

University of Groningen

## Jet milling from a particle perspective

Vegt, Onno Martinus

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2007

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Vegt, O. M. (2007). *Jet milling from a particle perspective: predicting particle fracture based on mechanical material properties*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. [s.n.].

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

## **Samenvatting**

Malen is een zeer oude techniek die zijn oorsprong kent in het verkleinen van plantaardige producten zoals het verwerken van graan tot meel. Om brood te bakken moet eerst het graan worden gedorst en moeten vervolgens de korrels worden gemalen. Het malen van graan door middel van pletten met maalstenen werd vanaf de Romeinse tijd gedaan met kleine handmolentjes. In Nederland heeft malen altijd al een belangrijke rol gespeeld. Behalve voor de productie van meel werden molens in Nederland gebruikt om bijvoorbeeld verf te maken en specerijen te malen. Toen in de 19<sup>e</sup> eeuw de industriële revolutie begon en de hoeveelheid te malen materiaal steeds groter werd, groeide de behoefte aan betere maaltechnieken en daardoor veranderden de maaltechnieken. De klassieke maalmethoden waren gebaseerd op pletten of breken met een kollergang of mortier en vijzel. De nieuwere methoden daarentegen gebruiken het botsen van deeltjes bij hoge snelheid als maalprincipe. Afhankelijk van het doel en de toepassing werd voor een bepaalde toepassing een molen gekozen. In het algemeen kan men het type molen indelen naar het mechanisme waarop de molen kracht op een deeltje uitoefent. Molens als hamermolens, pennemolens, kruisslagmolens en luchtstraalmolens zorgen dat poederdeeltjes met hoge snelheid tegen een onderdeel van de molen of tegen elkaar botsen. Dit zijn de zogenaamde “impactmolens”. In kollergangen worden deeltjes geplet en kogelmolens hebben een werkingsmechanisme dat tussen dat van een kollergang en een impactmolen inzit. Afhankelijk van het te malen materiaal wordt er een bepaald type molen geselecteerd. De kwaliteit van het verkregen eindproduct is een resultaat van de materiaaleigenschappen, het type molen en de gekozen procescondities. Niettegenstaande het feit dat malen een processtap is die veelvuldig wordt gebruikt, is de invloed van materiaaleigenschappen van het te malen product op het breekgedrag van deze deeltjes nauwelijks bekend. Vanuit het perspectief van procescontrole is dit een ongewenste, maar ook

een te verklaren situatie: in het verleden heeft men zich vooral gericht op het minimaliseren van het energieverbruik tijdens het malen. Toen deeltjesverkleining de aandacht van de fijnchemie, levensmiddelenindustrie en farmacie begon te krijgen, werd duidelijk dat een goed inzicht in de parameters die de kwaliteit van het verkregen eindproduct waarborgen van groot belang is. De geneeskrachtige stof bijvoorbeeld, die aanwezig is in een vaste toedieningsvorm zoals een tablet of capsule, is een poeder met een bepaalde deeltjesgrootteverdeling. Deze deeltjesgrootteverdeling legt een aantal belangrijke eigenschappen van het farmaceutische product vast. Voor succesvolle toediening in de longen moeten deeltjes ongeveer 5  $\mu\text{m}$  ( $\mu\text{m}$  is micrometer) groot zijn. Te grote deeltjes bereiken namelijk niet de diepe longen terwijl te kleine deeltjes weer worden uitgedemd. In de farmaceutische industrie zijn vaak kleine deeltjes vereist en de luchtstraalmolen, ook wel “jet mills” genoemd, worden veelal toegepast om de kleine deeltjes te maken. Het kenmerk van deze molens is dat luchtstralen worden gebruikt. Door deze luchtstralen krijgen de deeltjes een hoge snelheid. Indien de deeltjes vervolgens met een hoge snelheid op elkaar botsen heeft dit tot gevolg dat de deeltjes breken. Om een gewenste deeltjesgrootte te verkrijgen, is het nodig te weten hoe snel de deeltjes breken en hoe groot de fragmenten van de gebroken deeltjes zijn. Dit vormt het hoofdonderwerp van dit proefschrift.

De snelheid waarmee poederdeeltjes breken kan worden berekend. De moeilijkheid hierbij is echter dat men deze functie tot nu toe alleen empirisch kon bepalen, ondanks het gegeven dat materiaaleigenschappen van het te malen materiaal, de procesinstellingen tijdens het malen en het type gebruikte maalmolen van invloed zijn op de snelheid van breken. Dit betekent dat men altijd eerst een aantal experimenten moet doen om inzicht te krijgen in de mate waarin deeltjes van een bepaald type materiaal per tijdseenheid breken (dus de kinetiek). Heeft men eenmaal de snelheid van breken empirisch bepaald dan is de opgedane kennis van de breuksnelheid van een type materiaal niet zonder meer toepasbaar op andere stoffen omdat de

invloed van materiaaleigenschappen grotendeels onbekend is. Veel werk moet daarom telkens opnieuw worden verricht. Hierbij moet echter in ogenschouw worden genomen dat ten tijde van de vroege fase van de ontwikkeling van een medicijn er nog maar weinig actief materiaal beschikbaar is. Het verrichten van experimenten is om deze reden dus vaak niet mogelijk en eigenlijk zou het proces de eerste keer al goed moeten zijn.

Hoofdstuk 1 geeft een overzicht van de huidige kennis met betrekking tot het effect van materiaaleigenschappen van een bepaald type materiaal op de mate waarin deeltjes breken tijdens het malen. De conclusie van hoofdstuk 1 is dat men nog niet in staat is om de breuk van poederdeeltjes kwantitatief te beschrijven zonder terug te vallen op allerlei verkennende experimenten. Het doel van dit proefschrift is dan ook om het breukgedrag van deeltjes beter te voorspellen door uit te gaan van (berekende) materiaaleigenschappen.

In hoofdstuk 2 wordt een overzicht gegeven van de parameters die van invloed zijn op de snelheid waarmee deeltjes breken. Het doel hiervan is om een model op te stellen dat ons in staat stelt om de snelheid waarmee deeltjes in een molen breken te voorspellen. Met behulp van klassieke dimensie-analyse is een vergelijking opgesteld die de snelheid waarmee de poederdeeltjes breken voorspelt in een bepaald type luchtstraalmolen, de zogenoemde “fluidized bed opposed jet mill”. Om de breek snelheid van de deeltjes te kunnen berekenen zijn een aantal parameters nodig, namelijk een aantal mechanische materiaaleigenschappen van het poeder, de procescondities zoals de druk van de luchtstralen en de deeltjesgrootteverdeling van het te malen materiaal. Vaak zijn deze parameters echter niet bekend. Om het model algemener toepasbaar te maken is gebruik gemaakt van bestaande correlaties om de waarden van de mechanische materiaaleigenschappen te kunnen schatten. De weerstand tegen vervorming en initiële kristalsterkte zijn bepaald aan de hand van correlaties met de cohesieve energiedichtheid van een molecuul. De cohesieve energiedichtheid is een maat voor de energie die nodig is om een molecuul uit het

kristalrooster te verwijderen. Het voordeel van deze werkwijze is dat men zonder metingen te verrichten op een relatief eenvoudige manier een schatting kan maken van de materiaalsterkte. Een duidelijk nadeel is echter wel dat men andere relevante kristaleigenschappen buiten beschouwing laat.

Van vijf verschillende modelstoffen zijn de materiaaleigenschappen berekend en met deze gegevens is de snelheid waarmee de deeltjes breken voorspeld. Hierbij is een constante procesinstelling gekozen. De berekeningen voorspellen verschillen in de mate van breukgedrag: lactose breekt het langzaamst, terwijl één van de heterocyclische materialen het snelst breekt.

Hoofdstuk 3 probeert de geldigheid van het model door middel van experimenten aan te tonen. Dit hoofdstuk vergelijkt de experimentele resultaten met de resultaten van het theoretische model (hoofdstuk 2). Voor deze vergelijking worden de vijf stoffen uit hoofdstuk 2 gebruikt. Het blijkt dat het in hoofdstuk 2 opgestelde model inderdaad in staat is om de breuksnelheid van een materiaal te voorspellen. Ook is het mogelijk om een kwantitatieve voorspelling te maken van het effect van de gekozen maaldruk op het breukgedrag van een stof. Wel blijkt uit de proeven dat het model beter in staat is om het breukgedrag van de grotere deeltjes te voorspellen dan dat van de kleinere deeltjes. Omdat in de farmaceutische industrie het malen van met name de grote deeltjes het belangrijkste is, is de conclusie dat het model voor onze toepassing voldoende voorspellende waarde heeft.

Deeltjes bestaan vrijwel altijd uit kristallen en het is bekend dat kristallen fouten bevatten in de vorm van scheuren en barsten. Het in de hoofdstukken 2 en 3 beschreven model veronderstelt impliciet dat de verhouding van de initieel in een materiaal aanwezige scheuren en barsten ten opzichte van de deeltjesgrootte constant is, maar de vraag is of deze aanname juist is. Dit is het thema van hoofdstuk 4. Hier wordt het effect van de initieel in een deeltje aanwezige scheuren en barsten op de snelheid van het breken van deeltjes ten tijde van

verkleinen van deeltjes in een luchtstraalmolen onderzocht. Voor dit onderzoek is natriumchloride (keukenzout) gebruikt als modelmateriaal afkomstig van geografisch verschillende locaties. De reden hiervoor is dat geografische verschillen leiden tot verschillen in de hoeveelheid initieel aanwezige scheuren, barsten en imperfecties in deeltjes. Dit maakt het mogelijk om naar de effecten van fouten en barsten op het breekgedrag van deeltjes te kijken zonder hinderlijke invloeden van verschillen in kristalstructuren. De scheuren en imperfecties in een zoutkristal zijn zichtbaar te maken door de zoutkristallen onder te dompelen in benzaldehyde. Keukenzout lost niet op in benzaldehyde en de vloeistof heeft dezelfde brekingsindex als natriumchloride. Hierdoor is het zout bijna onzichtbaar en zijn de scheuren, barsten en imperfecties veel beter te zien. Met behulp van lichtmicroscopie zijn het aantal barsten en imperfecties in een zoutkristal geteld. Vervolgens is de snelheid onderzocht waarmee de natriumchloride deeltjes in een luchtstraalmolen breken. Het blijkt dat elk type natriumchloride een ander breukgedrag laat zien. Deze studie toont aan dat de dichtheid van het aantal scheuren in een kristal invloed heeft op de snelheid waarmee deeltjes breken. Hoe hoger de dichtheid van scheuren in een kristal, des te sneller breekt een deeltje tijdens het malen. De resultaten tonen echter ook aan dat mechanische materiaaleigenschappen van het materiaal en de deeltjesgrootte een groter effect lijken te hebben op de snelheid waarmee deeltjes breken dan de hoeveelheid scheuren, barsten en imperfecties.

Een belangrijke materiaaleigenschap die de snelheid van breken van deeltjes bepaalt tijdens het malen is de "hardheid" of "sterkte" van kristallen. Omdat vaak wordt aangenomen dat de vorm van poederdeeltjes van invloed is op de mate waarin een deeltje breekt tijdens het malen wordt in hoofdstuk 5 de relatie tussen kristalvorm en de hardheid van (farmaceutisch belangrijke) kristallen onderzocht. Het uiteindelijke doel van deze studie is om de hardheid van een kristal beter te voorspellen op basis van de kristalvorm. De hardheid van een kristal is afhankelijk van de richting waarin deze eigenschap wordt gemeten. Een materiaal waarvan de

gedragingen niet in alle richtingen gelijk zijn noemen we anisotroop. Anisotropie kan worden verklaard door het feit dat binnen een kristal een bepaalde voorkeursrichting bestaat waarin de moleculen over elkaar heen glijden indien er een kracht wordt uitgeoefend op het kristal.

Afhankelijk van de richting waarin men meet, wordt dan een andere waarde voor de hardheid gemeten. Op basis van een reeds bestaand model is de voorkeursglijrichting berekend. Om deze te kunnen berekenen, is gebruik gemaakt van gegevens over de kristalstructuur, de cohesieve energiedichtheid en de hardheid van het deeltje. De hardheid is indirect bepaald door middel van compressie van poeders. Vervolgens zijn van alle materialen foto's gemaakt met behulp van elektronenmicroscopie (SEM). Aan de hand hiervan is de deeltjesmorfologie gekarakteriseerd in een parameter, te weten de aspectverhouding. Deze is in deze studie gedefinieerd als de verhouding tussen de lengte en de breedte van een kristal. Op basis van theoretische overwegingen bestaat het vermoeden dat er een relatie bestaat tussen de voorkeursglijrichting en de vorm van een kristal (d.w.z. de lengte- en breedteverhouding). Vervolgens is door middel van experimenten onderzocht of deze relatie inderdaad bestaat. Het blijkt dat de voorkeursglijrichting omgekeerd evenredig is met de lengte- en breedteverhouding van een kristal. Op basis van deze correlatie kan men de kristalhardheid voorspellen, vooropgesteld dat men de kristalmorfologie (gekenmerkt door de lengte- en breedteverhouding) en de kristaleigenschappen kent. De hardheid van vier andere willekeurige materialen is aan de hand van deze correlatie voorspeld en vergeleken met waarden van de hardheid in de literatuur. De voorspelde hardheid komt redelijk overeen met de experimenteel gemeten hardheid. De conclusie is dan ook gerechtvaardigd dat de hardheid van een kristal voorspeld kan worden op basis van deeltjesmorfologie mits men een aantal kristaleigenschappen kent.

Een in de literatuur heersende opvatting is dat het breukgedrag en daarmee samenhangend de breuksnelheid van poederdeeltjes het effect is van de initieel in een kristal aanwezige

hoeveelheid barsten en imperfecties. Het is inderdaad aangetoond (hoofdstuk 3 en 4) dat grotere deeltjes eenvoudiger en gemakkelijker breken dan kleine deeltjes. Dit kan worden toegeschreven aan het feit dat grotere deeltjes meer barsten bevatten in vergelijking met kleine deeltjes. Daarnaast is bekend dat mechanische materiaaleigenschappen eveneens invloed uitoefenen op het breekgedrag van deeltjes. De consequentie hiervan is dat de snelheid waarmee deeltjes breken bij malen in meer of mindere mate door beide parameters wordt bepaald. Het is niet volledig duidelijk of de uiteindelijke snelheid waarmee deeltjes breken tijdens malen het meest wordt bepaald door de mechanische materiaaleigenschappen dan wel door de initieel aanwezige scheuren en barsten.

Het doel van hoofdstuk 6 is daarom tot slot om het effect te onderzoeken van de initieel in een kristal aanwezige scheuren, barsten en imperfecties op de mechanische materiaaleigenschappen van een modelstof. Deze eigenschappen zijn vervolgens gecorreleerd aan de snelheid waarmee deeltjes breken tijdens malen in een luchtstraalmolen. In deze studie is eveneens keukenzout afkomstig van geografisch verschillende locaties als modelmateriaal gebruikt. Om het effect van de initieel in een deeltje aanwezige scheuren en barsten op de mechanische materiaaleigenschappen te onderzoeken, is gebruik gemaakt van een aantal verschillende technieken. De in deeltjes aanwezige fouten en scheuren zijn bepaald met behulp van lichtmicroscopie, zoals dit ook in hoofdstuk 4 is gedaan. De hardheid van een kristal is bepaald met behulp van nano-indentatie. De zwichtsterkte (dit is een maat voor de eerder genoemde “hardheid”) is bepaald met behulp van poedercompactie. Vervolgens zijn de op deze wijze verkregen eigenschappen gecorreleerd aan de kinetiek van het breken van deeltjes in een luchtstraalmolen.

Hoofdstuk 6 toont aan dat deeltjes die relatief veel scheurtjes en barsten bevatten een enigszins bros vervormingsgedrag vertonen tijdens het verkleinen in een luchtstraalmolen.

Anderzijds vertonen deeltjes die relatief weinig scheurtjes en barsten bevatten een plastisch



(taai) gedrag tijdens het verkleinen van deeltjes in een luchtstraalmolen. Deze deeltjes hebben meer de neiging te vervormen dan te breken. Tevens toont deze studie aan dat de hardheid van een deeltje correleert met de breuksnelheid bij malen in een luchtstraalmolen. Deeltjes met een lage zwichtsterkte breken het snelst en deeltjes met een hogere hardheid vertonen minder breuk per tijdseenheid. De mate waarin deeltjes breken per tijdseenheid neemt bovendien af indien deeltjes minder scheurtjes bevatten en een taai vervormingsgedrag vertonen. De conclusie is dan ook dat de hoeveelheid scheurtjes en barsten aanwezig in een deeltje correleert met de mechanische materiaaleigenschappen en dat beide van invloed zijn op de mate waarin deeltjes breken in een luchtstraalmolen.

In dit proefschrift is de invloed van mechanische materiaaleigenschappen op de snelheid waarmee deeltjes breken tijdens malen onderzocht. Naast dit onderzoek zijn er nog tientallen andere onderzoeken die kijken naar de verschillende aspecten die van invloed zijn op het breekgedrag van deeltjes. De invloed van materiaaleigenschappen op het breekgedrag van deeltjes is maar één van die aspecten. Desalniettemin kunnen de bevindingen van dit proefschrift gebruikt worden om een inschatting te maken van de snelheid waarmee poederdeeltjes van een bepaald type materiaal breken.



