

# 攪拌式凍結乾燥機の開発

## Development of Mixer-type Freeze Dryers



小川智宏\*  
Tomohiro Ogawa



前背戸智晴\*  
Tomoharu Maeseto  
博士 (工学)

凍結乾燥は長期保存が可能な製品を得る方法として知られており、熱劣化防止や有効成分保持にも有効である。棚式凍結乾燥機は食品や医薬品の製造に利用されている。しかしながら、乾燥時間が長い、設備コストや運転コストが高い、また製品回収性等に問題があり、その利用用途は限定されている。

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。現在、容器回転型真空乾燥機 N-CDB を元にした攪拌式凍結乾燥機のパイロット装置を製作し検証を行っており、果物の凍結粉碎原料について粉末状の乾燥製品が得られ、回収性も非常に良好であることが確認された。またその乾燥時間については、真空乾燥機と同じ方法でスケールアップ可能であることを確認した。

Freeze drying is well known as a process for creating dried products that can be stored for long periods of time and it also can prevent thermal deterioration and preserve active ingredients. Shelf-type freeze-drying devices are used in the production of foods and pharmaceuticals. However, the market for the freeze-drying process seems to be limited because of the costly equipment and high running cost, long drying time and its low collection ratio for products. We are investigating the applicability of our vacuum dryers, which offer good drying efficiency and powder handling as a way to improve the productivity of the freeze-drying process. At present, we have manufactured pilot-scale equipment of a mixer-type freeze dryer based on our vessel rotary mixing dryer N-CDB, and have been investigating its performance. Regarding cryogenically ground fruit materials, we confirmed that the collection ratio for powder products from the mixer-type freeze dryer was very high. Regarding the drying time, we also confirmed that the mixer-type freeze dryer is able to be scaled up in the same way as our vacuum dryers.

### Key Words :

凍	結	乾	燥	Freeze drying
真	空	乾	燥	Vacuum drying
攪	拌	式		Mixer-type
伝		熱		Heat transfer

## まえがき

凍結乾燥は、製品の保存性、熱劣化防止、有効成分保持が可能な乾燥方法であり、食品分野や医薬品分野で利用されている技術である。凍結乾燥には、棚式（静置式）凍結乾燥機が一般的に用いられているが、乾燥時間の長期化、機器や運転コストの高さ、製品回収性や洗浄作業性に問題があり、その利用用途は限定されている<sup>1-4)</sup>。

既報<sup>1)</sup>では生産性の向上を目指した当社真空乾燥機を用いた攪拌式凍結乾燥の可能性について紹介した。当社では現在、真空乾燥機コニカルドライヤN-CDBを元にした攪拌式凍結乾燥機のパイロット装置を製作し検証を行っている。本稿ではこの攪拌式凍結乾燥機のパイロット装置、および検証内容の一例を紹介する。

## 1. 凍結乾燥

### 1.1 凍結乾燥の原理とその用途

凍結乾燥は、固体（水）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1に示す。水の沸点は1気圧（約 $10^5$  Pa）で $100^\circ\text{C}$ であるが、減圧することで低下する。凍結乾燥は三重点以下の高真空領域・低温下にて、固体（水）から液体（水）を経ずに、気体（水蒸気）に昇華させる乾燥方法である。凍結乾燥は乾燥製品が多孔質で復水性に優れることなどから保存食品の乾燥に、また熱劣化や組織破壊が少なく成分保持が可能なことから注射製剤やバイオ医薬品、生菌・酵素・タンパク質といった弱熱性製品の乾燥に用いられている技術である<sup>1, 5-7)</sup>。

### 1.2 棚式凍結乾燥機

凍結乾燥には現在、一般的に棚式凍結乾燥機が用いられている。棚式凍結乾燥機は、熱媒循環等により加熱可能な棚板上に原料トレイを乗せて熱伝導により加熱する棚板式、原料トレイの上面または上下

面にヒータ等の熱源を設置し輻射熱にて加熱する輻射式に大別される。

棚式凍結乾燥機における昇華状態の概念図を図2に示す。乾燥に必要な熱は加熱棚もしくは上下面に設置されたヒータ等から凍結原料に供給される。乾燥によって生じた昇華蒸気は乾燥に伴って内部から外部へ拡散するため、乾燥層が蒸気の拡散抵抗となる（図2-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2-c）<sup>1)</sup>。

棚式（静置式）凍結乾燥は古くから用いられている技術ではあるが、乾燥条件等のノウハウ化、プログラム化された運転管理が必要な「難しい」乾燥方法であり、乾燥時間が長い、製品回収作業性が悪い

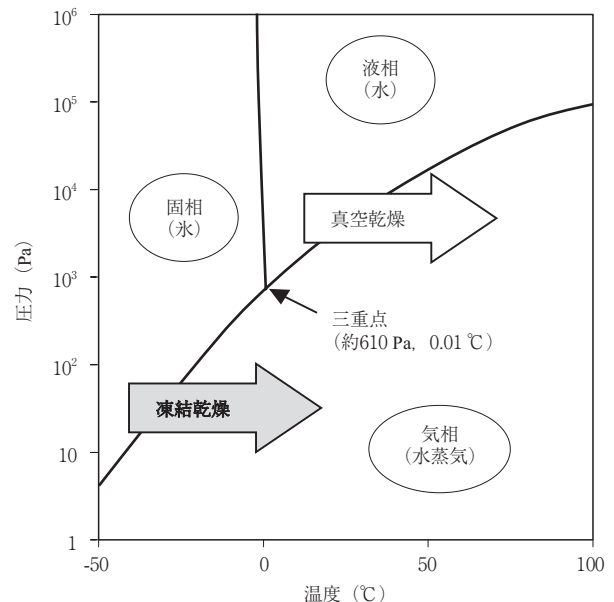


図1 水の状態図

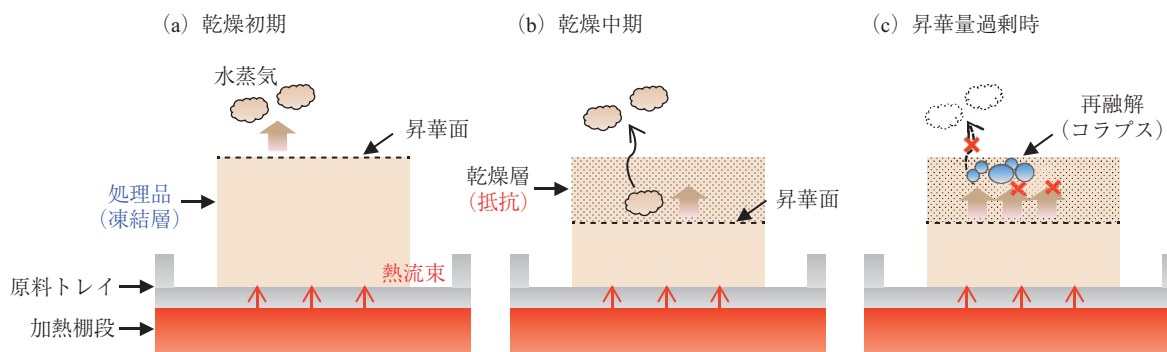


図2 棚式凍結乾燥機における昇華状態の概念図（棚板式の例）

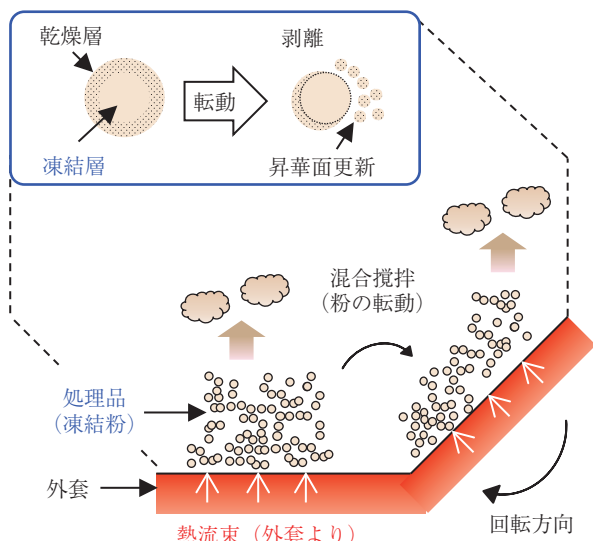


図3 攪拌式凍結乾燥機における昇華状態の概念図

ことやトレイの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<sup>1, 8, 9)</sup>。

## 2. 攪拌式凍結乾燥機

### 2.1 攪拌式凍結乾燥方式

当社では、医薬品粉体乾燥用に開発した容器回転型真空乾燥機 N-CDB の構造をベースに攪拌式凍結乾燥機の開発を行っている。

攪拌式凍結乾燥機における昇華状態の概念図を図3に示す。凍結粉体を混合・攪拌し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
- 4) 製品の均質化

を図るものである<sup>1)</sup>。

棚式凍結乾燥機では、乾燥が進むにつれて乾燥層が抵抗となり昇華面の圧力が上昇する。それに対し、攪拌式凍結乾燥機では、混合・攪拌により乾燥層が剥離することで昇華面が常に粒子表面に晒されるため、直接昇華面に熱を加えることができ、さらに伝熱面が常に更新されることで伝熱が促進され、乾燥時間の短縮化、また攪拌による製品の均質化を図ることができる。

攪拌式凍結乾燥機はコールドトラップ側への原料流入を防止するためフィルタを備えており、フィルタ圧損を考慮する必要があるが、乾燥層が昇華蒸気拡散の妨げになることがなく、缶体内圧力 (= 昇華面圧力) や缶内試料温度 (= 粒子表面温度 = 昇華面温度) を常時モニタリングできるので、製品状態の把握やコラプス防止の制御もし易く、また乾燥後は



写真1 攪拌式凍結乾燥機パイロット機ユニット

粉末状の製品が得られるため、粉碎工程が不要といった利点がある。その他、真空乾燥機が有する優れた洗浄性により、バッチ間の洗浄作業時間を短縮することが可能である<sup>1)</sup>。

### 2.2 攪拌式凍結乾燥パイロット装置

当社ではこの度、攪拌式凍結乾燥機のパイロット装置を製作し、実証テストを行っている。その外観、プロセスフロー、仕様を写真1、図4、表1に示す。乾燥機内に温度センサおよび圧力センサを設置し、外套温度や真空配管部圧力等と合わせて常時モニタリングすることで、乾燥機内の製品状態を常に把握することができる。

## 3. 攪拌式凍結乾燥機の検証

### 3.1 攪拌式凍結乾燥機による乾燥例

この度、大阪ガスリキッド株式会社より凍結原料を提供頂き、攪拌式凍結乾燥機パイロット装置にて乾燥試験を実施した。その試料と試験条件を表2に示す。試験では事前に冷却した乾燥機内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、加熱条件はモニタリングしている各温度、各圧力の指示値を見ながら調整した。

試験結果を表3に示す。ブルーベリーはレモンよりも糖質が多く含まれるためコラプス温度が低く、試験では初期外套温度も低く設定し、投入量も少なくして乾燥を実施したが、いずれの試料も目標含水率まで乾燥粉末化することができることが確認できた。また乾燥後の機器壁面には殆ど付着もなく、乾燥後の試料を容易に回収することが可能であった。

試験中の経過時間に伴う各温度、圧力の計測結果の一例を図5に示す。いずれの試験においても缶内試料温度が外套温度に、缶内圧力が真空配管圧力に漸近していく様子から、乾燥終点を精度良く見極めることができることが確認されている。今回試験に

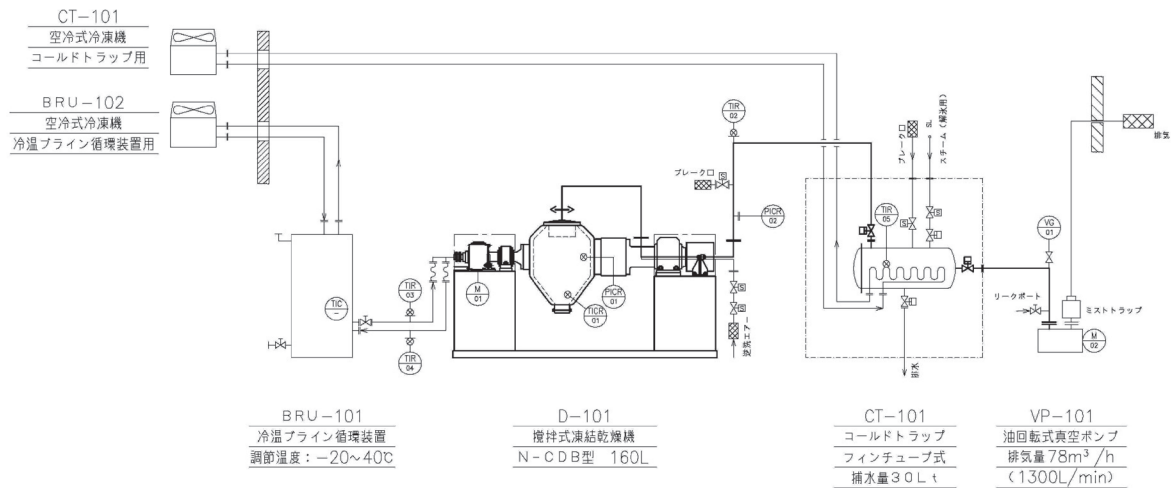


図4 プロセスフロー

表1 攪拌式凍結乾燥パイロット機ユニットの仕様

項目	機器仕様
乾燥機	160 Lt N-CDB タイプ
温調設備	冷温ブライン循環装置 (-20℃~40℃)
コールドトラップ	フィンチューブ式 (-45℃, 捕水量30L)
真空排気系	2.2 kW 油回転式真空ポンプ (排気量1300 Lt/min.)

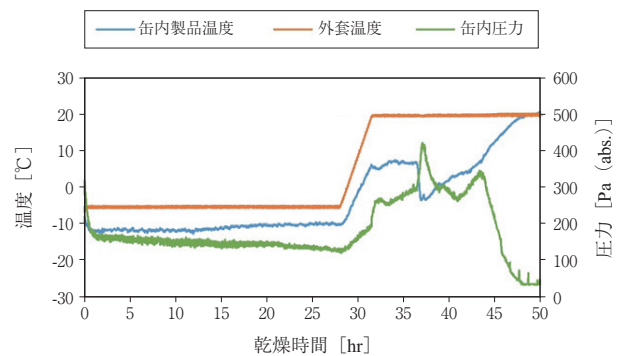


図5 各測定データ (レモン30 kg 乾燥時)

表2 パイロット機ユニット試験条件

試料種類	レモン	ブルーベリー
原料水分率 (wt%)	86.9	87.6
処理量 (kg)	30	10
加熱温度 (℃)	-5~20	-10~20
試験時間 (hr)	50	71

表3 パイロット機ユニットによる凍結乾燥試験結果

試料		レモン	ブルーベリー
機器内部の 写真	乾燥前		
	乾燥後		
乾燥後水分率 (wt%)		13.7	13.2

用いた試料はいずれも二次凝集しやすい性質があり、乾燥初期からφ50~100 mm程度の塊の存在が確認された。その塊は乾燥が進むにつれて徐々に小さく解砕され、最終的には粉末化されたが、塊の内側には熱が伝わり難いため乾燥時間が長くなる要因となっており、今後の課題である。今後、二次凝集の防止による塊の低減、また攪拌条件や加熱条件の最適化により、さらなる乾燥時間の短縮化の検討を進めていく。

### 3.2 攪拌式凍結乾燥機スケールアップによる乾燥時間推定

当社の攪拌式凍結乾燥機は外套から内部原料粉体を加熱する間接加熱方式で、当社真空乾燥機と全く同じ方式であり、同様のスケールアップ式が適用できると考えられ、その適用性について検討した。

間接加熱方式は外套の熱媒体から内部粉体への伝熱係数の影響を受ける。その値は総括伝熱係数  $U$  と呼ばれ、原料粉体、乾燥条件 (攪拌方法) によって異なるもっとも重要なファクターである。単位時

間当たりの内部粉体原料に与えられる熱量  $Q$  および総括伝熱係数  $U$  はそれぞれ下記式 (1), 式 (2) で表される。

$$Q = U \cdot A \cdot \Delta T + q \quad (1)$$

$$U = (h_i^{-1} + h_w^{-1} + h_j^{-1})^{-1} \quad (2)$$

ここで、

$A$ : 伝熱面積

$\Delta T$ : 平均温度差

$q$ : 攪拌熱

$h_i$ : 缶内側境膜伝熱係数

$h_w$ : 壁面伝熱抵抗

$h_j$ : 外套側境膜伝熱係数

である。この単位時間当たりの内部粉体原料に与えられる熱量  $Q$  は原料粉体に含まれる氷の昇華と温度上昇に費やされ、下記式 (3) で表される。

$$Q = \frac{m\lambda + MC_p(T_2 - T_1)}{\theta} \quad (3)$$

ここで、

$\theta$ : 乾燥時間

$\lambda$ : 氷の昇華潜熱

$m$ : 昇華される氷の重量

$M$ : 原料粉体重量

$C_p$ : 原料粉体の平均比熱

$T_1$ : 初期粉体原料温度

$T_2$ : 乾燥後粉体原料温度

である。以上の式 (1), 式 (3) より、乾燥時間  $\theta$  は下記式 (4) で表される。

$$\theta = \frac{m\lambda + MC_p(T_2 - T_1)}{U \cdot A \cdot \Delta T + q} \quad (4)$$

総括伝熱係数  $U$  は粉体性状や攪拌方法、加熱方法によって異なる値となることから、真空乾燥機においては、小型テスト機などで総括伝熱係数  $U$  を求め、実機乾燥時間の設計を行う<sup>10)</sup>のが一般的である。

今回、攪拌式凍結乾燥機についてもパイロット装置にて仕込量を変化させて乾燥を実施したところ、上記式 (4) による推定乾燥時間と良く一致する結果が得られており、真空乾燥機と同様の方法で乾燥時間の推定が可能であることが確認されている。

また既報にて検証に使用した 3 Lt テスト機により、パイロット機と同じ原料について乾燥を実施し乾燥時間を確認したところ、上記式 (4) による推定乾燥時間よりも長くなる結果となった。式 (3) から

3 Lt テスト機における蒸発量を算出したところ真空配管内において配管径が細いため昇華蒸気速度が音速を超える計算結果となった。実際には音速の臨界状態 (チョーク流れ) となり配管における蒸気流量が律速となる。これが原因で式 (4) による推定乾燥時間よりも長くなったと考えられる。凍結乾燥では三重点以下の高真空操作において昇華蒸気の容量が非常に大きくなるため、チョーク流れが発生しないように蒸気配管径の設計にも注意が必要といえる。

## むすび

本稿では攪拌式凍結乾燥機のパイロット装置、および検証内容等について紹介した。検証試験により、攪拌式凍結乾燥が攪拌式真空乾燥と同様の考え方でスケールアップが可能であることを確認した。攪拌式凍結乾燥機により乾燥時間の短縮化、回収作業性や洗浄作業性の向上、後粉碎工程不要等、生産コスト低減が可能になるものと考えられる。また当社真空乾燥機 PV ミキサーを、自己凍結による凍結原料作製から凍結乾燥までを 1 台で実施可能な凍結乾燥機として適用することを検討しており、今後、小型テスト機やパイロット装置を用いた検証を継続し、攪拌式凍結乾燥機のメリットを生かしたプロセスや新たな分野への適用に挑戦していきたい。

最後に検証用の試料として凍結原料を提供頂いた大阪ガスリキッド株式会社にはこの紙面を借りて深くお礼申し上げます。

## [参考文献]

- 1) 椿野直樹ほか: 凍結乾燥への攪拌式真空乾燥機の適用, 神鋼環境ソリューション技報, Vol.14 (2017), p.32-37
- 2) 相良泰行: フリーズドライ技術の発展 フリーズドライ食品の開発と最適加熱温度条件の探索法, 月刊フードケミカル, Vol.31 (2015), p.18-29
- 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), p42-45
- 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
- 10) 小川智宏: 医薬向けの新しい過乾燥技術, 化学装置, Vol.47 (2005), p52-57