

使用珠磨机的超低污染纳米晶配方制造技术

纳米晶制剂制造技术的发展需求

由于最近许多新的候选药物化合物水溶性差¹, 药物在体内的吸收差阻碍了药物的开发。

将API 研磨至纳米级可以增加药物比表面积, 提高药物溶解度。目前, 湿式珠磨机仍是制备纳米晶制剂的主要方法。^{2,3}珠磨机虽然生产能力大, 但存在珠子和研磨构件磨损, 产品中的污染物浓度高的问题。

减少化学品的污染是纳米晶制剂制备的重要议题之一, 我们需要开发一种珠磨加工技术以减少珠磨机对药物的污染。为满足这一需求, 我们与 Shionogi Pharmaceutical Co., Ltd.(盐野义) 签订了一项联合研究协议, 开发了一种新的珠磨技术, 可减少药物污染和缩短珠磨时间。

在珠磨机上制造纳米晶体制剂的发展目标

在开发新的珠磨机技术时, 我们设定了以下目标:

与传统技术相比, 将浆料中的污染浓度降低到1 mg/L或以下, 而将原料药中的污染浓度降低到1/10或以下。此外, 由于纳米晶体制剂通常约为200 nm, 考虑到商业生产的效率和产能, 我们的目标是能够在短时间内(约 30 分钟至数小时)将原料药处理至200 nm。此外, 由于制药机械需要定期进行机器清洁, 因此我们的目标是提高珠磨机的清洁性能以及破碎性能。

发展目标

- (1) 减少污染(浆料中 1 mg/L以下, API 中的污染物浓度为传统技术的 1/10 或以下)
- (2) 提高生产效率(约 30 分钟至数小时将物料研磨至200 nm)
- (3) 提高珠磨机的清洁能力

实现发展目标的方法

一般来说, 珠磨机加工中产品的大部分污染是由于研磨珠衍生的污染, 例如由于研磨珠之间的接触而导致的研磨珠磨损以及由于研磨珠与研磨机部件之间的接触而导致的部件磨损。由于珠磨机结构和操作条件是影响磨珠污染和处理效率的重要因素, 我们以优化这些开发主题进行了实验。

此外, 由于机械密封的固定部件和旋转部件之间的滑动, 部件(W和Ni等金属)会磨损。为了满足注射液等对污染浓度极低的需求, 我们开发了一种无需机械密封的珠磨机, 以防止来自机械密封的污染。

运行条件和珠磨机结构优化的考虑

① 操作条件(珠径和搅拌转子圆周速度)

在开发兼具减少污染和提高处理效率两种功能的珠磨机时,我们优化了珠径和搅拌转子圆周速度这两个条件,这两个条件对污染浓度和处理效率影响最大。图1显示了磨珠直径的最佳范围,图2显示了搅拌转子圆周速度的最佳范围。

珠径

处理后的浆料中的污染物浓度由每小时的污染物浓度和处理时间的乘积确定。为了降低每小时的污染浓度,使用质量小、冲击力小的小直径珠子是有效的。然而,对于极小直径的珠子,由于珠子的比表面积增加,珠子之间的接触频率变得过高,污染浓度增加。因此,可以认为降低每小时的污染浓度的珠子直径在直径相对较小的珠子一侧具有最佳范围,尽管它是中等尺寸。

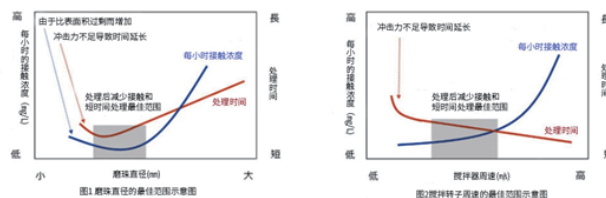
搅拌转子圆周速度

一般而言,每小时的污染浓度在低圆周速度侧时,随着圆周速度的增加而相对缓慢地增加,但达到某个圆周速度或更高的圆周速度后随着圆周速度的增加污染程度倾向于急剧增加。因此,低圆周速度运转对于降低每小时的污染浓度是有效的。

但是,在极低圆周速度运转时,由于冲击力不足,加工时间明显更长。并且在一定圆周速度内,加工时间与圆周速度成反比。因此,在高圆周速度下操作对于缩短加工时间是有效的。由于处理后浆料中的污染浓度是每小时污染浓度与处理时间的乘积,因此,结合两项因素,圆周速度范围接近中间圆周速度时处理后浆料中污染物浓度较低。然而,对于软的纳米晶原料,由于它们可以在相对较低

的圆周速度下加工,因此在低圆周速度侧的搅拌转子的圆周速度被认为具有最佳范围,可以实现减少污染和提高生产效率

基于以上考虑,通过实验方案设计实验条件。



② 珠磨机结构

为了找到珠子直径和搅拌转子圆周速度的最佳范围,我们选择了一种即使是小直径珠子也能在低圆周速度下运行并且具有良好研磨效率的磨机类型。

珠磨机有卧式和立式两种。图3显示了卧式和立式珠磨机的形状,但在卧式珠磨机中,珠子在低速运行时不会卷到顶部,从而在磨机顶部形成一个没有珠子的空间,并且浆料通过时会发生短通现象,从而降低了研磨效率。另一方面,在立式珠磨机中,重力导致大量珠子积聚在磨机底部。在磨机底部,珠子沿圆周方向均匀分布,使所有浆料与珠子有效接触,防止短通现象。此外,通过将磨机中的浆料向动,浆料流动的作用除了重力外,还会在底部进一步积聚珠子,从而提高研磨效率。

在我们的立式珠磨机 Apex Mill (AM)⁴中,在磨机底部有一个带有狭缝式锥形分离器的珠粒分离装置,可以使浆料向下流动,因此是最适用于进行此实验的珠磨机。此外,锥形分离器可通过检测磨机内部压力并自动调整狭缝宽度来防止堵塞,因此可以使用小直径珠粒处理高浓度浆料。

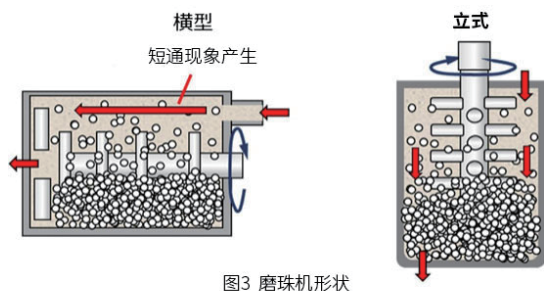


图3 磨珠机形状

实验结果

基于上述考虑,我们使用了Apex Mill (AM) 立式珠磨机的实验机 (150 mL) 对最佳加工条件进行了综合实验。实验使用了典型的纳米晶制剂原料苯妥英。

作为粉碎处理的示例,图4显示了粒度变化。在本例中,在 60 分钟内研磨到 200 nm,并在 90 分钟内研磨到 180 nm。

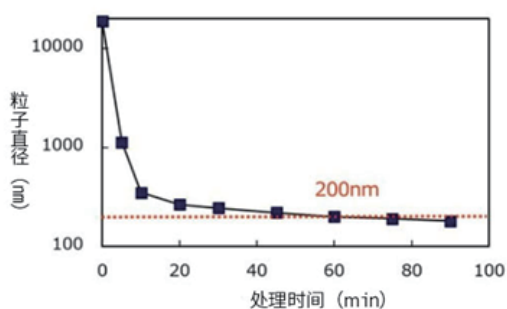


图4 苯妥英粒子直径转变(粉碎实例)

图 5 显示了在与盐野义制药株式会社进行为期 3 年的联合研究期间,通过综合实验获得的减少污染量的结果。显示了从研究开始到每个阶段的浆料中污染浓度最低值的转变。通过一一阐明和优化各种参数对珠磨机污染的影响,我们能够将每份浆料的污染量从研究开始时的6.38 mg/L降低到0.73 mg/L,即低于目标。该值换算成原料药中的污染浓度相当于1.6 μ g/g (ppm),通过现有技术使污染浓度从几十到几百 μ g/g的污染浓度显著降低。该数值体现了我们能够在纳米药物原料药的生产中取得良好的效果。

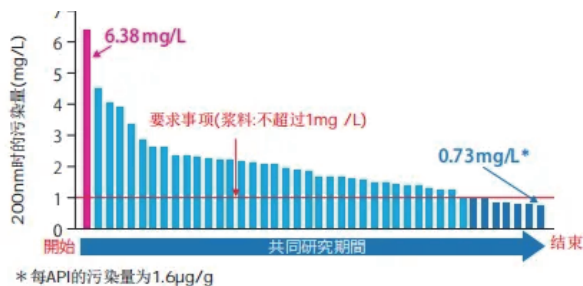


图5. 共同研究期间减少接触的成果的推移

无密封AM珠磨机结构

为了防止机械密封产生的金属污染,我开发了业无密封AM的珠磨机(以下简称“无密封AM”)。对于无密封AM,在珠磨机的上部安装一个储浆罐,在浆料储罐的底部安装一个具有泵功能的组件(泵环)。(见图6)由于泵功能,这会产生推力,即使没有机械密封也能对磨机内部加压,防止浆料和珠子泄漏。

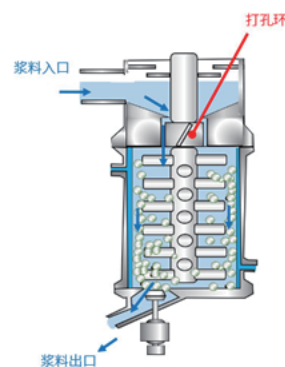


图6. 无密封AM珠磨机结构

实验结果(无密封操作的影响)

在Apex珠磨机中,我们比较了传统AM(带密封)和无密封AM的研磨能力。图7显示了粉碎过程中的粒径转变。两者的粒度转变几乎相同,表明由于无密封操作,对加工时间没有影响。

我们还通过使其无密封来确认机械密封产生的浆料中的污染浓度。表1比较了浆料中的污染浓度。用钨(W)和镍(Ni)评估浆料中的污染浓度,钨(W)和镍(Ni)是机械密封滑动构件。在常规AM中,检测到的W为0.03 mg/L,但在无密封AM中,机械密封的金属污染浓度为0 mg/L。

此外,无密封设计解决了机械密封带来的复杂拆卸和清洁问题,使定期机械清洁更容易。因此,无密封AM是一种具有显著改善可清洁性的机器。

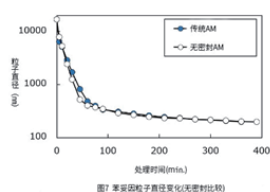


表1 浆料中接触浓度比较表

机器	浆料中接触浓度(mg/L)	
	W	Ni
传统AM	0.03	0.00
无密封AM	0.00	0.00

结论

从这项研究中发现,在使用珠磨机生产纳米晶配方中,可以通过在以下条件下进行加工来显著抑制金属元素从珠子到药物中的污染,同时保持或提高生产率。

在珠磨机的加工条件方面,我们阐明了通过使用0.5mm或更小的小直径珠子并以低速和中速旋转搅拌转子,可以将浆料中的金属污染降低到1mg / L或更低。此外,相要达到这种情况的处理设备,最好使用立式珠磨机,即使在离心力减小的低速搅拌条件下,也可以防止珠子在圆周方向上不均匀分布。此外,我们开发了省略机械密封的“无密封珠磨机”,并成功地消除了机械密封滑动部件的污染。

如表2所示,在最佳条件下,无密封AM在浆料中的实验结果被控制到约0.6 mg/L。这是其他公司珠磨机工厂类似实验中处理浓度的1/4。此外,该珠磨机可以进行40%固含量的高浓度处理,进一步将原料药中的污染浓度降低到常规水平的1/8,从而使每个原料药的金属污染浓度可以显著降低到传统技术的1/30或更低。

因此,我们能够实现研究前设定的污染浓度和处理效率目标,并通过使其无密封来实现提高机器可清洁性的目标。无密封增材制造是活性药物成分(API)研磨的较好的珠磨机,可显著降低污染物浓度。未来,我们将努力利用本研究获得的纳米晶制剂制造珠磨技术为新药开发的开发和传播做出贡献。

表2 无密封AM粉碎的实验例(Tr:检测极限以下)

研磨机	内容积	处理条件		处理结果		金属混入率(mg/L) 200nm时			
		磨珠直径	圆周速度	200nm 到达时间	105分 到达粒径	Zr	Y	Ni	W
无密封AM	150cc	0.3mm	4m/s	60分	175nm	0.62	0.23	Tr	Tr



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