

ビーズミルを用いたコンタミレスナノ粉碎技術 XEROGRIN™ の開発

Development of XEROGRIN™ Bead Milling Technology with Less Metal Contamination

田中 宏典¹⁾、落井 裕也¹⁾、諸戸 康志¹⁾、平田 大介²⁾、茨城 哲治²⁾

Hironori TANAKA¹⁾, Yuya OCHII¹⁾, Yasushi MOROTO¹⁾, Daisuke HIRATA²⁾, Tetsuharu IBARAKI²⁾

¹⁾ 塩野義製薬株式会社 製剤研究所

²⁾ 株式会社 広島メタル & マシナリー ケムテック事業部

¹⁾ Formulation R&D Laboratory, Research Division, Shionogi & Co., Ltd.

²⁾ Chemtech Division, Hiroshima Metal & Machinery Co., Ltd.

■ 要旨

ナノ粒子化技術は難溶性薬物の経口投与後のバイオアベイラビリティを改善可能な技術のひとつである。ビーズミル法を利用したナノ粉碎プロセスにおいては、粉碎媒体であるジルコニアビーズとの衝突を利用して薬物を微粉碎可能であるが、それと同時にビーズ同士の衝突を避けることができないため、そのメカノケミカルストレスに起因した金属コンタミネーションが生じ、製品の汚染が懸念されている。これらの課題に対して著者らは、製薬企業と装置メーカーのコラボレーションによってコンタミレスナノ粉碎技術を追求めた。数年に渡る共同開発研究により、金属コンタミネーションに関する知見・ノウハウを集積し、系統的なデータ解析を行った結果、適切な装置条件と製剤処方、すなわちハードおよびソフトの両側面からアプローチすることで、既存技術を上回るコンタミレスナノ粉碎技術 XEROGRIN™ の開発に成功した。

■ Abstract

Drug nanocrystal is one of the most important technologies to enhance the bioavailability of poorly water-soluble drugs after oral administration. In nano-milling process using the bead milling, drug nanocrystals are generated by collision of grinding media, such as zirconia beads. However, the mechanochemical stress forced to the beads results in metal contamination that leads to safety concerns of the final pharmaceutical product. To address this issue, SHIONOGI and Hiroshima Metal & Machinery have collaborated to develop a novel bead milling technology with less metal contamination. Through this joint development research over several years, we have accumulated knowledge and know-how through systematic data analysis on metal contamination generated by bead milling processing. Finally, we have successfully established the XEROGRIN™ technology, which could minimize the metal contamination superior to current technology by optimizing milling parameters and formulation pH.

1 ナノ粉碎技術（ビーズミル法）の課題

難溶性薬物の経口投与におけるバイオアベイラビリティの改善研究は盛んに進められており、溶解性改善技術は経口投与後の暴露改善と、それに伴う用量低

減による製剤の小型化など、製造コストの低減および服薬性の向上が期待される。特にナノ粒子化技術は溶解性改善技術のひとつであり、原薬の比表面積を増大させることで薬物の溶解速度の改善が期待でき、経口投与後の消化管吸収を改善可能である。現在、ナノ粒

■ Keywords ■ bead milling, drug nanocrystals, metal contamination, pH optimization, milling parameters

子化技術は基礎研究のみならず商用生産にも適用されており、経口投与後の薬物動態を改善可能な有用な技術のひとつとして位置付けられている。

一般に、ナノ粒子を得るために現在最も汎用されている粉碎方式として、ビーズミルによる薬物粒子の湿式粉碎法が挙げられる。ビーズミルは粉碎媒体として0.1–1.0 mm 程度の直径を有するビーズを用いて、粉碎室内で攪拌して生じるビーズ間の衝突力を応用して薬物を微粒化する (Fig. 1)。ビーズミル法は他のナノ粒子化技術と比較して、生産性が高く、スケールアップ性に優れていることを特徴とする。

一方で、ビーズミル法をはじめとしたトップダウンプロセスによるナノ粉碎プロセスではメカノケミカルストレスに起因する金属コンタミネーションが生じ、製品中への汚染が懸念されている^{1, 2)}。コンタミネーション低減に関する研究は種々報告されているが、ビーズミル法は粉碎媒体であるビーズ同士の接触あるいはビーズと装置間の接触を避けることができないため、粉碎性能とコンタミネーションの発生はトレードオフの関係にある。したがって、今日に至っても、ビーズミル法の課題である金属コンタミネーションに関する研究においては未だ十分な解決策が得られていない。

2 先行ビーズミル技術 (NanoCrystal® 技術)

これまでに、ビーズミル法を使用したナノ結晶医薬品がいくつか発売されている。これらの製品に適用されている NanoCrystal® 技術は Alkermes 社が保有するビーズミルを用いたナノ粉碎技術であり、高架橋ポリスチレンビーズを粉碎媒体に適用したコンタミレスナノ粉碎技術として広く知られている³⁾。本技術により発生する重金属のコンタミネーションは薬物に対し

て 10 µg/g drug 以下であり、極めて高いレベルで金属コンタミネーションを低減可能とされている⁴⁾。本技術は特許により長年技術保護されていた背景から、代替技術が種々検討されたものの、商用生産に適用された例は限りなく少ない。したがって NanoCrystal® 技術は医薬品産業におけるコンタミレスナノ粉碎技術として world-leading 技術と位置付けられていた。

3 コンタミレスナノ粉碎技術 XEROGRIN™

ビーズミルプロセスにおける金属コンタミネーションの発生要因を解析した結果を Fig. 2 に示す。上述した金属コンタミネーションの課題に対して、塩野義製薬株式会社 (以下、当社) においてはマテリアル面でのアプローチは可能であったが、プロセスパラメーターに関してはそれぞれの影響度や、知見が不十分であったことに加え、装置改良の余地などを加味すると、当社単体では達成しえない課題であると結論した。そこで、当社は医薬品製造において要求される適正な製造管理と品質管理 (GMP、Good Manufacturing Practice) に精通し、ビーズミルメーカーとして高い技術開発力を有する広島メタル & マシナリー社と共同開発契約を締結し、2016 年からビーズミルを用いたコンタミレスナノ粉碎技術の開発に向けて共同研究を開始した。NanoCrystal® 技術を上回る世界トップレベルの技術開発を目標とし、製薬メーカーと装置メーカーのコラボレーションにより、ソフト面 (製剤処方) およびハード面 (装置条件) からビーズミルを用いたコンタミレスナノ粉碎技術を追求した。本共同研究を通じて見出したコンタミレスナノ粉碎技術を XEROGRIN™ (ゼログライン) と命名した。本稿では、これまでの共同研究により得られた成果⁵⁻⁷⁾ を総括して紹介する。

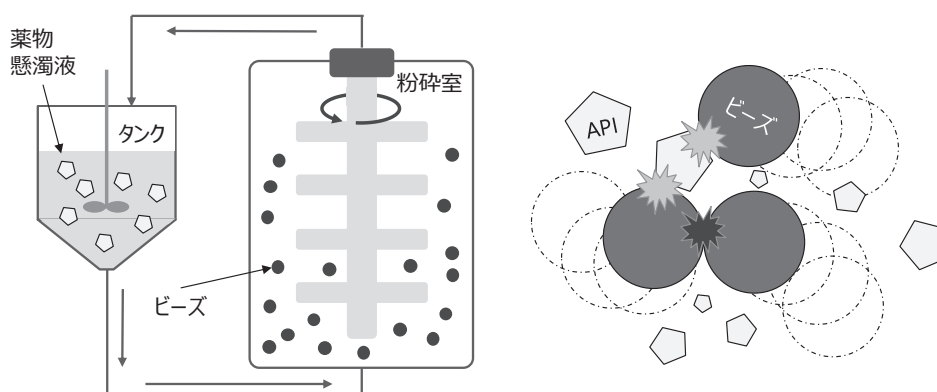


Fig. 1 ビーズミルのイメージ図
(左) ビーズミルの構造、(右) ビーズミルの粉碎メカニズム

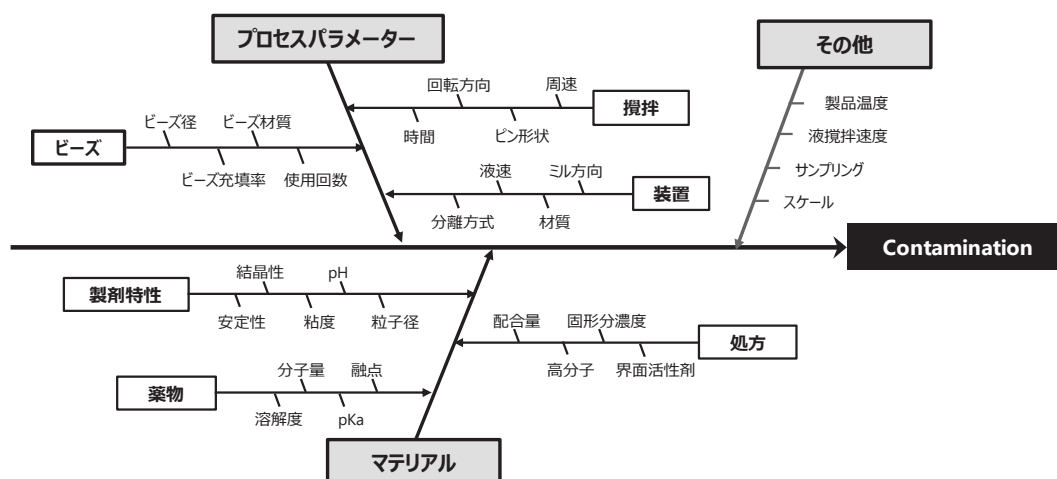


Fig. 2 ビーズミルプロセスにおける金属コンタミネーションの発生要因解析図

4 ソフト面からのアプローチ (pH 最適化)

4.1 フェニトイン粉砕処方の最適化

モデル薬物として難溶解性薬物フェニトイン (PHT、静岡カフェイン工業所) を用いた。まず PHT ナノ結晶懸濁液を安定的に分散可能な分散媒体の処方を検討した。本研究では経口投与実績のある添加剤を使用し、高分子としてヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC TC-5E、信越化学工業)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL、日本曹達)、ポリビニルピロリドン (PVP K-25、BASF) の 3 種類を選定した。更に、界面活性剤としてラウリル硫酸ナトリウム (SDS、BASF) を選定し、上述の高分子と組み合わせることで 3 種類の懸濁液の分散媒体処方とした。これらの分散媒体に PHT を懸濁分散させ、自転公転式ミキサー (NP-100、シンキー社製) にてジルコニアビーズ (YTZ-0.5、ニッカトール社製) を用いたナノ粉砕処理を実施した。分散媒体が PHT の粒子径推移に及ぼす影響を

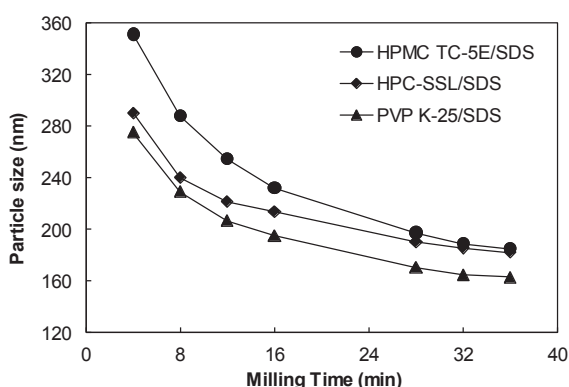


Fig. 3 製剤処方 (高分子 / 界面活性剤) が PHT 粒子径推移に及ぼす影響

Fig. 3 に示す。粉砕処理は PHT の粒子径の低下推移が平衡に達するまで実施した。その結果、PHT 粒子の粒子径低下推移は分散媒体の処方により異なっており、PVP K-25 および SDS を配合した場合に最も平衡後の到達粒子径が小さかった。したがって、以後の検討では、PHT ナノ結晶懸濁液を安定的に分散可能な PVP K-25 および SDS を配合した分散媒体を用いて検討を進めることとした。

4.2 添加剤が媒体 pH に及ぼす影響

ジルコニアビーズはビーズミル法において一般的に使用されている粉砕媒体である。その主成分である酸化ジルコニウムが酸化イットリウムにより部分安定化され、焼結助剤として酸化アルミニウムが配合される。これらの酸化物は温度や pH によって腐食しうるため、本研究では分散媒体の pH が粉砕プロセスにおいて発生する金属コンタミネーション量に及ぼす影響に着目した。

分散媒体の成分である各種添加剤が pH に及ぼす影響について評価した結果を Table 1 に示す。特に PVP K-25 を配合することにより、分散媒体の pH は 3.89 となり比較的強い酸性となった。PVP は分子構造の末端にアルデヒド基を有しており、そのうちのいくつか

Table 1 高分子および界面活性剤が分散媒体の pH に及ぼす影響

	SDS なし	SDS あり
高分子なし	6.15	6.05
PVP K-25	3.81	3.89
HPMC TC-5E	6.72	6.94
HPC-SSL	5.41	5.48

が水中でカルボン酸に酸化され、水溶液が酸性になったと考えられる。一方で、HPMC および HPC を加えた場合は、それぞれ若干アルカリ性および酸性側にシフトしたが、PVP K-25 の場合と比較して pH への影響は小さかった。したがって、PHT のビーズミル処理において最も粉碎効率がよい分散媒体処方であった PVP K-25 および SDS 配合処方、その懸濁液の pH を大きく低下させ酸性となっていることが確認され、ビーズミル処理中の金属コンタミネーション量に影響しうる可能性が示唆された。

4.3 ジルコニアビーズの pH 依存性の溶解度評価

続いて、ジルコニアビーズの pH 依存性溶解度を評価した。各種 pH を示す試験液におけるジルコニアビーズ構成成分の 24 時間後の溶解量、即ちジルコニウム (Zr)、イットリウム (Y)、アルミニウム (Al) およびこれらの合計値を評価した結果を Fig. 4 に示す。その結果、ジルコニアビーズを構成する成分のうち、主成分である Zr が最も大きい溶出量を示し、ジルコニアビーズが pH に依存して溶解することが示された。また、非常に興味深いことに、ジルコニアビーズの溶解量は pH 6.8 の範囲で最小となった。PHT 懸濁液として PVP K-25 および SDS を配合した場合には、懸濁液の pH が 3.89 を示すことから、懸濁液 pH を pH 6.8 の範囲で最適化することで、ジルコニアビーズから発生するコンタミネーション量を低減できる可能性が考えられた。

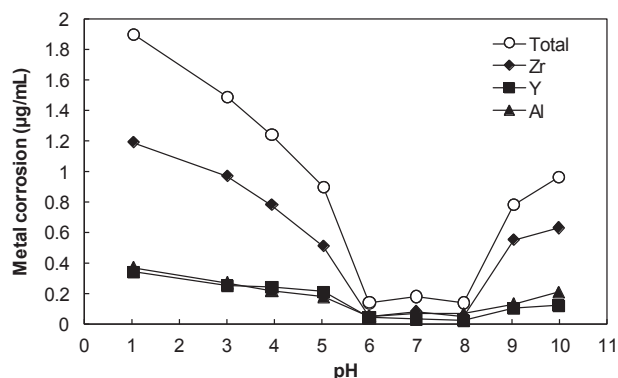


Fig. 4 ジルコニアビーズの pH 依存性溶解度

4.4 pH 最適化が PHT の粉碎効率に及ぼす影響

PHT 懸濁液の pH がビーズミル処理による粒子径推移に及ぼす影響を検討した。各種 pH に調整した PHT 懸濁液をビーズミル (ダイノミルリサーチラボ、WAB 社製) 処理した結果を Fig. 5 に示す。懸濁剤 pH を pH 6.67、7.36、8.14 および、ジルコニアビーズが溶解

しうる pH 10.37 に調整し、懸濁剤 pH を調整しなかった場合 (pH 3.88) と粉碎効率を比較した。粉碎処理開始 0.30 分において粒子径推移に若干の差を認めたものの、いずれも粉碎平衡に達したと考えられた 90 分処理後の粒子径は 0.23–0.26 μm であり、pH による PHT の粒子径推移に及ぼす影響は認められなかった。したがって検討した pH 範囲においては、懸濁液の pH がビーズミル処理効率に及ぼす影響は非常に小さいと考えられた。

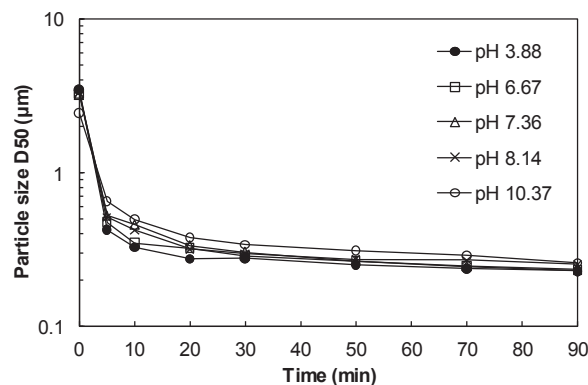


Fig. 5 懸濁液 pH がビーズミル処理による PHT 粒子径推移に及ぼす影響

4.5 pH 最適化が金属コンタミネーション量に及ぼす影響

金属コンタミネーションの評価においては、使用したジルコニアビーズおよびビーズミルの粉碎室材質に着目し、評価元素は Zr、Y および Al に限定した。粉碎処理後の金属コンタミネーション量に及ぼす影響を評価した結果を Fig. 6 に示す。金属コンタミネーションは、Zr、Al、Y の順に大きく、その量は処理時間が長いほど大きくなる傾向にあることが確認された。pH を 6.67–8.14 の範囲に調整した場合、pH 3.88 および pH 10.37 と比較して、ビーズミル処理中の金属コンタミネーション量を大きく抑制した。したがって、pH 最適化はビーズミル処理において非常に簡便な手法でありながら、非常に効果的に金属コンタミネーション量を低減可能であることが示された。

4.6 pH 最適化によるコンタミネーション量低減メカニズムの検証および考察

金属コンタミネーションの要因として、大きく以下の二つに分類されると考えられる。

要因 (1) ジルコニアビーズおよび粉碎室部材からの金属溶出物。

要因 (2) ビーズ間および粉碎室とビーズ間に生じ

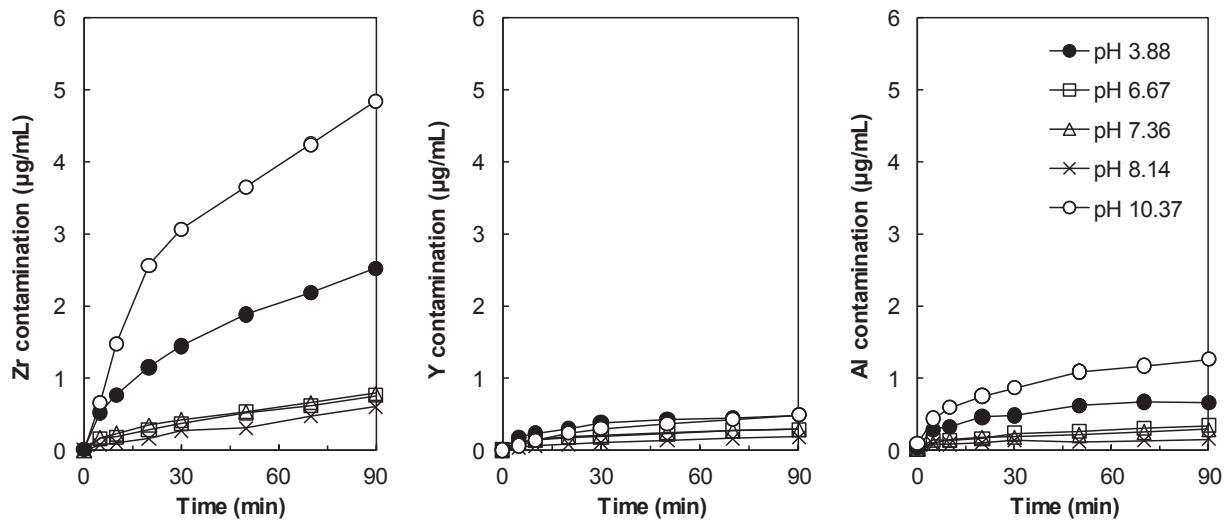


Fig. 6 pHがビーズミル処理中の金属コンタミネーション発生量に及ぼす影響

る物理的衝突に起因した金属摩耗。

上記の可能性について検証した結果を Fig. 7 に示す。要因 (1) の可能性を検証する目的で、ビーズミルの周速は 0 m/s に設定し、ビーズ同士あるいはビーズと粉碎室の衝突が生じない条件での金属コンタミネーション量を評価した。要因 (2) の可能性を検証する目的で、周速を 4 m/s に設定し、金属溶出のみならずビーズ / 装置摩耗の影響を加味した金属コンタミネーション量を評価した。

その結果、物理的衝突が発生しない条件 (周速 0 m/s) での pH 最適化による金属コンタミネーション低減量は 0.2 $\mu\text{g/mL}$ に留まった。一方で、溶解と物理的衝突を加味した場合 (周速 4 m/s)、pH 最適化による金属コンタミネーション低減量は 2.3 $\mu\text{g/mL}$ であった。つまり、要因 (1) に比して要因 (2) では pH 最適化により約 10 倍の金属コンタミネーション量の低減効果が確認された。したがって、pH 最適化により金属元素の溶解を抑制するのみならず、ビーズの衝突に起因する摩耗により発生する金属コンタミネーション量を低減可能であることが示された。

酸化ジルコニウムの結合力は、配合される酸化イッ

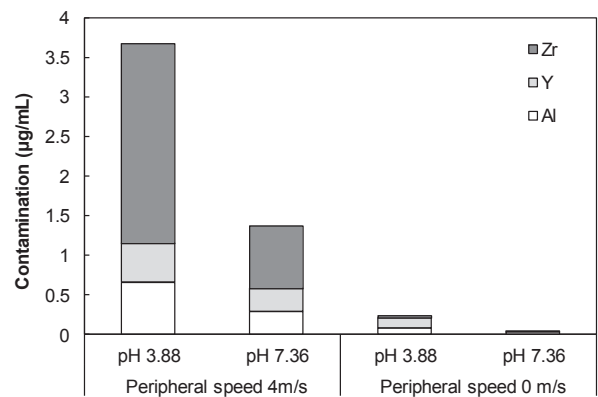


Fig. 7 pH最適化による金属コンタミネーション低減効果の比較

トリウムにより劇的に変動することが報告されており、ビーズ表面で正方晶から単方晶に相転移することでマイクロクラックが生じうる。また、損傷を受けたジルコニアビーズの使用は、その摩耗量が増加することが知られている。これらの知見と、本研究により得られた結果から、金属コンタミネーションの発生メカニズムは Fig. 8 に示すように考えることができる。

まず、粉碎媒体中でジルコニアビーズの表面から金

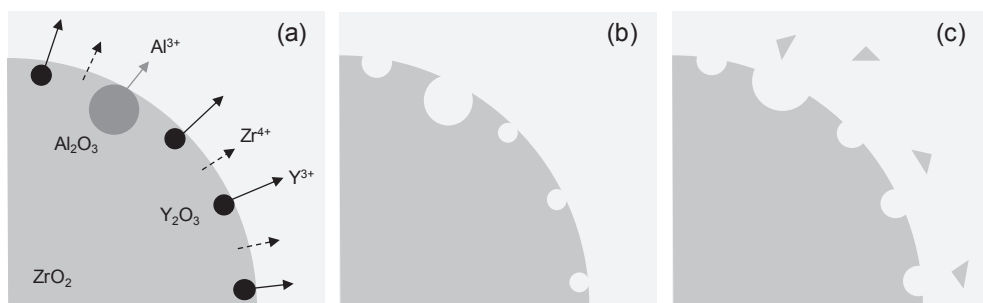


Fig. 8 ビーズミルプロセスにおけるビーズ表面溶解を起点とする金属コンタミネーション推定メカニズム

属が溶出し (Fig. 8 (a))、この溶出過程でビーズ表面の酸化ジルコニウムが不安定となり、かつ、マイクロクラックを生じる (Fig. 8 (b))。このように、不安定となったビーズ表面かつマイクロクラックを起点として、金属摩耗が発生する可能性がある (Fig. 8 (c))。pH 最適化によりビーズ表面の金属溶出量を低減できることから、上記のようなビーズの表面溶解を起点として発生する金属コンタミネーション量を低減できた可能性が考えられる。

4.7 小括

ビーズミルプロセスにおいて発生する金属コンタミネーション量を低減するために、ジルコニアビーズの pH 依存性溶解度に着目した。本研究結果により、pH 調整という極めて簡便な手法で、ジルコニアビーズの溶解を抑制し、非常に効果的に金属コンタミネーションを低減可能である上に、生産性 (粉碎効率) も損なわないことを見出した。

5 ハード面からのアプローチ (装置条件最適化)

一般的に、ビーズミルにおいて発生する金属コンタミネーションに関連する装置条件としては、Fig. 2 に示したように、ビーズ径、ビーズ充填率、周速等が挙げられる。特に、ビーズミルプロセスにおいてビーズの衝突エネルギーを考察すると、ビーズの移動速度およびビーズの質量などが重要因子となることから、装置条件を個々に切り離して検証・考察することが難しい。これら装置条件に関して、これまで体系的に評価および報告された例がないため、装置条件が金属コンタミネーション量に及ぼす影響について網羅的に検証し、最適解を導くこととした。

5.1 ビーズ径と周速が金属コンタミネーションに及ぼす影響

第 4 項同様にモデル薬物を PHT とし、PVP K-25 および SDS 配合処方を用いて PHT を分散させた。ビーズミルはアベックスミル (AM-015 型、広島メタル & マシナリー社製) を使用した。目標到達粒子径を 0.2 μm とし、ビーズ径がビーズミル処理後の金属コンタミネーション量に及ぼす影響について、周速毎に検討した結果を Fig. 9 に示す。ビーズ径が 0.5 mm の場合、周速が 8 m/s の時に金属コンタミネーションは最大 46.5 $\mu\text{g/mL}$ を示し、周速が 2 m/s のときに最小値 2.21 $\mu\text{g/mL}$ を示した。周速 2 m/s の場合、0.1 mm を除くすべてのビーズ径において、金属コンタミネーシ

ョンは最小化した。この結果は、周速が小さいほど金属コンタミネーションを低減可能であることを示唆するものであった。いずれの周速においても、ビーズ径が 0.3 mm のときに金属コンタミネーション量が最小となっており、特に周速 2 m/s、ビーズ径 0.3 mm の時に、検証した全ての試験条件の中で最小値を示した。したがって、ビーズミルの装置条件においてビーズ径に最適値があり、周速が小さいほど金属コンタミネーション量を低減可能であることが示された。

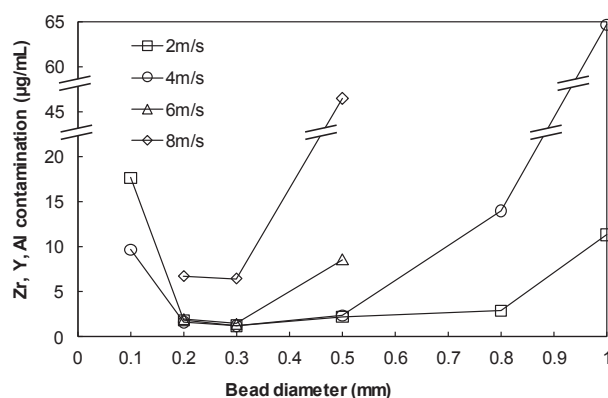


Fig. 9 各周速におけるビーズ径が金属コンタミネーションに及ぼす影響

(PHT 濃度 5% (w/w) ビーズ充填率 75% (v/v))

5.2 ビーズ充填率が粉碎時間と金属コンタミネーションに及ぼす影響

続いて、ビーズ径を 0.3 mm、周速を 2 m/s に固定し、ビーズ充填率が処理時間と金属コンタミネーション量に及ぼす影響を評価した結果を Fig. 10 に示す。ビーズ充填率が 25% (v/v) のとき、金属コンタミネーション合計量は 0.66 $\mu\text{g/mL}$ であり、検討した充填率の範囲で最小であったが、PHT 粒子が 0.2 μm に到達するまでの処理時間が最も長く 600 分を要した。一方で、ビーズ充填率が 90% (v/v) のとき、処理時間が最も短い 90 分であったが、金属コンタミネーションは 2.08 $\mu\text{g/mL}$ であり、最大となった。実生産スケールでの処理時間を考慮し、目標とする処理時間は 120 分以内であることを想定すると、これを満足するビーズ充填率は 75% (v/v) および 90% (v/v) であった。このときの金属コンタミネーション量はそれぞれ 1.24 および 2.08 $\mu\text{g/mL}$ であり、ビーズ充填率 75% (v/v) の方が 90% (v/v) の場合と比較して、40.9% 程度小さかった。

したがって、Fig. 9 および Fig. 10 の結果より、生産性と金属コンタミネーション低減を両立可能な

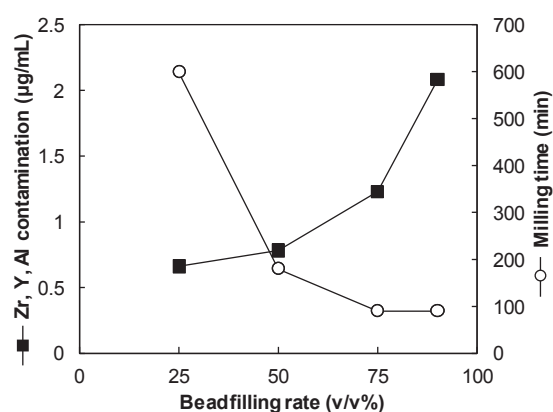


Fig. 10 ビーズ充填率が金属コンタミネーションおよび粉砕時間に及ぼす影響
(PHT 濃度 5% (w/w), 周速 2 m/s, ビーズ径 0.3 mm)

ビーズミル最適化パラメーターとして、ビーズ径 0.3 mm、周速 2 m/s、ビーズ充填率 75% (v/v) を設定した。

5.3 ビーズミル最適化パラメーターの適用可能性検証

最適化したビーズミルパラメーターについて、フェニトイン (PHT) 以外の難溶性薬物への適用可能性を検証することを目的として、メフェナム酸 (MFA、Cheng Fong Chemical)、イトラコナゾール (ITZ、J&H Chemical)、フェノフィブラート (FNB、Combi-Blocks) およびスルファメトキサゾール (SMX、Virchow Laboratories) をモデル薬物として選定した。これらの化合物の物理化学的特性を Table 2 に示す。分子量、溶解度および融点を始めとする物理化学的特性は薬物表面エネルギーに影響することから、粉砕効率やナノ粒子としての安定性に影響する可能性がある。特に FNB は低融点薬物 (融点: 83°C) であることから、ビーズミルの様に熱発生を伴うトップダウンプロセスにおいては微粒子化が困難と考えられている。これらの幅広い物理化学的特性を示すモデル薬物に対してビーズミル最適化パラメーターを適用し、粒

子径低下推移および金属コンタミネーション量を確認した。

Fig. 11 に決定した最適化パラメーターを種々のモデル薬物に適用した場合の粒子径低下推移を示す。目標粒子径である 0.2 μm 以下に到達した時点での粒子径および、処理時間については Table 3 に示す。最適化パラメーターを適用した結果、いずれの薬物においても処理開始 60 分以内に粒子径は大きく低下し、その後粉砕平衡に達する傾向が確認された。目標粒子径に到達するまでに必要とした処理時間は薬物によって異なったが (90 分–270 分)、いずれの薬物も 360 分以内に目標粒子径に到達し、多分散指数として算出した Span 値は 0.60–0.73 であった。したがって、最適化パラメーターによりいずれの薬物もナノ粉砕可能であり、得られたナノ結晶粒子はシャープな粒度分布を示していることが確認された。

更に、最適化パラメーターを用いて得た 0.2 μm のナノ結晶懸濁液中の金属コンタミネーション量を評価した結果を Table 3 に示す。最も金属コンタミネーション量が多かった Zr に着目すると、パラメーターを最適化していない場合、PHT 処理後の金属コンタミネーション量は 10.17 μg/mL であった。一方で、粉砕パラメーターを最適化することにより、Zr の金属コンタミネーション量は 0.64 μg/mL まで低減可能であった。その他の薬物については、SMX で最大 0.98 μg/mL、ITZ で最小値 0.35 μg/mL を示した。樹脂ビーズを用いて同様の処理をした場合に発生する Zr のコンタミネーション量が 0.7 μg/mL であることが報告されていることを考慮すると⁸⁾、最適化パラメーターは、ジルコニアビーズを適用しているにもかかわらず金属コンタミネーションの発生量を極めて高いレベルで抑制可能であることが示された。

5.4 薬物濃度が処理速度および金属コンタミネーション量に及ぼす影響

ビーズミル最適化パラメーターは金属コンタミネー

Table 2 難溶性モデル薬物の物理化学的特性

薬物	分子量 (g/mol)	融点 (°C)	溶解度 (μg/mL)	粒度分布 (μm)	
				D50	D90
PHT	252.27	295	37.8	20.06	30.56
MFA	241.29	230	36.2	12.88	23.37
ITZ	705.65	168	0.00964	15.83	73.11
FNB	360.84	83	0.42	32.84	60.21
SMX	253.28	168	610	16.12	28.10

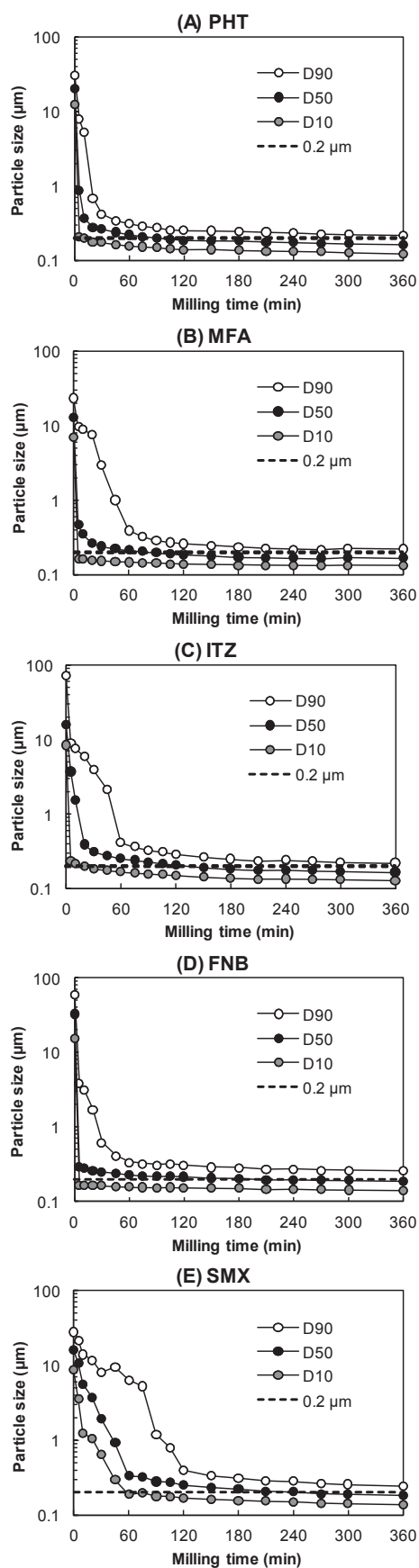


Fig. 11 最適化パラメータを用いた各種薬物のビーズミル処理結果
(A) PHT, (B) MFA, (C) ITZ, (D) FNB, (E) SMX

ション量を低減可能であるが、超低速運転 (2 m/s) による粉碎方法は、処理速度が小さいことが課題であった。そこで、処理速度を改善することを目的に、懸濁液中の薬物配合量を増加させ、薬物濃度が薬物の粒子径推移に及ぼす影響について検討した結果を Fig. 12 に示す。その結果、5% (w/w) から 40% (w/w) の範囲で PHT 濃度を増加させても粉碎効率には大きく影響しないことが確認された。ただし、薬物濃度 50% (w/w) の場合、粉碎経時で懸濁液の粘度が増加し、粉碎室圧力が増大したため、本検討処方において安定的にビーズミルを運転するための薬物濃度の上限は約 40% (w/w) 程度と推察された。したがって、Table 4 に示すように、薬物濃度を 5% (w/w) から 40% (w/w) に設定することで、処理速度 (g/h) について約 7.8 倍の向上が確認できた。

また、ビーズミル処理後の製剤中の金属コンタミネーション量を評価した結果を Table 4 に示す。その結果、薬物濃度を 5–40% (w/w) の範囲で変化させても粉碎後の製剤中の金属コンタミネーション量には差を認めなかった。したがって、薬物当たりの金属コンタミネーション量 (μg/g drug) は薬物濃度が大きいほど小さくなった。特に、薬物濃度 30% (w/w) および 40% (w/w) の場合、薬物当たりの金属コンタミネーション量はそれぞれ 4.02 μg/g drug および 3.14 μg/g drug であったことから、この値は NanoCrystal® 技術に記載されている管理参考値 (<10 μg/g drug) を下回る金属コンタミネーション量であった。本技術においては、NanoCrystal® 技術で利用される高架橋ポリスチレンビーズのような特殊なビーズを使用せず、樹脂ビーズ由来のコンタミネーションも発生しないため、先行技術を上回るレベルでのコンタミネーション管理が可能であると考えられる。

5.5 小括

本研究では、ビーズミル法の課題である金属コンタミネーションを低減させるために、ビーズミルの粉碎パラメーター (ビーズ径、周速、および充填率) を最適化した。加えて、薬物濃度が処理時間および金属コンタミネーション量に及ぼす影響が小さいことを明らかにし、実用性が高く、NanoCrystal® 技術を凌駕しうるコンタミレス粉碎技術を開発した。本知見はビーズミルを用いたコンタミレス粉碎技術の生産プロセスの開発において、粉碎パラメーターを設定、考察する上で重要な知見のひとつとなり得ると考える。

Table 3 各薬物のビーズミル処理後の粒度分布および金属コンタミネーション評価結果

粉砕 パラメーター	薬物	処理時間 (分)	粒度分布				金属コンタミネーション (μg/mL)			
			D10 (μm)	D50 (μm)	D90 (μm)	Span	Zr	Y	Al	合計
Not optimized ¹	PHT	120	0.1504	0.1990	0.2693	0.60	10.17	0.87	2.93	13.97
Optimized ²	PHT	90	0.1491	0.1998	0.2732	0.62	0.64	0.35	0.24	1.23
	MFA	90	0.1419	0.1979	0.2864	0.73	0.71	0.29	0.26	1.26
	ITZ	150	0.1428	0.1932	0.2664	0.64	0.35	0.35	0.36	1.06
	FNB	210	0.1454	0.1955	0.2677	0.63	0.79	0.30	0.26	1.35
	SMX	270	0.1437	0.1931	0.2655	0.63	0.98	0.32	0.24	1.54

¹ 周速度 4m/s, ビーズ充填率 75% (v/v), ビーズ径 0.8 mm

² 周速度 2m/s, ビーズ充填率 75% (v/v), ビーズ径 0.3 mm

Table 4 薬物濃度が処理速度および金属コンタミネーション量に及ぼす影響

薬物濃度 [% (w/w)]	処理速度 (g/h)	金属コンタミネーション				
		個々値			合計値	
		Zr (μg/mL)	Y (μg/mL)	Al (μg/mL)	μg/mL	μg/g drug
5	17	0.65	0.35	0.24	1.24	24.31
30	100	0.77	0.32	0.20	1.29	4.02
40	133	0.84	0.33	0.21	1.38	3.14

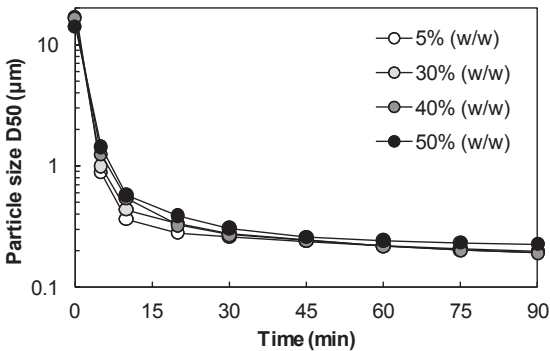


Fig. 12 PHT 濃度が薬物の粒子径推移に及ぼす影響

6 総括

XEROGRIN™ 技術は上述したとおり、製薬メーカーと装置メーカーのコラボレーションにより開発され、ソフト面 (pH 最適化) およびハード面 (装置条件最適化) の両面からのアプローチを組み合わせた、実用性の高いコンタミレスナノ粉碎技術である。更に広島メタル & マシナリー社では、業界初のメカニカルシール省略型ビーズミル (アベックスミル F&M、Fig. 13) を開発し、医薬品・食品分野におけるシール液・摺動部材からのコンタミ発生および分解洗浄作

業の煩雑化という課題に取り組み、製品化に成功している。こうした成果は、異分野業界の技術の結集が成し遂げた成果であると考えている。

XEROGRIN™ 技術は、ナノ粒子化による経口投与後の経口吸収性の改善のみならず、品質管理がより厳しい非経口投与経路への適用が可能である。特に近年ではナノ粒子化技術は懸濁性注射製剤への適用など



Fig. 13 シールレスビーズミル (アベックスミル F&M)

が進められており、服薬アドヒアランスに革新をもたらしている。本技術が今後製剤開発において新たな付加価値を生み出し、患者さまや社会の困りごとに貢献できれば幸いである。

7 謝辞

XEROGRINTM 技術に関する本共同研究成果の外部発表、特に論文投稿や学会発表において御指導頂きました神戸薬科大学 薬剤学研究室 大河原 賢一 教授にこの場をお借りして心より御礼申し上げます。

参考文献

- 1) Rahman M., Hussain A., Iqbal Z., Harwansh R., Singh L., Ahmad S., *Micro and Nanosystems*, 5, 273-287 (2013).
- 2) Agrawal Y., Patel V., *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 2, 81

(2011).

- 3) Merisko-Liversidge E., Liversidge G. G., *Advanced Drug Delivery Reviews*, 63, 427-440 (2011).
- 4) Czekai D. A., Reed R. G., *US patent 6, 582, 285 B2*, (2003).
- 5) Tanaka H., Ochii Y., Moroto Y., Ibaraki T., Ogawara K., *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 69, 81-85 (2021).
- 6) Tanaka H., Ochii Y., Moroto Y., Hirata D., Ibaraki T., Ogawara K., *BPB Reports*, 5, 45-49 (2022).
- 7) Tanaka H., Ochii Y., Moroto Y., Hirata D., Ibaraki T., Ogawara K., *Pharmaceutics*, 14, 2633 (2022).
- 8) Bruno J. A., Doty B. D., Gustow E., Illig K. J., Rajagopalan N., Sarpotdar P., *US patent 5, 518, 187*, (1996).

製剤機械と技術の検索サイト

製剤機械技術ハンドブック オンライン版

製剤研究の一助として製剤プロセスの単位操作と対照となる製剤機器情報を収載！

＊第2章以降は会員限定です。

✓ 新たに「企業別検索機能」が追加され、より便利に！

「企業別検索機能」のほか「登録企業一覧」も追加されより使いやすく。

✓ どなたでも閲覧可能！

第1章「単位操作と製剤機器」はPW不要でどなたでも閲覧できます。

✓ 広く多くの機器をサクサク検索！

30社約300点の製剤機器情報をフリーワードで検索、1機種1頁で掲載。

✓ 年2回製剤機器情報を更新！

最新の機器情報に更新され、新たに登録機器数も増えました。
(最終更新日：2023年10月)

アクセスはこちら

<https://handbook.seikiken.or.jp>

製剤機械技術ハンドブック 検索



X @jspme_tweet



<製品掲載随時受付中>

一般社団法人 製剤機械技術学会

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町2-3-15 共同ビル(新本町)4階
TEL: 03-6262-7676 FAX: 03-6262-7677
E-mail: info@seikiken.or.jp <https://seikiken.or.jp>