

密閉系凍結乾燥・粉砕システム Closed Lyophilization and Milling System

砂間 良二^{a)}、池田 康博^{b)}、斎藤 正志^{c)}
Ryoji SUNAMA, Yasuhiro IKEDA, Masashi SAITO

a) 共和真空技術(株) 埼玉工場 技術部 部長
Saitama Factory, Kyowa Vacuum Engineering, Co., Ltd., General Manager

b) 日精(株) FDプラント本部 ICS/FDプロジェクト 部長
FD Plants Division, ICS/FD Project, Nissei Ltd., General Manager

c) ホソカワミクロン(株) 粉体システム事業本部 医薬プロジェクト 医薬技術課 課長代理
Pharma Project Team, Powder Processing System Division,
Hosokawa Micron Corporation, Deputy Manager

1. はじめに

凍結乾燥は、品質を劣化させにくい低温乾燥の利点を生かし、医薬・食品業界を中心に多くの実績がある。そのほとんどは、棚式と呼ばれる方法であるが、開放操作が含まれるため、特に無菌操作では種々の問題点があった。

今回、共和真空技術(株)のアイスライニング法とホソカワミクロン(株)の無菌粉砕技術のコラボレーションによって、より信頼性の高く効率的な密閉系凍結乾燥・粉砕システムが開発された。

ここでは、その概要を紹介する。

2. 棚段式凍結乾燥機の問題点

生産規模の凍結乾燥機が実用化されてから40年以上の間、そのほとんどは棚段方式であった。アンプル、バイアル、トレイ等の容器を使用するこの棚段方式は、非常に広範囲で使用されているが、特に無菌操作の上で以下の問題点があり、その解決に多大な努力が払われ続けている。

① 乾燥庫内部の洗浄が困難

特にフレキシブルチューブ、ボルトナット及び棚板ガイドの摺動部等隙間部分。

② 無塵性確保が困難

トレイやバイアル等の棚段挿入時の摺動による発塵の危険性。

③ 棚段上下動のためのロッド挿入

非無菌領域からロッド挿入は、近年ベローズによる保護が一般化しているが、その構造上ベローズ谷間の洗浄性に問題を残している。

これらの問題を抱えながらも、現在の凍結乾燥機での無菌操作は、Cooper¹⁾やAvallon²⁾等が指摘したように“開放系”(棚段方式)で行わざるを得ず、密閉系凍結乾燥機の開発は長年の課題であった。

更に今日の無菌グレードの向上、バイオ、ケミカルハザード防止等の要求からも、密閉系への要望が増して来ている。

3. 密閉系凍結乾燥機開発の経緯

'66年、最初のチューブ式凍結乾燥機の構想がSeffinga³⁾により提唱された。液材料を、多数の直立チューブの内筒面へ、周囲に循環するブラインで冷却してシェル状に凍結し、その凍結層を真空下でチューブから穏やかに加熱する画期的なものであった。しかし、下記の問題点のために実現されなかった。

その問題点とは

- ① 液材料凍結時の過冷却後の瞬時凍結によるチューブ閉塞。
 - ② 乾燥品のチューブ面固着による回収率の低下。
 - ③ 注入液の一部しか乾燥できず相当部分が次回処理となる多過ぎる残液。
- 等であった。

これらの問題点を克服すべく、1987年に共和真空技術(株)によって内面アイスライニング技術⁸⁾と多段凍結法が開発され、その技術を採用したシェルチューブ式凍結乾燥機(アイセル)が開発された⁴⁻⁷⁾。

このシェルチューブ式凍結乾燥機(アイセル)は、問題解決へ大きな前進を見せたものの、多段凍結層形成機構⁴⁻¹¹⁾の為に、直立チューブを多本数とした場合、底弁の構造設計、洗浄性の問題やチューブ毎に凍結体の濃度が異なる濃縮問題がクローズアップされ、実用化されるまでには至らなかった。

4. ICS (Integrated Closed System)

近年の密閉系への要望を受けて、共和真空技術(株)のアイスライニング法のブラッシュアップとチューブ開発、更にホソカワミクロン(株)の無菌粉碎技術の融合によって、従来の密閉系凍結乾燥機の問題点を解決したシステムが開発されるに至った。

その基本構想は、直立チューブを独立のジャケット構造とし、チューブ1本毎に規定された液をスプレー流下方式でチューブ内に均等に凍結させ、このチューブを多数本連結させてチューブ毎の凍結濃度差を解消したものである。各チューブ最下部に、乾燥物をエアにより粗砕する機構を有し、同時にエア輸送を行う。輸送後目的粉末粒度とする微粉碎装置、さらにサイクロンによる粉末回収までを行うトータルなシステムである。

ICS密閉系凍結乾燥機の特徴

- ① 密閉系システム

凍結、乾燥、粉碎まで一貫した密閉系システムの為、周囲環境の影響を受けず無菌生産できるシステム。
- ② 無塵システム

棚、扉、昇降装置等の可動部が無い為、異物の発生が無く無塵化が容易。
- ③ アイスライニング方式

アイスライニング方式の為、固着問題が無いだ

けではなく、液の過冷却が無い為、整然氷晶形成が容易。

- ④ 乾燥時容器不要

乾燥時にバイアル、トレイ等の容器が不要の為、それに伴う分注/周辺設備、洗浄滅菌設備、入出庫設備が不要。
- ⑤ 圧縮エアを利用した粉碎システム

無菌の圧縮エア若しくは窒素を利用した粉碎システムの為、メカニカルなトラブルや異物が発生せず、粗大粒子を選択的に粉碎する内部分級方式の為、シャープな粒度分布を持つ最終粉末製品が得られる。
- ⑥ 無人材料ハンドリング

密閉タンクとパイプラインのみの構成で、信号による弁の動作のみで進行するシンプルな機構の為、連続またはバッチ何れにも活用できる。
- ⑦ 凍結と乾燥の工程制御の高度化

トレイ/棚段方式では制御できなかった品質影響因子が制御できる。氷膜上に製品が注入されるので、制御困難な過冷却が無く、孤立氷結晶層、難透膜等の乾燥阻害因子を除き得る。しかも冷却と加熱は直接伝熱の為均等で速度制御も正確自在である。
- ⑧ 経済性

高精度制御による凍結と乾燥の高い効率を持ちながら、低温ラインによる昇華潜熱供給での加熱エネルギーの節約やトレイハンドリング設備、クリーンルーム等空調関連設備、トレイ洗浄滅菌設備、それら運転管理費の大幅節減が可能。
- ⑨ トータルコストの削減

凍結乾燥用無菌室、ローディング装置、分注/周辺設備、関連空調等が不要となり、生産工程削減、人員削減が可能となりトータルコスト削減が可能。

5. 装置と工程の概要

5.1 装置の概要

図1は全体フロー図を示す。

工程の上段から(薬液)溶解工程、スプレー回収タンクへの圧送、同タンク内での予備冷却を経て、従来の棚式乾燥庫の棚に相当する特殊ジャケット構造の円筒状縦型チューブ内面に液材料をスプレー流下式で直接凍結させる機構を持つ。

このチューブにはコールドトラップへ通じる主管が繋がっており、また、チューブ温度制御は三重熱交換方式を踏襲した熱媒循環により制御されている。

写真1は薬液溶解装置及びスプレー回収タンク周辺を除くチューブ下部から粉碎回収装置を含めた主要部を示す。

5.2 工程の概要

まず清浄水（一般的にはWF I：注射用水）をスプレー回収タンクに導き、指定温度に予冷させた後、その清浄水を上部流下槽へスプレーし、流水を均一厚膜とし流下させ、温度コントロールされたチューブ内壁に凍結させる（アイスライニング）。

次にジャケット構造を持つスプレー回収タンクに導入された液材料は、チューブを指定温度に冷却している間、予冷される（薬液待機、冷却）。

液材料の凍結はチューブ及びスプレー回収タンクを適当な圧にコントロールし、スプレー流下式で凍結される。（薬液スプレー流下凍結）未凍結残液はチューブ底部より連続的に他方のスプレー回収タンクに回収される。一方のスプレー回収タンクに液材料がなくな

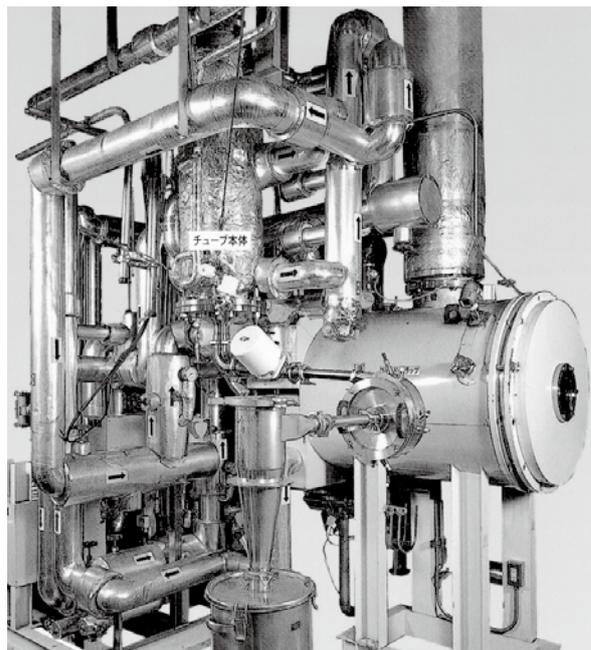


写真1 ICS 粉碎回収装置を含む主要部

ると同時に他方のスプレー回収タンクから同様にスプレーされ、液材料がなくなるまで自動的に繰り返される。最終的に液材料は温度コントロールされたチュー

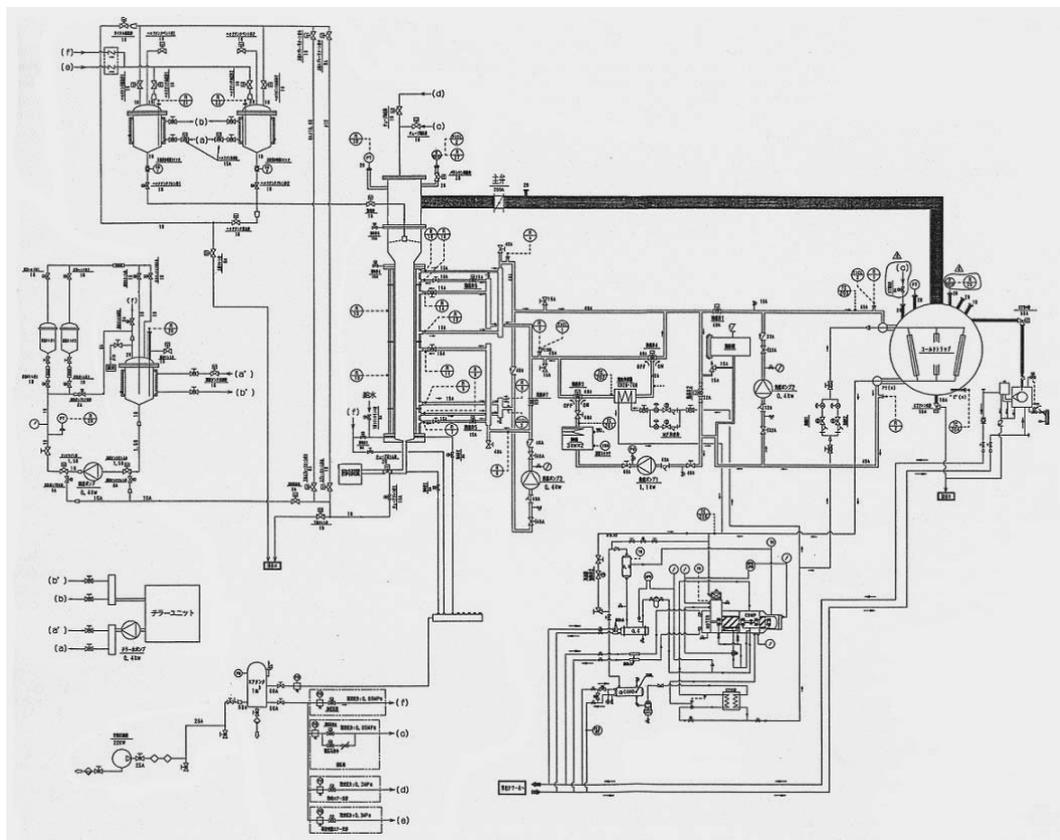


図1 フロー図

ブ内壁面にほぼ均一厚で全量凍結される。(予備凍結)

円筒状の凍結品の中央部は中空であり、次いで真空排気された後、チューブ面は凍結品が融けない限度に加熱され凍結乾燥が始まる。

乾燥が終了しチューブ界面のアイスライニング層が消滅すると、アイスライニングの厚さ分の隙間が形成されており、チューブへの付着がない中空円筒状の乾燥物が形成されている(1次乾燥, 2次乾燥)。

復圧した後、粗砕工程に入る。チューブ底部のエア粉碎機構からのジェットエアにより、乾燥物は輸送に適する粒度以下まで粗砕される。中空円筒状の乾燥物は、排出口及び輸送配の閉塞を避けるために、下部より順次粗砕され、自然落下で連続的に処理される。粉碎用のエアは、同時に搬送エアを兼ねる。(粗砕工程)

輸送された乾燥粗砕物は、微粉碎装置(CS解砕機)へ導かれ、粗大粒子の無い適度な粒度に微粉碎された後、サイクロンで製品回収される。(微粉碎, 回収工程)

6. アイスライニング技術

6.1 アイスライニングの概念

アイスライニングとは、液材料凍結に先立ち清浄水を薄く凍結させておき、液材料凍結の為の基礎を形成させる技術である。容器へ直接液材料を凍結させ乾燥させると、乾燥物が容器表面に固着して回収不能となることの対応策として開発された。

図2にアイスライニングの概念図を示すが、薄く形成されたアイスライニング層は、乾燥末期には昇華消滅し、乾燥物の固着がほとんど無い状態での回収が可能となった。

6.2 アイスライニングの特徴

ICS方式は、アイスライニング技術を基礎とした装置であり、このアイスライニング技術を使用すること

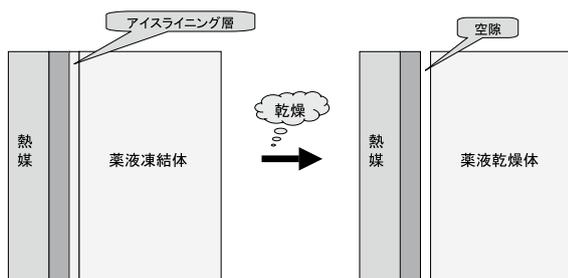


図2 アイスライニングの概念図

で大きな2つの重要な特徴が現れている。

第1の特徴は、液材料凍結に先立ちアイスライニングを行うことで、乾燥チューブへの付着をほとんど無くす事が出来る点である。

このことは乾燥物の回収に非常に有利である。写真2, 3にアイスライニング有無によるチューブへの付着状況を示した。アイスライニングのない場合には、乾燥後の乾燥物がチューブへ密着して、多少の力を与えても剥離しない状態であった。写真2は乾燥物を剥ぎ落とした状態を示している。これに対し、アイスライニングを行った場合の乾燥物回収後の状態を写真3に示しているが、乾燥物は容易に回収され、回収後のチューブ表面は金属光沢も見られ、ほとんど付着が無いことが確認できる。

第2の特徴は、凍結体の氷晶系の違いである。アイスライニングの有無による凍結体の構造を模式図に示した。(図4, 5) アイスライニングの無い従来の凍結では、多かれ少なかれ制御できない液材料の過冷却が起こる。バイアルでは配置場所による凍結速度の差、氷晶の差が生じ、バルク乾燥時の1枚のトレイでも同様に島状に氷晶の差が生じている。又、断面方向については不規則な針状晶が形成されていることが多く観察される。



写真2 アイスライニング無し



写真3 アイスライニング有り

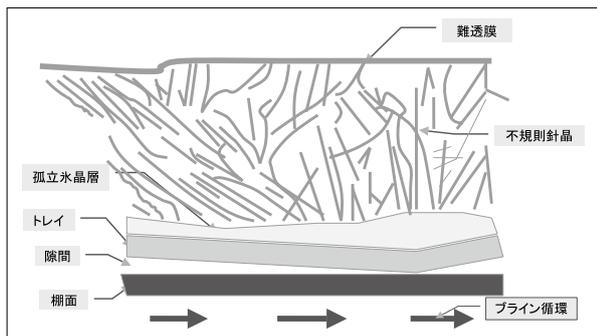


図3 アイスライニング無し

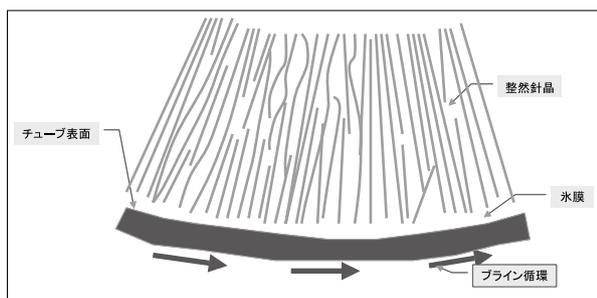


図4 アイスライニング有り

一方、アイスライニングの表面に材料液を凍結する場合は、氷核が既に形成されている為、深い過冷却から回避され、順次凍結層を積み上げるように凍結する。断面を観察すると凍結体底面から表面へ、連続して規則的な針状晶を形成し、いかにも乾燥時の水蒸気移動抵抗が少ない構造が形成されていることが見て取れる¹²⁾。

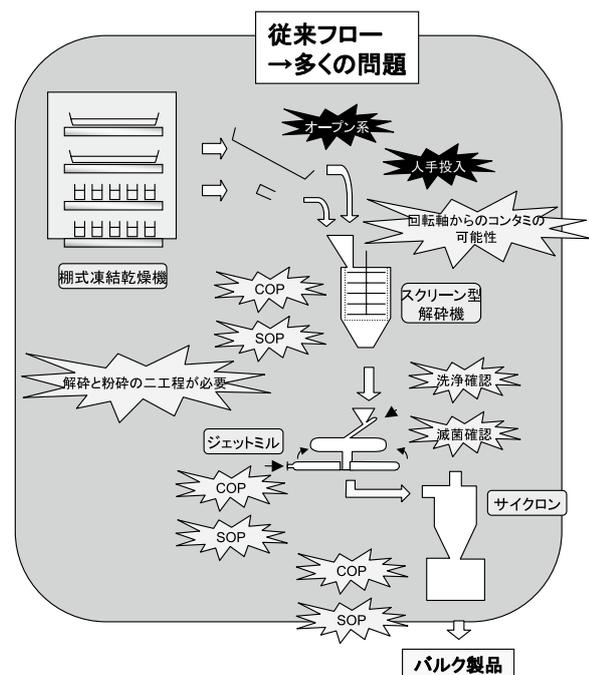


図5 従来の粉碎方法

7. CS解砕機

チューブ式凍結乾燥機の底部にある粗粉碎部より排出された粉碎粒径は、原料物性により、そのままの粒径で次工程である粉末充填装置に適する場合もあるが、それだけでは粒度的に不十分な場合も多く、別途、解砕や整粒を目的とした微粉碎が必要となる。粉碎機としては、従来からあるスクリーンミルやジェットミルなどが考えられるが、各々問題がある為適用出来ない。すなわち、スクリーンミルでは駆動部からの汚染や洗浄・滅菌の複雑化、ジェットミルでは過粉碎になる傾向がある。また、人手による開放作業も多く、汚染の危険がある。

そこで、効率良く所定の粒径の製品を得ることが出来、戻り経路用の部品点数の増加を防いだ簡素な構成で、洗浄・滅菌性の良い構造のCS解砕機が開発された¹³⁾。その概略構造を図6に示す。

チューブ式凍結乾燥機から搬送エアと共にCS解砕機へ到達した原料は、円盤状の粉碎部の外周接線方向にある供給部から機内へ送り込まれる。粉碎部であるケーシングの外周からは、エアノズルを介して圧力エアが加速流体として注入される。原料およびエアは、ケーシング内を渦状、求心的に進み、その過程でエアや他の原料との衝突により粉碎される。原料のうち所定の粒径になったものは、それ以上過粉碎される前に粉碎物排出口から出ていき、後段のサイクロンで捕集される。機器構成ブロックを図7に、本装置外観を写真4に示す。

従来のパン型ジェットミルでは、一旦オープンな環境を経た後、定置洗浄の困難な原料供給エジェクタを

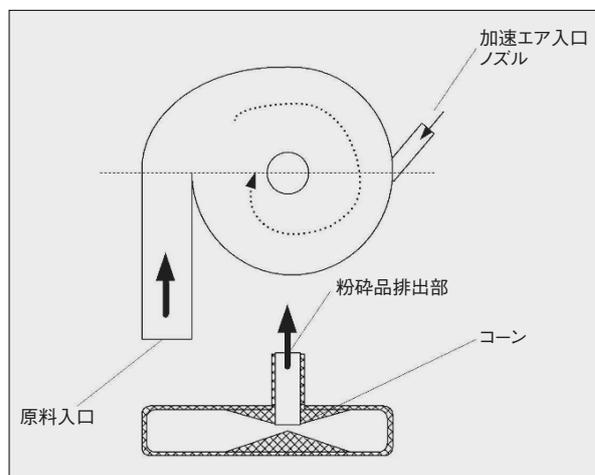


図6 CS解砕機 構造図

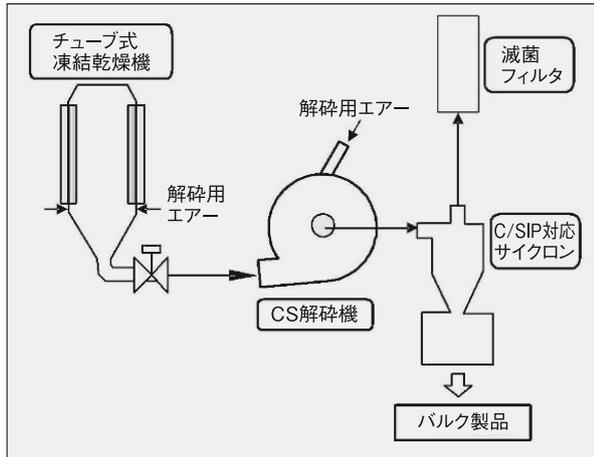


図7 CS解砕機を組み込んだ凍結乾燥粉砕システム ブロック図

使用している。本装置の場合、チューブ式凍結乾燥・粗砕部からエア輸送された原料を、クローズの環境のまま直結供給することが出来る。

粉砕機内部には下部コーンと上部コーンが設けられている。これらのコーンは、粉砕機内部の中心に位置し、旋回気流の向きや速度を整える役目を果たす。ケーシング外周に装備された加速ノズルより噴出するエアにより粉砕は促進されるが、その計算された注入角



写真4 CS解砕機 外観

により、過粉碎を防止する。

本装置を用いて分級して得られる粉体（粒子）、すなわち粉砕物の理論粒径Dは井伊谷らの式で求めることができる¹⁴⁾。

$$D = \sqrt{\frac{9B\mu}{\pi(\rho_s - \rho_f) v_i}}$$

ここで、Bは粉砕対象物を送り込む気流の入口、すなわち原料供給口の幅、 μ は加速流体としてのエア（空気）の粘度、 ρ_s は粉体すなわち粉砕対象物・粉砕物の密度、 ρ_f は加速流体としてのエア（空気）の密度、 v_i は原料供給口における気流の速度を示す。

このような粒径の粉体においては、この粉砕部内の任意の半径位置で、気流の回転による遠心沈降速度が、その点における内側に向かう気流速度（ v_r とする）と等しくなる。これより粒径の大きい粉体は、遠心力が大であるため外方へ移動して旋回を続ける一方、これより粒径の小さい粉体は、気流による向心力の方が大きいため中心部出口である粉砕物排出口から排出されることになる。

本装置を使用すれば、得られる粉砕物の平均粒径をほとんど変えずに、その平均粒径より大きいもの（粗粒品）の割合を減らすことが可能となる。

例えば、原料としてマンニトールを用い、チューブ式凍結乾燥機粗砕部から出た粉体で、平均粒径より1mm以上大きなものが全粉体中1.2%、0.5～1mmのものが1.5%の場合、本装置を通すことで、平均粒径より0.5mm以上大きなものが全粉体中0.03%、と非常に少ない結果を得る事が出来た。

粉砕品の粒径分布例を図8に示す。

8. 洗浄及び滅菌

チューブ式凍結乾燥機は、その構成が配管と単純構造のタンク、チューブである為、その洗浄性は従来の乾燥庫に比べ数段容易である。特に乾燥庫内に可動部分がないことによる従来機に対する優位性は明らかである。洗浄方法についても全体体積が少ない為、スプレー洗浄、満水洗浄、循環洗浄と各種の方法が使用できる。滅菌についてはすべてを配管と見なし容易に滅菌できる構造である。

CS解砕機は、円盤状のケーシングと内部のコーン形状が、粉砕機構と分級機構を兼用し、構造を単純化している。加えて、粉溜まり、水溜まりの無い円盤型

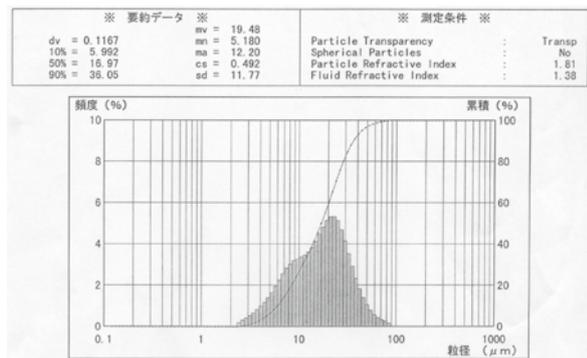


図8 CS解砕機 粉砕粒径例 (マンニトール)

ケーシングを垂直に配置，それぞれ供給口，粉砕ノズルから洗浄水，高圧蒸気，乾燥滅菌エアを投入可能とし，同時に排水性を良好とした設計となっている為，無菌操作に重要な CIP (定置洗浄)，SIP (定置滅菌) を容易にしている。同時に捕集サイクロンについても CIP/SIP を考慮した特殊設計となっている。

9. おわりに

以上密閉系凍結乾燥・粉砕システムについて，その概要を紹介した。

基本的に，各汚染の元となる人手を介さずに，原料液の凍結乾燥機内へのハンドリングからその後の乾燥，粉砕，収缶までを密閉系（無菌・無塵）で行なえるシステムであり，数々のメリットが考えられる。

現在，種々実液を使用した試験を行ない，データ収集と各種パラメーターの検討を行なっている。テスト機での洗浄性，無菌・無塵性も検証され，本システム (ICS) の有用性が明らかになってきている。

今後とも製薬メーカーとともに検討を進め，凍結乾燥製品の品質及び生産性の向上に寄与したいと考えている。

要旨

凍結乾燥は，品質を劣化させにくい低温乾燥の利点を生かし，医薬・食品業界を中心に多くの実績がある。そのほとんどは棚式と呼ばれる方法だが，構造的に洗浄困難な箇所を有すること，入出庫の際開放操作が必要なこと，その際に発塵の可能性のあることから，特に無菌操作では問題があった。今回，共和真空技術株のアイスライニング法とホソカワミクロン株の無菌粉砕技術のコラボレーションにより，信頼性が高

く効率的な密閉系凍結乾燥・粉砕システムが共同開発された。すなわち，多塔型チューブ内面へ無塵・無菌的に原料薬液を直接凍結させることを大きな特徴とする凍結乾燥・粉砕システムであるが，従来の凍結乾燥技術に加え，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を出来るアイスライニング技術と，乾燥体を無塵・無菌状態のまま取り出すことの出来る粗砕技術，さらに無塵・無菌状態を維持したままインラインでの整粒を行える解砕技術を融合させることによって実現可能となった。現在，医薬品メーカーの協力の下，乾燥製品の評価と同時に，洗浄性，無塵性，無菌性の検証を実施，本システムの有用性が明らかとなってきている。

尚，本原稿のオリジナルは，製剤機械技術研究会誌 2006 Vol.15 No.1に掲載されたものです。

参考文献

- 1) D.E.Cooper: Pharmaceutical Tech., June, 72(1984).
- 2) H.L.Avallon: J.of Parenteral Sci.Tech., 4(4), 228(1990).
- 3) G. Seffinga: USP 3264745, August. 9. 1966.
- 4) 小林他：凍結及び乾燥研究会誌, 34, 24(1988).
- 5) M.Kobayashi, K.Harashima, H.Ariyama: USP4802286, Feb. (1989).
- 6) 小林他：凍結及び乾燥研究会誌, 36, 50(1990).
- 7) M.Kobayashi, K.Harashima:USP 5090132, Feb.(1992).
- 8) 小林他：特許1788379(1993), 1905301(1995).
- 9) 小林：日本薬剤学会会誌 53(1989).
- 10) 小林：New Food Industry, 32, 8(1990).
- 11) 小林他：日本冷凍協論文集 10, 1, 145(1993).
- 12) 姚他：凍結及び乾燥研究会誌, 38, 83(1992)
- 13) 特許公開2003-10722, 2003-10723, 2004-255317
- 14) 井伊谷鋼一，木村典夫，八木進；機械学会誌, 59, 215 (1956).

Caption

- Fig. 1 Flow diagram of laboratory facilities
 Fig. 2 Basic concept of Ice-Lining
 Fig. 3 Frazil model without Ice-Lining
 Fig. 4 Frazil model with Ice-Lining
 Fig. 5 Existing flow diagram of lyophilization and pulverization

Fig. 6 Component drawing of CS disintegrator

Fig. 7 Block diagram of ICS lyophilization and pulverization system with CS disintegrator

Fig. 8 Example of particle size distribution by CS disintegrator (mannitol)

Photo 1 Appearance of ICS main components with product collection part

Photo 2 Appearance of adhesion without Ice-Lining

Photo 3 Appearance of adhesion with Ice-Lining

Photo 4 Appearance of CS disintegrator