

## **Charakterisierung und Steuerung interpartikulärer Wechselwirkungen bei der trockenen Feinzerkleinerung organischer Partikeln**

P. Prziwara, L. Miethke, S. Breitung-Faes  
*Institut für Partikeltechnik, TU Braunschweig*

### **1. Einleitung**

Der trockenen Feinzerkleinerung organischer Partikeln kommt in unterschiedlichen Industriezweigen eine große Bedeutung zu. Als Beispiele für entsprechende Produkte seien hierbei verschiedene Lebensmittel, organische Pigmente oder pharmazeutische Füll- und Wirkstoffe zu nennen. Vor allem gewinnt die Feinstzerkleinerung in der pharmazeutischen Industrie an Bedeutung, da hier schwer wasserlöslicher Wirkstoffe aufgrund ihrer geringen Bioverfügbarkeit zunehmend in mikronisierter Form ( $< 10 \mu\text{m}$ ) verwendet werden.

Mit zunehmender Feinheit der Partikeln nehmen jedoch die Partikel-Partikel-Wechselwirkungen, welche den Zerkleinerungsprozess sowie die nachfolgenden Weiterverarbeitungsschritte negativ beeinflussen können, stetig zu. Besonders Partikelanhaftungen sowie die Ausbildung von Agglomeraten innerhalb der Zerkleinerungsmaschinen führen dabei zu einer verminderten Produktqualität sowie Prozesseffizienz. In der Feinstzerkleinerung anorganischer Materialien hat sich in diesem Zusammenhang bereits der Einsatz sogenannter Mahlhilfsmittel etabliert. Diese flüssigen Additive vermindern die interpartikulären Wechselwirkungen, wodurch der Zerkleinerungsprozess, aber auch die Pulvereigenschaften positiv beeinflusst werden können. Hinsichtlich einer Stabilisierung organischer Partikel durch den Zusatz von Mahlhilfsmitteln sind in der aktuellen Literatur bisher nur wenige Anhaltspunkte zu finden.

Im Rahmen dieses Stipendiums wurden daher die Einflüsse ausgewählter flüssiger und partikulärer Additive auf die trockene Feinstzerkleinerung verschiedener organischen Modellstoffe untersucht. Zur Zerkleinerung wurden an dieser Stelle unterschiedliche Zerkleinerungsprinzipien herangezogen. Für die Evaluierung der Additiveinflüsse auf den Zerkleinerungsprozess wurden in erster Linie die erreichte Partikelgröße, der erzielte Produktdurchsatz sowie die Materialanhaftungen in der Mühle herangezogen. Die aus der Zerkleinerung entstehenden Produkte wurden weiterhin hinsichtlich der resultierenden Partikel- und Pulvereigenschaften charakterisiert. Zudem wurden Kompaktierungsversuche an ausgewählten Proben durchgeführt. Die entsprechenden Tabletten wurden anschließend auf ihre mechanischen Eigenschaften untersucht. Ziel war es, bezüglich der Additivwirkung eine Korrelation zwischen dem Zerkleinerungsprozess, den Partikel- und Pulvereigenschaften sowie den mechanischen Tabletteneigenschaften herzustellen.

### **2. Ausgewählte Materialien und Methoden**

Als organische Modellstoffe wurden in diesem Projekt die Materialien  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat (CapsuLac 60), mikrokristalline Cellulose (MCC, Parmcel 102) sowie der Wirkstoff Theophyllin herangezogen. Als Additive dienten die beiden flüssigen Zusatzstoffe Polyethylenglykol (PEG) und Heptansäure (Heptansäure), welche beide als Mahlhilfsmittel in der trockenen Feinzerkleinerung anorganischer Materialien bekannt sind. Als partikuläre Additive wurden darüber hinaus das Fließhilfsmittel Aerosil und

das Schmiermittel Natriumstearylfumarat (PRUV) eingesetzt. Die Vorversuche zwecks Identifikation geeigneter Additivkonzentrationen erfolgten in einer Schwingmühle GSM 06 der Firma Siebtechnik; die eigentlichen Feinzerkleinerungsversuche in einer Fließbettgegenstrahlmühle vom Typ Picojet der Firma Hosokawa. Neben dem Zerkleinerungsprozess wurde zusätzlich der Einfluss der Additive auf die Partikel- und Pulvereigenschaften der Zerkleinerungsprodukte (Partikelgrößen, Pulverfließfähigkeit, Oberflächenenergie, Schütt- und Stampfdichte) sowie auf die Zugfestigkeit hergestellter Tabletten untersucht. Die ohne Additiv zerkleinerten Proben dienten dabei jeweils als Referenz.

### **3. Ergebnisse und Diskussion**

Die Vorversuche in der Schwingmühle ergaben, dass sich die verschiedenen organischen Modellstoffe in diesem Mühlentypen sehr unterschiedlich prozessieren lassen. Bei der Zerkleinerung der MCC kam es hierbei sehr früh zur Ausbildung einer Zerkleinerungsgrenze. Es wird davon ausgegangen, dass die einzelnen Cellulosefasern bei der Druck/Schubbeanspruchung zwischen den Mahlkörpern zunehmend verdichtet werden, was einer Zerkleinerung der einzelnen Fasern entgegenwirkt. Dieser Effekt überlagert die Additiveinflüsse so stark, sodass keine positiven Effekte der Zusatzmittel beobachtet werden konnten. Im Gegensatz dazu wurde bei der Laktose und beim Theophylline deutlich höhere Produktfeinheiten mit Additiveinsatz erreicht. Hierbei zeigten die Additive auch wesentlich stärkere Effekte. Die optimalen Additivmengen wurden entsprechend der Versuche auf 0,1 Gew.-% (flüssige Additive) bzw. 1,0 Gew.-% (feste Additive) festgelegt. Trotz Additiveinsatz wurden in dieser Mühle aber äußerst starke Produktanhaftungen auf den Mahlkörpern sowie auf der Mahlraumwand beobachtet. Für eine industrielle Feinzerkleinerung dieser Stoffe eignet sich dieser Mühlentyp aufgrund seines Beanspruchungsmechanismus´ daher weniger.

Im Gegensatz zur Schwingmühle wurden mittels der Fließbettgegenstrahlmühle für alle drei Stoffe hohe Feinheiten mit Medianpartikelgrößen von  $x_{50} < 5 \mu\text{m}$  erreicht. Bei der Prozessierung konnten aber ebenso deutliche Unterschiede hinsichtlich des Zerkleinerungsverhaltens festgestellt werden. Vor allem bei Theophyllin führten starke agglomerations-bedingte Materialanhaftungen am Sichtrad zu einer instabilen Prozessierung. Erst die Zugabe der Additive ermöglichte eine kontinuierliche Feinzerkleinerung mit einer gleichbleibenden Produktqualität. Der Additiveinsatz führte aber nicht nur zu einer Verringerung der Materialanhaftungen in der Mühle, sondern zusätzlich zu einer deutlichen Steigerung des erreichten Produktdurchsatzes sowie zu wesentlich engeren Partikelgrößenverteilungen bei vergleichbarer Partikelgröße im Medianwert. Hierbei zeigte das flüssige Additiv PEG die besten Effekte. Im Gegensatz zum Theophyllin war bei der Laktose eine stabile Prozessierung gänzlich ohne Additiv zwar prinzipiell möglich. Die Zugabe von Additiven bewirkte hierbei aber Durchsatzsteigerungen von bis zu 400 %, wobei das feste Additiv PRUV zu den besten Ergebnissen führte, gefolgt von PEG und HepAc. Mit dem Additiv Aerosil wurden dagegen bei keinem der Modellstoffe positive Effekte bei der Zerkleinerung erreicht. Dies legt die Vermutung nahe, dass sich nano-partikuläre Fließhilfsmittel zumindest in dem hier untersuchten Konzentrationsfenster weniger als Mahlhilfsmittel bei der Feinzerkleinerung organischer Partikeln eignen. Ganz andere Ergebnisse wurden bei der Feinzerkleinerung der MCC erzielt: Hierbei wurden zunächst deutlich höhere spezifische Oberflächen erzielt als entsprechend der gemessenen Partikelgrößen erwartet wurde. REM-Aufnahmen zeigten, dass es bei der Prallzerkleinerung der MCC-Partikeln zu einem effizienten Aufschluss der einzelnen MCC-Fasern kommt, was die Diskrepanz zwischen Partikelgrößen und spezifischen Oberflächen erklärt. Grundsätzlich konnten bei der MCC auch hier keine signifikanten Veränderungen der Zerkleinerung durch die Additive festgestellt werden.

Bei der anschließenden Untersuchung der Partikel- und Pulvereigenschaften zeichnete sich ein wesentlich anderes Bild, als es aus dem Bereich anorganischer Zerkleinerungsprodukte bekannt ist. Zwar bewirkten die Additive auch an dieser Stelle eine leichte Verringerung der mittels inverser Gaschromatographie gemessenen Oberflächenenergie. Der Effekt ist hier aber deutlich geringer als bei den meisten anorganischen Stoffen. Dies kann in erster Linie auf den geringen polaren Anteil an der gesamten Oberflächenenergie bei organischen Stoffen zurückgeführt werden. Schließlich wird insbesondere der polare Anteil durch die Adsorption von Mahlhilfsmittelmolekülen verringert, was eine wesentlich stärkere Reduktion der gesamten Oberflächenenergie bei anorganischen Stoffen ermöglicht. Daraus lässt sich die weniger starke Auswirkung der verschiedenen Additive auf die resultierenden Pulvereigenschaften begründen. Schließlich bestimmt die Oberflächenenergie die Haftkräfte zwischen den Partikeln und somit das Pulververhalten. Somit waren wesentlich geringere Auswirkungen auf Parameter wie die Pulverfließfähigkeit oder die Schütt- und Stampfdichte zu beobachten, als es für anorganische Materialien häufig der Fall ist. Die größten Effekte wurden hierbei noch durch das Aerosil bewirkt, was auf die Vergrößerung des Partikelabstands durch die oberflächlich gebundenen Nanopartikeln zurückzuführen ist.

Die Wirkung der Additive in der Fließbettgegenstrahlmühle ist also weniger auf ein verändertes Fließ- oder Fluidisierungsverhalten der Partikeln zurückzuführen. Vielmehr ist davon auszugehen, dass die Additive die Partikeloberflächen belegen und so einen direkten Kontakt zwischen zusammenstoßenden Partikeln verhindern. Damit wird der Ausbildung fester Aggregatstrukturen sowie Materialanhaftungen am Mühlenequipment entgegengewirkt, was wiederum förderlich für eine effiziente Beanspruchung bzw. die gesamte Prozessierung ist. Die Ergebnisse zeigen, dass die Einflüsse der Additive vor allem durch dessen chemische Natur und damit dem Anlagerungsmechanismus auf der Partikeloberfläche bestimmt werden. In Bezug auf die Zerkleinerung führte insbesondere die Zugabe von flächig anbindender Additiven, so vor allem das flächig adsorbierende Flüssig-Additiv PEG, aber auch der sich in dünnen Schichten auf die Produktpartikeln legende PRUV-Feststoff, zu einer deutlichen Zunahme des Produktdurchsatzes sowie einer Verringerung der Materialanhaftungen. Gleichzeitig verstärkte sich dieser Trend mit steigender Additivkonzentration, da so eine vollständigere Oberflächenbelegung erreicht wird. Eine ähnliche Wirkungsweise der Additive konnte auch im Tablettierprozess festgestellt werden. Dort führten insbesondere jene Additive zu einer Verringerung der Tablettenfestigkeiten, welche zu einer hohen Oberflächenbelegung der Partikeln führen und somit während der Kompaktierung einen direkten Partikelkontakt effizient unterbinden. So konnte für Laktose und Theophyllin, für welche eine deutliche Additivwirkung sowohl im Zerkleinerungs- als auch im Tablettierprozess nachgewiesen werden konnte, eine umgekehrte Korrelation zwischen der Zerkleinerungseffizienz und den Zugfestigkeiten der hergestellten Tabletten festgestellt werden.

#### **4. Fazit**

Es kann festgehalten werden, dass durch die Zugabe von Additiven die trockene Feinzerkleinerung von organischen Partikeln positiv beeinflusst werden kann, so wie es aus dem anorganischen Bereich bereits lange bekannt ist. Dabei zeigt sich großes Potential, Partikelanhaftungen und Agglomeratbildungen innerhalb der Mühle effizient entgegenzuwirken und so die trockene Feinzerkleinerung von agglomerationsfreudigen, organischen Partikeln wesentlich effizienter zu gestalten (siehe Laktose) bzw. überhaupt erst zu ermöglichen (vgl. Theophyllin). Darüber hinaus ist durch die Veränderung der Partikel- und Pulvereigenschaften eine Optimierung der anschließenden Verarbeitungsschritte prinzipiell möglich.

In diesem Zusammenhang muss zusätzlich beachtet werden, dass durch die Verringerung der Partikel-Partikel-Wechselwirkungen aber ebenso negative Effekte verursacht werden können. Beispielsweise kann eine spätere Tablettenfestigkeit durch einen vorherigen Additiveinsatz sinken.