

Fakultät für Chemie und Pharmazie

Fraktale Charakterisierung pharmazeutischer Schüttgutoberflächen

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

vorgelegt von
Christian Thomas Pabel
aus Würzburg

Würzburg, Juni 2011

Fakultät für Chemie und Pharmazie

Fraktale Charakterisierung pharmazeutischer Schüttgutoberflächen

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

vorgelegt von
Christian Thomas Pabel
aus Würzburg

Würzburg, Juni 2011

eingereicht bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie am:

Gutachter der schriftlichen Arbeit:

1. Gutachter:

Prof. Dr. Ingfried Zimmermann

2. Gutachter:

Prof. Dr. Haye Hinrichsen

Prüfer des öffentlichen Promotionskolloquiums:

1. Prüfer:

Prof. Dr. Ingfried Zimmermann

2. Prüfer:

Prof. Dr. Haye Hinrichsen

3. Prüfer:

Prof. Dr. Anja Schlömerkemper

Datum des öffentlichen Promotionskolloquiums:

Doktorurkunde ausgehändigt am:

„Πάντα ῥεῖ.“

Heraklit

*„Roughness is a frontier that science long ignored;
now it must be faced: Fractals are the science of roughness!“*

Benoît B. Mandelbrot

*In sudore vultus tui vesceris pane,
donec revertaris ad humum, de qua sumptus es:
quia pulvis es et in pulverem reverteris.*

Publikationen und Tagungsbeiträge

Pabel C. T., Vater J., Wilde C., Franke P., Hofemeister J., Adler B., Bringmann G., Hacker J., Hentschel U. (2003) Antimicrobial Activities and Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry of *Bacillus* Isolates from the Marine Sponge *Aplysina aerophoba*. *Marine Biotechnology* **5**(5), 424-434

Thakur N. L., Hentschel U., Krasko A., Pabel C. T., Anil A. C., Müller W. E. G. (2003) Antibacterial Activity of the Sponge *Suberites domuncula* and its Primmorphs: Potential Basis for Epibacterial Chemical Defense. *Aquatic Microbial Ecology* **31**(1), 77-83

Pabel C. T., Zimmermann I. (2006) Surface Characterization of Pharmaceutical Excipients – Influence of Surface Roughness on Powder Flowability. *5th International Conference for Conveying and Handling of Particulate Solids*, August 27–31, 2006, Sorrento, Italy

Betreute Abschlußarbeiten

Sommerer S. (2011) Einfluss der Granulateigenschaften auf die Tablettierung von Tabletten mit dem Wirkstoff Methocarbamol. *Bachelor-Arbeit*, Beuth Hochschule für Technik, Berlin

Danksagung

Ich möchte allen danken, die mich in den vergangenen Jahren mit Rat und Tat unterstützt und alle auf ihre Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

- Zunächst selbstverständlich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Ingfried Zimmermann, für unendlich viel Geduld. Nicht zuletzt auch für die Anregung zu dieser Arbeit, die völlige Freiheit bei der Bearbeitung des Themas, viele Vorschläge, die ich ohne ihn niemals realisiert hätte, sowie zahlreiche interessante und unvergeßliche Gespräche und Diskussionen im Mitarbeiterseminar und in der Kaffeerrunde.
- Meiner Freundin Sarah, für Liebe und Geduld, Murpen und Werkeln lassen und hoffentlich mittlerweile ein bißchen Verständnis für die bösen, bösen Assistenten!
- Christine Schneider, die allen Widrigkeiten zum Trotz stets den Überblick über sämtliche Praktika, Klausuren, Prüfungen, Dienstreisen, Stellen, Fristen und Termine behielt und trotz allem noch Zeit zum Kaffee kochen fand. Danke, Christine!
- Doris Moret, für Hilfe bei allen praktikumsspezifischen Fragen und Problemen, die Materialkammer und die geheimen Seitenschränke, Sich-jederzeit-nerven-lassen und überhaupt Alles-tun-was-sonst-keiner-macht. Danke, Doris!
- Sascha Zügner, für die perfekte Organisation sämtlicher Praktika und Seminare, trotz Neubau, Studiengebühren und Rechtsanwalt, Häuslebau und Frau & Kind, aber auch für ein offenes Ohr für Fragen, Probleme und Vorschläge zu jeder Zeit.
- Allen Mit-Doktorandinnen und -Doktoranden, Anne-Kathrin, Annika, Annina, Claudia, Claudius, Dirk, Georg, Joanna, Margit, Sabine, Silke, Dipl.-Ing. (FH) Simone, Stefanie und Wehad! Ganz besonders gilt mein Dank Sabine, ohne die ich die ersten zwei Jahre kaum so gut überstanden hätte (obwohl sie mich manchmal wohl am liebsten gegen die Wand geklatscht hätte), und Joanna, mit der ich mittlerweile schon so manchen Weg gegangen bin. Danke, Sabine! Danke, Joanna!
- Allen sonstigen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Lehrstuhls, Ilona Pfeuffer, Dr. Georg Walter, Matthias Völker, Karl Vollmuth und den Lehrlingen, für ihre Hilfe und Unterstützung bei technischen Problemen zu jeder Zeit, besonders Freitag nachmittags.
- Bernd Reyer, für Gespräche, Pfeifenrauch und prompte Lösung aller Computerprobleme bevor man überhaupt von ihnen wußte.

- Gudrun Reichenauer vom ZAE Bayern, for everything BET.
- Prof. Georg Krohne, Elisabeth Meyer-Natus und Daniela Bunsen, für den Platz am Rasterelektronenmikroskop.
- Elke Richling vom Lehrstuhl für Lebensmittelchemie, für die Aufnahme und Auswertung von Lactose-Massenspektren.
- Prof. Jürgen Kreft und Victor Weidmann vom Lehrstuhl für Mikrobiologie, für den Laborplatz und die Unterstützung bei der Lactose-Keimzahlbestimmung.
- Den Firmen Evonik Degussa und Cerestar sowie der Molkerei Meggle, für die großzügige Bereitstellung der untersuchten Schüttgüter und hochdispersen Nanomaterialien.
- Der Österreichischen Nationalbibliothek, Bildstelle, für die Abdruckerlaubnis von Abbildung 1.

- ... und nicht zuletzt: Franca Ferrari und Carla Caramella, für schöne Stunden und Spaß im Labor ;-)



Abbildung 1: RICHARDSON-Plot: Gott bestimmt die fraktale Dimension des Universums mit dem Zirkel
„Ici crie dex ciel et terre soleil et lune et toz elemenz“, Bible moralisée. Codex Vindobonensis 2554.
Frankreich, 13. Jhd. (mit Genehmigung der Österreichischen Nationalbibliothek, Wien)

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Einleitung | 17 |
| 1.1 | Fließfähigkeit pharmazeutischer Schüttgüter | 18 |
| 1.2 | Interpartikuläre Haftkräfte | 22 |
| 1.2.1 | Vergleich der interpartikulären Haftkräfte | 22 |
| 1.2.2 | VAN-DER-WAALS-Kräfte | 24 |
| 1.2.3 | VAN-DER-WAALS-Kräfte zwischen makroskopischen Partikeln | 28 |
| 1.3 | Wirkungsweise von Fließregulierungsmitteln | 32 |
| 1.3.1 | Interpartikuläre Kontaktflächen | 34 |
| 1.3.2 | Rauhigkeitsmodelle | 35 |
| 1.3.3 | Grenzen geometrischer Modelle | 37 |
| 1.4 | Mandelbrot und Apfelmann – Grundlagen der fraktalen Geometrie..... | 39 |
| 1.4.1 | “How long is the coast of Britain?” | 39 |
| 1.4.2 | Selbstähnlichkeit und fraktale Dimension | 40 |
| 1.4.3 | Selbstaffinität – Die fraktale Geometrie der Natur..... | 44 |
| 1.4.4 | Die fraktale Dimension als Rauhigkeitsfaktor | 46 |
| 1.5 | Mikroskopie im Sub-Mikrometerbereich | 51 |
| 1.5.1 | Lichtmikroskopie – Aktueller denn je | 51 |
| 1.5.2 | Elektronenmikroskopie | 54 |
| 1.5.3 | Rastersondenmikroskopie als nicht-optisches Verfahren | 56 |
| 2 | Zielsetzung | 64 |
| 3 | Material | 65 |
| 3.1 | Modellsubstanz α -Lactose-Monohydrat | 65 |
| 3.1.1 | Allgemeine Eigenschaften..... | 65 |
| 3.1.2 | GranuLac® 200 | 66 |
| 3.1.3 | GranuLac® 200 (fraktioniert) | 67 |
| 3.2 | Hochdisperses Siliciumdioxid | 69 |
| 3.2.1 | Allgemeine Eigenschaften..... | 69 |
| 3.2.2 | Aerosil® 200 | 70 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 4 | Methoden | 72 |
| 4.1 | Probenvorbereitung | 72 |
| 4.2 | Physikalisch-chemische Charakterisierung von Schüttgutpartikeln..... | 72 |
| 4.2.1 | Partikelgrößenverteilung durch Laserbeugung | 72 |
| 4.2.2 | Rasterelektronenmikroskopie | 72 |
| 4.2.3 | Oberflächenbestimmung durch Stickstoffadsorption | 72 |
| 4.2.4 | Wasserdampfadsorptionsisotherme | 73 |
| 4.3 | Aufnahme von Zugspannungskurven | 75 |
| 4.4 | Rasterkraftmikroskopie | 78 |
| 4.5 | Bestimmung fraktaler Dimensionen..... | 79 |
| 4.5.1 | Allgemeines | 79 |
| 4.5.2 | Linearitätsmaß..... | 81 |
| 4.5.3 | Shifting Differential Box Counting (SDBC) | 82 |
| 4.5.4 | Multiple Image Variography (MIV)..... | 85 |
| 4.5.5 | Single Gas BET..... | 86 |
| 4.5.6 | Fraktale FRENKEL-HALSEY-HILL-Isotherme (fFHH)..... | 87 |
| 5 | Ergebnisse | 89 |
| 5.1 | Zugspannungskurven..... | 89 |
| 5.2 | Wasserdampfadsorptionsisotherme von α -Lactose-Monohydrat..... | 94 |
| 5.3 | Bestimmung fraktaler Dimensionen..... | 95 |
| 5.3.1 | Shifting Differential Box Counting (SDBC) | 95 |
| 5.3.2 | Multiple Image Variography (MIV)..... | 96 |
| 5.3.3 | Single Gas BET..... | 99 |
| 5.3.4 | Fraktale FRENKEL-HALSEY-HILL-Isotherme (fFHH)..... | 101 |
| 6 | Diskussion | 114 |
| 6.1 | Zugspannungskurven binärer Mischungen von GranuLac® 200 und Aerosil® 200..... | 114 |
| 6.2 | Fraktale Oberflächencharakterisierung (Rasterkraftmikroskopie)..... | 116 |
| 6.2.1 | Shifting Differential Box Counting (SDBC) | 116 |
| 6.2.2 | Multiple Image Variography (MIV)..... | 116 |
| 6.2.3 | Oberflächencharakterisierung mittels Rasterkraftmikroskopie – Fehlerbetrachtung | 117 |
| 6.2.4 | Zusammenfassung und Schlußfolgerung..... | 120 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 6.3 | Fraktale Oberflächencharakterisierung (Adsorptionsmethoden)..... | 122 |
| 6.3.1 | Single Gas BET..... | 122 |
| 6.3.2 | Korrektur von D_{BET} für nicht-monodisperse Partikel..... | 122 |
| 6.3.3 | Fraktale FRENKEL-HALSEY-HILL-Isotherme (fFHH)..... | 127 |
| 6.3.4 | Zusammenfassung und Schlußfolgerung..... | 129 |
| 7 | Zusammenfassung..... | 130 |
| 8 | Summary..... | 132 |
| 9 | Literaturverzeichnis..... | 134 |
| 10 | Anhänge..... | 148 |
| 10.1 | Produktdatenblatt GranuLac® 200..... | 148 |
| 10.2 | Produktdatenblatt Aerosil® 200..... | 150 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------|---|
| 2D | Zweidimensional |
| 3D | Dreidimensional |
| AA | <i>Arithmetic Average Roughness</i> R_a (Kap. 1.4.4) |
| AFM | <i>Atomic Force Microscope</i> ; Rasterkraftmikroskop (Kap. 1.5.3) |
| BET | Stickstoff-Adsorptionsisotherme nach BRUNAUER, EMMETT & TELLER (Kap. 4.2.3) |
| CLSM | <i>Confocal Laser Scanning Microscope</i> (Kap. 1.5.1) |
| DBC | <i>Differential Box Counting</i> (Kap. 4.5.3) |
| DIN | Deutsches Institut für Normung e. V. |
| DMT | Haftkraftmodell nach DERJAGUIN, MULLER & TOPOROV (Kap. 1.3.1) |
| DNA | <i>Deoxyribonucleic Acid</i> ; Desoxyribonukleinsäure |
| fFHH | fraktale FRENKEL-HALSEY-HILL-Isotherme (Kap. 4.5.6) |
| FHH | Stickstoff-Adsorptionsisotherme nach FRENKEL, HALSEY & HILL (Kap. 4.5.6) |
| JKR | Haftkraftmodell nach JOHNSON, KENDALL & ROBERTS (Kap. 1.3.1) |
| LFM | <i>Lateral Force Microscope</i> (Kap. 1.5.3) |
| MIV | <i>Multiple Image Variography</i> (Kap. 4.5.4) |
| MYD | Haftkraftmodell nach MULLER, YUSHCHENKO & DERJAGUIN (Kap. 1.3.1) |
| NA | numerische Apertur (Kap. 1.5.1) |
| PSD | <i>Power Spectral Density</i> ; spektrale Leistungsdichte (Kap. 4.5.1) |
| RCC | <i>Reticular Cell Counting</i> (Kap. 4.5.3) |
| REM | Rasterelektronenmikroskop (Kap. 1.5.2) |
| RMS | <i>Root Mean Square Roughness</i> R_q (Kap. 1.4.4) |
| SDBC | <i>Shifting Differential Box Counting</i> (Kap. 4.5.3) |
| SEM | <i>Scanning Electron Microscope</i> (Kap. 1.5.2) |
| SNOM | <i>Scanning Near-Field Optical Microscopy</i> (Kap. 1.5.1) |
| STED | <i>Stimulated Emission Depletion</i> (Kap. 1.5.1) |
| STM | <i>Scanning Tunneling Microscope</i> ; Rastertunnelmikroskop (Kap. 1.5.3) |
| TEM | Transmissionselektronenmikroskop (Kap. 1.5.2) |
| UV | Ultraviolett |
| WSxM | <i>Windows Scanning (Force, Tunneling, Near Optical, ...) Microscope</i> Software [1] |

Die in mathematischen und physikalischen Formeln und Gleichungen verwendeten Konstanten, Variablen und Formelzeichen sind jeweils unterhalb der entsprechenden Gleichung definiert.

Ein „*“ in graphischen Darstellungen kennzeichnet eine gegenüber dem vorhergehenden Wert statistisch signifikante Veränderung.

1 Einleitung

Trockene Haufwerke aus festen Einzelpartikeln, deren Volumen im Vergleich zum Gesamtvolumen des Haufwerks sehr gering ist, werden als „Schüttgüter“ bezeichnet. Für die durchschnittliche Größe eines solchen Schüttgutpartikels gibt es hierbei einen breiten Spielraum. Während durch Flammenhydrolyse gewonnenes hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil®¹; Kap. 3.2.1) und für die Tonerherstellung verwendete Furnaceruße typischerweise Primärpartikelgrößen von nur wenigen Nanometern aufweisen², können in der Bauindustrie eingesetzter Kies oder Kieselsteine Durchmesser von etlichen Zentimetern erreichen. Die meisten der pharmazeutisch relevanten Schüttgüter bewegen sich jedoch in einem engen Bereich zwischen diesen beiden Extremen, im allgemeinen zwischen 10 und 100 µm; Granulate, Mikrokapseln und Pellets können Größen von bis zu wenigen Millimetern erreichen.

Obwohl wir uns dessen selten bewußt werden, sind Schüttgüter ein selbstverständlicher Teil unseres Alltagslebens. Sie begegnen uns regelmäßig in der Küche (Mehl, Kaffee, Zucker, Gewürze, Instanttees), im Haushalt (Waschpulver, Badesalz, Gips) und in der Freizeit (Sand). Aber, obwohl nicht auf den ersten Blick erkennbar, läßt sich auch eine Vielzahl anderer Dinge auf eine Schüttgutbasis zurückführen: So wird beispielsweise ein Großteil der Kunststoff- und Metallformteile durch Verpressen von Granulat hergestellt, wie auch Spülmaschinentabs und Haustiertrockenfutter. Briketts bestehen aus komprimiertem Kohlenstaub, und Keramiken werden unter Druck- und Hitzeeinwirkung durch Versintern einer Pulvergrundlage geformt.

Auch im pharmazeutischen Bereich darf die Bedeutung von Schüttgütern nicht unterschätzt werden. Zwar haben Pulver und Granulate, mit Ausnahme von Pudern, Pulvern zur Inhalation und einigen wenigen Fertigarzneimitteln (z. B. Aspirin® effect), als eigenständige Arzneiform an Bedeutung verloren. Dennoch bilden sie Zwischenprodukte bei der Herstellung der mengenmäßig bedeutendsten Arzneiformen. Tabletten und Brausetabletten werden, wie die lateinische Bezeichnung *Compressi* zeigt, entweder durch Verpressen eines Granulates, oder, zunehmend häufiger, durch Direktverpressung eines Pulvers hergestellt. Hartgelatine kapseln werden mit Pulvern, Granulaten oder Pellets befüllt. Auch der größte Teil der Wirkstoffe für die Produktion fester, halbfester oder flüssiger Arzneiformen ist zunächst pulverförmig. Hinzu kommen zahlreiche aus Stabilitätsgründen gefriergetrocknete Pulver zur Herstellung von Säften und Infusionslösungen.

¹ Aerosil® ist ein eingetragenes Warenzeichen der Deutschen Gold- und Silber-Scheideanstalt AG (seit 2007: Evonik Degussa GmbH).

² Aufgrund der in diesem Größenordnungsbereich sehr starken VAN-DER-WAALS-Kräfte (Kap. 1.2.2) liegen diese Materialien allerdings zumeist in Form von Aggregaten oder Agglomeraten deutlich größeren Durchmessers vor; die anwendungsrelevanten Eigenschaften der Materialien werden maßgeblich durch die Größe und Stabilität dieser Überstrukturen bestimmt.

1.1 Fließfähigkeit pharmazeutischer Schüttgüter

Trotz ihrer grundlegenden technischen und pharmazeutischen Bedeutung ist eine vollständige physikalische Beschreibung von Schüttgütern bis heute nicht möglich; sie besitzen sowohl Eigenschaften von Festkörpern wie auch von Flüssigkeiten oder Gasen. Schüttgüter können, wie der Name impliziert, „geschüttet“ werden, d. h. sie fließen (wie Flüssigkeiten) nach Überschreiten eines spezifischen Neigungswinkels und einer vom Spannungszustand abhängigen Fließgrenze selbständig partikelweise aus Gefäßen aus, bilden aber (im Gegensatz zu Flüssigkeiten) am Boden Haufen, deren Böschungswinkel oftmals als ein charakteristisches Merkmal zur Beschreibung des betreffenden Schüttguts herangezogen wird [2]. Wie Flüssigkeiten lassen sie sich durch Rohrleitungen pumpen und fließen aus Silos aus; wie Festkörper können ruhende Schüttgüter Schub- und Druckspannungen übertragen, ähnlich Gasen ändern sie ihre Dichte in Abhängigkeit von der Druckbelastung.

JANSSEN-Gleichung

Physikalisch läßt sich diese Zwitterstellung von Schüttgütern durch Einführung des **Horizontallastverhältnisses** λ_p verdeutlichen: Betrachtet man ein scheibenförmiges Schüttgutelement in einem schüttgutgefüllten Zylinder, so wirkt auf das Element in vertikaler Richtung durch die Gewichtskraft der Pulverpartikel die Vertikalspannung σ_v . Aufgrund dieser Spannung stellt sich in horizontaler Richtung eine Horizontalspannung σ_h ein (Abbildung 2) [3].

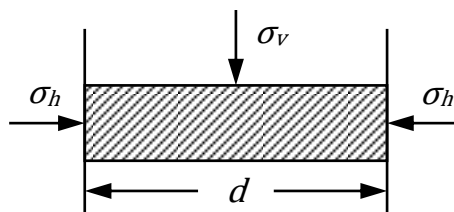


Abbildung 2: Spannungsverhältnisse in Schüttgütern

Das Horizontallastverhältnis nun ist definiert als der Quotient aus Horizontal- und korrespondierender Vertikalspannung. Es gibt jenen Bruchteil der Vertikalspannung an, den eine ruhende Schüttgutschicht horizontal auf die Säulenwände überträgt [4]:

$$\lambda_p = \frac{\sigma_h}{\sigma_v} \quad \text{Gleichung 1}$$

λ_p = Horizontallastverhältnis; σ_h = Horizontalspannung [Pa]; σ_v = Vertikalspannung [Pa]

Ein ideal nicht-elastischer Festkörper weist ein Horizontallastverhältnis von 0 auf, während eine ideale Flüssigkeit ein Horizontallastverhältnis von 1 besitzt [5]. Dies bedeutet, daß ein auf einen Festkörper vertikal ausgeübter Druck nicht zu einer Druckerhöhung (= Verformung des Körpers) in horizontaler Richtung führt, während der Wanddruck in Flüssigkeiten sich gleichmäßig verteilt. Schüttgüter besitzen

Horizontallastverhältnisse zwischen 0 und 1, typischerweise im Bereich 0,3 bis 0,6 [5], und nehmen somit eine Zwischenstellung zwischen Flüssigkeiten und Festkörpern ein.

Die Spannungsverhältnisse im Schüttgut lassen sich durch die **JANSSEN-Gleichung** [6] beschreiben:

$$\sigma_{v\text{Max}} = \frac{\rho_b \cdot g \cdot d}{4 \cdot \lambda_p \cdot \tan\Phi} \quad \text{Gleichung 2}$$

$\sigma_{v\text{Max}}$ = maximale Vertikalspannung [Pa]; ρ_b = Schüttdichte [$\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$]; g = mittlere Erdbeschleunigung = $9,80665 \text{ m}\cdot\text{s}^{-2}$ [7]; d = Rohrdurchmesser [m]; λ_p = Horizontallastverhältnis; Φ = Wandreibungswinkel

Dies bedeutet, daß sich in Schüttgütern eine **maximale** Vertikal- und (aufgrund der direkten Abhängigkeit gemäß Gleichung 1) Horizontalspannung einstellt, die vom **Rohrdurchmesser** d abhängt. Im Gegensatz dazu ist gemäß der barometrischen Höhenformel der Druck in Flüssigkeiten direkt proportional zur **Höhe** der Flüssigkeitssäule. Aus diesem Grund werden Behältnisse zur Lagerung von Schüttgütern (z. B. Getreidesilos) als möglichst schlanke und hohe Türme, Behältnisse zur Lagerung von Flüssigkeiten (z. B. Öltanks) möglichst breit und flach angelegt (Abbildung 3).



Abbildung 3: a) Getreidesilo Schapfenmühle (Höhe 114,6 m); b) Öltank, Golden West Refinery
(Bilder veröffentlicht unter der GNU Free Documentation License unter de.wikipedia.org)

Fließfähigkeit

Eine der grundlegenden Eigenschaften bei der Beschreibung von Schüttgütern ist ihre **Fließfähigkeit** (im Alltagsgebrauch zum Teil auch als „Rieselfähigkeit“ bezeichnet). Der Begriff „Fließfähigkeit“ bezeichnet vereinfacht gesagt die Fähigkeit eines Pulvers, gleichmäßig (gleiche Masse pro Zeiteinheit) aus einem Gefäß auszufließen und am Boden einen möglichst flachen Haufen definierter Schüttdichte und Porosität zu bilden³.

Fließfähigkeit ist hierbei weniger eine Materialeigenschaft, sondern vielmehr abhängig von den interpartikulären Haftkräften und damit in erster Linie von der Partikelgröße (Kap. 1.2.3). Veranschaulichen läßt sich dies beispielsweise durch den Vergleich der Fließeigenschaften von Kristallzucker und Puderzucker: Obwohl chemisch kein Unterschied zwischen den beiden Materialien besteht, rieselt Kristallzucker frei und gleichmäßig aus der Tüte, während der sehr viel feinere Puderzucker stark zu Verklumpung und Caking neigt.

Das Vorliegen solcher frei fließender Pulver bzw. Granulate ist eine Grundvoraussetzung für zahlreiche pharmazeutische Herstellungsprozesse. Sowohl das Füllen der Matrize bei der Tablettenproduktion als auch das der unteren Kapselhälften bei der Herstellung von Hartgelatine kapseln erfolgt volumendosiert, was das Vorliegen von Schüttgütern einheitlicher Porosität und Fließfähigkeit voraussetzt. Das Europäische Arzneibuch läßt aus diesem Grund einzeldosierte Arzneiformen auf Einheitlichkeit der Masse prüfen [9]: Starke Schwankungen in der Masse der einzelnen Tabletten oder Kapseln lassen eine ungenügende Fließfähigkeit des zugrundeliegenden Schüttgutes und somit das Vorliegen von Schwankungen im Wirkstoffgehalt der Arzneiformen vermuten.

Die qualitative, geschweige denn quantitative, Beschreibung der Fließeigenschaften von Schüttgütern stellt nach wie vor eine Herausforderung dar. Die meisten der etablierten Prüfmethode sind rein empirische Konventionen von beschränkter physikalischer Aussagekraft. Hierfür ist zum einen die universelle Verbreitung von Schüttgütern in nahezu allen Industriezweigen verantwortlich: Für die meisten Anwendungen ist eine schnelle und praxisgerechte Abschätzung der jeweiligen anwendungsrelevanten Fließparameter vollständig ausreichend; die Notwendigkeit einer umfassenden Pulvertheorie besteht nicht. Zum anderen entziehen sich Schüttgüter gerade auch durch ihre Zwitterstellung zwischen Festkörpern und Flüssigkeiten (siehe oben) einer einfachen physikalischen Beschreibung. Schüttgüter sind komplexe nicht-homogene Systeme, in denen Feststoffpartikel unterschiedlicher chemischer Zusammensetzung, Größe, Form und Oberflächenstruktur von einem Gasgemisch umspült werden. Die mechanischen Eigenschaften eines solchen Kollektivs sind grundsätzlich nicht durch einfache Aufsummierung der Wechselwirkungskräfte zwischen isolierten Partikeln beschreibbar [10].

³ Eine aus den kontinuumsmechanischen Grundlagen der Bodenmechanik abgeleitete, allgemein anerkannte physikalische Definition liefert JENIKE [8].

Fließregulierungsmittel

Zur Verbesserung ihrer Fließfähigkeit werden pharmazeutischen Schüttgütern üblicherweise wenige Massenprocente eines **Fließregulierungsmittels** zugefügt. Ursprünglich handelte es sich hierbei um Substanzen wie Talkum oder Magnesiumstearat, die aufgrund ihres chemischen Aufbaus⁴ in der Lage sind, die Reibungskräfte zwischen einzelnen Partikeln zu minimieren [11]. Auch heute findet Magnesiumstearat aufgrund dieser Eigenschaften noch vielfach Verwendung als Schmier- und Formentrennmittel in der Tablettenherstellung. Seit der Entwicklung des Flammenhydrolyseverfahrens durch KLOEPFER 1942 [12] wird die Funktion des Fließregulierungsmittels im pharmazeutischen Bereich jedoch nahezu ausschließlich von hochdispersem Siliciumdioxid (Aerosil®) wahrgenommen. Ursprünglich pharmazeutischen Pudern zur Verringerung der Hygroskopizität [13] oder Salben als Verdickungsmittel zugesetzt [14], ist ein systematischer galenischer Einsatz von Aerosil® als Fließregulierungsmittel in der Literatur seit 1957 nachweisbar [14].

Der Begriff „Fließregulierungsmittel“ selbst wurde 1962 von Mitarbeitern der Schönborn-Apotheke Mainz in Abgrenzung zu „Gleitmitteln“ wie Magnesiumstearat und Talkum geprägt. Die von KÖHLER & HIRSCHMANN mit dem Zuckerstreuer „GERDA“ durchgeführten ersten systematischen Untersuchungen zur Fließfähigkeit von Tablettiermischungen [15] stellen im Rückblick echte Pionierarbeiten dar, die bis in die Gegenwart nachwirken: So ist hier neben dem Begriff „Fließregulierungsmittel“ ebenso erstmals die Unterscheidung zwischen innerer und äußerer Phase einer Tablettiermischung nachweisbar.

Im Gegensatz zum Einsatz in der Pharmaindustrie kommen in anderen Industriebereichen neben Aerosil® teilweise auch andere Materialien zur Anwendung; erwähnenswert sind in diesem Zusammenhang insbesondere die nicht-flammenhydrolytisch gewonnenen gefällten Kieselsäuren (E 551; Sipernat®⁵) als Fließregulierungsmittel in Gewürzmischungen, Instantsuppen oder Pulverfeuerlöschern.

Trotz ihrer mittlerweile fast 50-jährigen Geschichte werden Fließregulierungsmittel auch heute noch größtenteils empirisch eingesetzt. Speziell Art und Menge des zugesetzten Aerosils® sowie die Abschätzung der zur Desagglomeration und Verteilung notwendigen Mischzeit beruhen auf Erfahrungswerten. Obwohl der Wirkmechanismus von Fließregulierungsmitteln mittlerweile gut verstanden ist (Kap. 1.3), ist man trotz intensiver Forschungsarbeit [16; 17; 18; 19; 20; 21; 22; 23; 24; 25; 26] von einer rationalen Anwendung noch immer weit entfernt.

⁴ Talkum ist ein Schichtsilikat, dessen einzelne Lagen leicht übereinander gleiten können; Magnesiumstearat ist im chemischen Sinn eine Seife.

⁵ Sipernat® ist ein eingetragenes Warenzeichen der Degussa AG (seit 2007: Evonik Degussa GmbH).

1.2 Interpartikuläre Haftkräfte

Die Fließfähigkeit von Schüttgütern ist auf enge Art und Weise mit den Wechselwirkungskräften zwischen einzelnen Schüttgutpartikeln verknüpft. Mit Ausnahme von elektrostatischen Wechselwirkungen sind alle diese Kräfte stets **anziehend**, d. h. sie treten in Form von **Haftkräften** auf. Einen Überblick über die Haftkräfte in Schüttgütern liefern die klassischen Arbeiten von RUMPF⁶ [27; 28; 29]. RUMPF unterscheidet in seinem systematischen Überblick vier Hauptgruppen von Haftkräften, die er in weitere Kategorien unterteilt (Tabelle 1). Von diesen allerdings spielen Festkörperbrücken, formschlüssige Bindungen, magnetische Kräfte sowie Haftung durch zähflüssige Bindemittel bei den in dieser Arbeit betrachteten Materialien keine Rolle und sollen deshalb im folgenden nicht weiter behandelt werden.

Tabelle 1: Bindungsmechanismen in Schüttgütern (nach [29; 30])

| |
|--|
| Festkörperbrücken |
| <ul style="list-style-type: none"> • Sinterung • Chemische Reaktion • Schmelzhaftung, Kaltschweißung • Erhärtende Bindemittel • Kristallisation gelöster Stoffe beim Trocknen |
| Flüssigkeitsoberflächen |
| <ul style="list-style-type: none"> • Kapillare Haftkräfte • Zähflüssige Bindemittel, Klebstoffe • Adsorptionsschichten |
| Anziehungskräfte zwischen Feststoffpartikeln |
| <ul style="list-style-type: none"> • VAN-DER-WAALS-Kräfte • Elektrostatische Kräfte • Magnetische Kräfte |
| Formschlüssige Bindung |
| <ul style="list-style-type: none"> • Verhakungen, Verschlaufungen |

Als Haupthaftkräfte in Schüttgütern verbleiben somit **elektrostatische Kräfte**, **Kapillarkräfte**, sowie **VAN-DER-WAALS-Kräfte**.

1.2.1 Vergleich der interpartikulären Haftkräfte

Die Gesamthaftkraft zwischen zwei Schüttgutpartikeln entspricht der Summe ihrer sämtlichen anziehenden und abstoßenden Wechselwirkungen. Einen Vergleich der verschiedenen interpartikulären Haftkräfte F zwischen zwei kugelförmigen Partikeln in Abhängigkeit von Partikelabstand d zeigt Abbildung 4.

⁶ **Hans RUMPF** (1911–1976), deutscher Verfahrenstechniker

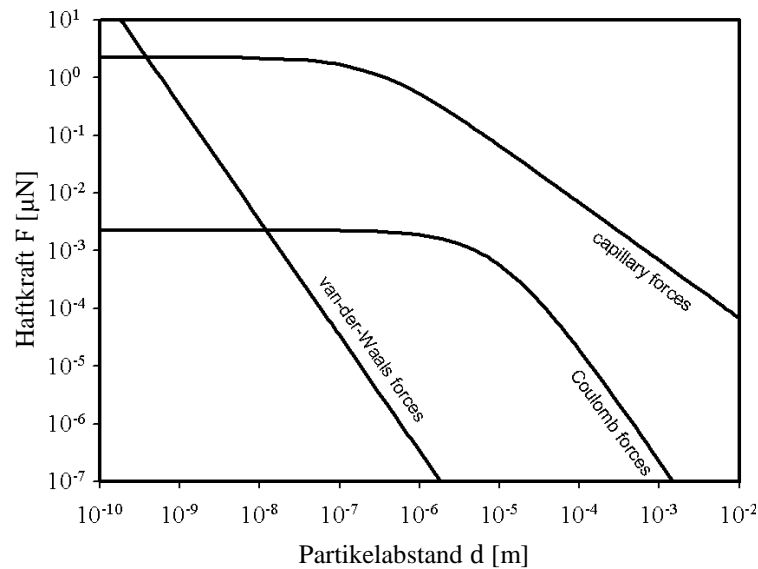


Abbildung 4: Vergleich der interpartikulären Haftkräfte F zwischen zwei kugelförmigen Partikeln in Abhängigkeit vom Partikelabstand d (nach [31])

Kugelradius $R_1 = R_2 = 5 \mu\text{m}$; HAMAKER-Konstante $A = 8 \cdot 10^{-19} \text{ J}$; Oberflächenladungsdichte $= 100 \text{ e} \cdot \mu\text{m}^{-2}$; spezifische Dichte $\rho = 1,48 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$; Oberflächenspannung $\sigma = 72 \text{ mJ} \cdot \text{m}^{-2}$

Wie deutlich erkennbar ist, besitzen die VAN-DER-WAALS-Kräfte im Vergleich zu den elektrostatischen COULOMB⁷- und den Kapillarkräften nur eine geringe Reichweite und sind bei Partikelabständen größer 100 nm kaum noch nachweisbar. Bei sehr kleinen Abständen jedoch, wie sie in Schüttgütern üblicherweise vorliegen, sind sie mehrere Größenordnungen stärker als die elektrostatischen Kräfte. Kapillarkräfte sind in der Praxis, im Gegensatz zur Abbildung 4, die lediglich die theoretischen Verhältnisse zeigt, nur bis zu einem maximalen Partikelabstand von etwa 2,5 μm wirksam, da aufgrund der Oberflächenspannung bei größeren Abständen die Flüssigkeitsbrücken reißen [32].

Hieraus ist zu folgern: Wird beabsichtigt, Partikel aus größerer Entfernung einzufangen (Staubabscheidung, Agglomeration), liefert praktisch nur die elektrostatische Anziehung einen Beitrag. Für die Haftkräfte zwischen zwei Partikeln in Kontakt sind jedoch lediglich Flüssigkeitsbrücken und VAN-DER-WAALS-Kräfte maßgeblich [30; 32]. Da Flüssigkeitsbrücken in der Regel erst ab einer relativen Luftfeuchte über 60 % in nennenswertem Maße gebildet werden [33; 34], werden in trockenen Schüttgütern die interpartikulären Haftkräfte praktisch ausschließlich durch VAN-DER-WAALS-Kräfte bestimmt.

⁷ Charles Augustin de COULOMB (1736–1806), französischer Physiker

1.2.2 VAN-DER-WAALS-Kräfte

Die VAN-DER-WAALS-Gleichung

Die Beziehung zwischen Druck p , Volumen V , Stoffmenge n und Temperatur T eines (idealen) Gases läßt sich physikalisch mit Hilfe der **Allgemeinen Gasgleichung** beschreiben:

$$p \cdot V = n \cdot R \cdot T$$

Gleichung 3

p = Druck [Pa]; V = Volumen [m^3]; n = Stoffmenge [mol]; R = Allgemeine Gaskonstante = $8,414472 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ [7]; T = Temperatur [K]

Die Allgemeine Gasgleichung stellt hierbei eine Kombination des **Gesetzes von BOYLE-MARIOTTE**⁸ mit den **Gesetzen von GAY-LUSSAC**⁹ dar. Die in der Gleichung enthaltene Proportionalitätskonstante R wird als **Allgemeine Gaskonstante** bezeichnet und hat den Wert $8,414472 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ [7]. Aus dem **Gesetz von AVOGADRO**¹⁰ folgt unmittelbar, daß es sich bei der Gaskonstanten um eine universelle materialunabhängige Naturkonstante handeln muß, die für alle idealen Gase denselben Wert hat. Eine quantenmechanische Deutung von R liefert PLANCK¹¹, der die Allgemeine Gaskonstante auf die BOLTZMANN-Konstante¹² k_B , eine der Grundgrößen der Statistischen Mechanik, zurückführt:

$$R = k_B \cdot N_A$$

Gleichung 4

R = Allgemeine Gaskonstante = $8,414472 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ [7]; k_B = BOLTZMANN-Konstante = $1,3806504 \cdot 10^{-23} \text{ J} \cdot \text{K}^{-1}$ [7]; N_A = AVOGADRO-Konstante = $6,02214179 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$ [7]

Im Rahmen seiner Dissertation erkannte VAN DER WAALS¹³, daß die Allgemeine Gasgleichung in der Praxis zur Beschreibung **realer Gase** nicht geeignet ist: Reale Gase nehmen stets ein größeres Volumen ein und weisen einen niedrigeren Druck auf als von der Theorie vorhergesagt [35]. Das erhöhte Volumen führte er darauf zurück, daß reale Gasmoleküle (im Gegensatz zur Annahme für **ideale Gase**¹⁴) ein Eigenvolumen besitzen, welches zum vom Gas theoretisch eingenommenen Volumen hinzuaddiert werden muß. Für die Erklärung der Druckminderung postulierte er das Vorhandensein bis dato unbekannter anziehender Wechselwirkungen zwischen den Gasteilchen, die sowohl die Häufigkeit der Stöße als auch die dabei wirkenden Kräfte reduzieren. Demzufolge mußte die Druckminderung proportional zum Quadrat

⁸ **Robert BOYLE** (1627–1691), irischer Naturforscher; **Edme MARIOTTE** (um 1620–1684), französischer Physiker

⁹ **Joseph GAY-LUSSAC** (1778–1850), französischer Physikochemiker

¹⁰ **Lorenzo AVOGADRO** (1776–1856), italienischer Physiker

¹¹ **Max PLANCK** (1858–1947), deutscher Physiker; Nobelpreis für Physik 1918

¹² **Ludwig BOLTZMANN** (1844–1906), österreichischer Physiker

¹³ **Johannes VAN DER WAALS** (1837–1923), niederländischer Physiker; Nobelpreis für Physik 1910

¹⁴ **ideales Gas**: Ideale Gasteilchen sind volumenlose Massepunkte, die keinen intermolekularen Wechselwirkungen unterliegen und deren Zusammenstöße ideal-elastisch verlaufen.

der Konzentration sein. Ausgehend von diesen Überlegungen formulierte er die heute nach ihm benannte **VAN-DER-WAALS-Gleichung** (VAN-DER-WAALSSche Zustandsgleichung), die eine Erweiterung der Allgemeinen Gasgleichung auf reale Gase darstellt:

$$\left(p + a \cdot \left(\frac{n}{V}\right)^2\right) \cdot (V - n \cdot b) = n \cdot R \cdot T \quad \text{Gleichung 5}$$

p = Druck [Pa]; a = Kohäsionsdruck [$\text{Pa} \cdot \text{m}^6 \cdot \text{mol}^{-2}$]; n = Stoffmenge [mol]; V = Volumen [m^3]; b = Covolumen [$\text{m}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$]; R = Allgemeine Gaskonstante = $8,414472 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ [7]; T = Temperatur [K]

Die in der Gleichung enthaltenen Proportionalitätsfaktoren a und b werden als **Kohäsionsdruck** bzw. **Covolumen** bezeichnet und sind stoffspezifische Konstanten. Während a (ein Maß für die Anziehung zwischen zwei Molekülen) für jedes Gas nur empirisch bestimmt werden kann, entspricht b dem Eigenvolumen eines Mols Gasmoleküle.

„Für seine Arbeiten zur Zustandsgleichung der Gase und Flüssigkeiten“ wurde VAN DER WAALS 1910 mit dem Nobelpreis für Physik ausgezeichnet. Die von ihm postulierten intermolekularen Wechselwirkungen bezeichnet man heute als „**VAN-DER-WAALS-Kräfte**“.

Natur der Van-der-Waals-Kräfte

Die physikalisch-chemische Natur der VAN-DER-WAALS-Kräfte wurde erst etwa 50 Jahre nach ihrer Entdeckung endgültig aufgeklärt. Eine erste Deutung lieferte VAN DER WAALS' ehemaliger Doktorand **KEESOM**¹⁵, der die Wechselwirkungskräfte zwischen frei rotierenden permanenten Dipolen untersuchte: Aufgrund der unterschiedlichen Ladungsverteilung in Dipolmolekülen richten sich diese antiparallel zueinander aus, was eine intermolekulare Anziehung ermöglicht [36]. **DEBYE**¹⁶ erweiterte KEESOMS Theorie auf die Wechselwirkungen zwischen permanenten und induzierten Dipolen; er erkannte, daß auch auf apolare Moleküle eine Anziehungskraft wirken kann, wenn sie in nahen Kontakt mit Dipolen kommen: Die ungleichmäßige Ladungsverteilung im Dipolmolekül induziert eine Ungleichverteilung im benachbarten *per se* ladungssymmetrischen Molekül und ermöglicht somit ebenfalls intermolekulare Wechselwirkungen [37]. Als dritte Komponente und in Ergänzung der DEBYE-Theorie kommen noch die **LONDON-Kräfte**¹⁷ (LONDONSche Dispersionskräfte) hinzu: LONDON erkannte, daß zur Induktion eines Dipols nicht zwangsläufig ein permanentes Dipol-Molekül notwendig ist; vielmehr sind die natürlichen intramolekularen Schwankungen der Elektronendichte [38] ausreichend, in benachbarten Molekülen wechselseitig Dipolmomente zu induzieren [39]. Eine Übersicht zur Abschätzung des jeweiligen KEESOM-, DEBYE- und LONDON-Anteils der VAN-DER-WAALS-Kräfte ist in Tabelle 2 zusammenstellt.

¹⁵ **Willem KEESOM** (1876–1956), niederländischer Physiker

¹⁶ **Petrus DEBYE** (Peter DEBYE) (1884–1966), niederländisch-amerikanischer Physikochemiker; Nobelpreis für Chemie 1936

¹⁷ **Fritz LONDON** (1900–1954), deutsch-amerikanischer Physiker

Tabelle 2: Komponenten des Gesamtpotentials der VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen (nach [4])

| Potentialkomponente | Wechselwirkung | Potential Φ |
|---------------------|-----------------------------------|--|
| KEESOM-Anteil | frei rotierende permanente Dipole | $\frac{2}{3} \cdot \frac{\mu^4}{(4\pi\epsilon_0)^2 \cdot k_B T \cdot d^6}$ |
| DEBYE-Anteil | permanenter und induzierter Dipol | $\frac{2\alpha\mu^2}{(4\pi\epsilon_0)^2 \cdot d^6}$ |
| LONDON-Anteil | wechselseitig induzierte Dipole | $\frac{3}{4} \cdot \frac{h\nu_0\alpha^2}{(4\pi\epsilon_0)^2 \cdot d^6}$ |

Φ = Wechselwirkungspotential [$\text{J}\cdot\text{m}^6$]; μ = Dipolmoment [$\text{C}\cdot\text{m}$]; ϵ_0 = Dielektrizitätskonstante des Vakuums = $8,854187817 \cdot 10^{-12} \text{ A}\cdot\text{s}\cdot\text{V}^{-1}\cdot\text{m}^{-1}$ [7]; k_B = BOLTZMANN-Konstante = $1,3806504 \cdot 10^{-23} \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}$ [7]; T = Temperatur [K]; d = Molekülabstand [m]; α = Polarisierbarkeit [$\text{C}^2\cdot\text{m}^2\cdot\text{J}^{-1}$]; h = PLANCKSches Wirkungsquantum = $6,62606896 \cdot 10^{-34} \text{ J}\cdot\text{s}$ [7]; ν_0 = charakteristische Frequenz des Materials [s^{-1}]

Das Gesamtwechselwirkungspotential zwischen zwei Molekülen ergibt sich aus der Summe ihrer anziehenden und abstoßenden Wechselwirkungen. Aufgrund ihrer Natur als Dipol-Dipol-Wechselwirkungen sind VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen (zwischen Materialien derselben chemischen Zusammensetzung) grundsätzlich **anziehend** [40]. Als abstoßende Kraft ist hauptsächlich die im Nahbereich wirksame **PAULI-Repulsion**¹⁸ zu berücksichtigen, die auftritt, sobald die gleichsinnig geladenen Elektronenwolken der Moleküle sich zu durchdringen beginnen. Addiert man die jeweils abstoßenden und anziehenden Wechselwirkungen in Abhängigkeit vom Molekülabstand d , erhält man den typischen Kurvenverlauf des **LENNARD-JONES-Potentials**¹⁹ (Abbildung 5). Das LENNARD-JONES-Potential weist typischerweise ein Minimum bei einem Molekülabstand von ca. 0,4 nm (im Vakuum) auf. Für diesen **minimalen Kontaktabstand** d_0 erreicht die Haftkraft zwischen zwei Partikeln ihren Maximalwert [28; 41; 42].

¹⁸ **Wolfgang PAULI** (1900–1958), deutscher Physiker; Nobelpreis für Physik 1945

¹⁹ **Sir John LENNARD-JONES** (1894–1954), englischer Mathematiker

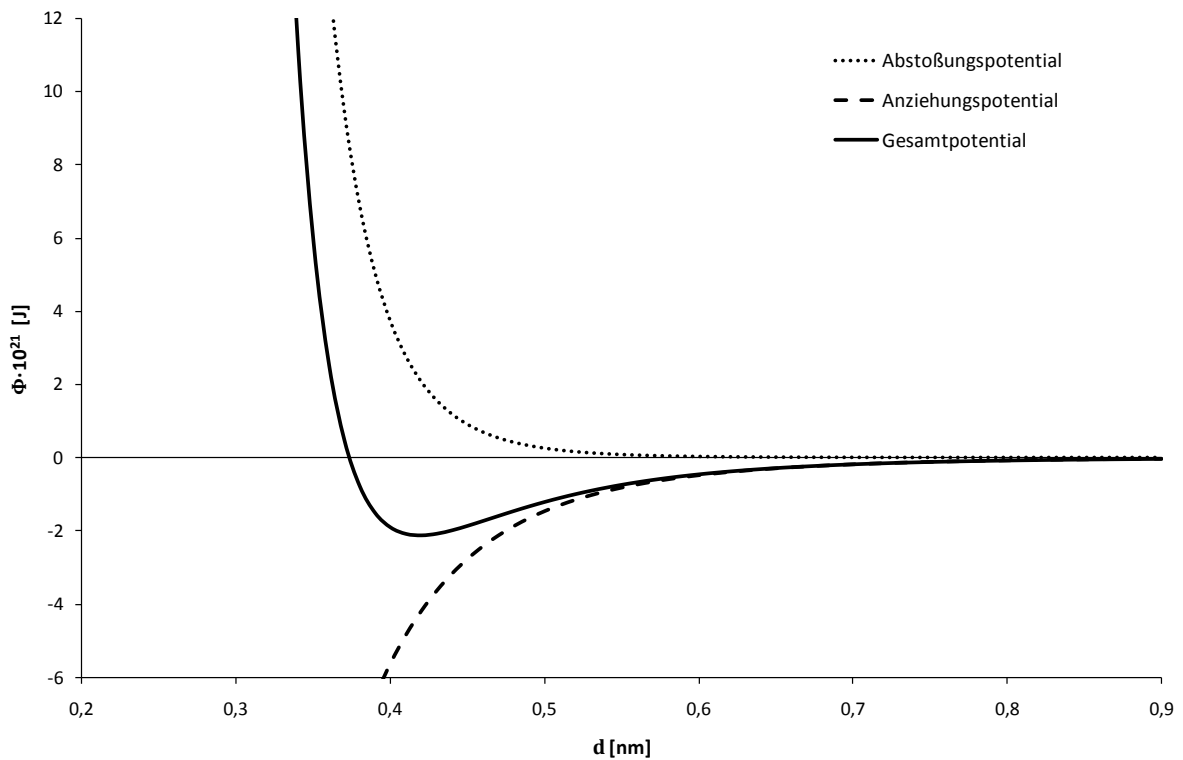


Abbildung 5: LENNARD-JONES-Potential Φ zwischen zwei Methanmolekülen in Abhängigkeit vom Molekülabstand d

Die VAN-DER-WAALS-Kraft weist nur eine kurze Reichweite von bis zu ca. 100 nm auf (Kap. 1.2.1) und nimmt sehr schnell ab; zunächst mit der sechsten Potenz des Abstands d zwischen den zwei benachbarten Molekülen [39; 43]. Überschreitet der Abstand der Moleküle einen Wert $\frac{\lambda_i}{2\pi}$ (λ_i = charakteristische Absorptionswellenlänge der Atome), typischerweise etwa 10 nm [44], so beschleunigt sich aufgrund der endlichen Ausbreitungsgeschwindigkeit der elektromagnetischen Wellen zwischen den in Wechselwirkung stehenden Dipolen der Prozeß und verläuft fortan mit der siebten Potenz des Molekülabstands (**CASIMIRScher Retardierungseffekt**²⁰) [30; 43; 45].

²⁰ **Hendrik CASIMIR** (1909–2000), niederländischer Physiker

1.2.3 VAN-DER-WAALS-Kräfte zwischen makroskopischen Partikeln

Während sich die VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen zwischen isolierten Atomen und Molekülen relativ einfach quantifizieren lassen (Tabelle 2), stellt ihre Berechnung für makroskopische Festkörper (z. B. Schüttgutpartikel) eine ungleich größere Herausforderung dar.

Mikroskopische Theorie nach HAMAKER

Aufbauend auf den Arbeiten von LONDON wurde ein erster Ansatz, die **mikroskopische Theorie nach HAMAKER**, 1937 von DE BOER²¹ und HAMAKER²² vorgestellt [40; 46; 47]. Dies blieb zeitlebens HAMAKERS einzige Arbeit auf dem Gebiet interpartikulärer Anziehungskräfte [48]. Die HAMAKER-Theorie geht von den Wechselwirkungen zwischen einzelnen Atomen und Molekülen aus und postuliert ihre Additivität; d. h. die VAN-DER-WAALS-Anziehung zwischen makroskopischen Körpern kann durch Integration über alle Wechselwirkungen zwischen einzelnen Paaren von Atomen und Molekülen berechnet werden [41]. Die auf einen Partikel pro Flächeneinheit wirksame Kraft („VAN-DER-WAALS-Druck“) errechnet sich nach HAMAKER ZU:

$$P_{\text{vdW}} = \frac{A}{6\pi \cdot d^3} \quad \text{Gleichung 6}$$

P_{vdW} = VAN-DER-WAALS-Druck [$\text{N}\cdot\text{m}^{-2}$]; A = HAMAKER-Konstante [J]; d = Partikelabstand [m]

Da in Gleichung 6 der Partikelabstand im Nenner auftaucht, besteht für $d = 0$ eine Definitionslücke; die Haftkraft wird unendlich groß (vgl. Abbildung 5). Aus diesem Grund muß auch für sich berührende Partikel mit einem endlichen Abstand gerechnet werden; für gewöhnlich wird hier für d der minimale Kontaktabstand $d_0 = 0,4 \text{ nm}$ angenommen (Kap. 1.2.2) [32].

Der in der Gleichung enthaltene materialspezifische Proportionalitätsfaktor A wird als **HAMAKER-Konstante** bezeichnet. Sie ist temperaturabhängig [44] und bewegt sich typischerweise in einer Größenordnung von 10^{-20} bis 10^{-19} J [40]. Da die HAMAKER-Konstante zum einen sehr klein, zum anderen ihre exakte Bestimmung sehr schwierig ist (z. B. schwanken die in der Literatur angegebenen Werte für die HAMAKER-Konstante von SiO_2 zwischen $5 \cdot 10^{-20} \text{ J}$ und $1,5 \cdot 10^{-19} \text{ J}$ [49; 50; 51; 52; 53]), wird sie bei der Berechnung von VAN-DER-WAALS-Kräften für gewöhnlich vernachlässigt bzw. ein mittlerer Wert geschätzt. Stehen zwei verschiedene Materialien 1 und 2 mit den HAMAKER-Konstanten A_{11} und A_{22} miteinander in Kontakt, läßt sich die resultierende **effektive HAMAKER-Konstante A_{12}** gemäß dem Prinzip von BERTHELOT²³ [54] als deren geometrisches Mittel berechnen [44]:

²¹ Jan DE BOER (1899–1971), niederländischer Physikochemiker

²² Hugo HAMAKER (1905–1993), niederländischer Ozeanograph und Statistiker

²³ Daniel BERTHELOT (1865–1927), französischer Chemiker

$$A_{12} = \sqrt{A_{11} \cdot A_{22}} \quad \text{Gleichung 7}$$

Zu beachten ist außerdem, daß sich die betrachteten Materialien nur selten im Vakuum befinden; in einem solchen Fall muß die umgebende kontinuierliche Phase (Gas oder Lösungsmittel) zusätzlich in die Überlegungen mit einbezogen werden [4]. So führt beispielsweise die Adsorption von Gas an der Partikeloberfläche für gewöhnlich zu einer Erhöhung der Haftkräfte [55]. Bezieht man die HAMAHER-Konstante A_{33} der kohärenten Phase in Gleichung 7 mit ein, ergibt sich für die effektive HAMAHER-Konstante A_{132} näherungsweise [44]:

$$A_{132} \cong (\sqrt{A_{11}} - \sqrt{A_{33}}) \cdot (\sqrt{A_{22}} - \sqrt{A_{33}}) \quad \text{Gleichung 8}$$

In Gleichung 8 wird jedoch nicht berücksichtigt, daß das Medium gegenüber Vakuum eine relative Dielektrizitätskonstante ϵ größer 1 aufweist, was eine schnellere Ausbreitung der Dispersionskräfte ermöglicht [56]. Diese Berechnungsweise unterschätzt somit in der Praxis den wahren Wert von A_{132} systematisch um bis zu 40 % [57].

Makroskopische Theorie nach LIFSHITZ

Die HAMAHER-Theorie der VAN-DER-WAALS-Kräfte weist insgesamt drei große Nachteile auf [41]:

- 1) Wie bereits erwähnt, ist die HAMAHER-Konstante nur für sehr wenige Materialien bekannt.
- 2) Die Wechselwirkungen zwischen fest gepackten Atomen und Molekülen in Festkörpern entsprechen nicht notwendigerweise denen zwischen frei beweglichen Atomen und Molekülen, wie sie die HAMAHER-Theorie voraussetzt.
- 3) Die Korrelation zwischen den beweglichen Ladungsträgern in den Materialien ist unbekannt.

Aus diesen Gründen wurde 1956 von LIFSHITZ²⁴ ein physikalisch befriedigenderer, spektroskopischer Ansatz, die **makroskopische Theorie nach LIFSHITZ**, vorgestellt [58]. Im Gegensatz zur HAMAHER-Theorie geht LIFSHITZ hierbei von den optischen Eigenschaften der wechselwirkenden Partikel aus und berechnet ihre VAN-DER-WAALS-Anziehung direkt aus den Imaginäranteilen ihrer komplexen Dielektrizitätskonstanten im Fern-UV [41]. Die LIFSHITZ-Theorie faßt alle früheren Theorien von KEESOM, DEBYE, LONDON und CASIMIR zusammen; ihre größte Stärke jedoch ist, daß sie im Gegensatz zu den früheren Arbeiten keinerlei Modellvorstellungen zugrunde legt, sondern sich vollständig auf eindeutig meßbare Moleküleigenschaften beschränkt [59].

²⁴ **Евгений Михайлович Лифшиц** (Jewgeni Michailowitsch LIFSHITZ) (1915–1985), sowjetischer Physiker

LIFSHITZ erarbeitete für den VAN-DER-WAALS-Druck folgende Beziehung:

$$P_{\text{vdW}} = \frac{\hbar \bar{\omega}}{8\pi \cdot d^3} \quad \text{Gleichung 9}$$

P_{vdW} = VAN-DER-WAALS-Druck [$\text{N} \cdot \text{m}^{-2}$]; \hbar = DIRAC-Konstante = $h/2\pi = 1,054571628 \cdot 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$ [7]; h = PLANCKSches Wirkungsquantum = $6,62606896 \cdot 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$ [7]; $\bar{\omega}$ = mittlere Frequenz des Absorptionsspektrums [s^{-1}]; d = Partikelabstand [m]

Das Produkt aus der DIRAC-Konstanten²⁵ \hbar und der materialspezifischen mittleren Absorptionsfrequenz $\bar{\omega}$ im Zähler wird auch als **LIFSHITZ-VAN-DER-WAALS-Konstante** bezeichnet. Aus dem Vergleich von Gleichung 6 mit Gleichung 9 läßt sich schließen, daß LIFSHITZ-VAN-DER-WAALS-Konstante $\hbar \bar{\omega}$ und HAMAKER-Konstante A in direkter Beziehung zueinander stehen:

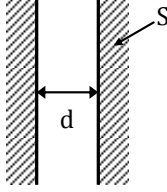
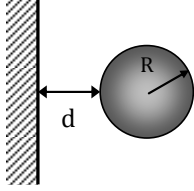
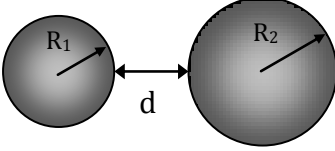
$$\hbar \bar{\omega} = \frac{4}{3} \pi \cdot A \quad \text{Gleichung 10}$$

Hieraus folgt, daß HAMAKER- und LIFSHITZ-Theorie trotz der grundsätzlich verschiedenen Ansätze äquivalent sind, sich nur in der Art und Weise der Berechnung unterscheiden und (unter Beachtung der Anwendungsvoraussetzungen des HAMAKER-Modells) letzten Endes zum gleichen Ergebnis führen [60]. Die HAMAKER-Theorie stellt somit, wie auch LIFSHITZ selbst anmerkt [58], lediglich einen Spezialfall der LIFSHITZ-Theorie für hinreichend frei bewegliche Einzelmoleküle dar. Insofern ist es auch vertretbar, daß zahlreiche Autoren für die Berechnung weiterhin die vergleichsweise einfache HAMAKER-Methode gegenüber der mathematisch komplexen LIFSHITZ-Methode bevorzugen [59]; allerdings stehen heute auch deutlich vereinfachte Modelle zur Bestimmung der LIFSHITZ-VAN-DER-WAALS-Konstanten zur Verfügung [44; 61].

Tabelle 3 stellt die Formeln für die Berechnung von VAN-DER-WAALS-Kräften für die wichtigsten Partikelgeometrien im Vergleich zusammen. Für praktische Berechnungen muß jedoch, in wesentlich stärkerem Maße als für elektrostatische und Kapillarkräfte, stets die Oberflächengeometrie der Partikel, insbesondere ihre Oberflächenrauigkeit, berücksichtigt werden (Kap. 1.3).

²⁵ Paul DIRAC (1902–1984), englischer Physiker; Nobelpreis für Physik 1933

Tabelle 3: VAN-DER-WAALS-Kräfte für ideal glatte, starre Modellkörper (nach [30; 32])

| Modellsystem | Mikroskopische Theorie nach HAMAHER | Makroskopische Theorie nach LIFSHITZ |
|--|--|---|
|  <p>Platte/Platte</p> | $P_{vdw} = \frac{F_{vdw}}{S} = \frac{A}{6\pi \cdot d^3}$ | $P_{vdw} = \frac{F_{vdw}}{S} = \frac{\hbar\bar{\omega}}{8\pi^2 \cdot d^3}$ |
|  <p>Platte/Kugel</p> | $F_{vdw} = \frac{A \cdot R}{6 \cdot d^2}$ | $F_{vdw} = \frac{\hbar\bar{\omega} \cdot R}{8\pi \cdot d^2}$ |
|  <p>Kugel/Kugel</p> | $F_{vdw} = \frac{A}{6 \cdot d^2} \cdot \left(\frac{R_1 \cdot R_2}{R_1 + R_2} \right)$ | $F_{vdw} = \frac{\hbar\bar{\omega}}{8\pi \cdot d^2} \cdot \left(\frac{R_1 \cdot R_2}{R_1 + R_2} \right)$ |

P_{vdw} = VAN-DER-WAALS-Druck [$N \cdot m^{-2}$]; F_{vdw} = VAN-DER-WAALS-Kraft [N]; S = Plattenfläche [m^2]; A = HAMAHER-Konstante [J];
 d = Partikelabstand [m]; $\hbar\bar{\omega}$ = LIFSHITZ-VAN-DER-WAALS-Konstante [J]; R, R_1, R_2 = Kugelradien [m]

1.3 Wirkungsweise von Fließregulierungsmitteln

Wie in Kap. 1.2.3 dargestellt, wird die Fließfähigkeit eines trockenen Pulvers in erster Linie durch die zwischen den einzelnen Partikeln herrschenden VAN-DER-WAALS-Kräfte bestimmt. Die experimentell beobachteten Haftkräfte sind jedoch im allgemeinen deutlich, oft mehrere Größenordnungen kleiner als die anhand der aufgeführten Modelle theoretisch berechneten Werte. Diese Diskrepanz ist auf die Tatsache zurückzuführen, daß die den Modellen zugrundeliegenden geometrischen Körper (perfekte Kugeln) die Form und Oberflächenstruktur realer Schüttgutpartikel nur unzureichend repräsentieren. Oberflächenrauigkeiten reduzieren auf zweierlei Weise die zwischen benachbarten Partikeln herrschenden Haftkräfte²⁶:

- Zum einen werden durch die Oberflächenrauigkeiten die **Kontaktflächen** zwischen benachbarten Partikeln deutlich reduziert (Kap. 1.3.1); der auf diese Weise resultierende Verlust an Haftkraft wird durch die gleichzeitig steigende Zahl an Partikelkontakten nicht kompensiert.
- Als wichtigster Mechanismus ist jedoch die Reduktion der VAN-DER-WAALS-Kraft durch **Vergrößerung des Partikelabstandes** anzusehen (der Partikelabstand geht in die Berechnung der VAN-DER-WAALS-Kraft in der 2. Potenz ein; Tabelle 3). Durch die Auflagerung von Nanopartikeln auf die Schüttgutoberfläche stehen die einzelnen Schüttgutpartikel nicht mehr in direktem Kontakt zueinander, sondern der Partikel-Partikel-Kontakt wird durch die aufgelagerten Nanopartikel vermittelt.

Dieser Effekt der Reduktion von Haftkräften durch Erhöhung der Oberflächenrauigkeit ist aus der Natur bekannt: Die Blätter des Heiligen Lotos (*Nelumbo nucifera* GAERTN. 1788, Nelumbonaceae; Abbildung 6) sind durch die Auflagerung epikutikulärer Wachskristalle extrem schmutzabweisend, was eine Selbstreinigung der Blätter durch Regen ermöglicht und eine Beeinträchtigung der Photosyntheseleistung durch anhaftende Schmutzpartikel effektiv verhindert [63]. Ebenso verringern auch zahnartige Strukturen auf der Haut von Haifischen deutlich den Wasserwiderstand. Diese oft (fälschlich) als „Lotus-Effekt“ bezeichnete Eigenschaft wird auch technisch auf vielfache Weise, z. B. durch Auftragen spezieller Farb- anstriche, nachzuahmen versucht.

²⁶ CASTELLANOS *et al.* [62] postulieren einen dritten Mechanismus: Da Aerosil® einen sehr hohen Elastizitätsmodul besitzt, sind Kontaktflächen, an denen Aerosil®-Partikel beteiligt sind, praktisch nicht verformbar. Gemäß den Theorien zur Kontaktflächenmechanik (vgl. Kap. 1.3.1) hat dies ebenfalls eine Reduktion der Haftkraft zur Folge. Auf den beschriebenen Mechanismus wird im folgenden nicht weiter eingegangen.



Abbildung 6: Pavillon des Wohlgeruchs Buddhas auf dem Gelände des Neuen Sommerpalastes, Peking; im Vordergrund Lotos-Pflanzen.

Die **Verbesserung der Fließfähigkeit** pharmazeutischer Schüttgüter durch Zugabe nanopartikulärer Fließregulierungsmittel (insbesondere von hochdisperssem Siliciumdioxid; Aerosil®) ist somit, wie zahlreiche Untersuchungen gezeigt haben [16; 17; 18; 19; 20; 21; 22; 23; 24; 25; 26; 64; 65], auf die Auflagerung der Nanomaterialien auf die Partikeloberfläche und somit die **Erhöhung der Oberflächenrauigkeit** zurückzuführen [66; 67]. Frühere Vorstellungen, die eine Erniedrigung der Oberflächenrauigkeit und Verminderung der interpartikulären Reibung durch Ausbildung einer monopartikulären Fließmittelschicht auf der Schüttgutoberfläche postulierten („Kugellagereffekt“) [68; 69; 70], konnten eindeutig widerlegt werden.

Das quantitative Ausmaß der Verbesserung der Fließfähigkeit ist hierbei von zahlreichen Faktoren abhängig. Neben dem prozentualen **Anteil** an der Pulvermischung sind auch die **Mischzeit** sowie die physikalischen (**Agglomeratstabilität**) und chemischen Eigenschaften (**Hydrophobizität**) des Fließregulierungsmittels zu berücksichtigen, wobei alle diese Faktoren in gegenseitiger Wechselwirkung stehen: Je hydrophober ein Material, desto geringer ist im allgemeinen die auf der Ausbildung von Wasserstoffbrücken beruhende Agglomeratstabilität, wodurch zur Erzielung des gleichen fließverbessernden Effekts deutlich niedrigere Fließregulierungsmittelkonzentrationen und/oder Mischzeiten erforderlich sind. Das Aufbrechen der bäumchenartigen Agglomerat-Superstrukturen stellt dabei den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Verbesserung der Fließfähigkeit durch nanopartikuläre Fließregulierungsmittel dar. Auch in Anbetracht der Größenverhältnisse zwischen Schüttgut und Nanopartikeln ist ein solcher Mischvorgang somit treffender als **kugelmühlenartiger Mahlvorgang** zu beschreiben.

Entsprechend der Charakterisierung von Emulgatoren nach ROSEN [71] lassen sich Fließregulierungsmittel nach ihrer Wirksamkeit (*effectiveness*) und ihrer Leistungsfähigkeit (*efficiency*) einteilen. „Wirksamkeit“ bezeichnet hierbei die mit dem betreffenden Fließregulierungsmittel minimal erreichbare Zugspannung σ_{\min} (als Maß für die Fließfähigkeit) innerhalb des Schüttgutes, „Leistungsfähigkeit“ die zum Erreichen dieses Minimums notwendige minimale Mischzeit t_{\min} (als Maß für den Energieeintrag) [31]. Hydrophobe Materialien wie hydrophobisierte hochdisperse kolloidale Kieselsäuren (z. B. Aerosil® R972) oder Furnaceruße (z. B. Printex® 95) sind hierbei sowohl hinsichtlich ihrer Wirksamkeit als auch ihrer Leistungsfähigkeit hydrophilen Materialien (z. B. Aerosil® 200, Aeroxide® TiO₂-P25) deutlich überlegen [22; 23].

1.3.1 Interpartikuläre Kontaktflächen

Während sich die VAN-DER-WAALS-Kraft entsprechend den Theorien von HAMAKER und LIFSHITZ (Kap. 1.2.2) bei Kenntnis der betreffenden Materialkonstanten mit hinreichender Genauigkeit berechnen läßt, ist die Bestimmung der Kontaktfläche deutlich komplexer und anhand theoretischer Modelle nur näherungsweise möglich [72; 73]. Da diese für die Verhältnisse in den betrachteten Schüttgütern jedoch nur nachrangige Bedeutung haben, sollen die bekanntesten Modelle im folgenden lediglich kurz dargestellt und in den folgenden Kapiteln nicht weiter berücksichtigt werden.

Das klassische Modell interpartikulärer Oberflächenkontakte wurde 1881 von HERTZ²⁷ entwickelt und beschreibt die Kontaktfläche zweier elastischer kugelförmiger Körper und ihre Wechselwirkung unter Druck [74]. Das Modell von HERTZ besitzt jedoch nur insofern Gültigkeit, als daß der Druck so gering ist, daß keine Verformung der beteiligten Körper auftritt. Da Verformung und Wechselwirkung sich jedoch gegenseitig beeinflussen (je größer die Verformung, desto größer die Kontaktfläche und damit die wechselwirkenden Kräfte; je größer die Wechselwirkungskräfte, desto größer aber auch die Verformung und damit die Kontaktfläche), ist das HERTZsche Modell für die Beschreibung realer Partikelkontakte nur bedingt geeignet [72].

Bei elastischer Verformung der Körper läßt sich die Kontaktfläche durch zwei konkurrierende Modelle beschreiben: Das **JKR-Modell** nach JOHNSON, KENDALL und ROBERTS [75] beschreibt die Haftkraft zwischen zwei Partikeln unter der Annahme, daß rein elastische Verformung stattfindet und alle Interaktionen im Bereich der direkten Kontaktzone erfolgen:

$$F_C = 1,5 \cdot \pi \cdot W \cdot R \quad \text{Gleichung 11}$$

F_C = Haftkraft [N]; W = Adhäsionsarbeit [J]; R = Krümmungsradius der Kugeloberfläche [m^{-1}]

²⁷ Heinrich HERTZ (1857–1894), deutscher Physiker

In die Berechnung der Adhäsionsarbeit geht hierbei u. a. der Elastizitätsmodul des betrachteten Materials als Kehrwert der 2. Potenz ein.

Das **DMT-Modell** nach DERJAGUIN, MULLER und TOPOROV [76] berücksichtigt zusätzlich Oberflächenwechselwirkungen außerhalb der direkten Kontaktfläche und liefert somit geringfügig höhere Haftkräfte:

$$F_C = 2 \cdot \pi \cdot W \cdot R \quad \text{Gleichung 12}$$

F_C = Haftkraft [N]; W = Adhäsionsarbeit (= resultierende Oberflächenenergie = $E_1 + E_2 - E_{12}$) [J]; R = Krümmungsradius der Kugeloberfläche [m^{-1}]

Beide Modelle stellen Grenzfälle eines allgemeineren Modells nach MULLER, YUSHCHENKO und DERJAGUIN (**MYD-Modell**) [77] dar, wobei sich jedoch im allgemeinen experimentelle Meßergebnisse mit dem JKR-Modell befriedigend beschreiben lassen [73]. Da alle Modelle lediglich elastische Verformung berücksichtigen, gehen weder die Normallast noch die Belastungszeit in die Berechnungen mit ein. Diese müssen bei Vorliegen plastischer Verformung zusätzlich berücksichtigt werden, wie im Falle bewegter Schüttgüter auch eventuell auftretende Reibungskräfte sowie laterale Verformung [78; 79].

1.3.2 Rauigkeitsmodelle

Wie oben beschrieben, ist die Reduktion der VAN-DER-WAALS-Kraft als wichtigster Mechanismus der Verbesserung von Fließeigenschaften durch nanopartikuläre Fließregulierungsmittel anzusehen. Die Nanopartikel fungieren in diesem Fall als künstliche Oberflächenrauigkeiten und vergrößern auf diese Weise den mittleren Partikelabstand. Für die quantitative Beschreibung wurden zahlreiche Modelle vorgeschlagen, die das Ausmaß der Kraftreduktion anhand geometrischer und statistischer Erwägungen beschreiben, von denen im folgenden einige der wichtigsten vorgestellt werden sollen.

Das Ein-Rauigkeiten-Modell nach RUMPF

Eines der ältesten und bekanntesten Modelle, das Ein-Rauigkeiten-Modell, wurde 1974 von RUMPF als Gedankenexperiment zur Erklärung der von ihm beobachteten Abweichungen zwischen theoretisch berechneten und experimentell gemessenen VAN-DER-WAALS-Kräften vorgestellt. RUMPF stellte durch Modifikation der in Tabelle 3 aufgeführten Formel für die VAN-DER-WAALS-Kraft im Kugel-Platte-Modell den Einfluß einer einzelnen halbkugelförmigen Oberflächenrauigkeit auf die im System wirkenden Kräfte dar (Abbildung 7a). Hierbei wies er bereits explizit auf die prinzipielle Gültigkeit des Modells auch für kugelförmige Auflagerungen auf der Partikeloberfläche, insbesondere hochdisperses Siliciumdioxid, hin [28].

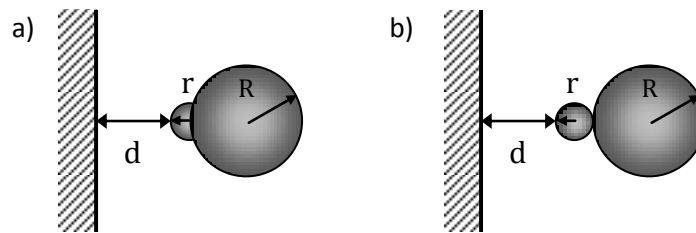


Abbildung 7: Ein-Rauhigkeiten-Modell nach RUMPF. a) Kugel-Platte-Modell mit zentraler Rauigkeit; b) Modifiziertes Modell für kugelförmige Rauigkeiten

Das entsprechend modifizierte Modell (Abbildung 7b) stellt den Einfluß einer kugelförmigen Oberflächenrauigkeit auf die VAN-DER-WAALS-Kraft zwischen einer glatten Oberfläche und einem kugelförmigen Partikel dar, wobei im vorliegenden Modell allerdings der Kontaktabstand zwischen Partikel und kugelförmiger Rauigkeit vernachlässigt wird [26]. Gemäß der in Tabelle 3 aufgeführten Formel berechnet sich die VAN-DER-WAALS-Kraft (nach HAMAKER) im einfachen Kugel-Platte-Modell zu:

$$F_{\text{vdW}} = \frac{A \cdot R}{6 \cdot d^2} \quad \text{Gleichung 13}$$

F_{vdW} = VAN-DER-WAALS-Kraft [N]; A = HAMAKER-Konstante [J]; R = Partikelradius [m]; d = Partikelabstand [m]

Diese Beziehung gilt im in Abbildung 7b dargestellten Modell sowohl für die kleine Kugel mit Radius r und Abstand d wie auch die große Kugel mit Radius R und Abstand $(d + 2r)$. Die insgesamt auf den Partikel wirkende VAN-DER-WAALS-Kraft entspricht somit der Summe der beiden Teilkräfte:

$$F_{\text{vdW}} = \frac{A \cdot r}{6 \cdot d^2} + \frac{A \cdot R}{6 \cdot (d + 2r)^2} = \frac{A}{6} \cdot \left(\frac{r}{d^2} + \frac{R}{(d + 2r)^2} \right) \quad \text{Gleichung 14}$$

F_{vdW} = VAN-DER-WAALS-Kraft [N]; A = HAMAKER-Konstante [J]; r, R = Partikelradius [m]; d = Partikelabstand [m]

Ein graphisches Auftragen der VAN-DER-WAALS-Kraft F_{vdW} gegen den Rauigkeitsradius r liefert für alle Partikelradien R einen Rauigkeitsradius, für den die VAN-DER-WAALS-Kraft ein Minimum durchläuft (Abbildung 8). Während bei sehr geringen Rauigkeitsradien die VAN-DER-WAALS-Kraft hauptsächlich durch den Partikel selbst bestimmt wird, nimmt diese mit steigendem Rauigkeitsradius ab. Nach Durchschreiten eines Minimums, das den für den betreffenden Partikelradius optimalen Rauigkeitsradius kennzeichnet, steigt die Kurve langsam wieder an; in diesem Bereich hat die Rauigkeit selbst eine Größenordnung erreicht, in der die Wechselwirkung zwischen Platte und Rauigkeit deutlich über die zwischen Platte und Kugel dominiert. Der anhand des modifizierten RUMPF-Modells berechnete optimale Rauigkeitsradius für typische pharmazeutische Schüttgüter ($R = 50\text{--}100 \mu\text{m}$) liegt im Bereich von ca. $10\text{--}100 \text{ nm}$, was sehr gut mit den in der Praxis beobachteten Agglomeratradien von Fließregulierungsmitteln übereinstimmt [23; 28].

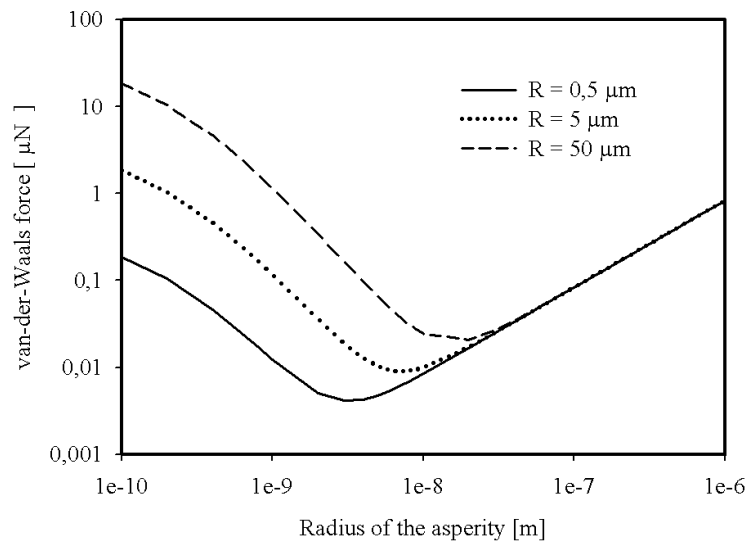


Abbildung 8: VAN-DER-WAALS-Kraft als Funktion des Rauigkeitsradius im modifizierten Kugel-Platte-Modell nach RUMPF; HAMAKER-Konstante $A = 8 \cdot 10^{-19}$ J, Partikelabstand $d = 0,4$ nm (aus [31])

Weitere Modelle

Ausgehend von den in Tabelle 3 aufgeführten Formeln läßt sich das Kugel-Platte-Modell nach RUMPF entsprechend auf ein Kugel-Kugel- bzw. (unter Berücksichtigung einer zentralen kugelförmigen Oberflächenrauigkeit) ein Kugel-Kugel-Kugel-Modell erweitern. Das Drei-Punkte-Modell nach MEYER [21] stellt eine Erweiterung für nicht-zentrale Kontakte dar, wobei KURFESS *et al.* [80] zusätzlich die statistische Verteilung der Rauigkeiten auf der Partikeloberfläche berücksichtigen. Die Gültigkeit der in [31] zusammengefaßten Modelle wird von RUPPEL [26] kritisch hinterfragt. Die weitest gehende Modifikation des klassischen RUMPF-Modells nach RABINOVICH [51; 81; 82] schließlich betrachtet nicht mehr isolierte Partikel, sondern die Berechnung der VAN-DER-WAALS-Kräfte erfolgt ausgehend von der RMS-Rauigkeit der Partikeloberflächen (Gleichung 20), die z. B. mittels Rasterkraftmikroskopie (Kap. 1.5.3) vergleichsweise einfach zu bestimmen ist.

1.3.3 Grenzen geometrischer Modelle

Bei Anwendung der in Kap. 1.3.2 beschriebenen Modelle zur Quantifizierung der Rauigkeit von Partikeloberflächen ist stets zu beachten, daß die betreffenden Modelle die Kugelform der betrachteten Partikel und die Kugel- bzw. Halbkugelform der aufgelagerten Rauigkeiten voraussetzen. Diese Bedingung wird von den von RUMPF ursprünglich betrachteten, durch Kollision miteinander verschmolzenen Mondstaubpartikeln in nahezu idealer Weise erfüllt [28]. Jedoch auch im Bereich der pharmazeutischen Schüttgüter finden sich geeignete Modellsubstanzen. So besteht beispielsweise Maisstärke zum größten Teil aus nahezu ideal runden und glatten Partikeln ohne Feinanteil mit einem mittleren Durchmesser (Median) von ca. $16 \mu\text{m}$ (Abbildung 9a).

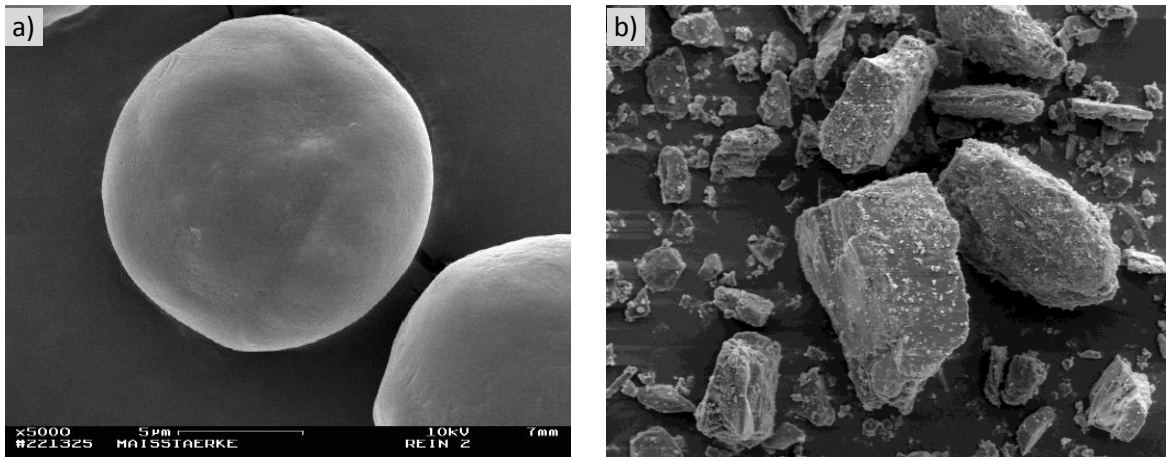


Abbildung 9: a) Maisstärke, Vergrößerung 5.000× (aus [21]); b) α -Lactose-Monohydrat, Vergrößerung 500×

Aus diesem Grund wird Maisstärke in zahlreichen Untersuchungen als Modellsubstanz herangezogen. Auch der Grad der Bedeckung der Oberfläche mit Nanopartikeln ist durch einfaches Umwandeln raster-elektronenmikroskopischer Aufnahmen ins Binärformat und geeignetes Thresholding unter Einsatz einfacher Bildbearbeitungsprogramme mit geringem Aufwand bestimmbar [21; 25].

Im Gegensatz dazu stehen zahlreiche andere pharmazeutische Schüttgüter wie α -Lactose-Monohydrat (Abbildung 9b), die aufgrund ihrer unregelmäßigen Form, der breiten Korngrößenverteilung sowie des natürlicherweise an der Oberfläche haftenden Feinanteils, der nur schlecht von Partikeln eines Fließregulierungsmittels abgegrenzt werden kann, grundsätzlich nicht durch einfache Rauigkeitsmodelle zu beschreiben sind. Für die Beschreibung der Oberflächeneigenschaften solcher irregulärer Schüttgutpartikel sind zusätzliche Werkzeuge erforderlich, die durch die Anwendung fraktaler Geometrie zur Verfügung gestellt werden können.

1.4 Mandelbrot und Apfelmann – Grundlagen der fraktalen Geometrie

1.4.1 “How long is the coast of Britain?”

Die Grundlagen der fraktalen Geometrie gehen zurück auf die Arbeiten des britischen Mathematikers **RICHARDSON**²⁸. In seinen postum veröffentlichten Werken zur Entstehung von Kriegen untersuchte er den Einfluß kultureller, politischer und geographischer Unterschiede auf die Wahrscheinlichkeit eines Kriegsausbruchs. Die Kernfrage hierbei war: Ist ein Krieg zwischen zwei benachbarten Staaten wahrscheinlicher als zwischen zwei Staaten ohne gemeinsame Landgrenze? Zu diesem Zweck versuchte er, die Häufigkeit kriegerischer Auseinandersetzungen der Vergangenheit mit der jeweiligen Länge der gemeinsamen Grenzen zu korrelieren, und stellte hierbei fest, daß die Literaturwerte der Grenzlängen aus zahlreichen Quellen oftmals um bis zu 50 % voneinander abwichen [83].

RICHARDSON versuchte selbst, die Länge der britischen Küste zu bestimmen und diese auf Landkarten unterschiedlichen Maßstabs mit einem Zirkel abzugreifen. Die Gesamtlänge der Küste sollte sich dann aus der Anzahl der benötigten Schritte N mal der Öffnungsweite des Zirkels λ ergeben. Diese Methode, die heute als **structured walk** bekannt ist, erinnert an die Methode von ARCHIMEDES²⁹ zur Bestimmung des Kreisumfangs durch Einschreiben von Polygonen. RICHARDSON nahm an, daß die Messung bei Wiederholung mit fortschreitend kleinerem λ immer genauer werden und irgendwann einen Grenzwert, den „wahren“ Wert für die Länge der Küste, erreichen würde.



Abbildung 10: Bestimmung der Länge der britischen Küste unter Verwendung immer kleinerer Maßstäbe
(Bilder veröffentlicht unter der GNU Free Documentation License unter de.wikipedia.org)

²⁸ **Lewis Fry RICHARDSON** (1881–1953), britischer Mathematiker, Meteorologe und Friedensforscher

²⁹ **ARCHIMEDES von Syrakus** (um 287–212 v. Chr.), griechischer Mathematiker und Physiker

Zu seiner Überraschung stellte er jedoch fest, daß im Gegensatz zu seiner Erwartung mit sinkendem λ die gemessene Küstenlänge L nahezu unbegrenzt ansteigen schien. Für diese Tatsache ist die typische Struktur einer Küste verantwortlich: In jeder Bucht und jeder Landzunge liegen, bei näherer Betrachtung, weitere kleinere Buchten und Landzungen, usw. Dies bedeutet, je kleiner der Maßstab, desto mehr Details kommen zum Vorschein und werden bei der Bestimmung der Küstenlänge mit erfaßt. RICHARDSON folgerte, daß es nicht möglich sei, für die Länge einer Küste einen sinnvollen absoluten Wert anzugeben, da bei unendlich kleinem λ die Länge **jeder** Küste theoretisch gegen unendlich strebt:

$$\lim_{\lambda \rightarrow 0} L(\lambda) = \infty \quad \text{Gleichung 15}$$

λ = Länge des Maßstabs [m]; $L(\lambda)$ = Küstenlänge in Abhängigkeit vom verwendeten Maßstab [m]

Quantitativ ließ sich der Zusammenhang zwischen Maßstab und resultierender Küstenlänge durch das **Gesetz von RICHARDSON** ausdrücken:

$$L(\lambda) = N \cdot \lambda^{-\alpha} \quad \text{Gleichung 16}$$

N = Anzahl der Schritte; α = Konstante

Oder in linearisierter Form:

$$\log L(\lambda) = -\alpha \cdot \log \lambda + \log N \quad \text{Gleichung 17}$$

Die Konstante α , die sich bei doppelt-logarithmischer Auftragung („**log-log-Plot**“) als Steigung der resultierenden (fallenden) Geraden ergab, schien hierbei ein **Maß für die Unregelmäßigkeit** des betrachteten Küstenabschnitts zu sein. Ein Wert von 0 stellte einen vollständig glatten, geraden Küstenabschnitt dar, während α mit zunehmender Unregelmäßigkeit bis zu einem Maximalwert von 1 anstieg. RICHARDSON bestimmte Werte von $\alpha = 0,25$ für die britische Westküste, $\alpha = 0,13$ für die Küste Australiens und $\alpha = 0,02$ für die Küste Namibias/Südafrikas zwischen Swakopmund und St. Lucia [83].

1.4.2 Selbstähnlichkeit und fraktale Dimension

1967 wurden RICHARDSONS Arbeiten aus den 1930er Jahren von **MANDELBROT**³⁰ unter dem Titel *How long is the coast of Britain?* wieder aufgegriffen [84]. MANDELBROT erklärte RICHARDSONS Beobachtungen damit, daß es sich bei Landesgrenzen und Küstenlinien nicht um „reguläre“ Linien, also geometrisch definierte 1-dimensionale Strukturen handele, sondern ihnen vielmehr eine „gebrochene Dimension“ zwi-

³⁰ Benoît B. MANDELBROT (1924–2010), polnisch-französischer Mathematiker

schen 1 und 2 zuzuweisen sei. Generell bezeichnete er solche geometrischen Mengen, deren HAUSDORFF-Dimension größer als ihre topologische Dimension ist, nach dem lateinischen *fractus* (gebrochen) als „**Fraktale**“ und ihre Dimension als „fraktionale“ oder „**fraktale**“ **Dimension D** [85]. Fraktale Dimension und RICHARDSONS Konstante α stehen in folgendem Verhältnis:

$$\alpha = D - 1 \quad \text{Gleichung 18}$$

α = Konstante; D = fraktale Dimension

Der erwähnte, von MANDELBROT eingeführte Begriff der **HAUSDORFF-Dimension** geht dabei auf die Arbeiten von HAUSDORFF³¹ zurück, der sich zu Beginn des 20. Jahrhunderts mit dem Problem der Dimension von „**Mathematischen Monstern**“ befaßte, Objekten, die sich mit den damaligen Methoden der klassischen „EUKLIDISCHEN“ Geometrie³² nicht beschreiben ließen [86].

Nach HAUSDORFF berechnet sich die Dimension D eines selbstähnlichen geometrischen Objekts, welches aus N um den Faktor n verkleinerten Kopien des ursprünglichen Objekts besteht (**= Ähnlichkeitsdimension**), nach folgender Formel:

$$D = \frac{\log N}{\log n} \quad \text{Gleichung 19}$$

D = Ähnlichkeitsdimension; N = Anzahl der verkleinerten Kopien; n = Verkleinerungsfaktor

Oder anders ausgedrückt, eine Struktur zerfällt bei n-facher Vergrößerung in n^D identische Teile [87]. So läßt sich beispielsweise ein Quadrat in $N = 4$ kleinere Quadrate zerlegen, deren Seitenlänge nur noch die Hälfte ($n = 2$) der ursprünglichen Seitenlänge beträgt. Somit ergibt sich für die Dimension eines Quadrats $D = \frac{\log 4}{\log 2} = \frac{\log 2^2}{\log 2} = \frac{2 \cdot \log 2}{\log 2} = 2$. Den gleichen Wert erhält man bei einer alternativen Zerlegung des Ausgangsquadrats in 9, 16 oder 25 Teilquadrate. Entsprechend läßt sich auch ein gleichseitiges Dreieck in 4, 9, 16, 25 ... kleinere Kopien seiner selbst zerlegen. Auch hier ergibt sich wie für alle flachen regelmäßigen („zweidimensionalen“) geometrischen Objekte die Dimension $D = 2$. Einfache Linien haben die Dimension $D = 1$, raumfüllende („dreidimensionale“) Körper die Dimension $D = 3$ (Tabelle 4).

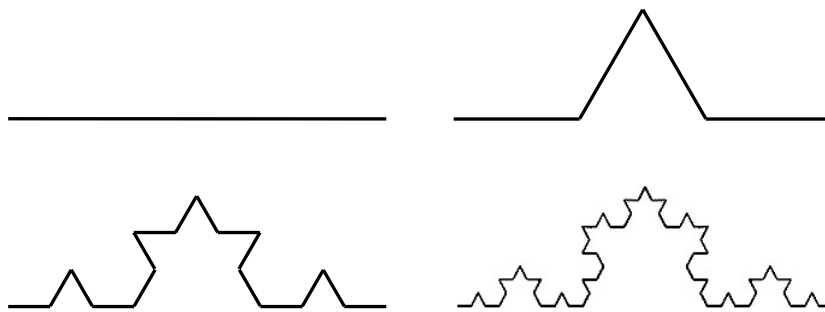
³¹ **Felix HAUSDORFF** (1868–1942), deutscher Mathematiker

³² **EUKLID von Alexandria** (um 365–300 v. Chr.), griechischer Mathematiker

Tabelle 4: Selbstähnlichkeit und Dimension; Berechnung von D entsprechend Gleichung 19

| | Ausgangsfigur | Zerlegung | Anzahl N | Faktor n | Dimension D |
|---------|---------------|-----------|----------|----------|-------------|
| Strecke | | | 2 | 2 | 1 |
| Strecke | | | 3 | 3 | 1 |
| Quadrat | | | 4 | 2 | 2 |
| Quadrat | | | 9 | 3 | 2 |
| Dreieck | | | 4 | 2 | 2 |
| Dreieck | | | 9 | 3 | 2 |
| Würfel | | | 8 | 2 | 3 |
| Würfel | | | 27 | 3 | 3 |

Im Gegensatz dazu stehen Objekte („Mathematische Monster“) wie beispielsweise die KOCH-Kurve³³ [88]: Zu deren Konstruktion wird eine Strecke in drei gleiche Teile geteilt. Der mittlere Teil wird entfernt und durch zwei Schenkel eines gleichseitigen Dreiecks ersetzt. Der Vorgang wird bis ins Unendliche wiederholt (Abbildung 11).

**Abbildung 11:** Konstruktion der Koch-Kurve (3 Durchgänge)

Geht man bei der Konstruktion nicht von einer Strecke, sondern von einem gleichseitigen Dreieck aus, so ergibt sich bereits nach wenigen Durchgängen ein Gebilde, welches (in Anlehnung an RICHARDSONS Problem der Küstenlänge) als **KOCH-Insel** oder nach seiner Form als **KOCH-Schneeflocke** bezeichnet wird (Abbildung 12). Obwohl sie nur einen endlichen Flächeninhalt besitzt, ist der Umfang der KOCH-Insel unendlich groß.

³³ Helge von Koch (1870–1924), schwedischer Mathematiker

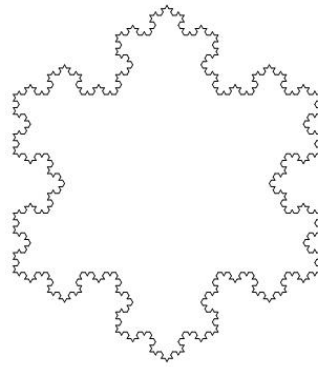


Abbildung 12: KOCH-Schneeflocke

Wie man leicht sieht, wird bei der Konstruktion der KOCH-Kurve jeder Streckenabschnitt in $N = 4$ Streckenabschnitte von jeweils einem Drittel ($n = 3$) der ursprünglichen Streckenlänge zerlegt. Gemäß Gleichung 19 ergibt sich für die HAUSDORFF-Dimension der KOCH-Kurve somit $D = \frac{\log 4}{\log 3} = 1,2619$, ein nicht ganzzahliger Wert. Es handelt sich um ein **Fraktal**.

Gemäß der Konvention werden auf diese Weise theoretisch errechnete fraktale Dimensionen mit einer Genauigkeit von vier Nachkommastellen angegeben, während die Genauigkeit experimentell bestimmter Werte auf zwei Nachkommastellen beschränkt ist [89].

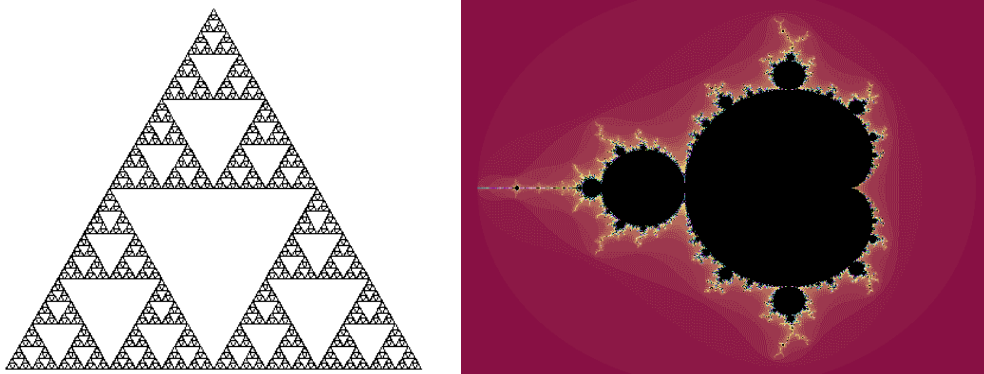


Abbildung 13: SIERPIŃSKI-Dreieck und Apfelmännchen

Mit der KOCH-Insel eng verwandt ist das **SIERPIŃSKI-Dreieck**³⁴ (Abbildung 13), das aus einem Dreieck hervorgeht, welches fortlaufend in vier kleinere Teildreiecke zerlegt und von diesen jeweils das mittlere entfernt wird. Da jeweils $N = 3$ Teildreiecke mit halber Seitenlänge ($n = 2$) verbleiben, ist die fraktale Dimension $D = 1,5850$. Mathematisch läßt sich zeigen, daß das SIERPIŃSKI-Dreieck trotz eines unendlichen Umfangs den Flächeninhalt 0 besitzt. Ein deutlich komplexeres und auch künstlerisch ansprechendes Fraktal stellt die graphische Darstellung der MANDELBROT-Menge („Apfelmännchen“) dar.

³⁴ **Wacław SIERPIŃSKI** (1882–1969), polnischer Mathematiker

1.4.3 Selbstaffinität – Die fraktale Geometrie der Natur

Die zuvor beschriebenen, mathematisch konstruierten idealen Fraktale wie das SIERPIŃSKI-Dreieck oder die MANDELBROT-Menge sind Musterbeispiele für **exakte Selbstähnlichkeit**: Die in jedem Schritt erzeugten Teilfiguren stellen jeweils völlig identische verkleinerte Kopien der Ausgangsfigur dar. Da jeder beliebige Teilausschnitt wie das Gesamtobjekt selbst erscheint, ist der Grad der Vergrößerung ohne Angabe eines Maßstabs nicht erkennbar (**Skaleninvarianz**).

MANDELBROT erkannte jedoch, daß auch zahlreiche in der Natur vorkommende Strukturen fraktale Eigenschaften aufweisen [90]. Neben den bereits besprochenen Küstenlinien trifft das Prinzip der Selbstähnlichkeit z. B. auch auf die Randstrukturen einer sich brechenden Welle (Abbildung 14) oder auf die immer feineren Verzweigungen der Äste eines Baumes (Abbildung 15) oder der Bronchien [91] zu. Ein besonders beeindruckendes Beispiel ist der Romanesco-Blumenkohl (Abbildung 16).



Abbildung 14: Katsushika HOKUSAI (1760–1849): *Die große Welle vor Kanagawa*. Aus: *36 Ansichten des Berges Fuji* (Bild veröffentlicht unter der GNU Free Documentation License unter de.wikipedia.org)



Abbildung 15: Fraktaler Baum



Abbildung 16: Romanesco-Blumenkohl (*Brassica oleracea* var. *botrytis* L. 1753) in vier Vergrößerungsstufen

Bei diesen „natürlichen“ Fraktalen liefert die Vergrößerung keine *exakte* Kopie des Originals, sondern zeigt nur eine *ungefähre* Ähnlichkeit, in der jedoch charakteristische Grundstrukturen erhalten bleiben (Abbildung 16). Man bezeichnet dies als **statistische Selbstähnlichkeit** oder **Selbstaffinität** [92]. Selbstaffine Fraktale zeichnen sich unter anderem dadurch aus, daß in x-, y- und z-Richtung ein jeweils anderer Skalierungsfaktor vorliegen kann [90].

Im Unterschied zur Selbstähnlichkeit mathematisch konstruierter Fraktale ist die Selbstaffinität natürlicher fraktaler Gebilde nicht unendlich, sondern wird durch die physikalischen Gegebenheiten begrenzt; d. h. fraktale Eigenschaften sind in der Natur nur über einen jeweils begrenzten Größenordnungsbereich (**fraktales Regime**) nachweisbar [93]. Im Idealfall liegt die untere Grenze des fraktalen Regimes im atomaren Bereich, die obere Grenze ist durch die äußeren Abmessungen des betrachteten Objekts bestimmt [94]. In der Praxis beobachtet man jedoch fraktale Eigenschaften üblicherweise lediglich über wenige Größenordnungen hinweg. So bildet beispielsweise Aerosil® bäumchenartige fraktale Aggregate, während die zugrundeliegenden Primärpartikel eine nahezu ideal glatte Oberfläche aufweisen (Abbildung 30). Umgekehrt können auch augenscheinlich homogene Materialien in der Vergrößerung eine stark zerklüftete fraktale mikroporöse Struktur aufweisen. Auch mehrfache Übergänge zwischen Bereichen unterschiedlicher fraktaler Dimension sind möglich (**Multifraktalität**) [95; 96; 97].

1.4.4 Die fraktale Dimension als Rauigkeitsfaktor

Die Methoden der fraktalen Geometrie ermöglichen es, durch Bestimmung der fraktalen Dimension die flächenfüllenden Eigenschaften einer Kurve oder die raumfüllenden Eigenschaften einer Oberfläche zu charakterisieren. Höhere Zahlenwerte stehen hierbei für zunehmende Komplexität und immer stärkere Annäherung an die einbettende Dimension. So zeigt eine einfache gerade Linie eine fraktale Dimension von 1,00, die mit ihrer topologischen Dimension übereinstimmt. Zunehmende Krümmungen und Verschlingungen der Kurve, die auf diese Weise eine immer größere Fläche des Blattes bedeckt, haben einen Anstieg der fraktalen Dimension zur Folge (Abbildung 17). Beim Erreichen des Maximalwertes von 2,00 schließlich weist die Kurve so viele Windungen und Schleifen auf, daß sie das Blatt vollständig bedeckt und somit von einer Fläche (topologische Dimension 2,00) nicht mehr zu unterscheiden ist [94].

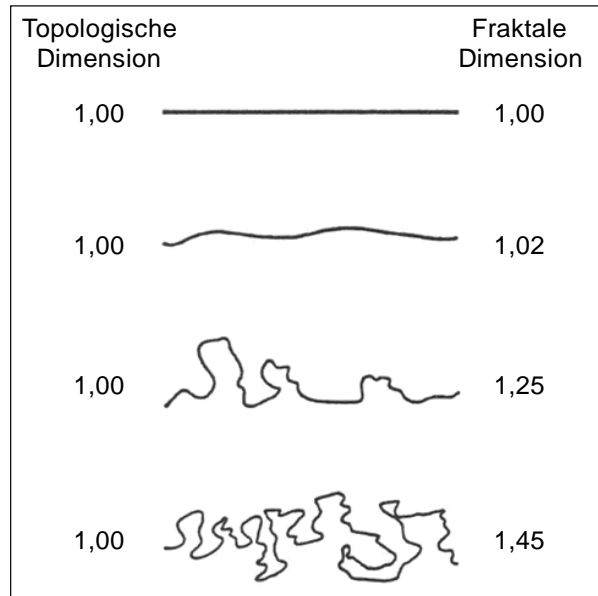


Abbildung 17: Fraktale Dimension als Maß für die Komplexität einer Kurve (nach [98])

Entsprechendes gilt auch für Oberflächen: Während eine ideal glatte Fläche eine fraktale Dimension (gleich ihrer topologischen Dimension) von 2,00 aufweist, steigt diese mit zunehmender Unregelmäßigkeit (Erhebungen und Einsenkungen) der Oberfläche immer weiter an, bis sie schließlich in einen zunächst porös-schwammähnlichen, später beim Erreichen einer Dimension von 3,00 in einen massiven Festkörper übergeht. Die fraktale Dimension ist daher ein direktes Maß für die Unregelmäßigkeit einer Oberfläche und somit als **Rauhigkeitsfaktor** anzusehen.

Die fraktale Geometrie betrachtet jedoch die Irregularität als eine intrinsische Eigenschaft der Oberfläche und nicht als Abweichung von einem hypothetischen flachen Idealzustand [87]. Somit besteht der entscheidende Vorteil der fraktalen Dimension darin, daß diese die **Rauhigkeitsverteilung** der Oberfläche mit berücksichtigt, während konventionelle Rauhigkeitsfaktoren wie z. B. die RMS- oder AA-Rauhigkeit sich lediglich aus der durchschnittlichen Abweichung der Erhebungen und Vertiefungen von der Grundlinie bzw. Ebene errechnen:

$$R_q = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N z_i^2}{N}} \qquad R_a = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |z_i|$$

Gleichung 20: Die RMS-Rauhigkeit R_q (*root mean square roughness*) und die AA-Rauhigkeit R_a (*arithmetic average roughness*) errechnen sich als das geometrische bzw. arithmetische Mittel der Abweichungen z von der Grundlinie in jeweils N Meßpunkten (1-dimensionale Betrachtung).

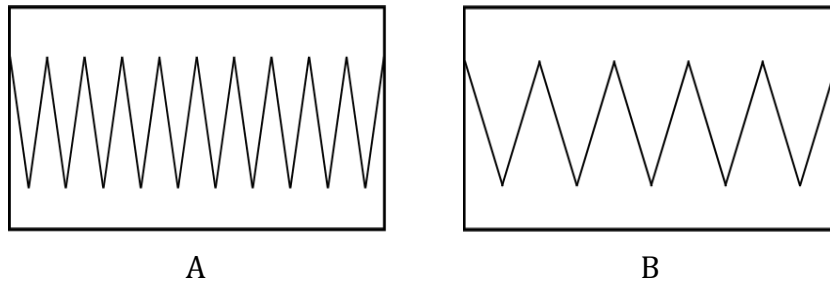


Abbildung 18: Zwei Oberflächenprofile mit identischem R_q und R_a , aber unterschiedlicher fraktaler Dimension D

Die Häufigkeit bzw. der Abstand der Oberflächenrauigkeiten bleibt von den üblicherweise genutzten Rauigkeitsfaktoren unberücksichtigt (Abbildung 18). Somit liefert die fraktale Dimension D eine mathematisch deutlich sinnvollere Beschreibung der Rauheit einer Oberfläche. Der Nachkomma-Anteil von D wird als **fraktales Inkrement D^*** bezeichnet und kann Werte zwischen 0,00 und 0,99 annehmen, wobei glatte Oberflächen durch niedrige, sehr unregelmäßig-rauhe Oberflächen durch hohe Werte von D^* gekennzeichnet sind [99]. In der Praxis gebräuchlicher als das fraktale Inkrement ist die Angabe des zu D^* komplementären **HURST-Exponenten³⁵ H** :

$$H = 1 - D^* \quad \text{Gleichung 21}$$

H = HURST-Exponent; D^* = fraktales Inkrement

Der HURST-Exponent erlaubt hierbei direkte Rückschlüsse auf die Oberflächenstruktur, bzw. bei Kenntnis von H können durch Anwendung geeigneter Algorithmen (z. B. *fractional BROWNIAN motion* [92; 100; 101]) Modelloberflächen mit den gleichen Eigenschaften wie die ursprünglich betrachtete Oberfläche generiert werden. Betrachtet man ein Oberflächenprofil und versieht Erhebungen mit einem positiven, Vertiefungen mit einem negativen Vorzeichen, so lässt sich generell sagen [92]:

- Für Werte von $H < 0,5$ haben zwei benachbarte Oberflächenstrukturen mit hoher Wahrscheinlichkeit unterschiedliche Vorzeichen;
- für $H = 0,5$ sind die Abweichungen völlig zufällig (zufälliges Rauschen; *random noise* [102]); und
- für Werte von $H > 0,5$ haben zwei benachbarte Strukturen voraussichtlich dasselbe Vorzeichen.

Der HURST-Exponent ist hierbei für ein gegebenes Objekt in allen Dimensionen universell gültig, d. h. die fraktale Dimension einer Oberfläche und einer beliebigen durch diese Oberfläche gelegten Schnittebene bzw. eines Oberflächenprofils unterscheiden sich genau um den Wert 1 [103; 104]. Demzufolge lässt sich der Zusammenhang zwischen D und H folgendermaßen ausdrücken:

³⁵ **Harold Hurst** (1880–1978), britischer Hydrologe

$$D = n - H$$

Gleichung 22

D = fraktale Dimension; n = einbettende EUKLIDISCHE Dimension, H = HURST-Exponent

Eine Oberfläche besitzt somit die fraktale Dimension $3-H$, das zugehörige Oberflächenprofil die Dimension $2-H$. Dies bedeutet, zur Bestimmung der fraktalen Dimension einer Oberfläche ist es auch möglich, alternativ die Dimension einer durch Anlegen einer horizontalen oder vertikalen Schnittebene erhaltenen Schnittfläche zu bestimmen und über den HURST-Exponenten auf die Dimension der ursprünglichen Oberfläche zurückzuschließen.

Aus zahlreichen Untersuchungen ist bekannt, daß nahezu alle Materialien auf molekularer Ebene fraktale Oberflächeneigenschaften aufweisen [105; 106]. Dies trifft auch (und ganz besonders) auf Schüttgutpartikel zu, wie sie auch in der Pharmazie Verwendung finden [107; 108; 109; 110; 111; 112; 113].

Die Zwangsläufigkeit dieser Beobachtung ist auf den ersten Blick nicht unmittelbar einsichtig [114]. Es ist in der Regel jedoch so, daß alle Strukturen, die aus natürlichen Wachstumsprozessen hervorgehen, fraktale Eigenschaften aufweisen. Dies betrifft einerseits sowohl die makroskopische dichotome Verzweigung von z. B. Ästen (Abbildung 15), Bronchien [91; 115], Herzgefäßen [116] und dem Knochenaufbau [117] als auch die komplexe spiralförmige Struktur von z. B. Romanesco-Blumenkohl (Abbildung 16). Andererseits erfolgt auch im molekularen Bereich das Wachstum von Kristallen gemäß fraktalen Gesetzmäßigkeiten. Dies ist insbesondere im Rahmen der Oberflächenchemie von Katalysatoren, deren zu erwartende Leistungsfähigkeit sich anhand ihrer fraktalen Dimension abschätzen läßt [118; 119; 120; 121], interessant.

Von besonderem Interesse ist jedoch die Tatsache, daß in Festkörpern auch die Ausbreitung von Rissen unter Beanspruchung einem fraktalen Muster folgt [122; 123]. Hieraus ist – aufgrund der Identität des HURST-Exponenten in allen Dimensionen – zu schließen, daß auch die entstehenden Bruchflächen fraktale Charakteristika aufweisen. Fraktalanalysen von Bruchflächen können demzufolge in der Metallurgie oder der Entwicklung von Keramiken und Gläsern wertvolle Hinweise auf das Bruchverhalten, die Sprödigkeit und die Rißausbreitung der untersuchten Materialien liefern [99; 114; 124; 125; 126].

Auch pharmazeutisch eingesetzte Schüttgutpartikel werden üblicherweise durch einen der beschriebenen Vorgänge gebildet. Dies kann aufbauend geschehen, entweder durch direktes Kristallwachstum, wie z. B. beim Ausfällen von Wirkstoffen aus der Lösung, oder durch nachträgliches Verschmelzen oder Versintern kleinerer Primärpartikel zu verzweigt-bäumchenartigen Aggregaten, wie sie z. B. bei Aerosilen® oder Furnacerußen vorliegen. Alle diese Materialien weisen demzufolge eine fraktale Struktur auf [127; 128]. Alternativ können Schüttgutpartikel auch nachträglich durch abbauende Vorgänge (Mahlen) aus größeren Strukturen hervorgehen. Aufgrund der erwähnten Fraktalität der Rißausbreitung in Festkörpern weisen auch die Oberflächen solcher durch Mahlen entstandener Partikel stets eine fraktale Di-

mension auf, da die neu generierten Partikeloberflächen identisch mit den ursprünglichen Bruchflächen sind [129]. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, daß die durch Bruch entstandenen Partikeloberflächen üblicherweise durch interpartikuläre Reibung und atmosphärische Einflüsse leicht geglättet werden und ihre Rauigkeit im Lauf der Zeit geringfügig abnimmt. Durch die Untersuchung extraterrestrischer Feinstaubpartikel, die diesen Einflüssen nicht unterliegen, kann jedoch die prinzipielle Gültigkeit der obigen Annahme gezeigt werden [130]. Auch umgekehrt ist es möglich, durch nachträgliches Aufbringen von Feinpartikeln die Oberflächenrauigkeit und somit die fraktale Dimension der Partikeloberflächen zu erhöhen.

1.5 Mikroskopie im Sub-Mikrometerbereich

Die Geschichte der Partikelcharakterisierung ist eng verknüpft mit der Geschichte der Mikroskopie. Erst die Entwicklung hinreichend auflösender optischer Systeme ermöglichte es, quantitative Informationen über Partikelform, -größe und -oberflächenbeschaffenheit auf direktem Wege aus den **Einzelpartikeln** zu gewinnen, anstatt die Werte indirekt aus dem Verhalten von **Partikelkollektiven** herzuleiten. Dies gilt insbesondere für den Partikelgrößenbereich $< 1 \mu\text{m}$, wo das Verhalten und die Fließeigenschaften solcher Partikelkollektive maßgeblich von der Oberflächenstruktur der Einzelpartikel bestimmt werden (Kap. 1.3). Auch für die Erstellung und Validierung theoretischer Modelle zur Beschreibung solcher Systeme ist die genaue Kenntnis der dreidimensionalen Struktur der betrachteten Partikel hilfreich, wenn nicht notwendig.

Da die die Fließeigenschaften bestimmenden Oberflächencharakteristika typischerweise eine Größenordnung von 1 bis maximal 100 nm aufweisen, unterschreitet man schnell die Grenzen der klassischen Lichtmikroskopie. Im folgenden sollen deshalb einige mikroskopische Methoden vorgestellt werden, denen es trotz der Beschränkungen durch die Gesetze der Optik gelingt, den betreffenden Größenbereich in ausreichender Auflösung darzustellen. Besonderes Augenmerk soll hierbei auf die verschiedenen Methoden der **Rastersondenmikroskopie** gerichtet werden, die als einziges **nicht-optisches Verfahren** von den genannten Gesetzen gänzlich unabhängig ist.

1.5.1 Lichtmikroskopie – Aktueller denn je

Die Fähigkeit, Lichtstrahlen mit Spiegeln und Linsen aus Metall, Glas oder Kristall gezielt zu manipulieren, ist schon seit der Antike bekannt. Bereits **ARCHIMEDES** soll der Legende zufolge angreifende römische Kriegsschiffe mit Brennsiegeln in Brand gesteckt haben [131]. In den folgenden fast 2000 Jahren beschäftigte sich die Optik jedoch fast ausschließlich mit der Entwicklung immer leistungsfähigerer Teleskope³⁶ zur Beobachtung des Sternenhimmels.

Aufbauend auf den (im christlichen Europa bis dahin weitgehend unbekannt) Arbeiten von **ALHAZENUS**³⁷ führte **BACON**³⁸ im 13. Jahrhundert Versuche mit Vergrößerungsgläsern und Brillen durch [132]. Die ersten Mikroskope³⁹ sind seit Anfang des 17. Jahrhunderts bekannt; die älteste erhaltene mikroskopische Zeichnung stammt aus dem Jahr 1630 und stellt eine Biene in starker Vergrößerung dar [133].

³⁶ griech. τῆλε (weit entfernt) + σκοπεῖν (betrachten)

³⁷ الهيثم بن الحسن علي أبو (Abu Ali AL-HASAN Ibn Al-Haitham, lat. *ALHAZENUS*) (um 965–1040), arabischer Mathematiker und Astronom

³⁸ **Roger Bacon** (1214–1294), „*Doctor mirabilis*“, englischer Mönch und Naturforscher

³⁹ griech. μικρός (klein) + σκοπεῖν (betrachten)

Dies setzte bereits die Zielrichtung für die nächsten Jahrhunderte: Bis heute gingen die meisten Impulse für die Fortentwicklung der mikroskopischen Techniken von der Biologie aus. 1665 entdeckte **HOOKE**⁴⁰ beim Mikroskopieren von Flaschenkork „Zimmerchen“ (lat. *cellulae*), Pflanzenzellen. **VAN LEEUWENHOEK**⁴¹ beobachtete 1675 Bakterien in Teichwasser und Zahnbelag, außerdem beschrieb er rote Blutkörperchen, Spermatozoen und quergestreifte Muskelzellen. 1831 entdeckte **BROWN**⁴² den Zellkern sowie die später nach ihm benannte **BROWNSCHE MOLEKULARBEWEGUNG**. Der zelluläre Aufbau auch tierischer Organismen wurde 1839 von **SCHWANN**⁴³ bestätigt. **SIEBOLD**⁴⁴ entdeckte 1845 die Protozoen als letzte eukaryontische Organismengruppe.

Die steigende Nachfrage nach immer besseren Mikroskopen für Biologie und Medizin veranlaßte Ende des 19. Jahrhunderts erstmals Physiker und Ingenieure, die Entwicklung von Mikroskopen auf wissenschaftlicher Basis voranzutreiben und die physikalischen Grundlagen der Abbildungstheorie zu entwickeln. Hiermit einher ging gleichzeitig die Entwicklung neuartiger Gläser mit optimierten optischen Eigenschaften.

Das **ABBESCHE** Gesetz

Der große Durchbruch in der mikroskopischen Theorie gelang 1873 **ABBE**⁴⁵, der (neben zahllosen anderen Entdeckungen) das nach ihm benannte **ABBESCHE GESETZ** aufstellte [134]:

$$d_{\min} = \frac{\lambda}{2n \cdot \sin \frac{\alpha}{2}} = \frac{\lambda}{2 \cdot NA} \quad \text{Gleichung 23}$$

d_{\min} = Auflösungsvermögen [m]; λ = Wellenlänge [m]; n = Brechungsindex des Mediums; α = objektseitiger Öffnungswinkel des Objektivs; $NA = n \cdot \sin \frac{\alpha}{2}$ = numerische Apertur

Das Auflösungsvermögen d_{\min} gibt hierbei an, welche Entfernung zwei Punkte mindestens voneinander haben müssen, um noch als getrennt wahrgenommen werden zu können. Bei der Mikroskopie in Luft ($n \approx 1$) unter Verwendung eines idealen Objektivs mit einem Öffnungswinkel von 180° vereinfacht sich das **ABBESCHE** Gesetz zu:

$$d_{\min} = \frac{\lambda}{2} \quad \text{Gleichung 24}$$

⁴⁰ **Robert HOOKE** (1635–1703), englischer Naturforscher

⁴¹ **Antoni VAN LEEUWENHOEK** (1632–1723), niederländischer Naturforscher

⁴² **Robert BROWN** (1773–1858), schottischer Botaniker

⁴³ **Theodor SCHWANN** (1810–1882), deutscher Physiologe

⁴⁴ **Karl von SIEBOLD** (1804–1885), deutscher Arzt und Zoologe

⁴⁵ **Ernst ABBE** (1840–1905), deutscher Physiker und Astronom

D. h. ein Mikroskop kann nur Strukturen auflösen, die nicht kleiner sind als die halbe Wellenlänge des zur Beobachtung benutzten Lichts. Bei Verwendung von monochromatischem kurzwelligem Blaulicht ($\lambda = 400 \text{ nm}$) ist das Auflösungsvermögen eines Lichtmikroskops somit auf ca. 200 nm beschränkt. Jedoch stellt dies lediglich einen theoretischen Minimalwert dar, da Objektiv-Öffnungswinkel von 180° in der Praxis nicht möglich sind. Typisch ist eine numerische Apertur von lediglich 0,65 (Auflösungsgrenze somit 300 nm), bei sehr guten Optiken ist eine Apertur von bis zu 0,95 möglich.

Verbesserung des Auflösungsvermögens

Gemäß dem **ABBESchen Gesetz** (Gleichung 23) läßt sich das Auflösungsvermögen eines optischen Mikroskops steigern, indem man die Wellenlänge weiter reduziert, also mit **ultraviolettem Licht** arbeitet. Entsprechende Mikroskope sind jedoch sehr aufwendig herzustellen, da die gesamte Optik aus Quarzglas gefertigt werden muß. Zudem sind komplexe photographische oder digitale Auswertungssysteme erforderlich.

Eine weitere Möglichkeit zur Verbesserung des Auflösungsvermögens im Rahmen des **ABBESchen Gesetzes** stellt das Arbeiten mit **Ölimmersion** dar. Beim Immersionsmikroskop befindet sich anstelle von Luft ein spezielles Öl mit erhöhtem Brechungsindex (typischerweise 1,51–1,52) zwischen Deckglas und Objektiv. In Verbindung mit einem guten Objektiv ergibt sich somit eine numerische Apertur von ca. 1,4, was im Blaulicht zu einer Verbesserung des Auflösungsvermögens auf bis zu 140 nm führt. Außerdem besitzt das Immersionsöl denselben Brechungsindex wie Glas, wodurch Brechungseffekte beim Phasenübergang des Lichts vom Objektiv zum Deckglas vermieden werden, was zusätzlich Bildschärfe und Lichtausbeute erhöht.

Im **Fluoreszenzmikroskop** ist es möglich, Zellstrukturen, die für eine direkte Darstellung zu klein sind, mit spezifischen Farbstoffen oder fluoreszenzmarkierten Antikörpern zu markieren und auf diese Weise lichtmikroskopisch sichtbar zu machen. Beim **konfokalen Laser-Rastermikroskop** (*Confocal Laser Scanning Microscope*, CLSM), entwickelt 1955 von **MINSKY**⁴⁶ [135], werden durch eine spezielle konfokale Optik Bildinformationen ausgeblendet, die nicht aus der Fokalebene stammen. Da man auf diese Weise Licht aus nur einem Punkt der Probe beobachtet, muß die gesamte Fokalebene zeilenweise abgerastert werden; nach Zusammensetzen der einzelnen Bildpunkte erhält man eine scharfe Abbildung einer einzelnen Bildebene. Durch Rastern verschiedener Fokalebenen läßt sich ein dreidimensionales Modell einer durchsichtigen Probe, z. B. einer Zelle, erstellen.

⁴⁶ **Marvin MINSKY** (1927–), amerikanischer Informatiker

Umgehung des ABBESchen Gesetzes

Da keine aufwendige Probenvorbereitung notwendig ist und bei Normaldruck und in wäßrigem Medium gearbeitet werden kann, stellt die Lichtmikroskopie einerseits die bevorzugte Methode für die Betrachtung biologischer Objekte dar. Andererseits ist die durch das ABBESche Gesetz bedingte maximale Auflösung von 200 nm für zahlreiche intrazelluläre Feinstrukturen nicht ausreichend. Ribosomen haben einen Durchmesser von 25 nm, typische Zellmembranen sind etwa 10 nm dick. Lange Zeit wurde deshalb nach einer Möglichkeit gesucht, auch solche Strukturen im Lichtmikroskop darstellen zu können.

Eine sehr simple Möglichkeit hierfür besteht darin, eine zusätzliche Blende vor das Objekt zu schalten und das Licht nur durch ein Loch von wenigen Nanometern Durchmesser auf die Probe einfallen zu lassen [136]. Rastert man die Probe zeilenweise mit dem so erzeugten Lichtpunkt ab, ist es möglich, ein Gesamtbild der Probenoberfläche darzustellen. Alternativ kann man einen entsprechenden Lichtpunkt auch über Lichtleitung durch eine feine Kristallnadel oder Glasfaser erzeugen [137]. Beide Methoden (*Scanning Near-Field Optical Microscopy*, SNOM) ermöglichen theoretisch eine Auflösung von bis zu etwa 30 nm, die Anwendung wird jedoch durch die extrem geringe Lichtausbeute und die schwierige Handhabung in der Praxis fast unmöglich gemacht.

Als vielversprechende neue Methode wurde erst in den letzten Jahren vom Göttinger Biophysiker **HELL**⁴⁷ die **STED-Mikroskopie** (*Stimulated Emission Depletion*) vorgestellt [138]. Das STED-Mikroskop ist eine Weiterentwicklung des CLSM und arbeitet wie dieses mit fluoreszenzmarkierten biologischen Proben. Im Unterschied zum CLSM wird die Probe jedoch nicht einfach nur mit einem Laserpunkt abgerastert, sondern dem die Fluoreszenz anregenden Laserstrahl wird im Abstand von wenigen Picosekunden ein konzentrischer niederenergetischer Laserpuls hinterhergeschickt, der ringförmig um den Anregungslaser herum die Fluoreszenz wieder auslöscht („*Quenching*“). Auf diese Weise läßt sich der Laserstrahl auf einen nahezu beliebig kleinen Bereich fokussieren, was eine laterale Auflösung von derzeit etwa 20 nm ermöglicht [139]. Das erste STED-Mikroskop hat 2007 Marktreife erreicht [140; 141].

1.5.2 Elektronenmikroskopie

Eine Weiterentwicklung des klassischen Lichtmikroskops in eine andere Richtung stellt schließlich das **Elektronenmikroskop** dar. Wie bei der Lichtmikroskopie handelt es sich auch bei der Elektronenmikroskopie um ein optisches Verfahren. Das erste Elektronenmikroskop wurde bereits 1932 von **RUSKA**⁴⁸ entwickelt [142]; für seine Arbeiten wurde er 54 Jahre später [sic!] mit dem Nobelpreis für Physik ausgezeichnet.

⁴⁷ **Stefan HELL** (1962–), deutscher Physiker

⁴⁸ **Ernst Ruska** (1906–1988), deutscher Elektrotechniker; Nobelpreis für Physik 1986

Transmissionselektronenmikroskopie

Das **Transmissionselektronenmikroskop** (TEM) zeigt in seinem Aufbau noch deutlich die Verwandtschaft zum Lichtmikroskop: Im Prinzip sind lediglich die Lichtquelle durch eine Elektronenquelle und die Glaslinsen durch Magnetlinsen ersetzt. Bauartbedingt müssen die Messungen im **Hochvakuum** durchgeführt werden. Der Vorteil der Verwendung eines Elektronenstrahls gegenüber sichtbarem Licht beruht auf dem **Welle-Teilchen-Dualismus** der Elektronen; nach **DE BROGLIE**⁴⁹ kann jedem bewegten Teilchen eine Wellenlänge zugeordnet werden:

$$\lambda = \frac{h}{p} = \frac{h}{m \cdot v} \quad \text{Gleichung 25}$$

λ = Wellenlänge [m]; h = PLANCKSches Wirkungsquantum = $6,62606896 \cdot 10^{-34}$ J·s [7]; p = Impuls [$\text{kg} \cdot \text{m} \cdot \text{s}^{-1}$]; m = Masse [kg]; v = Geschwindigkeit [$\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$]

Dies bedeutet, je höher die Geschwindigkeit eines Teilchens, desto kürzer seine Wellenlänge. Da die Wellenlänge nach dem **ABBESchen Gesetz** (Gleichung 24) die Auflösung eines Mikroskops bestimmt, ist die **Beschleunigungsspannung** eines TEMs entscheidend für die Qualität einer Abbildung. Moderne TEMs ermöglichen unter idealen Bedingungen eine Auflösung von bis zu 0,2 nm.

Nachdem es sich bei der TEM wie bei der Lichtmikroskopie um ein **Durchlichtverfahren** handelt, müssen die Proben dünn genug sein, um vom Elektronenstrahl durchleuchtet werden zu können; von dickeren Proben müssen, ggf. nach Einbetten in Kunstharz und/oder Einfrieren, **Ultradünnschnitte** angefertigt werden. Biologische Proben werden zur Verhinderung von Artefaktbildung durch das anliegende Vakuum zuvor entwässert, mit Glutaraldehyd fixiert und zur Kontrastverstärkung mit Osmiumtetroxid (OsO_4) angefärbt. Diese Vorbehandlung macht die Betrachtung lebender Systeme im TEM unmöglich.

Rasterelektronenmikroskopie

Als Ergänzung zum TEM wurde 1938 das Rasterelektronenmikroskop (**REM**; *Scanning Electron Microscope*, SEM) durch **VON ARDENNE**⁵⁰ eingeführt [143]. Als elektronenoptisches Äquivalent zum CLSM erzeugt es kein Komplettbild, sondern die Probe wird mit dem Elektronenstrahl abgerastert und ein zusammengesetztes dreidimensionales Abbild der Oberfläche am Bildschirm erzeugt. Da die Auflösung beim REM zusätzlich zur Beschleunigungsspannung auch maßgeblich von der Fokussierungsbreite des Elektronenstrahls abhängt, ist sie im Vergleich zum TEM um ein bis zwei Größenordnungen schlechter.

Der große Vorteil des REM ist jedoch, daß die Probe für Elektronen nicht durchgängig sein muß, da lediglich die Probenoberfläche dargestellt wird. Es können also auch sehr massive Proben, z. B. ganze Insekten oder Mikrochips, direkt dargestellt werden. Um eine elektrostatische Aufladung durch den stetigen

⁴⁹ **Louis-Victor DE BROGLIE** (1892–1987), französischer Physiker; Nobelpreis für Physik 1929

⁵⁰ **Manfred VON ARDENNE** (1907–1997), deutscher Physiker

Elektronenbeschuß zu vermeiden, müssen nicht-leitende Proben zuvor allerdings mit einer dünnen Metallschicht, meist einem Gold- oder Platin/Palladium-Film, besputtert werden. Die Betrachtung lebender Objekte ist deshalb auch unter dem REM nicht möglich, wenngleich in den letzten Jahren für Spezialanwendungen auch verstärkt Mikroskope entwickelt wurden, die ohne Besputtern und ohne Vakuum auskommen.

1.5.3 Rastersondenmikroskopie als nicht-optisches Verfahren

Die einzige echte Alternative zu allen licht- und elektronenmikroskopischen Techniken stellt die **Rastersondenmikroskopie** dar. Als **nicht-optisches Verfahren** unterliegt sie als einzige Methode generell nicht den Beschränkungen des ABBESchen Gesetzes. Die Auflösung eines Rastersondenmikroskops ist somit im Prinzip lediglich durch die Qualität der mechanischen Komponenten begrenzt.

Als erster Prototyp eines Rastersondenmikroskops wurde das **Rastertunnelmikroskop** (*Scanning Tunneling Microscope*, STM) 1982 von **BINNIG & ROHRER**⁵¹ vorgestellt [144]. Für ihre Entwicklung wurden sie 1986 mit dem Nobelpreis für Physik ausgezeichnet.

Das STM besteht im Prinzip aus einer extrem feinen Metallnadel, die in geringem Abstand über eine Metalloberfläche geführt wird. Wird der Abstand so gering gewählt, daß sich die Orbitale von Spitze und Oberfläche überlappen, kann es bei Anlegen einer Spannung zu einem Elektronenfluß kommen, ohne daß ein direkter Kontakt besteht (die Elektronen „tunneln“). Hält man beim Rastern der Oberfläche den Stromfluß durch Auf- und Ab-Bewegen der Spitze konstant, kann im Computer ein dreidimensionales Bild der Oberflächenstruktur erzeugt werden. Das Mikroskop ist so empfindlich, daß sogar einzelne Atome aufgelöst werden können [145]; die Auflösung ist in erster Linie von der Spitzengeometrie abhängig. Ein großer Nachteil des STM ist jedoch, daß es nur zur Darstellung metallischer oder sonstwie leitender Oberflächen eingesetzt werden kann. Ein Besputtern der Oberfläche mit einem Metallfilm wie beim REM ist zwar prinzipiell möglich, zerstört jedoch bei der extrem hohen Auflösung des STM einen Großteil der Oberflächenstruktur.

Aus diesem Grund wurde 1986, vier Jahre später, das **Rasterkraftmikroskop** (*Atomic Force Microscope*, AFM) vorgestellt, ebenfalls von BINNIG [146]. Das AFM ist im Vergleich zum STM deutlich primitiver aufgebaut und funktioniert nach dem Prinzip eines Laser-Profilometers; in der Tat ist es direkt von früheren Mikro-Profilometern abgeleitet, die jedoch aufgrund von technischen Einschränkungen keinen praktischen Einsatz fanden [147; 148]. Erst mit dem AFM konnte ein wirklich funktionierendes Gerät entwickelt werden.

⁵¹ **Gerd BINNIG** (1947–), deutscher Physiker; **Heinrich ROHRER** (1933–), Schweizer Physiker; Nobelpreis für Physik 1986

Funktionsweise des Rasterkraftmikroskops

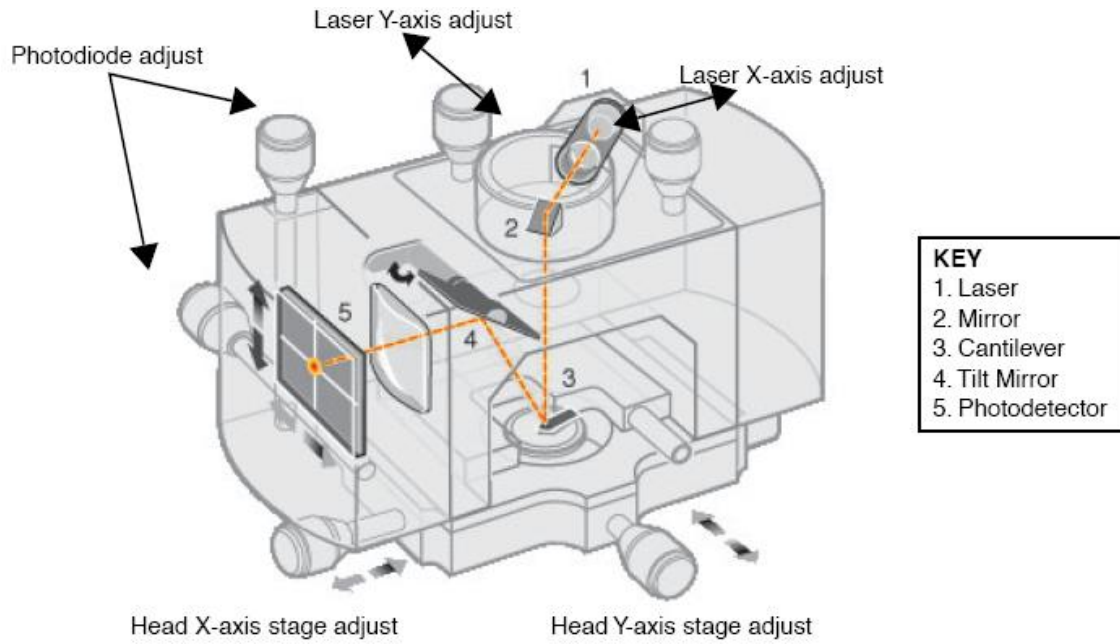
Das Rasterkraftmikroskop besteht aus drei Bauteilen:

1. Dem **Scanner** zur Bewegung der darauf angebrachten Probe in x-, y- und z-Richtung. Piezo-Röhrenscanner erlauben eine Positionierung mit einer Genauigkeit von 0,1 nm.
2. Dem **Cantilever**, einer wenige Mikrometer messenden Blattfeder aus Silicium oder Siliciumnitrid, mit der daran befindlichen Spitze (**Tip**) zum Abtasten der Oberfläche (Abbildung 19). Die Spitzengeometrie muß der Art der zu untersuchenden Oberfläche angepaßt werden.
3. Dem **Meßkopf** mit Laser und Photodetektor zur Messung der Auslenkung des Cantilevers.



Abbildung 19: Rasterelektronenmikroskopische Detailaufnahme einer Silicium-Cantileverspitze

Eine Übersichtszeichnung ist in Abbildung 20 dargestellt: Die Cantileverspitze wird auf die Probenoberfläche aufgesetzt. Ein Laserstrahl wird auf die Rückseite des Cantilevers projiziert, dort reflektiert und über ein Spiegel- und Linsensystem auf den Photodetektor geleitet.



| KEY | |
|-----|---------------|
| 1. | Laser |
| 2. | Mirror |
| 3. | Cantilever |
| 4. | Tilt Mirror |
| 5. | Photodetector |

Abbildung 20: Funktionsprinzip des Rasterkraftmikroskops (aus [149])

In der einfachsten Betriebsart, dem *Contact Mode* (siehe unten), wird die Probe mit Hilfe des Piezo-Röhrenscanners entweder in x-Richtung (entlang der Cantilever-Achse) oder in y-Richtung (quer zur Cantilever-Achse) unter dem Cantilever wegbewegt. Bei einer Bewegung in x-Richtung führen Veränderungen der Oberflächenstruktur (Erhebungen und Vertiefungen) zu einer vertikalen Auslenkung des Cantilevers und einer Ablenkung des Lasers auf dem Photodetektor nach oben oder unten. Bei einer lateralen Bewegung in y-Richtung führt die Reibung zwischen Tip und Probenoberfläche zu einem Verdrehen des Cantilevers und demzufolge einer Ablenkung des Lasers nach links oder rechts. Diese Betriebsart wird als *Lateral Force Microscopy* (LFM) bezeichnet (Abbildung 21a).

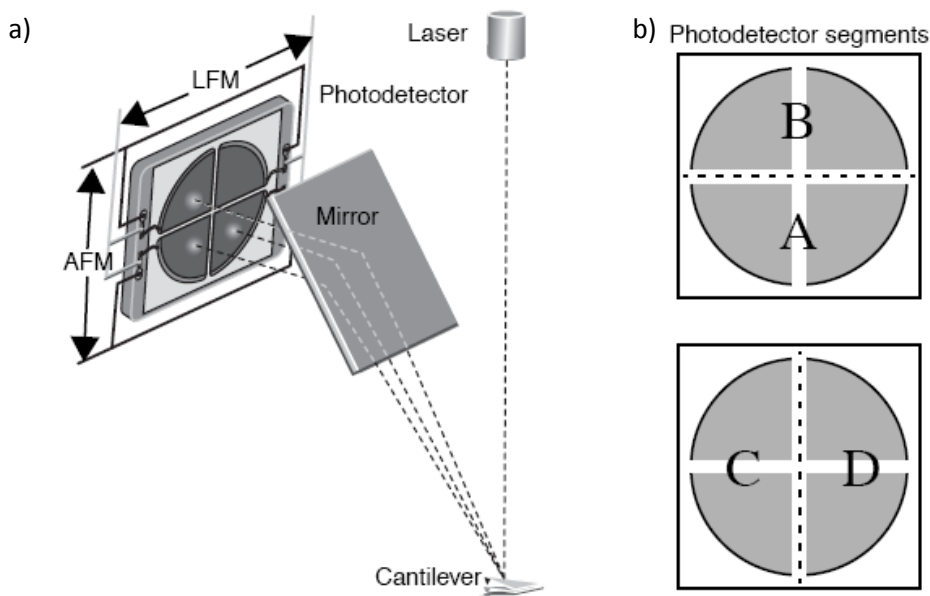


Abbildung 21: Photodetektor (aus [149]). a) Ablenkung des Laserstrahls in Abhängigkeit von der Cantileverbewegung; b) Aktive Zonen bei AFM (oben) und LFM (unten)

Der Photodetektor besteht aus vier Sektoren (Abbildung 21b), von denen jeweils zwei benachbarte Sektoren verbunden sind. Beim AFM ergeben sich somit zwei übereinander liegende Zonen A und B, beim LFM zwei nebeneinander liegende Zonen C und D. Die beiden Zonen sind miteinander verschaltet; der Photodetektor liefert, je nach Betriebsmodus, das Summensignal „A–B“ bzw. „C–D“. Aus dem Summensignal wird die Position des Laserpunktes im Detektor bestimmt: Befindet sich der Cantilever im Ausgangszustand, fällt das Licht auf die Mitte des Detektors; die resultierende Spannung beträgt 0 V. Wird der Cantilever durch eine Oberflächenerhebung nach oben gedrückt, wandert der daran reflektierte Laserpunkt nach unten in Zone A; die Differenzspannung A–B wird positiv. Wandert der Cantilever durch eine Oberflächenvertiefung, ergibt sich dementsprechend ein negativer Wert.

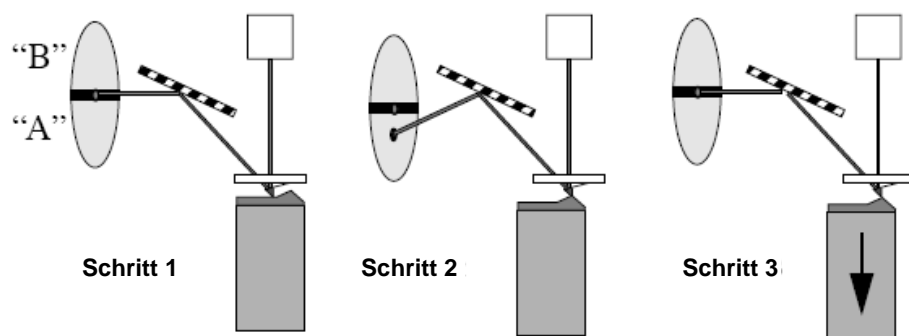


Abbildung 22: Cantilever-Höhenkontrolle mittels Photodetektor-Regelkreis (nach [149])

Der Photodetektor ist über eine Feedback-Schleife mit dem Piezo-Röhre Scanner verbunden: So lange der Detektor ein positives Signal liefert, wird mit Hilfe des Scanners die Probe nach unten bewegt, bis wieder die Ausgangsspannung (*Setpoint*) von 0 V erreicht ist (Abbildung 22); liefert der Detektor ein negatives Signal, wird die Probe dementsprechend nach oben bewegt. Die Kraft, mit der die Spitze auf die Oberfläche drückt, wird somit stets konstant gehalten. Die Strecke, die die Probe nach unten oder oben bewegt werden muß, entspricht der lateralen Ausdehnung der jeweiligen Oberflächenstruktur und stellt die eigentliche Meßgröße (z-Position) des AFM dar. Für jeden Punkt wird auf diese Weise die z-Koordinate ermittelt und am Computer ein dreidimensionales Abbild der betrachteten Oberfläche dargestellt.

AFM-Betriebsmodi

Das dargestellte Grundprinzip des Rasterkraftmikroskops läßt sich auf vielfältige Weise modifizieren. Insbesondere die Art des Kontakts zwischen Tip und Probenoberfläche kann den Erfordernissen und Materialeigenschaften angepaßt werden. Im allgemeinen werden drei Betriebsmodi unterschieden: Kontakt-Modus (*Contact Mode*), Nicht-Kontakt-Modus (*Non-Contact Mode*) und intermittierender Modus (*Intermittent Contact Mode*, *TappingMode*⁵²).

⁵² *TappingMode*[™] ist ein eingetragenes Warenzeichen von Digital Instruments, Inc. (seit 2010: Bruker Corporation)

Im *Contact Mode* besteht, wie oben beschrieben, analog einem Profilometer, stets direkter Kontakt zwischen Tip und Oberfläche. Auf diese Weise ist ein sehr schneller Scan möglich und die maximale Auflösung des AFM wird erreicht. Nachteilig sind allerdings die starke Abnutzung der Spitze, die Beschädigung der Oberfläche bei weichen (v. a. biologischen) Proben sowie eine Verfälschung der Ergebnisse durch Scherkräfte aufgrund von Reibung oder adsorbierten Flüssigkeitsfilmen.

Dem *Non-Contact Mode* liegt ein anderes Meßprinzip zugrunde: Durch einen in der Halterung befindlichen Piezo-Kristall wird der Cantilever in Schwingung versetzt. Der oszillierende Cantilever wird knapp oberhalb der Probenoberfläche positioniert. Durch VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen zwischen Tip und Oberfläche wird die Schwingungsfrequenz des Cantilevers gedämpft; über eine Feedback-Schleife wird die Probe neu positioniert, bis die Ausgangsfrequenz wieder erreicht ist. Frequenz und Amplitude der Schwingung werden aus dem rhythmischen Wechsel in der Belichtung der Zonen A und B des Photodetektors bestimmt. Da es auf diese Weise im Verlauf der Messung zu keinem direkten Kontakt zwischen Tip und Oberfläche kommt, ist die Methode sehr schonend für Spitze und Probe. Ihre praktische Anwendbarkeit ist jedoch nur begrenzt; insbesondere Flüssigkeitsfilme beeinflussen die Schwingung sehr stark [150]. Der *Non-Contact Mode* ist somit nur für extrem hydrophobe Oberflächen geeignet und findet in der Praxis so gut wie keine Anwendung [151].

Aufgrund der beschriebenen Nachteile von *Contact* und *Non-Contact Mode*, insbesondere im Hinblick auf Flüssigkeitsfilme, wurde der *TappingMode™* entwickelt [152]. Dieser stellt eine Kombination der vorausgehenden Methoden dar und vereinigt ihre Vorteile, ohne selbst nennenswerte Nachteile aufzuweisen. Auch im *TappingMode™* wird der Cantilever in oszillierende Schwingungen versetzt, anschließend aber so weit abgesenkt, daß er im tiefsten Punkt der Auslenkung kurz die Oberfläche berührt („auftippt“) [153]. Somit besteht jeweils nur ein sehr kurzer direkter Kontakt zwischen Spitze und Probe; die Kontaktzeit kann durch Anpassung der Ausgangs-Amplitude (*Setpoint*) beeinflusst werden. Ein niedriger *Setpoint* führt zu längeren Kontaktzeiten und damit zu verbessertem Bildkontrast [154], bei zu niedrigen Werten wird jedoch die Spitze zerstört. Durch das Auftreffen der Spitze auf die Probenoberfläche wird die Amplitude der Cantilever-Schwingung im Vergleich zum *Setpoint* reduziert (Abbildung 23). Dem wird wie oben beschrieben über eine Feedback-Schleife durch Bewegung der Probe in z-Richtung gegengesteuert, bis der *Setpoint* wieder erreicht ist.

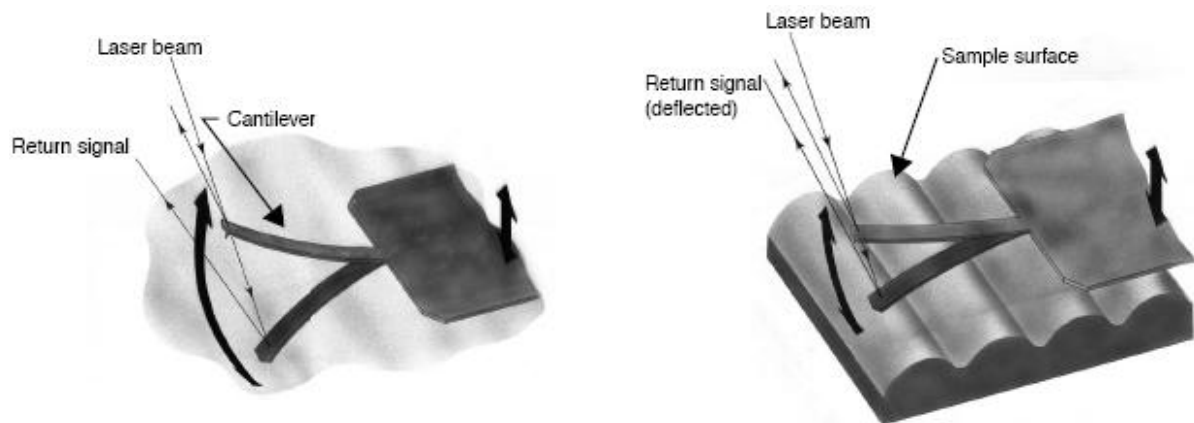


Abbildung 23: *TappingMode™*: Verkleinerung der Schwingungsamplitude durch Auftippen auf die Probenoberfläche (aus [149])

Der Hauptvorteil des *TappingMode™* besteht im nahezu vollständigen Fehlen lateraler Scherkräfte sowie der schonenden Behandlung der Probenoberfläche [151; 154; 155]. Durch die hohe Energie der auftippenden Cantileverspitze stellt ein adsorbierter Flüssigkeitsfilm kein Hindernis für die Messung dar; er kann im Gegenteil durch Verlangsamung der Abwärtsbewegung ein Eindringen der Spitze in weiche Probenoberflächen verhindern, was falsche Höheninformationen zur Folge hätte [153; 155].

Neben der Erstellung reiner Oberflächen-Höhenbilder besteht im *TappingMode™* zudem die Möglichkeit von *Phase Imaging*: Ohne Oberflächenkontakt oszilliert der Cantilever mit einer Frequenz, die einer bestimmten Anregungsfrequenz entspricht. Durch Wechselwirkung der Spitze mit der Probenoberfläche resultiert eine Phasenverschiebung, im Fall von repulsiven Wechselwirkungen um einen positiven, im Fall attraktiver Wechselwirkungen um einen negativen Winkel [154; 156; 157]. Die Änderung des Winkels der Phasenverschiebung in Abhängigkeit von der x- und y- Koordinate lässt sich im Bild darstellen; auf diese Weise können chemische oder physikalische Unterschiede in der Materialoberfläche sichtbar gemacht und zu im Höhenbild erkennbaren Oberflächenstrukturen in Beziehung gesetzt werden.

BioAFM

Moderne AFM für biologische Anwendungen (BioAFM) besitzen im Vergleich zum Standard-AFM einen leicht veränderten Aufbau: Das Abrastern der Oberfläche sowie die Konstanzhaltung des Summensignals während des Rasterns erfolgt nicht durch Bewegung der Probe in x-, y- und z-Richtung mittels Piezo-Scanner, sondern durch Bewegung des Cantilevers selbst. Da in der Biologie meist mit nicht-fixierten Zellen in Flüssigkultur gearbeitet wird, wird auf diese Weise ein Aufschütteln der Kulturen und Verschieben der Zellen durch die rhythmische schaukelnde Bewegung verhindert. Zudem bleibt die Probe auf diese Weise ortsfest, was eine gleichzeitige synchronisierte Betrachtung desselben Bildausschnittes mittels AFM und CLSM erlaubt [158]. Eine Koppelung mit RAMAN-Spektroskopie⁵³ ermöglicht die direkte Sequenzierung fixierter DNA-Stränge durch einfaches Abscannen [159].

⁵³ Sir Chandrasekhara Venkata RAMAN (1888–1970), indischer Physiker; Nobelpreis für Physik 1930

Haftkraftmessung

Einen unschätzbaren Vorteil des AFM gegenüber anderen mikroskopischen Techniken stellt die Möglichkeit des *Force Imaging* dar, welches die direkte Messung von Haftkräften zwischen Tip und Probenoberfläche erlaubt. Nähert man die Meßspitze bis zum Berührungspunkt der Probenoberfläche an und zieht diese anschließend wieder bis zum Kontaktabriß zurück, so lassen sich die Kräfte zwischen Spitze und Probe bestimmen [23]. Die Ablenkung des Cantilevers wird als Funktion seiner z-Position in Form von Kraft-Abstands-Kurven dargestellt. Die *Colloidal Probe Technique* nach DUCKER und LOUEY [160; 161] ermöglicht auch die direkte Messung der Haftkräfte zwischen zwei benachbarten Probenpartikeln [72; 150; 160; 162]. Kraftmessungen sind sowohl im *Contact* als auch im *TappingMode™* möglich.

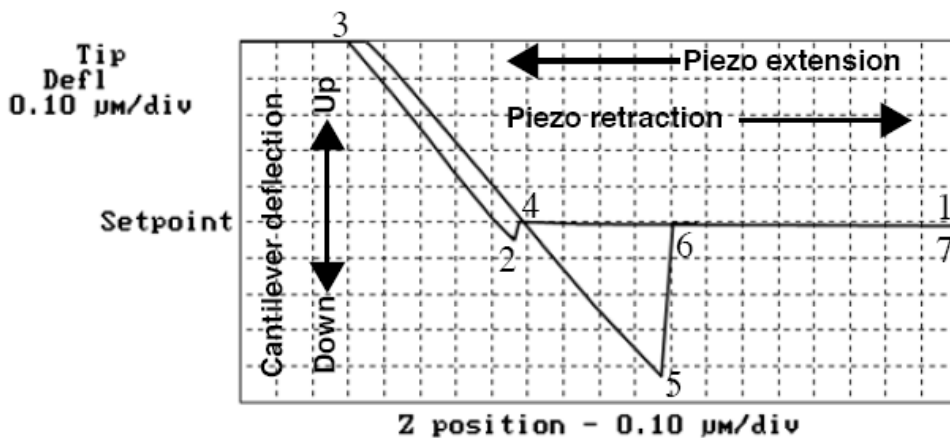


Abbildung 24: Kurvenverlauf beim *Force Imaging* (aus [149])

In Abbildung 24 ist der typische Verlauf einer Kraft-Abstands-Kurve im *Contact Mode* dargestellt: Im **Punkt 1** befindet sich der Cantilever kontaktlos in der Ausgangsposition (*Setpoint*); die Auslenkung ist 0. Bei langsamer Annäherung an die Probenoberfläche gerät die Spitze allmählich in den Bereich der in der Nähe der Oberfläche herrschenden Anziehungskräfte. Sobald diese die Rückstellkraft des Cantilevers übersteigen, kommt es zu einer plötzlichen Auslenkung nach unten, und die Spitze nimmt Kontakt mit der Oberfläche auf („*Jump-into-contact*“, **Punkt 2**). Jede weitere Annäherung führt lediglich noch zu einem Verbiegen des Cantilevers; die Kraft ist direkt proportional zur Abstandsänderung („*Kontaktregime*“, **Punkt 3**). Nach Erreichen einer definierten Kraft wird die Bewegungsrichtung umgekehrt und der Cantilever entspannt, bis der *Setpoint* wieder erreicht ist (**Punkt 4**). Durch leichte Nichtlinearitäten des Piezo-Röhreoscanners sind Rückzugs- und Annäherungskurve für gewöhnlich nicht vollständig deckungsgleich [163]. Bei noch weiterer Entfernung bleibt die Spitze weiter in Kontakt mit der Oberfläche und der Cantilever biegt sich nach unten, bis die Rückstellkraft die Haftkräfte wieder übersteigt (**Punkt 5**) und sich der Kontakt löst (**Punkt 6**). Der Cantilever kehrt in die Ausgangsstellung zurück (**Punkt 7 = Punkt 1**).

Aus der z-Position des Cantilevers zum Zeitpunkt der maximalen negativen Auslenkung (= **Punkt 5**), korrigiert um die Auslenkung der Spitze sowie eine eventuelle Deformation der Probe [164], läßt sich bei Kenntnis der Federkonstanten des Cantilevers mittels des HOOKEschen Gesetzes die Haftkraft zwischen Spitze und Probenoberfläche berechnen.

Die auf diese Weise bestimmte Haftkraft ist die Summe aus den zwischen Spitze und Probe wirkenden VAN-DER-WAALS-Kräften, elektrostatischen Kräften und Kapillarkräften. Durch Variation der Umweltbedingungen läßt sich jedoch der Einfluß der beiden letzteren Komponenten abschätzen oder im Idealfall vollständig ausschalten [150; 162].

2 Zielsetzung

Wie in Kap. 1.3.2 dargestellt, werden die interpartikulären Haftkräfte und damit die Fließfähigkeit eines Schüttgutes maßgeblich durch die Oberflächenrauigkeit der enthaltenen Schüttgutpartikel bestimmt und können durch das Aufbringen zusätzlicher Rauigkeiten (Fließregulierungsmittel) bzw. durch das Glätten der Partikeloberfläche in die gewünschte Richtung modifiziert werden. Die fraktale Dimension stellt hierbei ein Maß für die Oberflächenrauigkeit und die Rauigkeitsverteilung irregulärer Partikeloberflächen dar.

In der vorliegenden Arbeit sollten mehrere, in der Literatur beschriebene Standardverfahren zur experimentellen Bestimmung der fraktalen Dimension auf ihre Eignung für die Charakterisierung pharmazeutischer Schüttgüter geprüft und eine entsprechende Methode ggf. etabliert werden. Als Modellsystem dienten hierbei binäre Mischungen aus α -Lactose-Monohydrat (GranuLac® 200, Molkerei Meggle Wasserburg GmbH & Co. KG, Wasserburg) und hydrophilem hochdispersem Siliciumdioxid (Aerosil® 200, Evonik Degussa GmbH, Hanau).

Beide Substanzen stellen (als Füllstoff bzw. Fließregulierungsmittel) industriell vielfach eingesetzte Bestandteile von Tablettiermischungen dar. Da sowohl die Fließ- als auch die Tablettiereigenschaften solcher Tablettiermischungen in deutlicher Weise durch die Art und Dauer des Mischvorgangs beeinflusst werden, sollte zuletzt anhand der gewonnenen Erkenntnisse versucht werden, die Eigenschaften von Mischungen unterschiedlicher Mischzeiten durch Unterschiede in der fraktalen Dimension ihrer Partikeloberflächen zu charakterisieren.

3 Material

3.1 Modellsubstanz α -Lactose-Monohydrat

3.1.1 Allgemeine Eigenschaften

Lactose (Milchzucker; *Saccharum lactis*; 4-O- β -D-Galactopyranosyl-D-glucopyranose; Summenformel $C_{12}H_{22}O_{11}$; $M_r = 342,3$) ist das natürliche Kohlenhydrat der Milch. Sie stellt für Säugetiere während der ersten Lebensmonate die einzige Kohlenhydratquelle dar. Kuhmilch enthält ca. 4,6 % (m/m), menschliche Muttermilch ca. 7,0 % (m/m) Lactose [165]. In der Pharmazie dient Lactose hauptsächlich als Füllstoff in der Tablettenproduktion, als Arzneistoffträger in Pulverinhalatoren sowie als Grundlage homöopathischer Verreibungen.

Chemisch betrachtet ist Lactose ein Disaccharid aus je einem Molekül β -D-Galactose und D-Glucose in β -1,4-glykosidischer Verknüpfung (Abbildung 25). Da die Verknüpfung nicht über die anomeren C-Atome erfolgt, existiert Lactose in einer α - und einer β - sowie einer offenkettigen Konformation und zeigt reduzierende Eigenschaften.

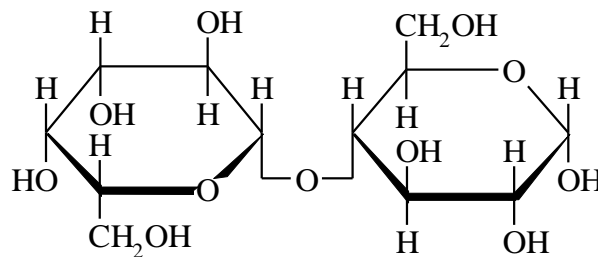


Abbildung 25: α -D-Lactose (Ringform; HAWORTH-Projektion)

Die industrielle Produktion erfolgt aus **Molke**, die im Verlauf der Käseproduktion durch Abtrennen des Fett- und Proteinanteils aus Milch entsteht. Die Molke wird durch Vakuumverdampfung aufkonzentriert; nach Abkühlen kristallisiert α -Lactose-Monohydrat aus der Lösung aus und wird durch Umkristallisation in Gegenwart von Aktivkohle aufgereinigt [166]. Aus dem α -Monohydrat kann durch vorsichtiges Erhitzen auf über 100 °C wasserfreie α -Lactose gewonnen werden. Die Kristallisation in Form von (wasserfreier) β -Lactose erfolgt bei einer Prozeßführung über 93 °C [167]. Sprühgetrocknete Lactose ist amorph, wandelt sich aber ab einer relativen Luftfeuchte von ca. 30 % unter Versinterung in das α -Monohydrat um, was zu starkem Caking führt und die Fließeigenschaften des Materials grundlegend verändert [168; 169]. Mutarotation und die Umwandlung von β -Lactose in das stabilere α -Monohydrat sind ab einer relativen Feuchte von ca. 70 % zu beobachten [170].

Speziell in Entwicklungsländern mit feucht-warmem Klima stellt das beschriebene Caking lebensmitteltechnologisch das Hauptproblem bei der Lagerung von Trockenmilchpulver dar, welches durch den Herstellungsprozeß bedingt typischerweise ca. 70 % sprühgetrockneter Lactose enthält.

3.1.2 GranuLac® 200

Für die vorliegenden Untersuchungen wurde als Modellschüttgut die gemahlene Pharma-Lactose **GranuLac® 200** (α -Lactose-Monohydrat; Molkerei Meggle Wasserburg GmbH & Co. KG; Ch.-B. 7159) eingesetzt (Produktdatenblatt siehe S. 148).

Mittels Stickstoffadsorption (Kap. 4.2.3) wurde eine spezifische Oberfläche von $0,5239 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ gemessen. Die Bestimmung der Partikelgröße (Kap. 4.2.1) ergab eine breite Größenverteilung zwischen $0,04 \mu\text{m}$ und $200 \mu\text{m}$ mit einer mittleren Partikelgröße (Median) von $30 \mu\text{m}$; 10 % der Partikel sind kleiner als $4 \mu\text{m}$ und 90 % kleiner als $89 \mu\text{m}$ (Abbildung 26).

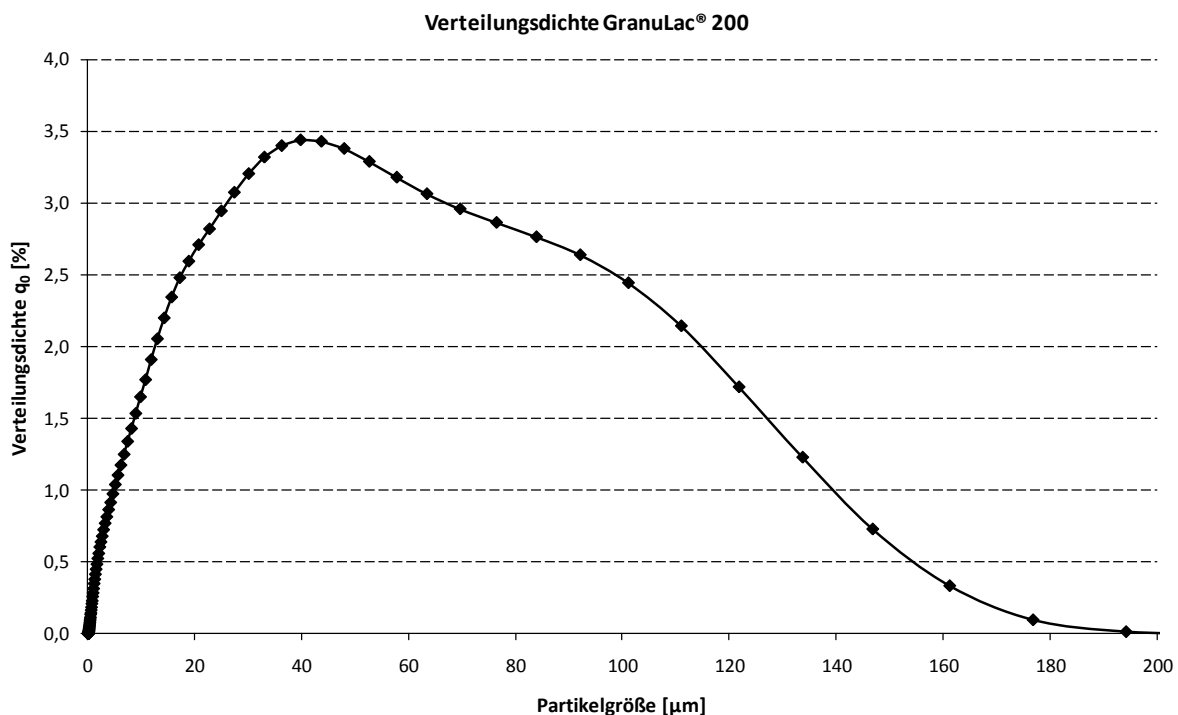


Abbildung 26: Partikelgrößenverteilung GranuLac® 200 (in 2-Propanol)

Im rasterelektronenmikroskopischen Bild sind die Unterschiede in der Partikelgröße und -geometrie deutlich sichtbar (Abbildung 27a). Die Partikel sind unregelmäßig geformt mit stark zerklüfteter Oberfläche und darauf adsorbiertem Feinanteil. Charakteristisch für α -Lactose-Monohydrat sind die ca. $100 \mu\text{m}$ großen, als „Tomahawks“ bezeichneten dreieckigen Kristalle (Abbildung 27b).

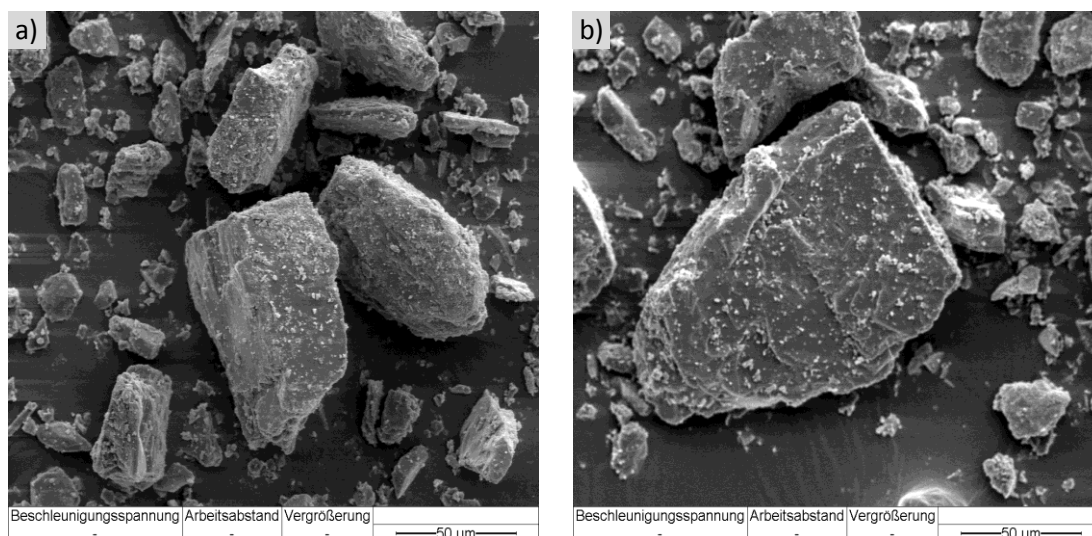


Abbildung 27: GranuLac® 200 (Übersichtsbild), Vergrößerung 500x

3.1.3 GranuLac® 200 (fraktioniert)

Zusätzlich zu der Marktware wurde eine durch Querstromschneidensichtung fraktionierte Charge GranuLac® 200 (Ch.-B. 533) aus einer früheren Promotionsarbeit [16] eingesetzt. Die Kennwerte der Partikelgrößenverteilungen der Fraktionen SS2–SS5 (bestimmt mittels Laserbeugung, siehe Kap. 4.2.1) können Tabelle 5 entnommen werden; die Partikelgrößen waren annähernd normalverteilt (Abbildung 28).

Tabelle 5: Partikelgrößen der Lactosefraktionen

| Fraktion | häufigster Durchmesser [µm] | Median [µm] | 10 % kleiner [µm] | 90 % kleiner [µm] |
|----------|-----------------------------|-------------|-------------------|-------------------|
| SS2 | 9,82 | 7 | 2 | 14 |
| SS3 | 15,65 | 12 | 2 | 21 |
| SS4 | 24,95 | 23 | 5 | 32 |
| SS5 | 30,07 | 31 | 12 | 42 |

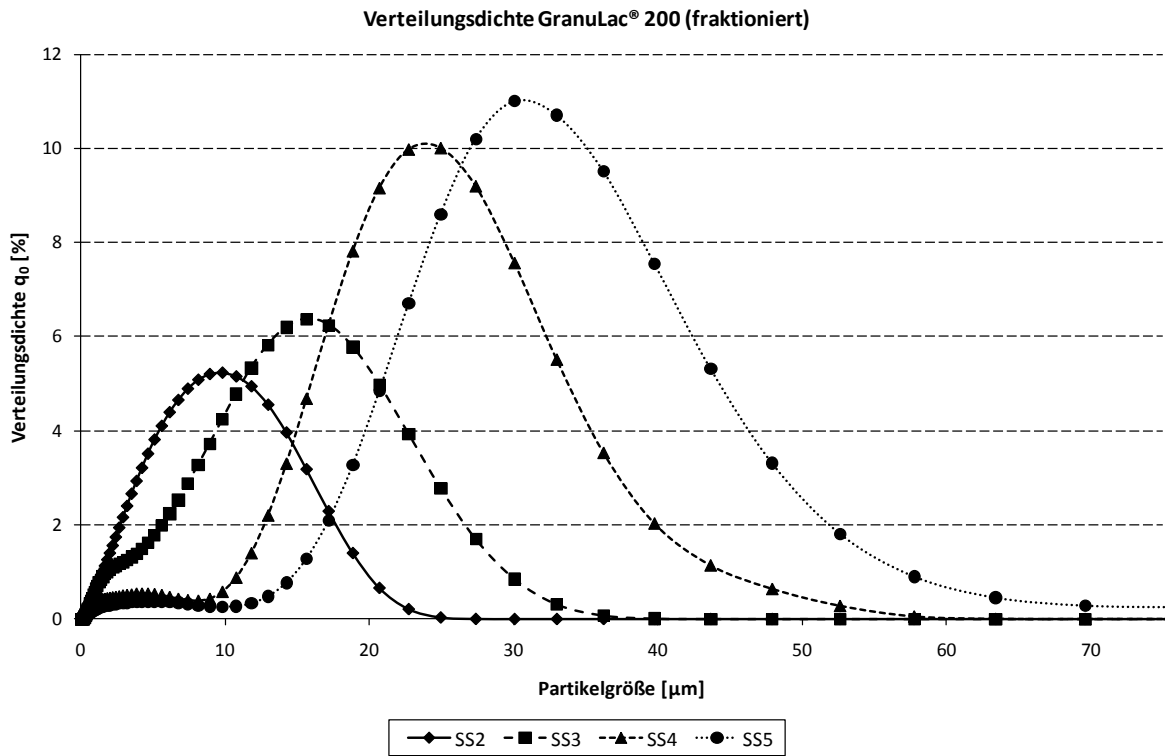


Abbildung 28: GranuLac® 200 (fraktioniert), Verteilungsdichte (in 2-Propanol)

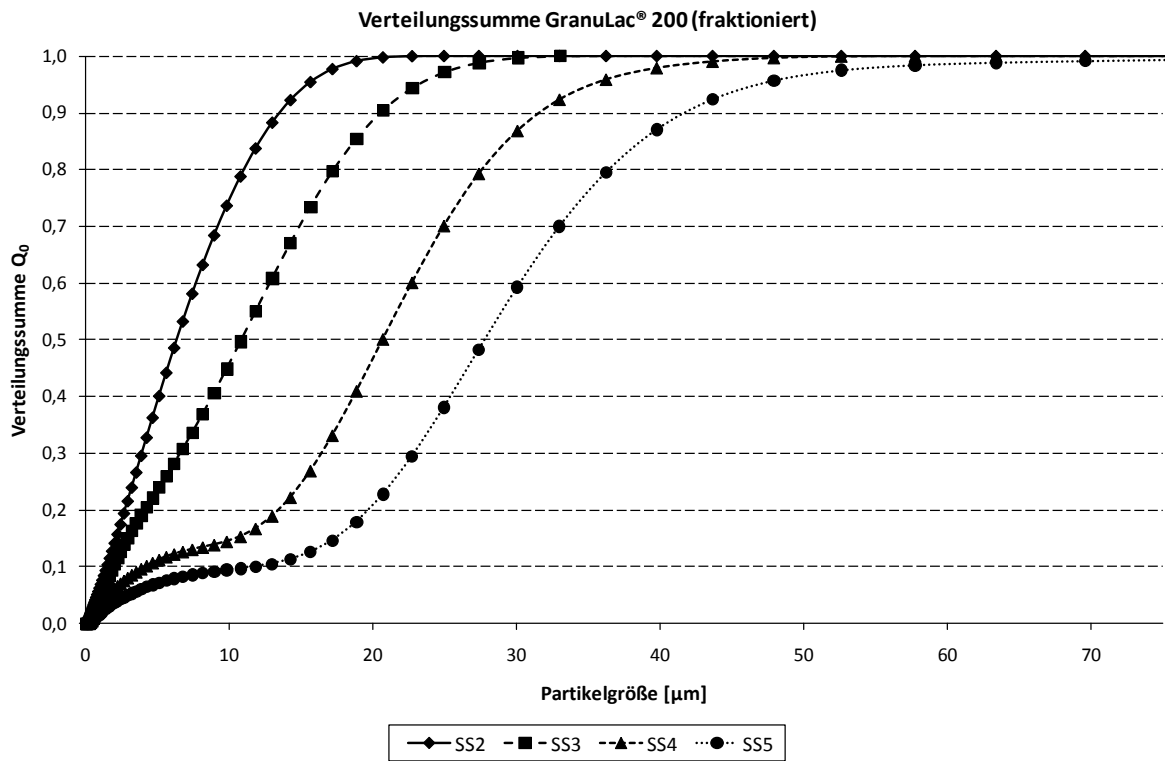
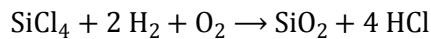


Abbildung 29: GranuLac® 200 (fraktioniert), Verteilungssumme (in 2-Propanol)

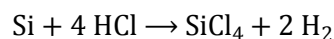
3.2 Hochdisperses Siliciumdioxid

3.2.1 Allgemeine Eigenschaften

Hochdisperses Siliciumdioxid (kolloidale Kieselsäure; *Silica colloidalis anhydrica*; SiO_2 ; $M_r = 60,1$) wird technisch von Evonik Degussa (Aerosil®) und in Lizenz von Cabot (Cab-O-Sil®) durch Flammenhydrolyse von Siliciumtetrachlorid in der Knallgasflamme gewonnen [12; 171; 172]:



Der anfallende Chlorwasserstoff wird zur Gewinnung des Ausgangsstoffs SiCl_4 herangezogen:



Der Wasserstoff wird wiederum in den Brenner eingespeist, wodurch sich ein umweltfreundlicher geschlossener Kreisprozeß ergibt.

Durch Variation der Eduktkonzentrationen, der Flammentemperatur und der Verweilzeit im Verbrennungsraum können Primärpartikelgröße, Partikelgrößenverteilung, spezifische Oberfläche und Oberflächenbeschaffenheit in weiten Grenzen beeinflußt werden. Aufgrund der zahlreich vorhandenen Silanolgruppen sind die Materialien stark hydrophil. Durch chemische Modifikation der Oberfläche können jedoch, unter Beibehaltung der Primärpartikelgröße, entsprechende hydrophobe Produkte erhalten werden [173], gekennzeichnet durch ein vorangestelltes „R“ (= *repellent*) in der Produktnummer.

Beide Produktgruppen finden eine breite industrielle Anwendung, meist als Verdickungs-, Fließregulierungs- und Anti-Caking-Mittel, wobei sie in den letzten Jahren in vielen Bereichen durch die deutlich günstigeren gefällten Kieselsäuren (Sipernat®) ersetzt werden konnten. Im pharmazeutischen Bereich dienen sie als Fließregulierungsmittel in der Tabletten- und Kapselproduktion, zur Erhöhung der Viskosität von Salben und Zäpfchengrundmassen sowie zur Herstellung und Versteifung von Oleogelen.

Sinnvollerweise sollten hydrophobe Materialien anwendungstechnisch mit hydrophilen Kieselsäuren, hydrophile Materialien mit hydrophoben Kieselsäuren kombiniert werden. Obwohl in der pharmazeutischen Industrie nur selten eingesetzt, sind bei der Tablettenproduktion hydrophobe Aerosile den hydrophilen als Fließregulierungsmittel deutlich überlegen [21; 22; 23; 31; 70], sofern durch die erhöhte Hydrophobizität der Zerfall nicht negativ beeinflußt wird. Vom Einsatz hydrophober Materialien in Salben- und Zäpfchengrundlagen ist aufgrund der starken Versteifungswirkung und deutlich reduzierten Wirkstofffreisetzung im allgemeinen abzuraten [173].

3.2.2 Aerosil® 200

Als Fließregulierungsmittel wurde in der vorliegenden Arbeit **Aerosil® 200** (Evonik Degussa GmbH, Hanau; Ch.-B. 5012613) eingesetzt (Produktdatenblatt siehe S. 150), das in der pharmazeutischen Industrie am häufigsten Verwendung findet. Die Oberfläche der Primärpartikel ist glatt und porenlos [172] und aufgrund der in großer Zahl vorhandenen freien Silanolgruppen stark hydrophil [174]. Aerosil® 200 ist chemisch identisch mit den anderen Vertretern der Produktreihe; die einzelnen Materialien werden vom Hersteller anhand ihrer Primärpartikelgröße und spezifischen Oberfläche charakterisiert (die Zahl in der Produktbezeichnung entspricht der spezifischen Oberfläche des jeweiligen Produktes in $\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$).

Tabelle 6: Materialeigenschaften von Aerosil® 200 [172]

| Material | Primärpartikeldurchmesser [nm] | spezifische Oberfläche (BET) [$\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$] | Feststoffdichte [$\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$] |
|--------------|-----------------------------------|--|--|
| Aerosil® 200 | 12 | 200 ± 25 | 2,2 |

Die Primärpartikelgröße ist hierbei anwendungstechnisch von nur geringer Bedeutung. Aufgrund der geringen Größe von nur wenigen Nanometern liegen die Primärpartikel nicht frei vor, sondern neigen zur Bildung baumartiger Überstrukturen (Abbildung 30). Gemäß DIN 53206 [175] werden festverwachsene Verbände von Primärpartikeln, die über Feststoffbrücken verbunden sind und durch bloßes Mischen oder Dispergieren nicht zerstört werden können, als **Aggregate** bezeichnet. Lockere, deutlich instabilere Zusammenballungen von Aggregaten und/oder freien Primärpartikeln (oft in der Größenordnung mehrerer Mikrometer), die durch normale Grundoperationen (Mischen, Dispergieren, Ultraschallbehandlung) zerkleinert werden können, bezeichnet man hingegen als **Agglomerate**⁵⁴. In der Praxis ist eine genaue Abgrenzung zwischen Aggregaten und Agglomeraten in der Regel jedoch nur schwer möglich. Die für die Anwendung relevante Agglomeratgröße von Aerosil® 200 liegt nach dem Mischen typischerweise im Bereich von 50–100 nm [22; 23; 64].

⁵⁴ Die Bezeichnungen „Aggregat“ und „Agglomerat“ werden in der Literatur nicht einheitlich verwendet. Insbesondere sind im amerikanisch-englischen und im britisch-englischen Sprachgebrauch die beiden Begriffe genau entgegengesetzt definiert. Eine ausführliche Diskussion dieser Problematik findet sich bei KAYE [176].

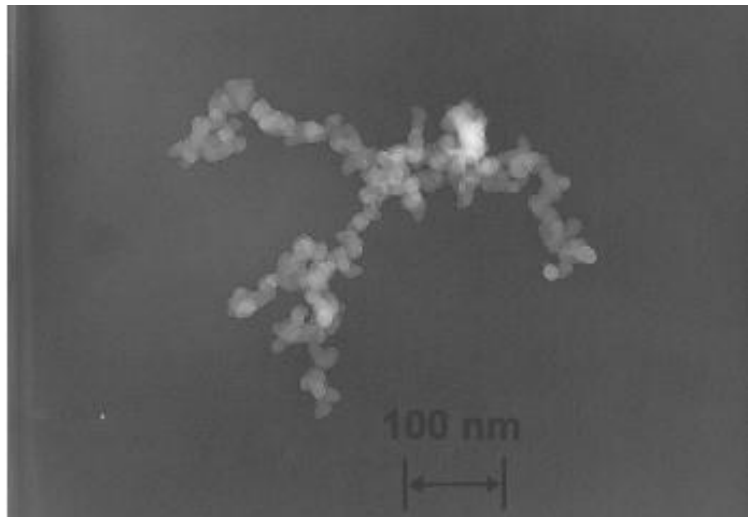


Abbildung 30: Aerosil® 200 im TEM, Vergrößerung 100.000× (aus [21]). Die Primärpartikel sind zu baumartigen Strukturen zusammengelagert.

4 Methoden

4.1 Probenvorbereitung

Zur Herstellung binärer Mischungen wurde jeweils die erforderliche Menge Aerosil® 200 in fabrikneue 500 ml Weithals-Braunglasflaschen vorgelegt und mit GranuLac® 200 auf 100,0 g aufgefüllt. Die Endkonzentrationen an Aerosil® betragen 0,2 %, 0,5 % oder 1,0 % (m/m). Zur Vermeidung elektrostatischer Aufladung wurden nur Metallspatel und -löffel verwendet. Die Gefäße wurden in einem Turbulamischer T2F (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Schweiz) bei 49 U/min gemischt. Die Mischzeiten betragen jeweils 1 min, 2 min, 4 min, 6 min, 10 min, 12 min, 15 min, 30 min, 60 min (1 h), 120 min (2 h), 180 min (3 h), 360 min (6 h), 720 min (12 h), 1440 min (1 Tag), 2880 min (2 Tage) und 4320 min (3 Tage).

4.2 Physikalisch-chemische Charakterisierung von Schüttgutpartikeln

4.2.1 Partikelgrößenverteilung durch Laserbeugung

Die Bestimmung der Partikelgrößenverteilung erfolgte im flüssigen Medium als Dispersion in 2-Propanol mittels Laserbeugung [177] am Coulter LS™ 230 (Beckman Coulter GmbH, Krefeld).

4.2.2 Rasterelektronenmikroskopie

Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen wurden in der Zentralen Abteilung für Elektronenmikroskopie am Theodor-Boveri-Institut für Biowissenschaften der Universität Würzburg durchgeführt.

Zur Probenvorbereitung wurden die Probenhalter mit doppelseitigem Klebeband beklebt und in die zu untersuchende Pulvermischung getaucht. Überschüssiges Pulver wurde vorsichtig mit Druckluft abgeblasen. Die Proben wurden mit einer Platin-Palladium-Legierung besputtert und am Rasterelektronenmikroskop Zeiss DSM 962 im Hochvakuum bei einer Beschleunigungsspannung von 15 kV untersucht. Aufgrund der Empfindlichkeit der Proben betrug die maximal mögliche Vergrößerung 10.000×.

4.2.3 Oberflächenbestimmung durch Stickstoffadsorption

Untersuchungen zur Bestimmung der Partikeloberfläche mittels Stickstoffadsorption wurden am Bayerischen Zentrum für Angewandte Energieforschung an der Universität Würzburg durchgeführt.

Zur Vorbereitung wurden alle Proben bei Raumtemperatur (ca. 25 °C) über ca. 3,5 Stunden unter Vakuum (Turbomolekularpumpe mit LN₂-Kühlfalle) in Glaskolben ausgegast. Die Messung erfolgte am Gasadsorptionsgerät ASAP 2000 mit Auswertungssoftware ASAP 2010 (Micromeritics GmbH, Mönchengladbach) mit einer Gleichgewichtszeit (*equilibration time*) von 30 s. Für jeden Isothermenast wurden ca. 40–50 Meßpunkte vermessen.

Zur Bestimmung spezifischer Partikeloberflächen wurde das an die Probe adsorbierte Stickstoffvolumen V_{ads} bei einem relativen Druck p/p_0 von 0,3 bestimmt (= **Ein-Punkt-Methode nach BET** [178]). Dazu wurde jeweils das adsorbierte Volumen für drei relative Drücke im Bereich von 0,3 (ca. 0,25, 0,30 und 0,35) ermittelt und das adsorbierte Volumen V_{ads} bei 0,3 durch Interpolation bestimmt.

Aus V_{ads} bei $p/p_0 = 0,3$ läßt sich die **Monolayerkapazität V_m** (die Menge an Stickstoff, die benötigt wird, die Oberfläche mit einer monomolekularen Schicht zu bedecken) wie folgt berechnen [179]:

$$V_m = \frac{p}{p_0} \cdot \frac{V_{\text{ads}} \cdot (p_0 - p)}{p} \quad \text{Gleichung 26}$$

V_m = Monolayerkapazität [$\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$], p = Stickstoffpartialdruck = 304 mbar, p_0 = Sättigungsdampfdruck von Stickstoff bei 77 K = 1013 mbar, V_{ads} = adsorbiertes Stickstoffvolumen [$\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$]

Aus der Monolayerkapazität ergibt sich mittels des Gerätefaktors (Umrechnung der Stickstoffmenge in Mol) sowie des Flächenbedarfs pro adsorbiertem N_2 -Molekül (= 0,162 nm^2 [180]) die spezifische Oberfläche [$\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$].

Es wurden jeweils die Adsorptionsäste der Stickstoffisotherme bei 77 K aufgenommen. Die Auswertung erfolgte gemäß der Ein-Punkt-Methode nach BET [178] sowie nach dem Modell der fraktalen FRENKEL-HALSEY-HILL-Isotherme (fFHH) nach PFEIFER [181] (siehe Kap. 4.5.5, 4.5.6).

4.2.4 Wasserdampfadsorptionsisotherme

Um den Einfluß der Luftfeuchtigkeit im Meßraum auf die Oberflächenstruktur und insbesondere den Einfluß von Flüssigkeitsfilmen auf die AFM-Messungen zu untersuchen, wurde von GranuLac® 200 eine Wasserdampfadsorptionsisotherme aufgenommen. Die Durchführung erfolgte entsprechend der Exsikkator-Methode nach WOLF und SPIESS [182; 183], eine definierte relative Feuchte wurde mittels gesättigter Salzlösungen [183; 184; 185] eingestellt (siehe Tabelle 7). Die entsprechenden Salze (Analysequalität; Chemikalienausgabe) wurden in 10-l-Exsikkatoren eingewogen, mit der entsprechenden Menge kaltem doppelt destilliertem Wasser aufgeschlämmt und täglich umgerührt; größere Brocken wurden mit einem Pistill pulverisiert. Nach einer Woche wurden die Exsikkatoren mit Parafilm abgedichtet, in die Klimakammer (20 °C) überführt und dort zur Einstellung der relativen Feuchte 14 Tage inkubiert.

Tabelle 7: Gesättigte Salzlösungen zur Einstellung definierter relativer Feuchtigkeitswerte (20 °C)

| Salz | Relative Feuchte (theoretisch) [%] | Relative Feuchte (gemessen) [%] | Einwaage Feststoff [g] | Volumen Wasser [ml] |
|---|---------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|------------------------|
| Kieselgel | 0 | < 1 | 250 | — |
| LiCl | 11 | 12 | 150 | 105 |
| KCH ₃ COO | 23 | 24 | 200 | 65 |
| MgCl ₂ ·6 H ₂ O | 33 | 36 | 200 | 25 |
| K ₂ CO ₃ | 44 | 45 | 200 | 90 |
| Mg(NO ₃) ₂ ·6 H ₂ O | 53 | 56 | 200 | 30 |
| NaBr | 58 | 62 | 200 | 100 |
| SrCl ₂ ·6 H ₂ O | 71 | 73 | 200 | 50 |
| NaCl | 75 | 75 | 200 | 60 |
| KCl | 84 | 84 | 200 | 80 |
| BaCl ₂ | 90 | 87 | 250 | 70 |
| H ₂ O | 100 | 96 | — | 250 |

Jeweils 6 g GranuLac® 200 wurden durch ein 710-µm-Rezeptursieb in Aluminiumschalen eingesiebt. In jeden Exsikkator wurden jeweils drei Schalen GranuLac® 200 sowie zur Verhinderung mikrobiellen Wachstums eine Schale mit 1 g Thymol gegeben. Die Exsikkatoren wurden wieder mit Parafilm abgedichtet und in der Klimakammer inkubiert. Nach 40 Tagen wurden die Schalen entnommen und der Wassergehalt der Lactose-Proben mit dem Mettler-Toledo HR73 Halogen Moisture Analyzer (145 °C, Abschaltkriterium 3) gravimetrisch bestimmt.

4.3 Aufnahme von Zugspannungskurven

Der Zugspannungstester als Standardgerät zur Beschreibung der Fließeigenschaften von pharmazeutischen Schüttgütern wurde aufbauend auf den Arbeiten von FUKUZAWA [186], FUKUOKA [187] und SCHMIDT [188] 1998 von SCHWEIGER vorgestellt [17; 189]. Das Gerät wurde mehrfach, zuletzt 2001 durch ANSTETT (Optimierung der Meßkörperaufhängung) [20] und 2006 durch DÜNISCH (programmgesteuerte Automatisierung des Meßvorgangs und Aufzeichnung von Kraft-Zeit-Kurven) [23] modifiziert.

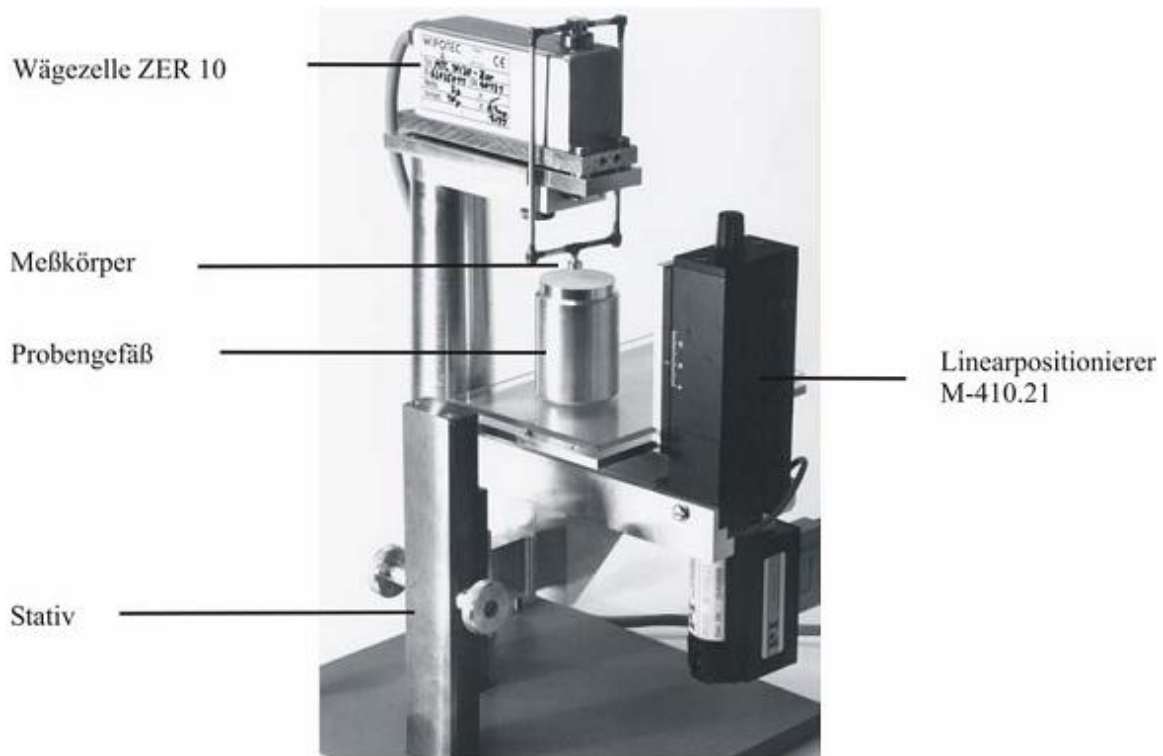


Abbildung 31: Zugspannungstester zur Bestimmung der Haftkräfte in unverdichteten Pulvern (aus [22])

Der Aufbau ist in Abbildung 31 dargestellt: Die Probe wird in das Probengefäß eingesiebt und die Oberfläche durch Abheben mit einer Rasierklinge geglättet. Das Probengefäß befindet sich auf einer mittels Linearpositionierer beweglichen Hebebühne. Über dem Pulverbett ist ein mit Vaseline beschichteter Meßkörper aufgehängt; die während der Messung am Meßkörper angreifenden Kräfte werden mittels einer Präzisionswägezelle aufgezeichnet.

Der typische Verlauf einer Messung kann Abbildung 32 entnommen werden: Zu Beginn des Meßvorgangs ist der Meßkörper frei schwebend über der Probe aufgehängt (Punkt A); die Wägezelle registriert keine Kraft. Mit Hilfe des Linearpositionierers wird das Probengefäß langsam nach oben bewegt, bis der Meßkörper plan auf der Pulveroberfläche aufliegt (Punkt B). Bei einem weiteren Anheben des Probengefäßes beginnt der Meßkörper in die Probe einzutauchen und wird seinerseits nach oben angehoben; durch die Entlastung registriert die Wägezelle eine negative Gewichtskraft (Punkt C). Nach Erreichen einer definierten Vorlast wird zur Gleichgewichtseinstellung einige Sekunden gewartet, dann wird die

Bewegungsrichtung des Linearpositionierers umgekehrt (Punkt D). Durch die Beschichtung mit Vaseline bleibt die oberste Pulverschicht am Meßkörper hängen und wird durch die Abwärtsbewegung der Hebebühne von der darunterliegenden getrennt. Die zur Trennung der Pulverschichten benötigte Kraft wird von der Wägezelle registriert (Punkt E). Nach dem Abreißen des Kontakts zwischen den beiden Schichten fällt die registrierte Kraft wieder ab, erreicht aber aufgrund der Gewichtskraft der am Meßkörper kleben gebliebenen Pulverpartikel nicht wieder den Ausgangswert (Punkt F).

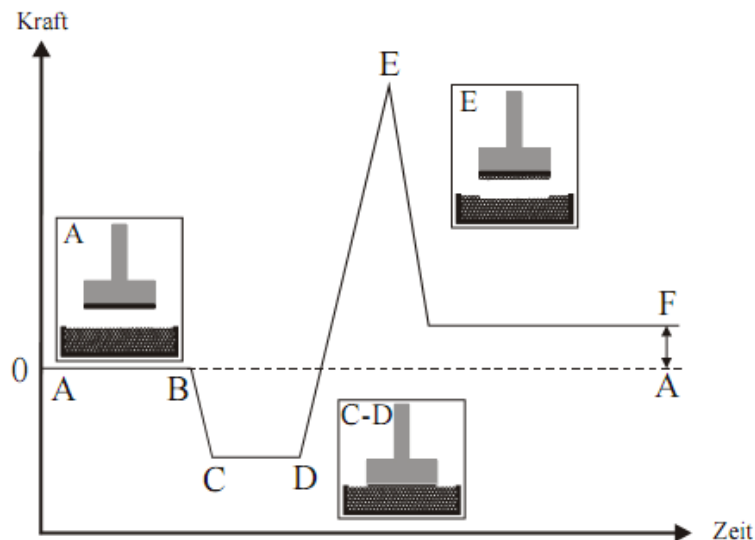


Abbildung 32: Schematischer Signalverlauf während einer Zugspannungsmessung (aus [21]); Erläuterungen siehe Text

Aus dem Verlauf der Kraft-Zeit-Diagramme läßt sich die Zugspannung berechnen, wenn man die registrierte Maximalkraft, um die Gewichtskraft der anhaftenden Partikel korrigiert, auf die Auflagefläche des Meßkörpers bezieht [189]:

$$\sigma_{\text{Zug}} = \frac{F_E - F_F}{S} \quad \text{Gleichung 27}$$

σ_{Zug} = Zugspannung [Pa]; F_E = Maximalkraft im Punkt E [N]; F_F = Gewichtskraft der anhaftenden Pulverpartikel im Punkt F [N]; S = Auflagefläche des Meßkörpers [m^2]

Es konnte vielfach gezeigt werden, daß die Zugspannung ein Maß für die Fließfähigkeit eines Pulvers ist [17; 20; 21; 22; 23; 31; 189; 190]: Je kleiner die Zugspannung, die zum Trennen zweier Pulverschichten erforderlich ist, desto geringer die interpartikulären Haftkräfte. Für weiterführende Untersuchungen zur Korrelation zwischen Zugspannung und Fließfähigkeit siehe [26].

In der vorliegenden Arbeit wurden zur Aufnahme von Zugspannungskurven die wie in Kap. 4.1 beschrieben hergestellten binären Mischungen 24 h mit geöffnetem Deckel über Kieselgel konditioniert. Anschließend wurden diese in der Klimakammer unter definierten Bedingungen (Temperatur 20–25 °C, relative Luftfeuchte 20–40 %) am Zugspannungstester vermessen.

Um größere, noch nicht zerteilte Agglomerate abzutrennen, wurden die Pulverproben durch ein 315- μm -Rezeptursieb in das Probengefäß des Zugspannungstesters eingesiebt. Das zylindrische Probengefäß bestand aus Aluminium mit einem Durchmesser von 3,44 cm, einer Höhe von 0,52 cm und einem Volumen von 4,83 cm³. Die überstehende Pulvermasse wurde mit einer Rasierklinge druckfrei abgenommen, so daß eine glatte unverdichtete Pulverfläche entstand.

Der Meßkörper (Durchmesser 7 mm) wurde mit einer Lösung aus 5 % weißer Vaseline in Petrolether besprüht und nach dem Verdampfen des Petrolethers in die Wägezelle eingehängt. Das Probengefäß mit der Pulverprobe wurde auf dem Linearpositionierer ausgerichtet und die Messung gestartet. Die Probe wurde mit einer Geschwindigkeit von 3,4 $\mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ nach oben bewegt, bis der Meßkörper die Pulverprobe berührte und eine definierte Vorlast von -0,6 g erreicht war. Nach Erreichen der Vorlast wurde eine Wartezeit von 10 s eingehalten, um eine Gleichgewichtseinstellung zu ermöglichen. Anschließend wurde die Bewegungsrichtung umgekehrt, die Geschwindigkeit auf 1,7 $\mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ reduziert und der Proben-tisch wieder nach unten bewegt. Die zur Trennung der an der Vaselineschicht haftenden Pulverschicht von der unmittelbar darunter liegenden Lage an Probenpartikeln benötigte Kraft wurde registriert. Die Berechnung der Zugspannung erfolgte gemäß Gleichung 27. Die genauen Parameter der Steuerungssoftware können [23] entnommen werden.

Zur Durchführung weiterer Messungen wurde der Meßkörper aus der Aufhängung entnommen, mit einem fusselfreien Kimwipe® gereinigt, wieder mit Vaseline präpariert und über einer noch nicht belasteten Stelle der Pulveroberfläche positioniert. Die beschriebene Messung wurde für jedes Probengefäß fünfmal durchgeführt und für jede zu untersuchende binäre Mischung viermal wiederholt (= 20 Meßpunkte pro Pulvermischung).

4.4 Rasterkraftmikroskopie

Die rasterkraftmikroskopischen Untersuchungen der Oberflächenstruktur von Lactosepartikeln wurden mit Hilfe eines Rasterkraftmikroskops Nanoscope® MultiMode® MMAFM-2 mit Nanoscope® IIIa Controller (Veeco Instruments GmbH, Mannheim) durchgeführt; zur Steuerung wurde die Software-Version 5.12r5 eingesetzt. Zur Vermeidung von Störeinflüssen durch Gebäudevibration wurde das Gerät schwingungsfrei auf einem Schwingungspad positioniert, welches auf einer auf einem Wägetisch gelagerten Steinplatte plaziert wurde.

Zur Erzielung einer hohen Auflösung wurden balkenförmige Silicium-Cantilever (Dicke 5 μm) mit großem Steigungs- und geringem Öffnungswinkel gewählt (Typ RTESP-MPP, Wafers 1381 und 2506, Veeco Instruments GmbH, Mannheim). Die Spitzenqualifizierung (nomineller Spitzenradius: 8 nm; tatsächlicher Maximalwert: 12 nm) erfolgte mittels eines TipCheck® Titanium Roughness Sample [191] (Aurora Nano-Devices, Nanaimo, Kanada) in Verbindung mit dem in die Steuerungssoftware integrierten Modul „Auto Tip Qualification“ nach VILLARUBIA [192]. Die Messungen wurden im *TappingMode*TM bei einer Frequenz von 0,2–0,5 Hz durchgeführt.

Die Auswertung der aufgenommenen Bilder erfolgte mittels der Software WSxM 3.0 (Nanotec Electrónica S.L., Madrid, Spanien) [1].

4.5 Bestimmung fraktaler Dimensionen

4.5.1 Allgemeines

Die Bestimmung der fraktalen Dimension einer Kurve oder Oberfläche erfolgt im Prinzip stets nach dem folgenden Schema:

- Auswahl einer geeigneten **Meßgröße** (z. B. Länge oder Fläche), die einem fraktalen Skalierungsgesetz folgt.
- Festlegen eines geeigneten **Maßstabs** (engl. *yardstick*) einer definierten Länge L oder Fläche A ($\sim L^2$!).
- Auswahl eines geeigneten **Meßbereichs**, in dem Selbstaffinität vorliegt. Der Meßbereich sollte dabei stets mindestens $2^{1/D}$ Größenordnungen umfassen [94; 121].
- Bestimmung der Meßgröße durch **n-faches Anlegen** des Maßstabs bei unterschiedlichen Vergrößerungen.
- Doppelt-logarithmische Auftragung von n gegen den Vergrößerungsfaktor (**log-log-Plot**).
- Bei Vorliegen fraktaler Eigenschaften des untersuchten Objekts ergibt sich eine **Gerade** (auch Kurven mit partiellen oder multiplen Linearitätsbereichen möglich).
- Die fraktale Dimension D errechnet sich anhand des zugrundeliegenden Skalierungsgesetzes aus der **Steigung** der jeweils erhaltenen Geraden.

Allgemein läßt sich somit sagen, daß die Anzahl n der benötigten Maßstäbe und deren Länge L stets in folgender Beziehung stehen:

$$n \propto L^{-D} \quad \text{Gleichung 28}$$

n = Anzahl der Maßstäbe; L = Maßstabslänge, D = fraktale Dimension

Die einzelnen Methoden unterscheiden sich hierbei lediglich in der Auswahl des jeweils gültigen Proportionalitätsfaktors bzw. Exponenten.

Aufgrund der Identität der HURST-Exponenten in allen Dimensionen (Kap. 1.4.4) kann die Bestimmung der fraktalen Dimension von Oberflächen sowohl direkt an der betreffenden Oberfläche ($2 \leq D < 3$) als auch an horizontal oder vertikal angelegten Schnittebenen ($1 \leq D < 2$) durchgeführt werden. Im letzteren Fall errechnet sich die Dimension der zugehörigen Oberfläche als anhand der Schnittebene bestimmte Dimension +1 (Gleichung 22).

Je nach Orientierung der angelegten Schnittebene ist die Vorgehensweise hierbei deutlich unterschiedlich. Bei Lage der Schnittebene **senkrecht** zur untersuchten Oberfläche resultieren **Oberflächenprofile**, deren fraktale Dimension sich z. B. entsprechend der Methode des *structured walk* nach RICHARDSON (Kap. 1.4.1), durch 2D-Box-Counting (Abbildung 35) oder durch Analyse der spektralen Leistungsdichte

(*Power Spectral Density*, PSD) ermitteln läßt. Bei der PSD wird das ermittelte Oberflächenprofil als elektrisches Signal aufgefaßt und dessen *Power Spectrum*, die Fourier-Transformation der zeitlichen Autokorrelationsfunktion, ermittelt [193]. In doppelt-logarithmischer Auftragung ergibt sich eine fallende Gerade. *Power Spectra* weisen jedoch stets eine sehr hohe Streuung auf (Abbildung 33). Eine statistisch sinnvolle Linearisierung ist somit erst ab einer Auflösung von ca. 1000–2000 Punkten möglich, da ansonsten deutlich übersteigerte Werte für D erhalten werden [194; 195]. Da das Rasterkraftmikroskop Bilder mit einer maximalen lateralen Auflösung von lediglich 512 Bildpunkten liefert, sind AFM-Aufnahmen für eine Auswertung mittels PSD somit grundsätzlich ungeeignet.

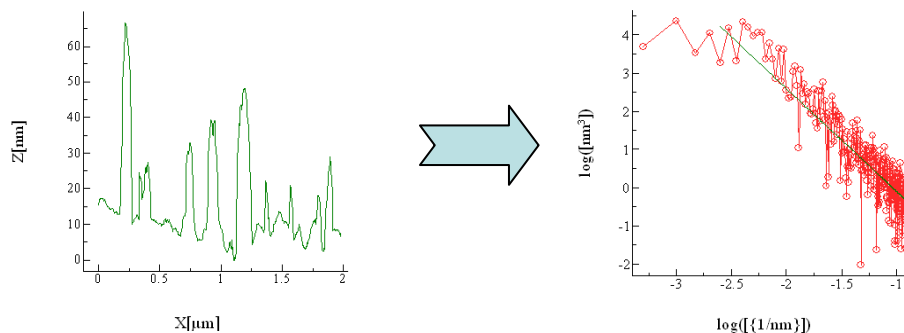


Abbildung 33: Oberflächenprofil (Beispiel) und resultierendes *Power Spectrum*

Das Anlegen einer Schnittebene **parallel** zur untersuchten Oberfläche liefert (je nach Verteilung der Oberflächenrauigkeiten und Lage der Schnittebene) Ansammlungen von „Seen“ oder „Inseln“ (*Lake/Island Perimeter*, Abbildung 34). Bei dieser vor allem in der Metallurgie verbreiteten Methode wird D aus der doppelt-logarithmischen Auftragung des Gesamt-Inselumfangs gegen die Gesamt-Inselfläche bestimmt [99]. Allerdings sollte festgehalten werden, daß es sich hier lediglich um eine Konventionsmethode handelt; das Ergebnis wird maßgeblich durch die Wahl der Höhe der Schnittebene (t_1 , t_2 , t_3 ; Abbildung 34) und den Ausschluß sehr kleiner oder randständiger Inseln beeinflusst [195; 196]. Für sehr flache oder terrassierte Oberflächen ist die Methode generell nicht anwendbar.

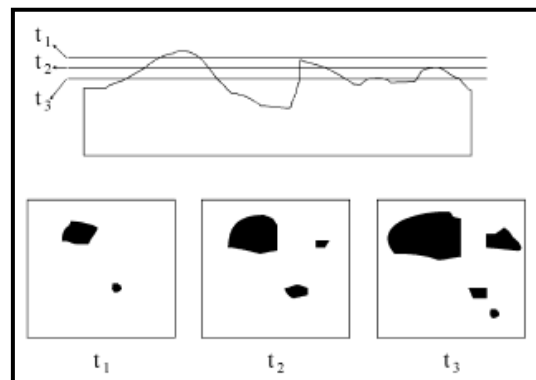


Abbildung 34: Lake/Island Perimeter

Aufgrund der genannten Nachteile und Probleme wurde in der vorliegenden Arbeit auf eine Bestimmung fraktaler Dimensionen anhand von Oberflächenprofilen oder Schnittflächen bewußt verzichtet.

Zur Anwendung kamen demnach folgende Methoden:

a) Direkte Oberflächenvermessung:

- *Shifting Differential Box Counting nach CHEN [197]*
- *Multiple Image Variography nach WILLIAMS und BEEBE [104; 195]*

b) Gasadsorptionsmethoden:

- *Fraktale Frenkel-Halsey-Hill-Isotherme nach PFEIFER und AVNIR [87; 198]*
- *Single Gas BET nach PFEIFER und AVNIR [87; 198]*

4.5.2 Linearitätsmaß

Prüfungen auf Linearität von Datenpunkten wurden mittels *KARHUNEN-LOÈVE line fitting (eigenvalue line fitting)* nach OTSU [199] durchgeführt. Das Linearitätsmaß L errechnet sich zu [200; 201]:

$$L = \frac{\sqrt{4\sigma_{xy}^2 + (\sigma_{yy} - \sigma_{xx})^2}}{\sigma_{yy} + \sigma_{xx}} \quad \text{Gleichung 29}$$

L = Linearitätsmaß nach OTSU; σ_{xx} = Varianz der x-Koordinaten, σ_{yy} = Varianz der y-Koordinaten, σ_{xy} = Kovarianz

Hierbei stellt L ein **Bestimmtheitsmaß** dar und nimmt Werte zwischen 0 und 1 an, wobei bei einem Wert von 1,00 alle Punkte des betrachteten Graphen exakt auf einer Geraden liegen. Im Gegensatz zum weitverbreiteten **Korrelationskoeffizienten r nach PEARSON** [202] ist L invariant gegenüber Translation, Rotation sowie Expansion und Kontraktion der Anordnung der Datenpunkte in der Ebene und somit für Bildanalysen mit unabhängigen x- und y-Werten besonders geeignet [199; 201].

Für die Bestimmung des Linearitätsbereiches eines log-log-Plots wurde L zunächst für die ersten drei Punkte, anschließend für die ersten vier, ersten fünf usw. Punkte berechnet. Dieser Prozeß wurde fortgeführt, solange der Wert von L weiter anstieg. Sobald durch Hinzunahme eines weiteren Punktes der Wert von L wieder abnahm, wurde der Prozeß abgebrochen. Der zuletzt hinzugefügte Punkt wurde ggf. als erster Punkt eines neuen Linearitätsbereiches definiert [200; 203].

4.5.3 Shifting Differential Box Counting (SDBC)

Gemäß dem **Box-Counting-Theorem** nach BARNSELY [204] läßt sich die fraktale Dimension einer Linie, z. B. eines Oberflächenprofils oder der Konturen einer Insel, aus der Anzahl N an gleich großen Kästchen der Seitenlänge L bestimmen, die benötigt werden, die betreffende Linie vollständig einzuhüllen. L wird hierbei sukzessive verkleinert und bei jeder neuen Verkleinerungsstufe die Anzahl n der Kästchen, die von der Kurve geschnitten werden, neu bestimmt (Abbildung 35). Bei Vorliegen fraktaler Eigenschaften ergibt die Auftragung von $\log N$ gegen $\log L$ eine fallende Gerade mit der **Steigung $-D$** . Die auf diese Weise bestimmte **Box-Counting-Dimension** ist der HAUSDORFF-Dimension (und damit der fraktalen Dimension) der Linie äquivalent [101]:

$$N = L^{-D} \Leftrightarrow \log N = -D \cdot \log L \Leftrightarrow D = \frac{\log N}{\log \frac{1}{L}} \quad \text{Gleichung 30}$$

N = Anzahl der Kästchen; L = Kantenlänge, D = fraktale Dimension

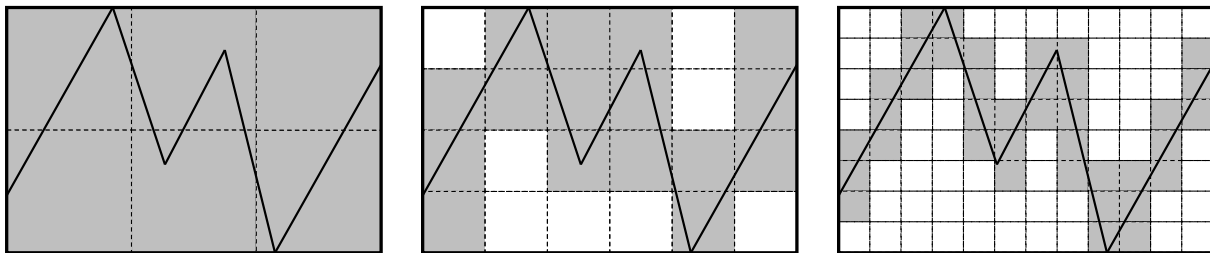


Abbildung 35: Bestimmung der Box-Counting-Dimension einer Linie. Bei Kantenlängen von 1, 0,5 und 0,25 werden (von links nach rechts) 6, 16 und 38 Kästchen von der Kurve geschnitten ($D = 1,33$).

Dieselbe Methode läßt sich im Prinzip auch im Dreidimensionalen unter Verwendung von Würfeln unterschiedlicher Kantenlänge zur Bestimmung der fraktalen Dimension von Oberflächen anwenden⁵⁵. Grundlage der Bestimmung sind 3D-Höhenbilder der zu untersuchenden Oberflächen, wie sie (makroskopisch) anhand von Satellitenbildern oder (mikroskopisch) aus rasterkraftmikroskopischen Aufnahmen leicht zu generieren sind. Die z-Koordinate wird hierbei durch unterschiedliche Graustufen codiert, wobei der tiefste Punkt als „schwarz“ (Farbwert 0), der höchste Punkt als „weiß“ (Farbwert 255) wiedergegeben wird.

Ein entsprechender Algorithmus zur automatisierten computergestützten Auswertung von Höhenbildern (*reticular cell counting*; RCC) wurde 1986 von GAGNEPAIN & ROQUES-CARMES [102] vorgestellt. Es läßt sich jedoch zeigen, daß der RCC-Algorithmus bei $D = 2,5$ saturiert und somit zur Charakterisierung sehr

⁵⁵ Geometrisch äquivalent zur Box-Counting-Dimension ist die **MINKOWSKI-Dimension**, die durch ein Umhüllen der Kurve mit **Kugeln** („MINKOWSKI-Wurst“) erhalten wird. Im Zweidimensionalen entspricht die MINKOWSKI-Methode (Einhüllen mit Kreisen) dem *structured walk* nach RICHARDSON (Abgreifen mit dem Zirkel, Kap. 1.4.1).

rauer Oberflächen nicht geeignet ist [205]. Bessere Ergebnisse werden mit Hilfe des alternativen *differential box counting* (DBC) nach SARKAR & CHAUDHURI [85] erhalten.

Die beim DBC-Algorithmus auftretenden Ungenauigkeiten bei der Bestimmung der fraktalen Dimension sind darauf zurückzuführen, daß die Anzahl der zum vollständigen Einhüllen der Kurve bzw. Oberfläche benötigten Kästchen bzw. Würfel in Einzelfällen geringfügig über- oder unterschätzt wird (Abbildung 36). Der erweiterte SDBC-Algorithmus (*shifting differential box counting*) nach CHEN *et al.* [197] umgeht das Problem durch eine zusätzliche Optimierung der Kästchenzahl durch Verschieben (*shifting*) der Kästchen in x-, y- und z-Richtung.

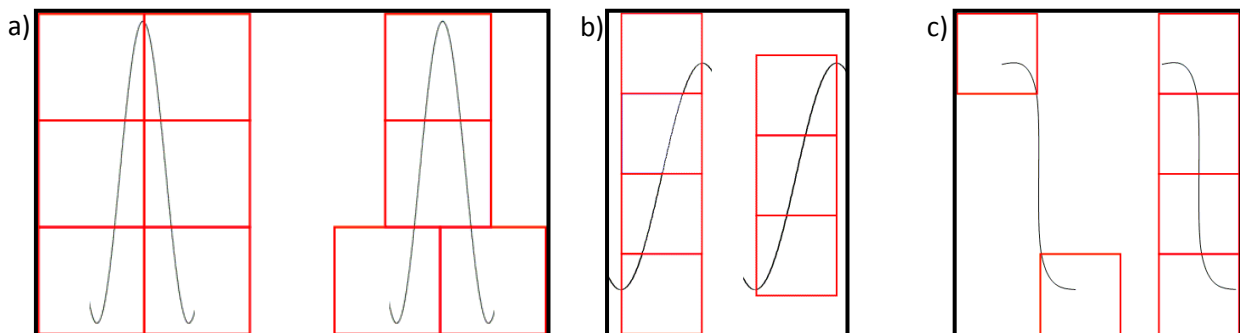


Abbildung 36: Verhinderung von *Box overcount* durch a) *xy-shift*, b) *z-shift*. Die Würfel müssen in x-, y- und z-Richtung so verschoben werden, daß ihre Anzahl minimal wird. c) *Box undercount*: Bei ungünstiger Wahl der Würfelpositionen kommen steil abfallende Kanten auf den Grenzflächen von Würfeln zu liegen und werden nicht berücksichtigt.

Rasterkraftmikroskopische Aufnahmen wurden mit einer Bildgröße von $2\ \mu\text{m} \times 2\ \mu\text{m}$ und einer Auflösung von 512×512 Pixeln aufgezeichnet. Die Bilder wurden in der AFM-Software **WSxM** (Version 3.0, Nanotec Electrónica, Madrid, Spanien) [1] geöffnet, einem Planefit sowie Flatten 0. Ordnung unterzogen und entlang der z-Achse automatisch skaliert. Der vertikale Range Δz in Nanometern zwischen höchstem und tiefstem Bildpunkt wurde bestimmt und die Bilder in Originalgröße als 24-bit 2D-Bitmap erneut gespeichert. Planefit war hierbei erforderlich, da die Orientierung der Probe im AFM und somit der Neigungswinkel der betrachteten Fläche nicht bekannt war; durch die Planefit-Funktion wird eine Ausgleichsebene durch die betrachtete Fläche berechnet und von den Meßwerten subtrahiert, so daß sich eine horizontal ausgerichtete Ebene ergibt [104]. Flatten dient zur Elimination des durch zufällige thermische Schwingungen des Cantilevers vorhandenen niederfrequenten Bildrauschens durch Subtraktion eines Polynoms n-ter Ordnung von jeder Bildzeile.

Die Bitmap-Dateien wurden in der Bildbearbeitungssoftware **ImageJ** (Version 1.43a, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) [206] geöffnet und in 16-bit-Graustufen konvertiert. Die Bestimmung der fraktalen Dimension erfolgte mit dem **MapFractalCount-Plugin** (Version 1.36; SDBC mit Offset-Unterstützung) [207]. Es wurden folgende Parameter gewählt:

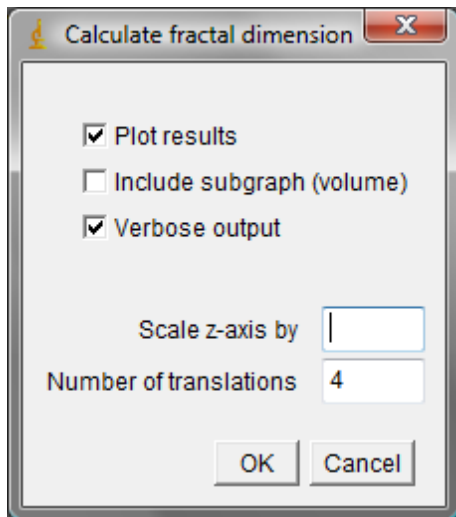


Abbildung 37: SDBC mittels ImageJ mit MapFractalCount-Plugin

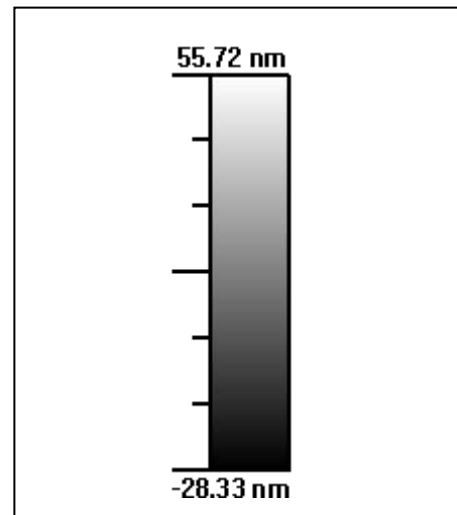


Abbildung 38: z-Skala einer AFM-Aufnahme. Dem höchsten Bildpunkt wird die Farbe Weiß (255), dem tiefsten Bildpunkt die Farbe Schwarz (0) zugeordnet. Nullpunkt der Skala $\hat{=}$ Setpoint (siehe S. 59)

Da nur die Partikeloberfläche betrachtet wurde, wurde die „*Include subgraph*“-Option (Zählung von im Innern des Partikels befindlichen Würfeln als „ausgefüllt“) deaktiviert. Als Kompromiß zwischen Rechengenauigkeit und Rechenzeit wurden für die „*Number of translations*“ 4 Durchgänge gewählt; bei jeder Translation wurden die Würfel hierbei um $\frac{1}{4}$ der jeweiligen Kantenlänge in x-, y- und z-Richtung geschiftet und die Bestimmung wiederholt. Als Ergebnis galt die jeweils minimal erreichte Anzahl an Würfeln (Abbildung 36).

Generell war hierbei jedoch die **Anisotropie** rasterkraftmikroskopischer Aufnahmen zu beachten: Da laterale und vertikale Auflösung bei AFM-Aufnahmen im allgemeinen nicht übereinstimmen, mußten die Bilder vor der Analyse skaliert werden; der jeweilige Skalierungsfaktor der z-Achse war für jede betrachtete Aufnahme im Vorfeld separat zu berechnen. AFM-Aufnahmen wurden hierbei als topographische Karten (zweidimensionale Projektionen dreidimensionaler Oberflächenstrukturen) betrachtet, deren z-Ausdehnung durch die Bildintensität codiert wird: Der jeweils tiefste Bildpunkt der Aufnahme wird schwarz, der höchste Bildpunkt wird weiß, die weiteren Punkte werden als dazwischen liegende Graustufen dargestellt. Somit konnte jedem Bild eine eigene z-Skala zugeordnet werden (Abbildung 38). Da das AFM standardmäßig mit einer lateralen Auflösung von 512×512 Pixeln und einer vertikalen Auflösung von 8 bit ($2^8 = 256$ Graustufen) arbeitete, errechnete sich der Skalierungsfaktor ε demzufolge zu:

$$\varepsilon = \frac{x}{512} \cdot \frac{256}{z_{\max} - z_{\min}} = \frac{0,5 \cdot x}{\Delta z}$$

Gleichung 31

ε = Skalierungsfaktor in z-Richtung; x = laterale Auflösung [nm], 512 = laterale Auflösung [Pixel], 256 = vertikale Auflösung [Graustufen], z_{\max}/z_{\min} = z-Koordinate des höchsten/tiefsten Bildpunktes (Abbildung 38), Δz = vertikale Auflösung [nm]

Nach Eingabe des Skalierungsfaktors für die z-Achse wurde an dem betrachteten Bild ein 3D-Box-Counting durchgeführt; die Start-Kantenlänge der verwendeten Würfel betrug $x/4$ Pixel (bei einer lateralen AFM-Auflösung von 512 Pixeln somit 128 Pixel). Der dekadische Logarithmus der mittels SDBC bestimmten Würfelzahl wurde automatisch gegen den negativen dekadischen Logarithmus der Kantenlänge aufgetragen und die Steigung der erhaltenen Geraden bestimmt. Gemäß Gleichung 30 entspricht die auf diese Weise bestimmte Steigung der Box-Counting-Dimension und damit näherungsweise der fraktalen Dimension D der betrachteten Oberfläche.

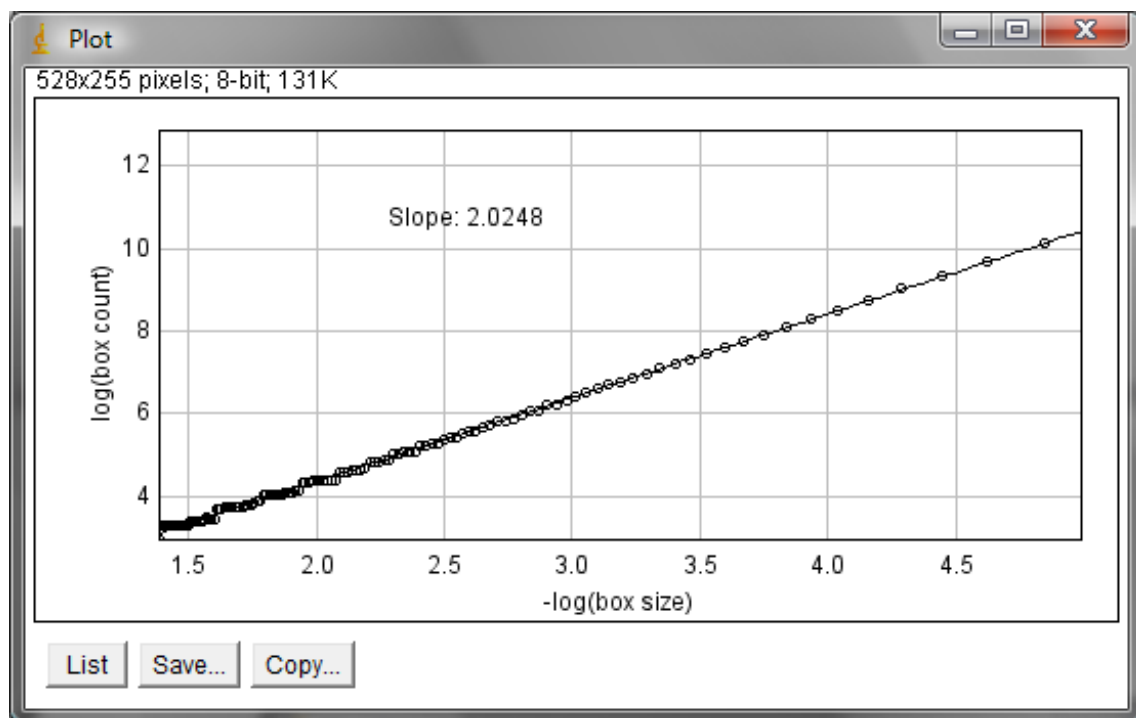


Abbildung 39: log-log-Plot der Würfelzahl gegen die Kantenlänge im SDBC-Algorithmus. Die Steigung der erhaltenen Geraden entspricht nach Gleichung 30 der fraktalen Dimension (Box-Counting-Dimension) D der untersuchten Oberfläche.

4.5.4 Multiple Image Variography (MIV)

Wie bereits oben (Kap. 1.4.4) erläutert, stellt die RMS-Rauhigkeit R_q keinen geeigneten Parameter dar, um die Rauigkeitsverteilung auf einer Oberfläche zu charakterisieren. Mathematisch läßt sich jedoch zeigen, daß sich die **Veränderung von R_q mit der Größe des betrachteten Bildausschnitts** durch ein fraktales Skalierungsgesetz beschreiben läßt [104; 195]: Die logarithmische Auftragung von R_q^2 gegen den Logarithmus der Seitenlänge x liefert eine Gerade mit der **Steigung $6-2D$** .

Für die Bestimmung fraktaler Dimensionen wurden rasterkraftmikroskopische Aufnahmen mit der maximalen Auflösung von 512×512 Pixeln aufgezeichnet. Da für die Bestimmung linearer Abschnitte in log-log-Plots mindestens ein Bereich von $2^{1/D}$ Größenordnungen abgedeckt werden muß [94; 121], wurde jedes Bild dabei in 21 verschiedenen Vergrößerungen mit Seitenlängen von 100 nm bis 10 μm aufgenommen (100 – 150 – 200 – 300 – 400 – 500 – 600 – 700 – 800 – 900 nm; 1 – 1,5 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10 μm), wobei für jede Vergrößerungsstufe mindestens fünf separate Partikel untersucht wurden.

Die Bilder wurden in der AFM-Software **WSxM** (Version 3.0, Nanotec Electrónica, Madrid, Spanien) [1] geöffnet, und, wie in Kap. 4.5.3 beschrieben, einem Planefit sowie Flatten 0. Ordnung unterzogen und entlang der z-Achse automatisch skaliert. Die RMS-Rauhigkeit R_q jeder Aufnahme wurde mit Hilfe der in WSxM integrierten Funktion *Roughness Analysis* bestimmt. Der Logarithmus der gemittelten und quadrierten R_q -Werte wurde gegen den Logarithmus der Seitenlänge (in nm) aufgetragen, mit Hilfe von *KARHUNEN-LOÈVE line fitting* (Kap. 4.5.2) der oder die Linearitätsbereiche bestimmt und aus deren Steigung die fraktale Dimension D der betreffenden Abschnitte berechnet [104; 195; 200].

4.5.5 Single Gas BET

Eine Alternative zu den oben beschriebenen bildgebenden Verfahren stellt die **direkte** Charakterisierung von Partikeloberflächen mittels Adsorptionsverfahren dar. Eine Skalierung des Maßstabs wird hierbei erzielt durch:

1. Mehrfache Wiederholung des Adsorptionsexperiments an denselben Partikeln unter Verwendung von Adsorbaten mit unterschiedlicher Querschnittsfläche (z. B. homologe Reihe von Alkoholen; verschiedene Gase) [208; 209], oder
2. mehrfache Adsorption des gleichen Gases (N_2 , CO_2 , Ar) an Partikeln unterschiedlicher Größe.

Die erste Methode leidet hierbei unter verschiedenen technisch bedingten Einschränkungen. So können zum einen die untersuchten Oberflächen deutliche Unterschiede in ihrer Benetzbarkeit durch die Adsorbate aufweisen, was die Querschnittsfläche der Adsorbate insbesondere bei Einsatz längererkettiger Alkohole oder Kohlenwasserstoffe nicht immer eindeutig bestimmbar macht. (Lediglich Stickstoff ist in dieser Hinsicht relativ unempfindlich hinsichtlich der chemischen Struktur der Adsorbatoberflächen [210].) Zum anderen führt die Messung der Fraktalität einer Oberfläche mit Hilfe solche Materialien oftmals zu zweifelhaften Ergebnissen, da Polymerketten in Lösung dazu tendieren, selbst fraktale Überstrukturen auszubilden [209].

In der vorliegenden Arbeit kam deshalb nur die zweite Methode zum Einsatz. Eine der Grundvoraussetzung für die Anwendbarkeit ist hierbei, daß die untersuchten kleinen und großen Partikel in erster Näherung verkleinerte bzw. vergrößerte Kopien voneinander darstellen [209]. Es wurde davon ausgegangen,

daß die unter Kap. 3.1.3 beschriebenen windgesichteten Lactosefraktionen näherungsweise dieser Bedingung entsprechen. Die Bestimmung der Partikeloberfläche erfolgte, wie in Kap. 4.2.3 beschrieben, unter Anwendung der Ein-Punkt-Stickstoff-Adsorptions-Methode nach BRUNAUER, EMMETT & TELLER (BET) [178]. Zur Ermittlung der fraktalen Dimension wurde der Logarithmus der für jede Fraktion ermittelten BET-Oberfläche gegen den Logarithmus des jeweiligen Partikeldurchmessers aufgetragen; die fraktale Dimension entspricht der **Steigung** der (fallenden) Geraden **+3** [208].

4.5.6 Fraktale FRENKEL-HALSEY-HILL-Isotherme (fFHH)

Alternativ ist die fraktale Dimension einer Oberfläche auch anhand eines einfachen N₂-Adsorptionsexperiments bestimmbar. Die Adsorption von Stickstoff an eine Feststoffoberfläche erfolgt bei sehr niedrigen relativen N₂-Partialdrücken ($p/p_0 < 0,3$) [211] zunächst unter Ausbildung eines N₂-**Monolayers** und läßt sich näherungsweise durch die **BET-Isotherme** nach BRUNAUER, EMMETT & TELLER [178] beschreiben. Bei steigendem Partialdruck entstehen zunächst lokal begrenzte, später umfassende **Multilayer**, deren Ausbildung auf glatten Oberflächen entsprechend der klassischen **FHH-Isotherme** nach FRENKEL, HALSEY und HILL [212; 213; 214] erfolgt. Hierbei ist die adsorbierte Stickstoffmenge eine Funktion des Adsorptionspotentials A:

$$N \propto A^{-1} \quad A = RT \cdot \ln \left(\frac{p_0}{p} \right) \quad \text{Gleichung 32}$$

N = adsorbierte Stickstoffmenge [$\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$]; A = Adsorptionspotential [$\text{J} \cdot \text{mol}^{-1}$]; R = Allgemeine Gaskonstante = $8,414472 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ [7]; T = Temperatur [K]; p_0 = Sättigungsdampfdruck [Pa]; p = Gleichgewichtsdruck [Pa]

PFEIFER und AVNIR [181; 215] konnten zeigen, daß die Adsorption von Stickstoff an fraktalen Oberflächen einer entsprechenden Gesetzmäßigkeit folgt und modifizierten die klassische FHH-Isotherme durch Einführung des Exponenten ζ zur **fraktalen FRENKEL-HALSEY-HILL-Isotherme** (fFHH):

$$N \propto A^{-\zeta} \quad \text{Gleichung 33}$$

N = adsorbierte Stickstoffmenge [$\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$]; A = Adsorptionspotential [$\text{J} \cdot \text{mol}^{-1}$]; ζ = fFHH-Exponent

Die Größe des Exponenten ζ ist hierbei abhängig vom zugrundeliegenden Adsorptionsmechanismus: Wird die Adsorptionsgeschwindigkeit ausschließlich durch VAN-DER-WAALS-Kräfte gesteuert, d. h. die Anzahl der adsorbierten Moleküle ist nur abhängig vom Oberflächenpotential (Abwesenheit von Kapillarkondensation), ist zunächst $\zeta = (3-D)/3$. Bei größerer Dicke der Adsorptionsschicht wirkt jedoch die Oberflächenspannung des sich ausbildenden Flüssigkeitsfilms der Anlagerung weiterer N₂-Moleküle entgegen, so daß sich ein Exponent $\zeta = 3-D$ ergibt [216; 217]. Somit geht die fFHH-Isotherme für glatte Oberflächen ($D = 2$) erwartungsgemäß in die klassische FHH-Isotherme über.

Zur Bestimmung der fraktalen Dimension von Lactosepartikeln wurden, wie in Kap. 4.2.3 beschrieben, die vollständigen Adsorptionsäste der Stickstoffisotherme über den gesamten relativen Partialdruckbereich $0 \leq p/p_0 \leq 1$ aufgenommen. Der Logarithmus der zu den einzelnen Meßzeitpunkten adsorbierten Stickstoffmenge wurde gegen den Logarithmus des N_2 -Partialdrucks aufgetragen, mit Hilfe von *KARHUNEN-LOÈVE line fitting* (Kap. 4.5.2) der Linearitätsbereich bestimmt und aus dessen Steigung für beide möglichen Regime die fraktale Dimension D_{fHH} des betreffenden Abschnitts berechnet [127].

5 Ergebnisse

5.1 Zugspannungskurven

In den folgenden Tabellen und Abbildungen sind die Ergebnisse der Zugspannungsmessungen an binären Mischungen von α -Lactose-Monohydrat (GranuLac® 200) und hochdisperssem Siliciumdioxid (Aerosil® 200) dargestellt. Die Messung der Zugspannung erfolgte wie in Kap. 4.3 beschrieben.

Registrierte Masse (Δm): Die im Maximum der Zugspannungsmessung (Punkt E, Abbildung 32) von der Wägezelle registrierte Masse, korrigiert um die Masse der anhaftenden Pulverpartikel.

Maximalkraft (F_{\max}): Aus der registrierten Masse errechnete Kraft; $F_{\max} = \Delta m \cdot 9,80665 \frac{\text{m}}{\text{s}^2}$.

Zugspannung (σ_{Zug}): Aus der Maximalkraft errechnete Zugspannung; $\sigma_{\text{Zug}} = \frac{F_{\max}}{S} = \frac{F_{\max}}{(3,5 \text{ mm})^2 \cdot \pi}$.

GranuLac® 200 / 0,2 % Aerosil® 200

Tabelle 8: Zugspannungsergebnisse GranuLac® 200 / 0,2 % Aerosil® 200

| Mischzeit [min] | Registrierte Masse Δm [g] | Maximalkraft F_{\max} [mN] | Zugspannung σ_{Zug} [Pa] |
|-----------------|-----------------------------------|------------------------------|--|
| 0 | 0,1197 ± 0,0196 | 1,17 ± 0,19 | 30,5 ± 5,0 |
| 1 | 0,0920 ± 0,0072 | 0,90 ± 0,07 | 23,4 ± 1,8 |
| 2 | 0,0834 ± 0,0074 | 0,82 ± 0,07 | 21,3 ± 1,9 |
| 4 | 0,0706 ± 0,0058 | 0,69 ± 0,06 | 18,0 ± 1,5 |
| 6 | 0,0677 ± 0,0063 | 0,66 ± 0,06 | 17,3 ± 1,6 |
| 10 | 0,0568 ± 0,0060 | 0,56 ± 0,06 | 15,5 ± 1,5 |
| 12 | 0,0530 ± 0,0050 | 0,52 ± 0,05 | 13,5 ± 1,3 |
| 15 | 0,0512 ± 0,0055 | 0,50 ± 0,05 | 13,1 ± 1,4 |
| 30 | 0,0431 ± 0,0058 | 0,42 ± 0,06 | 11,0 ± 1,5 |
| 60 | 0,0434 ± 0,0071 | 0,43 ± 0,07 | 11,1 ± 1,8 |
| 120 | 0,0406 ± 0,0059 | 0,40 ± 0,06 | 10,4 ± 1,5 |
| 180 | 0,0401 ± 0,0053 | 0,39 ± 0,05 | 10,2 ± 1,4 |
| 360 | 0,0400 ± 0,0051 | 0,39 ± 0,05 | 10,2 ± 1,3 |
| 720 | 0,0357 ± 0,0039 | 0,35 ± 0,04 | 9,1 ± 1,0 |
| 1440 | 0,0365 ± 0,0046 | 0,36 ± 0,05 | 9,3 ± 1,2 |
| 2880 | 0,0352 ± 0,0043 | 0,35 ± 0,04 | 9,0 ± 1,1 |
| 4320 | 0,0375 ± 0,0042 | 0,37 ± 0,04 | 9,6 ± 1,1 |

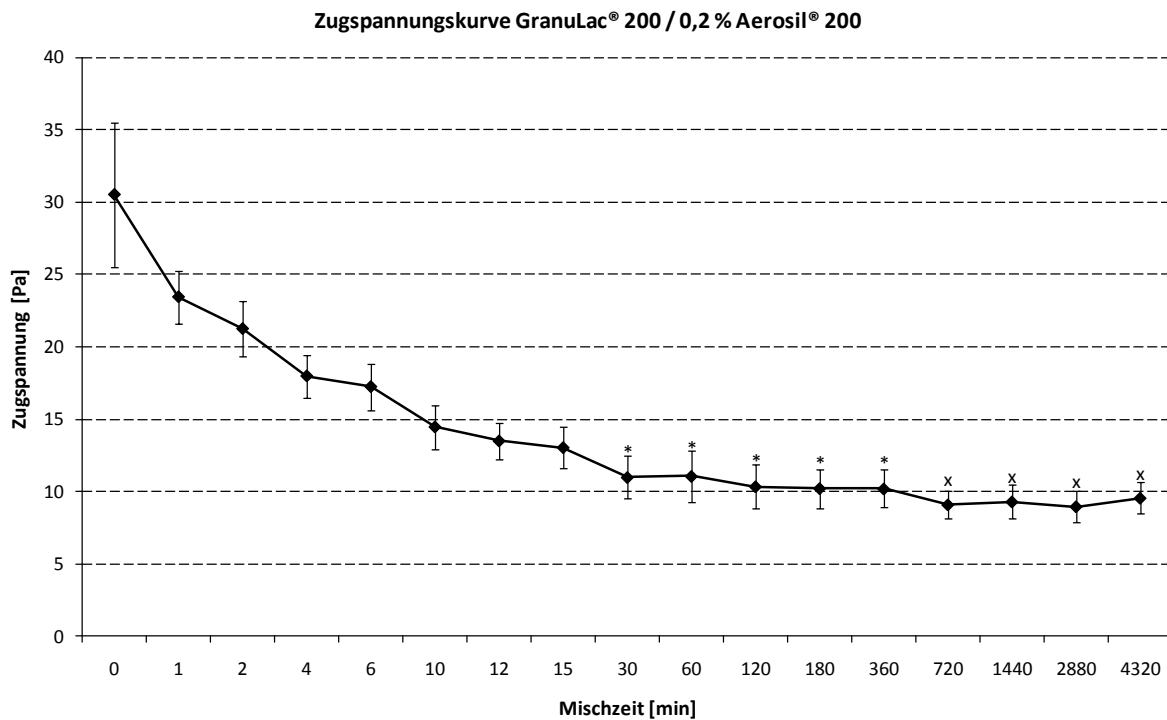


Abbildung 40: Zugspannungskurve GranuLac® 200 / 0,2 % Aerosil® 200

GranuLac® 200 / 0,5 % Aerosil® 200

Tabelle 9: Zugspannungsergebnisse GranuLac® 200 / 0,5 % Aerosil® 200

| Mischzeit [min] | Registrierte Masse Δm [g] | Maximalkraft F_{\max} [mN] | Zugspannung σ_{Zug} [Pa] |
|-----------------|-----------------------------------|------------------------------|--|
| 0 | 0,1197 ± 0,0196 | 1,17 ± 0,19 | 30,5 ± 5,0 |
| 1 | 0,0652 ± 0,0071 | 0,64 ± 0,07 | 16,6 ± 1,8 |
| 2 | 0,0523 ± 0,0053 | 0,51 ± 0,05 | 13,3 ± 1,4 |
| 4 | 0,0388 ± 0,0040 | 0,38 ± 0,04 | 9,9 ± 1,0 |
| 6 | 0,0394 ± 0,0035 | 0,39 ± 0,03 | 10,0 ± 0,9 |
| 10 | 0,0380 ± 0,0040 | 0,37 ± 0,04 | 9,7 ± 1,0 |
| 12 | 0,0389 ± 0,0038 | 0,38 ± 0,04 | 9,9 ± 1,0 |
| 15 | 0,0389 ± 0,0037 | 0,38 ± 0,04 | 9,9 ± 0,9 |
| 30 | 0,0389 ± 0,0048 | 0,38 ± 0,05 | 9,9 ± 1,2 |
| 60 | 0,0384 ± 0,0033 | 0,38 ± 0,03 | 9,8 ± 0,8 |
| 120 | 0,0411 ± 0,0046 | 0,40 ± 0,05 | 10,5 ± 1,2 |
| 180 | 0,0468 ± 0,0062 | 0,46 ± 0,06 | 11,9 ± 1,6 |
| 360 | 0,0502 ± 0,0063 | 0,49 ± 0,06 | 12,8 ± 1,6 |
| 720 | 0,0516 ± 0,0057 | 0,51 ± 0,06 | 13,2 ± 1,5 |
| 1440 | 0,0526 ± 0,0058 | 0,52 ± 0,06 | 13,4 ± 1,5 |
| 2880 | 0,0558 ± 0,0059 | 0,55 ± 0,06 | 14,2 ± 1,5 |
| 4320 | 0,0567 ± 0,0065 | 0,56 ± 0,06 | 14,5 ± 1,7 |

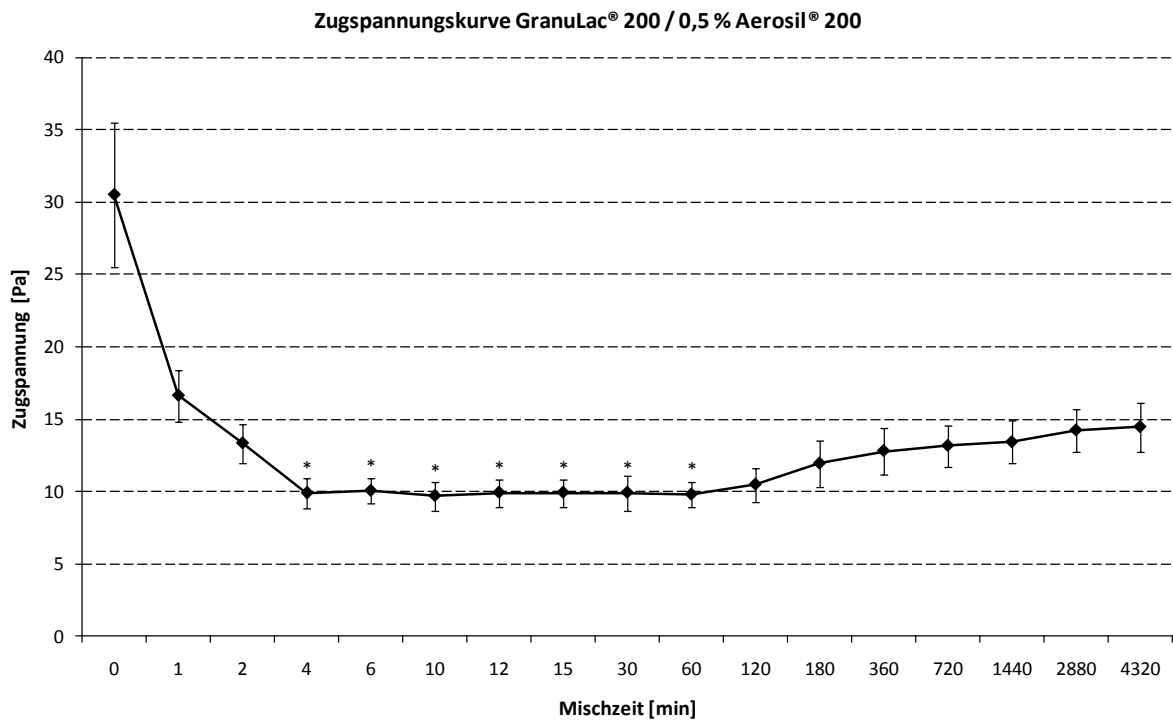


Abbildung 41: Zugspannungskurve GranuLac® 200 / 0,5 % Aerosil® 200

GranuLac® 200 / 1 % Aerosil® 200

Tabelle 10: Zugspannungsergebnisse GranuLac® 200 / 1 % Aerosil® 200

| Mischzeit [min] | Registrierte Masse Δm [g] | Maximalkraft F_{max} [mN] | Zugspannung σ_{Zug} [Pa] |
|-----------------|-----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| 0 | 0,1197 ± 0,0196 | 1,17 ± 0,19 | 30,5 ± 5,0 |
| 1 | 0,0912 ± 0,0066 | 0,89 ± 0,06 | 23,2 ± 1,7 |
| 2 | 0,0704 ± 0,0054 | 0,69 ± 0,05 | 17,9 ± 1,4 |
| 4 | 0,0444 ± 0,0048 | 0,44 ± 0,05 | 11,3 ± 1,2 |
| 6 | 0,0425 ± 0,0057 | 0,42 ± 0,06 | 10,8 ± 1,5 |
| 10 | 0,0413 ± 0,0042 | 0,41 ± 0,04 | 10,5 ± 1,1 |
| 12 | 0,0392 ± 0,0034 | 0,38 ± 0,03 | 10,0 ± 0,9 |
| 15 | 0,0408 ± 0,0041 | 0,40 ± 0,04 | 10,4 ± 1,0 |
| 30 | 0,0404 ± 0,0051 | 0,40 ± 0,05 | 10,3 ± 1,3 |
| 60 | 0,0434 ± 0,0084 | 0,43 ± 0,08 | 11,1 ± 2,1 |
| 120 | 0,0423 ± 0,0055 | 0,41 ± 0,05 | 10,8 ± 1,4 |
| 180 | 0,0496 ± 0,0072 | 0,49 ± 0,07 | 12,6 ± 1,8 |
| 360 | 0,0503 ± 0,0076 | 0,49 ± 0,07 | 12,8 ± 1,9 |
| 720 | 0,0611 ± 0,0099 | 0,60 ± 0,10 | 15,6 ± 2,5 |
| 1440 | 0,0741 ± 0,0058 | 0,73 ± 0,06 | 18,9 ± 1,5 |
| 2880 | 0,0800 ± 0,0097 | 0,78 ± 0,10 | 20,4 ± 2,5 |
| 4320 | 0,0794 ± 0,0096 | 0,78 ± 0,09 | 20,2 ± 2,5 |

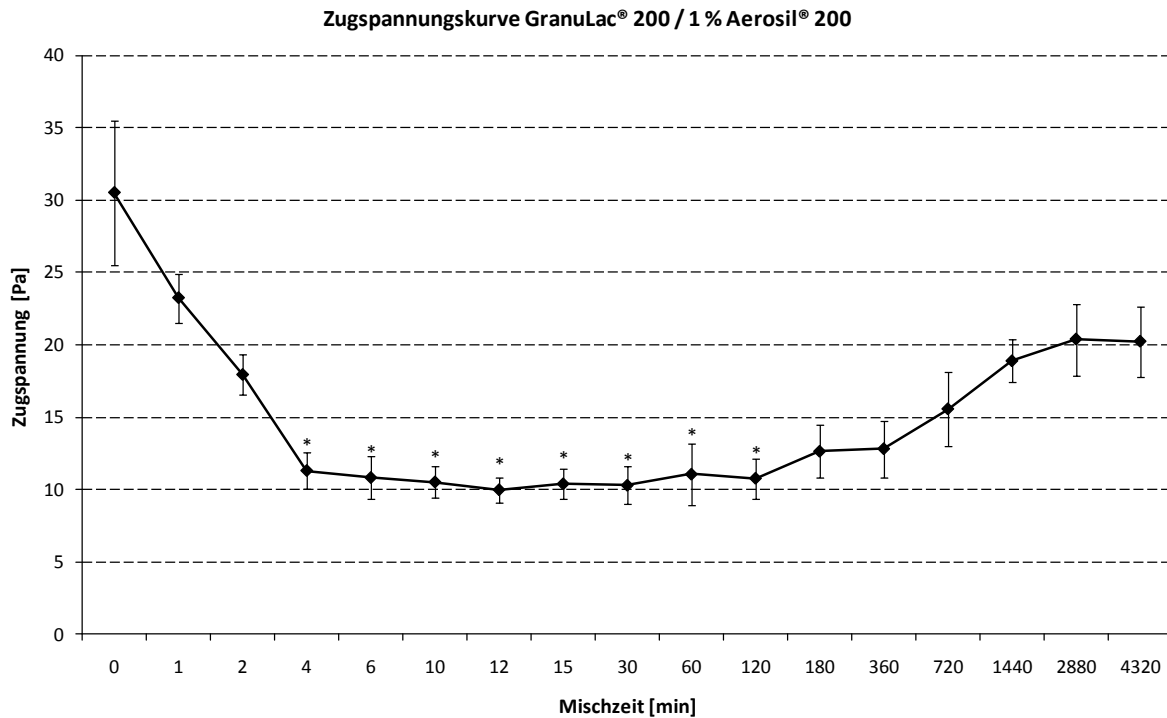


Abbildung 42: Zugspannungskurve GranuLac® 200 / 1 % Aerosil® 200

GranuLac® 200 / 2 % Aerosil® 200

Tabelle 11: Zugspannungsergebnisse GranuLac® 200 / 2 % Aerosil® 200

| Mischzeit [min] | Registrierte Masse Δm [g] | Maximalkraft F_{\max} [mN] | Zugspannung σ_{Zug} [Pa] |
|-----------------|-----------------------------------|------------------------------|--|
| 0 | 0,1197 ± 0,0196 | 1,17 ± 0,19 | 30,5 ± 5,0 |
| 1 | 0,0672 ± 0,0047 | 0,66 ± 0,05 | 17,1 ± 1,2 |
| 2 | 0,0523 ± 0,0043 | 0,51 ± 0,04 | 13,3 ± 1,1 |
| 4 | 0,0398 ± 0,0034 | 0,39 ± 0,03 | 10,1 ± 0,9 |
| 6 | 0,0412 ± 0,0030 | 0,40 ± 0,03 | 10,5 ± 0,8 |
| 10 | 0,0409 ± 0,0047 | 0,40 ± 0,05 | 10,4 ± 1,2 |
| 12 | 0,0384 ± 0,0039 | 0,38 ± 0,04 | 9,8 ± 1,0 |
| 15 | 0,0391 ± 0,0050 | 0,38 ± 0,05 | 10,0 ± 1,3 |
| 30 | 0,0408 ± 0,0045 | 0,40 ± 0,04 | 10,4 ± 1,2 |
| 60 | 0,0422 ± 0,0055 | 0,41 ± 0,05 | 10,8 ± 1,4 |
| 120 | 0,0441 ± 0,0058 | 0,43 ± 0,06 | 11,2 ± 1,5 |
| 180 | 0,0486 ± 0,0056 | 0,48 ± 0,05 | 12,4 ± 1,4 |
| 360 | 0,0519 ± 0,0049 | 0,51 ± 0,05 | 13,2 ± 1,3 |
| 720 | 0,0594 ± 0,0072 | 0,58 ± 0,07 | 15,1 ± 1,8 |
| 1440 | 0,0622 ± 0,0082 | 0,61 ± 0,08 | 15,9 ± 2,1 |
| 2880 | 0,0698 ± 0,0064 | 0,68 ± 0,06 | 17,8 ± 1,6 |
| 4320 | 0,0800 ± 0,0106 | 0,78 ± 0,10 | 20,4 ± 2,7 |

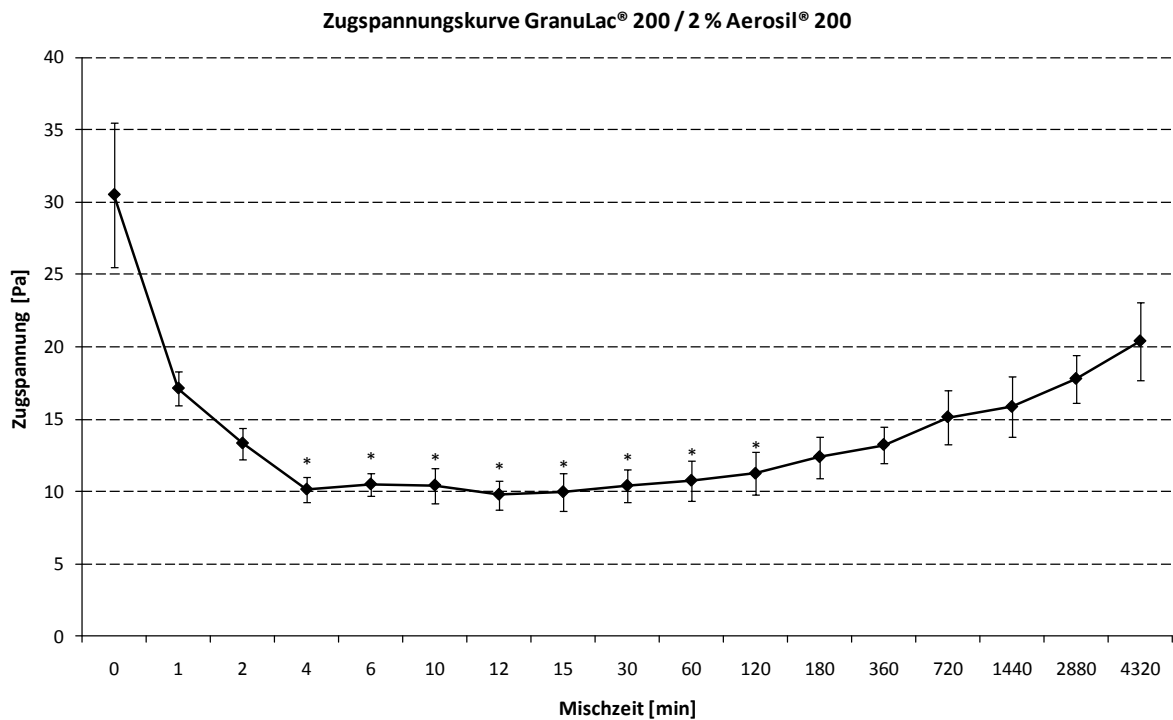


Abbildung 43: Zugspannungskurve GranuLac® 200 / 2 % Aerosil® 200

5.2 Wasserdampfadsorptionsisotherme von α -Lactose-Monohydrat

Proben von GranuLac® 200 wurden wie in Kap. 4.2.4 beschrieben vorbereitet, bei 20 °C inkubiert und am Halogen Moisture Analyzer vermessen.

Tabelle 12: Wasserdampfadsorption von GranuLac® 200 (20 °C; n = 3)

| Salz | Relative Feuchte [%] | Wassergehalt [%] |
|---|----------------------|------------------|
| Kieselgel | 0 | 5,15 ± 0,00 |
| LiCl | 11 | 5,17 ± 0,01 |
| KCH ₃ COO | 23 | 5,16 ± 0,02 |
| MgCl ₂ ·6 H ₂ O | 33 | 5,19 ± 0,02 |
| K ₂ CO ₃ | 44 | 5,20 ± 0,01 |
| Mg(NO ₃) ₂ ·6 H ₂ O | 53 | 5,21 ± 0,02 |
| NaBr | 58 | 5,18 ± 0,02 |
| SrCl ₂ ·6 H ₂ O | 71 | 5,21 ± 0,03 |
| NaCl | 75 | 5,19 ± 0,00 |
| KCl | 84 | 5,17 ± 0,01 |
| BaCl ₂ | 90 | 5,18 ± 0,02 |
| H ₂ O | 100 | 8,30 ± 0,30 |

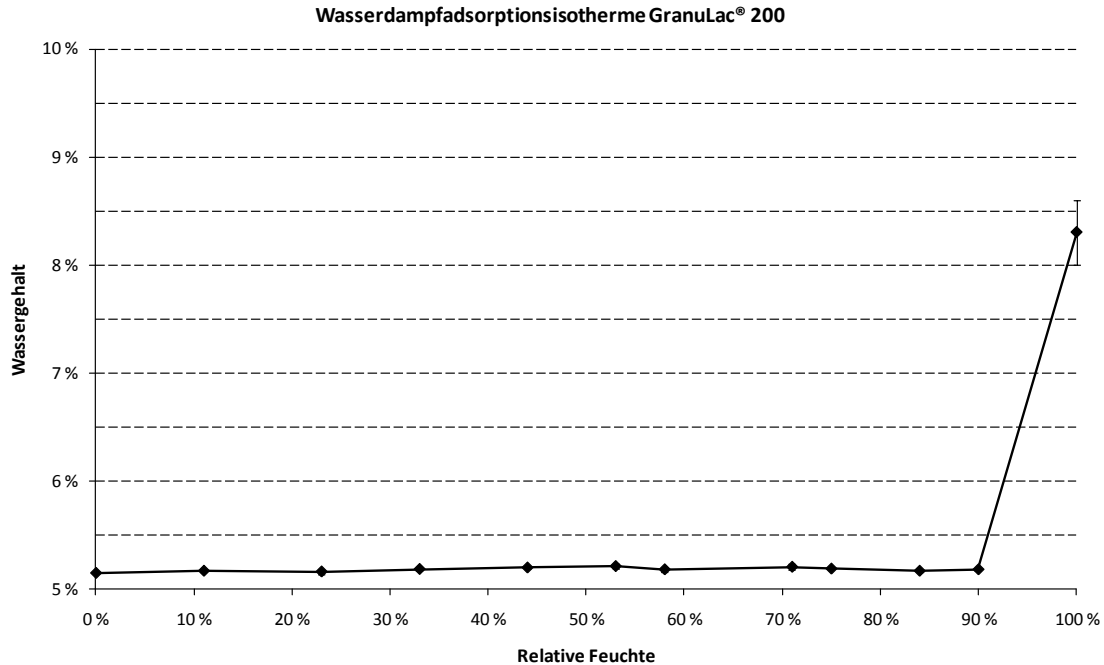


Abbildung 44: Wasserdampfadsorptionsisotherme GranuLac® 200 (20 °C)

Mit einem Wert von ca. 5,2 % entspricht bis zu einer relativen Feuchte von 90 % der gemessene Wassergehalt dem theoretischen Wassergehalt von Lactose-Monohydrat (4,5 % Kristallwasser + 0,5 %–1,0 % adsorbiertes Oberflächenwasser [218]); eine über den unter Normalbedingungen vorliegenden Monolayer [51] hinausgehende Wasserdampfadsorption war nicht zu beobachten [218; 219; 220].

5.3 Bestimmung fraktaler Dimensionen

5.3.1 Shifting Differential Box Counting (SDBC)

In der folgenden Tabelle bzw. Abbildung sind die Ergebnisse der Bestimmung der fraktalen Dimension D_{SDBC} mittels *Shifting Differential Box Counting* an binären Mischungen von α -Lactose-Monohydrat (GranuLac® 200) mit 0,5 % hochdisperssem Siliciumdioxid (Aerosil® 200) zu verschiedenen Mischzeiten dargestellt. Das Verfahren des *Shifting Differential Box Countings* anhand rasterkraftmikroskopischer Aufnahmen ist in Kap. 4.5.3 beschrieben.

Fraktale Dimension (D_{SDBC}): Steigung des log-log-Plots (log N gegen $-\log L$, vgl. Gleichung 30).

Tabelle 13: Fraktale Dimension D_{SDBC} in Abhängigkeit von der Mischzeit (GranuLac® 200 / 0,5 % Aerosil® 200)

| Mischzeit [min] | n | D_{SDBC} |
|-----------------|----|-------------------|
| 0 | 10 | 2,06 ± 0,05 |
| 1 | 9 | 2,03 ± 0,02 |
| 2 | 6 | 2,07 ± 0,10 |
| 4 | 6 | 2,05 ± 0,02 |
| 6 | 7 | 2,06 ± 0,04 |
| 10 | 7 | 2,08 ± 0,05 |
| 2880 | 8 | 2,10 ± 0,05 |
| 4320 | 7 | 2,06 ± 0,04 |

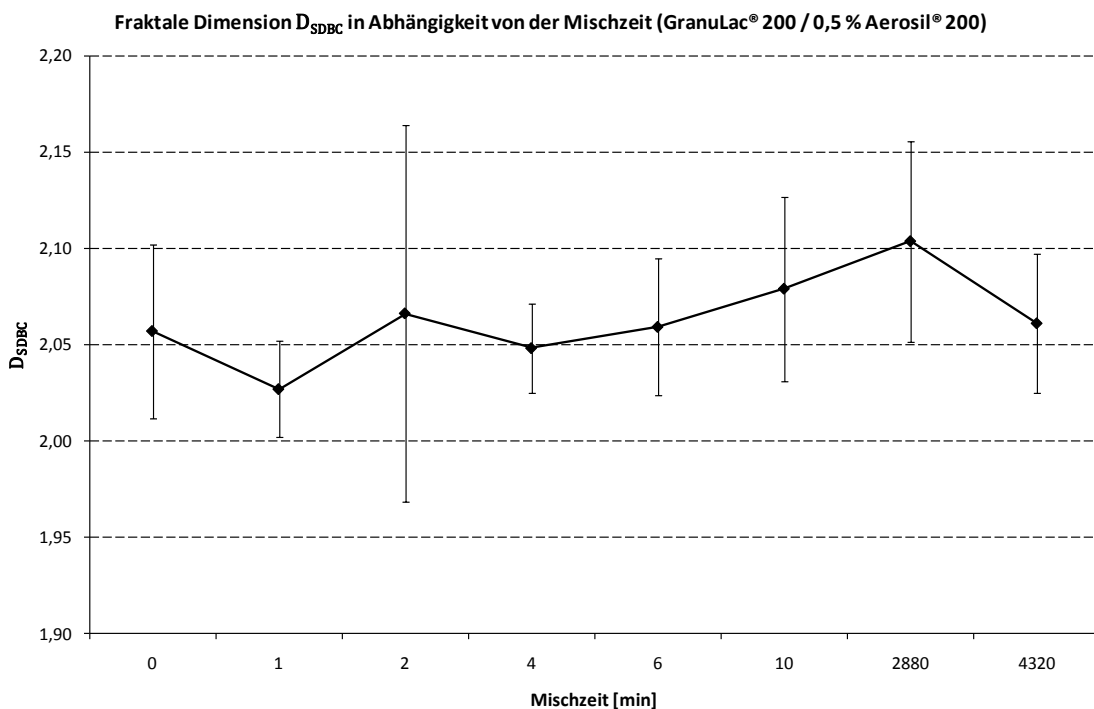


Abbildung 45: D_{SDBC} in Abhängigkeit von der Mischzeit (GranuLac® 200 / 0,5 % Aerosil® 200)

5.3.2 Multiple Image Variography (MIV)

In den folgenden Tabellen und Abbildungen sind die Ergebnisse der Bestimmung der fraktalen Dimension D_{MIV} mittels *Multiple Image Variography* an binären Mischungen von α -Lactose-Monohydrat (GranuLac® 200) mit 0,5 % hochdisperssem Siliciumdioxid (Aerosil® 200) dargestellt. Das Verfahren der *Multiple Image Variography* anhand rasterkraftmikroskopischer Aufnahmen ist in Kap. 4.5.4 beschrieben.

- Seitenlänge (x):** Seitenlänge der rasterkraftmikroskopischen Aufnahme.
- RMS-Rauhigkeit (R_q):** *Root mean square roughness* (2-dimensional) der betreffenden Aufnahme (vgl. Gleichung 20).
- Steigung (m):** Steigung des log-log-Plots ($\log x$ gegen $\log R_q^2$).
- Linearitätsmaß (L):** Linearitätsmaß nach OTSU [199] (*KARHUNEN-LOÈVE line fitting*, Kap. 4.5.2).
- Fraktale Dimension (D_{MIV}):** Berechnet aus der Steigung; $D_{MIV} = \frac{6-m}{2}$.

GranuLac® 200

Tabelle 14: Multiple Image Variography GranuLac® 200 (n = 5)

| x [μm] | R_q [μm] | log x | log R_q^2 |
|---------------------|-------------------------|-------|-------------|
| 0,10 | 3,48 ± 0,63 | -1,00 | 1,08 ± 0,20 |
| 0,15 | 6,19 ± 0,89 | -0,82 | 1,58 ± 0,23 |
| 0,20 | 6,68 ± 1,22 | -0,70 | 1,65 ± 0,30 |
| 0,30 | 11,32 ± 1,43 | -0,52 | 2,11 ± 0,27 |
| 0,40 | 14,29 ± 2,47 | -0,40 | 2,31 ± 0,40 |
| 0,50 | 15,74 ± 1,79 | -0,30 | 2,39 ± 0,27 |
| 0,60 | 17,66 ± 2,05 | -0,22 | 2,49 ± 0,29 |
| 0,70 | 19,70 ± 3,67 | -0,15 | 2,59 ± 0,48 |
| 0,80 | 24,83 ± 3,84 | -0,10 | 2,79 ± 0,43 |
| 0,90 | 30,32 ± 6,06 | -0,05 | 2,96 ± 0,59 |
| 1,00 | 30,34 ± 2,52 | 0,00 | 2,96 ± 0,25 |
| 1,50 | 53,93 ± 10,04 | 0,18 | 3,46 ± 0,64 |
| 2,00 | 66,99 ± 12,61 | 0,30 | 3,65 ± 0,69 |
| 3,00 | 92,60 ± 17,63 | 0,48 | 3,93 ± 0,75 |
| 4,00 | 104,29 ± 23,11 | 0,60 | 4,04 ± 0,89 |
| 5,00 | 132,53 ± 30,32 | 0,70 | 4,24 ± 0,97 |
| 6,00 | 134,78 ± 36,01 | 0,78 | 4,26 ± 1,14 |
| 7,00 | 178,38 ± 37,15 | 0,85 | 4,50 ± 0,94 |
| 8,00 | 258,61 ± 18,72 | 0,90 | 4,83 ± 0,35 |
| 9,00 | 271,62 ± 24,99 | 0,95 | 4,87 ± 0,45 |
| 10,0 | 319,85 ± 39,19 | 1,00 | 5,01 ± 0,61 |

| | |
|---|-------------|
| Steigung m: | 1,8759 |
| Linearitätsmaß L: | 0,9976 |
| Fraktale Dimension D_{MIV}: | 2,06 |

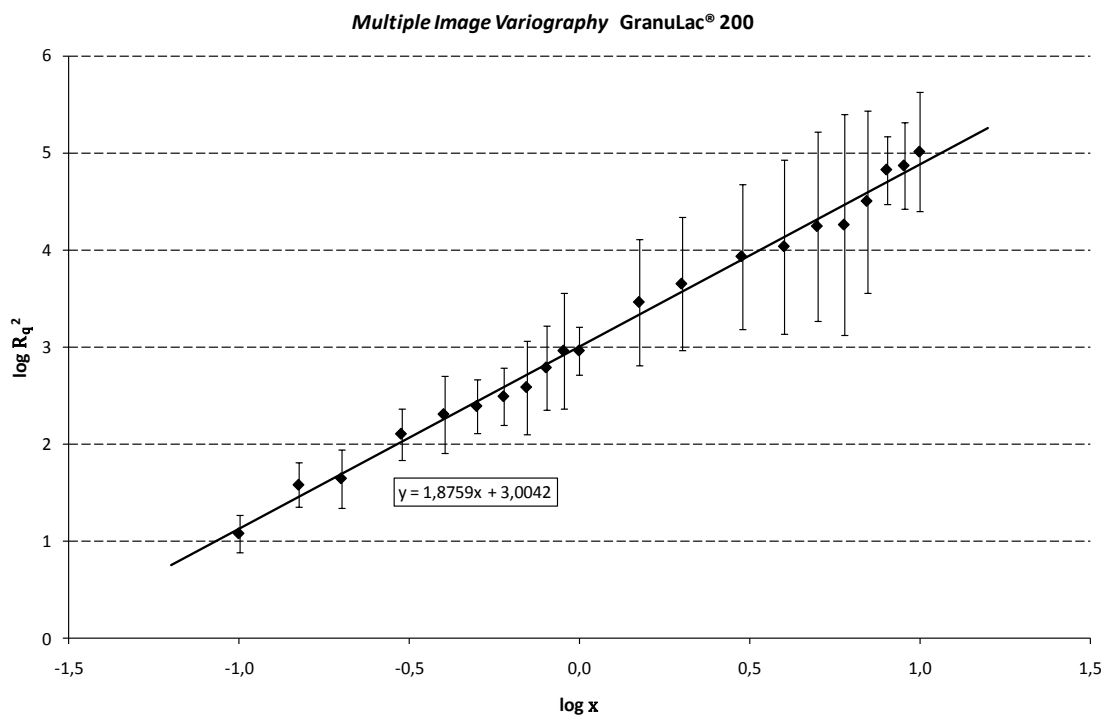


Abbildung 46: Multiple Image Variography GranuLac® 200

GranuLac® 200 / 0,5 % Aerosil® 200 (2880 min)

Tabelle 15: Multiple Image Variography GranuLac® 200 / 0,5 % Aerosil® 200 (2880 min) (n = 5)

| x [µm] | R _q [µm] | log x | log R _q ² |
|--------|---------------------|-------|---------------------------------|
| 0,10 | 5,44 ± 0,68 | -1,00 | 1,47 ± 0,18 |
| 0,15 | 6,56 ± 0,83 | -0,82 | 1,63 ± 0,21 |
| 0,20 | 7,63 ± 1,06 | -0,70 | 1,77 ± 0,24 |
| 0,30 | 9,30 ± 1,22 | -0,52 | 1,94 ± 0,25 |
| 0,40 | 10,52 ± 0,69 | -0,40 | 2,04 ± 0,13 |
| 0,50 | 13,60 ± 2,44 | -0,30 | 2,27 ± 0,41 |
| 0,60 | 14,93 ± 1,16 | -0,22 | 2,35 ± 0,18 |
| 0,70 | 19,41 ± 1,54 | -0,15 | 2,58 ± 0,20 |
| 0,80 | 17,78 ± 2,64 | -0,10 | 2,50 ± 0,37 |
| 0,90 | 19,28 ± 3,80 | -0,05 | 2,57 ± 0,51 |
| 1,00 | 19,57 ± 2,83 | 0,00 | 2,58 ± 0,37 |
| 1,50 | 25,57 ± 4,24 | 0,18 | 2,82 ± 0,47 |
| 2,00 | 31,30 ± 5,01 | 0,30 | 2,99 ± 0,48 |
| 3,00 | 32,12 ± 2,70 | 0,48 | 3,01 ± 0,25 |
| 4,00 | 69,19 ± 10,03 | 0,60 | 3,68 ± 0,53 |
| 5,00 | 96,12 ± 26,53 | 0,70 | 3,97 ± 1,09 |
| 6,00 | 133,23 ± 26,06 | 0,78 | 4,25 ± 0,83 |
| 7,00 | 188,87 ± 43,34 | 0,85 | 4,55 ± 1,04 |
| 8,00 | 245,39 ± 46,42 | 0,90 | 4,78 ± 0,90 |
| 9,00 | 271,95 ± 45,90 | 0,95 | 4,87 ± 0,82 |
| 10,0 | 260,81 ± 89,49 | 1,00 | 4,83 ± 1,66 |

| | |
|--|-------------|
| Steigung m: | 1,1993 |
| Linearitätsmaß L: | 0,9930 |
| Fraktale Dimension D_{MIV}: | 2,40 |

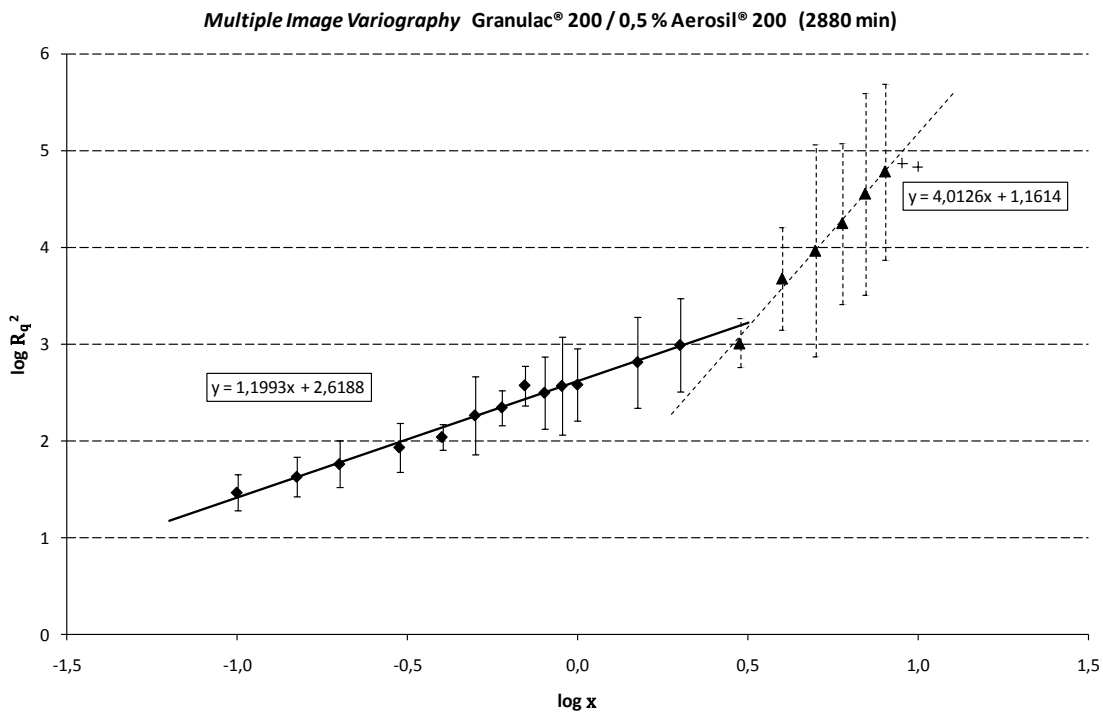


Abbildung 47: Multiple Image Variography GranuLac® 200 / 0,5 % Aerosil® 200 (2880 min)

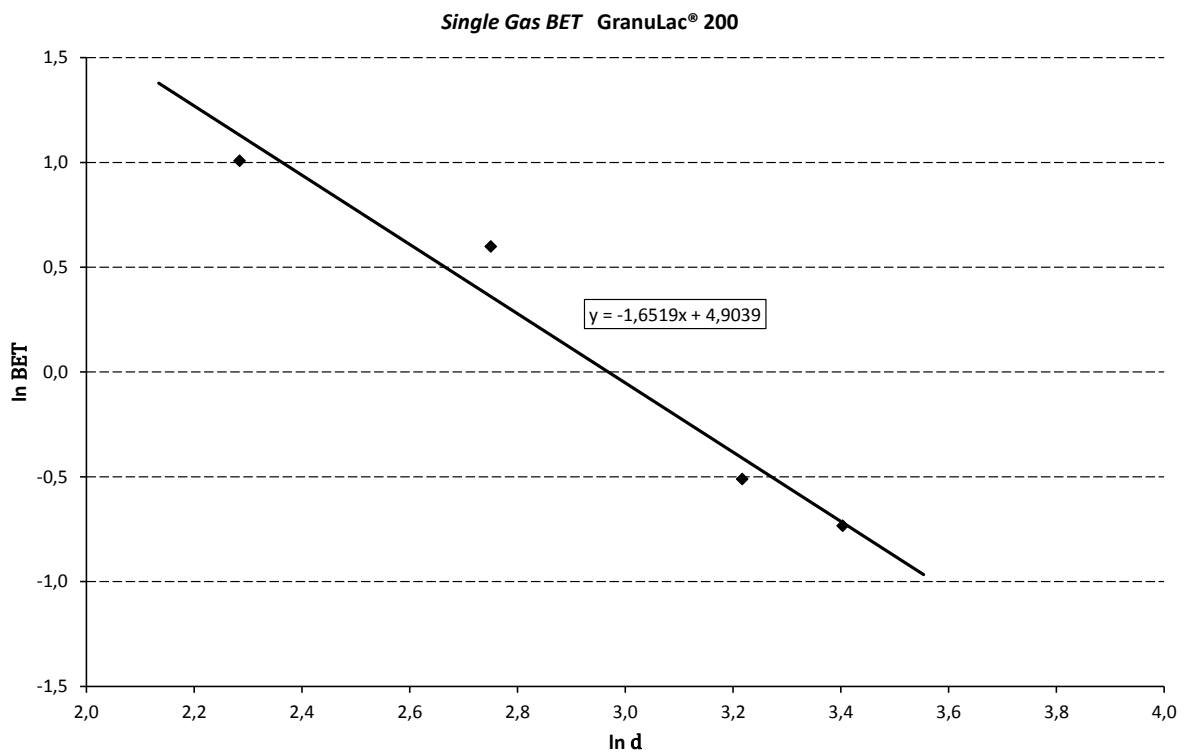
5.3.3 Single Gas BET

In der folgenden Tabelle bzw. Abbildung sind die Ergebnisse der Bestimmung der fraktalen Dimension D_{BET} durch Stickstoffadsorption an durch Windsichtung gewonnenen Fraktionen von α -Lactose-Monohydrat (GranuLac® 200) (siehe Kap. 3.1.3) dargestellt. Die *Single-Gas-BET*-Methode ist in Kap. 4.5.5 beschrieben.

| | |
|--|--|
| Durchmesser (d): | Häufigster Partikeldurchmesser (Laserbeugung, vgl. Kap. 4.2.1). |
| BET: | Spezifische Oberfläche der Partikelfraktion (Ein-Punkt-BET, Kap. 4.2.3) |
| Steigung (m): | Steigung des log-log-Plots (ln BET gegen ln d). |
| Linearitätsmaß (L): | Linearitätsmaß nach OTSU [199] (<i>KARHUNEN-LOÈVE line fitting</i> , Kap. 4.5.2). |
| Fraktale Dimension (D_{BET}): | Berechnet aus der Steigung; $D_{\text{BET}} = m + 3$. |

GranuLac® 200Tabelle 16: *Single Gas BET* GranuLac® 200

| d [μm] | BET [$\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$] | ln d | ln BET |
|--|--|--------|-------------|
| 9,82 | 2,74 | 2,2843 | 1,0080 |
| 15,65 | 1,82 | 2,7505 | 0,5988 |
| 24,95 | 0,60 | 3,2169 | -0,5108 |
| 30,07 | 0,40 | 3,4035 | -0,7340 |
| Steigung m: | | | -1,6519 |
| Linearitätsmaß L: | | | 0,9851 |
| Fraktale Dimension D_{BET}: | | | 1,35 |

Abbildung 48: *Single Gas BET* Plot für GranuLac® 200

5.3.4 Fraktale FRENKEL-HALSEY-HILL-Isotherme (fFHH)

In den folgenden Tabellen und Abbildungen sind die Ergebnisse der Bestimmung der fraktalen Dimension D_{fFHH} durch Stickstoffadsorption und Auswertung entsprechend der fraktalen FRENKEL-HALSEY-HILL-Isotherme an binären Mischungen von α -Lactose-Monohydrat (GranuLac® 200) mit 0,5 % hochdisperssem Siliciumdioxid (Aerosil® 200) dargestellt. Die fFHH-Isotherme ist in Kap. 4.5.6 beschrieben.

p/p_0 : Relativer N_2 -Druck (vgl. Gleichung 28).

V_{ads} : Adsorbiertes N_2 -Volumen.

Steigung (m): Steigung des log-log-Plots ($\ln V_{\text{ads}}$ gegen $\ln(-\ln(p/p_0))$).

Linearitätsmaß (L): Linearitätsmaß nach OTSU [199] (*KARHUNEN-LOÈVE line fitting*, Kap. 4.5.2).

Fraktale Dimension (D_{fFHH}): Berechnet aus der Steigung; $D_{\text{fFHH}} = 3m + 3$.

GranuLac® 200

Tabelle 17: fFHH-Plot GranuLac® 200

| $\frac{p}{p_0}$ | $V_{ads} [cm^3 \cdot g^{-1}]$ | $\ln\left(-\ln \frac{p}{p_0}\right)$ | $\ln V_{ads}$ |
|--|-------------------------------|--------------------------------------|---------------|
| 0,0010 | 0,0285 | 1,9344 | -3,5579 |
| 0,0022 | 0,0400 | 1,8150 | -3,2189 |
| 0,0031 | 0,0461 | 1,7541 | -3,0769 |
| 0,0039 | 0,0503 | 1,7111 | -2,9898 |
| 0,0050 | 0,0547 | 1,6665 | -2,9059 |
| 0,0060 | 0,0582 | 1,6313 | -2,8439 |
| 0,0072 | 0,0622 | 1,5959 | -2,7774 |
| 0,0084 | 0,0647 | 1,5633 | -2,7380 |
| 0,0103 | 0,0688 | 1,5204 | -2,6766 |
| 0,0150 | 0,0764 | 1,4349 | -2,5718 |
| 0,0232 | 0,0854 | 1,3259 | -2,4604 |
| 0,0337 | 0,0941 | 1,2211 | -2,3634 |
| 0,0495 | 0,1036 | 1,1003 | -2,2672 |
| 0,0703 | 0,1123 | 0,9766 | -2,1866 |
| 0,0911 | 0,1195 | 0,8737 | -2,1244 |
| 0,1204 | 0,1280 | 0,7500 | -2,0557 |
| 0,1499 | 0,1356 | 0,6406 | -1,9980 |
| 0,1834 | 0,1430 | 0,5284 | -1,9449 |
| 0,2225 | 0,1528 | 0,4072 | -1,8786 |
| 0,2612 | 0,1611 | 0,2944 | -1,8257 |
| 0,3032 | 0,1699 | 0,1768 | -1,7725 |
| 0,3440 | 0,1786 | 0,0649 | -1,7226 |
| 0,3866 | 0,1875 | -0,0509 | -1,6740 |
| 0,4287 | 0,1965 | -0,1660 | -1,6271 |
| 0,5095 | 0,2147 | -0,3940 | -1,5385 |
| 0,6204 | 0,2437 | -0,7395 | -1,4118 |
| 0,6863 | 0,2653 | -0,9770 | -1,3269 |
| 0,7421 | 0,2876 | -1,2097 | -1,2462 |
| 0,7881 | 0,3097 | -1,4349 | -1,1722 |
| 0,8280 | 0,3334 | -1,6676 | -1,0984 |
| 0,8619 | 0,3597 | -1,9067 | -1,0225 |
| 0,8997 | 0,3983 | -2,2467 | -0,9205 |
| 0,9268 | 0,4393 | -2,5761 | -0,8226 |
| 0,9527 | 0,5038 | -3,0262 | -0,6856 |
| 0,9607 | 0,5386 | -3,2162 | -0,6188 |
| 0,9701 | 0,5982 | -3,4964 | -0,5138 |
| 0,9795 | 0,7138 | -3,8793 | -0,3372 |
| 0,9846 | 0,8481 | -4,1650 | -0,1648 |
| 0,9893 | 1,0828 | -4,5331 | 0,0796 |
| 0,9933 | 1,4603 | -5,0029 | 0,3786 |
| 0,9954 | 1,8157 | -5,3880 | 0,5965 |
| Steigung m: | | -0,3665 | |
| Linearitätsmaß L: | | 0,9974 | |
| Fraktale Dimension D_{fFHH}: | | 1,90 | |

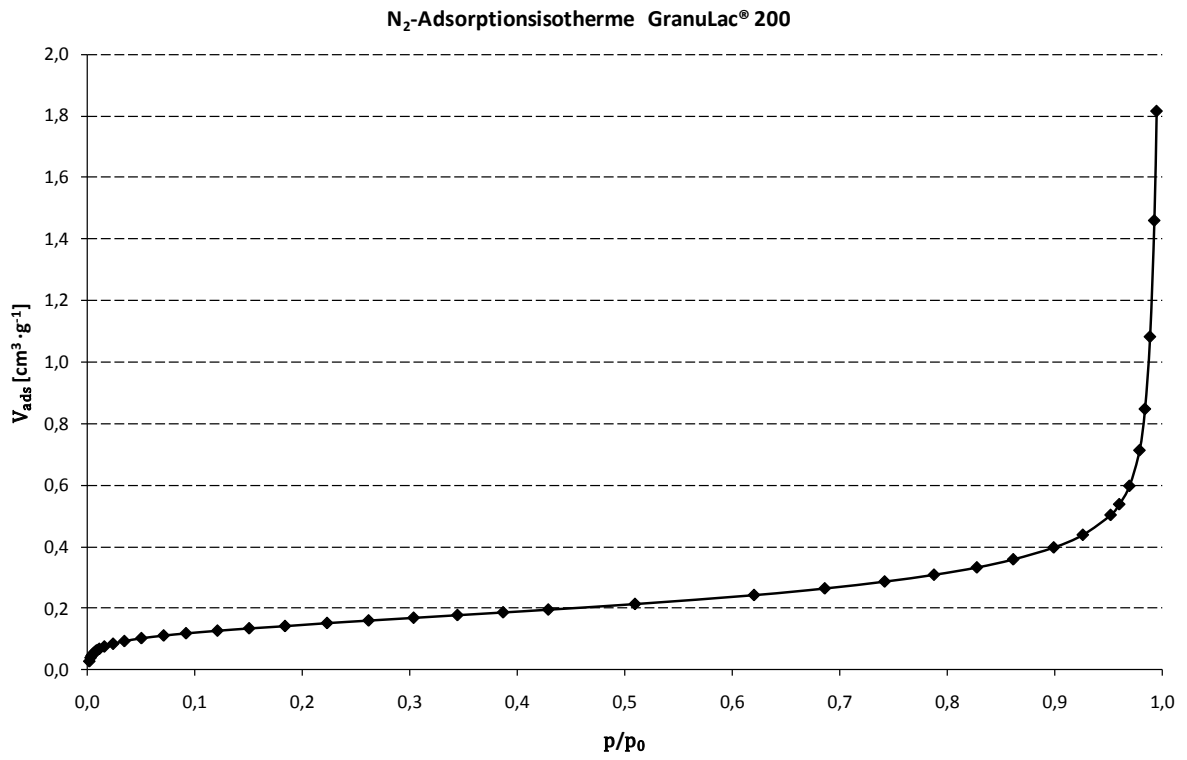


Abbildung 49: N₂-Adsorptionsisotherme GranuLac® 200

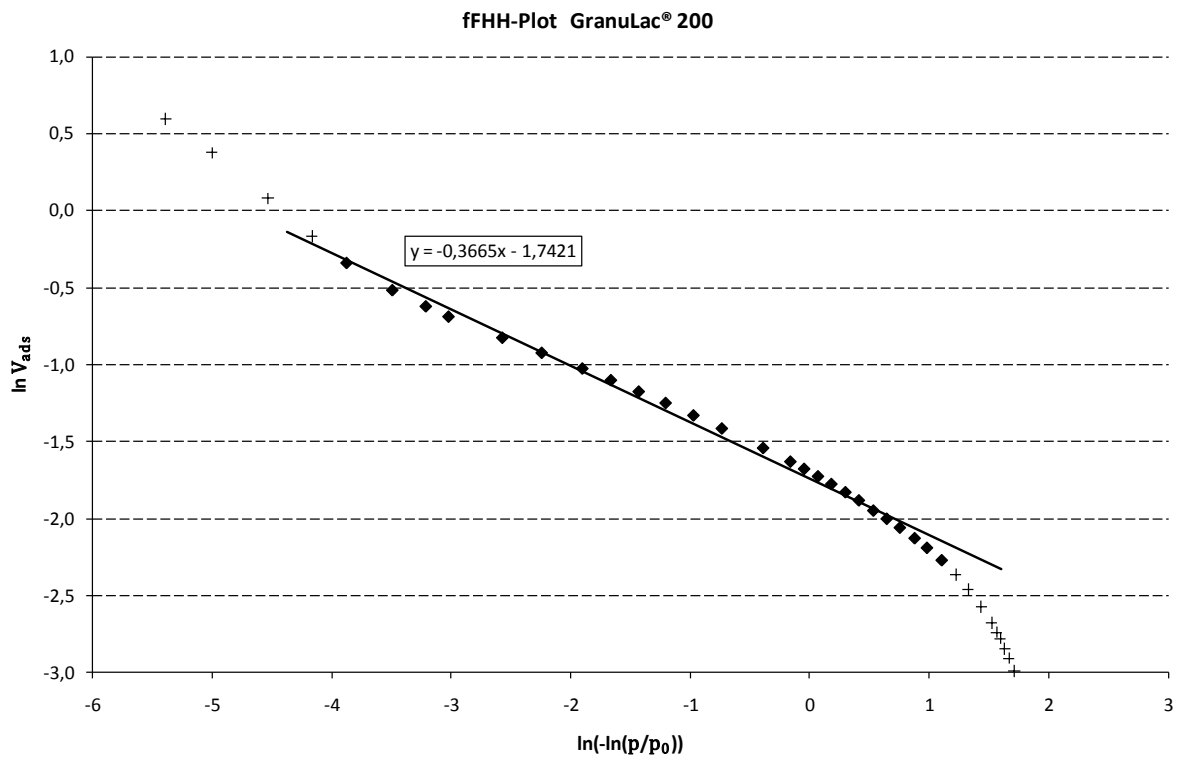


Abbildung 50: fFHH-Plot GranuLac® 200

GranuLac® 200 / 0,5 % Aerosil® 200 (1 min)**Tabelle 18:** fFHH-Plot GranuLac® 200 / 0,5 % Aerosil® 200 (1 min)

| $\frac{p}{p_0}$ | $V_{ads} [cm^3 \cdot g^{-1}]$ | $\ln \left(-\ln \frac{p}{p_0} \right)$ | $\ln V_{ads}$ |
|--|-------------------------------|---|---------------|
| 0,0040 | 0,1711 | 1,7088 | -1,7655 |
| 0,0064 | 0,1951 | 1,6193 | -1,6342 |
| 0,0096 | 0,2167 | 1,5368 | -1,5292 |
| 0,0143 | 0,2395 | 1,4465 | -1,4292 |
| 0,0208 | 0,2612 | 1,3539 | -1,3425 |
| 0,0255 | 0,2733 | 1,2996 | -1,2972 |
| 0,0287 | 0,2805 | 1,2667 | -1,2712 |
| 0,0342 | 0,2916 | 1,2168 | -1,2324 |
| 0,0408 | 0,3031 | 1,1632 | -1,1937 |
| 0,0974 | 0,3666 | 0,8455 | -1,0035 |
| 0,1499 | 0,4054 | 0,6408 | -0,9029 |
| 0,1857 | 0,4286 | 0,5210 | -0,8472 |
| 0,2220 | 0,4520 | 0,4087 | -0,7941 |
| 0,2621 | 0,4752 | 0,2920 | -0,7440 |
| 0,3058 | 0,5010 | 0,1695 | -0,6911 |
| 0,3481 | 0,5265 | 0,0537 | -0,6415 |
| 0,3867 | 0,5494 | -0,0511 | -0,5989 |
| 0,4294 | 0,5763 | -0,1681 | -0,5511 |
| 0,4709 | 0,6035 | -0,2836 | -0,5050 |
| 0,5112 | 0,6320 | -0,3991 | -0,4589 |
| 0,5509 | 0,6619 | -0,5172 | -0,4126 |
| 0,5866 | 0,6907 | -0,6283 | -0,3700 |
| 0,6225 | 0,7221 | -0,7465 | -0,3256 |
| 0,6884 | 0,7896 | -0,9852 | -0,2362 |
| 0,7169 | 0,8245 | -1,1001 | -0,1930 |
| 0,7412 | 0,8575 | -1,2056 | -0,1537 |
| 0,7644 | 0,8930 | -1,3143 | -0,1132 |
| 0,8085 | 0,9744 | -1,5483 | -0,0259 |
| 0,8453 | 1,0670 | -1,7833 | 0,0649 |
| 0,8600 | 1,1132 | -1,8914 | 0,1072 |
| 0,8749 | 1,1668 | -2,0122 | 0,1543 |
| 0,8874 | 1,2196 | -2,1247 | 0,1985 |
| 0,8990 | 1,2755 | -2,2404 | 0,2433 |
| 0,9100 | 1,3378 | -2,3606 | 0,2910 |
| 0,9207 | 1,4098 | -2,4937 | 0,3434 |
| 0,9319 | 1,5019 | -2,6517 | 0,4067 |
| 0,9430 | 1,6164 | -2,8361 | 0,4802 |
| 0,9498 | 1,7051 | -2,9651 | 0,5336 |
| 0,9598 | 1,8691 | -3,1935 | 0,6255 |
| 0,9650 | 1,9824 | -3,3342 | 0,6843 |
| 0,9730 | 2,2107 | -3,5968 | 0,7933 |
| 0,9815 | 2,5725 | -3,9823 | 0,9449 |
| 0,9870 | 2,9593 | -4,3349 | 1,0850 |
| 0,9960 | 4,0641 | -5,5077 | 1,4022 |
| Steigung m: | | -0,3894 | |
| Linearitätsmaß L: | | 0,9997 | |
| Fraktale Dimension D_{fFHH}: | | 1,83 | |

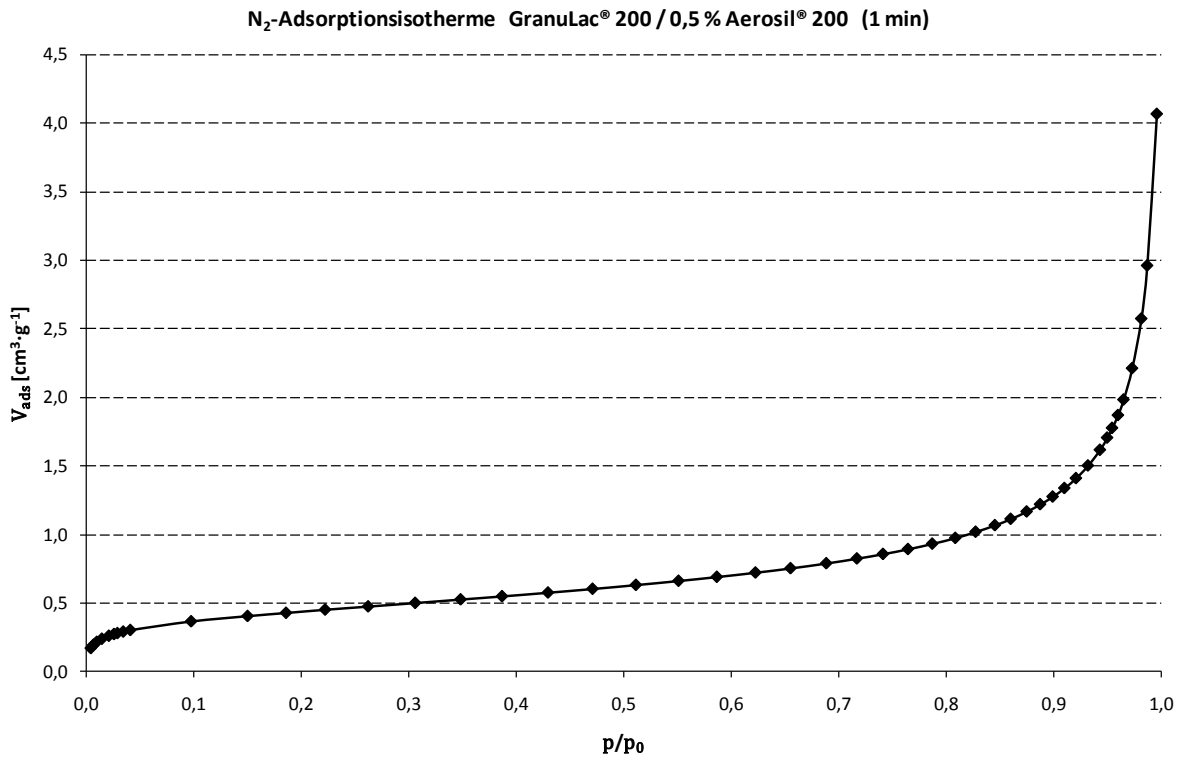


Abbildung 51: N₂-Adsorptionsisotherme GranuLac® 200 / 0,5 % Aerosil® 200 (1 min)

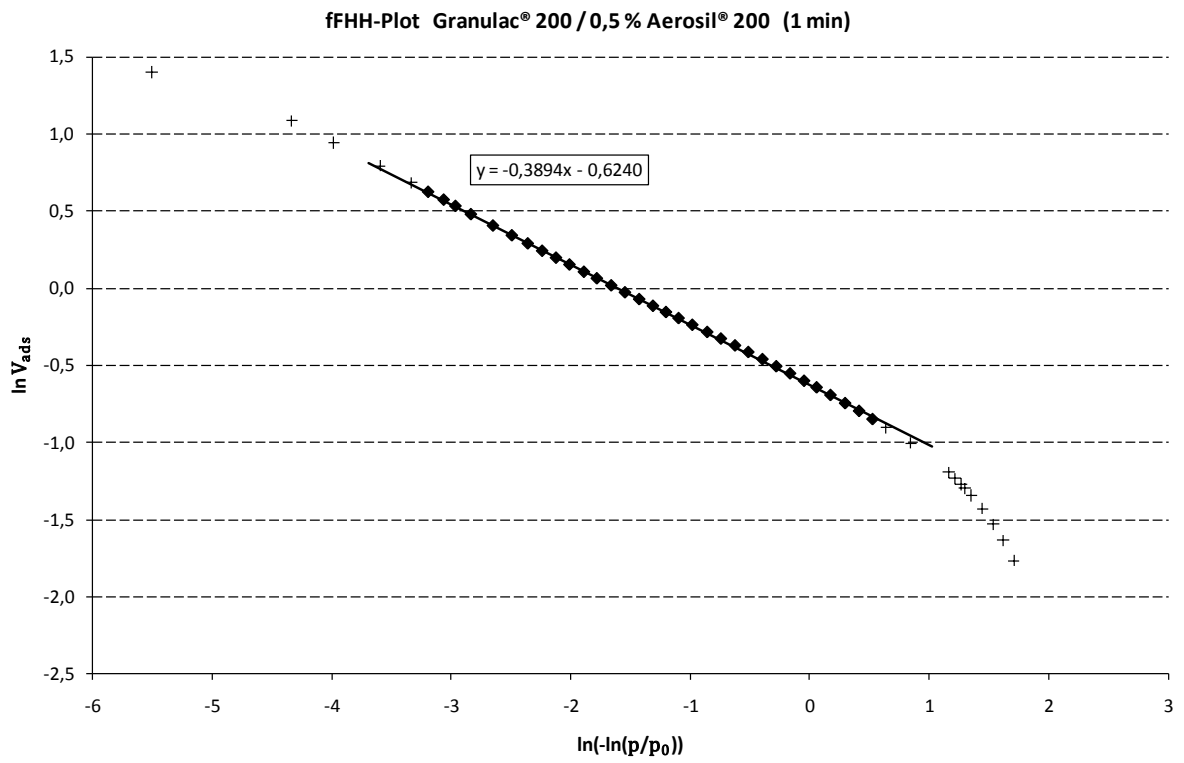


Abbildung 52: fFHH-Plot GranuLac® 200 / 0,5 % Aerosil® 200 (1 min)

GranuLac® 200 / 0,5 % Aerosil® 200 (4 min)**Tabelle 19:** fFHH-Plot GranuLac® 200 / 0,5 % Aerosil® 200 (4 min)

| $\frac{p}{p_0}$ | $V_{ads} [cm^3 \cdot g^{-1}]$ | $\ln\left(-\ln \frac{p}{p_0}\right)$ | $\ln V_{ads}$ |
|--|-------------------------------|--------------------------------------|---------------|
| 0,0010 | 0,0980 | 1,9375 | -2,3228 |
| 0,0019 | 0,1234 | 1,8341 | -2,0923 |
| 0,0030 | 0,1413 | 1,7614 | -1,9569 |
| 0,0042 | 0,1568 | 1,6981 | -1,8528 |
| 0,0048 | 0,1627 | 1,6738 | -1,8158 |
| 0,0060 | 0,1725 | 1,6326 | -1,7574 |
| 0,0071 | 0,1813 | 1,5978 | -1,7076 |
| 0,0082 | 0,1883 | 1,5694 | -1,6697 |
| 0,0094 | 0,1949 | 1,5416 | -1,6353 |
| 0,0122 | 0,2078 | 1,4825 | -1,5712 |
| 0,0220 | 0,2380 | 1,3392 | -1,4355 |
| 0,0342 | 0,2622 | 1,2162 | -1,3386 |
| 0,0491 | 0,2832 | 1,1034 | -1,2616 |
| 0,0674 | 0,3032 | 0,9919 | -1,1934 |
| 0,0904 | 0,3229 | 0,8771 | -1,1304 |
| 0,1181 | 0,3429 | 0,7589 | -1,0703 |
| 0,1510 | 0,3631 | 0,6367 | -1,0131 |
| 0,1833 | 0,3817 | 0,5286 | -0,9631 |
| 0,2224 | 0,4035 | 0,4075 | -0,9076 |
| 0,2609 | 0,4231 | 0,2954 | -0,8601 |
| 0,3018 | 0,4445 | 0,1806 | -0,8108 |
| 0,3447 | 0,4672 | 0,0630 | -0,7610 |
| 0,3867 | 0,4899 | -0,0512 | -0,7136 |
| 0,4273 | 0,5121 | -0,1621 | -0,6692 |
| 0,5080 | 0,5609 | -0,3896 | -0,5782 |
| 0,6199 | 0,6408 | -0,7376 | -0,4450 |
| 0,6846 | 0,6985 | -0,9705 | -0,3588 |
| 0,7399 | 0,7603 | -1,1999 | -0,2740 |
| 0,7877 | 0,8285 | -1,4330 | -0,1881 |
| 0,8263 | 0,9003 | -1,6565 | -0,1050 |
| 0,8603 | 0,9847 | -1,8939 | -0,0154 |
| 0,8975 | 1,1177 | -2,2244 | 0,1113 |
| 0,9262 | 1,2806 | -2,5678 | 0,2473 |
| 0,9511 | 1,5262 | -2,9934 | 0,4228 |
| 0,9605 | 1,6738 | -3,2117 | 0,5151 |
| 0,9697 | 1,8853 | -3,4799 | 0,6341 |
| 0,9788 | 2,2287 | -3,8425 | 0,8014 |
| 0,9840 | 2,5470 | -4,1243 | 0,9349 |
| 0,9877 | 2,8991 | -4,3915 | 1,0644 |
| 0,9903 | 3,2626 | -4,6298 | 1,1825 |
| 0,9922 | 3,6017 | -4,8471 | 1,2814 |
| 0,9936 | 3,9301 | -5,0476 | 1,3687 |
| Steigung m: | | -0,3956 | |
| Linearitätsmaß L: | | 0,9997 | |
| Fraktale Dimension D_{fFHH}: | | 1,81 | |

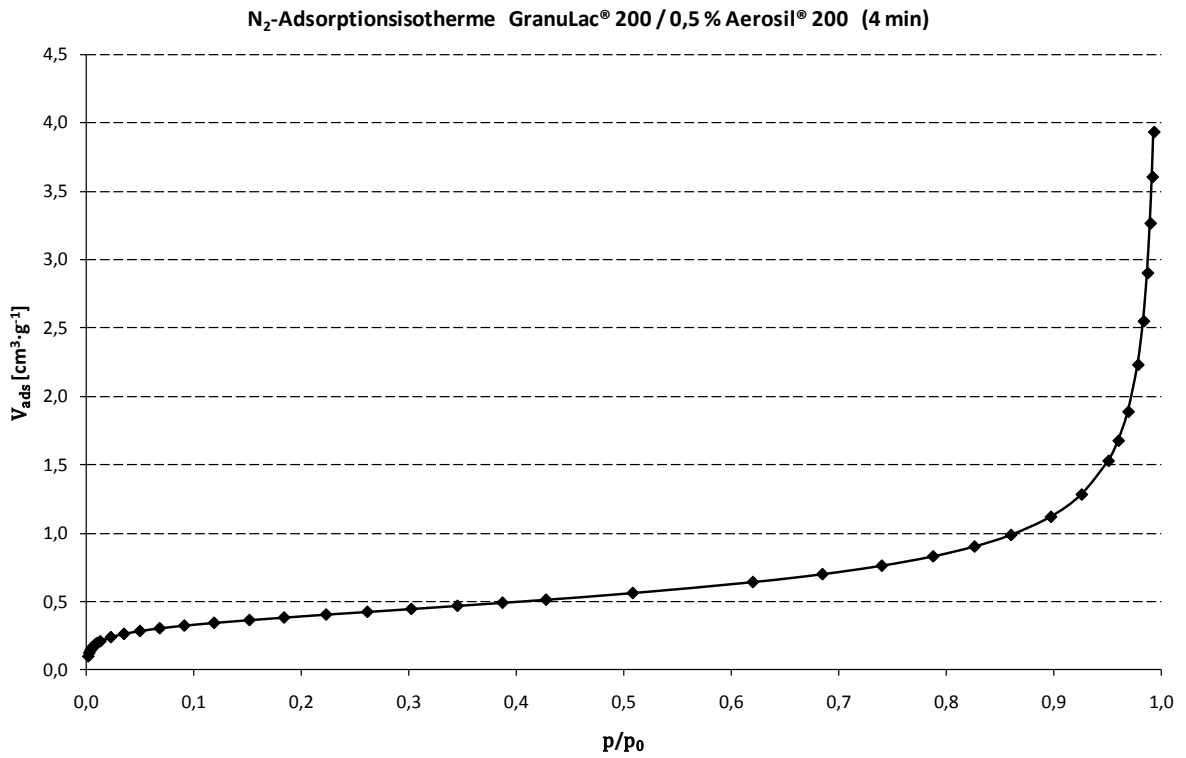


Abbildung 53: N₂-Adsorptionsisotherme GranuLac® 200 / 0,5 % Aerosil® 200 (4 min)

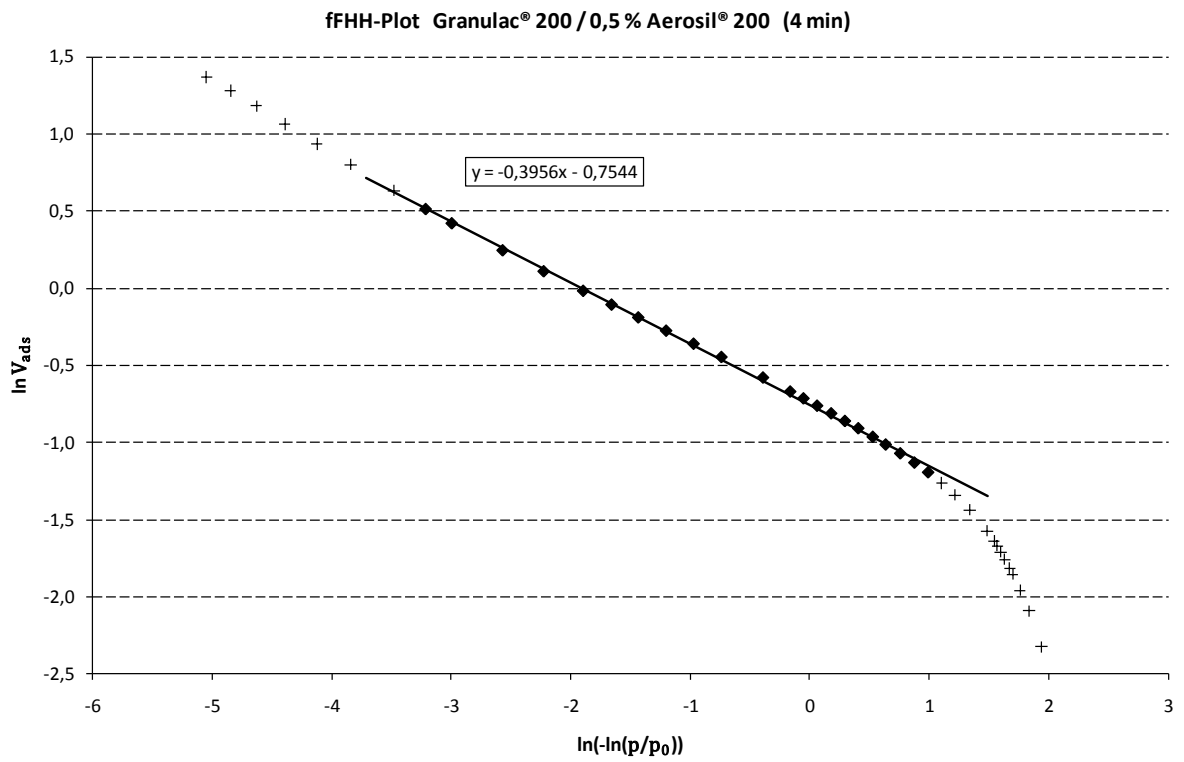


Abbildung 54: fFHH-Plot GranuLac® 200 / 0,5 % Aerosil® 200 (4 min)

GranuLac® 200 / 0,5 % Aerosil® 200 (30 min)**Tabelle 20:** fFHH-Plot GranuLac® 200 / 0,5 % Aerosil® 200 (30 min)

| $\frac{p}{p_0}$ | $V_{ads} [cm^3 \cdot g^{-1}]$ | $\ln \left(-\ln \frac{p}{p_0} \right)$ | $\ln V_{ads}$ |
|--|-------------------------------|---|---------------|
| 0,0010 | 0,0974 | 1,9384 | -2,3289 |
| 0,0020 | 0,1246 | 1,8274 | -2,0826 |
| 0,0031 | 0,1425 | 1,7548 | -1,9484 |
| 0,0043 | 0,1566 | 1,6970 | -1,8541 |
| 0,0049 | 0,1627 | 1,6720 | -1,8158 |
| 0,0060 | 0,1721 | 1,6324 | -1,7597 |
| 0,0073 | 0,1812 | 1,5941 | -1,7082 |
| 0,0080 | 0,1859 | 1,5751 | -1,6825 |
| 0,0092 | 0,1930 | 1,5441 | -1,6451 |
| 0,0138 | 0,2137 | 1,4541 | -1,5432 |
| 0,0232 | 0,2405 | 1,3251 | -1,4250 |
| 0,0340 | 0,2612 | 1,2181 | -1,3425 |
| 0,0496 | 0,2833 | 1,0997 | -1,2612 |
| 0,0686 | 0,3039 | 0,9855 | -1,1911 |
| 0,0905 | 0,3230 | 0,8762 | -1,1301 |
| 0,1180 | 0,3426 | 0,7594 | -1,0712 |
| 0,1496 | 0,3626 | 0,6419 | -1,0145 |
| 0,1845 | 0,3828 | 0,5249 | -0,9602 |
| 0,2214 | 0,4037 | 0,4105 | -0,9071 |
| 0,2600 | 0,4237 | 0,2979 | -0,8587 |
| 0,3015 | 0,4456 | 0,1816 | -0,8083 |
| 0,3454 | 0,4685 | 0,0610 | -0,7582 |
| 0,3871 | 0,4908 | -0,0522 | -0,7117 |
| 0,4277 | 0,5136 | -0,1634 | -0,6663 |
| 0,5086 | 0,5618 | -0,3914 | -0,5766 |
| 0,6212 | 0,6425 | -0,7420 | -0,4424 |
| 0,6847 | 0,7008 | -0,9710 | -0,3555 |
| 0,7398 | 0,7630 | -1,1992 | -0,2705 |
| 0,7875 | 0,8333 | -1,4318 | -0,1824 |
| 0,8267 | 0,9095 | -1,6593 | -0,0949 |
| 0,8594 | 0,9939 | -1,8873 | -0,0061 |
| 0,8975 | 1,1381 | -2,2243 | 0,1294 |
| 0,9264 | 1,3146 | -2,5713 | 0,2735 |
| 0,9514 | 1,5802 | -2,9989 | 0,4576 |
| 0,9606 | 1,7399 | -3,2130 | 0,5538 |
| 0,9702 | 1,9772 | -3,4968 | 0,6817 |
| 0,9794 | 2,3537 | -3,8721 | 0,8560 |
| 0,9850 | 2,7177 | -4,1951 | 0,9998 |
| 0,9890 | 3,1109 | -4,5032 | 1,1349 |
| 0,9920 | 3,5122 | -4,8190 | 1,2562 |
| 0,9941 | 3,9026 | -5,1375 | 1,3616 |
| 0,9954 | 4,2542 | -5,3825 | 1,4479 |
| Steigung m: | | -0,4027 | |
| Linearitätsmaß L: | | 0,9999 | |
| Fraktale Dimension D_{fFHH}: | | 1,79 | |

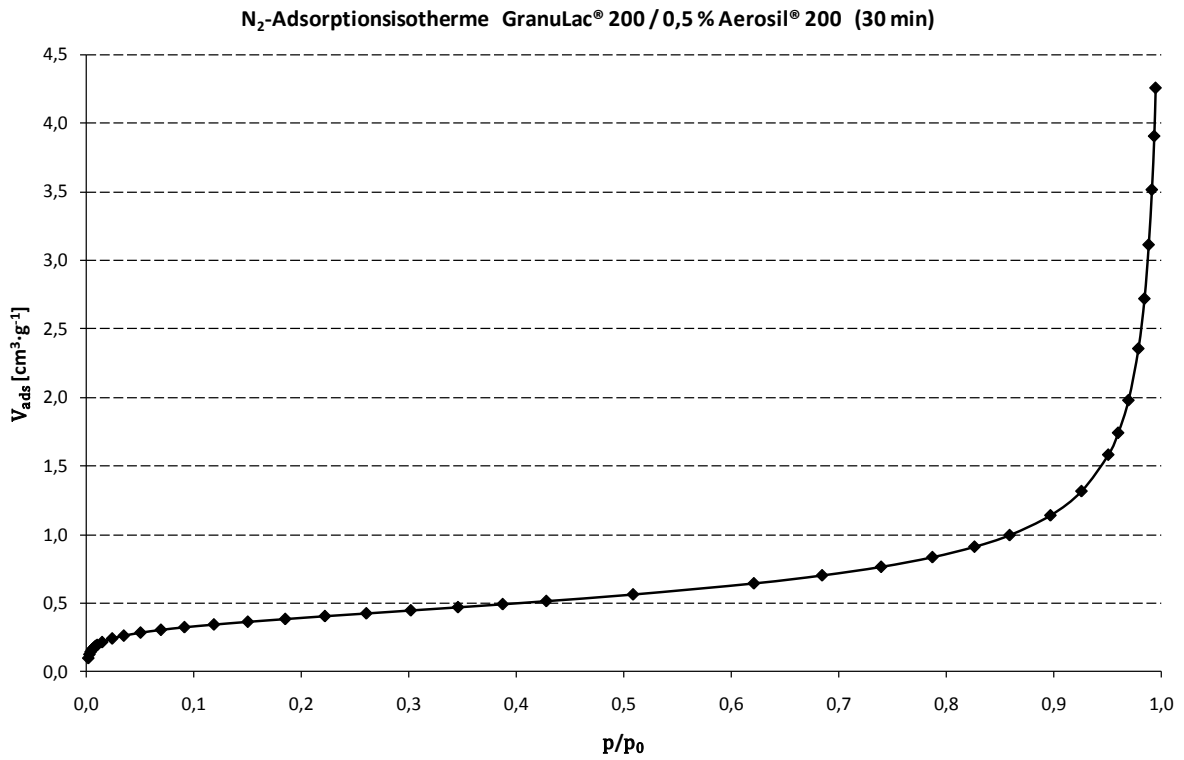


Abbildung 55: N₂-Adsorptionsisotherme Granulac® 200 / 0,5 % Aerosil® 200 (30 min)

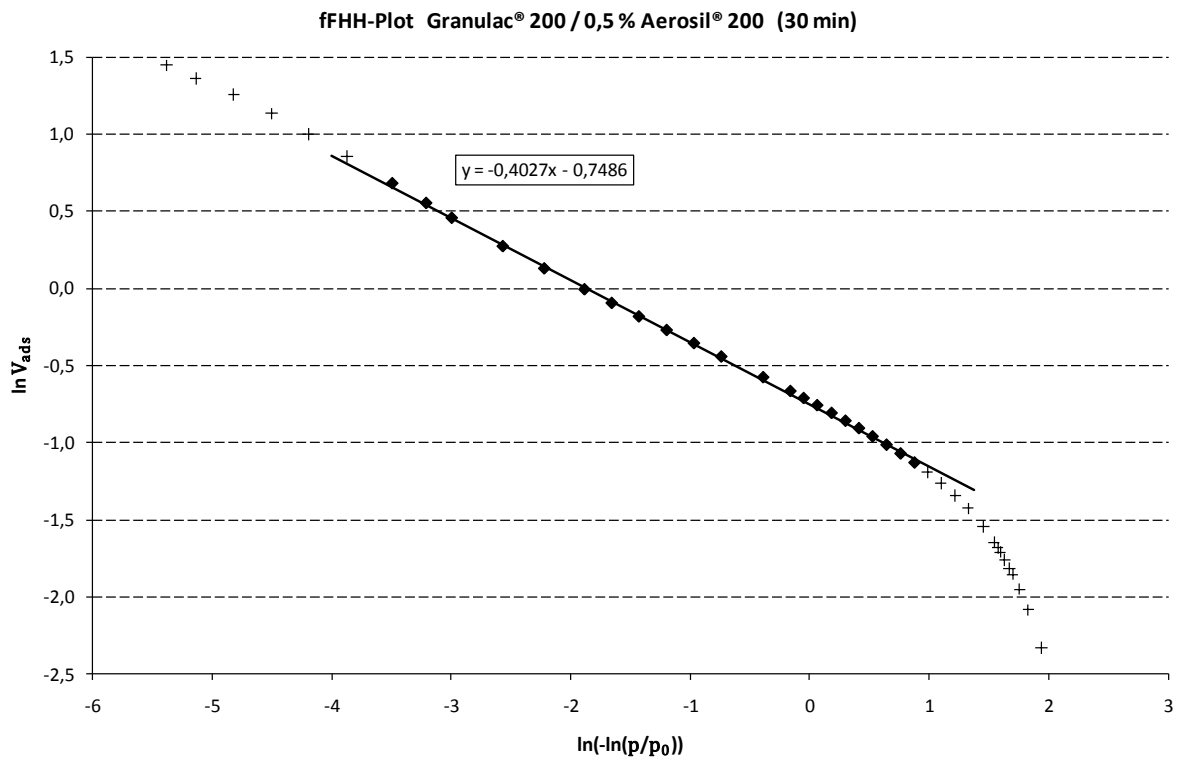


Abbildung 56: fFHH-Plot Granulac® 200 / 0,5 % Aerosil® 200 (30 min)

GranuLac® 200 / 0,5 % Aerosil® 200 (180 min)

Tabelle 21: fFHH-Plot GranuLac® 200 / 0,5 % Aerosil® 200 (180 min)

| $\frac{p}{p_0}$ | $V_{ads} [cm^3 \cdot g^{-1}]$ | $\ln \left(-\ln \frac{p}{p_0} \right)$ | $\ln V_{ads}$ |
|--|-------------------------------|---|---------------|
| 0,0061 | 0,1722 | 1,6295 | -1,7591 |
| 0,0109 | 0,2011 | 1,5088 | -1,6040 |
| 0,0138 | 0,2138 | 1,4540 | -1,5427 |
| 0,0176 | 0,2267 | 1,3964 | -1,4841 |
| 0,0231 | 0,2416 | 1,3266 | -1,4205 |
| 0,0300 | 0,2560 | 1,2544 | -1,3626 |
| 0,0346 | 0,2642 | 1,2130 | -1,3310 |
| 0,0409 | 0,2740 | 1,1620 | -1,2946 |
| 0,0954 | 0,3286 | 0,8544 | -1,1129 |
| 0,1497 | 0,3639 | 0,6416 | -1,0109 |
| 0,1862 | 0,3852 | 0,5194 | -0,9540 |
| 0,2246 | 0,4065 | 0,4011 | -0,9002 |
| 0,2644 | 0,4272 | 0,2854 | -0,8505 |
| 0,3044 | 0,4479 | 0,1734 | -0,8032 |
| 0,3443 | 0,4690 | 0,0642 | -0,7572 |
| 0,3886 | 0,4933 | -0,0565 | -0,7066 |
| 0,4274 | 0,5152 | -0,1626 | -0,6632 |
| 0,4699 | 0,5409 | -0,2807 | -0,6145 |
| 0,5113 | 0,5673 | -0,3992 | -0,5669 |
| 0,5506 | 0,5947 | -0,5162 | -0,5197 |
| 0,5887 | 0,6232 | -0,6350 | -0,4729 |
| 0,6199 | 0,6495 | -0,7379 | -0,4316 |
| 0,6538 | 0,6804 | -0,8558 | -0,3851 |
| 0,6840 | 0,7118 | -0,9681 | -0,3400 |
| 0,7156 | 0,7482 | -1,0945 | -0,2901 |
| 0,7416 | 0,7835 | -1,2075 | -0,2440 |
| 0,7643 | 0,8188 | -1,3137 | -0,1999 |
| 0,7871 | 0,8601 | -1,4297 | -0,1507 |
| 0,8104 | 0,9091 | -1,5595 | -0,0953 |
| 0,8440 | 0,9988 | -1,7745 | -0,0012 |
| 0,8745 | 1,1121 | -2,0091 | 0,1063 |
| 0,8985 | 1,2415 | -2,2349 | 0,2163 |
| 0,9091 | 1,3148 | -2,3503 | 0,2737 |
| 0,9201 | 1,4075 | -2,4854 | 0,3418 |
| 0,9308 | 1,5229 | -2,6357 | 0,4206 |
| 0,9419 | 1,6811 | -2,8151 | 0,5194 |
| 0,9487 | 1,8055 | -2,9432 | 0,5908 |
| 0,9536 | 1,9124 | -3,0476 | 0,6484 |
| 0,9588 | 2,0455 | -3,1686 | 0,7156 |
| 0,9643 | 2,2246 | -3,3152 | 0,7996 |
| 0,9716 | 2,5318 | -3,5473 | 0,9289 |
| 0,9767 | 2,8273 | -3,7482 | 1,0393 |
| 0,9835 | 3,3976 | -4,0937 | 1,2231 |
| 0,9928 | 4,8972 | -4,9309 | 1,5887 |
| Steigung m: | | -0,4390 | |
| Linearitätsmaß L: | | 0,9993 | |
| Fraktale Dimension D_{fFHH}: | | 1,68 | |

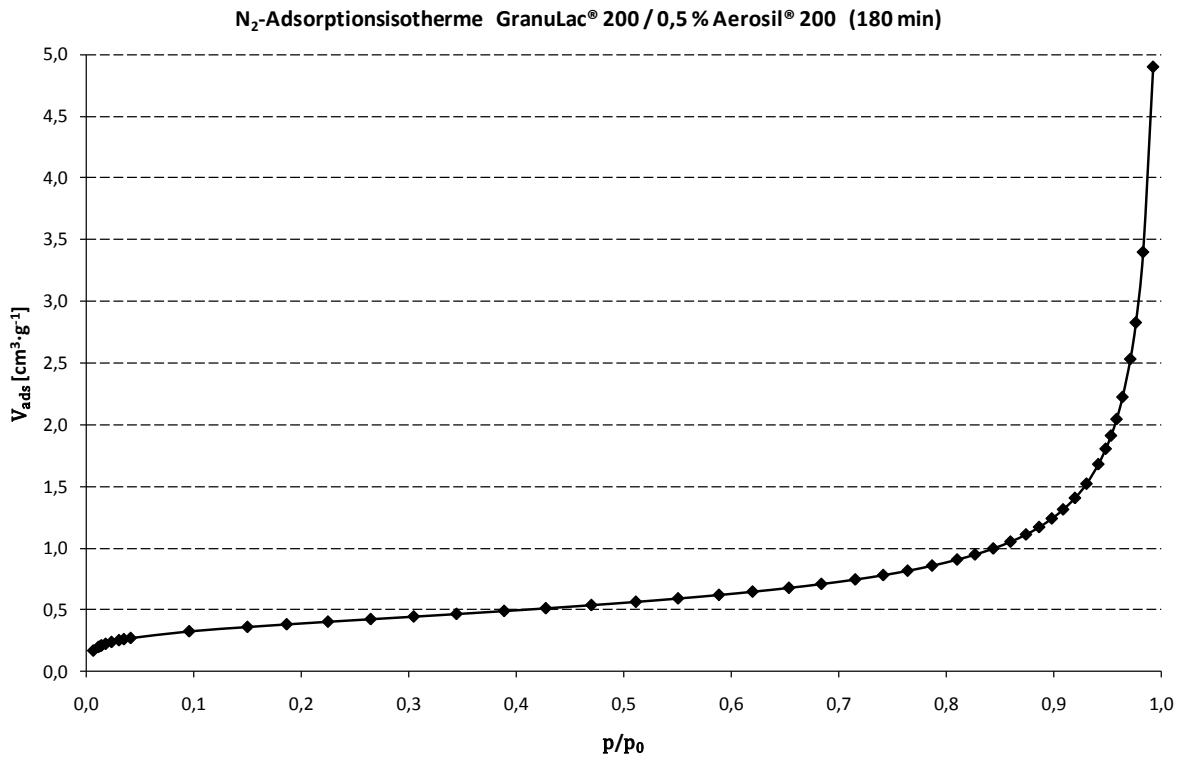


Abbildung 57: N₂-Adsorptionsisotherme GranuLac® 200 / 0,5 % Aerosil® 200 (180 min)

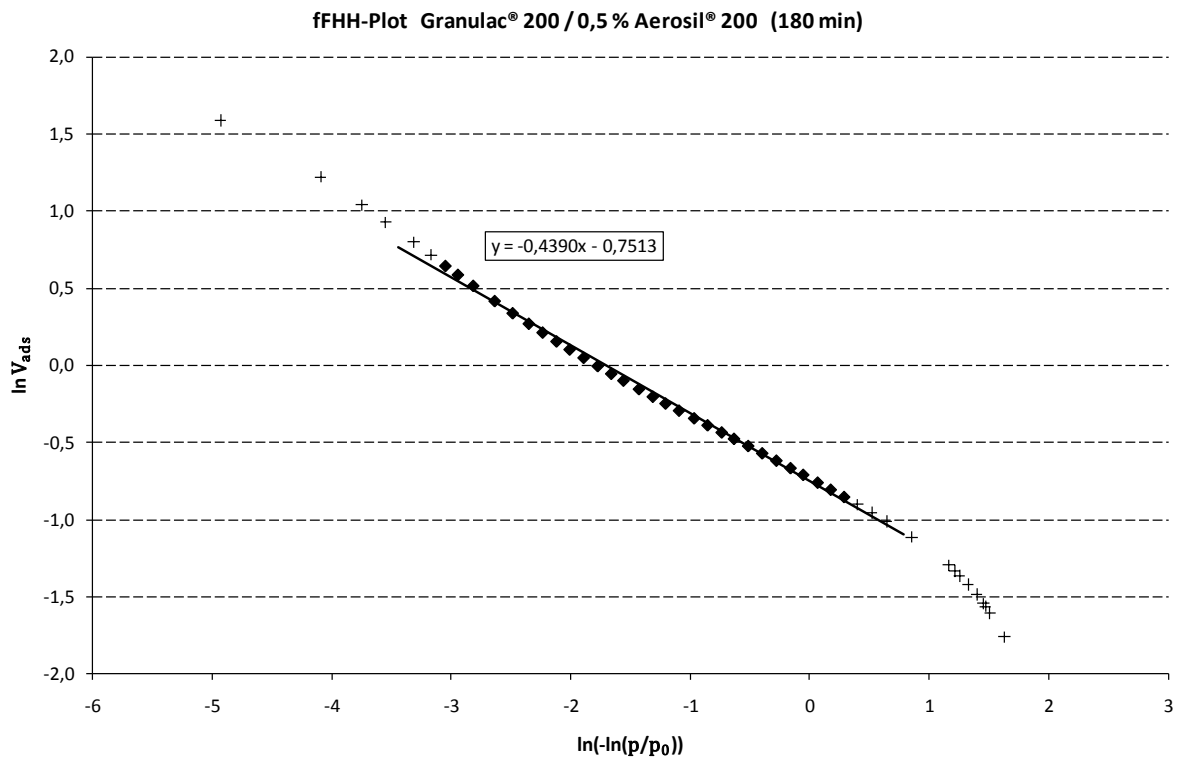


Abbildung 58: fFHH-Plot GranuLac® 200 / 0,5 % Aerosil® 200 (180 min)

GranuLac® 200 / 0,5 % Aerosil® 200 (4320 min)**Tabelle 22:** fFHH-Plot GranuLac® 200 / 0,5 % Aerosil® 200 (4320 min)

| $\frac{p}{p_0}$ | $V_{ads} [cm^3 \cdot g^{-1}]$ | $\ln\left(-\ln \frac{p}{p_0}\right)$ | $\ln V_{ads}$ |
|---|-------------------------------|--------------------------------------|---------------|
| 0,0010 | 0,0817 | 1,9336 | -2,5047 |
| 0,0020 | 0,1071 | 1,8244 | -2,2340 |
| 0,0031 | 0,1240 | 1,7532 | -2,0875 |
| 0,0043 | 0,1377 | 1,6957 | -1,9827 |
| 0,0049 | 0,1435 | 1,6713 | -1,9414 |
| 0,0060 | 0,1528 | 1,6318 | -1,8786 |
| 0,0067 | 0,1583 | 1,6105 | -1,8433 |
| 0,0083 | 0,1683 | 1,5673 | -1,7820 |
| 0,0092 | 0,1728 | 1,5457 | -1,7556 |
| 0,0139 | 0,1930 | 1,4529 | -1,6451 |
| 0,0235 | 0,2201 | 1,3222 | -1,5137 |
| 0,0362 | 0,2427 | 1,1994 | -1,4159 |
| 0,0493 | 0,2595 | 1,1016 | -1,3490 |
| 0,0684 | 0,2778 | 0,9869 | -1,2809 |
| 0,0907 | 0,2953 | 0,8756 | -1,2198 |
| 0,1186 | 0,3127 | 0,7569 | -1,1625 |
| 0,1506 | 0,3292 | 0,6383 | -1,1111 |
| 0,1852 | 0,3470 | 0,5225 | -1,0584 |
| 0,2216 | 0,3653 | 0,4102 | -1,0070 |
| 0,2622 | 0,3841 | 0,2915 | -0,9569 |
| 0,3024 | 0,4031 | 0,1789 | -0,9086 |
| 0,3454 | 0,4238 | 0,0611 | -0,8585 |
| 0,3867 | 0,4442 | -0,0512 | -0,8115 |
| 0,4294 | 0,4669 | -0,1681 | -0,7616 |
| 0,5091 | 0,5119 | -0,3928 | -0,6696 |
| 0,6211 | 0,5883 | -0,7417 | -0,5305 |
| 0,6840 | 0,6456 | -0,9681 | -0,4376 |
| 0,7394 | 0,7128 | -1,1975 | -0,3386 |
| 0,7877 | 0,7949 | -1,4326 | -0,2295 |
| 0,8273 | 0,8876 | -1,6626 | -0,1192 |
| 0,8606 | 0,9931 | -1,8964 | -0,0069 |
| 0,8974 | 1,1614 | -2,2233 | 0,1496 |
| 0,9259 | 1,3689 | -2,5647 | 0,3140 |
| 0,9507 | 1,6846 | -2,9850 | 0,5215 |
| 0,9604 | 1,8918 | -3,2096 | 0,6375 |
| 0,9701 | 2,1974 | -3,4939 | 0,7873 |
| 0,9788 | 2,6750 | -3,8425 | 0,9839 |
| 0,9833 | 3,0694 | -4,0862 | 1,1215 |
| 0,9867 | 3,5163 | -4,3165 | 1,2574 |
| 0,9891 | 3,9595 | -4,5089 | 1,3761 |
| Steigung m: | | -0,4433 | |
| Linearitätsmaß L: | | 0,9993 | |
| Fraktale Dimension D_{FHH}: | | 1,67 | |

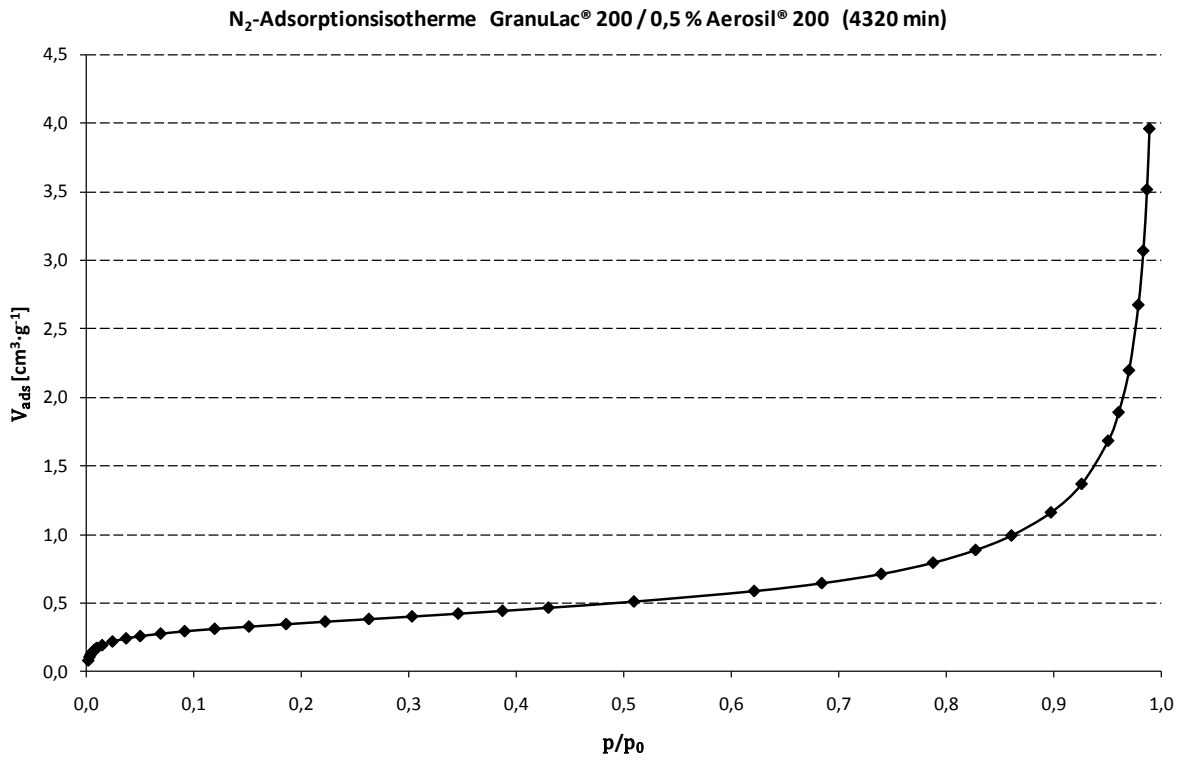


Abbildung 59: N₂-Adsorptionsisotherme GranuLac® 200 / 0,5 % Aerosil® 200 (4320 min)

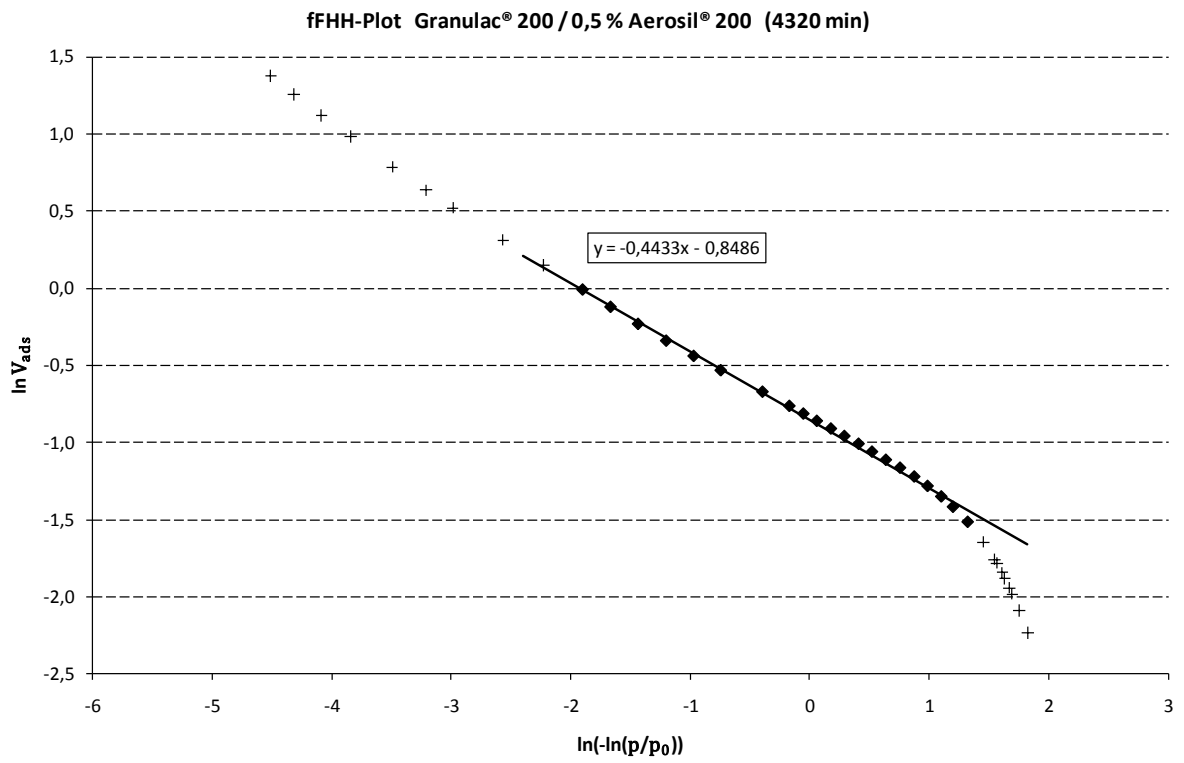


Abbildung 60: fFHH-Plot GranuLac® 200 / 0,5 % Aerosil® 200 (4320 min)

6 Diskussion

6.1 Zugspannungskurven binärer Mischungen von GranuLac® 200 und Aerosil® 200

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit an binären Mischungen von α -Lactose-Monohydrat (GranuLac® 200) und hochdisperssem Siliciumdioxid (Aerosil® 200) gemessenen Zugspannungskurven entsprechen in ihrer charakteristischen Trogform (Abbildung 41ff) qualitativ denen der entsprechenden Mischungen von Maisstärke (Cerestar® GL 03406) mit hochdisperssem Siliciumdioxid (Abbildung 61):

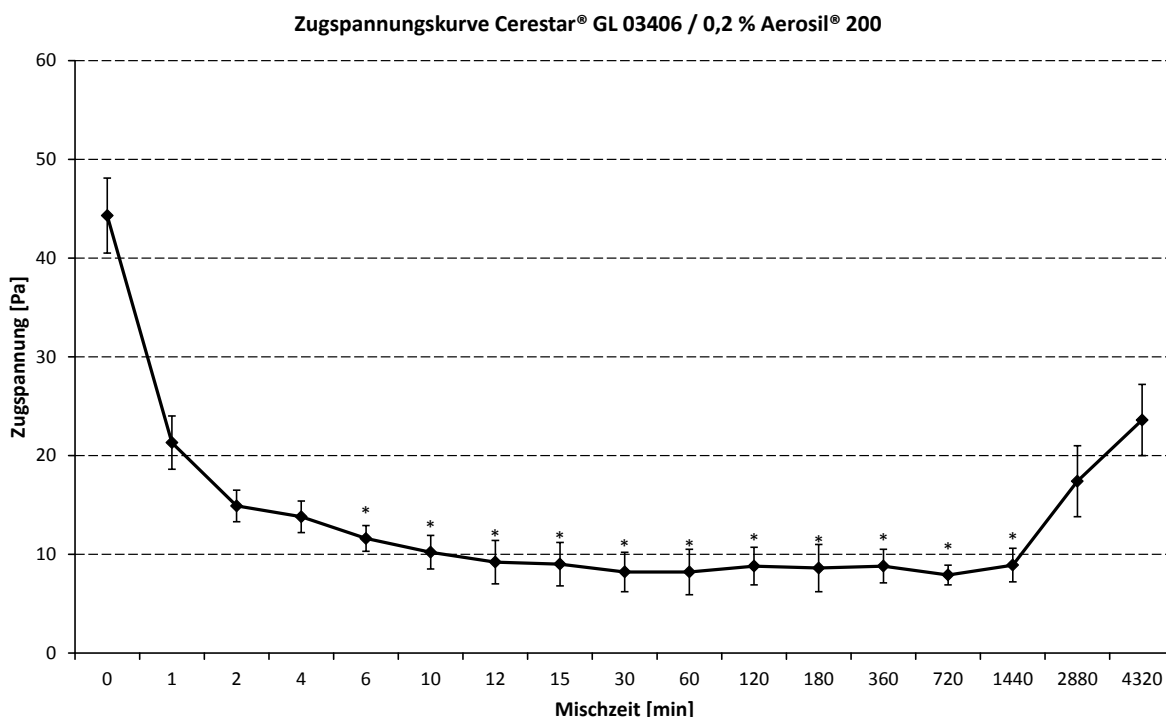


Abbildung 61: Zugspannungskurve Cerestar® GL 03406 / 0,2 % Aerosil® 200 (nach [23])

Zugspannungskurven pharmazeutischer Schüttgüter und ihrer binären Mischungen sowie die zugrundeliegenden physikalische Grundlagen wurden bereits in zahlreichen anderen Arbeiten ausführlich dargestellt [16; 17; 20; 21; 22; 23; 25; 26]. Die dort für das System Maisstärke – Aerosil® durchgeführten Untersuchungen und daraus resultierenden Schlußfolgerungen lassen sich grundsätzlich auf das vorliegende System α -Lactose-Monohydrat – Aerosil® übertragen. Die Beobachtung, daß bei beiden Materialien identische Zugspannungsminima von ca. 10 Pa gemessen werden, läßt darauf schließen, daß im jeweiligen Minimum die Zugspannung nahezu vollständig durch Aerosil®-Aerosil®-Partikelkontakte bestimmt wird.

Beim direkten Vergleich der Kurven fallen jedoch zwei charakteristische Unterschiede ins Auge:

1. **Verschiebung des Startpunkts:** Die Zugspannung von reinem α -Lactose-Monohydrat ohne Zusatz von Aerosil® ist mit 30,5 Pa deutlich niedriger als diejenige von Maisstärke (44,3 Pa).

2. **Konzentrationsabhängigkeit:** Die charakteristische Trogform der Kurve wird bei α -Lactose-Monohydrat gegenüber Maisstärke erst bei einem deutlich höheren Zusatz von Aerosil® 200 (0,5 % statt 0,2 %) erreicht. Bei niedrigeren Aerosil®-Anteilen entfällt (neben der deutlich verzögerten Reduktionskinetik) der bei Maisstärke nach extrem langen Mischzeiten beobachtete Wiederanstieg im Zugspannungsverlauf (Abbildung 40).

Angesichts der Abhängigkeit der Gewichtskraft von der Partikelgröße in der 3. Potenz entspricht im betrachteten Größenordnungsbereich die geringere Zugspannung (und damit bessere Fließfähigkeit) von reinem α -Lactose-Monohydrat (Partikelgröße ca. 30 μm ; Abbildung 26) im Vergleich zur Zugspannung von Maisstärke (Partikelgröße ca. 16 μm , Abbildung 9a) prinzipiell der Erwartung. Aufgrund der breiteren Partikelgrößenverteilung und der deutlichen Abweichung von der Kugelform bei α -Lactose-Monohydrat (Abbildung 9b) lässt sich zwischen den gemessenen Zugspannungen und den Partikeldurchmessern jedoch kein direkter numerischer Zusammenhang herstellen.

Die Ursache für den bei α -Lactose-Monohydrat gegenüber Maisstärke festgestellten, mindestens um das Doppelte erhöhten Verbrauch an Fließregulierungsmittel liegt ebenfalls in der unregelmäßigen Partikelform und der stark zerklüfteten Oberfläche der Lactose-Partikel begründet. Diese ermöglicht eine Einlagerung eines Großteils der in der Mischung enthaltenen Feinpartikel in die Oberflächenstrukturen der Grobpartikel, entzieht diese auf diese Weise effektiv der Auflagerung und verhindert eine Beeinflussung der Eigenschaften der interpartikulären Kontaktflächen (Abbildung 62).

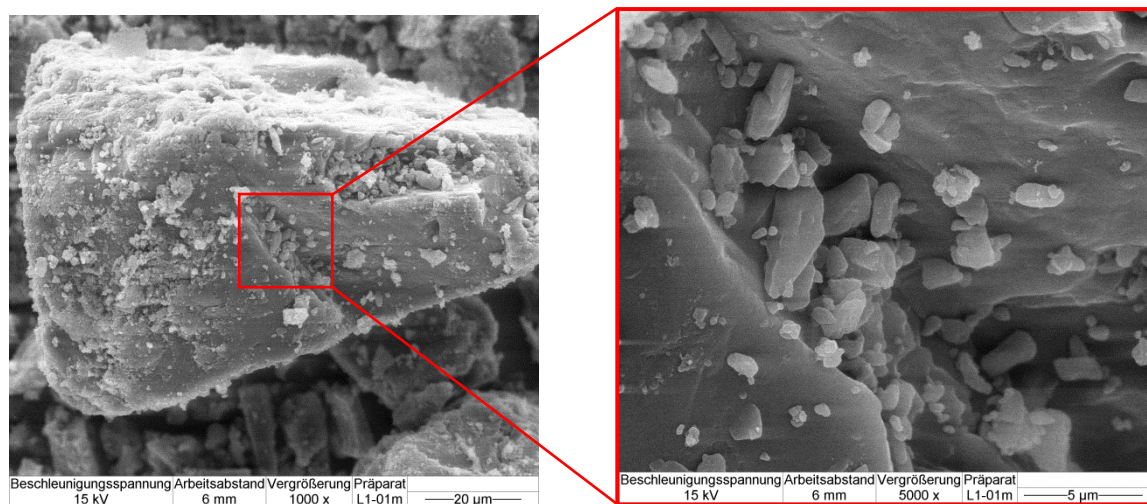


Abbildung 62: REM-Aufnahme GranuLac® 200 / 1 % Aerosil® 200 (Mischzeit 1 min); links: Vergrößerung 1000x, rechts: Ausschnittsvergrößerung 5000x

Die nachfolgenden Untersuchungen zu den fraktalen Eigenschaften von Partikeloberflächen wurden aus diesen Gründen an binären Mischungen von GranuLac® 200 unter Zusatz von 0,5 % Aerosil® 200 durchgeführt.

6.2 Fraktale Oberflächencharakterisierung (Rasterkraftmikroskopie)

6.2.1 Shifting Differential Box Counting (SDBC)

Die Box-Counting-Methode stellt als dreidimensionale Erweiterung des klassischen *structured walks* nach RICHARDSON (Kap. 1.4.1) eine der Standardmethoden zur Extraktion fraktaler Dimensionen aus topographischen Karten dar. Der eingesetzte SDBC-Algorithmus vermeidet als weiterentwickelte Variante eine Vielzahl bekannter Ursachen für eine fehlerhafte Abschätzung der tatsächlichen Dimension einer Oberfläche (Kap. 4.5.3). Ideal glatten Oberflächen wird dabei eine fraktale Dimension D von 2,0 zugeordnet; bei Zunahme der Oberflächenrauigkeit steigt D bis zu einem Maximalwert von 3,0 an. Dies kann interpretiert werden als eine Oberflächenstruktur, die so komplex ist, daß sie den zur Verfügung stehenden umgebenden Raum vollständig ausfüllt.

Bei der Bestimmung der fraktalen Dimension binärer Mischungen von α -Lactose-Monohydrat und hochdisperssem Siliciumdioxid mittels Box Counting konnte somit davon ausgegangen werden, daß zu Beginn des Mischens die Oberfläche der Lactose-Partikel ein vergleichsweise niedriges D nahe 2,0 aufweist. Mit zunehmender Mischzeit nimmt durch Auflagerung von Aerosil®-Agglomeraten auf die Partikeloberfläche die Oberflächenrauigkeit zu, was ebenso in einer parallel stattfindenden Erhöhung von D resultieren sollte.

Tatsächlich konnte durch Anwendung des SDBC-Algorithmus auf rasterkraftmikroskopische Aufnahmen unbehandelter Lactose-Partikel („0 min“) die fraktale Dimension der Oberfläche experimentell erwartungsgemäß zu $2,06 \pm 0,05$ bestimmt werden (Kap. 5.3.1). Die Erweiterung dieser Versuche auf binäre Mischungen lieferte jedoch – im Gegensatz zur Erwartung – für alle betrachteten Mischzeiten zwischen 1 min und 3 Tagen ebenfalls vergleichbare Werte von $2,03$ – $2,10$ (Tabelle 13), die sich trotz der Tatsache, daß aufgrund der geringen Partikelgröße der Aerosil®-Agglomerate nur wenig Material für eine Raumfüllung zur Verfügung steht, als deutlich zu klein darstellen. Der beobachtete geringfügige tendenzielle Anstieg der D -Werte über die Mischzeit ist statistisch nicht signifikant (Abbildung 45).

6.2.2 Multiple Image Variography (MIV)

Eine alternative Methode zu Bestimmung fraktaler Dimensionen von Partikeloberflächen anhand rasterkraftmikroskopischer Aufnahmen stellt die Bestimmung mittels *Multiple Image Variography* (Kap. 4.5.4) dar. Grundlage der Bestimmungsmethode ist die Tatsache, daß die Veränderung der RMS-Rauigkeit einer Oberfläche mit dem Vergrößerungsmaßstab einer fraktalen Gesetzmäßigkeit folgt.

Aufgrund des extremen Aufwandes für die Erstellung der erforderlichen Aufnahmen (pro Mischzeit 21 Seitenlängen; jeweils 5-fache Wiederholung) wurden für die Prüfung der Tauglichkeit der Methode zunächst lediglich zwei Extrema (reines α -Lactose-Monohydrat und binäre Mischung Lactose/Aerosil® nach 2880 min) ausgewählt und bearbeitet (Kap. 5.3.2). Hierbei ergab sich für die unbehandelten Lactose-

Partikel („0 min“) eine fraktale Dimension von **2,06** (Tabelle 14, S. 97), während am Ende des Mischvorgangs (2880 min) ein deutlich höherer Wert von **2,40** bestimmt wurde (Tabelle 15). Beide Werte erscheinen plausibel und entsprechen der oben dargestellten Erwartung.

In beiden Fällen konnten die Meßpunkte mit einem Linearitätsmaß $L > 0,99$ (Kap. 4.5.2) gut durch eine Gerade angenähert werden, wobei in beiden Fällen die bei größeren Seitenlängen deutlich ansteigende Standardabweichung der gemessenen RMS-Rauhigkeiten ins Auge fällt. Verantwortlich für letzteres sind die bei größeren Scanflächen (ab einer Seitenlänge von ca. 3 μm) zunehmenden Probleme, ausreichend flache und im AFM vollständig scanbare Bereiche zu finden. In diesem Größenordnungsbereich sind in den Bildern oftmals größere, aus der charakteristischen zerklüfteten Oberflächenstruktur der Lactose-Partikel herrührende Vertiefungen oder Erhebungen enthalten, die die Reproduzierbarkeit einer AFM-Aufnahme deutlich reduzieren (vgl. hierzu auch das folgende Kapitel).

Der bei einer Mischzeit von 2880 min ab einer Seitenlänge von ca. 3 μm auftretende Knick der Ausgleichsgeraden (Abbildung 47) stellt das Ende des für die Rauhigkeitseigenschaften der Oberfläche verantwortlichen fraktalen Regimes (Kap. 1.4.3) und den Übergang in den makroskopischen, nicht-fraktalen Größenordnungsbereich für die betrachteten Partikel dar.

6.2.3 Oberflächencharakterisierung mittels Rasterkraftmikroskopie – Fehlerbetrachtung

Für die Interpretation dieser Ergebnisse sind die Entstehungsweise der rasterkraftmikroskopischen Aufnahmen, die der Bestimmung zugrunde liegen, sowie die allgemeinen Charakteristika selbststaffiner Strukturen nochmals zu rekapitulieren.

Der Einfluß der Cantilever-Spitze

Das Hauptproblem bei der Auswertung rasterkraftmikroskopischer Aufnahmen ist in der Tatsache zu sehen, daß durch das Abtasten mit der Cantilever-Spitze die dreidimensionale Struktur der Oberfläche nur unzureichend wiedergegeben wird: Überhänge werden gar nicht dargestellt, Poren in der Oberfläche nur dann, wenn sie deutlich größer sind als der Durchmesser der eingesetzten Cantilever-Spitze.

Insbesondere an den Kanten der Oberflächenrauhigkeiten kommt es aufgrund der pyramidenförmigen Geometrie der Cantilever-Spitze (Abbildung 19) zu deutlichen Abweichungen bei der Abbildung der Partikelform: Bedingt durch die fehlende Möglichkeit einer Detektion von Überhängen und den Neigungswinkel der Spitze werden beispielsweise kugelförmige Partikel stets in Form stumpfer Kegel wiedergegeben (Abbildung 63). Die Höheninformationen bleiben zwar auch bei dieser verfälschten Darstellung stets erhalten; die Oberflächenrauhigkeit und somit auch die fraktale Dimension werden jedoch zwangsläufig mehr oder weniger deutlich unterschätzt.

Als Alternative stehen im Einzelfall Spezial-Cantilever mit individuell an die jeweils zu untersuchende Oberflächentopographie angepaßter Spitzengeometrie (z. B. nadelförmig zur Untersuchung senkrechter

Abbruchkanten oder umgekehrt T-förmig zur Untersuchung von Überhängen) zur Verfügung [221]. Aufgrund der Empfindlichkeit und geringen Stabilität sind solche Spitzen jedoch lediglich für Spezialanwendungen und nicht für den Standardgebrauch gerade im *TappingMode™* einsetzbar.

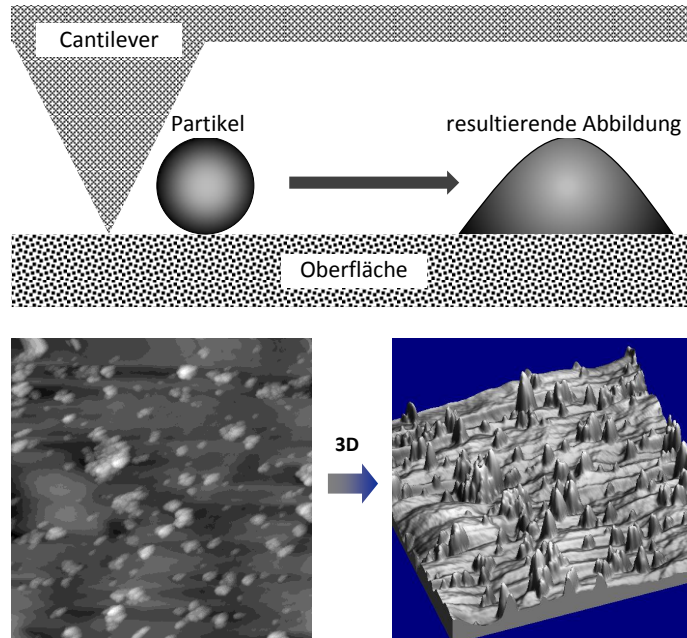


Abbildung 63: Verfälschung der Oberflächenabbildung durch die Spitzengeometrie; oben: kugelförmige Oberflächenrauigkeiten werden als stumpfe Kegel wiedergegeben; unten: Veranschaulichung anhand einer 3D-Darstellung

Der Einfluß der Spitzengeometrie auf die fraktale Dimension einer Oberfläche läßt sich anhand einer simulierten wiederholten Abtastung einer Modellfläche mit pyramidenförmigen Cantilever-Spitzen von unterschiedlichem Spitzenradius demonstrieren: Mit zunehmendem Spitzenradius fällt D von 2,22 (bei 20 nm) bis auf 2,08 (bei 1000 nm) ab (Abbildung 64)⁵⁶.

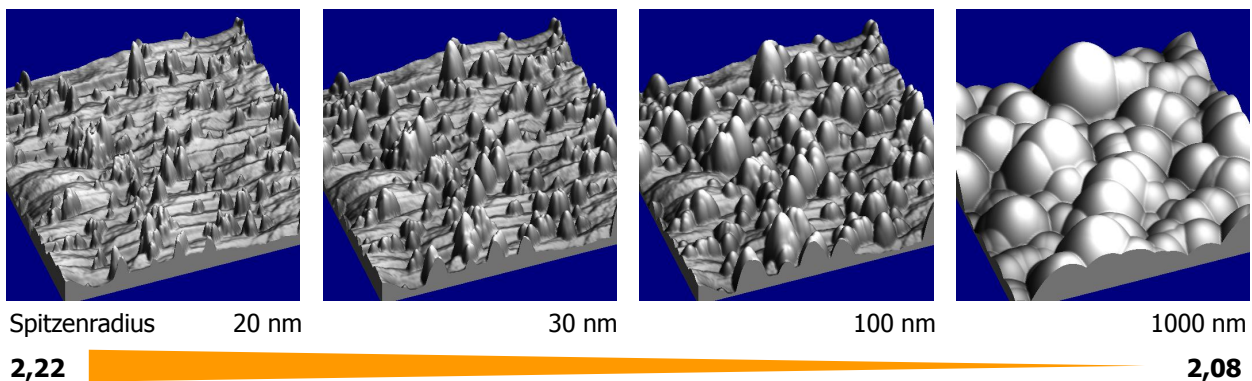


Abbildung 64: Fraktale Dimension D einer AFM-Modellfläche (3D-Darstellung) in Abhängigkeit vom Spitzenradius des eingesetzten Cantilevers (Simulation)

⁵⁶ Die experimentell eingesetzten Cantilever wiesen einen nominellen Spitzenradius von 8 nm auf (Kap. 4.4).

Das Problem des Maßstabs

In der Natur vorkommende selbstaffine Strukturen weisen fraktale Eigenschaften üblicherweise nur über einen begrenzten Größenordnungsbereich auf („fraktales Regime“, Kap. 1.4.3). Im Fall der binären Lactose-Aerosil®-Mischungen wird die Untergrenze des fraktalen Regimes durch die Größe eines einzelnen Aerosil®-Agglomerats (ca. 50–100 nm) bestimmt. Rasterkraftmikroskopische Aufnahmen mit einer Seitenlänge < 500 nm sind somit im allgemeinen nicht sinnvoll, da hier in jeder Aufnahme, insbesondere bei niedriger Oberflächenbelegung, entweder gar keines oder maximal ein Agglomerat dargestellt wird (Abbildung 65). Sowohl die Oberfläche des Lactose-Partikels als auch des evtl. abgebildeten Agglomerats ist in diesem Größenordnungsbereich als nahezu glatt anzusehen⁵⁷. Die Bestimmung der fraktalen Dimension mittels Box Counting aus einem Bild mit zu großer Vergrößerung liefert somit in jedem Fall deutlich zu niedrige Werte nahe 2,0.

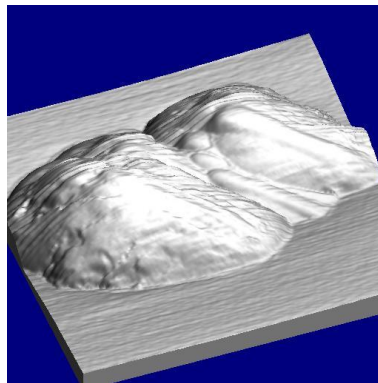


Abbildung 65: Hochauflösende AFM-Aufnahme (200 nm, 3D-Darstellung) mit Abbildung eines einzelnen Aerosil®-Agglomerats

Andererseits führt auch die Wahl einer zu geringen Vergrößerung aufgrund der spezifischen Oberflächencharakteristika von α -Lactose-Monohydrat zu fehlerhaften D-Werten. Als Obergrenze des fraktalen Regimes ist eine Seitenlänge von ca. 3 μm anzunehmen (siehe obiges Kapitel und Abbildung 47). Zudem bedingten ebenfalls ab einer Seitenlänge von ca. 3 μm der Kontakt der Seitenflächen der Cantilever-Spitze mit den Oberflächenstrukturen und die starke Zerklüftung der Partikeloberfläche eine mehr oder weniger deutliche Verzerrung der Abbildungen bzw. verhinderten eine vollständige Darstellung der Oberflächenerhebungen. Die entstehenden Artefakte wurden durch Anwendung der Planefit- und Flatten-Funktion (Kap. 4.5.3) der AFM-Software automatisch korrigiert. Da die Anwendung der Flatten-Funktion jedoch eine Überhöhung von „Bergen“ und eine Vertiefung von „Tälern“ zur Folge hat, resultieren somit für Aufnahmen, die solche Reliefstrukturen der Partikeloberfläche enthalten, tendenziell zu hohe Werte für die fraktale Dimension (Abbildung 66).

⁵⁷ Vergleiche hierzu auch die Darstellung zum Einfluß der Spitzengeometrie auf die Detailtiefe der Oberflächenstruktur und die daraus bestimmte fraktale Dimension (Abbildung 64).

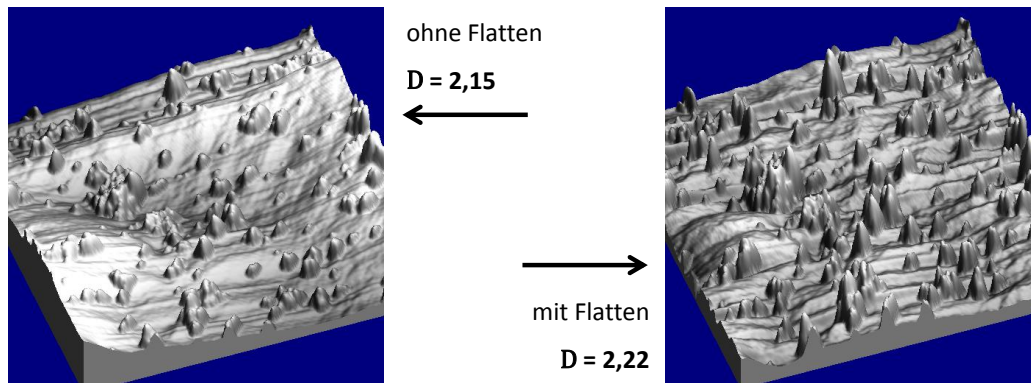


Abbildung 66: Die Veränderung grundlegender Oberflächencharakteristika durch Anwendung der Flatten-Funktion täuscht eine zu große Oberflächenrauhigkeit vor und führt zu einer Erhöhung von D (Beispieloberflächen).

6.2.4 Zusammenfassung und Schlußfolgerung

Es wurden zwei Methoden zur Bestimmung der fraktalen Dimension von Partikeloberflächen anhand rasterkraftmikroskopischer Aufnahmen der Oberflächenstruktur angewendet.

Die erste Methode, die Implementation eines klassischen Box-Counting-Algorithmus, stellte ein direktes bildanalytisches Verfahren dar. Wie ein Vergleich der D -Werte zu unterschiedlichen Mischzeiten zeigte, waren mit dieser Methode (*Shifting Differential Box Counting*; SDBC) jedoch keine plausiblen Ergebnisse zu erzielen; die erhaltenen Werte sind für längere Mischzeiten und höhere Oberflächenbelegung deutlich zu niedrig.

Aus den im vorausgehenden Kapitel dargestellten Gründen ist im Größenordnungsbereich < 500 nm und > 3 μ m die Anwendbarkeit eines Box-Counting-Verfahrens stark eingeschränkt. Dieser Tatsache wurde durch Beschränkung der bildanalytischen Auswertung auf Aufnahmen mit einer einheitlichen Seitenlänge von 2 μ m soweit wie möglich Rechnung getragen (Kap. 4.5.3). Dennoch ist als wahrscheinlichste Ursache für die deutliche Unterschätzung der fraktalen Dimension die softwareseitige Modifikation der in die Auswertung einbezogenen Aufnahmen anzusehen, die aufgrund der charakteristischen zerklüfteten Oberflächenstruktur der Lactose-Partikel, insbesondere bei geringen Vergrößerungen, erforderlich war. Berücksichtigt man zusätzlich den deutlichen Einfluß der Spitzengeometrie des Cantilevers auf die Wiedergabe der Oberflächenmerkmale, kann festgehalten werden, daß **direkte** bildanalytische Verfahren zur Bestimmung der fraktalen Dimension aus rasterkraftmikroskopischen Aufnahmen für Trägerpartikel mit starker Oberflächeneigenstruktur **grundsätzlich nicht geeignet** sind.

Als Alternative bieten sich aus diesem Grund jedoch verschiedene **indirekte** Verfahren an, wie sie beispielsweise mit der zweiten hier angewandten Methode (*Multiple Image Variography*; MIV) zur Verfügung stehen. Im Gegensatz zu den direkten Verfahren wird hier die fraktale Dimension nicht direkt aus den Bildinformationen extrahiert, sondern es wird lediglich die **Veränderung** eines Merkmals (in diesem Fall der RMS-Rauhigkeit) über verschiedene Vergrößerungsstufen beobachtet. Da die Aufnahmen auf allen Stufen durch die Einschränkungen der Rasterkraftmikroskopie wie die Abhängigkeit der Abbildung

von der Spitzegeometrie gleichermaßen beeinflusst werden, ist ein solches indirektes Verfahren deutlich robuster gegenüber Bildmodifikationen.

Eine Einschränkung besteht rein praktisch durch die Schwierigkeit, bei geringen Vergrößerungen Partikel mit ausreichend großen glatten Flächen für den Scan großer Bildausschnitte zu finden. Dies hat für diese Bereiche eine schlechtere Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bzw. höhere Standardabweichungen bei den RMS-Meßpunkten zur Folge; hier muß ggf. die Anzahl der ausgewerteten Aufnahmen entsprechend erhöht werden.

Die Ergebnisse der diesbezüglichen Untersuchung entsprachen den Erwartungen; nach einer Mischzeit von 2 Tagen (2880 min) konnte mit $D = 2,40$ ein deutlicher Anstieg der fraktalen Dimension der binären Mischung gegenüber $D = 2,06$ für reines α -Lactose-Monohydrat gemessen werden. Aus Vorversuchen war zudem bekannt, daß nach einer Mischzeit von 4 min mit einem intermediären Ergebnis von ca. $D = 2,14$ zu rechnen wäre (Ergebnisse nicht gezeigt). Zusätzlich konnte aus dem Abknicken der durch die Punkte gelegten Ausgleichsgeraden auf eine Obergrenze des fraktalen Regimes bei einer Seitenlänge von ca. $3 \mu\text{m}$ geschlossen werden, was auch mit der Größenordnung des Zutagetretens der typischen Oberflächeneigenstruktur der Lactose-Trägerpartikel korreliert.

Die MIV kann somit als grundsätzlich geeignet zur Charakterisierung der Oberflächenrauigkeit von Partikeln und zur Bestimmung der fraktalen Dimension von Partikeloberflächen angesehen werden. Der Nachteil der Methode besteht jedoch in dem erheblichen Zeitaufwand, der für die Erstellung der notwendigen Aufnahmen in allen Vergrößerungsstufen sowie deren Wiederholung zur statistischen Absicherung erforderlich ist. Bei Kenntnis eventuell bestehender Grenzen des fraktalen Regimes und durch geeignete Wahl der Meßabstände im verbleibenden Größenordnungsbereich ließe sich allerdings ggf. ein großer Teil der zur Abschätzung von D tatsächlich erforderlichen Meßpunkte ohne Gefahr der Beeinflussung des Ergebnisses eliminieren.

6.3 Fraktale Oberflächencharakterisierung (Adsorptionsmethoden)

6.3.1 Single Gas BET

Als wichtigste Alternative zur Bestimmung der fraktalen Dimension von Partikeloberflächen mittels Bildanalyseverfahren stellt sich die Bestimmung anhand von Adsorptionsdaten dar. Ein sehr direktes Verfahren ist hierbei die Untersuchung der Oberflächenbelegung unter Variation entweder des Adsorbatdurchmessers oder der Partikelgröße. In der vorliegenden Arbeit kam lediglich die 2. Variante mit Stickstoff als Adsorbat zur Anwendung (= *Single Gas BET*, Kap. 4.5.5).

Voraussetzung für die Anwendbarkeit des BET-Verfahrens ist das Vorliegen gleichartiger Partikel unterschiedlichen Durchmessers; idealerweise sollten hierbei die kleineren Partikel maßstabsgerecht verkleinerte Ebenbilder der größeren Partikel darstellen. Da die eingesetzte Pharma-Lactose des Typs GranuLac® 200 durch ein Mahlverfahren gewonnen wird, wurde zunächst vom Vorliegen dieser Voraussetzung ausgegangen.

Zur experimentellen Überprüfung dieser Annahme wurde eine geringe Menge GranuLac® 200 mittels Querstromschneidensichtung fraktioniert (Kap. 3.1.3). Die spezifische Oberfläche der einzelnen Fraktionen SS2–SS5 wurde mittels Ein-Punkt-BET-Messungen (Kap. 4.2.3) bestimmt und die gemessene Oberfläche gegen den Partikeldurchmesser logarithmisch aufgetragen. Aus der Steigung der resultierenden fallenden Geraden konnte eine fraktale Dimension $D_{\text{BET}} = 1,35$ errechnet werden (Kap. 5.3.3). Da für eine Oberfläche die fraktale Dimension stets zwangsläufig im Bereich $2 \leq D \leq 3$ liegen muß (Kap. 1.4.4), war das erhaltene Ergebnis jedoch unplausibel und entsprach in keiner Weise der Erwartung.

6.3.2 Korrektur von D_{BET} für nicht-monodisperse Partikel

Als Ursache für die beobachtete Abweichung vom Erwartungswert wurde die Tatsache vermutet, daß die untersuchten Partikelfraktionen nicht monodispers sind, sondern in Abhängigkeit von den Trennfunktionen der Windsichtung innerhalb der einzelnen Fraktionen eine mehr oder weniger breite **Partikelgrößenverteilung** vorlag (Abbildung 28). Der Verlauf der Geraden zur Bestimmung von D_{BET} war somit entsprechend zu korrigieren.

Aus der allgemeinen Beziehung für die fraktale Dimension (Gleichung 28) läßt sich für die Bestimmung von D aus BET-Oberflächen folgender Zusammenhang ableiten:

$$\text{BET} = k \cdot d^{(D-3)} \quad \text{Gleichung 34}$$

BET = spezifische BET-Oberfläche [$\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$]; k = Konstante, d = Partikeldurchmesser [m], D = fraktale Dimension

In linearisierter Form:

$$\ln \text{BET} = \ln k + (D - 3) \cdot \ln d \quad \text{Gleichung 35}$$

BET = spezifische BET-Oberfläche [m²·g⁻¹]; k = Konstante, D = fraktale Dimension, d = Partikeldurchmesser [m]

Legt man für den Partikeldurchmesser der einzelnen Fraktionen keinen festen Wert d, sondern eine Partikelgrößen-Normalverteilung mit Mittelwert \bar{d} und Standardabweichung σ zugrunde, so ist die obige Gleichung folgendermaßen zu erweitern [222]:

$$\ln \text{BET} = \ln k' + (D - 3) \cdot (\ln \bar{d} + \beta) \quad \text{mit} \quad \beta = \frac{3\sigma^2 \cdot \ln 3}{\bar{d}^2 + 3\sigma^2} \quad \text{Gleichung 36}$$

BET = spezifische BET-Oberfläche [m²·g⁻¹]; k' = Konstante, D = fraktale Dimension, \bar{d} = mittlerer Partikeldurchmesser [m], β = Korrekturfaktor; σ = Standardabweichung des mittleren Partikeldurchmessers [m]

Da die Partikelgrößenverteilungen der gesichteten GranuLac®-Fraktionen näherungsweise normalverteilt erschienen (Abbildung 28), wurden die Verteilungsdichtekurven der einzelnen Fraktionen durch einen nichtlinearen Fit gemäß einer Gaußfunktion angenähert (Abbildung 67ff) und Mittelwerte und Standardabweichungen aus den vier erhaltenen Gleichungen bestimmt (siehe unten; Tabelle 23).

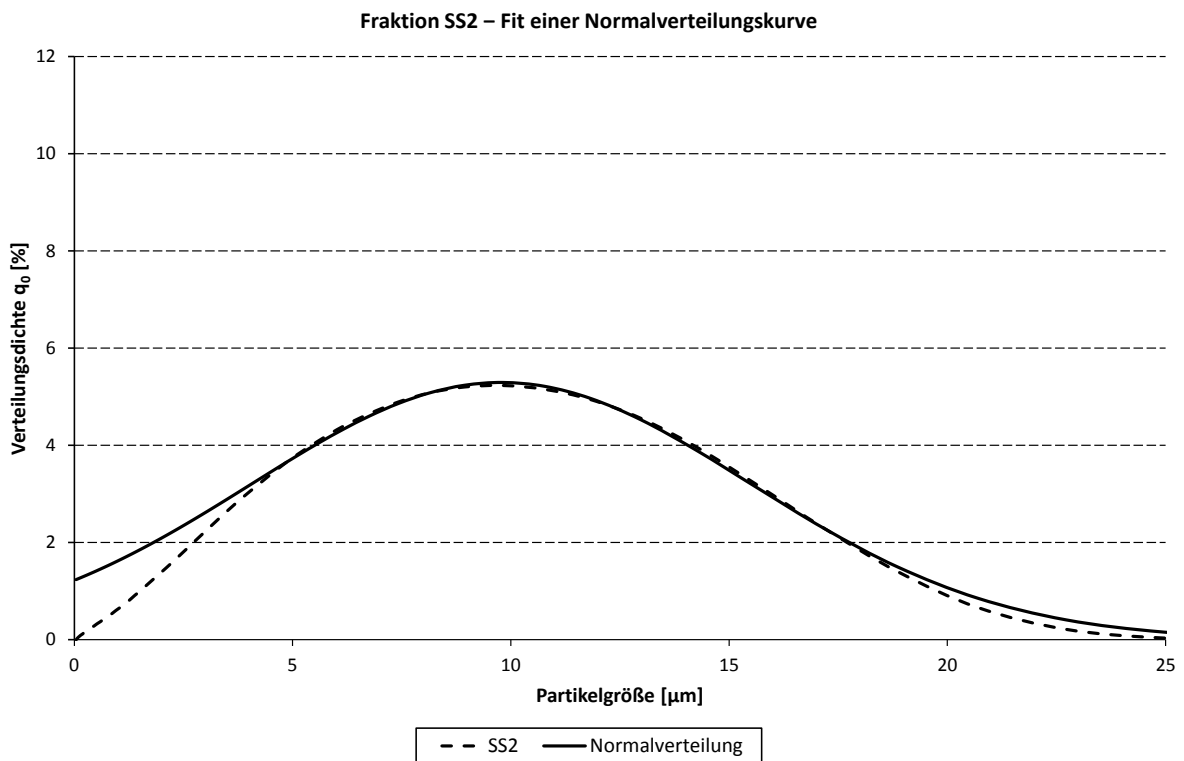


Abbildung 67: Fit einer Normalverteilung über die Verteilungsdichtekurve der Fraktion SS2

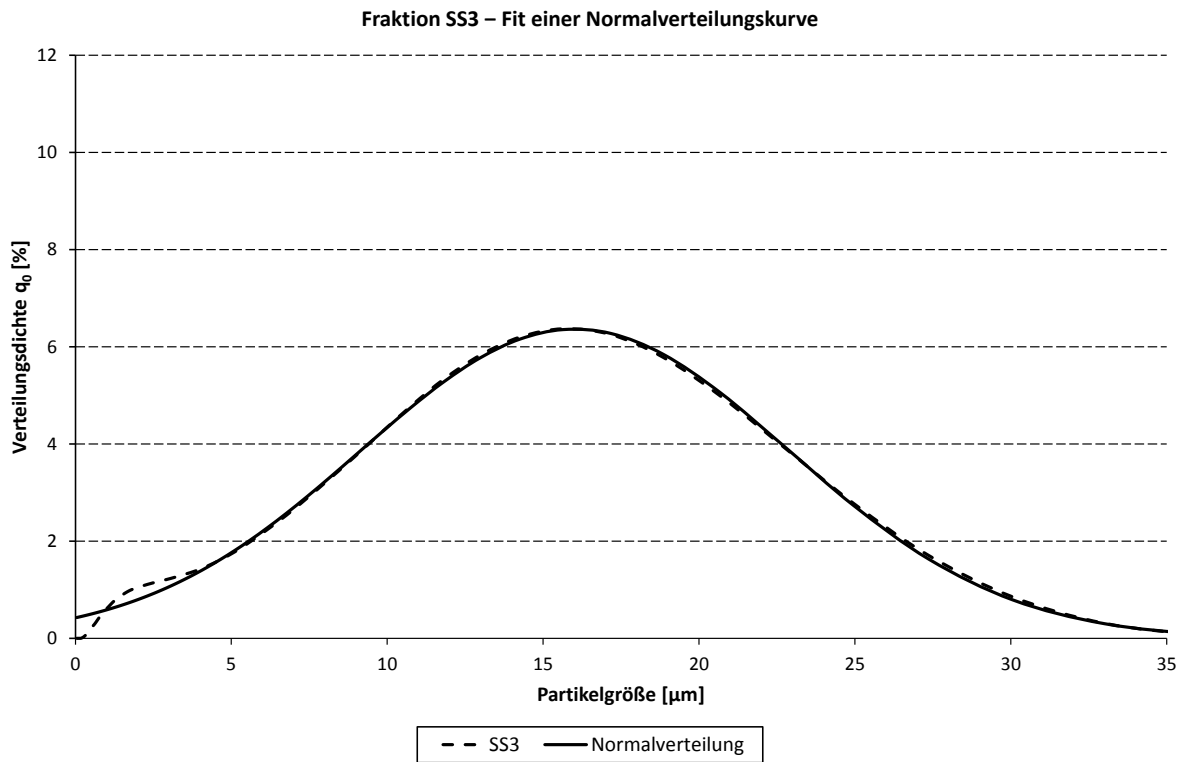


Abbildung 68: Fit einer Normalverteilung über die Verteilungsdichtekurve der Fraktion SS3

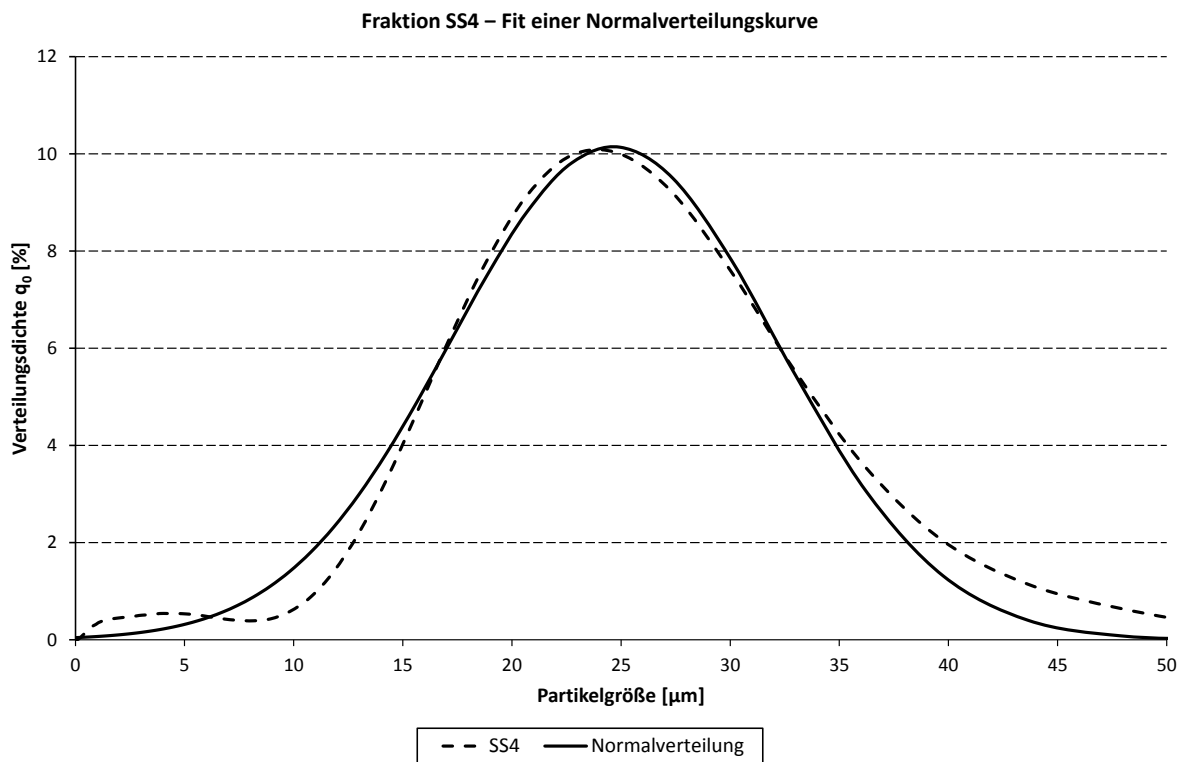


Abbildung 69: Fit einer Normalverteilung über die Verteilungsdichtekurve der Fraktion SS4

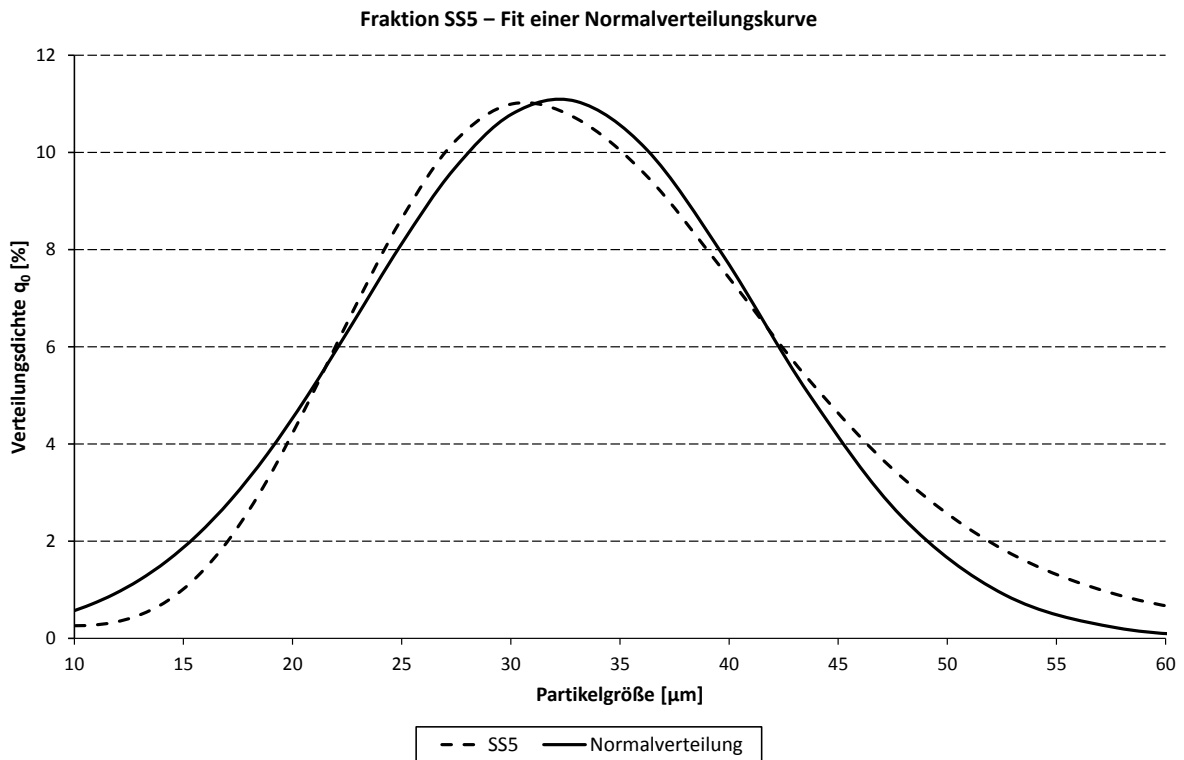


Abbildung 70: Fit einer Normalverteilung über die Verteilungsdichtekurve der Fraktion SS5

Es ergaben sich folgende Werte:

Tabelle 23: Lactosefraktionen – Fit einer Normalverteilungskurve

| Fraktion | häufigster Durchmesser [µm] | \bar{d} (gefittet) [µm] | σ (gefittet) [µm] | β |
|----------|-----------------------------|---------------------------|--------------------------|---------|
| SS2 | 9,82 | 9,78 | 5,71 | 0,5553 |
| SS3 | 15,65 | 16,02 | 6,88 | 0,3911 |
| SS4 | 24,95 | 24,66 | 7,47 | 0,2369 |
| SS5 | 30,07 | 32,20 | 9,11 | 0,2128 |

Durch Wiederholung der logarithmischen Auftragung gemäß Abbildung 48 der für die einzelnen Fraktionen erhaltenen spezifischen BET-Oberflächen, diesmal gegen die korrigierten Partikeldurchmesser $\ln \bar{d} + \beta$, wurde erneut mit guter Korrelation ($L = 0,9811$) eine fallende Gerade erhalten (Abbildung 71). Die Steigung war mit einem Wert von $-1,6487$ gegenüber der Steigung der ursprünglichen Geraden ($-1,6519$; vgl. Tabelle 16) nur minimal verändert, so daß auch hier ebenfalls eine fraktale Dimension D_{BET} von **1,35** resultierte.

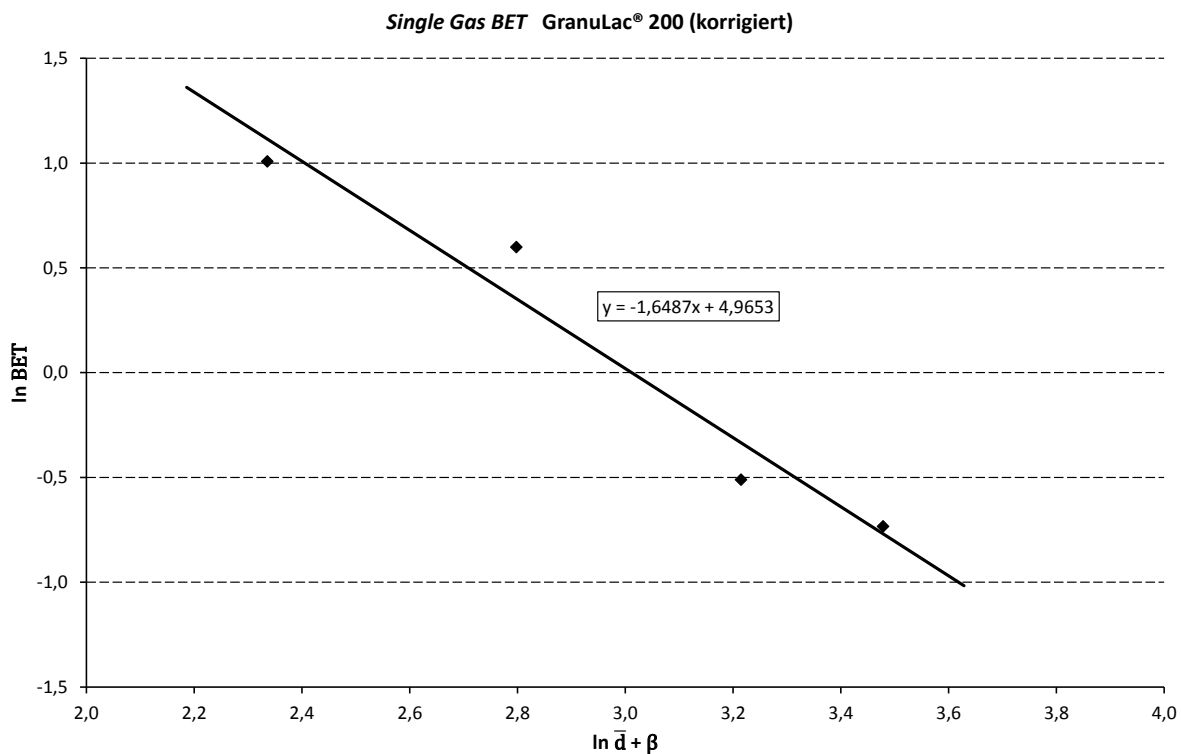


Abbildung 71: Single Gas BET Plot für GranuLac® 200 (nach Korrektur für nicht-monodisperse Partikel)

Anhand der beispielhaft an GranuLac® 200 durchgeführten Versuche konnte somit gezeigt werden, daß die *Single Gas BET* Methode zur Bestimmung der fraktalen Dimension der Partikeloberfläche von α -Lactose-Monohydrat ebenfalls nicht geeignet ist. Durch entsprechende Erweiterung der Fraktal-Gleichung wurde nachgewiesen, daß die beobachteten Abweichungen nicht auf die Partikelgrößenverteilung der zur Analyse eingesetzten querstromschneidengesichteten Lactose-Fractionen zurückgeführt werden kann.

Als Ursache ist vielmehr davon auszugehen, daß die für die Anwendbarkeit der Methode notwendige Voraussetzung (Identität der Partikelform und -struktur unabhängig vom Maßstab in allen betrachteten Fraktionen) für GranuLac® 200 nicht in ausreichendem Maße gegeben ist. Dies ist vermutlich durch die unregelmäßige Gestalt der Lactose-Partikel allgemein (vgl. auch Abbildung 27), speziell aber auch dadurch zu erklären, daß die Form und Struktur der größeren Partikel in erster Linie durch den Kristallisationsprozeß (Kap. 3.1.1), die der kleineren Partikel jedoch durch die anschließenden Mahlvorgänge bestimmt werden. Für diese Erklärung spricht auch die Tatsache, daß eine Wiederholung der Berechnung und Neumodellierung anhand der obigen Ergebnisse unter der Annahme des Vorliegens ideal kugelförmiger Partikel für die fraktale Dimension D_{BET} einen der Erwartung entsprechenden Wert von 2,00 liefert (Ergebnisse nicht gezeigt).

Aufgrund der vorliegenden Erkenntnisse wurde im weiteren Verlauf auf eine Fortführung der *Single Gas BET* Versuche an binären GranuLac®/Aerosil®-Mischungen verzichtet.

6.3.3 Fraktale FRENKEL-HALSEY-HILL-Isotherme (fFHH)

Anstelle einer Bestimmung mittels zahlreicher konsekutiver BET-Messungen lässt sich die fraktale Dimension einer Partikeloberfläche über eine Auswertung entsprechend der fraktalen FRENKEL-HALSEY-HILL-Isotherme (fFHH, Kap. 4.5.6) auch direkt aus den Ergebnissen eines einzelnen Adsorptionsexperiments bestimmen. Hierfür wurden die Stickstoff-Adsorptionsisothermen für GranuLac® 200 sowie für binäre Mischungen mit 0,5 % Aerosil® 200 nach einer Mischzeit von 1, 4, 30, 180 und 4320 min aufgenommen und entsprechend der fFHH-Isotherme aufgetragen (Kap. 5.3.4). Mittels *KARHUNEN-LOÈVE line fitting* (Kap. 4.5.2) wurde der lineare Bereich der Kurven bestimmt und aus der Steigung m der resultierenden Geraden die fraktale Dimension D_{FHH} berechnet. Da im betrachteten Partialdruckbereich von einem N_2 -Monolayer auszugehen war, erfolgte die Berechnung nach der Beziehung $D_{\text{FHH}} = 3m + 3$ (Kap. 4.5.6). Hierbei ergaben sich für alle Mischzeiten abermals nicht plausible D-Werte zwischen **1,90** und **1,67**. Die Veränderung der fraktalen Dimension in Abhängigkeit von der Mischzeit ist in Abbildung 72 dargestellt.

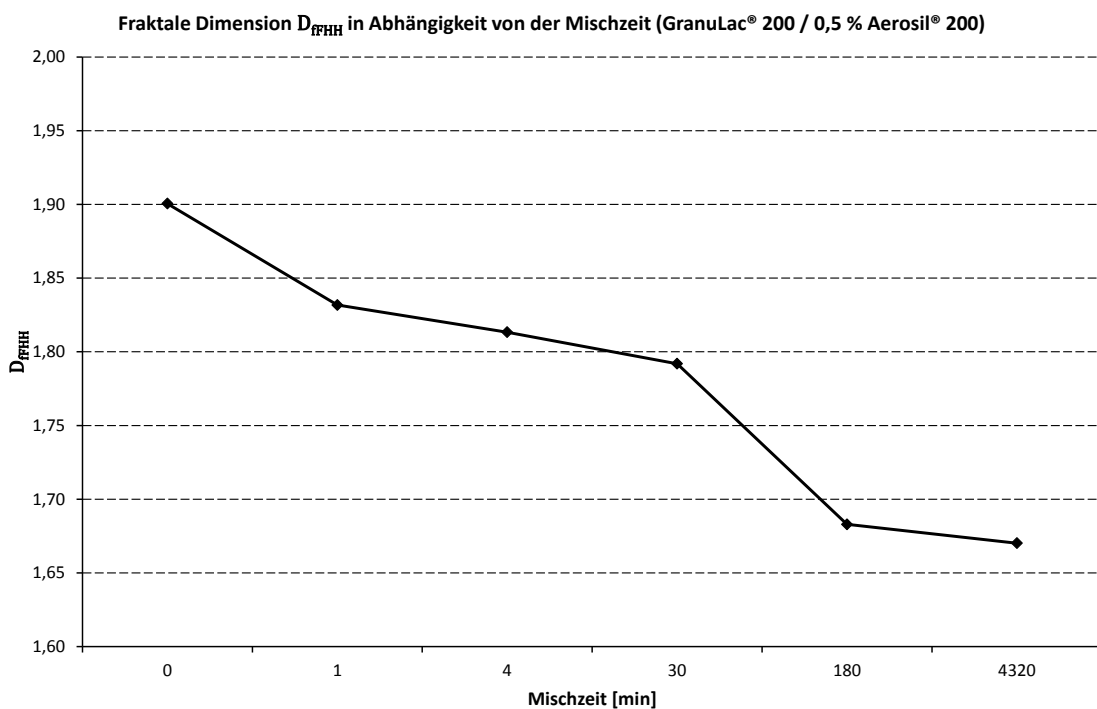


Abbildung 72: D_{FHH} in Abhängigkeit von der Mischzeit (GranuLac® 200 / 0,5 % Aerosil® 200)

Für eine erste Abschätzung zur Bewertung dieses Ergebnisses wurde eine Berechnung der theoretischen spezifischen BET-Oberfläche der binären Mischungen durchgeführt: Ausgehend von einer spezifischen BET-Oberfläche für GranuLac® 200 von $0,5329 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ (Kap. 3.1.2) und einer spezifischen BET-Oberfläche für Aerosil® 200 von $200 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ (Produktdatenblatt; S. 150) errechnet sich für eine binäre Mischung von 99,5 % GranuLac® 200 und 0,5 % Aerosil® 200 eine **theoretische spezifische BET-Oberfläche** von **$1,5213 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$** .

Tabelle 24: BET-Oberflächen binärer Mischungen

| Mischzeit [min] | BET_{exp} [m ² ·g ⁻¹] | BET_{theor} [m ² ·g ⁻¹] | $\frac{BET_{exp}}{BET_{theor}}$ |
|--------------------|---|---|---------------------------------|
| 1 | 1,5721 ± 0,0144 | | 103,3 % |
| 4 | 1,3816 ± 0,0143 | | 90,8 % |
| 30 | 1,3871 ± 0,0141 | 1,5213 | 91,2 % |
| 180 | 1,4053 ± 0,0130 | | 92,4 % |
| 4320 | 1,2480 ± 0,0120 | | 82,0 % |

Ein Vergleich der experimentell bestimmten BET-Oberflächen mit der theoretisch berechneten liefert für alle Mischzeiten plausible Werte (Tabelle 24): Nach der sehr kurzen Mischzeit von 1 min liegen die Aerosil®-Partikel noch frei und nicht an die Lactose-Oberfläche gebunden vor; der experimentelle Wert entspricht dem theoretischen⁵⁸. Ab einer Mischzeit von 4 min sind die Partikel an die Oberfläche gebunden, so daß die Kontaktflächen für eine Adsorption von Stickstoff nicht mehr zur Verfügung stehen; die freie Oberfläche ist um ca. 10 % reduziert. Der nochmals deutlich erniedrigte Wert nach 4320 min ist beispielsweise durch die bekannte Abflachung der adsorbierten Aerosil®-Agglomerate nach extrem langen Mischzeiten [22; 23] zu erklären.

Anhand dieser Ergebnisse läßt sich unmittelbar die Problematik bei der Anwendung von Adsorptionsmethoden für die Bestimmung der fraktalen Dimension von Partikeloberflächen binärer Mischungen erkennen: Bei der Stickstoff-Adsorption werden nicht nur die Oberflächen der Trägerpartikel bzw. der dort adsorbierten Aerosil®-Agglomerate erfaßt, sondern ebenso die frei vorliegenden Agglomerate, sofern diese im Vorfeld der Analyse nicht aus der Mischung entfernt wurden. Dies hat zwangsläufig eine Nivellierung der gemessenen Oberflächenunterschiede zur Folge.

Gleichzeitig kommt erschwerend die im Verlauf der Mischzeit allmähliche Verformung der adsorbierten Agglomerate hinzu. Insbesondere dieser Effekt dürfte für die in Abbildung 72 zu beobachtende scheinbare Abnahme der fraktalen Dimension über die Mischzeit verantwortlich sein; eine beschleunigte Adsorptionskinetik aufgrund einer Abnahme des Komplexitätsgrades der Oberflächenstrukturen (wie z. B. durch Abflachung) hat gemäß Gleichung 33 eine Abnahme der fraktalen Dimension zur Folge. In dieser Hinsicht ist die Darstellung der Adsorptionskinetik mittels der fFHH-Isothermen bzw. der daraus resultierenden fraktalen Dimension ein deutlich empfindlicherer Marker für Agglomeratgeometrie als die konventionell bestimmte BET-Oberfläche (Tabelle 24).

⁵⁸ Ein Wert von 103,3 % liegt innerhalb der durch die produktionsabhängigen Abweichungen der BET-Oberfläche von Aerosil® 200 (200 ± 25 [m²·g⁻¹]; siehe S. 166) bedingten Schwankungsbreite.

Über die Ursache für die gegenüber der Theorie deutlich zu niedrigen D-Werte < 2 muß spekuliert werden. Der fFHH-Theorie zufolge können zu niedrige D-Werte ihre Ursache in einer in Relation zum herrschenden Stickstoffpartialdruck zu geringen adsorbierten Stickstoffmenge haben. Es ist davon auszugehen, daß die im Ausgangszustand nicht-poröse Lactose-Oberfläche trotz der Auflagerung der in sich ebenfalls nicht-porösen Aerosil®-Agglomerate nicht strukturiert genug ist, um durch die für poröse Festkörper entwickelte fFHH-Isotherme ausreichend beschreibbar zu sein; die Abweichungen im Porositätsgrad zwischen Mischungen unterschiedlicher Mischzeit sind deutlich zu gering, um signifikante Veränderungen in der N_2 -Adsorptionskinetik hervorzurufen. Unter diesen Voraussetzungen müßte geschlossen werden, daß auch die fFHH-Methode zur Bestimmung der fraktalen Dimension für die betrachteten Schüttgüter grundsätzlich nicht geeignet ist.

6.3.4 Zusammenfassung und Schlußfolgerung

Als mögliche Alternative zu den in Kap. 6.2 beschriebenen bildanalytischen Verfahren wurden zwei in der Literatur beschriebene Standardverfahren zur Bestimmung der fraktalen Dimension von Schüttgutoberflächen auf Grundlage von Stickstoffadsorption angewendet. Zur Beschreibung der Oberfläche der Modellsubstanz α -Lactose-Monohydrat unter Zusatz von 0,5 % hochdisperssem Siliciumdioxid erwiesen sich beide Verfahren als grundsätzlich ungeeignet.

Für die Analyse mittels *Single Gas BET* war die für die Anwendung notwendige Grundvoraussetzung, daß die kleineren Partikel identische, verkleinerte Ebenbilder der größeren Partikel darstellen müssen, von vornherein nicht gegeben. Eine rechnerische Korrektur der erhaltenen Ergebnisse hinsichtlich der vorliegenden Partikelgrößenverteilung führte diesbezüglich zu keiner Verbesserung.

Eine Neuauswertung der Versuche und Auftragung der erhaltenen Adsorptionskurven gemäß der fraktalen FRENKEL-HALSEY-HILL-Adsorptionsisotherme lieferte ebenfalls keine plausiblen Ergebnisse. Hierfür sind vermutlich die für eine Auswertung nicht ausreichenden Unterschiede in der Oberflächenkomplexität der zu unterschiedlichen Mischzeiten untersuchten Partikel verantwortlich.

7 Zusammenfassung

Schüttgüter in Form von Pulvern oder Granulaten stellen sowohl eigenständige Arzneiformen als auch häufige Zwischenprodukte bei der Arzneimittelherstellung dar. Um die Einheitlichkeit der Dosierung zu gewährleisten, ist die Fließfähigkeit als eines der zentralen Qualitätsmerkmale anzusehen.

Die Fließfähigkeit ist hierbei in erster Linie abhängig von den zwischen den Einzelpartikeln herrschenden interpartikulären Haftkräften. In trockenen Schüttgütern werden diese bei genügend kleinem Kontaktabstand nahezu ausschließlich durch VAN-DER-WAALS-Kräfte bestimmt. Diese können ihrerseits durch das Aufbringen geringer Anteile an Fließregulierungsmitteln (z. B. hochdisperses Siliciumdioxid; Aerosil®) auf die Partikeloberflächen beeinflusst werden.

Zur Charakterisierung des Einflusses der Auflagerung von Aerosil®-Agglomeraten auf die Schüttgutoberflächen sind in der Literatur zahlreiche Methoden beschrieben. Im makroskopischen Maßstab läßt sich der Effekt der Aerosil®-Auflagerung auf die Fließeigenschaften ganzer Partikelkollektive sowie dessen Kinetik beispielsweise mit Hilfe des Zugspannungstesters quantifizieren. Auf der Stufe der Einzelpartikel können Untersuchungen zur Oberflächenbelegung geometrisch definierter Modellpartikel mit Hilfe elektronenoptischer oder rasterkraftmikroskopischer Techniken praktisch durchgeführt bzw. *in silico* modelliert werden. Insbesondere das Rasterkraftmikroskop (*Atomic Force Microscope*, AFM) stellt aufgrund seiner Unabhängigkeit von der Wellenlänge das wichtigste Werkzeug für die Mikroskopie im Sub-Mikrometerbereich dar.

Die beschriebenen Standardverfahren sind jedoch auf unregelmäßig geformte Partikel bzw. stark zerklüftete Oberflächen sowie deren Veränderung durch das Beimischen von Fließregulierungsmitteln in vielen Fällen nicht adäquat übertragbar. Als möglicher Ausweg stellt sich in diesen Fällen eine Beschreibung der Partikeloberflächen und deren Rauigkeitseigenschaften mit Hilfe von Methoden der fraktalen Geometrie dar.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Veränderung der fraktalen Dimension D der Partikeloberflächen in binären Mischungen von α -Lactose-Monohydrat (GranuLac® 200) und hydrophilem hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil® 200) in Abhängigkeit von der Mischzeit untersucht. Hierbei kamen sowohl die Rasterkraftmikroskopie als auch verschiedene Adsorptionsmethoden zur Anwendung. Ziel war es, die prinzipielle Durchführbarkeit der beschriebenen Techniken sowie deren Anwendbarkeit auf das vorliegende Modellsystem zu prüfen und die ggf. bestehende Korrelation zwischen D und den Ergebnissen der Zugspannungstests aufzuzeigen.

Hierbei kamen insgesamt vier, im Vorfeld anhand theoretischer Überlegungen als geeignet ausgewählte Methoden zur Anwendung: Das *Shifting Differential Box Counting* (SDBC) ist ein Verfahren zur direkten Extraktion von D aus mittels AFM gewonnenen 3D-Höhenbildern der Partikeloberfläche, während die *Multiple Image Variography* (MIV) im Gegensatz dazu D aus der Veränderung der RMS-Oberflächen-

rauhigkeit mit der AFM-Auflösung herleitet. Entsprechend liefert bei den Adsorptionsmethoden die Auswertung einer Stickstoffadsorptionskurve mittels der fraktalen FRENKEL-HALSEY-HILL-Isotherme (fFHH) einen direkten Wert von D , während er bei der *Single-Gas-BET*-Methode aus der Veränderung der BET-Oberfläche der Partikel mit dem Partikeldurchmesser ableitbar ist.

Es konnte gezeigt werden, daß aufgrund des Einflusses der Spitzengeometrie des AFM-Cantilevers sowie der auf verschiedenen Vergrößerungsstufen unterschiedlich stark ausgeprägten Abweichungen der Bildgrundstruktur die SDBC-Methode grundsätzlich nicht geeignet zur Bestimmung fraktaler Dimensionen von Schüttgutpartikeloberflächen ist. Im Gegensatz dazu ließen sich mittels der gegenüber den beschriebenen Einflußgrößen deutlich robusteren MIV-Methode bei allen betrachteten Mischzeiten plausible D -Werte bestimmen; der enorme Arbeitsaufwand schränkt jedoch die praktische Anwendbarkeit dieser Methode als Routineverfahren deutlich ein. Die Anzahl an erforderlichen Meßpunkten läßt sich ggf. durch experimentelle Bestimmung des zu betrachtenden Größenordnungsbereiches im Vorfeld ohne Gefahr der Beeinflussung des Ergebnisses reduzieren.

Für die Bestimmung von D mittels der *Single-Gas-BET*-Methode waren Partikelfractionen unterschiedlichen Durchmessers erforderlich. Dabei mußte sichergestellt sein, daß Partikelform und -struktur unabhängig vom Maßstab in allen betrachteten Fractionen identisch waren, die kleineren Partikel mithin maßstabsgetreu verkleinerte Kopien der größeren Partikel darstellten. Diese Bedingung wurde von den betrachteten querstromschneidengesichteten GranuLac[®]-Partikeln nur unzureichend erfüllt, so daß auf eine detaillierte Untersuchung binärer Mischungen verzichtet werden konnte. Eine Auswertung der Versuche gemäß fFHH blieb aufgrund zu geringer Unterschiede in der Komplexität der betrachteten Oberflächen zu den verschiedenen Mischzeiten ohne Erfolg.

Zusammenfassend konnte somit anhand der erhaltenen Ergebnisse gezeigt werden, daß die Bestimmung der fraktalen Dimension von Partikeloberflächen grundsätzlich geeignet ist, die Oberflächenrauhigkeit und somit die zu erwartende Fließfähigkeit der untersuchten Schüttgüter zu charakterisieren. Hierfür eignen sich insbesondere bildgebende Verfahren auf der Ebene einzelner Partikel wie beispielsweise die Rasterkraftmikroskopie. Aufgrund der speziellen Beschränkungen dieser Methode sind indirekte Meßverfahren wie *Multiple Image Variography* direkten Verfahren vorzuziehen. Zur Beschränkung des erforderlichen Zeitaufwandes sollte jedoch im Vorfeld eine detaillierte Analyse der Grenzen des zu erwartenden fraktalen Regimes durchgeführt werden. Weitergehende Untersuchungen sollten sich zukünftig in diese Richtung konzentrieren und auf Grundlage der vorliegenden Erkenntnisse und mit Hilfe der beschriebenen Methode versuchen, tiefergehende qualitative und quantitative Beziehungen zwischen Mischzeit, Zugspannung, Fließfähigkeit und fraktaler Dimension der Partikeloberfläche verstärkt herauszuarbeiten.

8 Summary

Bulk solids like powders or granulates are dosage forms of their own as well as regular intermediates in pharmaceutical production. Flowability is considered a key prerequisite for uniformity of dosage.

Flowability is primarily dependent on interparticular adhesive forces. In dry bulk solids and short contact distances these are almost exclusively governed by VAN DER WAALS forces. These can be modified by the adhesion of small amounts of flowability agents (e.g. highly dispersible silicon dioxide; Aerosil®) to the particle surfaces.

Numerous authors describe several methods to characterize the influence of Aerosil® agglomerate adsorption to bulk solid surfaces. On a macroscopic scale the effect of Aerosil® adsorption on the flowability characteristics of particle collectives as well as its kinetics may be quantified by use of a tensile strength tester. Regarding single particles, surface allocation of geometrically defined model particles may be assessed using electron or atomic force microscopy or by computer modeling. Because of the atomic force microscope's (AFM) wave length independence it is widely considered the most valuable tool in sub-micrometer microscopy.

As far as irregularly shaped particles or ragged surfaces are concerned, the above mentioned standard procedures for assessing the effect of flowability agents may not be applicable. In this case particle surfaces and their roughness properties can possibly be characterized by fractal geometry.

In the survey reported here the effect of blending time on particle surface fractal dimension D of binary mixtures of α -lactose monohydrate (GranuLac® 200) and hydrophilic highly dispersible silicon dioxide (Aerosil® 200) was investigated by use of atomic force microscopy as well as several adsorption techniques. Aim of the study was to test the described methods for applicability to the current model and to identify the correlation between D and the tensile strength, if any.

To achieve this, four different methods chosen from theoretical considerations were applied: *Shifting Differential Box Counting* (SDBC) is an algorithm for direct extraction of D from AFM-based 3D height-maps of particle surfaces whereas *Multiple Image Variography* (MIV) determines D from the changes in surface root mean square roughness with AFM resolution. Likewise, in adsorption methods the analysis of a nitrogen adsorption curve using the *fractal FRENKEL-HALSEY-HILL adsorption isotherm* (fFHH) provides a direct value of D whereas it can be only indirectly deduced from the changes in BET surface with particle diameter by the *Single Gas BET* method.

Due to the influence of AFM cantilever tip geometry and the potential influence of magnification on the basic image structure SDBC was shown to be generally not applicable for the determination of fractal dimension from bulk solid surfaces. Since MIV is essentially more robust against these factors plausible D values could be determined for all blending times using this method. The practical applicability as a standard procedure was only slightly hindered by the necessary expenditure of work and time. On the

other hand it might be possible to decrease the number of measuring points without influencing the outcome by preliminary experimental determination of the appropriate measuring range.

The determination of D by *Single Gas BET* rested on the availability of particle fractions of different diameter. Additionally it had to be ensured that particle form and structure were independent from scale and identical in all fractions. Thus smaller particles had to be true to scale smaller copies of the larger particles. Since this condition was not fully met by the air separated GranuLac® particles examined a detailed analysis of binary mixtures could be waived. Likewise, an interpretation of the experiments according to fFHH did not yield satisfactory results due to insufficient differences in surface complexity at the investigated blending times.

In summary, the results proved that the determination of the fractal dimension of particle surfaces is basically suited to characterize surface roughness and prospective flowability of bulk solids. Particularly useful are single particle imaging techniques like atomic force microscopy. Due to the specific limitations of this method indirect measuring procedures like *Multiple Image Variography* should be preferred over direct procedures, but a detailed preliminary analysis of the expected fractal regime should be conducted to limit the expenditure of lab time. Further investigations should concentrate in this direction and should try, based on the present results and the described methods, to improve the understanding of the qualitative and quantitative correlation between blending time, tensile strength, flowability, and fractal dimension of the particle surface.

9 Literaturverzeichnis

- [1] **Horcas I., Fernández R., Gómez-Rodríguez J. M., Colchero J., Gómez-Herrero J., Baro A. M.** (2007) WSxM: A Software for Scanning Probe Microscopy and a Tool for Nanotechnology. *Review of Scientific Instruments* **78**(1), 013705
- [2] **Teunou E., Vasseur J., Krawczyk M.** (1995) Measurement and Interpretation of Bulk Solids Angle of Repose for Industrial Process Design. *Powder Handling & Processing* **7**(3), 219-227
- [3] **Darwin G. H.** (1883) On the Horizontal Thrust of a Mass of Sand. *Minutes of the Proceedings of the Institution of Civil Engineers* **71**, 350-378
- [4] **Zimmermann I.** (1998) Pharmazeutische Technologie: Industrielle Herstellung und Entwicklung von Arzneimitteln. Berlin: Springer, 1998
- [5] **Schulze D.** (2003) Spannungen in Silos.
Online im Internet: <http://www.dietmar-schulze.de/spann.html> (05.12.2010)
- [6] **Janssen H. A.** (1895) Versuche über Getreidedruck in Silozellen. *Zeitschrift des Vereins deutscher Ingenieure* **39**(35), 1045-1049
- [7] **Committee on Data for Science and Technology** (2006) CODATA Internationally Recommended Values of the Fundamental Physical Constants.
Online im Internet: <http://physics.nist.gov/cuu/Constants/index.html> (05.12.2010)
- [8] **Jenike A. W.** (1961) Gravity Flow of Bulk Solids (Bulletin No. 108 of the Utah Engineering Experiment Station). *Bulletin of the University of Utah* **52**(29), 1-309
- [9] **Europäisches Arzneibuch** (2008) Amtliche deutsche Ausgabe. 6. Ausgabe, Grundwerk. Stuttgart: Deutscher Apotheker-Verlag, 2008
- [10] **Ashton M. D., Cheng D. C.-H., Farley R., Valentin F. H. H.** (1965) Some Investigations into the Strength and Flow Properties of Powders. *Rheologica Acta* **4**(3), 206-218
- [11] **Münzel K., Kägi W.** (1954) Die Beurteilung von Gleitmitteln zur Tablettenfabrikation. *Pharmaceutica acta Helvetiae* **29**(2), 53-70
- [12] **Wagner E., Brünner H.** (1960) Aerosil, Herstellung, Eigenschaften und Verhalten in organischen Flüssigkeiten. *Angewandte Chemie* **72**(19-20), 744-750
- [13] **von Czetsch-Lindenwald H.** (1957) Galenische Betrachtungen über Aerosil (II). *Pharmazie* **12**(12), 810-811
- [14] **von Czetsch-Lindenwald H.** (1957) Galenische Betrachtungen über Aerosil. *Pharmazie* **12**(9), 589-592
- [15] **Köhler H., Hirschmann J.** (1962) Über Fließregulierungs-, Schmier- und Formentrennmittel bei der Tablettenherstellung. *Deutsche Apotheker-Zeitung* **102**(45), 1465-1477
- [16] **Weigand J.** (1998) Einfluß der Partikelgröße auf das Fließverhalten von pharmazeutischen Schüttgütern. *Dissertation*, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg

-
- [17] **Schweiger A.** (1998) Untersuchungen zum Fließverhalten feinkörniger Schüttgüter. *Dissertation*, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg
- [18] **Turra M.** (1998) Fließverhalten und interpartikuläre Haftkräfte eines Hilfsstoffes zur Direkttablettierung in Abhängigkeit von der Partikelgröße. *Dissertation*, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg
- [19] **Sindel U.** (1999) Messung interpartikulärer Haftkräfte mittels Rasterkraftmikroskopie. *Dissertation*, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg
- [20] **Anstett I.** (2001) Untersuchungen zur Wirkungsweise von Fließregulierungsmitteln auf partikulärer Ebene. *Dissertation*, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg
- [21] **Meyer K.** (2003) Nanomaterialien als Fließregulierungsmittel. *Dissertation*, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg
- [22] **Eber M.** (2004) Wirksamkeit und Leistungsfähigkeit von nanoskaligen Fließregulierungsmitteln. *Dissertation*, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg
- [23] **Dünisch S.** (2006) Untersuchung der Wirkungsweise von Nanomaterialien. *Dissertation*, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg
- [24] **Jaser M.** (2006) Untersuchungen zur Wirkungsweise nanoskaliger Fließregulierungsmittel in der Tablettierung. *Dissertation*, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg
- [25] **Müller A.-K.** (2008) Untersuchungen zur fließregulierenden Eigenschaft hochdisperser Fällungskieselsäuren. *Dissertation*, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg
- [26] **Ruppel J.** (2008) Vergleich unterschiedlicher Messmethoden zur Beurteilung der Potenz nanostrukturierter Fließregulierungsmittel. *Dissertation*, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg
- [27] **Rumpf H.** (1958) Grundlagen und Methoden des Granulierens. 1. Teil: Begriffe, Anwendung und Eigenschaften der Granulate. 2. Teil: Die Festigkeit kompaktdisperser Granulat Körner. *Chemie Ingenieur Technik* **30**(3), 144-158
- [28] **Rumpf H.** (1974) Die Wissenschaft des Agglomerierens. *Chemie Ingenieur Technik* **46**(1), 1-11
- [29] **Rumpf H., Herrmann W.** (1970) Eigenschaften, Bindungsmechanismen und Festigkeit von Agglomeraten. *Aufbereitungs-Technik* **11**(3), 117-127
- [30] **Pahl M. H., Wicke R.** (1988) Haftkräfte in kompaktierten Schüttgütern. *Aufbereitungs-Technik* **29**(7), 371-380
- [31] **Zimmermann I., Eber M., Meyer K.** (2004) Nanomaterials as Flow Regulators in Dry Powders. *Zeitschrift für Physikalische Chemie* **218**(1), 51-102
- [32] **Schubert H.** (1979) Grundlagen des Agglomerierens. *Chemie Ingenieur Technik* **51**(4), 266-277
- [33] **Visser J.** (1989) Van der Waals and Other Cohesive Forces Affecting Powder Fluidization. *Powder Technology* **58**(1), 1-10

-
- [34] **Chikazawa M., Kanazawa T., Yamaguchi T.** (1984) The Role of Adsorbed Water on Adhesion Force of Powder Particles. *Kona* **2**, 54-61
- [35] **van der Waals J. D.** (1873) Over de Continuïteit van den Gas- en Vloeistofoestand. *Dissertation*, Universität Leiden, Niederlande
- [36] **Keesom W. H.** (1921) Die van der Waalsschen Kohäsionskräfte. *Physikalische Zeitschrift* **22**, 129ff
- [37] **Debye P.** (1920) Die van der Waalsschen Kohäsionskräfte. *Physikalische Zeitschrift* **21**, 178-187
- [38] **Wang S. C.** (1927) Die gegenseitige Einwirkung zweier Wasserstoffatome. *Physikalische Zeitschrift* **28**, 663-666
- [39] **London F.** (1930) Zur Theorie und Systematik der Molekularkräfte. *Zeitschrift für Physik* **63**, 245-279
- [40] **Hamaker H. C.** (1937) The London-van der Waals Attraction between Spherical Particles. *Physica* **4**(10), 1058-1072
- [41] **Krupp H.** (1967) Particle Adhesion. Theory and Experiment. *Advances in Colloid and Interface Science* **1**(2), 111-239
- [42] **Israelachvili J. N.** (1991) Intermolecular and Surface Forces. London: Academic Press, 1991
- [43] **Israelachvili J. N., Tabor D.** (1973) Van der Waals Forces: Theory and Experiment. *Progress in Surface and Membrane Science* **7**, 1-55
- [44] **Visser J.** (1972) On Hamaker Constants: A Comparison between Hamaker Constants and Lifshitz-van der Waals Constants. *Advances in Colloid and Interface Science* **3**(4), 331-363
- [45] **Casimir H. B. G., Polder D.** (1948) The Influence of Retardation on the London-van der Waals Forces. *Physical Review* **73**(4), 360-372
- [46] **de Boer J. H.** (1936) The Influence of van der Waals' Forces and Primary Bonds on Binding Energy, Strength and Orientation, with Special Reference to Some Artificial Resins. *Transactions of the Faraday Society* **32**, 10-37
- [47] **Keen J.** (1994) Obituary: Hugo Christiaan Hamaker (1905–93). *Journal of the Royal Statistical Society, Series A (Statistics in Society)* **157**(3), 500-501
- [48] **Mysels K. J., Scholten P. C.** (1991) C&SC Folklore. 4. H. C. Hamaker, More Than a Constant. *Langmuir* **7**(1), 209-211
- [49] **Zhou H., G tzing M., Peukert W.** (2003) The Influence of Particle Charge and Roughness on Particle-Substrate Adhesion. *Powder Technology* **135-136**, 82-91
- [50] **Li Q., Rudolph V., Peukert W.** (2006) London-van der Waals Adhesiveness of Rough Particles. *Powder Technology* **161**(3), 248-255

-
- [51] **Götzinger M., Peukert W.** (2003) Dispersive Forces of Particle-Surface Interactions: Direct AFM Measurements and Modelling. *Powder Technology* **130**(1-3), 102-109
- [52] **Valverde J. M., Castellanos A.** (2007) Compaction of Fine Powders: From Fluidized Agglomerates to Primary Particles. *Granular Matter* **9**(1-2), 19-24
- [53] **Ackler H. D., French R. H., Chiang Y.-M.** (1996) Comparisons of Hamaker Constants for Ceramic Systems with Intervening Vacuum or Water: From Force Laws and Physical Properties. *Journal of Colloid and Interface Science* **179**(2), 460-469
- [54] **Berthelot D.** (1898) Sur le mélange des gaz. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences* **126**(1), 1703-1706, 1856-1859
- [55] **Piepers H. W., Cottaar E. J. E., Verkooijen A. H. M., Rietema K.** (1984) Effects of Pressure and Type of Gas on Particle-Particle Interaction and the Consequences for Gas-Solid Fluidization Behaviour. *Powder Technology* **37**, 55-70
- [56] **Schenkel J. H., Kitchener J. A.** (1960) A Test of the Derjaguin-Verwey-Overbeek Theory with a Colloidal Suspension. *Transactions of the Faraday Society* **56**, 161-173
- [57] **Bargeman D., van Voorst Vader F.** (1972) Van der Waals Forces between Immersed Particles. *Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry* **37**, 45-52
- [58] **Lifshitz E. M.** (1956) The Theory of Molecular Attractive Forces between Solids. *Soviet Physics JETP* **2**(1), 73-83
- [59] **Israelachvili J. N., Ninham B. W.** (1977) Intermolecular Forces – the Long and Short of It. *Journal of Colloid and Interface Science* **58**(1), 14-25
- [60] **Tabor D.** (1977) Surface Forces and Surface Interactions. *Journal of Colloid and Interface Science* **58**(1), 2-13
- [61] **Prieve D. C., Russel W. B.** (1988) Simplified Predictions of Hamaker Constants from Lifshitz Theory. *Journal of Colloid and Interface Science* **125**(1), 1-13
- [62] **Castellanos A., Valverde J. M., Pérez A. T., Ramos A., Watson P. K.** (1999) Flow Regimes in Fine Cohesive Powders. *Physical Review Letters* **82**(6), 1156-1159
- [63] **Barthlott W., Neinhuis C.** (1997) Purity of the Sacred Lotus, or Escape from Contamination in Biological Surfaces. *Planta* **202**(1), 1-8
- [64] **Althaus G.** (2006) Der modifizierte Auslauftrichter – Eine neue Methode zur Beurteilung der Potenz nanoskaliger Fließregulierungsmittel. *Dissertation*, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg
- [65] **Kretzler K.** (2002) Eine neue Methode zur Bestimmung der Fließeigenschaften von Schüttgütern. *Dissertation*, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg
- [66] **List P. H., Müller B. W.** (1972) Untersuchungen über den FST-Komplex. 3. Mitteilung: Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus von Fließregulierungsmitteln. *Pharmazeutische Industrie* **34**(12), 963-972

-
- [67] **Egermann H.** (1976) Beiträge zum technologischen Verhalten von Gleitmitteln. 2. Mitteilung: Zur Wirkungsweise von Fließregulierungsmitteln. *Scientia pharmaceutica* **44**(2), 94-107
- [68] **Tawashi R.** (1963) Der Einfluß von Aerosil auf die Packungseigenschaften von Pulvern. *Pharmazeutische Industrie* **25**(11a), 655-658
- [69] **Tawashi R.** (1963) Der Einfluß von Aerosil[®] auf die Fließeigenschaften von Pulvern. *Pharmazeutische Industrie* **25**(2), 64-66
- [70] **Gstirner F., Pick C.** (1967) Der Einfluß von Aerosil[®] und „Füllstoff R 972“ auf die Fließeigenschaften von Zinkoxid. *Archiv der Pharmazie* **300**(6), 504-515
- [71] **Rosen M. J.** (1976) The Relationship of Structure to Properties in Surfactants. IV. Effectiveness in Surface or Interfacial Tension Reduction. *Journal of Colloid and Interface Science* **56**(2), 320-327
- [72] **Kappl M., Butt H.-J.** (2002) The Colloidal Probe Technique and its Application to Adhesion Force Measurements. *Particle & Particle Systems Characterization* **19**(3), 129-143
- [73] **Adams G. G., Nosonovsky M.** (2000) Contact Modeling – Forces. *Tribology International* **33**(5-6), 431-442
- [74] **Hertz H.** (1881) Ueber die Berührung fester elastischer Körper. *Journal für die reine und angewandte Mathematik* **92**, 156-171
- [75] **Johnson K. L., Kendall K., Roberts A. D.** (1971) Surface Energy and the Contact of Elastic Solids. *Proceedings of the Royal Society of London, Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* **324**(1558), 301-313
- [76] **Derjaguin B. V., Muller V. M., Toporov Y. P.** (1975) Effect of Contact Deformations on the Adhesion of Particles. *Journal of Colloid and Interface Science* **53**(2), 314-326
- [77] **Muller V. M., Yushchenko V. S., Derjaguin B. V.** (1980) On the Influence of Molecular Forces on the Deformation of an Elastic Sphere and its Sticking to a Rigid Plane. *Journal of Colloid and Interface Science* **77**(1), 91-101
- [78] **Maugis D., Pollock H. M.** (1984) Surface Forces, Deformation and Adherence at Metal Microcontacts *Acta Metallurgica* **32**(9), 1323-1334
- [79] **Johnson K. L.** (1997) Adhesion and Friction between a Smooth Elastic Spherical Asperity and a Plane Surface. *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* **453**(1956), 163-179
- [80] **Kurfeß D., Hinrichsen H., Zimmermann I.** (2005) Statistical Model of the Powder Flow Regulation by Nanomaterials. *Powder Technology* **159**(2), 63-70
- [81] **Rabinovich Y. I., Adler J. J., Ata A., Singh R. K., Moudgil B. M.** (2000) Adhesion between Nanoscale Rough Surfaces. I. Role of Asperity Geometry. *Journal of Colloid and Interface Science* **232**(1), 10-16
- [82] **Rabinovich Y. I., Adler J. J., Ata A., Singh R. K., Moudgil B. M.** (2000) Adhesion between Nanoscale Rough Surfaces. II. Measurement and Comparison with Theory. *Journal of Colloid and Interface Science* **232**(1), 17-24

-
- [83] **Richardson L. F.** (1961) The Problem of Contiguity: An Appendix to Statistics of Deadly Quarrels. *General Systems* **6**, 139-187
- [84] **Mandelbrot B. B.** (1967) How Long is the Coast of Britain? Statistical Self-Similarity and Fractional Dimension. *Science* **156**(3775), 636-638
- [85] **Sarkar N., Chaudhuri B. B.** (1994) An Efficient Differential Box-Counting Approach to Compute Fractal Dimension of Image. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics* **24**(1), 115-120
- [86] **Hausdorff F.** (1919) Dimension und äußeres Maß. *Mathematische Annalen* **79**, 157-179
- [87] **Pfeifer P., Avnir D.** (1983) Chemistry in Noninteger Dimensions between Two and Three. I. Fractal Theory of Heterogeneous Surfaces. *Journal of Chemical Physics* **79**(7), 3558-3565
- [88] **von Koch H.** (1906) Une méthode géométrique élémentaire pour l'étude de certaines questions de la théorie des courbes planes. *Acta Mathematica* **30**(1), 145-174
- [89] **Kaye B. H.** (1978) Specification of the Ruggedness and/or Texture of a Fine Particle Profile by its Fractal Dimension. *Powder Technology* **21**, 1-16
- [90] **Mandelbrot B. B.** (1987) Die fraktale Geometrie der Natur. Basel: Birkhäuser, 1987
- [91] **Nelson T. R., Manchester D. K.** (1988) Modeling of Lung Morphogenesis Using Fractal Geometries. *IEEE Transactions on Medical Imaging* **7**(4), 321-327
- [92] **Polidori L., Chorowicz J., Guillande R.** (1991) Description of Terrain as a Fractal Surface, and Application to Digital Elevation Model Quality Assessment. *Photogrammetric Engineering & Remote Sensing* **57**(10), 1329-1332
- [93] **Mandelbrot B. B.** (1985) Self-Affine Fractals and Fractal Dimension. *Physica Scripta*(4), 257-260
- [94] **Pfeifer P., Obert M.** (1989) Fractals: Basic Concepts and Terminology. In: D. Avnir (eds.): The Fractal Approach to Heterogeneous Chemistry: Surfaces, Colloids, Polymers. Chichester: John Wiley & Sons, 11-43
- [95] **Kaye B. H.** (1984) Multifractal Description of a Rugged Fineparticle Profile. *Particle & Particle Systems Characterization* **1**(1-4), 14-21
- [96] **Li T., Park K.** (1998) Fractal Analysis of Pharmaceutical Particles by Atomic Force Microscopy. *Pharmaceutical Research* **15**(8), 1222-1232
- [97] **Chesters S., Wen H. Y., Lundin M., Kasper G.** (1989) Fractal-Based Characterization of Surface Texture. *Applied Surface Science* **40**(3), 185-192
- [98] **Kaye B. H.** (1985) Applications of Recent Advances in Fineparticle Characterization to Mineral Processing. *Particle & Particle Systems Characterization* **2**(1-4), 91-97
- [99] **Mandelbrot B. B., Passoja D. E., Paullay A. J.** (1984) Fractal Character of Fracture Surfaces of Metals. *Nature* **308**(5961), 721-722

-
- [100] **Lundahl T., Ohley W. J., Kay S. M., Siffert R.** (1986) Fractional Brownian Motion: A Maximum Likelihood Estimator and Its Application to Image Texture. *IEEE Transactions on Medical Imaging* **5**(3), 152-161
- [101] **Dubuc B., Quiniou J. F., Roques-Carmes C., Tricot C., Zucker S. W.** (1989) Evaluating the Fractal Dimension of Profiles. *Physical Review A: Atomic, Molecular, and Optical Physics* **39**(3), 1500-1512
- [102] **Gagnepain J. J., Roques-Carmes C.** (1986) Fractal Approach to Two-Dimensional and Three-Dimensional Surface Roughness. *Wear* **109**(1-4), 119-126
- [103] **Mecholsky J. J., Jr., Freiman S. W.** (1991) Relationship between Fractal Geometry and Fractography. *Journal of the American Ceramic Society* **74**(12), 3136-3138
- [104] **Williams J. M., Beebe Jr. T. P.** (1993) Analysis of Fractal Surfaces Using Scanning Probe Microscopy and Multiple-Image Variography. 1. Some General Considerations. *Journal of Physical Chemistry* **97**(23), 6249-6254
- [105] **Avnir D., Farin D., Pfeifer P.** (1984) Molecular Fractal Surfaces. *Nature* **308**(5956), 261-263
- [106] **Avnir D., Biham O., Lidar D., Malcai O.** (1998) Is the Geometry of Nature Fractal? *Science* **279**(5347), 39-40
- [107] **Cartilier L. H., Tawashi R.** (1993) Effect of Particle Morphology on the Flow and Packing Properties of Lactose. *S.T.P. Pharma Sciences* **3**(3), 213-220
- [108] **Ehrburger-Dolle F., Dallamano J., Elaloui E., Pajonk G. M.** (1995) Relations Between the Texture of Silica Aerogels and Their Preparation. *Journal of Non-Crystalline Solids* **186**, 9-17
- [109] **Esquena J., Solans C., Llorens J.** (2000) Nitrogen Sorption Studies of Silica Particles Obtained in Emulsion and Microemulsion Media. *Journal of Colloid and Interface Science* **225**(2), 291-298
- [110] **Strømme M., Mihranyan A., Ek R., Niklasson G. A.** (2003) Fractal Dimension of Cellulose Powders Analyzed by Multilayer BET Adsorption of Water and Nitrogen. *Journal of Physical Chemistry B* **107**(51), 14378-14382
- [111] **Crippa P. R., Giorcelli C., Zeise L.** (2003) Determination of Surface Characteristics and Fractal Dimensions of Natural and Synthetic Eumelanins from Nitrogen Adsorption Isotherms. *Langmuir* **19**(2), 348-353
- [112] **Aparicio P., Pérez-Bernal J. L., Galán E., Bello M. A.** (2004) Kaolin Fractal Dimension. Comparison with Other Properties. *Clay Minerals* **39**(1), 75-84
- [113] **Ferrari F., Cocconi D., Bettini R., Giordano F., Santi P., Tobbyn M., Price R., Young P., Caramella C., Colombo P.** (2004) The Surface Roughness of Lactose Particles Can Be Modulated by Wet-Smoothing Using a High-Shear Mixer. *AAPS PharmSciTech* **5**(4), Article 60
- [114] **Pande C. S., Richards L. R., Smith S.** (1987) Fractal Characteristics of Fractured Surfaces. *Journal of Materials Science Letters* **6**, 295-297
- [115] **Chen C.-C., Daponte J. S., Fox M. D.** (1989) Fractal Feature Analysis and Classification in Medical Imaging. *IEEE Transactions on Medical Imaging* **8**(2), 133-142

-
- [116] **Goldberger A. L., West B. J.** (1987) Fractals in Physiology and Medicine. *Yale Journal of Biology and Medicine* **60**(5), 421-435
- [117] **Samarabandu J., Acharya R., Hausmann E., Allen K.** (1993) Analysis of Bone X-Rays Using Morphological Fractals. *IEEE Transactions on Medical Imaging* **12**(3), 466-470
- [118] **Pfeifer P., Avnir D., Farin D.** (1984) Scaling Behavior of Surface Irregularity in the Molecular Domain: From Adsorption Studies to Fractal Catalysts. *Journal of Statistical Physics* **36**(5-6), 699-716
- [119] **Sernetz M., Gelléri B., Hofmann J.** (1985) The Organism as Bioreactor. Interpretation of the Reduction Law of Metabolism in Terms of Heterogeneous Catalysis and Fractal Structure. *Journal of Theoretical Biology* **117**(2), 209-230
- [120] **Albers P., Seibold K., Haas T., Prescher G., Hölderich W. F.** (1998) SIMS/XPS Study on the Deactivation and Reactivation of B-MFI Catalysts Used in the Vapor-Phase Beckmann Rearrangement. *Journal of Catalysis* **176**(2), 561-568
- [121] **Pfeifer P.** (1984) Fractal Dimension as Working Tool for Surface-Roughness Problems. *Applications of Surface Science* **18**(1-2), 146-164
- [122] **Måløy K. J., Hansen A., Hinrichsen E. L., Roux S.** (1992) Experimental Measurements of the Roughness of Brittle Cracks. *Physical Review Letters* **68**(2), 213-215
- [123] **Bouchaud E.** (1997) Scaling Properties of Cracks. *Journal of Physics: Condensed Matter* **9**(21), 4319-4344
- [124] **Mecholsky J. J., Passoja D. E., Feinberg-Ringel K. S.** (1989) Quantitative Analysis of Brittle Fracture Surfaces Using Fractal Geometry. *Journal of the American Ceramic Society* **72**(1), 60-65
- [125] **Dauskardt R. H., Haubensak F., Ritchie R. O.** (1990) On the Interpretation of the Fractal Character of Fracture Surfaces. *Acta Metallurgica et Materialia* **38**(2), 143-159
- [126] **Mecholsky J. J., Jr., Plaia J. R.** (1992) Fractal Analysis on Fracture Surfaces of Glass Using Replication Techniques. *Journal of Non-Crystalline Solids* **146**(2-3), 249-255
- [127] **Ehrburger-Dolle F., Holz M., Lahaye J.** (1993) Use of N₂, Ar and CO₂ Adsorption for the Determination of Microporosity and Surface Fractal Dimension of Carbon Blacks and Silicas. *Pure and Applied Chemistry* **65**(10), 2223-2230
- [128] **Kaye B. H.** (1993) Applied Fractal Geometry and the Fine Particle Specialist. Part I: Rugged Boundaries and Rough Surfaces. *Particle & Particle Systems Characterization* **10**(3), 99-110
- [129] **Kaye B. H.** (1986) Fractal Geometry and the Characterization of Rock Fragments. *Annals of the Israel Physical Society* **8**, 490-516
- [130] **Kaye B. H., Clark G. G.** (1985) Fractal Description of Extra Terrestrial Fineparticles. *Particle Characterization* **2**(1-4), 143-148
- [131] **Holden C.** (2005) Death-Ray Test. *Science* **310**(5747), 435

-
- [132] **Eco U.** (1982) Der Name der Rose. München: Hanser, 1982
- [133] **Gould S. J.** (2006) Die Lügensteine von Marrakesch. Vorletzte Erkundungen der Naturgeschichte; Essays. Frankfurt am Main: Fischer Taschenbuch-Verlag, 2006
- [134] **Abbe E.** (1873) Beiträge zur Theorie des Mikroskops und der mikroskopischen Wahrnehmung. *Archiv für mikroskopische Anatomie* **9**, 413-420
- [135] **Minsky M.** (1988) Memoir on Inventing the Confocal Scanning Microscope. *Scanning* **10**, 128-138
- [136] **Lewis A., Isaacson M., Harootunian A., Muray A.** (1984) Development of a 500 Å Spatial Resolution Light Microscope : I. Light is Efficiently Transmitted Through $\lambda/16$ Diameter Apertures. *Ultramicroscopy* **13**(3), 227-232
- [137] **Pohl D. W., Denk W., Lanz M.** (1984) Optical Stethoscopy: Image Recording with Resolution $\lambda/20$. *Applied Physics Letters* **44**(7), 651-653
- [138] **Willig K. I., Keller J., Bossi M., Hell S. W.** (2006) STED Microscopy Resolves Nanoparticle Assemblies. *New Journal of Physics* **8**(6), 106
- [139] **Willig K. I., Rizzoli S. O., Westphal V., Jahn R., Hell S. W.** (2006) STED Microscopy Reveals That Synaptotagmin Remains Clustered After Synaptic Vesicle Exocytosis. *Nature* **440**(7086), 935-939
- [140] **Leica Microsystems** (2006) STED Garners Spotlight. *R&D Magazine* **48**(12), 7
- [141] **Zähringer H.** (2008) Hingucker – Produktübersicht: Mikroskope. *Laborjournal* **15**(5), 49
- [142] **Knoll M., Ruska E.** (1932) Das Elektronenmikroskop. *Zeitschrift für Physik* **78**(5), 318-339
- [143] **von Ardenne M.** (1938) Das Elektronen-Rastermikroskop. Theoretische Grundlagen. *Zeitschrift für Physik* **109**(9-10), 553-572
- [144] **Binnig G., Rohrer H., Gerber C., Weibel E.** (1982) Surface Studies by Scanning Tunneling Microscopy. *Physical Review Letters* **49**(1), 57-61
- [145] **Gould S. A. C., Drake B., Prater C. B., Weisenhorn A. L., Manne S., Kelderman G. L., Butt H.-J., Hansma H., Hansma P. K., Magonov S., Cantow H. J.** (1990) The Atomic Force Microscope: A Tool for Science and Industry. *Ultramicroscopy* **33**(2), 93-98
- [146] **Binnig G., Quate C. F., Gerber C.** (1986) Atomic Force Microscope. *Physical Review Letters* **56**(9), 930-933
- [147] **Young R., Ward J., Scire F.** (1972) The Topografiner: An Instrument for Measuring Surface Microtopography. *Review of Scientific Instruments* **43**(7), 999-1011
- [148] **Wehbi D., Roques-Carmes C.** (1986) Physical Limitations of Optical Defocusing Techniques. *Wear* **109**(1-4), 287-295
- [149] **Veeco Instruments Inc.** (2004) Digital Instruments MultiMode SPM Instruction Manual. Woodbury, NY, 2004

-
- [150] **Ouyang Q., Ishida K., Okada K.** (2001) Investigation of Micro-Adhesion by Atomic Force Microscopy. *Applied Surface Science* **169-170**, 644-648
- [151] **Veeco Instruments Inc.** (2003) SPM Training Notebook. Woodbury, NY, 2003
- [152] **Zhong Q., Inniss D., Kjoller K., Elings V. B.** (1993) Fractured Polymer/Silica Fiber Surface Studied by Tapping Mode Atomic Force Microscopy. *Surface Science Letters* **290(1-2)**, L688-L692
- [153] **Behrend O. P., Oulevey F., Gourdon D., Dupas E., Kulik A. J., Gremaud G., Burnham N. A.** (1998) Intermittent Contact: Tapping or Hammering? *Applied Physics A: Materials Science & Processing* **66(Supplement 1)**, S219-S221
- [154] **García R., Tamayo J., Calleja M., García F.** (1998) Phase Contrast in Tapping-Mode Scanning Force Microscopy. *Applied Physics A: Materials Science & Processing* **66(Supplement 1)**, S309-S312
- [155] **Knoll A., Magerle R., Krausch G.** (2001) Tapping Mode Atomic Force Microscopy on Polymers: Where Is the True Sample Surface? *Macromolecules* **34(12)**, 4159-4165
- [156] **Delineau L., Brandsch R., Bar G., Whangbo M. H.** (2000) Harmonic Responses of a Cantilever Interacting With Elastomers in Tapping Mode Atomic Force Microscopy. *Surface Science* **448(1)**, L179-L187
- [157] **Magonov S. N., Reneker D. H.** (1997) Characterization of Polymer Surfaces With Atomic Force Microscopy. *Annual Review of Materials Science* **27(1)**, 175-222
- [158] **JPK Instruments AG** (2006) NanoWizard® II from the Pioneers of BioAFM. New Standards for Soft Matter and Life Science AFM. Performance Redefined. Berlin, 2006
- [159] **Braun T.** (2008) DNA wie einen Strichkode lesen. *Spektrum der Wissenschaft* **2008(6)**, 16-17
- [160] **Ducker W. A., Senden T. J., Pashley R. M.** (1991) Direct Measurement of Colloidal Forces Using an Atomic Force Microscope. *Nature* **353(6341)**, 239-241
- [161] **Louey M. D., Mulvaney P., Stewart P. J.** (2001) Characterisation of Adhesional Properties of Lactose Carriers Using Atomic Force Microscopy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **25(3-4)**, 559-567
- [162] **Burnham N. A., Colton R. J., Pollock H. M.** (1993) Interpretation of Force Curves in Force Microscopy. *Nanotechnology* **4(2)**, 64-80
- [163] **Taylor M. E.** (1993) Dynamics of Piezoelectric Tube Scanners for Scanning Probe Microscopy. *Review of Scientific Instruments* **64(1)**, 154-158
- [164] **Capella B., Dietler G.** (1999) Force-Distance Curves by Atomic Force Microscopy. *Surface Science Reports* **34(1-3)**, 1-104
- [165] **Webb B. H.** (1974) Fundamentals of Dairy Chemistry. Second Edition. Westport, CN: AVI Publishing Company, 1974
- [166] **Milchindustrie-Verband Bonn** (1994) Verfahrensbeschreibung für Pharmalactose. *Pharmazeutische Industrie* **56(9)**, 835

-
- [167] **Herrington B. L.** (1934) Some Physico-Chemical Properties of Lactose. I. The Spontaneous Crystallization of Supersaturated Solutions of Lactose. *Journal of Dairy Science* **17**, 501-518
- [168] **Saltmarch M., Labuza T. P.** (1980) Influence of Relative Humidity on the Physicochemical State of Lactose in Spray-Dried Sweet Whey Powders. *Journal of Food Science* **45**(5), 1231-1236, 1242
- [169] **Naini V., Byron P. R., Phillips E. M.** (1998) Physicochemical Stability of Crystalline Sugars and Their Spray-Dried Forms: Dependence upon Relative Humidity and Suitability for Use in Powder Inhalers. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **24**(10), 895-909
- [170] **Henry K. M., Kon S. K., Lea C. H., White J. C. D.** (1948) Deterioration on Storage of Dried Skim Milk. *Journal of Dairy Research* **15**, 292-363
- [171] **Bode R., Ferch H., Fratzscher H.** (1967) Grundlagen und Anwendungen einer durch Flammenhydrolyse gewonnenen Kieselsäure. Teil 1. Grundlagen. *Kautschuk Gummi Kunststoffe* **20**(10), 578-586
- [172] **Degussa AG:** Technical Bulletin Fine Particles Number 11: Basic Characteristics of AEROSIL® Fumed Silica.
- [173] **von Czetsch-Lindenwald H.** (1965) Der neue Füllstoff R 972. *Pharmazeutische Industrie* **27**(5), 300-301
- [174] **Mathias J., Wannemacher G.** (1988) Basic Characteristics and Applications of Aerosil. 30. The Chemistry and Physics of the Aerosil Surface. *Journal of Colloid and Interface Science* **125**(1), 61-68
- [175] **DIN 53206-1:** Prüfung von Pigmenten; Teilchengrößenanalyse, Grundbegriffe (1972-08)
- [176] **Kaye B. H.** (1981) Direct Characterization of Fineparticles. New York: John Wiley & Sons, 1981
- [177] **Zimmermann I.** (1996) Möglichkeiten und Grenzen von Streulichtmeßverfahren. *Chemie Ingenieur Technik* **68**(4), 422-425
- [178] **Brunauer S., Emmett P. H., Teller E.** (1938) Adsorption of Gases in Multimolecular Layers. *Journal of the American Chemical Society* **60**, 309-319
- [179] **Webb P. A., Orr C.** (1997) Analytical Methods in Fine Particle Technology. Norcross, GA, USA: Micromeritics Instruments Corp., 1997
- [180] **Ismail I. M. K.** (1992) Cross-Sectional Areas of Adsorbed Nitrogen, Argon, Krypton, and Oxygen on Carbons and Fumed Silicas at Liquid Nitrogen Temperature. *Langmuir* **8**(2), 360-365
- [181] **Pfeifer P., Wu Y. J., Cole M. W., Krim J.** (1989) Multilayer Adsorption on a Fractally Rough Surface. *Physical Review Letters* **62**(17), 1997-2000
- [182] **Spieß W. E. L., Wolf W.** (1987) Critical Evaluation of Methods to Determine Moisture Sorption Isotherms. In: L. B. Rockland, L. R. Beuchat (eds.): Water Activity: Theory and Application to Food. New York: Marcel Dekker, 215-233

-
- [183] **Wolf W., Spieß W. E. L., Jung G.** (1985) Standardization of Isotherm Measurements (COST-Project 90 and 90 bis). In: D. Simatos, J. L. Multon (eds.): Properties of Water in Foods. Dordrecht: Martinus Nijhoff Publishers, 661-679
- [184] **Greenspan L.** (1977) Humidity Fixed Points of Binary Saturated Aqueous Solutions. *Journal of Research of the National Bureau of Standards A. Physics and Chemistry* **81**(1), 89-96
- [185] **Nyqvist H.** (1983) Saturated Salt Solutions for Maintaining Specified Relative Humidities. *International Journal of Pharmaceutical Technology & Product Manufacture* **4**(2), 47-48
- [186] **Fukuzawa H., Kimura S.** (1972) [Cohesion of Particulate Solids. I. Measuring Method for Cohesive Force] (Originalsprache Japanisch). *Yakugaku Zasshi* **92**(1), 42-50
- [187] **Fukuoka E., Kimura S., Yamazaki M., Tanaka T.** (1983) Cohesion of Particulate Solids. VI. Improvement of Apparatus and Application to Measurement of Cohesiveness at Various Levels of Humidity. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **31**(1), 221-229
- [188] **Schmidt P. C., Walter R.** (1994) Investigation of the Cohesion Behaviour of Powders and Their Adhesion to a Carrier by an Electronic Tensiometer. *Pharmazie* **49**(2-3), 183-187
- [189] **Schweiger A., Zimmermann I.** (1999) A New Approach for the Measurement of the Tensile Strength of Powders. *Powder Technology* **101**(1), 7-15
- [190] **Schweiger A., Sindel U., Zimmermann I.** (1997) Haftkräfte in Schüttgütern – vom makroskopischen zum mikroskopischen Bereich. *Scientia pharmaceutica* **65**(Suppl. 1), 132
- [191] **Westra K. L., Thomson D. J.** (1994) Atomic Force Microscope Tip Radius Needed for Accurate Imaging of Thin Film Surfaces. *Journal of Vacuum Science & Technology, B: Microelectronics and Nanometer Structures* **12**(6), 3176-3181
- [192] **Villarubia J. S.** (1997) Algorithms for Scanned Probe Microscope Image Simulation, Surface Reconstruction, and Tip Estimation. *Journal of Research of the National Institute of Standards and Technology* **102**(4), 425-454
- [193] **Pentland A.** (1984) Fractal-Based Description Of Natural Scenes. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* **6**(6), 661-674
- [194] **Mitchell M. W., Bonnell D. A.** (1990) Quantitative Topographic Analysis of Fractal Surfaces by Scanning Tunneling Microscopy. *Journal of Materials Research* **5**(10), 2244-2254
- [195] **Williams J. M., Beebe Jr. T. P.** (1993) Analysis of Fractal Surfaces Using Scanning Probe Microscopy and Multiple-Image Variography. 2. Results on Fractal and Nonfractal Surfaces, Observation of Fractal Crossovers, and Comparison with Other Fractal Analysis Techniques. *Journal of Physical Chemistry* **97**(23), 6255-6260
- [196] **Gómez-Rodríguez J. M., Baró A. M., Salvarezza R. C.** (1991) Fractal Characterization of Gold Deposits by Scanning Tunneling Microscopy. *Journal of Vacuum Science & Technology, B: Microelectronics and Nanometer Structures* **9**(2), 495-499
- [197] **Chen W.-S., Yuan S.-Y., Hsieh C.-M.** (2003) Two Algorithms to Estimate Fractal Dimension of Gray-Level Images. *Optical Engineering* **42**(8), 2452-2464

-
- [198] **Avnir D., Farin D., Pfeifer P.** (1983) Chemistry in Noninteger Dimensions between Two and Three. II. Fractal Surfaces of Adsorbents. *Journal of Chemical Physics* **79**(7), 3566-3571
- [199] **Otsu N.** (1984) Karhunen-Loève Line Fitting and a Linearity Measure. *Proceedings of the Seventh International Conference on Pattern Recognition, July 30-August 2, 1984*, Montreal, Canada.
- [200] **Pachepsky Y. A., Ritchie J. C., Gimenez D.** (1997) Fractal Modeling of Airborne Laser Altimetry Data. *Remote Sensing of Environment* **61**(1), 150-161
- [201] **Yokoya N., Yamamoto K., Funakubo N.** (1989) Fractal-Based Analysis and Interpolation of 3D Natural Surface Shapes and Their Application to Terrain Modeling. *Computer Vision, Graphics, and Image Processing* **46**(3), 284-302
- [202] **Pearson K.** (1896) Mathematical Contributions to the Theory of Evolution. III. Regression, Heredity and Panmixia. *Philosophical Transactions of the Royal Society A* **187**, 253-318
- [203] **Sokołowska Z., Hajnos M., Hoffmann C., Renger M., Sokołowski S.** (2000) Surface Fractal Dimension of Thermally Treated Peat Soils from Adsorption Isotherms of Nitrogen. *Journal of Plant Nutrition and Soil Science* **163**(4), 441-446
- [204] **Barnsley M. F.** (1993) *Fractals Everywhere*. 2nd edition. Cambridge, MA: Academic Press, 1993
- [205] **Sarkar N., Chaudhuri B. B.** (1992) An Efficient Approach to Estimate Fractal Dimension of Textural Images. *Pattern Recognition* **25**(9), 1035-1041
- [206] **Abramoff M. D., Magalhães P. J., Ram S. J.** (2004) Image Processing with ImageJ. *Biophotonics International* **11**(7), 36-42
- [207] **Henden P. C., Bache-Wiig J.** (2006) ImageJ Plugins: Fractal Dimension.
Online im Internet: <http://www.pvv.org/~perchrh/imagej/fractal.html> (05.12.2010)
- [208] **Ismail I. M. K., Pfeifer P.** (1994) Fractal Analysis and Surface Roughness of Nonporous Carbon Fibers and Carbon Blacks. *Langmuir* **10**(5), 1532-1538
- [209] **Neimark A. V.** (1990) Determination of the Surface Fractal Dimensionality from the Results of an Adsorption Experiment. *Russian Journal of Physical Chemistry* **64**(10), 1397-1403
- [210] **Neimark A. V., Hanson M., Unger K. K.** (1993) Fractal Analysis of the Distribution of High-Viscosity Fluids in Porous Supports. *Journal of Physical Chemistry* **97**(22), 6011-6015
- [211] **Pfeifer P., Obert M., Cole M. W.** (1989) Fractal BET and FHH Theories of Adsorption: A Comparative Study. *Proceedings of the Royal Society of London, Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* **423**(1864), 169-188
- [212] **Frenkel J. I.** (1957) *Kinetische Theorie der Flüssigkeiten*. Berlin: VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 1957
- [213] **Halsey G.** (1948) Physical Adsorption on Non-Uniform Surfaces. *Journal of Chemical Physics* **16**(10), 931-937
- [214] **Hill T. L.** (1949) Physical Adsorption and the Free Volume Model for Liquids. *Journal of Chemical Physics* **17**(6), 590

-
- [215] **Avnir D., Jaroniec M.** (1989) An Isotherm Equation for Adsorption on Fractal Surfaces of Heterogeneous Porous Materials. *Langmuir* **5**(6), 1431-1433
- [216] **Jaroniec M.** (1995) Evaluation of the Fractal Dimension from a Single Adsorption Isotherm. *Langmuir* **11**(6), 2316-2317
- [217] **Qi H., Ma J., Wong P.-Z.** (2001) Numerical Study of Multilayer Adsorption on Fractal Surfaces. *Physical Review E: Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics* **64**(4), 041601
- [218] **Penz F.-K.** (2010) Lactose in Pharmaceutical Technology. *Seminar „Lactose in der Pharmazeutischen Technologie unter besonderer Berücksichtigung der Direkt-Tablettierung“, September 15, 2010, Berlin, Germany.*
- [219] **Audu T. O. K., Loncin M., Weisser H.** (1978) Sorption Isotherms of Sugars. *Lebensmittel-Wissenschaft und -Technologie* **11**(1), 31-34
- [220] **Bandyopadhyay P., Das H., Sharma G. P.** (1987) Moisture Adsorption Characteristics of Casein, Lactose, Skim Milk and *Chhana* Powder. *Journal of Food Science and Technology* **24**(1), 6-11
- [221] **Liu H., Klonowski M., Kneeburg D., Dahlen G., Osborn M., Bao T.** (2005) Advanced Atomic Force Microscopy Probes: Wear Resistant Designs. *Journal of Vacuum Science & Technology, B: Microelectronics and Nanometer Structures* **23**(6), 3090-3093
- [222] **Piscitelle L., Segars R.** (1992) Effect of Particle Size Distribution in Determining a Powder's Fractal Dimension by Single Gas BET: A Mathematical Model. *Journal of Colloid and Interface Science* **149**(1), 226-232

10 Anhänge

10.1 Produktdatenblatt GranuLac® 200

Spezifikation



Dok.-Nr. S-3040-D

Rev. 7

Seite 1/2

PRODUKT

GRANULAC 200

DEFINITION:

GranuLac 200 ist der Handelsname für eine fein gemahlene Lactose.

GranuLac 200 entspricht der Monographie "Lactose-Monohydrat" des Europäischen Arzneibuchs (Ph.Eur.). Diese Monographie ist zwischen Ph.Eur., USP/NF und JP harmonisiert.

EIGENSCHAFTEN:

GranuLac 200 ist ein weißes oder fast weißes, geruchloses Pulver; leicht, jedoch langsam in Wasser löslich, praktisch unlöslich in Ethanol.

PRÜFUNG AUF IDENTITÄT:

| | Methode | Spezifikation |
|-----------|---------------|---------------|
| Identität | Ph.Eur. | |
| | A IR Spektrum | entspricht |
| | D Wasser | entspricht |

PRÜFUNG AUF REINHEIT:

| | | |
|---|---------|--|
| Aussehen der Lösung | Ph.Eur. | Die Lösung ist klar, und darf nicht stärker gefärbt sein als die Farbvergleichslösung BG 7 |
| Sauer oder alkalisch reagierende Substanzen | Ph.Eur. | max. 0,4 ml 0,1n NaOH |

Gültig ab: 16.09.2005

| | Prüfung | | | Genehmigung |
|----------------------------|---------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|
| Datum | 30.08.2005 | 30.08.2005 | 14.09.2005 | 16.09.2005 |
| Elektronische Unterschrift | Marianne Anderl, QK | Egmont Pfeifer, Ltg. BG | Anett Schöber, LMR | Gabriele Mueller, QS |
| Datum | 13.09.2005 | 31.08.2005 | 30.08.2005 | |
| Elektronische Unterschrift | Eugen Schwarz, PE | Albert Speckmaier, Prod. | Klothilde Wimmer, QK | |

Spezifikation



Dok.-Nr. S-3040-D

Rev. 7

Seite 2/2

| | Methode | Spezifikation |
|----------------------------|--|---|
| Spezifische Drehung | Ph.Eur. | +54,4° - +55,9° |
| Absorption | Ph.Eur. | 400 nm: max. 0,04 270-300 nm: max. 0,07 210-220 nm: max. 0,25 |
| Schwermetalle | Ph.Eur. | max. 5 ppm |
| Wasser | Ph.Eur. | 4,5 - 5,5 % |
| Trocknungsverlust | USP/NF | max. 0,5 % |
| Sulfatasche | Ph.Eur. | max. 0,1 % |
| Kornverteilung | Luftstrahlsiebung 10 g / 2 Minuten Arbeitsdruck: 1500-2500 Pa | < 32 µm 45 - 75 % <100 µm mind.90 % |

MIKROBIELLE VERUNREINIGUNG:

| | | |
|-------------------------------|---------|--------------------------|
| Aerobe Gesamtkeimzahl | Ph.Eur. | max. 10 ² / g |
| Schimmel | Ph.Eur. | max. 10 / g |
| Hefen | Ph.Eur. | max. 10 / g |
| Escherichia coli | Ph.Eur. | negativ / 10 g |
| Pseudomonas aeruginosa | Ph.Eur. | negativ / 10 g |
| Staphylococcus aureus | Ph.Eur. | negativ / 10 g |
| Salmonella spp. | Ph.Eur. | negativ / 10 g |

Lagerung:

Bei Raumtemperatur, dicht verschlossen, in geruchsneutraler, trockener Umgebung.

10.2 Produktdatenblatt Aerosil® 200



Produktinformation

▶ AEROSIL® 200 Pharma

Hochdisperses Siliciumdioxid

AEROSIL® 200 Pharma ist eine hochreine und amorphe hochdisperse Kieselsäure für den Einsatz in pharmazeutischen Produkten (geprüft nach USP/NF, Ph. Eur. Monographie 0434 und JP.)

Anwendungen und Eigenschaften

Anwendungen

- Pharmazie, insbesondere für halb feste und flüssige Arzneiformen.

Eigenschaften

- Als Gelbildner zur Verdickung und Thixotropierung von Flüssigkeiten.
- Zur Verbesserung der Lager- und Temperaturstabilität von halb festen und flüssigen Arzneiformen.
- Verbessert die gleichmäßige Verteilung von Wirkstoffen.
- Als Trockenmittel zur Stabilisierung feuchtigkeitsempfindlicher Substanzen.
- Als Fließregulierungsmittel zur Verbesserung der Fließ- und Packungseigenschaften von Pulvern.

Physikalisch-chemische Daten

Eigenschaften

| Eigenschaften | Einheit | Richtwerte |
|--|-------------------|----------------------|
| Spezifische Oberfläche (BET) | m ² /g | 200 ± 25 |
| Stampfdichte (ca. Wert)* in Anl. an DIN EN ISO 787/11, Aug.1983 | g/l | ca. 50 |
| pH-Wert Geprüft gemäß Ph. Eur., USP/NF | | 3,5 - 5,5 |
| Chlorid Geprüft gemäß Ph. Eur.; JP | ppm | ≤ 250; ≤ 110 |
| Schwermetalle Geprüft gemäß Ph. Eur.; JP | ppm | ≤ 25; ≤ 40 |
| SiO₂-Gehalt Geprüft gemäß Ph. Eur., USP/NF; JP | Gew. % | 99,9 - 100,5; ≥ 98,0 |
| Trocknungsverlust* Geprüft gemäß USP/NF; JP | Gew. % | ≤ 2,5; ≤ 7,0 |
| Glühverlust Geprüft gemäß Ph. Eur.; USP/NF; JP | Gew. % | ≤ 5,0; ≤ 2,0; ≤ 12,0 |
| As - Gehalt Geprüft gemäß USP/NF; JP | ppm | ≤ 8,0; ≤ 5,0 |
| Flüssige Organische Verbindungen Geprüft gemäß USP/NF | | Entspricht |
| Volumentest Geprüft gemäß JP | ml | ≥ 70 |
| Ca - Gehalt Geprüft gemäß JP | | Entspricht |
| Fe - Gehalt Geprüft gemäß JP | ppm | ≤ 500 |
| Al - Gehalt Geprüft gemäß JP | | Entspricht |

* ab Werk

Es handelt sich um unverbindliche Richtwerte. Einzelne Parameter können von Fall zu Fall spezifiziert werden.

Lebenslauf

PERSÖNLICHE ANGABEN

Christian Thomas Pabel
geboren am 18.01.1975 in Würzburg

SCHULAUSBILDUNG

09/1981–07/1985 Volksschule Rimpfing (Grundschule)
09/1985–06/1994 Riemenschneider-Gymnasium Würzburg
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

GRUNDWEHRDIENST

07/1994–06/1995 Gebirgspanzerpionierlehrkompanie 280, Ingolstadt

STUDIUM

10/1995–10/2001 Studium der Biologie, Universität Würzburg
Diplomarbeit: „Antimikrobielle Sekundärmetabolite von mikrobiellen Isolaten des marinen Schwammes *Aplysina aerophoba*“
Betreuerin: Dr. Ute Hentschel, Institut für Molekulare Infektionsbiologie
Abschluß: Diplom-Biologe Univ.
10/1998–04/2003 Studium der Pharmazie, Universität Würzburg

PRAKTISCHE AUSBILDUNG

05/2003–10/2003 Hafen-Apotheke, Wyk auf Föhr
12/2003–05/2004 Julius-von-Sachs-Institut für Biowissenschaften, Würzburg
Abschluß: Pharmazeutische Prüfung; Approbation als Apotheker
07/2007–06/2010 Weiterbildung zum Fachapotheker für Pharmazeutische Technologie

BERUFSTÄTIGKEIT

07/2004–06/2007 Wissenschaftlicher Mitarbeiter
Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie, Universität Würzburg
07/2007–12/2010 Apotheker (Abteilung Produktion – GMP)
Dr. Kade Pharmazeutische Fabrik GmbH, Berlin
seit 01/2011 Leiter der Herstellung
Dr. Kade Pharmazeutische Fabrik GmbH, Berlin
seit 11/2010 Lehrbeauftragter für Pharmazeutische Technologie
Beuth Hochschule für Technik Berlin