

凍結乾燥への攪拌式真空乾燥機の適用

Application of Mixer-type Vacuum Dryers for Freeze-drying Process



椿野直樹*
Naoki Tsubakino



前背戸智晴*
Tomoharu Maeseto



半田裕利**
Hirotochi Handa

凍結乾燥（FD：Freeze Drying）は風味や復水性の良い製品を得る方法として知られ、棚式凍結乾燥機は医薬品、乾燥・健康食品の製造に利用されている。しかし、真空・熱風・噴霧乾燥等、他乾燥法に比べて乾燥時間が長い、機器または運転コストが高い等の理由から、その適用範囲は限定的である。一方、健康志向の高まりを背景に、健康食品や高機能栄養食品分野におけるFD品市場は拡大傾向にあり、今後生産性を向上した製造設備のニーズが顕在化することが予想される。

当社では、乾燥効率と粉体のハンドリング性が良好な攪拌式真空乾燥機を製作しており、これを凍結乾燥に応用した凍結乾燥プロセスの生産性向上を検討している。今回、小型N-CDB（容器回転型）、PV mixer（翼攪拌式）テスト機での検証を通じ、当社真空乾燥機が凍結乾燥に適用可能なことを確認した。また、棚式（静置式）に比べ運転可能範囲が広く、乾燥時間が短縮可能なことが示唆された。今後、攪拌式凍結乾燥（MFD：Mixer-Type FD）の機器仕様を確立し、実サンプルや顧客テストを通じてMFDの製品化を目指す。

Freeze-drying (FD) is well known as a process for obtaining dried products that are easy to rehydrate and maintain their original flavor well. Shelf-type FD devices are used in the production of pharmaceuticals, instant and health foods. However, FD is costly to buy and operate, and takes a longer time to dry products compared to vacuum, hot-air and spray drying, therefore its market is limited. On the other hand, as the FD market in the health food and nutritious food fields continues to expand on the growing interest in health, the need for equipment that improves FD productivity is expected to become apparent. We are now investigating the applicability of our vacuum dryers, which offer good drying efficiency and powder handling, as a way to improve the productivity of FD processing. At present, we have confirmed that our N-CDB and PV mixers are not only applicable to FD but also offer a wider operating range and shorter drying time compared to shelf-type (static process) devices. Through samples and customer tests, we aim to establish the specifications for Mixer-type FD (MFD) dryers and put them into practical use.

Key Words :

凍	結	乾	燥	Freeze drying
真	空	乾	燥	Vacuum drying
攪	拌	技	術	Mixing technology
健	康	食	品	Health foods

まえがき

粉体乾燥には真空乾燥の他、熱風・噴霧・流動層乾燥等、様々な方法があり、これらは品質への影響や乾燥時間等を考慮して選定される。

真空乾燥では近年、洗浄性・粉体封じ込め性・コンタミレス性等のGMP要求がますます高まり、缶内に吸引管を持たない当社のコンカルドライヤ(N-CDB)は優れた洗浄性からコンタミレス機器として、医薬品粉体乾燥向けを中心に納入実績を伸ばしている(図1)¹⁾。

また、乾燥製品の熱劣化防止策として低温乾燥を検討するケースが増加し、製品の多様化あるいは高品質化ニーズが伺える。ただし、低温乾燥は加熱源から与えられる熱量が少なく、乾燥に長時間を要し、乾燥コストが大幅に増加してしまう。品質保持面で優れた凍結乾燥も、乾燥時間が「日」単位となることから、現状、復水性を重視する即席食品や製品単価の高い注射剤等に用途が限定されている^{2)~4)}。実際に、ラボ試験結果が良好でも、生産コスト等からスケールアップを断念するケースは少なくない。

当社では現在、真空乾燥機(N-CDB, PV mixer)を用いた攪拌式凍結乾燥(MFD)により、凍結乾燥プロセスの生産性向上について検討中である。本稿では、その一部を紹介する。

1. 凍結乾燥

1.1 乾燥原理と用途

凍結乾燥は、固体(氷)から気体(水蒸気)への状態変化(昇華)を利用した乾燥方法である。水の

状態図を図2に示す。水の沸点は、1気圧で100℃、減圧時は平衡蒸気圧に応じて降下する。真空乾燥では一般的に、約 $10^3 \sim 10^4$ Paに圧力を制御して乾燥を行うが、凍結乾燥では液相が存在しなくなる三重点以下の領域に圧力を制御する。凍結水を除去する1次乾燥と、吸着水を除去する2次乾燥に分類でき、乾燥初期から段階的に温度を上げて乾燥を進行させる。

凍結乾燥品は風味を保ち、かつ多孔質で復水性に優れるため、乾燥食品等で広く普及している。また、熱劣化や組織破壊が少なく、各種機能性成分等の保持に適しており、注射剤やバイオ医薬品分野では不可欠な製造技術となっている^{5), 6)}。その他、生菌・酵素のような弱熱性原料への適用も検討されている⁷⁾。

1.2 産業用機器

凍結乾燥には、棚式凍結乾燥機が用いられる。一般的な製造フローを図3に示す。棚式凍結乾燥機は加熱棚段と原料トレイを備えた乾燥室と付帯設備から構成され、付帯設備にはコールドトラップ、真空ポンプ、温調設備を備える。バルク原料はトレイに広げた状態で、液状原料は型に流込み凍結させた後、加熱棚段へ移す。大型機では、凍結庫から乾燥機へガイドレールを設置し、専用トロッコでトレイを移送することができる。機器サイズは棚面積が 0.2 m^2 程度のラボ機器から 300 m^2 の大型機までであるが、処理量や運転時間は処理品ごとに異なるため、一概に棚面積が生産量に比例するとはいえない。製品最

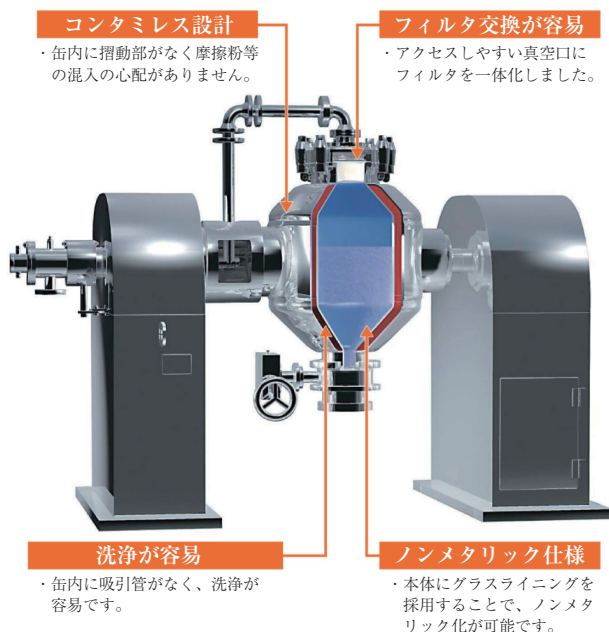


図1 クリーンドライヤ N-CDB の特長

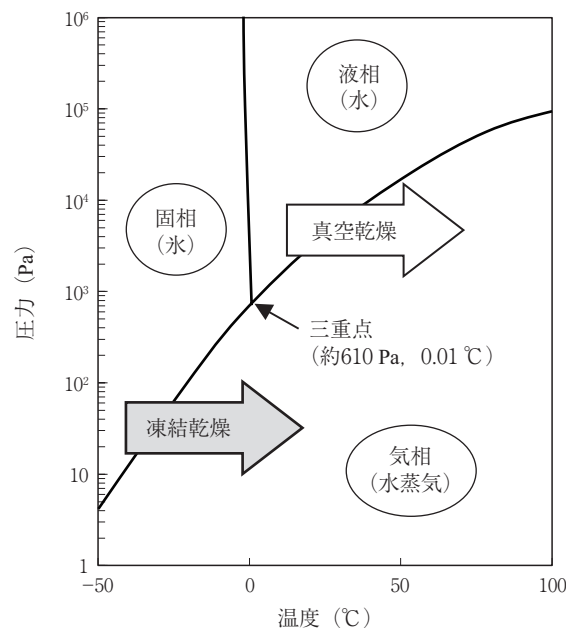


図2 水の状態図

終形状が粉末の場合、トレイから乾燥片を取出し、さらに粉砕機で粉末化して回収する。一方、注射製剤等の医薬品を取扱う機器では、専用バイアル瓶への薬液充填から乾燥後の打栓まで自動化される等、食品仕様と大きく異なっている。

棚式凍結乾燥機の伝熱方式を図4-aに示す。乾燥に必要な熱は、加熱棚段からトレイを介して凍結層に供給される。乾燥によって生じた昇華蒸気は乾燥に伴って乾燥品の内部から外部へ拡散するため、

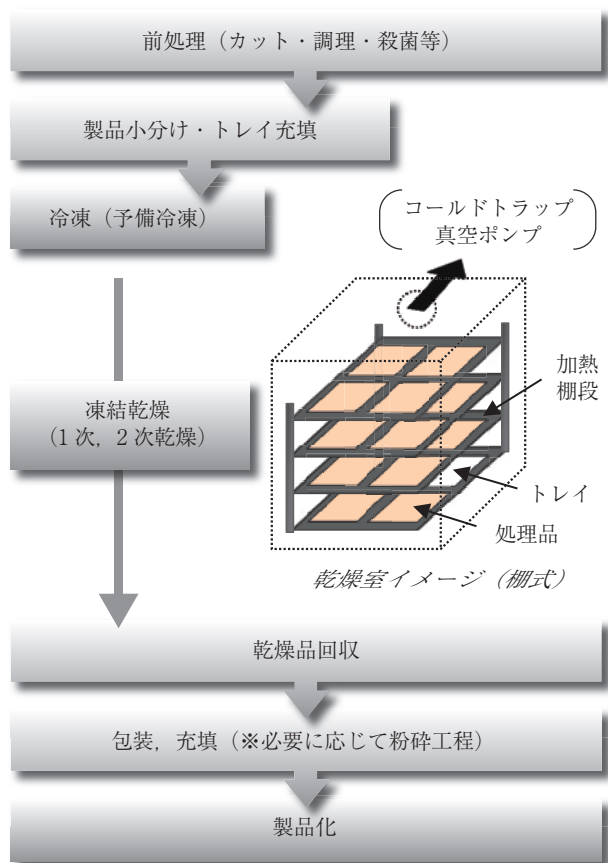


図3 凍結乾燥品の製造フロー

乾燥層が蒸気の拡散抵抗となる(図4-b)。昇華速度 \gg 拡散速度の状態では乾燥が進むと、昇華蒸気が製品内部で局所的に滞留し、圧力が三重点を超えて製品が再融解する可能性が高まる。これはコラプス(Collapse)と呼ばれる現象で、凍結乾燥の速度が制限される要因となる(図4-c)。

棚式(静置式)凍結乾燥は古くから確立された技術ではあるが、乾燥条件等のノウハウ化、プログラム化された運転管理を必要とする「難しい」乾燥方法でもあり、乾燥時間、製品回収性や洗浄作業性に改善要素を抱える他、機器や運転コストの高さが指摘されている^{8), 9)}。

2. 当社製真空乾燥機を用いた凍結乾燥

2.1 攪拌式(非静置式)凍結乾燥の特長

当社では現在、真空乾燥機を用いた攪拌式凍結乾燥(MFD: Mixer-type FD)を検討している。MFDの伝熱方式を図5に示す。凍結粉体を混合・攪拌し

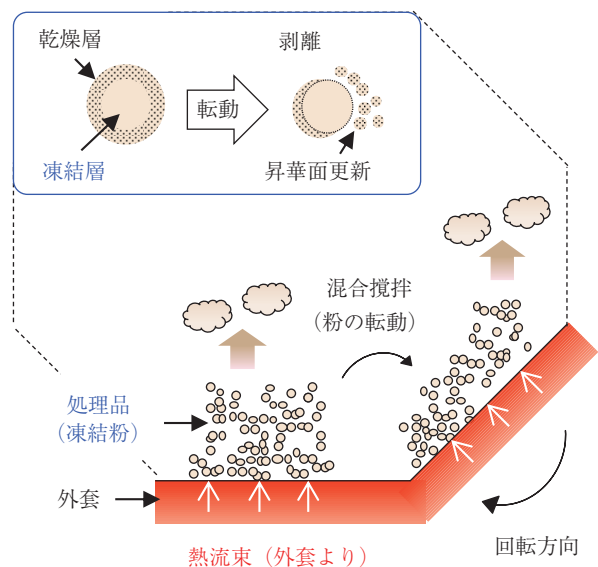


図5 攪拌式凍結乾燥機(N-CDB)における昇華状態の概念図

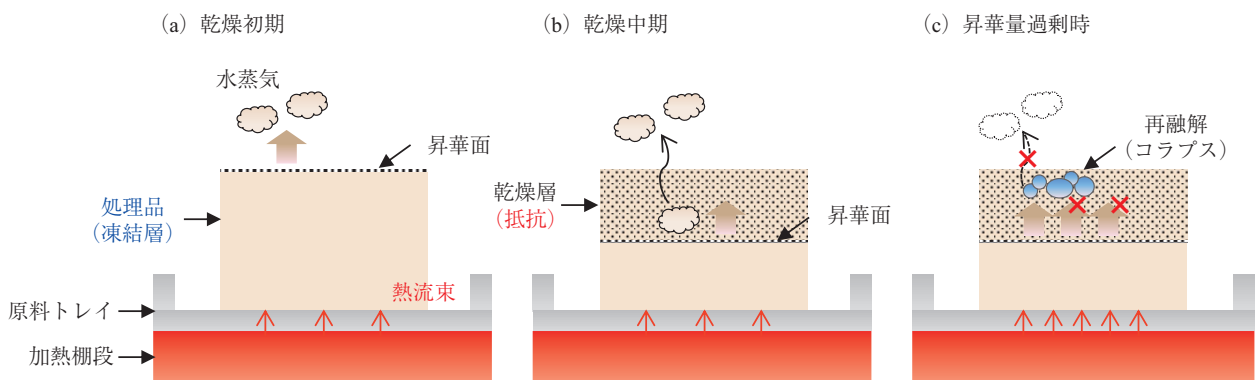


図4 棚式凍結乾燥機における昇華状態の概念図

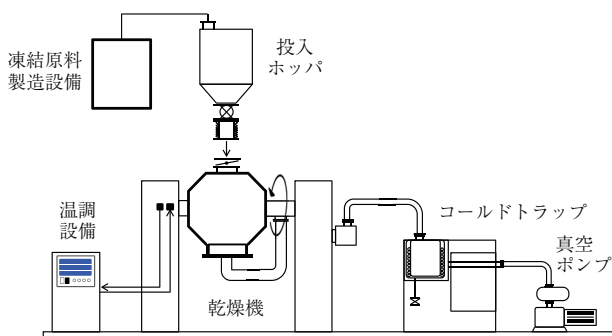


図6 MFDのプロセスフロー



写真1 小型N-CDBテスト機

表1 攪拌式凍結乾燥テスト機の仕様

項目	機器仕様
乾燥機 温調設備 コールドトラップ	小型3L_N-CDBテスト機 冷却水循環装置* (-20℃~20℃), EYELA製 FDU-2110 (-80℃、捕水量3L), EYELA製
真空排気系	0.75kW油回転式真空ポンプ, 神港精機(株)製 0.75kWメカニカルブースタ, 神港精機(株)製

表2 小型N-CDBテスト機を用いた凍結乾燥条件

試料種類	山芋	デキストリン溶液	レモン
原料水分率 (%)	71.7	89.6	88.2
処理量 (g)	800	400	400
加熱温度 (℃)	-20~20	-20~20	-20~10
試験時間 (h)	24	14	16

ながら乾燥することで、

- 1) 粒子表面からの乾燥
- 2) 伝熱面更新による伝熱促進
- 3) 昇華蒸気の拡散抵抗低減

を図るものである。伝熱面は混合・攪拌によって常に更新され、昇華蒸気が拡散しやすくなることで乾燥が促進される。また、棚式や輻射式よりも熱の伝達効率が高いため、乾燥温度を低温化して熱劣化を防ぐことができる。その他、真空乾燥機が本来持つ優れた洗浄性により、バッチ間作業時間の短縮が可能である。

2.2 プロセスフローの概要

MFDのプロセスフローを図6に示す。基本的なフローは棚式と同様であるが、MFDは予備凍結庫の代わりに凍結粉末(水滴状)を作る前処理工程を必要とし、原料種によって凍結粉碎・凍結噴霧等を

使い分けて、乾燥試料(凍結粉)を製造する。乾燥後の製品は機器排出口から回収可能で、必要に応じ後段に設けた精密粉碎工程に直接送ることも可能である。

3. 真空乾燥機の適用性評価

3.1 試験方法

試験に使用した機器を表1と写真1に、試料と乾燥条件を表2に示す。試験には、代表品として山芋とレモン、賦形剤(保護材)として利用されるデキストリンを用いた。各原料を液体窒素で凍結させ、ドライアイス粉末と混合した状態でミル粉碎することで凍結粉末試料とした。その後、試験直前まで-60℃のフリーザで保管した。

試験では、事前に予備冷却した乾燥機に試料を投入した後、真空ポンプで排気を開始し、凍結乾燥を開始した。攪拌条件は試料の混合状況を観察して調

整し、加熱条件は試料温度と乾燥機内の真空度をモニタリングすることで凍結乾燥領域を逸脱しないよう調整した。食品で菌等が繁殖しないと言われる10 wt%以下の到達含水率を目標とし、品温が加熱温度に漸近していく様子から乾燥終点を判断した。

3.2 試験結果

試験結果を表3に示す。乾燥による大幅な体積減少とともに、いずれの試料も24 h以内に10%以下の水分率まで乾燥粉末化することができた。また、N-CDB内での混合状況は真空乾燥時と同等で伝熱面の更新が促進されていることを確認した。コールドトラップの水分捕水量が増加するにつれ、品温が上昇して加熱温度に漸近した。デキストリン乾燥時には、機器壁面に若干の付着が観られたが、焦付きや固着する様子は観られず、容易に回収可能であった。

乾燥品を評価した結果、レモンでは、柑橘系の香りが濃縮され、山芋とデキストリンは復水性も良く原料と遜色ないことを確認した。さらに、山芋では、熱風乾燥時に失われる粘性や曳糸性を再現することができ、高品質な乾燥品が得られた。

3.3 MFD (攪拌式凍結乾燥) 結果の考察

糖分や溶質が多く、凍結温度 (T_g: ガラス転移温度) が低いレモンは、山芋やデキストリンよりコラプスしやすい性質を持つが、MFDにより昇華蒸気の拡散が促進され、コラプスが抑制されたと推察

される。図7に蒸気圧線図を示す。T_gが低い原料ほど融解しやすく、棚式凍結乾燥機の場合、処理品によって10 Pa以下の真空度が要求されるケースもある。MFDについては、品目ごとに適切な操作真空度を見定める必要はあるが、昇華蒸気の拡散抵抗が小さいため、操作真空度が広がっている可能性がある。

今回の試験では、1次乾燥を-20℃から-10℃、2次乾燥を5℃~20℃の範囲で実施した(表1-*)。

いずれの試料も24 h以内に水分率10%以下まで乾燥できたが、1次乾燥の加熱温度と2次乾燥の切替時期を最適化すれば、MFDによる乾燥時間の短縮

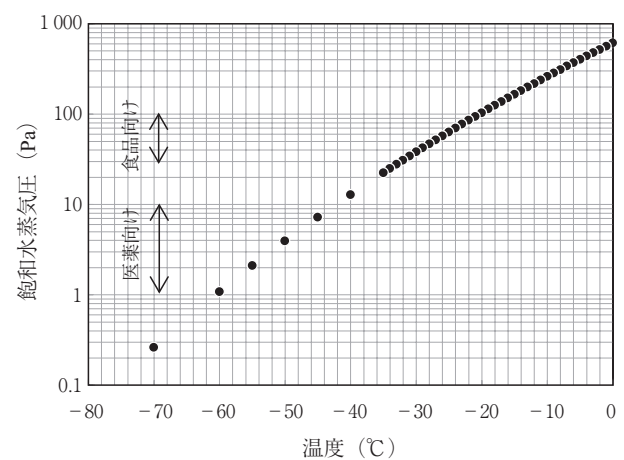


図7 低温域における飽和蒸気圧線図

表3 小型N-CDBテスト機を用いた凍結乾燥試験結果

試料		山芋	デキストリン溶液	レモン
機器内部の写真	乾燥前			
	乾燥後			
乾燥後水分率 (%)		9.5	3.6	8.2

が可能と考える。また、乾燥後の製品回収性や洗浄性に優れ、バッチ間作業時間の短縮につながるものと推察される。

一方、同様の試験を通じ、PV mixerを用いてもMFDが可能なることを確認した。ただし、攪拌翼と粉体間に攪拌熱（摩擦熱）が生じるため、乾燥速度や粒子への影響を詳細に考察する必要がある。

む す び

本稿では、当社の真空乾燥機メニューを用いた攪拌式凍結乾燥（MFD）の検討について紹介した。

小型 N-CDB, PV mixer テスト機での検証を通じ、真空乾燥機を凍結乾燥に適用可能なことを確認した。また、静置式に比べ運転条件（温度・真空度）の範囲が広く、乾燥時間短縮が可能なることが示唆されており、これらは生産コストの低減につながるものと考えられる。今後、MFDの機器仕様を確立し、実サンプルや顧客テストを通じてMFDの製品化を目指す。また、食品素材から弱熱性原料を扱う健康食品や機能性表示食品等への適用に際し、単なる乾燥時間の短縮だけでなく、栄養成分の維持等、高品質化への作用についての検証や、これまで凍結乾燥

が検討されなかった機能化学品等への適用を検討していきたい。

[参考文献]

- 1) 竹井一剛ほか：クリーンドライヤ「N-CDB」, 神鋼環境ソリューション技報, Vol.11 (2014), p.30-36
- 2) 荒木徹也ほか：食品凍結乾燥の基礎知識, 冷凍, Vol.83 (2008), p671-677
- 3) 中川究也：凍結乾燥の基礎と実務への応用 プロセスの最適化に向けた数学モデルの解法と使い方, 情報機構 (2016)
- 4) 大竹聡敏ほか：凍結乾燥 創薬への応用 (前編), *Pharm Tech Japan*, Vol.30 (2014), p235-246
- 5) Julia Christina Kasper *et.al* : Recent advances and further challenges in lyophilization, *Eur J Pharm Biopharm*, Vol.85 (2013), p162-169
- 6) Robert H. Walters *et.al* : Next Generation Drying Technologies for Pharmaceutical Applications, *J Pharm Sci*, Vol.103 (2014), p2673-2695
- 7) 阿部秀飛：フリーズドライ技術の発展 フリーズドライ乳酸菌の特性とその製造方法, 月刊フードケミカル, Vol.31 (2015), p.42-45
- 8) 中村孝士：真空凍結乾燥について, 日本醸造協会誌, Vol.99 (2004), P93-99
- 9) 林弘通：食品の乾燥 (3) 真空凍結乾燥と噴霧乾燥の特長と問題点, 調理科学, Vol.25 (1992), p172-181