

Erzeugung monodisperser Mikropartikel aus wässrigen Lösungen

Monodisperse Microparticle Generation from Aqueous Solutions

Artur Tropmann, Nils Lass, Nils Paust, Christoph Ziegler, Roland Zengerle, Peter Koltay
 Universität Freiburg, Institut für Mikrosystemtechnik - IMTEK, Lehrstuhl für Anwendungsentwicklung
 artur.tropmann@imtek.uni-freiburg.de

Kurzfassung

Wir stellen einen neuen Ansatz für die *Erzeugung monodisperser Tropfen und maßgeschneiderter Mikropartikel aus komplexen Flüssigkeiten* vor. Die Partikel werden mit dem sog. StarJet-Verfahren [4] basierend auf einer *sternförmigen Siliziumdüse* erzeugt, welche die *Tropfengrößen präzise definiert*. Aus zwei wässrigen Polymerlösungen: 30gew.% Polyvinylpyrrolidone (PVP) ($\eta \approx 105 \text{ mPas}$) bzw. 40gew.% PVP ($\eta \approx 490 \text{ mPas}$) wurden Tropfen mit Volumina von *4 nl bzw. 3 nl* unter Verwendung einer Düse mit einem Innendurchmesser von $183 \mu\text{m}$ erzeugt. Aus einer wässrigen Lösung mit 1gew.% Mannitol ($\eta \approx 1 \text{ mPas}$) wurden mit einer $59 \mu\text{m}$ Düse *Tropfen (100 pl) und Partikel (22 μm)* generiert. Die Ergebnisse zeigen den erstmaligen Einsatz der StarJet-Methode für die Partikelerzeugung. Die Methode kann in der Sprühtrocknungsindustrie für die Generierung monodisperser Pulver für Pharma-, Lebensmittel- und Kosmetikprodukte eingesetzt werden.

Abstract

We present a new approach for the *generation of monodispersed droplets and tailor-made microparticles of complex liquids* from a *star-shaped nozzle* that precisely defines the dispensed droplet sizes. From two aqueous polymer solutions: 30w% Polyvinylpyrrolidone (PVP) (*viscosity* $\eta \approx 105 \text{ mPas}$) and 40w% PVP ($\eta \approx 490 \text{ mPas}$) droplet volumes of about *4 nl and 3 nl* respectively were generated employing a star-shaped silicon nozzle with a diameter of $183 \mu\text{m}$. From 1w% Mannitol ($\eta \approx 1 \text{ mPas}$) *droplets (100 pl) and particles (22 μm)* were generated from a $59 \mu\text{m}$ nozzle. These results show for the first time particle generation with the StarJet method that could be applicable for the generation of monodispersed powders for use in healthcare, food and home care products.

1 Einführung

Für die Herstellung von Pulvern werden viele verschiedene Methoden aus dem Gebiet der Mikropartikelherstellung angewandt. Dazu zählen Mischtechniken, nasschemische Prozesse und Phasentrennungsprozesse [1]. Unter den genannten wurden in den zurückliegenden siebzig Jahren einige alternative Techniken wie Sprühtrocknung, Sprühgefriertrocknung und überkritische Fluide entwickelt und kontinuierlich verbessert. Das Sprühtrocknen hat dabei auf Grund seines relativ einfachen Prozesses, der Verfügbarkeit von Großgerätschaften, Bedienungsfreundlichkeit und die Möglichkeit, Kompositmaterialien herzustellen, große Beliebtheit erlangt. Diesbezüglich wird die Sprühtrocknung in der Verfahrenstechnik für die Herstellung von Pulvern in der Pharma-, Hausmittel- und Ernährungsindustrie immer bedeutender [2].

Liegt das Augenmerk ausschließlich beim Sprühtrocknen werden Pulver typischerweise mittels Zerstäubung von Flüssigkeiten in Sprühtürmen hergestellt, wo die entstandenen Tropfen während des Falls getrocknet werden. Für die Zerstäubung von Flüssigkeiten werden verschiedenste Düsen eingesetzt, beispielsweise Einstoff- oder Mehrstoffdüsen oder Rotationszerstäuber [3]. Im Zusammenhang mit der Herstellung von Tropfen mit maßgeschneiderten Eigenschaften, insbesondere im Hinblick auf eine monodisperse Tropfenverteilung, erweist sich der Tropfenerzeugungsprozess als schwierig. Die genannten Zerstäuber haben den überaus wichtigen Vorteil hoher

Durchsätze im Bereich mehrerer Hundert Liter pro Stunde. Diesem Vorteil stehen die nachteilig große Streuung bei der Tropfen- und Partikelgröße, die Tropfenkoaleszenz beim Fall der Tropfen und das Verstopfen der Düsen beim Zerstäuben von hochviskosen Flüssigkeiten gegenüber.

Der einfache, robuste, kontaktfreie und gasaktivierte StarJet Dosierer [4], der ursprünglich für die monodisperse Tropfendosierung flüssigen Lötzinns entwickelt wurde, bietet für die Sprühtrocknung großes Potential [3]. Die in diesem Artikel vorgestellte Generierung monodisperser Partikel mit der StarJet-Methode könnte ebenfalls für die Pulvererzeugung für die Pharmaindustrie, z.B. die Herstellung von Trägerpartikeln aus Mannitol für Wirkstoffe in Trockenpulverinhalatoren, eingesetzt werden [5].

2 Experimenteller Aufbau

Der StarJet Dispenser besteht hauptsächlich aus einem Aktuator (**Bild 1a**) und einer sternförmigen Düse (**Bild 1b**), die unter Verwendung des Bosch-Prozesses (Deep Reactive Ion Etching) hergestellt wurde. Der Siliziumchip mit der integrierten, sternförmigen Düse wird mechanisch unter dem Flüssigkeitsreservoir befestigt und zentriert (**Bild 1a** und **2b**). Das Flüssigkeitsreservoir befindet sich im Aktuator. Für die Zentrierung der Düse unterhalb des Reservoirs wird eine Blattfederkonstruktion verwendet, die unter anderem mechanische Spannungen im Siliziumchip im beheizten Betrieb verringern, welcher

nur beim Dosieren von Lötzinn verwendet wird. Die Verbindung zwischen dem Reservoir und der Siliziumdüse wird durch eine Reservoirauslassbohrung mit dem Durchmesser von $\varnothing 400 \mu\text{m}$ hergestellt. Das Reservoir kann entweder mit Lötzinn befüllt werden, welches mit einem zylindrischen 100 W Heizelement geschmolzen wird, oder mit wässrigen Lösungen bei Raumtemperatur. Der Dosierkopf wird pneumatisch betrieben und hierzu mit einem Druckanschluss verbunden. Der Druck kann über ein 3/2-Wegeventil zwischen zwei Druckniveaus, dem Aktuationsdruck p_{act} und einen niedrigeren Spüldruck p_s , umgeschaltet werden.

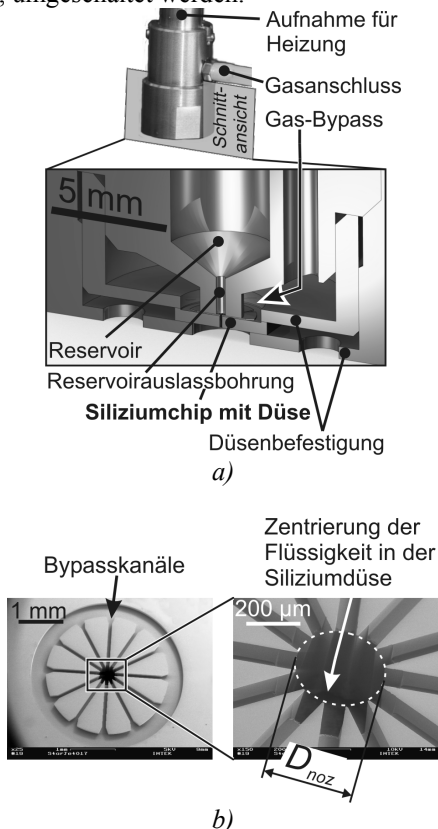


Bild 1 a) Aus Messing und Silizium gefertigter StarJet Dispenser. Die Schnittansicht zeigt den Zusammenbau der wichtigsten Teile. b) Sternförmige Siliziumdüse; die Flüssigkeit wird in der Düse auf Grund von Kapillarkräften zentriert.

Im Stand-by Modus wird der StarJet Dispenser mit dem Spüldruck beaufschlagt. In diesem Modus ist der Druck zu gering, um die Flüssigkeit aus dem Reservoir in die Reservoirauslassbohrung zu zwingen. Dies ist der nicht benetzbare Beschichtung in der Reservoirauslassbohrung bzw. dem hohen Kapillardruck in dieser Bohrung geschuldet. Schaltet man dagegen das Reservoir auf den Aktuationsdruck p_{act} um, so entsteht ein erhöhter Gasfluss in der Bypassbohrung (im Aktuator) und in den Bypasskanälen der Siliziumdüse. Auf Grund dessen entsteht ein erhöhter Druckabfall über die Bypasskanallänge, welcher zu einem Abfall des Druckes innerhalb der Reservoirauslassbohrung führt. Dadurch kann die Flüssigkeit den Kapillardruck überwinden und gelangt in die Reservoirauslassbohrung sowie in die sternförmige Düse, s. Bild 2b.

Während die Flüssigkeit weiterhin innerhalb der Düse fließt, wird sie auf Grund von Kapillarkräften zentriert [4,6]. Infolge der Wechselwirkung von Flüssigkeit und dem weiterhin strömenden Gas in den Bypasskanälen wird ein periodischer Tropfenabriss innerhalb der Düse erzeugt (Bild 2c). Schließlich wird der Tropfen mit Hilfe des Hüllstroms des Gases aus der Düse ausgestoßen.

3 Experimentelle Ergebnisse

3.1 Metallpartikel

Diese Arbeit demonstriert die kontaktfreie Dosierung von flüssigen, monodispersen Metalltropfen mit der StarJet-Methode. Hierfür wird blei- und flussmittelfreies Lötzinn (Sn95Ag4Cu1) bei Temperaturen von $T=230^\circ\text{C}$ verwendet.

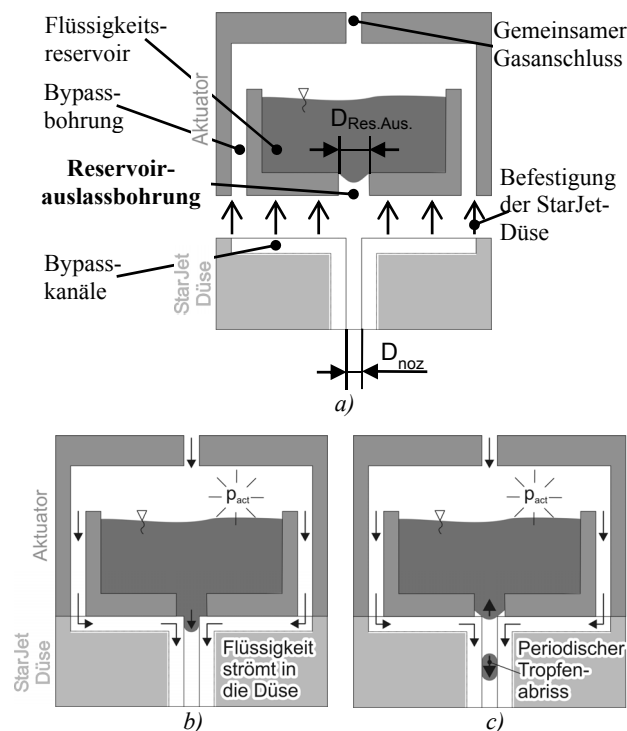


Bild 2 a) Skizze des Zusammenbaus. Die Sterndüse wird mechanisch von unten an dem Aktuator befestigt, welcher das Reservoir und die pneumatischen Verbindungen beinhaltet b) Skizze des Funktionsprinzips: Nach Anlegen des Aktuationsdruckes am gemeinsamen Gas-einlass stellt sich ein Druckabfall entlang der Bypasskanäle ein; die Flüssigkeit wird in die Düse gedrückt. c) Wegen der Interaktion von Gas & Flüssigkeit in der Düse und in der Reservoirauslassbohrung wird die Flüssigkeitssäule eingeschnürt und ein Tropfen reißt ab.

Mit einer Düse mit dem Durchmesser $D_{noz} = 144 \mu\text{m}$ werden kugelförmige und monodisperse Partikel mit einem mittleren Volumendurchmesser (Volume Mean Diameter, VMD) von $d_{v,50} = 149 \mu\text{m}$ generiert (Bild 3). Der StarJet nutzt die hohe Oberflächenspannung ($\sigma > 0.45 \text{ Nm}^{-1}$) und den hohen Kontaktwinkel ($\theta > 150^\circ$) auf der Siliziumoberfläche des zu dosierenden flüssigen

Metalls aus. Auf Grund der abstoßenden Kapillarkräfte wird die Flüssigkeit innerhalb der sternförmigen Siliziumdüse zentriert (Bild 1b). Die Vermessung der erzeugten Metallpartikel erfolgt mit Schattenabbildungen und belegt die monodisperse Partikelgrößenverteilung. Das $d_{max}/d_{v,50}$ Verhältnis, das bei Sprayvermessungen oft benutzt wird, um den Grad der Monodispersität aufzuzeigen, ergibt sich bei den dosierten Partikeln bzw. Tropfen beim StarJet zu $d_{max}/d_{v,50} = 1,07$. Konventionelle Düsen, wie z.B. Turbulenz- und pneumatische Zerstäuberdüsen weisen Werte von $d_{max}/d_{v,50} = 1,5$ bis $3,5$ auf. Mit Rotationszerstäubern erreicht man ein $d_{max}/d_{v,50}$ Verhältnis von $1,4$ bis $3,0$. Beim natürlichen, laminaren Strahlerfall erreicht man Werte von $1,4$ [8].

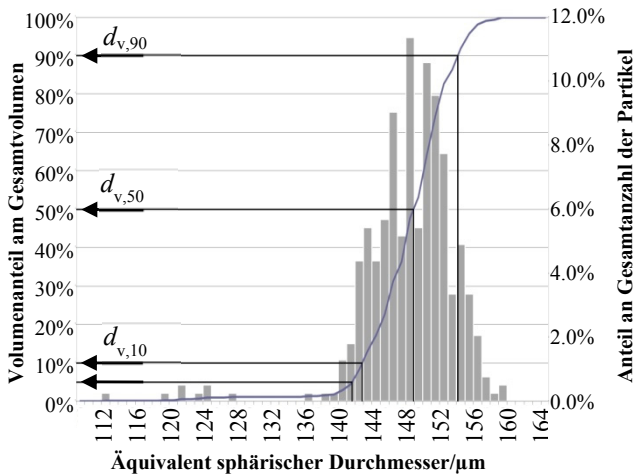


Bild 3 Der Partikeldurchmesser des zerstäubten und verfestigten, flüssigen Metalls. Der mittlere Partikeldurchmesser beträgt $d_{v,50} = 149 \mu\text{m}$ und wird durch die Düse limitiert ($D_{noz} = 144 \mu\text{m}$).

Der ebenfalls oft eingesetzte *relative Spanfaktor* (RS) = $(d_{v,90} - d_{v,10}) \cdot d_{v,50}^{-1}$ ergibt sich beim StarJet zu $RS = 0,08$, während die genannten Zerstäubungsmethoden und der natürliche Strahlerfall Werte von $0,5$ bis $4,0$ [8] aufweisen. Experimente zeigen, dass die Leistungsfähigkeit des StarJet Systems gegenüber konventionellen Zerstäubern

im Hinblick auf die monodisperse Tropfenverteilung erheblich besser ist.

3.2 Wässrige Lösungen

Damit die StarJet-Methode für die Zerstäubung wässriger Lösungen eingesetzt werden kann, muss die Flüssigkeit einen hohen Kontaktwinkel auf dem Düsenmaterial aufweisen, um eine Zentrierung der wässrigen Lösung innerhalb der Düse zu gewährleisten. Numerische Simulationen des Tropfenabrisses (ESI-Group Software) in der Düse haben gezeigt, dass der Rückzug des Flüssigkeitsmeniskus nach dem Tropfenabriss in die Reservoirauslassbohrung und der darin anhaltende Rückfluss der Flüssigkeit relevant für den Tropfenabrissprozess sind. Dieser Meniskusrückzug kann nicht nur durch eine entsprechende superhydrophobe Beschichtung der Siliziumdüse, sondern auch der Reservoirauslassbohrung sichergestellt werden. Für die superhydrophobe Beschichtung wird eine Suspension aus Teflon und Rußpartikeln verwendet [7], welche zu Kontaktwinkeln von destilliertem Wasser von über 157° führt. Für Dosierexperimente werden drei verschiedene, wässrige Lösungen angerührt: 1) Lösung von 1gew.% Mannitol in Wasser. 2) bzw. 3) Lösung von 30gew.% bzw. 40gew.% Polyvinylpyrrolidon K30 (PVP) in Wasser. Die Viskositätsmessungen für die PVP-Lösungen erfolgen mit dem Rheometer TruGap Physica MCR von Anton Paar mit Kegel-Scheibe Konfiguration und dem CP50-1 Kegel. Oberflächenspannungen werden mit der DataPhysics OCA15plus Einheit gemessen. Hierfür wird die Methode des hängenden Tropfens verwendet. Die Messergebnisse finden sich im nachfolgenden Text. Das Dosieren der 1gew.% Mannitol/Wasser-Lösung (dynamische Viskosität $\eta \approx 1 \text{ mPa s}$) im kontinuierlichen Modus erfolgt mit einer Düse von $D_{noz} = 59 \mu\text{m}$. Dabei werden erste Tropfenabrisse bei einem konstanten Aktuationsdruck von $p_{act} = 50 \text{ hPa}$ beobachtet. Bei Erhöhung des Aktuationsdruckes auf 55 hPa verändert sich das Dosierverhalten vom ungleichmäßigen Tropfenausstoß hin zum gleichmäßigen, periodischen Tropfenausstoß, wobei die Tropfen auf einer geraden, vertikalen Linie liegen. Bei

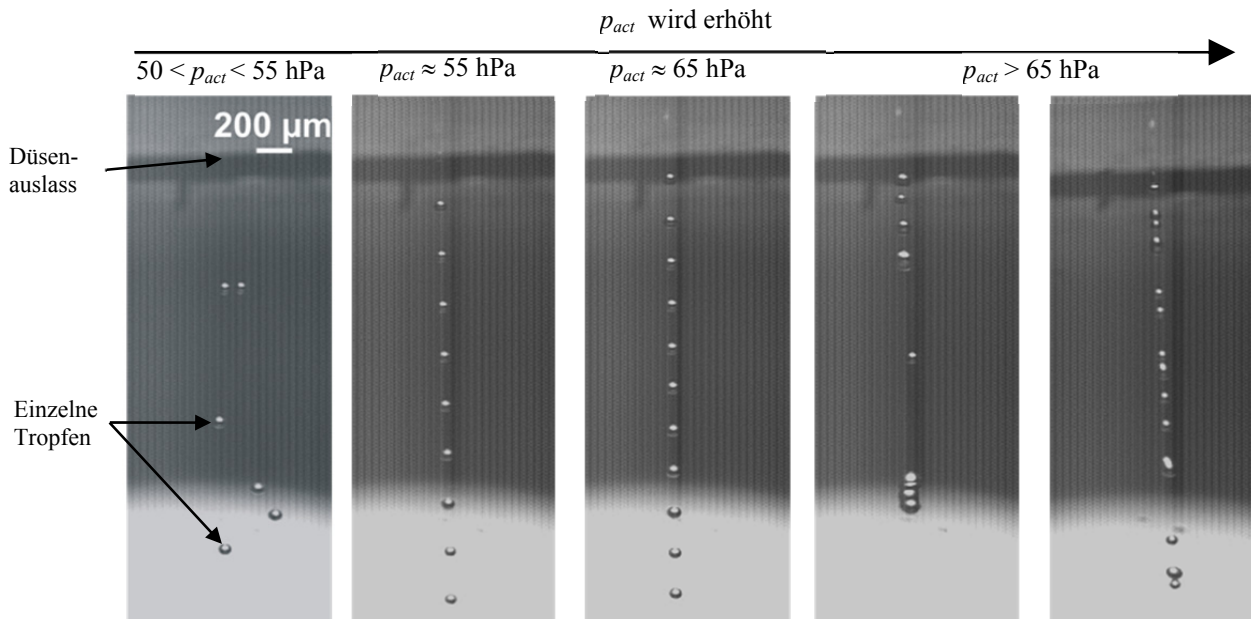


Bild 4 Stroboskopische Aufnahmen von zerstäubten Mannitol/Wasser Tropfen (100 pl).

weiterer Erhöhung des Aktuationsdruckes auf 65 hPa verringert sich der Abstand zwischen den einzelnen Tropfen, was auf die Erhöhung der Dosierfrequenz hindeutet. Bei Aktuationsdrücken über 65 hPa wird ein ungleichmäßiger Tropfenabriss und Koaleszenz von Tropfen festgestellt.

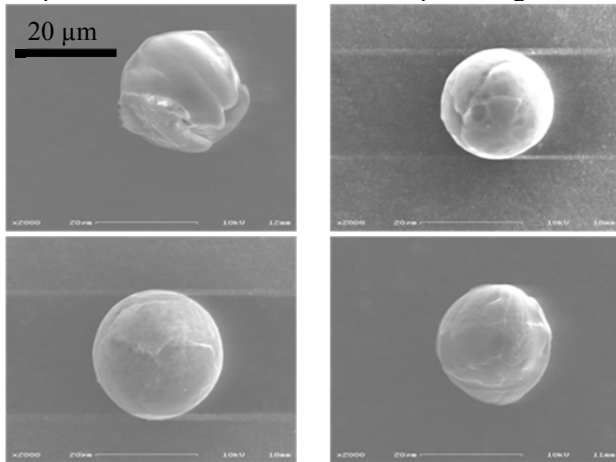


Bild 5 Jedes Bild stellt getrocknete Partikel aus einer 1gew.% Mannitol/Wasser-Lösung dar. Partikelgrößen liegen zwischen 22-25 µm.

Aus stroboskopischen Aufnahmen wird das Tropfenvolumen von etwa 100 pl abgeleitet (**Bild 4**). Nach dem Auftreffen der Tropfen auf einer hydrophoben Oberfläche und dem nachfolgenden Trocknen können Mannitolpartikel mit mittleren Durchmessern von 22 µm gemessen werden (**Bild 5**). Die stroboskopischen Aufnahmen (**Bild 4**) belegen, dass die Mannitol/Wasser-Tropfen die Düse als einzelne Tropfen verlassen, was nicht auf den Rayleigh-Savart [9] Tropfenabriss, sondern auf den typischen StarJet-Tropfenabriss hindeutet.

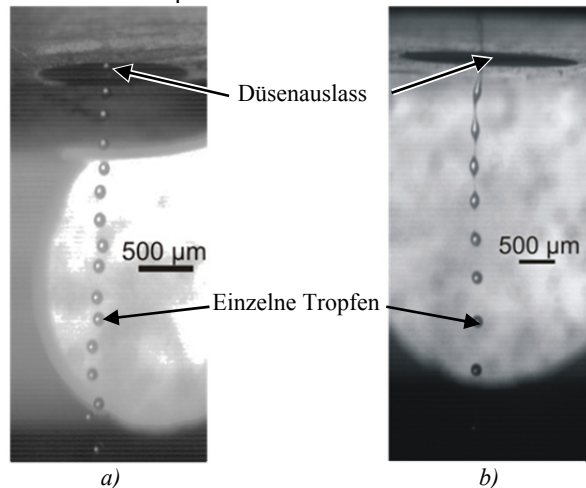


Bild 6 Stroboskopische Aufnahmen zerstäubter PVP/Wasser-Lösungen. *a*) Periodisch dispensierte Tropfen (ca. 4 nl) einer 30gew.% PVP/Wasser-Lösung (105 mPa·s). *b*) Periodisch dispensierte Tropfen (ca. 3 nl) einer 40gew.% PVP-Lösung (490 mPa·s).

Für die Zerstäubung der 30gew.% PVP/Wasser-Lösung ($\eta \approx 105 \text{ mPa}\cdot\text{s}$, $\sigma = 64.5 \pm 0.5 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$ at 23°C) wird eine Düse mit Durchmesser $D_{\text{noz}} = 183 \text{ }\mu\text{m}$ verwendet. Beim

Aktuationsdruck von $p_{\text{act}} = 200 \text{ hPa}$ stellt man einen periodischen Tropfenabriss fest. Das Einzeltropfenvolumen beträgt ca. 4 nl. Erneut kann der für das StarJet System typische Tropfenabriss innerhalb der Düse festgestellt werden (**Bild 6a**). Die Zerstäubung der 40gew.% PVP/Wasser-Lösung mit einer gemessenen Viskosität von $\eta \approx 490 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ bei 200 hPa resultiert in einer periodischen Einzeltropfenerzeugung, mit einem Tropfenabriss *außerhalb* der sternförmigen Siliziumdüse (**Bild 6b**). Das Einzeltropfenvolumen beträgt etwa 3 nl ($D_{\text{noz}} = 183 \text{ }\mu\text{m}$). Das Aufbrechen des Flüssigkeitstrahls in Einzeltropfen außerhalb der Düse deutet entweder auf einen Rayleigh-Savart-Zerfall [9] oder einen gemischten Zerfallstypus hin. Zukünftig werden hierfür weitere Untersuchungen, insbesondere im Hinblick auf relevante Tropfenbildungsparameter (Weber- und Ohnesorgezahl) erfolgen.

4 Schlussfolgerungen

Die außerordentlich schmalbandige, monodisperse Partikelverteilung, die durch die StarJet-Methode für flüssige, metallische Tropfen erreicht wird, empfiehlt die Anwendung der vorgestellten Methode für die Partikelherstellung aus der flüssigen Phase in Zerstäubungsanlagen. In dieser Arbeit wird experimentell gezeigt, dass die StarJet-Methode bei verschiedenen, auf Wasser basierenden Polymerlösungen angewendet werden kann, um daraus Polymerpartikel zu generieren, sofern die mikrofluidischen Kanäle und Düsen mit einer geeigneten, hydrophoben Beschichtung versehen wurden. Zukünftige Arbeiten sollen dazu dienen den Materialdurchsatz mittels Parallelisierung der Düsen zu steigern. Diesbezüglich soll auch der Tropfenabriss im Hinblick auf die Differenzierung des Tropfenerzeugungstypus als Funktion der Weber- und Ohnesorgezahl näher untersucht werden.

5 Literatur

- [1] R. Vehring; *Pharmaceutical Research*, Vol. 25, No. 5, pp. 999-1022, May 2008.
- [2] A. Chow et al.; *Pharmaceutical Research*, Vol. 24, No. 3, pp. 411-437, March 2007.
- [3] W. Raehse, O. Dicoi; *Chem. Ing. Tech.*, Vol. 81: pp.699–716, 2009.
- [4] T. Metz et al.; *MEMS 2009 Conference*. Sorrento, Italy, Jan. 25-29, 2009, pp.43-46.
- [5] A.M. Boshhiha, N.A. Urbanetz; *Drug Dev. Ind. Pharm.*, Vol. 35: pp.904-916, 2009.
- [6] T. Metz et al.; *Langmuir*, 24(17), pp. 9204-9206, 2008.
- [7] L. Riegger et al.; *Transducers '09 Conference*. Denver, USA, June 21-25, pp. 2026-2029, 2009
- [8] P. Walzel; *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 2010 Electronic Release, Wiley-VCH, Weinheim 2010.
- [9] L. Rayleigh; *Proceedings of the London mathematical society* 10:4-13, 1878.