

GMP 対応のグラスライニング機器及び粉体機器

Glass-lined and Powder Processing Equipment Designed for the Specifications of GMP (Good Manufacturing Practice)



(化) 技術部
中村 公彦
Kimihiko Nakamura

We have been supplying many kinds of equipment with unique characteristics such as glass-lined equipment, thin-film evaporators (EXEVA and WIPEREN), SV Mixers and CDB as vacuum dryers, and filter-dryers with filtration and drying functions. Based on our total technology, we look forward to expanding the sales of such equipment to the field of fine chemicals. In this paper, we explain some of the equipment in accordance with the GMP standard in the field of pharmaceuticals.

まえがき

1994年4月に薬事法が大改正され、改正GMPが施行された。改正のポイントは

- 1) バリデーションが医薬品製造の許可要件となった。
- 2) 原薬がGMP適用範囲内になった。

これらにより、原薬製造を含めた医薬品業界が設備及び品質管理体制の見直しを迫られているのが現状である。また、バリデーションに関しては、1995年3月に厚生省より「バリデーション基準」が示されたが、その内容としては“何をすべきか (What to do)”は明示されているが、“どのようにすべきか (How to do)”については明確な提示はなく、医薬品製造会社はこの点で悩んでいる。

当社は、従来から医薬品合成プラントには、プラント及び単体機器納入の実績を数多く有しており、医薬品合成プロセスは、おおまかに言って、反応→晶析→ろ過→乾燥工程からなっており、当社の主力製品である三つの機種、グラスライニングリアクター、フィルタードライヤー、SVミキサーはその中心的な機器として、数多くのユーザにご使用頂いている。

本稿では、前述の3機種、グラスライニングリアクター、フィルタードライヤー、SVミキサーを取り上げ、ハード面(①内部のコンタミレス構造②装置外面の清浄性)から見た、機器メーカーとしての当社のGMP対応仕様について述べる。

1. 材料と表面仕上げ

1.1 グラスライニング

当社の基盤技術の一つであるグラスライニングはノンメタリック構造で、コンタミが少なく対付着性に優れ、洗浄しやすい材料である。また、既に確立しているステンレス母材へのグラスライニング施工技術も、外面の清浄性から見てGMP対応に適した材料と言える。更に、グラスライニング機器は、プロセス液・プロセスガスサイドのガスケットはノンアスベストを標準化している。

1.2 電解研磨

ポリマーの対付着技術としてスタートした電解研磨技術も、対付着性、洗浄性の面よりGMPに対応した優れた電気化学的研磨である。

バフ研磨は、被研磨面の凸部を切削、或いは塑性変形な

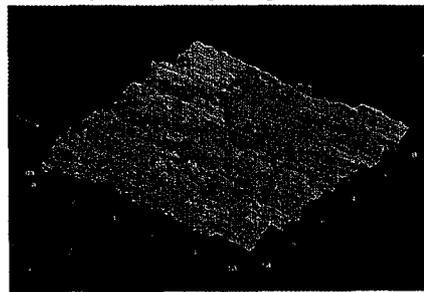
どの表面層の変形により、光沢と平滑さを得る機械的研磨方法である。油脂を練り込んだ研磨材を金属表面に擦りつけるため、ミクロに見れば傷の間に研磨材粒子や油脂が入り込んでおり、初期の脱脂洗浄が困難である。

電解研磨では、電解液中の陽極反応により、表面の微小凸部を、微小凹部より優先的に除去することにより、非常に滑らかな光沢ある面に仕上げると共に、研磨材粒子や油分が除かれ、納入時の初期表面が非常にクリーンである。

また、機械的研磨では、微小凹部に入り込んだ雑菌類を除去することは出来ないが、電解研磨であれば除去することが可能である。

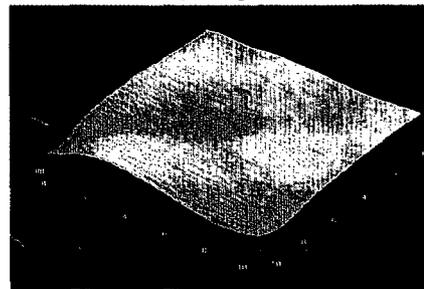
第1図は機械研磨と電解研磨の表面粗さを比較した図である。

AFM Analysis Mechanical polishing (#400)



(Seiko-Epson SPI 3700 10 μm observation)

AFM Analysis Electro-polishing (EP)



(Seiko-Epson SPI 3700 10 μm observation)

第1図 機械研磨と電解研磨の表面粗さの比較

Fig. 1 Surface roughness comparison between mechanical polishing and electro-polishing.

2. グラスライニングリアクターの GMP 対応

第2図に当社の GMP 対応グラスライニングリアクターの全体図を示す。当社の高効率攪拌翼“フルゾーン翼”を備えたグラスライニングリアクターは、医薬品合成プロセスにおいて、反応・晶析工程に用いられている。

2.1 コンタミレス構造

内部をコンタミの少ない構造とするための工夫を次に紹介する。

- 1) 内面はグラスライニング製である。
- 2) 液溜まりを極力なくすという見地から、下部を円錐構造とし、また、排出口を座形式としている。
- 3) ドライシール（ダスト受付き）を採用している。
- 4) ガasketはノンアスベストを採用している。

2.2 装置外面の清浄性

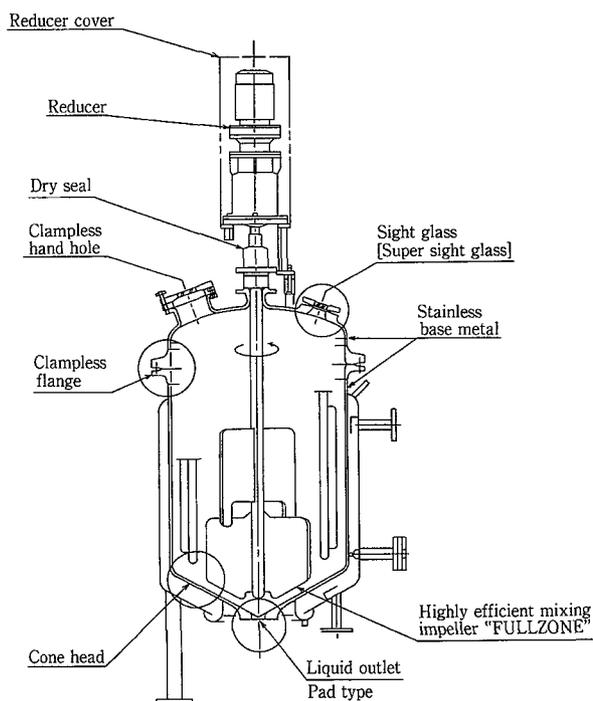
無菌室設置を想定した、装置外面の清浄性の工夫を次に紹介する。

- 1) 本体フランジ部の構造を、第3図に示す様に清浄性の良い構造にした。この構造は次のような特長を持っている。
 - ①従来のクランプ止めを廃止し、洗浄性を良くした。
 - ②フランジ上面の突起をなくし、液溜まりをなくした。
 - ③フランジスキマの洗浄水の溜まりをなくすため、下側フランジにテーパをつけた。

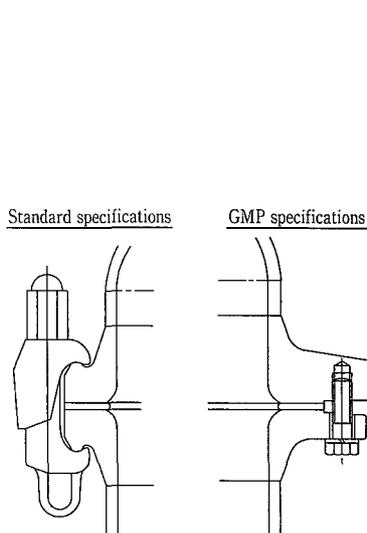
従来のフランジは、数多くのクランプで止められており、表面の凸凹が非常に多く、洗浄しにくい上に水洗時の水溜まりの出来やすい構造となっている。これを、下部からボルトを取り付けることにより、フランジ上面をシンプルな構造とし、水溜まりの出来ない構造としている。

- 2) 視窓及びハンドホールの構造を第4、5図に示すように、スーパーサイトグラスを使用した構造にした。この構造は、次のような特長を持っている。

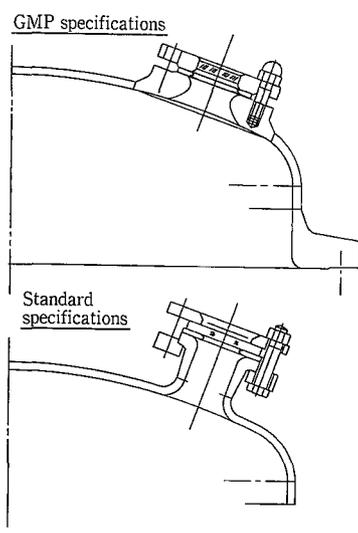
- ①視窓は座形式のため、視野が広い。
- ②抑え板がなく、割フランジをなくし、シンプルな構造とした。
- ③ハンドホールはクランプ構造をやめ、開閉容易な構造とし、視窓は抑え板をなくした。
- ④スーパーサイトグラスを採用し、上面の洗浄性を良くした。



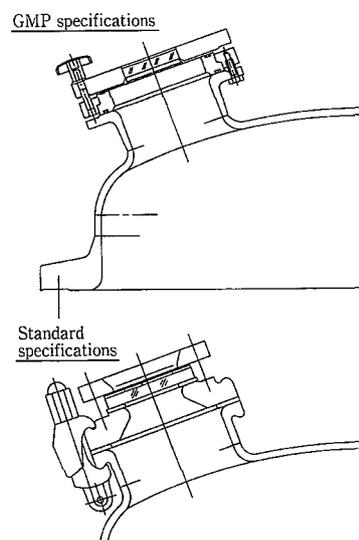
第2図 グラスライニングリアクター全体図
Fig. 2 Cross section of Glass-lined Reactor.



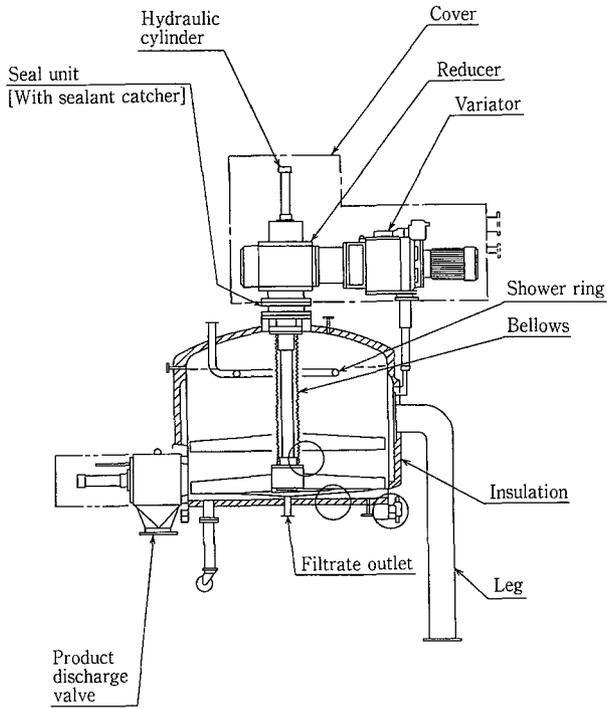
第3図 本体フランジ
Fig. 3 Vessel flange.



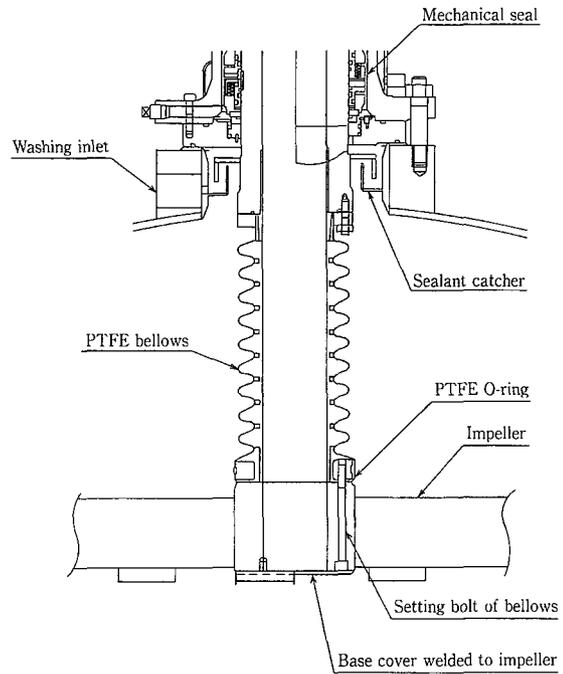
第4図 視窓
Fig. 4 Sight glass.



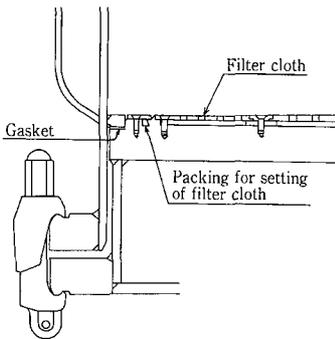
第5図 ハンドホール
Fig. 5 Hand hole.



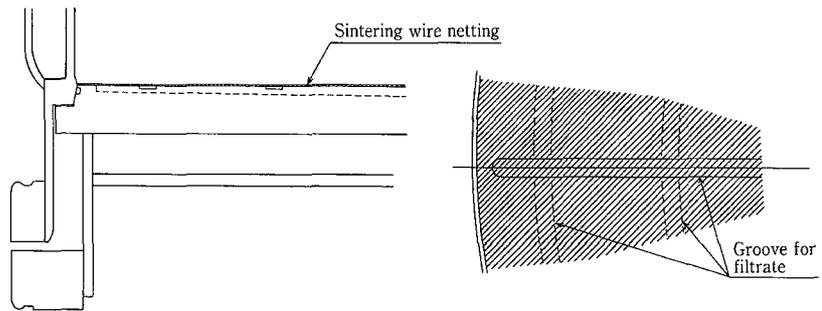
第6図 フィルタードライヤー全体図
Fig. 6 Cross section of Filter Dryer.



第7図 PTFE製ベローズと翼取付部
Fig. 7 PTFE bellows and impeller mounting.



第8図 沪布セット図
Fig. 8 Setting of filter cloth.



第9図 焼結金網製沪板
Fig. 9 Perforated plate made of sintering wire netting.

ガラスと炭素鋼製リングを融着させたスーパーサイトガラスは従来より実用化しているが、GMP対応としてステンレス鋼製リングのスーパーサイトガラスを開発した。

- 3) 缶体の母材及び外套材料をステンレス製とし、外面の清浄性を良くした。また、外面はバフ研磨を施工。
- 4) 減速機など外部部品で、やむを得ずステンレス製で対応出来ない部分には、ステンレス製のカバーを取り付ける。モーターカバー等には排気用のフィルターを取り付ける。場合によっては局所排気も考える必要がある。
- 5) 断熱外装の材質はステンレス製とし、構造は密閉溶接構造とし、外面をバフ研磨する。

3. フィルタードライヤーのGMP対応

第6図に当社のGMP対応フィルタードライヤーの全体図を示す。フィルタードライヤーはヌッチェ型ろ過器に、展延、掻き取り、攪拌洗浄、攪拌乾燥の機能を持たせた多機能機器である。医薬品合成プロセスにおいては反応・晶析で得られたスラリー状の処理液から母液を分離し、更に不要な汚染物を除去したのち乾燥粉末を得るろ過・乾燥工程に用いられる。

3.1 コンタミレス構造

内部をコンタミの少ない構造とするための工夫を次に紹介する。

- 1) 内面は電解研磨を施工する。
- 2) 攪拌翼昇降用のPTFE(四フッ化エチレン樹脂)ベロー

ズの取付構造を、第7図に示すように、接粉部にボルト・ナットが出ないようにし、攪拌翼とベローズの接合部に雑菌の繁殖する隙間のない構造とした（特許出願中）。

当社のベローズの標準はステンレス製であり、0～90℃の範囲においては、PFA（四フッ化エチレン-パーフロアルキルビニルエーテル共重合樹脂）を適用してきたが、121℃、1.4 kg/cm²Gの生スチームによる滅菌工程に耐える耐熱、耐圧のPTFEベローズを開発した。腐食性の薬品、多種の溶媒を取り扱うフィルタードライヤー内では、PTFEが最も適した材質である。

3) ろ材の取付を第8図に示すように、液溜まりのない構造とした。

一般的に、ろ材としてはろ布が用いられるが、従来、下部ろ材取付部と本体は、Oリング及び下部フランジでシールしていた。径の大きなOリングが必要であり、取付時のOリングの損傷トラブルもあったため、シール部をろ過面に近づける事により、液溜まりの少ない構造とした。

4) 焼結金網溶接一体型ろ板を新規設計した。

第9図に示すように、焼結金網を使用した溶接一体構造とし、より液溜まりの少ないろ板構造とした（特許申請中）。

また、焼結金網をろ材にすることにより、乾燥時の伝熱性能アップも期待出来る。

5) 粉体排出用のバルブは、洗浄が容易な側面排出のプラグバルブとした。

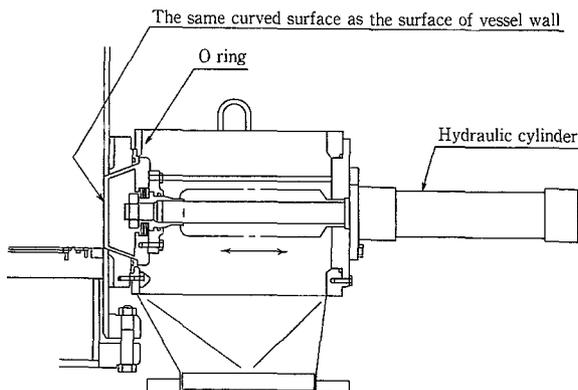
第10図に示すように、側面排出のプラグバルブを標準としており、バルブケーシングにハンドホールを設け、洗浄が容易な構造とした。

6) ドライシール（ダスト受付き）対応が可能である。

3.2 装置外面の清浄性

無菌室設置を想定した、装置外面の清浄性の工夫を次に紹介する。

1) 装置外面は、ステンレス鋼板を使用し、外面はバフ研磨を施工する。また、断熱外装の材質はステンレス製と



第10図 粉体排出弁
Fig. 10 Powder discharge valve.

し、構造は密閉溶接構造とし、外面をバフ研磨する。

2) 減速機など外部部品で、やむを得ずステンレス製で対応出来ない部分には、ステンレス製のカバーを取り付ける。モーターカバー等には排気用のフィルターを取り付ける。場合によっては局所排気も考える必要がある。

3) 機器の支持はブラケット等を使用せず、パイプサポートとし、液溜まりのない構造とした。やむを得ずブラケット等を使用する場合は、傾斜のついたステンレス鋼製のカバーをつける。

4. SV ミキサーの GMP 対応

第11図に当社の GMP 対応 SV ミキサーの全体図を示す。SV ミキサーは、逆円錐形容器内に自公転するスクリーを持ち、粉粒体に三次元的な対流運動を与える構造で、その独自の混合機構を有効に利用して、ファインケミカル、医薬品、合成樹脂、農薬、染料・顔料、食品等の広範囲において、混合機及び乾燥機として数多く使用されている。医薬品合成プロセスにおいては、遠心分離機等でろ過処理された湿潤粉体を乾燥させて、粉末を得る乾燥工程に用いられている。

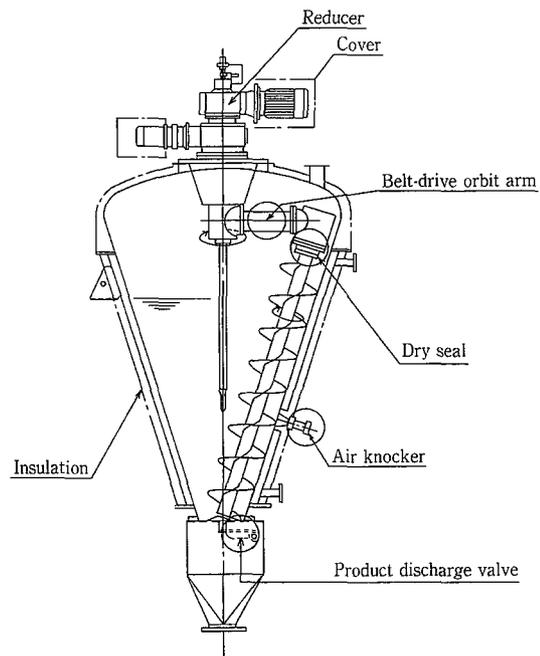
4.1 コンタミレス構造

内部をコンタミの少ない構造とするための工夫を次に紹介する。

1) 内面は電解研磨を施工する。

2) 公転軸の構造を、オイルのコンタミ防止を考慮してベルト駆動方式とした。当社の SV ミキサーは 自転スクリーンの動力伝達が、公転軸内のベベルギアによりなされるオイル潤滑方式を標準としている。

公転軸内のオイルは、缶内に入らないような構造にはなっているが、缶内にある公転軸内に、オイルがあること自体を懸念されるユーザもあり、第12図に示す様なタ



第11図 SV ミキサーの全体図
Fig. 11 Cross section of SV Mixer.

イミングベルトとボールジョイントを組み合わせたベルト駆動方式を開発した。

3) 自転軸側の軸封をドライシール構造とした。

SV ミキサーの自公転軸はオイルシールとリップシールでシールしており、真空から大気圧の設計を標準としている。これではスチーム滅菌仕様に対応出来ないため、自転軸側の軸封はドライシール構造とした。また、自転軸側の軸封は粉体雰囲気があるので、エアーシールを併用した。

4) 直下排出用プラグ弁を取り付けた。

SV ミキサーは、サイド排出プラグ弁を標準としているが、下部軸受がないタイプでは直下排出プラグ弁の取付が可能である。円錐胴による良好な排出性に加え、全量排出が可能である。

5) その他に洗浄対策として、エアーシールによる満液洗浄、エアーハンマーによる付着粉体の払い落としが可能である。

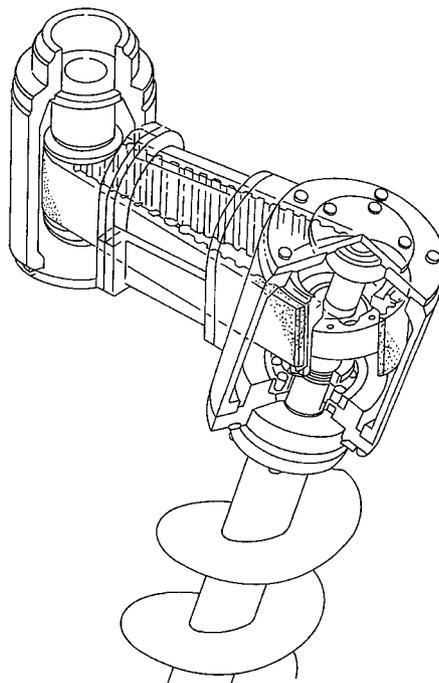
4.2 装置外面の清浄性

無菌室設置を想定した、装置外面の清浄性の工夫はSV ミキサーの場合、フィルタードライヤーと同様となる。

むすび

GMP の対応はそのグレード、クリーン度により、仕様を柔軟に決定していく必要がある。今後、医薬品プラントの需要が見込まれる中で、当社では、更にハード面でのGMP 商品の開発を行っていききたい。

また、ハード面だけのGMP 対応だけでなく、ソフト面でも、機器製作時の品質保証体制として「ISO9001」の取得に向けて計画を進めている。更に、ユーザのバリデーション支援を積極的に行うため、各機能には根拠が必要という見地にたって、SIP やCIP 等の洗浄技術を中心として、各



第12図 ベルト駆動公転軸
Fig. 12 Belt-drive orbit arm.

種の社内テストを行いデータを集積するなど、エンジニアリングサービスを充実させユーザ各位のご要望に応じて行きたい。