

コニカルドライヤの GMP/バリデーション 支援事例紹介

The GMP/Validation of Conical Dryer Blender



(化)技術部
半 田 裕 利
Hirotsoshi Handa

コニカルドライヤは粉体の乾燥機として医薬品業界を中心に幅広い分野でご使用いただいている。本稿では GMP 対応のコニカルドライヤの特長を紹介し、GMP に不可欠なバリデーションに対しての当社の支援事例を紹介する。

The Conical Dryer Blender is used for a vacuum dryer in the field of pharmaceutical. This paper shows the characteristic of Conical Dryer Blender with the specifications of GMP. We explain some examples of the validation, it is indispensable to GMP.

Key Words :

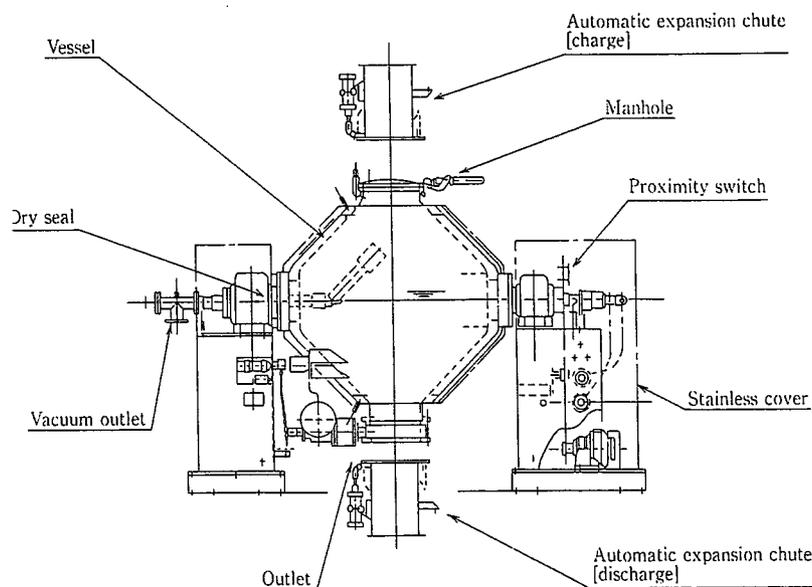
コニカルドライヤ	Conical Dryer Blender
C D B	CDB
G M P	GMP
バリデーション	Validation

： え が き

1994年のGMP省令の改正が行われ、1996年4月には医薬品GMPにおけるバリデーションが法制化され医薬品製造の許可要件となった。我が社の製造する反応機、濾過機、乾燥機、混合機は医薬品製造プロセスにおいて数多くご使

用いただいております。GMPに対応した仕様、品質が強く要求されている。

本稿で紹介するコニカルドライヤは、主として医薬原体または中間体の製造プロセスの最終乾燥工程で使用されており、GMPの適用を受ける場合が少なくない。



第1図 コニカルドライヤの構造図
Fig. 1 Schematic of the Conical Dryer Blender.

コニカルドライヤの構造を紹介するとともに、当社のGMP/バリデーションへの取り組みの一例を紹介していく。

1. コニカルドライヤの紹介

コニカルドライヤは、第1図に示すように、ダブルコーン型の容器を回転させることで内容物を流動させ、外套からの加熱と缶内を減圧することにより内容物に含まれる蒸発成分を低温で効率よく乾燥させることのできる装置である。

コニカルドライヤの特長としては

- 1) 攪拌翼などによる機械的攪拌機能を有しないため、粒子を破壊することなくマイルドな乾燥を行うことができる。
- 2) 操作因子が少なく、パイロットプラントからのスケールアップバリデーションの予測が容易である。
- 3) シンプルな構造のため缶内の洗浄性が優れている。
- 4) 対薬品性、対付着性に優れたグラスライニングの施工ができる。
- 5) 処理容量に比較して、設置スペースが少なく、クリーンルーム内の設置が計画できる。

等の理由から、GMP対応機器として適した乾燥機といえる。

2. GMP仕様のコニカルドライヤ

GMP仕様の機器に求められる構造としては、

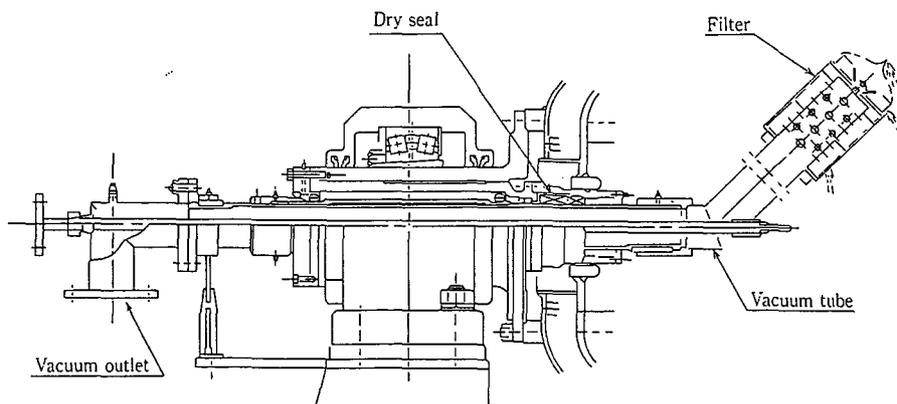
- ①内容物汚染が少ない構造。
また、局所的なデッドスペースがなく熱的に製品の劣化、変質がない構造。
- ②洗浄しやすい構造。
- ③メンテナンスしやすい構造。
- ④塗装の剥がれ、オイル、粉塵の飛散等のない作業環境性が良い構造。
が求められる。

2.1 コンタミ(汚染)の少ない構造

コニカルドライヤはその材質をグラスライニング、ステンレスチタン、ハステロイ等の耐食材を用いることが出来るので、腐食によるコンタミを防げる機器である。

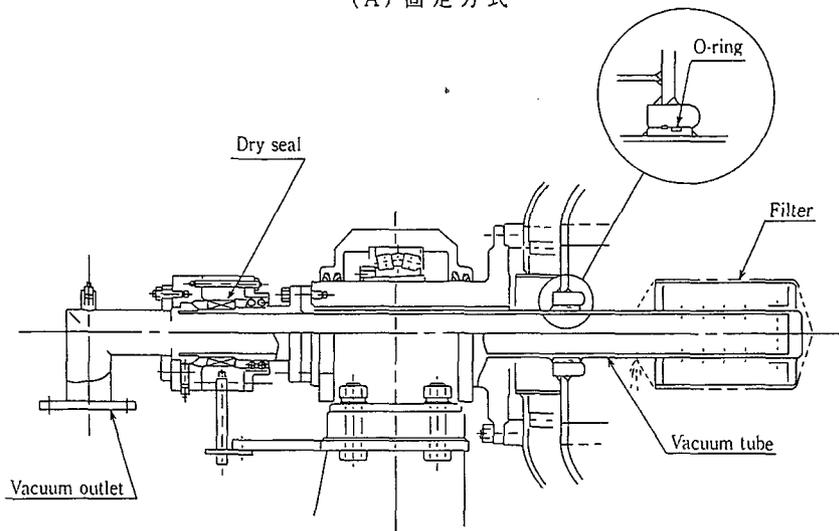
一方グラスライニングや電解研磨施工のステンレスは、粉体の付着、洗浄性に優れており、クロスコンタミ(交差汚染)の防止に対しても有効である。

第2図に吸引管シール部の構造図を示す。シール部には、



Type [A] : The vessel revolves / The vacuum tube fixes.

(A) 固定方式



Type [B] : The vessel and the vacuum tube revolve together

(B) 共廻り方式

第2図 吸引管シール構造図

Fig. 2 Vacuum side assembly

1 表 GMP 対応表
Table 1 Application of GMP

G M P 対応表

	Grade A	Grade B
GL 製 本体材料 内面仕上 金属製 本体材料 内面仕上	SUS 304 L, 316 L+GL ノーピンホール SUS 製, ハステロイ製 EP-3, EP-5	SS 400+GL ノーピンホール SUS 製, ハステロイ製 #400磨き, #320磨き
材 料 外面仕上	SUS 304 #320磨きツヤダシ	SS 400 塗装
套部保温	施工 SUS 304溶接構造	施工しない(現地施工)
動装置カバー	施工 SUS 304#320磨きツヤダシ	施工しない
ズル金具, クランプ	SUS 304	SS 400 S 25 C
台	SUS 304	SS 400
封装置	ドライシール:セラミック/PTFE	ドライシール:セラミック/PTFE
洗浄 (接粉・接ガス部)	組立前の部品洗浄・・・有 組立後の全体洗浄・・・有	組立前の部品洗浄・・・無 組立後の全体洗浄・・・有
ガスケット・Oリング の組み込み	油脂, グリース類の塗布厳禁 (蒸留水のみ使用可)	ペースト塗布
テスト項目	耐圧気密 作動テスト ホワイトグローブテスト	耐圧気密 作動テスト
出書類	検査成績書 洗浄記録書 材料証明書	検査成績書 材料証明書

ール液を必要としないドライメカニカルシールを標準採用している。従来のグランドパッキン方式でみられたパッキン屑の混入がない, またオイルシール方式では耐圧的に難であったスチーム滅菌操作に対応できる等の利点がある。

さらに摺動部が, 缶内接粉部のない共回り方式では, シーからのコンタミの発生がほとんどなく, 吸引管固定方式くらべて吸引管の温度上昇を低く抑えられる。(実用新申請中)

共回り方式ではドライシールを缶内から離れた吸引管外に設けており, 摺動部で発生する運転初期の微量の摩擦は減圧下ではベーパーとともに排気され逆分散はしない。に逆圧がかかったとしてもフィルターを介しているので品に混入する可能性が低い。また摺動部が缶体から離れているため摩擦熱が缶内製品に及ぼす熱影響は少なく, 熱に不安定な物質の取り扱いに対応できる。

2 洗浄性

コンカルドライヤーの内部には, 缶内を減圧し, 蒸発物排気する真空吸引管が設けられている。

攪拌翼等の機械的攪拌機構がない構造のためにデッドスペースが少なく洗浄がしやすい構造となっている。また吸引管は容易に取り外し洗浄ができる。(共回り方式ではフィタ棒から取り外しが可能)

3 保全性

特にメンテナンス対象となるシール部は, 缶体を取り外たり伝動装置を分解することなく, ユニットとして取り替えるため, シール部の交換が容易である。

2. 4 作業環境性

ステンレス母材にグラスライニングを施工し外面をバフ研磨する, 架台脚部をステンレスで製作する等外面には塗装部位をなくし, 外面の清浄性を良くしている。

また, 駆動部をステンレス製カバーで覆うことにより, オイルの飛散, 粉塵の発生を少なくしている。

これらの特長を生かした GMP 対応のコンカルドライヤーの仕様を第 1 表にまとめる。

3. バリデーション支援事例

3. 1 設備に求められるバリデーション

バリデーションとは「当該工程が予め決められた規格や品質特性に適合する製品を恒常的に生産することを高度に保証する証拠を文書で示すこと」と定義される。言い換えれば, 安定した製品を製造するために, その製造設備, 工程, 原材料の管理等を確立し, その裏付けとなる根拠を科学的に検証し文書化することである。

設備(機器)に要求されるバリデーションは大きく分けて DQ, IQ, OQ, PQ を確保するための記録書となる。

DQ: 設計時の的確性

IQ: 据付時の的確性

OQ: 運転時の的確性

PQ: 稼動性能の的確性

バリデーション書類作成及び実施は実際にはユーザもしくはエンジニアメーカの範疇となるが, 製作機器メーカーにおいてはそれらを支援するために必要な図面類及び成績書, データを準備する必要がある。

3. 2 メーカーからのバリデーション支援

第 2 表 バリデーション支援のための提出書類
Table 2 Documents for validation

	概 要	メーカー必要書類
DQ	機器の設計について GMP /バリデーションの観点から検証する	確定仕様書 (製作仕様書), 強度計算書, 化工計算書, 機器組立図
IQ	設備が仕様書通りに適切に設置されていることを検証する	洗浄記録書, 材料証明書, 検査記録書, 取扱説明書
キャリブレーション	計測機器と標準計器との関係を調査し, 基準外であれば調整する	トレサビリティ証明書, 校正証明書
OQ	設備が仕様書通りに作動し, 再現性のあることを検証する	現地試運転報告書
PQ	設備が期待する性能を発揮することを, 実薬やチャレンジテストにより検証する	範囲外

第 3 表 当社の洗浄グレード
Table 3 Grade of Cleaning

グレード	内 容	判定基準
A 清水洗浄	部品及び組立品ともに, 加工後に十分に清水にて水洗するものをいう。 尚, 酸洗のある場合でも同グレードとする。	目視
B 中性洗剤洗浄	部品及び組立品ともに, 中性洗剤を用いてモップ, スポンジ, ブラシなどで全面を磨き洗浄し, その後十分に清水にて水洗するものをいう。	目視
C 特殊洗剤及び複数回の洗浄	加工及び組立後に特殊洗剤による洗浄, および, 下位のグレードでも複数回の洗浄を行うものをいう。	目視又は ホワイトグローブテスト
D 高度洗浄	上記に属さない更に高度な洗浄, および, 洗浄後に特殊な検査や数量管理 (ゴミ, 塵の数) を要求されるものをいう。	ホワイトグローブテスト

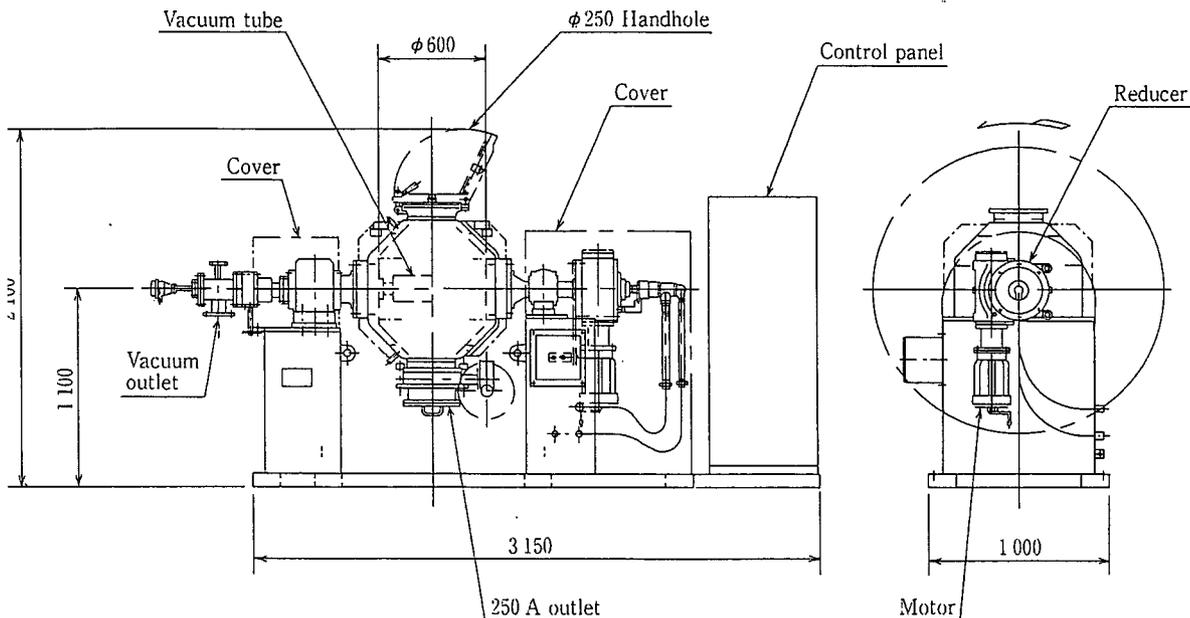
第 4 表 現地試運転チェックリスト
Table 4 Check list of field test

CDB 試運転チェックリスト					
検査年月日:		年 月 日 ~ 年 月 日		機器番号:	
検査員名:				MFG.NO:	
場 所:					
NO	項 目	確 認 内 容	判 定 基 準 () 内は実測値	合・否	判定者
1	出荷品の照合	予備品の有無	組立図と照合		
2	運 転 準 備	減速機に潤滑油が入っているか	油面計指示範囲にある		
		モータは結線されているか	目視確認		
		安全柵は施工されているか	目視確認		
3	伝 動 装 置	缶体の回転方向は図面通りか	図面にて確認		
		缶体の回転数は図面通りか	実測値 ()		
4	マンホール	開閉はスムーズに行えるか	動作確認		
5	空 運 転	異常音・異常振動がないか 電流値は大きくないか	社内検査記録と照合 〃		
6	本 体 内 面	内面の疵はないか	目視確認		
7	外 観	疵はないか	目視確認		
8	リミット スイッチ	<input type="checkbox"/> 安全柵	ON で運転可		
		<input type="checkbox"/> ステージ用	〃		
		<input type="checkbox"/> 手動ハンドル用扉	〃		
9	真空テスト	真空リークテスト	社内検査記録と照合		

5 表 GMP 納入例

Table 5 Supplied example for GMP

式	GL 10 CDB	SUS 15 CDB	GL 16 CDB
容物	医薬品 $\rho B=0.6$	医薬品 $\rho B=0.5$	医薬品 $\rho B=0.46$
用圧力 用温度	5 Torr~1.9 kg/cm ² 130 °C	0.1 Torr~1.5 kg/cm ² 125 °C	5 Torr~1.8 kg/cm ² 50 °C
付場所	eG 3 クリーンルーム	d2G4 クリーンルーム	eG 3 クリーンルーム
設計圧力 設計温度 缶体材料 金属材料	F.V. ~1.9 kg/cm ² 130 °C SUS 304 L+GL ハステロイ C-276 (# 240 ツヤダシ)	F.V. ~1.9 kg/cm ² 130 °C SUS 316 L SUS 316 L (EP-5)	F.V. ~1.8 kg/cm ² 170 °C SUS 304 L+GL ハステロイ C-22 (# 320 ツヤナシ)
設計圧力 設計温度 缶体材料 仕上	4.5 kg/cm ² 154 °C SUS 304 # 240 ツヤダシ	F.V. ~2 kg/cm ² 0~130 °C SUS 304 # 250 ツヤダシ	4.5 kg/cm ² 170 °C SUS 304 # 240 ツヤナシ
材 料 仕 上 カ バ ー	SUS 304 # 240 ツヤダシ SUS 304	SUS 304 # 250 ツヤダシ SUS 304	SUS 304 # 240 ツヤナシ SUS 304
ー ル 形 式	共回り方式 ドライシール	共回り方式 ドライシール	共回り方式 ドライシール
記 事 項	保温; グラスウール 50 mm SUS 304 カバー 全溶接構造 # 240 ツヤダシ	保温; 珪酸カルシウム 50 mm SUS 304 カバー 全溶接構造 # 250 ツヤダシ 缶内洗浄装置付属 安全柵付	保温; グラスウール 50 mm SUS 304 カバー 全溶接構造 # 240 ツヤナシ 定位停止装置 インバータ 安全柵付



Specification

Model	: GL 6 CDB	Variator	: Inverter
Total capacities	: 160 Lt	Motor	: 1.5 kW, 4P, 50/60 Hz, 200/220 V, d2G4,
Max. working Capacities	: 60 Lt	Vacuum tube	: Size 65A Material Hastelloy C-276
Design Press.	: Tank F.V. ~1.9 kg/cm ² Jacket 4.5 kg/cm ²	Filter	: Material PET
Design Temp.	: Tank 130 °C / Jacket 130 °C	Heating	: Inlet PT3/4B Outlet PT1B
Rotation range	: 3~32 rpm	Accessories	: Thermometer, Control panel
		Weight	: 1 600 kg

3 図 供試機

Fig. 3 Rental testing unit

必要書類の具体例を第2表に示す。

第2表の中でDQ関連の書類は従来からもユーザに提出させていただいていたものであり特に説明は省き、IQ、キャリブレーション、OQ関連での書類のうち特にGMP対象機器であるがゆえに必要とされる書類について詳しく述べることにする。

3. 2. 1 材料保証書

製品に直接接する部材や製品に混入する恐れのある部材について材料証明書(ミルシート)を発行する。

但し、グラスライニングの成分、シール部材の成分等製品のノウハウに関する材料については開示出来ないのでガラスNo. 及び一般的な名称の表現にとどめ組立図に記述する。

3. 2. 2 洗浄要領書/記録書

機器に要求されるグレードに応じ洗浄要領書を作成し、注文主の承認を得て洗浄を実施し、洗浄記録を提出する。

当社における洗浄のグレードを第3表に示す。

グレードと判定基準は原則的に第3表で実施しているがユーザとの打ち合わせにより、グレードBの洗浄であってもホワイトグローブテストを実施する場合もある。

実際に医薬中間体の乾燥機の用途で製作したコニカルドライヤの洗浄実施例を次に記す。

<洗浄実施例>

1) 組立前部品洗浄

- ①機械加工部品、バフ研磨施工された部品の表面は弱アルカリ水溶液を用い浸漬またはスポンジで磨き洗いをする。
- ②水道水でジェット洗浄または、スポンジ、白布等で磨き洗いをを行う。
- ③中性洗剤を用い浸漬またはスポンジで磨き洗いをする。
- ④水道水でジェット洗浄、または水道水で洗い流す。
- ⑤清潔な白布等にて水分を除去する。
- ⑥ラップ等で養生し、次行程へ送る。

2) 組立後缶内洗浄

- ①缶内内面に付着した汚れを薬用アルコールをコットンウエスにしみこませ拭き取る。

3) 洗浄度検査

注文主立会のもと次の検査を実施する。

- ①接粉部は洗浄面を薬用アルコールを染み込ませたコットンウエスで擦り、コットンウエスが無色であること

を確認する。

- ②非接粉部は目視にて洗浄面を観察し汚れ、付着物がないことを確認する。

前述の各工程においてのチェックリストを作成し、チェックリストには実施部署、日付、確認者の印を明記する。

これらのチェックリストは洗浄確認記録書としてユーザに提出する。

3. 2. 3 計器の校正証明書

製品の安定性、再現性を確保するためには、操作パラメータである温度、圧力、回転数等が正確に測定できることが必要条件であり、計測機器のキャリブレーションはバリデーションの中でも非常に重要である。

機器に取り付けられる測定計器類の、校正証明書、トレーサビリティ証明書(校正に用いた基準器が何であることを明記している証明書)が必要となる。

3. 2. 4 現地試運転記録書

現地据付後、空運転(又は水運転)で製作仕様及び社内検査記録通りの運転ができ、機械的に問題がないことを確認する。

チェックリストのサンプルを第4表に示す。

このチェックリストにもとづきユーザ立ち会いのもと現地試運転を実施し検査記録書として提出する。

4. GMP対応コニカルドライヤの納入実績例

1994年のGMP省令の改正から現在に至るまでに、約20台のコニカルドライヤを何らかのGMP対応仕様で納入した。そのうち高度なGMP適用機種を第5表に具体例として紹介する。

む す び

コニカルドライヤ単体機器としてのGMP/バリデーションの対応例を紹介したが、当社ではエンジニアリングを含めたプラント対応ができ、マスターバリデーション、プロトコルの作成をも含めて支援をすることができる。

また、GMPに対応したコニカルドライヤとしてGL型6型の供試機(第3図)を1998年より供試を予定しておりユーザ各位にご利用いただけることを望んでいる。

[参考文献]

- 1) 中村公彦: 神鋼パンテック技報, Vol. 40, No. 1 (1996) P. 43
- 2) 平山重光: 「既許可品目のバリデーションへの取り組み」 PHARM TECH JAPAN Vol. 12, No. 13

連絡先

半田 裕利 化工機事業部
技術部

TEL 0794 - 36 - 2517

FAX 0794 - 36 - 2542

E-mail h. handa@pantec.co.jp