

# シール装置省略型ビーズミルの開発と ナノ薬剤粉碎への適用

茨城 哲治\*<sup>1)</sup>, 平田 大介\*<sup>2)</sup>, 田中 宏典\*<sup>3)</sup>, 落井 裕也\*<sup>4)</sup>

## 1. 緒言

球形の粉碎メディア（ビーズ）を用いて湿式処理する攪拌メディアミル（以下、ビーズミルと称する）は1920年代に登場し、当初、炭酸カルシウムの粉碎などに用いられてきた。以降、攪拌方式の適正化などにより、粉碎効率が改善され、適用範囲が拡大されてきた。更に1990年代以降は、ビーズ分離装置の進歩により、使用するビーズ径が微細化され、最小ビーズ径は従来の1mm程度から、1990年頃に0.3mm、1995年に0.1mm、また2005年には0.03mm以下と微細化されてきた。この結果、近年では、ナノからサブミクロンサイズの粉碎・分散処理に対応できるようになってきた<sup>1)</sup>。

最近の湿式ビーズミルの用途では、従来のセラミック原料等の金属酸化物などや顔料等の処理以外に、軟質の20~50ナノメートルクラスの粒子の分散処理に加えて、医薬用原薬のナノ粉碎、食品・化粧品等の粉碎・混練などの新しい用途への適用が進展しつつある。従って、ビーズミルにも、これらの物質の処理方法に対応するために、ハード及びソフトに新しい技術が求められている。

本報では、新たなビーズミル用途に対応するメカニカルシール省略型ビーズミルの開発と医薬品のナノ粉碎処理の技術開発について報告する。

## 2. メカニカルシールの必要性と一部処理での問題点

近年、ビーズ分離装置の発達に伴い、ビーズ分離

時の通液抵抗が高まるなどの理由から、ミル内圧力が高まり、攪拌ローター回転軸周辺のシーリングが重要技術になってきた。現状では、ミル内圧力は0.1~0.4MPaであることが一般的であり、この結果、攪拌ローター回転軸とミル固定部分が接する位置の耐圧シーリングのために、メカニカルシールが設置されている。

メカニカルシールの基本的構造の簡略図を図1<sup>2)</sup>に示す。回転軸と固定部の間で、超硬材または高強度セラミック部品のシール部品（摺動部品）を接触させて、シーリングを行う。更に、シール部品の外側にシール液を充填して、ここに圧力を掛けることで、内外の圧力差を極小化して、スラリー漏洩を防止する。なお、一般的な機種では、メカニカルシール耐圧は0.5MPaである。

メカニカルシール付きのビーズミルの模式例を図2に示す<sup>3)</sup>。このミルの例は、ミル上部からスラリーを供給し、ミル底に設置されたビーズ分離装置を経由して、下方にスラリーを排出する構造のものである。回転軸とステーター上蓋の間をシーリングするために、メカニカルシールを装備している。このよ

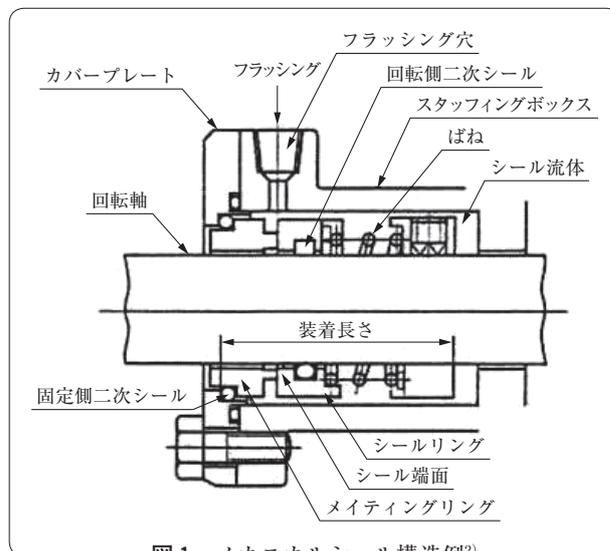


図1 メカニカルシール構造例<sup>2)</sup>

\*1,2) (株)広島メタル&マシナリー

〒737-1131 広島県市広白岳 1-2-43

TEL: 0823-71-1131

\*1) IBARAKI Tetsuharu: (株)広島メタル&マシナリー ケムテック事業部長 (副社長)

E-mail: t.ibaraki@hiroshimamm.com

\*3,4) 塩野義製薬(株)CMC 研究本部製剤研究所

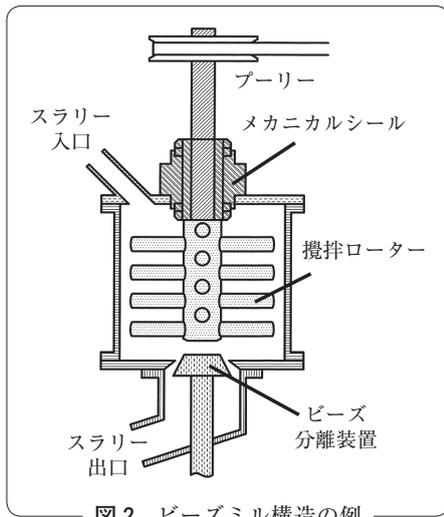


図2 ビーズミル構造の例

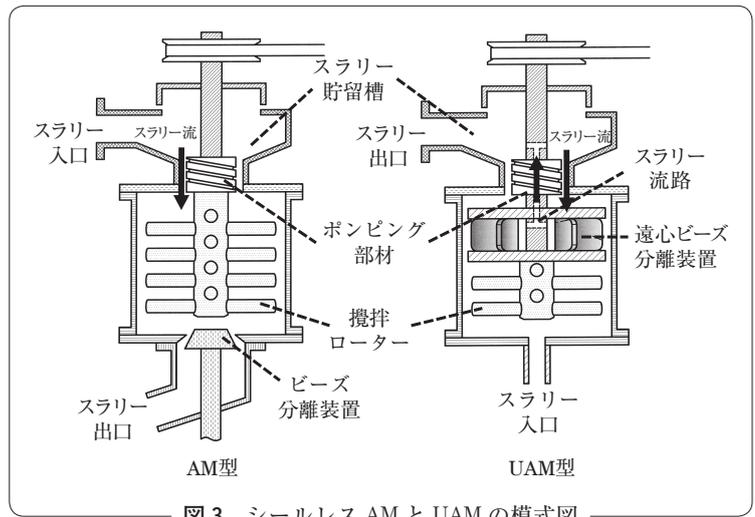


図3 シールレスAMとUAMの模式図

うに、メカニカルシールはビーズミルにとって重要部品であるが、回転接触部品である摺動部品があり、またシール液が必要であることから、これらに起因する以下のような問題が発生する可能性がある。

第一に、シール摺動部品等の破損の問題がある。シール摺動部品は定常的な接触があることから、摩擦により損耗していく。条件により異なるが、数か月から数年で、シール液漏れなどの理由で、摺動部品を交換することが一般的である。ただし、スラリー特性によっては、シール摺動部品の損耗が非常に大きい場合がある。例えば、ナノ金属粒子を処理する場合は、延性がある金属粉がシール摺動部に固着して摩擦を増加させることや、硬い微粒子の粉碎処理では、粒子によるシール摺動部品損傷の問題がある。また、スラリー中にモノマーや樹脂バインダーが添加されている場合は、樹脂がシール部のOリング等に固着して、メカニカルシールを損傷する問題などがある。

第二に、シール摺動部摩擦により、スラリー中にニッケル、タンゲステン（以上、超硬部品起因）、シリコン（SiC 部品起因）などの金属元素が少量混入する問題と、シール液のスラリーへの混入問題がある。これらは、一般的な処理では問題にならない混入率である場合が多いが、医薬品の粉碎処理などでは、このような微量の重金属混入でも問題となる場合がある。

第三に、機械部品洗浄の問題がある。食品や医薬品等の処理の場合は、定期的に衛生洗浄が必要となるが、メカニカルシール構造は複雑であり、分解に手間がかかるとともに、細かい部分の洗浄が難しい問題がある。

メカニカルシールは近代的ビーズミルにおいて重

要部品であるが、このように一部の処理条件では、技術的課題がある。特に、医薬品のナノ粉碎においては、スラリーへの金属混入量の低減と衛生洗浄の作業性の向上のニーズが大きい。

### 3. メカニカルシール装置を省略したビーズミルの開発

(株)広島メタル&マシナリーは、約30年にわたり、ビーズミルに関して数々の先進的な技術改善を行ってきており、現在5種類のビーズミルをラインナップ<sup>3)</sup>している。更にメカニカルシールにおける上記の課題を解決するために、ベーシックな機種において、2017年にメカニカルシール省略ビーズミルの装置開発を開始した。以降、メカニカルシール省略ビーズミルをシールレスビーズミルと称する。2018年に、スリット式ビーズ分離装置を採用する機種（アベックスミル™ (AM)）のシールレスビーズミルの開発を完了し、2019年初めに販売を開始した。また、2019年には、遠心分離式ビーズ分離装置を採用する機種（ウルトラアベックスミル™ (UAM)）のシールレスのプロトタイプ機を完成した。

機械的なシール構造省略のための回転軸周りの構造の基本的な設計はAM・UAMの両タイプに共通であり、以下のとおりである。図3に示すとおりである。なおミル内の詳細な構造は省略している。AM・UAMともに縦型ビーズミルであることから、ミル上方にスラリー貯留槽を設置し、ミル内部と流路で連結する構造を採用した。攪拌ローター回転軸をスラリー貯留槽経緯で、ミル内に伸長する構造である。回転軸と固定部の間隔（回転軸ギャップ）に、スラリー流れを作る送液部品を設置して、スラリー貯留槽からミル内部への下降流を形成することで、

表1 シールレスビーズミルの実験実施例と想定される処理対象

対象スラリー例	性状	メカニカルシールの問題点	実験実施
ナノ電極材	ナノ金属ペースト	金属粉の圧着によるシール部破損	
UV 固化顔料	モノマー入り顔料スラリー	モノマー重合による内面への固着	○
チタン酸バリウム	バインダー入りスラリー	休止時乾燥の際のバインダー固着	
研磨剤スラリー	高強度ナノ酸化金属スラリー	硬質粉によるシール材摩耗	○
ナノ薬剤	難溶解性有機物結晶スラリー	金属元素のコタミ	○
食品スラリー	中粘度ペースト	衛生洗浄の作業性	

ビーズ漏洩を防止することが、基本的な設計の考え方である。(以降、動圧シーリングと呼ぶ) 具体的には、回転軸周りのスラリー流路に、図3に示されるポンピング部品を設置することで、スラリー下降流を形成して、ビーズ流出を防止する。

AM型では、スラリーは上方から供給され、処理後にミル底のスリット式ビーズ分離装置(コーンセパレーター)を経由して、出口からミル外に排出される。従って、AM型では、「スラリー貯留槽→ミル内部→出口」の下方方向に流れが形成されるため、「動圧シーリング」のスラリー流れ方向とミル本来の流れ方向が同一であり、比較的シンプルな構造である。ただし、ミル内圧力変動などのビーズ運動の短周期変動に対応するためのビーズ逆流対策が必要であった。このために、ポンピング部品形状の適正化と、スラリー貯留槽内への逆流抑制構造などの対応をすることで、ビーズ漏洩を抑制し、連続運転の可能なシールレスビーズミルを完成させた。また、コーンセパレーター形状を改善して、最小ビーズ径を従来の0.3mmから、条件付きであるが0.2mmと微小化して、適用可能な対象スラリー種を拡大した。

遠心式ビーズ分離装置を備えるUAM型では、ビーズ分離装置がミル内上部に設置されており、スラリーはミル底から供給される。従って、「動圧シーリング」では、回転軸ギャップをスラリーが下方に流れる必要があるのに対して、UAM型では、装置本来のスラリー流れ方向が上方であることから、「動圧シーリング」を形成するために、構造的な工夫が必要である。

シールレスUAMでは、ビーズ分離装置からのスラリー排出のために、回転軸に中空流路(スラリー流路)を設け、これを経由して、スラリーをスラリー貯留槽に送る構造とした。ビーズ漏洩を防止する目的で、スラリー貯留槽のスラリーの一部を回転軸ギャップ経由でミル内に流し、循環流を形成する。ただし、この構造では、スラリー貯留槽とミル間の

圧力差が小さいため、ポンプの脈動やミル内圧変動等の影響により、AM型よりもビーズ逆流が起きやすい。この問題の解決のために、下方方向の圧力勾配を確保する必要があり、図3に示す構造に加え、複数のハード的な工夫をしている。一例を挙げれば、遠心式ビーズ分離装置の上方にスラリー旋回羽根を設置して、遠心力を利用したビーズ逆流防止方法を実施している。

現在、AM型シールレスミルでは、0.3~3mm程度のビーズが使用可能である。ただし、スラリー条件によっては、0.2mmビーズは使用できる。このミルでは、150nm程度からサブミクロンまでの粉碎と分散処理に対応できる。また、UAM型シールレスミルでは、スラリー粘度に制約があるものの、0.1mm以上のビーズが使用でき、ナノクラスの粉碎・分散処理に対応できる。現在、シールレス型ビーズミルの用途として、①医薬品ナノ粉碎、②食品ミクロンサイズ粉碎、③ナノ金属ペースト、④バインダー・モノマー含有スラリー処理(顔料やチタン酸バリウムなど)、その他を想定している。

#### 4. シールレスビーズミルの工業製品への適用例

当社では、2018年から各種スラリーで処理実験を開始した。シールレスAMとシールレスUAMを用いて処理実験を実施しており、装置の有効性を確認している。また、実践的な材料処理でも数ケースの処理を実施している。シールレスビーズミルでの現在までの処理実績と想定される処理対象を表1に示す。

シールレスAMを用いて、モノマー入り顔料を分散処理した例では、従来型ビーズミルでスラリー中モノマーがシール部周辺で固化する問題を解決した。従来型ビーズミルでは、メカニカルシールのシール部での摩擦熱により、モノマーの重合反応が起き、これがシール部のOリングや摺動部に付着することが損傷原因であった。一方、シールレスAMの回転軸ギャップでは、固体同士の接触がないため、スラリーの局所発熱がなく、モノマーの重合反応が起きなかった。このように、「動圧シーリング」の周辺での機械的トラブルは起きなかった。

硬質セラミック粒子(シリカ)の粉碎処理例を説明する。この材料は、シール装置付きビーズミルでの粉碎処理では、セラミック粉により、シールエッ

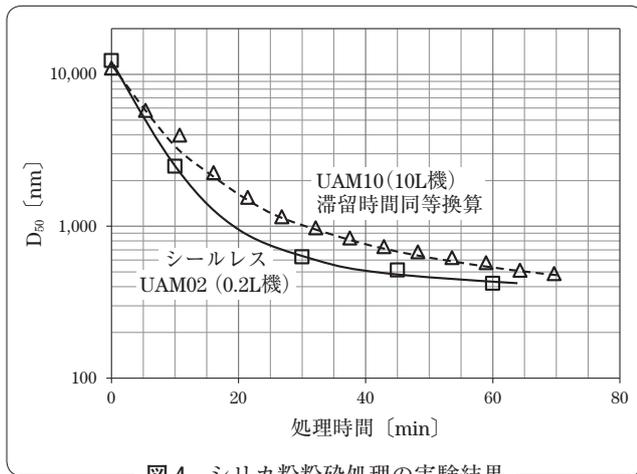


図4 シリカ粉砕処理の実験結果

ジが損傷され、短時間で処理不能になる問題がある。この実験結果を図4に示す。0.5mm ビーズを用いて15 $\mu$ m のシリカ粉を処理した粉砕結果では、処理は順調に進行し、粒子径は45分間の処理で300nm (ナノメートル) まで粉砕できた。この処理速度を10Lの内容積を持つ従来型 UAM10 と比較した。なお、UAM10 のデータは機内滞留時間をシールレス UAM02 (200mL) 同等とする補正をしたものである。シールレス UAM では従来型の大型 UAM よりも処理速度が高かったが、これは、小型機の方が容積当り処理能力が高いことが理由であり、スケールアップ係数 (容積の 0.7~0.9 乗) を考慮すると、両者はほぼ同等であったと考えられる。また、シールレス機では、回転軸ギャップでの摩擦部材が存在しないことから、回転軸周辺での機械的トラブルは起きなかった。

このように、当社のシールレスビーズミルでは、サブミクロンからナノサイズの粉砕・分散処理において、従来機と同等の性能を持っていることが確認できた。また、メカニカルシールが省略されていることから、シールエッジ関連のトラブルのない処理が実施できる。

### 5. 医薬用原薬のナノ粉砕への適用

医薬分野では、難溶解性薬剤の吸収改善や薬効の迅速発揮を目的とするナノ薬剤が注目されている<sup>4,5)</sup>。医薬粉砕向けビーズミルの装置要件は、①処理速度が高い、②金属元素混入 (コンタミ) が少ない、③衛生洗浄が容易であることの3点が重要である。特にビーズミルでのナノ薬剤製造においては、金属元素によるコンタミ防止が最重要課題である。

シールレス AM は縦型ミルであり、攪拌ローターが低速回転してもミル底にビーズが高密度で存在し

表2 薬剤ナノ粉砕での低コンタミの適正処理条件

装置条件		型式・成績	コメント
ミル条件	縦型ミル		低コンタミ処理には、低速回転が必要で、低速時の円周方向のビーズ偏在防止には、縦型ミルが有利
	強攪拌ローター形状		低速回転での粉砕速度維持のためのローター形状
	メカニカルシールレス形式		メカニカルシールからの Ni, W などのコンタミ防止。
運転条件			
ビーズ	安定化ジルコニア		高靱性で摩耗が少ないジルコニアが適正
	1mm 以下の適正径		処理速度と低コンタミの両立の条件
ローター周速	低速回転 <6m/s		低コンタミのために低速化が必要
スラリー濃度	Max. 40 質量%		高粘度対応可能なミルで、高濃度処理が可能
処理成績			
粉砕速度	200nm まで、30~90 分		処理条件最適化により、低コンタミで高速処理を実現
金属コンタミ	ビーズ起因: Min. 0.4mg/l 全元素: <1mg/lが可能		高濃度処理と合わせれば、原薬当り Zr+Y 1ppm 以下可能

て、処理機能が低下しないことから、低速運転でも均一処理が可能である。なお、低速処理では、ビーズ摩耗による破片発生を大幅に低減できるポテンシャルが大きい。また、メカニカルシール装置が存在しないため、シールエッジ材料のスラリーへの混入を低減でき、さらにミル分解が簡単でかつ部品洗浄しやすい設計が可能で、衛生洗浄も容易である。

このように、シールレス AM は、構造的に、前記の3要件を満たしている。そこで、2017年から、塩野義製薬(株)と(株)広島メタル&マシナリーが共同開発契約を結び、製薬会社と機械メーカーの技術的知見の融合を図り、低コンタミの医薬品ナノ粉砕技術開発を実施した。

実験では、高処理速度かつ低金属混入物濃度の処理条件を求めるため、内容積150mLのAM型ミル(メカニカルシール付き機とシールレス機)を用いて、5種類の原料で150水準以上の粉砕処理を実施した。その結果、粉砕速度と金属元素混入量低減を両立する装置構造と運転条件を見出した。この結果の概要を表2に示す。処理速度と低コンタミが両立する良好な条件は、①適正形状の攪拌ローターを使用すること、②適正な径の安定化ジルコニアビーズを選定すること、③縦型ミルでの低速処理でビーズ・部品からの微細破片発生を防止すること、④メカニカルシール装置を省略することの4項目であることが解明された。

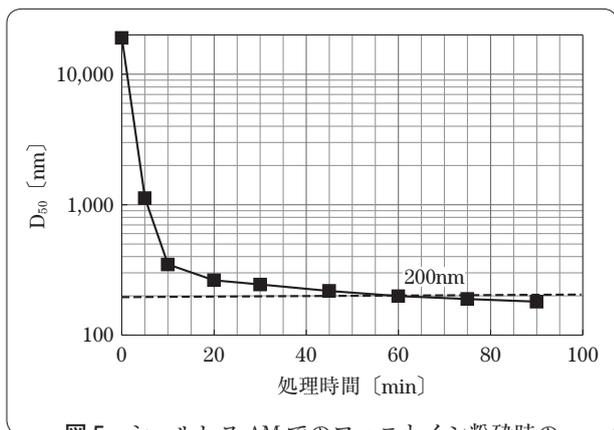


図5 シールレス AMでのフェニトイン粉砕時の粒子径推移の例

適正な処理条件では、200nmまでの粉砕は30～90分間で完了し、かつビーズ主成分のジルコニウム (Zr) とイットリウム (Y) のスラリー中混入量を合計で1mg/L以下、最適条件では約0.4mg/Lと極めて低濃度に抑制できた。また原薬濃度40質量%のスラリーもほぼ同じ処理速度で処理可能であった。高濃度処理では、原薬当りの処理能力が向上する効果とともに、スラリー中原薬比率が高いことから、スラリー中混入量が同じでも、原薬当り混入量が少なくなる。したがって、40質量%の高濃度処理を行う場合、液比重も考慮すれば、原薬中のZr・Y合計混入率を1ppm弱まで低減可能である。また、ステーターのAl等を含むその他の金属元素混入率も含めて1～2ppm強にすることも可能である。

代表的な処理例として、フェニトインの粉砕結果を図5に示す。16～20 $\mu$ mのフェニトイン粒子をシールレスAMで200nm以下に粉砕した。この処理例では、60分間で200nmまで粉砕が進み、90分で180nmの粒子径に到達した。200nm時点のスラリー中金属混入濃度は、Zr:0.62mg/L、Y:0.23mg/L(合計:0.85mg/L)であった。また、シール摺動部由来のNiとWは検出限界以下であった。このように、縦型のビーズミル特性を活かす攪拌ローター形状と低コンタミに適合する運転条件を突き止め、高粉砕速度・低コンタミの処理条件を解明した。また、シールレスAMでは、メカニカルシール装置を省略したことで、金属コンタミを低減できた。以上の内容

表3 シールレスAMでのフェニトイン粉砕の実験例 (Tr: 検出限界以下)

使用ミル	内容積	処理条件		処理結果		金属混入率 [mg/L] 200nm時			
		ビーズ径	ローター 周速	200nm 到達時間	105分 到達サイズ	Zr	Y	Ni	W
シールレス AM	150cc	0.3mm	4m/s	60分	175nm	0.62	0.23	Tr	Tr

を表3に示す。

なお、従来処理技術では、原薬への金属元素混入率は、ジルコニアビーズの処理で10ppm以上、また樹脂コーティングビーズの処理でも約6ppm<sup>6)</sup>と報告されている。これに対して、本研究の装置と方法では、200nm結晶で、原薬当り最少で1～2ppm程度と大幅な混入濃度低減が可能となった。この研究結果を用いれば、ナノ薬剤の適用範囲を広げる可能性ができた。

## 5. 今後の展開

現在までに、シールレスビーズミルの開発をほぼ終了しており、すでに、自社実験に加えて、お客様の試作品などの処理テストを実施している。対応機種はスリット式ビーズ分離方式のアベックスミル<sup>TM</sup>と遠心式ビーズ分離方式のウルトラアベックスミル<sup>TM</sup>の2機種である。また、昨年、アベックスミル<sup>TM</sup>タイプのみル・タンク・ポンプ一体型の医薬品粉砕装置(アベックスミルF&M, 150mL型を図6に記載)の初号機を販売した。今後もお客様との連携で、適用可能な用途の処理実験を数多く実施し、更に広い範囲のスラリー処理に適合できるようにしていく計画である。

今後、差別化製品として、医薬品・食品粉砕向けと無機材料・化学向けの2機種のシールレスビーズミルを販売展開していく。一方、従来型のシール装置付きビーズミルは、攪拌ローターの選択肢が多いことや、ビーズ漏洩に強いこと、大流量対応・高粘度スラリー対応が容易であることなどの利点がある。従って、シール装置付きミルとシールレスミルの各々の利点を活かし、用途に応じたベストソリューション



図6 シールレスビーズミル：アベックスミルF&M-015型

ションをお客様に提供していく計画である。

また、医薬品ナノ粉碎では、製薬会社と機械装置メーカーの共同研究により、新しい発想で網羅的な実験を行うことができ、高性能の医薬品粉碎用ミルの装置開発と低コンタミの粉碎技術開発の両方の成果が得られた。縦型ビーズミルの特長とシールレス構造の組み合わせと最適な処理条件の確立で、従来のコンタミ量のレベルを大幅に低減できるナノ医薬品の製造技術を確立した。さらに、この技術を通じて、先進医薬品のナノ薬剤製造技術の発展に寄与していきたい。

#### 〈参考文献〉

- 1) 北川章次, 千田浩司, 竹林賢, 田原隆志, 山口郁, 茨城哲治, ビーズミルを用いた低ダメージ・均質分散技術, 化学装置 3, p.41 (2019)
- 2) 最新シーリングテクノロジー, p.573, (株)テクノシステム
- 3) 広島メタル&マリナリーホームページ <http://www.hiroshimamm-chemtech.com/knowledge/knowledge-861/>
- 4) 森部久仁一, 解説「湿式粉碎とナノ結晶製剤」, Pharm. Tech Japan, 32, 1, p.27 (2016)
- 5) Van Erdenbrugh B, Van den Mooter G, Augustijns, Top-down Production of Drug Nanocrystals: Nanosuspension Stabilization, Miniaturization and Transformation into Solid Products, Int. J. Pharm., 364, p.64 (2008)
- 6) ジョセフ エー プルーノ, 特許公報 特開 2003-175341