

ビーズミルによる医薬向け超低コンタミのナノ結晶製造技術

茨城哲治*¹⁾ 平田大介*²⁾ 田中進也*³⁾ 千田浩司*⁴⁾ 山口 郁*⁵⁾

1. 緒言

近年の新規薬剤の開発においては、新規候補化合物の多くが難水溶性¹⁾であるため、体内での薬剤吸収性が悪いことが医薬品開発の妨げとなっており、これを解決するために、ナノサイズに粉碎する技術が研究されている。また、既存薬剤でも、ナノサイズまで微細化することにより、薬効の発揮時期を速める効果なども認められている。このように、新薬製造や既存薬の機能改善のために、ナノサイズの医薬用原薬（API）が注目されてきた。

ナノ結晶製剤製造方法では、幅広い原料に適用できるため、粉碎法が広く研究がなされており、量産が可能な湿式ビーズミルが研究開発の主流となっている²⁾³⁾。ビーズミルでは、セラミックス製容器内にて、ビーズとスラリーの混合物を攪拌することで、微粒子を粉碎する。ビーズミルはナノサイズの粒子製造で高生産性が得られる反面、ジルコニアやイットリウムなどのビーズやミル部材の微細粉が混入することが知られており、医薬原薬結晶をナノサイズに粉碎する際に、スラリー中にジルコニアビーズ破片などの金属又は酸化物の微細粉が混入する問題があった。

今後のナノ結晶製剤普及のためには、湿式ビーズミルでの薬剤中の不純物元素混入（コンタミ）の低減技術が重要である。当社では、このニーズに対応するため、2017年から、塩野義製薬株式会社殿と共

同研究契約を締結し、高速粉碎処理とコンタミ低減を両立する新しいビーズミル技術を共同開発した⁴⁾。

2. 低コンタミのナノ薬剤粉碎技術の開発

2-1. 開発目標

ビーズミルでは、セラミックス製容器内にビーズを充填して、ビーズとスラリーの混合物を攪拌することで、微粒子を粉碎する。ビーズミルは、ナノサイズの粒子製造で高生産性が得られる反面、スラリー中にジルコニアビーズ破片などの金属または酸化物の形態の金属元素コンタミが起きる問題があった。例えば、原薬へのジルコニウム混入率としては、M. Liらが24~1004 $\mu\text{g/g}$ ⁵⁾、またM. Juhnkeらが89~443 $\mu\text{g/g}$ ⁶⁾と報告している。

そこで、共同研究では、従来技術での処理結果を大幅に下回る金属元素コンタミ濃度を目指し、スラリー中ジルコニウム混入率をスラリー中で1mg/L以下、また原薬中で2 $\mu\text{g/g}$ 程度（従来技術での最良値の1/10以下）の高い目標を設定した。また商業生産での生産性を考慮して200nmまでの粉碎を30分間から数時間程度できることを目標とした。

適用可能な物質の範囲を広くするため、発熱による有機物の変質や溶解を防止することも重要で、低発熱処理も研究開発目標とした。さらに、医薬品製造機械では、定期的な装置の衛生洗浄が必要であるため、ビーズミルの洗浄性向上も装置開発の目標とした。今回の共同開発の目標を表1に示す。

2-2. 開発の方針

本共同研究では、最初にビーズミルでの医薬向け有機物結晶のナノ粉碎での低コンタミかつ高速処理の技術的方向性を、ビーズミル処理の原理に基づき検討した。ビーズミル処理でのコンタミは、ビーズ摩耗やミル部材摩耗などに起因しており、ビーズ由来のコンタミが多くを占めている。特に、処理速度向上のためには、高速攪拌すると、粉碎エネルギーの増加に伴いコンタミ濃度が増加する問題があった。

*¹⁾IBARAKI Tetsuharu：(株)広島メタル&マシンリー 代表取締役社長・ケムテック事業部長
〒737-0144 広島県呉市広白岳1-2-43
TEL：083-71-1131
FAX：083-74-2053
E-mail：t.ibaraki@hiroshimamm.com

*²⁾HIRATA Taisuke：同社

*³⁾TANAKA Shinya：同社

*⁴⁾SENDA Kouji：同社

*⁵⁾YAMAGUCHI Ikuo：同社

表1 低コンタミのナノ製剤技術開発目標

	開発目標	検討条件
処理時間	200nm までを 30 分間～数時間	工業的に適正な処理時間 低コンタミとの両立が条件
金属元素コンタミ濃度	スラリー中 Zr 1g/L 以下 さらに、原薬中 Zr 2μg/g	従来最良値の約 1/30 を目標とする
適用可能結晶種の拡大	難処理物質も処理可能なこと (スラリー温度 20℃以下)	低融点結晶も処理可能なように、スラリー温度上昇を抑制する 低衝撃エネルギー粉砕
衛生対策	分解洗浄を容易に実施できること	分解作業が容易で、部品単体も洗浄しやすいこと SIP がオプションとして対応可能なこと

ビーズ摩耗低減と高速処理の両立には、耐摩耗性ビーズを用いて、適正なミル形状と攪拌ローター形式のビーズミルを用いることが重要である。さらにビーズ径、攪拌ローター速度、ビーズ充填率などのビーズミルでの粉砕条件を適正化することが必要である。以上に記載の方針で、粉砕処理条件の原理的な検討を行い、本研究の実験方針を作成した。

さらに、ビーズ由来以外のコンタミとして、メカニカルシールの摺動部材 (W, Ni など) やビーズ分離装置のスクリーン (Ni, Cr など) の摩耗粉もあるため、これらに対しても対策を検討した。特に注射液等の極めて低いコンタミ濃度を要求する用途にも対応するためには、コンタミが発生しないビーズ分離装置を採用するとともに、メカニカルシール由来のコンタミ防止のため、メカニカルシール省略ビーズミルの装置開発の研究開発テーマとした。なお、メカニカルシール省略ビーズミルは業界初の開発である。

3. 研究開発の内容

3-1. ナノ薬剤粉砕のための最適運転条件の考察

コンタミ低減と短時間処理を両立するビーズミルの開発を行うにあたり、まずコンタミ濃度と処理時間に最も大きな影響を与える要素であるビーズ径と攪拌ローター周速の2つの条件を最適化することが

必要であると考え、研究方針を決定した。

攪拌ローターの回転速度 (周速) は、処理速度とビーズ摩耗の双方に影響することが知られている。一般的に攪拌ローター周速を高めれば、処理時間が短縮する。一方、高周速では、スラリー中の時間当たりのコンタミ濃度変化値 (時間当たりコンタミ変化率) が増加する。攪拌ローター周速の粉砕時間とスラリー中コンタミ濃度への影響の概念を図1左に示す。以下、特別に記載がない場合は、スラリー中コンタミ濃度を単にコンタミ濃度と記載する。

粉砕処理においては、極端な低周速運転ではビーズの衝撃力不足により、粉体が破碎しづらくなる。特にナノサイズへの粉砕では、所定限度以下の周速では、周速低下に伴い処理時間が大幅に長くなり、さらに極端な低速運転では、ナノサイズへの粉砕が困難になる。一方、この限界の周速以上では、ほぼ周速に反比例して処理時間が短くなる。従って、短時間処理には、高周速での運転が有効である。

攪拌ローター周速の増加に伴い、ビーズ間の衝撃力が増加して、時間当たりコンタミ変化率は増加する。一般に低周速側では、時間当たりコンタミ変化率は周速増加に対して比較的緩やかに増加するが、ある周速以上では急激に増加する傾向がある。

ビーズサイズの粉砕時間とコンタミ濃度への影響の概念を図1右に示す。ビーズ摩耗に対するビーズのサイズと材質の影響は大きい。ビーズ同士の衝突力・擦り力により、ビーズ表面が衝撃を受けて、微細な破片が発生する。摩耗度合いは、ビーズの強度・じん性と衝撃力・比表面積に影響される。ビーズサイズは、ビーズ単体質量と比表面積に影響する。ビーズ材質実験を行った結果、部分安定化ジルコニアが最も摩耗が少ないことが判明した。そこで、本研究の主な実験はイットリア安定化ジルコニアのビーズで行った。

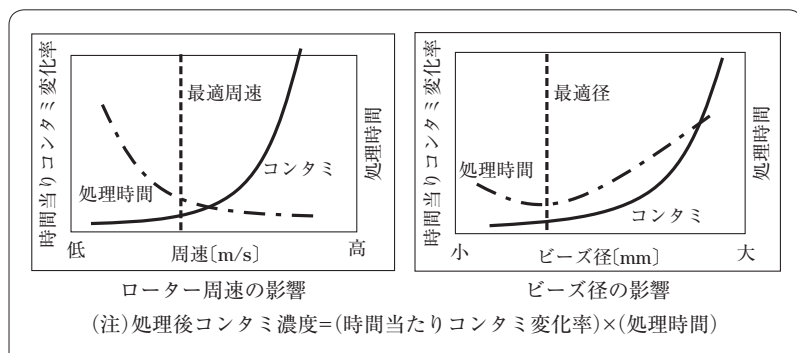


図1 ビーズミルでのナノ薬剤粉砕時の処理時間と金属元素コンタミ濃度へのビーズ径と攪拌ローター周速の影響

まずビーズ径が大きい場合は、ビーズ1個当たりの質量が大きく、攪拌時のビーズの衝突エネルギーが増大する。この結果、大径ビーズでは、時間当たりコンタミ変化率が増加する。一方で、小径ビーズにおいては、ある限界値以下の径のビーズでは、衝撃力はビーズ単体質量以外の要素、例えばビーズ充填率など、の影響が大きくなり、ビーズが小径化しても、衝撃力は大きく変化しない。このため、微小径ビーズの領域では、小径化するに従い比表面積が増大することから、逆にスラリー中の時間当たりコンタミ変化率が大きくなる。つまり、同一の周速であれば、中間径のビーズが最も時間当たりコンタミ変化率が小さくなる。

一方、ビーズ径の粉碎速度への影響では、ビーズ質量が小さすぎて粉碎が困難になるビーズ径以上であれば、粉碎処理速度は、ビーズ総表面積に影響されるため、ビーズの小径化により処理速度向上する。従って、処理時間は、小径ビーズ使用で短縮される。柔らかい有機物結晶の粉碎では、この限界のビーズ径は比較的小径側にある。

低コンタミと高粉碎速度の両立条件と考える際に、所定粒径（例えば200nm）までの処理時間でのスラリー中コンタミ濃度を低減することが求められる。前述したように、薬剤結晶の所定粒径までの処理後のコンタミ濃度は、「時間当たりコンタミ変化率」と「処理時間」の積で決まる。これらの検討結果をまとめると、「小径ビーズ」を「低速攪拌」することで、生産性を維持しつつ、コンタミ濃度を低減することが重要である。

3-2. 低コンタミのナノ薬剤粉碎用ビーズミル構造の特徴

3-2-1. 基本構造

前章に記載した運転条件を満足できるビーズミルの設計検討をした。小径ビーズで低周速運転が可能であるためには、回転軸と重力の方向が一致する縦型ビーズミルが必須である。横型ビーズミルでは、図2左に記載されるように、低周速運転時には、遠心力が低下してビーズがミル上部まで巻き上がらず、スラリーがビーズのない空間を優先して通過する結果、粉碎効率が低下する。一方、縦型ビーズミルでは、図2右に示すように、重力によりビーズがミル底上方に集積し、円周方向にビーズが均一に分布するため、全てのスラリーがビーズと効率良く接触す

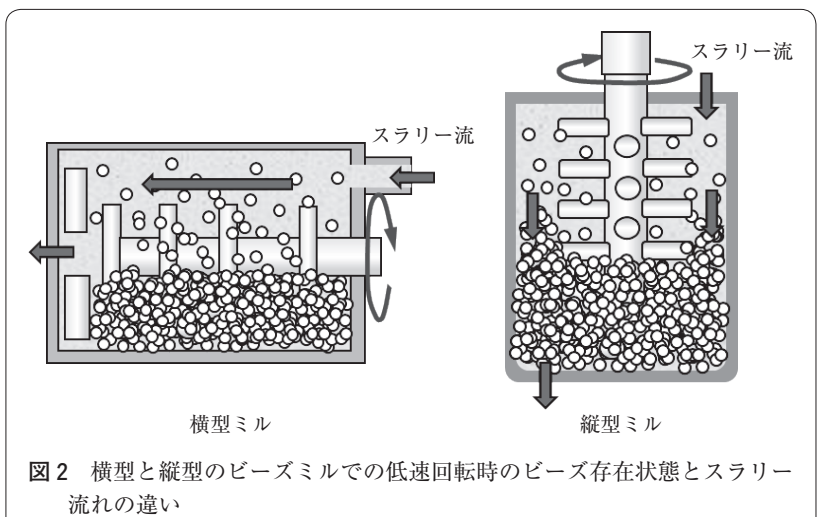


図2 横型と縦型のビーズミルでの低速回転時のビーズ存在状態とスラリー流れの違い

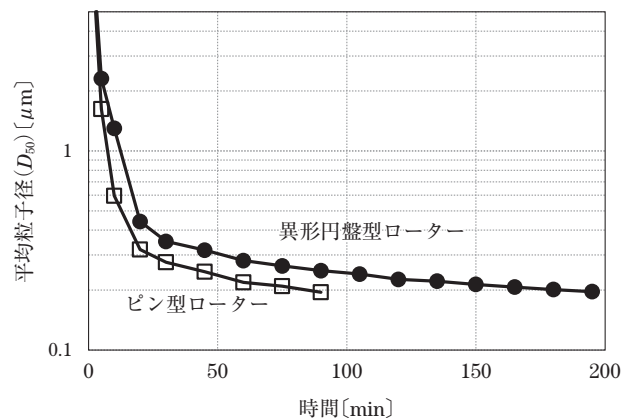


図3 縦型ビーズミルでの攪拌ローターの違いによるフェニトイン粉碎時の処理速度の比較

る。

低速回転で小径ビーズをミル内にて適正に攪拌できる攪拌ローターの条件を実験で確認した。アクリル製透明円筒を用いたビーズ流動観察で、ピン型と異形円盤型等の平面的な攪拌ローターを比較した結果、ピン型ローターでは、回転方向だけでなく、上下方向にもビーズを移動させることができ、ステーター円筒の全面にビーズが分布するように改善されていた。実際の処理でも、図3に示すように、同一条件で処理したフェニトイン粉碎での処理速度の比較データで、ピン型ローターの優位性が確認された。

3-2-2. 低コンタミを実現する医薬用ナノ粉碎ビーズミルの構造

縦型ビーズミルのアベックスミル™ (AM) をベースとして、以上の特徴を持つビーズミルを開発した。その構造を図4に示す。これは、複数のピン型突起を有する攪拌ローターが縦型ビーズミルに、設置されたものである。また、ビーズをミル底部に集積させることを目的に下降流を形成できるように、ミル底部にビーズ分離装置を設置した。

ビーズ分離装置は、ビーズとの摩擦によるコンタミの発生抑制と、生産性対応のために高濃度・高粘度処理も可能にするスラリー詰り防止機能を持つことが必要である。この目的のために、図4の下部に示される「可動式コーンセパレーター」を採用した。これは、テーパーのあるプラグがミル底のスラリー排出孔に設置されているもので、ビーズ径よりも細かい隙間（スリット）を形成して、ビーズを分離する。処理中にミル内圧を測定し、スリット幅を自動調整することで閉塞防止する機能があり、小径ビーズ使用や高濃度スラリー処理への対応力がある。さらに、設置位置の適正化や耐摩耗性材質の採用で、ビーズ分離装置で起きる摩耗粉発生を回避できる構造である。

メカニカルシールは回転軸シーリングに不可欠な部品であるが、摺動部の摩耗粉とシール液によるコ

ンタミ問題と、分解作業や洗浄作業が複雑な問題がある。この問題を解決するために、業界初となるメカニカルシール省略型ビーズミル（シールレスビーズミル）を開発した⁷⁾。

シールレスビーズミルでは、図4の上部に記載されているように、ミル円筒上方にスラリー貯留槽を設置し、スラリー貯留槽下にポンプ機能を有した部品（ポンピングリング）を設置した。ポンプ機能により、スラリー貯留槽から下方にスラリーを押し込み、ミル内が加圧することで、回転軸とミル円筒天板の間のビーズ漏洩を防止する。なお、実際には、ポンプ機構に加えてミル内にスラリー流動を制約する付帯的な部品が設置されているが、図4では、詳細な構造は省略した。なお、シールレスビーズミルの詳細は前報を参照されたい⁸⁾。

ビーズミルのシールレス化は、整備作業の簡略化、衛生洗浄の徹底化などにも優れた効果がある。特に、分解洗浄では、分解作業が容易になるとともに、個々の部品は洗浄しやすい形状となることから、衛生洗浄が簡便になる特長がある。

3-3. 粉碎処理成績

上記の構造のビーズミルを製作して粉碎実験を行った。メカニカルシール設置とシールレスの改良型AM（各々内容積150mL）にて、粉碎処理実験をした。実験には、主に代表的な難溶解性のナノ結晶製剤原料であるフェニトインを用い、また再現性と適用粉体範囲の確認には、フェノフィブラートなど4種類の難溶解性薬剤を処理した。

スラリー中コンタミ抑制技術には、前章で述べた基本的概念があるものの、実際には、複数の運転要因が複雑に影響しあっているため、試行錯誤での開発が必要であった。そこで実験数157の網羅的な実験を行い、最適処理条件を探索した。

2017年から2年半の共同研究で、低コンタミ濃度のナノ結晶薬剤の最適処理条件を探索して得た結果を図5に示す⁸⁾。図中に研究開始時点から終了までの200nmの粉碎処理での、その時点での最低値であるコンタミ濃度（ビーズ主成分のZrとYの合計、mg/L）の推移を示した。開発当初は6.38mg/L

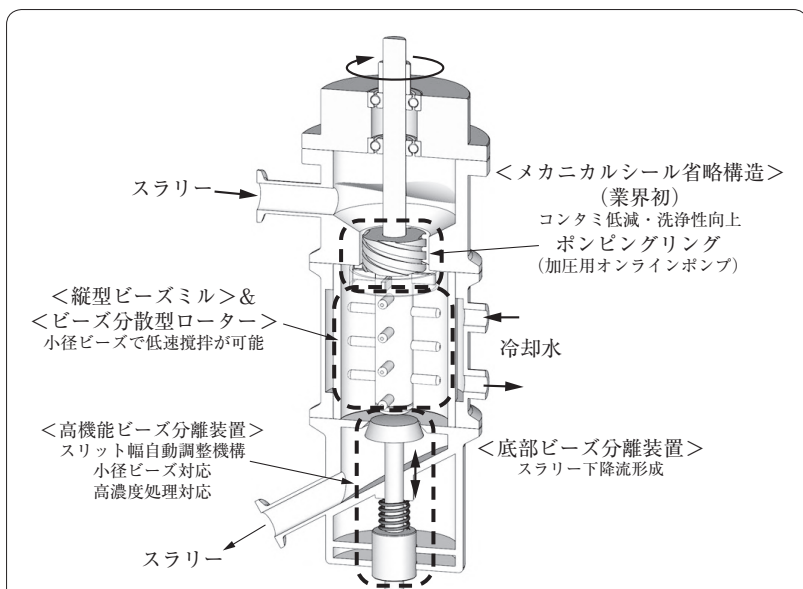


図4 新設計の低コンタミのナノ製剤用ビーズミルの構造

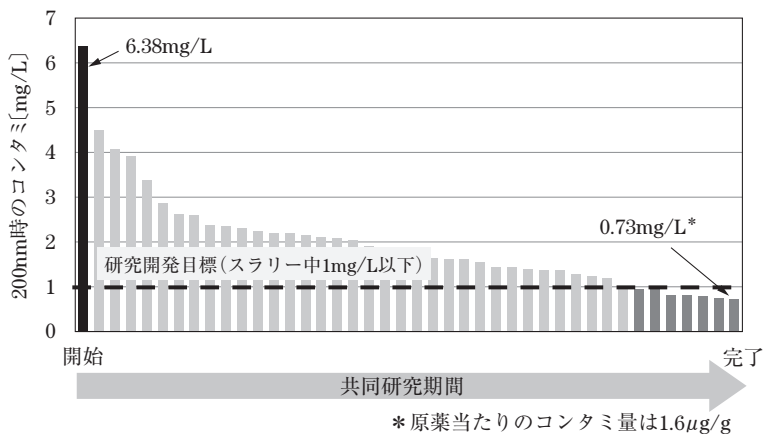


図5 共同研究期間中において、フェニトインを200nm粉碎した処理でのジルコニウムとイットリウムのスラリー中コンタミ濃度の低減履歴

と、従来技術でのコンタミ濃度と同等レベルであったが、順次、装置構成と運転方法を改善したことにより、研究後半では、目標の1mg/L以下の低コンタミ濃度の処理ができた。

本研究で判明した適性運転条件では、縦型ミルで適正形状の攪拌ローター（ピン形状）で攪拌する条件で、径0.5mm以下のビーズを使用して、攪拌ローターを低速で回転させた。最良条件での200nm粉碎において、スラリー中Zr濃度を最良値で0.6mg/L、ZrとYの合計のコンタミ濃度では、0.73mg/Lに抑制できた。これは他社ビーズミルでの比較実験におけるコンタミ濃度の約1/5であった。また、アルミニウムや鉄などの他金属元素も含め全コンタミ濃度も1mg/Lを達成できた。

3-3-1. 処理速度

種々の条件で粉碎処理を行った結果、適正な攪拌ローターを使用して0.5mm以下の小径ビーズを用い、適正な処理条件であれば、200nmサイズへの粉碎処理が30分間から数時間で完了できることを確認した。20 μ mのフェニトイン粒子を適正な条件で粉碎した結果の例を前出の図3に示した。この処理例では、500mLの5質量%のスラリーを0.3mmのビーズを用いて処理した。200nmの粉碎が60分間、180nmの粉碎が90分で完了した。このように、縦型ビーズミルで突起ピン形状の攪拌ローターを用い、かつ比較的小径のビーズを使用することで、短時間で粉碎処理できることを確認した。

3-3-2. シールレスビーズミルでの処理成績

コンタミの徹底的低減と洗浄の作業性改善を目標としたシールレスビーズミルと従来型ビーズミルの粉碎能力を比較した結果を図6に示す。両者とも粒子径推移はほぼ一致しており、シールレス化による処理性能への影響はなかった。

また、シールレス化によるメカニカルシール由来のスラリー中コンタミ濃度低減効果も確認した。メカニカルシール摺動部材の主要な材料であるタングステン（W）とニッケル（Ni）で評価した結果、表2に示すように、シールレスAMでは、メカニカルシール由来の金属コンタミ濃度が検出限界以下であった。

3-3-3. 高濃度処理

生産性は、処理時間とスラリー中粉体濃度により決まるため、高濃度スラリー処理は、実質的な生産性向上に有効である。ま

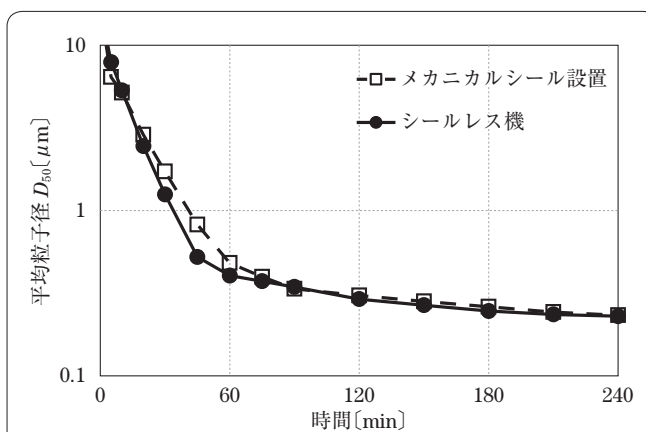


図6 メカニカルシール省略型ビーズミルと従来型ビーズミルの処理速度比較

表2 メカニカルシール省略型ビーズミルと従来型ビーズミルの200nm時点の金属元素コンタミ濃度の比較

機種	200nm 到達時 コンタミ濃度 [mg/L]	
	Ni	W
メカニカルシール設置型	0.01	0.03
シールレス機	Tr	Tr

た、高濃度スラリー処理で、スラリー中コンタミ濃度（mg/L）が大きく変わらない場合は、原薬当りのコンタミ濃度（ μ g/g）を低減できる利点もある。

高濃度処理実験を行った結果、スラリー中粉体濃度が40質量%までは、正常に粉碎が進み、表3に示すように、処理時間がやや延びたが、スラリー容積当りのコンタミ濃度増加はわずかであった。このように、改良型AMにおいては、上下方向に適正にビーズを動かせる攪拌ローターを採用したため、低速回転運転でも、粘度が高い高濃度スラリー処理が可能であった。また、可動式コーンセパレーターのギャップ自動制御機構の効果により、スラリー出口閉塞が起きなかったことも高濃度処理が可能であった理由である。

一般的なスラリー処理は、5質量%のスラリー濃

表3 最適条件での処理成績

	時間 [min]	粒子径 [nm]	濃度 [Mass %]	コンタミ濃度（スラリー中）				原薬 [μ g/g]
				Zr	Y	Al 他	合計	
従来技術	70	210	5	1.6	0.48	—	—	—
最適条件（高濃度） （濃度比率での補正*）	360 (45)	199	40	0.39 (0.048)	0.17 (0.021)	0.17 (0.021)	0.73	1.6 合計
原薬当りの改善比率	0.6	—	—	1/33	1/22	—	—	—

*）5Mass%と40Mass%の濃度の比を換算して、5Mass%で達成できる原薬当りの処理時間・コンタミ濃度で換算した結果

モデル薬物	融点 [°C]	溶解度 [$\mu\text{g/mL}$]
スルファメトキサゾール	168	610
イトラコナゾール	168	0.01
メフェナム酸	230	20
フェニトイン	295	32
フェノフィブラート	83	0.25

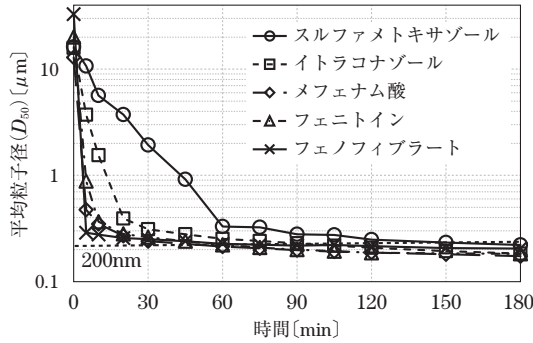


図7 低コンタミ処理技術を採用したビーズミルでの5種類の原薬結晶の粉碎処理結果

度で行なっているが、40質量%処理では、8倍濃度で処理できることから、原薬当りの生産性が向上し、原薬中コンタミ濃度が約1/8となる。実際の処理での40質量%の処理において原薬当りでは、生産性が向上し、また原薬中コンタミ濃度はZrで0.8 $\mu\text{g/g}$ であり、また全金属元素で1.6 $\mu\text{g/g}$ の極めて低コンタミの粉碎ができた。これは、当社で実施した比較例や従来技術での処理での最良なコンタミ濃度に対して、1/30以下の低濃度であった⁷⁾。

3-3-4. 適用原薬種の拡大実験結果

また、フェニトイン以外の物質で再現実験を行った。使用した物質は、メフェナム酸、フェノフィブラート、イトラコナゾール、およびスルファメトキサゾールの4種類で、フェニトイン粉碎と同条件で処理した。図7に示すように、スルファメトキサゾールは初期の粉碎速度がやや低かったが、適正な粉碎処理条件においては、すべての原料で、200nmまで順調に粉碎されていた。本方式のビーズミルでの粉碎では、非常に低エネルギーで処理することから、粉

砕熱が抑制されており、スラリー温度が上昇する場合に粉碎が困難になる低融点のフェノフィブラート（融点：81°C）でも適正に粉碎できた。

4. 医薬ナノ粉碎用シールレスビーズミル—アベックスミルF&M

以上の実験結果をもとに、広島メタル&マシナリーでは、医薬品製造に最適なビーズミルを設計した。低コンタミ濃度と高生産性を両立でき、さらに作業性、操作性、衛生対応も追求した新型ビーズミル（アベックスミルF&M）を開発した⁸⁾。

アベックスミルF&Mを3D図と写真を図8に示す。シールレス構造の縦型ビーズミルに、スラリータンク、攪拌機、ポンプを一体化したデザインで、制御盤、操作盤、チラーなども一体化したオールインワン設計となっている。さらにビーズミルの回転軸とモーターを直接接続するダイレクトドライブ構造を採用することで、プリーベルト粉のコンタミ防止や分解作業性改善を図った装置である。運転に必要な機器を一体集約し、設備をコンパクト化とともに、タッチパネル操作による簡単操作を目指した。150mLの実験機から2Lの生産機までに対応するラインナップになっている。

5. 結言

2017年から塩野義製薬殿と共同研究を行い、低コンタミ濃度のナノ結晶製剤の研究を行い、金属元素コンタミを大幅に低減し、かつ高生産性を実現できるビーズミルの基本的構造と運転条件を解明した。本研究の結果を反映したビーズミルの主な機構は、

- ①縦型ビーズミル
- ②回転方向と上下方向にビーズを拡散させる攪拌ローター形状（ピン型）
- ③スリット幅可変式ビーズ分離装置であり、低コンタミのナノ薬剤製造に適合するビーズミルが実現できた。

このビーズミルを使用することで、0.5mm以下の小径ビーズを使用して、攪拌ローターを低速回転することで、スラ

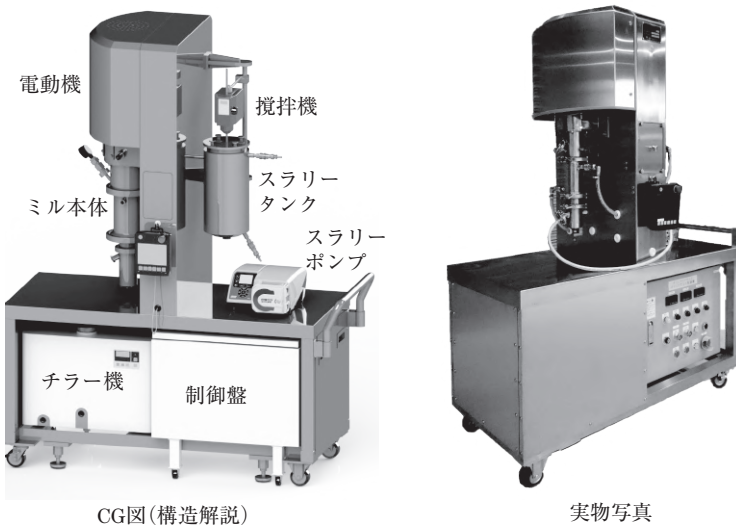


図8 低コンタミのナノ製剤製造技術を適用した新型ビーズミル：アベックスミルF&M

リー中の金属コンタミを 1mg/L 以下に抑制できることを解明した。さらに高性能のビーズ分離装置を採用したことで、高濃度スラリー処理も可能で、生産性向上とコンタミ濃度低下の効果も得られた。この結果、200nm の粉碎処理において、40 質量%の高濃度処理において、原薬中コンタミ濃度が Zr で 0.9 $\mu\text{g/g}$ 、金属元素合計で 1.6 $\mu\text{g/g}$ が可能となった。この値は従来処理方法での結果の約 1/30 である。

さらに、メカニカルシール摺動部材からの摩耗粉削減と部品洗浄性向上を目的として、業界初のメカニカルシールを省略したシールレスビーズミルを開発した。2020 年に、(株)広島メタル&マシナリーでは、これらの機能を持つ低コンタミのナノ薬剤粉碎ビーズミルである「アペックスミル F&M」を製品化した。

〈参考文献〉

- 1) 森部久仁一, 東頭二郎, 「難溶性薬物のナノ結晶製剤」, Drug Delivery system 30-2 (2015)
- 2) 森部久仁一, 解説「湿式粉碎とナノ結晶製剤」, Pharm. Tech Japan, 32, 1, p27 (2016)
- 3) Van Erdenburgh 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)
- 5) Li M, Yargudi N, Dave R, Bugili E, “Sub-100 nm drug particle suspensions prepared via wet milling with low bead contamination through novel processing intensification”, Chemical Engineering Science, 130, 7 p207 (2015)
- 6) Juhnke M, Martin D, John E, “Generation of wear during the production of drug nanosuspensions by wet media milling”, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 81, 5, p214 (2012)
- 7) 「シオノギ製薬と共同研究・開発 難溶性薬物の開発に求められる湿式ビーズミルで低コンタミ・高効率技術を確立」, Pharm Tech Japan, Vol. 37, No. 2 p. 64 (2021)
- 8) 茨城哲治, 平田大介, 田中宏典, 落井裕也, 「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応」, 化学装置 11 p32 (2020)