

Liebe Leserinnen und Leser,

mit neuen innovativen Produkten von FORMULACTION sind wir ins Jahr 2005 gestartet. Die neue Produktstrecke **FORMULACTION zur Untersuchung der Stabilität von Emulsionen, Suspensionen und Schäumen** zusammen mit den Analysegeräten von **CILAS und DISPERSION TECHNOLOGY zur Partikelgrößen- und Zetapotenzialbestimmung** passt sich sehr gut in unsere Methoden zur Charakterisierung feinteiliger und poröser Stoffsysteme ein. Mehr erfahren Sie in der PARTIKELWELT »SPEZIAL: FORMULACTION« oder auf www.FORMULACTION.com.

Der erste Beitrag dieser PARTIKELWELT 5 integriert die Partikelgrößenanalyse in die Hierarchie der Feststoffe. Das Korn wird in den Mittelpunkt der Betrachtung gestellt und auf Fragen der Korngrößenanalyse, von der Probenahme bis zum Ergebnis der justierfreien CILAS-Lasertechnik, eingegangen.

Wir freuen uns sehr, außerdem einen Beitrag von G. Leutgöb, E. Stabentheiner und A. Zimmer von der Universität Graz präsentieren zu können, der die Bedeutung der Porenanalytik für die Charakterisierung pharmazeutischer Produkte hervorhebt. Messtechnisch sei erwähnt, dass QUANTACHROME mit dem POREMASTER inzwischen Poren von ca. 3 Nanometer bis über 950 µm analysieren kann!

Der dritte Beitrag dieser PARTIKELWELT beschäftigt sich mit der Anwendung alternativer Messgase bei der Gasadsorption. Hier werden Anwendungen solcher Messungen sowie das Know-how von QUANTACHROME deutlich. Beispielhaft sei erwähnt, wie



durch Adsorption von Kohlendioxid bei 273 K in Kombination einzigartiger Auswertemöglichkeiten schnell Aussagen über Mikroporen erhalten werden. Mehr über Gasadsorption, Quecksilberporosimetrie und Dichtemessung erfahren Sie auch aus dem neuen Buch von Lowell, Shields, Thomas und Thommes, welches wir kurz vorstellen. Aber auch eine Seminarteilnahme (Plan s. Faxantwort) oder www.quantachrome.de (wo es über Anklicken der Logos zu den Herstellerfirmen geht) sind gute Informationsquellen. Alles Gute für Sie und viel Erfolg bei Ihrer Arbeit,

Ihr Dr. Dietmar Klank

QUANTACHROME- Partikelmesstechnik und CILAS- Korngrößenanalyse in der Hierarchie der Feststoffe



**Steffen Hering, Leiter Produktgruppe CILAS,
Dr. Dietmar Klank, Dietmar.Klank@quantachrome.de**

»QUANTACHROME Partikelmesstechnik« ist ein Konzept von Methoden und Analyse-messgeräten innerhalb der Gebietes Charakterisierung von feinteiligen und porösen Stoffsystemen. Mit normgerechten Messmethoden (s. Partikelwelt 1) wird eine umfassende Partikelcharakterisierung angeboten, die von der Partikelgrößenbestimmung vom Nano- bis in den Millimeterbereich, über die Charakterisierung von Oberflächen (z.B. BET-Oberfläche und Zetapotenzial) und porösen Strukturen bis zu Dichtemessung und Messmethoden wie die Wasserdampfsorption reichen. Wie sich die Analysemethoden von QUANTACHROME-Partikelmesstechnik in die Hierarchie der Feststoffe einordnen geht aus *Tabelle 1* hervor. Deutlich wird, dass sich QUANTACHROME-Partikelmesstechnik maßgeblich mit der Sekundärstufe der Festkörperhierarchie befasst und damit einen Bezugskern im Bereich der feinteiligen und porösen Stoffsysteme besitzt.

| Stufe | Gefüge -stück | Element | Ver- knüpfung | Zustände/ Vorgänge |
|-------------------|---------------------|------------------------|----------------------------------|---|
| Quartär | Packung | Formkörper | Lücke | Packungsstruktur |
| Tertiär | Form- körper | Korn | Makropore | geometrische, thermische, mechanische Eigenschaften, äußere Diffusion |
| Sekundär | Korn | Primär- teilchen | Meso- und Mikropore | Textur, Poren- system, innere Diffusion, Ad- und Desorption |
| Primär | Primär- teilchen | Atomgruppe | Hohlraum, Loch, Fehlstelle | Phasen, Realstruktur, Katalyse, Ober- flächenstruktur... |
| Elementarstruktur | Atom- gruppe | Elementar- teilchen | Feld | Cluster, Komplexe, Moleküle, Atome, Ionen... |

Tabelle 1 Die Hierarchie der Festkörper

(Lesen Sie weiter auf Seite 2.)

Fachbeiträge in dieser Ausgabe

Seite 1 QUANTACHROME-Partikelmesstechnik und CILAS-Korngrößenanalyse in der Hierarchie der Feststoffe (S. Hering, D. Klank)

Seite 4 Physikalische Charakterisierung schnell zerfallender oraler Arzneiformen (G. Leutgöb, E. Stabentheiner, A. Zimmer)

Seite 8 Oberflächen- und Porencharakterisierung mit Hilfe von Gassorption und Quecksilberporosimetrie, Teil 5: Die Verwendung alternativer Messgase bei Gassorptionmessungen (D. Klank)

Lesen Sie außerdem Seite 9/11 Literatur/News

Seite 12 Messen/Seminare und Wussten Sie schon?

(Fortsetzung von Seite 1) Mittelpunkt, aber nicht ausschließliches Gebiet, der Analysemethoden von QUANTACHROME-Partikelmesstechnik war bisher das Korn. Davon ausgehend wurden Messmethoden zusammengeführt, die sowohl das Korn selbst, aber auch die Bestandteile des Kornes, die Primärteilchen, charakterisieren. Gleichzeitig stehen innerhalb von QUANTACHROME-Partikelmesstechnik auch Messverfahren zur Verfügung, um die tertiäre Stufe der Festkörperhierarchie, nämlich aus Körnern zusammengesetzte Gebilde, wie Formkörper, Granulate oder Agglomerate zu untersuchen. Hier ist u.a. die Quecksilberporosimetrie zur Porenanalyse einzuordnen, deren Messbereich von QUANTACHROME inzwischen bis 950 µm erweitert wurde.

Natürlich wird auch für Feststoffuntersuchungen geeignete Partikelmesstechnik in Bereichen eingesetzt, wo man es nicht mit Feststoffen zu tun hat. Beispiel sind der Einsatz der justierfreien und wegen ihrer ausgezeichneten Probendispergierung und Ergebnisstabilität geschätzten CILAS-Lasergranulometer (s. Abb. 1) für die Partikelgrößenanalyse von Emulsionen oder die Spektrometer von DISPERSION TECHNOLOGY zur Partikelgrößen- und Zetapotenzialbestimmung von konzentrierten flüssigen Dispersionen.

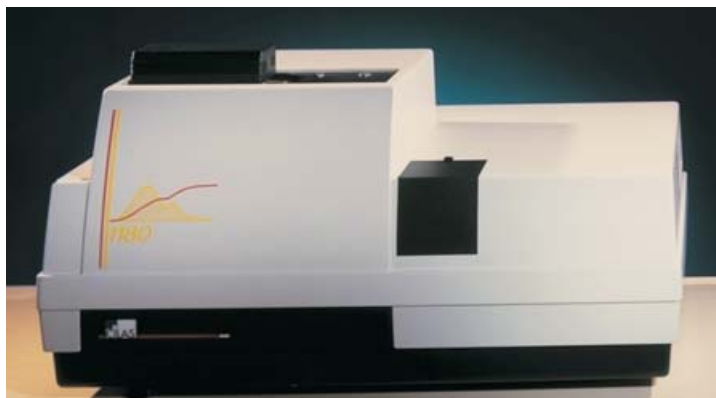


Abbildung 1 CILAS 1180, das Modell aus der Serie der CILAS-Lasergranulometer zur Korngrößenanalyse mit dem größten Messbereich

Seit Beginn des Jahres 2005 betreut die QUANTACHROME GmbH auch die Analysegeräte des französischen Herstellers FORMULACION (www.FORMULACION.com) in Deutschland und Österreich. Damit wird eine starke Verbindung vom Schwerpunkt Feststoffe hin zu den Flüssig-Flüssig-Stoffsystemen geschlagen. QUANTACHROME-Partikelmesstechnik steht ab sofort auch für innovative Messtechnik zur Charakterisierung der Stabilität von Emulsionen und Dispersionen ohne jegliche Veränderung der Probe durch Verdünnung oder zusätzliche Krafteinwirkung!

Dem Ausbau der Methodenpalette zur Charakterisierung feinteiliger und poröser Stoffsysteme mit der Messtechnik von FORMULACION ist eine eigene PARTIKELWELT »SPEZIAL: FORMULACION« gewidmet, die zeitgleich mit dieser PARTIKELWELT 5 erscheint. Weitere Informationen zur Charakterisierung von Formulierungen, d.h. von flüssigen Dispersionen, können Sie mit der beiliegenden Faxantwort anfordern.

CILAS-Korngrößenanalyse

CILAS-Lasergranulometer, bekannt für justierfreie Laserbeugung mit kurzer optischer Bank und einfacher Bedienung bei vollkommener Automatisierung werden sowohl zur Charakterisierung von Körnern (Feststoffen) als auch von Emulsionen (Tröpfchen) eingesetzt. Vor der Dispergierung und Messung erfolgen Probennahme und gegebenenfalls die Probenteilung, z.B. mit dem QUANTACHROME-Mikroriffler. Bei Probennahme und Probenteilung ergeben sich Fehler in Abhängigkeit von den mittleren Partikeldurchmessern. Wie Abbildung 2 zeigt, kann man den Gesamtfehler in drei Einzelfehler unterteilen: Fehler des Messgerätes, Fehler der Probennahme und Fehler der Probenpräparation. Die blaue Kurve in Abbildung 2 verdeutlicht den Fehler der Probennahme. Dieser ist umso größer, je größer der Durchmesser der Partikel ist. Bei feineren Partikeln wächst die Bedeutung der Probenpräparation, d.h. der Probenvorbereitung. Je feiner die Partikel desto größer wird der Einfluss der Oberflächenkräfte, desto stärker neigen die Partikel zur Agglomeration. Aus diesem Grunde steigt mit der Feinheit auch die Bedeutung einer optimalen Probendispergierung. Oft ist der Fehler des Messgerätes vernachlässigbar gegenüber den potentiellen Fehlerquellen aus Probennahme und Probenvorbereitung.

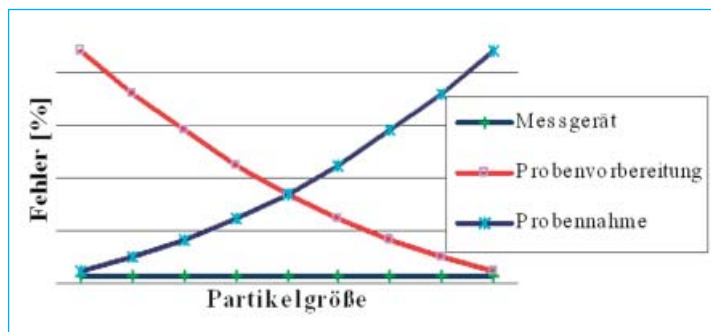


Abbildung 2 Schematische Darstellung der Fehlerabhängigkeit von Probennahme, Probenvorbereitung und des eigentlichen Messfehlers

Probendispergierung als Grundlage akkurater Messergebnisse

Auch wenn man es mit Gebilden zu tun hat, wie sie in Abbildung 3 schematisch dargestellt sind, bleibt die Korngrößenbestimmung eine wesentliche Charakterisierungsmethode für die Feststoffpartikel. Zwar lassen sich mittels Laserbeugung nicht alle Informationen über die Partikel und Poren gewinnen, doch führen die Messungen meist zu wichtigen Schlussfolgerungen über Stoff- oder Verarbeitungseigenschaften. Die Probenvorbereitung zur Partikelgrößenanalyse entscheidet dabei darüber, ob die drei Körner als Einzelpartikel oder als Agglomerat erfasst und entsprechend bewertet werden.

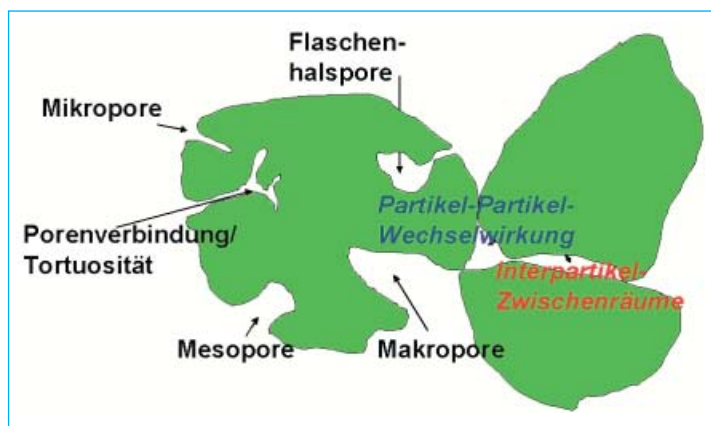


Abbildung 3 Definitionen von Poren und Zwischenräumen für Partikel und Agglomerate

Abbildung 4 verdeutlicht den Einfluss der Ultraschallbehandlung der Probe auf das Messergebnis. Mittels Ultraschall werden aufgrund des Energieeintrags Agglomerate in ihre Primärkörner zerlegt. Die Agglomerate erkennt man am zweiten Peak der rot dargestellten Verteilungsfunktion und der Verschiebung der Summenkurve hin zu größeren Korndurchmessern. Durch Erhöhung der Ultraschallzeit werden aus den Agglomeraten Primärkörner, der mittlere Partikeldurchmesser sinkt von 2,4 µm auf 2,0 µm. Beim Test einer Probengruppe hat man die Möglichkeit, sowohl Ultraschallstärke als auch Ultraschallzeit zu variieren, um den Effekt auf die Korngrößenverteilung zu bewerten.

Die Frage, ob man sich für die Nass- oder Trockendispergierung entscheidet, wird meist durch die Aufgabenstellung entschieden. Hierbei sprechen sehr viele Anwendungen für die Nassdispergierung, wie Untersuchungen bereits fertiger Suspensionen, Schlicker und Emulsionen, die Untersuchung sehr feiner Pulver oder die gewünschte Flexibilität für zukünftige Aufgabenstellungen in diese Richtungen. Die Nassdispergierung bietet Vorteile durch wesentlich mehr variable Parameter für eine optimale Dispergierung gegenüber der Trockendispergierung, die natürlich ebenfalls ihren Anwendungsbereich hat und in den »2 in 1«-CILAS-Lasergranulometern ohne jeden Umbau mit einem einzigen Mausclick aktiviert werden kann. Vorteile der Nassdispergierung resultieren aus

- Variation der Flüssigkeit bei speziellen Anwendungen (z.B. Verwendung von Isopropanol für Baustoffproben und andere nicht in Wasser zu messende Proben mit der vollautomatischen CILAS-Alkoholaufbereitungsanlage)
- Variation der Art des Dispergiermittels
- Optimierung der Menge des Dispergiermittels
- Wahl der notwendigen Ultraschallstärke
- Optimierung der Ultraschalldauer.

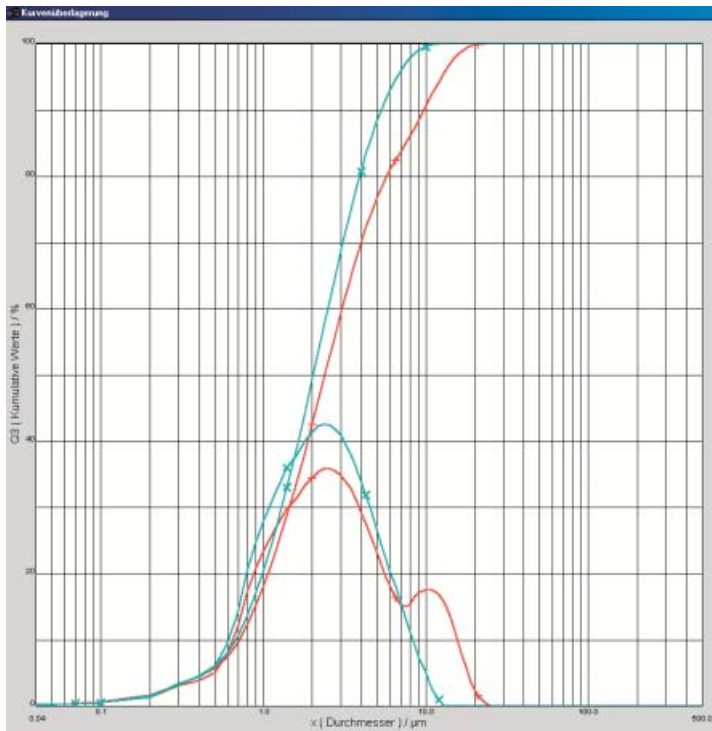
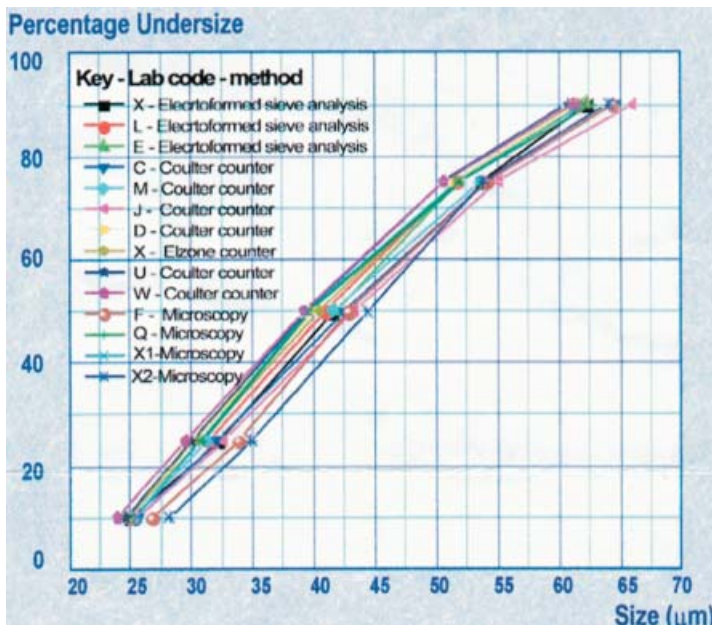


Abbildung 4 Partikelgrößenanalyse mit (grün) und ohne (rot) Ultraschall

Diese Variabilität macht die Nassdispergierung nicht kompliziert, sondern bietet die Möglichkeit, auf die vielfältigen gegenwärtigen und zukünftigen Aufgabenstellungen reagieren zu können und für alle Probengruppen optimale Messergebnisse zu erhalten.

Partikelgrößenmessung

Obwohl der Messfehler bei CILAS-Lasergranulometern für viele Proben unterhalb des Fehlers von Probennahme und Probenvorbereitung liegt, sollte man ihn einschätzen können und ein Gespür für die Größe von Fehlern in den verschiedenen Korngrößenmessbereichen besitzen. Wie vielfältige Erfahrungen zeigen, ist ein absoluter Fehler für alle Probenarten meist nicht einfach anzugeben. Es bleibt natürlich die Möglichkeit, Messergebnisse mit Werten von Standardproben zu vergleichen. Bei der Anwendung unterschiedlicher Messverfahren wird es meist aber sehr schwierig. Die Ergebnisse in Abb. 5a, b wurden für den Standard CRM (10-100 µm) erhalten, der aus relativ kugelförmigen Partikeln besteht. Für diesen Standard wurden die Siebung, die Partikelzählung und die Mikroskopie angewendet, mit der dargestellten Ergebnisstreuung in Abb. 5a. Die Messungen mit dem CILAS 1064L (mittlere Kurve in Abb. 5b zwischen den Sollkurven) zeigen sowohl die sehr gute Genauigkeit als auch die von vielen Anwendern geschätzte Reproduzierbarkeit der CILAS-Lasertechnik zur Partikelgrößenanalyse.



analyse

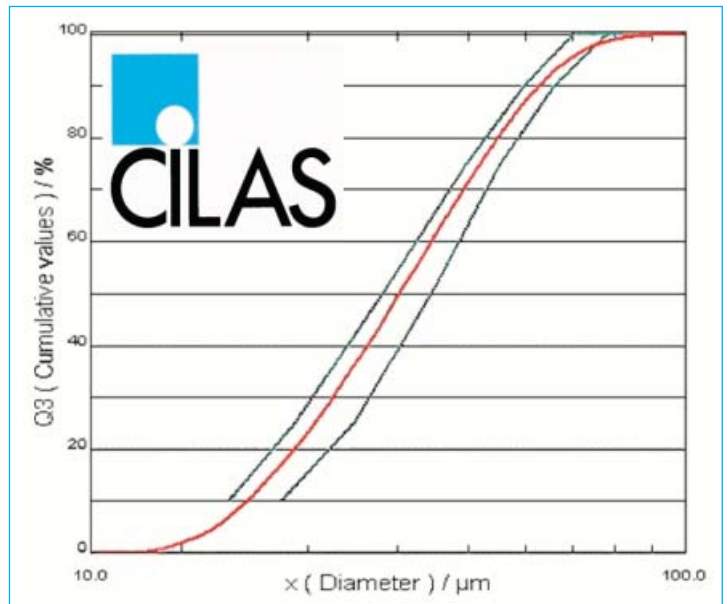


Abbildung 5b Partikelgrößenanalyse mit dem CILAS 1064L (10-100 µm)

Zusammenfassung

QUANTACHROME-Partikelmesstechnik integriert innovative Messtechnik zur Charakterisierung des Kornes, seiner Primärteilchen und von »Kornzusammenballungen« wie Agglomeraten, Granulaten oder Formkörpern. Maßgeblich zur Untersuchung von Phänomenen der sekundären Stufe der Festkörperhierarchie ist die CILAS-Lasergranulometrie eine exzellente Hilfe zur Gewinnung von schnellen, exakten und reproduzierbaren Informationen zur Partikelgröße. **Mit den Möglichkeiten**

- der CILAS-Partikelgrößenmesstechnik auch für Emulsionsuntersuchungen,
- der Analysetechnik von FORMULACTION zur Untersuchung der Stabilität bzw. Instabilität von Formulierungen und
- der Möglichkeiten der Spektrometer von DISPERSION TECHNOLOGY zur Partikelgrößen- und Zetapotenzialbestimmung konzentrierter Dispersionen steht der Name »QUANTACHROME-Partikelmesstechnik« nun nicht mehr schwerpunktmäßig für Feststoffuntersuchungen sondern allgemein für die Charakterisierung von feinteiligen und porösen Stoffsystemen.

Partikelwelt

Bisherige Ausgaben der Partikelwelt sind ab sofort von unserer Homepage unter dem Punkt »Partikelwelt« als pdf-Files herunterzuladen. Die jeweils neueste Ausgabe kann durch ein Kreuz auf der beiliegenden Faxantwort oder über www.quantachrome.de bei uns bestellt werden, so dass sie zukünftig kostenlos zugeschickt wird. Zeitgleich mit dieser PARTIKELWELT 5 ist eine PARTIKELWELT »SPEZIAL: FORMULACTION« zur Charakterisierung von Formulierungen, d.h. der Stabilität bzw. Instabilität von Emulsionen, Suspensionen und Schäumen, erschienen.

Physikalische Charakterisierung schnell zerfallender oraler Arzneiformen

von Georgia Leutgöb¹, Edith Stabentheiner², Andreas Zimmer¹



Einleitung

Oral verabreichte Arzneimittel werden nach der Aufnahme aus dem Gastrointestinaltrakt über die Vena portae zur Leber geschleust. Hier kann eine enzymatische Metabolisierung erfolgen ehe der Wirkstoff in den systemischen Kreislauf gelangt. Bei der Aufnahme von Wirkstoffen durch die Mundschleimhaut wird dieser First-Pass-Effekt umgangen. Als weitere Vorteile der intraoralen Verabreichung sind der rasche Wirkungseintritt, die geringere präsystemische Metabolisierung im Vergleich zum Gastrointestinaltrakt, die Robustheit der Mundschleimhaut und die höhere Patient compliance im Vergleich zur vaginalen oder rektalen Anwendung zu nennen. Demzufolge ist die intraorale Anwendung vor allem für Arzneistoffe mit geringer Bioverfügbarkeit, hohem First-Pass-Effekt und für Patienten mit Schluckbeschwerden und Brechreiz geeignet. Das Ziel unserer Arbeit war die Entwicklung monolithischer Arzneiformen, die beim Kontakt mit Mundspeichel binnen weniger Sekunden zerfallen, wodurch der Wirkstoff zur transepithelialen Resorption angeboten wird.

In den letzten Jahren wurde der Entwicklung dieser buccalen rasch zerfallenden Freigabesysteme viel Aufmerksamkeit geschenkt. Dies spiegelt sich auch in der steigenden Anzahl an Han-

delspräparaten wider. Zur Herstellung werden unterschiedliche Wege verfolgt.

Eine Strategie ist die Modifikation der konventionellen Tablettierung durch die Verwendung rasch zerfallender Hilfsstoffe [1] oder durch die Verwendung von zusätzlichen Disintegrationsförderern. [2] Weiters können leicht flüchtige Komponenten mit den Tablettenhilfsstoffen gemischt werden und diese flüchtige Komponente anschließend wieder entfernt werden. [3]

Ein weiterer Ansatz beginnt mit der Abkühlung einer Suspension oder Lösung eines Gelbildners und eines Zuckeralkohols und der Elimination des Solvens durch Lyophilisation [4-6] oder Vakuumtrocknung. [7] Auf diese Weise entstehen poröse Strukturen, die durch das Eindringen von Wasser oder Speichel in diese Poren binnen Sekunden disintegrieren. Eine Grundvoraussetzung der verwendeten Hilfsstoffe ist ihre rasche Löslichkeit, da diese den Zerfall begünstigt. Von Vorteil sind ein süßer Geschmack und eine gewisse plastische Verformbarkeit, falls das Freigabesystem durch konventionelle Tablettierung hergestellt wird.

In unserer Arbeit wurde der zweite Herstellungsansatz verfolgt: Eine poröse arzneistofffreie Zubereitung wird nachträglich mit einer Wirkstofflösung oder -suspension beladen. Als Modellarzneistoff wird Dihydroergotaminmesylat,

ein Antimigränewirkstoff, verwendet. Im Folgenden seien zwei unterschiedliche Formulierungsansätze herausgegriffen und ihre Präparation und Charakterisierung erläutert.

Methoden

Präparation

Die Trägermatrix unserer Zubereitung besteht aus einem Gelbildner wie Natriumalginat oder Xanthangummi und Zuckeralkohol wie Mannit. Weiters können Feuchthaltemittel, Emulsionsförderer, Geschmacks- und Geruchskorrigentien zugegeben werden.

Abbildung 1 zeigt, dass der Herstellungsprozess auf Lyophilisation einer Suspension aus Gelbildner, Zuckeralkohol und Feuchthaltemittel basiert.

Die dadurch entstehende Trägermatrix wird mit Arzneistofflösung oder -suspension beladen. Dies erfolgt durch Aufpipettieren der Lösung oder Suspension auf die Oberfläche der Trägermatrix. Aufgrund der porösen Struktur durchdringt die Flüssigkeit die gesamte Zubereitung und der Wirkstoff wird gleichmäßig in der gesamten Zubereitung verteilt. Damit beim Beladungsschritt keine Auflösung der Trägermatrix erfolgt, muss der Träger im Dispersionsmedium unlöslich sein. Als Solventien können Ethanol oder Neutralöl verwendet werden. Auf diese Weise können ethanollösliche und öllösliche/ölsuspendierbare Arzneistoffe in das Trägersystem eingearbeitet werden.

Bei der Verwendung von Neutralöl wird zur Erleichterung der Dispergierung im wässrigen Medium Polysorbitanum-80-oleinatum, ein nichtionogener Emulgator in die Trägermatrix eingebracht.

Werden die wirkstofffreien Trägermatrices mit alkoholischen Lösungen beladen, wird das Lösungsmittel (durch Trocknen bei 40°C (eine Stunde)) wieder entfernt. Bei der Beladung mit neutralöhlhaltigen Suspensionen verbleibt das Neutralöl in der Endzubereitung. In diesem Beitrag werden Zubereitungen, die durch Beladung mit alkoholischer Wirkstofflösung jenen, die durch Beladung mit neutralöhlhaltiger Wirkstofflösung entstehen, hinsichtlich ihrer Charakteristika gegenübergestellt.

Als Parameter zur Charakterisierung dieser Freigabesysteme werden die Disintegrationszeit, die gleichmäßige Wirkstoffbeladung und die Porosität herangezogen. Eine Messung der Härte ist aufgrund der elastischen Eigenschaften, die zu einer Stauchung der Arzneiform während der Messung führen nicht möglich.

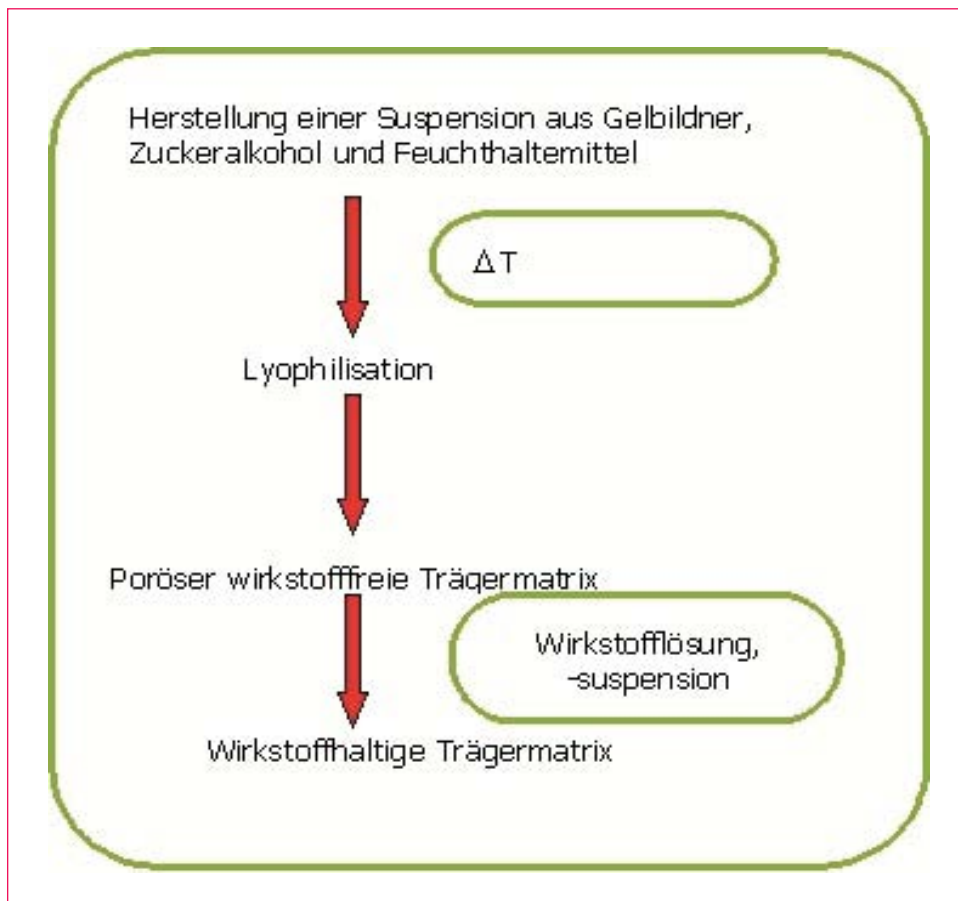


Abbildung 1 Schematischer Herstellungsprozess

1- Universität Graz, Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, Pharmazeutische Technologie, Schubertstrasse 6, 8010 Graz

2- Universität Graz, Institut für Pflanzenwissenschaften, Schubertstrasse 51, 8010 Graz

Disintegrationszeit

In Anlehnung an die Überprüfung der Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln lt. PHE 4. Ausgabe, Grundwerk 2002 / 2.09.01 wird die Zerfallszeit von 6 Einzelzubereitungen in Wasser von 37 °C bestimmt. Als Endpunkt wird die vollständige Auflösung der Trägermatrix festgelegt. Die Proben werden einzeln, ohne Verwendung einer Abdeckscheibe vermessen. Die Messungen werden an einem Pharma Test PTZ-E nach DIN EN ISO 9001 durchgeführt.

Gleichförmigkeit des Gehaltes einzeldosierter Arzneiformen

Lt. PHE 4. Ausgabe, Grundwerk 2002 / 2.09.06 Prüfung A wird diese Messung an 10 zufällig nach dem Stichprobenverfahren entnommenen Einheiten durchgeführt. Von diesen Mustern wird mit Hilfe eines geeigneten Analyseverfahrens einzeln der Wirkstoffgehalt bestimmt. Die Abweichung der Einzelgehalte vom Durchschnittsgehalt darf maximal 15% betragen.

Je eine Zubereitung wird in ein Eppendorfgefäß in 1 ml Ethanol suspendiert. Nach 60 min wird zentrifugiert (13000 U/min, 10 min) und der Überstand fluorimetrisch (Exzitation 280 nm, Emission 340 nm, BMG Fluostar Galaxy) vermessen.

ESEM Aufnahmen

Die Messungen werden mit einem Rasterelektronenmikroskop XL 30 ESEM (FEI Holland) am Institut für Pflanzenwissenschaften durchgeführt. Gearbeitet wird im Low Vacuum Mode, bei 20 kV Beschleunigungsspannung, einer Arbeitsdistanz von 8 mm und einem Kammerdruck von 1 Torr.

Vermessen werden jeweils eine Aufsicht und ein Querschnitt der Zubereitung, um einen Einblick in die innere Struktur zu erhalten.

Quecksilberporosimetrie

Die Messungen werden an einem Poremaster 60 GT bei der Firma Quantachrome GmbH durchgeführt. Die Proben werden nicht thermisch vorbereitet. Je Messung wurde 1 Lyotab verwendet. Gearbeitet wurde in einem Druckbereich von 0–414 MPa.

| Formulierung 1 | Formulierung 2 |
|--------------------------|-------------------------------|
| Natriumalginat | Natriumalginat |
| Mannit | Mannit |
| Glycerol | Glycerol |
| | Polysorbitanum – 80-oleinatum |
| | Neutralöl |
| Dihydroergotamin-mesylat | Dihydroergotamin-mesylat |

Tabelle 1 Zusammensetzung der Formulierungen

Ergebnisse

Wie bereits oben erwähnt, sollen in diesem Beitrag zwei unterschiedliche Formulierungsansätze gegenübergestellt werden. Einerseits werden Trägermatrices betrachtet, die mit alkoholischen Lösungen des Wirkstoffes Dihydroergotamin beladen werden (Formulierung 1), andererseits Trägermatrices, die mit neutralöhlhaltigen Suspensionen des Wirkstoffes Dihydroergotamin beladen werden (Formulierung 2). In Tabelle 1 ist die Zusammensetzung dieser Zubereitungen angegeben. Zusätzlich werden die Placebos zu diesen Zubereitungen charakterisiert.

In Abbildung 2 sind die Zerfallszeiten dieser Zubereitungen dargestellt, wobei die unbeladenen den beladenen Zubereitungen gegenübergestellt werden.

Bei der Beladung mit alkoholischen Lösungen des Wirkstoffes sind die Zerfallszeiten nur geringfügig gegenüber den unbeladenen Trägermatrices erhöht. Bei der Beladung mit Neutralöl wirkt sich die Beladung in einem deutlichen Anstieg der Zerfallszeit von 3 Sekunden auf 14,8 Sekunden aus. Dies lässt sich durch einen Verlust an Poren durch das eingedrungene Neutralöl erklären.

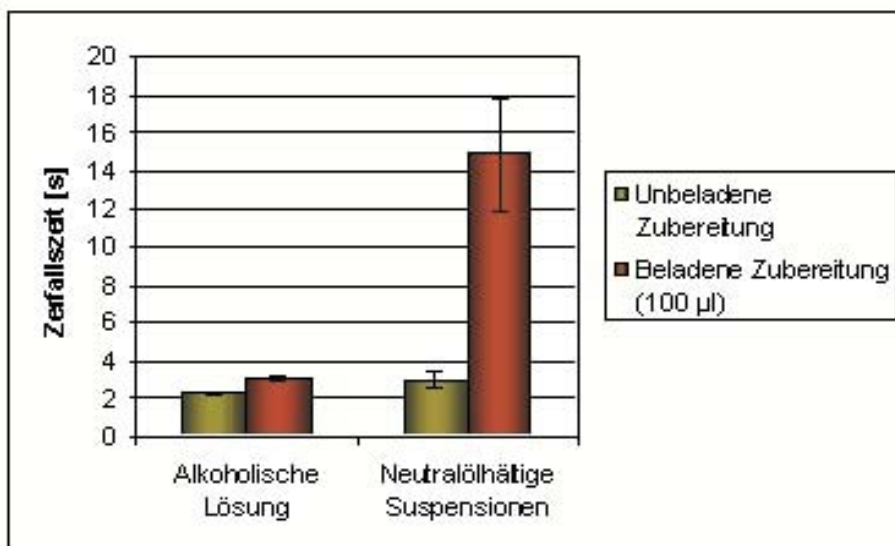


Abbildung 2 Zerfallszeiten der Formulierungen

Quecksilberporosimetrie

Messungen mit dem POREMASTER von QUANTACHROME (siehe nebenstehender Artikel) erfolgen nach DIN-Norm 66133. Eine vorbereitete poröse Probe wird mit Quecksilber als nichtbenetzende Flüssigkeit umhüllt. Durch Druckerhöhung wird das Quecksilber in die Poren gepresst. Die Beziehung zwischen Druck und zu füllender Porengröße wird durch die Washburn-Gleichung beschrieben.

QUANTACHROME hat jüngst mit dem POREMASTER die Messgrenzen für Porendurchmesser von 3,6 nm bis über 950 µm erweitert!

Eine Grundvoraussetzung für ein modernes QUANTACHROME-Pososimeter ist das waagerechte Befüllen der Messzellen. So ist mit einfachen Standardmesszellen der gesamte Messbereich bis 950 µm erfassbar. Beim automatischen Befüllen der Messzellen muss eine Quecksilbersäule auf der Probe verhindert werden, um die Erfassung großer Makroporen, des zugehörigen Porenvolumens und der Porenverteilung zu ermöglichen. Bereits eine 10 cm hohe Quecksilbersäule bei einem vertikalen Befüllen einer Messzelle begrenzt den Porenbereich bei ca. 100 µm. Größere Poren blieben in diesem Falle undetektiert und der Porenbereich betrage nur ca. 10% von dem des POREMASTER. Zum Glück sind alle Geräteversionen des POREMASTER mit waagrechttem Füllmechanismus für eine Makroporenanalyse state of the art ausgestattet.

Über weitere Messmöglichkeiten und modernste Auswertungen informieren wir Sie gerne und stehen auch für Test- und Auftragsmessungen gerne zu Ihrer Verfügung!



Poremaster GT 60

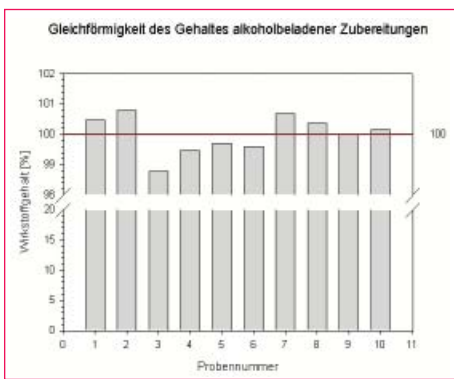


Abbildung 3 Gleichförmigkeit des Gehaltes alkoholbeladener Zubereitungen (Formulierung 1)

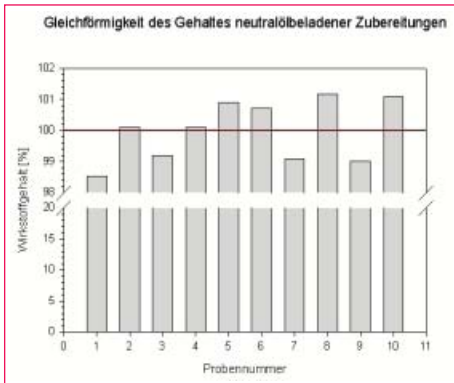


Abbildung 4 Gleichförmigkeit des Gehaltes neutralöbeladener Zubereitungen (Formulierung 2)

Die auf diese Weise hergestellten Zubereitungen können, wie in *Abbildung 3 und 4* gezeigt, gleichmäßig mit dem Wirkstoff beladen werden. Die Konzentration der aufgetragenen Lösung oder Suspension wird so gewählt, dass sich eine Endkonzentration von 2 mg / Einzelzubereitung ergibt.

Bei beiden Formulierungsansätzen, Beladung mit Wirkstofflösungen oder Beladung mit Wirkstoffsuspensionen, liegen die Abweichungen unter 2%. Diese Abweichungen liegen innerhalb der von den Zulassungsbehörden anerkannten Grenzen.

In *Abbildung 5* sind elektronenmikroskopische Aufnahmen der Formulierungen 2 und des entsprechenden Placebos gezeigt. Zur Veranschaulichung des Herstellungsprozesses wird

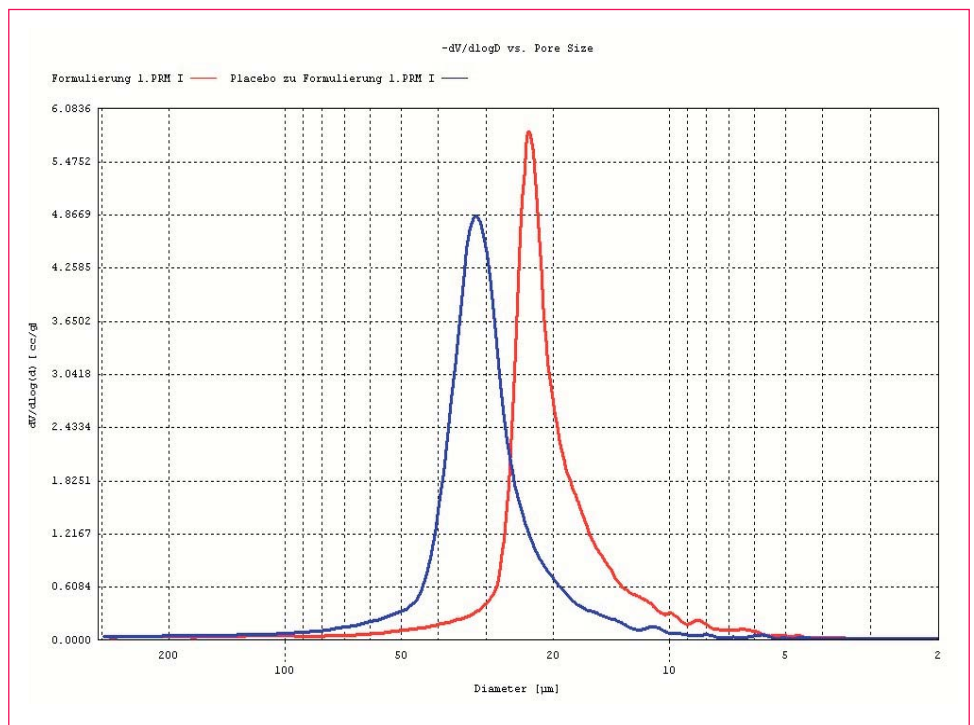


Abbildung 6 Porengrößenbereich der Formulierung 1 und des entsprechenden Placebos

schaulichung des Herstellungsprozesses wird eine neutralöhlhaltige Lösung von Sudan (III), einem roten Farbstoff, aufgebracht. Die elektronenmikroskopischen Messungen werden an ungefärbten Zubereitungen durchgeführt.

Das enthaltene Neutralöl überzieht die Mannitkristalle mit einem dünnen Film und verursacht einen Schimmer rund um die Kristalle. Somit konnte gezeigt werden, dass Neutralöl den Gesamtformling durchdringt und die Poren besetzt. Diese Vermutung konnte auch durch die porosimetrischen Messungen bestätigt werden.

In *Abbildung 6* (Formulierung 1 und entsprechendes Placebo) und 7 (Formulierung 2 und entsprechendes Placebo) sind die Porengrößenverteilungen der Zubereitungen dargestellt.

Bei der unbeladenen Zubereitung beträgt der Porengrößenbereich 10 – 50 µm, während es bei Formulierung 1 zwischen 7 und 50 µm sind. Wie erwartet unterscheiden sich die Zubereitungen kaum in ihrer Porosität, da das verwendete Lösungsmittel (Ethanol) im Herstellungsprozess wieder entfernt wird und das ursprüngliche Porennetzwerk erhalten bleibt.

Bei unbeladener Zubereitung beträgt der Porengrößenbereich 10 – 50 µm, während es bei Formulierung 2 zwischen 20 und 40 µm sind. Dies lässt sich durch die Tatsache erklären, dass die in der unbeladenen Zubereitung enthaltenen kleineren Poren bei der Beladung durch das Neutralöl gefüllt werden. Auch in der nach unten hin scharfen Begrenzung des Porengrößenbereiches wird dies deutlich.

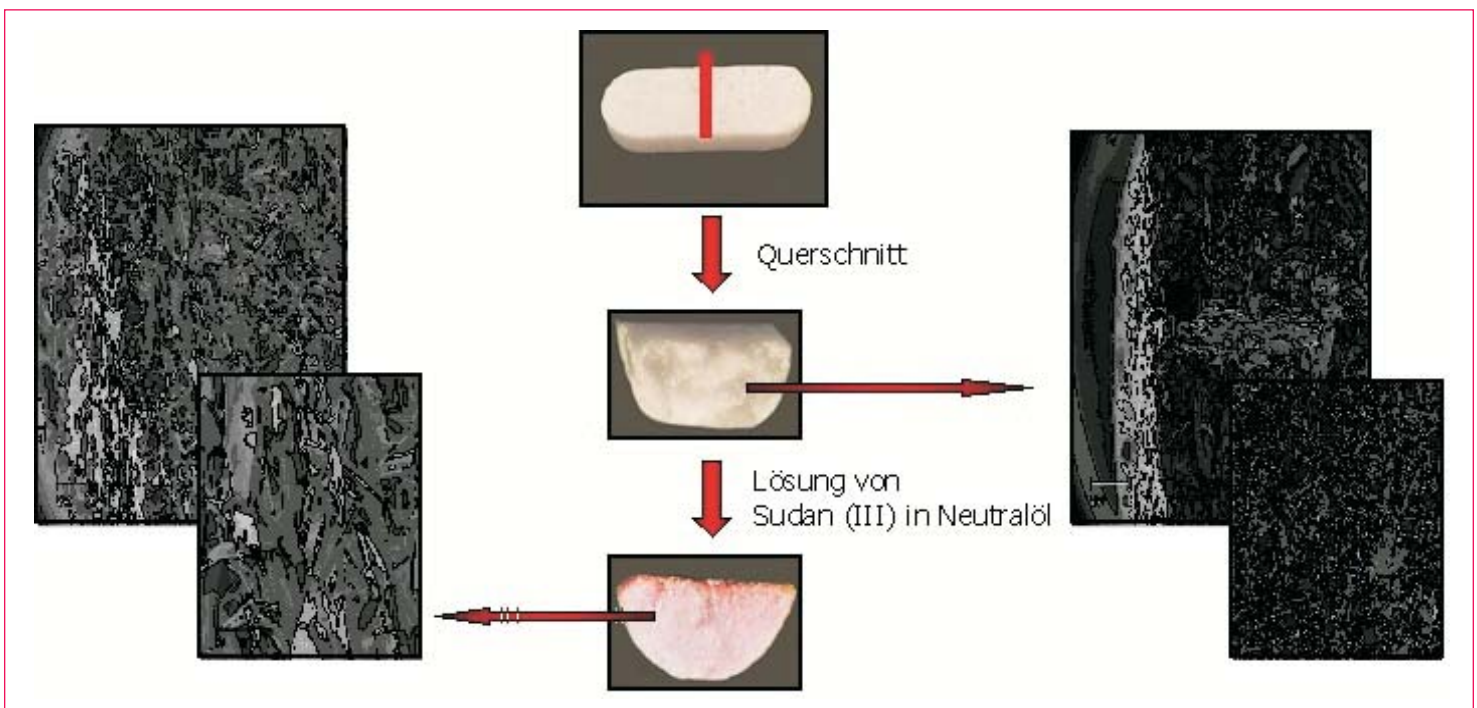


Abbildung 5 Elektronenmikroskopische Aufnahmen der Formulierung 2 und des entsprechenden Placebos

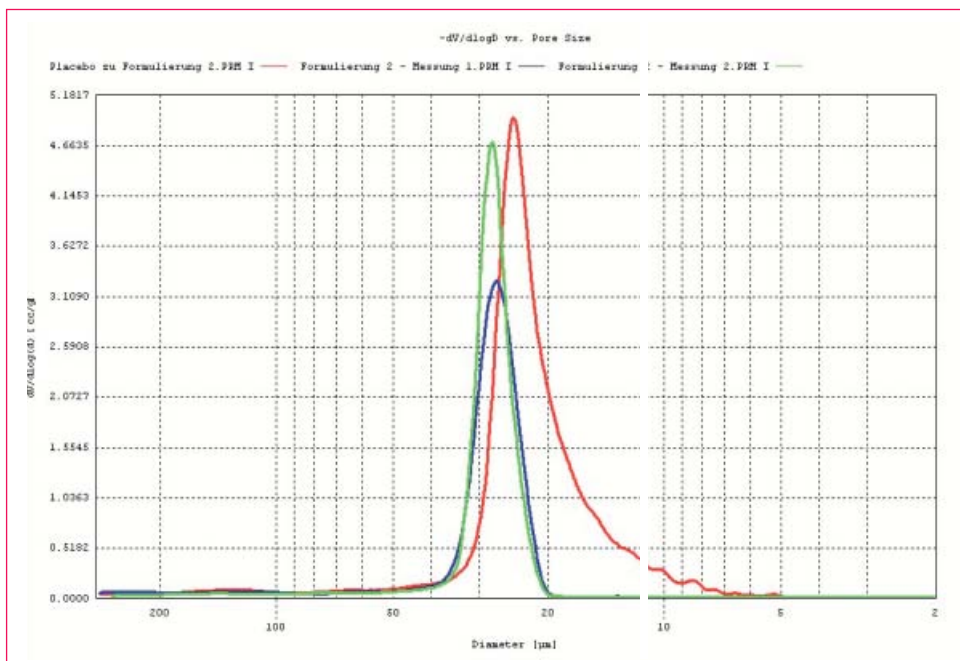


Abbildung 7 Porengrößenbereich der Formulierung 2 und des entsprechenden Placebos

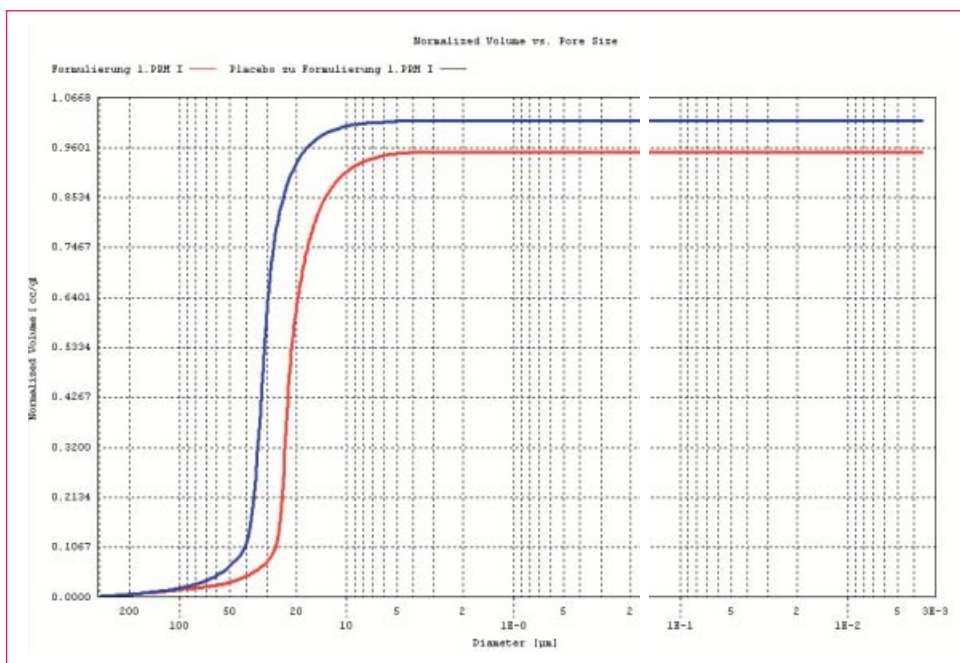


Abbildung 8 Intrudiertes Volumen der Formulierungen 1 und des entsprechenden Placebos

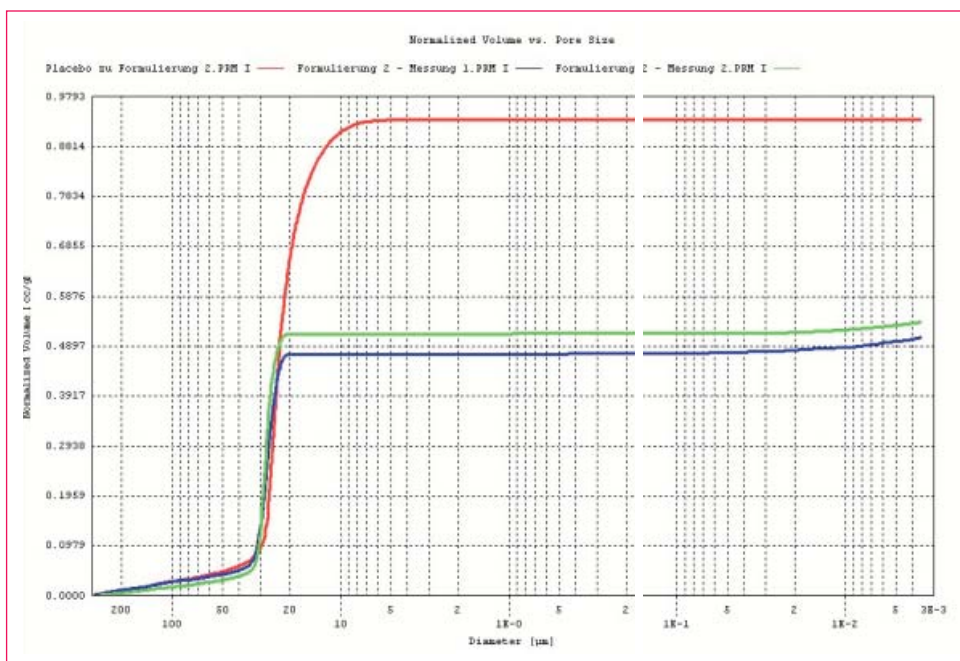


Abbildung 9 Intrudiertes Volumen der Formulierung 2 und des entsprechenden Placebos

Abbildung 8 (Formulierung 1 und entsprechendes Placebo) und 9 (Formulierung 2 und entsprechendes Placebo) zeigt die Porenvolumina der beiden Formulierungsansätze.

Bei der Beladung der Zubereitungen mit alkoholischen Lösungen zeigt sich kein Unterschied im intrudierten Porenvolumen. Dies lässt sich wiederum durch die vollständige Entfernung des Lösungsmittels erklären.

Bei der Beladung der Zubereitung mit neutral-ölhaltigen Suspensionen nimmt das Porenvolumen um etwa die Hälfte ab (0,86 vs. 0,42 cm³/g). Die Grafik verdeutlicht, dass neben den kleineren Poren (unter 10 µm) auch größere Poren besetzt werden. Nach dem Beladungsschritt sind jedoch noch immer genügend Poren vorhanden, um eine rasche Auflösung der Zubereitung zu ermöglichen.

Zusammenfassung

Durch Variation der Bestandteile wurden Zubereitungen gefunden, die im wässrigen Medium binnen weniger Sekunden zerfallen. Diese Träger können mit alkoholischen oder öllöslichen/ölsuspendierbaren Wirkstoffen beladen werden. Die Disintegrationszeiten der beladenen Zubereitungen sind mit 3 bis 15 Sekunden sehr gering.

Eine Gleichförmigkeit des Gehaltes konnte sowohl bei einer Beladung mit Wirkstofflösung als auch mit Wirkstoffsuspension erreicht werden, wobei die Werte sehr eng um den Durchschnittswert streuen.

Anhand der elektronenmikroskopischen Aufnahmen konnte gezeigt werden, dass die gesamte Zubereitung von der Arzneistoffsuspension durchdrungen wird. Die porosimetrischen Untersuchungen bestätigen die Annahme, dass durch den Beladungsschritt mit neutral-ölhaltigen Suspensionen die vorhandenen Poren gefüllt werden, aber noch immer genügend Poren vorhanden sind, um eine rasche Auflösung der Zubereitung zu gewährleisten.

Literaturverzeichnis

- [1] Habib, W., Khankari, R. and Hontz, J. (2000) Critical reviews in therapeutic drug Carrier Systems 17, 61-72.
- [2] Cousin, G., Bruna, E. and Gendrot, E. (1995) in: US Patent & Trademark Office Laboratoires Prographarm.
- [3] Koizumi, K.-i., Watanabe, Y., Morita, K., Naoki, U. and Matsumoto, M. (1997) International journal of pharmaceutics 152, 127-131.
- [4] Virley, P. and Yarwood, R. (1990) Manufacturing Chemist 61, 36-37.
- [5] Gregory, G.K.E., Peach, J.M. and Du Mayne, J.D. (1983) in: US Patent & Trademark office John Wyeth & Brother Limited, USA.
- [6] Blank, R.G., Mody, D.S., Kenny, R.J. and Aveson, M.C. (1990) in: US Patent & Trademark office American Home Products Corporation, USA.
- [7] Humbert-Droz, P., Seidel, M. and Martani, R. (2000) in: US Patent & Trademark Office Novartis Consumer Health S.A.

Oberflächen- und Porencharakterisierung mit Hilfe von Gassorption und Quecksilberporosimetrie

Teil 5: Die Verwendung alternativer Messgase bei Gassorptionsmessungen

Dr. Dietmar Klank, QUANTACHROME GmbH, Dietmar.Klank@quantachrome.de

Teil 5 dieser Beitragreihe beschäftigt sich mit der Verwendung alternativer Messgase im Rahmen der Gassorptionsmethode zur Oberflächen- und Porenanalyse. Detailliert werden die Gründe besprochen, warum alternative Messgase, wie Krypton, Argon oder Kohlendioxid zur Lösung verschiedener Aufgabenstellungen sehr hilfreich sein können. Dabei wird auf die Vorteile dieser Messgase zur Bestimmung kleiner Oberflächen und zur Mikroporencharakterisierung eingegangen.

Einige Gründe sprechen für die Standardmethode der Oberflächen- und Porencharakterisierung mittels Stickstoffsorption bei der Temperatur des flüssigen Stickstoffs (77,4 K). In erster Linie sind dies sehr praktische Ursachen, wie die leichte und preiswerte Verfügbarkeit sowohl von Stickstoffmessgas entsprechender Reinheit (empfohlen 99,999%) als auch von Flüssigstickstoff als Kühlmittel zur Realisierung der Messtemperatur. Gäbe es jedoch keinerlei Nachteile der Standard-Stickstoff-Sorptionsmessungen, wäre auch keine Notwendigkeit für alternative Messungen gegeben. In den folgenden Kapiteln sind Aufgabengebiete benannt, welche den Einsatz alternativer Messgase und Messbedingungen sinnvoll machen. Die Alternativen zur Stickstoff-Messung ergeben sich aus der:

1. Bestimmung sehr kleiner Oberflächen,
2. Charakterisierung von Ultramikroporen,
3. Untersuchung spezieller Wechselwirkungen zwischen Gasen bzw. Dämpfen und den Feststoffoberflächen bzw. porösen Systemen.

Bestimmung sehr kleiner Oberflächen

Generell sollten große Oberflächen einfacher vermessbar sein als sehr kleine, was sich in der Praxis auch bestätigt. Wesentlich ist hierbei die Frage nach dem so genannten Totvolumen des Messsystems, d.h. dem Volumen, in dem die Gleichgewichtseinstellung stattfindet. Die adsorbierte Gasmenge wird durch Warten bis zum Sorptionsgleichgewicht, also bis zu minimalen Druckänderungen bzw. konstanten Drücken, bestimmt. Danach erfolgt die Subtraktion des im Gleichgewichtssystem (Totvolumen) verbliebenen, nicht adsorbierten Gases von der dosierten Gasmenge. Umso größer die Differenz zwischen dosierter und nicht adsorbierter Gasmenge bei einer Messung ist, desto größer ist die relative Druckänderung im Messsystem gegenüber der Druckänderung bei einer Leermessung und desto größer ist die adsorbierte Gasmenge.

Eine ganze Reihe unterschiedlichster Proben verursachen bei Standardmessungen Probleme dadurch, dass die absoluten Oberflächen in der Messzelle relativ gering sind. In der pharmazeutischen Forschung liegen oft nur geringe Mengen neuer Testsubstanzen vor, während andere Stoffe von Natur aus sehr geringe Oberflächen besitzen. In letzterem Fall sollte die Probeneinwaage maximiert werden, um größere Messeffekte zu erzielen. Wie lässt sich aber das Totvolumen, also das Systemvolumen im Gleichgewicht oder anders gesagt, wie lässt sich die Anzahl der Messgasmoleküle im Systemvolumen verringern?

Im Folgenden die Möglichkeiten der Totvolumenminimierung:

1. Verwendung von Messzellen mit kleinem internen Volumen: Diese Möglichkeiten sind nahezu unbegrenzt und liegen beim Gerätenutzer. QUANTACHROME bietet hierzu preiswerte Messzellen mit metrischen Maßen (12, 9 und 6 mm) an. Bei Verwendung eines Füllstabes und minimalem Messzellenvolumen insbesondere in der Kaltzone lassen sich optimale Messbedingungen erreichen.
2. Verwendung eines kleinen Manifolds (System- bzw. Dosiervolumen): Das Dosiervolumen der QUANTACHROME-Messgeräte ist optimiert. Große

Manifoldvolumina können zwar große Mengen Gas dosieren, sind aber weniger sensitiv für kleine Änderungen der Gasmenge. Das Manifoldvolumen sollte andererseits auch nicht zu klein sein, da sonst sehr viele Dosierungen pro Messpunkt notwendig sind. Aus diesen Gründen liegen typische Manifoldvolumina von AUTOSORB oder NOVA bei 18-20 ml.

3. Abtrennen des Dosiervolumens vom Messvolumen nach der Gasdosierung: Der AUTOSORB-1-MP zeichnet sich unter anderem dadurch aus, dass nach der Gasdosierung das Ventil zum Dosiervolumen geschlossen wird. Für eine bestimmte Menge sorbierten Gases ergibt sich, dass die Druckänderung bei einem kleineren Systemvolumen größer ist. Mit dem Abtrennen des Dosiervolumens wird erstens das Systemvolumen während der Gleichgewichtseinstellung signifikant verringert und zweitens auch die Leckrate minimiert.
4. Kühlen nur des Teils der Messzelle auf Messtemperatur, der unbedingt notwendig ist: Beim AUTOSORB wird mit einem Thermistorprinzip gearbeitet, so dass nur die Probe, nicht aber die gesamte Messzelle mit Flüssigstickstoff gekühlt wird. Hintergrund ist hier, dass sich z.B. bei 298K bei beliebigem konstantem Druck pro Volumen Kaltzone genau 298K/77K mal mehr Moleküle befinden als in der entsprechenden Warmzone (298K). Dies bedeutet, dass die Verringerung des Totvolumens in der Kaltzone um 1 cm³ fast einer Totvolumenverringerng von 4 cm³ in der Warmzone entspricht.
5. Messen bei niedrigen Drücken: Da der Gültigkeitsbereich der Auswertemethoden vorgegeben ist bzw. aus den Adsorptionsmechanismen resultiert, lässt sich hier nur durch alternative Messgase etwas ändern. Durch Verringerung des Sättigungsdampfdruckes kann man in niedrigere Druckbereiche gelangen, was anhand von *Abbildung 1* erläutert werden soll.

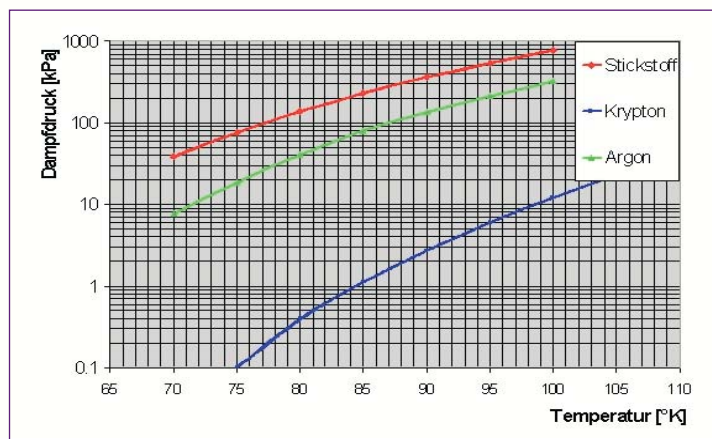


Abbildung 1 Sättigungsdampfdruck von Stickstoff, Argon und Krypton in Abhängigkeit von der Temperatur

Abbildung 1 zeigt die Abhängigkeit des Sättigungsdampfdruckes von der Temperatur für die Messgase Stickstoff, Argon und Krypton. Aus der Siedetemperatur des Flüssigstickstoffs (x-Achse 77,4 K) kann für Stickstoff

auf der y-Achse ein Sättigungsdampfdruck von ca. 100 kPa, also nahe Umgebungsdruck, abgelesen werden. Gleichzeitig sieht man, dass bei höheren Temperaturen der Sättigungsdampfdruck deutlich ansteigt. Bei einer Temperatur von ca. 84 K beträgt der Sättigungsdampfdruck von Stickstoff bereits etwa das Doppelte des Umgebungsdruckes (ca. 200 kPa). Bei dieser Temperatur kann also mit einer Normaldruckapparatur keine Isotherme mehr bis zum Sättigungsdampfdruck gemessen werden.

Für Argon lässt sich ebenfalls erkennen, dass der Sättigungsdampfdruck bei der Siedetemperatur des Messgases, bei Argon sind dies 87 K, etwa 100 kPa beträgt. Eine Argonisotherme bei 87 K ist also mit einer kommerziellen Sorptionsapparatur gut möglich und wird für Mikroporencharakterisierungen empfohlen, wie weiter unten beschrieben wird. Wie verändert sich aber der Sättigungsdampfdruck von Argon, wenn man zur Temperierung Flüssigstickstoff mit 77,4 K verwendet? Da wir uns hier unterhalb der Siedetemperatur des Messgases bewegen, liegt auch der Sättigungsdampfdruck unterhalb des Umgebungsdruckes. Im Falle von Argon bei 77,4 K beträgt der Sättigungsdampfdruck ca. 30 kPa (ca. 220 Torr). Daraus kann geschlossen werden, dass sich bei der Argonadsorption gegenüber der Stickstoffadsorption (beides bei 77,4 K) nur ca. 1/3 der Moleküle im Gasraum befinden. Adsorbiert eine Probe eine bestimmte Menge Gasmoleküle, so sollte die Sensitivität der Argon- gegenüber der Stickstoffsorption um den Faktor 3 höher sein. Dieser positive Effekt kommt insbesondere bei kleinen Oberflächen, d.h. an der Messgrenze der Analyseverfahren, zum Tragen. Er lässt sich weiter verstärken, wenn man den Sättigungsdampfdruck weiter absenkt. Aus *Abbildung 1* kann man dies für Krypton ablesen. Bei 77,4 K beträgt der Sättigungsdampfdruck nur ca. 0,2 kPa. Adsorbiert eine kleine Oberfläche eine bestimmte Anzahl Moleküle, so ist die Druckänderung am größten, wenn die Adsorption aus einer kleinen Gasmenge heraus erfolgt. Durch einen so niedrigen Sättigungsdampfdruck des Krypton bei 77,4 K wird die Anzahl der Moleküle um ein Vielfaches verringert und die Sensitivität der Messung um ein Vielfaches erhöht. Durch den niedrigen Druck bei den Kryptonmessungen sind nur ca. 1/300 der Moleküle im Gasraum, im Vergleich zu normalen Stickstoffmessungen. Auf diese Weise wird Krypton erfolgreich zur Bestimmung sehr kleiner Oberflächen (<0,5 m²) angewendet. Dadurch dass die Messungen bei deutlich niedrigeren Drücken erfolgen, sind allerdings auch bessere Vakuumsysteme (Turbomolekularpumpe) und zusätzliche Niederdrucksensoren erforderlich. Dieser Kostennachteil muss in Kauf genommen werden, wenn die Bestimmung sehr kleiner Oberflächen notwendig ist und eine andere Lösung aufgrund geringer Probenmengen oder sehr kleiner Oberflächen nicht möglich ist.

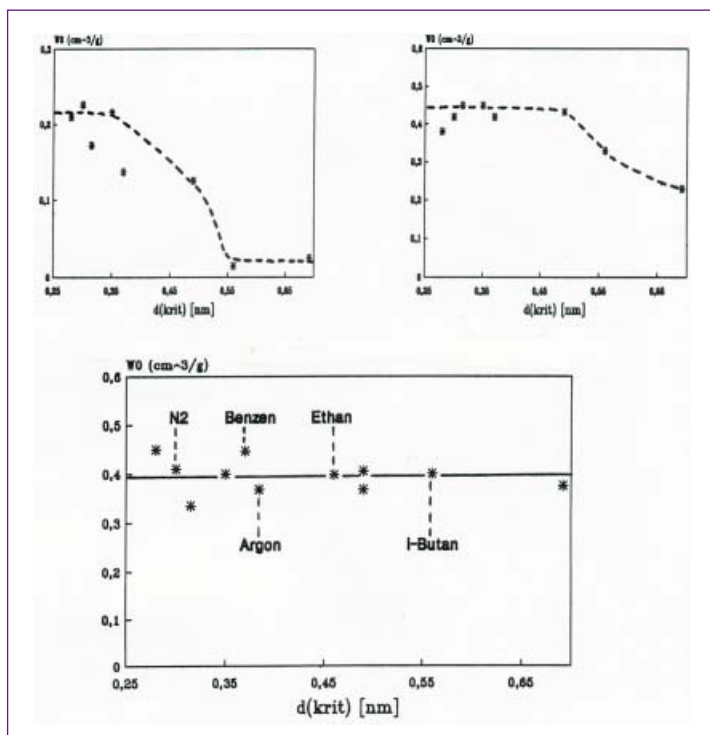


Abbildung 2a-c Darstellung des Mikroporenvolumens von Aktivkoksen (2a oben links und 2b rechts) und Aktivkohle (2c unten) in Abhängigkeit vom Moleküldurchmesser der verwendeten Adsorptive

Während bei der Temperatur des flüssigen Stickstoffs der Sättigungsdampfdruck von Stickstoff ca. bei Umgebungsdruck liegt, beträgt er für Krypton bei dieser Temperatur nur 2,63 Torr. Dies der Dampfdruck der unterkühlten Flüssigkeit. Der Dampfdruck von Kryptoneis beträgt nur ca. 1,5 Torr (Konsultieren Sie uns, bevor Sie versuchen eine vollständige Kryptonisotherme bei 77 K zu starten!). Die minimal notwendige Oberfläche in der Messzelle sinkt von ca. 0,5 m² für Stickstoffmessungen mit dem AUTOSORB deutlich unter 0,05 m² für Kryptonmessungen.

Charakterisierung von Ultramikroporen

Der Bereich der Mikroporen wird von manchen Autoren zu Recht noch einmal unterteilt in die so genannten Ultramikroporen und die Supermikroporen. Die Ultramikroporen liegen im atomaren Bereich, d.h. beinhalten Mikroporen mit Porendurchmessern, die nur 1-3 Adsorbatmolekülen entsprechen. Bei einem Durchmesser des Stickstoff-, Argon- oder CO₂-Moleküls von ca. 0,3 nm betrifft dies insbesondere die Mikroporen kleiner 1 nm. Diese Poren befinden sich teilweise im Größenbereich, wo sich gegenüber größeren Molekülen Molekularsiebeffekte einstellen, wie die *Abbildungen 2a-c* verdeutlichen. Angewendet wurden Gase und Dämpfe mit unterschiedlichen kritischen Moleküldurchmessern zur Charakterisierung der mikroporösen

Literatur

Mit »**Porous Solids and Powders: Surface Area, Pore Size and Density**«, Verlag Kluwer Academic Publishers, ISBN 1-4020-2302-2, steht ein neues Buch zur Verfügung, welches sowohl für die Gassorption (Physisorption und Chemisorption) als auch für die Quecksilberporosimetrie die traditionellen mit den modernsten Auswertetheorien zusammenfassend darstellt. Damit geht dieses Buch von **S. Lowell, J.E. Shields, M.A. Thomas und M. Thommes**, das nicht von einer Firma sondern einem wissenschaftlichen Verlag herausgegeben wurde, insbesondere bei den Kapiteln zu Aspekten der Adsorptionsmechanismen über andere Werke hinaus.

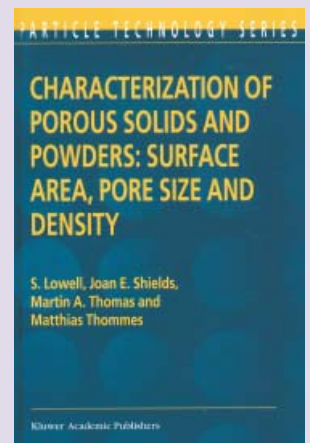
Das Buch spricht sowohl Studenten als auch Wissenschaftler in der Industrie oder allgemein in Fachgebieten an, wo eine exakte und vollständige Oberflächen- und Porenanalyse gefordert ist.

Wesentliche Aussagen werden zur (nichtlokalen) Dichtefunktionaltheorie (NLDFT) und Monte-Carlo-Simulation zur Mikroporencharakterisierung getroffen und die NLDFT auf Mikro- und Mesoporen angewendet. In Bezug auf die Mesoporencharakterisierung wird ein Schwerpunkt auf die korrekte Interpretation der Hysteresen gelegt. Hier werden den klassischen makroskopischen die modernen mikroskopischen Methoden zur Porenanalyse gegenübergestellt. Auch auf modernste Ergebnisse, z.B. zur Temperaturabhängigkeit von Hystereseffekten und die Eigenschaften des Porenfluids in Abhängigkeit von Temperatur und Porengröße wird eingegangen und auf entsprechende weiterführende Artikel verwiesen.

Ebenso wie für die Gassorption spielt auch für die Quecksilberporosimetrie, deren Messbereich von QUANTACHROME erst jüngst von ca. 3 Nanometer bis 950 µm (!) erweitert wurde, die Interpretation der Hysteresen eine wesentliche Rolle.

Hier werden wesentliche Aspekte und die Theorien der unterschiedlichen Hysteresearten vorgestellt und eine Verbindung beider Messmethoden, der Gassorption und der Quecksilberporosimetrie, hinsichtlich der Eigenschaften der Porenfluide gezogen.

Der experimentelle Teil 2 des Buches bespricht die Messtechnik, die Messmethoden und wesentliche Aspekte der Analyseverfahren zur Oberflächen- und Porengrößenbestimmung sowie zur Dichtemessung.



Struktur. Die berechneten Mikroporenvolumina in Abhängigkeit des verwendeten Adsorptivs zeigen Molekularsiebeffekte in *Abbildung 2 a und b* (oben, auf Seite 9).

Erkennbar wird, dass größere Moleküle bei den untersuchten Aktivkoksen das Mikroporenvolumen nicht bzw. nicht vollständig füllen können. Ursache sind sehr enge Mikroporen oder zumindest sehr enge Poreneingänge, welche den Zutritt großer Moleküle nicht ermöglichen. Anders die Situation bei einer Aktivkohle, für die die Abhängigkeit des Mikroporenvolumens vom verwendeten Adsorptiv ebenfalls in *Abbildung 2* (unten, auf Seite 9) dargestellt ist. Hier treten keine Molekularsiebeffekte auf, auch größere Moleküle können das gesamte Mikroporenvolumen ausfüllen.

Je enger die Mikroporen desto länger dauern die Adsorptionsmessungen, insbesondere von Stickstoff bei 77,4 K. Die Adsorption erfolgt bei umso niedrigeren Relativdrücken, je enger die Mikroporen des Feststoffes sind. Dies ergibt sich aus der Abhängigkeit des Relativdruckes zum Porenfüllen vom Porendurchmesser der zu füllenden Pore. Aus diesem Grund beginnt die Messung bei sehr niedrigen Relativdrücken. Damit verbunden ist aber auch, dass relativ wenige Gasmoleküle im Gasraum vorhanden sind. Diese Moleküle müssen durch verschiedene Diffusionsprozesse (Normaldiffusion, Oberflächen- und Knudsendiffusion und bei sehr engen Poreneingängen auch durch aktivierte Spaltdiffusion) in die engsten Poren gelangen, bis sich das Adsorptionsgleichgewicht eingestellt hat. Wie unterschiedlich die Gleichgewichtszeiten in Abhängigkeit vom Druck im Messsystem sein können erkennt man daran, dass die Gleichgewichtszeit für einen Messpunkt bei sehr niedrigen Relativdrücken Stunden dauern kann, während die BET-Oberfläche der gleichen Probe innerhalb einer Stunde zu vermessen ist. Unterschied ist, dass die Bestimmung der BET-Oberfläche in einem Druckbereich stattfindet, der beispielsweise 100000-mal höher liegt als der Druckbereich des Füllens kleinster Mikroporen. Durch eine Vervielfachung der Anzahl der Gasmoleküle steigt die Wahrscheinlichkeit des Hineindiffundierens von Molekülen in das Mikroporensystem pro Zeiteinheit ebenfalls um ein Vielfaches und erhöht aus diesem Grunde die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung enorm. Eine zusätzliche Rolle für langdauernde Gleichgewichtseinstellungen spielt die niedrige Messtemperatur von 77,4 K. Je niedriger die Temperatur desto niedriger ist die Beweglichkeit der Adsorptivmoleküle und desto niedriger ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Molekül pro Zeiteinheit in einen der engen Poreneingänge eintritt. Die Erhöhung der Messtemperatur kann hier positiv wirken, es sei aber daran erinnert, dass sich damit auch der Sättigungsdampfdruck ändert, wie später für die Adsorption von Kohlendioxid erläutert wird. Fassen wir aber vorher zusammen, wie im Rahmen der Mikroporenanalyse die Standardmethode der Adsorption von Stickstoff bei 77,4 K bewertet wird.

Für die Verwendung von Stickstoff bei 77,4 K zur Mikroporencharakterisierung sprechen:

1. Vergleichbarkeit von Ergebnissen: BET-Oberflächen, Porenvolumina und Mesoporenverteilungen basieren oft auf N_2 -Sorption bei 77K
2. Gesamtcharakterisierung der Porenstruktur durch eine Messung möglich
3. Probenvergleich steht oft im Mittelpunkt der Aufgabenstellung
4. Andere Sorptive sind teilweise keine echte Alternative bei der Mikroporenanalyse
5. Ungelöste Probleme auf dem Gebiet von Auswertemethoden sprechen für eine Standardmethode.

Gegen die Anwendung der Stickstoffadsorption bei 77,4 K sprechen:

1. Stickstoff ist kein inertes Messgas. Es tritt nicht atomar sondern molekular auf und besitzt ein so genanntes Quadrupolmoment, was bedeutet, dass die Wechselwirkungen des Stickstoffmoleküls zu Feststoffen nicht reine unspezifische Wechselwirkungen sind und somit auch die entsprechenden Auswertemodelle nur begrenzt zutreffen.
2. Stickstoffadsorption bei 77K beginnt bei sehr niedrigen Relativ- und Absolutdrücken. Daraus resultiert eine Reihe von Problemen:
 - Diffusionsprobleme aufgrund niedriger Drücke,
 - kinetische Probleme aufgrund niedriger Messtemperatur,
 - lange Gleichgewichtszeiten,
 - höhere Anforderungen an die Messtechnik (Drucksensoren, AD-Wandler, Leckraten, Temperaturkonstanz u.a.)

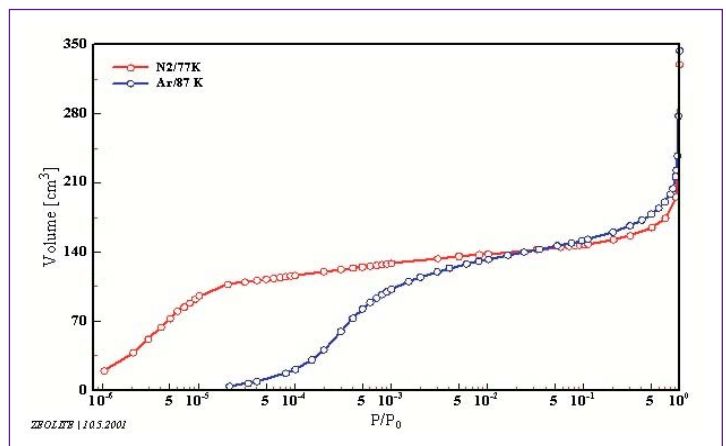


Abbildung 3 Vergleich der Stickstoffadsorption bei 77,4 K gegenüber der Argonadsorption bei 87 K für einen Zeolithen

Abbildung 3 zeigt den Unterschied zwischen der Stickstoff- und Argonadsorption bei 77,4 K bzw. 87,3 K eines Zeolithen. Die Adsorption des Argon erfolgt bei deutlich höheren Relativdrücken. In der Regel beginnt die Argonadsorption (87,3 K) bei Relativdrücken, die ca. 2 Größenordnungen höher liegen als die der Stickstoffadsorption (77,4 K). Daraus resultieren wesentliche Vorteile bzgl. der Messzeit der Argonadsorption, abgesehen davon, dass Argon als atomar auftretendes Edelgas dem idealen Gas und den idealen unspezifischen Wechselwirkungen näher kommt als das Stickstoffmolekül. Mit der höheren Temperatur des Flüssigargons von 87,3 K und durch die höheren Relativdrücke, bei denen die Ultramikroporen gefüllt werden, ergeben sich beschleunigte Diffusionsprozesse, schnellere Gleichgewichtseinstellungen und damit deutlich kürzere Messzeiten. Nicht unerwähnt bleiben soll die Auswertung der Argonisothermen bei 87,3 K für die Zeolithe: QUANTACHROME bietet hierfür die Dichtefunktionaltheorie als modernstes Auswerteverfahren an.

Es gibt aber weitere Alternativen zum Stickstoff bei 77,4 K. Notwendig sind diese bei engsten Mikroporen, wo die Stickstoffadsorption bei 77,4 K kinetisch so stark gehemmt ist, dass praktisch keine Gleichgewichtseinstellung abgewartet werden kann. Praktisch äußert sich dies darin, dass auch BET-Messungen bei solchen Proben erstens sehr lange dauern und zweitens meist zu niedrige BET-Oberflächen ermittelt werden. Ursache ist, wie schon angedeutet, nicht die Größe des Stickstoffmoleküls sondern die niedrige Messtemperatur. Gesucht ist in solchen Fällen ein Messgas, welches bei deutlich höheren Temperaturen als 77,4 K verwendet werden kann und mit der Isothermenmessung einen für die Mikroporencharakterisierung relevanten Relativdruckbereich überstreicht. Es bietet sich hierfür die Adsorption von Kohlendioxid bei 273 K an. Der Sättigungsdampfdruck von Kohlendioxid bei der Temperatur von Eiswasser beträgt 3485 kPa (26142 Torr). Mit einem kommerziellen Messgerät mit einem Druckbereich bis ca. 100 kPa ist damit nur ein Relativdruckbereich von $P/P_0=100/3485=0,03$ zu erfassen. Dies reicht aber für die Charakterisierung der Ultramikroporen aus.

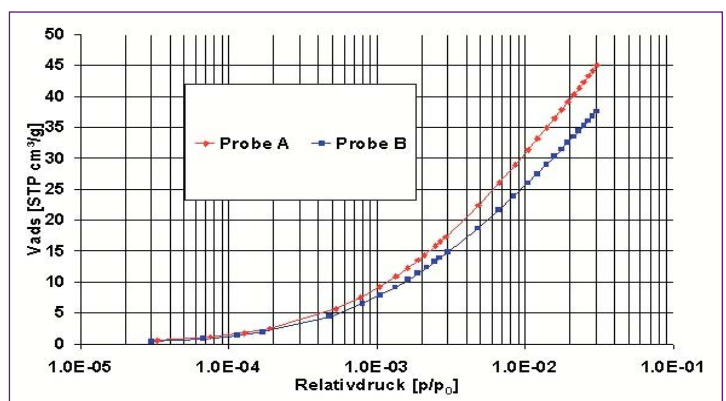


Abbildung 4 Adsorptionsisothermen von Kohlendioxid bei 273 K zur Charakterisierung der Ultramikroporen zweier Kohleproben (AUTOSORB-1-MP)

Wie die *Abbildungen 4 und 5* für zwei Kohleproben zeigen, kann mit der Kohlendioxidadsorption bei 273 K das Füllen enger Mikroporen gut beobachtet werden. *Abbildung 4* vergleicht die Kohlendioxid-Isothermen der untersuchten Kohleproben im logarithmischen Maßstab. Der Relativdruck von ca. 10^{-4} entspricht hierbei etwa einem Anfangsdruck der Messungen von

2 Torr, der mit einem Standard-BET-Messgerät der NOVA-Serie ohne Nutzung einer Turbomolekularpumpe und ohne speziellen Niederdrucksensoren vermessen werden kann. Bemerkenswert für diese Niederdruckmessungen ist die Messzeit. Bei diesen Proben stellte sich mit Stickstoff bei 77,4 K kein Gleichgewicht in halbwegs vernünftigen Zeiträumen ein; alleine eine BET-Messung dauerte 4 Stunden, obwohl das Adsorptionsgleichgewicht noch immer nicht korrekt eingestellt war. Eine Mikroporenanalyse war für diese Proben gar nicht möglich und die Messzeit für die Mikroporenanalyse ähnlicher Proben (mit geringfügig größeren Poren, so dass vom Adsorptionsgleichgewicht ausgegangen werden kann) liegt im Bereich von Tagen. Die Messzeit für eine CO₂-Isotherme dagegen betrug nur ca. 4 Stunden und führt zu einer Mikroporencharakterisierung, wie sie in *Abbildung 5* dargestellt ist. Das Mikroporenmaximum bei etwa 0,65 nm beträgt etwa das Doppelte des Durchmessers der Messgasmoleküle. QUANTACHROME offeriert, wohl nach wie vor als einziger Anbieter von Sorptionsmesstechnik, modernste Auswertemethoden wie die Dichtefunktionaltheorie und Monte-Carlo-Simulation auch für die CO₂-Adsorption bei 273 K. *Abbildung 5* verdeutlicht: Porencharakterisierung engster Mikroporen innerhalb weniger Stunden ist mit alternativen Messgasen und modernen Auswertemodellen möglich!

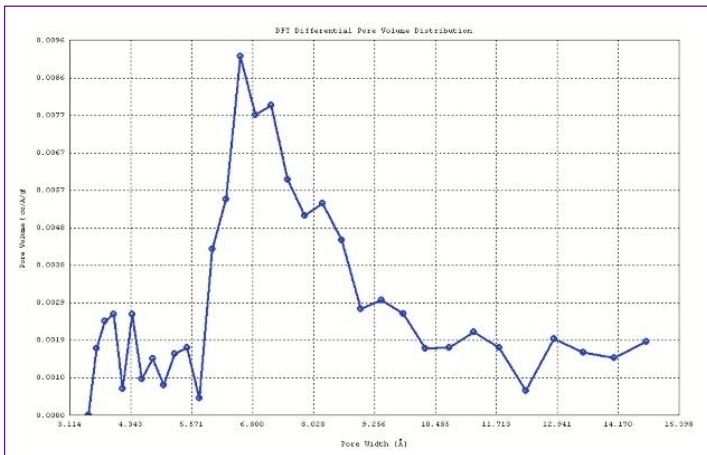


Abbildung 5 Porenverteilung der Mikroporen der Probe A aus *Abbildung 4*, berechnet mit der GCMC (Monte-Carlo-Simulation) für Kohlendioxid bei 273 K

Die Untersuchung spezieller Wechselwirkungen zwischen Gasen bzw. Dämpfen und den Feststoffoberflächen bzw. porösen Systemen

Die Untersuchung spezieller Wechselwirkungen von Gasen und Feststoffen dient der Lösung aktueller Aufgabenstellungen, der Simulation praxisnaher Applikationen und um die Auswertemodelle zu prüfen und weiterzuentwickeln. Ein aktuelles Aufgabengebiet ergibt sich beispielsweise in Bezug auf die Adsorption von Wasserstoff bei unterschiedlichen Temperaturen im Rahmen der Brennstoffzellenforschung oder anderer alternativer Energie- und Energiespeicherkonzepte. Ansón et. al. haben in der Zeitschrift Carbon 42 (2004), 1237-1241, hierzu den Beitrag »Hydrogen adsorption studies on single wall carbon nanotubes« veröffentlicht. Mit einem AUTOSORB-1-MP von QUANTACHROME wurde die Wasserstoffphysorption bei 77 K, 87 K und 298 K gemessen. Aus Isothermen unterschiedlicher Messtemperaturen wurden isostere Adsorptionswärmen berechnet. Mit Hilfe des Henry-Gesetzes wurde auf die adsorbierten Mengen bei höheren Drücken extrapoliert. Dies ist ein Beispiel für das Studium sehr spezieller Gas-Feststoff-Systeme im Rahmen der Aufgabenstellung der Wasserstoffspeicherung.

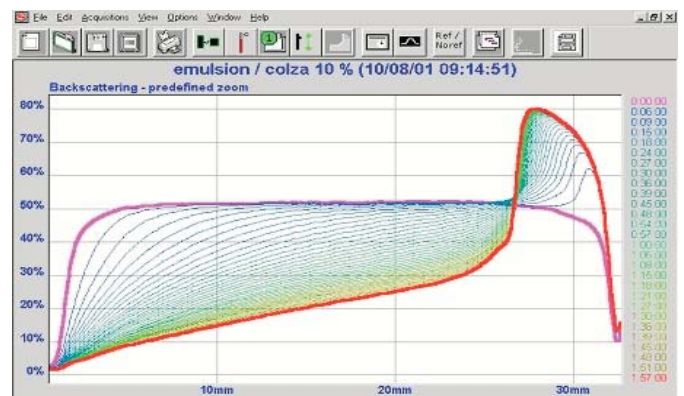
Andere spezielle Aufgabenstellungen ergeben sich im Rahmen des Tests und der Weiterentwicklung von Auswertemodellen und der Adsorptionsmechanismen. Hier sei auf die Arbeiten von M. Thommes hingewiesen, der in verschiedenen Artikeln die Mechanismen der Sorption unterschiedlicher Adsorptive (Stickstoff, Argon und Krypton) bei unterschiedlichen Messtemperaturen beschreibt. Die Temperaturabhängigkeit von Sorptionsprozessen ist außerordentlich interessant. Während traditionell bei den Porenauswertungen angenommen wird, dass die Sorptionsprozesse ausschließlich von der Porenstruktur bestimmt werden, zeigen solche Messungen an Modellsubstanzen bemerkenswerte Abhängigkeiten von der Messtemperatur. Dies führte zu Erkenntnissen über Sorptionshysterese im Verhältnis zur kritischen Temperatur des Messgases und zur Abhängigkeit von Porenfluideigenschaften von der Temperatur und dem Porendurchmesser.

Der TURBISCAN für zeitabhängige Untersuchungen von Dispersionen und Emulsionen mittels Transmission und Rückstreuung

Zur Beschreibung disperser Stoffsysteme steht eine neue Messtechnik zur Verfügung, die transparente und auch lichtundurchlässige Proben in Originalzusammensetzung und -konzentration zeit- und orts aufgelöst charakterisiert. Die Detektion von Veränderungen erfolgt durch Messungen der Lichttransmission und Lichtrückstreuung, die durch Unterschiede im Brechungsindex zwischen der Matrix und dem dispergierten Medium auftreten. Durch eine Phasenseparation oder Verschiebung von Phasengleichgewichten verändert sich örtlich die Konzentration der dispergierten Phase und damit die Transmission oder/und Rückstreuung in Abhängigkeit von der Höhe im Lagerungsgefäß. Das Messprinzip beruht auf der Ermittlung der Intensität der Transmission und Rückstreuung im Verhältnis zur Intensität des eingestrahlten Lichtes.

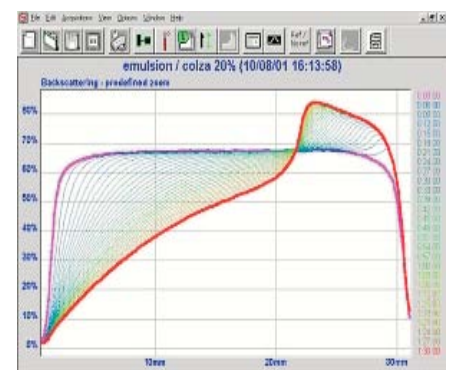
Wichtige Vorgänge, wie Rahmbildung (Creaming), Agglomeration, Sedimentation, Gelbildung und Koaleszenz können mit dem TURBISCAN erkannt, gemessen und interpretiert werden. Vorteile liegen in der **Probenuntersuchung unter originalen Bedingungen, d.h. ohne jegliche Verdünnung und ohne das Einwirken jedweder zusätzlicher Kräfte**. So werden falsche Rückschlüsse bei der Interpretation von Messergebnissen vermieden.

Eine PARTIKELWELT »SPEZIAL: FORMULACTION« beschreibt die Messtechnik und präsentiert Ergebnisse aus unterschiedlichen Bereichen. Per Faxantwort können Sie weitere Informationen zum TURBISCAN anfordern.



Die beiden Abbildungen zeigen die Zeitabhängigkeit des Creaming zweier Emulsionen.

Die Konzentration der Emulsion in der obigen Abbildung ist 10%, die der anderen Emulsion 20%. Dargestellt sind die Zeitabhängigkeiten der Lichtrückstreuung,



da beide Emulsionen lichtundurchlässig sind. Bei beiden Proben erkennt man ähnliche Effekte, jedoch unterschiedlich stark ausgeprägt. Auch solche Proben können mit dem TURBISCAN in Originalkonzentration vermessen werden; die Erfassung der Rückstreuung ist hierzu eine Grundvoraussetzung.

Messen

Wir begrüßen Sie gerne an unseren Ausstellungsständen zur

ILMAC 24.–27.05.2005 in Basel

(Auf unserer Faxantwort können Sie kostenlose Gästekarten bestellen!)

(Zum ILMAC OPEN FORUM spricht Dr. Dietmar Klank am Dienstag, den 24.05.2005, 13.30 Uhr zur »Oberflächen- und Porencharakterisierung von porösen Feststoffen« und am Mittwoch, den 25.05.2005, ebenfalls 13.30 Uhr zur »Partikel- und Stabilitätsanalyse von flüssigen Dispersionen«, Sie sind herzlich eingeladen!)

POWTECH 10.-13.10.2005 in Nürnberg

Bis dahin werden Sie uns wieder auf vielen Fachtagungen treffen!

Wussten Sie schon...?

- dass CILAS-Lasergranulometer zur Korngrößenanalyse einen hohen Anteil der Teilnehmer am Ringversuch der Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung (BAM) ausmachten und so den hohen Verbreitungsgrad von CILAS-Partikelmesstechnik aufzeigen?
- dass QUANTACHROME auf dem Gebiet der Porencharakterisierung mittels Dichtefunktionaltheorie und Monte-Carlo-Simulation seinen Vorsprung weiter ausgebaut hat?
- dass man mit DT-Spektrometern das Zetapotenzial und die Partikelgrößenverteilungen auch in konzentrierten nichtwässrigen Dispersionen und Slurries und auch bei hohen Elektrolytkonzentrationen bestimmen kann?
- dass das Messzellendesign der CILAS-Partikelgrößenmessgeräte mit ein Grund für das justagefreie Arbeiten mit einem CILAS-Granulometer ist?
- dass die beiden Weiterbildungsseminare zur Oberflächen- und Porenanalyse mittels Gassorption und Quecksilberporosimetrie im November 2004 komplett ausgebucht waren?
- dass im Herbst ein Weiterbildungsseminar zum Thema »Bestimmung der Partikelgröße« stattfindet, das sich maßgeblich mit der Laserbeugung beschäftigt?
- dass die Firma, bei der die STSA-Methode zur Charakterisierung der zugänglichen Oberfläche poröser Ruße entwickelt wurde, inzwischen in den USA und in Ungarn die NOVA zur Rußcharakterisierung einsetzt?
- dass man mit unserer POREMASTER-Software auch Aussagen über Permeabilität und Porentortuosität erhält?
- dass Wassersorptionsmessungen mit dem HYDROSORB-1000 auch zur Berechnung von Adsorptionswärmen der Feststoffe herangezogen werden können?

PARTIKELWELT

Aktuelle Fachbeiträge der QUANTACHROME GmbH,

Nr. 5, März 2005

Rudolf-Diesel-Straße 12, 85235 Odelzhausen,

Telefon +49 8134-9324-0, Telefax +49 8134-9324-25,

www.quantachrome.de

Redaktion: Dr. Dietmar Klank, Abbildungen: QUANTACHROME

GmbH, Redaktionsschluss: 09. Februar 2005

Seminare und Weiterbildungskurse

(weitere Informationen zu allen aufgeführten Seminaren können Sie per beiliegender Faxantwort anfordern!)

Partikelseminar am 14.04.2005 an der Fachhochschule Gelsenkirchen: Am 14.04.2005 führen wir ein Partikelseminar »Charakterisierung feinteiliger und poröser Stoffsysteme« an der Fachhochschule Gelsenkirchen durch, die Teilnahme ist kostenlos.

Partikelseminar am 20.10.2005 in Linz (Österreich): Am 20.10.2005 findet ein Partikelseminar »Charakterisierung feinteiliger und poröser Stoffsysteme« in Linz statt, die Teilnahme ist kostenlos. Wir laden ganz herzlich zu diesem Partikelseminar nach Linz ein!

Partikelseminar am 25.10.2005 in Hannover: Für den 25.10.2005 laden wir zu einem Partikelseminar »Charakterisierung feinteiliger und poröser Stoffsysteme« nach Hannover ein. Die Teilnahme am Seminar ist kostenlos. Da die Teilnehmerzahl begrenzt ist, erfolgt die Berücksichtigung in der Reihenfolge der Anmeldungen.

Am 17./18.11.2005 wird an der Fachhochschule Nürnberg ein Weiterbildungskurs zur Oberflächen- und Porenanalyse (Gasadsorption, Quecksilberporosimetrie und Dichtemessung) durchgeführt. Die im November 2004 durchgeführten Weiterbildungskurse zu diesen Themen waren beide ausgebucht. Auch diesmal erfolgt die Berücksichtigung in der Reihenfolge der Anmeldungen.

Im Herbst 2005 (Ort + Termin wird mit den angeforderten Informationen mitgeteilt) führen wir einen Weiterbildungskurs Partikelgrößenbestimmung durch. Der Schwerpunkt des Kurses liegt bei der Partikelgrößenanalyse mittels Laserbeugung.

Geplant ist ein **Weiterbildungskurs zum Thema »Formulierungen und Stabilitätsanalyse«.** Hierzu möchten wir gerne Ihr Interesse abfragen. Bei prinzipiellem Interesse an einer solchen Veranstaltung könnte ein Kreuzchen auf der Faxantwort die Planung sicher beschleunigen.

Wenn Sie Interesse an einem **Partikelseminar »Charakterisierung feinteiliger und poröser Stoffsysteme« in der Schweiz** haben, nutzen Sie bitte ebenfalls unsere Faxantwort. Sobald ein konkreter Termin und Ort festgelegt ist, bekommen Sie die Informationen geschickt.

Weiterbildungen bei QUANTACHROME USA

Auch die Gerätehersteller bieten selbst Weiterbildungen zu den Messgeräten an, QUANTACHROME USA im Jahr 2005 u.a. zum AUTOSORB, POREMASTER, ChemBET, Hydrosorb und QUADRASORB. Bei Interesse können entsprechende Termine bei uns angefragt werden.



Die Teilnehmer des Weiterbildungsseminars II »Oberflächen- und Porenanalyse« im November 2004 vor dem Besuch des Goldenen Saales vor dem Rathaus in Augsburg.