

1 Einleitung

1.1 Löslichkeits- und Bioverfügbarkeitsprobleme

Die perorale Wirkstoffadministration stellt aufgrund der vergleichsweise günstigen Herstellung und hohen Akzeptanz bei Patienten die bevorzugte Applikationsart für die meisten Arzneistoffe dar [1]. Die Formulierung fester Darreichungsformen schwerlöslicher Arzneistoffe zur oralen Verabreichung ist von besonderem Interesse für die pharmazeutische Industrie. Statistische Auswertungen zeigen, dass seit den 1990er Jahren die Zahl schwerlöslicher Arzneistoffe deutlich ansteigt [2]. Zwar zeigen viele der neu entwickelten Arzneistoffe eine gute Rezeptorbindung, gleichzeitig aber kann aufgrund der hohen Molekulargewichte und lipophilen Strukturelemente dieser Wirkstoffe eine schlechte Wasserlöslichkeit beobachtet werden [3]. Die Voraussetzung für die intestinale Absorption eines Arzneistoffes ist, dass er gelöst und somit in molekulardisperser Form in der Flüssigkeit des Verdauungssystems vorliegt. Aus diesem Grund sind Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit sowie die Fähigkeit, intestinale Membranen zu permeieren, entscheidende Faktoren für die Absorption nach peroraler Gabe.

Im biopharmazeutischen Klassifizierungssystem BCS [4] sind Wirkstoffe anhand ihrer Löslichkeit in wässrigen Medien sowie ihrer Permeabilität in vier Klassen eingeteilt (Tabelle 1.1). Diese Klassifizierung ist Bestandteil von Richtlinien der US Food and Drug Administration (FDA) [5] sowie der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) [6].

Tabelle 1.1: Biopharmazeutisches Klassifizierungssystem BCS.

BCS Klasse	Löslichkeit	Permeabilität
I	Hoch	Hoch
II	Niedrig	Hoch
III	Hoch	Niedrig
IV	Niedrig	Niedrig

Die Definition der Löslichkeit nach BCS unterscheidet sich von der klassischen Löslichkeitsangabe (Masse pro Volumen). Die Löslichkeit gilt als hoch, wenn sich die höchste therapeutische Einzeldosis in einem für die gastrointestinale Auflösung angenommenen Volumen von maximal 250 ml Wasser bei 37 ± 1 °C im pH-Bereich von 1 bis 7,5 löst. Häufig wird anstatt der Löslichkeit das Dosis:Löslichkeitsvolumen (DLV) verwendet, welches man aus dem Quotienten der

therapeutischen Dosis (mg) und der Löslichkeit (mg/ml) erhält [7]. Das DLV gibt das Volumen an, in dem die therapeutische Dosis gerade noch löslich ist. Ein DLV von 250 ml bildet die Grenze zwischen hoher und niedriger Löslichkeit nach BCS. Ein Arzneistoff ist demnach gut löslich bei einem DLV, das kleiner als 250 ml ist. Als gut permeabel gilt eine Substanz, wenn die verabreichte Einzeldosis zu über 90 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert wird [5].

Neben der Löslichkeit und der Permeabilität von Arzneistoffen kann auch die Lösungsgeschwindigkeit die Resorption und damit die Bioverfügbarkeit peroraler Darreichungsformen einschränken. Dauert die Auflösung eines Wirkstoffs länger als seine Magen-Darm-Passage, ist er praktisch nicht bioverfügbar. So kann die Auflösungs geschwindigkeit das resultierende Plasmakonzentrations-Zeitprofil beeinflussen. Bei gut löslichen Wirkstoffen der BCS-Klasse I spielt die Auflösungs geschwindigkeit keine Rolle, wenn die Magenentleerungszeit den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt für die Resorption darstellt [8]. Für Substanzen der Klasse II sind das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Auflösung entscheidend für die resultierenden Plasmaspiegel. In ihrer Weiterentwicklung des BCS teilten Butler und Dressman, neben weiteren Veränderungen, die Klasse II in zwei Untereinheiten auf (IIa und IIb) [9]. Die Unterteilung erfolgt in lösungsgeschwindigkeits-limitierte (*dissolution limited*, IIa) und löslichkeits-limitierte (*solubility limited*, IIb) Absorption. So hat in letzterem Fall die Reduktion der Partikelgröße nur geringen Einfluss auf die Absorption, wohingegen sie durch Löslichkeitserhöhung, etwa durch grenzflächenaktive Stoffe, verbessert werden kann. Im Gegenzug ist der Einfluss der Partikelgröße groß, wenn die Löslichkeit unproblematisch ist und das Ausmaß der Absorption durch Oberflächenvergrößerung verbessert und damit die Lösungsgeschwindigkeit erhöht werden kann. Für Stoffe der BCS-Klasse III ist in der Regel der Absorptionsschritt geschwindigkeitsbestimmend, während für Klasse IV-Substanzen kombinierte Faktoren ausschlaggebend sein können.

Verfahren, die zu einer Erhöhung der Löslichkeit führen, sind prinzipiell auch dazu geeignet, die Absorption lösungsgeschwindigkeits-limitierter Arzneistoffe zu verbessern, da eine Erhöhung der Löslichkeit immer mit einer Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit einhergeht [10]. Dagegen führen Verfahren zur Verbesserung der Lösungsgeschwindigkeit üblicherweise nicht zu einer Erhöhung der Löslichkeit des Arzneistoffs. Verfahren zur Verbesserung der Löslichkeit bzw. Lösungsgeschwindigkeit lassen sich in zwei Ansätze unterteilen [11]: Während der Entwicklung eines neuen Arzneimittels bietet die präklinische chemische Modifizierung des Arzneistoffmoleküls großes Potenzial, beispielsweise durch Bildung leichter löslicher Salze [12] oder durch Addition hydrophiler funktioneller Gruppen, die im Körper wieder abgespalten werden (*Prodrugs*) [13]. Die zweite Möglichkeit zur Lösungsvermittlung bilden galenische Konzepte, wie die Verwendung von solubilisierenden Hilfsstoffen [14, 15] oder Einschlussverbindungen

unter Verwendung von z.B. Cyclodextrine [16]. Weiterhin sind auch galenische Ansätze wie Partikelgrößenreduzierung [17-19], Veränderungen der Kristallstruktur [20, 21] und die Bildung fester Dispersionen geläufig.

1.2 Feste Dispersionen

Als feste Dispersionen werden Systeme im festen Zustand bezeichnet, die einen oder mehrere Wirkstoffe verteilt in einem Träger oder einer Hilfsstoffmatrix enthalten [22]. Feste Dispersionen wurden erstmals 1961 von Sekiguchi und Obi [23] systematisch betrachtet, die eine Verbesserung der Lösungsgeschwindigkeit von schwer wasserlöslichem Sulfathiazol in einer eutektischen Mischung mit Harnstoff feststellten. Mittlerweile finden sich zahlreiche Übersichtsartikel, die feste Dispersionen umfangreich beschreiben [24-27]. Dabei wurde das ursprüngliche Schema [22] durch zahlreiche Forschungsarbeiten im Laufe der Zeit erweitert und angepasst. Ausgehend davon wurden die festen Dispersionen für diese Arbeit in sieben Kategorien eingeteilt (Tabelle 1.2). Die Abgrenzung basiert auf der Anzahl der Phasen sowie der molekularen Ordnung der Substanzen.

Tabelle 1.2: Einteilung der festen Dispersionen.

Phasenlage	Name	Arzneistoff	Träger	Literatur
einphasig	glasartige Lösung	molekulardispers	amorph	[11, 22]
	feste kristalline Lösung	molekulardispers	kristallin	[11, 22]
zweiphasig	amorphes Präzipitat	amorph	amorph	[28]
	teilamorphes Präzipitat	amorph	kristallin	[22]
	glasartige Suspension	kristallin/amorph	amorph	[22]
	Kristallsuspension	kristallin	kristallin	[29]
	eutektisches Gemisch	kristallin	kristallin	[22, 23]

Der Begriff ‚feste Dispersionen‘ wird als Überbegriff für die verschiedenen Systeme verwendet. Eine weitere Unterteilung erfolgt hinsichtlich der Phasenlage in einphasige und zweiphasige Systeme. In festen kristallinen sowie festen glasartigen Lösungen liegt der Wirkstoff in gelöster Form im amorphen oder kristallinen Träger vor und ist daher molekulardispers und homogen verteilt. Damit ist eine Auflösungs geschwindigkeit zu erwarten, die lediglich von den Eigenschaften des Trägermaterials abhängt. Die benötigte Energie zum Lösen des Arzneistoffs entfällt, da dieser bereits in molekulardispers verteilter Form an das umgebende Medium abgegeben wird. Dies setzt allerdings voraus, dass der Arzneistoff nicht im Auflösungsmedium kristallisiert [22]. Anders verhält es sich bei den zweiphasigen festen Dispersionen: Hier liegt der Arzneistoff in Form amorpher oder kristalliner Cluster im amorphen oder kristallinen Trägermaterial vor, ist partikulär und damit

weniger homogen verteilt. Diesen Systemen liegen verschiedene Ursachen für die verbesserte Lösungsgeschwindigkeit gegenüber dem reinen Arzneistoff bzw. den physikalischen Mischungen zugrunde: So können die durch Mahlprozesse erreichte Reduktion der Partikelgröße oder die Solubilisation durch die Trägersubstanz, die Verhinderung von Agglomeration und Aggregation der Wirkstoffpartikel oder auch die verbesserte Benetzbarkeit durch die hydrophile Matrix sowie die Veränderung des Kristallinitätsgrads bzw. der polymorphen Modifikation zu einer verbesserten Lösungsgeschwindigkeit führen. Gelegentlich werden auch die Komplexe als Kategorie fester Dispersionen beschrieben [30], da einige Polymere sowohl Komplexe als auch feste Dispersionen mit bestimmten Wirkstoffen eingehen. Bei Komplexen bildet sich eine Phase, wobei Wirkstoff und Träger sowohl in amorpher als auch kristalliner Form vorliegen können [30].

1.3 Herstellungsmethoden fester Dispersionen

Nach Chiou und Riegelman werden feste Dispersionen durch Schmelz-, Lösungs- oder Schmelzlösungsmethoden hergestellt [22]. Zu den Schmelzmethoden gehören die Sprüherstarrung, bei der die Schmelze in einer gekühlten Umgebung versprüht wird [31], die Schmelzagglomeration, bei der der Arzneistoff in einem geschmolzenen Bindemittel gelöst und diese Lösung als Bindemittel für die Granulierung verwendet wird [32], sowie die Schmelzextrusion [33], bei der Arzneistoff und Träger in einem beheizbaren Zylinder unter erhöhtem Druck und erhöhter Temperatur vermischt durch eine Düse gepresst werden. Bei der Lösungsmethode werden Arzneistoff und Träger zunächst in einem geeigneten Lösungsmittel gemeinsam gelöst und anschließend das Lösungsmittel verdampft. Die Entfernung des Lösungsmittels kann mithilfe unterschiedlicher Verfahren erfolgen, dazu gehören Gefrier- [34] und Sprühtrocknung [35] oder auch die Trocknung mit Vakuum [36]. Neben den genannten klassischen Methoden gibt es mittlerweile zahlreiche weitere Methoden, feste Dispersionen herzustellen. Dazu gehören die Copräzipitation [37], bei der Arzneistoff und Träger gemeinsam in einem Lösungsmittel gelöst und in einem Nichtlösungsmittel wieder ausgefällt werden oder die Lösung in überkritischen Gasen [38] sowie auch die Covermahlung, ein Zerkleinerungsprozess, an den der nächste Abschnitt anknüpft.

1.4 Covermahlung

In der pharmazeutischen Technologie ist die Einstellung eines Stoffes oder eines Gemisches auf eine bestimmte Partikelgrößenverteilung von wesentlicher Bedeutung im Hinblick auf die bestmögliche Weiterverarbeitung durch Optimierung der Mischungsgüte, der Fließeigenschaften oder der Tablettierbarkeit. Zerkleinerungs-

prozesse können auch zum Mischen von Pulverkomponenten genutzt werden, wenn neben der Erhöhung der Dispersität des Mahlguts eine möglichst hohe Mischungsgüte im Pulvergemisch erreicht werden soll [39], wie es z.B. für Pulver zur Inhalation der Fall ist. Weiterhin dienen Zerkleinerungsprozesse ebenfalls zur Vergrößerung der spezifischen Oberfläche einer bestimmten Substanzmenge und der daraus resultierenden Verbesserung der Auflösungsgeschwindigkeit in wässrigen Medien [40]. Eine Erhöhung der Sättigungslöslichkeit in wässrigen Medien wird bei Partikelgrößen unterhalb von 1 μm beobachtet [41]. Im Gegensatz dazu kann die Zerkleinerung schwerlöslicher Arzneistoffe auch kontraproduktiv sein, wenn durch den Zerkleinerungsvorgang neu gebildete Oberflächen den hydrophoben Charakter des Arzneistoffs verstärken und somit schlechter benetzbar sind [40]. Dies kann insbesondere bei Arzneistoffen der BCS-Klasse II auftreten, weshalb sich in diesen Fällen die Vermahlung des Arzneistoffs mit einem oder mehreren hydrophilen Hilfsstoffen anbietet. Diese Einbettung der hydrophoben Arzneistoffpartikel in eine hydrophile Matrix wird als Covermahlung bezeichnet. Die Covermahlung (englisch: *Cogrinding* oder *Comilling*) stellt damit eine ebenso einfache wie auch effektive Methode dar, physikochemische Eigenschaften wie Lösungsgeschwindigkeit, Löslichkeit und Stabilität verschiedener Arzneistoffe zu verbessern. Tabelle 1.3 fasst Anwendungsbereiche für die Covermahlung zusammen. Vereinzelt wird die Covermahlung zur Herstellung von Cokristallen [42, 43] oder Formulierungen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung [44, 45] eingesetzt. Auch die Verbesserung der Kompaktibilität und Stabilität von Tabletten mithilfe covermahlener Tablettierhilfsstoffe [46] ist bekannt. Vielfach konnte die Bildung verschiedener Komplexe gezeigt werden, die teilweise über eine erhöhte Produktstabilität verfügen [47-49]. Den zahlenmäßig größten Anteil bilden jedoch Anwendungen zur Verbesserung der Auflösungsgeschwindigkeit und Löslichkeit schwer wasserlöslicher Arzneistoffe, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

Die Erhöhung der Löslichkeit durch Covermahlung beruht einerseits auf der Bildung von Einschlusskomplexen mit verschiedenen Cyclodextrinen [50-52], der Erzeugung von Partikeln im Größenbereich von 50–200 nm [53] und andererseits dem Zusatz großer Mengen Solubilisatoren [54]. Eine Verbesserung von Auflösungsgeschwindigkeit und Löslichkeit wird oftmals durch Bildung energiereicher, amorpher Zustände [55-59] erreicht. Eine erhöhte Lösungsgeschwindigkeit lässt sich auch unter Erhalt der Kristallinität erzielen, z.B. durch die mit der Mikronisierung verbundenen Erhöhung der spezifischen Oberfläche oder der Verwendung von Trägermaterialien, welche die Agglomeration der Arzneistoffpartikel unterdrücken [60-63].



Tabelle 1.3: Überblick über die Anwendungsgebiete der Covermahlung.

Anwendungs- gebiet	verwendete Mühlenart	Ansatz- größe	Mahl-dauer	verwendete(r) Arzneistoff(e)	verwendete(r) Hilfsstoff(e)	Quelle
	Mörser und Pistill	0,4 g	k. A.	Nimesulid	Lactose, MCC	[64]
	Planeten-Kugelmühle	3 g	4–12 min	Ibuprofen	PEG	[65]
	Kugelmühle	k. A.	24 h	Diazepam	Pullulan	[66]
	Kugelmühle	k. A.	24 h	Furosemid	Crospovidon	[67]
	Kugelmühle	55 ml	120 min	Substanz-174	Mannitol	[60]
	Kugelmühle	48 g	120 min	Lansoprazol	β -CD, PVP, HPMC, PEG	[55]
	Kugelmühle	10 g	180 min	Gliclazid	PVP, MCC, Crospovidon	[56]
	Kugelmühle	4 g	30–120 min	Nifedipin	PVP, PEG, HPMC, SDS	[57]
	Kugelmühle	20 g	180 min	Carbamazepin	MCC	[62]
	Kugelmühle	3,5 g	10 min	Nifedipin, Griseofulvin	PEG, HPMC, PVP	[61]
Verbesserung der Auflösungs- geschwindigkeit	Planeten-Kugelmühle	3 g	1–40 min	Sulfathiazol, Piroxicam	PVP	[68]
	Planeten-Kugelmühle	1,5 g	120 min	Nimesulid	PVP	[69]
	Mikro-Schwingmühle	k. A.	60 min	Naproxen	Chitosan	[70]
	Mikro-Schwingmühle	k. A.	60 min	Naproxen	Chitosan, PVP	[71]
	Mikro-Schwingmühle	k. A.	60 min	Naproxen	Chitosan	[72]
	Schwingmühle	0,5 g	60 min	Naproxen	HP- β -CD	[73]
	Schwingmühle	1 g	5–30 min	Glisentid	PVP	[58]
	Schwingmühle	1,5–4 g	5–40 min	Nifedipin	Natriumdeoxycholat	[59]
	Schwingmühle	1 g	60 min	Ibuprofen	PVP, PEG, Harnstoff	[74]
	Schwingmühle	100 g	120 min	Phenytol	mikrokristalline Cellulose	[75]
	Luftstrahlmühle	0,5–1 g/min	-	EMD 57033	Lactose, HPMC, Lactose	[76]
	Luftstrahlmühle	0,5–1 g/min	-	EMD 57033, Felodipin	SDS, Maisstärke, PVP,	[63]
	Luftstrahlmühle	0,5–1 g/min	-	Fenofibrat	Lactose, PVP, HPMC	[77]
	Luftstrahlmühle	1–10 g/min	-	Ibuprofen	PVP	[78]

Ringwalzenmühle	1 g	5–40 min	Griseofulvin	Maltose, Lactose, Maisstärke	[79]
Korbmühle	ca. 5 g	60 min	Ginsenoside	Ginsenoside	[80]
Schwingmühle	k. A.	60 min	Dehydroepiandrosteron	α -CD, Glycin	[81]
Schwingmühle	2,5 g	10 min	Probucol	Polymethacrylat-Copolymer	[53]
Glasmörser und Pistill	k. A.	20 min	Loratadin	HP- β -CD	[50]
Kugelmühle	k. A.	10 min	FPFS-410	verschiedene Cyclodextrine	[51]
Kugelmühle	5 g	180 min	Phenytol	Steinarsäure, SLS, DCNa	[54]
Kugelmühle	50 g	60 min	Silybin A und B	PVP, Ac-di-Sol	[82]
Kugelmühle	0,015 g	120 min	Glibenclamid	Cyclodextrin	[52]
Schwingmühle	k. A.	10 min	Indomethacin	Dextrin	[83]
Schwingmühle	k. A.	10 min	Pranlukast	verschiedene Cyclodextrine	[84]
Schwingmühle	0,2 g	5–15 min	Loratadin	HP- β -CD	[85]
Stabmühle	1 g	10–60 min	Actarit	β -CD	[86]
Stabmühle	3 g	60 min	Cholsäure	verschiedene Parabene	[49]
Kugelmühle	48 g	bis 3 Tage	Indomethacin	Neusilin	[87]
Kugelmühle	0,5 g	48 h	Fentanyl	β -CD	[88]
Mörser und Pistill	k. A.	45 min	Irbesartan	Cyclodextrin	[89]
Mörser und Pistill	0,05 – 0,35 g	10–40 min	Naproxen	Maltoheptaose	[48]
Prallkörpermühle	2 g	60 min	Quinapril-HCl	Neusilin (Mg-Al-Metasilikat)	[90]
Prallkörpermühle	2 g	60 min	Quinapril-HCl	Neusilin (Mg-Al-Metasilikat)	[47]
Kugelmühle	0,5 g	bis 30 min	Carbamazepin	Sacharin	[42]
Mörser und Pistill	k. A.	60 min	Sufamethazin	Theophyllin	[43]
Schwingmühle	10–11 g	1–120 min	Theophyllin-Anhydrat	Magnesiumstearat	[45]
Fliehkraft-Kugelmühle	5 g	0,5–30 min	Pentoxifyllin	verschiedene Wachse	[44]

Ein weit verbreitetes Problem der Covermahlung ist die geringe Effizienz des Prozesses durch die geringe Ansatzgröße und die notwendigen, langen Beanspruchungszeiten. Probenvolumina von weniger als 50–500 mg sind nicht selten [48, 52, 64, 74, 85, 88], die Mahldauer kann im Einzelnen länger als 24 Stunden in Anspruch nehmen [66, 67, 87, 88]. Gerade für Kugelmühlen werden lange Mahldauer beschrieben [91]. Die Vergrößerung der Mahlkammer im Rahmen eines Scale-Up-Prozesses ist eine geeignete Möglichkeit zur Erhöhung der Prozesseffektivität. Die für die Covermahlung hauptsächlich verwendeten Schwing- und Kugelmühlen stellen im Falle der Zerkleinerung im Mikrometerbereich jedoch eine technische Herausforderung für ein Scale-Up dar. Die Gewährleistung des gleichen Bewegungszustandes der Mahlraumfüllung in Mühlen mit größeren Durchmessern [92] kann zur Limitation im Scale-Up werden. Geometrische Größen wie das Länge/Durchmesser-Verhältnis des Mahlgefäßes, der Durchmesser der Mahlkörper und das Kammer- zu Mahlkörpervolumen lassen sich hochskalieren. Materialspezifische Stoffeigenschaften wie die Partikelgröße, Härte und Sprödigkeit der Ausgangsstoffe verändern sich hingegen nicht, können aber ebenfalls den hochskalierten Prozess negativ beeinflussen [93].

1.5 Luftstrahlmahlung als kontinuierlicher Prozess

Eine mögliche Umgehung der Scale-Up Problematik bieten kontinuierliche Fertigungsprozesse. Diese sind in den letzten Jahren in den Fokus der pharmazeutischen Industrie gerückt. Sie werden z.B. für die Herstellung fester Darreichungsformen seitens der FDA empfohlen, da sie in Verbindung mit einer besseren Prozesskontrolle auf einfachere Weise eine gleichbleibende Produktqualität ermöglichen [94]. Auch für Mahlprozesse existieren kontinuierliche Verfahren. Luftstrahlmühlen wurden in diesem Zusammenhang bereits zur Covermahlung schwerlöslicher Arzneistoffe eingesetzt [63, 76-78], aber noch nicht hinreichend auf ihre Eignung und Limitationen untersucht.

Die Luftstrahlmühle oder Spiralstrahlmühle ist eine Form der Strahlmühle, deren Name sich aus dem prinzipiellen Aufbau des Gerätes ableitet. Sie besteht aus einer flach gewölbten, zylindrischen Mahlkammer, an deren Umfang Mahldüsen angeordnet sind, über die die Mahlluft eingeblasen wird. Durch den tangentialen Düsenanstellwinkel entsteht ein komplexes, gerichtetes Strömungsfeld, das vereinfacht als spiralförmiger Verlauf des zirkulierenden Mahlgases im Uhrzeigersinn betrachtet werden kann. Durch den um 1 bar höher eingestellten Injektordruck wird das Mahlgut aus dem Aufgabetrichter über den Injektor angesaugt, beschleunigt und der Mahlkammer von oben zugeführt. Dieser Effekt beruht auf der Bernoulli-Gleichung, in der die Beziehung zwischen Druck und Geschwindigkeit von Fluidströmungen beschrieben wird. Nach Bernoulli ist der Gesamtdruck einer Strömung als Summe aus statischem und dynamischem Druck konstant. Bei einem

engen Querschnitt liegt eine hohe Durchflussgeschwindigkeit vor. Eine Aufweitung des Querschnitts führt zu einer Verlangsamung der Durchflussgeschwindigkeit. In der Luftstrahlmühle folgt auf den engen Düsenquerschnitt des Injektors eine Aufweitung in der Zuführung zur Mahlkammer. Die nach Bernoulli auftretende Druckerniedrigung führt zu einem Unterdruck, der aufgegebenes Mahlgut einsaugt und in die Mahlkammer transportiert. Dort wird das zu mahlende Gut von den aus den Düsen austretenden Mahlstrahlen erfasst, in diesen beschleunigt und durch gegenseitige Teilchenstöße zerkleinert. Abbildung 1.1 zeigt schematisch das Verfahrensteil der Luftstrahlmühle. Eine detaillierte Beschreibung zur Funktionsweise der einzelnen Bauteile erfolgt in Kapitel 6.2.1.

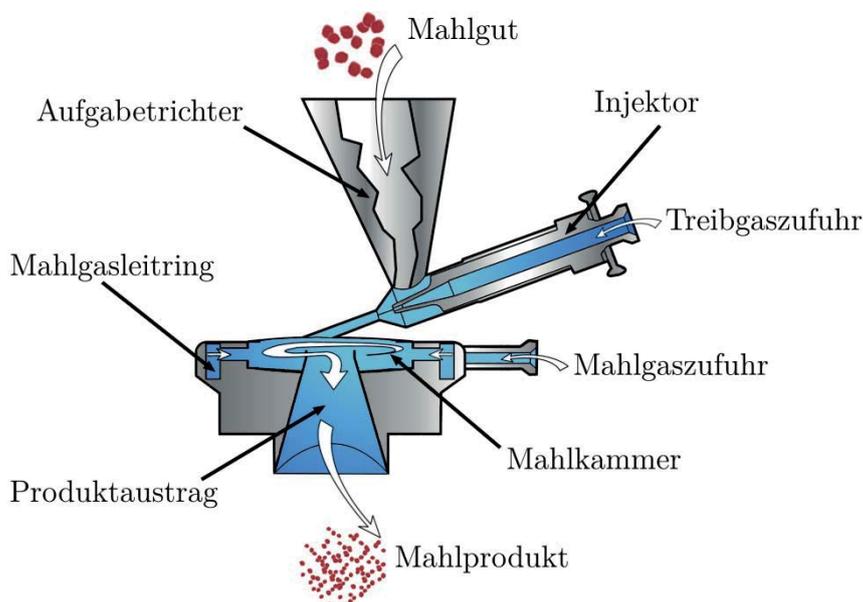


Abbildung 1.1: Schematische Darstellung des Mahlprozesses in der Luftstrahlmühle.

Für die Zerkleinerung in der Luftstrahlmühle erfolgt die Beanspruchung durch Prall, d.h. durch die beim Teilchenstoß ausgetauschte Stoßenergie (Beanspruchungsart II nach Rumpf) [95]. Die hohen Endgeschwindigkeiten des Mahlguts führen zu hohen Beanspruchungsintensitäten, was plastische Deformationen der Partikel oder die Entstehung von Gitterdefekten innerhalb der Kristallstruktur zur Folge haben kann. Feines Produkt wird auf einer spiralförmigen Flugbahn immer weiter nach innen getragen und verlässt die Mahlkammer über ein sogenanntes Tauchrohr. Zu grobe Partikel verbleiben in der Kammer und werden erneut von den Mahlstrahlen erfasst. In Verbindung mit einem kontinuierlich arbeitenden Pulverdosierer lässt sich auf diese Weise ein Prozess etablieren, bei dem der Mahlkammer ständig neues Pulver zugeführt wird, das diese nach Erreichen einer bestimmten Endfeinheit wieder verlässt.

Die Vor- und Nachteile der Luftstrahlmahlung als kontinuierlicher Prozess sind im Folgenden dargestellt. Vorteilhaft ist

- die Möglichkeit, aufgrund der hohen Relativgeschwindigkeiten einen hohen Grad an Feinheit zu erzielen ($<10 \mu\text{m}$) [96],
- die üblicherweise enge Partikelgrößenverteilung aufgrund der Sichtung in der Mahlkammer [97],
- die kurzzeitige Materialbelastung durch schnelle Mahlung und anschließendem Austrag über das Tauchrohr (die Aufenthaltsdauer der Partikel bis zur maximalen Zerkleinerung hängt von den Materialeigenschaften, wie Sprödigkeit und Materialhärte, ab) [98],
- der durch die Mahlung erhöhte Dispersitätsgrad des Mahlguts [39],
- die erleichterte Verarbeitung von thermoempfindlichen Arznei- oder Hilfsstoffen, da Erwärmungen des Mahlguts aufgrund der Zerkleinerung durch die sehr kurzen Beanspruchungszeiten und durch einen kühlenden Luftstrom verhindert werden. Die Kühlwirkung beruht auf dem Joule-Thomson-Effekt [98], dem Verdampfen von adsorbiertem Wasser im Mahlgut und dem Energieverbrauch während der Mahlung,
- das Zerkleinerungsprinzip ohne Verwendung von Mahlwerkzeugen, wodurch Verunreinigungen durch Metallabrieb nahezu ausgeschlossen sind,
- der Einsatz eines inerten Mahlgases wie Stickstoff, durch das oxidationsempfindliche Stoffe vor Sauerstoff geschützt werden können [99].

Diesen Vorteilen stehen allerdings auch Nachteile gegenüber:

- Luftstrahlmühlen haben einen hohen spezifischen Energiebedarf für den Mahlvorgang [100], da ein erheblicher Teil der Energie für Reibung und zur Beschleunigung des Mahlguts verbraucht wird. Je feiner das Mahlprodukt werden soll, desto weniger lässt sich eine energetisch effektive Mahlung erzielen [92].
- ein eventuelles Aufbauen von verdichtetem Pulver in der Mahlkammer oder am Tauchrohr kann den Zerkleinerungsgrad durch das verringerte Kammervolumen oder durch verstopfte Mahlgasdüsenöffnungen negativ beeinflussen [98].

Insgesamt bietet die Luftstrahlmühle das Potential zur kontinuierlichen Herstellung fester Dispersionen mittels Covermahlung und sollte in der vorliegenden Arbeit eingesetzt werden.