

# Nasse Zerkleinerung von pharmazeutischen Wirkstoffen mit Rührwerkskugelmühlen

Szymon Kobierski & Cornelia M. Keck, Freie Universität Berlin

## 1. Bedeutung der Rührwerksmühle in Industrie und Wissenschaft

Rührwerkskugelmühlen werden in vielen Industriezweigen eingesetzt. Abhängig vom Kugelmateriale (Mahlkugeln) können Stoffe verschiedener Härte zermahlen werden – angefangen von Kakaopulver, Nüssen, Tintenpulver für Drucker, Kunststoffen, Keramik, Pigmenten bis hin zu Zellen (zwecks Freisetzung der Enzyme) und pharmazeutischen Wirkstoffen. Für Mahlperlen (Mahlperlen) werden Stoffe verschiedener Eigenschaften und Härte verwendet, wie Keramik, Edelstahl, Achat, Aluminiumoxid, Titandioxid und schließlich mit Yttriumoxid stabilisiertes Zirkoniumoxid (YSZ - yttria stabilized zirconia), sowie speziell modifiziertes Polystyrol [1]. Die Kugelgröße reicht von 0,05 mm (50 µm) bis 120 mm und hat einen entscheidenden Einfluss auf die erzielte Partikelgröße.

## 2. Aufbau und Arbeitsprinzip

In einfachster Version besteht eine Kugelmühle aus einem rotierenden Mahlraum in den die Mahlperlen und das zu zermahlende Gut in Form einer Suspension (in Regel wässriger) gefüllt werden. Durch Bewegen des Mahlraumes werden sowohl die Mahlperlen, als auch das zu mahlende Gut bewegt (Abb. 1, links). Um die Effektivität des Mahlens zu verbessern werden in den Mahlraum verschiedene Vorrichtungen (Rührwerke) eingebaut, wie z.B. rotierende Stifte oder Lochscheiben, man spricht dann von Rührwerkskugelmühlen (Abb. 1, rechts).

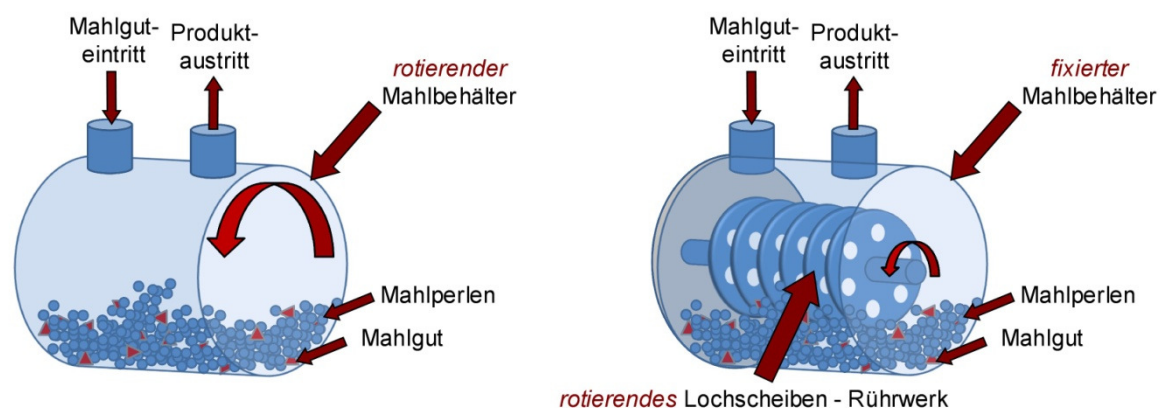
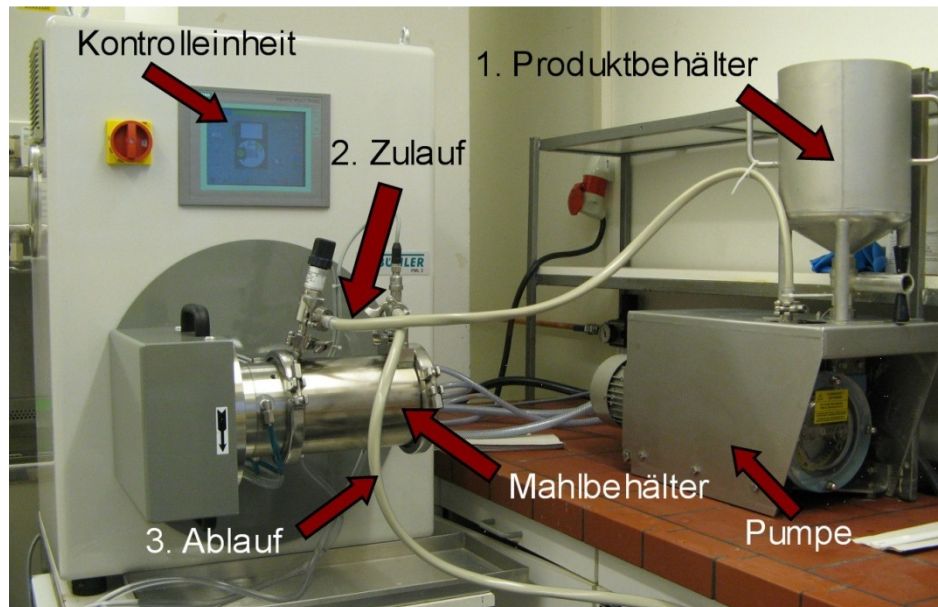


Abb. 1: Schematischer Aufbau einer Kugelmühle, mit rotierendem Mahlbehälter (links) und einer Rührwerkskugelmühle mit fixiertem Mahlbehälter und rotierendem Rührwerk (rechts).

Mit Rührwerkskugelmühlen kann sowohl diskontinuierlich (Mahlbehälter ist geschlossen, so genannter Batchmodus) als auch kontinuierlich (Passagenmodus) gearbeitet werden. Somit ist es möglich je nach Bedarf kleinere Ansätze für den Labormasstab mit dem diskontinuierlichen Modus

und größere Ansätze mit dem kontinuierlichen Modus herzustellen. Abb. 2 zeigt die PML-2 Mühle der Firma Bühler mit kontinuierlichem Aufsatz (Mahlraumvolumen 1 Liter).



**Abb. 2:** Mühle PML-2 der Firma Bühler mit kontinuierlichem Mahlbehälter. Das Mahlgut Produkt wird kontinuierlich mittels Pumpe aus dem Produktbehälter in den Mahlbehälter gepumpt und dort gemahlen. Nach der Passage wird das Produkt über den Ablauf ausgeführt. Die Einstellung der gewünschten Produktionsparameter (Pumpleistung, Umdrehungszahl des Rührwerkes) werden an der Kontrolleinheit (Touch Screen) eingestellt.

Zerkleinerung der Partikel erfolgt primär durch Reib- aber auch Prallkräfte, welche die sich bewegenden Kugeln auf das Mahlgut ausüben. Der Prozess ist hauptsächlich durch die Größe der Mahlperlen und den Energieeintrag (abhängig von Umdrehungszahl/min) steuerbar. Die Drehzahl ist meistens im breiten Spektrum einstellbar (z.B. 500-4500 U/min), bei Verwendung der kontinuierlichen Mahleinheit ist auch die Geschwindigkeit, mit der das Mahlgut den Mahlraum passiert regulierbar (Pumpenleistung) [2]. Das als Suspension vorliegende Gut muss stabilisiert werden (elektrostatisch oder sterisch) um Agglomeration bzw. Kristallbildung zu vermeiden. Die Produktionsparameter, aber auch die Art der Mahlperlen und das Mengenverhältnis von eingefüllten Mahlperlen und Mahlgut haben ebenfalls einen entscheidenden Einfluss auf die Qualität des Produktes. Den größten Einfluss hat jedoch die zu mahlende Substanz selber. Produkteigenschaften wie Härte, Kristallform, Ausgangsgröße und Dichte des Materials sind hierbei die einflussreichsten Parameter. Die jeweils optimalen Produktionsparameter für ein spezifisches Produkt müssen somit immer individuell für jede Substanz ermittelt werden.

### **3. Vorteile der Rührwerksmühlen und Probleme**

Rührwerkskugelmühlen können sowohl im Labor- wie im Industriemaßstab eingesetzt werden. Große Flexibilität bieten die Systeme, die eine Verwendung von sowohl diskontinuierlichen als auch kontinuierlichen Mahlräumen erlauben. Die im Rahmen von Laborversuchen (diskontinuierlicher Modus) erzielten Resultate können dann nach Umbau des Gerätes in den kontinuierlichen Modus direkt für den Industrie-Maßstab verwendet werden. Ein aufwendiges und teures Scaling-Up Verfahren (Überführen vom kleinen Labormasstab auf große Industrieanlagen) entfällt somit.

Die erzielte Partikelgröße des Produktes ist nicht nur von der Größe der Mahlperlen, sondern auch von der Verweildauer des Produktes im Mahlbehälter (längere Verweildauer bedeutet längere Mahlzeit und somit kleinere Partikel) abhängig. Die Verweildauer des Produktes im kontinuierlichen Mahlraum ist meistens zu kurz um die gewünschte Partikelgröße zu erzielen, da die Suspension kontinuierlich durch den Mahlbehälter gepumpt wird (vgl. Abb. 2). In solchen Fällen muss Produkt den Mahlraum mehrmals passieren um die gewünschte Partikelgröße zu erreichen. Abb. 3 zeigt die Verminderung der Partikelgröße als Funktion der Mahlpassagen. Die Partikelgröße wurde mittels Laserdiffraktometrie (LD) gemessen. Angegeben sind die volumenbezogenen Durchmesser 50%, und 95%. Der Durchmesser 50% (D50) kann als „Mittelwert“ der Teilchengrößenverteilung angesehen werden (50% der Partikel sind kleiner als der angegebene Wert in  $\mu\text{m}$ ). Der Durchmesser 95% (D95) ist primär ein Maß für noch verbleibende größere Partikel in der Suspension (D95=95% der Partikel sind kleiner als der angegebene Durchmesser in  $\mu\text{m}$ ). Der kleinste D50 ist bereits nach 5 Passagen erzielt. Weitere Passagen bis zum achten Durchlauf minimieren primär den Gehalt an verbleibenden größeren Kristallen bzw. Agglomeraten, der D95 sinkt weiter. Ab Passage 9 ergibt sich keine wesentliche Änderung mehr bei D50 und D95. Die Grenzdispersität ist erreicht (=maximal erreichbare kleinste Partikelgröße unter gegebenen Mahlbedingungen ist erreicht). Der Mahlvorgang ist beendet.

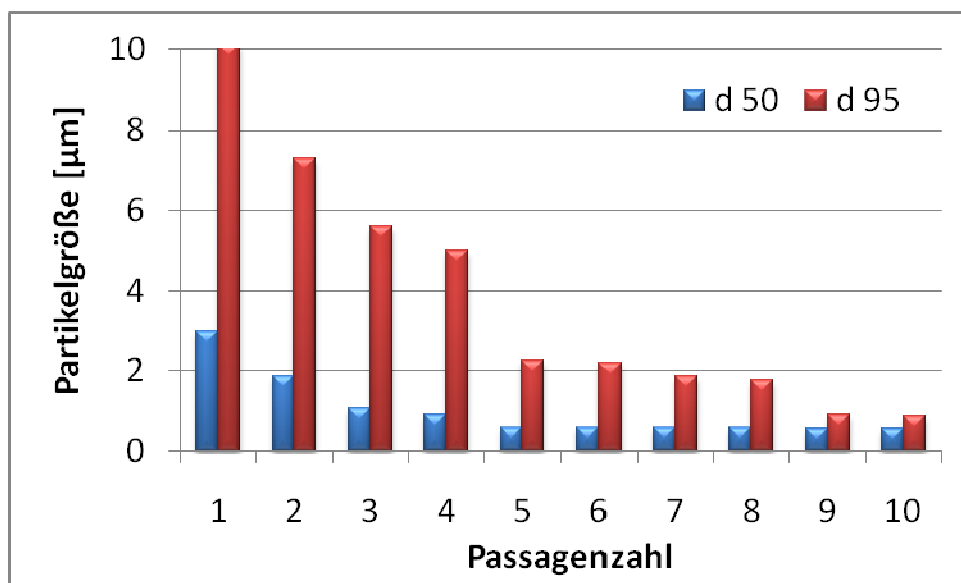


Abb. 3: Abhängigkeit der Partikelgröße des Flavonoids RMSK07 von Passagenzahl an der Rührwerksmühle Bühler PML-2.

Die wesentlichsten Probleme, die bei der Arbeit mit Rührwerksmühlen auftreten können sind:

- Abrieb der Mahlperlen und des Mahlraumes, besonders bei Stahl [3] (Schwermetalle im Produkt feststellbar), daher spielen die besonders harten YSZ-Kugeln in der Pharmazie die größte Rolle
- Mit Partikelgrößenverringern steigende Viskosität des Produktes, dadurch ggf. Verstopfen der Mühle (Blockierung des Abtrennsiebtes bzw. Abtrennspaltes für die Mahlperlen).
- Oft sehr lange Mahlzeit (hohe Anzahl an Passagen), die benötigt wird um die erwünschte Partikelgröße zu erreichen (Stunden bis 7 Tage)

#### 4. Verbreitung der Technologie in der Pharmazie

In der Pharmazie werden Rührwerkskugelmühlen meistens zur Produktion von Nanokristallen eingesetzt. Auf den Pharmazeutischen Markt befinden zurzeit sich 5 Produkte mit Nanokristallen (NanoCrystal® Technologie), die mit dieser Technologie hergestellt werden. Beispiele für Arzneimittel mit Nanokristallen sind Rapamune (Wirkstoff Sirolimus) und Emend (Wirkstoff Aprepitant) und Megace ES (Wirkstoff Megestrolacetat)[4].

#### 5. Literatur

1. I. van Quackenbush. Selecting Mill Medias, 2005. Quackenbush Company, Inc.
2. R. Stadler et al., Naßmahlung in Rührwerksmühlen, Chemical Engineering & Technology 62(11), (1990). pp. 907-915.
3. E. Merisko-Liversidge, Nanocrystals: Resolving Pharmaceutical Formulation Issues associated with poorly water-soluble Compounds. in Particles. 2002. Orlando: Marcel Dekker.
4. R.H. Müller, J.-U. Junghanns, Drug nanocrystals/nanosuspensions for the delivery of poorly soluble drugs, in: V.P. Torchilin (ed.), Nanoparticulates as Drug Carriers (1. 1.), Imperial College Press. London, 2006. pp. 307-328.