

Prom. Nr. 3686

Beitrag zur Zuckerdragierung mit Pigmentfarbstoffen

Von der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN
HOCHSCHULE IN ZÜRICH

zur Erlangung
der Würde eines Doktors der Naturwissenschaften
genehmigte

PROMOTIONSARBEIT

vorgelegt von
HERWIG SCHNEIDER
dipl. Pharmazeut
deutscher Staatsangehöriger

Referent: Herr Prof. Dr. P. Speiser

Korreferent: Herr PD. Dr. M. Soliva

Mikrokopie G. m. b. H. München
1965

Leer - Vide - Empty

Meiner lieben Frau
und
meinen lieben Eltern gewidmet

Leer - Vide - Empty

Die Arbeit wurde unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. P. Speiser

an der galenischen Abteilung des Pharmazeutischen Institutes der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich ausgeführt.

Die Anregung zu dieser Arbeit ging von

Herrn Prof. Dr. K. Münzel

aus, der mir auch die Unterstützung durch die Firma Hoffmann - La Roche & Co., Aktiengesellschaft, Basel vermittelte.

Meinen verehrten Lehrern möchte ich auch an dieser Stelle für ihr reges Interesse und die vielen wertvollen Ratschläge und Hinweise sowie für ihr persönliches Wohlwollen recht herzlich danken.

Der Firma Hoffmann - La Roche & Co., A.G., Basel danke ich bestens für die vielseitige Förderung meiner Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt den Herren:

W. Thürkauf, Dragiermeister,

bei dem ich das Dragieren erlernte und die Dragierungen im technischen Masstab ausführte.

Dr. J. Hofstetter für wertvolle Anregungen zur Analytik der Lackpigmente.

Leer - Vide - Empty

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung

II. Theoretischer Teil

- 1.1 Definitionen
- 1.2 Geschichtliches
- 1.3 Zweck der Zuckerdragierung
- 1.4 Technologie, Methoden und Vorschriften der Zuckerdragierung
- 1.5 Physikalische und chemische Charakterisierung des Rohrzuckers
- 1.6 Arbeitsphasen bei der Herstellung eines Zuckerdragées
- 1.7 Optisches Verhalten einer mit löslichen Farbstoffen gefärbten Dragéehülle
- 1.8 Verwendung von Pigmenten bei der Zuckerdragierung
- 1.81 Vorteile der Pigmentdragierung
- 1.82 Neue Probleme
- 1.9 Theorie der Suspensionen
- 1.91 Gegenüberstellung von Suspensionskolloid und Suspension
- 1.92 Phänomene an suspendierten Teilchen
- 1.921 Elektrostatische Erscheinungen
- 1.922 Benetzung der Teilchenoberflächen
- 1.93 Tenside
- 1.94 Labile Strukturen in Suspensionen
- 1.95 Pigmentsuspensionen für die Dragéefärbung
- 2. Charakterisierung einiger Pigmenteigenschaften
- 2.1 Pigmentvolumenkonzentration und Agglomerationsgrad
- 2.2 Stampfvolumen
- 2.3 Flüssigkeitsaufnahme im Enslingerät
- 2.4 Mittlerer Teilchendurchmesser
- 3. Problemstellung

III. Praktischer Teil

4. Dragieren mit Zuckersirupen
 - 4.1 Bestimmung der Dicke einer Hülle
 - 4.2 Erläuterung der konventionellen Dragiertechnik
 - 4.3 Misslingen der Dragierung
 - 4.31 Verkleben der Dragées
 - 4.32 " Mondbildung "
 - 4.33 Gestörte Rollvorgänge
5. Rollvorgänge im Dragierkessel
 - 5.1 Fotografische Untersuchung der Rollvorgänge
 - 5.11 Versuchsanordnung
 - 5.12 Bewegungen eines Dragées im rotierenden Dragierkessel
 - 5.13 Dragéegeschwindigkeiten innerhalb der Zone II der rotierenden Dragéemasse
 - 5.14 Schlussfolgerung für die Praxis
 - 5.2 Faktoren, die die Rollvorgänge beeinflussen
 - 5.3 Beeinflussung der Dragéenumlaufzeiten
 - 5.31 Veränderte Kesselumdrehungsgeschwindigkeiten bei drei verschiedenen Neigungswinkeln
 - 5.32 Veränderter Neigungswinkel des Dragierkessels bei konstanter Kesselumdrehungsgeschwindigkeit
 - 5.4 Diskussion der übrigen Faktoren, die die Rollvorgänge beeinflussen
6. Gegebenheiten bei der konventionellen Dragiertechnik und Forderungen, die ein guter Dragiersirup erfüllen muss
 - 6.1 Abtrocknungsvorgang während des Rollens
 - 6.11 Arbeitstemperatur im Dragierkessel
 - 6.12 Temperaturabhängigkeit der Viskosität des Färbesirups
 - 6.13 Zeitlicher Verlauf der Abtrocknung eines Sirupaufgusses
 - 6.2 Ausbildung glatter Dragéeeoberflächen
 - 6.21 Auswirkung gestörter Abtrocknungsverhältnisse auf die Oberfläche eines Dragées
 - 6.22 Modifizierung des Abtrocknungsverlaufs zum Glätten rauher Dragées
 - 6.3 Glanz der Dragéeeoberfläche

7. Zusammenfassung und Diskussion des Kapitels: Zuckerdragierung
8. Charakterisierung der wichtigsten Pigmente
 - 8.1 Analytik der Pigmente
 - 8.11 Allgemeine Nachweise von Verunreinigungen
 - 8.121 Identitätsreaktionen anorganischer Pigmente
 - 8.122 Beitrag zur Normierung des Farbtons bei Eisenoxypigmenten
 - 8.131 Identifizierung organischer Lackpigmente
 - 8.132 Reinheitsprüfungen bei organischen Lackpigmenten
 - 8.14 Bestimmung des Farbstoffgehalts der Lackpigmente
 - 8.15 Wassergehalt der Lackpigmente
 - 8.16 Zusammenfassung stofflicher Charakteristika der untersuchten Pigmente
 - 8.2 Physikalisch und technologisch wichtige Eigenschaften von Pigmenten
 - 8.21 Stampfvolumina
 - 8.22 Weitere charakteristische Merkmale der Pigmente
 - 8.23 Beeinflussung des pH - Wertes durch Pigmente
 - 8.231 Quantitative Studien zur pH - Verschiebung durch organische Lackpigmente
 - 8.232 Möglichkeiten der pH - Stabilisierung in Lackpigmentsuspensionen
 - 8.24 Sedimentvolumen und Aufschüttelbarkeit bei Pigmenten
 - 8.25 Einfluss verschiedener Tenside (bzw. Netzmittel) auf das Sedimentvolumen eines stark agglomerierten Pigments
 - 8.3 Zusammenfassung der wichtigsten Charakteristika und Ergebnisse über Pigmente
9. Dragieren mit Pigmentfarbstoffen
 - 9.1 Zusammenstellung wichtiger Erscheinungen in Pigmentsuspensions-sirupen
 - 9.2 Dragiermethodik für Kaltdragierungen mit Pigmenten
 - 9.3 Neue, verbesserte Vorschrift
 - 9.31 Vorschrift für die Herstellung eines kalten, thixotropen Pigmentsuspensionssirups
 - 9.32 Variationsmöglichkeiten der neuen Formulierung

- 9.33 Rheologische Eigenschaften der neuen Formulierung und Dragiermethodik
- 9.331 Rheogramme der Komponenten des neuen thixotropen Dragiersirups
- 9.332 Dragiermethodik für den thixotropen Dragiersirup
- 9.333 Einfluss weiterer Sirupzugabe auf das rheologische Verhalten des Sirups
- 9.34 Heissdragierung mit dem neuen Pigmentdragiersirup
- 9.341 Rheologische Untersuchungen am heissen, thixotropen Dragiersirup
- 9.342 Vorteile der Heissdragierung
- 9.4 Vergleichsdragierungen
- 9.5 Zusammenfassung über den neuen Dragiersirup

IV. Gesamtzusammenfassung der Ergebnisse

V. Literaturverzeichnis

I. Einleitung.

Ziel der Arbeit.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Dragéeherstellung. Als orale Arzneiform hat das Dragée heute grosse Bedeutung erlangt, es kommen beispielsweise etwa 13 % der in der Schweiz vertriebenen Spezialitäten in Form von Dragées in den Handel (1).

Trotzdem sind die Angaben über die Dragéeherstellung in galenischen Lehrbüchern vielfach ungenau, knapp und mangelhaft. Die wissenschaftlichen Grundlagen des Dragierens sind bis heute nicht erarbeitet worden. Die Technik der Dragierung beruht auf Empirie, und Verluste durch Misslingen von Dragierungen muss jeder Dragéehersteller einkalkulieren. In der neueren Literatur werden unlösliche Farbstoffe, sogenannte Pigmente, beschrieben, deren Verwendung zu Dragierzwecken recht vorteilhaft ist. Andererseits sind die Pigmente, und die mit ihrer Verwendung auftauchenden Probleme, neu für die Galenik.

Die Pigmente verursachen als unlösliche suspendierte Teilchen besondere Phänomene. Die Dragiertechnik - unter Verwendung von Pigmentsuspensions-sirupen - weicht von der konventionellen Technik ab. Die Gesetzmässigkeiten der Suspensionen müssen mit den Gesetzmässigkeiten des Dragierens zu einer optimalen Einheit verschmolzen werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es

- eine für die Praxis rationelle und den pharmazeutischen Ansprüchen in jeder Hinsicht gerecht werdende Pigmentdragiermethodik zur Herstellung überzogener, fester Arzneiformen von ansprechendem Aeusseren zu entwickeln und
- die bei dieser Arzneiformungsmethode auftretenden Probleme physikalisch - chemischer und technologischer Art nach wissenschaftlichen Gesichtspunkten abzuklären.

II. Theoretischer Teil.

1.1 Definitionen.

Ein Dragée ist - historisch gesehen - eine mit Zucker umhüllte Süßigkeit. Heute versteht der Pharmazeut darunter eine überzogene, feste, orale Einzeldosisarzneiform, die aus Dragéekern und Dragée-hülle besteht.

Unter Dragieren versteht man das schichtweise Ueberziehen fester, essbarer Stoffe (= Dragéekern) mit Zucker oder neuerdings auch mit anderen geeigneten organischen Substanzen (= Dragée-hülle).

1.2 Geschichtliches.

Die Dragéeherstellung stammt aus dem Konditoreigewerbe. Münzel erwähnt als älteste Schriftstelle, in der das Wort Dragée gebraucht wird, französisches Schrifttum aus dem Jahre 1391 (2). Um 1820 wurden gefärbte Dragées, vermutlich als Süßigkeit, hergestellt. Zur Biedermeierzeit, etwa zwischen 1830 und 1840, scheinen zum ersten Male einzeldosierte Arzneiformen dragiert worden zu sein.

1.3 Zweck der Zuckerdragierung (2) (5).

Die Mehrarbeit und Mehrkosten, die durch das Dragieren entstehen, werden durch folgende Vorteile aufgewogen:

- ästhetischer Aspekt,
- psychologische Wirkung,
- Kennzeichnung,
- Sicherheit vor Verwechslungen,
- physikalisch - chemischer Schutz vor äusseren Einflüssen,
- Ueberdeckung unangenehmen Arzneigeschmacks,
- gute Schluckbarkeit, d.h. leichte orale Applizierbarkeit,
- regulierte Wirkstoffabgabe, z.B. Magensaftresistenz.

1.4 Technologie, Methoden und Vorschriften der Zuckerdragierung.

Die technischen Dragierhilfsmittel sind einfach und haben seit der Ueber-

nahme des Dragierens aus dem Konditoreigewerbe praktisch keine nennenswerte Veränderung erfahren. Ein rotierender Kessel ist das wichtigste Gerät für das Dragieren. Abbildungen und Beschreibungen von Dragiereinrichtungen findet man bei Clark son (3), wo auch ausführliche Angaben über die Dragiertechnik zu entnehmen sind. Die wissenschaftlichen Grundlagen, welche die Arbeitstechniken bedingen, sind dort nicht aufgeführt.

Es können folgende Dragierarten unterschieden werden:

Die Zuckerdragierung (7),

- das Kaltdragieren (kalte Dragiersirupe),
- das Schnelldragieren (spezielle Dicksirupe),
- das Heiss- oder Warmdragieren (warme Dragiersirupe),
- das Krausdragieren (kontinuierliche Sirupzugabe).

Zuckerlose Dragierverfahren (2),

- Ersatz des Zuckers durch organische Makromoleküle (Hydroxyäthylcellulose + Carboxymethylcellulose (113); Polyäthylenglykole (114); Carboxymethylcellulose + Carbowax 6000 (115)),
- Lackdragierungen ohne Herbeiführung einer Magensaftresistenz (Filmtabs^R von Abbot, Chicago),
- magensaftresistente Lackierungen (112),
- Schutzlackierungen (dünne Lackfilme, die meist nicht sichtbar sind).

Die vorliegende Arbeit befasst sich ausschliesslich mit der Zuckerdragierung. Bei dieser haben nur das Kalt- und Warmdragieren für pharmazeutische Zwecke Bedeutung erlangt. Ueber das Schnelldragieren hat Münzel eine kritische Stellungnahme veröffentlicht (2). Allein für diese beiden oben erwähnten Dragierarten mit Zucker gibt es viele verschiedene Vorschriften für den Dragiersirup; sie sind im einzelnen im " Galenischen Praktikum " (4) und bei Köhler (6) aufgeführt. Alle diese Sirupe enthalten Rohrzucker als wesentlichen Bestandteil.

1.5 Physikalische und chemische Charakterisierung des Rohrzuckers.

(2) (111) (116) (117) (118)

Dragiertechnisch sind in erster Linie die physikalisch - chemischen Eigenschaften des Rohrzuckers von Bedeutung. Die chemische Reaktivität ist erst in zweiter Linie (z. B. bei Fragen der Inkompatibilität) von Interesse.

Rohrzucker kristallisiert in monoklinen Prismen , ist hart, spröde und völlig unelastisch. (Trockene Zuckerdragées erleiden daher beim Rollen im Dragierkessel einen staubigen Abrieb.) In Wasser ist dieser Zucker leicht, in hochprozentigem Aethanol schwer löslich. Zuckerlösungen haben konzentrationsabhängig einen höheren Siedepunkt als reines Wasser.

Tabelle I		Tabelle II	
Konzentration gesättigter Zuckerlösungen (nach Herzfeld).		Siedepunkt einiger Zuckerlösungen, die für Dragierzwecke häufig gebraucht werden.	
Temperatur	Zuckergehalt der gesättigten Lösung.	Siedepunkt	Zuckerkonzentration.
°C	Gew. %	°C	Gew. %
0	64, 18	104	65, 0
10	65, 58	105	69, 4
20	67, 09	106	72, 4
30	68, 70	107	74, 8
40	70, 42	108	77, 2
50	72, 25	110	80, 9
60	74, 18	112	83, 4

Für mögliche Inkompatibilitäterscheinungen bei der Verwendung von Rohrzucker ist daran zu denken, dass bereits durch verdünnte Säuren Inversion des Rohrzuckers verursacht wird. Er wird in die beiden Hexosen Traubenzucker und Fruchtzucker gespalten. Von allen Disacchariden verläuft bei Rohrzucker diese Spaltung am raschesten. Die Geschwin-

digkeit der Reaktion ist dabei nach Beyer (bei konstanter Temperatur) der Wasserstoffionenkonzentration proportional. Temperaturerhöhung bewirkt eine starke Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit. In der Siedehitze wird eine Rohrzuckerlösung bereits durch CO_2 invertiert. (Grosstechnische Invertzuckerherstellung) Erfahrene Drageure wissen dies, sie sprechen von einem "Absterben" des Dragiersirups nach längerem Sieden (einige Stunden) und verwenden diese Sirupe nicht mehr zu Dragierzwecken. Münzel erwähnt, dass der gebildete Invertzucker die erwünschte Kristallisation des Zuckers erschwert, wenn nicht gar verhindert.

1.6 Arbeitsphasen bei der Herstellung eines Zuckerdragées (119).

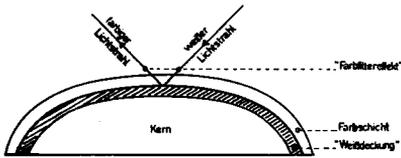
Beim Ueberziehen der Kerne kann man folgende Arbeitsphasen unterscheiden:

1. Das Decken, bei dem die ersten Hüllen aufgetragen werden, die die Kerne gegen das Eindringen von Feuchtigkeit während des Dragierens schützen.
2. Das Ueberziehen, welches die eigentliche widerstandsfähige Hülle schafft. Diese wird als Weissdeckung bezeichnet.
3. Das Färben, das bei konventionellen Dragées im Auftragen gefärbter Lösungen und bei Pigmentdragées im Auftragen gefärbter Suspensionen besteht.
4. Das Glänzen der gefärbten Dragées. Die tadellos glatten Dragéeoberflächen werden mit einer dünnen Wachsschicht versehen, die zu spiegelndem Glanz polierbar ist.

In der vorliegenden Arbeit wird vor allem das Färben der Dragées untersucht. Bei dieser Arbeitsphase muss nämlich mit besonderer Sorgfalt vorgegangen werden, und eine misslungene Färbung ist der häufigste Grund, weshalb Dragées wieder abgewaschen werden müssen (2).

1.7 Optisches Verhalten einer mit löslichen Farbstoffen gefärbten Dragéeohlle.

Die Farbhülle eines konventionellen Dragées ist einem Farbfilter vergleichbar.



Lichtreflexion beim konventionellen Dragée

Das Licht durchdringt die gefärbten Schichten und wird an der Weissdeckung reflektiert. Mit dieser Deutung der optischen Verhältnisse in der Farbhülle von Zuckerdragées können einige bekannte Ursachen für das "Fleckigwerden" einer Färbung befriedigend erklärt werden.

Fig.: 1

Folgende Ursachen bewirken ein Fleckigwerden eines gefärbten Dragées:

1. Ist die Farbhülle um das weissgedeckte Dragée herum nicht überall gleich dick ausgebildet, dann muss das Licht einen verschiedenen langen Weg durch diese Farbfilter-schicht zurücklegen, wobei - je nach Hüllendicke - verschieden viel Spektrallicht absorbiert wird. Das Dragée erscheint deshalb uneinheitlich gefärbt. (Für eine homogene Färbung ist somit eine überall gleich dicke Farbhülle die Voraussetzung. Dies ist nur möglich, wenn mit der Färbung erst dann begonnen wird, wenn die Weissdeckung tadellos geglättet ist.)
2. Ist die Verteilung der gelösten Farbstoffe in der Farbhülle nicht gleichmässig, z.B. wegen Mizellbildung der Farbstoffe, dann wird der Filtereffekt an Stellen höherer Mizellkonzentration grösser sein als an Stellen mit niedriger Konzentration, und das Dragée wird fleckig erscheinen. Die Mizellbildung ist besonders bei höheren Farbstoffkonzentrationen in Dragéesirupen zu befürchten. (In der Praxis werden daher nur verdünnte Farbstofflösungen angewendet und dafür mehr Hüllen aufdragiert, damit ein tieferer Farbton entsteht.)
3. Gelangen reduzierende Stoffe in die Farbstoffhüllen, so können sie eine Entfärbung verursachen. Diese tritt vor allem dann ein, wenn die aufdragierten Hüllen nicht gut ausgetrocknet sind. In den "Feuchtigkeitsnestern" setzt die Reduktion der Farbstoffe ein, während sie in gänzlich ausgetrockneten Schichten unterbleibt. Damit wird die Filterschicht inhomogen und als Folge davon erscheint das Dragée gefleckt.

Die Transparenz der Farbhülle ist Charakteristikum des konventionell gefärbten Dragées. Sie bedingt seine Eleganz, ist aber auch der Grund dafür, dass eine Färbung so leicht misslingt.

1.8 Verwendung von Pigmenten bei der Zuckerdragierung.

1958 gelang es Tucker und Mitarbeitern unter Verwendung von Pigmenten für die Dragéefärbung einen entscheidenden Fortschritt zu erzielen. (9)

Ein Pigment ist definitionsgemäss ein im Vehikel unlöslicher Farbstoff. Dieser Begriff umfasst sowohl anorganische als auch organische Farbmittel.

Münzel gibt einen Ueberblick über pharmazeutisch gebrauchte Pigmente (10).

Daneben gibt es noch die sogenannten Lackpigmente (= Farblacke), das sind unlösliche Salze löslicher organischer Farbstoffe. Den Vorgang dieser Salzbildung nennt man "Verlacken".

Für pharmazeutische Zwecke empfiehlt sich folgende Klassifizierung der unlöslichen Farbstoffe (5):

I. Unlösliche Moleküle,

- anorganischer Natur, wie TiO_2 , Fe_2O_3 usw. = anorganisches Pigment,
- organischer Natur, wie Sudan III oder Indanthrenblau RS in Wasser = organisches Pigment.

II. Unlösliche Salze organischer Farbstoffe (Lackpigmente bzw. Farblacke),

- basische Farblacke, z. B. fettsaure Salze basischer Farbstoffe wie Methyleneblau;
- saure Farblacke, die Mehrzahl der in dieser Arbeit verwendeten Lackpigmente, d.h. Ca- bzw. Al- Salze saurer Farbstoffe;
- unlösliche Salze aus einem basischen und einem sauren Farbstoff, z. B. aus Methyleneblau und Ponceau.

Die Gesetzgebung über Lebensmittelfarbstoffe variiert in den verschiedenen europäischen Ländern, d.h. die Listen über erlaubte Farbstoffe

sind uneinheitlich (5) (11) (13) (120). Es kann vorkommen, dass ein Farbstoff in vielen Ländern erlaubt ist, aber in die Farbstoffliste eines bestimmten Landes nicht aufgenommen wurde und damit nicht zugelassen ist. In der Schweiz und in Deutschland sind anorganische Pigmente (wie Fe_2O_3 , TiO_2 usw.) in den Listen über Lebensmittelfarbstoffe aufgeführt. Bei den organischen Lebensmittelfarbstoffen, die in der vorliegenden Arbeit als Pigmente verwendet werden, handelt es sich ausschliesslich um erlaubte lösliche Lebensmittelfarbstoffe, die durch Verlackung zu Pigmenten wurden. Dünnschichtchromatographisch lassen sich die unveränderten Lebensmittelfarbstoffe nachweisen (14).

1.81 Vorteile der Pigmentdragierung.

Während mit löslichen Farbstoffen gefärbte Dragées eine transparente Farbschicht aufweisen, die in ihrem optischen Verhalten einem FarbfILTER vergleichbar ist, trifft dies beim Pigmentdragée nicht mehr zu. Ihre Farbhülle ist opak. Während mit löslichen Farbstoffen gefärbte Dragées ein glasiges Aussehen haben, erscheinen Pigmentdragées wie gemalt. In der Farbschicht, die Pigmente als farbgebende Bestandteile enthält, wird das Licht nicht mehr an der Weissdeckung reflektiert, sondern an den einzelnen Pigmentteilchen diffus gestreut. Dadurch entsteht der veränderte Farbcharakter. Das Pigmentdragée vermag aber alle ästhetischen und praktischen Anforderungen an ein Dragée zu erfüllen. Aus den veränderten optischen Verhältnissen ergeben sich folgende Vereinfachungen beim Dragieren:

1. Die Weissdeckung muss nicht mehr so vollkommen geglättet sein wie bei der Verwendung von löslichen Farbstoffen, d.h. es kann schneller gearbeitet werden. Der Zeitgewinn liegt vor allem darin, dass bei normaler Dragiertechnik die zeitraubenden Glätteschichten vor Beginn der Färbung meist weggelassen werden können.
2. Pigmente können im Gegensatz zu löslichen Farbstoffen in wesentlich höherer Konzentration angewendet werden, da hier eine Mizellbildung nicht befürchtet werden muss.
3. Die Deckkraft solcher Pigmentfärbesirupe ist folglich unvergleichlich

besser als die der konventionellen Färbesirupe mit gelösten Farbstoffen. Meist kann man mit $1/4$ - $1/3$ der üblichen Anzahl an Aufgüssen bei der Färbung unter Verwendung von Pigmenten auskommen. Das bringt eine starke Verkürzung der Arbeitszeit mit sich.

4. Die Technik der Dragierung mit pigmenthaltigen Färbesirupen ist überdies einfacher als mit gelösten Farbstoffen, da eine missglückte Färbung nicht unbedingt abgewaschen werden muss. Meist kann sie durch weiteres Aufdragieren von Pigmentfärbesirup repariert werden. Dabei ändert sich der Farbton nicht. (Dies wäre bei löslichen Farbstoffen der Fall, da die Farbtiefe von der Dicke der transparenten Farbschicht abhängt.)

1.82 Neue Probleme, die durch die Verwendung von Pigmenten in Dragiersirupen entstehen.

Den oben aufgeführten Vereinfachungen der Dragéefärbung bei der Verwendung von Pigmenten stehen einige recht schwierige Probleme gegenüber, die mit der Verwendung ungelöster, suspendierter Farbstoffe verknüpft sind. Zum Verständnis der besonderen Art der genannten Probleme sind zunächst einige grundlegende Ueberlegungen über die Suspension und die mit ihr verknüpften Phänomene notwendig.

1.9 Theorie der Suspensionen. (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22).

Unter einer pharmazeutischen Suspension versteht man eine homogene Dispersion fester, unlöslicher Teilchen in einem flüssigen Vehikel. Das Gebiet pharmazeutisch sogenannter "grobdispenser" Suspensionen berührt sich mit dem Nachbargesamt der Suspensionskolloide. Suspensionskolloide verhalten sich aber oft grundlegend anders als die üblichen Suspensionen. Beiden gemeinsam ist das Vorkommen fester Teilchen, die in einem flüssigen Vehikel dispergiert sind. Wesentliches unterscheidendes Merkmal ist die Teilchengröße.

Diese weist das eine System der Kolloidchemie zu, das andere der Physik der grobdispersen Suspensionen. Unter Suspension wird in dieser Arbeit ein System verstanden, dessen Teilchen grösser

als 0,1 u sind. Sind die Teilchen kleiner, dann wird das System als Suspensionskolloid bezeichnet.

In der folgenden Uebersicht wird der Versuch unternommen, die Suspensionskolloide von den Suspensionen abzuheben. Die Gegenüberstellung soll aber auch gemeinsame Erscheinungen erkennen lassen.

1.91 Gegenüberstellung von Suspensionskolloid und Suspension.

Suspensionskolloide

Suspensionen

Teilchengrösse

Kleiner als 0,1 μ ;

grösser als 0,1 μ .

Sediment

Keine Sedimentation;

Sedimentation.

Die "Brown'sche" Molekularbewegung verhindert eine Sedimentation.

Die Teilchen sind zu schwer, als dass sie durch die "Brown'sche" Molekularbewegung in Schwebelage gehalten werden. Sie sedimentieren daher unter dem Einfluss der Schwerkraft. Die Sedimentationsgeschwindigkeit kann für verdünnte Suspensionen - bis zu ca 1% Feststoffkonzentration sphärischer Form - nach dem Stokes'schen Gesetz erläutert werden:
$$v = \frac{2r^2 (d_i - d_e) g}{9 \eta}$$
; v = Fallgeschwindigkeit,

r = Teilchenradius, d_i und d_e = Dichten der inneren und äusseren Phase,

η = Viskosität.

In konzentrierten Suspensionen findet eine behinderte Sedimentation statt. Das Stokes'sche Gesetz gilt nicht mehr. Für diese Suspensionen können mit Hilfe einfacher rheologischer Messungen wie z. B. dem Ford - Becher "Fliesszahlen" und "Dis-

Suspensionskolloide

Suspensionen

pergierkurven" (18) gewonnen werden, die über die Dispersität Auskunft geben.

Die Beschaffenheit des Sediments ist ein wichtiges Kriterium für eine grobdisperse Suspension.

Agglomeration bzw. Flockung der Teilchen.

Darunter versteht man das Zusammenlagern von Primärteilchen (Assoziierung) zu grösseren Sekundärteilchen. Aus thermodynamischen Studien geht hervor, dass der entflochte Zustand, d.h. das Vorliegen von nicht assoziierten Primärteilchen, labil ist. Jedes System strebt dem geflochten Zustand zu (21). Die Tendenz zur Ausbildung von Agglomeraten nimmt ausserdem mit der Verkleinerung der Teilchengrösse zu.

Die Flockungstendenz ist bei Suspensionskolloiden gross. Durch die Flockung entstehen grössere Sekundärteilchen. Schliesslich werden die Teilchen so gross, dass sie zu sedimentieren beginnen. Soll die Sedimentation verhindert werden, so muss peptisiert werden.

Vorallem im Zusammenhang mit Benetzungserscheinungen kann Flockung beobachtet werden.

Für die Anwendung des Stokes'schen Gesetzes ist es wichtig, dass die sedimentierenden Teilchen nicht geflockt sind. Durch Zusatz eines Peptisators ist dies zu erreichen.

Elektrische Doppelschichten.

Die Ausbildung von elektrischen Doppelschichten erfolgt bei beiden Systemen prinzipiell gleich. Die Theorie wird daher später für beide Systeme gemeinsam dargestellt. Die Bedeutung der elektrischen Doppelschichten für die einzelnen Systeme ist verschieden. Die Teilchenmasse lässt die elektrostatischen Kräfte verschieden stark zur Geltung kommen.

Suspensionskolloide

Suspensionen

Die Bedeutung der elektrischen Doppelschichten für die zwei Systeme.

Die Masse der Teilchen ist klein, die spezifischen Oberflächen sind gross. An den Oberflächen bilden sich die elektrischen Doppelschichten aus. Die elektrostatischen Kräfte der Doppelschichten kommen daher stark zur Geltung.

Die Masse der Teilchen ist relativ gross. Die spezifischen Oberflächen und die oberflächenabhängigen elektrischen Doppelschichten sind relativ klein. Die Auswirkung der elektrostatischen Kräfte der Doppelschichten muss folglich kleiner sein als bei Suspensionskolloiden. Die elektrostatischen Kräfte sind in Suspensionen zwar kleiner als bei Suspensionskolloiden, aber sie sind vorhanden und auch wirksam.

Peptisation.

Unter dem Einfluss zugesetzter Peptisatoren laden sich die Teilchen gleichnamig auf. Durch gegenseitige Abstossung sind sie so gegen das Agglomerieren geschützt.

Suspensionskolloide sedimentieren nur, wenn sie aggregiert sind. Peptisation, d.h. gleichnamige Aufladung der Teilchen, vermag durch Verhinderung der Agglomeration somit bei Suspensionskolloiden die Sedimentation der

Die Peptisation der Teilchen in einer Suspension kann auch diese solange vor dem Agglomerieren bewahren, als sie noch in der Schwebelage sind, sich demnach noch nicht im Sediment befinden. Es versteht sich von selbst, dass die Sedimentation grösserer Teilchen durch Peptisation allein nicht mehr verhindert werden kann. Peptisierte Teilchen sedimentieren vielmehr unter Ausbildung eines minimalen Sedimentvolumens (21) (23). Dies kann bei Suspensionen als Kriterium für die Auswahl eines Peptisators genommen werden. Das Sediment, das aus peptisierten Teilchen einer Sus-

Suspensionskolloide

Teilchen zu verhindern.
Das Suspensionskolloid er-
scheint "stabil".

Suspensionen

pension entstanden ist, ist
meist schwer aufschüttelbar.
Es wird angenommen, dass die gleich-
namige Aufladung der Teilchen im Se-
diment entweder nicht mehr wirksam
oder nicht mehr vorhanden ist.

Stabilität.

Ein "stabiles"
Suspensions-
kolloid sedimen-
tiert nicht.
Peptisation sta-
bilisiert es in
diesem Sinne.

Eine peptisierte Suspension ist nicht mehr in demselben
Sinne stabil wie ein peptisiertes Suspensionskolloid.
Trotzdem wird wortmässig kein Unterschied gemacht
und man kommt dadurch leicht zu Fehlüberlegungen.

Kriterium einer "stabilen" Suspen-
sion ist das Ausbleiben einer Sedi-
mentation. Dies kann aber bei Suspensionen nur mit
ganz anderen Mitteln erreicht werden als bei Suspen-
sionskolloiden. Wie bereits erwähnt, kann die Pepti-
sation allein eine Suspension nicht gegenüber der Sedi-
mentation stabilisieren. Durch Peptisierung suspen-
dierter Teilchen kann nur erreicht werden, dass sie
nicht agglomerieren, solange sie noch in der Schwebelage
sind.

Eine Sedimentation könnte verhindert werden, wenn
man rasch, solange die Teilchen noch in Schwebelage
sind, eine Netzwerkstruktur in der äusseren Phase aufbauen
könnte, welche die ganze Suspension durchzieht. Diese
dreidimensionale Netzwerkstruktur soll möglichst solche
Strukturen enthalten, in die entflokkte suspendierte Teil-
chen eingelagert und dadurch gegen Sedimentation ge-
schützt werden können. Ist das Netzwerk der äusseren
Phase so stark, dass es Teilchen tragen kann, aber
andererseits so beschaffen, dass es bei auf die Suspen-
sion einwirkender Scherkraft zusammenbricht, so könn-

Suspensionskolloide

Stabilisierung eines Suspensionskolloids wird durch Peptisation erreicht.

Suspensionen

te eine solche Suspension für Dragierzwecke brauchbar sein. Für sie träfe die Bezeichnung "stabile" Suspension noch etwa in analoger Weise zu wie bei "stabilen" Suspensionskolloiden. Die Teilchen wären nämlich hier wie dort durch Peptisation entflokt und würden nicht sedimentieren.

Eine "stabile" nicht sedimentierende Suspension kann aber auch noch auf eine ganz andere Weise erhalten werden: Die suspendierten Teilchen werden so stark geflokt, dass sie selbst in sperrigen Strukturen das gesamte Volumen der Suspension ebenfalls netzwerkartig durchziehen. Durch gegenseitiges Abstützen wird dann ebenfalls die Sedimentation verhindert. Diese starke Flockung der Teilchen wird meist durch grenzflächenaktive Stoffe, besonders durch "Netzmittel" in hohen Konzentrationen, erreicht. Für Dragierzwecke erscheint eine geflokte Suspension ungeeignet, da Färbungen mit geflokten Farbteilchen meist eine unhomogene Farbschicht zur Folge haben. Diese Tatsache ist von der Malerei her bekannt.

Benetzung.

Das Problem der Benetzung ist für beide Gebiete weitgehend gleich. Wegen der Wichtigkeit der Benetzungserscheinungen wird auf sie noch ausführlicher eingegangen.

Optische Erscheinungen.

Die Teilchen sind im Lichtmikroskop nicht mehr direkt sichtbar, da sie kleiner als $\frac{1}{4}$ der Wellenlänge des sichtbaren Lichtes sind. (Nur mit Hilfe des "Tyndall - Faraday - Phänomens" noch nachweisbar.)

Das sichtbare Licht wird an den Teilchen reflektiert. Sie sind daher im Lichtmikroskop sichtbar. Daher rührt auch ihre hohe Deckkraft.

1.92 Phänomene an suspendierten Teilchen.

In obiger Gegenüberstellung von Suspensionskolloiden und Suspensionen ist die Mannigfaltigkeit der Erscheinungen aufgezeigt worden. Einzelne Phänomene sind besonders schwierig, daher soll ihre Besprechung im folgenden noch ausführlicher erfolgen.

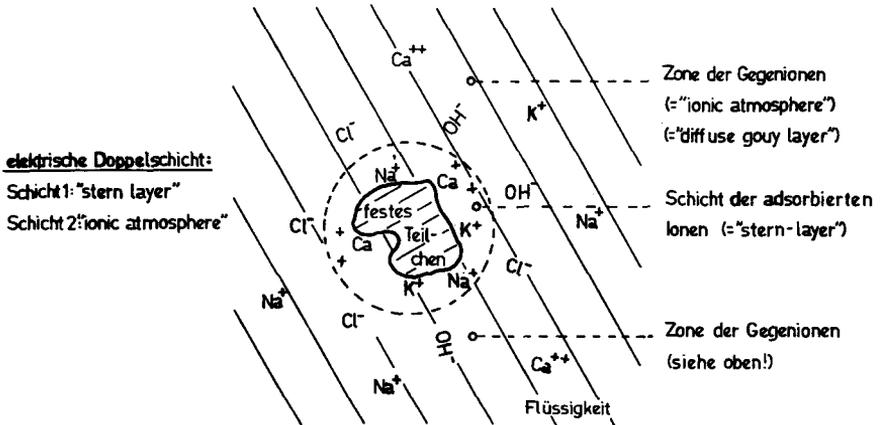
1.921 Elektrostatische Erscheinungen.

Feste Teilchen, die sich in einem flüssigen Vehikel in Suspension befinden, weisen meistens eine elektrische Ladung auf (21). Diese Ladung kommt dadurch zustande, dass entweder eine Adsorption von Ionen aus der umgebenden Flüssigkeit an den Teilchenoberflächen erfolgt, oder dass durch einen Verlust von Ionen an den Teilchenoberflächen, diese durch die verbliebenen Gegenionen eine Ladung aufweisen. In der Flüssigkeit, die diese geladenen Teilchen umgibt, befinden sich demzufolge ebenfalls immer eine gewisse Anzahl an Ionen. Diese "freien" Ionen sind leicht beweglich, daher richten sie sich in den elektrostatischen Feldern aus, die um die geladenen Teilchen herum bestehen. Auf diese Weise entsteht eine elektrische Doppelschicht, die aus den geladenen Teilchenoberflächen ("stern layer ") und den diese umgebenden "freien" Ionen ("ionic atmosphere" bzw. "diffuse gouy layer") besteht (19) (24). Die folgende Darstellung soll den geschilderten Sachverhalt verdeutlichen. (Fig.: 2, S. 26) Die von einer Teilchenoberfläche adsorbierten Ionen sind relativ fest gebunden und bewegen sich mit dem Teilchen fort. Der Schwarm von Gegenionen in der umgebenden Flüssigkeit bewegt sich nur zum Teil mit den Teilchen fort; die zurückbleibenden Ionen werden bei der Fortbewegung des geladenen Teilchens durch die Flüssigkeit immer wieder durch andere Gegenionen ersetzt. Diese Erscheinungen sind bei der Bestimmung des Zeta - Potentials von Bedeutung.

Das Zeta - Potential ist ein Mass für die Teilchenladung. Es wird durch Messung des Spannungspotentials über bewegten Teilchen bestimmt. (19) (25). (Martin gibt die experimentellen Einzelheiten für diese Bestimmung an (26)).

Fig.: 2

In der graphischen Darstellung ist ein beliebiges Teilchen einer Suspension herausgegriffen worden. An diesem werden die besonderen Verhältnisse demonstriert, die kurz als Teilchenladung bezeichnet werden.



Teilchenladung und elektrische Doppelschicht

1.922 Benetzung der Teilchenoberflächen.

Mit Benetzung bezeichnet man die Fähigkeit einer Flüssigkeit die Oberfläche eines festen Stoffes zu befeuchten. Dazu muss die Flüssigkeit auch in die Poren der festen Oberfläche eindringen und die darin befindliche Luft verdrängen. Schliesslich wird der Stoff von einer geschlossenen Lyosphäre umgeben (27) (28) (29).

Von einer Lyosphäre spricht man, wenn eine Flüssigkeit an der Oberfläche eines festen, unlöslichen Stoffes festgehalten und infolgedessen angereichert wird (30). Bei Kolloiden nennt man diese Lyosphäre Solvat- bzw. Hydrathülle (31).

Physikalisch gesehen ist die Benetzung eine komplexe Erscheinung, die durch das Zusammenwirken mehrerer Grenzflächenspannungen entsteht. Der "Randwinkel" eines Tropfens ist eine Benetzungserscheinung. Seine Grösse kann mit der Young'schen Gleichung berechnet werden (32) (33).

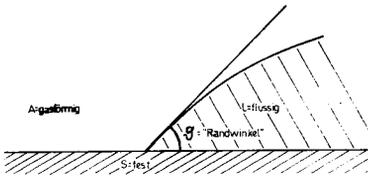


Fig.: 3

Ein Flüssigkeitstropfen bildet auf einer festen Unterlage einen Randwinkel (ϑ) aus, dessen Grösse durch die "Benetzbarkeit" des festen Stoffes durch den flüssigen bestimmt wird.

"Randwinkel" eines Tropfens

Die Young'sche Gleichung für den Randwinkel ϑ lautet (33):

$$\cos \vartheta \cdot \gamma_{AL} = \gamma_{SA} - \gamma_{SL};$$

In dieser Formel bedeutet: ϑ = der Randwinkel, γ_{AL} = Grenzflächenspannung gasförmig / flüssig, γ_{SA} = Grenzflächenspannung fest / gasförmig, γ_{SL} = Grenzflächenspannung fest / flüssig.

Der Young'schen Gleichung ist zu entnehmen, dass an jedem Benetzungsprozess die 3 Grenzflächenspannungen: gasförmig / flüssig; gasförmig / fest; fest / flüssig massgeblich mitbeteiligt sind. Die Verkettung der Einflüsse dreier Grenzflächenspannungen führt folglich zu dem als "Benetzung" bezeichneten Vorgang.

Die quantitative Messung der " Benetzbarkeit " eines Stoffes ist recht schwierig. Es existieren zwar viele Methoden, mit denen es theoretisch möglich sein sollte, die Benetzung quantitativ zu bestimmen, sie erweisen sich aber alle als recht störungsanfällig. Geringe Verunreinigungen der Feststoffoberfläche beeinflussen diese Messungen stark.

Folgende Methoden werden zur Beurteilung der Benetzung herangezogen:

- der Randwinkel eines Tropfens (34) (35) (36),
- die Steighöhe der Flüssigkeit in einer Kapillare (37) (38),
- die Messung der Benetzungswärme (39) (40),
- das Sedimentvolumen (17) (47) (41) (42) (43) (44) (45) (46),
- die Titration flottierter Teilchen mit Netzmittellösungen (48) (49),
- die Bestimmung der Penetrationsgeschwindigkeit (21).

In der vorliegenden Arbeit wurde das Sedimentvolumen zur Beurteilung der Benetzbarkeit der Pigmente ausgewählt. Die Grösse des Sedi-

mentvolumens wird durch folgende Faktoren bestimmt:

1. Die Menge suspendierten Stoffes,
2. die Feinheit des Pulvers,
3. den Agglomerationsgrad der Teilchen
im flüssigen Vehikel.

Der Agglomerationsgrad der Teilchen hängt von der Benetzbarkeit durch das Vehikel ab. Bei schlechter Benetzung agglomerieren die suspendierten Teilchen zu sperrigen Sekundärteilchen. Diese bewirken dann durch eine voluminöse Packung ein vergrössertes Sedimentvolumen. Ist die Benetzung gut, so kommt es nicht zur Agglomeration und es sedimentieren die Primärteilchen, die sich im Sediment viel dichter aneinander lagern können als die sperrigen Sekundärteilchen. Das Sedimentvolumen ist daher klein.

Verbesserte Benetzbarkeit eines festen Stoffes führt zu einer Vergrösserung der Lyosphäre. Diese Zunahme des Teilchenvolumens kommt nur deshalb im Sedimentvolumen praktisch nicht zur Auswirkung, weil die Dimension einer Lyosphäre in der Grössenordnung von 20 \AA liegt und damit im Verhältnis zu den oben beschriebenen Erscheinungen für die Praxis bedeutungslos ist (50).

Bei Verwendung von Pigmenten zur Dragéefärbung beeinflusst die Benetzbarkeit der Teilchen die Homogenität der Färbung. Schlechte Benetzung verursacht eine inhomogene Farbschicht.

1.93 Tenside.

Definition: Tenside sind amphiphile Verbindungen, die sich in der Grenzfläche fest/flüssig anreichern und dadurch die Grenzflächenspannung herabsetzen (21) (51).

Unter dem Einfluss von Tensiden wird die Benetzbarkeit fester Stoffe häufig verbessert. Weil aber für Benetzungsphänomene drei Grenzflächenspannungen massgeblich sind, Tenside aber nur an einer Grenzfläche (fest/flüssig) angreifen, so ist damit die begrenzte Wirksamkeit von Tensiden

auf Benetzungsphänomene aufgezeigt.

In dieser Arbeit wird der Versuch unternommen ein Tensid mit einem Elektrolyten zu kombinieren, um dadurch die Benetzbarkeit der Pigmentteilchen zu fördern. Als Kriterium für eine erfolgreiche Verbesserung der Benetzbarkeit sollen ein minimales Sedimentvolumen und gute Aufschüttelbarkeit dienen.

1.94 Labile Strukturen in Suspensionen.

In der Literatur werden Substanzen beschrieben, die in Suspensionen ein Gerüst aufbauen können (53) (54) (55) (56). Die verschiedenen Bentonit - Arten sind Musterbeispiele für solche Stoffe.

Im Ruhezustand gibt diese Gerüststruktur der Suspension die Eigenschaften eines festen Körpers. Rheologisch ist eine Fließgrenze nachweisbar. Dieses innere Gerüst vermag suspendierte Teilchen in Schwebelage zu halten. Es kann auch sekundäre Agglomerationsprozesse dadurch wirksam verhindern, dass praktisch jedes suspendierte Teilchen in eine "Zelle" des "Kartenhauses" eingeschlossen wird und so mit keinem anderen Teilchen zusammenstossen kann (55).

Wirkt auf dieses Kartenhausgerüst eine Schubkraft ein, so fällt es zusammen und stellt dem Fließen der Suspension keinen grossen Widerstand entgegen. Nach Aufhören der Krafteinwirkung baut sich das Kartenhausgerüst in der Suspension wieder auf, dadurch wird die Viskosität erhöht und die Suspension weist schliesslich wieder einen Fließpunkt auf. Nach einiger Zeit ist der Ausgangszustand wieder erreicht. Diese Erscheinung ist als Thixotropie beschrieben worden (57) (58).

Aus der umfangreichen Literatur über Hilfsstoffe mit denen thixotropes Fließverhalten erzielt werden kann (59) (60) (61) (62) (63), sind folgende Stoffe bekannt:

-Aerosil^R,

-Bentonit bzw. Montmorillonit und die sich davon ableitenden Handelsprodukte wie Veegum^R, Pharmasorb^R usw. ,

-Carbopol 934^R, einem Carboxyvinylpolymer,

-mikrokristalline Zellulose (Avicel^R).

1.95 Pigmentsuspensionen für die Dragéefärbung.

Im Pigmentdragiersirup kommen alle oben genannten Phänomene in Suspensionen zur Auswirkung. Es kommt aber noch hinzu, dass diese besondere Suspension ein guter Dragiersirup sein muss. Was jedoch die Kriterien eines guten Dragiersirups sind, darüber fehlen grundlegende Untersuchungen.

Im praktischen Teil wird daher versucht, die Kriterien eines guten Dragiersirups an Hand eines in der Praxis bewährten Sirups aufzudecken. Diese Ergebnisse stellen dann die Richtlinien dar, auf die bei der Neuformulierung des Pigmentdragiersirups Rücksicht genommen wird. Aus der Literatur über die Verwendung von Pigmenten in Anstrichfarben werden einige Begriffe und damit verknüpfte Erkenntnisse übernommen.

2. Charakterisierung einiger Pigmenteigenschaften.

Werden Pigmente als Farbmittel in einem Anstrichfilm oder einer gefärbten Dragéehülle verwendet, dann kommen besondere Pigmenteigenschaften zur Auswirkung. Für diese Eigenschaften wurden bereits Begriffe geprägt, deren Definitionen jetzt folgen sollen.

2.1 Pigmentvolumenkonzentration und Agglomerationsgrad (64).

Die Pigmentvolumenkonzentration ist ein Mass für den volumetrischen Anteil des Pigmentes am Gesamtvolumen einer Suspension, eines Sedimentvolumens oder eines Stampfvolumens. Sie wird abgekürzt als PVK bezeichnet. Ihre Berechnung erfolgt nach folgender Formel:

$$\text{PVK \%} = \frac{\text{wahres Pigmentvolumen (aus Dichte u. Gewicht errechnet)}}{\text{gemessenes Volumen (z.B. Sediment- oder Stampfvolumen)}} \times 100;$$

Die Pigmentvolumenkonzentration ist eine wichtige Kennzahl für pigmentierte Anstrichfilme. Das Licht wird an jedem Pigmentteilchen reflektiert, daher ist der Volumenanteil und nicht der Gewichtsanteil interessant.

Der Agglomerationsgrad ($= A_k$ - Wert) sagt aus, wie stark ein Pigment zu sperrigen Sekundärteilchen geflockt ist.

Die rechnerische Bestimmung ist von Haug beschrieben und begründet worden (64). Der A_k - Wert berechnet sich aus folgender Formel:

$$A_k \text{ - Wert} = \frac{\text{PVK (kubische Kugelpackung)}}{\text{PVK (des Pigments; z. B. des Sedimentvolumens)}} = \frac{52,4}{\text{PVK (Sedimentvolumen)}} ;$$

In dieser Formel bedeutet:

$$\text{PVK (kubische Kugelpackung)} = 52,4,$$

Dieser Wert stellt die berechnete Pigmentvolumenkonzentration einer "kubischen Kugelpackung" dar. - Bei einer kubischen Kugelpackung findet man folgendes Ordnungsprinzip: An den 8 Ecken eines Würfels sitzen gleichgrosse Kugeln, die so gross sind, dass sie die 3 benachbarten Kugeln berühren. Die kubische Kugelpackung besteht aus einer Vielzahl solcher aneinandergereiter Würfeinheiten (66).

$$\text{PVK (des Pigments; z. B. des Sedimentvolumens)},$$

Dies ist die experimentell bestimmte Pigmentvolumenkonzentration z. B. in einem Sedimentvolumen.

Ein A_k - Wert von 1 besagt, dass die Pigmentteilchen praktisch nicht geflockt sind. Es liegen also Primärteilchen vor. Ein A_k - Wert grösser als 1 zeigt geflockte Teilchen an.

2.2 Stampfvolumen.

Das Stampfvolumen ist ein Mass zur Kennzeichnung eines pulverförmigen Feststoffes.

Wird eine bestimmte Gewichtsmenge dieses Stoffes - beispielsweise eines Pigmentes - unter festgesetzten Bedingungen gestampft, so resultiert ein Volumen, das für das Pulver charakteristisch ist. Die Grösse dieses Volumens hängt im wesentlichen von der Dichte, Teilchenform und Teilchengrösse des Pulvers ab. Dieses Stampfvolumen kann zur Beurteilung der gleichmässigen Beschaffenheit des Pulvers herangezogen werden, z. B. beim Vergleich verschiedener Pigmentlieferungen.

Die Bestimmung muss im sogenannten Stampfvolumeter durchgeführt werden (Hersteller: J.J. Engelsmann, Mannheim). Die genauen Bedingungen für die Durchführung einer Bestimmung sind unter DIN 53 194 genormt worden.

Für die organischen Lackpigmente ergibt sich jedoch zweckmässigerweise ein etwas anderes Vorgehen, als in der DIN - Vorschrift angegeben. Nach eigenen Erfahrungen beim Bestimmen der Stampfvolumina von organischen Lackpigmenten, ist für diese ein besonderes Vorgehen zweckmässig. Im praktischen Teil werden daher - abweichend von der DIN - Vorschrift - die Stampfvolumina von ungetrockneten Pigmenten bestimmt. Bei organischen Lackpigmenten gehört nämlich -wie ebenfalls im praktischen Teil dargestellt wird - ein bestimmter Wasseranteil als erlaubter Bestandteil mit ins Lackpigment. Würde dieser vor Bestimmung des Stampfvolumens entfernt, so wäre das Pigment verändert. Es empfiehlt sich daher den Wassergehalt zu belassen und seine Grösse an einer kleinen Probe zu bestimmen, die dann nicht weiter verwendet wird.

2.3 Flüssigkeitsaufnahme im Enslingerät.

Der Enslinwert gibt an, wieviel Flüssigkeit von einem trockenen Pulver aktiv aufgenommen wird.

Der Apparat nach Enslin (67) gestattet es, das Pigmentpulver so auf eine Glasfritte zu plazieren, dass das Flüssigkeitsniveau immer in der Höhe der oberen Kante der Filterplatte steht, auf der das Pulver liegt. Die aufgesaugte Flüssigkeit kann an einem graduierten Rohr abgelesen werden.

Der Enslinwert wird beeinflusst durch die chemische Natur des Pulvers, die Feinheit des Pulvers und durch zugesetzte Tenside.

2.4 Der mittlere Teilchendurchmesser, bezogen auf das mittlere Volumen

aller Teilchen: $\bar{d}_{m, vol.}$.

Nach Tawashi / Speiser (68) wird dieser mittlere Teilchendurchmesser aus dem mittleren Volumen (mean volume diameter) wie folgt ermittelt: Es werden möglichst viele Teilchen bei mikroskopischer Vergrößerung ausgemessen und in Klassen geordnet. Wichtig ist, dass die zu dieser

Auswertung herangezogene Stichprobe für das gesamte Pigmentpulver repräsentativ ist. Die Probeentnahme muss daher mit der nötigen Sorgfalt und Ueberlegung erfolgen. Durch Zusatz eines Peptisators, z. B. $\text{Na}_2\text{P}_4\text{O}_7$ - Lösung, müssen die suspendierten Pigmentteilchen vor erneuter Agglomeration geschützt werden.

Der mittlere Teilchendurchmesser wird aus folgender Beziehung berechnet:

$$\bar{d}_{\text{m. vol.}} = \frac{\sum d_i n_i}{\sum n_i}; \text{ bzw. } \bar{d}_{\text{m. vol.}} = \frac{\sum d_i v_i}{\sum v_i};$$

Es bedeutet:

d_i = der durchschnittliche Teilchendurchmesser innerhalb einer Grössenklasse,

n_i = Teilchenhäufigkeit,

v_i = Volumen aller Teilchen einer Grössenklasse.

3. Problemstellung für die experimentellen Untersuchungen.

Die Untersuchungen sollen folgende 3 Punkte abklären:

1. Es sollen die wissenschaftlichen Grundlagen der Zuckerdragierung erarbeitet werden. Die Kriterien eines guten Dragiersirups sind dabei an Hand eines in der Praxis bewährten Dragiersirups aufzuzeigen.

2. Die für die Arzneiformung neuen Pigmente sollen charakterisiert werden. Methoden zur Identifizierung, zur Ueberprüfung der Reinheit und zur Beurteilung des Farbtons sollen erarbeitet werden. Das physikalisch-chemische Verhalten der Pigmente soll im Hinblick auf ihre Verwendung in Dragiersirupen untersucht werden. Der Einfluss von Tensiden und Elektrolyten soll auf eine Verbesserung der Benetzbarkeit der suspendierten Pigmentteilchen untersucht werden.

3. Unter Berücksichtigung der oben gewonnenen neuen Erkenntnisse soll eine verbesserte Formulierung für Pigmentsuspensionssirupe gefunden werden.

III. Praktischer Teil.

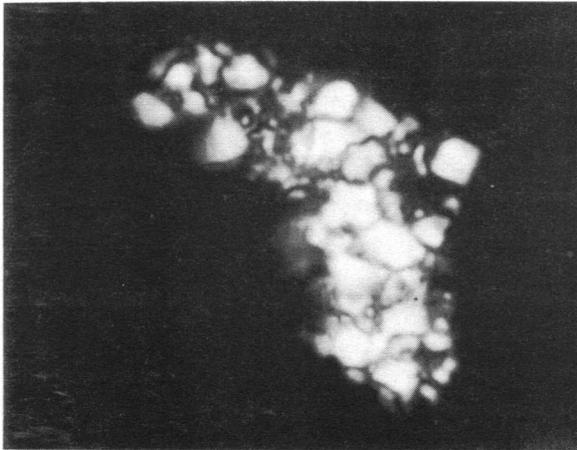
4. Dragieren mit Zuckersirupen.

Zwei Dinge fallen bei der Betrachtung des Dragierens als wesentlich auf: Einmal das Dragée, das aus vielen Hüllen um einen festen Kern besteht und zum andern die Dragiertechnik mit der diese Hüllen aufgebracht werden.

4.1 Bestimmung der Dicke einer Hülle.

Beim Dragieren wird durch einen neuen Sirupaufguss um jedes Dragée eine neue Hülle aufgebaut. Diese besteht aus vielen kleinen monoklinen Zuckerkrystallen, wie das folgende Mikrofoto zeigt.

Fig.: 4 Zuckerkrystalle in einem dünnen Tangentialschnitt aus einer glatten Dragéeoberfläche. Etwa 2300 fache Vergrößerung.



(Aufnahmetechnik:
Die in Zedernholzöl
eingebettete und mit
polarisiertem Licht
beleuchtete Probe
wird bei 500-facher
mikroskopischer
Vergrößerung foto-
graphiert.)

Im obigen Mikrofoto kann die Länge zweier Kristallachsen bestimmt werden. Dabei ist zu beobachten, dass bei vielen Kristallen das Verhältnis der beiden Kristallachsen zueinander $1 : 1$, bei anderen etwa $1 : 2$ ist. Die Länge einer Kristallachse schwankt zwischen 3 und 6μ .

Das Verhältnis der dritten Kristallachse zu den beiden übrigen kann aus Fig.: 5 entnommen werden. Die dort gezeigten Zuckerkristalle wurden mit besonderer Fototechnik so aufgenommen, dass die räumliche Gestalt der monoklinen Kristalle erkannt werden kann.

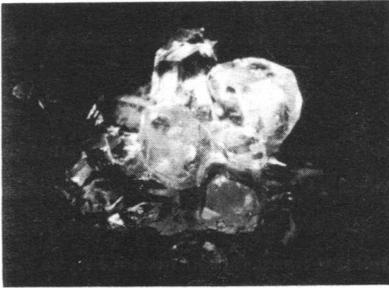


Fig.: 5 Monokline Zuckerkristalle.
(Aufnahmetechnik: Etwa 4mm grosse Zuckerkristalle werden von unten mit polarisiertem Licht beleuchtet. Die Aufnahmekamera ist mit einem Leica - Balgengerät ausgestattet. Sie blickt von schräg oben auf das Aufnahmeobjekt.)

Für die folgende Berechnung der Dicke einer Hülle werden zwei Vereinfachungen vorgenommen:

1. Die monoklinen Zuckerkristalle werden für diese Berechnung als Quader mit einem Kantenlängenverhältnis von $1 : 1 : 2$ angenommen.
2. Es wird angenommen, dass die Dicke einer einzelnen Hülle gleich der Dicke der in ihr befindlichen Zuckerkristalle ist.

Aus dem Mikrofoto (Fig.: 4) ist bekannt, dass die Länge einer Kristallachse bei verschiedenen Kristallen zwischen 3 und 6μ schwankt. Daraus errechnet sich die wahrscheinliche Dicke einer Dragéehülle zu 3 bis 12μ .

Es soll nun geprüft werden, ob eine Dragéehülle tatsächlich nur aus einer Lage von Zuckerkristallen besteht:

Auf eine genau bekannte Anzahl Dragées (2032 Stück) wird eine gewogene Menge Dragiersirup aufgegossen (8,4 g; diese Menge wurde vorher empirisch im Dragierversuch ermittelt). Die Oberfläche eines Dragées wird errechnet, sie beträgt 230 mm^2 . Die Dichte des Dragiersirups ist ebenfalls bekannt. ($d = 1,35$;), Daraus lässt sich die Dicke einer Sirupschicht auf jeder Dragéeoberfläche berechnen. Sie beträgt: $13,3 \mu$.

Auf eine etwas andere Weise lässt sich die Dicke der trockenen Zuckerkristall-

hülle aus obigem Versuch berechnen: An einer Stichprobe wird die Gewichtszunahme eines Dragées pro einem abgetrockneten Sirupaufguss ermittelt. Sie beträgt beim obigen Versuch 1,4 mg pro Dragée. Die Dichte des Rohrzuckers beträgt: $d = 1,58$ (121). Die Dragéeoberfläche ist bekannt (230 mm^2). - Aus diesen Angaben errechnet sich die Dicke einer trockenen Dragéeohlle, die durch einen Sirupaufguss aufgebaut wird zu : 3,9 μ .

Vergleicht man die Ergebnisse der verschiedenen Berechnungen der Hüllendicke miteinander, so kann gute Uebereinstimmung der Resultate festgestellt werden. Damit können folgende Tatsachen als bewiesen angesehen werden:

1. Die Dicke einer Dragéeohlle (verursacht durch einen Sirupaufguss) ist beim Zuckerdragée gleich der Grösse der in dieser Hülle befindlichen Zuckerkrystalle.
2. Die Dicke dieser Hülle liegt in der Grössenordnung von 3 - 13 μ .

4.2 Erläuterung der konventionellen Dragiertchnik.

Neu zugegebener Dragiersirup muss sich gleichmässig über die rotierenden Dragées verteilen. Bei guter Verteilung haben alle Dragées kurz nach einem neuen Aufguss einen feuchten Glanz. Kommen zu feuchte Dragées in die Zone im Dragierkessel, in der nur eine Dragéebewegung mit relativ geringer kinetischer Energie herrscht, so tritt eine irreversible Adhäsion der Dragées miteinander ein unter Ausbildung von sogenannten Zwillingen.

Ist der Sirup einmal gleichmässig über alle Dragées verteilt, so kann durch Zugabe von Warm- bzw. Kaltluft so viel Feuchtigkeit relativ rasch verdampft werden, dass es zum "Klebstadium" kommt. In diesem Stadium kristallisiert der Zucker aus und verursacht starkes Kleben. War der Sirupaufguss richtig dosiert, so muss die kinetische Energie der rotierenden Dragéemasse ausreichen, diesen kritischen Punkt zu überwinden. Andernfalls muss durch manuelle Nachhilfe ein Verkleben der gesamten Dragéemasse verhindert werden. Die Rollvorgänge im Dragierkessel müssen

unter allen Umständen aufrecht erhalten werden, sonst misslingt jede Dragierung.

Vom "Klebstadium" an darf keine Luft mehr aufgeblasen werden. Das noch verbliebene Wasser muss langsam verdampfen. Unter dem Einfluss der ständigen Rollbewegung kommt es zu einer feinkristallinen Abscheidung des Zuckers. Die Rollbewegung bewirkt eine Störung des Kristallisationsprozesses und bedingt dadurch kleine Kristalle. - Wird trotzdem weiter Luft aufgeblasen, so wird die Kristallisation beschleunigt und man erhält - vor allem in kleinen Ansätzen - rauhe Dragées.

Die schon fast trockenen Dragées können nochmals mit Luft nachbehandelt werden.

4.3 Misslingen der Dragierung.

Die Ursachen für das Misslingen einer Dragierung sind mannigfaltig. Oft liest man als Merksatz für das Dragieren: "Eile mit Weile". Das hat seine Richtigkeit, es können aber auch einige konkrete Ursachen für ein Misslingen der Dragierung gefunden werden.

4.31 Verkleben der Dragées.

Tritt beim Abtrocknen eines Sirupaufgusses eine zu starke Klebphase auf, so dass die Dragées miteinander verkleben, so misslingt die Dragierung. Die starke Klebphase kann bedingt sein durch einen zu grossen Sirupaufguss, oder durch die Zusammensetzung des Dragiersirups. Insbesondere ein hoher Bindemittelanteil kann die Ursache für die zu starke Klebphase sein. Als Bindemittel werden in Dragiersirupen viskositätserhöhende Makromoleküle natürlicher und synthetischer Provenienz verwendet, wie z. B. Gummi arabicum, Carboxymethylcellulose / Polyvinylpyrrolidon u. a. m. Eine Reduktion dieser Stoffe in der Formulierung kann Abhilfe bringen.

4.32 "Mondbildung".

Von Mondbildung spricht man, wenn die am höchsten erhobenen Teile eines Dragées nur von einer sehr dünnen gefärbten Schicht umhüllt sind, während die Farbhülle an der Peripherie der Dragées verdickt ist. Der weissge-

deckte Dragéekern schimmert dann opak durch. Vor allem beim Färben mit dunklen Farbstoffen kann die Mondbildung sehr ausgeprägt sein.

Für das Auftreten einer Mondbildung gibt es zwei Ursachen:

1. Bei gestörten Rollvorgängen infolge einer zu glatten Kesselwand gleitet diese an den äusseren Dragées vorbei, ohne dass dadurch die Stellung der Dragées zueinander verändert wird, es entsteht nicht die gewünschte Rotationsbewegung. Durch das ständige Schleifen werden von den exponierten Dragéestellen bevorzugt die schon aufdragierten Farbhüllen wieder entfernt. Soll die Mondbildung nicht auftreten, dann muss dafür Sorge getragen werden, dass die Rollvorgänge ständig erhalten bleiben. Im Falle einer zu glatten Kesselwand genügt es, kurze Zeit Warmluft gegen die Kesselwand aufzublasen. Dadurch wird der Sirup an der Kesselwand eingedickt und klebrig, und die Rollbewegung setzt wieder ein.
2. Bei Verwendung von Pigmentfarbstoffen kann noch eine andere Ursache für die Mondbildung beobachtet werden: Die kleinen Pigmentteilchen werden

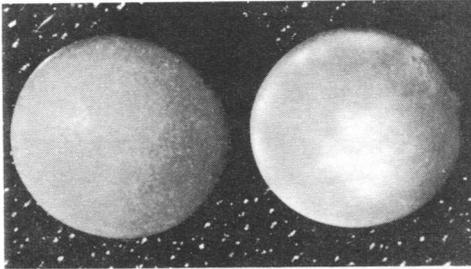


Fig.: 6 Dragée mit Mondbildung neben einem gleichmässig gefärbten Dragée.

unter dem Einfluss der "Zentrifugalkräfte" gegen die Peripherie der Dragées verschoben. Die Schubkräfte, die in der rotierenden Dragéemasse an den Oberflächen der Dragées angreifen, unterstützen zusätzlich dieses Wandern der Pigmentteilchen zur Peripherie. Nur eine genügend hohe Klebkraft des Sirups oder eine genügend hohe Viskosität innerhalb der neu aufdragierten

Hülle kann dieses Wandern der Pigmentteilchen verhindern. Die erforderliche Klebkraft kann durch sofortiges Aufblasen von Warmluft unmittelbar nach Sirupzugabe erreicht werden. Die Warmluftzufuhr muss jedoch gut überwacht werden, damit keine zu rasche Austrocknung der neuen Schicht erfolgt, was zu rauen Dragéeoberflächen führen würde.

Der Einsatz heisser "Pigmentfärbesirupe", die schon von sich aus die nötige Klebkraft besitzen, wäre wünschenswert. Doch müssen hierüber noch eingehende Untersuchungen durchgeführt werden, da bei der Verwendung von einigen sauer reagierenden organischen Lackpigmenten mit einer Inversion des Rohrzuckers zu rechnen ist.

4.33 Gestörte Rollvorgänge.

Eine flache Neigung des Kesselbodens (grosser stumpfer Neigungswinkel der Kesselachse gegen die Horizontale) wirkt sich ebenso wie eine zu geringe Kesselumdrehungsgeschwindigkeit ungünstig auf die kinetische Energie der Dragées aus. Eine falsche Kesselneigung kann durch eine erhöhte Kesselumdrehung nicht vollständig ausgeglichen werden. Ist hingegen letztere zu gross, so überwiegt der Einfluss der Zentrifugalkraft auf die Dragéebewegung und verursacht ein Aufhören der Rollvorgänge.

Eine ungünstige Kesselform, z. B. eine Kugel, kann sich auf die Dragéebewegung ähnlich ungünstig auswirken wie eine zu flache Neigung des Kesselbodens.

Werden durch einen der aufgezählten Faktoren die Rollvorgänge so gestört, dass es zum Verkleben der Dragées kommt, so misslingt jede Dragierung.

5. Rollvorgänge im Dragierkessel.

Mit den folgenden Untersuchungen sollen die Rollvorgänge in einem Dragierkessel analysiert werden, um nähere Aussagen über das Wesen und die Art dieser Rollvorgänge machen zu können. Zudem sollen einige Faktoren besprochen werden, die auf die Dragéeumlaufzeiten im Dragierkessel einen Einfluss haben.

5.1 Fotografische Untersuchung der Rollvorgänge.

Die Rollvorgänge im Dragierkessel lassen sich schwer im Detail beobachten, da sie für das menschliche Auge zu rasch ablaufen. Durch fotografische Zeitstreckung - d.h. Filmen mit hoher Bildzahl pro Sekunde und Vorführen des Films mit langsamer Bildfolge - kann dem abgeholfen werden.

5.11 Versuchsanordnung.

Mit der oben erwähnten Filmtechnik können nur Dragéebewegungen an der Oberfläche der "rotierenden Dragéemasse" (= Gesamtheit aller Dragées) genauer untersucht werden. Alle folgenden Darstellungen beziehen sich daher nur auf die beobachtbaren Verhältnisse in dem, einem Beobachter zugewandten, Teil der rotierenden Dragéemasse.

Fig. 7 zeigt die räumliche Anordnung für die Filmaufnahmen. Die dort gezeichneten Zonen I und II können bereits ohne Zeitdehnung als besondere Bewegungsformen an der Oberfläche der rotierenden Dragéemasse erkannt werden. Allerdings wurden bei der zeichnerischen Darstellung dieser Bewegungsformen in Fig. 7 schon Beobachtungen aus den Filmen berücksichtigt. (Ellipsenbahnen in Zone II und unregelmässige Bahnen in Zone I.)

Um die Bewegung eines einzelnen Dragées in der rotierenden Masse sichtbar zu machen, wurde folgende Aufnahmetechnik gewählt:

Die Dragées im Kessel (= "rotierende Dragéemasse") sind weiss und es werden einzelne, verschieden gefärbte Dragées zugefügt. Die rotierende Dragéemasse wird mit Farbfilm (Kodachrome Farbschmalfilm 16 mm) gefilmt. Folglich können die einzelnen verschiedenfarbigen Dragées bei "Zeitlupen - Vorführung" genau verfolgt werden.

Insgesamt wurden zwei Filme aufgenommen.* Im ersten Film hatten die einzelnen zugesetzten Dragées zwar verschiedene Farben (ein rotes, ein blaues, ein gelbes, ein braunes Dragée), aber bei jedem dieser Dragées waren Ober- und Unterseite gleich gefärbt. Im zweiten Film waren die zugesetzten Dragées auf der Oberseite z.B. rot, auf der Unterseite schwarz oder sie trugen nur auf der einen Seite einen roten Strich. An diesen beiden besonders gekennzeichneten Dragéetypen konnte dann die Detailbewegung eines Dragées beobachtet werden.

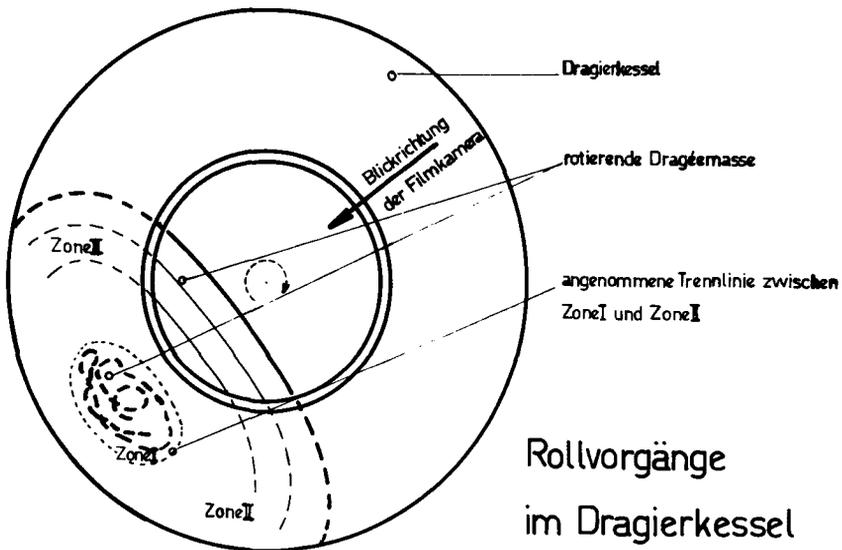


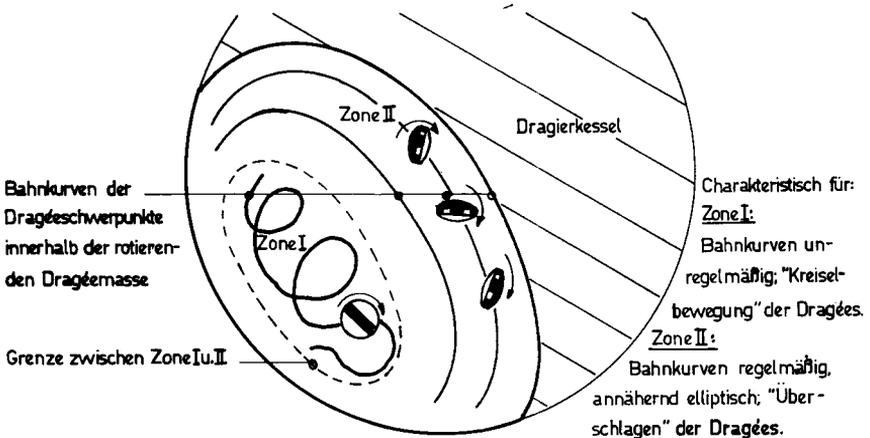
Fig.: 7

5.12 Bewegungen eines Dragées im rotierenden Dragierkessel.

Projiziert man nun diese beiden Filme auf ein Zeichenbrett, so kann man die markierten Dragées zeichnerisch verfolgen. Hierbei zeigt sich, dass

*) Diese Filme werden bei Prof. Dr. P. Speiser aufbewahrt.

die meisten Dragées in bestimmten Zonen gleiche Bewegungen vollführen, so dass sich eine gewisse Gesetzmässigkeit erkennen lässt. Es müssen zwei Zonen unterschieden werden:



Detailbewegung eines Dragées im Dragierkessel

Fig.: 8 Aufsicht auf die Oberfläche der rotierenden Dragéemasse.

1. Zone I, die Zone der kleinräumigeren Bahnen, auf denen die Dragées sogenannte Kreiselbewegungen ausführen, d.h. das Dragée dreht sich um seine eigene Achse und es bleibt immer dieselbe Dragéeseite nach oben gerichtet.
2. Zone II, die Zone der grösseren Bahnen, auf denen sich die Dragées zum Teil im freien Fall bewegen. Die einzelnen Dragées überschlagen sich hierbei, d.h. es bleibt nicht mehr eine Dragéeseite ständig nach oben gerichtet, sondern es findet ein ständiger Wechsel von Ober- und Unterseite statt.

Die Bewegungen der Dragées in der Zone I sind vielfach gewunden, bleiben aber im wesentlichen in derselben Schicht, d.h. die markierten Dragées

bleiben relativ lange an der Oberfläche der rotierenden Masse.

Die Bewegungen in der Zone II verlaufen auf einer Ellipsenbahn, von der nur die vordere Hälfte sichtbar ist. Die hintere Hälfte verläuft in der Tiefe der rotierenden Dragéemasse in der Nähe der hinteren Kesselwand.

In Zone I finden wir also vielfach gewundene Bahnen und Kreiselbewegungen der Dragées. In Zone II erfolgt auf nur zur Hälfte sichtbaren Ellipsenbahnen ein ständiges Ueberschlagen.

Energieverhältnisse an einem Dragée, das sich im rotierenden Dragierkessel in Zone II befindet.

Ein in Ruhe befindliches Dragée wird beim Einschalten des Dragierkessels durch die Reibung an der Kesselwand beschleunigt. Ein bewegtes Dragée wird im rotierenden Kessel an die Kesselwand gedrückt. An dieser wird es ein Stück hochgehoben. Schliesslich kommt das Dragée durch das Mitbewegen mit der Kesselwand räumlich so zu liegen, dass der Einfluss der Schwerkraft nicht mehr durch den Druck an die Kesselwand aufgehoben wird. Das Dragée löst sich von der Kesselwand (Siehe Fig. 8, Zone II die Stelle, an der die Dragéebahnen von der Kesselwand wegführen.) Auf Grund der Massenträgheit und der kinetischen Energie steigt das Dragée noch etwas höher, nachdem es sich von der Kesselwand gelöst hat, und wird dabei langsamer. Schliesslich hört das Steigen auf, der der Erdanziehung entgegengesetzte Bewegungsvektor wird null. (Vergleiche die gleichen physikalischen Verhältnisse beim schiefen Wurf!) An diesem Punkt weist das Dragée maximale potentielle Energie auf. (Das Dragée befindet sich am höchsten Ort im Dragierkessel.) Nun beginnt die Fallbewegung. Durch die Erdanziehung wird das fallende Dragée beschleunigt, bis es auf die Kesselwand aufprallt und den Grossteil seiner Energie als Stosskraft beim Aufprall an die Kesselwand verbraucht. Schliesslich bewegt sich das Dragée wieder mit der Kesselwand fort, wird hochgehoben und der Zyklus beginnt von neuem.

5.13 Dragéegeschwindigkeiten innerhalb der Zone II der rotierenden Dragéemasse.

Die Dragéegeschwindigkeiten können durch Messen der Zeiten, die ein Dragée für einen Umlauf benötigt, ermittelt werden. Zunächst interessieren

aber nur relative Geschwindigkeiten, wie sie in der Zeitlupenvorführung des Films gemessen werden können. Es zeigt sich, dass Dragées in der Zone II für einen Umlauf praktisch immer die gleiche Zeit benötigen, gleichgültig auf welcher Ellipsenbahn sie sich befinden. (Als Marke zur Bestimmung der Umlaufzeit dient ein vom Kesselmittelpunkt in Richtung der Mitte von Zone I gehaltenes Lineal.) Der Umfang zweier verschiedener Ellipsenbahnen ist aber nicht gleich gross. Gegen die Zone I werden die Umfänge der Ellipsenbahnen kleiner, zur Kesselwand hin grösser. Werden beide verschieden lange Strecken von einem Dragée in praktisch der gleichen Zeit durchlaufen, dann muss das Dragée auf der grösseren Bahn eine höhere Geschwindigkeit aufweisen. Die Berechnung der annähernden Grösse der kleinsten und grössten Ellipsenbahn ergibt, dass die kleinste etwa nur halb so gross ist wie die grösste. Das bedeutet aber, dass ein Dragée auf der grösseren Ellipsenbahn - die näher zur Kesselwand gelegen ist - etwa eine doppelt so grosse Geschwindigkeit aufweist, als ein Dragée auf der kleinsten Ellipsenbahn - die lage- und grössenmässig als Grenzlinie zu Zone I angenommen wird. Zwischen diesen beiden Extremen muss es einen kontinuierlichen Uebergang geben, d.h. in der Zone II nimmt die Dragéegeschwindigkeit von der Kesselwand in Richtung zur Zone I ab. (Es ist hier besonders zu beachten, dass mit Zone I und II nur der sichtbare Teil der rotierenden Dragéemasse charakterisiert wird. Die Tiefe der rotierenden Dragéemasse ist einer einfachen Beobachtung entzogen und die Beschreibung des erwähnten Geschwindigkeitsgefälles bezieht sich auch nur auf die beobachtbaren Verhältnisse im sichtbaren Teil der Zone II !)

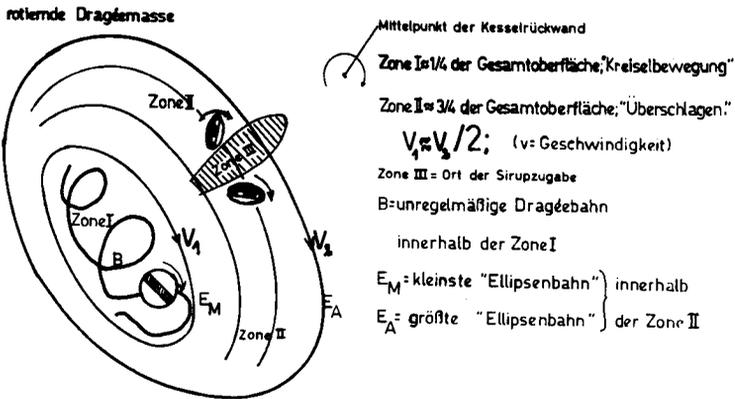
5.14 Schlussfolgerung für die Praxis.

Die Bewegungsformen in der rotierenden Dragéemasse, die Lage der verschiedenen Zonen mit besonderer Dragéebewegung und die Kenntnis um die Geschwindigkeitsverhältnisse in der rotierenden Dragéemasse lassen eine theoretische Erörterung des günstigsten Ortes der Sirupzugabe zu. Es ist aus den Ausführungen in den vorhergehenden Punkten (5.12 und 5.13)

verständlich, dass die Sirupzugabe nicht im Bereich der Zone I erfolgen darf. Dort ist die Dragéebewegung relativ langsam, die Energie eines bewegten Dragées folglich gering.

Innerhalb der Zone II findet man günstigere Bedingungen für eine neue Sirupzugabe: Die Dragéegeschwindigkeiten sind höher, die kinetische Energie der Dragées folglich grösser. Zur Kesselwand hin haben die Dragées die grösste Geschwindigkeit. Dort liegt folglich auch der günstigste Ort für eine Sirupzugabe. Dieser theoretisch günstigste Ort stimmt mit dem in der Praxis gebräuchlichen überein. In der folgenden Zeichnung, Fig. 9, wird dieser Ort mit Zone III bezeichnet.

Fig. 9 fasst alle Erkenntnisse über die Bewegungsformen eines Dragées in der rotierenden Dragéemasse zusammen.



Graphische Zusammenfassung der Ergebnisse über die Rollvorgänge.

Fig.: 9

5.2 Faktoren, die die Rollvorgänge beeinflussen.

Diese bestehen in:

1. Umdrehungsgeschwindigkeit des Kessels,
2. Neigung des Kessels gegen die Horizontale,
3. Kesselform (ob Rotationsellipsoid, Zylinder oder Kugel),
4. Oberflächenbeschaffenheit der Dragées (Form, Feuchtigkeit usw.),
5. Menge der im Kessel befindlichen Dragées (Füllungsgrad und Kesselgrösse).

Für das Studium der Rollvorgänge in Punkt 5.1 müssen alle genannten 5 Faktoren konstant gehalten werden.

Durch Verwendung eines Dragierkessels mit unveränderter Dragéemenge lassen sich die Faktoren 1, 2, 3 und 5 konstant halten. Damit auch die Oberflächenbeschaffenheit der Dragées (4.) bei allen Versuchen unverändert ist, werden alle Untersuchungen 5 Minuten nach Zugabe eines frischen Sirupaufgusses durchgeführt. (Nach dieser Zeit war im verwendeten Kessel der Sirupaufguss gerade getrocknet.)

5.3 Beeinflussung der Dragéenumlaufzeiten.

In dieser Untersuchung wurden die Dragéegeschwindigkeiten innerhalb der Zone II bei verschiedenen Kesselumdrehungsgeschwindigkeiten und veränderten Kesselneigungen gemessen.

5.31 Veränderte Kesselumdrehungsgeschwindigkeiten bei drei verschiedenen Neigungswinkeln.

Versuchsordnung:

Dem Erweka - Dragiergerät wird ein Schiebewiderstand vorgeschaltet, mit dem die Kesselumdrehungsgeschwindigkeit reguliert werden kann. Der Kesselneigungswinkel ist bei diesem Gerät beliebig verstellbar. (Unter Neigungswinkel wird der Winkel der Kesselachse mit der Horizontalen verstanden. Dieser Winkel ist experimentell einfach zu bestimmen.)

Bei drei verschiedenen Neigungswinkeln des Dragierkessels (15° , 30° , 45°) erfolgen die Messungen der Dragéenumlaufzeiten im Verhältnis zur Kesselumdrehungszeit. (Pro Neigungswinkel werden 5 Geschwindigkeitsstufen ein-

gestellt.) Je Geschwindigkeitsstufe werden 30 Einzelmessungen ausgeführt. Der Mittelwert aus diesen 30 Messungen ist der im Diagramm eingetragene Wert.

Zur Normierung der Oberflächenbeschaffenheit der Dragées (besonders der Klebrigkeit) wird 5 Minuten nach einem erneuten Sirupaufguss mit den Messungen begonnen. Nach jeweils 30 Messungen (= 1 Wert für U_D) wird ein neuer Sirupaufguss zugegeben, man lässt die Dragées 5 Minuten lang rollen und führt dann wieder 30 Messungen aus.

Vor Ermittlung der Zeit, die ein Dragée in der rotierenden Dragéemasse für einen Umlauf benötigt (= U_D), wird jeweils die Zeit für eine Kesselumdrehung (= U_K) ermittelt. Zur genauen Messung von U_K genügt es, die Zeit für 10 Umdrehungen zu messen und zu dividieren. U_D muss, wie bereits beschrieben, statistisch ermittelt werden.

Uebersicht über die Messergebnisse:

Für einen Neigungswinkel der Kesselachse von 45° gegen die Horizontale werden folgende Werte für U_K und U_D gemessen:

U_K - Werte	U_D - Werte	Statistische Charakteristika von U_D	
		Standardabweich.	max. Abw. vom Mittelw.
U_{K1} : 2,70 sec.	U_{D1} : 1,72 sec.	$s_{abs.} = \pm 0,21$ sec.	- 0,42 sec. $\pm 0,38$ sec.
U_{K2} : 2,00 sec.	U_{D2} : 1,37 sec.	$s_{abs.} = \pm 0,15$ sec.	- 0,37 sec. $\pm 0,33$ sec.
U_{K3} : 1,63 sec.	U_{D3} : 1,16 sec.	$s_{abs.} = \pm 0,09$ sec.	- 0,16 sec. $\pm 0,14$ sec.
U_{K4} : 1,18 sec.	U_{D4} : 0,92 sec.	$s_{abs.} = \pm 0,11$ sec.	- 0,12 sec. $\pm 0,18$ sec.
U_{K5} : 1,07 sec.	U_{D5} : 0,80 sec.	$s_{abs.} = \pm 0,11$ sec.	- 0,20 sec. $\pm 0,20$ sec.

Für einen Neigungswinkel der Kesselachse von 30° gegen die Horizontale werden folgende Werte für U_K und U_D gemessen:

U_K - Werte	U_D - Werte	Statistische Charakteristika von U_D	
		Standardabweich.	max. Abw. vom Mittelw.
U_{K1} : 2,83 sec.	U_{D1} : 1,68 sec.	$s_{abs.} = \pm 0,15$ sec.	- 0,28 sec. $\pm 0,32$ sec.
U_{K2} : 2,07 sec.	U_{D2} : 1,31 sec.	$s_{abs.} = \pm 0,16$ sec.	- 0,30 sec. $\pm 0,30$ sec.
U_{K3} : 1,60 sec.	U_{D3} : 1,05 sec.	$s_{abs.} = \pm 0,12$ sec.	- 0,25 sec. $\pm 0,15$ sec.
U_{K4} : 1,23 sec.	U_{D4} : 0,83 sec.	$s_{abs.} = \pm 0,15$ sec.	- 0,32 sec. $\pm 0,18$ sec.
U_{K5} : 1,10 sec.	U_{D5} : 0,80 sec.	$s_{abs.} = \pm 0,13$ sec.	- 0,29 sec. $\pm 0,31$ sec.

Für einen Neigungswinkel der Kesselachse von 15° gegen die Horizontale werden folgende Werte für U_K und U_D gemessen:

U_K - Werte	U_D - Werte	Statistische Charakteristika von U_D	
		Standardabweich.	max. Abw. vom Mittelw.
U_{K1} : 2,50 sec.	U_{D1} : 1,79 sec.	$s_{abs.} = \pm 0,21$ sec.	- 0,39 sec. + 0,31 sec.
U_{K2} : 2,00 sec.	U_{D2} : 1,56 sec.	$s_{abs.} = \pm 0,23$ sec.	- 0,36 sec. + 0,44 sec.
U_{K3} : 1,56 sec.	U_{D3} : 1,32 sec.	$s_{abs.} = \pm 0,09$ sec.	- 0,12 sec. + 0,28 sec.
U_{K4} : 1,19 sec.	U_{D4} : 1,14 sec.	$s_{abs.} = \pm 0,13$ sec.	- 0,14 sec. + 0,36 sec.
U_{K5} : 1,04 sec.	U_{D5} : 0,99 sec.	$s_{abs.} = \pm 0,13$ sec.	- 0,29 sec. + 0,21 sec.

Graphische Darstellung der Messergebnisse.

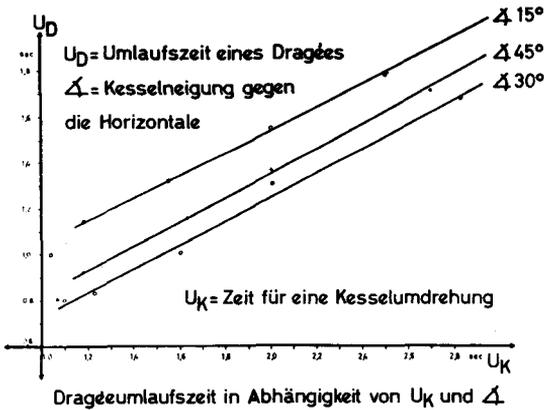


Fig.: 10

Diskussion.

Aus Fig. 10 ist zu entnehmen, dass U_D (Umlaufzeit eines Dragées) und U_K (Umlaufzeit des Dragierkessels) einander proportional sind. Die gezeichneten Geraden sind Teilstücke einer sigmoiden Kurve. Durch Veränderung der Kesselneigung wird die Wirksamkeit von U_K auf U_D beeinflusst. Bei konstantem U_K -Wert ergibt sich für U_D bei 30° ein minimaler Wert. Für 45° und 15° wird U_D grösser. Das heisst, dass bei einer Kesselneigung von 30° gegen die Horizontale bei konstanter Kesselumdrehungsgeschwindigkeit die Umlaufzeit eines Dragées am kleinsten ist. Die Dragées rotieren somit bei einer Kesselneigung von 30° häufiger

als bei 15° oder 45° . Bei einem Neigungswinkel von 30° treibt der Dragierkessel die in ihm befindlichen Dragées am wirksamsten an.

5.32 Veränderter Neigungswinkel des Dragierkessels bei konstanter Kesselumdrehungsgeschwindigkeit.

Zur genaueren Bestimmung desjenigen Neigungswinkels, bei dem U_D einen minimalen Wert annimmt, werden weitere Versuche durchgeführt. U_K wird dabei konstant gehalten.

Übersicht über die Messergebnisse:

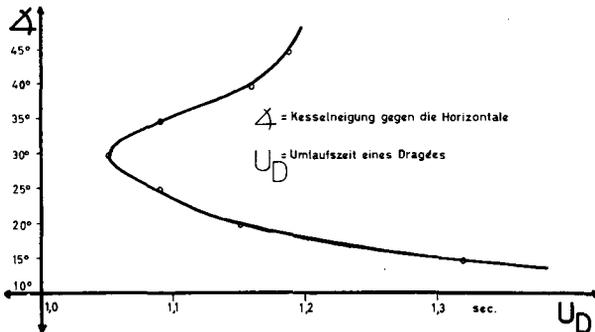
(Arbeitsmethode analog wie im Punkt 5.31; jedoch konstant $U_K = 1,6 \text{ sec.}$)

U_K = Umdrehungszeit des Kessels (Mittel aus 10 Umdrehungen),

U_D = Umlaufzeit eines Dragées (Mittel aus 30 Versuchen),

Δ = Neigungswinkel der Kesselachse gegen die Horizontale.

Δ	U_D -Werte	Statistische Charakteristika von U_D
		Standardabweichung max. Abw. vom Mittelwert
15°	1,32 sec.	$s_{\text{abs.}} = \pm 0,09 \text{ sec.} - 0,12 \text{ sec.} + 0,28 \text{ sec.}$
20°	1,15 sec.	$s_{\text{abs.}} = \pm 0,11 \text{ sec.} - 0,25 \text{ sec.} + 0,15 \text{ sec.}$
25°	1,09 sec.	$s_{\text{abs.}} = \pm 0,11 \text{ sec.} - 0,19 \text{ sec.} + 0,21 \text{ sec.}$
30°	1,05 sec.	$s_{\text{abs.}} = \pm 0,12 \text{ sec.} - 0,25 \text{ sec.} + 0,15 \text{ sec.}$
35°	1,09 sec.	$s_{\text{abs.}} = \pm 0,09 \text{ sec.} - 0,09 \text{ sec.} + 0,21 \text{ sec.}$
40°	1,16 sec.	$s_{\text{abs.}} = \pm 0,14 \text{ sec.} - 0,16 \text{ sec.} + 0,24 \text{ sec.}$
45°	1,19 sec.	$s_{\text{abs.}} = \pm 0,15 \text{ sec.} - 0,19 \text{ sec.} + 0,21 \text{ sec.}$



Graphische Darstellung der Messergebnisse.

Abhängigkeit der Dragéeumlafzeit (U_D) vom Neigungswinkel (Δ) bei konstanter Kesselumdrehungsgeschwindigkeit.

Fig.: 11

Diskussion von Fig. 11:

Trotz der relativ hohen Standardabweichungen liegen die Mittelwerte für U_D bei einem veränderten Kesselneigungswinkel auf einem Kurvenzug und nicht regellos verstreut. Dies spricht dafür, dass die veränderten Zeiten für U_D in einem gesetzmässigen Zusammenhang zum Neigungswinkel stehen und nicht zufällig sind. -

Die statistische Nachprüfung* erweist, dass die Dragéelumlaufzeiten signifikant durch die Kesselneigung verändert werden. Innerhalb eines Kesselneigungswinkelbereiches von 20° - 45° lassen sich die Einzelmesswerte an eine Parabel folgender Funktion statistisch angleichen:

$$y = 1,658 - 0,0383x + 0,000628x^2 ; \quad y = \text{Zeit in Sekunden,} \\ x = \text{Neigungswinkel in Grad.}$$

Der Scheitelpunkt dieser Parabel liegt bei $30,46^\circ$ Neigungswinkel. Das heisst, dass für die Praxis der 30° - Winkel als optimaler Neigungswinkel angesehen werden darf.

Im Neigungswinkelbereich 45° - 90° , der ausserhalb des experimentellen Bereiches liegt, müssen die Dragéelumlaufzeiten von der Parabelfunktion abweichen, um bei 90° Neigungswinkel der Dragierkesselachse gegen die Horizontale gleich der Kesselumdrehungszeit zu werden. In Fig. 11 ist diese Abweichung von der Parabelform bereits angedeutet.

Für den Erweka - Dragierkessel (28 cm Durchmesser) ergibt sich bei einer Neigung der Dragierkesselachse von 30° gegen die Horizontale ein minimaler Wert für U_D . Dies bedeutet optimale Energieübertragung vom Kessel auf die rotierenden Dragées. Dieser Neigungswinkel müsste theoretisch für das Dragieren am günstigsten sein. In der Praxis erweist sich dieser Winkel ebenfalls günstig für den Dragierprozess.

Für einen etwas grösseren Dragierkessel (34 cm Durchmesser) wurde mit der gleichen Technik wiederum ein Neigungswinkel der Kesselachse von 30° gegen die Horizontale als optimaler Kesselneigungswinkel für das Dragieren gefunden.

*) Herrn PD. Dr. M. Soliva danke ich für diese Berechnungen.

5.4 Diskussion der übrigen Faktoren, die die Rollvorgänge beeinflussen.

Die Kesselform muss auf die Rollvorgänge einen Einfluss haben, da die äussere Begrenzung der rotierenden Dragéemasse durch die Kesselform bestimmt wird. Es ist wahrscheinlich, dass der optimale Neigungswinkel eines Dragierkessels auch von der Kesselform abhängt.

Die Oberflächenbeschaffenheit der Dragées ist ebenfalls von Einfluss auf die Rollvorgänge. Dies kann man nach Zugabe eines frischen Sirupaufgusses beobachten; Je nach Abtrocknungsgrad und der damit verbundenen Aenderung der Viskosität und Klebkraft des Sirups ändert sich die Rollbewegung.

Die Menge der im Kessel befindlichen Dragées.

In grossen Kesseln, die nach Münzel mehr "einem Zementmischer gleichen als einem Dragierkessel im herkömmlichen Sinne" (73), wird die Beeinflussung der Rollvorgänge durch das grosse Gewicht der rotierenden Dragéemasse (40 - 80 kg) bedingt. An der Oberfläche der rotierenden Dragéemasse sind noch die typischen Bewegungsformen wie in kleineren Dragierkesseln zu beobachten. In der Tiefe der rotierenden Masse kommt das höhere Gewicht zur Geltung und verursacht möglicherweise auch andere Detailbewegungen eines Dragées als in einem kleinen Kessel. Ein Effekt der grösseren Wucht der Dragéemasse in Grossansätzen ist der wirksamere Glättevorgang unebener Dragéeoberflächen. Wenn die Besonderheiten des grossen Dragierkessels berücksichtigt werden, ist daher eine Grossdragierung leichter auszuführen als eine Dragierung von relativ wenig Dragéekernen.

6. Gegebenheiten bei der konventionellen Dragiertechnik und Forderungen, die ein guter Dragiersirup erfüllen muss.

Es gibt viele Sirupformulierungen für die Zuckerdragierung (vergl. 1.4). Jeder Drageur hat meist seine eigene. Um die folgenden Untersuchungen ausführen zu können, musste ein Sirup ausgewählt werden. Wir wählten als Repräsentant für einen guten Dragiersirup den "heissen konventionellen Färbesirup". (Zusammensetzung siehe Seite 57). Dieser Sirup ist in der pharmazeutischen Praxis vielfach erprobt worden, und die Dragiertechnik ist bei seiner Verwendung besonders einfach. In einem kleinen Dragierkessel genügt es, im richtigen Augenblick den rotierenden Dragées einen neuen Sirupaufguss zuzusetzen und - ohne Warmluftzufuhr - trocken laufen zu lassen. Das ist ein Vorteil gegenüber anderen Dragiersirupen, bei denen Warmluft zugeführt werden muss. Durch Warmluftzufuhr werden die Dragéeoberflächen leicht rau, wenn die Zeit der Luftzufuhr und die Lufttemperatur nicht sorgfältig überwacht werden. (Siehe 6.2). Der heisse konventionelle Färbesirup weist aber noch weitere Vorzüge auf:

- Die Zuckerkonzentration ist höher als bei kalten Sirupen
- folglich hat er eine starke Kristallisationstendenz, die
- ein rasches Haften auf den Dragéeoberflächen und
- ein gutes Abbinden mit der letzten Dragéeohülle gewährleistet (Sirupe, die mehr Wasser enthalten, neigen dazu bereits aufdragierte Hüllen abzulösen, wodurch der Prozess unrentabel wird.);
- die Dragéeoberflächen sind mit der beschriebenen einfachen Dragiertechnik - auch in kleinen Ansätzen (wo dies bekanntlich schwieriger ist) - leicht glatt zu erhalten.

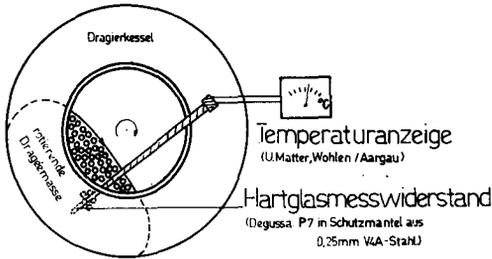
6.1 Abtrocknungsvorgang während des Rollens.

6.11 Arbeitstemperatur im Dragierkessel.

Der "konventionelle Färbesirup" wird heiss (ca 70°C) auf die rotierenden Dragées aufgegeben. Die Frage nach dem Wärmeverlauf im Dragierkessel nach einem Aufguss von ca 70°C heissen Sirup ist daher von Interesse. Mittels eines empfindlichen Elektrothermometers, das in die rotierende Dragéemasse während einer Dragierung eintaucht, wird versucht, diese

Frage zu klären.

Versuchsanordnung zur kontinuierlichen Wärmemessung während des Dragierens.



Elektrische Temperaturmessung beim Dragieren

Fig.: 12

Es wäre zu erwarten, dass unmittelbar nach Zugabe eines frischen, heissen Sirupaufgusses die Temperatur in der rotierenden Dragéemasse ansteigt. Dies war aber nicht der Fall!

In der folgenden Tabelle ist die Temperatur in der rotierenden Dragéemasse neben der Raumtemperatur und der Siruptemperatur vor einem Aufguss aufgeführt.

Temperatur im Dragierkessel.

Siruptemperatur vor dem Aufguss	Raumtemperatur	Temperatur in der rotierenden Dragéemasse nach einem Sirupaufguss	
		kleiner/	grosser Dragierkessel
ca 70°C	22°C	22°C	22°C
ca 70°C	25°C	25°C	25°C

Diskussion des Versuchsergebnisses:

Aus der obigen Tabelle ist zu entnehmen, dass die Raumtemperatur die " Arbeitstemperatur " im Dragierkessel massgeblich beeinflusst. Die Siruptemperatur vor der Sirupzugabe hat keinen Einfluss auf die Temperaturverhältnisse in der rotierenden Dragéemasse. Wird diese Beobachtung mit der Dicke einer Dragéehülle (ca 10µ) verglichen, so ist dieses Ergebnis nicht verwunderlich. Die Wärmeenergie des

heissen Sirups wandelt sich bei der Verteilung des Sirups auf alle Dragéeoberflächen rasch in Verdampfungswärme um. Das Elektrothermometer registriert daher keinen Temperaturanstieg.

Ist der Sirup in dünner Schicht (ca 10 μ) auf alle Dragéeoberflächen verteilt, so wird die weitere Abtrocknung von der Raumtemperatur bestimmt. Da eine einzelne Siruphülle nur eine Dicke von 10 μ hat, benötigt sie wenig Verdunstungswärme für die weitere Abtrocknung, die Raumtemperatur wird im Kessel praktisch nicht erniedrigt.

6.12 Temperaturabhängigkeit der Viskosität des Färbesirups.**

Wie bereits dargestellt, tritt gleich nach dem Aufguss des 70^oC warmen Färbesirups eine rasche Abkühlung ein. Die Viskosität des Färbesirups nimmt dadurch zu. Da aber die Viskosität Einfluss auf die Rollvorgänge hat, soll diese Veränderung genauer untersucht werden.

Die direkte Ermittlung der Viskosität des Färbesirups unmittelbar nach einem neuen Aufguss ist nicht möglich. Auf indirekte Weise kann sie jedoch auf Grund folgender Ueberlegung bestimmt werden:

1. Die Temperatur nach einer neuen Sirupzugabe ist in der rotierenden Masse praktisch immer gleich der Raumtemperatur.
2. Aufnahme eines Temperatur - Viskositätsdiagramms des Färbesirups.
3. Interpolation der Viskosität des Färbesirups bei der jeweiligen Raumtemperatur aus dem Temperatur - Viskositätsdiagramm.

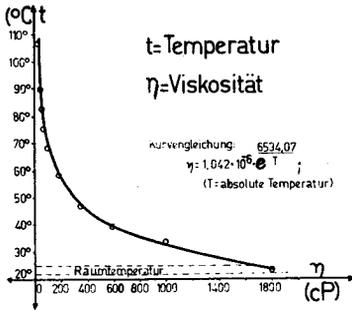
Arrhenius (74) und Guzmán (75) haben eine Methodik beschrieben, die es gestattet aus den gemessenen Temperatur-Viskositätswerten die Kurvengleichung zu errechnen. Für den heissen Färbesirup ergibt sich aus unseren Messwerten* folgende Gleichung:

$$\eta = 1,042 \times 10^{-6} \times e^{\frac{6534,07}{T}} ; \quad \eta = \text{Viskosität (cP)},$$

T = absolute Temperatur (^oK = 273 + ^oC)

*) Die Viskosität des Färbesirups wurde mit einem Brookfield - Viskosimeter bestimmt.

**) Zusammensetzung siehe Seite 57.



Temperatur-Viskositätsdiagramm des "Färbesirups."

Aus dem nebenstehenden Diagramm kann die Viskosität des heißen Färbesirups unmittelbar nach einem Sirupaufguss für die jeweilige Raumtemperatur abgelesen werden. Bei den üblichen Temperaturen in einem Dragierraum beträgt die Viskosität des Färbesirups etwa 1700 - 1850 cP.

Fig.: 13

6.13 Zeitlicher Verlauf der Abtrocknung eines Sirupaufgusses.

Versuchsordnung:

Während des Abtrocknungsvorganges werden 9 Proben zu schätzungsweise je 100 - 150 Dragées rasch entnommen. Sie werden sofort in bereitstehende Wägegöläschen mit eingeschliffenen Deckeln gegeben.

Die Zeiten der Entnahmen werden gemessen.

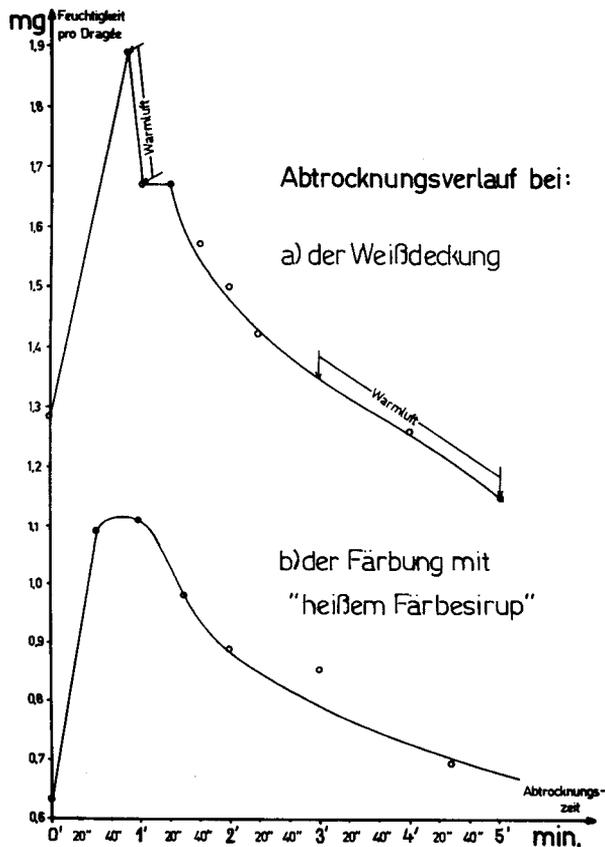
Es wird zunächst das Bruttogewicht der noch feuchten Probe bestimmt (B_f). Dann werden die Proben 3 Tage lang im Trockenschrank bei 35°C gelagert. Nach dem Erkalten werden erneut die Bruttogewichte bestimmt (B_t).

Aus der Differenz: $B_f - B_t$ ergibt sich der Feuchtigkeitsgehalt einer jeden Probe, welche auf ein Dragée umgerechnet wird. (Bei der Probeentnahme hätte ein Abzählen der feuchten Dragées einen Fehler durch unkontrollierbare Verdunstung von Flüssigkeit gebracht.)

Die ermittelten Gewichte gegen die Abtrocknungszeit aufgetragen ergeben ein Bild des Feuchtigkeitsverlaufs bei der Abtrocknung.

Die in diesem Versuch verwendeten Dragéekerne wiesen folgende Zusammensetzung auf: 25 Teile Milchezucker, 0,65 Teile Gelatine, 0,65 Teile Maisstärke; 0,35% Mg - stearat als Gleitmittel.

Graphische Darstellung der Versuchsergebnisse.



Abtrocknungsverlauf eines Sirupaufgusses

Fig.: 14

Der Sirup würde in der Kälte auskristallisieren, erst nach Zusatz von I und II enthält er so viel Wasser, dass dies nicht mehr der Fall ist.) Der heisse Sirup darf nur langsam und unter ständigem Umrühren der Suspension (I + II) zugefügt werden, damit die Suspension homogen bleibt. - Der fertige " Weissdeck-sirup " wird kalt zum Dragieren verwendet.

Zusammensetzung der beiden untersuchten Dragier-sirupe:

Suspensions-sirup für die Weissdeckung: (nebenstehend Kurve a)

- I.
Amyl. Oryzae 55 T.
Talcum 55 T.
- II.
Aqua dest. 110 T.
- III.
Saccharum album 550 T.
Aqua dest. 230 T.
1000 T.

Die Pulvermischung (I) wird gesiebt und mit dem Wasser (II) zu einer homogenen Suspension angerieben. Der Sirup (III) wird auf 105°C aufgeköcht und noch heiss der Mischung aus I + II zuge-
setzt. (Dieser Si-

"Heisser konventioneller Färbesirup": (Kurve b in Fig. 14)

I.

Wasserlösliche Lebensmittelfarbstoffe	1 Teil
Aqua destillata	9 Teile

II.

Mucilago Gummi arabici	70 Teile
------------------------	----------

III.

Saccharum album	690 Teile
Aqua destillata	<u>230 Teile</u>
	1000 Teile

Die Farbstoffe werden in Wasser gelöst und filtriert (I). Mucilago Gummi arabici ist eine Lösung von 1 Teil Gummi arabicum in 2 Teilen Aqua dest. (II). Der Zucker wird mit der angegebenen Menge Wasser gemischt und unter Umrühren erhitzt. Die entstandene Lösung weist einen Siedepunkt von 107°C auf. (III) Dem noch heissen Sirup wird die Lösung I und der Gummischleim II zugesetzt und gut umgerührt. - Der Sirup muss auf ca 70°C gehalten werden, damit der Zucker nicht auskristallisiert.

Erläuterung zu Fig. 14.

Wenn man mit einem kalten Suspensionssirup eine Weissdeckung vornimmt und zum Vergleich mit einem heissen Färbesirup dragiert, findet man für den Abtrocknungsverlauf ähnlich abfallende Kurven. Bei der Weissdeckung wird dies aber durch zweimaliges Aufblasen von Warmluft erreicht, während beim heissen Färbesirup der Vorgang spontan und ohne "Feuchtigkeitssprung" abläuft. Das Aufblasen der Warmluft in Kurve a muss rechtzeitig abgebrochen werden, da sofort eine starke Abnahme der Feuchtigkeit erfolgt und ein zu rasches Abtrocknen zu rauhen Dragéeoberflächen führt. (Siehe später 6.2).

Dem Diagramm Fig. 14 ist ausserdem zu entnehmen, dass bei der Weissdeckung nach der Abtrocknung eines Aufgusses eine relativ hohe "Restfeuchtigkeit" verbleibt. (Siehe mg Feuchtigkeit / Dragée in Fig. 14 vor und nach der Abtrocknung eines Sirupaufgusses.) Die Erklärung hierfür liegt im Wasserbindungsvermögen der Stärke. Stärke selbst enthält 10 - 20 % Wasser,

das sehr langsam abgegeben wird und zum Teil überhaupt nicht.

Es ist daher verständlich, dass weissgedeckte Dragées vor der Färbung über Nacht (12 h) im Trockenschrank bei 35^o C nachgetrocknet werden müssen.

Bei der Färbung der Dragées verbleibt ebenfalls eine Restfeuchtigkeit. Sie verteilt sich vermutlich sowohl auf die frisch aufdragierten Farbschichten als auch auf die tiefer liegenden Weissdeckungsschichten und dem Dragéekern. Auf Grund von Sorptionserscheinungen wäre das Vordringen der Feuchtigkeit in tieferliegende Schichten erklärlich.

Fertig gefärbte und geglänzte Dragées müssen daher noch 3 Tage bei 35^o C im Trockenschrank gelagert werden, bevor sie in die Verkaufspackungen abgefüllt werden dürfen.

6.2 Ausbildung glatter Dragéeoberflächen.

Aus dem Diagramm Fig. 14 ist zu entnehmen, dass für die Dauer von etwa 2 Minuten die aufdragierte Schicht noch relativ viel Feuchtigkeit enthält und demzufolge noch formbar ist. Diese Periode ist wichtig für das Entstehen ebener Dragéeoberflächen.

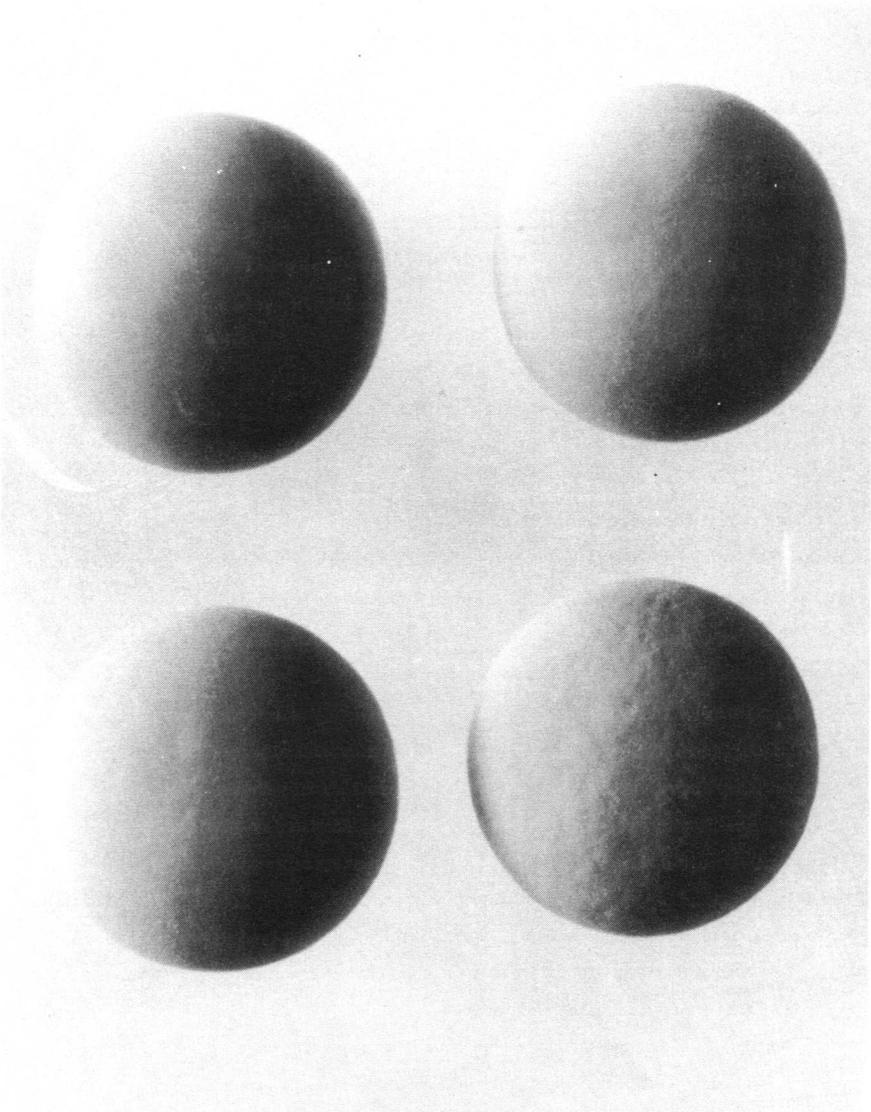
6.21 Auswirkung gestörter Abtrocknungsverhältnisse auf die Oberfläche eines Dragées.

Wird bei einem Aufguss die Warmluft zu lange aufgeblasen, bis die Dragées völlig trocken sind, so werden die Oberflächen der Dragées rau. Im Bild (Fig. 15) ist links oben ein Dragée mit glatter Oberfläche (wie erwünscht), rechts oben wurde einmal falsch getrocknet, links unten zweimal und rechts unten befindet sich ein rauhes Dragée, um zu zeigen wie sich Fehler beim Abtrocknen summieren.

Durch das rasche Abtrocknen sind die frisch aufdragierten Hüllen nicht lange genug plastisch, so dass eine ungleichmässige Verteilung entsteht. Ausserdem wird durch die beschleunigte Abtrocknung das Lösungsmittel rasch entzogen, so dass der Zucker relativ grosskristallin ausfällt; dies bewirkt ebenfalls rauhe Dragéeoberflächen.

Auswirkung gestörter Abtrocknungsverhältnisse auf die Oberfläche eines Dragées.

Fig.: 15



6.22 Modifizierung des Abtrocknungsverlaufs zum Glätten rauher Dragées. Sind Dragées auf Grund falscher Dragiertechnik rauh geworden, so können sie auf folgende Weise geglättet werden:

Es wird eine aus mehreren Aufgüssen bestehende plastische Hülle um das Dragée herum aufgebaut und dann dafür gesorgt, dass die Dragées möglichst lange im Dragierkessel rotieren, ohne dass die Hülle ihre Feuchtigkeit und damit ihre Plastizität verliert. Infolge der Schleif- und Polierwirkung innerhalb der rotierenden Dragéemasse entsteht dann allmählich wieder eine glatte Oberfläche. Bevor mit dem Dragieren fortgefahren werden darf, muss zunächst die Feuchtigkeit aus der Hülle wieder ganz verschwunden sein.

Arbeitstechnik:

Fünf Sirupaufgüsse werden hintereinander nicht vollständig ausgetrocknet. Dann lässt man die Dragées etwa eine Stunde lang im gut verschlossenen Dragierkessel rollen. Schliesslich wird im offenen Dragierkessel unter Luftzufuhr nachgetrocknet.

6.3 Glanz der Dragéeoberfläche.

An die Färbung der Dragées schliesst sich üblicherweise ein Prozess an, der das Ziel hat, den Dragéeoberflächen Glanz zu verleihen.

Die Charakterisierung der wesentlichen Merkmale beim "Glänzprozess" stützt sich auf folgende Kenntnisse über den Glanz:

Definitionen einiger Begriffe.

Glanz bedeutet nach Kittel (69), dass ein mehr oder weniger grosser Anteil des auffallenden Lichtes von der Oberfläche " regulär " reflektiert wird.

"Reguläre Reflexion" des Lichtes tritt nach Westphal (70) nur an sehr glatten Flächen ein, indem der weitaus grösste Teil eines einfallenden parallelen Strahlenbündels in der gleichen Richtung reflektiert wird.

Unter Glänzen versteht man in der Fachliteratur das Vorhandensein oder das Erzeugen eines Glanzes.

Mit Polieren wird das Erzeugen eines glatten, glänzenden Films auf der Oberfläche eines Stoffes mit mechanischen Mitteln bezeichnet.

6.31 Theoretische Deutung des Glanzes der Dragéeoberfläche.

Auf das Dragée übertragen kann der Glanzprozess wie folgt charakterisiert werden:

Voraussetzung für den Glanz der Dragées ist eine absolut glatte Dragéeoberfläche. Ist die Oberfläche nicht glatt, dann tritt an ihr diffuse Reflexion des Lichtes ein, und somit ist kein Glanz zu beobachten. Eine trockene, makroskopisch glatte Dragéeoberfläche ist meist noch glanzlos. Es muss daraus gefolgert werden, dass die Mikrostruktur der Dragéeohülle noch uneben ist.

Die mikroskopischen Unebenheiten in der äussersten Dragéeohülle können jedoch durch dünne Lagen zusammenhängender Schichten, sogenannter Filme, ausgeglichen werden.

Wird eine "glatte" Dragéeoberfläche angehaucht, so bildet sich infolge der Kondensation ein Wasserfilm aus. Dieser glänzende Wasserfilm weist auch mikroskopisch absolute Ebenheit auf.

Für den Gebrauch in der Praxis muss aber die Dragéeoberfläche trocken sein. Folglich muss nach Substanzen gesucht werden mit denen es möglich ist, einen trockenen, mikroskopisch ebenen Film über die Dragéeoberfläche zu ziehen. Diese physikalisch - chemischen Anforderungen erfüllen einige Stoffe natürlicher und synthetischer Provenienz, wie z. B. Canaubawachs, Cera alba; Paraffinum solidum, Carbowax 4000 usw. . Die aufgezählten halbfesten Stoffe werden alle in der Praxis zum "Glänzen" der Dragées eingesetzt. Beim Einsatz von Hilfsstoffen zum Glänzen muss man sich zur Ausbildung eines dünnen, glatten Films auf den Dragéeoberflächen der physikalisch - chemischen Eigenart dieser Stoffe anpassen. So können diese Stoffe meist nur gleichmässig auf alle Dragéeoberflächen verteilt werden, wenn sie in organischen Lösungsmitteln gelöst oder in Wasser emulgiert worden sind. Für die Verwendung dieser Glanz - Lösungen und - Emulsionen auf die Dragéeoberflächen sind die Rollvorgänge in der Dragéemasse wieder - wie beim Dragieren - die Voraussetzung. Ist die Glanzlösung gleichmässig über alle Dragées verteilt, so darf das Lösungsmittel verdampfen. Es bleibt dann eine Schicht aus halbfestem Stoff zurück. Ist diese Schicht dünn, so kann sie poliert werden.

6.32 Dragiertechnische Angaben zum Glänzen eines Dragées.

Voraussetzungen für das Glänzen von Dragées sind

1. glatte und
2. trockene Dragéeoberflächen.

Die Dragéeoberflächen dürfen aber erst in dem Moment ganz trocken sein, in dem der Glanzfilm sich gerade auf allen Dragéeoberflächen geschlossen hat, damit er die Oberfläche vor mechanischem Abrieb schützt.

Die beiden Forderungen glatte und trockene Dragéeoberflächen sind miteinander schwer vereinbar. Trockene Zuckerdragées erfahren durch die Rollvorgänge im Dragierkessel einen Abrieb und werden dadurch wieder leicht rauh.

Forderungen beim Glänzprozess:

1. Der Zuckerbelag der Kesselwand muss glatt sein.
2. Es darf sich kein Zuckerstaub im Dragierkessel befinden.
3. Die Glanzlösung muss im richtigen Zeitpunkt auf die rotierenden Dragées gegeben werden. Der Zeitpunkt ist abhängig von der Kesselform, der Kesselgröße, der Dragéemenge, der Art der Glanzlösung und der Vorbehandlung der Dragées, d.h. ob die letzten Dragéegehüllen immer ganz ausgetrocknet wurden oder nicht.
4. Die Glanzlösung muss in der richtigen Menge zugesetzt werden.
(Es muss eine dünne zu einem ebenen Film polierbare Menge Glanzstoff auf allen Dragéeoberflächen verbleiben.)
5. Der Glanzstoff muss gleichmässig verteilt werden. Dies ist abhängig von der Flüchtigkeit des Lösungsmittels, den Rollvorgängen in der Dragéemasse und somit von allen Faktoren, die auf die Rollvorgänge einen Einfluss haben.
6. Der verwendete Glanzstoff muss polierbar sein.

Um die Polierwirkung des Dragierkessels zu erhöhen, verwendet man besondere Kessel, sogenannte Polierkessel. Diese sind mit Stoff ausgekleidet und besitzen eingebaute Schikanen. Die weiche Stoffauskleidung bewirkt einen mechanischen Schutz der Oberflächen gegen zu heftige Reibung und eine bessere Polierwirkung an der Kesselwand; die Schikanen bewirken eine ständige Durchmischung der rutschenden glatten Dragées.

7. Die Rollbewegungen der Dragées im Dragierkessel müssen gegen Ende des Glanzprozesses in Rutschbewegungen übergehen. Der Polier-effekt wird durch die stärkere Schleifwirkung beim Rutschen erhöht. Damit der Rollvorgang der Dragées im Dragierkessel "gestört" wird und in eine Rutschbewegung übergeht, wird Talkum zugegeben. Talkum ist als Gleit-mittel bekannt, welches die Haftung der Dragées an der Kesselwand und aneinander erniedrigt. Da Talkum aber selbst eine Farbe hat, muss ver-sucht werden mit einer möglichst kleinen Menge auszukommen, da sonst die Dragéeeoberflächen einen grauen, matten Schimmer bekommen.

7. Zusammenfassung und Diskussion des Kapitels: Zuckerdragierung.

Durch fotografische, mathematische, physikalische und galenische Methoden wird versucht, das Dragée und den Dragiervorgang zu charakterisieren. Diese grundlegenden Untersuchungen des komplexen Vorgangs beim Dragieren sind notwendig, um auftretende Störungen rechtzeitig zu erkennen und sinnvoll zu beheben.

Das Dragée und der Dragiervorgang können wie folgt charakterisiert werden: Ein Zuckerdragée besteht aus ca 60 Kristallhüllen um einen "weissgedeckten" Dragéekern herum. An der Oberfläche des Dragéekerns kristallisiert jeweils neu zugegebener Sirup aus. Die Grösse einzelner Zuckerkristalle in einer ebenen Dragéehülle liegt im Bereich von 3 bis 12 μ . Die Dicke einer durch einen Sirupaufguss bewirkten Zuckerröhle hat eine Grössenordnung von etwa 10 μ ; die Hülle besteht folglich aus einer einzigen Kristallschicht.

Ein Zuckerdragée mit makroskopisch glatter Oberfläche ist mikroskopisch noch so rau, dass diffuse Reflexion an der Oberfläche erfolgt. Das Dragée ist daher glanzlos. Erst wenn die makroskopisch egalisierte Dragéeoberfläche auch mikroskopisch glatt poliert ist, tritt Glanz auf. Die verschiedenen "Glänzmethode" der Oberfläche eines Zuckerdragées haben folgendes gemeinsame Ziel: die Erzeugung eines glatt polierbaren Films aus halbfesten Stoffen auf der mikroskopisch noch uneinheitlichen Oberfläche einer makroskopisch weitgehendst egalisierten Dragéeoberfläche.

Der Dragiervorgang wird durch die Rollvorgänge der Dragées im Dragierkessel wesentlich bestimmt. Durch die ständige Störung des Kristallwachstums kommt es zu einer feinkristallinen Zuckerabscheidung auf den Dragéeoberflächen. Eine Störung der Rollvorgänge ist eine häufige Ursache für das Misslingen einer Dragierung.

Im rotierenden Dragierkessel erfahren die einzelnen Dragées eine Beschleunigung. Dadurch kommt es zu den für das Dragieren wichtigen Rollvorgängen. In der Gesamtheit der Dragées, der sogenannten Dragéemasse, sind nur die Bewegungen an der sichtbaren Oberfläche der Beobachtung zugänglich. Man kann dort zwei Bewegungszonen unterscheiden. In diesen haben

die Dragées verschiedene kinetische Energien und Einzelbewegungen (Kreisel- und Ueberschlagen). Die Geschwindigkeit der Dragées nimmt im beobachtbaren Teil der Dragéemasse entlang der fiktiven Linie - Mittelpunkt der Kesselrückwand - Mittelpunkt der Zone I - ab. Man kann dies durch Messen der Dragéenumlaufzeit feststellen.

Aus den kinetischen Verhältnissen im Dragierkessel lässt sich eine Zone III angeben (siehe Fig. 9, S. 45), die für die Zugabe der Sirupaufgüsse am günstigsten ist.

Die Rollvorgänge im Dragierkessel werden durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst:

Eine Aenderung der Kesselumdrehungsgeschwindigkeit bewirkt eine proportional gleiche Aenderung der Dragéenumlaufzeiten in der rotierenden Dragéemasse.

Es gibt einen optimalen Neigungswinkel des Dragierkessels, bei dem die Umlaufgeschwindigkeit eines Dragées am grössten ist. Für zwei kleinere Dragierkessel (28 cm und 34 cm Durchmesser, beide Rotationsellipsoide) ist dies bei einem Neigungswinkel der Kesselachse von 30° gegen die Horizontale der Fall. Dieser Neigungswinkel stimmt bei den zwei verwendeten Dragierkesseln mit dem empirisch ermittelten günstigsten Kesselneigungswinkel fürs Dragieren überein.

Weitere Faktoren, die die Rollvorgänge beeinflussen werden diskutiert. Es sind dies: Kesselform, Oberflächenbeschaffenheit der Dragées, Dragéemenge und Kesselgrösse.

Der Abtrocknungsvorgang eines Sirupaufgusses ist neben den Rollvorgängen im Dragierkessel ein wesentliches Merkmal des Dragierprozesses.

Als Beispiel für einen guten Dragiersirup wurde der "heisse konventionelle Färbesirup" gewählt. Bei seiner Verwendung sind folgende Eigenschaften für den Abtrocknungsvorgang von Bedeutung:

1. Die Arbeitstemperatur im Dragierkessel bleibt nach Zusatz eines heissen Sirupaufgusses gleich der Raumtemperatur.
2. Der Sirup kühlt beim Aufziehen auf die Dragées rasch ab - seine Viskosität nimmt zu und zwar beträgt sie bei

22°C etwa 1800 cP.

3. Der Abtrocknungsverlauf erfolgt kontinuierlich und spontan, d.h. ein Aufblasen von Warmluft ist nicht vonnöten.

Eine Verzögerung der vollständigen Austrocknung über 5 Schichten kann zum Glätten rauh gewordener Dragées dienen. - Der Abtrocknungsvorgang darf aber nicht beliebig variiert werden. Wird Warmluft in falscher Dosierung und im falschen Zeitpunkt des Abtrocknungsverlaufes eines Sirupaufgusses auf die rotierenden Dragées geblasen, so werden die Dragées rauh. Beim Erweka - Dragierkessel (28 cm Ø) wurde bei der Weissdeckung 50 Sekunden nach der Sirupzugabe für 10 Sekunden Warmluft aufgeblasen, dann wurde 2 Minuten lang ohne Luftzufuhr rollen gelassen und schliesslich nochmals für 2 Minuten Warmluft zugeführt. Die Warmluft wurde aus ca 50 cm Entfernung mit einem Haarföhn aufgeblasen, der so bewegt wurde, dass der warme Luftstrom gleichmässig alle Dragées erreichte. Bei dieser Art der Warmluftzufuhr bildeten sich die Dragéeoberflächen glatt aus.

Die scheinbar so einfache Dragiertechnik erweist sich als komplexes Ineinandergreifen von verschiedenen Faktoren.

8. Charakterisierung der wichtigsten Pigmente.

Definition:

Die wesentlichsten Merkmale der Färbemittelgruppe der Pigmente sind die Unlöslichkeit im Vehikel und der Farbton.

Grundsätzlich können zunächst zwei Typen unterschieden werden:

- anorganische Pigmente, wie TiO_2 und verschiedene künstliche und natürliche Eisenoxyde, CaCO_3 , CaSO_4 sowie Al;
- organische Lackpigmente, die durch Ausfällen des Al- oder Ca-Salzes der sauren Lebensmittelfarbstoffe in Anwesenheit von Tonerde als Substrat gebildet werden.

8.1 Analytik der Pigmente.

Die Stoffklasse der Pigmente ist für den pharmazeutischen Gebrauch noch recht neu. Zum Teil finden sich nur verstreut Angaben in der Literatur, weshalb die wichtigsten Charakteristika der Pigmente zusammengefasst und gemeinsam erläutert werden sollen.

8.11 Allgemeine Nachweise von Verunreinigungen.

1. Der wässrige Pigmentauszug darf keine löslichen Substanzen enthalten. Nur bei den organischen Lackpigmenten kommt es vor, dass der wässrige Auszug gefärbt erscheint. In diesen Fällen ist der lösliche Farbstoff, der durch Al-Salzbildung und Adsorption an Tonerde ausgefällt wird, nicht fest genug gebunden. Diese Erscheinung ist durch die chemische Eigenart der Lackpigmente bedingt und muss in Kauf genommen werden.

2. Der salzsaure Auszug hat besonders für die Analytik der organischen Lackpigmente Bedeutung.

a) In HCl lösen sich nach 1 bis 2 stündigem Rühren alle Lackpigmente bis auf eines. Das Al-Salz des Erythrosins bleibt ungelöst, da das freie Erythrosin in Säuren nicht löslich ist.

Die durch schonende Säureeinwirkung gelösten Lackpigmente enthalten die freie Farbstoffsäure in chemisch unveränderter Form.

b) Beim Erhitzen der Lackpigmente in konz. HCl tritt meist ebenfalls quan-

titative Lösung ein, die Farbstoffe werden hierbei aber zerstört. Die Lösungen erscheinen meist farblos. Einige Nachweise von Fremdionen lassen sich nur in farblosen Lösungen führen, daher kommt dem Erhitzen der Lackpigmente mit konz. HCl einige Bedeutung zu.

3. Die Prüfung auf Fremdionen hat prinzipiell nach den Regeln einer Gesamtanalyse zu erfolgen.

Es ist also zunächst ein anorganischer Analysengang vorzunehmen. (HCl-Gruppe, H_2S - Gruppe sauer, $(NH_4)_2S$ - Gruppe ammoniakalkalisch, Erdalkali - und Alkali - Gruppe; Anionennachweise.) Für anorganische Pigmente ist dann die Prüfung abgeschlossen. Für die organischen Lackpigmente muss darüber hinaus noch eine Prüfung auf organische Verunreinigungen angeschlossen werden. (Siehe Abschnitt 8.132 .)

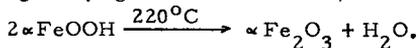
8.121 Identitätsreaktionen anorganischer Pigmente.

Bei der qualitativen Analyse der anorganischen Pigmente verbleiben diese mit Ausnahme von $CaCO_3$, ($CaSO_4$) und Al als "unlösliche Rückstände" im Analysengang.

Die anorganischen Pigmente haben folgende chemische Zusammensetzung:

Eisenoxydgelb (76): 80,3% Fe_2O_3 , 5,8% Al_2O_3 + Mn_2O_3 , 1% SiO_2 ,
1,5% $CaSO_4$, 4,7% H_2O .

Ocker (76): α - $FeOOH$, das gelbe Eisenoxydhydrat als goethitisches Monohydrat ist der gefärbte Anteil in Ockern. Beim Erhitzen der Ocker tritt folgende Umwandlung ein ("gebrannter" Ocker) :



Sienaerden (76): Durch Fällen von Eisenoxydhydrate auf kristallinische Substrate oder Kieselsäure kann man künstliche Sienaerden herstellen.

Zusammensetzung zweier natürlich vorkommender Sienaerden:

Name	Herkommen	Fe_2O_3, SiO_2	Restliche qualitativ	Dichte
Siena, gebr.	Bayern	56,3%, 18,2%	Al, Mn, Ca, CO_3^{--}	3,37
Siena, gebr.	Verona	56,8%, 25,4%	Al, Ca, Mg, CO_3^{--}	3,78

Titandioxyd (TiO_2) ist als Reinsubstanz erhältlich. Die Kronos^R - Sorten: Kronos^R A, Kronos^R AD und Kronos^R R werden mit einem Gehalt von 99%

TiO₂ geliefert (77). - Ueber Titandioxyd besteht eine Prüfungsvorschrift in der Subsidia Pharmaceutica II (110).

Als Identitätsnachweis der anorganischen Pigmente werden folgende Kriterien herangezogen:

1. Das Verbleiben der charakteristischen unlöslichen Rückstände im Trennungsgang.

2. Identifizierung der unlöslichen Rückstände.

Zunächst werden die unlöslichen Verbindungen mit einem geeigneten Aufschlussverfahren löslich gemacht:

TiO₂, Fe₂O₃, Al₂O₃ durch Pyrosulfatschmelze,

SiO₂ und (CaSO₄) durch Soda - Pottasche Aufschluss.

Die weitere Identifizierung erfolgt dann nach Angaben von Jander - Wendt*(78).

3. Bei den verschiedenen Ockern, Sienaerden und Eisenoxydgelb - Pigmenten dürfen neben dem eigentlichen gefärbten Bestandteilen noch einige andere Ionen im Pigment vorhanden sein. (Siehe S. 68 .)

4. Ein wichtiges Hilfsmittel zur Identifizierung eines Pigments ist das Polarisationsmikroskop (79).

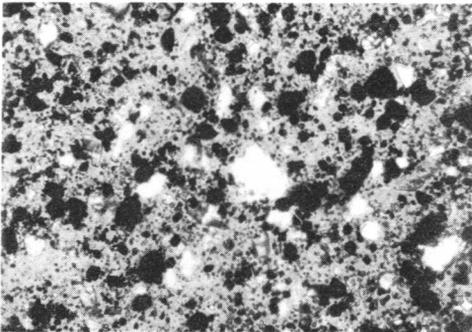


Fig.: 16 Amorphe und kristalline Teilchen eines anorganischen Pigmentes im Polarisationsmikroskop. (Siena Braun^R R 11 603 bei ca 200 facher Vergrößerung.)

5. Der Farbton des Pigmentes muss innerhalb festgelegter Grenzen liegen. Der folgende Vorschlag dient der Normierung des Farbtons.

*) TiO₂: S. 217 - 218, Fe₂O₃: S. 186 - 192, Al₂O₃: S. 192 - 195, SiO₂: S. 145 f.

8.122 Beitrag zur Normierung des Farbtons bei Eisenoxydpigmenten.

Neben der Unlöslichkeit im verwendeten Vehikel ist der Farbton das wichtigste Merkmal eines Pigments.

Die in dieser Arbeit betrachteten anorganischen Pigmente sind - abgesehen von TiO_2 , CaCO_3 , CaSO_4 und Al - alle künstlich hergestellte bzw. natürlich vorkommende Eisenoxyde.

Es ist bekannt, dass den verschiedenen Eisenoxyden verschiedene Farbtöne zukommen. Es ist aber nicht möglich, Eisenoxyde immer mit der genau gleichen Farbnuance herzustellen. Kleine Schwankungen des Farbtons treten auch bei künstlich hergestellten Eisenoxyd - Pigmenten auf. Da ein möglichst konstanter Farbton notwendig ist, muss mit dem Pigmenthersteller vereinbart werden, wie stark der Farbton variieren darf.

Soll ein Eisenoxydpigment zur Färbung eines Zuckerdragées herangezogen werden, dann ist der Farbton des Pigments in einer Zuckerschicht massgeblich.

Für die Einbettung des Pigments in eine kristallisierte Zuckerschicht kann folgender Vorschlag gemacht werden:

Ein peptisiertes Pigment (siehe S. 22) wird mit Zuckersirup angerieben, in einem geeigneten Streichgerät in normierter Dicke ausgestrichen und die bestrichene Platte in einem vorgeheizten Trockenschrank zur Trocknung gegeben. Durch das rasche Abtrocknen erhält man feine Zuckerkristalle und somit einen der Dragéehülle ähnlichen Film.

Vorschrift: 20g Pigment, 10g $\frac{1}{100}$ m $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ - Lösung und 20g Sirupus simplex Ph. H. V sorgfältig zu einer homogenen Suspension anreiben und mit dem Camag - Streichgerät* für Dünnschichtchromatogramplatten auf eine DS - Platte in einer Dicke von 0,35 mm ausstreichen. Die Platte sofort in den auf 100°C vorgeheizten Trockenschrank geben und trocknen lassen.

Der Farbton der Pigmente in einer kristallisierten Zuckerschicht wird durch Vergleich mit einer Farbtafel (80) bestimmt. Als Licht wird Tageslicht gewählt. Die Beurteilung erfolgt durch 10 Personen, deren Farbensinn mit

*) bzw. einem anderen geeigneten Streichgerät

den Ishihara - Karten (81) vorher geprüft worden ist. - Damit kann statistisch der wahrscheinlichste Wert des Farbtons festgehalten werden.

Beispiel für die Streuung um den wahrscheinlichsten Farbton.

Von Sienabraun^R R 8628 wird der Farbton an Hand einer Farbtafel bestimmt, die nach dem Ostwald'schen System aufgebaut ist. Dieses ist durch 24 Farbtafeln charakterisiert, die zusammen eine Doppelpyramide bilden. Jede Tafel unterscheidet sich von der vorhergehenden im Farbton der Vollfarbe. Innerhalb der Tafel kommen die Farbabstufungen durch Zumischen von Weiss oder Schwarz in verschiedenen Mengen zustande. Die Farbtafeln sind durch Zahlen gekennzeichnet; innerhalb einer Farbtafel werden die einzelnen Felder durch zwei Buchstaben gekennzeichnet.

Benennung der Farbfelder

in einer Farbtafel.

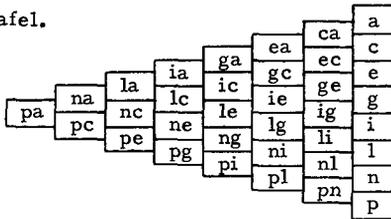


Fig.: 17

Von 10 Beobachtern entschieden sich 7 für die Farbtafel Nr. 7,
3 für die Farbtafel Nr. 6.

Innerhalb der Tafel Nr. 7 entschieden sich für	Punkte
das Feld: pi 4 Beobachter	0
das Feld: ng 2 Beobachter	2
das Feld: pl 1 Beobachter	1
Innerhalb der Tafel Nr. 6 entschieden sich für	
das Feld: pl 3 Beobachter	<u>6</u>
	9

Um zu einer Beurteilung der Genauigkeit zu kommen, werden alle Abweichungen, die auf einer Kugelschale (82) um den häufigsten Wert herum liegen und nur um 1 Farbfeld differieren mit 1 Punkt bewertet, bei 2 Farbfeldern Abstand - was selten vorkommt - mit 2 Punkten. Die erzielte Punktezahl wird addiert und durch die Anzahl Beobachter dividiert. Dadurch

erhält man eine durchschnittliche Abweichung vom bestimmten Farbton in "Farbfelder - Einheiten".

In der dargestellten Weise wurde der Farbton der Eisenoxydpigmente bestimmt.

Pigment (Hersteller: Siegle (89),)	Farbton (Das am häufigsten genannte Farbfeld.)	Abweichung (Durchschnittliche Abweichung in Bruchteilen eines Feldes.)
Sienabraun R 8628	7 pi	0,9
Sienabraun R 11 603	6 pl	0,55
Sienabraun R 24 777	6 pi	0,7
Oxydbraun R 8110	7 pn	0,65
Ockergelb R 8109	3 pe	0,35
Oxydgelb R 7078	3 ne	0,8
Oxydgelb R 7079	3 ne / pe	0,5

Zur Festlegung von Farbtonnormen ist somit nur noch notwendig,

- die Mindestanzahl der beurteilenden Personen vorzuschreiben, z. B. 10;
(Die Normalsichtigkeit ist vorher mit den Ishihara - Karten zu prüfen!)
- ein Maximum der Farbtonabweichung festzulegen, z. B.:

Ein Farbton ist dann gerade noch zulässig, wenn das von den Versuchspersonen am häufigsten genannte Farbfeld an den Originalfarbton angrenzt.

8.131 Identifizierung organischer Lackpigmente (14).

Wie bereits beschrieben, handelt es sich bei den Lackpigmenten um in Wasser unlösliche Al- und Ca- Salze der löslichen Lebensmittelfarbstoffe, die an Tonerde - Substrat adsorbiert sind.

Als eine der wirksamsten Methoden zur Identifizierung von Farbstoffen hat sich die Dünnschichtchromatographie erwiesen (83) (84) (85). Die Technik der Dünnschichtchromatographie auf Zelluloseplatten lässt sich auf was-

serunlösliche Lackpigmente übertragen, wenn aus den unlöslichen Al-Salzen die freie Säure des Farbstoffs freigesetzt wird.

Für die Identifizierung eines verlackten Lebensmittelfarbstoffs wurde folgendes Analysenverfahren entwickelt:

Das zu untersuchende Pigment wird während 2 Stunden mit 1n HCl behandelt. Dabei wird aus dem Farblack die entsprechende " Farbstoffsäure " freigesetzt und kann direkt mit dem ammoniakalkalischen Fließmittel chromatographiert werden, wobei zum Vergleich der deklarierte wasserlösliche Farbstoff oder dessen Alkalisalz als Standard in 1n HCl gelöst mitchromatographiert wird. Diese Technik ist mit Ausnahme des säureunlöslichen Erythrosins, das mit Aether extrahiert werden kann, für die meisten als Lebensmittelfarbstoffe zugelassenen Pigmente anwendbar.

Die Dünnschichtchromatogramme werden wie folgt ausgeführt:

Sorptionsmittel: Cellulose " Camag " Typ D, Schicht 0,5 mm

oder Cellulosepulver MN 300 nach Stahl.

Fließmittel: Natriumcitrat 2,5% / Ammoniak 25%, 4:1.

Fließdauer: ca 90 Minuten.

Auftragung: Die Pigmente werden 2 Stunden lang mit 1n HCl kräftig umgerührt. Die Lösung wird mit einer 5 µl Pipette (z.B. Kapillarpipette) aufgetragen.

Identifizierung: Durch Vergleich der Lage und Farbe der Flecken. In Zweifelsfällen kann die Betrachtung im langwelligen und kurzwelligen UV - Licht von Vorteil sein.

8.132 Reinheitsprüfung organischer Lackpigmente.

Wie bereits unter 8.11 erwähnt gliedert sich diese Prüfung in zwei Abschnitte:

1. Prüfung auf anorganische Verunreinigungen.

a) Im wässrigen Pigmentauszug.

b) Im konz. HCl sauren Auszug, (Sieden während ca 5 - 10 Minuten.)

Mit Ausnahme von Lackpigmenten, die Erythrosin enthalten wird dabei das gesamte Pigment gelöst und es tritt meist Entfärbung ein.

c) Untersuchung eines bei b eventuell verbleibenden unlöslichen Rückstandes.

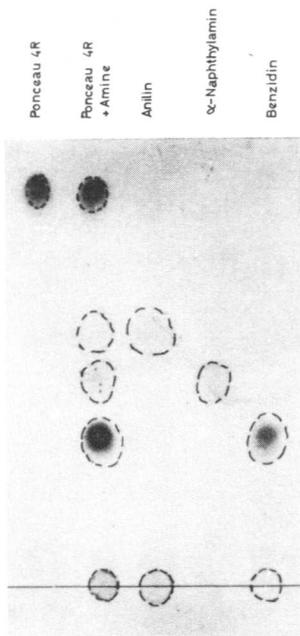
2. Prüfung auf organische Verunreinigungen.

- a) Auf durch Aether extrahierbare Bestandteile.
- b) Auf Amine, die als Kupplungskomponenten bei der Diazotierung des Farbstoffs zugesetzt werden und demzufolge als Verunreinigung eines organischen Lackpigmentes möglich sind. Durch diese Prüfung soll verhindert werden, dass für die Verlackung minderwertige Farbstoffqualitäten herangezogen werden.

Vorschrift zur Prüfung organischer Lackpigmente auf Amine.

Das Lackpigment wird in In HCl gelöst und ein Dünnschichtchromatogramm wie beschrieben (8.13) ausgeführt. Das trockene Chromatogramm wird mit

Gelöst in In-HCl aufgetragen:



folgendem Kupplungsreagenz (124) behandelt :

Sprühlösung I : 10%ige Schwefelsäure,

Sprühlösung II : Frisch bereitete 0,2%ige wässrige Natriumnitritlösung,

Sprühlösung III : 0,2%ige wässrige N-Naphthyl-äthylendiamindihydrochlorid - Lösung.

Nach jedem Besprühen wird mit dem Föhn getrocknet.

Wie Fig. 18 zeigt, wandern auch Amine in dem Fließmittelsystem, das primär einer Auftrennung wasserlöslicher Lebensmittelfarbstoffe dient. Durch Besprühen mit einem geeigneten Kupplungsreagenz können sie im selben DS-Chromatogramm sichtbar gemacht werden, das für die Identitätskontrolle ausgeführt wurde.

Fig.: 18 Dünnschichtchromatogramm von reinem Ponceau 4R und Ponceau 4R, dem geringe Mengen Anilin, α -Naphthylamin und Benzidin zugesetzt wurden.

8.14 Bestimmung des Farbstoffgehalts der Lackpigmente.

Der Farbstoffgehalt lässt sich photospektrometrisch bestimmen. Zur Abklärung ob durch In HCl und AlCl_3 - die durch die Auflösung des Lackpigmentes in In HCl anwesend sind - die Extinktion beeinflusst wird, wird mit

Farbstoffstandards von genau bekanntem Gehalt ein Versuch durchgeführt. Bei den untersuchten Farbstoffen: Gelborange S, Tartrazin und Indigocarmine beeinflusst AlCl_3 und In HCl die Extinktion beim Absorptionsmaximum nicht. Deshalb besteht für die Lackpigmente aus diesen Farbstoffen die Möglichkeit, den Farbstoffgehalt über die Extinktion am Absorptionsmaximum zu bestimmen. Analoges gilt für alle anderen Farbstoffe, auf deren Extinktion AlCl_3 und In HCl keinen Einfluss hat.

Die $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ - Werte der löslichen Lebensmittelfarbstoffe wurden von Pellerin bestimmt. Sie werden zur Kontrolle der eigenen Messungen herangezogen. (86)

Bestimmung des Farbstoffgehalts bei verschiedenen Handelsprodukten: 50 mg Lackpigment bzw. 25 mg Standardsubstanzen (lösliche Farbstoffe) werden 2 Stunden lang in 20 ml In HCl gerührt. Dann wird verdünnt und photometrisch der Gehalt bei der Wellenlänge mit maximaler Extinktion bestimmt.

Gelborange S.

$E_{1\text{cm}}^{1\%} = 564$ bzw. 546 ; (86)

Absorptionsmaximum: $481 \text{ m}\mu$. (86)

Standard: Cilefaorange^R S mit einem Gehalt von 61% Farbstoff.

Bestimmungen:

1) Cilefaorange ^R S + HCl + AlCl_3 $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 558$. Absorpt. max. = $481 \text{ m}\mu$. (Beide Angaben beziehen sich auf den reinen Farbstoff im Cilefaorange.)	2) Disp. Orange ^R 11 348 (87). Gehalt an 100%ig. Farbstoff: 18,8 % Herstellerangabe: Gehalt 30 % ! Umrechnung der selbst bestimmten Gehalte an 100%igem Farbstoff auf handelsübliche wasserlösliche Farbstoffe mit 61% Farbstoffgehalt: = 30,7 %.	3) Lakolene ^R Yel- low Nr. 6 (88) Gehalt an 100%ig. Farbstoff: <u>21</u> % Herstellerangabe: Gehalt <u>20</u> % Nicht erforderlich!	4) Orangelack ZLT 2 (89) Gehalt an 100%ig. Farbstoff: 8,8 % Herstellerangabe: Gehalt 16 % ! = 14,5 %.
---	--	---	--

Für Lakolene Yellow Nr. 6 konnte die Herstellerangabe bestätigt werden.

Bei den beiden anderen Lackpigmenten bezieht sich die Herstellerangabe nicht auf reinen (d.h. 100%igen) Farbstoff!

Tartrazin.

$E_{1\text{cm}}^{1\%} = 537. (86)$

Absorptionsmaximum: 426 m μ . (86)

Standard: Cilefagelb^R T mit einem Gehalt von 32,4% Farbstoff.

Bestimmungen:

1) Cilefagelb ^R T + HCl $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 538.$ Absorpt. max. = 426 m μ . (Beide Angaben beziehen sich auf den reinen Farb- stoff im Cilefa- gelb ^R T.)	2) Disp. Yellow ^R 1564 (87) Gehalt an 100%ig. Farbstoff: 11,1% Herstellerangabe: Gehalt ca 31 %! Umrechnung der selbst bestimmten Gehalte an 100%ig. Farbstoff auf handelsübliche wasserlösliche Farbstoffe mit 32,4% Farbstoffgehalt: = 33 %	3) Lakolene ^R Yel- low Nr. 5 (88) Gehalt an 100%ig. Farbstoff: <u>25%</u> Herstellerangabe: Gehalt <u>26 %</u> Nicht erforderlich!	4) Gelblack ^R ZLT 2 konz. (89) Gehalt an 100%ig. Farbstoff: 18,1% Herstellerangabe: Gehalt 60 % ! = 55,7 %
---	---	---	---

Wiederum stimmt beim Lakolene^R - Pigment gefundener und deklarierter Gehalt überein, bei den beiden übrigen Pigmenten erst nach Umrechnung auf handelsübliche Farbstoffe mit 32,4% Farbstoffgehalt.

Indigocarmin.

$E_{1\text{cm}}^{1\%} = 449. (86)$

Absorptionsmaximum: 612 m μ . (86)

Standard: Cilefablau^R R mit einem Gehalt von 32% Farbstoff.

Bestimmungen:

1) Cilefablau ^R R + HCl $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 453.$ Absorpt. max. = 612 m μ .	2) Disp. Blue ^R 11076 (87) Gehalt an 100%ig. Farbstoff: 17,2% Herstellerangabe: Gehalt 20 %	3) Blaulack ^R ZLT 2 (89) Gehalt an 100%ig. Farbstoff: 6,2% Herstellerangabe: Gehalt <u>11 % !</u> Gehalt an 55%ig. Farbstoff*: 11,3%
--	---	--

*) In Deutschland handelsüblicher Gehalt wasserlöslicher Farbstoffe.

Diskussion und Folgerung.

Aus den aufgeführten Beispielen ist ersichtlich, dass die meisten Herstellerangaben über den Farbstoffgehalt wertlos sind, da sie sich offensichtlich auf den Gehalt an handelsüblichen wasserlöslichen Farbstoffen beziehen; die handelsüblichen Farbstoffe enthalten selbst nur verschnittenen, d.h. nicht 100%igen Farbstoff.

Es erscheint notwendig, jede neue Farbstoffcharge auf ihren deklarierten Gehalt neu zu prüfen. Geringe Abweichungen im Farbstoffgehalt eines Lackpigments können durch Korrektur der Einwaage der Farbmischung ausgeglichen werden.

Der Farbton eines Lackpigments ist zwar weitgehend durch den enthaltenen löslichen Farbstoff bestimmt, wird aber auch noch durch weitere Faktoren beeinflusst.

In Farbstoffmischungen ist besonders die Ergiebigkeit ein weiteres wichtiges Charakteristikum des Farbstoffs. Die Ergiebigkeit steht im Zusammenhang mit der Teilchengrösse und der Agglomeration der Pigmentteilchen, da das Licht an den Teilchen reflektiert, gebeugt und absorbiert wird. Die Pigmentvolumenkonzentration (PVK) ist daher für jeden pigmentierten Ueberzug eine wichtige Grösse.

Durch die Agglomeration wird die PVK verändert. Die Agglomeration ist aber eine variable Grösse und wird durch Tenside, Peptisatoren und die Aufbereitungsweise der Suspension beeinflusst.

Auch das Substrat - auf das der Farbstoff aufgezogen ist (meist Tonerde) - beeinflusst den Farbton. Grosse Abweichungen im Farbstoffgehalt eines Pigments können daher nicht mehr allein durch eine rechnerische Korrektur der Pigmenteinwaage auf gleichen Farbstoffgehalt ausgeglichen werden, da die Eigenfarbe des Substrats dadurch nicht berücksichtigt wird.

Der Wassergehalt eines Pigmentes muss zur Festlegung eines normierten Ausgangsproduktes bekannt sein.

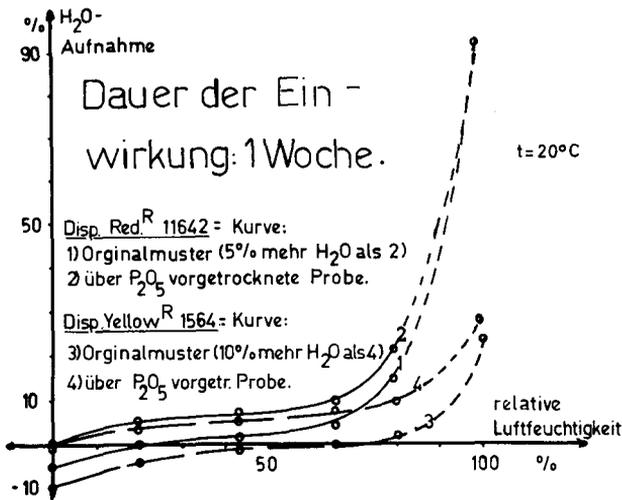
8.15 Wassergehalt der Lackpigmente.

Lackpigmente enthalten etwa 80 % " Tonerde " als Substrat.

Unter Tonerde versteht man gefällte, vorzugsweise amorphe Hydroxyd-Oxydhydratgemische der allgemeinen Formel: $Al_2O_3 \cdot nH_2O + nAlO(OH)$ (90). Tonerden spielen als selbständige Farbstoffkörper nur eine untergeordnete Rolle, sie dienen hauptsächlich als Substrat in Lackpigmenten.

Wie aus der Formel hervorgeht, ist ein bestimmter Gehalt an Wasser ein Bestandteil des Lackpigments. " Für die Wasserbindung in den sogenannten Oxydhydraten (z. B. Aluminiumhydroxyd) ist ein kontinuierlicher Uebergang von Kapillarkondensation über Adsorption zur echten chemischen Bindung kennzeichnend. " (91) Es gilt daher festzulegen, wie viel Wasser als zulässig anzusehen ist.

Zu diesem Zweck werden von verschiedenen Lackpigmenten mit unterschiedlichem Wassergehalt Feuchtigkeitsorptionskurven aufgenommen.



Feuchtigkeitsaufnahme von Lackpigmenten

Fig.: 19

Fig. 19 ist zu entnehmen, dass das Sorptionsverhalten unabhängig vom Trocknungsgrad ist. Ausserdem ist keine nennenswerte Sorption innerhalb des Bereichs von 30 % bis 60 % relativer Luftfeuchtigkeit erkennbar. Daraus ergibt sich die Möglichkeit der Normierung des Wassergehalts.

Es werden drei Methoden auf ihre Eignung zur Bestimmung des Wassergehalts erprobt:

(Als Versuchssubstanz wurde Disp. Yellow^R 1564 (87) gewählt.)

1. 48 Stunden lang trocknen über Phosphorpentoxyd.

Ergebnis: 9,4 % Gewichtsverlust.

2. 12 Stunden trocknen bei 80^oC und Erkaltenlassen im Exsiccator über konz. Schwefelsäure.

Ergebnis: 18,9 % Gewichtsverlust.

3. Titration des in Methanol suspendierten Pigments nach Karl Fischer (92).

Ergebnis: 22,4 % "Gesamtwassergehalt".

Diskussion der Ergebnisse:

Die Trocknung über Phosphorpentoxyd ist die schonendste, gibt aber über den tatsächlichen gesamten Wassergehalt wenig Aufschluss.

Die 12 stündige Trocknung bei 80^oC und anschliessendes Erkaltenlassen im Exsiccator über konz. Schwefelsäure erfasst zwar noch nicht alles gebundene Wasser, gibt aber ein genaueres Bild der tatsächlichen Verhältnisse. Diese Trocknungsweise ist noch als schonend zu bezeichnen, d.h. es muss keine chemische Veränderung des Pigments befürchtet werden.

Die Titration nach Karl Fischer erfasst zwar den grössten Wasseranteil im Pigment, inklusive des chemisch gebundenen Kristallwassers, sie ist aber störungsanfällig, da das Reagenz möglicherweise mit den Farbstoffen reagieren kann.

Es erscheint daher für die Praxis sinnvoll, die 2. Methode als Konventionmethode zur Festlegung des erlaubten Wassergehaltes heranzuziehen.

Es sollte die allgemein verbindliche Forderung an die Pigmenthersteller gestellt werden, alle Lackpigmente mit einem konstanten Wassergehalt von 10 % zu liefern. Die 10 % Wassergehalt sollten sich dabei auf die vorgeschlagene Konventionmethode beziehen.

8.16 Zusammenfassung stofflicher Charakteristika der untersuchten Pigmente.

Anorganische Pigmente.

Eisenoxydpigmente, Titandioxydpigmente u.ä.

Sie sind vollständig unlöslich in Wasser. Der Wassergehalt der handelsüblichen Pigmente ist gering.

Organische Lackpigmente.

Unlösliche Al-Salze löslicher Lebensmittelfarbstoffe auf Tonerde als Substrat. Die Fixierung des löslichen Farbstoffs ist aber nicht vollständig, so dass sich Wasser, in dem Lackpigmente suspendiert sind, etwas anfärbt.

Die Lackpigmente enthalten ca 80 % Tonerde als Substrat. Der Tonerdegehalt der Lackpigmente beeinflusst ihre physikalisch - chemischen Eigenschaften. Das hohe Wasserbindungsvermögen der Tonerde lässt die Lackpigmente hydrophil erscheinen, bewirkt aber gewisse Schwierigkeiten in der Normierung des Feuchtigkeitsgehalts der Lackpigmente. Für das Wasserbindungsvermögen in der Tonerde existiert ein kontinuierlicher Uebergang von Kapillarkondensation über Adsorption zur echten chemischen Bindung. Um Lackpigmente mit reproduzierbarer Färbekraft zu erhalten, ist die Normierung des Wassergehalts mittels einer vorgeschlagenen Konventionmethode unerlässlich.

8.2 Physikalisch und technologisch wichtige Eigenschaften von Pigmenten.

8.21 Stampfvolumina.

Zur Kennzeichnung pulverförmiger Feststoffe hat sich das Stampfvolumen bewährt. Die Methode liefert gut reproduzierbare Werte (93).

Die ungetrockneten Pigmente werden vor der Bestimmung des Stampfvolumens frisch gesiebt. (Sieb: 0,6 mm lichte Maschenweite, 100 Maschen pro cm^2 .) Nach 2500 Stampfbewegungen wird das Stampfvolumen abgelesen.

Auf die Art des Siebens ist besonders hinzuweisen, denn durch die Schüttelbewegung ballt sich in der Auffangschale schon gesiebt Pigment erneut zusammen. Das Auffanggefäß darf beim Sieben nicht mitbewegt werden!

Anorganische Pigmente.

Für Sienabraun^R R 8628 wurde das Stampfvolumen im ungetrockneten Zustand und zur Kontrolle noch einmal getrocknet genau nach DIN 53 194 Abschnitt 6,22 bestimmt und Uebereinstimmung zwischen beiden Werten gefunden.

Pigment (Hersteller: Siegle (89).)	Ein- waage	Stampf- volumen ml / 100g netes Pigm.)	Dichte (94) (122) (ungetrock- netes Pigm.)	PVK*	A _k - Wert*
Sienabraun R 11 603	100 g	90,0	3,22	34,5 %	1,54
Ockergelb R 8109	100 g	105,5	2,81	32,5 %	1,61
Oxydbraun R 8110	100 g	109,5	4,63	19,7 %	2,65
Sienabraun R 8628	100 g	130,0	3,28	23,4 %	2,23
Sienabraun R 24 777	100 g	144,0	2,88	24,0 %	2,18
Oxydgelb R 7079	50 g	236,0	4,00	10,6 %	4,94
Oxydgelb R 7078	50 g	238,0	4,02	10,5 %	5,01

*) Definitionen siehe Seite 30 und 31.

Titandioxyd - Pigmente. *

Pigment	Stampfvolumen	Dichte (94) (122)	PVK	A _k - Wert
Kronos ^R A (TiO ₂ - Anatas)	1400 cm ³ /kg	3,9	18,3 %	2,86
Kronos ^R AD (von Grobanteilen befreites TiO ₂ - An.)	1650 cm ³ /kg	3,9	15,6 %	3,37
Kronos ^R R (TiO ₂ - Rutil)	1100 cm ³ /kg	4,2	21,6 %	2,42

*) Die in der Tabelle aufgeführten Werte sind Herstellerangaben (77).

Organische Lackpigmente.

Bei organischen Lackpigmenten ist ein bestimmter Gehalt an Wasser Bestandteil des Pigments (siehe 8.15). Dieser Wasseranteil wird bei der Bestimmung des Stampfvolumens belassen, d.h. sie werden nicht getrocknet.

Pigment	Einwaage	Stampfvolumen ml/ 50 g	Dichte (94) (122) - (ungetrocknetes Originalpig.)	PVK	A _k - Wert
Disp. Blue 11076	50 g	135	1,76	21,0%	2,50
Disp. Red 11652	50 g	163	1,75	17,5%	2,99
Disp. Orange 11348	50 g	168	1,66	17,9%	2,93
Disp. Red 1510	50 g	160	1,90	16,4%	3,19
Rotlack ZLT 4	50 g	171	2,09	14,0%	3,74
Disp. Red 11642	50 g	196	1,86	13,7%	3,83
Disp. Yellow 1564	50 g	216	1,80	12,9%	4,08
Schwarzlack ZLT 800	40 g	230	1,97	11,0%	4,76
Disp. Yellow 11649	40 g	250	1,86	10,8%	4,87
Gelblack ZLT 1	40 g	255	1,78	11,0%	4,76
Rotlack 86236 N	40 g	280	1,86	9,6%	5,45

Hersteller der engl. Pigmente: Anstead (87), der deutschen P.: Siegle (89).

8.22 Weitere charakteristische Merkmale der Pigmente.

Für Dragierzwecke bedeutsame Charakteristika einiger Pigmente werden bestimmt und in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt. Die Bestimmungsmethoden werden der einschlägigen Literatur entnommen (64) (67) (68) (94) (95) (96).

Da Lackpigmente zum Teil erhebliche Mengen Wasser enthalten, müssen sie vor einer vergleichenden Gegenüberstellung in Bezug auf den Feuchtigkeitsgehalt normiert werden.* Sie werden daher gemeinsam 12 Stunden lang bei 80°C getrocknet und im Exsiccator über Schwefelsäure während des Erhaltens aufbewahrt.

Zur Bestimmung der Pulverfeinheit ($\bar{d}_{m, vol.}$) werden die Pigmente nicht getrocknet. Die Probeentnahme des mit 1/100 molarer wässriger Natrium-pyrophosphatlösung und Glycerin zu gleichen Gewichtsteilen homogen angeriebenen Pigments (= Benetzung und damit Aufteilung in die Primärteilchen) hat so zu erfolgen, dass ein repräsentatives mikroskopisches Präparat erhalten wird. Es werden für diese Uebersicht von jedem Pigment 100 Teilchen ausgemessen.

In der nachfolgenden Uebersicht über charakteristische Merkmale anorganischer Pigmente können folgende Gesetzmässigkeiten erkannt werden:

1. Mit Vergrösserung der spezifischen Oberfläche eines Pigments wird dessen Wasseraufnahme grösser. Diese Tendenz ist besonders innerhalb einer Gruppe eng verwandter Pigmenttypen, wie den Sienabraun- und Oxydgelbtypen, zu beobachten.
2. Mit der Abnahme des mittleren Teilchendurchmessers ($\bar{d}_{m, vol.}$) nimmt der Agglomerationsgrad (A_k -Wert) zu.
3. Die anorganischen Pigmente sind teils amorph und teils kristallin.
4. Als ordnendes Prinzip wurde der Agglomerationsgrad (A_k -Wert) gewählt, da die Agglomeration die Ergiebigkeit einer Farbe und damit in Farbmischungen den Farbton beeinflusst.
5. Mit Zunahme des A_k -Wertes nimmt Sedimentvolumen zu.

*) Durch Einsatz lediglich kleiner Pigmentmengen zu den Bestimmungen kann - in Gegensatz zu den Stampfvolumina - die vorherige Trocknung und der dadurch verursachte Verlust an Lackpigment in Kauf genommen werden.

Übersicht über charakteristische Merkmale der Pigmente.

Pigment	Dichte (94) (122)	Sediment- volumen (64)	PVK (64)	A _k - Wert (64)	Enslin (67) H ₂ O - Auf- nahme (95)	d _m . vol. (68)	spezifische Oberfläche (96)	Teilchenbeschaf- fenheit im polari- siertem Licht.
Anorganische Pigmente.								
Sienabraun R 11 603	3,30	0,70 ml	21,7%	2,40	0,311 ml	41,7 μ	400 cm ² /g	amorphe u. kristalline
Sienabraun R 24 777	3,04	1,05 ml	15,7%	3,35	0,469 ml	28,0 μ	859 cm ² /g	amorphe (u. kristalline)
Sienabraun R 8628	3,40	1,05 ml	14,0%	3,74	0,587 ml	20,3 μ	883 cm ² /g	amorphe (u. kristalline)
Oxydbraun R 8 110	4,64	0,90 ml	12,0%	4,40	0,380 ml	29,5 μ	505 cm ² /g	amorphe
Oxydgelb R 7078	4,02	2,00 ml	6,2%	8,50	0,933 ml	6,5 μ	2620 cm ² /g	kristalline
Oxydgelb R 7079	4,00	2,20 ml	5,7%	9,20	0,958 ml	4,8 μ	3570 cm ² /g	kristalline
Ocker-gelb R 8 109	2,81	0,85 ml	20,9%	2,50	0,297 ml	24,3 μ	928 cm ² /g	kristalline
Organische Lackpigmente.								
Disp. Blue 11 076	2,00	1,65 ml	9,1%	5,76	0,553 ml	52,7 μ	600 cm ² /g	amorphe
Disp. Orange 11 348	1,88	1,78 ml	9,0%	5,84	0,560 ml	31,4 μ	1120 cm ² /g	amorphe
Disp. Red 11 652	2,01	1,90 ml	7,9%	6,66	0,600 ml	13,8 μ	2295 cm ² /g	amorphe
Disp. Red 1 510	2,12	2,20 ml	6,4%	8,16	0,514 ml	21,5 μ	1347 cm ² /g	amorphe
Gelblack ZLT 1	1,99	2,30 ml	6,6%	8,00	0,985 ml	60,9 μ	503 cm ² /g	amorphe
Disp. Yellow 11 649	2,15	2,50 ml	5,6%	9,40	1,251 ml	47,0 μ	688 cm ² /g	amorphe
Disp. Red 11 642	2,05	2,40 ml	6,1%	8,60	0,656 ml	38,9 μ	741 cm ² /g	amorphe
Schwarzlack ZLT 800	2,30	2,65 ml	4,9%	10,60	0,934 ml	22,6 μ	1185 cm ² /g	amorphe
Disp. Yellow 1 564	2,22	2,90 ml	4,7%	11,25	0,905 ml	15,5 μ	2250 cm ² /g	amorphe
Rotlack ZLT 4	2,45	2,65 ml	4,6%	11,30	0,400 ml	22,3 μ	1020 cm ² /g	amorphe
Rotlack 86 236 N	2,30	3,75 ml	3,5%	15,10	1,120 ml	43,6 μ	661 cm ² /g	amorphe

In der vorhergehenden Tabelle ist folgendes über die organischen Lackpigmente zu erkennen:

1. Alle organischen Lackpigmente sind amorph.
2. Mit einer Vergrößerung der spezifischen Oberfläche nimmt die Wasseraufnahme zu. Dies gilt aber nur beim Vergleich einiger Pigmente miteinander.
3. Allgemein ist zu erkennen, dass die Wasseraufnahme ausser durch die spezifische Oberfläche des Pigments noch durch die enthaltenen verschiedenen Farbstoffe wesentlich beeinflusst wird. (Das Substrat ist bei allen gleich: Tonerde.)
4. Auch der Agglomerationsgrad (A_k - Wert) der Pigmente wird neben der Teilchengrösse ($\bar{d}_{m, vol.}$) wesentlich durch den im Lackpigment enthaltenen Farbstoff bestimmt. Rotlack 86236 N hat beispielsweise einen relativ grossen mittleren Teilchendurchmesser (43,6 μ) und ist trotzdem im Verhältnis zu den anderen Lackpigmenten am stärksten agglomeriert.
5. Als ordnendes Prinzip wurde wiederum der A_k - Wert gewählt, da er für Pigmente ein wichtiges Charakteristikum ist.

Werden die Eigenschaften der anorganischen und organischen Pigmente miteinander verglichen, so fällt besonders der Dichteunterschied auf. Anorganische Pigmente weisen meist eine $1\frac{1}{2}$ - 2 mal so grosse Dichte auf wie organische Lackpigmente. Das ist für Farbmischungen aus anorganischen und organischen Pigmenten bedeutsam, da diese Suspensionen sich beim Stehen leicht entmischen.

8.23 Beeinflussung des pH - Wertes durch Pigmente.

Anorganische Pigmente, wie die Eisenoxydpigmente und Titandioxyd, beeinflussen das pH in der Regel nicht. Eine eventuell auftretende pH - Verschiebung durch anorganische Pigmente ist meist durch minimale Mengen an Säure oder Lauge zu korrigieren.

Organische Lackpigmente haben zum Teil einen starken Einfluss auf das pH. Köhler hat als erster darauf hingewiesen (97). Die organischen Lackpigmente bestehen aus Al^{+++} - Ionen, organischen Farbstoffanionen

und Tonerde (Aluminiumoxyhydrate) als Substrat. Die Protonenabgabe der Lackpigmente ist auf eine nicht restlose Absättigung saurer Gruppen der Farbstoffanionen zurückzuführen.

Für die meisten organischen Lackpigmente ist kennzeichnend, dass die organischen Farbstoffanionen nicht vollständig unlöslich als Al-Salze an Tonerde gebunden vorliegen. Die überstehende Flüssigkeit wässriger Suspensionen organischer Lackpigmente erscheint meist gefärbt. Dies ist ein weiterer Hinweis, dass nicht abgesättigte saure Gruppen der Farbstoffanionen für die pH - Verschiebungen verantwortlich sind.

Die Verwendung sauer reagierender organischer Lackpigmente in Zuckersirupen zu Dragierzwecken ist unerwünscht. Köhler beobachtete, dass solche Dragiersirupe, die anfänglich dünnflüssig waren, bei der Aufbewahrung pastenartig wurden und nicht mehr flüssig waren. Wurden diese Sirupe neutralisiert, so unterblieben diese Veränderungen (97). - Ueberdies ist mit einer Inversion des Rohrzuckers zu rechnen. Wie nachfolgend gezeigt wird, sind pH - Werte unter pH 4 (!) keine Seltenheit. Diese Wasserstoffionenkonzentration dürfte, besonders in der Wärme, für eine Inversion des Rohrzuckers ausreichen (siehe 1,5). Eine quantitative Abklärung der pH - Verschiebungen ist somit von grundlegender Wichtigkeit.

8.231 Quantitative Studien zur pH - Verschiebung durch organische Lackpigmente.

Zunächst werden unter normierten Bedingungen Titrationskurven der organischen Lackpigmente aufgenommen und anschliessend wird in einem automatischen Titriergerät solange Lauge zugeführt, bis ein neutrales pH unverändert bestehen bleibt. Dies war meist erst nach einigen Stunden der Fall!

a) Titrationskurven organischer Lackpigmente unter normierten Bedingungen. Wird die Rührgeschwindigkeit und die Menge zugesetzter Natronlauge pro Zeit normiert, so erhält man reproduzierbare Titrationskurven. Im folgenden Diagramm sind die Titrationskurven einiger pharmazeutisch interessanter Lackpigmente aufgeführt.

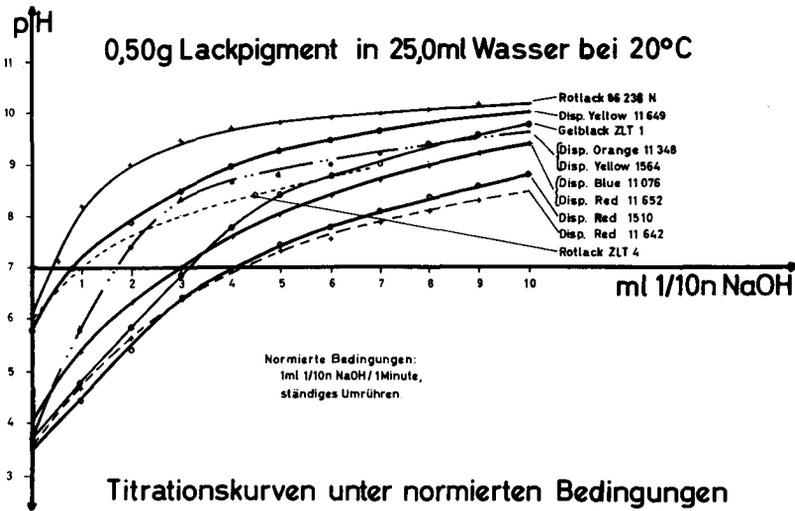


Fig.: 20 Die Rührgeschwindigkeit wurde durch Verwendung eines Magnet-
rührers konstant gehalten.

Die Titrationsgeschwindigkeit betrug: 1 ml $\frac{1}{10}n$ NaOH pro Minute.

Diskussion von Fig. 20.

Aus dem Verlauf der Titrationskurven ist ersichtlich, dass bei allen Lack-
pigmenten ein Puffergebiet im pH - Bereich: 7 bis 9 zu beobachten ist.

Bei folgenden Pigmenten stellt sich in Wasser (0,50 g Pigment / 25 ml H_2O)
ein pH zwischen 3,5 und 3,8 ein:

Disp. Red 1510, Disp. Blue 11076, Disp. Red 11 652, Gelblack ZLT 1,
Disp. Orange 11 348 und Disp. Yellow 1564. (Hersteller der englischen
Pigmente: Anstead*(87) ; des deutschen Pigments: Siegle (89)) .

Diese Lackpigmente sollten daher nicht ohne pH - Stabilisierung in Zucker-
sirupen eingesetzt werden.

*) Nach Mitteilung von Herrn Prof. Dr. K. Münzel ist bei Pigmenten
der Firma Anstead ein starkes Schwanken des Farbstoffgehaltes von Pig-
mentcharge zu Pigmentcharge beobachtet worden. Dies beeinflusst mög-
licherweise auch das pH dieser Pigmente. Unsere Angaben beziehen sich
nur auf jeweils eine Pigmentcharge, die uns zur Verfügung stand.

Bei folgenden Pigmenten stellt sich in wässriger Suspension ein pH zwischen 5,7 und 7,2 ein:

Disp. Yellow 11 649, Rotlack 86 236 N, Schwarzlack ZLT 800, Rotlack ZLT 4.

Für diese Gruppe von Lackpigmenten scheint eine pH - Stabilisierung weniger wichtig zu sein.

b) Titration bis zu einem konstant bleibenden neutralen pH.

Titrationsergebnisse der automatischen Titrations:

(Eine Titration war durchschnittlich nach 4 bis 5 Stunden beendet.)

Pigment (0,5 g in 25 ml H ₂ O)	Verbrauch an $\frac{1}{10}n$ NaOH bis zum konstant bleibenden pH 7 (bei 20°C).	Mehrverbrauch gegenüber Versuch a.
--	---	---------------------------------------

Disp. Red 1510	6,7 ml	67,5 %
Disp. Blue 11 076	4,7 ml	56,6 %
Disp. Red 11 642	5,4 ml	22,7 %
Disp. Red 11 652	4,0 ml	33,3 %
Gelblack ZLT 1	3,8 ml	22,6 %
Disp. Orange 11 348	3,1 ml	72,3 %
Rotlack ZLT 4	2,1 ml	110,0 %
Disp. Yellow 1 564	1,8 ml	0 %
Disp. Yellow 11 649	0,8 ml	0 %
Rotlack 86 236 N	0,5 ml	25,0 %
Schwarzlack ZLT 800	0 ml	0 %

Diskussion.

Vergleicht man die Ergebnisse der Untersuchung b mit dem jeweiligen Verbrauch beim Versuch a , d.h. wie viel ml $\frac{1}{10}n$ NaOH dort bis zum Erreichen des Neutralpunktes erforderlich waren, so stellt man fest, dass beim Versuch b bis zu 110 % mehr verbraucht werden. Der " Mehrverbrauch " schwankt aber stark. Dies ist verständlich, da die Farbstoffe in verschiedenen Lackpigmenten chemisch verschiedene Stoffe sind.

8.232 Möglichkeiten der pH - Stabilisierung in Lackpigmentsuspensionen.

a) Einsatz elektrolytischer Puffergemische nach Köhler (97).

Hohe Elektrolytmengen - wie sie in Pufferlösungen vorhanden sind - können jedoch auf suspendierte Teilchen ausflockend wirken (123). Der Einsatz einer Pufferlösung kann bewirken, dass sich die Dispersität der Teilchen verschlechtert.

b) Verwendung von Protonenakzeptoren.

Ca-Caseinat oder Guanidin können als Protonenakzeptoren mit Erfolg eingesetzt werden. Guanidin darf aber aus physiologischen Gründen nur neben Ca^{++} - Ionen angewendet werden (98).

c) Einsatz von Bentonit oder anderen Tonerden (bzw. Polysilikaten).

Die beste Pufferungsmöglichkeit für Suspensionen im pH - Bereich 5,5-7,6 bietet Bentonit als Kationenaustauscher (22) (99).

Je nach verwendeter Bentonitmenge kann aber auch Wirkstoff an Bentonit adsorbiert werden. Die Verwendung von Bentonit in einer Dragéefarbhülle ist nur deshalb möglich, weil nur wenige bentonithaltige Farbstoffhüllen aufdragiert werden müssen, so dass auf ein Dragée nur etliche Milligramm Bentonit treffen. Zudem wird neben Bentonit wie später noch gezeigt wird - $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ zugesetzt. Da Kalzium eine besondere Affinität zu Bentonit hat und in der Reihe $\text{Ca}^{++} > \text{Mg}^{++} > \text{K}^{++} > \text{H}^{++} > \text{Na}^+ > \text{Li}^+$ (63) ganz vorne steht, wird es vor allen anderen Kationen an Bentonit adsorbiert. Eine Bentonitsuspension wirkt nicht nur pH stabilisierend sondern besitzt noch folgende Vorteile:

- Sie wirkt nicht ausflockend wie elektrolytische Puffer.
- Sie ist imstande die Suspension mit einer labilen Gel - Gerüststruktur zu durchziehen, die sekundäre Agglomerationsprozesse und die Sedimentation der suspendierten Teilchen zu verhindern vermag (21).
- Sie verleiht der Suspension thixotrope Fliesseigenschaften. (Siehe 1.94).

Dies ist für Dragierzwecke besonders erwünscht, weil sich die Farbstoffsuspensionen auch bei längerem Stehen nicht entmischen. Sie weisen in Ruhe eine Fließgrenze auf. Bei der Verwendung zum Dragieren werden sie in der rotierenden Dragéemasse dünnflüssig und können sich gut über alle Dragéeoberflächen verteilen.

8.24 Sedimentvolumen und Aufschüttelbarkeit bei Pigmenten.

Wie bereits erwähnt, bilden sich durch Adsorption von Ionen an dispergierten Teilchen elektrische Doppelschichten aus. Die Art der elektrischen Doppelschicht kann durch Zusatz verschiedener Elektrolyte variiert werden.

So spricht man bei einigen Elektrolyten von "Peptisatoren", weil sich unter ihrem Einfluss bei grob dispersen Suspensionen ein minimales Sedimentvolumen ausbildet. (Vergleiche Seite 22.) Das Sediment, das sich bei Anwesenheit eines Peptisators ausbildet, ist jedoch meist schwer aufschüttelbar.

Andere Elektrolyte sind nach der gegebenen Definition keine Peptisatoren. Sie bewirken eine Vergrößerung des Sedimentvolumens. Man reiht sie daher unter die Gruppe der "Flockungsmittel" ein. Wobei man dann von Flockung spricht, wenn das Sedimentvolumen gegenüber einer Probe in reinem Wasser vergrößert wird. Diese durch Elektrolyte geflockten Sedimente sind meist leicht aufschüttelbar.

Die Flockung ist ein Ausdruck der Aggregation der Teilchen zu sperrigen Sekundärteilchen. Diese sperrigen Sekundärteilchen lagern sich im Sediment nicht mehr so eng aneinander wie die kleinen Primärteilchen. Daher kommt es zu einer Vergrößerung des Sedimentvolumens.

Für Suspensionen, in denen es zur Ausbildung eines Sedimentes kommt, ist die Aufschüttelbarkeit ein wichtiges Kriterium.

Im Idealfall soll ein Sediment leicht aufschüttelbar und relativ klein sein. Dies sind zwei Anforderungen, die einander gegenseitig auszuschließen scheinen. Denn ein leicht aufschüttelbares Sediment ist durch Flockung erreichbar, ein minimales Sediment durch Peptisation oder durch Zusatz grenzflächenaktiver Stoffe. Optimale Benetzung der Teilchen äussert sich ebenfalls in einem minimalen Sedimentvolumen. Grenzflächenaktive Stoffe, die die Benetzung verbessern können, nennt man Tenside. Diese eignen sich somit zur Entflockung eines Sedimentes.

Es sollte nun möglich sein, durch geeignete Kombination eines Elektrolyten (als Flockungsmittel) und eines grenzflächenaktiven Stoffes (als Tensid), in einer Suspension ein minimales Sedimentvolumen zu erhalten, das trotzdem gut aufschüttelbar ist. Fig. 21 zeigt das Versuchsergebnis.

Diskussion von Fig. 21.

An vier verschiedenen Pigmenten wird in Parallelversuchen zunächst der Einfluss von verschiedenen Elektrolyten auf das Sedimentvolumen und die Aufschüttelbarkeit* des Sedimentes studiert. Dabei erweist sich Natrium-pyrophosphat als Peptisator. (= Minimales Sedimentvolumen; Sediment schwer aufschüttelbar.)

Primäres Kalziumphosphat erweist sich als ein Elektrolyt, der flockend wirkt und bei allen Pigmenten ein gut aufschüttelbares Sediment ergibt.

Auch Natriumkarbonat bewirkt in vielen Fällen gute Aufschüttelbarkeit.

Aus der Konzentrationsreihe der geprüften Elektrolyte erweisen sich die $\frac{1}{100}$ molaren Lösungen am wirksamsten.

An den gleichen vier Pigmenten, wie im obigen Versuch, wird nun der gleichzeitige Einsatz eines grenzflächenaktiven Stoffes neben den bereits untersuchten Elektrolyten studiert. Die Elektrolytkonzentration wird in dieser Versuchsreihe bei $\frac{1}{100}$ molar gehalten und der grenzflächenaktive Stoff in steigender Konzentration zugesetzt. Als grenzflächenaktiver Ampholyt wurde auf Grund einiger Vorversuche eine gesättigte ca 20%ige alkoholische Lezithinlösung gewählt. Lezithin ist ein körpereigener Stoff und daher physiologisch unbedenklich. Erst besonders gereinigtes Lezithin ist zu ca 20% in Alkohol löslich. Die handelsüblichen Lezithine müssen meist nochmals gereinigt werden, bevor sie verwendet werden können. Die Reinigungsvorschrift wird auf Seite 94 angegeben.

Unter dem Einfluss von 0,1 ml 20%iger alkoholischer Lezithinlösung auf die Suspension von Titandioxyd und Disp. Yellow 11 649 in $\frac{1}{100}$ m $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ -Lösung ist ein minimales Sedimentvolumen zu beobachten. Bei Titandioxyd

*) Als gut aufschüttelbar wurde ein Sediment bezeichnet, wenn es allein durch ca 5 Kippbewegungen () wieder dispergiert werden konnte. Die Aufschüttelbarkeit wurde als mittel bezeichnet, wenn 10 Kippbewegungen nicht ausreichten, jedoch durch 2 Minuten langes Schütteln eine Dispergierung zu erreichen war.

Als schlechte Aufschüttelbarkeit wurde bezeichnet, wenn die Dispergierung nur durch 5 Minuten (und längeres) kräftiges Schütteln zu erreichen war.

erreicht das minimale Sedimentvolumen mit 0,3 ml sogar den gleichen minimalen Wert, wie bei $\frac{1}{100}$ m Natriumpyrophosphatlösung. Das minimale Sediment ist im ersteren Fall aber leicht aufschüttelbar und im letzteren Fall schwer aufschüttelbar.

Damit ist es gelungen, durch Kombination eines Elektrolyt - Flockungsmittels mit einem Tensid ein minimales, leicht aufschüttelbares Sediment zu erhalten.

Das folgende Arbeitsprinzip hat sich für die Formulierung einer guten Suspension bewährt:

1. Auswahl eines geeigneten Flockungs - Elektrolyten, der ein gut aufschüttelbares Sediment ergibt. (In unserem Fall $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$.)
2. Auswahl eines geeigneten grenzflächenaktiven Stoffes, der das durch den Elektrolyten geflockte Sediment wieder entflokt. Das minimale Sedimentvolumen, das hierbei angestrebt wird, zeigt gute Benetzung der Teilchen an.

Das beschriebene Arbeitsprinzip lässt sich auch für andere Suspensionsprobleme, als im Rahmen dieser Arbeit dargestellt, mit Erfolg anwenden.* Es scheint somit von grundlegender Bedeutung für Suspensionen zu sein.

Darüber hinaus ist folgendes der Darstellung zu entnehmen:

1. Die Kombination von $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ und alkoholischer Lezithinlösung in variierten Mengenverhältnissen erweist sich in bezug auf die Aufschüttelbarkeit für alle vier untersuchten Pigmente als günstig.
2. Bei allen vier Pigmenten bildet sich nach Zusatz von $\frac{1}{100}$ m $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ -Lösung ein minimales Sedimentvolumen aus. Natriumpyrophosphat ist gegenüber den untersuchten Pigmenten als Peptisator wirksam.

Natriumpyrophosphat - Lösung wurde bei folgenden vorhergehenden Untersuchungen bereits als Peptisator benutzt:

- Bestimmung der Dichte nach Haug (8.21, 8.22),
- Bestimmung der Pulverfeinheit nach Tawashi/ Speiser (8.22),
- Bestimmung des Farbtons von Eisenoxydpigmenten in einer kristallisierten Zuckerschicht. (8.122).

*) Dies wurde bei der Formulierung einer Chloramphenicolpalmitat - Suspension erprobt.

Herstellungsvorschrift für die gereinigte Lezithinlösung:

100g Lezithin mit 70g Magnesiumoxyd (voluminosum) anreiben, mehrere Male mit je ca 70ml Azeton intensiv mischen, abnutschen, Rückstand luft-trocknen. Mit insgesamt 500ml reinem Aethanol das Lezithin in Portionen von je 100ml aus dem Rückstand eluieren und auf eine 20%ige Lösung im Vakuumrotationsverdampfer einengen.

8.25 Einfluss verschiedener Tenside (= Netzmittel) auf das Sedimentvolumen eines stark agglomerierten Pigments.

Rotlack^R 86 236 N weist den stärksten Agglomerationsgrad auf. (Siehe Seite 84.) An dem relativ grossen Sedimentvolumen dieses Pigments

wird die volumenreduzierende Wirksamkeit folgender Tenside geprüft:

A. Genapol^R C 180 (Kokosfettalkohol + Polyäthylenglykol mit ca 18 Äthylenoxyd - Einheiten).

Tensid für Pigmente nach Köhler (97).

B. Lezithin - $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ - Kombination.

Flockungselektrolyt - Tensid - Kombination gemäss (8.24).

C. Manoxol^R OT bzw. Aerosol^R OT (Diocetyl sodium sulfosuccinate).

Tensid für Pigmente nach Tucker (9) (101).

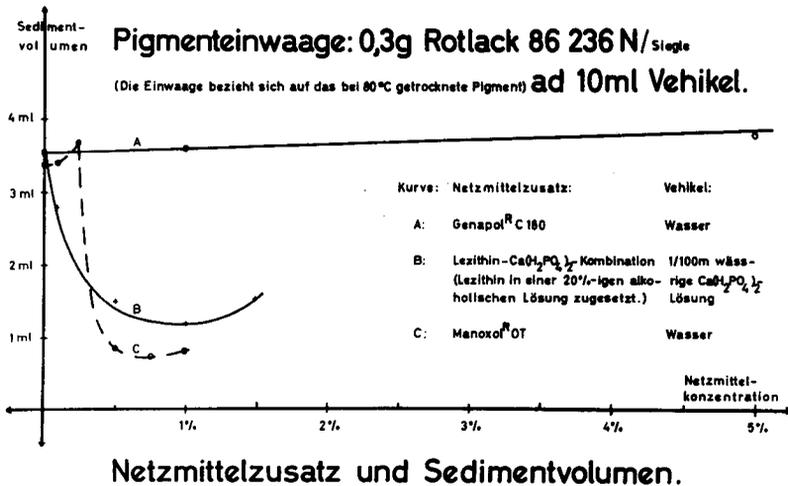


Fig.: 22 Graphische Darstellung der Versuchsergebnisse.

Folgerungen aus Fig. 22.

Durch Manoxol^R OT und die Kombination $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ / Lezithin ist der Agglomerationsgrad und damit das Sedimentvolumen von Rotlack^R 86 236 N stark zu beeinflussen. Das Sedimentvolumen vermindert sich praktisch auf 1/3. Dies darf als Kriterium für gute BENETZUNG genommen werden. (Siehe Punkt 1.922).

Genapol^R C 180 hat eher einen nachteiligen Einfluss auf den Agglomerationsgrad. Das Sedimentvolumen wird grösser, das heisst es tritt Flockung ein.

8.3 Zusammenfassung der wichtigsten Charakteristika und Ergebnisse über Pigmente.

Es werden Hinweise zur analytischen Untersuchung anorganischer Pigmente gegeben. Die Untersuchung anorganischer Pigmente auf Identität und Reinheit erfordert keine grundsätzlich neuen Methoden. Mit den bekannten Mitteln der anorganischen Analyse ist Identität nachweisbar.

Für die Beurteilung des Farbtons von Eisenoxydpigmenten in einer kristallisierten Zuckerschicht wird ein Vorschlag gemacht.

Zur Identifizierung organischer Lackpigmente wird eine neue dünnschichtchromatographische Methode ausgearbeitet. Durch die genannte Methode sind auch Amine nachweisbar, die als Verunreinigungen in organischen Lackpigmenten möglich sind.

Eine photometrische Gehaltsbestimmung organischer Lackpigmente wird neu erarbeitet und auf die Lackpigmente verschiedener Hersteller angewandt.

Der relativ hohe Feuchtigkeitsgehalt in organischen Lackpigmenten wird untersucht und diskutiert. Es ist wünschenswert, den Feuchtigkeitsgehalt zu normieren. Zur Normierung wird eine geeignete Konventionsmethode vorgeschlagen.

Darüber hinaus werden an den Pigmenten noch Untersuchungen vorgenommen, die über die physikalisch - chemischen Eigenschaften der Pigmente Aufschluss geben, die für Dragierzwecke von Bedeutung sind.

So werden die Stampfvolumina - ein Stoffcharakteristikum für pulverförmige Substanzen - für zahlreiche Pigmente bestimmt.

An Pigmenten, die bezüglich ihres Feuchtigkeitsgehaltes normiert sind, werden vergleichende Untersuchungen durchgeführt wie: Dichte, Wasseraufnahmefähigkeit, Agglomerationsgrad sedimentierter Pigmente; die mittlere spezifische Oberfläche der Pigmente wird aus der Pulverfeinheit berechnet. Die Pigmente werden im polarisiertem Licht auf ihre kristalline bzw. amorphe Teilchenbeschaffenheit untersucht.

Bei der Auswertung der Versuchsergebnisse lassen sich folgende Gesetzmässigkeiten erkennen:

1. Bei chemisch nahe verwandten Pigmenten steigt sowohl der Agglomerationsgrad als auch die Wasseraufnahme im Enslingerät mit einer Verkleinerung des mittleren Teilchendurchmessers.
2. Die Pigmente sind unterschiedlich stark agglomeriert.
3. Alle untersuchten Pigmente sind hydrophil und nehmen aktiv Wasser auf.
4. Die Teilchenbeschaffenheit ist bei den anorganischen Pigmenten uneinheitlich. Es finden sich Pigmente mit kristallinen Teilchen, mit amorphen Teilchen und Gemische von kristallinen und amorphen Teilchen nebeneinander. Die Teilchen der organischen Lackpigmente sind alle amorph.

Die pH - Beeinflussung durch organische Lackpigmente wird quantitativ untersucht. Einige organische Lackpigmente verursachen eine so grosse pH - Verschiebung ins Saure, dass mit einer Inversion des Rohrzuckers sicher zu rechnen ist. Als geeignete Puffersubstanz wird Bentonit mit einem Puffergebiet zwischen pH 5,5 und 7,6 verwendet. Gegenüber elektrolytischen Puffergemischen in einer Suspension weist Bentonit den Vorteil auf, dass die Teilchen entflokt bleiben. Bentonit bewirkt neben der pH - Stabilisierung zudem einen Schutz vor sekundärer Agglomeration. Bei richtiger Wahl der Konzentration und geeigneter Abstimmung der Hilfsstoffe wird die Sedimentation suspendierter Teilchen ganz verhindert. Das thixotrope rheologische Verhalten einer solchen Suspension begünstigt ihre Verwendung zu Dragierzwecken.

Die Abhängigkeit des Sedimentvolumens und der Aufschüttelbarkeit von der elektrischen Doppelschicht und von grenzflächenaktiven Stoffen, gestattet folgendes methodische Vorgehen für Suspensionsformulierungen:

1. Durch Zusatz eines schwachen Elektrolyten (z. B. $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$) wird zunächst gute Aufschüttelbarkeit des Sediments erreicht. Dabei tritt leichte Flockung der Teilchen ein.
2. Durch Auswahl eines geeigneten grenzflächenaktiven Stoffes (z. B. Lecithin) wird das durch den Elektrolyten leicht geflokte Sediment wieder entflokt. Ein minimales Sedimentvolumen wird angestrebt, es ist Ausdruck guter Benetzung der Teilchen.

Dieses Vorgehen hat sich nicht nur für Pigmente bewährt, sondern auch für Chloramphenicol palmitat. Es scheint somit für Suspensionen von allgemeiner Bedeutung zu sein.

Die Pigmente sind hiermit analytisch und galenisch ausreichend charakterisiert, um sie sinnvoll in einer verbesserten Dragiervorschrift verwenden zu können.

9. Dragieren mit Pigmentfarbstoffen.

Die Pigmentdragierung wurde erstmals von Tucker beschrieben (9) (101) (102) (103). Köhler hat einige für die Pigmentdragierung neue Hilfsstoffe eingeführt (97). Durch Fauli (104), Plá (104), Lehmann (105) und Münzel (2) ist die Pigmentdragierung teils praktisch, teils theoretisch gefördert worden.

Alle bisherigen Arbeiten stellen die gute Verwendbarkeit der Pigmente zur Kaltdragierung fest. In einigen Fällen werden Tenside zugesetzt; doch zeigen alle Pigmentsirupe Sedimentation. Meist kann nur durch eine relativ komplizierte Dragiertechnik die unerwünschte "Mondbildung" (siehe 4.32) verhindert werden.

Unter den Handelsnamen: Velo^R und Opalux^R sind heute Pigmentsuspensionskonzentrate im Handel, die , mit Zuckersirup verdünnt, dragierfertige Pigmentsirupe ergeben (106) (107).

Ziel der folgenden Untersuchung ist es, die bekannten Pigmentsuspensionsirupe weiter zu verbessern, die Sedimentation zu verhindern, und durch Einführung eines Heissdragierverfahrens die Pigmentdragierung rationeller zu gestalten.

Grundlage für die Neuformulierung eines verbesserten Dragiersirups ist die Gesamtheit der bisher gewonnenen Erkenntnisse.

9.1 Zusammenstellung wichtiger Erscheinungen in Pigmentsuspensionsirupen.

1. Die Dichte der Pigmente variiert zwischen 1,8 und 4,6 (siehe 8.22). In Suspensionen mit Pigmentgemischen erfolgt daher die Sedimentation der verschiedenen Pigmente mit verschiedener Geschwindigkeit. Damit kommt es bei der Sedimentation gleichzeitig zur Entmischung. Verhindert man die Sedimentation, z.B. durch Bentonit, so verhindert man damit auch die Entmischung.

2. Alle untersuchten Pigmente nehmen aktiv Wasser auf und sind als hydrophil zu bezeichnen (siehe 8.22).

3. Der Agglomerationsgrad der Pigmente ist verschieden (siehe 8.22). Der Zusatz geeigneter Tenside ist daher angezeigt. Eine Kombination

von Lezithin mit $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ eignet sich als desagglomerierendes Mittel und bewirkt ein gut aufschüttelbares Sediment (8.24) (8.25).

4. Der Teilchendurchmesser verschiedener Pigmente - bestimmt als " Teilchendurchmesser des mittleren Volumens " - variiert stark (8.22). Wünschenswert ist eine einheitliche Dimension aller Pigmente, d.h.

$$\bar{d}_{\text{mean volume}} = 10 - 30 \mu.$$

5. Organische Lackpigmente anorganischer Farbstoffe reagieren sauer und verändern das pH einer Suspension. Wird kein pH-Stabilisator eingesetzt, so ist mit Inversion des Rohrzuckers im Dragiersirup zu rechnen.* Bentonit kann als gut wirksamer pH-Stabilisator eingesetzt werden, der ausserdem noch den wichtigen Vorteil aufweist, nicht flockend zu wirken, sondern im Gegenteil sekundäre Agglomeration wirksam zu verhindern. Die einzelnen Teilchen werden in Zellen des Kartenhausgerüstes eingelagert und sind so vor weiterer Agglomeration geschützt. Auf die Bedeutung von Bentonit zur Verhinderung der Sedimentation wurde bereits unter 1. hingewiesen.

6. Der Farbstoffgehalt organischer Lackpigmente, die als Handelsware erhältlich sind, schwankt sehr stark. Die sogenannten Gehaltsangaben der Herstellerfirmen sind in den meisten Fällen wertlos, da sie sich auf handelsübliche wasserlösliche Farbstoffe beziehen, die nicht 100%igen Farbstoff enthalten. Eine Bestimmung des Farbstoffgehaltes ist für die Reproduzierbarkeit von Färbungen daher notwendig (8.14).

7. Der Wassergehalt der organischen Lackpigmente ist nicht einheitlich. Ein konstanter Wassergehalt von 10 % - bei Anwendung einer erarbeiteten Konventionsmethode - ist bei allen Lackpigmenten zu fordern (8.15).

8. Bei der Herstellung eines Pigmentsirupus muss man die komplexen Verhältnisse grob disperser Suspensionen berücksichtigen, die durch Elektrolyte und grenzflächenaktive Stoffe massgeblich beeinflusst werden. Mit dem *) Bei Gelblack ZLT 1 konnte bereits in kaltem Sirupus simplex nach 3 Stunden Stehen merkbare Inversion beobachtet werden. (0,5g Lackpigment in 25 ml Sirupus simplex suspendiert ergibt nach 3 Stunden einen Drehungswinkel von $\alpha = + 35^\circ$; Drehwinkel des reinen Sirupus simplex $\alpha = + 60^\circ$.)

Einsatz eines grenzflächenaktiven Stoffes allein sind nicht alle technischen Schwierigkeiten zu beheben (1.9) (1.91) (1.92) (1.93).

9. Die unbestreitbaren Vorzüge des heissen konventionellen Färbesirups wären auch für Pigmentdragiersirupe wünschenswert. Pigmente können auch mit Erfolg in heissen Sirupen eingesetzt werden, doch ist es ratsam, bei Verwendung von sauren Lackpigmenten (siehe Seite 87) das pH zu stabilisieren. Gelingt das nicht, dann erfolgt zeitabhängig eine Inversion des Rohrzuckers. Diese Inversion würde aber besonders in der Wärme immer vollständiger, die Dragierbarkeit schlechter (100), so dass es dann gerade am Ende der Färbung zu unliebsamen Schwierigkeiten kommen könnte. Sirupe, deren dragiertechnischen Eigenschaften sich fortlaufend ändern, können auch nicht in einem automatischen Dragiergerät eingesetzt werden, die Automation des Dragierens hat aber bereits begonnen.

Als wirksamer pH-Stabilisator hat sich auch in Mischungen ausgeprägt saurer Lackpigmente Bentonit erwiesen. Dies konnte man durch pH-Messungen in solchen Suspensionen bestätigen.

9.2 Dragiermethodik für Kaltdragierungen mit Pigmenten.*

Angaben der Firma Colorcon (107) über das Kaltdragieren:

1. Kerne vor dem ersten Aufguss anwärmen,
2. den ersten Aufguss relativ gross bemessen,
3. während der Sirupzugabe (!) ständig Warmluft auf die rotierenden Kerne aufblasen. (Anmerkung: Dieses Vorgehen erfordert viel Fingerspitzengefühl, da entweder zu rasche Auskristallisation eine gleichmässige Verteilung des Sirups verhindert, oder bei zu kurzem Aufblasen von Warmluft "Mondbildung" eintritt (siehe 4.32).)
4. Der zweite Sirupaufguss soll kleiner aber ausreichend bemessen sein.
5. Die Luft soll nicht in Richtung Kesselwand geleitet werden.

(Anmerkung: Nur wenn die Kerne einmal infolge eines falsch bemessenen Sirupaufgusses nicht mehr rotieren, sondern gleiten, dann richtet man solange den Heissluftstrahl gegen die Kesselwand bis die Kerne gerade wieder

*) Die Dragierung nach Köhler ausgeschlossen; für diese gelten die Vorschriften laut Deutscher Apothekerzeitung 102, 1 f (1962).

zu rotieren beginnen.)

6. Besondere Aufmerksamkeit ist den Dragéeoberflächen zu widmen. Wenn die Dragées rauh werden, muss die Luftzufuhr gedrosselt werden; mitunter genügt es, die Lufttemperatur herabzusetzen, d.h. Kaltluft zuzuführen, nachdem sich der Sirupaufguss gleichmässig über alle Dragées verteilt hat und die Dragées leicht zu rollen beginnen.

7. Einige Farbsuspensionen trocknen rascher als die übrigen (besonders die braunen Opalux^R - Suspensionen), daher soll die Luftzufuhr überwacht werden, um ungleichmässiges Trocknen zu vermeiden.

8. Nach beendeter Pigmentdragierung und vor der Zugabe von Glanzlösungen wird mit drei Aufgüssen farblosen Zuckersirups (Sirupus simplex) dragiert. (Anmerkung: Da die Pigmentteilchen wegen ihrer Grösse aus den Dragéeuhüllen herausragen - Dicke einer Zuckerhülle ca 10 μ , mittlerer Teilchendurchmesser eines Pigments ca 20 μ - ist dieses Vorgehen auch wissenschaftlich erklärbar.)

Es ist gerade soviel Sirup zuzugeben, bis alle Dragéeoberflächen befeuchtet sind. Werden die letzten Aufgüsse zu gross bemessen, so kann ein Ablösen schon getrockneter Dragéeschichten die Folge sein. Beim letzten Aufguss soll jede Luftzufuhr vermieden werden.

9. Zum Abschluss werden die Dragées wie üblich gegläntzt.

9.3 Neue, verbesserte Vorschrift.

Unsere Verbesserung erfolgte in zwei Etappen:

I. Herstellung eines thixotropen, noch kalten Sirups.

Vorteile: Keine Sedimentation und keine Entmischung von Suspensionen mit Pigmentgemischen. Trotzdem gute Dragierbarkeit, da bei Einwirkung von Scherkräften der Sirup weniger viskos wird und sich dann gut verteilt.

II. Herstellung eines heissen, noch thixotropen Sirups.

Dies geschah auf Grund rheologischer Ueberlegungen (Temperaturerhöhung führt zu einer erwünschten Verschiebung der Thixotropie in einen Bereich von niedriger Viskosität.) und nach dragiertechnischen Gesichtspunkten (Heisse Sirupe erübrigen das Aufblasen von Warmluft in kleinen Kesseln und erleichtern das Dragieren.) .

Vorteile:

1. Gute Verteilung des Sirups über alle Dragées mit Hilfe der Rollvorgänge.
2. Festes Haften der einzelnen Hüllen, keine Mondbildung.
3. Einfache und gut dosierbare Sirupzugabe (In kleinen Kesseln durch eine Schöpfkelle, in grossen Kesseln durch Aufsprühen.) .

9.31 Vorschrift für die Herstellung eines kalten thixotropen Pigmentsuspensionssirups.

I. Farbstoffkonzentrat:

20%ige äthanolische Lezithinlösung	1 g
Titandioxyd " Kronos ^R A "	20 g
Disp. Orange ^R 11 348	10 g
0,234%ige (= 1/100m) $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ - Lösung	15 g
5%ige Kollidon 25 ^R - Lösung (= PVP)	20 g
10%ige Tylose KN 25 (bzw. C 30) - Lösung (= CMC)	38 g

Das Farbstoffkonzentrat wird angerieben und dreimal bei engster Walzenstellung durch ein Dreiwalzwerk homogenisiert.

II. Veegum^R - Sirup Suspension:

Veegum ^R	20 g
Sirupus simplex Ph. H. V	450 g

Die Suspension wird 10 Minuten lang mit einem hochtourigen elektrischen Rührstab homogenisiert.

III. Einstellen der optimalen Viskosität der Mischung von I und II durch Zugabe von Sirupus simplex:

Das Farbstoffkonzentrat (I) wird mit der Veegum^R - Sirup Suspension (II) vermischt, wobei Verfestigung eintritt. Langsam und unter beständigem Umrühren wird der Mischung Sirupus simplex zugefügt (ca 120g; tariertes Gefäss !). Als Endpunkt der Sirupzugabe wird folgendes Kriterium gewählt:

Wird der Suspensionssirup kräftig durchgerührt und dann sofort das Pistill ca 30 cm aus der Suspension hochgehoben, so muss der Suspensionssirup ablaufen; der abfallende Sirup darf aber nicht ganz in die Oberfläche ein-

sinken, sondern es muss an der Stelle, an der der letzte Tropfen vom Pistill abgefallen ist, eine kleine Erhebung wahrnehmbar sein.

(Die Menge Sirup hängt von der Art und Menge der verwendeten Pigmente ab, muss daher für neue Farbmischungen ermittelt werden. Die rheologischen Charakteristika eines optimalviskosen Pigmentsuspensionsirups werden später ermittelt: 9.33 und 9.341.)

9.32 Variationsmöglichkeiten der neuen Formulierung.

Die neue Formulierung lässt sich auch analog für andere Pigmentfarben anwenden. Es muss jedoch darauf geachtet werden, dass Pigmente unterschiedliche Mengen Wasser aufnehmen.

Folgende Bestandteile der gegebenen Formulierung können hierbei variiert werden:

1. Der Lezithinzusatz kann mitunter weggelassen werden. Der Sirup zieht dann allerdings nicht so rasch und gleichmässig auf wie bei Anwesenheit von gereinigtem, desagglomerierendem Lezithin; dass entflockend wirkende Stoffe die Ergiebigkeit eines Pigments steigern und damit die Deckkraft einer Pigmentsuspension zunimmt, wurde auch in der Literatur beschrieben. (109).

2. Wird prozentual mehr Farbstoff eingesetzt, so nimmt die Deckkraft des Sirups zu. Erhöhter Pigmentzusatz verursacht aber ein Ansteigen der Viskosität. Dies muss durch vermehrte Zugabe von Sirupus simplex wieder ausgeglichen werden. (Vergl.: 9.31). Beim Erhöhen der Pigmentmenge muss die Veegum^R - Konzentration entsprechend reduziert werden. (Beim Erniedrigen der Pigmentmenge umgekehrt Erhöhung der Veegum^R - Menge.)

3. In einer Sirupformulierung, die ein Kilogramm Endgewicht des fertigen Sirups überschreitet, soll die Veegum^R - Konzentration etwas erhöht werden und die Dragierviskosität auch etwas höher gehalten werden als bei der Formulierung 9.31. Im folgenden Punkt 9.33 werden die Mengenverhältnisse für einen solchen Grossansatz angegeben.

Wird die suspendierte Feststoffmenge (= Pigmente + Veegum^R) stark erhöht, so müssen auch mehr Bindemittel (= Sirupus simplex und PVP/CMC)

eingesetzt werden. Von den beiden Bindemitteln braucht aber nur das Bindemittel: PVP/CMC erhöht zu werden. Dabei darf das Mengenverhältnis von PVP zu CMC nicht verändert werden, da diese Stoffe nur im Verhältnis 1 : 3 ein für Dragierzwecke brauchbares Bindemittel sind (97).

9.33 Rheologische Eigenschaften der neuen Formulierung und Dragiermethodik.

Zusammensetzung des kalten thixotropen Dragiersirups für eine Grossdragierung*.

I. Farbstoffkonzentrat:

20%ige alkoholische Lezithinlösung	10 g
Titandioxyd - Anatas	200 g
Lakolene Yellow ^R Nr. 6	100 g
0,234%ige (= 1/100m) $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ - Lösung	150 g
5%ige Kollidon 25 ^R - Lösung	200 g
10%ige Tylose KN 25 - Lösung	375 g

II. Veegum^R - Sirup Suspension:

Veegum ^R	<u>270 g</u>
Sirupus simplex Ph. H. V	4500 g

III. Sirupus simplex Ph. H. V

2200 g

Die Herstellung des Suspensionssirups erfolgt analog 9.31. Die Fließkurve des obigen Sirups wird später in Fig. 24 gezeigt (Kurve 1).

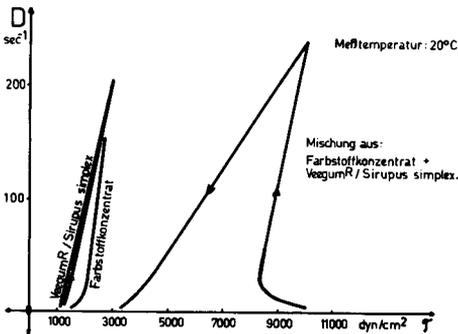
Anmerkung: Ein Rest des Sirups wurde einige Monate aufbewahrt. Er zeigte keine Sedimentation. Nach einmonatiger Lagerung wurde ein Dragierver-

*) Es wurden damit ca 20 kg (bzw. etwa 60 000 Stück) weissgedeckter Dragées gefärbt. (Dragéekern: 220 mg; 9 mm \varnothing ; Weissgedeckte Dragées ca 330 mg.)

Die angefertigte Sirupmenge wurde nur zur Hälfte für die Färbung verbraucht. Mit dem Rest wurden die folgenden Untersuchungen (9.333) ausgeführt.

sich gemacht; die Dragierbarkeit war unverändert, ebenso das Aussehen und der Geruch. Außerlich ist somit kein Verderb zu beobachten.

9.331 Rheogramme der Komponenten des neuen thixotropen Dragiersirups.
(Die Zusammensetzung des untersuchten Dragiersirups ist mit der auf der vorhergehenden Seite angegebenen identisch.)



Rheogramm des neuen Dragiersirups.

Nebenstehendes Diagramm zeigt, dass erst die Mischung aus Farbstoffkonzentrat und Veegum^R-Sirup Suspension thixotrop ist. Veegum^R allein zeigt in Sirupus simplex suspendiert praktisch keine Thixotropie. Das Farbstoffkonzentrat weist eine plastische Fließkurve auf.

Fig.: 23

Eine eindeutige Erklärung für das Auftreten der Thixotropie konnte nicht gefunden werden, analog zusammengesetzte Sirupe, die andere Lackpigmente oder Lackpigmentgemische enthielten, zeigten jedoch ebenfalls Thixotropie.

9.332 Dragiermethodik für den thixotropen Dragiersirup.

Für den neuen thixotropen Dragiersirup bewährte sich ein anderes Vorgehen im kleinen Kessel für Laborzwecke als im grossen Betriebskessel für industrielle Herstellung.

Dragiertechnik für den Kleinansatz (1,2 kg Dragées). Der thixotrope Sirup wird vor jeder Sirupzugabe umgerührt, damit er weniger viskos wird, dann wird er so aufgegeben, dass er an der hinteren Kesselwand hängenbleibt (Zone III in Fig. 9 auf Seite 45). Infolge der grossen Scherkräfte der über die Kesselwand rollenden Dragées bleibt der Sirup

niederviskos und verteilt sich gleichmässig über alle Dragées.

Dragiertechnik für den Grossansatz (20 kg Dragées). Der thixotrope Dragiersirup sedimentiert nicht mehr, er kann daher ohne besondere Vorsichtsmassnahmen in das Vorratsgefäss einer Ueberdrucksprühanlage* gefüllt werden und ist dann durch Aufsprühen dragierbar und für automatische bzw. programmierbare Dragiertechnik geeignet.

9.333 Einfluss weiterer Sirupzugabe auf das rheologische Verhalten des Sirups.

Durch Sirupzugabe zur Mischung aus Farbstoffkonzentrat + Veegum^R - Sirup Suspension muss die richtige Dragierviskosität des Pigmentsuspensionsirups eingestellt werden. Es ist daher der Einfluss eines weiteren Sirupzusatzes auf das rheologische Verhalten des Sirups von Interesse.

Die Verdünnung mit Sirup führt zu folgenden Erscheinungen (siehe Fig. 24):

1. Abnahme der Thixotropie.

2. Eine Fliessgrenze bleibt bestehen, mit zunehmender Schergeschwindigkeit sinkt die Viskosität des Sirups stark.

Erläuterung zu Fig. 24.

Die dargestellten Fliesskurven sind Charakteristika folgender Suspensionsformulierungen:

Bezeichnung der Fliesskurven in der Darstellung.	Zusammensetzung der untersuchten Suspension.
--	--

0 (= thixotroper Dragiersirup)	Mischung aus Farbstoffkonzentrat (I) und Veegum ^R - Sirup Suspension (II). Die Formulierung ist auf Seite 104 angegeben.
-------------------------------------	---

1 (= dragierfertiger Sirup)	Verdünnung von 29 Gewichtsteilen obiger Mischung mit 11 Gewichtsteilen Sirupus simplex. (Mit diesem Sirup wurde auch dragiert.)
----------------------------------	---

*) Spritzgerät der Protechnik A.G., 8002 Zürich, Enge (Fa. Nr. 504) mit der Spritzpistole "Gundet, Bellwood, Illinois, Pat. 2*965*752".

Bezeichnung der Fließkurve in Fig. 24

Zusammensetzung der untersuchten Suspension.

2
(= Verdünnungsreihe)

Von dem auf der vorhergehenden Seite zuletzt erwähnten Dragiersirup war ein Rest verblieben. Dieser wurde in der in Fig. 24 angegebenen Weise erneut mit Sirupus simplex verdünnt.

Erläuterung zu Fig. 25.

Bezeichnung der Fließkurven in der Darstellung.

Zusammensetzung der untersuchten Suspension.

A

Dies ist der gleiche Sirup der in Fig. 24 mit 1 bezeichnet wurde.

B

Dies ist ein gegenüber A verbesserter Suspensionsirup. Die Zusammensetzung wird unten angegeben.

C

Dieser Suspensionsirup ist sowohl gegenüber A als auch gegenüber B verbessert worden:
1. Die Fließgrenze ist erniedrigt worden, aber noch deutlich ausgeprägt.
2. Die Thixotropiehysterese ist noch deutlich ausgeprägt.
3. Mit zunehmender Schergeschwindigkeit tritt starke Erniedrigung der Viskosität ein. Die Zusammensetzung wird auf der folgenden Seite angegeben.

Sirup B :

I. Farbstoffkonzentrat.

20%ige äthanolische Lezithinlösung	1 g
Titandioxyd " Kronos ^R A "	20 g
Disp. Orange ^R 11 348	10 g
0,234%ige (= 1/100 m) $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PC}_4)_2$ - Lösung	15 g
5%ige Kollidon 25 - Lösung	20 g
10%ige Tylose KN 25 - Lösung	38 g

Das Farbstoffkonzentrat wird durch dreimalige Passage durch eine Salbenmühle bei engster Walzenstellung homogenisiert.

II. Veegum^R - Sirup Suspension.

Veegum ^R	20 g
" Sirup 105 ^o C " *	500 g

Die heisse Suspension wird 10 Minuten lang mit einem Eintauchrotationshomogenisator (Typ: Polytron^R PT 45 / 2) dispergiert.

III. War nicht erforderlich! (Vergleiche Seite 103)

IV. Verdünnung der Mischung von I + II (+ III) mit 15% der Gesamtmenge
Sirup 105^o = 110 g

Sirup C:

I. Farbstoffkonzentrat.

20%ige äthanolische Lezithinlösung	0,75 g
Titandioxyd " Kronos ^R A "	15,0 g
Disp. Blue ^R 11076	15,0 g
0,234%ige (= 1/100m) Ca(H ₂ PO ₄) ₂ - Lösung	15,0 g
Sirupus simplex Ph. H. V	50,0 g

Dreimalige Passage durch die Salbenmühle bei engster Walzenstellung.

II. Veegum^R - Sirup Suspension.

Veegum ^R	20,0 g
Sirup 105 ^o C	500,0 g
5% Kollidon 25 - Lösung	20,0 g
10% Tylose KN 25 - Lösung	38,0 g

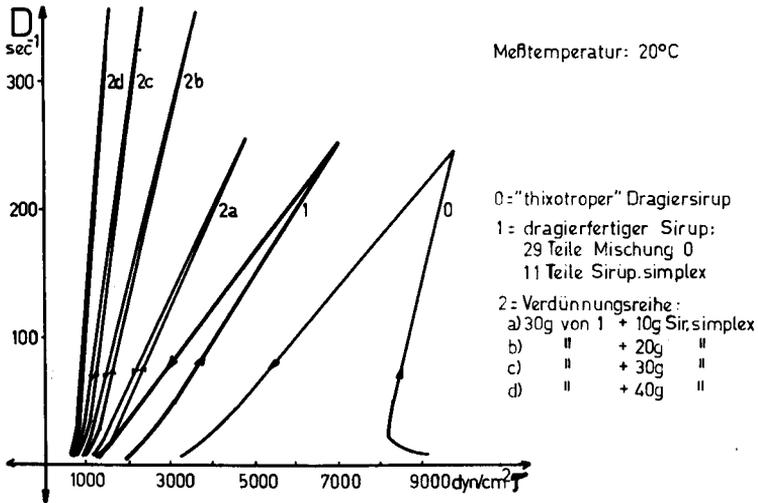
10 Minuten lang mit einem Eintauchrotationshomogenisator dispergiert.

III. War nicht erforderlich! (Vergleiche Seite 102)

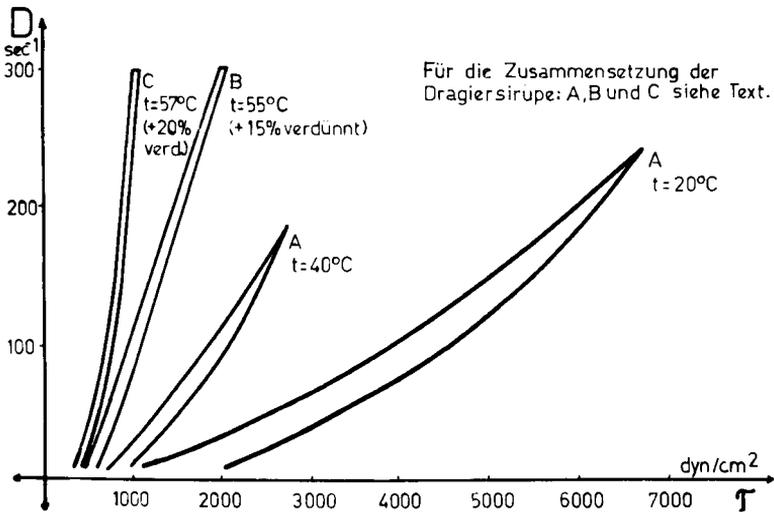
IV. Verdünnung der Mischung von I + II (+ III) mit 20% der Gesamtmenge
Sirup 105^o = 138,0 g

*) Bei der Herstellung den Sirup solange siedelassen bis die Temperatur durch die Siedepunktserhöhung des konzentrierter werdenden siedenden Sirups auf 105^oC angestiegen ist.

Fig.: 24



Verdünnungseffekt beim neuen Dragiersirup.



Temperatureffekt beim neuen Dragiersirup.

Fig.: 25

Die Formulierung des Sirups C weist im praktischen Versuch die besten Eigenschaften auf und wird als Modell für die Formulierung eines heissen thixotropen Pigmentdragiersirups verwendet.

Er kann bei $56^{\circ} \pm 1^{\circ}$ C gelagert werden und eignet sich sowohl zum Aufgiessen für einen kleinen Ansatz als auch zum Aufsprühen in einem Grossansatz. Für einen Grossansatz ist jedoch das Einstellen einer etwas höheren Viskosität ratsam.

9.34 Heissdragierung mit dem neuen Pigmentdragiersirup.

9.341 Rheologische Untersuchungen am heissen thixotropen Dragiersirup. Aus Diagramm 25 ist ersichtlich, dass die Temperatur einen Einfluss auf die rheologischen Eigenschaften hat. Eine Temperaturerhöhung bringt eine Erniedrigung der Viskosität und der Fließgrenze mit sich, ohne dass die Thixotropie bzw. Hysteresis - Schleife im gleichen Ausmass abnimmt wie bei der Verdünnung des thixotropen Sirups mit Sirupus simplex (siehe Fig. 24).

Wird schliesslich der Verdünnungseffekt mit dem Temperatureffekt kombiniert, wie das bei den oben aufgeführten Sirupen B und C der Fall ist, so ergeben sich besonders günstige Fließverhältnisse:

1. Es bleibt eine Fließgrenze erhalten, die eine Sedimentation der suspendierten Pigmentteilchen verhindert.
2. Die Thixotropie bleibt erhalten.
3. Mit zunehmender Schergeschwindigkeit sinkt die Viskosität stark ab; das heisst, der heisse thixotrope Dragiersirup wird in der rotierenden Dragéemasse relativ dünnflüssig und kann sich gut über alle Dragéebereiche verteilen.

9.342 Vorteile der Heissdragierung.

Der von uns erstmals hergestellte heisse, thixotrope Pigmentdragiersirup hat mit dem heissen konventionellen Färbesirup folgende Vorteile gemeinsam:

1. Keine Sedimentation.
2. Der Sirup ist mit Zucker übersättigt und wird nur durch die erhöhte

Temperatur am Auskristallisieren gehindert. Wird er auf die Dragées gegossen, so kommt es sofort zur Kristallisation.

3. Die hohe Kristallisationstendenz bewirkt sofort gute Klebrigkeit, die für das Haften der Schicht wichtig ist. Die Gefahr einer "Mondbildung" wird dadurch vermindert.

4. Die Abtrocknung erfolgt im Kleinansatz ohne Warmluftzufuhr. Deshalb kommt es zu einem kontinuierlichen Abtrocknen des Aufgusses, ohne dass grosse Sprünge im Feuchtigkeitsgehalt der Dragées zu beobachten sind, wie das beim Aufblasen von Warmluft der Fall ist.

9.4 Vergleichsdragierungen.

Es soll dragiertechnisch untersucht werden, ob der kalte und der heisse thixotrope Pigmentdragiersirup den bisher bekannten überlegen ist.

Folgende Kriterien werden zur Beurteilung herangezogen:

1. Das "Aufziehen" auf die rotierenden Dragées. (Darunter soll verstanden werden, wie leicht die Dragéeoberflächen neuen Sirup annehmen.)
2. Das Aussehen der Dragéeoberfläche, speziell die glatte Oberflächenbeschaffenheit.
3. Die Homogenität der Färbung. Sie ist von ästhetischem Interesse. Inhomogenität weist ausserdem auf schlechte Benetzung der Pigmente bzw. Hilfsstoffe hin.
4. Die benötigte Anzahl Aufgüsse bis eine Färbung beendet ist.
5. Die für die Färbung der Dragées benötigte Zeit.
6. Die Zeit für das Glätten der Dragées nach dem letzten Farbaufguss. (Bei den beiden Dragierungen nach den U.S. Patenten 2*925*365 und 3*054*724 ist die Glättezeit vorgeschrieben.)

Die Versuche wurden unter gleichen dragiertechnischen Bedingungen ausgeführt. Zur Sicherung der Aussagen wurden je Dragiersiruptyp mehrere Paralleldragierungen ausgeführt.

Uebersicht über die Ergebnisse der Vergleichsdragierungen.

Zur Färbung angewandtes
Dregierverfahren.

Physikalisch-chemische
Eigenart des Dragier-
sirups.
pH-Stabi-
lisierung

Dragiertechnische Charakteristika.
"Aufziehen" Dragée-
auf die rotli-
oberfläche
Färbung

Homogeni-
tät der
in Minu-
ten**

Anzahl
Aufgüsse

Dragier-
zeit***
(Färbung)

I. Gelöster Farbstoff
in heissen konvent. Färbe-
sirup.

ca 40

68

8 Std. 40'

II. Heisser thixotroper
Pigmentdragiersirup

leichte
Fleckenbild.

ca 40

20 (+3
m.farbl.
Sirup)

1 Std. 45'

III. Kalter thixotroper
Pigmentdragiersirup

ca 40

30 (+3
m.f.S.)

2 Std. 50'

VI. Kalter Pigmentdra-
giersirup nach Köhler

ca 90

30
(20)

3 Std. 30'
(2 Std. 30')

V. Kalter Pigmentdra-
giersirup: U.S. Pat. 2 925
365

120

30

2 Std. 20'

VI. Kalter Pigmentdra-
giersirup: U.S. Pat. 3054
724

120

30
(20)

2 Std. 30'
(1 Std. 50')

VII. Opalux^R - Pigmentdra-
giersirup (107); kalter Sir.

60 - 90

20 (+3
m.f.S.)

1 Std. 25'

VIII. Velo^R - Pigmentdragier-
sirup (106); Kalter Sirup

60 - 90

20 (+3
m.f.S.)

2 Std. 5'

*) Damit der Sirup aufzieht
muss Warmluft aufgeblasen werden.

**) Zum vollständigen Glätten
des letzten Sirupaufgusses.

***) Die Rollzeit ist nicht enthalten!
Gefärbte Dragéemenge: 1, 2 kg.

Diskussion.

Die Vergleichsdragierungen lassen erkennen, dass der heisse thixotrope Pigmentdragiersirup dem kalten thixotropen Sirup überlegen ist. Er ist auch besser als der Pigmentdragiersirup nach Köhler. Verglichen mit den restlichen vier Sirupen (V - VIII) ist die Dragierbarkeit annähernd gleich gut, mit einem Unterschied: Der heisse thixotrope Dragiersirup zieht von selbst gut auf die rotierenden Dragées auf. Bei den übrigen kalten Sirupen nur dann, wenn während der Sirupzugabe Warmluft zugeführt wird. Im letzteren Falle ist das Gelingen der Dragierung von der Dosierung der Warmluft abhängig; d.h. es besteht die Gefahr der "Mondbildung" bzw. des "Rauhwerdens" der Dragéeoberflächen.

9.5 Zusammenfassung über den neuen Dragiersirup.

Ausgehend von den Sirupformulierungen nach Tucker und Köhler wird eine neue Formulierung ausgearbeitet. Diese baut auf den Erkenntnissen der vorausgehenden Untersuchungen auf.

Auf der Suche nach einem geeigneten pH - Stabilisator ergab sich bei der Verwendung von Bentonit in der zufälligen Kombination mit $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, Lezithin und organischen Lackpigmenten ein thixotroper Suspensionssirup. Dies war unerwartet, da Bentonit allein in Sirupus simplex praktisch keine Thixotropie bewirkt.

Besonders günstig ist bei unserem thixotropen Dragiersirup der Umstand, dass die Mischung einiger Hilfsstoffe, die primär einer pH - Stabilisation und Verbesserung der Benetzbarkeit dienen sollten, sekundär die erwünschte Erscheinung der Thixotropie verursachten. Mit einem Minimum an toxiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen, die zugleich mehrere Aufgaben erfüllen, wurde so ein Maximum an Wirkung erreicht.

IV. Gesamtzusammenfassung der Ergebnisse.

Die Resultate lassen sich 3 Problemkreisen zuordnen:

1. Erarbeitung von physikalischen und technischen Grundlagen über die konventionelle Zuckerdragierung (Abschnitte 4, 5, 6 und 7).
2. Physikalisch - chemische und analytische Charakterisierung der Pigmente (Abschnitt 8).
3. Versuch der Verbesserung der bestehenden Pigmentdragiersirupe (Abschnitt 9).

ad 1)

- Die Dimension einer Dragéehülle, die durch einen Sirupaufguss entsteht, wird durch zwei verschiedene Methoden auf ca 3 - 13 μ Dicke berechnet (4.1).
- Eine makroskopisch glatte Dragéeoberfläche besteht mikroskopisch aus vielen kleinen Zuckerkristallen. Sie ist uneben und daher glanzlos. Erst bei mikroskopisch glatter Oberfläche tritt Glanz auf. Dies muss folglich das Ziel aller Glänzmethode sein (6.3).
- Die Rollvorgänge im rotierenden Kessel sind der wesentliche physikalische Vorgang bei der Dragierung (4.2, 4.32, 4.33).
- Das Studium der Rollvorgänge zeigt im sichtbaren Bereich der rollenden Dragéemasse zwei Bewegungszonen. Diese sind durch die Art der Translations- und Rotationsbewegung der Dragées gekennzeichnet (5.12).
- Auf Grund theoretischer Ueberlegungen wird die günstigste Zone im Dragierkessel für eine neue Sirupzugabe empfohlen (Zone III, Fig. 9), sie deckt sich mit der in der Praxis erprobten (5.14).
- Die Rollvorgänge im Dragierkessel werden durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst:

Eine Aenderung der Kesselumdrehungsgeschwindigkeit bewirkt eine proportional gleiche Aenderung der Dragéeumlaufgeschwindigkeit (5.31).

Für zwei kleinere Dragierkessel ($\phi = 28$ cm und 34 cm; beides Rotationsellipsoide) wird bei einem Neigungswinkel der Kesselachse von 30° gegen die Horizontale ein Minimum der Dragéeumlaufzeiten bei konstanter Kesselumdrehungsgeschwindigkeit gefunden. Der Kesselneigungswinkel beeinflusst

folglich die Dragéebewegung. Im Dragierversuch wird der 30° - Winkel als günstiger Dragierwinkel bestätigt (5.32).

Weitere Faktoren wie Kesselform, Oberflächenbeschaffenheit, Dragéemenge und Kesselgrösse werden diskutiert (5.4).

- Die Untersuchung der dragiertechnisch interessanten Eigenschaften eines als guten Dragiersirup anerkannten konventionellen Färbesirups * führte zu folgenden Ergebnissen:

Die Arbeitstemperatur im Dragierkessel wird durch einen heissen (ca 70° C) Sirupaufguss nicht verändert, sie bleibt immer gleich der Raumtemperatur! (6.11)

Die Viskosität des Färbesirups beträgt unmittelbar nach einem Sirupaufguss ca 1700 - 1850 cP (6.12).

Beim untersuchten Sirup brauchte während der Abtrocknung eines Aufgusses keine Warmluft zugeführt werden. Dies drückt sich in der Abtrocknungskurve dadurch aus, dass keine plötzlichen Feuchtigkeitsänderungen auftreten. Sie erscheint daher im Vergleich mit der Abtrocknungskurve eines Sirups, bei dem Warmluft aufgeblasen werden musste, als kontinuierlich und ohne plötzliche Knicke. Dies ist der Ausbildung kleiner Zuckerkristalle bei der Abtrocknung eines Sirupaufgusses förderlich (6.13).

- Eine zeitliche Variation des Abtrocknungsverlaufes, d.h. es werden einige aufeinanderfolgende Aufgüsse nicht ganz abgetrocknet, kann zum Glätten rauher gewordener Dragées herangezogen werden (6.22).

- Muss bei der Abtrocknung eines Sirupaufgusses Heissluft zugeführt werden, so hängt es vom Zeitpunkt im Abtrocknungsverlauf und von der Menge der aufgeblasenen Luft ab, ob die Dragéeeoberflächen glatt bleiben. Es wird an einem Foto gezeigt, wie sich eine einmalige falsche Luftzufuhr auf eine glatte Dragéeeoberfläche auswirkt (6.21, Fig. 15).

ad 2)

- Es wird vorgeschlagen, den Farbton von Eisenoxydpigmenten in einer kristallisierten Zuckerschicht eingebettet zu beurteilen und durch Vergleich

*) Zusammensetzung siehe Seite 57.

mit Farbtafeln zu normieren (8.122).

- Zur Identifizierung organischer Lackpigmente wird eine dünn-schicht-chromatographische Methode ausgearbeitet. Durch diese Methode sind auch Amine nachweisbar, die als Verunreinigungen in organischen Lackpigmenten möglich sind (8.131, 8.132).

- Eine photometrische Gehaltsbestimmung organischer Lackpigmente gestattet die analytische Untersuchung einiger Lackpigmente verschiedener Hersteller (8.14).

- Lackpigmente weisen unterschiedlich hohen Feuchtigkeitsgehalt auf. Sie müssen deshalb normiert werden. Als Prüfmethode wird zwölfstündige Trocknung bei 80°C, und während des Erkaltes Aufbewahrung im Exsiccator über konz. Schwefelsäure, vorgeschlagen. (8.15).

- Das Stampfvolumen, ein Stoffcharakteristikum für pulverförmige Substanzen, wird für 18 Pigmente bestimmt (8.21).

- In einer Uebersicht über Pigmente werden folgende physikalische und galenisch - technologische Eigenschaften zusammengestellt (8.22):
Dichten, spezifische Oberflächen, Pulverfeinheit ($\bar{d}_{m, vol.}$), Teilchenbeschaffenheit (ob im polarisiertem Licht kristallin oder amorph); Wasseraufnahmefähigkeit nach Enslin, Agglomerationsgrad und Pigmentvolumenkonzentration sedimentierter Pigmente. Es lassen sich folgende Gesetzmässigkeiten ableiten:

Bei chemisch nahe verwandten Pigmenten steigt sowohl der Agglomerationsgrad als auch die Wasseraufnahme im Enslinapparat mit einer Verkleinerung des mittleren Teilchendurchmessers.

Pigmente sind unterschiedlich agglomeriert.

Alle untersuchten Pigmente sind hydrophil und nehmen aktiv Wasser auf. Die Teilchenbeschaffenheit ist bei anorganischen Pigmenten:

1. kristallin; 2. kristallin und amorph; 3. amorph.

Bei organischen Lackpigmenten findet man nur amorphe Teilchen.

- Die pH - Beeinflussung wird quantitativ untersucht. Folgende Pigmente sollten nur bei gleichzeitiger pH - Stabilisierung in Dragiersirupen angewendet werden:

Disp. Red ^{R (87)}	1510	(= verlacktes Amaranth),
Disp. Blue ^{R (87)}	11076	(= verlacktes Indigokarmin),
Disp. Red ^{R (87)}	11652	(= verlacktes Ponceau 4R),
Gelblack ^{R (89)}	ZLT 1	(= verlacktes Säuregelb R),
Disp. Orange ^{R (87)}	11348	(= verlacktes Gelborange S),
Disp. Yellow ^{R (87)}	1564	(= verlacktes Tartrazin).

Sie bewirken eine relativ stark saure Reaktion, die Inversion des Rohrzuckers verursachen kann (8.231; 1.5).

- Bentonit bietet neben einer pH - Stabilisierung in Pigmentsuspensionen Schutz vor sekundärer Agglomeration und vor Sedimentation der Teilchen. Als wichtiger Faktor für die Thixotropiebildung im neuen Dragiersirup erfüllt er somit mehrere Aufgaben (8.232; 9.31).

- Es wird ein methodisches Vorgehen für Suspensionsformulierungen gefunden, bei dem ein gut aufschüttelbares Sediment gut benetzter Teilchen erreicht wird (8.24):

1. Durch Zusatz eines schwachen Elektrolyten (z.B. $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$) wird zunächst gute Aufschüttelbarkeit des Sedimentes erreicht. Dabei tritt leichte Flockung der Teilchen auf.

2. Durch Auswahl eines geeigneten grenzflächenaktiven Stoffes (z.B. Lecithin) wird das durch den Elektrolyten leicht geflockte Sediment wieder entflockt. Ein minimales Sedimentvolumen wird angestrebt. Dieses ist Ausdruck guter Benetzung (1.922).

Das beschriebene Vorgehen hat sich nicht nur bei Pigmenten bewährt, sondern auch bei anderen suspendierten Stoffen (z.B. Chloramphenicol - palmitat*). Das Vorgehen scheint somit für Suspensionen von allgemeiner Bedeutung zu sein.

ad 3)

- Bei der Zusammensetzung eines Dragiersirups, wie sie auf Seite 102 genau beschrieben ist, tritt Thixotropie auf. Diese bleibt auch in analog zusammengesetzten Dragiersirupen mit anderen Lackpigmenten erhalten. (Siehe Seite 104, 107 und 108.)

*) Erprobt von Dr. F. Müller im Galenischen Praktikum an der ETH.

- Zunächst wird der neue thixotrope Sirup kalt dragiert, wie die bisher üblichen Pigmentdragiersirupe. Der neue Sirup lässt sich dragierfertig monatelang lagern (9.33).

Für eine bessere Verteilbarkeit des Dragiersirups über die Dragées ist eine niedrigere Viskosität von Vorteil. Wird zu diesem Zweck der kalte, thixotrope Dragiersirup durch Zusatz von Sirupus simplex verdünnt, so nimmt die Thixotropie stark ab. (9.333).

- Will man bei einem niedriger viskosen Sirup die Thixotropie erhalten, so erweist sich auf Grund rheologischer Untersuchungen die Kombination von Erhitzen und Verdünnen als günstig. So gelangte man zum heissen, thixotropen Pigmentdragiersirup. Dieser hat die erwünschte niedrige Viskosität und umgeht ebenso wie der heisse konventionelle Färbesirup die Anwendung von Warmluft beim Dragieren in einem kleinen Kessel. Die Anwendung von Heissluft ist bei Kaltdragierungen notwenig, damit eine Mondbildung unterbleibt, bringt aber die Gefahr mit sich, dass die Dragées bei einem zu langen Aufblasen rau werden. Letzteres tritt besonders in kleinen Dragierkesseln leicht auf, in grossen Dragierkesseln ist die Mondbildung die grössere Gefahr. (9.341; 9.342; 5.4).

- Der neue heisse, thixotrope Dragiersirup muss während der Aufbewahrung auf $56^{\circ} \pm 1^{\circ} \text{C}$ thermostatisiert werden. Er enthält heissgesättigte Zuckerlösungen, die in der Kälte auskristallisieren würden. Diese hohe Kristallisationstendenz bedingt dragiertechnisch seine Ueberlegenheit gegenüber den Kaltdragierungen. (Siehe Seiten 108 und 110, sowie 9.342).

V. Literaturverzeichnis

- (1) Speiser, P., unveröffentlichte Arbeit: Technologie der Arzneimittel 2, S. 43 (1955/56).
- (2) Münzel, K., Pharm. Act. Helv. 38, 65 - 85; 129 - 146 (1963).
- (3) Clarkson, R., Tablet Coating, Published by Drug and Cosmetic Industry, New York 1, N. Y. (1951).
- (4) Münzel, K., Büchi, J., Schultz, O. E., Galenisches Praktikum, Wiss. Verlagsgesellsch. Stuttgart, 1. Aufl., 1959, S. 780.
- (5) Münzel, K., A. P. V. - Informationsdienst 4, 169 - 174 (1963).
- (6) Köhler, H., Dtsch. Apoth. Ztg. 99, 803 - 808 (1959).
- (7) Köhler, H., Vortrag bei einem A. P. V. - Dragierkurs (1956).
- (8) Stieg, F. B., Kronos Information 11, 2 (1962); Herausgeber: Titan-gesellschaft m. b. H., Leverkusen.
- (9) Tucker, S. J., J. am. pharm. Ass. (sci. Ed.) 47, 849 (1958).
- (10) Münzel, K., Pharm. Act. Helv. 38, 5 (1963).
- (11) Deutsche Farbstoffkommission, Mitteilung 11, 70 (1962).
- (12) "Verordnung über die Zulassung färbender, fremder Stoffe (Farbstoff-verordnung)", Deutsches Bundesgesetzblatt Teil I, 22. 12. 1959
- (13) EWG - Richtlinien, Amtsblatt der Europ. Gemeinschaft, 11. 11. 1962
- (14) Schneider, H., Hofstetter, J., Dtsch. Apoth. Ztg. 103, 1423 (1963).
- (15) Brünner, H., Pharm. Industrie, 20, 581 - 588 (1958).
- (16) Galenisches Praktikum siehe (4) S. 409 - 460 (1959).
- (17) Kittel, H., Pigmente, Wiss. Verlagsgesellsch., Stuttgart, 3. Aufl. 1960, S. 506 - 555.
- (18) Rechmann, H., Kronos Information 1. Siehe (8). (= Sonderdruck aus Farbe und Lack 68 Jahrg., Nr. 1 (1962)).
- (19) Wilson, R. G., Ecanow, B., J. pharm. Sc., 8, 757 - 762 (1963).
- (20) Ecanow, B., Wilson, R. G., J. pharm. Sc., 11, 1031 - 38 (1963).
- (21) Hiestand, E. N., J. pharm. Sc., 1, 1 - 18 (1964).
- (22) Barr, M., J. amer. pharm. Ass. 4, 180 - 183 (1964).
- (23) Dintenfass, L., Kolloid. -Z., 163, 48 (1959).
- (24) Adamson, Physicalchemistry of Surfaces, Intsc. Publ. Inc., New York, 1. Aufl. 1960, S. 184.
- (25) Adamson, siehe (24), S. 84 (1960).

- (26) Martin, A.N., Physical Pharmacy, Lea & Febiger, Philadelphia, Aufl. 1960, S. 537, 538.
- (27) Galenisches Praktikum, siehe (4), S. 413 (1959).
- (28) Kittel, H., Pigmente, siehe (17), S. 512 (1960).
- (29) Davies, J.T., Rideal, E.K., Interfacial Phenomena, Academic Press New York and London, Aufl. 1961, S. 435.
- (30) Ostwald, Wo., Haller, W., Kolloid. Beih. 29, S. 354 (1929).
- (31) Edelmann, K., Kolloidchemie, Band I, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin, Aufl. 1962, S. 234.
- (32) Lange, H., C.I.D. - Kongress 1960, S. 415.
- (33) Young, On the cohesion of fluids (1805); zit. nach Houben - W. (38).
- (34) Freundlich, Kapillarchemie Fig. 29, S. 213 (1922); dto.
- (35) Zwicky, R., Untersuchungen an Wasser-in-Fett-Salben, Diss. ETH Zürich, 1956, S. 62 - 67.
- (36) Wolf, K., Z. physik. Chemie, im Erscheinen (1964 / 65).
- (37) Volkman, P., Wiedemanns Annalen der Physik und Chemie 11, 177 (1880); 17, 353 (1882); 56, 457 (1895); zit. nach (38).
- (38) Houben - Weyl 3/1, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Aufl. 1955, S. 461 ff.
- (39) Pouillet, M., Annales de chimie et de physique XX, 141 (1822); zit. (38).
- (40) Kretzschmar, G., Kolloid. - Z. & Z. f. Polymere 1, 66 (1963).
- (41) Geret, H., Untersuchungen über Grenzflächenbeziehungen zwischen der festen und der flüssigen Phase von Suspensionen, ec. Diss. ETH Zürich, 1931, S. 23ff, 27, 30.
- (42) Wolf, K.L., Kuhn, D., Angew. Chem. 63, 277 - 80 (1951); zit.n. (17).
- (43) Wolf, K.L., Wolff, R., Kolloid. - Z. 138, 108 (1954); zit. nach (17).
- (44) Wolf, K.L., Kurtz, R., Farbe und Lack 60, 483 - 90, 528 - 30 (1954); "
- (45) Wolf, K.L., Kurtz, R., Angew. Chemie 66, 739 - 43 (1954); zit.n. (17).
- (46) Wolf, K.L., Deutsche Farbenzeitschrift 13, 268 - 75 (1959); dto.
- (47) Wolf, K.L., Bischoff, E., " 13, 275 - 80 (1959); dto.
- (48) Köhler, H., Scholz, H., A.P.V. - Informationsdienst, 12 - 21 (1961).
- (49) Horsch, , Gentsch, Pharmazie 17, 656 - 57 (1962).
- (50) Vold, M.J., Colloid. Sc. 16, 1 (1961); zit. n. J. pharm. Sc. 1, 18 (1964)
- (51) Galenisches Praktikum, siehe (4), S. 269 (1959).

- (52) Galenisches Praktikum, siehe (4), S. 57 - 64; 264 - 88; 361 - 70 (1959).
- (53) Galenisches Praktikum, siehe (4), S. 323 (1959).
- (54) Weiss, A., Rheologica Acta 2, 292 - 304 (1962).
- (55) Hiestand, E.N., J. pharm. Sc. 1, 9 (1964).
- (56) Barr, M., J. am. pharm. Ass. 4, 180 - 83 (1964).
- (57) Festschrift; Hans Kaiser, Dtsch. Apoth. Verlag Stuttgart, 1955, S. 78.
- (58) Galenisches Praktikum, siehe (4), S. 322 (1959).
- (59) Galenisches Praktikum, siehe (4), S. 430 - 33 (1959).
- (60) Barr, M., Drug and Cosmetic Industry, March 1960.
- (61) Schaller, P., Ueber das rheologische Verhalten von Aerosil in Wasser, Diss. ETH Zürich 1962.
- (62) Battista, O.A., Smith, P.A., Ind. Engng. Chem. 9, 20 - 29 (1962).
- (63) Barr, M., J. am. pharm. Ass. 2, 85 - 88; 4, 180 - 83 (1964).
- (64) Haug, R., Forschungsbericht des Landes Nordrhein - Westfalens Nr. 1046 (1961).
- (65) Asbeck, W.K., Loo, M. van, Ind. Eng. Chem. 41, 1470 - 75 (1949); zit. nach Haug (64).
- (66) Herdan, G., Small Particle Statistics, Elsevier Publ. Comp., 1953, S. 242; zit. nach Haug (64).
- Herdan, G., Small Particle Statistics, Butterworths, London, Toronto, Sydney, Wellington, Durban, 2. Aufl., 1960, S. 182.
- (67) Enslin, O., Chemische Fabrik 6, 147 (1933); Kolloid. - Beih. 37, 273 - 81 (1933); zit. nach Gal. Prakt. (4).
- (68) Tawashi, R., Speiser, P., Pharm. Act. Helv. 36, 397 - 411 (1961).
- (69) Kittel, H., Pigmente, siehe (17), S. 20 (1960).
- (70) Westphal, W.H., Kleines Lehrbuch der Physik, Springer - Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 3. Aufl., 1958, S. 186.
- (71) Clarkson, R., Tablet Coating, Aufl. 1951, S. 13, siehe (3).
- (72) Völlmy, E., Log. - Tafel, Orell Füssli Verlag Zürich, Aufl. 1950, S. 132
- (73) Münzel, K., Pharm. Act. Helv. 38, 69 (1963).
- (74) Arrhenius, Medd. K. Velenskapsakad. Nobel - Inst. 8, 1 - 34 (1912)
- (75) Guzmán, Anales soc. espan. fis. quim., 11, 353 - 62 (1913).

- (76) Kittel, H., Pigmente, siehe (17), S. 312, 316, 320 (1960).
- (77) Titangesellschaft m.b. H., Leverkusen 1 / Deutschland.
- (78) Jander - Wendt, Lehrbuch der analytischen und präp. anorg. Chemie, Hirzel Verlag Stuttgart, 3. Aufl., 1959.
- (79) Kittel, H., Pigmente, siehe (17), S. 731 (1960).
- (80) Jacobson, Basic Color, Chicago (1948).
- (81) Ishihara Tafeln, Kanehara Shuppan Co; Ltd; Tokyo Kyoto, Japan.
- (82) Kittel, H., Pigmente, siehe (17), S. 46, 51 (1960).
- (83) Randerath, K., Dünnschichtchromatographie, Verlag Chemie Weinheim, Aufl. 1962, S. 207.
- (84) Stahl, E., Dünnschichtchromatographie, Springer - Verlag Berlin, Aufl. 1962, S. 355.
- (85) Wollenweber, P., J. Chromatogr. 7, 557 (1962).
- (86) Pellerin, F., Ann. pharm. franç. 21, 355 - 74 (1963).
- (87) D.F. Anstead Ltd., Colours for Food & Cosmetics, Victoria Road Romford, Essex.
- (88) Kohnstamm, H. & Co. Inc., 161 Ave. of the Americas, New York 13.
- (89) Siegle, G. & Co. G.m.b.H., Stuttgart - Feuerbach, Postfach 73/Deutschl.
- (90) Kittel, H., Pigmente, siehe (17), S. 210 (1960).
- (91) Ulrich - Jost, Physikalische Chemie, Steinkopff - Verlag, Aufl. 1957, S. 79.
- (92) Eberius, E., Wasserbestimmung mit Karl - Fischer - Lösung, Verlag Chemie, Weinheim, Aufl. 1954.
- (93) DIN 53 194; Hersteller des Stampfvolumeters: J.J. Engelsmann, Mannheim / Deutschland.
- (94) Haug, R., Funke, W., Deutsche Farbenzeitschrift 8, 309 (1954); zit. nach Kronos Blätter 1, 3, Titangesellschaft, Leverkusen.
- (95) Galenisches Praktikum, siehe (4), S. 441 (1959).
- (96) Roller, P.S., J. Phys. Chem. 45, 225 (1941); zit. nach Pharm. Act. Helv. 36, 519 (1961).
- (97) Köhler, H., Dtsch. Apoth. Ztg. 102, 1, (1962).
- (98) Hauschild, F., Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie, VEB Georg Thieme, Leipzig, 3. Aufl., 1961, S. 673.
- (99) Schwertmann, H., Jackson, M.L., Science (Washington) 139, 1052 - 53 (1963); zit. nach Chem. Zbl. 138, 16 458

- (100) Münzel, K., Pharm. Act. Helv. 38, 68 (1963).
- (101) Tucker, S.J., J. am. pharm. Ass. 49, 837 (1960).
- (102) U.S. Patent: 2'925'365
- (103) U.S. Patent: 3'054'724
- (104) Fauli, C., Pla, J.M., Gal. Acta 12, 417 (1959).
- (105) Lehmann, H., Dtsch. Apoth. Ztg. 101, 1533 (1961).
- (106) F.G. Okie, Inc., Fort Washington Ind. Park U.S.A.
- (107) Colorcon, Inc. Ambler, Pennsylvania.
- (108) Galenisches Praktikum, siehe (4), S. 322 (1959).
- (109) Kronos Information Nr. 11, S. 3; Titangesellsch. Leverkusen.
- (110) Herausgeber: Wiss. Zentralstelle des Schweizer Apoth. - Vereins,
Binzmühlestr. 40, 8050 Zürich.
- (111) Candy Industry, Catalog and Formula Book, Edition: 1959/60, S. 30
Published annually by Don Gussow Publications, Inc.
- (112) Kläui, H., Schweiz. Apoth. Ztg. 95, 153 (1957).
- (113) Doerr, D.W., Serles, E.R., Deardorff, D.L., J. am. pharm.
Ass. (sci. Ed.) 43, 433 (1954).
- (114) Gans, E.H., Chavkin, L., J. am. pharm. Ass. (sci. Ed.) 43, 483
(1954) und
Blaug, S.M., Gross, M.R., Drug Stand. 27, 100 (1959).
- (115) Golod, W.H., Huyk, C.L., Drug Cosmet. Ind. 77, 620 (1955).
- (116) Beyer, H., Lehrbuch der org. Chemie, S. Hirzel Verlag Leipzig,
3. Aufl. 1961, S. 304 - 306.
- (117) Hagers Handbuch der Pharm. Praxis, 2. Band, zweiter berichtiger
Neudruck 1949, S. 599 - 618.
- (118) Fehr - Norrenberg, Likörfabrikation, Verlag R. Müller Köln
Braunsfeld, 7. Aufl. 1951.
- (119) Galenisches Praktikum, siehe (4), S. 778 (1959).
- (120) Artikel 441 des schweiz. Bundesratsbeschl. v. 2. 12. 1957 (Lebensmittelf)
- (121) Kirk - Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, Interscience
Publishers, Inc., New York, 13. Band 1954, S. 248.
- (122) DIN 1306 - Dichte (Begriffe).
- (123) Galenisches Praktikum, siehe (4), S. 415 (1959).
- (124) Anfärbereagenzien für die Papierchromatographie, Herausgeber:
E. Merck A.G., Darmstadt.

Lebenslauf

Am 13. September 1937 wurde ich in Oberlangendorf, Ost - Sudetenland, geboren. Ich bin das zweite Kind des Apothekers Ph. Mr. Erich Schneider und seiner Ehefrau Gertrude geb. Nitschmann.

Nach 4 Jahren Volksschule, die ich in den Nachkriegswirren in Oberlangendorf, Mittenwald (Bayern) und Straubing (Bayern) besuchte, trat ich 1948 in Straubing in die Oberrealschule ein.

1950 eröffnete mein Vater in Maxhütte - Haidhof (Oberpfalz) die Engel - Apotheke und wir übersiedelten dorthin. In Schwandorf besuchte ich weiter die Oberrealschule, die ich im Juli 1957 mit der Reifeprüfung abschloss. Meine Praktikantenausbildung erhielt ich in der Kreuzberg - Apotheke in Schwandorf. Im September 1959 bestand ich die pharmazeutische Vorprüfung.

Nach sechssemestrigem Studium an der Albert - Ludwigs - Universität in Freiburg im Breisgau legte ich 1962 das pharmazeutische Staatsexamen ab.

Liebenswürdigerweise ermöglichte mir Herr Prof. Dr. K. Münzel, dass ich mich an der galenischen Forschungsabteilung der Firma Hoffmann - La Roche weiter ausbilden durfte. Im Wintersemester 1962/63 schrieb ich mich als Fachhörer an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich ein. Im März 1963 erhielt ich einen Forschungsauftrag der Firma Hoffmann - La Roche, den ich in Form einer Doktorarbeit unter Leitung von Herrn Prof. Dr. P. Speiser an der galenischen Abteilung des Pharmazeutischen Institutes der ETH ausführte. Herrn Professor Speiser bin ich für die Uebernahme des Themas zu grossem Dank verpflichtet.

Im Januar 1964 wurde mir auf mein Ersuchen die Zulassungsprüfung zur Promotion an der ETH erlassen.

Im gleichen Jahr war ich für zwei Monate vertretungsweise als Assistent von Professor Speiser tätig.