

密閉型凍結乾燥無菌粉末製造システム

日精株式会社

取締役社長 滝澤 正夫

共和真空技術株式会社

取締役社長 森下 晋

ホソカワミクロン株式会社

代表取締役社長 宮田 清巳

日精(株) FDプラント部 ゼネラルマネージャー 池田 康博
共和真空技術(株) 技術部 部長 細見 博
ホソカワミクロン(株) 東京本社技術統括部 技術課長 斎藤 正志

はじめに

凍結乾燥技術は、品質を劣化させにくく保存性に優れた低温乾燥の利点を生かし、医薬・食品業界を中心に生産設備として50年以上にわたって広く利用されてきた。しかし、そのほとんどは棚式と呼ばれる凍結乾燥機を使用した方法であり、構造的に洗浄・滅菌が困難な箇所があることや、乾燥物の入出庫の際に開放操作が必要であり、その際の発塵による異物混入の可能性があることなど無菌操作上問題があったが、代替方法が無く空調管理や作業手順の遵守に頼ってきた。また、高活性や毒性の強い薬品による作業者の被曝による健康管理問題もあった。

これらの問題を解決するために、周囲環境の影響を受けない密閉環境の中で無菌・無塵性を維持し、薬液などの原料投入から凍結乾燥、粉末化までを連続的に行うことができる無菌粉末製造システムを開発した。

開発のねらい

棚式凍結乾燥機は、安全な無菌製剤を製造するに当たって以下の問題を抱えており、これらの解決に多大な努力とコストが払われてきた。

- (1) 長時間、長距離に渡る開放状態での容器搬送による異物混入リスク。
- (2) 乾燥庫内に動作部や洗浄困難な箇所がある。特に熱媒体供給用フレキシブルチューブや油圧シリンダロッド保護ベローズは洗浄が非常に困難である(図1)。

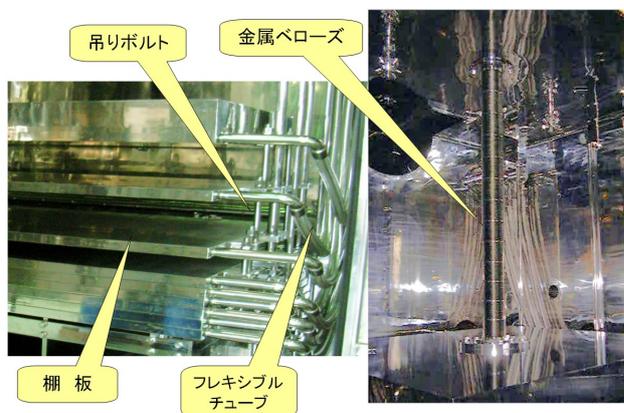


図1 棚式凍結乾燥機内部

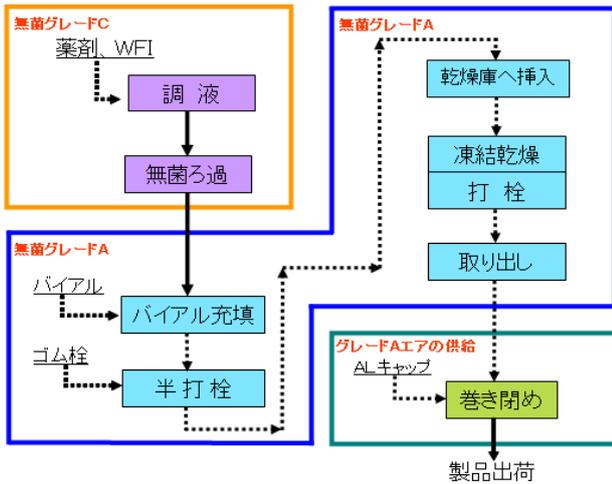


図2 棚式凍結乾燥機作業エリア

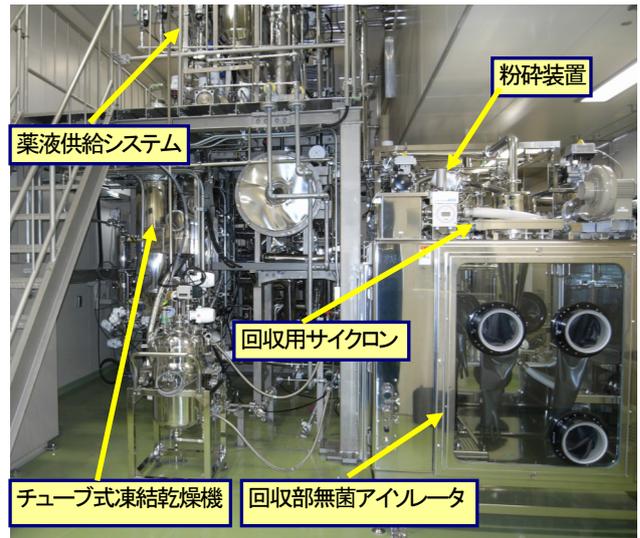


図4 密閉型凍結乾燥システム外観

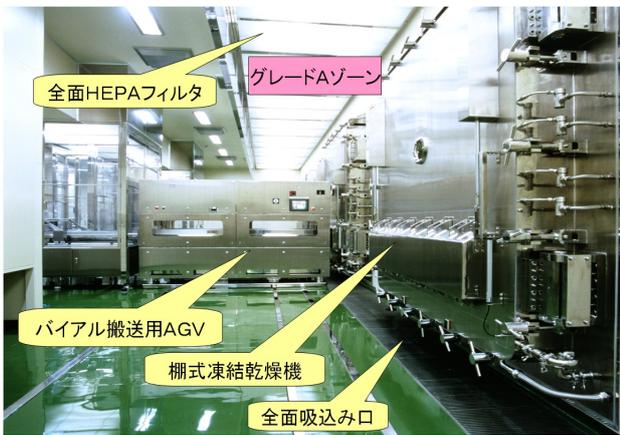


図3 棚式凍結乾燥機前の無菌エリア

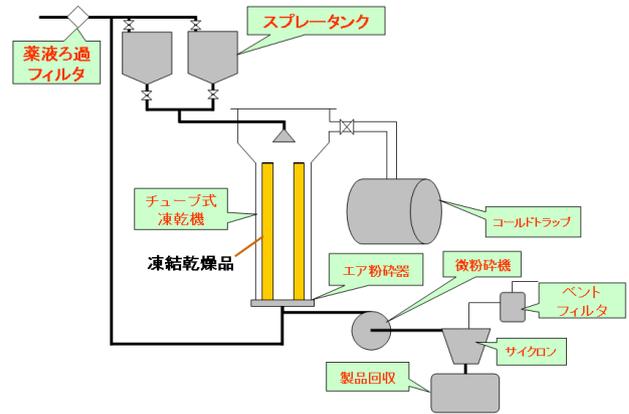


図5 密閉型凍結乾燥システムの概要

(3) 大部分の工程を無菌グレードAで行う必要があり、無菌空調設備設置・維持管理に多大なコストが発生する (図2、図3)。

(4) 微生物培養用の無菌培地を入れた状態で真空引き、冷却が行えないために、無菌操作工程を正確にシミュレーション出来ない。

これらの問題を解決するために、密閉環境の中で連続的に凍結乾燥から粉末化までを行うことができる無菌粉末製造システムを開発した。この装置は、乾燥物の剥離性を劇的に向上させ、同時に整然氷晶を生み出すことの出来るアイスライニング技術と密閉状態を保持したまま、乾燥体は無塵・無菌状態で取り出すことが出来る粉砕技術の融合により可能になった。

装置の概要

図4に開発した密閉型凍結乾燥システムの外観を示す。この装置はチューブ式凍結乾燥機上部に設置した薬液供給システムと後段の粉砕装置、回収装置で構成されている。写真の設備では無菌空調設備の無い一般の機械室設置ではあるが、製品取出し箇所のみを無菌アイソレータで囲うことにより完璧な無菌生産を可能としている。

図5に密閉型凍結乾燥システムの概要を示す。上段から薬液散布用スプレータンク、乾燥

チューブ（従来の乾燥庫、棚板に相当）、乾燥チューブと主管でつながるコールドトラップ、乾燥チューブ下のエア粉碎器からジェットミル・サイクロンを通して製品回収缶へつながる構成になっている。

まずアイスライニング用水をスプレータンク内に入れ、冷却したチューブ乾燥庫内に流下凍結させ、数ミリのアイスライニング層を形成させる。次に薬液（通常チューブ一本につき15L）をスプレータンクに入れて、薬液凍結温度以下に冷却したチューブ内に流下凍結させる。薬液はチューブ内壁にほぼ均一厚で凍結され、中空円筒状の凍結物が形成される。

この後減圧し、凍結品が解けない程度にチューブ面を加熱、その後凍結乾燥が行われ内表面から順次昇華し最終的には外周のアイスライニング層が昇華消滅して隙間が生じ、チューブへの付着がない中空円筒状の乾燥物（図5の凍結乾燥品）が形成される。

復圧後はチューブ下部のエア粉碎器により乾燥物を粗粉碎しエア輸送により次工程に送られる。粗粉碎された部分が輸送されると中空円筒状の乾燥物は、だるま落とし状にずり落ちて連続的に粗粉碎される。粗粉碎後は必要に応じて微粉碎装置で粒度調整を行い、サイクロンで回収を行う。

技術上の特徴

ここでは、開発のキーになったアイスライニング技術と粉碎装置について説明する。

【アイスライニング技術】

容器に直接薬液を入れて凍結乾燥させると乾燥物が容器表面に固着し、高価で貴重な薬剤の

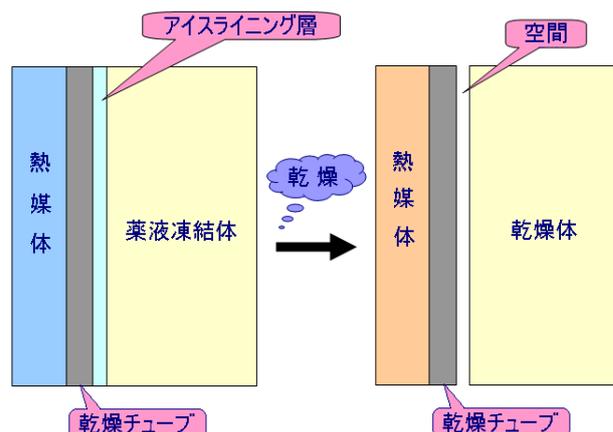


図6 アイスライニング概念図

回収が困難になる。この対策として、薬液凍結に先立って清水を薄く凍結させ、その氷床の上に薬液を凍結させる。その際、特殊ジャケット構造と上下部温度制御により、均等な内面熱分布を得ている。これにより上下及び径方向共に均一な厚みで凍結することが可能となった。

図6に概念図を示す。アイスライニング層は乾燥末期には昇華し消滅することにより、乾燥物と金属面の間に空間ができる。このため、乾燥物が固着することなく容易に回収が行える。

図7はアイスライニングを行わずに凍結乾燥した後に乾燥物を掻き落したチューブの状態を示している。大量の乾燥物が固着し回収が不可能になっている。それに対しアイスライニングを行った場合は、氷核が形成された面に順次凍結面を積み上げるように霜柱状の氷晶が形成されるため、水蒸気移動のしやすい氷晶となる。図8は乾燥物を自然落下させただけであるが、金属光沢が見えるように薬剤の付着が無いことが分かる。

【粉碎装置】

従来のジェットミル粉碎機は内部に洗浄性の悪い原料供給エジェクタを使用していたが、本装置ではチューブ型凍結乾燥機から密閉配管で

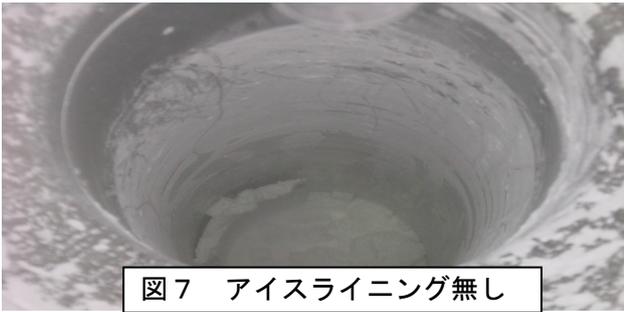


図7 アイスライニング無し



図8 アイスライニング有り

エジェクタを使用せずに直接エア輸送された乾燥物を供給することが出来る。内部には整粒効果のあるコーンが設けられており、加速エアの導入角度と共に最適設計され、過粉碎を防止した粒度分布に優れた粉体を生成できる。また、内部に一切の可動部・構造部品が無いために洗浄・滅菌性にも優れている(図9)。

実用上の効果

本装置は周囲環境の影響を受けない一貫した密閉系システムであり、無菌空調管理エリアを飛躍的に縮小できる。無菌エリアの建設費を含めたコストは1/2以下となり、作業人員も半減でき、それに伴う空調設備の維持・管理コストも飛躍的に削減できる。

将来的には洗浄・滅菌対応の密閉系粉末充填システムと直接密閉配管で接続することにより、理論上は一切の無菌室が不要となる。また、薬物の外部漏洩がないため、作業員の健康状態維持にも貢献できる。

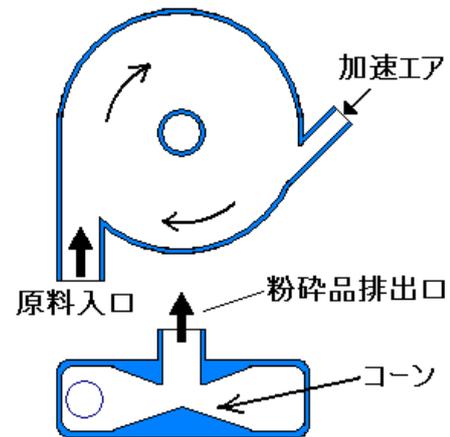


図9 粉碎装置概要

工業所有権の状況

本開発品の装置に関する特許登録は日本：7件、海外：4件であり主要な特許登録は下記の通りである。

① 日本国特許第3824891号

名称：凍結乾燥した食品・薬品の乾燥バルクの粉碎装置

② 日本国特許第4122256号

名称：縦型チューブ内壁面に対する液材料の凍結方法と凍結乾燥装置

むすび

完全密閉状態で凍結乾燥・粉碎を可能とした世界初、唯一無二のシステムであり、従来からの懸案であった無塵・無菌性保障、作業員の安全性が確保できたことにより国内外の製薬メーカーから注目を浴びている。