

HM&M珠磨机：与盐野义制药合作研发难溶性药物所需的湿法珠磨机

编辑:Jessie Date: 2023.3

盐野义制药的田中先生说“金属污染物改革对产品化的品质、安全性、规模化生产产生了很大的影响”。近年来，许多药物候选化合物显示出难溶性的特质，其有效的解决方法是通过珠磨机将药物纳米化。药物纳米化可以有效改善药物生物利用度，药物纳米化已经在基础研究和商用生产中得到应用。这里的问题是，传统的珠磨机在结构上不可避免地会产生锆等金属的磨损，从而污染到产品。能解决这个问题的研究报告很少。于是，盐野义制药开始着手与广岛金属公司共同研究和开发用于解决难溶性药物在研磨时引入污染物这一问题的新型珠磨机。



阐明各种参数的影响，探索最优条件

纳米制剂制造的要求事项设置了以下5点：

- 1) 粉碎后粒子粒径： $<200\text{ nm}$
- 2) 处理速度：几十分钟~几个小时
- 3) 金属污染的极小化（金属污染物含量控制）：处理过程中料液： $<1\text{ mg/L}$ ，原料药： $<10\text{ }\mu\text{g/g}$
- 4) 不引起变质的处理温度： $<30^{\circ}\text{C}$ （优选 $<10^{\circ}\text{C}$ ）
- 5) 易于清洗：机器拆洗容易

珠磨机通过搅拌使磨珠与目标粒子在料液内碰撞而粉碎、分散。我们的目的是抑制在此过程中因磨珠碰撞而产生的污染。纳米制剂制造注意事项的①、②、③与磨珠粒径和圆周速度（转速）有关，为了达到事项②对处理速度的要求，选择“高速运转/小、中粒径珠子”是合适的。为了达到事项③对污染物的控制，需要选择“低速运转/小粒径珠子”。我们探索能在不降低效率的情况下减伤磨珠污染的技术解决方案。

为了达成要求事项的技术性讨论

磨珠粒径:当磨珠粒径变小时,与粒子接触的频率会增加,处理速度能更快;磨珠粒径变大,冲击力会增强,引入污染物的概率会更大。因为这样的关系,所以选取具有短时间处理能力、污染物引入少的最佳磨珠粒径。

圆周速度(转速):圆周速率(转速)越高,磨珠间接接触的频率和冲击力会上升,一方面污染量随着转速的升高而急剧增加,以一定速度急剧增加,另一方面,处理速度与圆周速率呈正比例关系。我们需要在污染量较少的情况选择最快的处理速度。

药物浓度:从粒径变化、污染量确认的观点出发,在5~50w/w%的范围内进行了变更实验。

装置结构:考虑了在珠磨机中抑制冲击力的低速运转时的磨珠行为。研究的结果是,在卧式结构中,磨珠无法贯穿整个研磨腔体,可能会排除未经处理的浆料,从而降低处理效率。在立式结构中,通过采用重力下降的方式,浆料可以可靠地通过磨珠聚集到磨机底部,不会出现浆料无法排出的情况。因此,珠磨机结构上选择了能使料液从上往下流转的狭缝型立式珠磨机。

机械密封:

所谓机械密封,是指在机体上一种防止料液泄露或从外部引入污染物的轴封装置。通过密封液最小化内外压,抑制滑动部分微米级间隙的泄漏。但是,这种设计存在着密封件自身损坏、引入污染物、清洁灵活性差等问题。为此,开发了无需密封液的密封结构,降低了从密封部分带来污染的风险和提高清洁效率。

其他:通过各种比较,选择了韧性高、污染性小的氧化锆材质磨珠。在搅拌转子设计上,比较鞘式和盘式,最后选择了能够在系统内均匀搅拌,且能够在短时间内进行粉碎、分散处理的鞘形。低速运转时处理效率是常规的1.8倍。

在上述条件的基础上,将难溶解性的苯妥英作为模型药物,展示了最优化处理条件的案例。

使用多种药物浓度的料液进行粉碎后,主药浓度在40w/w%之前,金属污染量基本没有受到影响。当浓度高于该浓度时,料液的粘度显著增加,粉碎效率降低,污染量也增大。与传统的5w/w%处理相比,40w/w%处理的污染量提高了1/8,生产效率提高了8倍。另外,研究了无密封液的影响,没有发现对苯妥英粒子粒径变化和粉碎效率的影响。密封材料钨、镍的污染量为零,避免了污染风险。

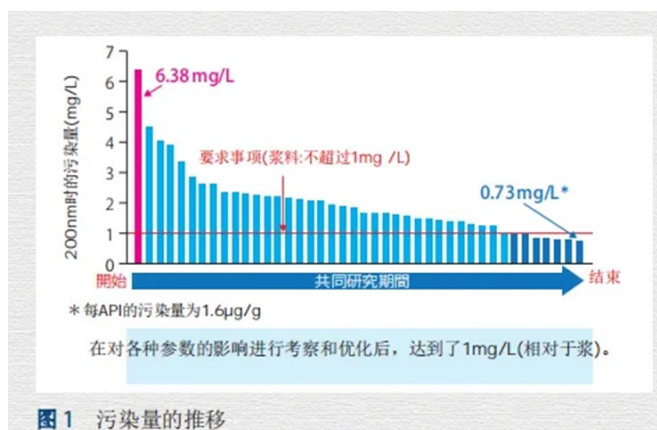


图1 污染量的推移

一体式无密封珠磨机《APEX磨机F&M系列》

	处理时间 min	粒子直径 nm	浓度 %	污染量 (浆料) mg/L					原料药 μg/g
				Zr	Y	Al	其他	TOTAL	
现有技术	70	210	5	1.6	0.48	-	-	-	-
最佳条件	45 (360)	199	40	0.39	0.17	0.17	-	0.73	1.6
每剂原料药 的比例	1/1.6	-	-	1/33	1/22	-	-	-	-

- 每升浆料 1 mg以下
- 每克原料药 1.6 μg (原来的1/30) (Zr+Y)
- 处理速度 1.6倍 (浓度换算)

图2 最佳条件改进

图1总结了通过3年的共同研究降低污染量的成果。通过逐一解析各种参数对比珠磨机产生污染的影响并进行优化，将料液污染量降低到0.73 mg/L。此外，图2总结了原料药的处理时间和每克原料药的接触时间。处理速度按浓度换算提高了1.6倍，污染量也成功地大幅降低为1.6 μg/g目标值，约为现有技术的1/30。

抑制污染量和高效化的重要参数有磨珠直径和圆周速率（转速）。粉碎效率和污染量两者需要权衡。对填充率和药物浓度也进行了研究，发现影响很小。由此，得出结论，最佳条件为珠径：0.5 mm以下的小粒径到中等粒径，周速：6 m/s以下的低速到中速，浓度为40 w/w%。

另外，除了把苯妥因作为模型药物进行了检验，其他的难溶性药物在相同条件下也实施了粉碎的结果，粉碎可以达到200nm。特别是，对低熔点的药物，也可以适用，如以前的技术难以粉碎的非诺贝特，显示了本技术的进一步适用性。

通过本共同研究开发的是一体式无密封珠磨“APEX磨F&M系列”。通过无密封，实现了来自机械密封的金属污染为零、密封液的混入为零、省略了由于机械密封的损伤而定期整備、装置的紧凑化，组装和分解容易，可实现浸泡放置清洗。此外，电动机直接连接旋转轴，取消了V带，防止了V带产生磨损粉末。以前，机械密封所承担的防珠漏是通过使用下降流和在磨机上部安装泵送环来解决的。从150 mL的实验机到2 L的生产机。无密封技术正在申请实用新型和专利。

广岛金属与机械公司从1983年开始生产销售湿珠磨机。技术研究开发越来越深入。平田先生以高品质纳米粒子医药品制造技术的领先企业为目标，满怀干劲地表示将进一步开展技术拓新。



上海奥法美嘉科技有限公司

上海市 闵行区 浦江镇 浦江高科技园F区
新骏环路 588 号 23 幢 402 室

Customer Service
Tel: 400-829-3090
Email: info@Alpharmaca.com



官方公众号



官方服务号