凍結乾燥に関する基礎的研究 第5報

乾燥過程の分析 (V)

佐 原 幸 雄

九州大学医学部細菌学教室 (主任 戸田教授)

〔受付: 8月13日1954年〕

I. 緒 言

凍結乾燥と云う乾燥の方法は簡単に利用されて極めて広い応用分野¹⁾が開拓されて来たにもかかわらず、基礎的研究は欧米、本邦を通じて非常に少い。この理由として一つには元々生物学的製剤の乾燥に不可欠な方法として採用されて来たもので、特殊領域の乾燥と云う意味で取り残されて来たためである。又大量生産方式の乾燥装置で $10^{-1} \sim 10^{-2}$ mmHg の order, 研究室用のそれで $10^{-1} \sim 10^{-4}$ mmHg の order の高真空が実現されるから実験技術的にこの点で可成困難を伴うものであると云うことも理由の一つとなろうが、更に致命的とも考えられる研究上の困難さは複雑な内部構造を有する試料を用いて、融解させずに乾燥すると云う凍結乾燥本来の意味に於て、試料の eutectic point 以下で乾燥の大部分を終了せしめねばならないと云う所にあつて、厳密な意味ではこれが研究の進歩をはむ重大な障碍になつていてと考えられる。

Eutectic point に関する厳密な議論は容易ではないから所謂凍結乾燥が行われているかどうかは一般に外見によつて判断されて来た。

粘土、木材、石鹼等を熱風で乾燥²⁾する場合の乾燥速度特性曲線については相当な程度にまで研究が進み、乾燥機構についての知識は極めて豊富なものがある。凍結乾燥は特殊な領域でのみ用いられる方法ではあるが原理的には真空乾燥の分野に所属すると考えられる。従つて凍結乾燥での乾燥速度特性曲線についての研究は極めて興味深いものがあり、将来ともこの方向へ進まなければ凍結乾燥に関する研究を発展させることは出来ないであろう。

著者の一連の分析的研究は他の乾燥に見られない特殊な実験条件について慎重な考慮をはらい、はじめて乾燥速度特性曲線を描いて凍結乾燥の概念を明らかにしようとしたのである。第1~4報に於て数多くの新しい知見

を得、菌液、血清或いはこれと類似な内部構造を有する試料の凍結乾燥に於て、乾燥過程での乾燥速度特性曲線の外部条件による動き方を先ず定性的に把握することが出来た。これを本格的な定量化へ導くことは困難であり従つて未だ乾燥機構を論ずることは出来ない。第1報³⁾吟味の最後に述べた乾燥機構の model は、そこでもはつきり指摘しているように第1報の成績から得られた単なる考察にすぎない。数多くの知見を得ている現在に於て軽卒に論議出来る問題ではないことがようやく判つて来た。然しながら少くとも固体乾燥についての T. K. Sherwood の説⁴⁾は凍結乾燥には適用出来ないであろうと云うことは、相当な確からしさをもつて云えるであろうと考えられる。

今回は再び装置に改良を加え実験精度の検討を行い、所謂室温放置型多岐管装置で実際に乾燥を行う場合の条件に極めて近く再現して2, 3の知見を得たので報告する。

II. 実験方法

第1報以来報告の回数を重ねて来たので改めて詳細に説明した方が都合がよいと考えられる。

1) 試料: 牛血清を Seitz 濾過器で濾過し冷室に保存して必要に応じて取り出して実験に供した。

2) 分注: 1cc メスビペットの先端を切り落し摺り合せを行い、腰椎穿刺用針を取りつけて分注誤差を出来るだけ小さくするように工夫して0.5cc 宛分注した。

3) アンプル: 真空コック附アンプルを用いた。内容積は約8.5cc, グリースをつけてコックを閉じたときのアンプル重量 (アンプル内の空気の重量を含む) は11~

SAHARA, Yukio: Basic studies on the drying by sublimation (report V). Analysis of the drying process (V). Department of Bacteriology, Medical Faculty of Kyushu University. Jap. J. of Bact., 10(2), 151-155, 1955.

12 g の程度である。

4) 予備凍結：略々水平にしてドライアイスエーテル中に 10 sec つけて凍結させた。

5) 乾燥：室温放置型 5 本多岐管乾燥装置（全ガラス製で適当な組み直しが簡単に出来るように摺り合せ部分を工夫した）を用いた。トラップはドライアイスエーテル管 1 本を用いた。このような低温トラップでは一般に水蒸気が凝縮してその氷の層がトラップ表面を覆い効率を減じるものであるが、これが無視出来る程度に試料の量に比較して極めて広い表面積（Ca. 580 cm²）をもつたものを使用した。真空ポンプはロータリポンプ 1 台（400 l/min）である。多岐管の一つを真空ゴム管で小型孵卵器（30×30×30 (cm)）の中に導き、これにコック附アンブレを常に 1 本つけて乾燥した。従つてアンブレ周囲の空気の温度を自動的に一応調節出来て適当な室温が再現されることになる。真空度は McLeod gauge で測定した。予め 1~2×10⁻³ mmHg の真空度に装置全体を排気して置き、アンブレをつけて直ちに多岐管のコックを開いて乾燥を開始し 4.5~6.5 min の範囲内に 1×10⁻³ mmHg の真空度に到達したアンブレのみを解析に用いた。多岐管のコックには印をつけて置き毎回同じように開き方をするように工夫した。然しながらアンブレのコックは何れも全く同じように作ることは出来ないし、又摺り合わせ部分のグリースが特に多岐管のコックに於て操作中にはみ出て来て内径を小さくすることはどうしても避けることが出来ない。この点を考慮して前述の如く真空度条件に幅を設けて出来るだけ均一な乾燥条件をもつたアンブレを集めることにしたのである。

6) 分注量、蒸発量測定：アンブレのコックにぬつたグリースではみ出たものは分注前によくベンジンでぬぐいとつた。コックの内側にはみ出たグリースは特に注意して除いた。コックを閉じてアンブレのみを秤量し分注後同様にコックを閉じて秤量しこれから分注量を求めた。乾燥後直ちにアンブレのコックを閉じ口の部分のグリースを除いて秤量し分注量と比較して蒸発量を求めた。この際アンブレ内の空気の重量については次式で計算し分注量、蒸発量に補正を行った。

$$w = V \cdot \frac{0.001293}{1 + 0.00367t} \cdot \frac{H}{760}$$

こゝに、w：空気の重量 (g)

V：空気の占める体積(cc)

t：室温(°C)

H：大気圧(mmHg)

7) その他：乾燥するときの試料の形状は次式によつ

て近似的に求めた。アンブレは半径 r (cm) なる完全な球と円筒からなり試料の蒸発表面はアンブレの軸に平行であると仮定した。

$$V = \frac{\pi}{3} (3rh^2 - h^3) + d \left\{ r^2 \cos^{-1} \frac{r-h}{r} - r(r-h) \sin \left(\cos^{-1} \frac{r-h}{r} \right) \right\}$$

$$Se = 2d\sqrt{2rh - h^2} + \pi(2rh - h^2)$$

$$Ss = 2r(d + 2r) \cos^{-1} \frac{r-h}{r}$$

こゝに、V：試料の体積(cm³)

Se： " の蒸発表面積(cm²)

Ss： " の側面積(cm²)

π：円周率

d：円筒の部分の長さ(cm)

h：試料の最大の厚さ(cm)

この実験で使用したアンブレでは r≐0.7 cm, d=5.6 cm で h を求めると 0.16 cm 程度であつた。

尙おアンブレの周囲の空気の温度は 20°C, 30°C, 40°C に調節して実験を行つたが、アンブレの試料側を上にして乾燥しアンブレの試料側に水蒸気が凝縮して出来る氷はそのまま放置した。従つてその氷が融けた場合には自然に試料の反対側に水滴が集り遂には蒸発してしまう。以上のような条件の下にこの乾燥の実験は行われた。

III. 実験成績

	分注量 mg	Se	Ss	Ss/Se	Se/V
I	518±1.0	5.6	6.8	1.2	11
II	516±1.6				
III	516±1.4				

Se：試料の蒸発表面積 (cm²)

Ss： " 側面積 (cm²)

V： " 体積 (cm³)

異つたアンブレを用いて蒸発量を plot する方法はこれまでの報告では又この報告でも用いられたのであるが、この種の方法では充分誤差の点について注意が必要である。こゝでは蒸発量の測定値について有効数字を二桁に止めて plot した。

極めて鮮やかに saturate して来る模様が見られる。このときの漸近線を想像しこの漸近線の蒸発量をこのときの乾燥条件の下で乾燥され得る自由水の全量と考えた

第 1 図

のがこれまでの報告であるが、漸近線を考えずに十分に flat になったときの曲線上の蒸発量を乾燥され得る自由水の全量と考えるのが化学工学での習慣である。今回は後者の方法を採用しこの曲線上の蒸発量を基準にとつたのであるが、この二方法の基準の蒸発量の差は充分誤差範囲に入つて来るものである。

この基準の蒸発量から種々な乾燥時間に於ける蒸発量を差し引きこの基準で割つて 100 倍すれば各々の乾燥時間に於ける残水率が得られる。こうして得られた残水率は第 1 報で指摘した如く自由含水率に比例するものであると考えられるから、残水率の軸の切り方を変えて曲線は全然動かすことなく自由含水率の軸に直すことが出来る。従つて自由含水率をとつて描かれた乾燥速度特性曲線と残水率をとつて描かれた乾燥速度特性曲線とは同等に見做していいであろう。第 1 図の蒸発量曲線の上で切線を引き横軸となす角度の正切を求めて、これに横軸の最小目盛の乾燥時間に対する縦軸の同じ最小目盛の蒸発量の比をかけ前述の基準の蒸発量で割り 100 倍すれば %/min の乾燥速度が求められる。第 3 図は乾燥速度対乾燥時間曲線であり第 4 図は第 2 図と第 3 図とから得られた。

第 1 図から既に恒率乾燥過程の存在が予想されるが第

第 2 図

第 3 図

第 4 図

4 図に於てこれは明瞭に認められる。アンプルの試料の周囲(外側)に水蒸気が凝縮して作る氷の層をそのまま放置するのが普通の乾燥での方法であるが、この水を絶えずかき落した第 3 報⁷⁾等と同様にこの場合でも臨界点が存在して、恒率乾燥過程と減率乾燥過程に分離するものであることが判る。

第 3 報の 0.5 cc 分注の A 曲線と今回の I, II 曲線を比較したのが第 5 図であり、上述のアンプルの周囲の水が如何に乾燥過程に影響を及ぼし乾燥速度曲線を動かすものであるかを具体的に示している。

第 5 図

IV. 吟 味

蒸発量曲線に於ける誤差の大きさについての検討はこの曲線上で微分して以後の解析図を作成する関係上重要である。特に著者が用いて来たような蒸発量測定方法では注意が必要であることは既に指摘した。然しながらこの種の完全な data を得るためには非常に長い時間と大変な労力を要する。現在の実験精度から考えて精細な誤差の検討は余り意味をもたないし、乾燥速度曲線の相対的な位置についての定性的な議論が現在の実験目的であるから有効数字の桁数のとり方に誤りがなければ先ず充分であろう。蒸発量曲線に沿う誤差の幅は時間的な変動がある。大体の傾向としては乾燥時間が増すと共に次第にその幅が広がって行き、幅の最大になる位置は蒸発量が saturate する前の急に曲線の曲る所である。その後は急速に収斂して分注量の誤差と同程度になる。誤差の最大の幅に注目して全体としての有効数字のとり方を検討すると二桁に止めれば安全であることが判つた。

このようにして有効数字を二桁に止めた場合の plot は第1図に見られるように極めてよく曲線に乗るのである。mg の order までとつて議論して来た第4報⁸⁾までの蒸発量曲線上での plot の乗り方、及び解析された図と今回のそれとの比較によつて第4報までの曲線は充分意味をもつものと考えられよう。唯々将来内部条件について僅かな乾燥速度曲線間のずれを問題にする場合には慎重な態度が必要であろう。

乾燥の初期に大気中の水蒸気がアンブレの試料の外側に凝縮して氷の層を作るが、これをかき落した第3報とそのまゝ放置して乾燥した今回の実験の曲線との比較は第5図によつて出来る。よく形が似て居り臨界点が存在し恒率乾燥過程と一つの曲線で表現される減率乾燥過程に分離する。アンブレの外側の氷はそのまゝ放置して融けるにまかせるのが普通であるから、研究室で室温放置型多岐管装置で乾燥する場合には一般に臨界点が認められるものと考えられる。

第5図から知られるように乾燥の初期にアンブレの外側につく氷をかき落した場合には非常に乾燥速度が早くなり、室温から考えれば今回の I (20°C), II (30°C) 曲線の間に A (25°C) 曲線が描かれる筈であるが遙かに上の方 (乾燥速度の早い方) に描かれた。これは輻射熱が試料の乾燥のみに主体的に費されるか或いはその幾分かアンブレの外側の氷の蒸発に費されるかの相違によるものと考えられる。このような事から箱式乾燥機での真空中、加温、トラップ等の諸条件を室温放置型多岐管で再現出来たととしても、必ずしも同一な乾燥過程を辿るもの

とは考えられない。その理由の一つは箱式乾燥機ではアンブレの外側の氷の層は先ず無視していいと考えられるからである。

第2報⁹⁾に於て既に乾燥過程は室温に大きく左右されるものであることを報告した。アンブレの外側の氷をそのまゝに放置した今回の実験に於ても再び確認された。40°C, 30°C, と次第にアンブレの周囲の温度が降下して来ると、恒率乾燥過程は短くなり次第に乾燥速度の遅い方へ平行移動して落ちて来る。一方減率乾燥過程は折点が現れて来て第一、第二段階に分離して来る様様が見られる。然しながら第2報 (第3報で一部訂正された) の6°Cの室温の違いによる乾燥速度の差は、今回の10°Cの違いのときのそれと比較して大きいようである。これは第2報では分注量が1ccであり乾燥するときの試料の形状が今回の場合と異つているためとも考えられるが今回の実験条件といえども未だ多くの解決すべき問題があつて直ちに定量的な議論を進めることは困難である。大気中の湿度、風の有無等がアンブレの外側の氷の層へ影響し、これが又乾燥速度曲線を動かす可能性があるがこのような点についても未だ殆んど明らかにされていない。

V. 結 論

研究室内の室温放置型多岐管乾燥装置を用い、乾燥の初期にアンブレの外側に水蒸気が凝縮して出来る氷の層をそのまゝ放置するような条件で乾燥した場合、次のようなことが明らかにされた。

1) 少なくとも今回のような試料の形状の場合には、アンブレの外側の氷をかき落して得られた今迄の報告の定性的な議論が適用出来るようである。

2) アンブレの周囲の空気の温度を次第に下げて行き、減率乾燥過程に折点を出現させ所謂定型的な乾燥過程 (恒率乾燥過程、減率乾燥過程第一段階及び第二段階をもつ) を辿らせることが出来るようである。

3) アンブレの外側の氷の層は乾燥速度を抑制する作用を呈する。

終りに臨み御校閲、御助言を賜つた戸田教授、武谷助教授、西海技教授 (九大、医、薬)、並びに篠原助教授 (九大、工、応化) に深謝する。

(本研究は、本邦省科学研究費 (総合研究結核研究委員会)、厚生省 BCG 接種研究協議会研究費によつたものである)。

文 献

- 1) Flosdorf, E. W.: Freeze-drying, 68~135, 1949 (McGraw-Hill Book Company, N. Y.)

- 2) 内田俊一, 亀井三郎, 八田四郎次: 化学工学, 481~510, 昭 25 (1950) (丸善).
- 3) 佐原幸雄: 日本細菌学雑誌, 8, 614~615, 昭 28 (1953).
- 4) Sherwood, T. K.: Ind. Eng. Chem., 21, 976, 1929.
- 5) 藤本英二雄, 佐原幸雄: 福岡医学雑誌, 42, 15, 昭 26 (1951).
- 6) 葛岡常雄: 化学工学実験法, 180, 昭 25 (1950) (丸善).
- 7) 佐原幸雄: 日本細菌学雑誌, 9, 749~753, 昭 29 (1954).
- 8) 佐原幸雄: 日本細菌学雑誌, 9, 963~967, 昭 29 (1954).
- 9) 佐原幸雄: 日本細菌学雑誌, 9, 125~128, 昭 29 (1954).