

# 医薬品製造設備の電解研磨とバリデーション

2014 年 4 月

日章アステック株式会社

Nissho Astec Co., Ltd.

## 医薬品製造設備の電解研磨とバリデーション

はじめに

弊社は、ステンレス製サニタリー配管、継ぎ手の製造・販売のほか、半導体製造設備、原子力関連の高純度配管材料の開発及び製造・販売、MGS-EP(内面鏡面研磨)、医薬品製造設備およびステンレス配管・加工品の製作、パイプおよび継ぎ手の曲げ加工、精密洗浄、バフ研磨、電解研磨等ステンレス鋼材のあらゆる製品の製造・販売を実施しております。特に、ステンレス製サニタリー配管、継ぎ手の機械研磨、高純度配管材料である特殊電解研磨による鏡面仕上げのステンレス配管材料は、半導体、液晶、バイオ、医薬品製造、食品工場等で高い評価を受け、国内ではトップクラスの品質と製品を提供しております。

### 1、ステンレス配管の内面処理方法

#### (1) バフ研磨

ハットグラインダー、サンドペーパー、固定砥粒などで表面を研磨する方法である

バフ研磨には、機械的研削の第1工程と、艶出し工程の第2工程に分かれる。

サニタリー製品はバフ研磨が中心である。研磨材粒度は粗仕上げ#50~#80、中仕上げ100~#120、上仕上げは#320~#400(100~30 $\mu$ m)で研磨するのが普通である。

#### (バフ研磨の特徴)

- (1) バフ研磨の表面は3 $\mu$ ~5 $\mu$ mの凹凸がある。これを棒状または綿バフ等で研磨して艶出し工程で仕上げる。
- (2) バフ研磨したものを、脱脂洗浄すると不動態皮膜や油分が取り除かれるので、30%程度の硝酸に浸漬し、不動態皮膜を形成させる必要がある。
- (3) バフ研磨では、研磨時のバフ粉が電解研磨と比べて6倍ほど発塵性がある。
- (4) また油分の除去、発塵性の問題などが十分でないこと。
- (5) バフ研磨では、凹凸が多く表面面積が電解研磨より約L4倍ほど大きく、洗浄性は劣る。

#### (2) 電解研磨

1935年にドイツのP. A. Jacquetによって、初めて電解研磨の理論の開発がなされた。

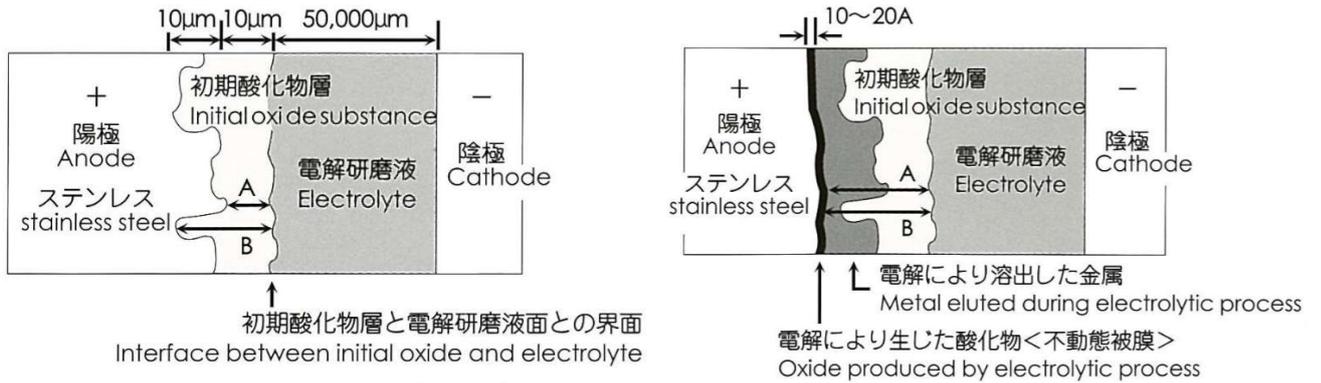
ステンレスが電解研磨液の中で陽極を示すと表面に粘性の酸化層を形成し、初期酸化層と電解研磨液が等電位を示し、電解電流は電気抵抗に反比例して流れ、電解研磨が進むと酸化層(不動態被膜)が出来るが、その厚さは、電解電流の量に比例し、次に初期酸化層に対して電流が律速的に平均に流れ、初期酸化層が厚くなり平滑化に役立つ。

不動態被膜形成によりステンレス組織内のクロム濃度が18%→60%に増加し、腐食性を大幅に増大する。

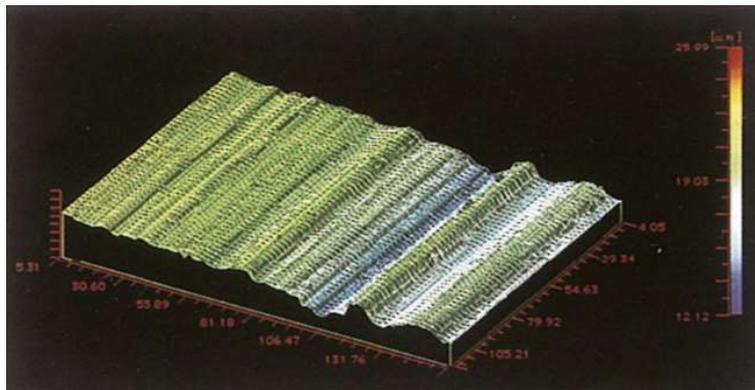
沸騰超純水中で腐食率を比較すると、年間比較でバフ研磨では1.2 $\mu$ mの腐食が起こるが、電解研磨では、約0.1 $\mu$ m以下である。電解研磨は、バフ研磨に比べて12倍腐食に強いといえる。

(電解研磨の特徴)

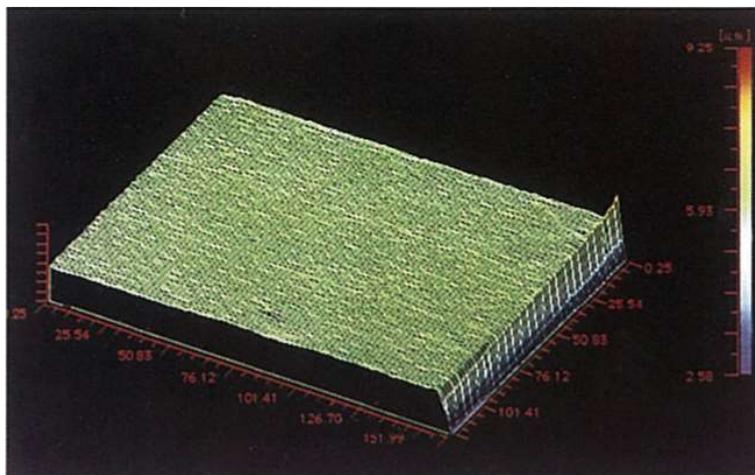
- (1)電解研磨では、ステンレスの表面が平滑になり、パイプの洗浄性が高くなる。
- (2)微粉末の付着性がなくなり、液体の流動性が高まる。
- (3)バフ粉末が除去され、発塵性が改善される。
- (4)電解研磨によりステンレス表面の脱脂効果が向上する。
- (5)電解研磨によりステンレスの実表面積が低下し凹凸が減少する。
- (6)ステンレス表面のクロムが濃縮され耐食性が增大する。



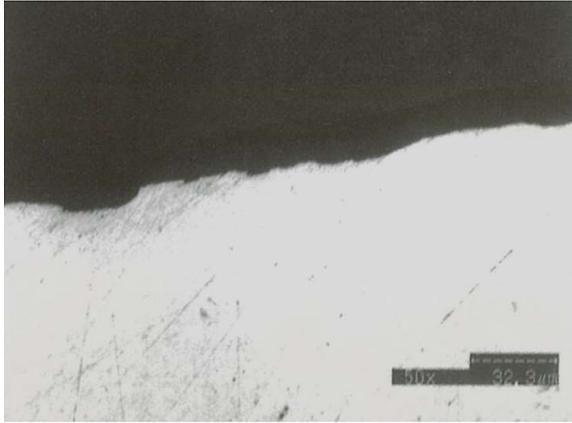
【第1図】 電解研磨の表面平滑化理論



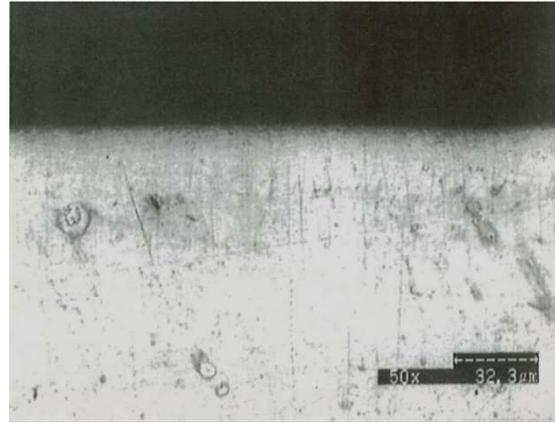
【第2図】 バフ研磨（#320）したステンレスのレーザー顕微鏡写真



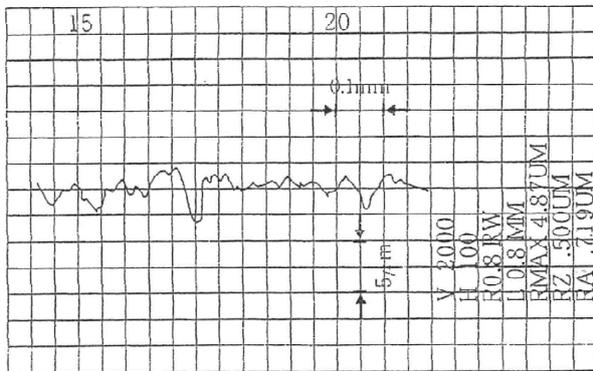
【第3図】 電解研磨したステンレスのレーザー顕微鏡写真



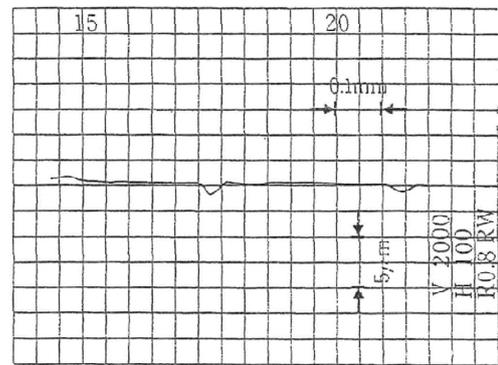
第4図 バフ研磨の断面の凹凸



第5図 電解研磨の断面の平滑状態



第6図 バフ研磨の表面の粗さを測定したもの

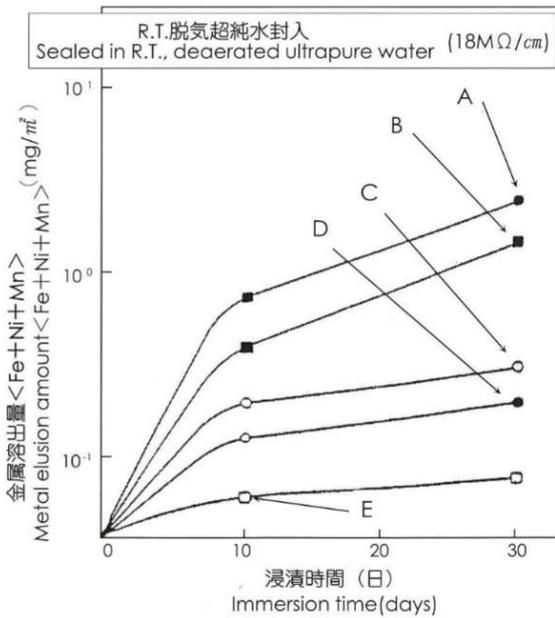


第7図 電解研磨の表面の粗さを測定したもの。

サンプル Sample	幾何学的表面積 Geometric surface area(cm <sup>2</sup> )	実表面積 Actual surface area (cm <sup>2</sup> )	表面積比 Surface area ratio
電解研磨 Electropolishing	15.6	15.6	1 : 1
#320 バフ #320 buffing	15.6	20.7	1 : 1.32
2 B 材 2B material	15.6	32.8	1 : 2.10

この実験結果は、国際標準試料を測定し、誤差6%以内で一致しており、繰り返し再現性は±0.296、n=4である)  
 The above experimental results were obtained through measurement of international standard samples within errors of 6% and with repeated reproducibility of ±0.296/n=4).

【第1表】 各種ステンレスの表面処理と表面積の比較



- 凡例 Introductory
- A 機械研磨(#600) Mechanical polish(#600)
  - B 光輝焼鈍 Bright annealing
  - C 電解研磨 Electropolishing
  - D 電解研磨+硝酸浸漬  
Electropolishing + Immersion in nitric acid
  - E 電解研磨+加熱酸化  
Electropolishing + Heat oxidation

参考文献 Reference data  
 半導体基礎技術研究所発行  
 「電解研磨ステンレス鋼管」  
 Semiconductor Basic Technology Workshop  
 "ELECTROPOLISHED STAINLESS STEEL PIPES"

【第2表】 ステンレス表面処理方法と金属イオンの溶出量の比較 (80° C の超純水中)

サンプル Sample	表面粗さ Surface roughness Ra(μm)	残留放射能 Residual radioactivity (cpm)	残留放射能比 Residual radioactivity
鏡面仕上 Mirror finish	0.01~0.03	71	1 : 1
電解研磨 Electropolishing	0.18~0.22	72	1 : 1
サニタリー Sanitary	0.20~0.30	124	1 : 1.7
2 B 材 2B material	0.20~0.50	611	1 : 8.5

【第3表】 各種表面処理と洗浄性の比較

同一面積に放射性同位元素を含むバクテリアで汚染し洗浄した後の残留同位元素を測定し、バクテリアの洗浄度を比較したもの

		電解研磨 Electropolishing	サニタリー Sanitary	2 B 材 2B material
1 回目 1st time	5 μm 以上 5 μm or above	14,600	99,600	150,000
	10 μm 以上 10 μm or above	4,800	18,800	35,600
	50 μm 以上 50 μm or above	400	110	760
2 回目 2 <sup>nd</sup> time	5 μm 以上 5 μm or above	970	89,700	27,000
	10 μm 以上 10 μm or above	220	14,800	6,200
	50 μm 以上 50 μm or above	10	140	260

【第4表】 各種表面処理と発塵性の比較 (超音波洗浄による)

## 2、医薬品製造設備の配管工事のバリデーション

医薬品の製造設備及び配管工事も、「医薬品の製造管理及び品質管理規則」（以下 GMP）に準拠して施工しなければならない。GMP には、バリデーションが規定されており、バリデーションとは「製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法が期待される結果を与えることを検証し、これを文書化すること」としている。バリデーションには、次の5つのバリデーションがある。

### (1) 予測的バリデーション

製造を開始する前に行うバリデーション。製造設備では、操作条件、据付時の適格性、計測器の校正、稼動性能適格性、実生産規模に関して確認が必要である。

### (2) 同時的バリデーション

製造許可後、実際に医薬品を製造する場合、製品標準書に従って日常的工程管理等を正確に実施し、変動要因が許容基準内であることを確認する。

### (3) 変更時の再バリデーション

製造許可取得後、品質に大きな影響を及ぼす変更があった場合のバリデーション。

### (4) 定期的な再バリデーション

定期的に工程の特性や品質に関して確認を行うもの。

### (5) 回顧的バリデーション

過去に製造したロットについて同時的バリデーションで得られた工程管理等のデータや、試験検査のデータを工程管理図に記入し時系列的な解析を行うこと。

なお、予測的バリデーションには、次の確認方法がある。

#### 1) 設計時適格性確認(D Q = Design Qualification)

設備、装置が適切に設計され施工されていることを確認し文書化すること。品質保証、運転条件、D Q プロトコールの作成、チェックリストにより設計成果を検証し、結果を記録する。

#### 2) 据付時適格性確認(I Q = Installation Qualification)

装置、システムがD Qで検証された設計の要求と整合することを確認し文書化すること。仕様書、図面、設計図、施工図の確認。測定機器の校正。作動確認など。

#### 3) 運転時適格性確認(O Q = Operational Qualification)

装置、またはシステムが予期した運転範囲で意図したように作動することを確認し文書化すること。プロトコール牽作成し、検査対象、項目、実施方法をまとめ適格性を検証し結果を記録する。騒音状態、作動確認、異常時の作動、警報の確認。

#### 4) 稼動性能適格性確認(P Q = Performance Qualification)

設備及び補助装置、システムが承認された製造方法、規格に合致し、効果的に再現性よく、機能するか否か確認し文書化すること。試運転、稼動効率、最適運転条件の確認。

精製水配管工事のバリデーションを考える場合、次の検討が必要となる。

**(1) バリデーションドキュメントを作成し承認を受ける。**

計画書、検査概要書、検査結果記録書、作成者名

**(2) 設計時適格性確認 (DQ) を行う。**

設計条件 (設計仕様の確認、原水条件、水質、能力、使用量等)  
設備の点検 (材質の検討、仕上げの点検、温度、圧力、仕様  
操作性 (作業性、操作の難易、誤作業の有無)

**(3) 据付時適格性確認(IQ)**

配管工事検査要領書を作成する。

(配管材料確認検査、溶接検査、勾配検査、気密検査)

また、高圧蒸気滅菌器のバリデーションを行う場合、次の検討が必要となる。

**1) 据付時適格性確認(IQ installation Qualification)**

仕様確認、作動確認、取り付け、外観確認

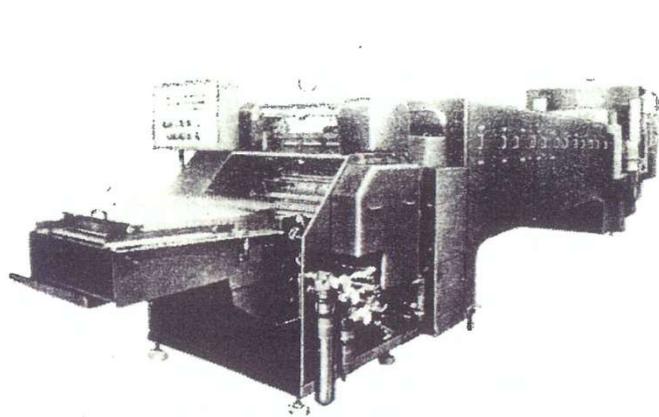
図面の確認、機器取り付け確認、キアブレーション (記録計、圧力計、温度計)

**2) 運転時適格性確認(OQ = Operational Qualification)**

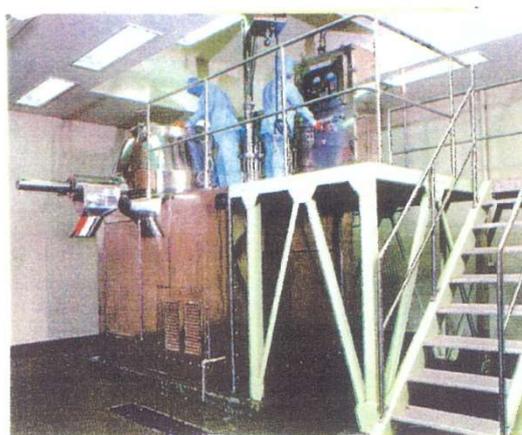
運転操作、リークテスト、熱分布テスト、パッキン、圧力、温度

**3) 稼動性能適格性確認(PQ = Performance Qualification)**

温度分布、圧力上昇、終了時の点検、滅菌性能



【第8図】自動式アンプル洗浄・滅菌・充填・熔閉機



第9図 医薬品製造設備

### 3, 医薬品製造設備及び配管の常置洗浄（C I P）のバリデーション

医薬品の製造設備及び配管等の洗浄業務は、非常に重要な業務とされ、いかに効率的に、省力化を行い、バリデーション対応を行うかは、定置洗浄(C I P — Cleaning In Place)の導入が次第増加し、効果的な自動洗浄システムが最近注目されている。

洗浄システムは、次のように分類される。

#### (洗浄システム)

##### (1) 定置洗浄（C I P =Cleaning In Place)

設備・配管を分解せずに循環方式で洗浄し、省力化できる。

1) マニュアルC I P

2) オートマチックC I P

##### (2) 定置外洗浄(C O P=Cleaning Out of Place) (分解洗浄)

設備、配管を分解して洗浄する方式で時間・労力がかかる。

##### (3) 集中管理洗浄システム(CCS= Central Cleaning System)

完全自動洗浄方式を導入し、洗浄状態も自動的にモニターし洗浄液の切り替えも自動的に出来る。

#### (洗浄液の種類)

1) 精製水洗浄

2) 蒸気滅菌

3) アルカリ洗浄（苛性ソーダ、炭酸ソーダ、ポリリン酸ソーダ等）

4) 酸洗浄（塩酸、硝酸）

5) すすぎ洗浄、温水洗浄、精製水洗浄

6) 殺菌、消毒（次亜塩素酸ソーダ、殺菌剤）

#### (C I Pにおけるバリデーションドキュメント)

C I Pを行う場合、次の事項の確認及び点検事項を必要とする。

1) 洗浄剤の目的と濃度、洗浄時間

2) 洗浄液の電気伝導率の測定

3) 洗浄液の圧力、流速、時間、洗浄液温

4) 洗浄効率と洗浄液の汚染度

5) 洗浄液の運動エネルギー、レイノルズ数

7) 被洗浄物の材質と洗浄効率

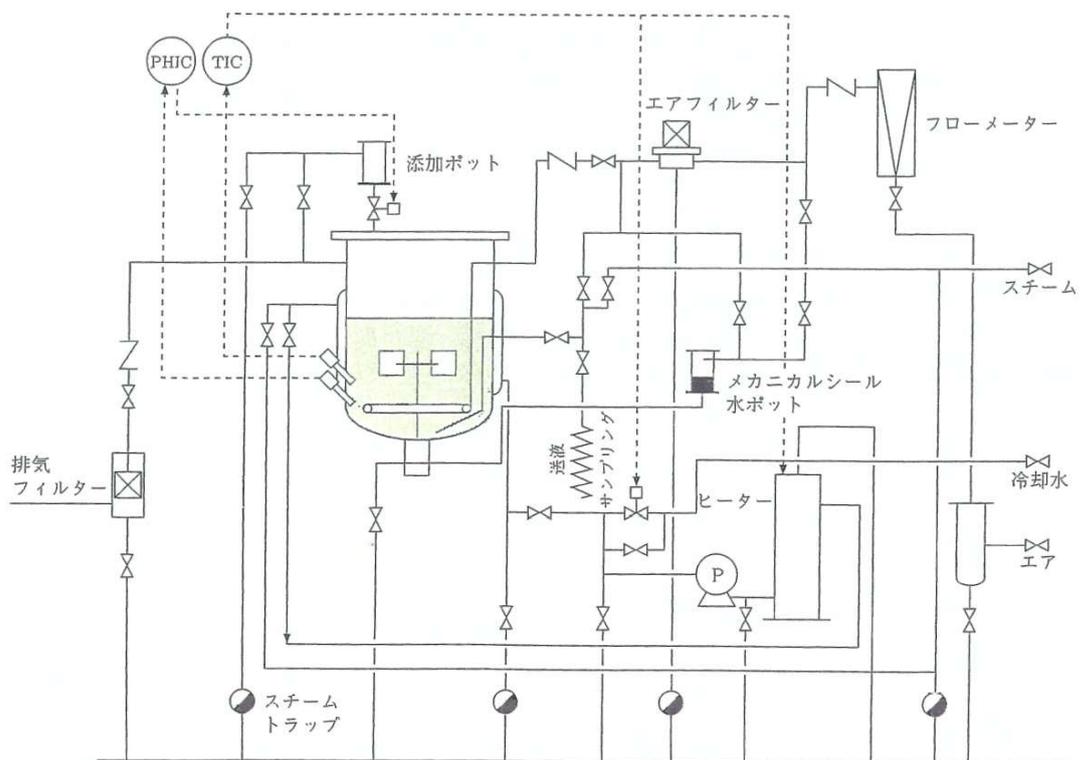
8) 洗剤の形態と安全性

9) 殺菌消毒方式と安全性

10) コスト及び作業時間、作業人員



【第 10 図】 医薬品製造設備



【第 11 図】 発行設備の配管系統図

第5表 J I S耐熱鋼の種類とその組成と性質及び用途（その1）

分類	鋼種	概略組成	性質と用途
オーステナイト系	SUH 31	15Cr-14Ni-2Si-2.5W-0.4C	1150° C以下の耐酸化用、ガソリン及びディーゼルエンジン用排気弁。
	SUH 35	21Cr-4Ni-9Mn-N-0.5C	高温強度を主としたガソリン及びディーゼルエンジン用排気弁。
	SUH 36	21Cr-4Ni-9Mn-N-高 S-0.5C	高温強度を主としたガソリン及びディーゼルエンジン用排気弁。
	SUH 37	21Cr-11Ni-N-0.2C	耐酸化性を主としたガソリン及びディーゼルエンジン用排気弁。
	SUH 38	20Cr-11Ni-2Mo-高 P-B-0.3C	ガソリン及びディーゼルエンジン用排気弁、耐熱ボルト。
	SUH 309	22Cr-12Ni-0.2C	980° Cまでのくり返し加熱に耐える耐酸化鋼、加熱炉部品、重油バーナ。
	SUH 310	25Cr-20Ni-0.2C	1035° Cまでのくり返し加熱に耐える耐酸化鋼、炉部品、ノズル、燃焼室。
	SUH 330	15Cr-35Ni-0.1C	耐浸炭酸化性が大きい、1035° Cまでのくり返し加熱、炉材、石油分解装置。
	SUH 660	15Cr-25Ni-1.5Mo-V-2Ti-Al-B-0.06C	700°Cまでのタービンローター、ボルト、ブレード、シャフト。
	SUH 661	22Cr-20Ni-20Co-3Mo-2.5W-1Nb-N-0.1C	750°Cまでのタービンローター、ボルト、ブレード、シャフト。
フェライト系	SUH 21	19Cr-3 Al-0.08C	耐酸化性がすぐれた発熱材料、自動車排ガス浄化装置用材料に使用。
	SUH 409	11Cr-Ti-0.06C	自動車排ガス、浄化装置用材料、マフラー等。
	SUH 446	25Cr-N-0.2C	高温腐食に強く、1082° Cまではく離しやすいスケールの発生なし、燃焼室。
マルテンサイト系	SUH 1	9Cr-3Si-0.4C	750°Cまでの耐酸化用、ガソリン及びディーゼルエンジン吸気弁。
	SUH 3	11Cr-2Si-1Mo-0.4C	高級吸気弁、低級排気弁、魚雷、ロケット部品、予燃焼室。
	SUH 4	20Cr-1.5Ni-2Si-0.8C	耐摩耗性を主とした吸気排気弁、弁座。

第5表 JIS耐熱鋼の種類とその組成と性質及び用途（その2）

分類	鋼種	概略組成	性質と用途
マルテンサイト系	SUH 11	9Cr-1.5Si-0.5C	750°Cまでの耐酸化用, ガソリン及びディーゼルエンジン吸気弁, パーナノズル.
	SUH 600	12Cr-Mo-V-Nb-N-0.15C	蒸気タービンブレード, ディスク, ロータシャフト, ボルト
	SUH 616	12Cr-Ni-1Mo-1W-V-0.25C	高温構造部品, 蒸気タービンブレード, ディスク, ロータシャフト, ボルト.
オーステナイト系	SUS 302B	18Cr~8Ni-2.5Si-0.1C	900°C以下では 310S と同等の耐酸化性と強度を有する. 自動車排ガス浄化装置, 工業炉など.
	SUS 304	18Cr-8Ni-0.06C	汎用耐酸化鋼.870°Cまでのくり返し加熱に耐える.
	SUS 309S	22Cr-12Ni-0.06C	304 より耐酸化性が優れ, 980°Cまでのくり返し加熱に耐える. 炉材.
	SUS 310S	25Cr-20Ni-0.06C	309S より耐酸化性が優れ, 1035°Cまで耐える炉材, 自動車排ガス浄化装置用材料.
	SUS 316	18Cr-12Ni-2.5Mo-0.06C	高温において優れたクリープ強度をもつ, 熱交部品, 高温耐食用ボルト類.
	SUS 317	18Cr-12Ni-3.5Mo-0.06C	高温において優れたクリープ強度をもつ熱交部品,
	SUS 321	18Cr-9Ni-Ti-0.06C	400~900°Cの腐食条件で使われる部品, 高温用溶接構造品.
	SUS 347	18Cr-9Ni-Nb-0.06C	400~900°Cの腐食条件で使われる部品, 高温用溶接構造品.
	susXM15J1	18Cr-13Ni-4Si-0.06C	310S に匹敵する耐酸化性をもつ, 自動車排ガス浄化装置用材料.
	SUS 405	13Cr-Al-0.06C	冷却硬化が少ないため, ガスタービンコンプレッサーブレード, 焼なまし箱, 焼入れ用ラック.
	SUS 410L	13Cr 一極低 C	耐高温酸化性を有し, 溶接を要する部品, 自動車排ガス浄化装置, ボイラ燃焼室, パーナなど.
	SUS 430	18Cr-0.1C	900°C以下の耐酸化用部品, 放熱器, 炉部品, オイルバーナ.
マルテンサイト系	SUS 403	13Cr-低 Si-0.1C	高温高応力に耐える. タービンブレード, 蒸気タービンノズル.
	SUS 410	13Cr-0.1C	800°C以下の耐酸化用.
	SUS 410J1	13Cr-Mo-0.15C	タービンブレード, 高温高圧蒸気用機械部品.
	SUS 431	16Cr-2Ni-0.15C	シャフト, ボルト, ナット, ばね.
析出硬化系	SUS 630	17Cr-4Ni-4Cu-Nb-0.05C	ガスタービンコンプレッサーブレード, ガスタービンエンジンまわり材料.
	SUS 631	17Cr-7Ni-Al-0.07C	高温ばね, ベローズ, ダイヤフラム, ファスナー.

日本規格協会(1994) : JISハンドブック鉄鋼より

第6表 ステンレスの酸に対する耐食性

酸の種類	濃度 (%)	温度 (°C)	炭素鋼	13Cr ステンレス	18Cr ステンレス	18-8 ステンレス	18-12Mo ステンレス
塩酸	0.1	20~50	△	△ <sup>P</sup>	△ <sup>P</sup>	△ <sup>P</sup>	○ <sup>P</sup>
	1	20	×	×	×	△ <sup>P</sup>	○ <sup>P</sup>
	2	20	×	×	×	×	△ <sup>P</sup>
	10	20~35	×	×	×	×	×
硫酸	0.5	20	×	×	△	○	○
	0.5	100	×	×	×	×	△
	5	20	×	×	×	△	○
	10	20~35	×	×	×	×	○
	50	20~30	×	×	×	×	×
	70	20~35	×	×	×	×	×
	98	30	△	△	△	○	○
硝酸	1	20~50	×	○	○	○	○
	5	85~沸点	×	△	○	○	○
	50	沸点	×	×	△	○	△
	65	沸点	×	×	×	△	△
酢酸	11	沸点	×	△	○	○	○
	10	20	△	△	△	○	○
	50	20~50	×	×	△	○	○
	80	20	×	×	△	○	○
	100	沸点	×	×	×	×	○

注 (1) ○:侵食度 0.1mm/年以下で十分な耐食性を有する.

△: 浸食度 0.1~1.0mm/年で場合によっては使用可能.

×: 侵食度 1.0mm/年以上で耐食性を有しない.

(2) 記号の右肩に"P"を付してあるものは孔食を生じる可能性あり.

**Contact Information**

**日章アステック株式会社**

〒562-0035 大阪府箕面市船場東1丁目8番16号

TEL : 072-730-8581 (代表) FAX: 072-730-8561

1-8-16 Senbahigashi, Minoh-city, Osaka JAPAN

TEL: +81-72-730-8581 FAX: +81-72-730-8561