

製剤機械技術研究会誌
J. Jpn. Soc. Pharm. Mach. & Eng.
19(4) 16-22 (2010)

コンテインメント固形製剤装置 「CTシリーズ」の開発

Development of the “CT series” -High Containment Equipment for
Manufacturing Solid Dosage Forms

長門 琢也

株式会社パウレック 技術本部 研究開発部

Takuya NAGATO

Reserch and Development DIV., POWREX Corporation

Abstract

So-called containment technology has been drawing the attention in the field of solid dosage form manufacturing for protecting manufacturing operators from the exposure to highly active pharmaceutical substances, increasingly more of which have been developed these days. In the fluidized-bed granulating/coating machines, mixing granulating machines, and tablet coating machines, which are utilized for particularly important processes in the solid dosage form manufacturing, it is required to improve the containment performance of active substances during manufacturing process and also enhance the automatic cleaning function so that the operators’ risk of the exposure to active substances will be minimized. With these two targets in mind, we developed equipment and mechanisms that increase the performance of protecting the operators against the exposure to highly active substances. The equipment has also been receiving great attention in that it prevents cross-contamination resulting from active substances suspended in the air. The developed equipment has been evaluated according to the SMEPAC, which is considered to be international guidelines for evaluation of the containment performance. This paper describes the design changes made in the CT series in terms of the hardware and the software for operating the equipment by grading the risks of exposure, and summarizes the technical information that allows us to propose the specifications that satisfy the SMEPAC guidelines.

要旨

近年、開発が進められる活性の高い薬物からの製剤作業者の保護技術、いわゆるコンテインメント技術が固形製剤設備において注目されている。固形製剤工程中でも特に重要な工程で用いられる流動層造粒コーティング装置、攪拌造粒機および錠剤コーティング装置について、製剤操作中の薬物の封じ込め機能および自動洗浄性を高めることにより作業員への薬物暴露リスクを極限まで低減させる必要がある。この二つの視点から高活性薬物の被爆による作業員の保護性能を高める装置および機構開発を実施した。また、この装置は浮遊する薬物によるクロスコンタミネーションを防ぐ点でも大変重視されている。

これら開発した装置機構についてはコンテインメント性能の国際的な評価指標であるSMEPAC（医薬品製造機器の粒子封じ込め性能評価）による評価を実施した。リスクの高低に従い、ハード面および装置の運用ソフト面の視点から、CTシリーズへの設計変更によってSMEPAC基準を満たす仕様提案を行いうる技術情報をここにとりまとめた。

● **Keywords-** containment technology, high hermeticity, high cleaning performance, protection of operators, prevention of cross-contamination

1. はじめに

これまで医薬品製造装置には高いレベルでの自動洗浄性能や、原料粉体のハンドリング性能が求められるが、生理活性や毒性の高い原料を用いる際には他の製剤設備との隔離、作業者の保護、クロスコンタミネーションの厳格な防止が要求される。このような封じ込め、いわゆるコンテインメント性能を確保するためには、これまで広く用いられる固形製剤装置に関して、かなりの改善項目が存在する。たとえば原料の投入・排出操作、運転中の原料サンプリング操作、操作中に装置内に付着する原料粉体の取り扱い、スプレーノズルや洗浄ノズルなどの日常的に行う分解・組立作業、さらに洗浄における分解作業においては、従来型の装置では活性値の高い原料が作業空間に飛散するリスクがあった。そこでコンテインメント・高レベルの洗浄性能を確保するため

- 高活性原料が作業空間に飛散する恐れのある構造を削減
 - 装置内圧の制御および管理
 - 洗浄液などが溜まりやすい箇所を削減し、洗浄時の作業による分解作業を低減
 - 引き込み式洗浄ノズルにより、洗浄時の洗浄ノズルの脱着作業不要
 - 高活性原料粉体が付着、堆積しやすい箇所を削減し、高レベルの自動洗浄効果を狙う
- 等の大幅な設計変更が必要となった。このような着眼点からコンテインメント・高レベル洗浄対応固形製剤装置『CTシリーズ』を開発した。

2. コンテインメント対応した技術開発

固形製剤装置の中でも特に重要な工程である流動層造粒コーティング装置 (GPCG/WSG-CT)、攪拌造粒機 (VG-CT) および錠剤コーティング装置 (PRC-CT) についてコンテインメント性確保の為

に要求される機能に対応した装置開発を実施した。CTシリーズの外観をFig. 1 に示す。

2-1 封じ込めに対する新規開発/改善改良

2-1-1 高气密性の対応

装置本体にはたとえばスプレーノズルなど必要不可欠な部品や部位が存在し、これらの部品と装置本体の間には接続部が存在するが、高活性粉体の漏えいが懸念される箇所である。従来、これらの接続部にはシート状のパッキンなどのシール材を用い、奥まった部分にこのシール材が設置される設計が広く用いられてきたが、この部分に粉体が堆積し、洗浄操作時には洗浄液が浸透し、自動洗浄操作では十分な洗浄効果が得られず、手作業による分解洗浄が必要となっていた。そこでシール材には主にO-リングシールを採用し、線接触による高圧シール構造とすることで、高い気密性を実現した。また本構造変更にて分解洗浄時の粉溜まりを排除し、作業者の粉体暴露を防止した。錠剤コーティング工程では、錠剤の投入時やコーティング操作初期段階において、ドラム内での錠剤混合で錠剤間の衝突に発生する摩損による粉立ちが懸念される。そこで装置前面や側面の扉のシールには膨張シールを採用することで、装置内の気密性を向上させた。高气密化した覗き窓部および前面扉部の写真をFig. 2 に示す。

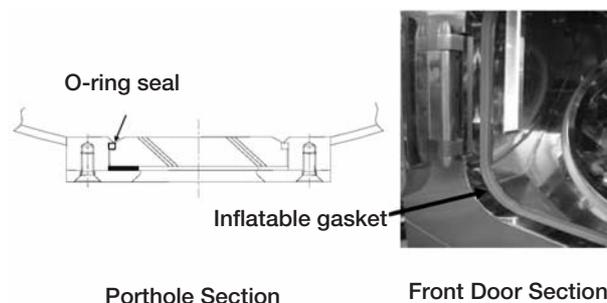


Fig. 2 High hermetic seal



Fig. 1 Appearances of CT series machines

2-1-2 差圧管理

流動層装置および錠剤コーティング装置については、運転起動時や運転中における装置内圧力が常時負圧を保持するよう圧力制御および管理を実施した。錠剤コーティング装置についてはFig. 3に示すように製剤室、コーティング装置ケーシング内、ドラム内へと負圧を高くする安全サイドの圧力制御に設定した。

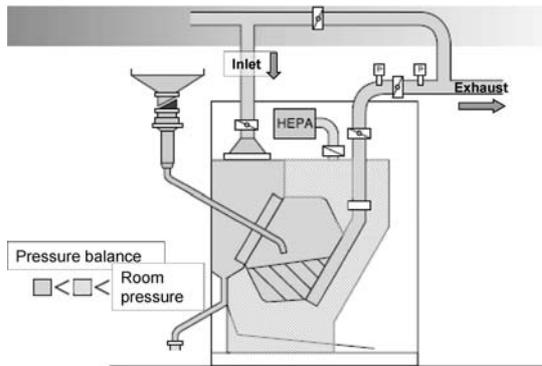


Fig. 3 Differential air pressure control

運転停止時の機外への粉体漏えい防止のため、また洗浄時の洗浄液の給排気ダクトへの漏えい防止のために、給排気ダンパには高気密ダンパを採用した。

2-1-3 排気フィルタ

排気フィルタにはその下流側へのコンテインメント性および洗浄性を考慮すると、捕集効率の高いフィルタの取り付けが必須となる。コンテインメント対応用排気フィルタとして①ポリエステル不織布を濾材としたプリーツフィルタ②ステンレス製カートリッジフィルタ③従来のバグフィルタの濾材を改良し捕集効率を高めた微粒子バグフィルタ、これら3種類の排気フィルタを目的に応じて選択する。なお、

プリーツフィルタは微粒子コーティング装置 (SFP) として開発したものをここに応用した。

ステンレス製カートリッジフィルタは自動洗浄性および耐久性にすぐれていることは明らかである。ここに示す開発したステンレス製カートリッジフィルタの特徴は、通気性の高い濾材を採用しているため、低圧損での運転を可能、さらにフィルタ内側からの噴射による粉体払い落としエアが効率よく機能する。またフィルタ形状には円筒形状、プリーツ形状に加え、風量に対するろ過面積を確保しながら、効率的な粉体払い落としができるウェーブ形状もここに採用した。プリーツフィルタおよびステンレス製カートリッジフィルタは流動層装置だけでなく、攪拌造粒機にも採用しており、フィルタの取付部や払い落とし機構を兼用することができる点から、フィルタのみの相互交換が可能である。流動層装置および攪拌造粒機に取り付いた状態の写真をFig. 4に示す。

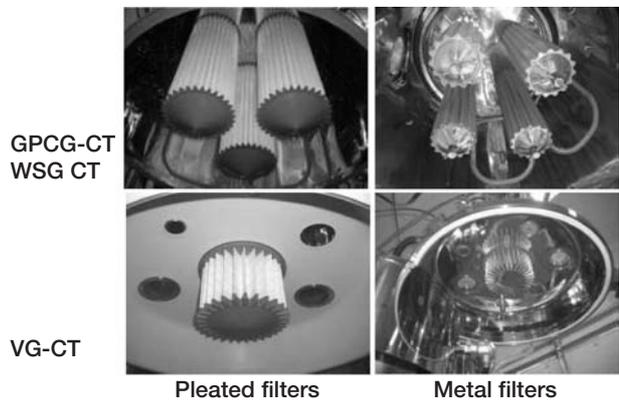


Fig. 4 Pleated filters and Metal filters

流動層装置に取り付けたプリーツフィルタやステンレス製カートリッジフィルタは、その構造上、缶壁の接粉部面積が従来型の装置に比べて大きくな

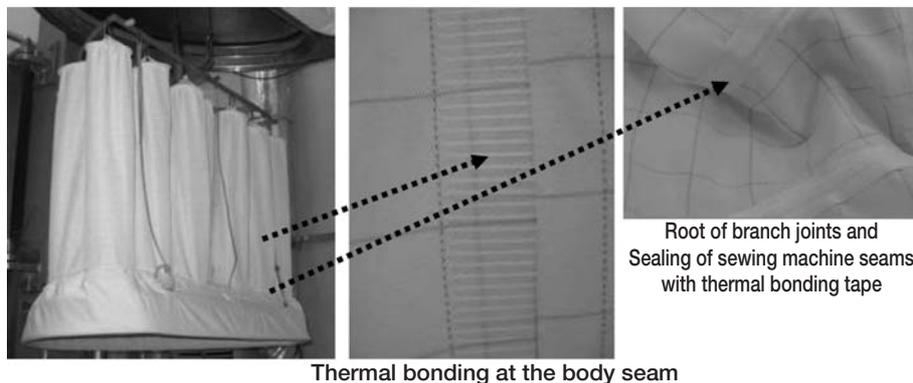


Fig. 5 Granule Bag filter for fine particles

り、缶壁への付着量が飛躍的に増大することが課題であった。Fig. 5 に微粒子バグフィルタを示す。なお、本課題は微粒子に対し高捕集効率を持つ濾材をバグフィルタ形状に製作することで、缶壁への付着を解決した。本濾材は従来のバグフィルタ濾材よりもエレメント本数を増やすことで捕集能力を高めた。同時にバグフィルタのつなぎ目には熱溶着技術を応用し、つなぎ目をなくすことで粉漏れを大幅に低減させた。

なお3種類のコンテインメント対応用排気フィルタにはすべて2 μ mの粉体を捕集する濾材を採用している。

2-1-4 付着防止を目的とした表面加工処理

従来の攪拌造粒機で実施する造粒終了時の製品かきとり作業について、高活性粉体から作業者を保護するために攪拌造粒機のベッセル内面に細かな凹凸処理を施した特殊表面仕上げ仕様とした。ベッセル側面および底面の粉体の付着を大幅に低減させ、Fig. 6 に示すよう製品収率を1割近く向上させた。

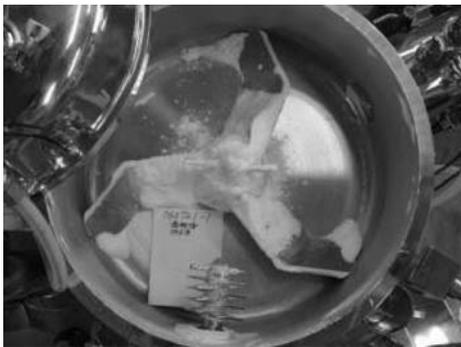
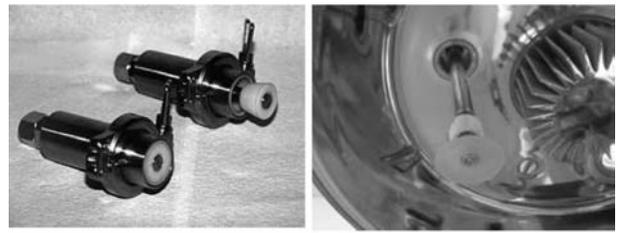


Fig. 6 VG CT Specially finished inner wall of the vessel
(Material is adhered to the surface after granulation.)

2-1-5 引き込み式洗浄ノズルの採用

洗浄作業時は装置内の残留粉体に暴露するリスクが非常に高い状況である。そこでコンテインメント対応装置については洗浄ノズルが装置壁面と一体となるよう備えつけられ、洗浄時にはこれらのノズルが自動的に所定位置まで伸長し、洗浄作業毎に洗浄ノズルを取り付ける必要のない洗浄操作を行うことを可能とした。また通常の造粒操作中は粉体の流動の邪魔にならない構造とした。Fig. 7 に引き込み式洗浄ノズルを示す。



Lid of VG-CT

Fig. 7 Retractable cleaning nozzle

2-1-6 非接触による物性測定

サンプリング作業については、装置内に挿入するサンプリング部品のシール性を向上させるとともに、ヒートシール方式を採用した。なお、近年のPAT技術として注目される近赤外分析技術を各装置へ組み込むことで作業者が介在せず、リアルタイム測定が可能であり、コンテインメントに対応したリアルタイムサンプリングとして採用できる。流動層造粒操作中の水分量（左縦軸）および粒度（右縦軸）を覗き窓越しに非接触でモニタリングした結果をFig. 8、錠剤コーティングプロセス中のコーティング量をドラム内に設置したNIR用測定窓から非接触でモニタリングした結果をFig. 9 に示す。

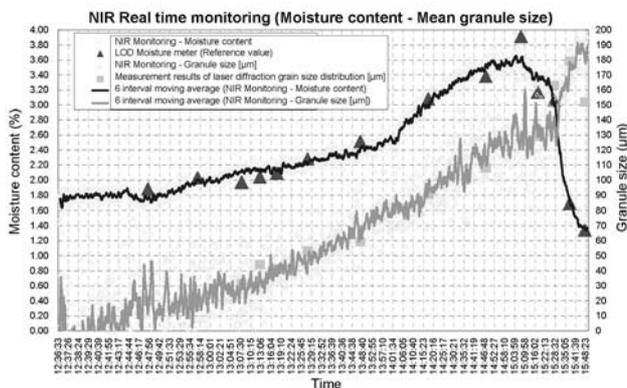


Fig. 8 Monitoring of moisture content and granule size (GPCG/WSG-CT)



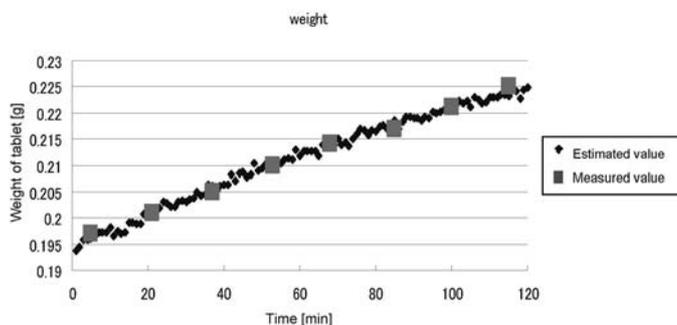


Fig. 9 Monitoring of coated amount (PRC-CT)

2-2 高レベル洗浄性への新規開発/改善改良

2-2-1 シール方法の改良

気密性を高めるために採用した接続部、すなわち Oリングシール部についてはこれらのシール材を接粉面側に配置することで、洗浄液がデッドスポットがなく到達し、洗浄液が溜まらない洗浄性に優れた構造とした。Oリングの設置が不可能な接続部についてはFig.10に示すようテフロンシールを採用し、洗浄液の侵入を防止した。また覗き窓にはガラス部とステンレス部が一体構造となったシームレス構造とし、品温計など装置内に挿入されるセンサーについても同じようなコンセプトを採用した。



Teflon seal structure
(Cross screw section)



Seamless structure
(Product temperature sensor)

Fig.10 Sanitary sealing structures

2-2-2 底部スクリーン

流動層装置の製品はスクリーンが反転し、クローズの状態に排出する機構を採用した。また従来流動層装置のメッシュ網ではその洗浄性が困難なケース

も多いが、メッシュ網ではなく三角断面のワイヤースクリーンを採用し、スクリーン部に洗剤が到達するような、洗浄性に優れたスクリーンを採用した。Fig.11に示す。

2-2-3 自動洗浄プログラムの設定

自動洗浄のプロセスには粗洗い、水洗浄、温水洗浄、化学洗剤洗浄、溜め洗い、精製水によるリンスなどの工程を設け、各々の工程については各位置の洗浄ノズル動作順序や洗浄時間の設定が可能である。流動層装置に採用するステンレス製カートリッジフィルタやコンテインメント用ボトムスクリーンについてはその内部にまで洗浄液が到達するため、従来のフィルタやメッシュ網とは異なり装置内での洗浄を実現している。なお、洗浄配管についてはエアブローあるいは熱風を通すことで接粉面以外の洗浄性についても配慮している。攪拌造粒装置 (VG-CT) から流動層装置 (GPCG/WSG-CT) までの自動洗浄フロー事例をFig.12に示す。

2-2-4 メインブレード昇降機構の搭載

コンテインメント対応攪拌造粒機についてはFig.13に示すようブレードが昇降・正逆転する機能を付加し、溜め洗い洗浄時のデッドスポットであるブレード裏面の洗浄性を大幅に向上させた。また洗浄完了時にブレード裏面の洗浄度の目視確認をディスプレイ部から可能とした。



Fig.11 Bottom screen for containment

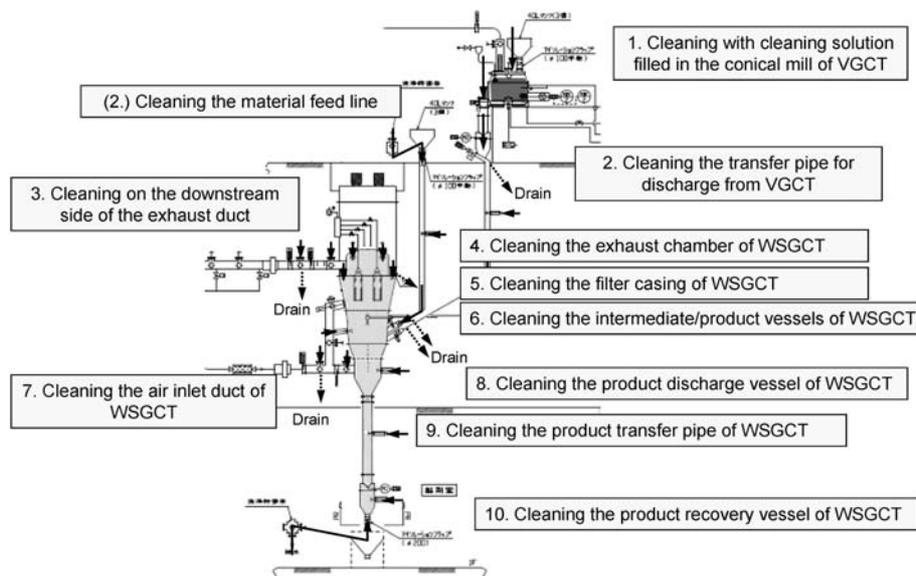


Fig.12 Flow of automatic cleaning process

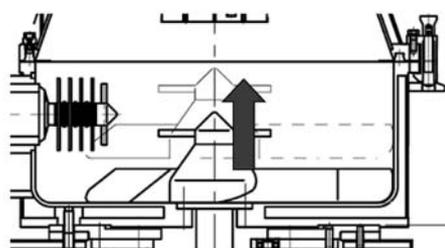


Fig.13 Blade lifting mechanism



3. 封じ込め・高レベル洗浄性の実証

従来機と開発したコンテインメント対応装置において、各々装置単体でのコンテインメント性能を封じ込め評価の国際的なガイドライン（SMEPAC）に基づいて実施した。作業環境への粉体飛散は吸引サンプラー、床面スワブおよび粉塵濃度モニタリングで評価した。

開発した攪拌造粒機VG-100CTと標準機VG-100の粉体混合操作時および洗浄操作時の飛散粉体に関する比較実験を実施した。混合操作時の飛散粉体測定時の模様をFig.14に示す。

原料粉体はアセトアミノフェン原末20kg（平均粒子径 $17\mu\text{m}$ ）とし、混合操作は180min実施した。フィルタ条件として、VG-CTではステンレス製カートリッジフィルタを用い、下流から吸引している。各洗浄操作はアセトアミノフェン排出後、VG-CTは自動洗浄を実施し、標準機VGは分解洗浄した。なお、室内の換気回数は毎時5回とし、粉漏れが疑われる箇所および室内気流下流部に吸引サンプラー



Fig.14 Measuring leaked powder

を設置した。標準機VGではフィルタから $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度検出されたがVG-CTでは定量限界以下であり、高いコンテインメント性を示した。VG標準機は2名の作業員で洗浄を実施したが、 $300\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上の粉体が検出された。一方、自動洗浄時に室内に設置した3つのIOMからは粉体は検出されず、VG-CTの自動洗浄の優位性を確認した。OEL測定結果をFig.15に示す。

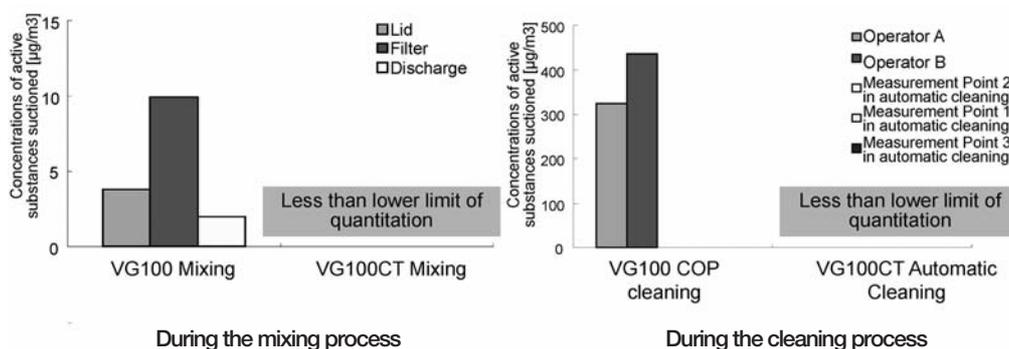


Fig.15 Measurement results of OEL (µg/m³)

流動層装置では運転時のサンプリングポート部付近からの粉体飛散を確認したが、コンテナメント対応機では定量限界以下の飛散レベルであり、設計変更による封じ込め効果を確認することができた。また攪拌造粒から流動層乾燥までのコンテナメント対応造粒ラインおよび錠剤コーティングプロセスについても各プロセス中における飛散性は定量限界以下の10 µg/m³以下であり、目だつた粉体の飛散は確認されなかった。コンテナメント対応機単体での洗浄バリデーションも実施したところ、次製造工程への混入が懸念される残留量が1 ppm以下の高い洗浄性能であった。すべてのコンテナメント対応装置について目的とする機能を実証した。

4. 今後の展開

これまで広く固形製剤プロセスの中心な工程に用いられてきた流動層装置、攪拌造粒機、錠剤コーティング装置の要素技術に対し、通常運転時の粉体の漏えい防止対策、自動洗浄性を向上させることによる洗浄時の作業員への粉体暴露防止対策に関して、ハード面における対策を提案した。また、これまで造粒・コーティングなどの単位操作技術の開発に目が向けられることが多かった製剤装置の開発に対し、原料の移送、実操作、製品の排出、洗浄操作などプロセス全体を考慮に入れ、作業員保護及びクロスコンタミネーション防止と言うコンセプトの下、これら主要固形製剤装置の構造を抜本的に見直

した。本技術開発のコンセプトにより開発した要素技術は、そのすべてを備えた装置仕様だけでなく、製造現場の運用に適した部分的な採用もある。たとえば新開発の排気フィルタについては、製品収率の向上の目的で、多くの製薬企業で採用されている。また、高洗浄性能を持った装置は、キツイ・汚い・危険という要素を含む洗浄作業の大幅な軽減や製品品替への為のダウンタイムの削減にも寄与している。このような封じ込めを考慮に入れたプロセスでは、作業員がサンプリングの為に原料に暴露することのない工程中のリアルタイム分析技術と、このデータをもとに安定的な運転を可能とするいわゆるPAT技術の要求も高くなってきており、NIR等を利用したPATによる工程管理システムも開発を進めている。さらには、PAT技術をベースに今後製薬企業で実施されるQbDによる新しい品質管理手法への取組みも検討中である。新開発攪拌造粒機や錠剤コーティング装置については米国インターフェックスで発表し、幾つかの海外装置メーカーライセンス供与の話を進めている。また流動層装置については、爆発災害時に活性値の高い粉体を外部へ放出させない耐圧12bar仕様が将来的に要求されることは必至であり、国内に展開できるよう関係機関との協議をすすめている。

参考文献

製剤機械技術研究会誌16 (4) 34-39 (2007)