

Europarmin

die pharmazeutische
industrie



Biokompatible und verschleißminimierende PVD-Schicht für Tablettier- werkzeuge

Fabian Seifried
Michael Stüber

Notter GmbH, Ölbronn
Karlsruher Institut für Technologie – Institut für
Angewandte Materialien, Eggenstein-Leopoldshafen

Sonderdruck
Pharm. Ind. 84, Nr. 7, 881–887 (2022)

Biokompatible und verschleißminimierende PVD-Schicht für Tablettierwerkzeuge

Fabian Seifried¹ und Michael Stüber²

¹Notter GmbH, Ölbronn ²Karlsruher Institut für Technologie – Institut für Angewandte Materialien, Eggenstein-Leopoldshafen

Korrespondenz: Dr. Fabian Seifried, Notter GmbH, In den Erlen 10, 75248 Ölbronn (Germany), E-Mail: f.seifried@notter.com

ZUSAMMENFASSUNG

Das Metall Chrom ist in vielen technischen Anwendungen von essenzieller Bedeutung und ist heute in nahezu allen Bereichen unseres Lebens präsent. Es kann in seinen höheren Oxidationsstufen, insbesondere als Cr(VI), gesundheitsschädlich für den menschlichen Organismus und andere Lebewesen sein. Daher wird in der Lebensmitteltechnologie und in der Pharmazeutik, speziell in der Herstellung von Lebensmitteln und von pharmazeutischen Tabletten empfohlen, die Oberflächen von produktberührenden Teilen und Werkzeugen entweder ohne chromhaltige Werkstoffe auszuführen oder die Biokompatibilität dieser Werkstoffe zu gewährleisten. Die hier beschriebene modifizierte Cr-Schicht ist für die Herstellung von pharmazeutischen Tabletten als Schutz- und Funktionsschicht für modernste Tablettierwerkzeuge etabliert. Sie wird bei der Notter GmbH in Ölbronn durch eine besondere Rezeptur bzgl. des Beschichtungsprozesses sowie der Werkstoffzusammensetzung auf Tablettierwerkzeuge abgeschieden. Die beschichteten Oberflächen zeichnen sich im pharmazeutischen Produktionsprozess durch gute Eigenschaften wie z. B. erhöhte Produktivität, Prozesssicherheit, Umweltfreundlichkeit aus und führen am Tablettierwerkzeug zu einer signifikanten Verringerung von Anhaftungen, zu einer Steigerung des Verschleißwiderstands und zu einer hohen Korrosionsbeständigkeit. Andere Physical-Vapor-Deposition (PVD)-Schichten wie Chromnitrid (CrN) oder galvanisch abgeschiedene Hartchromschichten sind diesbezüglich nur bedingt oder gar nicht mit der hier beschriebenen modifizierten Cr-Schicht vergleichbar und stellen auch keine Substitutionsmöglichkeit dar. Bisher wurde im pharmazeu-

tischen Umfeld die Biokompatibilität ausschließlich für Oberflächen mit der hier dargestellten modifizierten Cr-Schicht nachgewiesen. Dieses Ergebnis ist für den pharmazeutischen Produktionsprozess von

großer Bedeutung und stellt die modifizierte Cr-Schicht nach aktuellem Stand der Technik nach Meinung der Autoren als äußerst vielversprechend dar. Es ist definitiv nicht naheliegend, solche Erkenntnisse vorbehaltlos auf andere chromhaltige PVD-Schichten wie z. B. CrN zu übertragen. In diesem Artikel werden Details zu Herstellung und Eigenschaften der modifizierten Cr-Schicht präsentiert. Ein Schwerpunkt liegt in der Darstellung und Diskussion der Biokompatibilitätsuntersuchungen an dieser PVD-Schicht.

ABSTRACT

PVD coating for tableting tools with increased biocompatibility and optimized wear protection

Chromium is an important functional material for a variety of technical applications. Considering its higher oxidation states, it can however be very dangerous for the health of humans and other creatures. For the processing and production of food and pharmaceutical tablets it is therefore strongly recommended to protect relevant technical surfaces accordingly, to replace chromium from product touching surfaces or to prove the biocompatibility of the chromium containing surfaces. Following these recommendations, a new tailor-made PVD thin film was developed. This new PVD thin film is deposited with an unique recipe as well as a particular material combination. The surfaces coated with this modified Cr thin film show good anti-sticking properties, high biocompatibility, suitable wear resistance and high oxidation resistance and is therefore matching the complex demands for modern tableting tools in pharmaceutical tablet production. This market is highly dynamic and steadily growing and requires new solutions in surface and coating technologies. Common solutions are often based on Chromium and Chromium nitride coatings. In this study, it will be shown that the modified Cr thin film is different from commercial PVD thin films like chromium nitride (CrN) and galvanic hard chrome coatings on tableting tools due to its unique properties. Up to now the modified Cr thin film is according to the authors the only thin film with a proven biocompatibility for pharmaceutical products. Results on the biocompatibility tests according to ISO 10993-5:2009 will be shown here for the first time.

KEY WORDS

- PVD-Schichten
- Biokompatibilität
- Tablettierwerkzeuge
- pulverförmige Werkstoffe
- Chrom
- Kleben

Pharm. Ind. 84, Nr. 7, 881–887 (2022)

1. Einleitung

Im Aug. 2011 kam es in China zu einer Umweltkatastrophe, weil 5 000 t unbehandelte, galvanische Chrom-Abfälle im Nanpan-Fluss entsorgt wurden. Die Entsorgung dieser Cr-Schlacke führte zu einer Konzentrationserhöhung von Chromtrioxid (Cr(VI)) im Trinkwasser um das 2 000-fache im Vergleich zum Grenzwert, der für den menschlichen Organismus als ungefährlich gilt [1]. Wie bereits durch eine Vielzahl von Studien bestätigt, sind bereits kleinste Mengen von Cr(VI) hoch giftig, krebserregend und erbgutschädigend für den menschlichen Organismus [2,3,4]. Vor diesem Hintergrund wird derzeit auch der Einsatz von Chrom als Nahrungsergänzungsmittel zur Senkung des Blutzuckerspiegels kontrovers diskutiert, da australische und amerikanische Wissenschaftler nachweisen konnten, dass menschliche Körperzellen das über Nahrungsergänzungsmittel eingenommene Chrom teilweise oxidieren und in höhere Oxidationsstufen wie z. B. Cr(VI) überführen [5]. Auch die Europäische Union hat im Jahr 2013 das Risiko von Cr(VI)-Verbindungen für den menschlichen Organismus neu bewertet und Cr(VI)-Verbindungen in die Liste der zulassungspflichtigen Stoffe der REACH-Verordnung aufgenommen [6].

In der pharmazeutischen Industrie wird die Herstellung von Produkten durch Behörden überwacht. Somit müssen die Produktion und auch die Nebenprozesse umfassend dokumentiert sein. Es kommt das Prinzip der sog. Good Manufacturing Praxis (GMP) zur Anwendung [7]. Risiken, die bei der pharmazeutischen Industrie im Fokus stehen, sind auf die Gesundheit der Patienten bezogen. Für Produkte der pharmazeutischen Industrie besteht das potenzielle Risiko, dass gesundheitsschädliche Cr-Verbindungen unbeabsichtigt auf/in Endprodukte wie z. B. Tabletten gelangen könnten, und sich im menschlichen Organismus anreichern und diesen schädigen könnten. Um das Risiko der potenziellen Einbringung solcher gesundheitsschädlichen Cr-Verbindungen in der Tablettenproduktion auf ein Minimum zu reduzieren, ist es empfehlenswert, das gesamte Tablettierwerkzeug (ohne Kopf, da dieser mit Öl geschmiert wird und keinen direkten Kontakt mit dem Endprodukt/der Tablette hat) mit einer biokompatiblen Schicht zu veredeln. Zusätzlich zum Risiko der möglichen Kontamination mit gesundheitsschädlichen Cr-Verbindungen kommt es während des Tablettierprozesses an den Werkzeugen auch zu Anhaftungen organischer, pulverförmiger Werkstoffe wie z. B. Ibuprofen an exponierten Oberflächen (Matrizen, Ober-, Unterstempel). Teilweise werden auch säurebildende Pulver verarbeitet, die einen Korrosionsangriff auf die Formenoberflächen bewirken können. Darüber hinaus kann auch Verschleiß am Tablettierwerkzeug durch abrasive Pulver auftreten. Zum einen führt das Pulver zur Abrasion der Schicht (fest/fest-Kontakt, mechanisch) und zum anderen kann es zu

Anlagerungen (Materialaufbau) kommen, welche von weiteren Partikeln und/oder beim Formen/Entformen als Ganzes weggerissen werden. Dies könnte ebenfalls einen Materialabtrag aus der Schichtoberfläche verursachen (chemisch-mechanisch). Diese Randbedingungen können in ein komplexes Anforderungsprofil an Tablettierwerkzeuge der neuesten Generation übersetzt werden. Ein moderner Lösungsansatz mit sehr großem Potenzial zur Einstellung eines derartigen Eigenschaftsprofils ist das Aufbringen einer multifunktionalen Hochleistungsschutzschicht mittels Physical-Vapor-Deposition (PVD)-Technologie. Maßgeschneiderte, auf den Punkt entwickelte PVD-Schichten können sowohl die Biokompatibilität, die Antihaf-Eigenschaften als auch den Widerstand gegen korrosiven und abrasiven Verschleiß eines Tablettierwerkzeugs erheblich steigern [8,9,10]. In diesem Artikel wird die neuentwickelte PVD-Schicht Plasmachrom^{®1)} vorgestellt, die die Biokompatibilität, die Antihaf-Eigenschaften und den Verschleißwiderstand von Tablettierwerkzeugen verbessert. Im Rahmen des Artikels wird diese PVD-Schicht als „modifizierte Cr-Schicht“ bezeichnet. Diese Schicht eignet sich als Substitutionsprodukt für den oftmals verwendeten galvanischen Hartchrom, der ebenfalls Rückstände von Cr(VI)-Verbindungen aufweisen kann.

2. Material und Methoden

Die modifizierte Cr-Schicht wird in einer speziell auf die Bedürfnisse der pharmazeutischen Industrie (wie z. B. der Produktion in Reinraumklasse 9 nach ISO) angepassten Beschichtungsumgebung und -anlage auf Presswerkzeugen sowie Formen unterschiedlichster Geometrien abgeschieden. Für die Schichtabscheidung wird das Verfahren des Lichtbogenverdampfens und/oder der Kathodenzerstäubung verwendet. Hierbei werden Beschichtungswerkstoffe wie in diesem Falle metallisches Chrom durch komplexe physikalische Prozesse in die Gasphase überführt und kondensieren anschließend auf den zu beschichtenden Werkzeugen und Formen. Durch das gezielte Einstellen der plasmaphysikalisch relevanten Abscheideparameter beim Lichtbogenverdampfen/Kathodenzerstäuben werden die Mikrostruktur und die Eigenschaften der Schichten (z. B. Antihaf-Eigenschaften, Verschleißwiderstand, Biokompatibilität) eingestellt. Die Schichtabscheidung erfolgt in einer industriellen PVD-Anlage der Firma Oerlikon-Metaplas. Nachfolgend wird exemplarisch die Schichtabscheidung mittels Lichtbogenverdampfens beschrieben. Zunächst wird die Vakuumkammer auf einen Druck kleiner als $1 \text{ A } 10^{-4} \text{ mbar}$ evakuiert, um die Anzahl der Restgasteilchen wie z. B. Sauerstoff, Wasserdampf signifikant zu reduzieren. Vor dem eigentlichen Beschichtungsvorgang wird die Oberfläche der Substrate/Tablettierwerkzeuge mittels Plasmaätzen („Beschuss“ der Tablettierwerkzeuge mit hochenergetischen Argon(Ar)-Ionen) von Verunreinigungen, Oxidhäuten, Adsorbaten befreit. Nach dieser Reinigung der Tablettierwerkzeuge im Plasma findet der Beschichtungsprozess statt. Die Schichtabscheidung wird mit einer Cr-Kathode realisiert, die mit einem Strom von 150 A beaufschlagt wird. Als Atmosphäre zur Schichtabscheidung wird wie beim Plasmaätzen primär das Inertgas Ar verwendet. Die Schichtabscheidung erfolgt bei einem Druck $8 \text{ A } 10^{-3} \text{ mbar}$.

¹⁾ Plasmachrom[®] ist eine geschützte Marke der Notter GmbH und darf nur in der hier dargestellten Schreibweise veröffentlicht werden.

Um den Anforderungen an die hohen Qualitätsstandards der pharmazeutischen Industrie (wie z. B. Antihafteigenschaften und hohe Standzeiten der Tablettierwerkzeuge) mit derartigen PVD-Schichten entsprechen zu können, werden zur Qualitätssicherung, Evaluierung und Gewährleistung der spezifizierten Schichteigenschaften alle Methoden zur Schichtcharakterisierung gemäß den entsprechenden DIN-Normen durchgeführt. Die Kennwerte zur Oberflächenrauheit R_a und R_t der PVD-Schichten werden mittels Tastschnittverfahren nach ISO 4287 ermittelt. Dazu wurde die Probenoberfläche auf einer festgelegten Strecke von 5,6 mm und einer Geschwindigkeit von $500 \mu\text{m A s}^{-1}$ abgefahren und das Rauheitsprofil aufgenommen. Die Rauheitswerte der Einzelmessungen wurden dann anhand des aufgenommenen Profils von der Messsoftware berechnet. Pro Probe wurden 5 Einzelmessungen in einem Abstand von je 2 mm durchgeführt und der Mittelwert aus den einzelnen Rauheitswerten gebildet.

Zusätzlich wird als weiteres Qualitätsmerkmal die Schichtdicke mittels Kontaktprofilometer gemäß ISO 18452 bestimmt. Um das Kontaktprofilometer MarfSurf PS10 der Firma Mahr für diese Untersuchung anwenden zu können, wurde vor dem Beschichtungsvorgang ein Teil der Probe abgedeckt, sodass dieser Teil des Substrats (Tablettierwerkzeug) nicht beschichtet wurde. Anschließend wurde die Abdeckung entfernt, sodass der Höhenunterschied im Profil zwischen Schichtoberfläche und Substratoberfläche mit einer Prüfspitze gemessen werden konnte. Die Prüfspitze fährt über die Probe und nimmt den Höhenunterschied auf, der dann grafisch aus dem aufgenommenen Profil ermittelt werden kann. Wurden die präparierten Substrate vor dem Beschichtungsvorgang angeätzt, so muss der dadurch entstehende Höhenunterschied bei der Auswertung des Höhenprofils berücksichtigt werden.

Zur Beurteilung des Verschleißverhaltens dünner PVD-Schichten ist es sowohl wichtig, die Härte und den Elastizitätsmodul als auch die Haftfestigkeit der Schichten zu kennen. Die Härte und der Elastizitätsmodul werden mit Hilfe der mechanischen Eindringprüfung nach ISO 14577 ermittelt, wohingegen der Ritztest gemäß ISO 20502 zur Bestimmung der Schichtadhäsion auf einem Substrat eingesetzt wird. Die Ermittlung der Härte und des Elastizitätsmoduls erfolgt nach der Norm ISO 14577 mit einem Nanoindenter NHT³ der Firma Anton Paar. In Abb. 1 ist eine Last-Eindringkurve einer modifizierten Cr-Schicht dargestellt, die mit diesem Gerät aufgezeichnet wurde. Die Belastungskurve wird beim Eindringen des Prüfkörpers (Berkovich-Diamant) in das Material aufgenommen. Die Belastung bis zur Maximalkraft erfolgt in Abb. 1 innerhalb von 30 s bzw. mit einer Belastungsgeschwindigkeit von 20 mN A min^{-1} . Nach einer Haltezeit von 16 s am Kraftmaximum der Kurve (10 mN) wird der Prüfkörper aus dem Material herausgefahren, dabei wird die Entlastungskurve (Entlastungsgeschwindigkeit 54 mN A min^{-1}) aufgenommen. Der höchste Punkt der Belastungs- und Entlastungskurve (Abb. 1) entspricht der maximalen Kraft F_{max} . Der zugehörige x-Wert stellt dabei die maximale Eindringtiefe h_{max} des Prüfkörpers dar. Anhand der bestimmten Werte für F_{max} und h_{max} kann der Härtewert für Werkstoffe bestimmt werden. Legt man eine Tangente an den oberen Teil der Entlastungskurve (bei F_{max}), so entspricht die Tangentensteigung S der Kontaktsteifigkeit bei maximaler Belastung. Die Kontaktsteifigkeit S muss bekannt sein, um den Elastizitätsmodul des Werkstoffs bestimmen zu können. Zur Beurteilung der Adhäsion zwischen Schicht und Substrat (Tablettierwerkzeug) wurden mit dem Ritztest an einem Revetester RST³ der Firma Anton Paar die kritischen Lasten des Versagens L_c und die Versagensarten bestimmt.

Die Biokompatibilität der modifizierten Cr-Schicht wurde nach ISO 10993-5 geprüft. Für die Untersuchung der Biokompatibilität wurde das Prüfobjekt mit Isopropanol sterilisiert. Die nötige Menge an Kulturmedium wurde anhand der zu prüfenden Oberfläche von 40 cm^2 bestimmt. Danach wurde der Extrakt durch Inkubation in Kulturmedium bei $37 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ für 24 h unter permanentem Bewegung hergestellt. Im Anschluss daran wurden L929-Zellen (adhärent wachsende Mausfibroblasten) dem Extrakt in 4 unterschiedlichen Konzentrationen sowie den Kontrollen ausgesetzt. 24 h später erfolgte die quantitative Bestim-

mung der Zellviabilität mittels des Farbstoffs 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT). Weitere detaillierte Ausführungen zur Versuchsdurchführung und dem Versuchsaufbau können der jeweiligen Norm entnommen werden.

Darüber hinaus soll an dieser Stelle angemerkt werden, dass die PVD-Schichten natürlich ebenfalls regelmäßig hinsichtlich ihrer Konstitution und ihrer Mikrostruktur untersucht werden. So kommen zur Charakterisierung der chemischen Zusammensetzung der Schichten Verfahren wie die Elektronenstrahlmikrosonde zum Einsatz. Die Phasenzusammensetzung, der kristalline Zustand, die Korngrößen und Kornorientierungen werden mit Methoden der Röntgenbeugung ermittelt. Die Morphologie der Schichten im Querschnitt und die Topografie der Schichtoberflächen werden im Rasterelektronenmikroskop betrachtet. Ebenso werden weitere Eigenschaften wie Eigenspannungen und Oberflächenenergien der Schichten mit adäquaten Methoden beschrieben. Somit ergibt sich ein umfassendes Bild des Aufbaus und ausgewählter Eigenschaften der Schichten. In der weiteren Ausführung des Artikels werden aus diesem Spektrum 2 Aspekte im Detail dargestellt, die für die Funktionalität der Schichten auf Tablettierwerkzeuge große Bedeutung haben.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1 Oberflächenrauheit, Adhäsion und ausgewählte mechanische Schichteigenschaften

Ein entscheidendes Kriterium zur Beeinflussung der Anhaftungen von pulverförmigen Werkstoffen an Presswerkzeugen ist die Topografie der Schichtoberflächen, genauer gesagt deren Oberflächenrauheit. Zunächst ist offensichtlich, dass diese Topografie mit Abmessungen auf der Mikrometer- und Nanometerskala eine direkte Wechselwirkung mit den pulver- und partikelförmigen Bestandteilen des zu verpressenden Mediums (Partikelgröße 25–35 μm) haben kann (z. B. im Sinne einfacher mechanischer „Verklammerungen“ zwischen Pulver und Schichtoberfläche). Um diesen Effekt zu minimieren und so die Anhaftung von Pulver und Partikel zu reduzieren, sollte die abgeschiedene funktionale Schicht eine möglichst geringe Oberflächenrauheit aufweisen. Diese Anforderung erfüllt die modifizierte Cr-Schicht explizit: Sie zeichnet sich durch niedrige Werte für verschiedene, relevante Oberflächenrauhigkeiten aus. Der R_a -Wert liegt bei $0,07 \mu\text{m}$ und der R_t -Wert bei $1,3 \mu\text{m}$. Diese Werte sind für Schichten, die mittels Lichtbogenverdampfen abgeschieden werden, sehr gering, weisen aber auch auf die Notwendigkeit der Charakterisierung und Beachtung der Oberflächentopografie auf verschiedenen Größenskalen hin. Es soll an dieser Stelle ohne weitere Ausführung erwähnt werden, dass solche strukturellen Eigenschaften der Oberfläche sich auch auf die Oberflächenenergie und das Benetzungsverhalten der Schichten (was insbesondere bei der Verarbeitung von pulverhaltigen wässrigen Medien Bedeutung gewinnt) und ebenso auf deren komplexes tribologisches Verhalten bei der Verpressung der Medien auswirken. Allgemein betrachtet, resultieren diese Oberflächeneigenschaften und speziell die niedrigen Rauheitskennwerte der Oberfläche u. a. in guten Antihafteigenschaften der modifizierten Cr-Schicht für eine Vielzahl von pulverförmigen Werk-

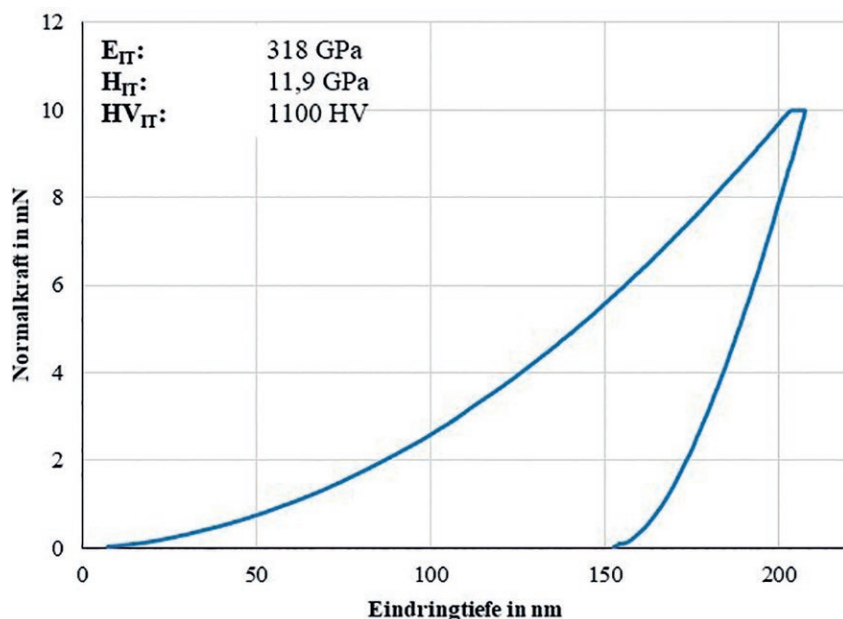


Abbildung 1: Mittelwert-Last-Eindringkurve aus 8 Einzelmessungen sowie Härte und Elastizitätsmodul der modifizierten Cr-Schicht. H_{IT} : Eindringhärte, E_{IT} : Elastizitätsmodul, HV_{IT} : Korrelation der Eindringhärte H_{IT} mit der Vickershärte HV (Quelle aller Abbildungen: Notter GmbH).

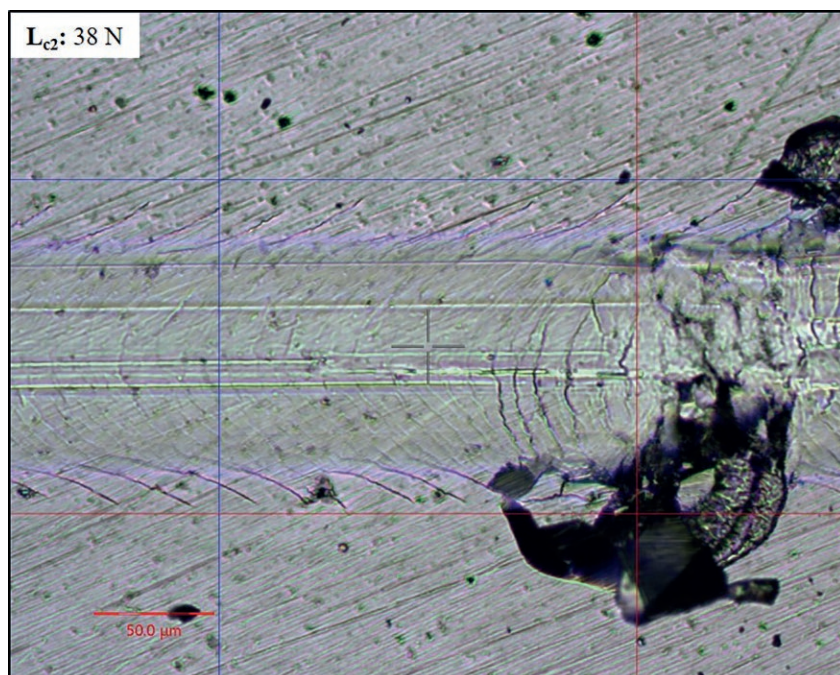


Abbildung 2: Lichtmikroskopische Aufnahme (200x Vergrößerung) eines Ausschnitts der Ritzspur in einer 4,6 µm dicken modifizierten Cr-Schicht auf einem Edelstahl 1.2363. Dargestellt ist der Bereich der Ritzspur, der die Ermittlung der kritischen Last des Versagens, L_{c2} , beim Auftreten erster Grenzflächenabplatzungen zeigt. Links oben ist der ermittelte Wert für L_{c2} angegeben.

stoffen, die in der Tablettenproduktion eingesetzt werden. Neben der Oberflächenrauheit spielt die Korrosionsbeständigkeit bei Presswerkzeugen für die pharmazeutische Industrie eine wichtige Rolle. Wie aus vielfältigen Studien bereits bekannt ist, zeigen PVD-Schichten auf Chrombasis vergleichbare Korrosionsschutzzei-

genschaften wie galvanischer Hartchrom, obwohl PVD-Schichten im Allgemeinen in der Praxis eine geringere Schichtdicke aufweisen [11]. Die Schichtdicke der modifizierten Cr-Schicht kann individuell sehr gezielt auf das jeweilige technische System bestehend aus Werkzeug, Formen und zu verpressendem pulverförmigem Werkstoff angepasst werden. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass diese Anpassung in der Schichtdicke ohne Verlust der Haftfestigkeit auf den eingesetzten Werkzeugstählen möglich ist. Bisherige Erfahrungen zeigen, dass das beste Verschleißverhalten für die modifizierte Cr-Schicht, unter Berücksichtigung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses, mit einer Schichtdicke von $\sim 5 \mu\text{m}$ erreicht wird. Erste Untersuchungen haben gezeigt, dass Tablettierwerkzeuge mit der modifizierten Cr-Schicht eine Standzeit von ca. $\sim 1,5$ Mio. Presszyklen pro Station, für sehr abrasive Pulverwerkstoffe (hoher Anteil kantiger Körner), aufweisen. Neben der Schichtdicke ist wie erwähnt die Adhäsion der PVD-Schichten auf den Werkzeugen für einen optimalen Verschleißschutz von signifikanter Bedeutung. Abbildung 2 zeigt exemplarisch das Ergebnis einer Adhäsionsprüfung (Ritztest) nach ISO 18452 der modifizierten Cr-Schicht mit einer Schichtdicke von 4,6 µm auf Edelstahl 1.2363. Das Substrat wurde vor dem Abscheiden der PVD-Schicht ($R_a=0,06 \mu\text{m}$, $R_t=0,80 \mu\text{m}$) poliert.

Abbildung 2 zeigt erste Abplatzungen der Schicht bei einer aufgebrauchten Normalkraft von 38 N (kritische Last des Versagens L_{c2}) entlang des Rands der Ritzspur und weist auf eine Überlagerung aus kohäsivem Versagen (innerhalb der Schicht) und adhäsivem Versagen an der Schicht-Substrat-Grenzfläche hin. Das in Abb. 2 dargestellte Schichtverhalten und das Versagensmuster impliziert ein ausgeprägtes duktileres Werkstoffverhalten der modifizierten Cr-Schicht. Sie unterscheidet sich somit von anderen klassischen Hartstoffschichten wie Chromnitrid (CrN) und amorphen Kohlenstoffschichten (DLC, diamond-like carbon), die

■ **Tabelle 1**

Auswertung der photometrischen Analyse zur Bestimmung der Biokompatibilität der modifizierten Cr-Schicht mittels MTT-Test nach ISO 10993-5:2009. Mittelwerte der optischen Dichte in Abhängigkeit der gemessenen Konzentrationen, zusammen mit Messdaten der Blindprobe (B), der Positivkontrolle (P) und der Negativkontrolle (N).

oDs (Mittelwerte) der gemessenen Konzentrationen							
Konzentrationen in %	100	50	10	1	B	P	N
Mittelwerte der Messwerte (oD ₅₇₀)	0,620	0,666	0,735	0,877	0,988	0,054	0,753
Grenzwert 70 % (oD ₅₇₀)	0,527						
Zellviabilität in %	82,34						

auf Kaltarbeitsstählen im Ritztest oftmals geringere kritische Lasten des Versagens zeigen ($L_{c2} < 30$ N) [12]. Die spezielle Prozesstechnik zur Herstellung der modifizierten Cr-Schicht kann somit zu einer Steigerung der Schichtadhäsion auf Kaltarbeitsstählen führen. Ergänzend kann gesagt werden, dass die Haftung von PVD-Schichten auf Kaltarbeitsstählen im Allgemeinen besser ist als die von galvanischem Hartchrom [13]. Neben der kritischen Last des Versagens L_{c2} kann aus Abb. 2 auch eine Aussage zur Oberflächenbeschaffenheit des Stoffverbunds modifizierte Cr-Schicht/1.2363 Substrat abgeleitet werden. In Abb. 2 sind noch eindeutige Bearbeitungsriefen auf dem Substratwerkstoff erkennbar. Es ist ebenso klar zu erkennen, dass durch den plasmabasierten Abscheideprozess der modifizierten Cr-Schicht aus der Gasphase die Substratoberfläche exakt und ohne Irritationen abgebildet wird. Dies hat bei Presswerkzeugen für pulverförmige Werkstoffe vor allem den Vorteil, dass die produktspezifische Prägung auf dem späteren Produkt wie z. B. den Tabletten keine Defekte aufweist und geometriegetreu erhalten bleibt. Zur Bestimmung der Härte und des Elastizitätsmoduls der modifizierten Cr-Schicht wird die mechanische Eindringprüfung nach ISO 14577 durchgeführt. Durch das Aufbringen einer Normalkraft von 10 mN wird sichergestellt, dass eine Eindringtiefe in die Schichtoberfläche von kleiner als 10 % der Schichtdicke erreicht wird. Die Schichtdicke der modifizierten Cr-Schicht beträgt für die hier untersuchten Proben 4,6 µm. Somit darf die mechanische Eindringprüfung für diese Proben maximal bis zu einer Eindringtiefe von 460 nm angewendet werden. Das Ergebnis der mechanischen Eindringprüfung ist eine sog. Last-Eindringkurve. Eine charakteristische Mittelwert-Last-Eindringkurve sowie die daraus ermittelten Werte für Härte (H_{IT} und HV_{IT}) und Elastizitätsmodul (E_{IT}) für die modifizierte Cr-Schicht sind in Abb. 1 gezeigt.

Anhand der Last-Eindringkurve in Abb. 1 ergibt sich für die modifizierte Cr-Schicht eine Härte von 1 100

±80 HV bzw. 11,9±0,8 GPa. Die geringen Werte für die Standardabweichung der Härte der modifizierten Cr-Schicht zeigen, dass eine maximale Eindringtiefe von 460 nm ausreichend ist, um die Messunsicherheit ausreichend zu minimieren. Der erhöhte Härtewert der modifizierten Cr-Schicht im Vergleich zu Hartchrom mit ca. 800 HV [14] resultiert aus dem spezifischen Abscheideprozess, der an dieser Stelle nicht detailliert beschrieben wird. Des Weiteren kann aus der Last-Eindringkurve ein Elastizitätsmodul von 318±23 GPa für die modifizierte Cr-Schicht abgeleitet werden. Zur Bestimmung des Elastizitätsmoduls

der modifizierten Cr-Schicht wird eine Querkontraktionszahl ν von 0,3 verwendet. Die Schichtkennwerte Härte und Elastizitätsmodul können dazu genutzt werden, das Verschleißverhalten von PVD-Schichten abzuschätzen [15]. Hierzu wird der Quotient aus Härte in GPa und Elastizitätsmodul in GPa gebildet, H/E . Je größer der Quotient ist, umso besser sollte das abrasive Verschleißverhalten der jeweiligen PVD-Schicht sein. Aus den hier abgeleiteten Daten der Abb. 1 ergibt sich ein Quotient von 0,04 für die modifizierte Cr-Schicht. Im Prüflabor der Notter GmbH am Standort Ölbronn konnte für galvanischen Hartchrom eine Härte von 625 HV bzw. 6,7 GPa und ein Elastizitätsmodul von 252 GPa bestimmt werden. Diese Werte sind in guter Übereinstimmung mit der Literatur [14]. Für galvanischen Hartchrom ergibt sich somit ein Quotient aus Härte und Elastizitätsmodul von 0,01. Zusammenfassend legen die hier präsentierten Ergebnisse nahe, dass die modifizierte Cr-Schicht einen höheren Verschleißschutz als galvanischer Hartchrom für vergleichbare Anwendungsfällen bieten kann.

3.2 Testung auf in-vitro Zytotoxizität nach ISO 10993-5:2009

Die Bestimmung der Biokompatibilität der modifizierten Cr-Schicht beruht auf der Evaluierung der Lebensfähigkeit von biologischen Zellen auf Basis der Charakterisierung der Stoffwechselaktivität. Gemäß ISO 10993-5 wird die Lebensfähigkeit von L929-Zellen (adhärent wachsende Mausfibroblasten) mittels des gelben, wasserlöslichen Farbstoffs MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid) festgestellt. Der MTT-Test beruht auf der chemischen Reaktion (Reduktion) des Farbstoffs MTT mit den lebenden Zellen. Diese Reduktion wandelt den Farbstoff MTT in einen blau-violetten, wasserunlöslichen Farbstoff um. Eine Abnahme der Anzahl lebender Zellen führt zu einer Abnahme der Stoffwechselaktivität, d. h., es wird weniger gelbe Substanz in

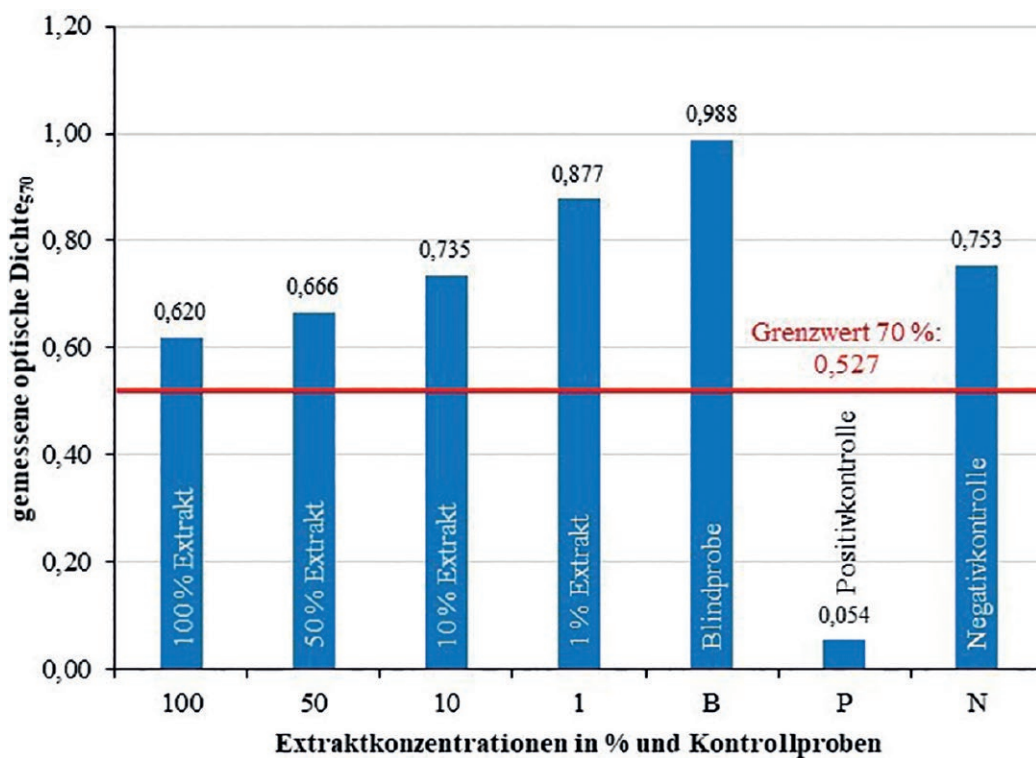


Abbildung 3: Grafische Auswertung der Ergebnisse der Biokompatibilitätsprüfung nach ISO 10993-5:2009 und Bestätigung der Biokompatibilität der modifizierten Cr-Schicht.

blau-violetten Farbstoff umgewandelt. Die Anzahl lebensfähiger Zellen korreliert dabei eindeutig mit der durch photometrische-Messungen der Farbintensität nach dem Lösen des Formazans (blau-violetter Farbstoff) in Alkohol. Als Bewertungskriterium wird die optische Dichte (oD) dieser Lösung verwendet. Die optische Dichte ist ein Maß für die Abschwächung einer Strahlung (z. B. Licht) nach dem Durchstrahlen des Formazans.

Tabelle 1 zeigt das Ergebnis der Biokompatibilitätsprüfung nach ISO 10993-5 für die modifizierte Cr-Schicht in Form der Mittelwerte für die optische Dichte und die Zellviabilität. Die optische Dichte wird mit Licht der Wellenlänge 570 nm bestimmt. Diese Wellenlänge wird mit einem entsprechenden Filter erzeugt. Als Referenz-Wellenlänge wird Licht mit 650 nm Wellenlänge verwendet. Darüber hinaus sind in Tab. 1 die Mittelwerte der optischen Dichte für die Blindprobe (B), die Positivkontrolle (P) und die Negativkontrolle (N) aufgelistet, um die Validität des Versuchs zu beurteilen. Die Blindprobe ist unbehandelt (ohne Zugabe des zu prüfenden Materialextrakts), um das exponentielle Zellwachstum in einem Zeitraum von 2 Versuchstagen zu überwachen. Als Positiv- und Negativkontrolle werden die Referenzmaterialien Zinkdiethyldithiocarbamat (ZDEC) und Zinkdibutylthiocarbamate (ZDBC) verwendet.

Zur Berechnung der in Tab. 1 aufgeführten Zellviabilität in % wird eine Formel angewendet, mit welcher die Lebensfähigkeit der Zellen in Bezug zur Lebensfähigkeit

der Negativkontrolle gesetzt wird [16]. Je kleiner der Wert der Zellviabilität ist, umso höher ist das zytotoxische Potenzial der PVD-Schicht. Ist die Lebensfähigkeit oder Zellviabilität auf einen Wert kleiner als 70 % des Wertes der Negativkontrolle reduziert, weist der Prüfgegenstand gemäß ISO 10993-5 ein zytotoxisches Verhalten auf. Abbildung 3 zeigt die grafische Auswertung der Daten aus Tab. 1. Die waagerechte rote Linie in Abb. 3 zeigt die Grenze zum zytotoxischen Bereich, welcher durch Werte $\leq 70\%$ der optischen Dichte der Negativkontrolle charakterisiert wird.

Abbildung 3 zeigt, dass die Mittelwerte der gemessenen optischen Dichte aller Extraktkonzentrationen der modifizierten Cr-Schicht deutlich oberhalb des Schwellwerts (rote Linie) liegen, der das zellschädigende Verhalten beschreibt. Die berechnete Zellviabilität bei Exposition mit dem 100 % Extrakt der modifizierten Cr-Schicht liegt bei $>80\%$ (82,34 %) (s. Tab. 1). Die Positivkontrolle (P) befindet sich wie erwartet sehr deutlich im zytotoxischen Bereich. Die Blindprobe (B) zeigt einen Wert von 100 %, da diese Probe nicht mit dem Extrakt aus der modifizierten Cr-Schicht versetzt ist und somit lediglich als Referenz dient. Die beiden Kontrollen bestätigen die Validität des Verfahrens. Als zentrales Ergebnis ist festzuhalten, dass für die modifizierte Cr-Schicht kein schädigender Effekt auf die untersuchten Zellen feststellbar ist. Folglich ist die modifizierte Cr-Schicht gemäß der international anerkannten Norm ISO 10993-5:2009 biokompatibel, d. h. es besteht auf Basis der aktuell bekannten

Daten, nach bestem Wissen und Gewissen und nach allen Regeln einer technisch und wissenschaftlich seriösen Vorgehensweise nach Ansicht der Autoren keinerlei Gefahr für den menschlichen Organismus, wenn dieser in Kontakt mit der modifizierten Cr-Schicht und/oder Rückständen von der modifizierten Cr-Schicht kommt.

4. Schlussfolgerung

In dieser Studie wurden die Oberflächentopografie, Adhäsion und ausgewählte mechanische Eigenschaften einer modifizierten Cr-Schicht dargestellt. Erstmals wurden Ergebnisse zu Untersuchungen der Bioverträglichkeit dieser Schicht nach ISO 10993-5:2009 präsentiert und diskutiert. Dieser Aspekt ist insbesondere für die Beschichtung von Tablettierwerkzeugen oder anderen technischen Oberflächen in der Lebensmittel- und pharmazeutischen Industrie und in der Medizintechnik von großer Bedeutung.

Die vorgestellten Daten führen zusammenfassend zu diesen Schlussfolgerungen:

1. Die modifizierte Cr-Schicht ist aufgrund ihrer mechanischen Eigenschaften v. a. in Bezug auf den Verschleißschutz von großem Interesse und kann in vielfältigen Anwendungen mehr als nur eine Alternative zum weitverbreiteten galvanischen Hartchrom und zu verschiedenen CrN-basierten Schichten darstellen.
2. Im Vergleich mit CrN-Schichten zeigt die modifizierte Cr-Schicht eine höhere Korrosionsbeständigkeit gegenüber säurebildenden pulverförmigen Werkstoffen.
3. Durch die guten Antihaft-Eigenschaften und das exakte Abbilden der Substratoberfläche eignet sich die modifizierte Cr-Schicht gut als multifunktionale Schutzschicht für Tablettierwerkzeuge.
4. Die modifizierte Cr-Schicht erfüllt die internationalen Anforderungen an die Biokompatibilität nach ISO 10993-5:2009 und zeigt kein zellschädigendes Verhalten für den menschlichen Organismus. Somit ist der Einsatz der modifizierten Cr-Schicht in einem streng regulierten Bereich wie z. B. der Tablettenproduktion

der pharmazeutischen Industrie mit einem sehr geringen Risiko verbunden.

LITERATUR

- [1] Y. Gao und J. Xia, „Chromium Contamination Accident in China: Viewing Environment Policy of China,“ *Environmental Science & Technology*, Nr. 45, pp. 8605–8606, 2011.
- [2] M. Costa und C. B. Klein, „Toxicity and Carcinogenicity of Chromium Compounds in Humans,“ Nr. 36, pp. 155–163, 2006.
- [3] R. T. Achmad, B. Auerkari und E. I. Auerkari, „Effects of Chromium on Human Body,“ *Annual Research & Review in Biology*, Nr. 13, pp. 1–8, 2017.
- [4] T. Pavesi und J. C. Moreira, „Mechanisms and individuality in chromium toxicity in humans,“ *Journal of Applied Toxicology*, Nr. 40, pp. 1183–1197, 2020.
- [5] L. E. Wu, A. Levina, H. H. Harris, Z. Cai, B. Lai, S. Vogt, D. E. James und P. A. Lay, „Carcinogenic Chromium(VI) Compounds Formed by Intracellular Oxidation of Chromium(III) Dietary Supplements by Adipocytes,“ *Angewandte Chemie*, Nr. 128, pp. 1774–1777, 2016.
- [6] Europäische Union, „Rechtsvorschriften,“ *Amtsblatt der Europäischen Union*, Bd. L 396, Nr. 49, pp. 1–26, 2006.
- [7] U.S. Food and Drug Administration (FDA), CFR 21 Ch. I - Part 58-Godd Laboratory Practice for nonclinical laboratory studies, Silver Spring, MD: FDA, 1978.
- [8] K. Reed, C. Davies und K. Kelly, „Tablet sticking: Using a ‘compression toolbox’ to assess multiple tooling coatings options,“ *Powder Technology*, Nr. 285, pp. 103–109, 2015.
- [9] C. Al-Karawi, T. Kaiser und C. S. Leopold, „A novel technique for the visualization of tablet punch surfaces: Characterization of surface modification, wear and sticking,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Nr. 530, pp. 440–454, 2017.
- [10] M. Beyl, „Optimizing your tablet press tooling,“ *Tablets & Capsules*, Bd. 2018, Nr. Sept., pp. 23–26, 2018.
- [11] J. Kubinski, T. Hurkmans, T. Trinh, W. Fleischer und G. J. v. d. Kolk, „Perspective for Replacement Of Hard Chromium by PVD,“ *Plating and Surface Finishing*, Nr. 10, pp. 20–25, 1999.
- [12] DIN, DIN EN ISO 20502 - Hochleistungskeramik - Bestimmung der Haftung von keramischen Schichten mit dem Ritztest, Berlin: Beuth-Verlag, 2016.
- [13] A. R. Jones und C. Ringholz, „Analysis of Functional Chromium Electrodeposits,“ in *Proceedings AESF SUR/FIN 2002: Annual International Technical Conference*, Chicago, 2002.
- [14] C. Schade und H. Käzmann, „Galvanisch abgeschiedenes Chrom – Ein Blick auf die mechanischen Eigenschaften,“ *WOMag*, Nr. 3, pp. 1–7, 2013.
- [15] A. Leyland und A. Matthews, „On the significance of the H/E ratio in wear control: a nanocomposite coating approach to optimised tribological behaviour,“ *Wear*, Nr. 246, pp. 1–11, 2000.
- [16] DIN, DIN EN ISO 10993-5 - Biologische Beurteilung von Medizinprodukten – Teil 5: Prüfungen auf In-vitro-Zytotoxizität, Berlin: Beuth-Verlag, 2009.