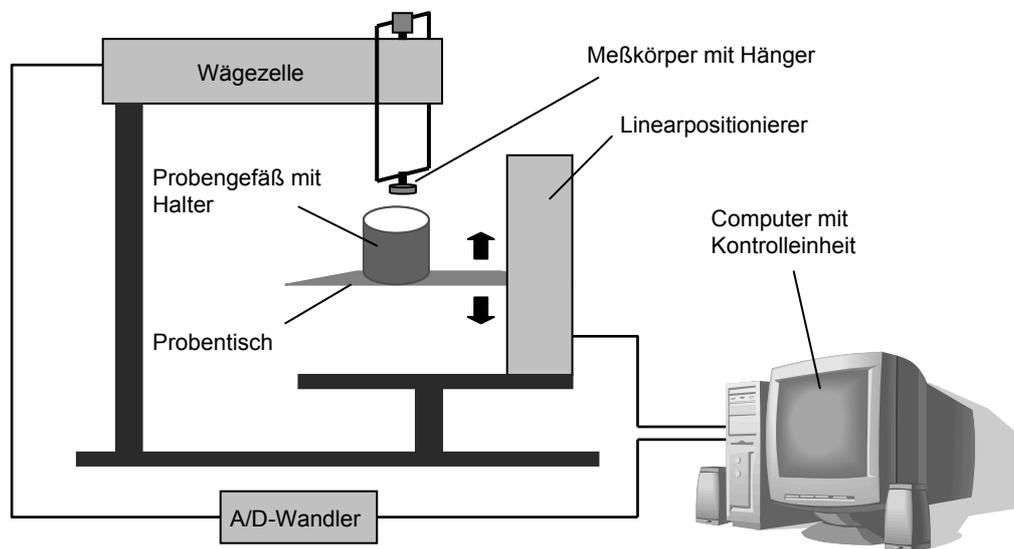


Abb. 4-11: Schematische Darstellung des Zugspannungstesters nach Schweiger [69], mod. nach Anstett [70]

Der Zugspannungstester (Abb. 4-11) besteht aus mehreren Komponenten, die auf einem gemeinsamen Stativ montiert sind. Herzstück ist ein Probentisch, der durch einen Linearpositionierer M-410.21 der Firma Physik Instrumente GmbH & Co. KG (Waldhorn, Deutschland) vertikal auf und ab bewegt werden kann. Die Pulverprobe befindet sich auf diesem Probentisch in einem zylindrischen Gefäß mit Halter. Der Linearpositionierer wird mit Hilfe der Software ProMove[®] über den Controller C-832.00 (Physik Instrumente GmbH & Co. KG, Waldhorn, Deutschland) gesteuert. Geschwindigkeiten zwischen 0,017 $\mu\text{m/s}$ und 3 mm/s sind möglich.

Über der Pulverprobe befindet sich der an einer Wägezelle aufgehängte Messkörper. Der scheibenförmige, flache Aluminiummesskörper mit einer Kontaktfläche von 0,385 cm^2 ist über einen starren Aluminiumrahmen auf eine Wägezelle ZER 10 (Wipotec GmbH, Kaiserslautern, Deutschland) aufgelegt. Die Wägezelle deckt einen Bereich von 0-2 Gramm bei einer Empfindlichkeit von 0,1 Milligramm ab.

Das Messinstrument war anfangs erschütterungs- und vibrationsfrei auf einem Steinblock über Stahlseile aufgehängt. In einem neuen Laborgebäude steht die Apparatur auf einem stabilen Wägetisch.

Alle Zugspannungsmessungen wurden in einem klimatisierten Raum bei 19-24°C und 30-40 % relativer Luftfeuchte durchgeführt. Abweichende Bedingungen sind bei den jeweiligen Daten aufgeführt.

4.2.2.1 PROBENVORBEREITUNG

Die zu untersuchende Pulverprobe wird durch ein Sieb mit der Maschenweite 500 μm in das Probengefäß eingefüllt. Dieses Standardprobengefäß besitzt eine Höhe von 5 mm und einen Innendurchmesser von 3,4 cm. Der Überstand an Pulver wird mit einer Klinge drucklos abgehoben, um die Probe möglichst nicht zu verdichten. Die Auflagefläche des zylindrischen Messkörpers wird mit einer Lösung von 5 Massenprozent Vaseline in Petrolether besprüht. Nach Abdampfen des Lösungsmittels entsteht eine homogene, dünne Adhäsivschicht auf der Kontaktfläche.



Abb. 4-12: Zugspannungstester in Ausgangsposition mit vorbereiteter Probe

4.2.2.2 MESSVORGANG

Nach Starten des Messvorgangs bewegt der Linearpositionierer den Probestisch mit einer konstanten Geschwindigkeit von 3,4 $\mu\text{m/s}$ aufwärts. Sobald die Pulveroberfläche auf den Messkörper trifft, entlastet die Probe die Wägezelle von einem Teil des Eigengewichtes der Aufhängung. Die Wägezelle registriert negative Massen. Bei Erreichen einer durch Konvention festgelegten Vorlast von $-0,600\text{ g}$ stoppt der Positionierer für 10 Sekunden. Die Pause trägt nach Anstett [70] zu einer höheren Reproduzierbarkeit bei, da sich ein Kräftegleichgewicht zwischen Pulverbett und oberster im Messgefäß verbleibenden Pulverschicht besser einstellen soll. Anschließend fährt der Probestisch mit einer reduzierten Geschwindigkeit von 1,7 $\mu\text{m/s}$ wieder nach unten. Bei diesem Vorgang trennt sich nun eine idealerweise monopartikuläre, durch die Vaseline am Messkörper anhaftende Pulverschicht von der darunter liegenden Schicht.

Standardmäßig werden je Pulverprobe 20 Messläufe durchgeführt. Nach jeweils 5 Messungen wird das Gefäß neu befüllt, um Abweichungen durch unterschiedliches Einsieben zu minimieren. Der Messkörper wird nach jedem Messvorgang mit fusselfreien Tüchern gereinigt.

4.2.2.3 AUSWERTUNG UND KRAFTVERLAUF

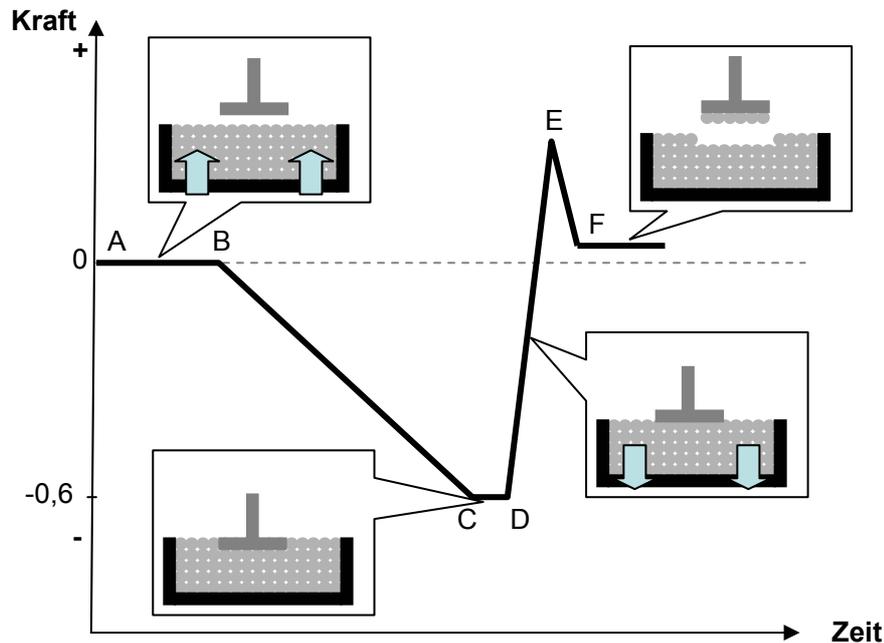


Abb. 4-13: Schematisch dargestellter Kraftverlauf während einer Zugspannungsmessung

Der Kraftverlauf während der Messung ist in Abb. 4-13 schematisch dargestellt. Zu Beginn der Messung (Strecke A-B) befindet sich der Messkörper oberhalb der Pulveroberfläche. Es wird keine Kraftdifferenz am tarierten Messkörper gemessen. Ab dem Auftreffen auf das Probenbett taucht der Messkörper in das Pulver ein. Die Wägezelle wird kontinuierlich entlastet (Strecke B-C). Nach Erreichen der definierten Vorlast von -0,600 g hält der Linearpositionierer an. Die Kraft bleibt konstant (Strecke C-D). Nun wird die Bewegungsrichtung umgekehrt. Die Haftkräfte zwischen den beiden zu trennenden Pulverschichten ziehen am Messkörper und führen so zu positiven registrierten Massen. Beim Überschreiten der maximalen Haftkraft (Punkt E) reißen die beiden Pulverschichten voneinander ab. Die registrierte Masse fällt wieder ab. Zum Abschluss der Messung befindet sich noch die Masse der anhaftenden Pulverschicht am Messkörper. Durch ihre Gewichtskraft, die auf der Wägezelle lastet, fällt die Kraft daher nicht auf Null ab (Punkt F).

Die Zugspannung ist nach Definition die zur Trennung zweier Pulverschichten benötigte Kraft bezogen auf die Kontaktfläche. Sie errechnet sich aus den registrierten Massen unter Berücksichtigung der Gravitationskonstante nach Gleichung (4.4).

Zugspannung σ :

$$\sigma = \frac{(m_E - m_F) \cdot g}{A} = \frac{F_E - F_F}{A} \quad [\text{Pa}] \quad (4.4)$$

$m_{E,F}$: reg. Masse am Punkt E bzw. F [kg]; $F_{E,F}$: Kraft am Punkt E bzw. F [N]
 g : Erdbeschleunigung [m/s^2] A : Kontaktfläche [m^2]

4.2.3 Rasterelektronenmikroskopie

Eine optische Oberflächencharakterisierung der Partikel erfolgte vorwiegend mit einem Rasterelektronenmikroskop Zeiss DSM 962 (Zeiss GmbH, Oberkochen, Deutschland). Die Bilder wurden am Theodor-Boveri-Institut für Biowissenschaften der Universität Würzburg aufgenommen. Zur Herstellung einer leitfähigen Oberfläche wurden die Proben mit einer Gold/Palladium-Legierung bedampft. Die Aufnahmen erfolgten bei einer Beschleunigungsspannung von 8-12 kV und einer maximal 10.000fachen Vergrößerung. Die Detektion erfolgte über rückgestreute Sekundärelektronen mit einem SE-Detektor. Dieser erzeugt einen erwünschten hohen Flächenneigungskontrast. Höhere Spannungen bzw. Vergrößerungen waren mit diesem zur Verfügung stehenden Gerät nicht möglich, da hierbei die Belastung für die Probe zu groß war und zur Zerstörung des Materials führte.

Einzelne Aufnahmen erfolgten mit einem Zeiss Gemini ULTRA 55 (Zeiss GmbH, Oberkochen, Deutschland) am Fraunhofer-Institut für Silicatforschung ISC in Würzburg. Dieses Gerät ermöglicht Aufnahmen auch an unbesputterten Proben bei deutlich niedrigeren Beschleunigungsspannungen von 3-8 kV. Die Detektion erfolgte auch hier mit einem klassischen SE-Detektor sowie einem InLens-Detektor. Dieser InLens-Detektor erfasst neben Sekundärelektronen auch Rückstreuelektronen und ist ringförmig oberhalb des Objektes in einem anderen Winkel angebracht. Dieser Detektor gibt Materialzusammensetzungen mit einem verstärkten Kontrast innerhalb des Bildes wieder. Aufschluss über die Elementzusammensetzung erhält man mit Hilfe der energiedispersiven Röntgenspektroskopie (EDX), indem man von der Probe nach Elektronenbeschuss ausgesendete charakteristische Röntgenstrahlung mit einem Detektor sichtbar macht. Für einen ausgewählten Bereich der Probenoberfläche erhält man ein Spektrum der Signalintensität der aufgefangenen Röntgenquanten in Abhängigkeit von deren in keV gemessenen Energie. Die festgestellten Peaks sind elementspezifisch. Aufnahmen sind mit bis zu 300.000facher Vergrößerung möglich, da die Proben deutlich weniger stark belastet werden.

4.2.4 Partikelgrößenbestimmung mittels Laserbeugung

Zur Bestimmung der Partikelgrößen verschiedener Produkte wurde die Laserdiffraktometrie herangezogen, wie sie auch als Standardmethode im Europäischen Arzneibuch [52] beschrieben ist. Ein Laserstrahl wird durch verschieden große Partikel in unterschiedlichen Winkeln und Intensitäten gebeugt. Große Partikel streuen das Licht in kleinem Winkel mit hoher Intensität, kleine Partikel streuen in großem Winkel mit geringerer Intensität. Durch Analyse des gestreuten Lichts kann somit auf die Partikelgröße geschlossen werden. Eine nähere Darstellung des Messverfahrens findet sich bei Stieß [142].

Verwendet wird ein Coulter LS 230 der Firma Beckman-Coulter GmbH, Krefeld. Die Substanzen wurden in Isopropanol suspendiert und vermessen. Dies führt zur Desagglomeration der Pulverpartikel und ermöglicht so die Erfassung der Einzelpartikel der Probe. Die hergestellte Suspension wird dann im Inneren des Gerätes in einem Kreislauf durch eine schmale Messzelle gepumpt.

Zur Bestimmung im Messbereich von 0,4 bis 200 μm („Fraunhofer-Bereich“) fällt durch die Messzelle ein gebündelter Laserstrahl mit einer Wellenlänge von 750 nm. Über das mit 123 radial angeordneten Fotodetektoren aufgenommene Streuungsmuster können so die Partikelgrößen errechnet werden.

Um auch sehr kleine Partikel im Größenbereich von 0,04 bis 1 μm („Mie-Bereich“) zu bestimmen, wird zusätzlich die so genannte PIDS-Technik (Polarisation Intensify Differential Scattering) angewendet. Hierbei macht man sich die unterschiedliche Streuung bei Lichteinfall verschiedener Polarisationsrichtungen zu nutze. Vor allem bei sehr kleinen Teilchen ist die Abhängigkeit von der Polarisationsrichtung deutlich ausgeprägt [143]. Im Gerät erzeugt hierbei eine Kaltlicht-Wolfram-Halogenlampe mit verschiedenen Filtern polarisiertes, monochromatisches Licht der Wellenlängen 450, 600 und 900 nm. Dieses Licht wird durch einen Schlitz und anschließend in die Messzelle gesendet. Senkrecht zum durchfallenden Licht nehmen erneut die Fotodioden das Streulicht auf.

Die jeweils erfassten Beugungsmuster werden mit der zugehörigen Software LS 32, Version 3.29 (August 2003) computergestützt ausgewertet.

4.2.5 Herstellung der binären und ternären Pulvermischungen

Um bei den eingesetzten Materialien einheitliche Voraussetzungen zu schaffen, wurden alle Pulver vor Herstellung der Mischungen bei einer Maschenweite von 500 μm gesiebt.

Die Trägermaterialien wurden in einem 500 ml Weithals-Braunglas vorgelegt. Hierzu wurde eine Feinwaage (PB3002 DeltaRange, Mettler Toledo GmbH, Greifensee, Schweiz) verwendet. Anschließend wurden die Gastpartikel auf der Analysenwaage (Kern ABJ220-4M, Gottl. Kern & Sohn GmbH, Balingen-Frommern, Deutschland) eingewogen und ad 100,0 Gramm ergänzt.

Die ausgewogenen Pulverproben wurden mit einem Freifalltaumelmischer Turbula[®] T2F (Willy A. Bachofen AG, Basel, Schweiz, Abb. 4-17) bei 49 Umdrehungen pro Minute schonend gemischt. Alle Mischungen wurden mindestens zweimal hergestellt.



Abb. 4-14: Turbula[®]-Mischer
Modell T2F

5 Ergebnisse und Diskussion

5.1 Charakterisierung der Trägermaterialien

5.1.1 Maisstärke

Als eines der Trägermaterialien wird native Maisstärke C★PharmGel 03406 der Firma Cerestar verwendet. Die verwendete Charge WL-5160 wird hinsichtlich ihrer Partikelgrößenverteilung charakterisiert. In Abb. 5-1 ist die Volumenverteilung dargestellt, die mit Hilfe der Lichtstreuanalyse des Coulter LS 230 ermittelt wurde. Die Tabelle 6 zeigt die statistischen Kenngrößen wie den Median, den Mittel- und den Modalwert. Als Streuungsparameter ist zusätzlich der Interquartilsabstand IQR angegeben. Dieser ist ebenso wie der Median unempfindlich gegen Ausreißer. Der IQR deckt je 25 % der Volumenanteile über und unter dem Median ab und errechnet sich aus den Quantilen bei 0,25 (unteres Quartil) und 0,75 (oberes Quartil) nach folgender Formel:

$$\text{IQR} = Q_{.75} - Q_{.25} \quad (5.1)$$

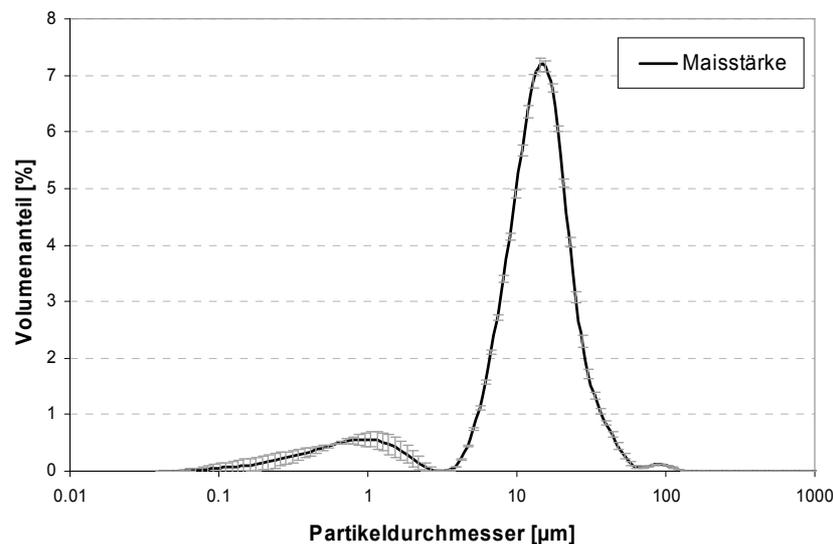


Abb. 5-1: Partikelgrößenverteilung Maisstärke C★PharmGel 03406 mittels Lichtstreuanalyse, n=3

Tabelle 6: Volumenstatistik der Partikelgrößenverteilung von Maisstärke

Charge	Median [μm]	IQR [μm]	Mittelwert [μm]	rel. sdv	Modalwert [μm]
WL-5160	14,0	10,4	15,5	73 %	14,9

Wegen der relativ breiten Streuung eignet sich der Medianwert am besten zur Beschreibung der Partikelgröße. Diese Größe wird wenig von Extremwerten beeinflusst. Der Median der nativen Maisstärke von 14 μm weicht zwar geringfügig, aber signifikant von Ergebnissen anderer Chargen wie bei Müller [5] ab. Maisstärke stellt ein Naturprodukt dar, das wachstumsbedingten Schwankungen unterliegt. Verschiedene Chargen besitzen daher messbare Unterschiede. Da ausschließlich eine einzige Charge für die weiteren Untersuchungen verwendet wird, spielen diese aber keine Rolle.

5.1.2 Laktose

Entsprechend wurde auch beim verwendeten α -Laktose-Monohydrat GranuLac[®] 200 die Verteilung der Partikelgröße bestimmt.

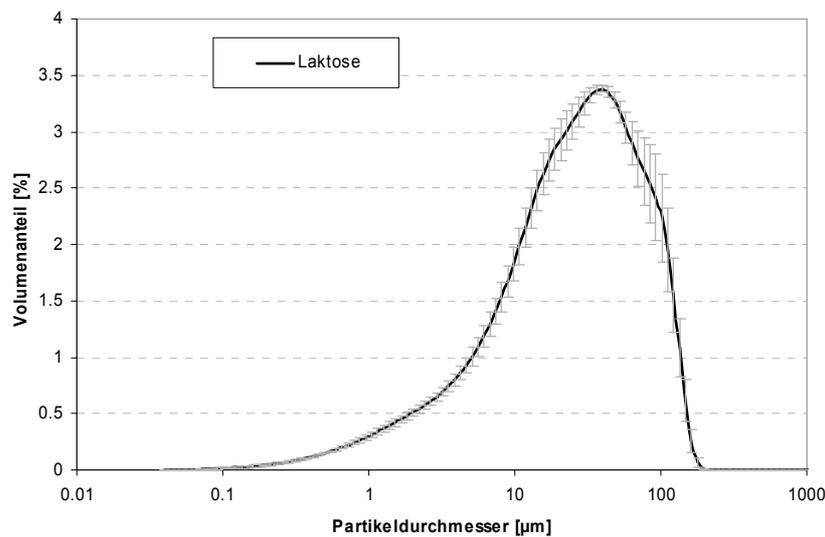


Abb. 5-2: Partikelgrößenverteilung Laktose GranuLac[®] 200 mittels Lichtstreuungsanalyse, n=3

Tabelle 7: Volumenstatistik der Partikelgrößenverteilung von Laktose

Charge	Median [μm]	IQR [μm]	Mittelwert [μm]	rel. sdv	Modalwert [μm]
L0413 A4172	27,9	25,3	38,8	91 %	40,4

Der Median der Partikelgröße der verwendeten Laktose GranuLac[®] 200 liegt bei 27,9 μm . Im Vergleich zur Maisstärke zeigen die Grafik, der IQR und die relative Standardabweichung ein breiteres Größenspektrum. Die bei der Herstellung eingestellte Obergrenze von 200 μm Partikeldurchmesser ist klar zu erkennen. Messungen im Abstand von zwei Jahren an derselben Charge zeigen, dass während der Lagerung keine signifikanten Änderungen aufgetreten sind.

5.1.3 Kalksteinpulver

Als Referenzmaterial für Arbeiten an Scherzellen wurden zwei Chargen des Kalksteinpulvers vom Community Bureau of References der EU-Kommission verwendet. Die zwei vorhandenen Chargen wurden einer Partikelgrößenbestimmung mit Hilfe der Laserbeugung unterzogen. Aufgrund bereits längerer Lagerdauer wird die Vergleichbarkeit der beiden verwendeten Chargen untereinander und mit den veröffentlichten Referenzdaten geprüft. Die Ergebnisse der zwei Chargen finden sich in untenstehender Abbildung.

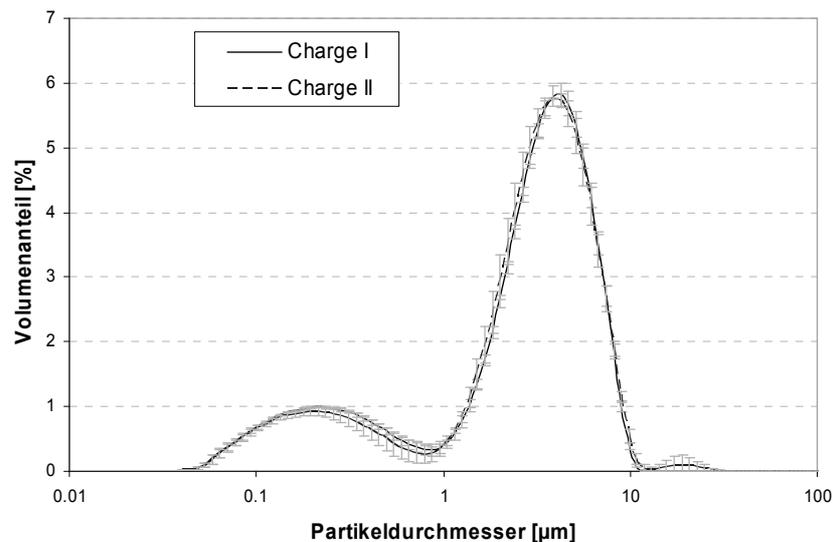


Abb. 5-3: Partikelgrößenverteilung Kalksteinpulver BCR 116 mittels Lichtstreuungsanalyse, n=3

Tabelle 8: Volumenstatistik der Partikelgrößenverteilung von Kalksteinpulver

Charge	Median [µm]	IQR [µm]	Mittelwert [µm]	rel. sdv	Modalwert [µm]
85-1	3,34	3,38	3,45	69 %	4,44
0383	3,35	3,27	3,58	73 %	4,19

Die beiden verwendeten Chargen des Pulvers unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Größenverteilung nicht signifikant voneinander und werden daher im Folgenden parallel eingesetzt.

Zusätzlich wird die Übereinstimmung mit den veröffentlichten Referenzdaten [131] geprüft. Zu beachten ist, dass die aktuellen Proben mit Hilfe der Laserbeugung (vergleiche Abschnitt 4.2.4) untersucht wurden. Die Referenzdaten stammen von einem Sedigraph[®]-Messgerät. Dabei handelt es sich um eine automatisierte Sedimentationsanalyse analog zur Methode von Andreasen [144]. Beide Messergebnisse sind als volumen- bzw. massenbezogenes Maß mit der Mengengart Q_3 dargestellt.

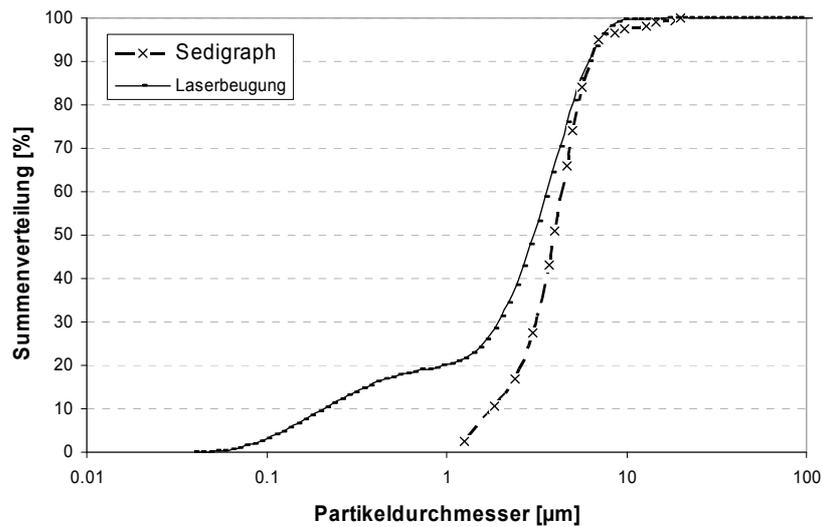


Abb. 5-4: Summenverteilung der Partikelgrößen: Sedigraph-Daten Massenanteil, Laserbeugung Volumenanteil

In Abb. 5-4 werden beide Verteilungssummenkurven miteinander verglichen. Zu berücksichtigen ist, dass die beiden physikalischen Äquivalentdurchmesser – Stokes'scher Äquivalentdurchmesser bei der Sedimentationsanalyse und der Streulicht-Äquivalentdurchmesser – nicht automatisch direkt miteinander vergleichbar sind. Je mehr die Teilchenform von der Kugelform abweicht, desto geringer ist die Vergleichbarkeit. Der Formfaktor ϕ [145] sollte daher nahe eins sein.

Es ist aber deutlich erkennbar, dass mit Hilfe der Laserbeugung ein größerer Feinanteil unter zwei Mikrometern erhalten wird. Dies ist in der Begrenzung der Methode der Sedimentationsanalyse begründet. Partikel kleiner als ein Mikrometer werden durch Brownsche Molekularbewegung nahezu unbegrenzt lange in Suspension gehalten. Sie können daher prinzipiell nicht erfasst werden. Sieht man von der Erfassungslücke der Sedimentationsanalyse ab, sind die Ergebnisse beider Untersuchungsmethoden vergleichbar. Auch der mittlere Partikeldurchmesser ist unter Berücksichtigung des Methodenunterschiedes mit $3,9 \mu\text{m}$ zu $3,3 \mu\text{m}$ vergleichbar.

5.2 Messungen an der Translationsscherzelle

5.2.1 Untersuchungen mit standardisiertem Kalksteinpulver

Zur Überprüfung und Fehlererkennung der eigenen Versuchsdurchführung wurden Messungen mit dem standardisierten Kalksteinpulver an der Scherzelle (Aufbau siehe 4.2.1) durchgeführt. Dies geschieht vor dem Hintergrund der von vielen Autoren [u. a. 12; 130] beschriebenen schwierigen Handhabung und großen Abhängigkeit von der messenden Person. Das Referenzbüro der Europäischen Gemeinschaft stellt hierzu Testpulver mit zertifizierten Messdaten zur Verfügung [131]. Diese Daten stammen aus Messungen von fünf Referenzlaboratorien, die alle nach einer Standardprozedur [132] arbeiteten.

Die eigenen Messungen wurden nach dem gleichen Verfahren bei zwei verschiedenen Anschernormalspannungen von 6,0 kPa und 3,0 kPa durchgeführt. Für jeden Fließort wurden sechs unterschiedliche σ/τ -Wertepaare gemessen. Die Versuche wurden jeweils fünf bzw. sechs Mal wiederholt. Voruntersuchungen zeigten, dass es unerheblich ist, ob neues Probenmaterial verwendet oder das gleiche Gut für die neue Messung aufgelockert und erneut eingesiebt wurde. Die Messergebnisse verändern sich dadurch nicht.

In Tabelle 9 sind neben den Referenzdaten die Messergebnisse der eigenen Versuche aufgeführt. Die Abb. 5-5 und Abb. 5-6 zeigen die Fließorte der eigenen Versuche im Vergleich mit den Referenzmessungen bei Anschernormalspannungen von 6,0 kPa und 3,0 kPa. Bei allen Versuchsreihen liegen die Ergebnisse der eigenen Messreihen innerhalb der Fehlergrenzen der zertifizierten Daten. Somit wurden reproduzierbare Ergebnisse erzielt.

Aufgrund der guten Übereinstimmung kann davon ausgegangen werden, dass Geräteaufbau und -handhabung zu korrekten Ergebnissen führen.

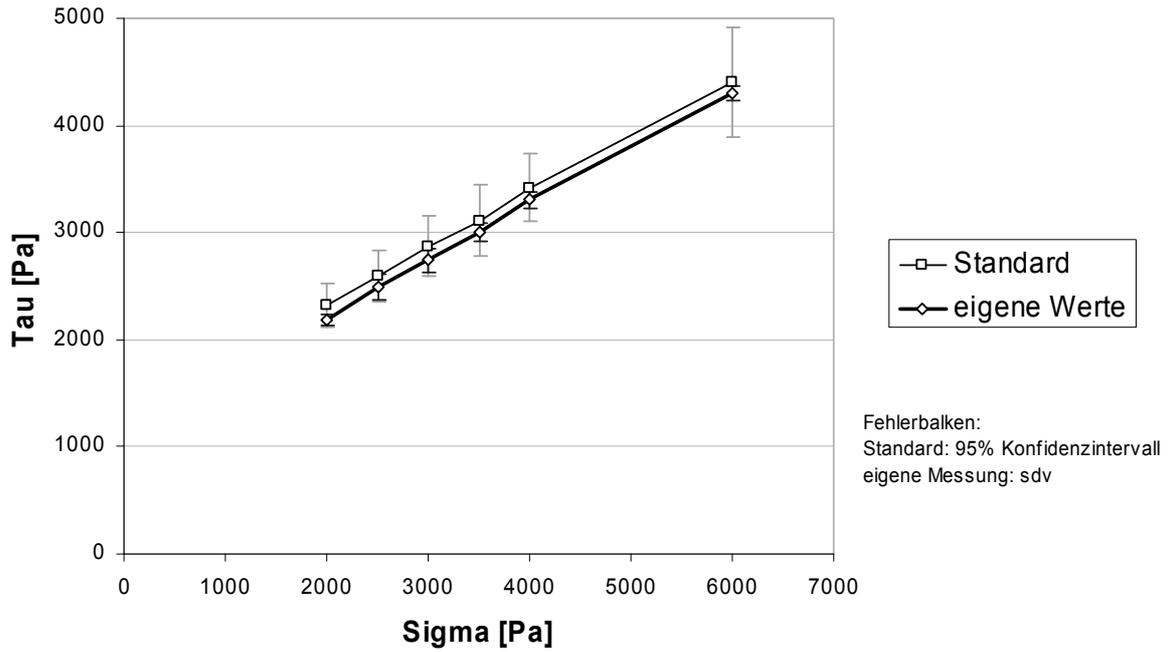


Abb. 5-5: Scherzellenmessungen bei **Anschernormalspannung von 6 kPa** mit standardisiertem Kalksteinpulver CRM-116, Vergleich der eigenen Ergebnisse mit Referenzdaten, n=6

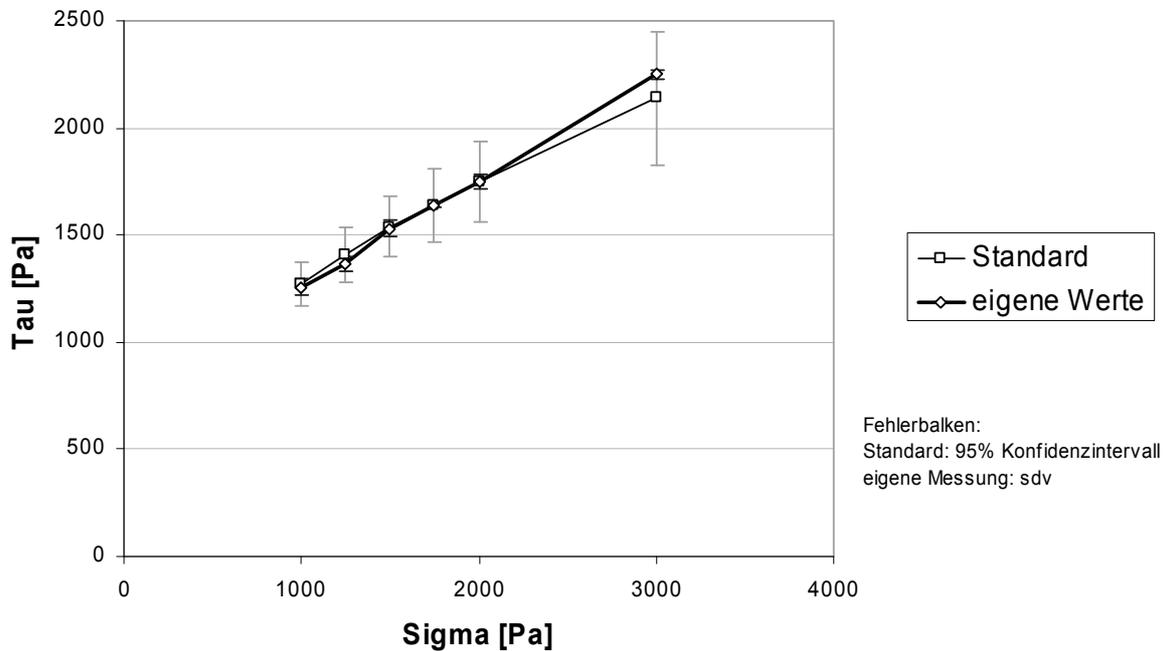


Abb. 5-6: Scherzellenmessungen bei **Anschernormalspannung von 3 kPa** mit standardisiertem Kalksteinpulver CRM-116, Vergleich der eigenen Ergebnisse mit Referenzdaten, n=5

Tabelle 9: Normalspannung und Schubspannung eines standardisierten Kalksteinpulvers, Vergleich der Referenzdaten mit den eigenen Messergebnissen

Verfestigungs- spannung [Pa]	Normal- spannung σ [Pa]	Referenzdaten		Eigene Versuchsdaten	
		Schubspannung τ [Pa]	95% Konfidenz- intervall [Pa]	Schub- spannung τ [Pa]	Standard- abweichung [Pa]
6000	6000	4400	± 510	4310	± 170
6000	4000	3420	± 320	3300	± 120
6000	3500	3110	± 330	3000	± 90
6000	3000	2870	± 280	2740	± 100
6000	2500	2590	± 240	2490	± 80
6000	2000	2320	± 210	2190	± 70
3000	3000	2140	± 310	2250	± 60
3000	2000	1750	± 190	1750	± 40
3000	1750	1640	± 170	1640	± 20
3000	1500	1540	± 140	1530	± 40
3000	1250	1410	± 130	1370	± 40
3000	1000	1270	± 100	1260	± 50

5.2.2 Scherversuche mit Laktose

Die Untersuchungen mit der Scherzelle an der Laktose GranuLac 200[®] müssen mit einer geeigneten Normalspannung durchgeführt werden. Analog zu den Untersuchungen von Schweiger [69] und Althaus [67] wurde eine Anschernormalspannung von circa 6,0 kPa ausgewählt. Dies entspricht bei der verwendeten Translationsscherzelle von Zeppelin einem Auflagegewicht von 3,5 kg.

GranuLac[®] 200 als schlecht fließfähiges Pulver war unproblematisch zu handhaben. Zur Herstellung des kritischen Verdichtungszustandes wurde die Laktose jeweils 10 bis 15 Mal getwistet. Standardmäßig wurden fünf Fließpunkte des Fließortes aufgenommen.

Abb. 5-7 zeigt die Auswertung mit der Software SV 95, wie in Kapitel 4.2.1 beschrieben. Die Auswertung des Fließortes ergab eine Fließfähigkeit nach Jenike von 2,7 und entspricht damit Literaturdaten für Laktose [146]. Nach der Einteilung von Jenike handelt es sich um ein kohäsives Schüttgut.

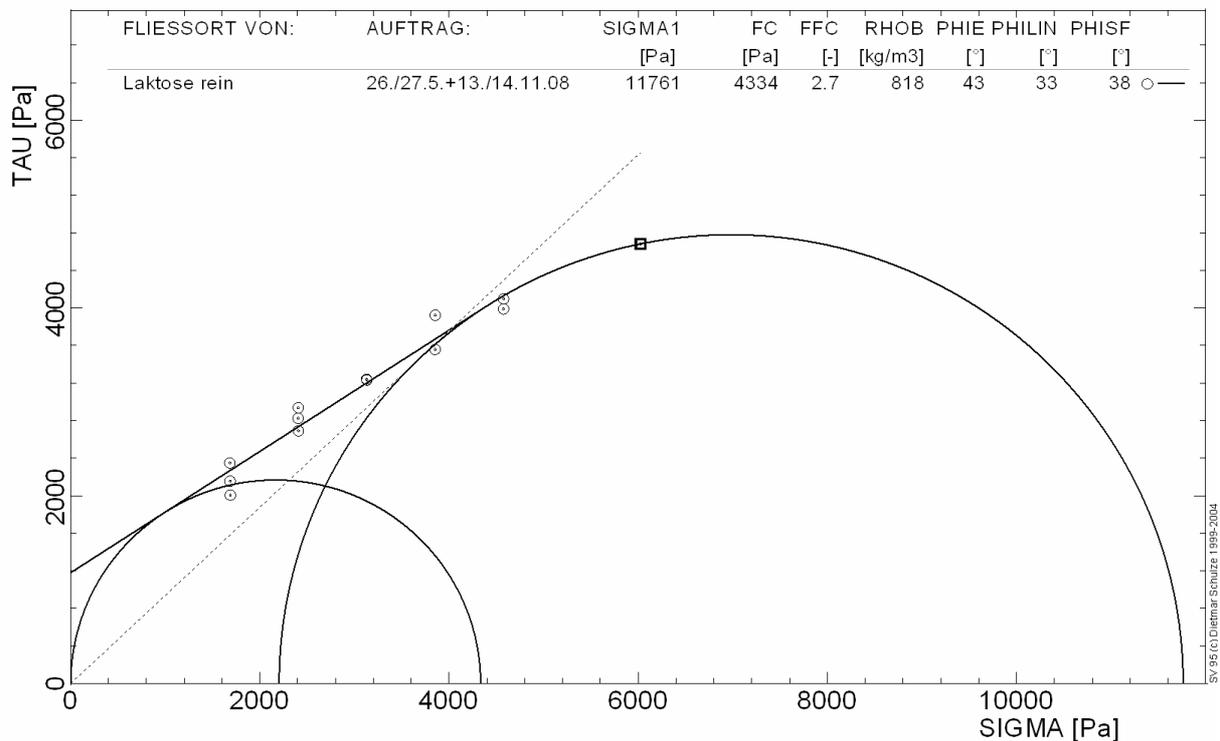


Abb. 5-7: Interpolierter Fließort mit eingezeichneten Mohrschen Spannungskreisen von Laktose, Anschernormalspannung 6,02 kPa, mit Prorating

5.2.3 Binäre Mischungen

Bei der Bewertung bisheriger Untersuchungen [u. a. 43] wurde direkt von der Zugspannung auf die Fließeigenschaften geschlossen. Meyer [3] konnte für Mischungen aus Maisstärke und AEROSIL[®] 200 bei verschiedenen Mischzeiten zeigen, dass diese Annahme gerechtfertigt ist. Der herangezogene Parameter der Fließfähigkeit nach Jenike (ff_c) stellt eine Standardgröße zur Bestimmung der Fließeigenschaften in der Verfahrenstechnik dar. Meyer bestimmte den ff_c -Wert mit einer Ringscherzelle. Auch Althaus [67] konnte später mit einer auch hier verwendeten Translationsscherzelle die Korrelation des Verlaufes der Zugspannung und der Fließfähigkeit bestätigen. Er wählte dazu im Vergleich zu Meyer zusätzliche Mischzeiten bis zu einer Stunde aus, da in diesem Zeitraum die schnellsten Änderungen der Fließeigenschaften stattfinden.

Am Zugspannungstester wurden weitere Schüttgüter und andere Fließregulierungsmittel schon länger charakterisiert [5; 6; 49]. In dieser Arbeit wird die Korrelation von Zugspannungsverlauf und Fließfähigkeit weiterer Trägermaterialien und Kieselsäuren überprüft.

5.2.3.1 MISCHUNGEN VON LAKTOSE UND AEROSIL[®] 200

In einem ersten Schritt wurde Laktose als Trägermaterial verwendet. Mit einem Anteil von 0,2 % (m/m) an AEROSIL[®] 200 wurden bei fünf verschiedenen Mischzeiten von 1 Minute bis 1 Tag Proben hergestellt und mit der Scherzelle vermessen. Die ausgewählten Mischzeiten decken den gesamten Bereich des ermittelten Zugspannungsverlaufs ab.

In Tabelle 10 und Abb. 5-8 sind die Ergebnisse von Zugspannung und Fließfähigkeit nach Jenike gegenübergestellt.

Tabelle 10: Fließfähigkeit ff_c und Zugspannung von Laktose sowie von Mischungen aus Laktose und 0,2 % AEROSIL[®] 200 (m/m) bei verschiedenen Mischzeiten

Schüttgut	Fließfähigkeit ff_c	Zugspannung [Pa]
Laktose	2,7	38,7±2,4
Mischung aus 0,2% AEROSIL [®] 200 und Laktose		
1 min	2,8	27,8±2,2
6 min	3,6	12,9±1,8
15 min	3,7	11,4±2,3
30 min	4,9	8,2±3,0
360 min	4,0	13,0±5,5
1440 min	4,0	7,7±3,9

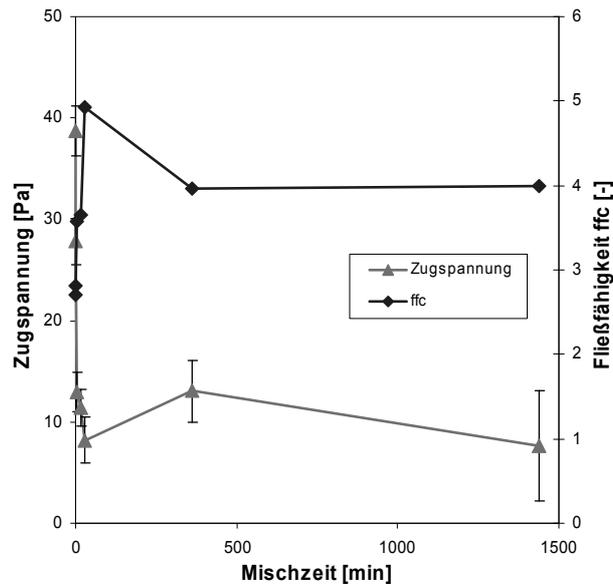


Abb. 5-8: Zugspannung und Fließfähigkeit ff_c von Mischungen aus Laktose und 0,2% (m/m) AEROSIL® 200, Anschernormalspannung 6,0 kPa, Zugspannung $n=20$

Die Daten zeigen eine gute Korrelation der beiden Parameter.

Reine Laktose besitzt die höchste Zugspannung. Damit korreliert der niedrigste ff_c -Wert. Er zeigt das schlechteste Fließverhalten der vermessenen Proben an. Beide Werte fallen bzw. steigen dann innerhalb einer kurzen Mischzeit bis zu einem Minimum für die Zugspannung und einem Maximum der Fließfähigkeit ff_c bei 30minütigem Mischen. Anschließend bleiben die Messwerte der Zugspannung über einen langen Zeitraum bei größer werdenden Standardabweichungen konstant. Im Gegensatz zu Maisstärke als Träger ist hier ein Wiederanstieg bei langer Mischzeit nicht zu erkennen. Die Werte der Fließfähigkeit nach Jenike zeigen schon eine leichte Verschlechterung ab 6 Stunden Mischzeit, die mit den Zugspannungswerten nicht erfasst wird.

Während der Messungen mit der Scherzelle ergibt sich, dass das intensive Handling mit Einsieben, Twisten, Verdichten und Scheren zum Erreichen eines definierten Verdichtungszustandes bei Mischungen mit sehr kurzen Mischzeiten bis zu 15 Minuten Einfluss auf die Verteilung des Fließregulierungsmittels hat. Bei diesen Mischungen reicht die durch diese Handhabung eingebrachte Energie, das Fließregulierungsmittel weiter zu zerteilen. Reproduzierbare Messungen sind nur schwer möglich. Für jede Messung muss zumindest neues Probenmaterial verwendet werden. Dies ist ein deutlicher Nachteil im Vergleich zu Messungen mit dem Zugspannungstester, da sehr große Pulvermengen und ein hoher Zeitaufwand notwendig sind.

5.2.3.2 MISCHUNGEN VON LAKTOSE MIT SIPERNAT® D17

Um die Korrelation der Zugspannung auch für andere Fließhilfsmittel zu überprüfen, wurde ein Nanomaterial mit andersartigen physikalischen Eigenschaften und einem anderen Herstellungsprozess ausgewählt.

SIPERNAT® D17 ist eine Fällungskieselsäure, die nach der Herstellung noch zusätzlich hydrophobisiert wurde (siehe 4.1.2.3). SIPERNAT® D17 stellt für Maisstärke ein sehr gutes Fließregulierungsmittel dar [49]. Abb. 5-9 und Tabelle 11 geben die mit beiden Methoden erhaltenen Werte bei Mischzeiten zwischen 1 Minute und 3 Tagen wieder.

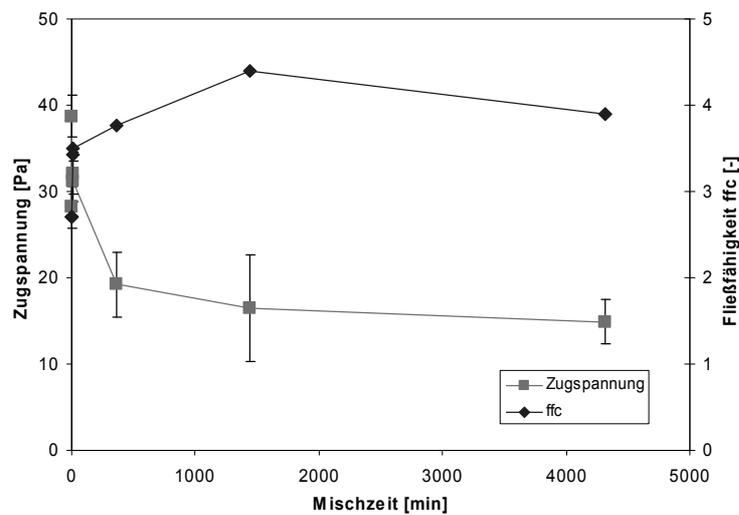


Abb. 5-9: Zugspannung und Fließfähigkeit ff_c von Mischungen aus Laktose und 0,2% (m/m) SIPERNAT® D17, Anschernormalspannung 6,0 kPa, Zugspannung $n=20$

Tabelle 11: Fließfähigkeit ff_c und Zugspannung von Laktose und Mischungen aus Laktose und 0,2% SIPERNAT® D17 (m/m) bei verschiedenen Mischzeiten

Schüttgut	Fließfähigkeit ff_c	Zugspannung [Pa]
Laktose	2,7	38,7±2,4
Mischung aus 0,2% SIPERNAT® D17 und Laktose		
1 min	3,2	28,2±2,4
6 min	3,4	32,1±2,4
15 min	3,5	31,2±19,2
360 min	3,8	19,2±3,7
1440 min	4,4	16,5±6,2
4320 min	3,9	14,9±2,6

Die Abb. 5-9 zeigt eine gute negative Korrelation zwischen den beiden Messverfahren. Wie bereits bei AEROSIL® 200 als Fließverbesserer ergibt sich bei kurzen Mischzeiten ein Anstieg der Fließfähigkeit nach Jenike, der in eine Phase konstanter Werte übergeht. Nach der Einteilung von Jenike (vgl. Kapitel 2.2.1) kann Laktose als kohäsives Schüttgut durch die Beimischung des SIPERNAT®-Typs in ein leicht fließendes Pulver überführt werden.

5.2.4 Zusammenfassung der Korrelation zwischen Fließfähigkeit nach Jenike und Zugspannungsmessungen

Den Abbildungen nach korrelieren die Daten der Zugspannung und Fließfähigkeit optisch gut miteinander. Dies wurde in den vorangegangenen Abschnitten gezeigt. Meyer prüfte in ihren Arbeiten weiterhin eine rechnerische Korrelation [3]. Dazu ist es nötig, einen linearen Zusammenhang zwischen Zugspannung und Fließfähigkeit ff_c zu postulieren. Meyer teilte ihre Meßwerte ohne nähere Erklärung in zwei Gruppen: Zum einen die erhaltenen Daten bis zum Erreichen des Minimums in der so genannten Phase I und zum anderen die Messpunkte im wieder ansteigenden Ast sich langsam verschlechternder Fließeigenschaften. Sie erreichte sehr gute negative Korrelationen von $r = -0,98$ und $r = -0,95$. Nimmt man von dieser Unterteilung Abstand, ergibt sich auch über den gesamten Bereich der gemessenen Werte ein klarer Korrelationskoeffizient von $r = -0,92$.

Die in dieser Arbeit mit dem Zugspannungstester und Laktose als Träger erzielten Daten korrelieren ebenfalls gut mit den ff_c -Werten nach Jenike. Mit AEROSIL® 200 ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von $r = -0,85$. Die Untersuchung von Mischungen aus Laktose mit SIPERNAT® D17 liefert einen Wert von $r = -0,87$. Eine kurze Übersicht über die Daten zeigt Tabelle 12.

Tabelle 12: Zusammenfassung der Korrelationskoeffizienten in einfacher Form zwischen Zugspannung und Fließfähigkeit nach Jenike für verschiedene Mischungen aus Träger und 0,2% Silica

Träger/FRM	Maisstärke mit AEROSIL® 200 [3]	Laktose mit AEROSIL® 200	Laktose mit SIPERNAT® D17
Korrelation r	-0,92	-0,85	-0,87

Laktose ist ein kantiges Trägermaterial mit einer breiten Verteilung seiner Partikelgrößen. Dennoch erlauben die erhaltenen Zugspannungswerte auf die Fließeigenschaften der Mischungen mit hydrophilen als auch hydrophoben Kieselsäuren zu schließen. Dies ist unabhängig vom Herstellungsprozess des Nanomaterials. Geht man von einer Korrelation unabhängig vom verwendeten Fließregulierungsmittel aus, ergibt sich bei GranuLac[®] 200 als Träger mit $r = -0,75$ eine starke Korrelation. Der Zugspannungstester kann also auch als verlässliches Instrument zur Charakterisierung der Fließeigenschaften von Pulvern mit breiterer Partikelverteilung und kantigen Partikeln verwendet werden.

5.3 Untersuchungen mit dem Zugspannungstester und Oberflächenbelegung

Bisherige Untersuchungen der Zugspannung gingen immer von annähernd runden Partikeln mit glatten Oberflächen wie Maisstärke [u. a. 3; 5; 6; 49], Kartoffelstärke [5] oder DATEM [6] aus. Im Gegensatz hierzu werden in der vorliegenden Arbeit gemahlene Laktosemonohydratkristalle mit ihrer rauen und zerklüfteten Oberfläche untersucht. Ob und in wie weit diese unterschiedliche Materialform mit teilweise deutlich größeren Partikeln die Wirkung verschiedener Fließregulierungsmittel in binären Mischungen beeinflusst, wird im Weiteren mittels Zugspannungsmessungen und rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen untersucht.

5.3.1 Unterscheidung adsorbierter Partikel auf der Oberfläche von Laktose

Die Belegung der Oberfläche von Maisstärkekörnern kann mit einem Rasterelektronenmikroskop leicht ermittelt werden. Dank der glatten Oberfläche und der engen Partikelgrößenverteilung ist eindeutig, dass es sich bei den neu festgestellten Oberflächenrauigkeiten ausschließlich um adsorbierte Partikel des Fließregulierungsmittels handelt. Die in dieser Arbeit verwendete kristalline Laktose besitzt, wie in Abb. 4-3 und Abb. 4-4 ersichtlich, selbst einen großen Feingutanteil, der auf der Oberfläche haftet. Daher ist die Abgrenzung des Feinguts von eventuell neu hinzukommenden Adsorbaten des Fließregulierungsmittels nicht eindeutig. Die Oberflächenstruktur kann sehr gut mit Hilfe eines standardmäßig verwendeten SE-Detektors dargestellt werden. Materialunterschiede sind damit aber nicht erkennbar. Daher wurden weitere Detektionsmethoden wie ein InLens- und EDX-Detektor des eingesetzten Zeiss Gemini Ultra 55 verwendet.

Zur Analyse verschiedener Oberflächenadsorbate wurde Laktose mit 0,2 % AEROSIL[®] R805 für 10 Minuten gemischt und die Oberfläche mit dem Rasterelektronenmikroskop untersucht.

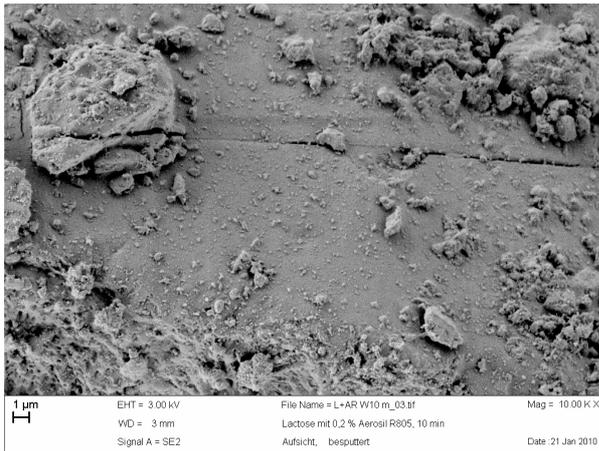


Abb. 5-10: Laktose mit 0,2 % AEROSIL® R805, Mischzeit 10 min, 10.000x, SE-Detektor

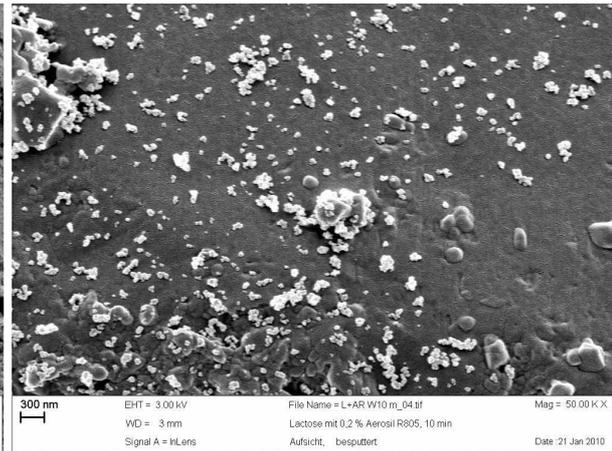


Abb. 5-11: Laktose mit 0,2 % AEROSIL® R805, Mischzeit 10 min, 50.000x, InLens-Detektor

Bei 10.000facher Vergrößerung lassen sich mit einem SE-Detektor in Abb. 5-10 eine Vielzahl von anhaftenden Partikeln unterschiedlicher Größe auf der Oberfläche erkennen. Da bei reiner Laktose in REM-Aufnahmen die kleinsten feinen Adsorbate fehlen, sind diese vermutlich auf die zugesetzte Kieselsäure zurückzuführen.

Bestätigt wird diese Vermutung durch weitere Untersuchungen der Oberfläche des Laktosekristalls an einer anderen Stelle bei 50.000facher Vergrößerung mit einem InLens-Detektor in Abbildung 5-11. Die unterschiedliche Materialzusammensetzung kommt detaillierter zum Ausdruck. Die heller detektierten, adsorbierten Agglomerate erscheinen noch feinteiliger, was deutlich wiederum für Kieselsäurepartikeln spricht. Diese adsorbieren sowohl auf der Oberfläche des glatten Kristalls, als auch auf Feingutpartikeln der Laktose.

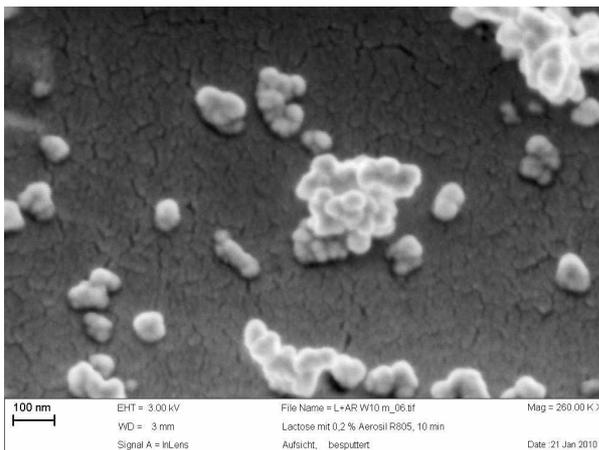


Abb. 5-12: Laktose mit 0,2 % AEROSIL® R805, Mischzeit 10 Min, 260.000x, InLens-Detektor

Produktionsprozess her versintert. Damit wird verständlich, dass eine weitere Zerkleinerung einen höheren Energieeintrag erfordert. Die sichtbare leicht rissige Oberfläche des Laktosekristalls ist ein auf die Beschichtung der Probe für die Rasterelektronenmikroskopie zurückzuführendes Artefakt.

Fokussiert man näher wie in Abb. 5-12, ist die Struktur der Adsorbate gut erkennbar. Bei 260.000facher Vergrößerung sieht man deutlich, dass sich bereits einzelne Primärpartikel der Kieselsäure von 10 bis circa 100 Nanometer Größe auf der Oberfläche befinden. Daneben findet sich eine Vielzahl von Agglomeraten aus teils unterschiedlicher Anzahl an Primärpartikeln. Die Primärpartikel sind schon vom

Die weiteren röntgenspektroskopischen Analysen der heller erscheinenden Adsorbate geben endgültig Aufschluss über die chemische Zusammensetzung der Partikel.

Die Abb. 5-13 und Abb. 5-14 zeigen die EDX-Spektren zweier Bereiche der Oberfläche einer unbesputterten Probe von Laktose mit 0,2 % AEROSIL[®] 200 bei 10 Minuten Mischzeit.

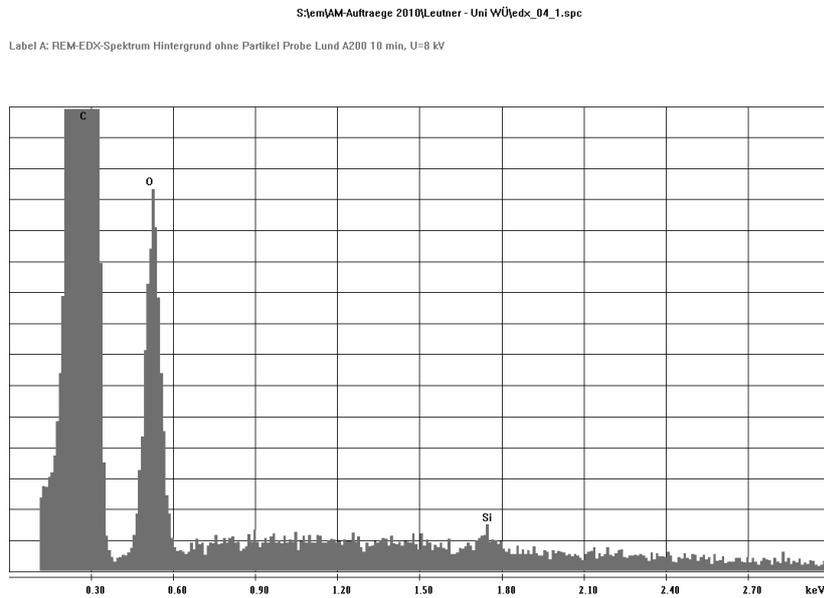


Abb. 5-13: EDX-Spektrum Hintergrund Oberflächenbereich des Laktosekristall ohne Adsorbat

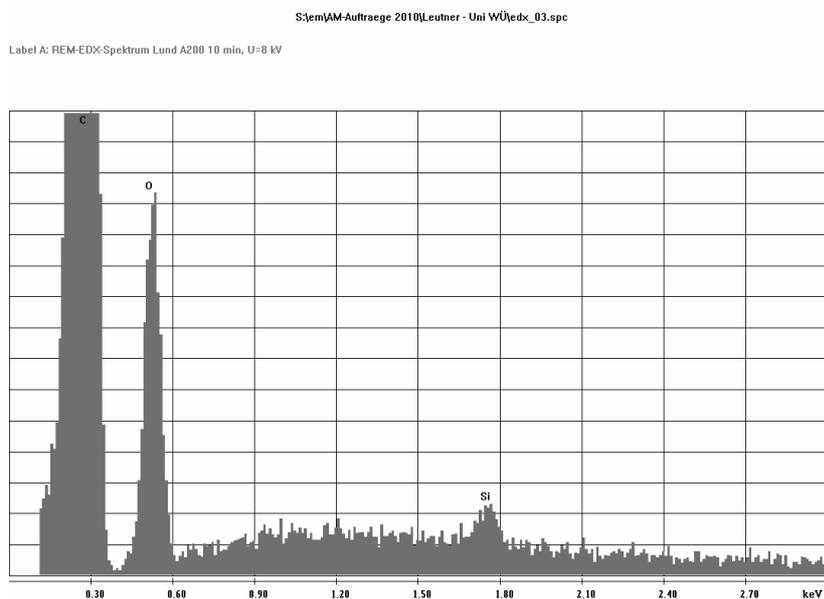


Abb. 5-14: EDX-Spektrum vermutetes SiO₂-Partikel von AEROSIL[®] 200 auf Laktose, 10 Minuten Mischzeit

Abb. 5-13 zeigt das Spektrum eines Bereiches der unbelegten

Laktoseoberfläche. Abb. 5-14 das Spektrum bei Fokussierung auf ein Oberflächenadsorbat.

Im Spektrum einer unbeschichteten Stelle in Abb. 5-14 ist an der für Silicium spezifische Position bei etwa 1,75 keV nur Hintergrundrauschen erkennbar. In Abb. 5-15,

dem Spektrum bei Fokussierung auf ein Oberflächenadsorbat, ist ein entsprechender Peak für Silicium sichtbar. Von

Nachteile zeigt sich hier die laterale Auflösung der röntgendiffraktometrischen

Messungen. Der auf die Probe auftreffende Elektronenstrahl wird innerhalb der Probe gestreut. Die emittierten

Röntgenstrahlen entstehen in einem Raum in Form einer Birne mit einer Tiefe von etwa zwei Mikrometern. Da die Adsorbate selbst nur wenige hundert Nanometer groß sind, wird immer ein großer Teil der Laktose mit detektiert. So entstehen die hohen Signalintensitäten für

Kohlenstoff ($\sim 0,25$ keV) und Sauerstoff ($\sim 0,50$ keV) und der im Vergleich kleine Peak für Silicium.

Optimal wäre eine Kartierung der Oberfläche durch sogenanntes EDX-Mapping. Dabei wird die Probe über einen längeren Zeitraum abgerastert und eine räumliche Verteilung der Elemente an der Oberfläche sichtbar. Allerdings kommt es durch elektrische Aufladungen der Probe beim Beschuss mit Elektronen sowohl zu Wanderungen der Adsorbate als auch zu einem Aufreißen der Laktoseoberfläche, welches durch Verdunsten des Kristallwassers bedingt ist. Daher ist diese Methode leider nicht anwendbar.

5.3.2 Zugspannung der reinen Trägermaterialien

Entscheidend für den Wert der Zugspannung, der die Fließfähigkeit eines Pulvers charakterisiert, ist das Verhältnis der interpartikulären Haftkraft zur Gewichtskraft der Partikel. Ein Schüttgut fließt frei, wenn die Gewichtskraft die Haftkräfte übersteigt.

In Tabelle 13 sind die Werte der Zugspannung reiner Trägermaterialien im Vergleich dargestellt.

Tabelle 13: Zugspannungswerte verschiedener reiner Schüttgüter

Schüttgut	Zugspannung [Pa]
Maisstärke	$79,2 \pm 8,9$
Laktosemonohydrat	$38,7 \pm 2,4$
Kalkstein	$39,2 \pm 5,0$

Der Zugspannungswert von Laktose beträgt weniger als die Hälfte desjenigen von Maisstärke. Unterschiedliche Feststoffdichten können bereits eine unterschiedliche Fließfähigkeit erklären, da hierdurch die Gewichtskraft erhöht ist. Betrachtet man die Dichten beider Materialien in Tabelle 3 (Seite 44), so besitzen diese nur einen geringen Unterschied. Eine große Differenz besteht aber in der Partikelgröße. Der Median der Partikelgröße liegt bei Maisstärke bei $14 \mu\text{m}$ im Vergleich zu $28 \mu\text{m}$ bei Laktose. Mit steigender Partikelgröße wird das Verhältnis aus interpartikulärer Haftkraft zu Gewichtskraft kleiner. Die verwendete Laktose streut zusätzlich deutlich weiter in der Partikelgröße. Kristalle mit bis $200 \mu\text{m}$ Durchmesser sind in der Probe vorhanden. Diese fließen durch ihr Eigengewicht bereits deutlich besser.

Eine weitere Ursache der besseren Fließeigenschaften des reinen Milchzuckers beruht auf der andersartigen Oberflächentopographie. Maisstärke besteht aus glatten, annähernd runden Partikeln. Dies ergibt hohe Haftkräfte. Die Laktosekristalle sind kantig mit einer rauen, zerklüfteten Oberfläche. Zusätzlich lagern sich an den vorhandenen großen Kristallen eine Vielzahl von Feingutpartikeln an. Diese Oberflächenrauigkeiten setzen die Kohäsionskräfte der Partikel untereinander zusätzlich zur rauen Topographie herab.

Zusammenfassend erklären folgende Effekte die deutlich niedrigere Zugspannung der reinen Laktose: die größeren Partikel, die breitere Streuung der Partikelgrößen bis zu 200 μm , die rauere, kantigere Oberfläche der Laktosekristalle und die Adsorbate des eigenen Feingut auf der Oberfläche.

5.3.3 Einfluss der Konzentration des Fließregulierungsmittels

Von den Anwendern und Herstellern der Fließregulierungsmittel sowie der allgemeinen Literatur wird für eine optimale Wirkung als Rieselhilfe eine geeignete Konzentration von 0,5-3 % angegeben [8; 85; 136]. Diese Werte beruhen zumeist auf Empirie.

Der Einfluss der Konzentration des Fließregulierungsmittels auf die Zugspannung wurde bereits von einigen Autoren untersucht. Anstatt [70] hat größere Untersuchungen mit verschiedenen hydrophilen Silica und Maisstärke bzw. Laktose als Träger durchgeführt. Bei kurzen Mischzeiten von bis zu 10 Minuten hat sie bis zu einer bestimmten Konzentration sinkende Zugspannungen festgestellt. Ab Massenanteilen des Fließregulierungsmittels von mehr als 1 % ließ sich die minimale Zugspannung jedoch nicht mehr weiter senken, sondern sie stieg sogar wieder an. Diese Beobachtung machten auch schon vorher andere Autoren [3; 88]. Für Messungen mit dem Zugspannungstester ermittelten Anstatt [70] und Meyer [3] bei Maisstärke als Träger einen ausreichenden Anteil an Fließregulierungsmittel von 0,2 %. Höhere Anteile führten teilweise zu einem schnelleren Erreichen des Zugspannungsminimums. Sie senkten dieses aber nicht weiter ab.

Weber [6] untersuchte später den Einfluss einer steigenden Konzentration der Rieselhilfe bei längeren Mischzeiten. Ihre Daten weisen darauf hin, dass das Wiederansteigen der Zugspannung bei niedrigeren Konzentrationen des Fließregulierungsmittels ausgeprägter ist.

Die nachfolgenden Untersuchungen sollen zeigen, welchen Einfluss die Konzentration eines hydrophoben Nanomaterials auf den Verlauf der Zugspannung bei Laktose als Träger ausübt. Denkbar ist, dass ein nennenswerter Anteil des Fließregulierungsmittels in der rauen Oberfläche der kristallinen Laktose verschwindet und dadurch nicht für einen fließverbessernden Effekt zur Verfügung steht. So könnte ein höherer Anteil des Nanomaterials notwendig sein, um eine ausreichende Fließregulierung herbeizuführen. Für Mischungen aus Laktose mit AEROSIL® R805 wurde die Konzentration in drei Stufen von 0,2%, 0,5% und 1% variiert. Die Mischzeit wurde von 1 Minute bis 1 Tag variiert.

In Abb. 5-15 ist die Zugspannung gegen die Mischzeit aufgetragen. Es zeigt sich, dass bei höherem Anteil des Fließregulierungsmittels das Minimum der Zugspannung schneller erreicht wird. Ab einer Mischzeit von 10 Minuten verlaufen die Kurven parallel auf gleichem Niveau. Die erreichbare Plateauphase von etwa 9 Pa ist durch einen höheren Anteil an Nanomaterial nicht weiter abzusenken.

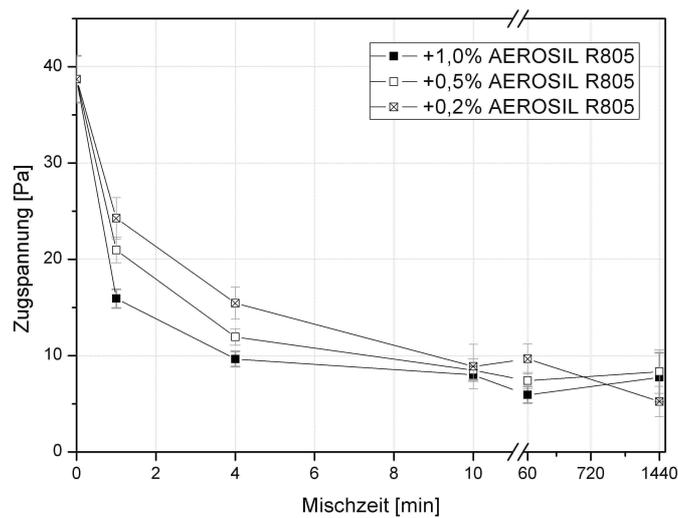


Abb. 5-15: Zugspannung von unterschiedlichen Konzentrationen von 0,2-1,0 % (m/m) an AEROSIL® R805 mit Laktose in Abhängigkeit von der Mischzeit, n=20

Ein Wiederanstieg der Zugspannung ist nicht zu erkennen. Die dazu erforderlichen Mischzeiten von mehreren Tagen werden in dieser Versuchsreihe nicht erreicht.

Auch bei Laktose als Träger zeigt sich ein Anteil von 0,2 % des hydrophoben Fließregulierungsmittels für eine bestmögliche Wirksamkeit als ausreichend. Die minimal erreichbare Zugspannung kann wie für Maisstärke bereits gezeigt [3] durch höhere Konzentrationen nicht weiter abgesenkt werden. Die Wirksamkeit ändert sich bei Massenanteilen zwischen 0,2 % bis 1 % nicht. Anstatt [70] hingegen fand Wirksamkeitsvorteile bei Einsatz eines höheren Anteils an Fließregulierungsmittel. Ihr Ergebnis ist aber auf eine zu geringe Mischzeit zurückzuführen. Ihre Untersuchungen enden bei 10 Minuten Mischzeit. Beispielsweise erreicht das in Kapitel 5.3.4 untersuchte SIPERNAT® 383DS eine maximale Wirksamkeit erst bei einer Mischzeit von 6 Stunden. Je niedriger der Anteil der hydrophoben Kieselsäure, desto später wird die minimale Zugspannung erreicht. Die „Leistungsfähigkeit“ ist also geringer. Auch dieser Sachverhalt zeigt deutlich, dass die Leistungsfähigkeit nach Meyer nur mit erheblichen Einschränkungen zur Charakterisierung von Fließregulierungsmitteln geeignet ist.

Niedrige Anteile an Fließregulierungsmittel ermöglichen eine eingehendere Untersuchung der Abläufe beim Einsatz von Vormischungen bei wenigen Minuten Mischzeit. Hier ist von Interesse, ob ein Prämix bei gleichem Anteil des Fließregulierungsmittels in der Endmischung die Fließfähigkeit schneller verbessern kann. Dieses Phänomen kann bei Einsatz eines geringeren Anteils von 0,2 % genauer untersucht werden.

5.3.4 Charakterisierung binärer Mischungen mit Laktose

Im Folgenden werden die Ergebnisse von Untersuchungen zum Verhalten von binären Mischungen aus Laktose und Fließregulierungsmitteln beschrieben. Verwendet werden morphologisch verschiedene und chemisch unterschiedliche Fließverbesserer. Es soll gezeigt werden, inwieweit sich die Wirkung der Nanomaterialien bei Einsatz eines neuen, morphologisch andersartigen Trägers unterscheidet. Laktose wird hierzu mit Maisstärke, die bereits früher untersucht wurde, verglichen. Von besonderem Interesse ist, inwieweit bei Maisstärke gut wirksame Rieselhilfen auch bei Laktose wirken. Die verwendeten Fließregulierungsmittel unterscheiden sich wie in Kapitel 4.1.2 beschrieben hinsichtlich ihrer chemischen Grund- und Oberflächenstruktur und ihres Herstellverfahrens. Weiterhin unterscheiden sie sich in ihrer Primärpartikelgröße, den Stampfdichten und spezifischen Oberflächen. Ermittelt wird der Verlauf der Zugspannung in Abhängigkeit von der Mischzeit. Zusätzlich wurden mittels rasterelektronenmikroskopischer Aufnahmen die Veränderungen auf der Oberfläche des Trägers über die Zeit verfolgt.

5.3.4.1 HYDROPHILE PYROGENE KIESELSÄURE

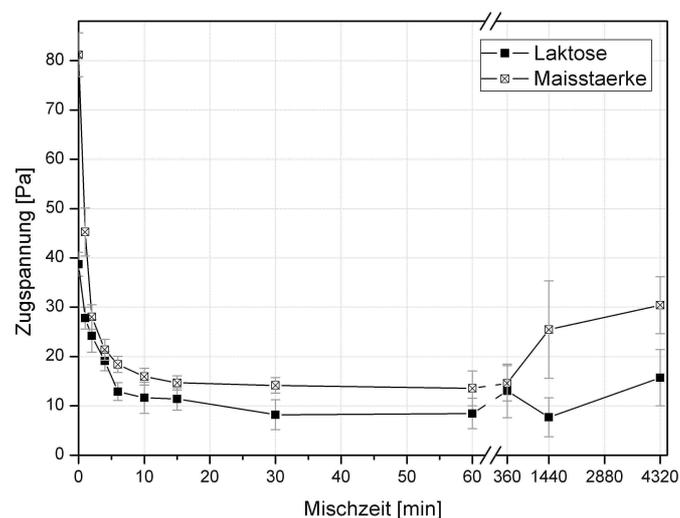


Abb. 5-16: Zugspannungswerte binärer Mischungen aus Laktose bzw. Maisstärke [5] mit 0,2 % AEROSIL[®] 200 in Abhängigkeit der Mischzeit im Turbula[®]-Mischer, n=20

In Abb. 5-16 ist der Verlauf der Zugspannung von binären Mischungen aus Laktose mit 0,2 % des Standardfließregulierungsmittels AEROSIL[®] 200 in Abhängigkeit von der Mischzeit dargestellt. Zum Vergleich sind Daten mit Maisstärke als Trägermaterial in die Abbildung aufgenommen [5].

Bei Laktose zeigt AEROSIL[®] 200 ein ähnlich gutes fließverbesserndes Verhalten wie bei Maisstärke als Träger. Die Messkurve zeigt einen charakteristischen Verlauf in zwei Phasen. In den ersten 6 Minuten fällt die Zugspannung stark ab. Anschließend bleibt sie bei Mischzeiten bis zu drei Tagen auf einem konstant niedrigen Niveau. Im Gegensatz zu Maisstärke als Träger ist für Laktose noch kein signifikanter Wiederanstieg der Zugspannung nach drei Tagen Mischzeit zu finden. Allenfalls lassen die Daten eine leicht ansteigende Tendenz erkennen. Offensichtlich sind die Laktosepartikel durch ihre Größe und Form schlechter in der Lage das Fließregulierungsmittel zu zerteilen. Daraus kann auch ein später einsetzender Wiederanstieg der Zugspannung resultieren.

Die Zugspannungen bei Laktose liegen generell unter denen von Maisstärke. Ausgehend von einem erheblich niedrigeren Wert des reinen Materials durch im Schnitt größere Partikel ist dies wenig überraschend. Vergleicht man die prozentuale Absenkung zeigt sich AEROSIL[®] 200 bei Maisstärke aber als stärker wirksam.

Die Veränderung der Oberflächenbelegung durch die hydrophile Kieselsäure zeigen REM-Aufnahmen der binären Mischungen bei Mischzeiten von 1 Minute, 10 Minuten und 1 Tag.

In den Abb. 5-17 bis Abb. 5-19 ist bei 1.000facher Vergrößerung vorwiegend der auf der Oberfläche anhaftende eigene Feinanteil an Laktose festzustellen. Dieser wird durch den Mischprozess nicht verändert und bleibt an den größeren kristallinen Partikeln haften. Auch nach langem Mischen von 1 Tag sind die Feingutpartikel weiterhin an der Oberfläche großer Bruchstücke adsorbiert.

Laktose mit 0,2% AEROSIL[®] 200, Übersichtsaufnahmen, Vergrößerung 1.000fach

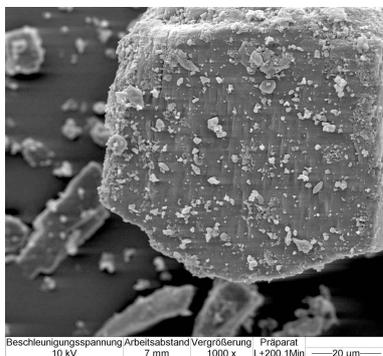


Abb. 5-17: Mischzeit 1 min

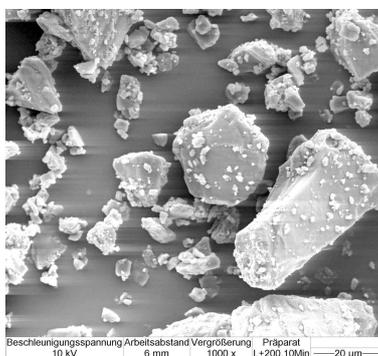


Abb. 5-18: Mischzeit 10 Min

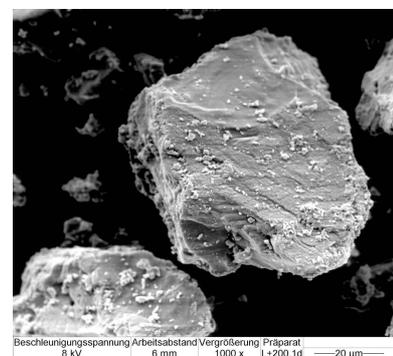


Abb. 5-19: Mischzeit 1 Tag

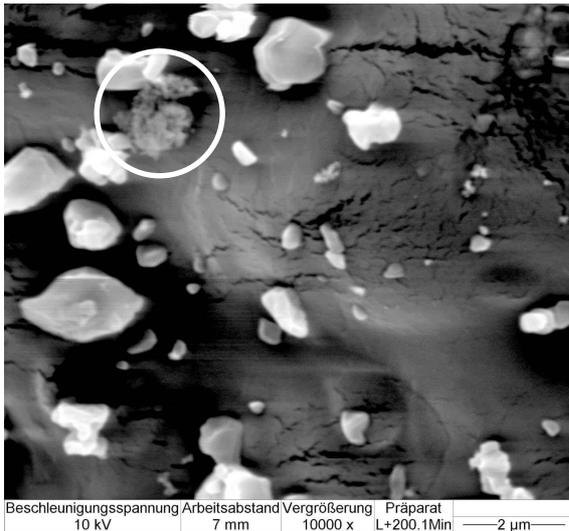


Abb. 5-20: Laktose mit 0,2 % AEROSIL[®] 200, Mischzeit **1 min**, 10.000x

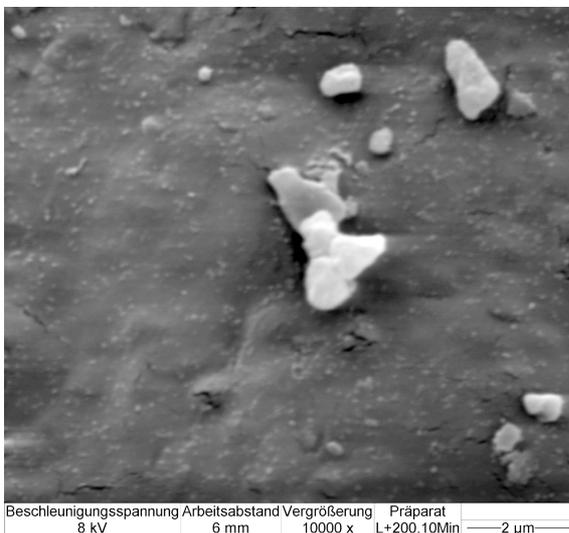


Abb. 5-21: Laktose mit 0,2 % AEROSIL[®] 200, Mischzeit **10 min**, 10.000x

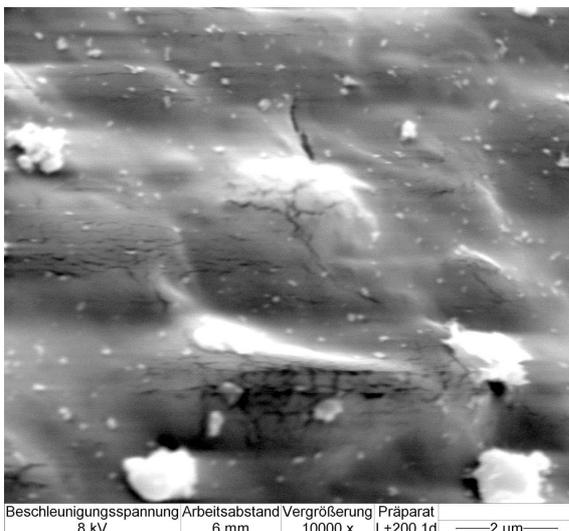


Abb. 5-22: Laktose mit 0,2 % AEROSIL[®] 200, Mischzeit **1 Tag**, 10.000x

Bei einem näheren Blick auf die Oberfläche in den Abb. 5-20 bis Abb. 5-22 bei 10.000facher Vergrößerung sind deutlich Veränderungen erkennbar. Nach 1 Minute Mischzeit zeigen sich nur vereinzelt adsorbierte Partikel von AEROSIL[®] 200. Diese bis zu 1 µm großen Agglomerate, wie beispielhaft in Abb. 5-20 markiert, sind für eine optimale Wirkung noch nicht ausreichend zerteilt. Überwiegend sind, wie bei reiner Laktose, nur adsorbierte Partikel des Laktosefeingutes zu erkennen. Solch große und nur vereinzelt adsorbierte Partikel sind bei bisher untersuchten Trägermaterialien wie Maisstärke nicht aufgetreten. Erst bei 10 Minuten Mischzeit (Abb. 5-21) sind viele kleinere Adsorbate noppenartig auf der Oberfläche sichtbar. Diese sind sowohl auf den großen Kristallen als auch auf den Feingutadsorbaten erkennbar. Nach 1 Tag Mischen sind bei gleicher Auflösung weniger Adsorbate sichtbar. Wahrscheinlich reicht die Auflösungsqualität hier nicht aus, um stark zerteilte, noch kleinere Einzelpartikel des Fließregulierungsmittels zu erkennen. Eine andere Möglichkeit ist, dass sich durch die sehr unebene Struktur der Laktose an dieser Stelle nur wenig Adsorbate anhaften können. Schon in konkaven Flächen von Maisstärkekörnern wurde, wie in Abb. 5-43 in Kapitel 5.3.1 gezeigt, eine geringere Belegung im Vergleich zu nach außen gerichteten Flächen beobachtet.

5.3.4.2 HYDROPHOBE PYROGENE KIESELSÄURE

Hydrophobe pyrogene Kieselsäure wird durch Silierung freier Hydroxylgruppen hydrophiler Kieselsäure gewonnen. Die von diesen Hydroxylgruppen ausgehenden Wechselwirkungen mit der Umgebung über Wasserstoffbrückenbindungen werden infolge der Hydrophobisierung weitgehend unterbunden. Dies kann ein Vorteil beim Einsatz als Fließregulierungsmittel sein.

Als hydrophobe Kieselsäure wird das direkt aus AEROSIL® 200 hergestellte AEROSIL® R805 verwendet. Partikelgröße, spezifische Oberfläche und Stampfdichte der beiden Materialien unterscheiden sich daher nur geringfügig. Der Verlauf der Zugspannung bei Mischungen von Laktose mit AEROSIL® R805 im Vergleich zu AEROSIL® 200 ist in Abb. 5-23 gezeigt.

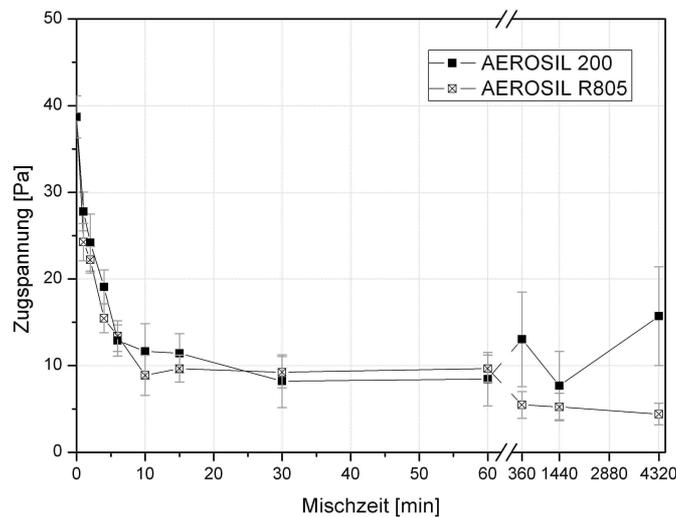


Abb. 5-23: Zugspannungswerte binärer Mischungen aus Laktose und 0,2 % AEROSIL® R805 bzw. AEROSIL® 200 in Abhängigkeit der Mischzeit im Turbula®-Mischer, n=20

In binären Mischungen aus Laktose und AEROSIL® R805 wird die Zugspannung ebenso effektiv innerhalb weniger Minuten Mischzeit auf ein Minimum gesenkt wie bei Verwendung hydrophiler Kieselsäure. Leistungsfähigkeit und Wirksamkeit beider AEROSIL® Typen sind vergleichbar. Die Plateauphase der Zugspannung wird bei Einsatz von AEROSIL® R805 nach 10 Minuten Mischzeit erreicht. Nach langen Mischzeiten ab 6 Stunden sinkt die Zugspannung der binären Mischungen nochmals signifikant ab. Dieser niedrige Wert von etwa 5 Pa bleibt auch bei einer Mischzeit von 3 Tagen bestehen. Hier tritt noch kein Verlust der fließregulierenden Wirkung ein.

Die Veränderungen an der Oberfläche zeigen die folgenden rasterelektronenmikroskopischen Abb. 5-24 bis Abb. 5-29.

Binäre Mischungen aus Laktose und 0,2% AEROSIL® R805

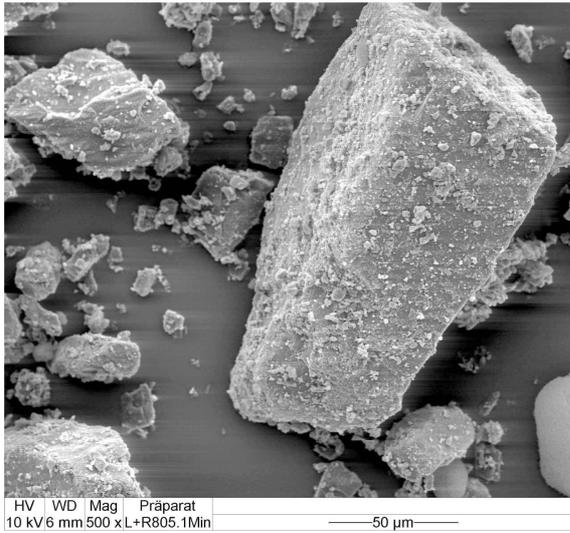


Abb. 5-24: Mischzeit 1 min, 1.000x

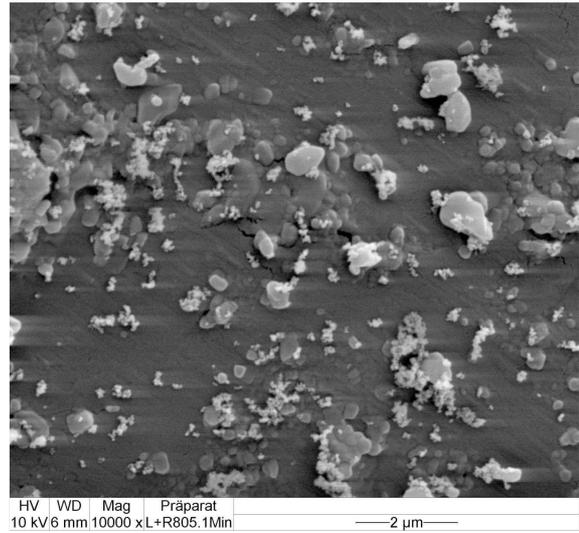


Abb. 5-25: Mischzeit 1 min, 10.000x

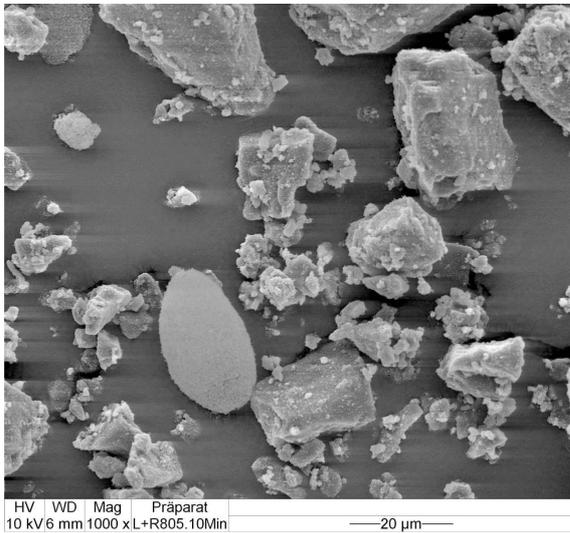


Abb. 5-26: Mischzeit 10 min, 1.000x

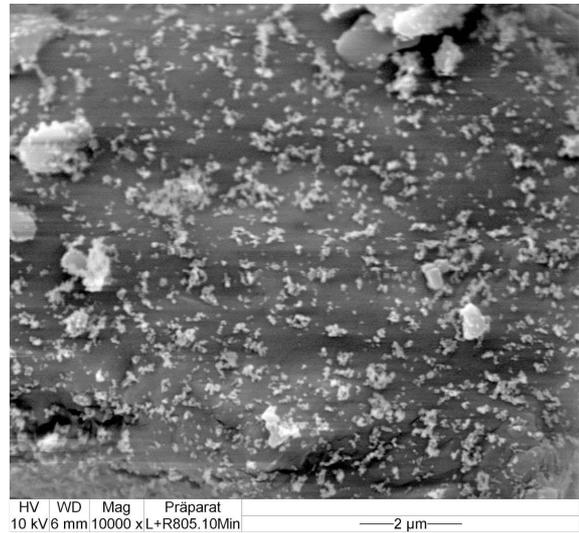


Abb. 5-27: Mischzeit 10 min, 10.000x

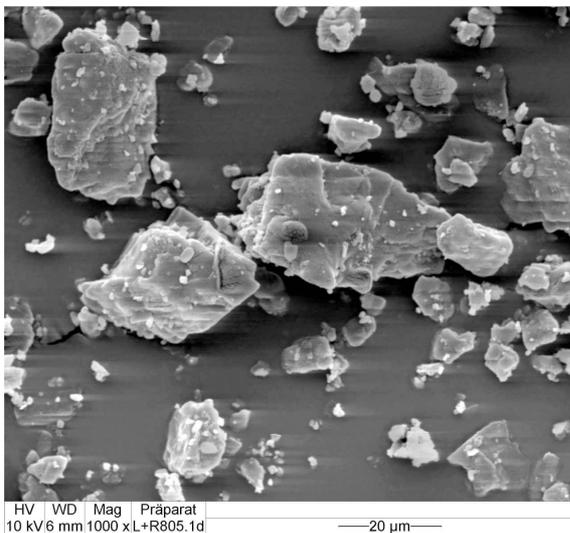


Abb. 5-28: Mischzeit 1 Tag, 1.000x

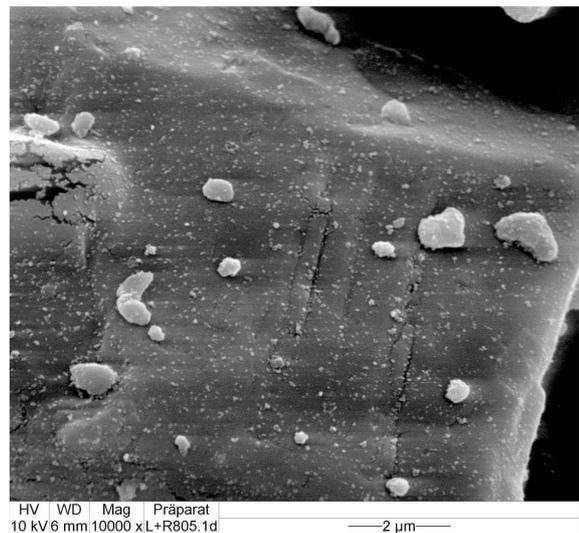


Abb. 5-29: Mischzeit 1 Tag, 10.000x

Trotz einer bereits deutlichen Bedeckung der Laktose mit Agglomeraten des Fließregulierungsmittels finden sich nach einer und zehn Minuten Mischzeit noch lose, kompakte, große Aggregate der Kieselsäure in der Pulvermischung (Abb. 5-24 und Abb. 5-26).

Das Ausmaß der Zerkleinerung der Adsorbate des Fließregulierungsmittels bei verschiedenen Mischzeiten ist in den Nahaufnahmen in Abb. 5-25, Abb. 5-27 und Abb. 5-29 deutlich zu erkennen. Nach 1 Minute und insbesondere 10 Minuten Mischzeit finden sich auf der Oberfläche des Laktosekristalls viele stark verästelte Agglomerate der hydrophoben Kieselsäure. Diese sind bei kurzen Mischzeiten nicht so stark zermahlen worden wie dies durch Maisstärke geschieht. Mit steigender Mischzeit nimmt die Zahl der adsorbierten Partikel zu. Die Agglomerate auf der Oberfläche werden deutlich kleiner und sind nach einem Tag Mischzeit nur noch undeutlich zu erkennen. Ein Zerkleinerungsprozess der Partikel des Fließregulierungsmittels findet statt. Bei kurzen Mischzeiten ist die Zahl der Agglomerate auf der Laktoseoberfläche im direkten Vergleich mit dem Einsatz von AEROSIL[®] 200 höher. Die höhere Belegungsdichte nach einem Tag Mischzeit spiegelt sich auch in einer niedrigeren Zugspannung wieder.

5.3.4.3 PYROGENES TITANDIOXID

Als Beispiel für siliciumfreie Metalloxide wird Titandioxid herangezogen. Bei Maisstärke als Träger zeigt AEROXIDE[®] TiO₂ P25 trotz der unterschiedlichen chemischen Zusammensetzung ein ähnliches fließregulierendes Verhalten wie pyrogene Kieselsäure [3]. Es soll geklärt werden, ob sich bei Einsatz von Laktose Unterschiede in der fließregulierenden Wirkung ergeben. Wie zuvor wird die Zugspannung als Funktion der Mischzeit dargestellt und mit dem Verlauf bei Verwendung des hydrophilen AEROSIL[®] 200 verglichen.

Wie Abb. 5-30 beweist, zeigt auch das hydrophile, pyrogene Titandioxid einen guten fließregulierenden Effekt. Die Plateauphase setzt bereits nach 10 Minuten Mischzeit ein. Bei späteren Mischzeiten erhaltene, niedrigere Zugspannungen unterscheiden sich vom Wert nach 10 Minuten nicht mehr statistisch signifikant. Ein Wiederanstieg der Zugspannung tritt auch Verwendung von AEROXIDE[®] TiO₂ P25 als Fließregulierungsmittel nach 3 Tagen Mischen noch nicht ein.

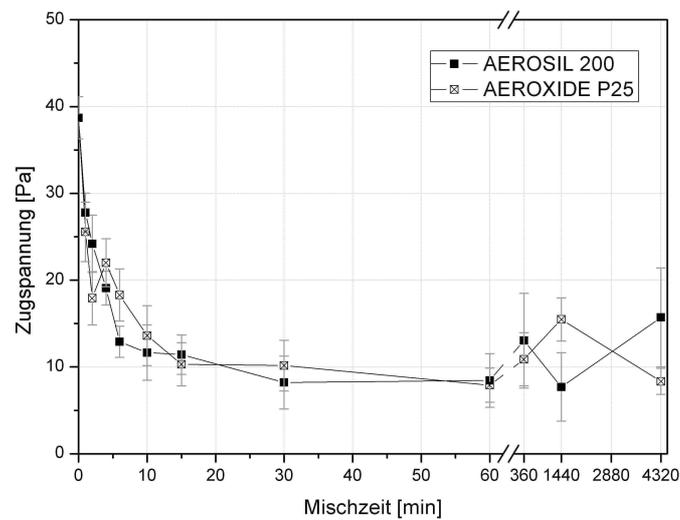


Abb. 5-30: Zugspannungswerte binärer Mischungen aus Laktose und 0,2 % AEROXIDE[®] TiO₂ P25 bzw. AEROSIL[®] 200 in Abhängigkeit der Mischzeit im Turbula[®]-Mischer, n=20

Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen in Abb. 5-31 bis Abb. 5-33 zeigen auch hier eine deutliche Zerkleinerung des Materials an der Oberfläche. Die Belegung der Oberfläche nimmt nach und nach zu, die Größe der Adsorbate wird kleiner. Durch die raue Oberfläche der Laktose werden bei sehr kurzen Mischzeiten von 1 Minute vereinzelte, sehr große Bruchstücke des Fließregulierungsmittels adsorbiert. Zwischen dem eingesetzten Titandioxid und hydrophiler pyrogener Kieselsäure ist hinsichtlich der Größe der Adsorbate und der Belegungsdichte der Laktose kein Unterschied zu erkennen. Auch der Verlauf der Zugspannung ist fast identisch. Beide Nanomaterialien sind bei Laktose gleich gut wirksam.

Mischungen aus Laktose und 0,2% AEROXIDE[®] P25, Vergrößerung 10.000fach

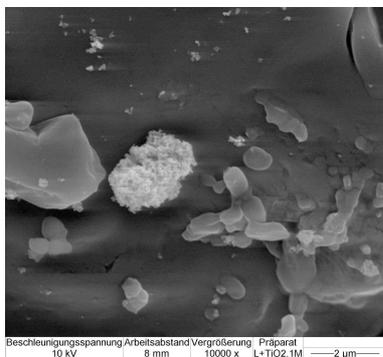


Abb. 5-31: Mischzeit 1 min

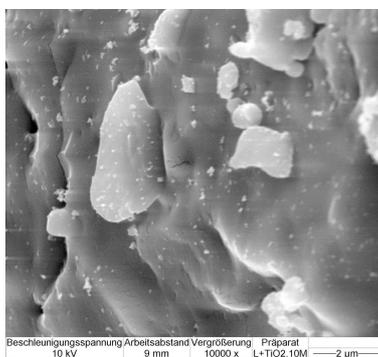


Abb. 5-32: Mischzeit 10 min

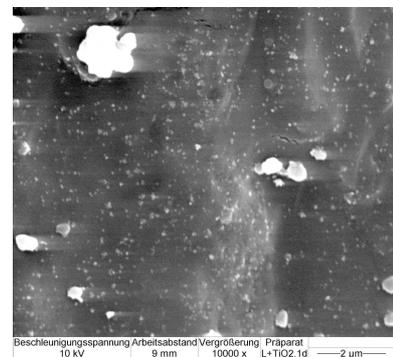


Abb. 5-33: Mischzeit 1 Tag

5.3.4.4 FÄLLUNGSKIESELSÄUREN

SIPERNAT[®] 383DS wird in der Lebensmittelindustrie als Fließverbesserer eingesetzt. Es handelt sich um eine hydrophile Kieselsäure. Dieses zeigt bei Maisstärke als Trägermaterial wie auch die hydrophobe Fällungskieselsäure SIPERNAT[®] D17 eine sehr gute Verbesserung der Fließfähigkeit [49]. Die Zugspannungswerte binärer Mischungen aus Laktose und den beiden SIPERNAT[®]-Typen sind in Abb. 5-34 zusammengefasst.

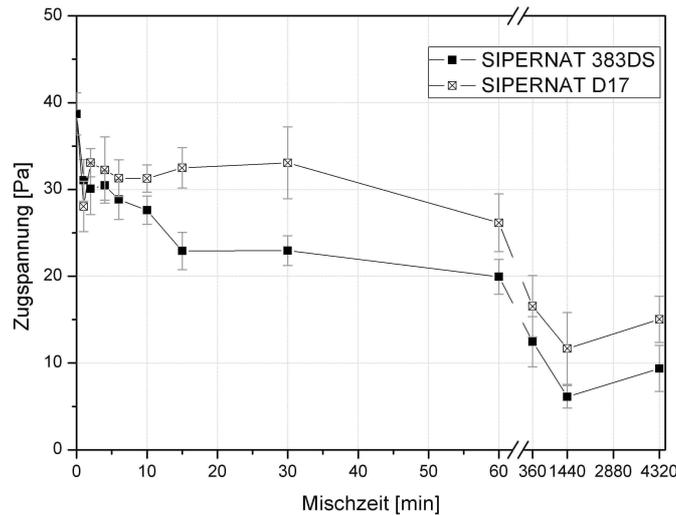


Abb. 5-34: Zugspannungen 0,2%iger Mischungen von Fällungskieselsäuren und Laktose in Abhängigkeit der Mischzeit, n=20

Die Zugspannung nimmt im Vergleich zu vorher untersuchten Materialien einen deutlich unterschiedlichen Verlauf. Bei Mischzeiten bis zu einer halben Stunde fällt die Zugspannung im Vergleich zur Zugspannung reiner Laktose nur geringfügig ab. Bei Einsatz des hydrophilen SIPERNAT[®] 383DS verbessert sich die Fließfähigkeit mit steigender Mischzeit nach und nach bis zum Erreichen des Minimums nach 1 Tag Mischen. Der notierte Wiederanstieg bei einer Mischzeit von 3 Tagen ist statistisch nicht signifikant.

SIPERNAT[®] D17 wirkt als Fließregulierungsmittel noch schlechter. Bis zu einer Mischzeit von 30 Minuten bleibt die Zugspannung konstant auf dem hohen Niveau reiner Laktose. Erst bei längerem Mischen sinkt sie ab. Die minimale Zugspannung wird erst bei einer Mischzeit von 1 Tag erreicht.

Ein Blick auf die Oberfläche der beiden Mischungen bei verschiedenen Mischzeiten in Abb. 5-35 bis Abb. 5-40 liefert einen Hinweis auf diese Unterschiede.

Mischungen aus Laktose und 0,2% Fällungskieselsäure, Vergrößerung 10.000fach

Mischzeit 1 min

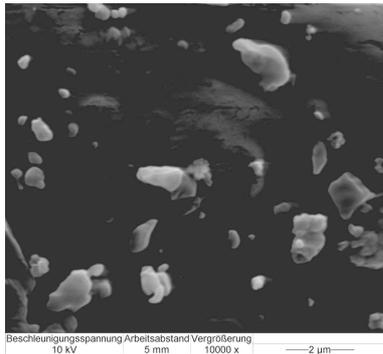


Abb. 5-35: Laktose mit SIPERNAT[®] 383DS

10 min

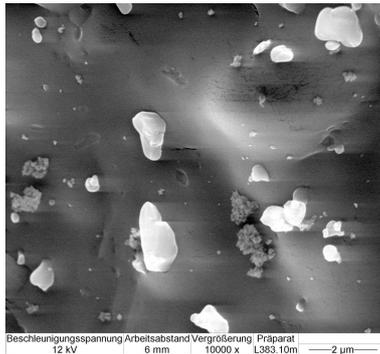


Abb. 5-36: Laktose mit SIPERNAT[®] 383DS

1 Tag

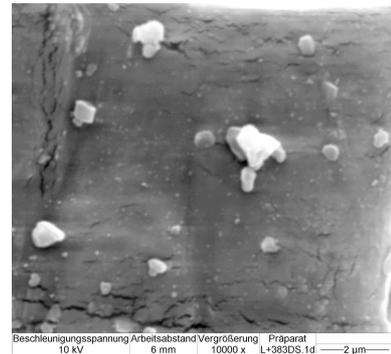


Abb. 5-37: Laktose mit SIPERNAT[®] 383DS

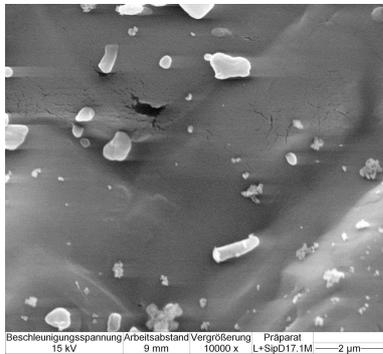


Abb. 5-38: Laktose mit SIPERNAT[®] D17

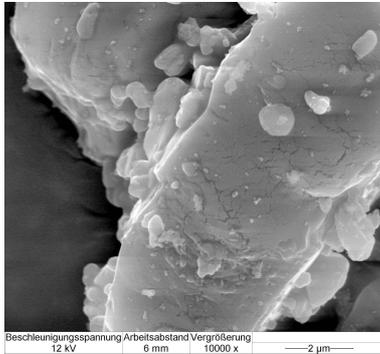


Abb. 5-39: Laktose mit SIPERNAT[®] D17

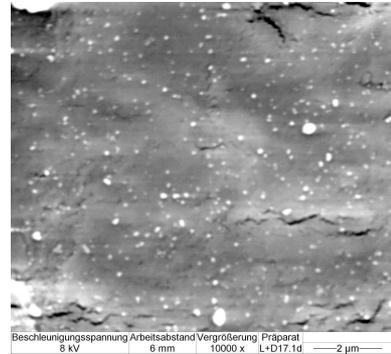


Abb. 5-40: Laktose mit SIPERNAT[®] D17

Bei SIPERNAT[®] 383DS sind nach einminütigem Mischen keinerlei Adsorbate des Fließregulierungsmittels erkennbar. Nach 10 Minuten sind nur vereinzelte Adsorbate des Fließregulierungsmittels auf der Oberfläche zu finden. Die Partikel sind zumeist große Adsorbate, die bei den zuvor untersuchten Fließregulierungsmitteln höchstens noch nach einminütigem Mischen zu sehen sind.

Auch das hydrophobe SIPERNAT[®] D17 bildet im Vergleich zu den bereits untersuchten Materialien deutlich langsamer Adsorbate auf der Oberfläche der Laktose aus. Erst nach eintägigem Mischen zeigen beide Fällungskieselsäuren eine hohe Anzahl kleiner Adsorbate auf der Trägeroberfläche.

Im Gegensatz zu Maisstärke sind die Laktosepartikel schlechter in der Lage, während des Mischens die Agglomerate der beiden SIPERNAT[®]-Typen zu zerteilen. Für einen geringeren Energieeintrag durch den Mahlvorgang bei Laktose anstelle von Stärken sprechen die größeren und kantigeren Partikel. Bei Laktose ergeben sich allein durch die geringere Zahl an Teilchen weniger Partikel-Partikel-Kontakte. Ein Zerkleinern der Agglomerate des

Fließregulierungsmittels wird schwieriger. Die Aggregate der untersuchten Fällungskieselsäuren scheinen eine größere Festigkeit zu besitzen und sich daher schlechter fragmentieren zu lassen.

5.3.5 Wirksamkeit und Leistungsfähigkeit der Fließregulierungsmittel

Meyer und Zimmermann [43] beschrieben die Potenz von Fließregulierungsmittel mit den beiden Begriffen Leistungsfähigkeit und Wirksamkeit, indem sie sich an die Einteilung von Rosen für Emulgatoren anlehnten (siehe Kapitel 2.6.2). Die Wirksamkeit wird als minimal erreichbare Zugspannung definiert, die sich von nachfolgenden Werten nicht mehr signifikant unterscheidet. Die zum Erreichen der Wirksamkeit bei gegebener Konzentration eines Fließregulierungsmittels notwendige Mischzeit ist ein Maß für die Leistungsfähigkeit. Je kürzer die Mischzeit bis zum Erreichen des Zugspannungsminimums, desto leistungsfähiger ist das gegebene Fließregulierungsmittel. Beide Parameter gestatten, die Wirkung verschiedener Fließregulierungsmittel zu vergleichen.

Die Messergebnisse aus den Zugspannungsmessungen werden zweckmäßig nach statistischer Auswertung in einem zweidimensionalen Koordinatensystem mit den Koordinaten Mischzeit (als Maß für die Leistungsfähigkeit) und Wirksamkeit verglichen. Ein sehr gut wirksames Fließhilfsmittel erreicht kleine Zugspannungen innerhalb einer sehr kurzen Mischzeit. Der entsprechende Datenpunkt liegt daher nahe am Koordinatenursprung. Weiter entfernt liegende Punkte stellen weniger geeignete Fließregulierungsmittel dar. Abb. 5-41 und Abb. 5-42 veranschaulichen die Wirksamkeit und Leistungsfähigkeit der in dieser Arbeit untersuchten Nanomaterialien bei den Trägern Laktose und Maisstärke.

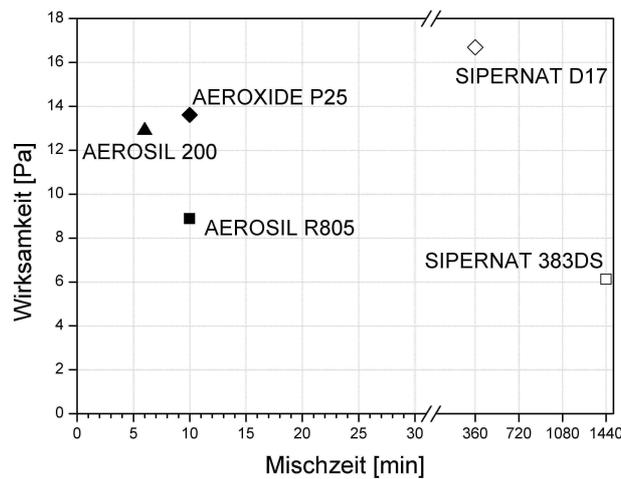


Abb. 5-41: Wirksamkeit (minimale Zugspannung) und notwendige Mischzeit, bei der die maximale Wirksamkeit erreicht wird von diverser Nanomaterialien auf **Laktose**, Anteil Fließregulierungsmittel 0,2 %

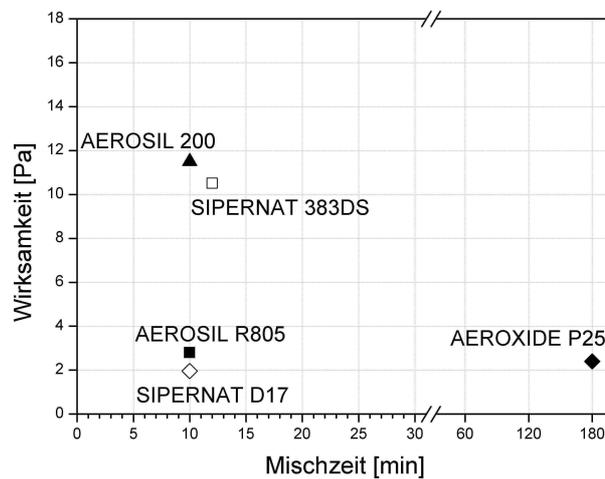


Abb. 5-42: Wirksamkeit (minimale Zugspannung) und zu deren Erreichen notwendige Mischzeit von diverser Nanomaterialien auf **Maistärke**, Anteil Fließregulierungsmittel 0,2 % [aus 4; 5; 49]

Die Potenz der Nanomaterialien auf Maistärke (Abb. 5-42) ist bei allen ausgewählten Fließregulierungsmitteln sehr gut. Die eingesetzten Kieselsäuren bilden zwei Gruppen. Die hydrophoben Kieselsäuren besitzen bei gleicher Leistungsfähigkeit eine höhere Wirksamkeit – die niedrigsten erreichbaren Zugspannungen sind deutlich kleiner. Die lange erforderliche Mischzeit von AEROXIDE[®] P25 als Maß für die Leistungsfähigkeit täuscht über die Eignung als Fließregulierungsmittel hinweg (siehe die in Kapitel 2.6.2 beschriebene Problematik der Definition der Leistungsfähigkeit). Bereits nach 10 Minuten Mischzeit erreicht das hydrophile Titandioxid für Maistärke als Träger niedrige Zugspannungen von 4 Pa. AEROXIDE[®] P25 ist daher fast so gut geeignet wie die beiden hydrophoben Kieselsäuren. Auch die hydrophilen Kieselsäuren sind gut geeignet, wenn auch mit etwas geringerer Wirksamkeit und bilden damit die zweite Gruppe.

Bei Laktose als Trägermaterial unterscheidet sich das Bild (Abb. 5-41) in einigen Punkten deutlich vom dem mit Maisstärke als Träger. Auch hier lassen sich die untersuchten Substanzen grob in zwei Gruppen einteilen. Die durch Flammenhydrolyse erzeugten Materialien AEROSIL[®] 200, dessen hydrophobes Pendant AEROSIL[®] R805 und das Titandioxid AEROXIDE[®] P25 sind gut und schnell wirksam. Sie erreichen die minimale Zugspannung innerhalb von 6 bis 10 Minuten Mischzeit. Daneben stehen die beiden Fällungskieselsäuren. Hier fallen die langen Mischzeiten zum Erreichen des Zugspannungsminimums auf. Auch in den Zugspannungsverläufen mit Laktose als Träger (Kapitel 5.3.4.4) spiegelt sich die schlechtere Potenz der beiden Fällungskieselsäuren wider. Die zwei SIPERNAT[®]-Typen zeigen auf Laktose trotz allem eine gute Wirksamkeit. Sie erreichen diese aber eben erst nach Mischzeiten von sechs Stunden bzw. einem Tag. Damit ist ihr Einsatz bei Laktose technisch nicht sinnvoll. Die Aggregate der Fällungskieselsäuren sind im Vergleich zu den Aggregaten der mittels Flammenhydrolyse hergestellten Materialien offensichtlich stabiler. Der Energieeintrag des verwendeten Mixers ist mit Laktose als Mahlkörper zu gering, um die Agglomerate dieser Fließregulierungsmittel zu zerteilen. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen haben bereits gezeigt, dass die Fällungskieselsäuren in gleicher Mischzeit im Vergleich zu gut wirksamen Materialien weniger und größere Adsorbate auf der Laktoseoberfläche ausbilden.

5.3.6 Wiederanstieg der Zugspannung

Die in Kapitel 2.4 behandelten theoretischen Modelle sowohl von Meyer [3] wie auch von Kurfeß [44] betrachten die Abhängigkeit der interpartikulären Haftkräfte vom Bedeckungsgrad des Trägers mit Gastpartikeln. Beide Modelle gehen von einer konstanten, identischen Größe der Oberflächenadsorbate aus. Gemäß diesen Modellen wird ab einem bestimmten Bedeckungsgrad eine konstant niedrige Haftkraft erreicht. Bei weiterer Erhöhung des Belegungsgrades der Gastpartikel ergibt sich für die errechnete Haftkraft keine Veränderung mehr.

Eber [4] und Meyer [3] beobachteten als erste eine Verschlechterung der Fließeigenschaften bei längeren Mischzeiten von mehr als einem Tag. Weber [6] stellte später anhand von Zugspannungsmessungen fest, dass sich durch einen erhöhten Energieeintrag beim Einsatz von Intensivmischern der Beginn der auftretenden Verschlechterung der Fließeigenschaften zu kürzeren Mischzeiten verschiebt. Meyer und Eber begründeten ihre Beobachtung mit der

Ausbildung eines fast geschlossenen Films auf der Oberfläche. Ein solcher Film war aber auf von Meyer durchgeführten hochauflösenden rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen nicht zu erkennen. Sie erklärte das Fehlen eines vermuteten Filmes mit einer ungleichmäßigen Verteilung der Adsorbate aufgrund der unrunder Form der Maisstärkekörner. Die Aufnahmen würden jeweils weniger stark bedeckte, nach innen vertiefte Flächen zeigen. Ein Kontakt komme aber nur über die geschlossen bedeckten Außenbereiche zustande. Dort sei dann der geschlossene Film zu finden.

Anhand von rasterkraftmikroskopischen Messungen der Oberflächentopographie einzelner Adsorbate wies Dünisch [71] nach, dass die anhaftenden Adsorbate durch längeres Mischen zu stark zerkleinert werden. Sie begründete die wieder ansteigende Zugspannung mit einer Erhöhung der Kontaktfläche zwischen den nach ihr nunmehr „abgeflachten“ Adsorbaten.

Weber [6] untersuchte, ob sich durch Zugabe von reinem Trägermaterial der fließregulierende Effekt des Nanomaterials reaktivieren lässt. Falls der Verlust der fließregulierenden Wirkung auf der Ausbildung eines geschlossenen Filmes beruht, könnte durch Zugabe unbedeckter Maisstärke das Nanomaterial reaktiviert werden. Bei ihren Untersuchungen zeigte sich aber, dass bei einem bereits „übermischten“ Pulver die Funktion des Fließregulierungsmittels gerade nicht wieder hergestellt werden konnte. Sie folgerte daraus, dass der Wiederanstieg der Zugspannung durch eine irreversible, zu starke Zerkleinerung der Adsorbate und damit ein Verlust der fließregulierenden Wirkung verursacht wird. Die einer Langzeitmischung ausgesetzte Maisstärke wurde jedoch optisch nicht untersucht.

Im Zuge der vorliegenden Arbeit wurde daher überprüft, ob sich derartig zerkleinerte Partikel des Fließregulierungsmittels auf der Oberfläche des Trägermaterials durch hochauflösende REM-Aufnahmen nachweisen lassen.

Dazu wurde eine Mischung aus 0,2 % AEROSIL[®] 200 und Maisstärke für 24 Stunden im Turbula[®]-Mischer bei einer hohen Umdrehungszahl von 100 UpM gemischt.

In Abb. 5-43 sieht man klar, dass die Bedeckung der Maisstärke nicht vollständig erfolgt. Insbesondere nach innen gewölbte Flächen und Maisstärkekörner mit poröser Struktur werden weniger stark bedeckt. Die Abb. 5-44 zeigt bei hoher Auflösung einen solchen weniger stark belegten Bereich. Man erkennt, dass das Nanomaterial durch den Mischprozess bei der gewählten hohen Umdrehungsgeschwindigkeit sehr fein vermahlen wurde. Es finden sich nur Adsorbate, die aus nur einem oder wenigen Primärpartikeln bestehen. Es zeigt sich außerdem, dass die Primärpartikel der pyrogenen Kieselsäure in ihrer Größe streuen. Primärpartikeldurchmesser bis zu 100 Nanometern treten auf (Abb. 5-44 und Abb. 5-46).

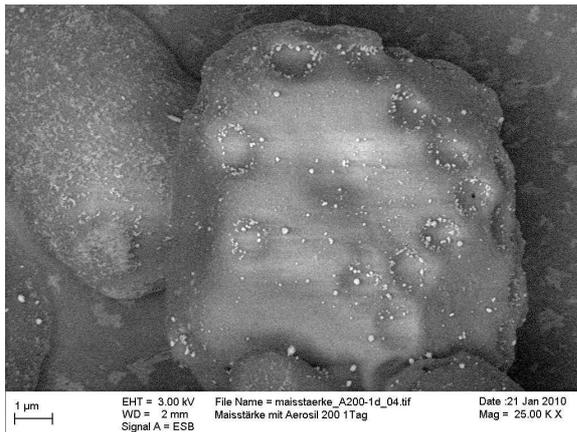


Abb. 5-43: 0,2 % AEROSIL[®] 200 auf Maisstärke, 24 h Mischzeit, 100 UpM, 25.000x

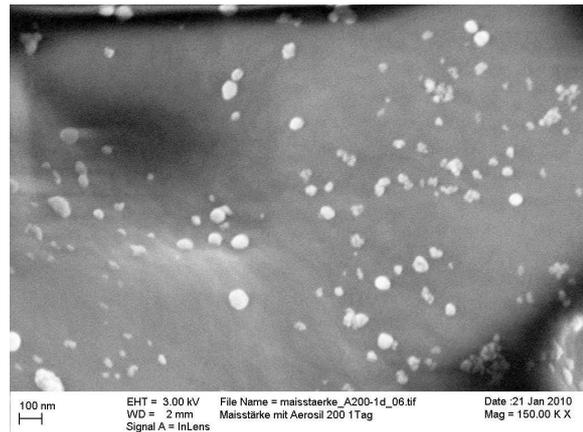


Abb. 5-44: 0,2 % AEROSIL[®] 200 auf Maisstärke, 24 h Mischzeit, 100 UpM, 150.000x

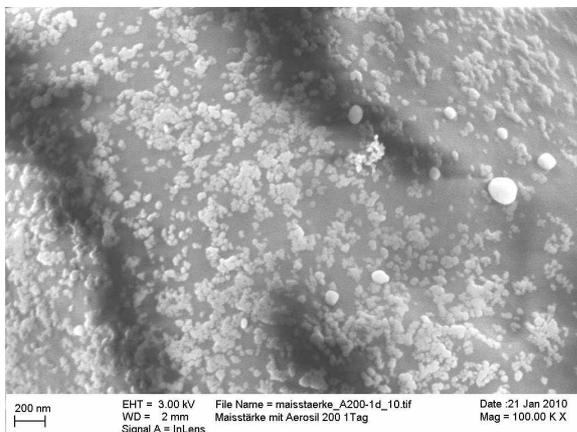


Abb. 5-45: 0,2 % AEROSIL[®] 200 auf Maisstärke, 24 h Mischzeit, 100 UpM, 100.000x

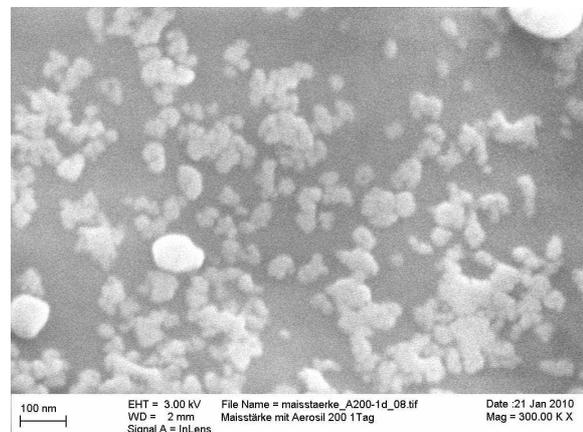


Abb. 5-46: 0,2 % AEROSIL[®] 200 auf Maisstärke, 24 h Mischzeit, 100 UpM, 300.000x

Die beiden Abb. 5-45 und Abb. 5-46 zeigen dichter belegte Bereiche der Oberfläche eines Maisstärkepartikels. Die auftretenden Abschattungen sind Bildartefakte und entstehen im Rasterelektronenmikroskop durch Aufladungen der Probenoberfläche.

Auch die stark bedeckten Areale weisen nach einem Tag Mischzeit keine vollständige Bedeckung auf. Die durch den ständig stattfinden Mahlprozess sehr kleinen Adsorbate kommen aber dicht nebeneinander zu liegen. Nur sehr vereinzelt ist noch ein bäumchenartiges Aggregat zu sehen. Von einem sich ausbildenden Film kann hier nicht gesprochen werden. Es kommt aber an den Außenflächen durch Nebeneinanderliegen der zerkleinerten Adsorbate zu kleinen, plaqueartigen Strukturen. Die Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass in der Summe die Dicke der Adsorbate mit längerer Mischdauer kleiner wird. Dadurch geht die fließregulierende Wirkung verloren.

5.3.7 Binäre Mischungen zweier Trägermaterialien

Es ist sinnvoll, zuerst die Eigenschaften der jeweiligen binären Mischungen zu untersuchen, um das Verhalten von ternären Mischungen aus zwei Trägermaterialien und einem Fließregulierungsmittel besser verstehen zu können. Wie bereits angeführt, unterscheiden sich die beiden verwendeten Trägermaterialien Laktose und Maisstärke stark in ihren Partikeleigenschaften. Der Spannungswert reiner Laktose ist mit knapp 40 Pa aufgrund der deutlich größeren und rauerer Partikel weitaus niedriger als derjenige der kohäsiveren Maisstärke mit circa 77 Pa. Daher stellte sich die Frage, wie sich die Fließeigenschaften von Mischungen beider Partner verhalten. Schweiger und Zimmermann konnten schon zeigen, dass die optimale Mischzeit für Mischungen zweier Stoffe stark von den Eigenschaften des Mixers sowie der Stoffe abhängt [147]. Für den in der vorliegenden Arbeit verwendeten Turbula[®]-Mischer bestimmte Schweiger [69] eine optimale Mischzeit von 5 Minuten für Mischungen aus Maisstärke und Laktose.

Zur Klärung der aufgezeigten Fragestellung wurden Mischungen beider Materialien mit verschiedenen Anteilen von 10 bis 90 Prozent bei 5 Minuten Mischzeit hergestellt. Die Ergebnisse der Spannungsmessungen sind in Abb. 5-47 dargestellt.

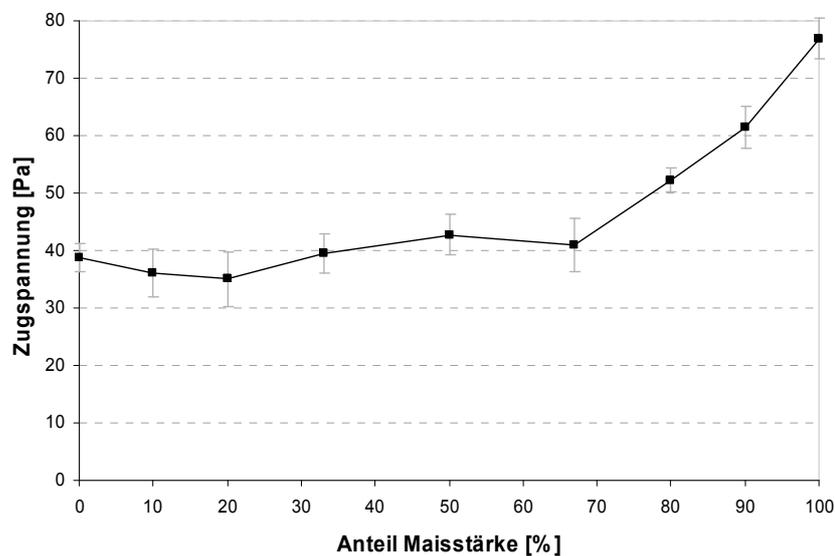


Abb. 5-47: Zugspannungen binärer Mischungen aus Maisstärke und Laktose, Mischzeit 5 min, n=20

Bis zu einem Maximalanteil von zwei Drittel Maisstärke zu Laktose verharrt die gemessene Zugspannung auf dem Niveau der Laktose. Anschließend steigt sie linear bis zum Maximalwert der Zugspannung von Maisstärke an. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen veranschaulichen die Vorgänge auf der Oberfläche. In Abb. 5-48 bis Abb. 5-53

sind Übersichtsaufnahmen der Mischungen bei 500 oder 1.000facher Vergrößerung wiedergegeben.

Entgegen der Erwartung adsorbieren Maisstärkekörner kaum an den rauen Oberflächen der Laktosekristalle. Die Maisstärkepartikel sind bereits von ihrer Partikelgröße zu groß, um Vertiefungen in der Oberfläche der kristallinen Laktose auszufüllen.

Die Aufnahmen zeigen, dass sich der Feinanteil der Laktose auf die Oberfläche der Maisstärke legt und so wahrscheinlich zu einer Absenkung der interpartikulären Haftkräfte der Mischung führt. Durch die – im Gegensatz zu in 5.3.4 und 5.3.5 untersuchten Fließregulierungsmitteln – sehr großen und wenigen Adsorbate reduzieren sich die Haftkräfte nur auf das Zugspannungsniveau reiner Laktose. Bei einem sehr geringen Laktoseanteil zwischen 10 und 20 Prozent sind nur vereinzelt feine Laktosepartikel auf der Oberfläche der Stärkekörner zu erkennen. Eine Reduzierung der Haftkräfte tritt seltener ein. Dies erklärt den dann einsetzenden allmählichen Anstieg der Zugspannung bis zum Maximum der reinen Maisstärke.

In den Abb. 5-54 bis Abb. 5-59 sind einzelne, frei in der Mischung vorliegende Maisstärkekörner herausgenommen und bei 10.000facher Vergrößerung abgebildet. Mit Zunahme des Laktoseanteils der Mischung nimmt auch die Zahl der Laktoseagglomerate auf der Oberfläche der Stärkekörner zu. Ab einem Massenanteil von 33 % Laktose sind auf jedem Stärkepartikel mehrere Adsorbate erkennbar, wohingegen darunter nur vereinzelt Feingutpartikel anhaften. Bei geringerem Massenanteil an Laktose weisen viele Maisstärkekörner keine Adsorbate auf.

Es zeigt sich, dass Feingutpartikel der Laktose die interpartikulären Haftkräfte der Pulvermischung auf den Wert der reinen Laktose drücken. Dadurch resultiert der nicht konstant gleichmäßig linear steigende Verlauf der Zugspannung zwischen den Werten der beiden reinen Substanzen. Von einem echten fließregulierenden Effekt kann aber nicht gesprochen werden.

Übersichtsaufnahmen binärer Mischungen aus Laktose und Maisstärke, Mischzeit 5 min

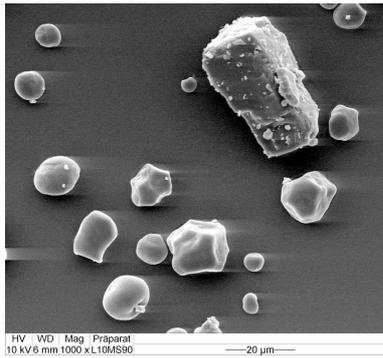


Abb. 5-48: 10 % Laktose,
90% Maisstärke, 1.000x

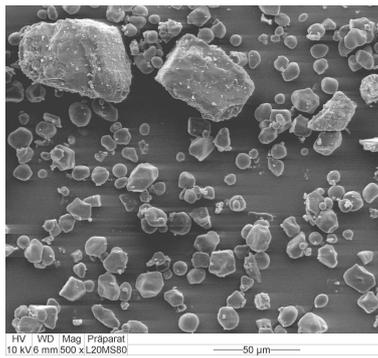


Abb. 5-49: 20 % Laktose,
80% Maisstärke, 500x

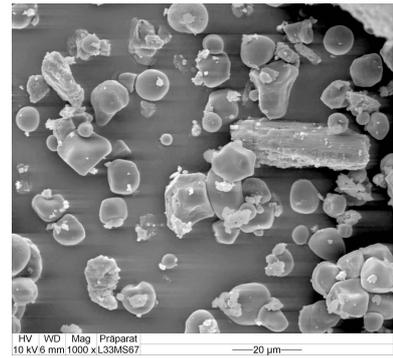


Abb. 5-50: 33 % Laktose,
67% Maisstärke, 1.000x

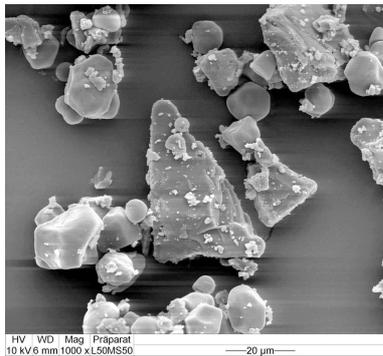


Abb. 5-51: 50 % Laktose,
50% Maisstärke, 1.000x

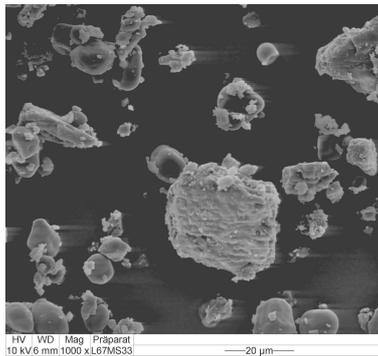


Abb. 5-52: 67 % Laktose,
33% Maisstärke, 1.000x

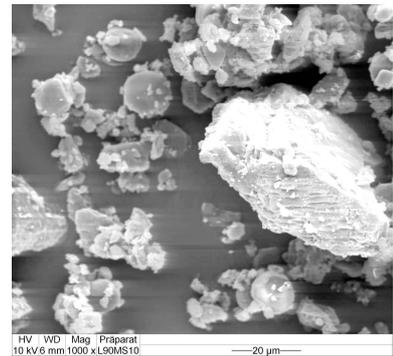


Abb. 5-53: 90 % Laktose,
10% Maisstärke, 1.000x

Einzelne Maisstärkekörner aus Mischungen von Laktose mit Maisstärke, Mischzeit 5 min

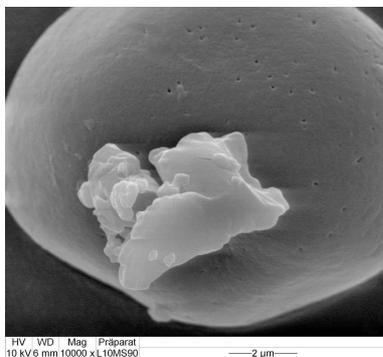


Abb. 5-54: 10 % Laktose,
90% Maisstärke, 10.000x

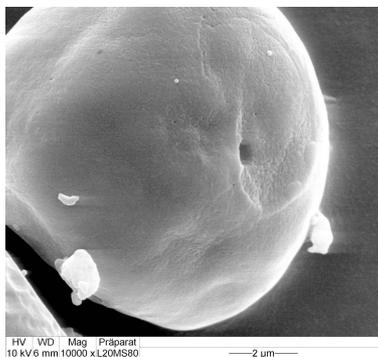


Abb. 5-55: 20 % Laktose,
80% Maisstärke, 10.000x



Abb. 5-56: 33 % Laktose,
67% Maisstärke, 10.000x

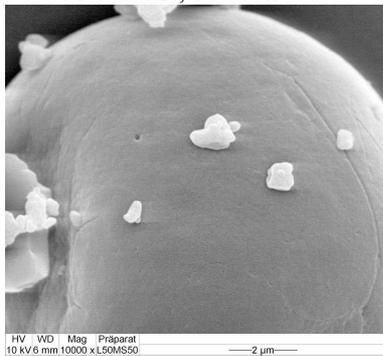


Abb. 5-57: 50 % Laktose,
50% Maisstärke, 10.000x

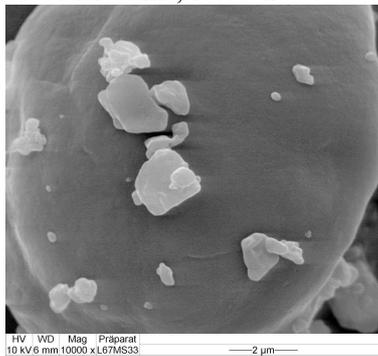


Abb. 5-58: 67 % Laktose,
33% Maisstärke, 10.000x

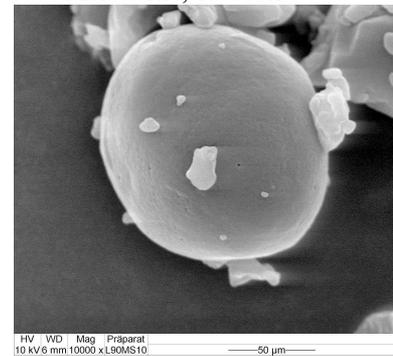


Abb. 5-59: 90 % Laktose,
10% Maisstärke, 10.000x

5.4 Untersuchungen ternärer Mischungen

Inwieweit Vormischungen eines pharmazeutischen Hilfsstoffes mit einem Fließregulierungsmittel Vorteile für deren Wirkungsweise und Einsatz haben, soll im Folgenden geprüft werden.

Ein wichtiger Aspekt ist, ob durch den Einsatz eines Prämixes die Kohäsion innerhalb einer Pulvermischung beim Mischen schneller herabgesetzt wird als bei direktem Mischen der Komponenten.

Müller [5] hat schon erste Versuche mit Prämixen durchgeführt. Bei dem von ihr untersuchten weichen Trägermaterial Hoechst Wachs C Mikropulver[®] erfolgte

keine Zerkleinerung des Fließregulierungsmittels. Daher brachte sie über eine Vormischung aus Fließregulierungsmittel und Maisstärke bereits vorzerkleinertes Nanomaterial in die Mischung ein. Bei Zugabe eines 24 Stunden lang gemischten Prämixes aus Maisstärke und Nanomaterial konnte eine Zugspannungsreduktion festgestellt werden. Bei steigenden Mischzeiten von 1 bis 15 Minuten fanden sich Anhaltspunkte für einen Austausch der Adsorbate des Fließregulierungsmittels. Zusammen mit den Ergebnissen aus 5.3.6 ergibt sich, dass das Nanomaterial nicht unter eine Mindestgröße zerteilt werden darf. Durch zu langes Mischen lagern sich die Adsorbate des Nanomaterials zu kleineren Partikeln um und unterschreiten die für einen fließregulierenden Effekt optimale Agglomeratgröße.

AEROSIL[®] 200 und AEROSIL[®] R805 haben sich bei den Trägermaterialien Laktose und Maisstärke als gut wirksame Rieselhilfen erwiesen. Sie werden exemplarisch für hydrophile und hydrophobe Fließregulierungsmittel eingesetzt. Wie in Abb. 5-60 zu erkennen, erreichen gut wirksame Substanzen die Plateauphase der Zugspannung innerhalb 6 bis 15 Minuten. Signifikant höhere, auf schlechter fließfähige Mischungen hindeutende Werte finden sich bei Mischzeiten von 4 Minuten und weniger. Bei dieser Mischzeit könnte durch die Verwendung eines Prämixes bereits eine niedrigere Zugspannung erreicht werden. Zunächst wird geprüft, welches Trägermaterial sich besser für eine Vormischung eignet. Vor allem industriell wichtig ist ein hoher Anteil des Fließregulierungsmittels in der Vormischung. Dadurch könnte der Anteil des Prämixes auf wenige Prozent der Masse des Endproduktes schrumpfen. Welches Verhältnis notwendig ist, um die Fließregulierungsmittelagglomerate ausreichend zu

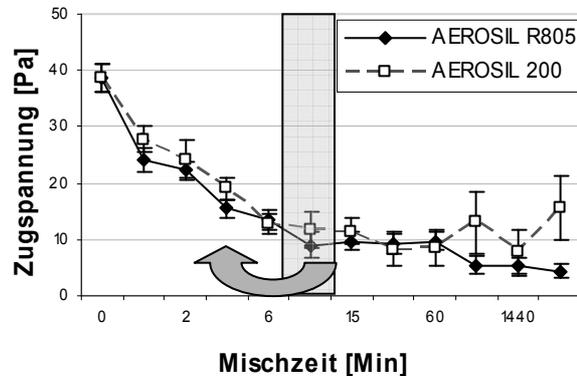


Abb. 5-60: Konzept der Wirkungsweise von Prämixen am Zugspannungsverlauf von Laktose mit 0,2% Fließregulierungsmittel, Zeitachse nicht linear

zerteilen, wird im Folgenden untersucht. Zu prüfen ist ebenfalls die Wirksamkeit der Vormischung, also die Geschwindigkeit des Auftretens des fließregulierenden Effektes im Vergleich zu direkten Mischungen. Diese Punkte werden in den nachfolgenden Kapiteln untersucht.

5.4.1 Eignung der Trägermaterialien als Basis eines Prämixes

Wichtig ist es zu prüfen, welche Substanz als Trägermaterial einer solchen Vormischung geeignet ist. Gut denkbar ist, dass verschiedene Materialien die Adsorbate des Fließregulierungsmittels unterschiedlich leicht wieder abgeben. Grundsätzlich ist bei der Produktion fester Arzneiformen die Auswahl an in Frage kommenden Stoffen begrenzt. Die Substanz sollte aus der Gruppe der Füllmittel kommen, da ausschließlich diese in höheren Mengen in festen Arzneimitteln enthalten sind. Diese sind bekanntermaßen ausreichend inert und verträglich. Es bieten sich daher die bereits hier untersuchten und sehr häufig eingesetzten Substanzen Maisstärke und Laktose an.

Um ihre Eignung für eine Übertragung der Agglomerate des Fließregulierungsmittels zu überprüfen, werden Vormischungen aus je einem Füllmittel mit je 0,4 % der Kieselsäuren AEROSIL[®] 200 und AEROSIL[®] R805 hergestellt. Um auszuschließen, dass noch freie Partikel an Fließregulierungsmittel in den Mischungen vorliegen, werden diese 24 Stunden im Turbula[®]-Mischer gemischt. Zu diesen vier Prämixen wird anschließend anteilig Maisstärke oder Laktose zugegeben, sodass die endgültigen Mischungen ein Massenverhältnis Maisstärke zu Laktose von 1:1 mit einem Anteil von insgesamt 0,2 % Kieselsäure besitzen. Der Massenanteil von Laktose beträgt daher in allen ternären Mischungen 49,9 %, von Maisstärke ebenfalls 49,9 %. Die Mischzeit für diese ternäre Mischung beträgt 4 Minuten. Zu diesem Zeitpunkt hat sich bei direkten Mischungen der drei Komponenten das Zugspannungsminimum noch nicht eingestellt, Veränderungen sind zu diesem Zeitpunkt am besten zu erkennen.

Abb. 5-61 veranschaulicht die erhaltenen Messwerte für die Zugspannung von Mischungen aus verschiedenen Prämixen mit AEROSIL[®] 200. Zusätzlich sind die Messwerte einer direkten Mischung der drei Komponenten, der reinen Trägermaterialien und von Mischungen der einzelnen Träger mit dem Fließregulierungsmittel für 4 Minuten und 1 Tag dargestellt. Abb. 5-62 zeigt die Ergebnisse mit AEROSIL[®] R805 als Fließregulierungsmittel.

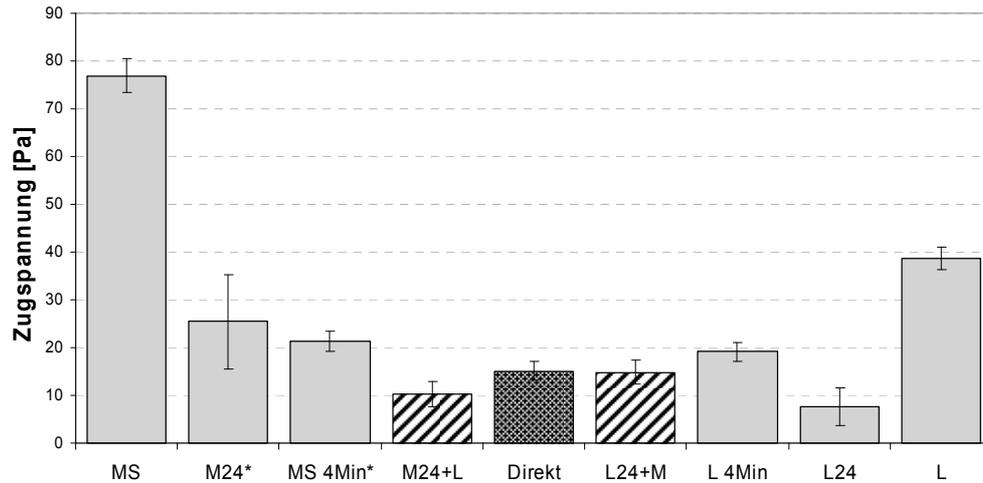


Abb. 5-61: Zugspannungsergebnisse von Mischungen mit 0,2 % AEROSIL® 200:

- MS reine Maisstärke
- M24* Maisstärke mit Fließregulierungsmittel (FRM), Mischzeit 24 h
- MS4Min* Maisstärke mit FRM, Mischzeit 4 min
- M24+L 1:1 Maisstärke, 24h gecoated mit 0,4% FRM – Laktose, Mischzeit 4 min
- Direkt 1:1 Laktose – Maisstärke mit 0,2% FRM, 4 min
- L24+M 1:1 Laktose, 24h gecoated mit 0,4% FRM – Maisstärke, Mischzeit 4 min
- L 4Min Laktose mit FRM, Mischzeit 4 min
- L24 Laktose mit FRM, Mischzeit 24 h
- L reine Laktose

* Daten aus [5]

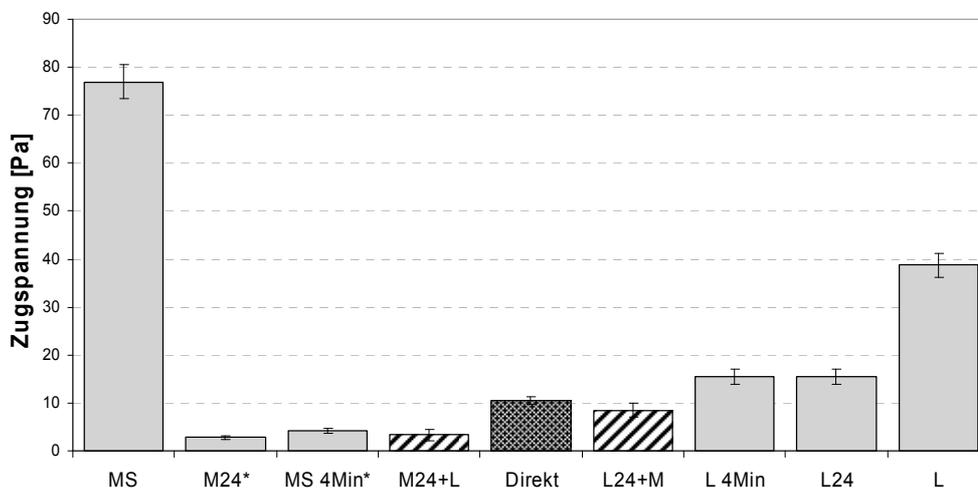


Abb. 5-62: Zugspannungsergebnisse von Mischungen mit 0,2 % AEROSIL® R805:

- MS reine Maisstärke
- M24* Maisstärke mit Fließregulierungsmittel (FRM), Mischzeit 24 h
- MS4Min* Maisstärke mit FRM, Mischzeit 4 min
- M24+L 1:1 Maisstärke, 24h gecoated mit 0,4% FRM – Laktose, Mischzeit 4 min
- Direkt 1:1 Laktose – Maisstärke mit 0,2% FRM, 4 min
- L24+M 1:1 Laktose, 24h gecoated mit 0,4% FRM – Maisstärke, Mischzeit 4 min
- L 4Min Laktose mit FRM, Mischzeit 4 min
- L24 Laktose mit FRM, Mischzeit 24 h
- L reine Laktose

* Daten aus [4]

Grundsätzlich zeigen die Ergebnisse, dass durch einen Prämix die Zugspannung der Ausgangskomponenten schnell herabgesetzt wird. Die ursprünglichen Fließeigenschaften der beiden kohäsiven Träger werden wesentlich verbessert. Bei Vergleich aller Vormischungen mit „direkten“ Mischungen sind die Zugspannungswerte nach 4 Minuten Mischzeit auf gleichem Niveau oder besser. Grundsätzlich fallen die Zugspannungen der ternären Mischungen niedriger aus als die der jeweiligen binären Mischungen.

Bei Einsatz eines Prämixes auf Basis Maisstärke ist eine stärkere Absenkung der Zugspannung festzustellen. Mit AEROSIL® 200 als Fließregulierungsmittel ist die resultierende Zugspannung um ein Drittel, bei AEROSIL® R805 sogar um die Hälfte niedriger als die Direktmischung der drei Komponenten. Dies ist ein Indiz dafür, dass die Maisstärkekörner besser in der Lage sind, die Agglomerate auf ihrer Oberfläche wieder abzugeben. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen liefern nähere Aufschlüsse über die Vorgänge auf der Oberfläche. Es wird die Topographie der gecoateten Partikel mit denen des neu zugegebenen Trägermaterials sowie der Oberfläche der Bestandteile einer direkten Mischung nach jeweils 4 Minuten Mischzeit verglichen.

Ternäre Mischungen aus 0,2 % AEROSIL® 200, 49,9 % Laktose und 49,9 % Maisstärke, Mischzeit 4 min, Vergrößerung 10.000x

1. Direkte Mischung der drei Komponenten

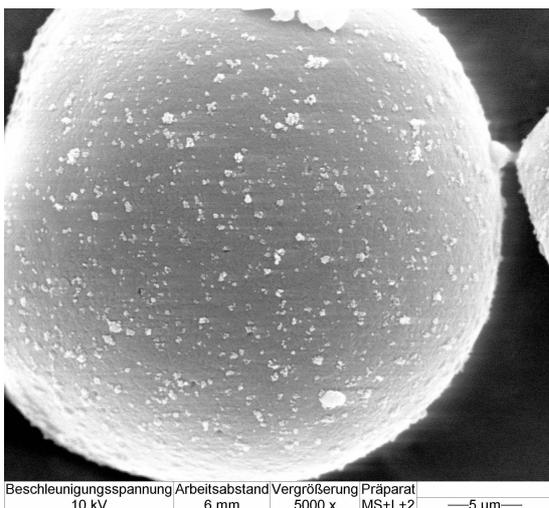


Abb. 5-63: Maisstärkeoberfläche

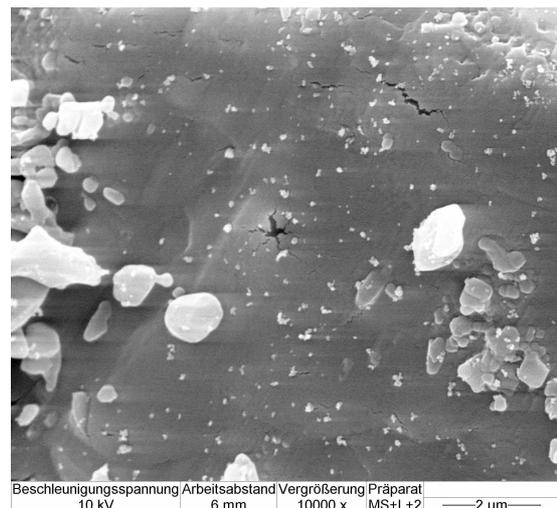


Abb. 5-64: Laktoseoberfläche

2. Verwendung eines Maisstärke-Prämix (Maisstärke + 0,4% AEROSIL® 200, 24 h)

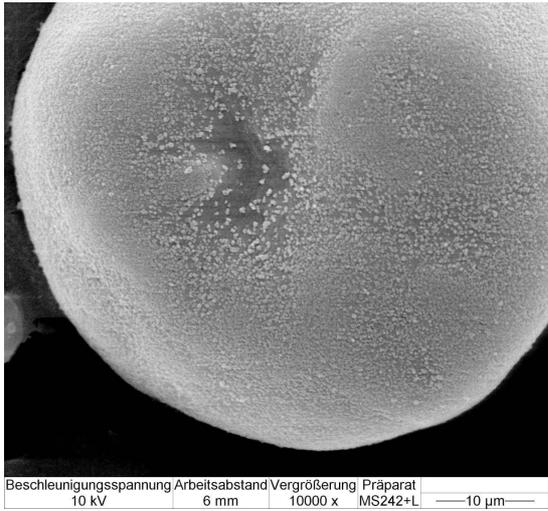


Abb. 5-65: Maisstärkeoberfläche

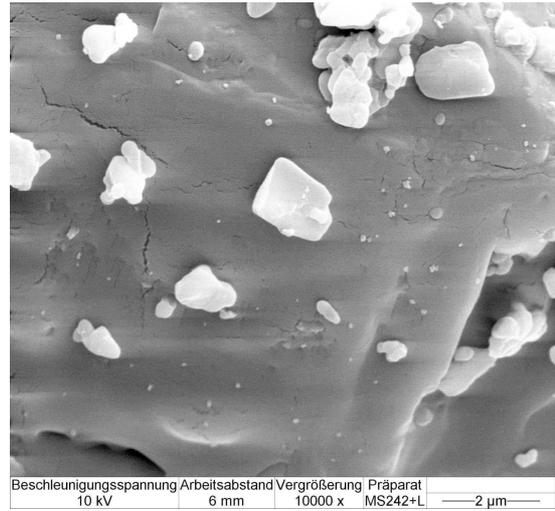


Abb. 5-66: Laktoseoberfläche

3. Verwendung eines Laktose-Prämix (Laktose + 0,4% AEROSIL® 200, 24 h)

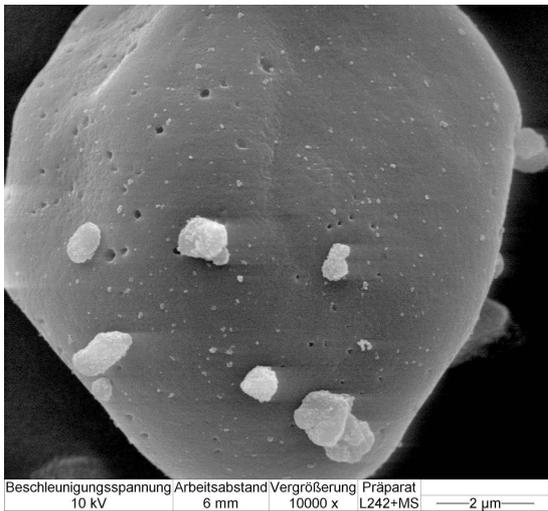


Abb. 5-67: Maisstärkeoberfläche

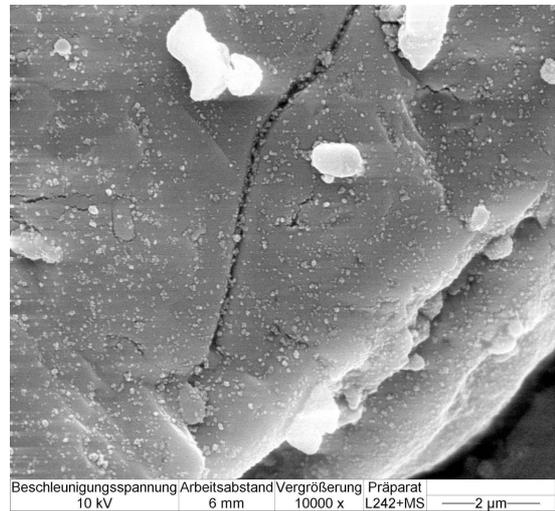


Abb. 5-68: Laktoseoberfläche

Ternäre Mischungen mit 0,2 % AEROSIL® R805, Mischzeit 4 min, 10.000x

1. Direkte Mischung der drei Komponenten

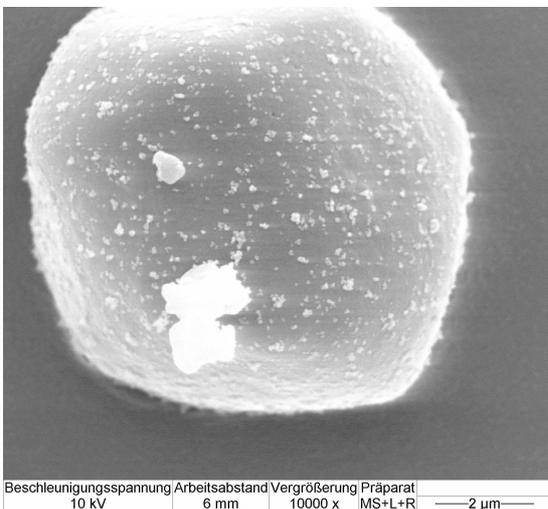


Abb. 5-69: Maisstärkeoberfläche

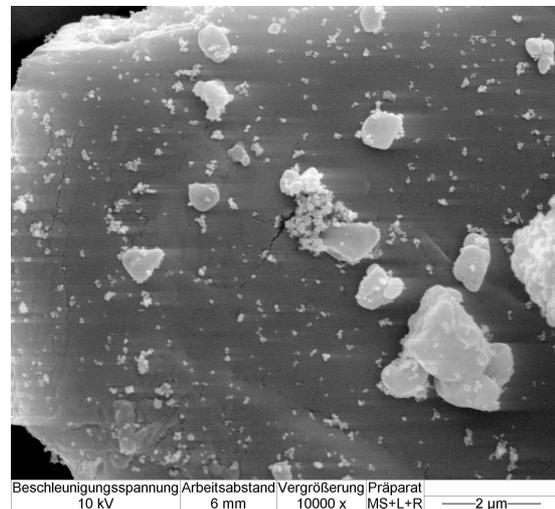


Abb. 5-70: Laktoseoberfläche

2. Verwendung eines Maisstärke-Prämix (Maisstärke + 0,4% AEROSIL® R805, 24h)

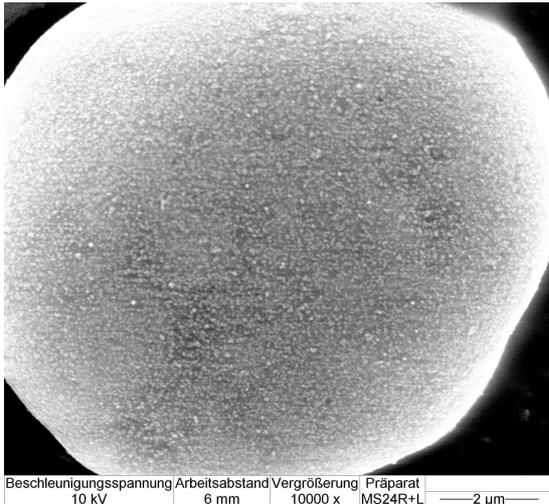


Abb. 5-71: Maisstärkeoberfläche

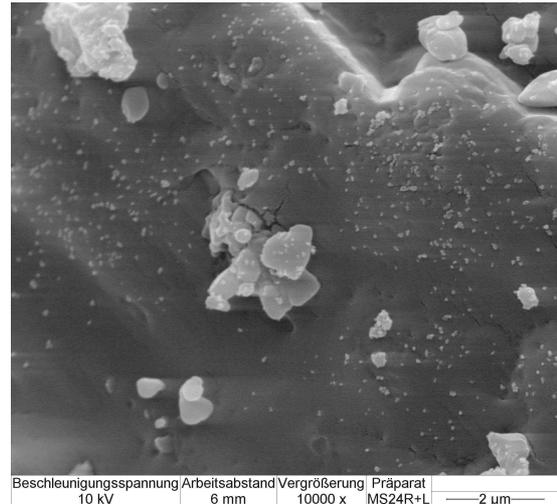


Abb. 5-72: Laktoseoberfläche

3. Verwendung eines Laktose-Prämix (Laktose + 0,4% AEROSIL® R805, 24h)

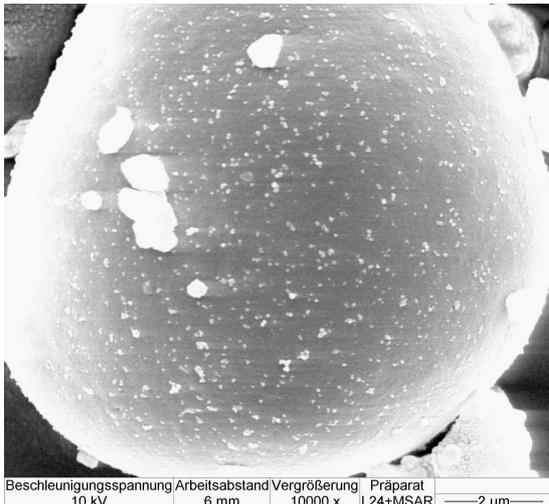


Abb. 5-73: Maisstärkeoberfläche

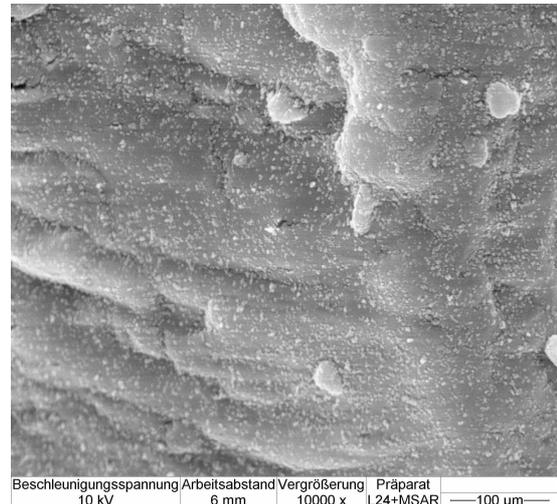


Abb. 5-74: Laktoseoberfläche

Die jeweiligen Partikel des Prämixes geben die Adsorbate gut an den neuen Partner weiter. Alle neu zugegebenen Partikel (Abb. 5-66, Abb. 5-67, Abb. 5-72 und Abb. 5-73) sind deutlich mit feinen Adsorbaten des Fließregulierungsmittels belegt. Diese übertragenen Partikel des Nanomaterials sind zumeist kleiner als die Adsorbate auf Trägerpartikeln der Direktmischung. Besonders deutlich wird dies im Vergleich der Direktmischung zum Maisstärke-Prämix mit AEROSIL® R805 (Abb. 5-70 zu Abb. 5-72). Eine Vorzerkleinerung hat also stattgefunden. Bei beiden Vormischungen mit Laktose adsorbieren die Maisstärkekörner nicht nur Partikel des Fließregulierungsmittels, sondern auch Feingutpartikel der Laktose (Abb. 5-67 und Abb. 5-73). Dies kann eine Erklärung für die schlechtere Wirkung der beiden Laktose-Vormischungen sein. Die kleinen Laktosepartikel besitzen Partikelgrößen um ein Mikrometer. Bei theoretischen Berechnungen in Kapitel 2.4

mit Adsorbaten dieser Größe zeigte sich keine nennenswerte Reduktion der van-der-Waals-Kräfte. Auch bei binären Mischungen aus Laktose und Maisstärke tritt durch das Feingut kein wirklicher fließregulierender Effekt ein.

Vergleicht man beide verwendeten Fließregulierungsmittel miteinander, so ist der Austausch der Adsorbate der hydrophoben Kieselsäure ausgeprägter. Dies korreliert mit der stärkeren Absenkung der Zugspannung.

5.4.2 Konzentration des Fließregulierungsmittels in einer Vormischung

Für einen industriellen Einsatz sind Vormischungen mit einem höheren Anteil an Fließregulierungsmittel wichtig. Die funktionalen Hilfsstoffe sollten in ihrem Massenanteil möglichst gering gehalten werden, damit die resultierenden Arzneiformen nicht zu groß und damit bei der Einnahme für den Patienten unangenehm werden. Beträgt die Masse des Wirkstoffs einer Einzeldosis ein Gramm oder mehr, ist es schwer möglich, die Gesamtmasse zu verdoppeln, nur um allein das Fließregulierungsmittel zuzugeben, wie dies im vorherigen Kapitel erfolgt ist.

Inwieweit ein steigender Anteil des Fließverbesserers in Vormischungen die Zugspannung der endgültigen Pulverformulierung beeinflusst, wurde untersucht. Hierzu wurden Prämixe mit 10 % und 50 % Massenanteil des Fließhilfsmittels hergestellt. Als Basis der Vormischung wurde Maisstärke ausgewählt, da diese die Adsorbate schneller abgibt und besser in der Lage ist, das Nanomaterial zu zerkleinern. Wie Weber [6] und Untersuchungen in Kapitel 5.3.6 gezeigt haben, sind im Bereich des Wiederanstiegs der Zugspannung bei langen Mischzeiten die auf der Oberfläche adsorbierten Nanopartikel bereits zu stark zerkleinert, um als Rauigkeit fließregulierend zu wirken. Solch lange Mischzeiten sind auch in der industriellen Produktion nicht akzeptabel. Daher sind lange Mischzeiten mit dem Turbula[®]-Mischer von 1 Tag oder länger zu vermeiden. Bei binären Mischungen mit einem geringen Anteil Fließregulierungsmittel ist ab circa 10 Minuten Mischzeit das Zugspannungsminimum erreicht. Erhöht man den Anteilen an Fließverbesserer deutlich, erscheint eine längere Mahldauer logisch, um das Nanomaterial zu zerteilen. Zur Zerteilung größerer Mengen an Nanomaterial ist ein höherer Energieeintrag notwendig. Bei früheren Untersuchungen binärer Mischungen mit einem geringen Anteil des Fließverbesserers sind auch bei Mischzeiten bis zu 10 Minuten noch lose Aggregate des Nanomaterials in den Mischungen vorhanden. Für die

folgenden Untersuchungen wurden daher Mischzeiten von 30 und 60 Minuten ausgewählt, um die genannten Effekte zu vermeiden.

Eine Vormischung bestehend aus Maisstärke und 10 Massenprozent AEROSIL[®] 200 wurde einmal für 30 Minuten sowie einmal für 60 Minuten gemischt. Analog wurden zwei Vormischungen mit einem Massenanteil von 50 % des hydrophilen Fließregulierungsmittels bei den zwei Mischzeiten hergestellt.

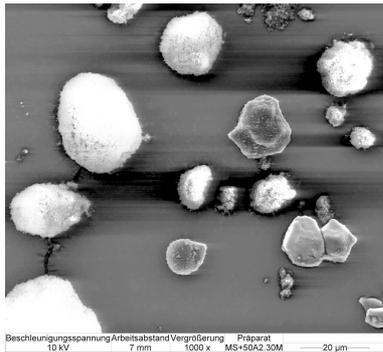


Abb. 5-75: 50 % AEROSIL[®] 200 mit Maisstärke, 30 min, 1.000x

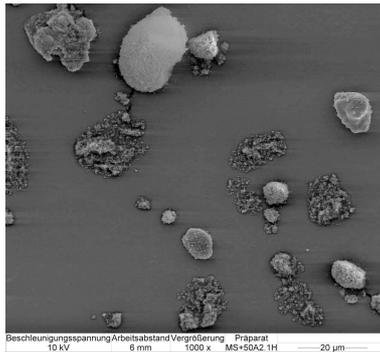


Abb. 5-76: 50 % AEROSIL[®] 200 mit Maisstärke, 1 h, 1.000x

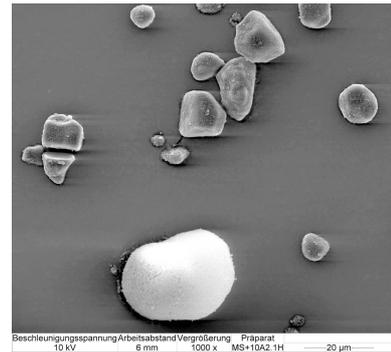


Abb. 5-77: 10 % AEROSIL[®] 200 mit Maisstärke, 1 h, 1.000x

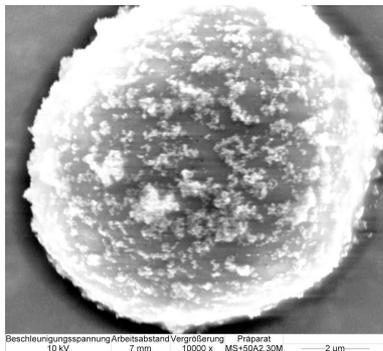


Abb. 5-78: 50 % AEROSIL[®] 200 mit Maisstärke, 30 min, 10.000x

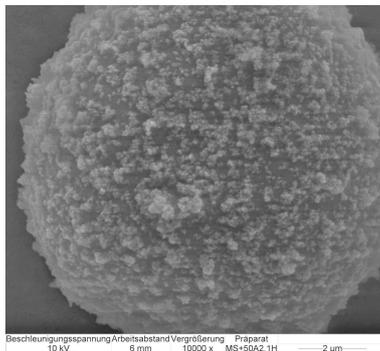


Abb. 5-79: 50 % AEROSIL[®] 200 mit Maisstärke, 1 h, 10.000x

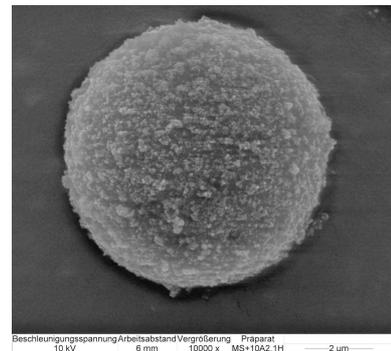


Abb. 5-80: 10 % AEROSIL[®] 200 mit Maisstärke, 1 h, 10.000x

Die Abb. 5-75 bis Abb. 5-80 zeigen rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der Vormischungen aus Maisstärke und AEROSIL[®] 200 nach Mischzeiten von 30 und 60 Minuten mit Massenanteilen von 10 % und 50 %. In der Übersicht (Abb. 5-75 bis 5-77) zeigen die Mischungen mit 50 % Anteil des Fließregulierungsmittels eine große Zahl an freien, lockeren Aggregaten der Kieselsäure. Erwartungsgemäß ist bei diesem geringen Volumenanteil die Maisstärke nicht in der Lage, den Großteil der Kieselsäurepartikel zu zerkleinern und an der Oberfläche zu adsorbieren. Bei einem Massenanteil von 10 % AEROSIL[®] 200 in Maisstärke sind nach einer Stunde Mischzeit nur noch vereinzelte kompakte Aggregate der Kieselsäure vorhanden (Abb. 5-77). Der größte Anteil der Silica ist auf der Oberfläche der Maisstärke adsorbiert (Abb. 5-80).

Bei allen Vormischungen sind die Maisstärkekörner (Abb. 5-78 bis Abb. 5-80) stark bedeckt. Die Adsorbatdichte nimmt mit steigender Mischzeit zu. Im Vergleich zu Mischungen mit Anteilen von 0,2 % (Kapitel 2.6.1) sind die Adsorbate hier deutlich größer.

Um die Wirksamkeit der Vormischungen mit hohem Anteil an Fließregulierungsmittel zu vergleichen, werden ternäre Mischungen hergestellt. Die Prämixe werden zu einer Maisstärke-Laktose-Mischung gegeben und für 4 bzw. 10 Minuten gemischt. Die verwendete Menge des hergestellten Prämixes wird jeweils so berechnet, dass die endgültige Formulierung einen Anteil von 0,2 % Fließregulierungsmittel besitzt. Es wurde jeweils soviel Maisstärke und Laktose zugegeben, um ein Massenverhältnis der beiden Träger von 1:1 in der ternären Mischung zu erhalten.

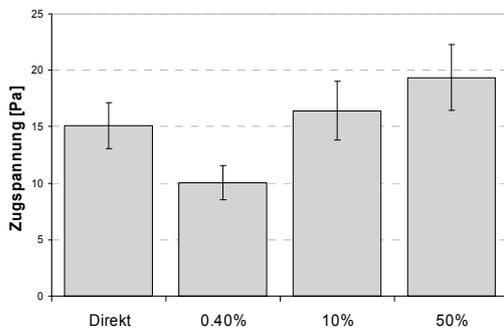


Abb. 5-81: Zugspannung ternärer Mischungen aus Laktose und Maisstärke (1:1) mit 0,2 % AEROSIL[®] 200, direkte Mischung und Verwendung eines 1 h gemischten Prämixes mit steigendem Anteil FRM, Mischzeit **4 min**

Vergleicht man die nach 4 Minuten Mischzeit erhaltenen Werte für AEROSIL[®] 200 wird deutlich, dass bei geringerem Anteil des Fließregulierungsmittels in der Vormischung die Zugspannung der ternären Mischung stärker abgesenkt wird. Auch nach 10 Minuten Mischzeit ist die Zugspannung bei Einsatz einer Vormischung mit 10 % Anteil mit 12,8 Pa niedriger als bei Einsatz eines Prämixes mit 50 % mit 14,8 Pa.

5.4.3 Wirksamkeit von Prämixen

Von grundlegendem Interesse – insbesondere für einen industriellen Einsatz – ist es, ob und wann der fließregulierende Effekt durch Zugabe von Vormischungen einsetzt. Es ist wichtig zu prüfen, ob sich dieser Effekt schneller oder langsamer einstellt als bei direkter Zugabe des reinen Nanomaterials.

Abb. 5-82 zeigt den Verlauf der Zugspannung über die Mischzeit bei Mischungen aus Maisstärke und 0,2 % AEROSIL[®] 200. Sie wurden hierzu auf drei verschiedenen Wegen hergestellt. Im ersten Fall wurden die beiden Komponenten Maisstärke und AEROSIL[®] 200 direkt zusammengegeben und vermengt. Für die anderen beiden Fälle wurde statt des reinen Nanomaterials eine einstündige Vormischung aus Fließregulierungsmittel und Maisstärke

verwendet. Wie zuvor gezeigt wurde, eignen sich Prämixe mit Mischzeiten von einer Stunde am besten, um Partikel des Fließregulierungsmittels zu übertragen. Für eine industrielle Anwendung sind schon von der Handhabung her Vormischungen mit einer hohen Konzentration des Nanomaterials anzustreben. Daher wurde das Fließregulierungsmittel im Prämix in Massenkonzentrationen von 10 % und 50 % eingesetzt. Für die Endmischungen wurden die Anteile an Prämix und reiner Maisstärke so berechnet, dass sich genau 0,2 % AEROSIL[®] 200 ergeben.

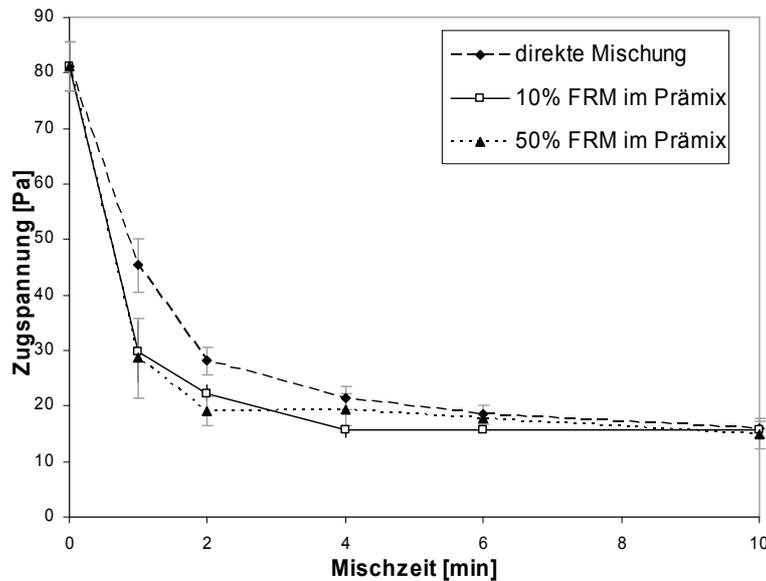


Abb. 5-82: Zugspannung von Mischungen aus Maisstärke mit 0,2 % AEROSIL[®] 200: direkte Mischung, Zugabe einer Vormischung aus Maisstärke mit 10 % (m/m) Fließregulierungsmittel und eines Prämixes mit 50 % (m/m) Nanomaterial (Mischzeit der Prämixe jeweils 1 h)

Bei Verwendung der Prämixe wird die Zugspannung nach Abb. 5-82 schneller reduziert als bei einer direkten Mischung. Hinsichtlich der Geschwindigkeit der Verbesserung der Fließeigenschaften sind beide Vormischungen vergleichbar gut geeignet. Bei beiden wird die minimale Zugspannung bereits innerhalb von 2 bis 4 Minuten erreicht. Ohne Verwendung

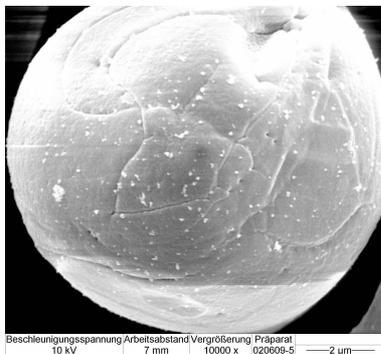


Abb. 5-83: Maisstärke mit 1 h Prämix aus Maisstärke und 10 % AEROSIL[®] 200, 2 min, 10.000x

eines Prämix stellt sich das Zugspannungsminimum erst nach 6 Minuten ein. Ab 6 Minuten Mischzeit ergibt sich bei der Zugspannung kein Unterschied mehr zwischen der direkten Mischung und den beiden Vormischungen.

Mithilfe rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen wird untersucht, wie sich die Oberflächentopographie der Maisstärkekörner verändert. Bereits nach 2 Minuten Mischzeit ist bei Einsatz eines Prämixes eine gute Oberflächenbelegung zu erkennen (Abb. 5-83). Vergleicht man die Bedeckung mit

der einer direkten Mischung (Abb. 2-18), findet sich durch die Zugabe der Vormischung eine größere Zahl an Adsorbaten. Um den vermuteten Austausch der Adsorbate des Fließregulierungsmittels zwischen dem Prämix und den neu hinzugegebenen Trägerpartikeln nachzuweisen, sind im Folgenden die Maisstärkekörner aus der Vormischung mit den zugegebenen neuen Trägerpartikeln in REM-Aufnahmen gegenübergestellt.

Partikel aus Prämix

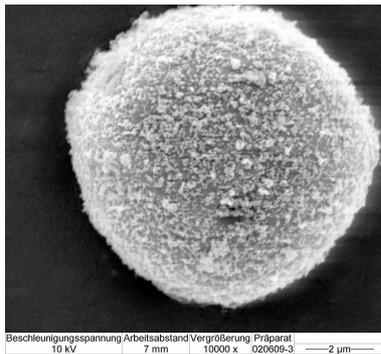


Abb. 5-84: Mischzeit 1 min

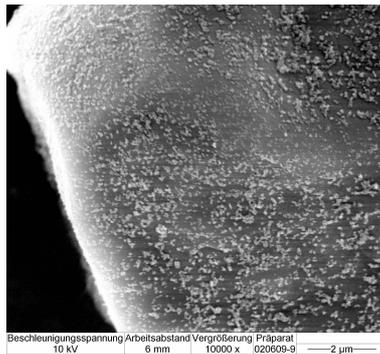


Abb. 5-85: Mischzeit 4 min

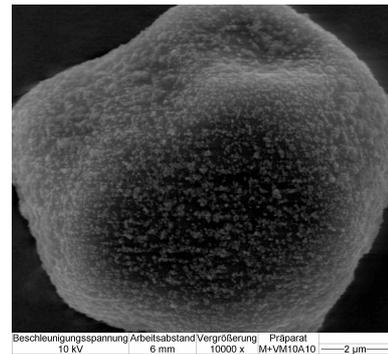


Abb. 5-86: Mischzeit 10 min

Neu zugegebene Partikel

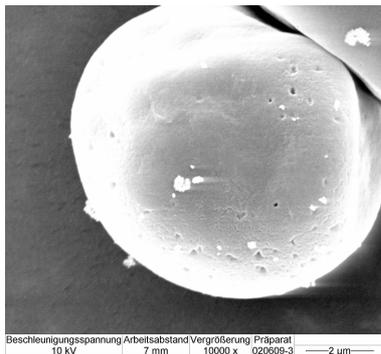


Abb. 5-87: Mischzeit 1 min

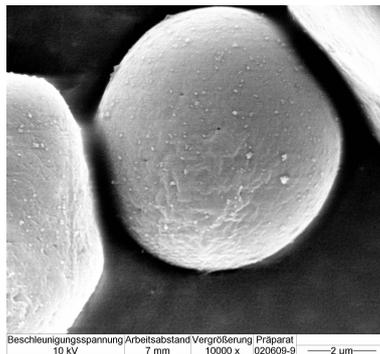


Abb. 5-88: Mischzeit 4 min

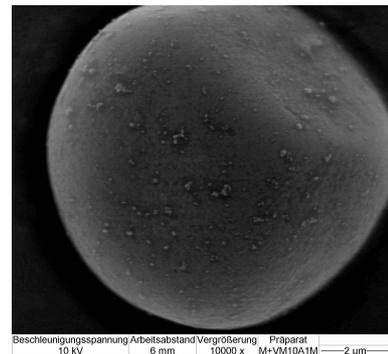


Abb. 5-89: Mischzeit 10 min

Abb. 5-84 bis 5-89: Oberflächenbelegung von Maisstärke mit 0,2 % AEROSIL® 200 bei steigenden Mischzeiten, Einsatz eines Prämixes aus Maisstärke und 10 % Kieselsäure bei 1 h Mischzeit, Vergrößerung je 10.000x

Es zeigt sich, dass die Maisstärkekörner die adsorbierten Partikel des Fließregulierungsmittels leicht austauschen. Die Bindungen sind reversibel, sodass die Haftkräfte der zugegebenen ungecoateten Partikel schnell reduziert werden. In den Abb. 5-84 bis 5-86 ist eine leichte Abnahme der Adsorbate auf der Oberfläche der vorgemischten Maisstärkekörner zu sehen. Die Anzahl der Adsorbate des neuen Trägermaterials nimmt entsprechend schnell zu (Abb. 5-87 bis Abb. 5-89).

Durch Zugabe eines Prämixes aus Maisstärke mit einem hohen Anteil Fließregulierungsmittel zu reiner Maisstärke verbessern sich die Fließeigenschaften im Vergleich zu einer direkten

Mischung schneller. Dies geschieht infolge eines stattfindenden Austausches der Adsorbate zwischen Trägerpartikeln des Prämix und den sonstigen Pulverbestandteilen.

5.4.4 Vormischungen: Handhabung und industrieller Einsatz

Beim Einsatz von Fließregulierungsmitteln spielen neben deren Wirksamkeit und Leistungsfähigkeit auch weitere wichtige Faktoren eine Rolle. Für den Patienten müssen zum einen direkte Gesundheitsgefahren durch die Hilfsstoffe ausgeschlossen sein. Zum anderen müssen die eingesetzten Stoffe inert bezüglich der in der Arzneiform enthaltenen Wirk- und Hilfsstoffe sein. Aus industrieller Sicht sind weitere Punkte wichtig. Das Fließregulierungsmittel sollte staubarm zu verarbeiten sein, um Gesundheitsrisiken für die Arbeiter sowie Reinigungskosten zu reduzieren. Außerdem sollte es sich einfach handhaben lassen.

Die zum Einsatz in Pharmazeutika zugelassenen Kieselsäuren bereiten in den letzten Punkten Probleme. Die feinen Silica-Partikel laden sich sehr leicht elektrostatisch auf, verteilen sich dadurch in alle Richtungen und stauben stark. Entsprechende Schutzmaßnahmen durch Absaugvorrichtungen und Personenschutz sind daher zwingend, um die in Kapitel 2.6.4 beschriebenen Gefahren für die Gesundheit der Arbeiter zu verringern. Zur Reduzierung der Staubbildung hat die Firma Evonik Degussa GmbH mit AEROSIL® 200 VV Pharma vor wenigen Jahren eine verdichtete Form ihrer hochdispersen Kieselsäure auf den Markt gebracht [148]. Durch den Verdichtungsprozess sinkt die Porosität des Materials und es entstehen größere Aggregate der Primärpartikel. Durch diese größeren Aggregate wird einerseits eine Staubbildung verringert und weniger Lagervolumen benötigt. Fließregulierungsmittel wirken allerdings durch Ausbildung kleiner Oberflächenrauigkeiten auf dem Trägermaterial. Zur Zerteilung der in der verdichteten Kieselsäure größeren Aggregate wird daher ein höherer Energieeintrag beim Mischen benötigt.

Wie in Kapitel 5.4.2 gezeigt wurde, sind in Prämixen mit 10 % Massenanteil die Aggregate des Fließregulierungsmittels größtenteils zerteilt und liegen als feinteilige Adsorbate auf dem Träger. Durch die Bindung an das Trägermaterial wird eine Staubbildung trotz der feinen Zerkleinerung sehr stark unterdrückt und die Arbeiter damit geschützt.

Wie bereits beschrieben, kann es durch zu geringe Mischzeiten und zu hohe Anteile an Fließregulierungsmittel zu einem Aufschwimmen und damit zu Inhomogenitäten im Pulverbett kommen. Eine Bindung an Maisstärkekörner reduziert diese Gefahr.

Die verwendeten Vormischungen aus Maisstärke mit 10 % bzw. 50 % Fließregulierungsmittel zeigen im Vergleich zu der reinen Rieselhilfe schon optisch eine eindrucksvolle Verbesserung der Fließfähigkeit im Mischglas. Vor allem die Vormischungen mit einem 10 %igen Massenanteil des Nanomaterials fließen hervorragend. Die Zugspannungswerte sind in Abb. 5-90 dargestellt und zeigen die gute Fließfähigkeit der genannten Vormischungen. Nach

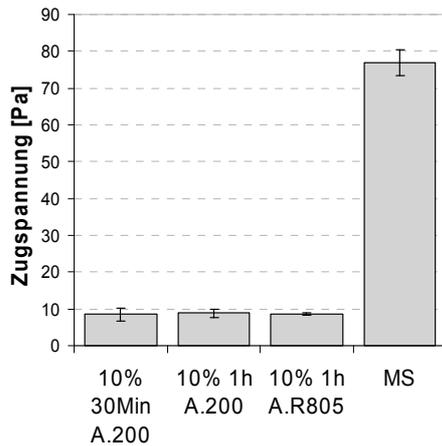


Abb. 5-90: Zugspannungswerte reiner Maisstärke (MS) und Prämixe mit 10 % (m/m) AEROSIL[®] 200 und AEROSIL[®] R805 bei 30 Minuten und 1 Stunde Mischzeit

30minütigem Mischen liegt die Zugspannung bei 8,5 Pa, nach 1 Stunde auf gleichem Niveau. Auch mit der hydrophoben Kieselsäure AEROSIL[®] R805 lässt sich ein Maisstärkeprämix mit guten Fließfähigkeit herstellen, der vergleichbare Zugspannungen liefert.

Messungen einer 1:1-Mischung aus Fließregulierungsmittel und Maisstärke waren nicht auswertbar. Das Messprogramm brach die Messung aufgrund eines sehr langsamen Anstiegens der über die Wägezelle gemessenen Kraft verfrüht ab. Durch die zahlreichen vorliegenden freien Aggregate des Fließregulierungsmittels neigen Prämixe mit 50 % Massenanteil auch stärker zu Staubentwicklung und

sind daher weniger geeignet. Die gute Fließfähigkeit der Vormischungen vereinfacht zusätzlich die industrielle Verarbeitung der Fließregulierungsmittel.

Die Untersuchungen dieser Arbeit zeigen, dass eine Mischung aus Maisstärke und 10 % Fließregulierungsmittel bei einer Mischzeit von einer Stunde ein gut geeigneter Prämix ist. Die Maisstärkekörner können die Agglomerate des Fließregulierungsmittels zügig zerkleinern und übertragen die Adsorbate schnell. Eine Zugabe von zwei oder auch fünf Prozent einer solchen Vormischung ist durch vereinfachtes Handling, reduzierte Gesundheitsgefahren und geringfügig schnellere Wirksamkeit eine verfahrenstechnische Verbesserung im Vergleich zur direkten Zugabe von 0,2 % bis 0,5 % des reinen Fließverbesserers. Es erscheint logisch, dass die Homogenität der Pulvermischung durch einen Prämix verbessert werden könnte. Ein Aufschwimmen des Fließregulierungsmittels ist durch die vorherige Zerteilung und reversible Bindung an einen Partner nicht mehr zu erwarten.

6 Zusammenfassung

Fließregulierungsmittel sind hochdisperse, nanoskalig strukturierte Materialien. Bei trockenen, elektrostatisch ungeladenen Pulvern wirken sie durch Reduktion der interpartikulären van-der-Waals-Kräfte. Arbeiten von Meyer [89] und anderen Autoren haben gezeigt, dass durch Mischen des Fließregulierungsmittels mit einem Trägermaterial größere Aggregate des Fließverbessers nach und nach zerkleinert werden. Diese kleineren Agglomerate adsorbieren auf der Oberfläche des Trägers und bilden dort Rauigkeiten aus. Hierdurch wird der Haftabstand vergrößert, die durch van-der-Waals-Kräfte bedingte Kohäsion der Pulvermischung sinkt und die Fließfähigkeit wird verbessert.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss hochdispenser, nanoskaliger Materialien auf die Fließregulierung eines speziell ausgesuchten Trägermaterials mit einer unregelmäßigen Partikelform und einer breiten Partikelgrößenverteilung untersucht. Als Modellsubstanz diente das gemahlene, kristalline Laktosemonohydrat GranuLac® 200 im Vergleich zu Maisstärke mit gleichmäßiger Partikelform. Die Laktosepartikel sind mit einem Median der Partikelgröße von etwa 28 µm deutlich größer als die Maisstärkekörner mit einem Median von rund 14 µm. Laktose weist kantige, teils längliche Partikel mit einer rauen Oberfläche auf, während Maisstärkekörner kugelig, teilweise kubisch geformt sind. Eigene rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen bei bis zu 300.000facher Vergrößerung zeigten neben großen Kristallen mit bis zu 200 µm Größe einen hohen Feingutanteil, der zum Großteil auf der Oberfläche der größeren Partikel der Laktose adsorbiert ist.

Eine in der Verfahrenstechnik als Standard anerkannte Größe zur Charakterisierung der Fließfähigkeit ist die Fließfähigkeit nach Jenike ff_c. Diese wird mit einer ebenfalls von Jenike entwickelten Scherzelle ermittelt. Sie weist aber verschiedene Nachteile auf wie eine hohe Streuung der Messwerte durch die schwierige Handhabung der Scherzelle, die erforderliche Verwendung großer Probenmengen, einen erheblichen Zeitaufwand und die Unmöglichkeit der Messung an gering verdichteten Proben.

Der Zugspannungstester stellt eine alternative Methode dar, die die genannten Nachteile umgeht. Gemessen wird hierbei die notwendige vertikale Zugspannung zur Trennung zweier Pulverschichten des unverdichteten Schüttgutes. Für Mischungen aus Maisstärke und der hydrophilen Kieselsäure AEROSIL® 200 zeigte Meyer einen Zusammenhang zwischen Fließfähigkeit nach Jenike und Zugspannung [3].

Für Mischungen aus Laktose mit 0,2 % des Fließregulierungsmittels AEROSIL[®] 200, die für unterschiedliche Zeiten in einem Turbula[®]-Mischer gemischt wurden, fand sich in der vorliegenden Arbeit eine starke negative Korrelation der Parameter Zugspannung und Fließfähigkeit nach Jenike. Der berechnete empirische Korrelationskoeffizient beträgt -0,85. Auch bei Verwendung von Fließverbesserern mit anderen physikalischen Eigenschaften kann von der Zugspannung auf die Fließfähigkeit geschlossen werden, wie sich anhand der hydrophoben Fällungskieselsäure SIPERNAT[®] D17 nachweisen ließ. Auch hier zeigte sich sowohl graphisch als auch rechnerisch mit einem Korrelationskoeffizienten von -0,87 ein direkter Zusammenhang. Aufgrund dieser Ergebnisse konnte bestätigt werden, dass der Zugspannungstester als ein verlässliches Instrument zur Charakterisierung der Fließeigenschaften auch bei Pulvern mit rauen Oberflächen und einer breiten Partikelgrößenverteilung verwendet werden kann.

Bei den rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen der Mischungen aus Laktose und Fließregulierungsmittel war zu klären, woraus die auf der Laktoseoberfläche anhaftenden Partikel bestehen. Anhand der Form konnte bei bis zu 10.000facher Vergrößerung nicht eindeutig zwischen dem Feingut der Laktose und den Adsorbaten des Fließregulierungsmittels unterschieden werden. Erst hochauflösende rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen ließen zwei unterschiedliche Strukturen von adsorbierten Partikeln erkennen. Im Vergleich zu reiner Laktose fanden sich bei Mischungen mit einem Fließregulierungsmittel zahlreiche neue feinteilige Partikel auf der Laktoseoberfläche. Mithilfe eines InLens-Detektors ließ sich der Materialunterschied verschiedener Adsorbate auf der Oberfläche durch einen unterschiedlichen Kontrast verstärken. Die feinteiligen Adsorbate erschienen heller. Fokussierte man näher auf diese Partikel, waren die Strukturunterschiede noch klarer. Die Adsorbate bestehen aus mehreren Primärpartikeln zwischen 10 und 100 Nanometern Größe. Einen endgültigen Aufschluss über die Zusammensetzung der Agglomerate ergaben Messungen mithilfe der energiedispersiven Röntgenspektroskopie. Die feinteiligen Adsorbate wiesen Silicium auf. Damit konnte einwandfrei nachgewiesen werden, dass die neuen feinteiligen Adsorbate auf der Laktoseoberfläche aus Agglomeraten des Fließregulierungsmittels Kieselsäure bestehen.

Untersucht wurde der Einfluss auf das Fließverhalten der Laktose von verschiedenen Nanomaterialien. Ausgewählt wurden Produkte, die bei Maisstärke als potentes Fließregulierungsmittel wirken. Zum Einsatz kamen als pyrogene Kieselsäure das hydrophile

AEROSIL[®] 200 und das hydrophobe AEROSIL[®] R805, als Fällungskieselsäuren das hydrophile SIPERNAT[®] 383DS sowie das hydrophobe SIPERNAT[®] D17 und letztendlich auch mit AEROXIDE[®] TiO₂ ein hydrophiles Titandioxid.

Bei Zugspannungsmessungen mit verschiedenen Anteilen an AEROSIL[®] R805 zeigte sich bereits bei einem Anteil von 0,2 Massenprozent die minimal erreichbare Zugspannung ab 10 Minuten Mischzeit. Auch ein höherer Anteil bis zu einem Prozent senkt die erreichbare minimale Zugspannung von Laktose nicht weiter ab. Mit steigendem Anteil des Fließregulierungsmittels wird in Mischungen mit Laktose die minimale Zugspannung aber schneller erreicht. 0,2 % Fließregulierungsmittel sind auch bei Laktose ein ausreichender Anteil, um eine gute Fließverbesserung zu bewirken. Das durch den geringeren Anteil des Nanomaterials bedingte, spätere Erreichen der minimalen Zugspannung half bei weiteren Untersuchungen Unterschiede verschiedener Materialien besser zu erfassen.

Grundsätzlich waren alle untersuchten Nanomaterialien in der Lage, die Zugspannung der Laktose signifikant zu senken. Die verwendeten Fließregulierungsmittel lassen sich in ihrer Wirkung in zwei Gruppen aufteilen. AEROSIL[®] R805, AEROSIL[®] 200 und AEROXIDE[®] TiO₂ P25 zeigten eine gute und schnelle Wirksamkeit. Die Plateauphase minimaler Zugspannung wird nach sechs bis zehn Minuten erreicht. Dies korrespondiert mit einer schnellen Zerteilung und Adsorption der Gastpartikel an Laktose. Die beiden Fällungskieselsäuren, SIPERNAT[®] 383DS sowie SIPERNAT[®] D17 besitzen zwar auch eine gute Wirksamkeit, erreichten aber die minimale Zugspannung erst nach sechs Stunden bzw. einem Tag Mischzeit. Im Gegensatz zu Maisstärke waren bei Laktose als Träger die hydrophobisierten Nanomaterialien den hydrophilen Fließregulierungsmitteln gleichwertig. Es fiel auf, dass die beiden SIPERNAT[®]-Typen in ihrer Eignung als Fließverbesserer abfielen. Dies ist auf eine stärkere Agglomeratfestigkeit zurückzuführen. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen zeigen vor allem bei SIPERNAT[®] 383DS nach einer und zehn Minuten Mischzeit weniger, dafür aber deutlich größere Adsorbate. Der Mahlprozess durch Laktose ist offensichtlich durch die größeren Laktosepartikel und deren rauere Partikelform weniger effektiv.

Bei sehr langen Mischzeiten binärer Mischungen von mehreren Tagen werden häufig sich wieder verschlechternde Fließeigenschaften festgestellt. Eigene hochauflösende rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen bestätigten, dass die Agglomerate durch den Mischprozess zerkleinert und abgeflacht werden und damit ihre Funktion als Oberflächenrauigkeit für eine Haftkraftreduktion verlieren. Für die Entwicklung von Prämixen ist es daher wichtig, eine „Übermischung“ der Probe zu vermeiden.

In dieser Arbeit wurden ferner ternäre Mischungen mit den Bestandteilen Laktose, Maisstärke und Fließregulierungsmittel untersucht. Um das Verhalten dieser ternären Mischungen besser zu verstehen, wurden auch die Eigenschaften der binären Mischungen überprüft. Die Versuche mit Pulvermischungen der beiden Partner zeigen, dass die Zugfestigkeit keinen linearen Verlauf zwischen den Werten der beiden Reinstoffe nimmt. Bis zu einem Anteil von zwei Drittel Maisstärke bleibt die Zugspannung auf dem Niveau der reinen Laktose. Anhand von rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen konnte festgestellt werden, dass Feingutpartikel der Laktose auf Maisstärkekörnern adsorbieren und damit die Kohäsion der Mischung auf den Wert reiner Laktose drücken.

Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit lag auf der Entwicklung eines geeigneten Prämixes für den Einsatz von Fließregulierungsmitteln.

Zunächst wurde geprüft, welches Trägermaterial geeignet ist, das Fließregulierungsmittel zu zerkleinern, anzulagern und in einem späteren, letzten Arbeitsschritt schnell weiterzugeben. Hierzu wurden Pulverproben eines Trägers entweder mit einer hydrophoben oder einer hydrophilen Kieselsäure 24 Stunden lang gemischt und anschließend der zweite Träger Maisstärke bzw. Laktose zugegeben. Grundsätzlich sind beide untersuchten Trägermaterialien in der Lage, die adsorbierten Partikel des Fließregulierungsmittels schnell an die neu hinzugefügten Partner zu übertragen. Die Adsorbate des hydrophoben AEROSIL® R805 werden im Vergleich zur hydrophilen Kieselsäure schneller ausgetauscht. Zugspannungsmessungen zeigen, dass mit dem Einsatz von Vormischungen die interpartikulären Haftkräfte im Vergleich zu einer direkten Mischung genauso gut oder gar besser vermindert werden. Wurde für einen Prämix Maisstärke als Träger verwendet, erreichten ternäre Mischung niedrigere Zugspannungen als bei Verwendung eines Prämixes auf der Basis von Laktose. Bei Nutzung eines Laktose-Prämixes wurden Feingutpartikel der Laktose auf die Maisstärkekörner übertragen. Dies liefert eine Erklärung für die aufgefundene schlechtere Wirkung einer Laktose-Vormischung.

Erhöht man die Konzentration des Nanomaterials im Prämix, zeigt sich, dass das Trägermaterial Maisstärke in Vormischungen mit 50 % Massenanteil an Fließregulierungsmittel nicht mehr in der Lage ist, das Nanomaterial ausreichend zu zerteilen und zu adsorbieren. Bei einem geringeren Anteil kann jedoch ein großer Anteil des Fließregulierungsmittels adsorbiert werden. So ließen sich bei einem Prämix aus 10 % AEROSIL® 200 und Maisstärke nur noch vereinzelte kompakte Aggregate des Fließverbesserers erkennen. Der größte Anteil findet sich als feinteilige Adsorbate auf der

Maisstärkeoberfläche. Zugspannungsmessungen von ternären Mischungen zeigten eine bessere Wirkung von Vormischungen je geringer der Anteil des Fließregulierungsmittels war. Bei Einsatz optimaler Vormischungen können schneller niedrige Zugspannungswerte erreicht werden als bei einer direkten Mischung der Komponenten. Prämixe aus 10 % bzw. 50 % AEROSIL® 200 mit Maisstärke als Träger reduzieren die Zugspannung frisch hinzugegebener, reiner Maisstärke bereits zwei bis vier Minuten früher auf den minimal erreichbaren Wert als eine Direktmischung. Dies erklärt sich durch einen schnellen Austausch der bereits zerkleinerten Adsorbate.

Die Handhabung eines Prämixes ist erheblich einfacher als die des reinen Nanomaterials. Die angeführte 10 %-Vormischung ist sehr gut fließfähig und staubt im Gegensatz zum reinen Fließregulierungsmittel kaum. Allein hierdurch werden die Gesundheitsgefahren bei der Verarbeitung bei zugleich besserer Wirkung reduziert. Durch die Bindung an ein Trägermaterial könnte außerdem ein Aufschwimmen in den Pulvermischungen verhindert werden.

Mit der vorliegenden Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass die Wirkung von Fließregulierungsmitteln auch bei kantigen Partikeln mit rauer Oberfläche wie gemahlener Laktose auf der Adsorption kleiner Agglomerate des nanoskaligen Fließregulierungsmittels beruht.

Zur Charakterisierung der Fließeigenschaften stellt der Zugspannungstester ein geeignetes Messinstrument dar wie anhand von Vergleichsmessungen mit der Scherzelle ermittelt wurde. Prämixe sind eine gute Option, Fließregulierungsmittel vorteilhaft in Pulvermischungen einzubringen. Eine Zugabe von zwei oder auch fünf Prozent eines Prämixes aus 10 % (m/m) Fließregulierungsmittel und Maisstärke statt der direkten Zugabe von 0,2 % bis 0,5 % Nanomaterial stellt eine verfahrenstechnische Verbesserung beim industriellen Einsatz von Fließregulierungsmitteln dar.

7 Summary

Flow regulators are highly dispersed, nanoscaled structured materials. They act within dry, non-electrostatically charged powders by reducing interparticulate van-der-Waals forces. Publications by Meyer [89] and other authors have proved that larger aggregates of glidants are destroyed bit by bit by mixing them with host material. The smaller agglomerates which are produced adsorb onto the surface of the host particles. There they form surface roughnesses. By increasing the contact distance the cohesion of the particles, which is caused by van-der-Waals forces, is reduced. The flowability of the powder is improved.

In the present thesis the influence of highly dispersed, nanoscaled materials on the flow regulation of host materials with uneven particle shape and a broad spectrum of particle sizes has been analysed. The ground crystalline lactose monohydrate GranuLac[®] 200 has been chosen as a model substance. This material differs from the well analysed corn starch. Lactose particles have sizes with a median of about 28 microns. They are much larger than grains of corn starch with approximately 14 microns. In addition the particle spectrum of lactose is substantially broader. Own images achieved by scanning electron microscope scans show a large number of very small particles besides large crystals of sizes up to 200 microns. These smaller particles are adsorbed onto the surface of the larger ones. Lactose has edged, partly elongated primary particles with a rough surface, whereas corn starch grains are almost round, a small percentage is of a cubic shape.

A standard parameter in process engineering to characterise the flowability is the flow factor ff_c as defined by Jenike. This factor is mostly determined by means of a Jenike shear cell. This device has different disadvantages such as a difficult handling, a large sample size, a very long duration of a measurement and its inability to measure poorly densified samples.

The tensile strength tester is an alternative method avoiding the disadvantages mentioned above. It measures the vertical tensile strength being needed to separate two powder layers of an undensified sample. A correlation of tensile strength and flow factor ff_c has been shown by Meyer for mixtures of corn starch and the hydrophilic silica AEROSIL[®] 200 [3].

Mixtures consisting of lactose and 0.2 % (w/w) AEROSIL[®] 200 have been blended in a Turbula[®] shaker mixer for various mixing times. For these mixtures the determined parameters tensile strength and flow factor ff_c correlate inversely. The correlation coefficient is given by -0.85.

In addition a negative correlation ($r = -0.87$) between the flow factor ff_c and the tensile strength is observed in mixtures of corn starch and of 0.2 % SIPERNAT[®] D17, a glidant of different physical properties. The obtained data indicates that the tensile strength tester is suitable to characterise the flow properties of dry powders even with rough surfaces and a broad spectrum of particle size.

In order to find out which kind of materials is adsorbed on the surface of lactose particles SEM micrographs were taken from mixtures of lactose and flow regulator. On images taken with magnification of X10000 adsorbates of lactose and glidant particles cannot clearly be distinguished. Micrographs with a resolution of up to X300000 exhibit two kinds of particles adsorbed on the surface of lactose crystals showing different structures. Compared with pure lactose numerous new and fine structured particles are found on the surface of the lactose crystals. By means of an InLens-detector a different material of these adsorbates is shown by an intensified contrast. The fine structured particles are brighter than the surroundings. When focussing more closely the difference of the structure is even clearer. The adsorbates which are brighter consist of primary particles between approx. 10 and 100 nanometre. Measurements with energy-dispersive X-ray spectroscopy show the chemical constitution of these agglomerates. The fine structured adsorbates contain silicium. These measurements verify that the new agglomerates on the lactose surface consist of the glidant silica.

Interesting results can be obtained by examining the effect of different nanomaterials on the flow properties of lactose. All used materials prove to be effective glidants for corn starch. Five different flow regulators are used: the hydrophilic, pyrogenic silica AEROSIL[®] 200, the hydrophobic, pyrogenic silica AEROSIL[®] R805, the two precipitated silicas SIPERNAT[®] 383DS (hydrophilic) and SIPERNAT[®] D17 (hydrophobic) and finally the hydrophilic titanium dioxide AEROXIDE[®] TiO₂ P25.

Tensile strength measurements with different mass proportions of AEROSIL[®] R805 were performed for various mixing times from one minute up to one day. By means of a proportion of 0.2 % the minimal tensile strength is reached within ten minutes. Increasing the proportion of the glidant up to 1 % does not reduce the minimum tensile strength. However with rising proportions of flow regulator the minimum tensile strength is reached faster. 0.2 % glidant is a sufficient amount to improve the flowability in lactose. By using a smaller amount of glidant variances in effectiveness of the different flow regulators can be better detected.

All the nanomaterials which have been analysed are able to reduce the tensile strength of lactose significantly. The used glidants split up in two groups. AEROSIL[®] 200, AEROSIL[®] R805 and AEROXIDE[®] TiO₂ P25 show good efficiency and effectiveness. The plateau phase of minimal tensile strength is reached after six to ten minutes of mixing. This correlates with a fast fragmentation and adsorption of the guest particles onto lactose. The two used precipitated silicas, SIPERNAT[®] 383DS and SIPERNAT[®] D17, show good efficiency, too. However the minimum tensile strength is not reached before six hours and one day of mixing, respectively. Compared with corn starch hydrophilic glidants are as effective as hydrophobic ones for lactose as host material. The suitability of both types of SIPERNAT[®] for flow regulation decreases. This is traced back to a higher stability of their aggregates. Compared with the other glidants SEM micrographs show fewer, but larger adsorbates on the surface of lactose. This holds especially for SIPERNAT[®] 383DS and short mixing times. The grinding process by lactose is apparently less effective in destroying the aggregates. The rougher particle shape and the larger size of the particles may be two explanations for this effect.

Deteriorating flow properties are often recorded after very long mixing times of binary mixtures with a glidant. A comminution of the adsorbed agglomerates is verified by SEM micrographs. Thus the glidant particles lose their function as surface roughnesses to induce a reduction of adhesive forces. The properties of the function as glidant cannot be reactivated by a further exchange of adsorbates. It is important to avoid such ineffective samples for the development of a powder premix.

In this thesis ternary mixtures with the components lactose, corn starch and glidant are studied. To understand the characteristics of ternary mixtures the properties of binary mixtures with lactose and corn starch were analysed. The tensile strength of mixtures of the two components is mainly determined by lactose. The tensile strength remains on the level of lactose for mixtures with up to two thirds of corn starch. It increases linearly to the value of pure corn starch with further increasing proportions of starch. SEM images showed that with rising proportion of lactose fine particles of lactose adsorb onto the surface of corn starch grains. This effect reduces the cohesion of the mixtures to the level of lactose.

Another emphasis of this thesis was to develop an appropriate premix for the use of glidants.

In a first step, a capable host had to be found. This host should be able to destroy and adsorb the glidant in an effective way. In a second step these adsorbates must be interchanged quickly with newly added components of the powder. Therefore the suitability of both host materials, lactose and corn starch, to act as a donor of the nanomaterial was examined.

Premixes of 0.2 % silica and 49.9 % of one of the fillers are blended for 24 hours and afterwards mixed for another 4 minutes with 49.9 % of the other type of filler. Basically both examined fillers are able to a fast exchange of adsorbates with the newly added partner. Adsorbates of the hydrophobic AEROSIL® R805 are interchanged more quickly than the hydrophilic silica. Tensile strength measurements show that all premixes are as effective or even more effective than mixtures prepared by direct blending. For corn starch as host of the premix, significantly lower tensile strengths are obtained compared with those observed with lactose as host. Using premixes on the basis of lactose not only agglomerates of glidant are interchanged, but also fine particles of lactose are transferred to grains of corn starch. This can be an explanation for a reduced suitability of a premix based on lactose.

By increasing the proportion of glidant in a premix up to 50 % corn starch is not able to destroy and adsorb the nanomaterial. With a lower amount of flow regulator the majority of the glidant can be adsorbed. After one hour of mixing in a premix containing 10 % AEROSIL® 200 SEM images show only few single aggregates of the flow regulator. The majority is adsorbed as fine structured adsorbates on the surface of the corn starch.

An optimal premix is able to reduce the tensile strength of the resulting mixture faster than a direct mixture of the components. Premixes consisting of 10 % or 50 % AEROSIL® 200 and corn starch are able to reduce the tensile strength of newly added starch to the minimum tensile strength within 2 to 4 minutes instead of 6 minutes for the direct mixture. This effect can be explained by the quick interchange of the small adsorbates.

The handling of a premix is much easier compared with the pure glidant. The used 10 %-premix is free-flowing and raises less dust in comparison with the flow regulator. Thus, health hazards during handling are reduced. At the same time the effectiveness is improved. Flootation on top of the flow regulator in powder mixtures could be avoided by fixing the glidant to the carrier material.

This thesis proves that glidants have an effect on edged particles with rough surface by adsorption of small agglomerates on the surface as well.

As a second finding the tensile strength tester is an appropriate device to characterise flow properties of dry powders. With this instrument it has been observed that a premix of filler and flow additive is an interesting option for processing of pharmaceutical dosage forms. The addition of two or even five percent of a premix consisting of corn starch and 10% (w/w) silica to the final formulation is a real improvement to the industrial standard of adding 0.2 to 1 % of pure flow regulator.

8 Anhang

8.1 Rohdaten Scherzellmessungen

Kalkstein CRM-116, 3 kPa

$m_{\text{Gew an}} = 1,383 \text{ kg}$;

$\bar{\sigma}_{\text{an}} = 3000 \text{ Pa}$

$m_{\text{Gew ab}} [\text{kg}]$	$SA_{\text{an}} [\text{cm}]$	$SA_{\text{ab}} [\text{cm}]$	Eichfaktor [cm/kg]	$m_{\text{g}} [\text{g}]$	$\rho [\text{kg/m}^3]$	$\tau_{\text{an}} [\text{Pa}]$	$\tau_{\text{ab}} [\text{Pa}]$
0,692	10,30	8,10	6,7621	465,3	1069	2204	1735
	10,30	8,30	6,7621	467,3	1079	2204	1759
	10,30	8,15	6,7046	465,8	1072	2222	1759
	10,55	8,20	6,6589	467,2	1079	2136	1781
	5,70	4,55	3,8741	464,4	1065	2292	1699
0,519	10,45	7,50	6,7621	465,4	1069	2235	1605
	10,90	7,80	6,7621	469,9	1093	2332	1668
	10,90	7,95	6,7046	470,0	1093	2351	1716
	10,40	7,40	6,6589	466,6	1076	2166	1608
	5,80	4,30	3,8741	464,4	1064	2259	1606
0,346	10,20	6,75	6,7621	464,1	1063	2182	1444
	10,70	7,20	6,7621	469,9	1093	2289	1541
	10,80	7,35	6,7046	468,1	1084	2331	1586
	10,80	7,40	6,6589	469,1	1089	2222	1608
	5,95	3,95	3,8741	464,6	1065	2345	1476
0,173	10,40	6,22	6,7621	465,3	1069	2225	1331
	10,65	6,70	6,7621	468,5	1086	2279	1434
	10,50	6,35	6,7046	462,9	1056	2266	1370
	10,40	6,40	6,6589	468,9	1088	2166	1390
	5,80	3,50	3,8741	462,8	1056	2260	1307
0,000	10,50	5,70	6,7621	464,3	1064	2247	1220
	10,40	5,70	6,7621	465,0	1067	2225	1220
	10,72	6,10	6,7046	470,3	1095	2201	1317
	10,20	6,00	6,7046	467,5	1080	2314	1295
	10,40	5,65	6,6589	467,9	1083	2260	1227

Kalkstein CRM-116, 6 kPa

$$\overline{m}_{\text{Gew an}} = 3,442 \text{ kg}$$

$$\overline{\sigma}_{\text{an}} = 6000 \text{ Pa}$$

m _{Gew ab} [kg]	SA _{an} [cm]	SA _{ab} [cm]	Eichfaktor [cm/kg]	m _g [g]	ρ [kg/m ³]	τ _{an} [Pa]	τ _{ab} [Pa]
2,060	11,35	8,85	4,0739	487,3	1184	4031	3143
	11,80	9,05	3,9562	490,1	1198	4316	3311
	12,85	9,70	4,0477	484,7	1170	4594	3467
	17,00	13,25	5,6110	477,5	1133	4384	3416
	11,90	8,95	3,9765	474,9	1119	4331	3257
	11,50	8,85	3,9594	472,8	1108	4202	3234
1,714	11,50	8,05	4,0739	487,6	1185	4085	2859
	11,30	8,15	3,9562	480,1	1146	4132	2981
	12,55	8,50	4,0477	490,3	1199	4487	3038
	16,55	11,95	5,6110	474,6	1117	4268	3082
	11,50	8,50	3,9765	473,0	1109	4184	3093
	11,00	8,10	3,9594	476,4	1127	4019	2960
1,368	11,20	7,20	4,0739	479,9	1145	3978	2557
	12,20	7,60	3,9562	490,6	1201	4462	2780
	12,25	7,90	4,0477	479,9	1145	4378	2824
	16,45	10,75	5,6110	474,1	1115	4242	2772
	12,80	7,70	3,9765	476,4	1127	4202	2801
	11,50	7,40	3,9594	474,2	1115	4658	2704
1,023	12,15	6,65	4,0739	487,2	1183	4315	2361
	12,00	6,65	3,9562	489,2	1194	4388	2432
	12,25	7,20	4,0477	477,9	1135	4378	2574
	17,35	9,95	5,6110	477,6	1133	4474	2565
	11,50	6,90	3,9765	477,0	1130	4184	2510
	12,00	6,85	3,9594	478,9	1140	4386	2503
0,677	11,85	6,00	4,0739	484,2	1168	4209	2131
	12,20	6,25	3,9562	484,6	1170	4462	2286
	12,70	6,25	4,0477	481,3	1152	4540	2234
	17,00	8,60	5,6110	480,8	1150	4384	2218
	11,50	5,80	3,9765	472,6	1107	4181	2111
	11,90	5,90	3,9594	477,4	1132	4349	2156

Laktose (GranuLac® 200)

$$m_{\text{Gew an}} = 3,500 \text{ kg}$$

$$\bar{\sigma}_{\text{an}} = 6020 \text{ Pa}$$

$m_{\text{Gew ab}}$ [kg]	SA_{an} [cm]	SA_{ab} [cm]	Eichfaktor [cm/kg]	m_{g} [g]	ρ [kg/m ³]	τ_{an} [Pa]	$\tau_{\text{ab,pr}}$ [Pa]
0,500	13,00	6,55	4,050	416,3	813	4645	2348
	13,30	5,70	3,947	422,6	846	4876	2006
	12,60	5,80	3,890	419,3	829	4687	2155
1,000	13,35	8,40	4,050	416,6	815	4775	2937
	12,30	7,42	3,947	414,6	804	4509	2825
	13,05	7,50	3,890	418,0	822	4854	2691
1,500	13,40	9,25	4,114	418,6	825	4717	3231
	12,75	8,82	3,947	415,3	808	4673	3241
2,000	12,65	10,20	4,114	418,2	823	4449	3787
	12,90	9,80	3,947	416,0	812	4728	3557
2,500	12,75	11,00	4,114	416,4	814	4484	4038
	13,50	11,80	4,114	416,2	813	4746	4097
	12,80	10,90	3,947	415,8	811	4691	3989

Laktose mit 0,2 % AEROSIL® 200

$$m_{\text{Gew an}} = 3,500 \text{ kg}$$

$$\bar{\sigma}_{\text{an}} = 6030 \text{ Pa}$$

Mischzeit [min]	$m_{\text{Gew ab}}$ [kg]	SA_{an} [cm]	SA_{ab} [cm]	Eichfaktor [cm/kg]	m_{g} [g]	ρ [kg/m ³]
1	0,500	17,25	8,20	5,0571	419,7	831
		17,55	8,50	5,6924	417,5	819
	1,000	16,65	9,85	5,0571	416,0	812
		18,40	10,05	5,6924	424,9	858
	1,500	17,05	11,78	5,0571	418,1	823
		19,00	12,32	5,6924	421,3	839
	2,000	16,65	9,85	5,0571	416,0	812
		18,20	13,80	5,6924	422,3	845
	2,500	17,25	8,20	5,0571	419,7	831
		18,25	15,60	5,6924	414,6	804
6	0,500	16,75	7,30	5,1707	422,8	847
		12,70	5,20	3,9696	424,9	858
	1,000	16,70	9,35	5,1707	420,4	835
		12,75	7,00	3,9696	418,8	826
	1,500	17,05	11,50	5,1707	419,5	830
		12,80	8,25	3,9696	419,8	831
	2,000	16,70	12,80	5,1707	418,6	825
		13,15	9,60	3,9696	423,7	852
	2,500	16,20	14,00	5,1707	415,4	808
		13,00	10,80	3,9696	420,2	834

Mischzeit [min]	mGew ab [kg]	SA _{an} [cm]	SA _{ab} [cm]	Eichfaktor [cm/kg]	m _g [g]	ρ [kg/m ³]
15	0,500	16,40	7,40	5,0245	421,0	838
		12,85	5,25	3,9598	424,8	858
	1,000	16,95	9,10	5,0245	427,1	870
		12,70	6,75	3,9598	424,0	853
	1,500	17,00	11,00	5,0245	425,3	860
		12,90	8,15	3,9598	425,0	859
	2,000	17,10	12,80	5,0245	422,3	844
		12,80	9,55	3,9598	420,8	837
2,500	16,65	13,75	5,0245	420,4	835	
	12,80	10,55	3,9598	423,2	849	
30	0,500	13,00	4,95	3,9551	428,0	874
		12,70	4,90	3,9482	428,1	875
	1,000	12,80	6,65	3,9551	423,4	850
		12,80	6,50	3,9482	426,7	867
	1,500	12,80	7,90	3,9551	425,5	860
		12,95	7,85	3,9482	427,9	874
	2,000	13,00	9,20	3,9551	426,7	867
		12,80	9,05	3,9482	428,0	874
2,500	12,90	10,50	3,9551	424,5	856	
	13,00	10,55	3,9482	428,0	874	
360	0,500	16,40	6,85	5,1707	428,3	876
		12,40	5,20	4,0346	430,0	884
	1,000	16,70	8,80	5,1707	427,9	874
		13,20	7,05	4,0346	429,9	884
	1,500	16,70	10,25	5,1707	429,3	881
		13,00	8,20	4,0346	437,6	924
	2,000	16,40	12,15	5,1707	424,1	854
		13,35	9,60	4,0346	433,5	903
2,500	16,40	13,10	5,1707	433,1	901	
	13,10	10,70	4,0346	430,9	889	
1440	0,500	13,40	5,70	4,050	431,6	893
		12,70	5,35	3,9041	430,5	887
	1,000	13,90	7,10	4,050	432,3	897
		12,65	6,45	3,9041	431,1	890
	1,500	13,50	8,80	4,050	431,9	895
		12,60	7,80	3,9041	431,8	894
	2,000	13,60	10,15	4,050	432,0	895
		12,70	9,05	3,9041	432,4	897
2,500	13,45	11,15	4,050	434,8	910	
	12,60	10,35	3,9041	426,5	866	

Laktose mit 0,2 % SIPERNAT® D17

 $m_{\text{Gew an}} = 3,500 \text{ kg}; \bar{\sigma}_{\text{an}} = 6030 \text{ Pa}$

Mischzeit [min]	$m_{\text{Gew ab}}$ [kg]	SA_{an} [cm]	SA_{ab} [cm]	Eichfaktor [cm/kg]	m_{g} [g]	ρ [kg/m ³]
1	0,500	13,10	5,70	3,8824	421,3	839
	1,000	12,45	7,10	3,8824	416,7	815
	1,500	12,90	8,50	3,8824	418,4	824
	2,000	12,75	9,50	3,8824	419,7	831
	2,500	12,90	10,85	3,8824	420,9	837
6	0,500	13,00	5,65	3,9229	423,6	851
		13,00	5,60	3,9054	421,8	842
		12,75	5,20	3,9696	424,9	858
	1,000	12,60	6,90	3,9054	422,6	846
		12,70	7,20	3,9054	418,0	822
		12,75	7,00	3,9696	418,8	826
	1,500	12,75	8,50	3,9229	420,8	837
		12,80	8,25	3,9696	419,8	831
		13,20	8,75	3,9539	423,8	852
	2,000	13,20	9,70	3,9054	420,6	836
		13,15	9,60	3,9696	423,7	852
		12,90	10,10	3,9539	419,0	827
	2,500	13,10	10,90	3,9054	421,4	840
		13,00	10,85	3,9696	420,2	834
		13,15	11,00	3,9539	423,7	852
15	0,500	13,10	5,95	3,9539	423,2	849
		13,05	5,80	3,9229	423,5	851
	1,000	13,35	7,50	3,9539	424,8	858
		13,00	7,25	3,9229	424,2	854
	1,500	13,10	8,70	3,9539	425,3	860
		12,50	8,65	3,9229	418,3	824
	2,000	13,45	10,05	3,9539	423,6	851
		13,00	9,60	3,9229	424,0	853
	2,500	13,20	11,10	3,9539	422,1	843
		13,00	10,80	3,9229	423,2	849
360	0,500	13,00	5,40	3,9490	429,6	883
		12,90	5,50	3,9490	427,5	872
		12,90	5,55	3,9490	427,8	873
	1,000	12,70	6,90	3,9490	427,5	872
		12,65	6,90	3,9490	428,6	877
		12,90	6,80	3,9490	429,6	883
	1,500	13,05	8,35	3,9490	426,9	868
		12,90	8,20	3,9490	429,9	884
		13,35	8,40	3,9490	430,1	885
	2,000	12,90	9,65	3,9490	425,2	860
		13,20	9,65	3,9490	428,8	878
		13,00	9,50	3,9490	429,4	882
	2,500	12,55	10,45	3,9490	425,8	863
		13,10	10,90	3,9490	426,1	864

		12,90	10,80	3,8885	427,3	871
Mischzeit [min]	mGew ab [kg]	SA _{an} [cm]	SA _{ab} [cm]	Eichfaktor [cm/kg]	m _g [g]	ρ [kg/m ³]
1440	0,500	12,80	5,02	3,8885	435,1	911
		13,00	5,10	3,9916	434,5	908
	1,000	12,60	6,62	3,8885	430,8	889
		12,90	6,80	3,9916	434,8	910
	1,500	12,55	7,90	3,8885	432,1	896
		12,45	8,00	3,9916	428,4	876
	2,000	12,80	9,22	3,8885	432,1	896
		12,90	9,38	3,9916	433,4	902
	2,500	12,70	10,40	3,8885	431,7	894
		13,05	10,75	3,9916	433,6	903
		12,45	10,30	3,8962	428,0	874
	4320	0,500	12,90	5,40	3,9565	428,9
12,75			5,50	3,9013	429,6	882
12,75			5,20	3,9013	432,1	895
1,000		12,75	6,65	3,9565	431,1	890
		12,70	6,80	3,9013	431,4	892
		12,70	6,70	3,9013	430,5	887
1,500		13,45	8,80	3,9594	428,2	875
		12,90	8,10	3,9565	428,9	879
		13,10	8,30	3,9013	430,9	889
2,000		12,85	9,65	3,9594	427,4	871
		12,80	9,40	3,9565	427,7	873
		13,10	9,50	3,9013	432,7	899
2,500		12,8	10,65	3,9594	432,2	896
		13,10	10,75	3,9565	428,6	877
		12,90	10,90	3,9013	433,0	900

8.2 Rohdaten Zugspannungsmessungen

Reine Trägermaterialien

Produkt	Maisstärke	Laktose-Monohydrat	Kalkstein CRM-116
Zugspannung [Pa]	77,0	38,7	39,1
sdv [Pa]	3,6	2,4	5,0
rel. sdv [%]	4,7	6,3	12,7

Mischungen mit Laktose als Trägermaterial

0,2 % AEROSIL® 200

Mischzeit [min]	1	2	4	6	10	15	30	60	360	1440	4320
Zugspannung [Pa]	27,8	24,2	19,1	12,9	11,7	11,4	8,2	8,5	13,0	7,7	15,7
sdv [Pa]	2,2	3,3	2,0	1,8	3,2	2,3	3,0	3,1	5,5	3,9	5,7
rel. sdv [%]	8,0	13,6	10,2	14,0	27,3	19,9	37,0	36,6	41,8	51,2	36,3

0,2 % AEROSIL® R805

Mischzeit [min]	1	2	4	6	10	15	30	60	360	1440	4320
Zugspannung [Pa]	24,3	22,2	15,5	13,4	8,9	9,7	9,2	9,7	5,5	5,2	4,4
sdv [Pa]	2,2	1,5	1,7	1,8	2,3	1,6	1,8	1,6	1,5	1,6	1,2
rel. sdv [%]	8,9	6,8	10,7	13,2	26,0	16,0	19,7	16,0	28,2	30,2	28,1

0,2 % AEROXIDE® TiO₂ P25

Mischzeit [min]	1	2	4	6	10	15	30	60	360	1440	4320
Zugspannung [Pa]	25,6	17,9	22,0	18,3	13,6	10,3	10,2	7,9	10,9	15,5	8,3
sdv [Pa]	3,4	3,1	2,8	3,0	3,5	2,5	2,9	2,0	3,1	2,5	1,5
rel. sdv [%]	13,4	17,1	12,5	16,5	25,3	24,1	28,7	24,8	28,2	13,0	18,1

0,2 % SIPERNAT® 383DS

Mischzeit [min]	1	2	4	6	10	15	30	60	360	1440	4320
Zugspannung [Pa]	31,1	30,1	30,5	28,8	27,6	22,9	23,0	20,0	12,5	6,1	9,4
sdv [Pa]	2,4	3,0	1,7	2,3	1,6	2,1	1,7	2,0	2,9	1,3	2,7
rel. sdv [%]	7,8	9,9	5,6	8,0	5,9	9,3	7,4	10,0	23,3	21,0	28,4

0,2 % SIPERNAT® D17

Mischzeit [min]	1	2	4	6	10	15	30	60	360	1440	4320
Zugspannung [Pa]	28,0	33,1	32,3	31,3	31,3	32,5	33,1	26,2	16,6	11,7	15,0
sdv [Pa]	2,9	1,6	3,8	2,1	1,6	2,3	4,1	3,3	3,5	4,1	2,7
rel. sdv [%]	10,3	4,9	11,8	6,7	5,0	7,1	12,5	12,7	21,4	35,5	17,7

0,5 % AEROSIL® R805

Mischzeit [min]	1	4	10	60	1440
Zugspannung [Pa]	21,0	11,9	8,5	7,4	8,3
sdv [Pa]	2,3	0,9	1,2	0,9	2,3
rel. sdv [%]	6,3	7,1	13,8	11,6	27,1

1,0 % AEROSIL® R805

Mischzeit [min]	1	4	10	60	1440
Zugspannung [Pa]	15,9	9,7	8,0	5,9	7,7
sdv [Pa]	1,0	0,8	0,5	0,9	2,6
rel. sdv [%]	6,1	8,3	6,8	14,5	32,9

Mischungen aus Maisstärke und Laktose, Mischzeit 5 min

Anteil Maisstärke [%]	10	20	33	50	67	80	90
Anteil Laktose [%]	90	80	67	50	33	20	10
Zugspannung [Pa]	36,1	35,1	39,6	42,8	40,9	52,3	61,5
sdv [Pa]	4,1	4,8	3,4	3,5	4,7	2,1	3,6
rel. sdv [%]	11,4	13,7	5,6	5,2	11,4	2,0	5,9

Zumischversuche von vorgemischter Maisstärke mit unterschiedlichem Anteil AEROSIL® 200 (Mischzeit des Prämix 1 h), ternäre Mischung enthält 49,9 % Maisstärke, 49,9 % Laktose und 0,2 % FRM

Art der Vormischung	Direktmischung	0,4 % Prämix	10 % Prämix	50 % Prämix	10 % Prämix	50 % Prämix
Mischzeit	4 Min	4 Min	4 Min	4 Min	10 Min	10 Min
Zugspannung [Pa]	15,1	10,2	16,4	19,4	12,8	14,8
sdv [Pa]	2,1	2,6	2,6	2,9	1,9	2,4
rel. sdv [%]	13,6	26,0	15,8	14,9	14,4	16,3

Zumischversuche von Maisstärke mit 1 h-Vormischung aus Maisstärke und AEROSIL® 200, Anteil Fließregulierungsmittel in Endmischung 0,2 %

10 % Prämix

Mischzeit [min]	1	2	4	10
Zugspannung [Pa]	29,8	22,3	15,6	15,8
sdv [Pa]	5,4	1,5	1,3	1,0
rel. sdv [%]	18,2	6,9	8,0	6,2

50 % Prämix

Mischzeit [min]	1	2	4	10
Zugspannung [Pa]	28,6	19,0	19,4	14,8
sdv [Pa]	7,1	2,6	2,9	2,4
rel. sdv [%]	24,8	13,7	14,9	16,3

Prämixe aus Maisstärke mit 10 % Anteil Fließregulierungsmittel

Mischungspartner/ Mischzeit	AEROSIL [®] 200 30 Minuten	AEROSIL [®] 200 1 Stunde	AEROSIL [®] R805 1 Stunde
Zugspannung [Pa]	8,5	8,9	8,6
sdv [Pa]	1,1	1,7	0,3
rel. sdv [%]	12,8	19,1	3,3

9 Literaturverzeichnis

- 1 JANSSEN, H.A.: *Versuche über Getreidedruck in Silozellen*. Z. Vereins dt. Ingenieure 95 (1895), S. 1045-1049
- 2 JENIKE, A.W.: *Gravity flow of bulk solids*. Engineering Experiment Station Bulletin 108, Salt Lake City, 1961
- 3 MEYER, K.: *Nanomaterialien als Fließregulierungsmittel*. Dissertation, Universität Würzburg, 2003
- 4 EBER, M.: *Wirksamkeit und Leistungsfähigkeit von nanoskaligen Fließregulierungsmitteln*. Dissertation, Universität Würzburg, 2004
- 5 MÜLLER, A.-K.: *Untersuchungen zur fließregulierenden Eigenschaft hochdisperser Fällungskieselsäuren*. Dissertation, Universität Würzburg, 2008
- 6 WEBER, S.: *Untersuchungen zum Einfluss der Mischintensität auf die Potenz nanostrukturierter Fließregulierungsmittel*. Dissertation, Universität Würzburg; 2009
- 7 ZIMMERMANN, I.: *Pharmazeutische Technologie*. Berlin : Springer Verlag, 1998, ISBN 3-540-63944-6
- 8 BAUER, K. ; FRÖMMING, K.-H. ; FÜHRER, C.: *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie*. 7. Auflage Stuttgart : Wiss.-Verlagsges., 2002
- 9 KWADE, A.; SCHULZE, D.; SCHWEDES, J.: *Die direkte Messung des Horizontallastverhältnisses*. Beton- und Stahlbetonbau 89, S. 58-63 u. 117-119
- 10 MOLERUS, O.: *Schüttgutmechanik: Grundlagen und Anwendungen in der Verfahrenstechnik*. Berlin : Springer Verlag, 1985
- 11 PRESCOTT, J.K.; BARNUM, R.A.: *On powder flowability*. Pharmaceutical Technology 2000, S. 60-84
- 12 SCHULZE, D.: *Pulver und Schüttgüter, Fließeigenschaften und Handhabung*. Frankfurt : Springer, 2009, ISBN 978-3-540-88448-4
- 13 TOMAS, J.; SCHUBERT, H.: *Zum Fließverhalten von feuchten und leichtlöslichen Schüttgütern*. Verfahrenstechnik 1 (1983), S. 33-37
- 14 TENOU, E.; FITZPATRICK, J.J.: *Effect of relative humidity and temperature on food powder flowability*. Journal of Food Engineering 42 (1999); S. 109-116
- 15 KURZ, H. P.; MÜNZ, G.: *The influence of particle size distribution on the flow properties of limestone powders*. Powder Technology 11 (1975), S. 37-40
- 16 DANJO, K.; KINSHITA, K.; KITAGAWA, K.; IIDA, K.; SUNADA, H.; OTSUNKA, A.: *Effect of particle shape on the compaction and flow properties of powders*. Chem. Pharm. Bull. 37(11) (1989), S. 3070-3073
- 17 JENIKE, A. W.: *Storage and flow of solids*. Engineering Experiment Station Bulletin 123, Salt Lake City, 1964

- 18 TOMAS J.: *Zur Produktgestaltung kohäsiver Pulver – Mechanische Eigenschaften, Kompressions- und Fließverhalten*. Chemie Ingenieur Technik 75 (2003), S. 651-661
- 19 SCHULZE, D.: *Zur Fließfähigkeit von Schüttgütern - Definition und Meßverfahren*. Chemie Ingenieur Technik 67(1) (1995), S. 60-68
- 20 RUMPF, H.: *Die Wissenschaft des Agglomerierens*. Chemie Ingenieur Technik 48(1) (1974), S.1-11
- 21 SCHUBERT, H.: *Handbuch der Mechanischen Verfahrenstechnik, Band 1*. Weinheim : Wiley-VCH, 2003
- 22 SCHUBERT, H.: *Kapillarität in porösen Festkörpersystemen*. Berlin : Springer-Verlag, 1982
- 23 SCHUBERT, H.: *Grundlagen des Agglomerierens*. Chemie Ingenieur Technik 51(4) (1979), S. 266-277
- 24 SCHUBERT, H.: *Food Particle Technology, Part I: Properties of Particles and Particulate Food Systems*. Journal of Food Engineering 6(1) (1987), S. 1-32
- 25 LONDON, F.: *Zur Theorie und Systematik der Molekularkräfte*. Zeitschrift für Physik 63 (1930), S. 245-279
- 26 LONDON, F.: *The general theory of molecular forces*. Transactions of the Faraday Society 33 (1937), S. 8-26
- 27 HOLSTEIN B.R.: *The van der Waals interaction*. American Journal of Physics 33 (2001), S. 8-26
- 28 LÖFFLER, F.; RAASCH, J.: *Grundlagen der mechanischen Verfahrenstechnik*. Braunschweig : Vieweg-Verlag, 1992
- 29 HAMAKER H.C.: *The London-van der Waals attraction between spherical particles*. Physica 4(10) (1937), S. 1058-1072
- 30 LIFSHITZ, E.M.: *The theory of molecular attractive forces between solids*. Soviet Physics 2 (1956), S. 73-83
- 31 ZHOU H.; GÖTZINGER M.; PEUKERT, W.: *The influence of particle charge and roughness on particle-substrate adhesion*. Powder Technology 135-136 (2003), S. 82-91
- 32 VISSER, J.: *An Invited Review: Van der Waals and other cohesive forces affecting powder fluidisation*. Powder Technology 58(1) (1989), S. 1-10
- 33 PAHL, M.H.; WICKE, R.: *Haftkräfte in kompaktierten Schüttgütern*. Aufbereitungstechnik 7 (1988), S. 371-380
- 34 HIESTAND, E.N.: *Mechanical properties of compacts and particles that control tableting success*. J. Pharm. Sci. 86(9) (1997), S. 985-990
- 35 KRUPP, H.: *Particle adhesion – theory and experiment*. Advances in Colloid and Interface Science 1(2) (1967), S. 111-239
- 36 MIZES, H.A.: *Surface roughness and particle adhesion*. J. Adhes. 51 (1995), S. 155-165

- 37 FULLER, K.N.G.; TABOR, D.: *The effect of surface roughness on the adhesion of elastic solids*. Proc. R. Soc. Lond. A 345 (1975), S. 327-342
- 38 TABOR, D.: *Surface forces and surface interactions*. J. Coll. Interf. Sci. 58 (1977), S. 2-13
- 39 BARTHLOTT, W.; NEINHUIS, C.: *Purity of the sacred lotus, or escape from contamination in biological surfaces*. Planta 202 (1997), S. 1-8
- 40 TOMAS, J.; KLEINSCHMIDT, S.: *Verbesserung der Fließfähigkeit feiner kohäsiver Pulver durch nanoskalige Fließhilfsmittel*. Chem. Ing. Tech. 81 (2009), S. 717-733
- 41 XIE, H.-Y.: *The role of interparticulate forces in the fluidisation of fine particles*. Powder Technology 94 (1997), S. 99-108
- 42 MEI, R.; SHANG, H.; KLAUSNER, J.F.; KALLMANN, E.: *A contact model for the effect of particle coating on improving the flowability of cohesive powders*. KONA 15 (1997), S. 132-140
- 43 ZIMMERMANN, I.; EBER, M.; MEYER, K.: *Nanomaterials as flow regulators in dry powders*. Z. Phys. Chem. 218 (2004), S. 51-102
- 44 KURFEB, D.; HINRICHSSEN, H.; ZIMMERMANN, I.: *Statistical model of the powder flow regulation by nanomaterials*. Powder Technology 159 (2005), S. 63-70
- 45 RABINOVICH, Y.I.; ADLER, J.J.; ATA, A.; SINGH, R.K.; MOUDGIL, B.M.: *Adhesion between nanoscale rough surfaces – I. Role of asperity geometry*. J. Colloid Interface Sc. 232 (2000), S. 10-16
- 46 RABINOVICH, Y.I.; ADLER, J.J.; ATA, A.; SINGH, R.K.; MOUDGIL, B.M.: *Adhesion between nanoscale rough surfaces – II. Measurements and comparison with theory*. J. Colloid Interface Sc. 232 (2000), S. 17-24
- 47 LI, Q.; RUDOLPH, V.; PEUKERT, W.: *London-van der Waals adhesiveness of rough particles*. Powder Technology 161 (2006), S. 248-255
- 48 DERJAGUIN, B.V.: *Untersuchungen über die Reibung und Adhäsion*. Kolloid-Zeitschrift 69 (1934), S. 155-164
- 49 RUPPEL, J.: *Vergleich unterschiedlicher Messmethoden zur Beurteilung der Potenz nanostrukturierter Fließregulierungsmittel*. Dissertation, Universität Würzburg, 2008
- 50 SCHULZE, D.: *Ein neues Prinzip zur Messung der Fließeigenschaften von Pulvern und Schüttgütern*. Schüttgut 10(5) (2004), S. 369-377
- 51 SCHWEDES, J.: *Review on testers for measuring flow properties of bulk solids*. Granular matter 5 (2003), S. 1-43
- 52 *Europäisches Arzneibuch, amtliche deutsche Ausgabe*. 6. Ausgabe 5. Nachtrag Stuttgart : Dt. Apotheker-Verlag, 2010
- 53 *Europäisches Arzneibuch, amtliche deutsche Ausgabe*. 5. Ausgabe Grundwerk 2005, Stuttgart : Dt. Apotheker-Verlag, 2005
- 54 SCHÜSSELE, A.; BAUER-BRANDL, A.: *Note on the measurement of flowability according to the European Pharmacopoeia*. Int. J. Pharmaceutics 257 (2003), S. 301-304

-
- 55 SCHULZE D.: *Entwicklung und Anwendung eines neuartigen Ringschergerätes*. Aufbereitungstechnik 35 (1994), S. 524-535
- 56 PESCHL, I.: *Equipment for the measurement of mechanical properties of bulk materials*. Powder Handling & Processing 1 (1989), S. 73-81
- 57 NOWAK, M.; SCHWEDES, J.: *Investigation on pure shearing of cohesive limestone with true biaxial shear tester*. Chem. Eng. & Tech. 15(5) (2004), S. 295-299
- 58 CARR, R.L.: *Evaluating flow properties of solids*. Chem. Engineering 72 (1965), S. 163-168
- 59 DIN ISO 4324: Tenside, Pulver und Granulate: Bestimmung des Schüttwinkels, 1983
- 60 HAUSNER, H.: *Friction conditions in a mass of metal powder*. Int. J. Powder Metall. 3 (1967), S. 7-13
- 61 HARNBY N., HAWKINS A.E., VANDAME D.: *Use of bulk density determination as a means of typifying the flow characteristics of loosely compacted powders under conditions of variable relative humidity*. Chemical Engineering Science 42 (1987), S. 879-888
- 62 WONG, A.C.-Y.: *Charakterisation of the flowability of glass beads by bulk densities ratio*. Chem. Eng. Science 55 (2000), S. 3855-3859
- 63 ABDULLAH, E.C.; GELDART, D.: *The use of bulk density measurements as flowability indicators*. Powder Technology 102 (1999), S. 151-165
- 64 THALBERG, K., LINDHOLM, D., AXELSSON, A.: *Comparison of different flowability test for powders for inhalation*. Powder Technology 146 (2004), S. 206-213
- 65 WEIGAND, J.: *Einfluss der Partikelgröße auf das Fließverhalten von pharmazeutischen Schüttgütern*. Dissertation, Universität Würzburg, 1998
- 66 KRETZLER, K.: *Eine neue Methode zur Bestimmung der Fließeigenschaften von Schüttgütern*. Dissertation, Universität Würzburg, 2002
- 67 ALTHAUS, G.: *Der modifizierte Auslauftrichter, Eine neue Methode zur Beurteilung der Potenz nanoskaliger Fließregulierungsmittel*. Dissertation, Universität Würzburg, 2006
- 68 SCHWEIGER, A.; ZIMMERMANN, I.: *A new approach for the measurement of the tensile strength of powders*. Powder technology 101 (1999), S. 7-15
- 69 SCHWEIGER, A.: *Untersuchungen zum Fließverhalten feinkörniger Schüttgüter*. Dissertation, Universität Würzburg, 1998
- 70 ANSTETT, I.: *Untersuchungen zur Wirkungsweise von Fließregulierungsmitteln auf partikulärer Ebene*. Dissertation, Universität Würzburg, 2001
- 71 DÜNISCH, S.: *Untersuchungen der Wirkungsweise von Nanomaterialien*. Dissertation, Universität Würzburg, 2005
- 72 SCHMIDT, P.C.; WALTER, R.: *Investigation of the cohesion behaviour of powders and their adhesion to a carrier by an electronic tensiometer*. Pharmazie 49 (1994), S. 183-187

- 73 LOHRMANN, M.; KAPPL, M.; BUTT, H.-J.; URBANETZ, N.: *Adhesion forces in interactive mixtures for dry powder inhalers – Evaluation of a new measuring method.* Eur. J. Pharm. Biopharm. 67 (2) (2007), S. 579-586
- 74 CASTELLANOS, A.; VALVERDE, J.M.; QUINTANILLA, M.A.S.: *The Sevilla Powder Tester: A tool for characterizing the physical properties of fine cohesive powders at very small consolidations.* KONA 22 (2004), S. 66-81
- 75 ISRAELACHVILI, J.; ADAMS, G.: *Measurement of forces between two mica surfaces in aqueous electrolyte solution in the range 0-100 nm.* J. Chem. Soc. Faraday Trans. 174 (1978), S. 975-1001
- 76 BINNIG, G.; QUATE, C. F.: *Atomic force microscope.* Physical Review letters 56 (1986), S. 930-933
- 77 DUCKER, W. A.; SENDEN, T. J.; PASHLEY, R. M.: *Direct measurements of colloidal forces using an atomic force microscope.* Nature 353 (1991), S. 283-286
- 78 SINDEL, U.; ZIMMERMANN, I.: *Measurement of interaction forces between individual powder particles using an atomic force microscope.* Powder Technology 117 (2001), S. 247-254
- 79 SINDEL, U.: *Messung interpartikulärer Haftkräfte mittels Rasterkraftmikroskop.* Dissertation, Universität Würzburg, 1999
- 80 CARR, R.L.: *Classifying flow properties of solids.* Chem. Engineering 72 (1965), S. 69-72
- 81 ORBAND, J.L.R.; GELDART, D.: *Direct measurement of powder cohesion using a torsional device.* Powder Technology 92 (1997), S. 25-33
- 82 FREEMAN, R.: *Measuring the flow properties of consolidated, conditioned and aerated powders - A comparative study using a powder rheometer and a rotational shear cell.* Powder Technology 174 (1-2) (2007), S. 25-33
- 83 JONAT, S.; HASENZAHN, S.; DRECHSLER M.; ALBERS, P.; WAGNER, K.G.; SCHMIDT, P.C.: *Investigation of compacted hydrophilic and hydrophobic colloidal silicon dioxides as glidants for pharmaceutical excipients.* Powder Technology 141 (2004), S. 31-43
- 84 HUBER, G.; WIRTH, K.-E.: *Electrostatically supported surface coating of solid particles in liquid nitrogen for use in Dry-Powder-Inhalers.* Powder Technology 134 (2003), S. 181-192
- 85 VOIGT, R., FAHR, A.: *Pharmazeutische Technologie.* 10. Auflage Stuttgart : Dt. Apotheker-Verlag, 2006
- 86 MARTIN, A.; LEUENBERGER, H.: *Physikalische Pharmazie – Pharmazeutisch angewandte physikalisch-chemische Grundlagen.* 4. Auflage Stuttgart : Wiss. Verlags-Ges., 2002
- 87 SCHÖFFLING, U.: *Arzneiformenlehre.* 3. Auflage Stuttgart : Dt. Apotheker-Verlag, 1998
- 88 TAWASHI, R.: *Der Einfluss von AEROSIL® auf die Fließeigenschaften von Pulvern.* Die Pharm. Ind. 25(2) (1963), S. 64-66

- 89 MEYER, K.; ZIMMERMANN, I.: *Effect of glidants in binary powder mixtures*. Powder Technology 139 (2004), S. 40-54
- 90 BANNISTER, P.; HARNBY, N.: *A colorimetric technique for assessing the mixture quality of fine particle mixtures*. Powder Technology 36 (1983), S. 275-279
- 91 HERSEY, J.A.: *Ordered mixing: A new concept in powder mixing practice*. Powder Technology 11(1) (1975), S. 41-44
- 92 ALONSO, M.; SATOH, M.; MIYANAMI, K.: *Kinetics of fines transfer among carriers in powder coating*. Powder Technology 59 (1989), S. 217-224
- 93 YANG, J.; SLIVA, A.; BANERJEE, A.; DAVE R.N.; PFEFFER, R.: *Dry particle coating for improving the flowability of cohesive powders*. Powder Technology 158 (2005), S. 21-33
- 94 PFEFFER, R.; DAVE, R.N.; WEI, D.; RAMLAKHAN, M.: *Synthesis of engineered particulates with tailored properties using dry particle coating*. Powder Technology 117 (2001), S. 40-67
- 95 ISHIZAKA, T.; HONDA, H.; KUKUCHI, Y.; KATANO, T.; KOISHI, M.: *Complexation of aspirin with potato starch and improvement of dissolution rate by dry mixing*. Chem. Pharm. Bull. 36(7) (1988), S. 2562-2569
- 96 RAMLAKHAN, M.; WU, C.Y.; WATANO, S.; DAVE, R.N.; PFEFFER, R.: *Dry particle coating using magnetically assisted impaction coating: modification of surface properties and optimization of system and operating parameters*. Powder Technology 112 (2000), S. 137-148
- 97 NAITO, M.; KONDO, A.; YOKOYAMA, T.: *Application of comminution techniques for the surface modification of powder materials*. ISIJ Int. J. 33 (9) (1993), S. 915-924
- 98 MARIJNISSEN, J.C.M.; YURTERI, C.U.; VAN ERVEN, J.; CIACH, T.: *Medicine Nanoparticle Production by EHDA*. In: MARIJNISSEN, J.C.M.: *Nanoparticles in medicine and environment: inhalation and health effects*. Dordrecht : Springer, 2010, ISBN 978-90-481-2631-6
- 99 DABKOWSKI, M.F.; VAN OMMEN, J.R.; YURTERI, C.U.; HOCHHAUS, G.; MARIJNISSEN, J.C.M.: *The coating of particles with nanomaterials by means of electrostatic forces*. PARTEC 2007 – CD proceedings, Nürnberg, paper S37_2
- 100 JASER, M.: *Untersuchungen zur Wirkungsweise nanoskaliger Fließregulierungsmittel in der Tablettierung*. Dissertation, Universität Würzburg, 2006
- 101 ROSEN, M.J.: *Relationship of structure to properties in surfactants. II. Efficiency in surface or interfacial tension reduction*. J. Am. Oil Chem. Soc. 51 (1974), S. 461-465
- 102 ROSEN, M.J.: *The relationship of structure to properties in surfactants. IV. Effectiveness in surface or interfacial tension reduction*. J. Colloid Interface Sc. 56 (1976), S. 320-327
- 103 FROESCHKE, S.; KOHLER, S.; WEBER, A.P.; KASPER, G.: *Impact fragmentation of nanoparticle agglomerates*. J. Aerosol Science 34 (2003), S. 275-287

- 104 WEBER, A.P.; FRIEDLANDER, S.K.: *In situ determination of the activation energy for restructuring of nanometer aerosol agglomerates*. J. Aerosol Science 28 (1997), S. 179-192
- 105 SEIPENBUSCH, M.; ROTHENBACHER, S.; KIRCHHOF, M.J.; SCHMID, H.-J.; WEBER, A.P.; KASPER, G.: *Stability of Silica Nanoparticle Agglomerates*. AIChE Annual Meeting, Abstract 429c, Philadelphia, USA, 2008
- 106 BRÖCKEL, U.: *Product design and engineering. 2. Rawmaterials, additives and applications*. Weinheim : Wiley-VCH, 2007, ISBN 3527315292
- 107 KLOEPFER, H.: DBP 726723, Degussa AG, 1942
- 108 KOCH, W.; FRIEDLANDER, S. K.: *The effect of particle coalescence on the surface area of a coagulating aerosol*. Journal of Colloid and Interface Sc. 140(2) (1990), S. 419-427
- 109 NOWAK, R.; SCHACHTELY, U.: *Synthetic silicas for sealants*. Technical Bulletin Pigments No. 63, Firmenschrift Degussa AG, Hanau
- 110 FERCH, H.: *Pulverförmige amorphe synthetische Kieselsäure-Produkte – Herstellung und Charakterisierung*. Schriftenreihe Pigmente Nr. 32, Firmenschrift, Degussa AG, 1989
- 111 DEGUSSA AG: *Performance Silica: Füllstoffsysteme und Pigmente*. Firmenschrift
- 112 *The United States Pharmacopeia, The National Formulary – USP32-NF27*. Rockville, MD, USA, 2009
- 113 BRÜNNER, H., SCHUTTE, D.: *Hydrophobes AEROSIL® - Herstellung, Eigenschaften und Anwendung*. Schriftenreihe Pigmente Nr. 6, Firmenschrift Degussa AG, 1989
- 114 FORNY, L.; PEZRON, I.; SALEH, K.; GUIGON, P.; KOMUNJER, L.: *Storing water in powder form by self-assembling hydrophobic silica nanoparticles*. Powder Technology 171 (1) (2007), S. 15-24
- 115 REIJNDERS, L.: *Biological effects of nanoparticles used as glidants in powders*. Powder Technology 175 (2007), S. 142-145
- 116 AMERICAN THORACIC SOCIETY: *Adverse effects of crystalline silica exposure*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 155 (1997), S. 761-765
- 117 MERGET, R.; BAUER, T.; KÜPPER, H.U.; PHILIPPOU, S.; BAUER, H.D.; BREITSTADT, R.; BRUENING, T.: *Health hazards due to the inhalation of amorphous silica*. Arch. Toxicol. 75 (2002), S. 625-634.
- 118 CHO, W.S.; CHOI, M.; HAN, B.S.; OH, J.; PARK, K.; KIM, J.; KIM, S.H.; JEONG, J.: *Inflammatory mediators induced by intratracheal instillation of ultrafine amorphous silica particles*. Toxicology Letters 175 (2007), S. 175
- 119 KAEWAMATAWONG, T.; KAWAMURA, N.; OKAJIMA, M.; SAWEDA, T.; MORITA, A.; SHIMADA, A.: *Acute pulmonary toxicity caused by exposure to colloidal silica: particle size dependant pathological changes in mice*. Toxicol. Pathol. 33 (2005), S. 743-749
- 120 LANDSIEDEL, R.; KAPP, M.D.; SCHULZ, M.; WIENCH, K.; OESCH, F.: *Genotoxicity investigations on nanomaterials: Methods, preparation and characterization of test*

- material, potential artifacts and limitations – many questions, some answers. Mutation Research/Reviews in Mut. Res.* 681 (2009), S. 241-258
- 121 PUNTONI, R.; CEPPI, M.; REGGIARDO, G.; MERLO, F.: *Occupational exposure to carbon black and risk of bladder cancer. Lancet* 358 (2001), S. 562
- 122 BROWN, S.C.; KAMAL, M.; NASREEN, N.; BAUMURATOV, A.; SHARMA, P.; ANTONY, V.B.; MOUDGIL, B.M.: *Influence of shape, adhesion and simulated lung mechanics on amorphous silica nanoparticle toxicity. Advanced Powder Technology* 18 (2007), S. 69-79
- 123 NEL, A.; XIA, T.; MÄDLER, L.; LI, N.: *Toxic potential of Materials at the Nanolevel. Science* 311 (2006), S. 622-627
- 124 KISS, B.; BIRO, T.; CZIFRA, G.; TOTH, B.I.; KERTESZ, Z.; SZIKSZAI, Z.; KISS, A.Z.; JUHASZ, I.; ZOUBOULIS, C.C.; HUNYADI, J.: *Investigation of micronized titanium dioxide penetration in human skin xenografts and its effect on cellular functions of human skin-derived cells. Exp. Dermatology* 17 (2008), S. 659-667
- 125 BENNAT, C.; MÜLLER-GOYMANN, C.C.: *Skin penetration and stabilization of formulations containing microfine titanium dioxide as physical UV filter. Int. J. of Cosmetic Science* 22 (2000), S. 271-283
- 126 JANI, P.U.; MCCARTHY, D.E.; FLORENCE, A.T.: *Titan dioxide (rutile) particle uptake from the rat GI tract and translocation to systemic organs after oral administration. Int. J. Pharmaceutics* 105 (1999), S. 157-168
- 127 GURR, J.; WANG, A.S.S.; CHEN, C.; JAN, K.: *Ultrafine titanium dioxide particles in the absence of photoactivation can induce oxidative damage to human bronchial epithelial cells. Toxicology* 213 (2005), S. 66-73
- 128 PETERS, K.; UNGER, R.E.; KIRCKPATRICK, C.J.; GATTI, A.M.; MONARI, E.: *Effects of nano-scaled particles on endothelial cell functions in vitro: studies on viability, proliferation and inflammation. J. of Material Science: Materials in Medicine* 15 (2004), S. 321-325
- 129 WANG, J.; ZHOU, G.; CHEN, C.; YU, H.; WANG, T.; MA, Y.; JIA, G.; GAO, Y. (...) CHAI, Z.: *Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration. Toxicology Letters* 168 (2007), S. 176-185
- 130 SCHWEDES, J.: *Scherverhalten leicht verdichteter, kohäsiver Schüttgüter. Dissertation, Universität Karlsruhe, 1971*
- 131 AKERS, R.J.: *The certification of a limestone powder for Jenike shear testing: CRM 116: final report. Luxemburg, 1992, ISBN 92-826-3498-1*
- 132 FEISE, H.: *Standardmethode zur Charakterisierung von Schüttgütern mit dem Jenike Schergerät. Frankfurt, 2005, ISBN 3-897-46058-0, Übersetzung aus dem Englischen von „Standard Shear Testing Technique“, ISBN 0-852-95232-5*
- 133 PABEL, C.: *Dissertation in Vorbereitung; Universität Würzburg; voraussichtlich 2011*
- 134 EVONIK-DEGUSSA GMBH (Hrsg.): *AEROSIL 200® Pharma, Ein vielseitig verwendeter Rohstoff für die pharmazeutische Industrie, Technische Information Nr. 1237*

- 135 EVONIK INDUSTRIES: *Produktinformation AEROSIL[®] R 805*, www.aerosil.com, Stand: Dezember 2007
- 136 DEGUSSA AG: *Performance Silica: SIPERNAT[®], SIDENT[®]*. Firmenschrift, Hanau
- 137 ZHOU, J.; FEDKIW, P.; KHAN, S.: *Interfacial stability between lithium and fumed silica-based composite electrolytes*. J. Electrochem. Soc. 149(9) (2002), S. A1121-A1126
- 138 EVONIK INDUSTRIES: *Produktinformation SIPERNAT[®] D17*, www.evonik.com, Stand: April 2008
- 139 EVONIK INDUSTRIES: *Produktinformation AEROXIDE[®] TiO₂ P 25*, www.aerosil.com, Stand: Dezember 2007
- 140 ASTM INTERNATIONAL: *ASTM Standard D6128 Standard test method for shear testing of bulk solids using the Jenike shear cell*. www.astm.org
- 141 ZEPPELIN SCHÜTTGUTTECHNIK GMBH: *Betriebsanleitung für Schergerät TSG – 70/140*. Weingarten, Ausgabe 594.20.1 (1994)
- 142 STIEB, M.: *Mechanische Verfahrenstechnik – Partikeltechnologie I*. 3. Auflage Berlin : Springer, 2007
- 143 ZIMMERMANN, I.: *Möglichkeiten und Grenzen von Streulichtmessverfahren*. Chemie Ingenieur Technik 68 (1996), S. 422-425
- 144 WEBB, P.A.; ORR, C.: *Analytical methods in fine particle technology*. Norcross : Micromeritics, 1997, ISBN 0-965-67830-X
- 145 DIN ISO 9276-1: *Darstellung der Ergebnisse von Partikelgrößenanalysen*, 2004-09
- 146 COHARD, C.; GONTHIER, Y.; CHULIA, D.; VERAÏN, A.: *Comparative rheological study of different varieties of lactose - Part II*. Journal de Pharmacie de Belgique 39(4) (1984), S. 209-216
- 147 SCHWEIGER, A.; SINDEL, U.; ZIMMERMANN, I.: *Determination of the optimum mixing time for a mixture of lactose and corn starch*. Drugs made in Germany 41(2) (1998), S. 48-51
- 148 EVONIK INDUSTRIES: *AEROSIL[®] Colloidal Silicon Dioxide for Pharmaceuticals – Technical Information TI 1281*. www.aerosil.com, Stand: Oktober 2008