

攪拌式凍結乾燥機 RHEOFREED[®] による乾燥工程の高効率化 ～棚式凍結乾燥機より優れた乾燥性能～

High Efficiency Drying Using the Mixer-Type RHEOFREED Freeze-Dryer
—Drying Performance Superior to Shelf-Type Freeze Dryers—



岸 勇佑*
Yusuke Kishi



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乾燥製品を得る優れた方法として知られ、食品・医薬分野で広く用いられている。その一方で、乾燥時間、製品回収性、洗浄性などに課題がある。これらの問題を解決するため、当社は真空乾燥機であるコニカルドライヤをベースに、攪拌式凍結乾燥機「RHEOFREED—レオフリード—」を開発し、上市した。低含水率品、高含水率品の凍結乾燥を攪拌式凍結乾燥機と棚式凍結乾燥機で実施し、攪拌式凍結乾燥機 RHEOFREED は棚式と比べ乾燥速度が3倍と優れた乾燥速度を示すことを確認した。

Freeze-drying is a well-known method of long-term storage and widely used in the fields of food and medicine. But, there are issues such as drying time, product recovery and cleaning. In order to solve these issues, we developed the mixer-type “RHEOFREED” based on a conical vacuum dryer, and compared it against a shelf-type freeze-dryer. In freeze-drying tests of products of both low moisture content and high moisture content, it was confirmed that the mixer-type RHEOFREED had an excellent drying rate that was 3 times faster than that of the shelf-type freeze-dryer.

Key Words :

凍 結 乾 燥	Freeze drying
真 空 乾 燥	Vacuum drying
攪 拌 式	Mixer-type
乾 燥 時 間	Drying-time

【セールスポイント】

- ・生産コストダウンにつながる乾燥時間、洗浄時間の短縮
- ・乾燥速度が棚式凍結乾燥機の3倍以上
- ・スラリー状、液体状の原料共に優れた乾燥速度

まえがき

凍結乾燥は、固体から気体への昇華を利用した乾燥方法である。しかし乾燥に長時間を要し、乾燥時間が数日単位となることから、乾燥時間の短縮が望まれている。当社では、優れた洗浄性を持つコンタミレス機器である真空乾燥機のコニカル

ドライヤ (N-CDB)¹⁾ をベースに攪拌式凍結乾燥機を開発し、過去2報において、その性能について報告してきた^{2) 3)}。パイロット機での検証も進み、一定の性能を確認したため、流動を意味する接頭語 RHEO を用いて RHEOFREED—レオフリードと命名し、2020年度に上市した。

本稿では、一般的な凍結乾燥方法である棚式凍結乾燥機と攪拌式凍結乾燥機 RHEOFREED の乾燥性能の差、主に乾燥速度の差について紹介する。

1. 凍結乾燥

1.1 凍結乾燥の原理

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。凍結乾燥は三重点以下の高真空・低温領域にて、固体（氷）から液体（水）を経ずに、気体（水蒸気）に昇華させる乾燥法である。凍結乾燥を行った製品は風味を保ち、かつ多孔質で復水性に優れるため、乾燥食品など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。また、乳酸菌・酵素・タンパク質・ペプチドのような弱熱性原料への適用も検討されている^{4~8)}。

1.2 棚式凍結乾燥機

凍結乾燥機には噴射式、翼回転式、振動式、容器回転式と様々な種類があるが、一般的には棚式凍結乾燥機が用いられる。棚式凍結乾燥機は、トレイに原料を充填した状態で棚式凍結乾燥機内の過熱棚段に乗せ、棚板からの熱伝導またはヒータ等の熱源からの輻射熱によって加熱する方法である。製品最終形状が粉末の場合、トレイから乾燥片を取出し、さらに粉碎機で粉末化して回収する。

棚式凍結乾燥機では、昇華速度が拡散速度より早い状態で乾燥が進むと、製品が再融解するコラプスと呼ばれる現象が起こり、凍結部が収縮、崩壊し始め、融解、発泡へ至る。その場合、望んだ製品が得られないため、凍結乾燥の速度が制限され、乾燥時間が長くなる原因となる。

棚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、製品回収作業性、トレイの洗浄作業性に改善要素をかかえる他、機器コストや運転コストの高さが指摘されている²⁾。

2. 攪拌式凍結乾燥機

2.1 攪拌式凍結乾燥 RHEOFREED とは

当社では、容器回転型真空乾燥機 N-CDB の構造をベースとした機能性食品向けの攪拌式凍結乾燥機を開発し、商品名 RHEOFREED レオフリードとして上市した。2019年12月には、1号機である小型3Lテスト機が食品用途向けに納品された。現在も食品、電材、高機能材料向けのテストを数多く行い、医薬向けにも対応できるよう検討している。

攪拌式凍結乾燥機の特長は

- 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、粉末化

である²⁾。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。さらに、N-CDB が本来持つ優れた洗浄性により、バッチ間の洗浄作業時間の短縮が可能である。

その他、耐酸性、耐アルカリ性をもたせたり、原料回収時に原料を封じ込めながら回収することも提案可能である。

2.2 RHEOFREED のプロセスフロー

RHEOFREED のプロセスフローを図1に示す。基本的なフローは棚式と同様で、熱媒循環装置、本体、コールドトラップと真空ポンプのユニットで構成される。RHEOFREED では予備凍結の代わりに凍結材料を作る前処理工程が必要であり、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。乾燥後の製品は排出口から回収可能で、粉末状の乾燥製品が得られるため、

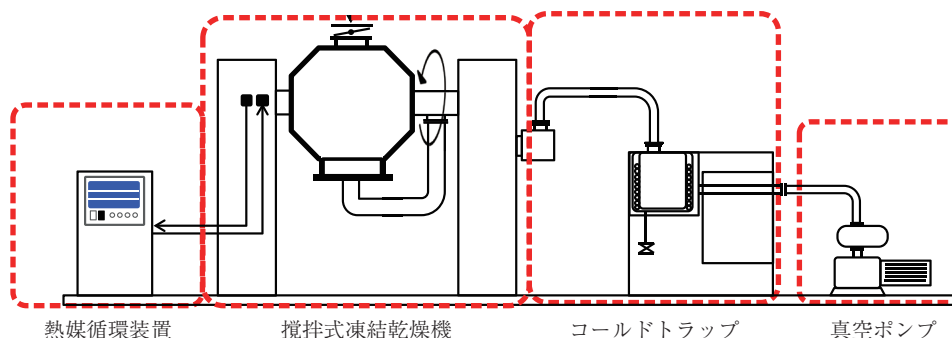


図1 RHEOFREED のプロセスフロー

表1 RHEOFREED 機器仕様

項目	機器仕様		
乾燥機	3 L 機	20 L 機	160 L 機
主用途	凍結乾燥可否判断用	スケールアップ検証	パイロットテスト
最大仕込量	1.2 L	8 L	60 L
内径	160 mm	300 mm	600 mm
温調設備	冷温ブライン循環装置 (-20℃~20℃)		冷温ブライン循環装置 (-20℃~40℃)
コールドトラップ	FDU-2110 (-80℃, 捕水量 3 L)		フィンチューブ式 (-45℃, 捕水量30 L)
真空排気系	0.75 kW 油回転式真空ポンプ 0.75 kW メカニカルブースタ		2.2 kW 油回転式真空ポンプ (排気量1 300 Lt/min.)



写真1 3 L 機



写真3 160 L 機



写真2 20 L 機

棚式凍結乾燥後の製品で不可欠の乾燥後の粉碎工程が不要である。

2.3 機器仕様

2020年7月現在 RHEOFREED には、凍結乾燥可否判断用の小型 3 L 機、スケールアップ向けに新たに製作したスケールアップ検証用 20 L 機、160 L パイロット機がある。3 L、20 L、160 L 機の機器仕様および形状を、表1、写真1~3に示す。また原料仕込量によってオーダーメイドで缶体容量の変更が可能である。3 L 機、20 L 機ではテスト対応を

行っており、味噌・レモン・ブルーベリーなどの食品、顔料、機能性材料、電子材料などの実績がある。160 L パイロット機では、乾燥時間短縮に向けた実証テスト中であり、30 kg 原料の凍結乾燥時間を大幅短縮できるよう検討を行っている。

スケールアップ検証用 20 L 機、160 L パイロット機では、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などと合わせて機内を常時モニタリングすることで、製品の状態を常に把握することができる。

3. 棚式凍結乾燥機、攪拌式凍結乾燥機の比較

3.1 試験方法

棚式、攪拌式の両凍結乾燥機の性能については、投入や回収時の原料の形状や伝熱形式が異なるため単純な比較は困難である。今回は棚式凍結乾燥では仕込時に用いたバットの底面積を、攪拌式凍結乾燥では原料投入時に缶体に接している粉碎原料の面積を伝熱面積として定義し、乾燥速度を単位伝熱面積と時間当たりの昇華量 $\text{kg/m}^2/\text{hr}$ で表し比較を行った。

試験には、棚式凍結乾燥機はドライチャンバー

DRC-1000（東京理化製）を、攪拌式凍結乾燥機はRHEOFREED 小型 3 L 機を使用した。真空排気系は同等のものを使用した。原料としては、低含水率では長芋、高含水率品では凍結乾燥の賦形剤（保護材）として利用されるデキストリン 1 % 水溶液を用いた（表 2）。

3.2 長芋を用いた検討




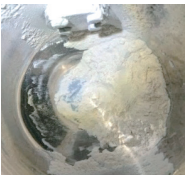
3.2.1 試験条件

ミキサーでスラリー状にした含水率約 70 % の長芋を、低含水率原料の凍結乾燥比較品として用意した。棚式凍結乾燥機では、バットに厚さ 10 mm になるように充填し、棚式凍結乾燥機内で -40 °C で凍結した後に 500 g を凍結乾燥した。攪拌式凍結乾燥機では、内部に予備凍結構造を持っていないため、-60 °C のフリーザで凍結させブロック状に粉碎し 500 g を凍結乾燥した。棚式凍結乾燥機の昇温条件は過去の実施例を参考に行った。攪拌式凍結乾燥の昇温条件は品温が外套温度に到達し、かつ缶体内の真空度が十分に下がりきったことを確認した後に昇温を行った。

表 2 実験項目

項目	原料	乾燥温度範囲	含水率
低含水率	長芋	0~30 °C	約 70 %
高含水率	デキストリン	0~20 °C	99 %

表 3 長芋による凍結乾燥試験結果

乾燥方法		棚式	攪拌式
機器内部の写真	乾燥前		
	乾燥後		
水分率 (wt%)	乾燥前	74.3	69.6
	乾燥後	3.5	3.4
乾燥時間 (hr)	1 次	12	12
	2 次	28	8
	合計	40	20
乾燥速度 (kg/m ² /hr)		0.12	0.39

3.2.2 試験結果

棚式と攪拌式を比較した結果および乾燥前後の写真を、表 3 に示す。棚式凍結乾燥機では 1 次乾燥 12 時間、2 次乾燥 28 時間の計 40 時間で乾燥が終了し、攪拌式凍結乾燥機では 1 次乾燥 12 時間、2 次乾燥 8 時間の計 20 時間で乾燥が終了した。棚式凍結乾燥機ではブロック状、攪拌式凍結乾燥機では粉末状の製品が得られた。単位伝熱面積と時間当たりの昇華量で表した攪拌式凍結乾燥機の乾燥速度は棚式凍結乾燥機の 3.25 倍となった。また攪拌式に使用した外套温度の運転で棚式の棚温度の設定を行い、棚式凍結乾燥を行った。結果は、20 時間で含水率 13.4 % と乾燥途中だった。攪拌式外套の温度運転に従って棚式凍結乾燥の運転を実施すると、同一含水率まで乾燥が行えないことを確認している。

3.3 デキストリンを用いた検討

3.3.1 試験条件

デキストリンは凍結乾燥の保護材として利用されており凍結乾燥機の評価によく利用される。今回は 1 % デキストリン水溶液 500 g（デキストリン 5 g）を用いて高含水率の凍結乾燥品の比較を行った。棚式凍結乾燥機にてバット内にデキストリン水溶液を満したところ、500 g で厚さ 20 mm となった。棚温度 -40 °C で 4 時間予備凍結を行った。棚式凍結乾燥ではそのまま棚温度を 0 °C に上げ凍結乾燥を開始した。攪拌式凍結乾燥では予備凍結品をブロック状に破碎したものを乾燥製品とし、-20 °C に冷却した缶体内に投入後、外套温度を 0 °C にし凍結乾燥を行った。棚式凍結乾燥では、含水率が攪拌式凍結乾燥製品近くになるまで条件の検討を行った。攪拌式凍結乾燥では、内部の水分が十分に昇華したことを確認した後に 2 次乾燥 20 °C を行った。

3.3.2 試験結果

棚式凍結乾燥の結果を表 4 に示す。まず No.1 の試験では品温が 0 °C に達してから 6 時間の保持を含む 36 時間の 1 次乾燥、品温が 20 °C に達してから 6 時間の保持を含む 9 時間の 2 次乾燥を行い、計 45 時間で終了した。含水率は 15.8 % と高く、目標の 5

表 4 棚式凍結乾燥結果

No	乾燥時間 (hr)			含水率 (wt%)
	1 次乾燥	2 次乾燥	合計	
1	36	9	45	15.8
2	42	20	62	6.5
3	50	20	70	5.5

%前後には至っていなかった。No.2の乾燥時間62時間では、含水率が後述する攪拌式凍結乾燥品より高かった。再度 No.3にて1次乾燥50時間、2次乾燥20時間で乾燥を行った。No.3では、乾燥が終了したサンプルの含水率は5.5%であった。乾燥製品は綿菓子状の多孔質の製品になっていた。No.3の、1次乾燥50時間、2次乾燥20時間の計70時間をデキストリン1%の棚式での乾燥時間とした。

デキストリンの乾燥結果について棚式と攪拌式を比較した結果を、表5に示す。攪拌式凍結乾燥では、1次乾燥29時間、2次乾燥3時間の計32時間であり、乾燥製品は粉末状で含水率は5.7%であった。攪拌式では、乾燥速度が3.5倍となっており、これは装置回転の攪拌による粒子表面からの乾燥、粒子の伝熱促進によって製品が熱に伝わりやすいことによるものと考えられる。

また、攪拌式は、乾燥時間の短縮だけでなく、攪拌混合による製品の均質化により品温の測定が容易で1次乾燥、2次乾燥の終了するタイミングが把握しやすい利点がある。

4. スケールアップに関して

当社の攪拌式凍結乾燥機のスケールアップには当社真空乾燥機と同様のスケールアップ式が適用できる。既報³⁾で述べたように、乾燥時間 θ は下記式で表される。

$$\theta = \frac{m\lambda + MC_p(T_2 - T_1)}{U \cdot A \cdot \Delta T + q} \quad (1)$$

θ : 乾燥時間 [s]

λ : 氷の昇華潜熱 [J/kg]

m : 昇華される氷の重量 [kg]

M : 原料粉体重量 [kg]

C_p : 原料粉体の平均比熱 [J/kg·K]

T_1 : 初期粉体原料温度 [K]

T_2 : 乾燥後粉体原料温度 [K]

U : 総括伝熱係数 [W/K·m²]

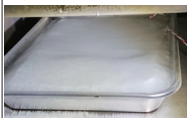



q : 攪拌熱 [W]

A : 伝熱面積 [m²]

総括伝熱係数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を求め、実機乾燥時間の設計を行う⁹⁾のが一般的である。

そのため、凍結乾燥可否判断用の小型3L機と合わせて当社のテスト機にてスケールアップを検討できるよう、スケールアップ検証用20L機によ

表5 デキストリンによる凍結乾燥試験結果

乾燥方法		棚式	攪拌式
機器内部の写真	乾燥前		
	乾燥後		
水分率 (wt%)	乾燥前	99	99
	乾燥後	5.5	5.7
乾燥時間 (hr)	1次	50	29
	2次	20	3
	合計	70	32
乾燥速度 (kg/m ² /hr)		0.19	0.67

り性能評価を行っている。20L機は缶体内の温度、圧力だけでなく時間ごとの昇華量など詳細なデータを収集し、乾燥メカニズムを把握できるようにしている。

これまで各テスト機にて、フィルタ面積の増大による真空度改善、昇温開始時間の短縮、回転数増大による昇華量促進などによる乾燥時間の短縮に取り組んでいる。160Lパイロット機では、果物系の原料30kgにおいて、フィルタ面積を増加させることにより乾燥時間を当初の半分以下に短縮可能な事も確認している。今後も様々な原料にて乾燥データを蓄積し、乾燥時間短縮につながる運転方法などの研究を継続する。

むすび

棚式凍結乾燥機と攪拌式凍結乾燥機小型3L機にて低含水率、高含水品の凍結乾燥を行い、攪拌式凍結乾燥で棚式凍結乾燥に対し乾燥時間が半分以下、乾燥速度が約3倍と優れた性能を示すことを確認した。

RHEOFREEDでは装置が大きくなるほど乾燥時間が長くなるが、フィルタ面積の増加、運転データからのフィードバックによる昇温時間、装置回転数の変更により大幅な時間短縮が可能になると考えており、他にも回収作業性向上、洗浄作業性向上、後粉碎工程不要など、様々なコスト低減策をとることが可能になる。また真空乾燥機コニカルドライヤ(N-CDB)以外に、ろ過機能付きコニカルドライヤ(CDF)でろ過後のケーキを凍結乾燥する検討や、真空乾燥機PVミキサーにて自己凍結による凍結原

料作製から凍結乾燥を適用可能かの検討も行っている。凍結原料作製方法の検討を含め、チラー、コールドトラップ、真空ポンプとRHEOFREEDのユニット化、また、さらなる乾燥時間の短縮、滅菌やCIP洗浄機能の付加といった検討を継続する。様々な分野の凍結乾燥に挑戦し、凍結乾燥機ユーザ各位の乾燥時間短縮をはじめとした生産性改善に寄与していく所存である。

[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 (2015), p.30-36
- 2) 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
- 3) 小川智宏ほか：攪拌式凍結乾燥機の開発, 神鋼環境ソリューション技報, Vol.15 (2019), p.33-37
- 4) 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
- 5) 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)
- 6) 大竹聡敏ほか：凍結乾燥 創薬への応用 (前編), *Pharm Tech Japan*, Vol.30 (2014), p.235-246
- 7) Julia Christina Kasper *et.al* : Recent advances and further challenges in lyophilization, *Eur J Pharm Biopharm*, Vol.85 (2013), p.162-169
- 8) Robert H. Walters *et.al* : Next Generation Drying Technologies for Pharmaceutical Applications, *J Pharm Sci*, Vol.103 (2014), p.2 673-2 695
- 9) 小川智宏：医薬向けの新しいろ過乾燥技術, 化学装置, Vol.47 (2005), p.52-57