

医薬品合成プラント設計上の注意点

Some Points to Note in Designing Plants for Synthesizing Pharmaceuticals



(化)プラント部 エンジニアリング
三 杉 弘
Hiroshi Misugi
佐 伯 一 丸
Kazumaru Saeki

In addition to various kinds of glasslined chemical equipment, we have been manufacturing Wiped Film Evaporators and Dryers (SV Mixers, Conical Dryers etc).

Utilizing these equipment, we have long experience in the design and construction of various plants for fine chemicals.

This report presents some points in designing plants for synthesizing pharmaceuticals.

まえがき

当社はグラスライニング製各種機器をはじめ、薄膜蒸留装置（ワイブレン）、乾燥機（SVミキサー、ユニカルドライヤー）、水平軸遠心分離機（ロパテル遠心分離機）、軸流式微粉碎機（ヤコブソンミル）と自社に特長ある単体機器を数多く有し、それらを活用しファインケミカル分野に多くのプラント建設実績がある。

大量生産型コモディティー商品から、高品質、高付加価値製品の比重を高める方向にある今日の化学工業界において、ファインケミカルプラントのニーズは多い。

ファインケミカルプラントの中でも、医薬品合成プラントに関して、その特長及び設計の注意点を述べる。

1. 医薬品合成プラントの特長

一般に 医薬品製造は 発酵、反応工程を含む 医薬品原末（バルク）工程と、これを剤形に加工する製剤工程に分けられる。医薬品合成は、この原末工程の一つで次のような特長がある。

- (1) 反応、抽出、蒸発・濃縮、晶析、固液分離、乾燥等の単位操作の複雑な組合せ操作で構成され、バッチ操作が主である。
- (2) 製品のライフサイクル、品種の多さから多品種少量生産を行うマルチパーパスシステムが多い。
- (3) 原料及び製品が粉体の場合が多く、粉体、スラリー、ケーキ等の取扱に注意を要する。
- (4) 医薬品製造という性質上、品質管理、安全性が重要であり作業環境、作業雰囲気等コンタミネーション防止に対して十分な配慮が必要である。

2. プラント設計上の注意点

医薬品合成プラント設計に際しては、先に挙げたような特長を考慮しながら設計作業を進めていく必要がある。そのいくつかの注意点について次に述べる。

2.1 建屋

- 1) 医薬品製造という性質上、品質管理が容易なように装置は屋内に設置する。
- 2) 装置架台と建屋は将来の設備変更を考慮して、各々独立した構造としたほうが良い。

3) 建屋外壁材は、屋内にほこりのたちにくいALC材等が好ましいが、経済性もありスレートを用いることも多い。この時、胴縁に用いる軽量型鋼の溝はほこりの溜らぬよう下方向に向けるといったきめ細かい配慮が必要である。

4) 操作床の開口部は、水切りを全周に施工し、下層階への液洩れを防止する。

5) 床は洗浄し易いように配慮し、各床には集水溝を設けておいて1階床廃水溝に集水できるようにする。

6) 屋内で溶剤、粉体の投入が日常的に行われるため、十分な換気装置を考慮する。また必要な箇所には、局所排気装置を配備する。

2.2 レイアウト

第1図に基本的な医薬品合成プラントの反応工程まわりのフローを示す。

1) 機器のレイアウトは、工程及び製品の流れに従って上から下へ重力による移送が最もシンプルで好ましい。

2) 配置計画に当たっては、将来の単位操作機器の組み合わせ変更及びプロセス変更に対応出来るよう、余裕ある配置が必要である。

3) 遠心分離機まわりは、ケーキの搬出作業と耐振動対策を考慮して機器の設置高さを決定する。

4) 多量に使用する溶剤等は、その受入れも考慮し、屋外設置（空間の有効利用を計るなら屋外地下タンクにする）を考慮する。屋外に多種類の溶剤タンクが必要であるなら筒内分割タンク等を考慮する。第2図に配置例を示す。

5) 乾燥工程は一般的に最終行程で、粉体を取扱うため、特にコンタミネーションに対する配慮が必要である。そのため次のような細かい配慮を要する。

- ・他薬剤の混入防止のため乾燥機は1機ごとに各々隔離された部屋に納めるようにする。
- ・各部屋ごとに換気装置を設ける。換気回数は少なくとも20回/h程度とする。
- ・床は水洗し易い構造及び材質とし、排水が容易になるよう側溝を設ける。床がコンクリートの場合、床のコー

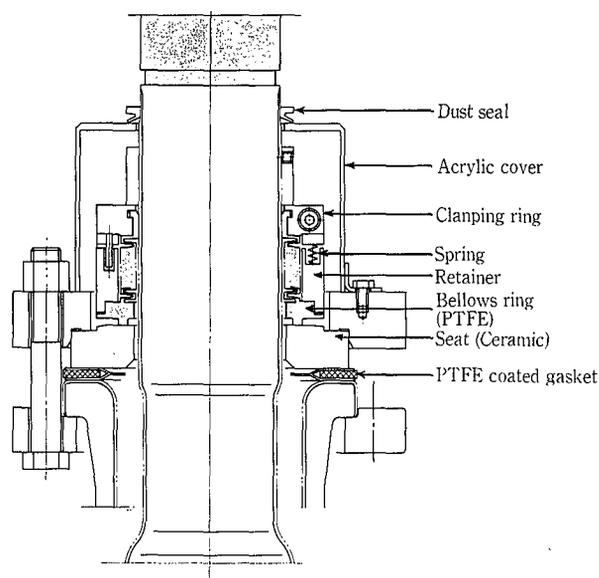
ンクリート粉塵飛散防止のため、防塵塗装若しくは耐薬品性の樹脂コーティングの施工を行う。

- 乾燥機室内壁材は静電気の発生が少なく耐水性のある防災材料を選ぶ。
- 粉体のパッキング作業箇所には粉塵防止のため局所排気装置を配備する。

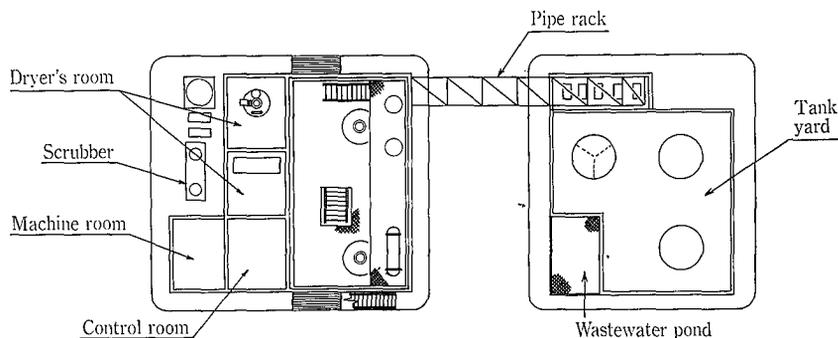
2. 3 機器

2. 3. 1 反応缶

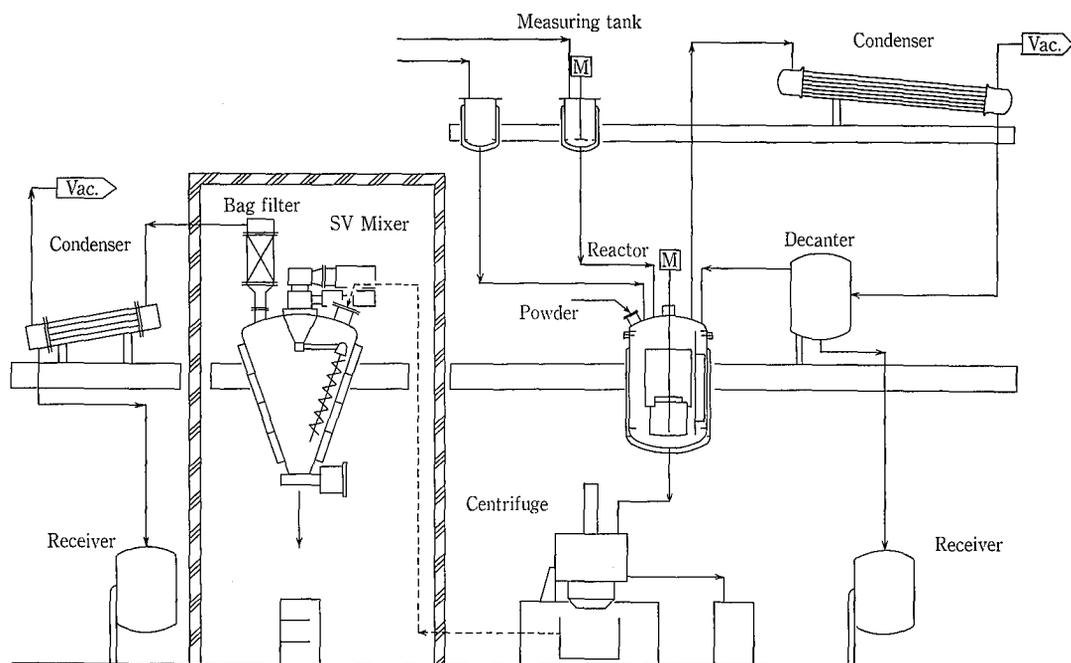
- 1) 反応缶は設備費の低減を計るためにも各工程のタイムサイクルをみながら多目的（反応，抽出，晶析，蒸留）に使用出来るように考慮する。
- 2) 医薬品合成の反応缶はガラスライニング製機器が使用されることが多い。これは原料に酸系統が多いことと内面の洗浄性がよい等によるが、ガラスは無機質であり金属イオンの溶出が無いことも重要な要素である。（金属製の反応缶を使用する場合は洗浄を考慮して缶内面の研磨を行う）
- 3) 医薬品ではコンタミ及び缶内への異物の混入をきらうため、軸封には特別な配慮をする必要がある。グランドパッキンを使用する場合はごみ受等の取付，メカニカルシールを使用する場合はシール液が混入してもよい物を出来るだけ使用する。（例えば，水，アルコール等）缶内圧力が真空 $\sim 2 \text{ Kg/cm}^2$ （真空 $\sim 0.19 \text{ MPa}$ ）以下であるなら，シーラントの不要なドライシールの使用が好ましい。第3図にドライシールの構造を示す。



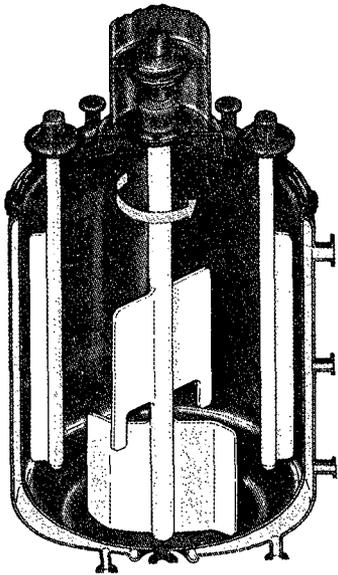
第3図 ドライシールの断面
Fig. 3 Section of dry seal



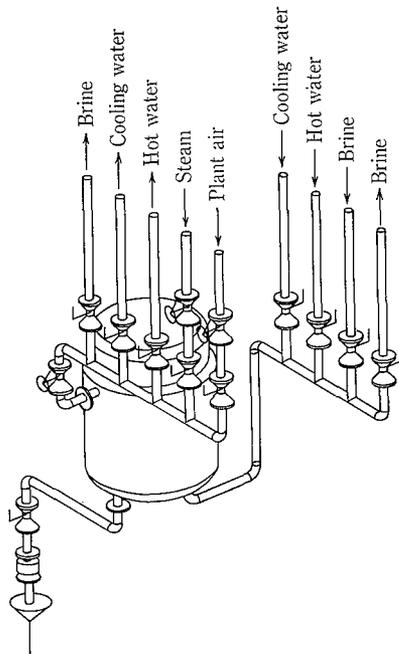
第2図 合成プラント配置図
Fig. 2 Plot plan of synthesizing plant



第1図 医薬合成プラントの基本的フロー
Fig. 1 Typical flow of synthesizing pharmaceuticals



第4図 フルゾーン翼
Fig. 4 FULLZONE



第6図 反応缶のユーティリティー配管
Fig. 6 Utility pipings for reactor

4) 攪拌翼は多目的に適した形式とする。

本目的に対しては

- ・広い粘度範囲で効率よい均一混合が出来る。
- ・低回転で個体粒子を壊さず均一に浮遊出来る。
- ・小さい攪拌動力で効率よく液滴を分散出来る。

当社のフルゾーン翼が有効である。

その構造及び性能を第4図、第5図に示す。

5) 反応缶ジャケットユーティリティーは多目的に対応出来るようスチーム、冷却水、温水、ブライン各々がうまく利用出来る配管の接続を行う。第6図に配管例を示す。

その他、極めてクリーンな環境で製造を必要とされる製品については反応缶外部にも様々な工夫が必要となる。こ

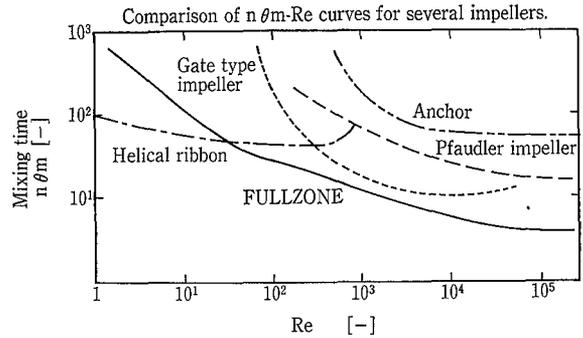
第5図 フルゾーン翼の特性

Fig. 5 Characteristic of FULLZONE

広い粘度範囲で効率よい均一混合

—Mixing characteristic

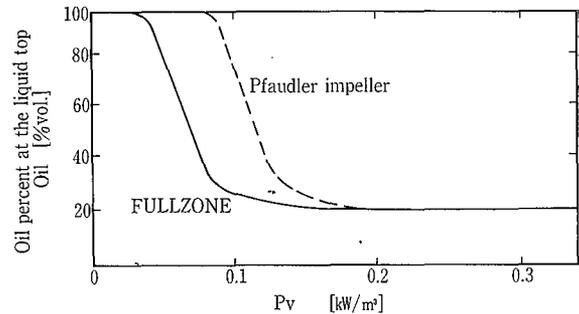
Uniform and efficient mixing over a wide range of viscosity.



小さい攪拌動力で効率よく液滴を分散

—Liquid-liquid agitating characteristic

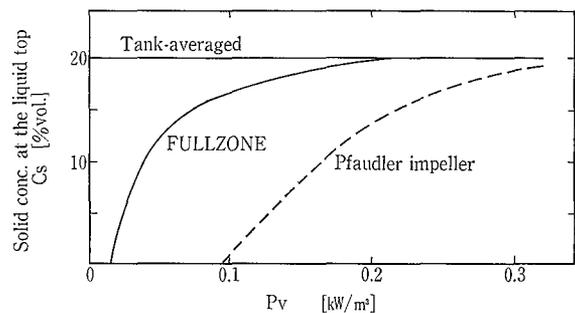
High-efficient dispersion of droplets with less power consumption.



低回転で固体粒子を壊さず均一に浮遊

—Solid-liquid agitating characteristic

Uniform dispersion of solid particles at low agitator speed, with less damage to the particles.



のニーズにマッチした反応缶として、外面はステンレスソリッドを使用し内面グラスライニングを施工したRXシリーズリアクターがあり、その図を第7図に示す。

2. 3. 2 固液分離器

医薬関係では有機溶媒使用に伴う設備の密閉性並びに省力化の観点から遠心分離機を使用することが多い。次に遠心分離機の特長を示す。

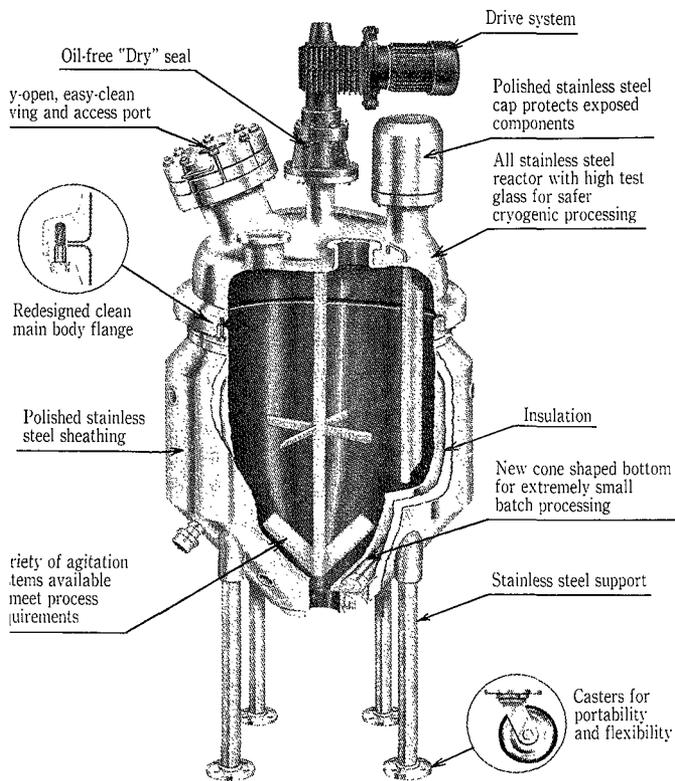


Fig. 7 An inside look at the RX series pharmaceutical glasteel reactor

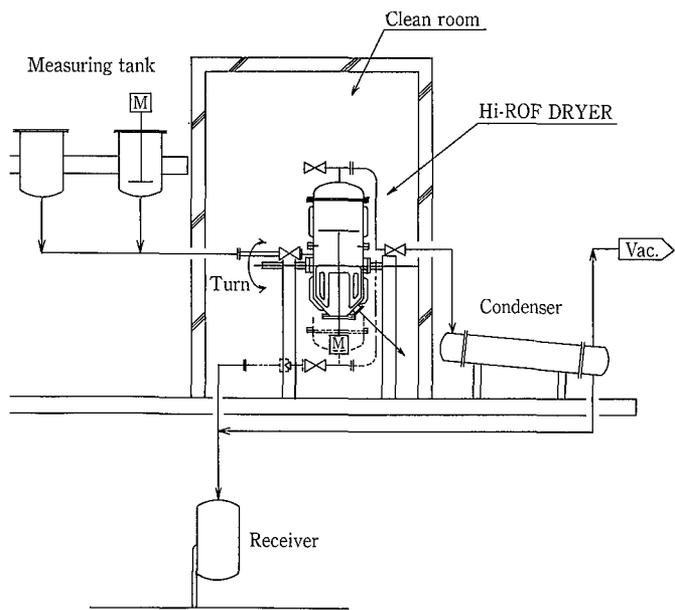


Fig. 9 Synthesizing flow of making use of Hi-ROF DRYER

垂直軸式遠心分離機

- 上部排出型
- ・洗浄し易い。
 - ・ケーキ面からだけでなく上下からも
 濾過出来るため難濾過性のものに向く。

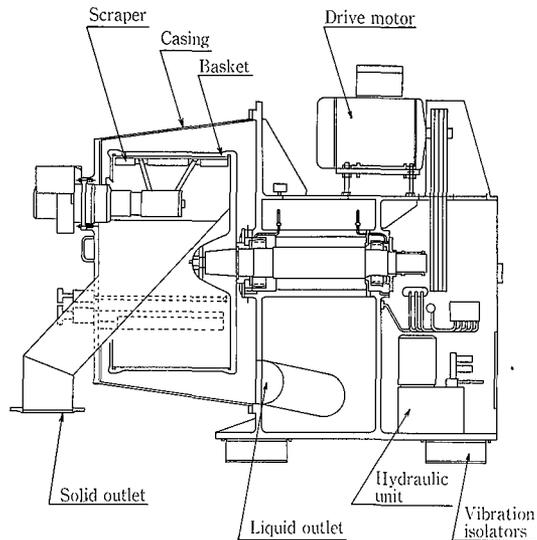


Fig. 8 Robatel horizontal axis peeler centrifuge

- 底部排出型
- ・全自動が可能である。
 - ・大量処理に向く。
 - ・密閉性を保てるため、作業環境を良くできる。

水平軸式遠心分離機（第8図参照）

- ・垂直軸式底部排出型と同様。
- ・垂直軸式と比べ遠心効果が大きい
 ため脱水率を改善可能。
- ・タイムスケジュールの短縮可能。
- ・GMPに対応出来る。

濾過機の選定にあたっては、結晶の形状、粒径分布及び性状等によって機種を選定を行う必要があり、事前にテストを実施しておくことが望ましい。

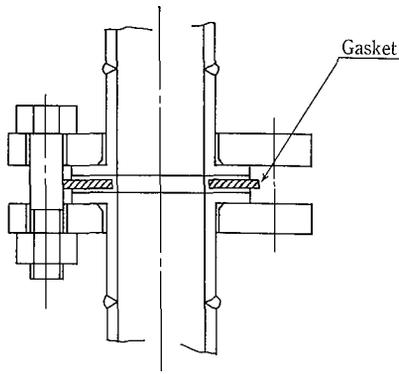
その他密閉系にて濾過、乾燥2工程が行えるフィルタードライヤー、また反応、晶析、濾過、乾燥4工程が可能な Hi-ROF DRYER（多機能濾過乾燥機）等は医薬品製造に適した機器と言える。Hi-ROF DRYERを用いた医薬品合成のフロー図を第9図に示す。

2.4 配管

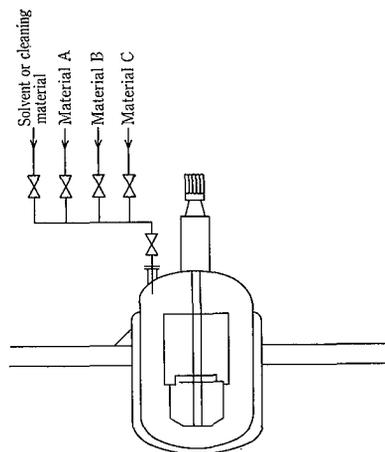
医薬品合成を含めて、ファインケミカルプラントの配管の特長として次のようなことが挙げられる。

- 1) 特殊耐蝕配管材を使うケースが多い。例えば、ガラスライニング、テフロンライニング、 Hastelloy 等。
- 2) 小口径配管が主流で、機器が小さい割に配管の数が
 多い。
- 3) マルチ対応のケースが多く、洗浄性及びコンタミネーションに対する配慮が必要。
- 4) 建設後のプロセス変更、品種切替に対応し易いように、配管変更が容易な配慮が必要。

次に、これらに対応するための二、三の工夫を紹介する。



第10図 フランジガスケット
Fig. 10 Flange gasket



第11図 洗浄を考慮したプロセス配管
Fig. 11 Process pipings in consideration of cleaning

- (1) 変更に対応出来るようにするためにはフランジの切込みを増やし、容易に分解出来るようにすることである。この時ガスケット面での溜りがコンタミの要因になりやすい。したがって、
- ・フランジ切込みは水平管部でなく垂直管部で行なうようにする。
 - ・第10図に示すごとくガスケット内径は管内面に基準を合わせる。そのためガスケット外径はボルトの内接円に合わせる。

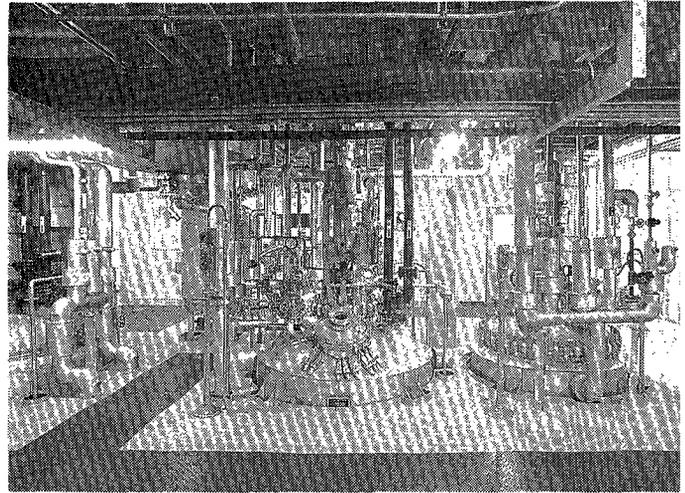


写真1 反応缶まわりの配管
Photo. 1 Piping around reactors

- (2) 仕込みラインのヘッダーは第11図のごとく順番を考慮し最端部に水あるいは溶剤のラインが来るように配慮する。
- (3) ステンレスラインは Tig 溶接とし耐付着性、洗浄性に優れた内面電解研磨を行う場合もある。
- (4) 反応缶まわりのユーティリティーヘッダーについては、誤操作をさけるため切り替えバルブはハンドルで開閉が容易に判断出来るボール弁を用い、ライン中に流量制御可能な弁を取付ける。また入口、出口各々のバルブヘッダーは同一フロアで操作出来るように近くに配置する。(写真1参照)

む す び

医薬品はファインケミカル製品の代表である。また医薬品合成については、GMP（製造上の品質管理に関する基準）があり、プラント建設に際しては、細かな配慮と検討が必要とされる。当社は、反応、晶析、濾過、乾燥、粉碎、分級、それぞれに特長あるハードを有し、各々の特長を生かしながら数多くのファインケミカルプラント建設を手掛けてきた。マルチパーパスプラントの自動化への取り組みと併せて化学プロセス機器の設計、製作のノウハウを生かし、エンジニアリングサービスを充実させユーザー各位のご要望に応じていきたい。