

第 4 図

も、結果はすべて共通の基準に統一され、縦軸 1.0を起点とする一本の直線上に配列する便利さがある。又この方法によつて液体拡散が支配的な場合の拡散係数を推定するのに便利である。

**乾燥器装置の試験** 現在運転中の乾燥器の試験目的は設計のための試験とは一般に異り、現在の性能を検定し乾燥器の容量を決めるべく行われるものである。他の条件の性能をしらべる前に現在の性能について行ななければならぬから、前者の目的は後者の附屬にすぎない。

乾燥装置の実験結果は多くは総括熱及び物質収支を取り、乾燥速度或は熱傳達係数を推定するために用いられるもので、連続乾燥装置の試験にさいして採取すべきデータは次の通りである。

1. 入口及び出口含水量
2. 供給速度
3. 入口及び出口ガス温度
4. ガス速度
5. 入口及び出口湿度
6. 入口及び出口の材料温度
7. 出来うれば乾燥器内の種々の点における材料温度
8. 乾燥器内の滞留時間
9. 燃料消費量

乾燥速度により、他の操作条件にも応用できる熱傳達係数が求まる。操作を充分解析するには、異つた操作条件、むしろ供給速度を異えた2組のデータが望まれる。

乾燥装置の容量試験に際しては次の諸因子の影響を考察すべきである。

1. 温度を上昇した場合の影響
2. 最終含水量を増した場合の影響
3. 空気速度を上昇させたときの結果
4. 空気流れの均一化の確立
5. 空気を循環した場合の効果について。

## 9. 結 言

固体の乾燥の概要にふれ、その乾燥機械ならびに設計試験について簡単に述べたのであるが、筆者の限られた能力と紙数とでは充分意の盡せない面があつたことを深くお詫びすると共に以下に参考書を記して、その補足としたい。

乾燥機構の入門的なものとして、

化学機械協会編 乾燥と乾燥機械 (藤田重文 固体の乾燥)

物理学的な考察をなした。

押田勇雄著 蒸発、乾燥 (河出書房)

乾燥一般について、

亀井三郎著 空気の調湿、乾燥 (共立社)

Perry, Chemical Engineers, Handbook 1950, 800~884

# 薬 品 の 乾 燥

塩野義製薬株式会社研究所 伯 田 宏

(熊谷教授紹介)

## 1. 緒 言

薬品の乾燥と言つてもその範囲は極めて廣く、今此處で述べようとするのは主として医薬品に就てである。

そもそも製薬工業は他の工業と極めて異つた性格のものであり、従つて乾燥に於ても他と異つた特色を非常に多く持つている。以上薬品の乾燥に於ける特色をあげ、実際に行はれている乾燥方法を述べ、更に近年著しく発達したペニシリン等を例にとつて薬品の乾燥の新分野に触れて見よう。

## 2. 薬品の乾燥に於ける特色

(i) 低温乾燥を必要とする。

薬品は一般に熱に不安定である。薬品のこの性質は乾燥に於て極めて重要な事柄であつて、乾燥温度に非常な制約をうける。即ち一般に低温乾燥を行はねばならない。温度を充分に上げ得ないということは乾燥の能率という点から矛盾する性格であつて、特殊な方法に依らない限りは一般に乾燥は長時間を要す。熱に不安定なものに、ペニシリン、ストレプトマイシン、

Vitami C等があるが、上述の如く一般に如何なる藥品も多かれ少なかれ比較的熱分解し易いのである。

(ii) 空気に触れて分解、変質の恐れのあるものがある。熱分解の外に空気中の  $O_2$  により酸化をうけたり或いは  $CO_2$  により分解、変質するものが多い。そこで此等の藥品は空気を遮断して乾燥を行はねばならない。

(iii) 一般に極度に乾燥する必要がある。即ち乾燥後の許容含水率が極めて低い。

藥品は当然保存されることを考慮せねばならず、保存中の分解、変質を少なくするために乾燥は非常に良く行はなければならない。藥品の熱、空気、其の他による変質は一般に含水状態で特に甚しいものである。

(iv) 乾燥により除去する物質に種々のものがある。藥品に於ても一般に乾燥は水分の除去であるけれどもアルコール、エーテル、其の他の溶媒に就て行はねばならないことも多い。即ち結晶がアルコール中に析出される場合の如く、製造途中に各種の溶媒を含むことがある。アルコール、エーテル等沸等の低いものは乾燥は比較的容易であるが、沸点の高いものでは色々の困難な問題を生じて来る。

(v) 乾燥に困難なものがある。

乾燥方法に特に工夫を行はねば乾燥困難なものがあり例へば非常に泡立ち易いもの（ベニンリン）、極度に吸湿性を有するもの、飴状を呈しているもの等があり又糊化する様なものも取扱いがやむを得ない。

(vi) 極めて衛生的でなければならない。

如何なる乾燥方法に依ろうとも乾燥は極めて衛生的に行はねばならず、外来の塵埃其の他不純物の混入することのない様に注意しなければならない。

以上の如く藥品の性質が種々あり、又取扱う藥品の種類が多い為、乾燥方法及び装置も多種多様で大々適当した選択を行はねばならない。其の上中間製品、回収原料をも加へると製薬工業に於て乾燥工程の占める日数も極めて大であるわけで、乾燥問題の重要性も又此処にある。

以上の外に、一般に取扱う藥品は比較的少量で而も割合に高価なものが多いために乾燥装置も趣を異にして居り、大型の装置はあまり無く、時によつては実験室に於ける様な乾燥方法を現場で行うことさへある。

### 3. 乾燥の實際

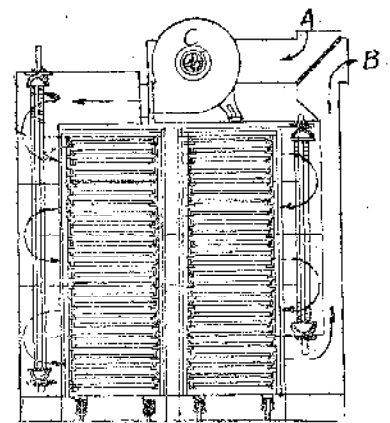
上述の様に藥品の乾燥は非常に廣範圍にわたり、之を個々に就て詳述すること困難である。従つて實際上最も多く用いられている方法を述べ、比較的興味深いものに就て若干触れて見たいと思う。

#### (A) 蒸発乾燥法

一般に極めて廣く用いられているもので、大なる改良も行はれず、今迄の習慣に従つて居るもの如き観がある。乾燥器の主なもの空乾燥器（常圧）、真空乾燥器（減圧）の二つで、空乾燥器に於ては通風は自然通風、強制通風、吸引通風の3種があり、主として送風機による強制通風が用いられている。又之等の蒸発乾燥法の熱源は蒸気、電熱、湯湯等があるが主として前二者が用いられ後者は特殊な場合に使用される。

##### (1) 箱型乾燥器（空乾燥）

粉末藥品及び顆粒等で空気に触れても分解又は変質の起らない比較的安定なものは箱型乾燥器に入れて乾燥される。箱型乾燥器の1例は第1図の如く周囲は保温層により保温せられ内部には多くの棚がありこの上に材料を入れた浅箱を並べ、空気は上部から送入され



第1図 箱型乾燥器

A: 空気入口、B: 廢氣出口  
C: 送風機

加熱されて棚に送られる。送入される空気は予めアドソール等で充分乾燥したものを用いる。空気の温度は勿論被乾燥物の許容温度により適当に調節を行はねばならない。被乾燥物は珪砂引バットやスダレ引浅箱に硫酸紙を敷きその上に薄く拡げられる。この容器は重金層製のものでは避けなければならない（藥品中に重金層イオンが混入して藥品の分解を促進したり、又容器が藥品に侵されるのを防止するため）。

乾燥によつて除去すべき物質は一般に水である場合が多いが、揮発性物質、アルコール、エーテル等の場合は乾燥は短時間で終了する。この様な場合、加熱は最初の間だけ行い後は余熱を利用して充分乾燥することが出来る。

顆粒等に於て急速に乾燥すると変形したり多孔質になつたりして粉々に破壊し易くなる様なものは、加熱温度を低くして徐々に乾燥する。又澱粉と混合したものは含水状態で高温にすると糊化が起るため糊化温度以下で乾燥せねばならない。糊化が起るとその部分は乾燥困難となり大変厄介である。

一般に箱型乾燥器に於ては長時間を要するが、鋭利な顆粒等に於てはむしろ若干の水分が必要であり、

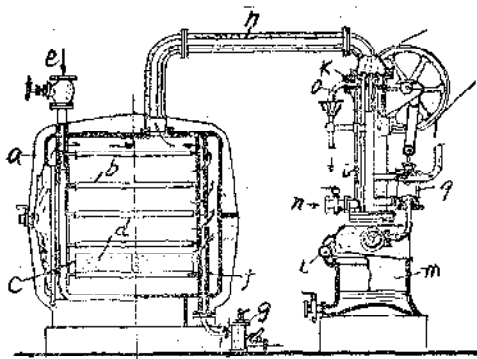
勿論乾燥途中に適当な所で取出すわけである。箱型乾燥器に於ては乾燥速度をあげるために乾燥途中に時々取出して手早く攪拌を行つてやることもある。

何れにしても最も簡単な方法であるが比較的安定な薬品で、量も多い場合に極めて廣く利用されている。

なお空気乾燥の特殊なものに糖衣錠の乾燥がある。之は糖衣機で糖衣を行いながら送風し、糖衣は次第に重ねられ乾燥される。この場合送風される空気は乾燥剤（アドソール等）で乾燥し、電熱又は蒸気で加熱したものを使用する。

(2) 真空乾燥器

真空乾燥に於ては材料への傳熱は加熱面からの傳導或



第2圖 箱型真空乾燥器 (Passbyrg)

- a: 真空乾燥器 b: 加熱板 c: 浅箱 d: 材料
- e: 蒸氣入口 f: 凝縮水 g: 凝縮水抜
- h: 蒸氣導管 i: 凝縮器 j: 真空ポンプ

いは輻射によつて行はれる。真空乾燥は必ずしも熱経済的に有利ではないけれども、前述の如く空気乾燥では  $O_2$ ,  $CO_2$  等により分解、変質をうけるものや、又比較的低温で乾燥しなければならないものに極めて廣く実用されている。又乾燥に際し有毒ガスを発生し之を洩れなく駆逐せねばならない場合、又蒸発した蒸気を凝縮回収する必要のある場合にも用いられる。真空乾燥の利点は低温度の熱源と材料との間に大きな温度差が得られ、傳熱の能率の良いことである。

装置としては1気圧の外圧に耐へる構造と洩れのないことが必要で、真空ポンプ、凝縮器、温度計等が附属し(第2圖)、取扱いも空気乾燥の場合に比してやゝ複雑となる。加熱は加熱面よりの傳導によるものや、外部に電熱線等を巻きつけ保温して輻射により行はれるものがある。箱型乾燥器の場合と同様に、被乾燥物はバットに薄く拡げて幾段にも入れられる。勿論加熱温度は被乾燥物質により限定される。

真空度は高い程乾燥は迅速に行はれることは勿論であるけれども、乾燥器全体を高真空に保つことは装置の上で大がかりとなり、大体数 mmHg 程度の真空度を保つ

て乾燥を行つている。乾燥中は放置し攪拌等は勿論行へない。加熱温度は人工的に又は自動的に制御する。

真空乾燥は上述の様な特徴を有しているために、粉末薬品等の熱に不安定で又空気に触れることを好まぬものに廣く行はれている。

なお減圧にすると泡立ち易い様な物質は其の取扱いが厄介であるが、麥つた方法として量の少い場合には、わざと泡立て、乾燥するものがある。即ち大型耐圧容器(コルベン等)の底に少量の被乾燥物を入れ減圧にして容器一杯に泡立たす(泡が器外に溢出しない様に減圧を調節する)。そして容器全体を蒸気又は湯湯により加熱し保温して乾燥を行い、くたいて取出す。この様にすれば蒸発面積も廣く乾燥は良く行はれる。即ち乾燥後はカルメラ状で粉末にもなり易いものが得られる。しかし泡立ちが悪い場合は乾燥度も悪く現状になる。

箱型乾燥器、真空乾燥器は構造が簡単で廣く用いられるが一般に乾燥に長時間を要す。常圧、減圧に拘らず絶えず攪拌を行つて蒸発面積を等価的に大ならしめることは乾燥速度を上げる為に必要なことで、この様な目的に作られたもの一つが溝型攪拌乾燥器であつて、乾燥速度が早いこと及び均一な乾燥を行ひ得ることを特長としている。第3圖に真空式溝型攪拌乾燥器の一例を示す。この装置は固定した円筒の中で二重の攪拌翼を取り付けた軸を回転することにより被乾燥物を攪拌しながら乾燥するもので加熱は外部のジャケットに蒸気又は湯湯を通し傳熱により行ふ。攪拌は二重の螺旋状攪拌翼によつて圖に示した如き方向に絶えず行はれる。真空ポンプにより円筒内は減圧に保たれ、乾燥が終ると下部の取出口より取出される。粒状物質或いは粉末薬品はこの方法によつて乾燥時間を非常に短縮することが出来る。

(B) 乾燥剤による乾燥

以上は大體処理量の比較的多い場合に行はれている方法を述べたが、薬品の中には量が少くて済む場合がありその上又加熱すると分解し易い様なものは乾燥剤を用いて乾燥を行う。乾燥剤には化合乾燥剤と吸着乾燥剤の二種がある。

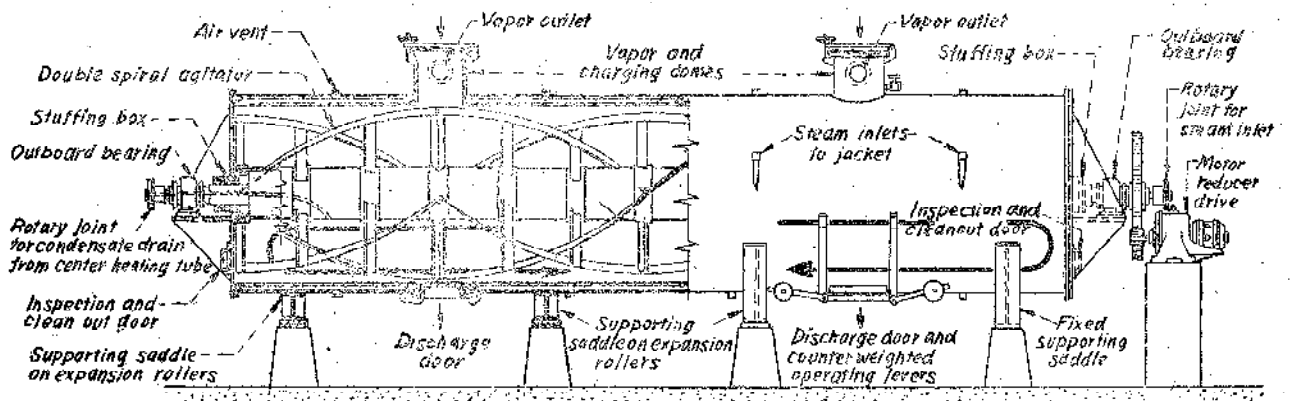
○化合乾燥剤…水分を化合物或いは結晶水として除去するもの。

$P_2O_5$ ,  $CaCl_2$ , 濃硫酸。

○吸着乾燥剤…固体の界面活性に基く吸着現象を利用して他の物質より水分を吸着、乾燥するもの。

シリカゲル、アドソール。

被乾燥物はデシケーター中に之等の乾燥剤と共に入れ放置して置くと乾燥する。之等の乾燥剤は其の蒸気圧が周囲の空気中の夫れと等しくなる迄吸着作用を呈する。



第 3 図 Vacuum rotary dryer. (Blaw-knox Co.)

(C) 遠心脱水法

周知のことであり、乾燥とは言へないかも知れないが乾燥の準備として重要で廣く利用されているものに遠心脱水法がある。

之は乾燥しようとする結晶又は粉末が多量の水或いは溶媒を含んでいる様な場合、例へば母液中に結晶が析出した様な場合、之を乾燥器に入れる前に予め出来るだけ機械的に之等の溶媒を除いておくのが効果的である。この目的に用いるのが遠心機で、細かい結晶は羽二重の袋に入れて遠心機にかけられる。しかしこの様な機械的方法による脱水は数%が限度であつて、それ以上時間をかけても脱水作用は極めて僅かで、脱水は遠心力によるものではなく主として物質中を通りぬける空気に依るものである。遠心機は処理量の比較的多い場合に用いられ、少量の場合は吸引濾過器（ヌツチエ）で済む。

遠心脱水と併用されるものに置換脱水法がある。之は水と可溶性であつて水よりも沸点の低い液体例へばアルコールを用いて水を駆逐する方法である。被乾燥物をアルコールで洗滌し之を遠心機にかけると水の幾割かはアルコールと共に駆逐せられ、その代りに被乾燥物はアルコールを含む。アルコールは沸点が低いから其の後の蒸発乾燥等の操作は迅速に行はれる。この洗滌は何回も繰返し行方方が良く、又アルコールが薬品を溶解する場合は他の液体を用いなければならないことも勿論である。

遠心脱水法、置換脱水法は蒸発乾燥の予備操作として極めて有効であり廣く用いられる。

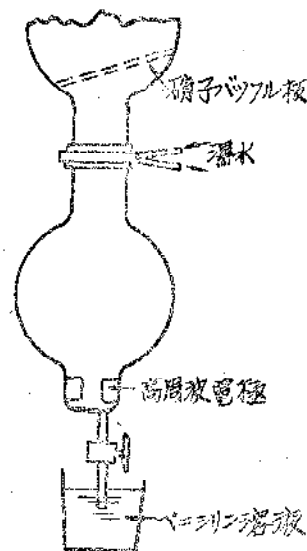
3. 薬品の乾燥の分野

近年ペニシリン、ストレプトマイシン等の新しい薬品が出現し大量生産される様になつたが、又電気工学、機械工学等の技術の進歩と相俟つて薬品の乾燥に新しい分野が開けた。即ち高周波乾燥 (dielectric drying)、凍結乾燥 (sublimation drying) 等がそれであり、原理的には古くから知られていたが、薬品の乾燥に利用される

様になつたのは、ペニシリン等が生産される様になつてからである。之等の乾燥方法がペニシリン等の乾燥に非常に役立つ事は勿論であるが、従来困難と考へられていた乾燥も容易になり又迅速に行はれる様になつたものも少なくなく、薬品の乾燥に於ても近代化されて来たことは喜ばしい。

(A) 高周波乾燥

一般に熱に対して不安定な物質でも加熱時間が極めて短かければ相当の高温でも分解又は変質を来さないものである。高周波誘電加熱は周知の如く被加熱体自身の中に直接熱を発生することが出来、従つて所望の温度に比較的短時間に達せしめることが出来る。故に高周波による急速な発熱作用を利用すればペニシリン溶液等の熱に不安定な物質も力価の低下なく濃縮、乾燥し得る。高周波乾燥に於ては温度上昇は高周波電界をかけた瞬間から行はれ時間的な遅れはない。従つて今減圧の下でペニシリン水溶液に高周波電界を印加すると、液の温度は速やかにその気圧に於ける



第 4 図

沸点迄上昇し、水分の蒸発に必要な熱量は絶えず高周波損失の形で與えられる。ペニシリン水溶液は非常に泡立ち易く溢出の恐れがありそのため G. H. Brown 氏の行つた方法は次の如し。

真空ポンプにより器内を減圧にして、下部容器内に一定量のペニシリン溶液を吸い上げコックを閉じ排気を行いつつ高周波電界を印

加すると内部の液は沸騰し始める。泡立ちを防ぐために温水コイルを巻き、更に上部器内に硝子バツフル板を置いた。28Mc, 2kw の高周波発振器を用いて18分間に1l の溶液が 100cc に濃縮される。この間に於ける力価の低下は極めて僅かである。この濃縮された溶液は熱に比較的安定となり、其の後の乾燥は電熱によつて行はれる。

ペニシリンの高周波乾燥は我國に於ても多く行はれ、数種類の装置が市販されている。佐波氏(東芝)の行つた方法は液の沸騰による瓶よりの溢出を防止するために瓶をその軸の周圍に高速度に回転せしめる。すると液は遠心力により瓶の壁面に押つけられて泡立ちと溢出を防ぐことが出来、且つ之により蒸発面を拡げて乾燥速度を

於ては高周波放電電圧が低下するため充分なる電圧を印加することも出来ない為、むしろ常圧の下で高周波を印加した方がよい。常圧の下で Vitamin C は極めて短時間に乾燥される。即ち含水率約5%の Vitamin C は40~50秒で 0.01% 程度に乾燥される。乾燥時の温度は最高約 75°C 迄上昇するが、Vitamin C の分解は全く起らない。即ち熱に不安定な物質も加熱時間が極めて短かければ分解は起らないことを実証するものである。又空气中の O<sub>2</sub> による酸化も全くない。8 Mc, 3 kw の発振器を用いると1時間に約20kg を処理することが出来る。又其の他の類似の粉末薬品も同様に急速に乾燥することが出来る。

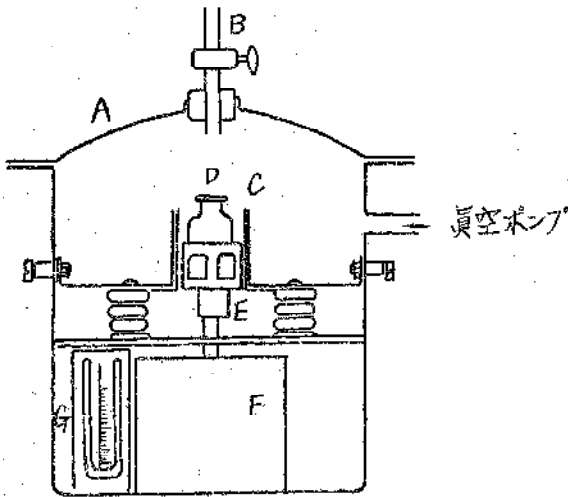
以の如く高周波誘電加熱の特長をうまく利用するならば、薬品の乾燥に於ける応用も極めて廣い。

(B) 凍結乾燥

凍結乾燥は凍結状態で水分の昇華 (Sublimation) によつて行はれる。乾燥が極めて低温で行はれるために分解の恐れは全くなく、ペニシリン、ストレプトマイシン血清、血漿等の乾燥に利用せられる。この方法は原理的にはずつと以前より知られていたが、上記の如き薬品の大量生産が行はれる迄は之規模のものは発達しなかつた。凍結乾燥の特長は泡立つて容器から出る事がなく、乾燥物は多孔質で水に溶け易い粉末となる。

凍結乾燥を行うには先ず被乾燥物を予め凍結して置く(予備凍結)、乾燥器は予備凍結を行つた物質を入れる乾燥箱、脱水装置、真空ポンプより成り真空計、加熱装置、温度計等が附属している。被乾燥物は蒸発熱を奪はれるため溶けることなく凍結状態を保つて乾燥する。予備凍結には乾燥器外で別の装置により凍結するものと、乾燥器内で徐々に減圧にして自体の蒸発熱により凍結するものと二種がある。外部凍結ではドライアイス、ドライアイスとアセトン又はアルコール等を用いる。被凍結物の温度は夫が乾燥器に入れられ、減圧にし蒸発の始まる迄に静け出さない様に -20°C 以下を必要とする。減圧凍結に於ては被乾燥物は液状のまま乾燥器に入れ、泡立ちを防ぎながら徐々に減圧にし充分真空度が上れば蒸発が始まり冷却して凍結する。

脱水装置には凝結器又は脱水剤が用いられる。凝結器としては液体空気、ドライアイスとアルコール或いはアセトン、メチルクロライド、フロン等による cold trap が用いられ温度は大抵 -30°C 程度で充分である。脱水剤は濃硫酸、CaCl<sub>2</sub>、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 等が良く用いられる。乾燥を促進させる為には脱水装置に於ける水の蒸気圧が低い程良い事は勿論である。加熱装置は蒸発速度を大ならしめるために必要である。即ち乾燥中の物質は蒸発熱を奪はれて温度が下り従つて蒸気圧が小さくなるため乾燥速



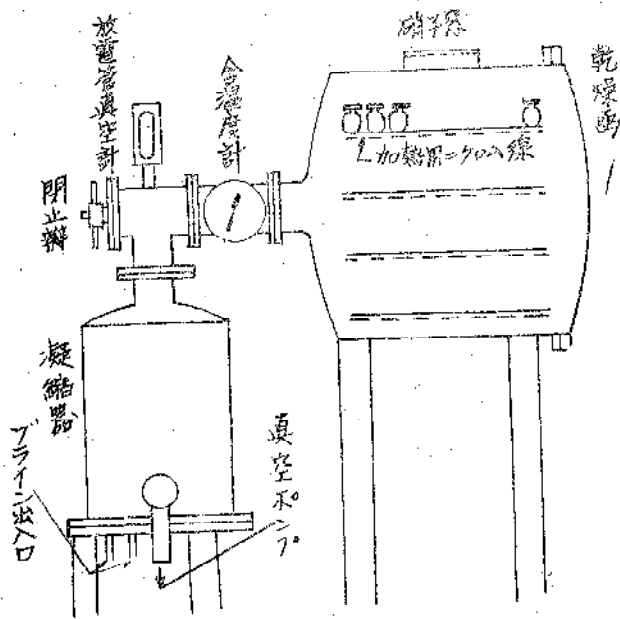
第 5 図

- A: 硝子容器 B: 漏洩ストップ C: 高周波電極
- D: ペニシリン瓶 E: カップ F: 小型電動機
- G: マノメーター

一層大ならしめることが出来る。(第5図)

なお工業用として市販されているものは、鉄製の真空槽中に同心円状に等間隔に3つの電極が配置せられ、この電極の間に歯車化掛りで 3000v. P. m<sup>2</sup> で回転するプラスチック製カップが並んで配置されペニシリンの瓶を夫々に収容する様になつている。35Mc, 2.5kw の発振器により1時間に約 200本(1cc入り)を処理出来る。

次に Vitamin C に就て我々の行つた高周波乾燥を述べる。Vitamin C は微細なる結晶で熱分解し易く又空气中の O<sub>2</sub> により酸化される。それで通常は真空乾燥器で 35~40°C の温度で約二昼夜放置し最終含水率 0.01% 程度に乾燥する。含水率約5%のVitamin C を減圧の下に高周波を印加した場合、水分の蒸発は沸騰の場合と異なり、温度は気圧に殆んど無関係に急激に上昇し、減圧を用いたことによる低温乾燥は望み得ない。又減圧の下に



第6図 凍結乾燥装置

度が低下する。そこで溶けない程度に加熱することにより、乾燥時間は著しく短縮される。加熱装置としては蒸気や温水を乾燥箱の周囲或いは内部のパイプに通す方法や、電熱、赤外線、高周波電力を利用する方法がある。第6図に凍結乾燥装置の一例を示す。この様な

装置を用いて、ペニシリンの凍結乾燥を行うと1~3時間で含水率1~2%迄乾燥せられ、力価の低下は殆んどない。実際の運転状況は第7図の如し。

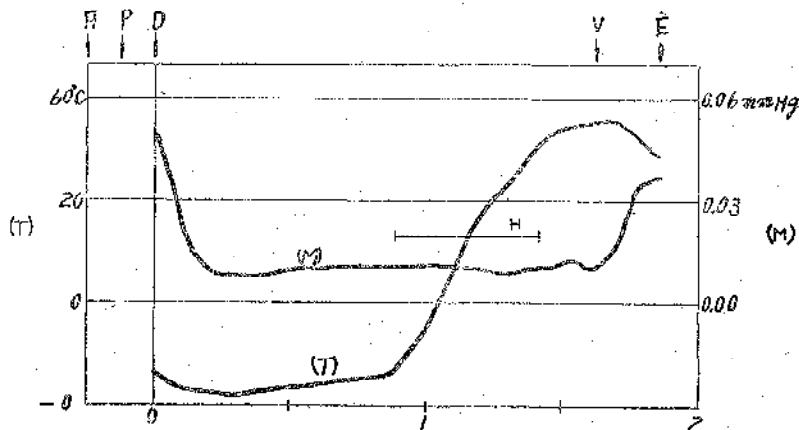
其の他赤外線乾燥、噴霧乾燥等があるが省略する。

#### 4. 結 言

以上極めて簡略的に薬品の乾燥に就て述べたが、上述の如く製薬工業に於て乾燥の問題は非常に重要視されているが未だ之の研究、改良は充分ではない。然し新しい薬品の出現と共に新しい乾燥方法が発展して来たことは今後の製薬工業の近代化を物語るもので誠に喜ばしい。

#### (参 考 文 献)

亀井三郎：化学工学  
 山本 勇：最新の高周波応用  
 電気学会：最近の真空技術とその応用  
 Perry：Chemical Engineers' Handbook.  
 其の他 Industrial Engineering Chemistry, 等



第7図 凍結乾燥器運転状況

(T) 温度 C°                      (M) 乾燥箱内真空度 mmHg  
 H: ヒーターSwitch on    F: 冷凍機開始    P: 回転ポンプ開始  
 D: ペニシリン入            V: バルブ閉       E: 終了

33頁よりの続き

に要する熱量 (B.t.u.)

$$971 \times 43 \times 83.3 \times 0.60 \times 10 = 20,868,150 \text{ B.t.u.}$$

13. 全熱量

$$5,095,000 + 20,868,150 = 25,963,150 \text{ B.t.u.}$$

14. 電力量

$$\frac{25,963,150}{3412} = 7,609 \text{ KWH}$$

15. 1000 board feet 当りの電力量

$$\frac{7,609}{10} = 761 \text{ KWH}$$

16. 高周波発生装置の能率は約50%であるから、入力  
は出力の2倍とすれば、1000 board feet 当りの  
必要な電力量

$$761 \times 2 = 1522 \text{ KWH}$$

17. 1 KWH の電力料金を1セントとすれば 1000  
board feet 当りの電力料金……15.22 ドル

#### III 全経費

18. 1000 board feet 当りの全経費

$$4.64 + 15.22 = 19.86 \text{ ドル}$$

19. 1 cubic feet 当りの全経費

$$\frac{19.86}{83.3} \approx 0.24 \text{ ドル}$$

このようにして経費を算出することができる。この他に、多くの場合、高周波乾燥法を採用すると、地面が狭くて済むし、人件費も節約される利点があるから、これ等の点に就いて考慮する必要がある。