

フロー連続プロセスのための 分離精製技術

Separation technology for flow continuous manufacturing

外輪 健一郎

Ken-ichiro Sotowa

京都大学大学院工学研究科化学工学専攻 教授
Kyoto University, Dept. of Chemical Engineering (Professor)

KEYWORD ▶ 連続生産 晶析 蒸留

フローケミストリーを利用した物質生産

01

化学プロセスはバッチプロセスと連続プロセスに大きく分類することができる。医薬品やファインケミカルといった生産量が比較的小さい製品の製造では、バッチプロセスを用いるのが定石とされている。すなわち攪拌槽に原料を仕込んで反応させ、その後取り出して再び次の原料を仕込むという操作の繰り返しで生産が行われる。バッチプロセスは設備コストが小さいことや柔軟性に富むといった利点がある。使用する試薬の数や反応時間が変化したとしても容易に対応できる。また1つの装置を使い分けて複数の反応を行うことも可能である。1つの装置で複数の製品が作れるということは単位製品当たりの設備コストを抑えることにもつながる。化学の研究室の中で行われる実験はバッチプロセスである。有用な物質が見つかった時にそれを工業生産する際に、設備がバッチプロセスであれば各機器をどのような手順で運転すればいいかが明確である。スケールアップの問題があるにしてもスムーズに商用生産を開始することができる。

一方で、石油化学プロセスに代表されるような大量処理が必要な分野では、原料を連続的にポンプで送り込みながら処理する連続プロセスが適する。大型の装置を構築して連続運転することでスケールメリットにより製造原価を下げる事が可能になる。

以上のように化学産業では生産量を1つの主要な指標としてバッチ及び連続プロセスが利用される場面が分類されてきた。しかし近年では生産量が小さくバッチプロセスが活躍していた分野において連続生産方式の導入が検討されている。これには幾つかの理由がある。1つはバッチプロセスでは処理をするたびに製品の品質が変動しがちである。また運転のマンパワーが高い。理系人材の減少に伴って運転員が少なくても運転可能な生産設備が必要になることが予見されている。

これらの問題を解決する手段として、従来バッチプロセスが活用されていた少量生産プロセスのための連続生産技術が注目されている。このような動きを後押ししたのが、西暦2000年頃から

のマイクロリアクタの登場やフローケミストリーの発展であると私は考えている。これらは微細管路を用いた流通式の反応装置を利用する技術である。混合速度や伝熱速度を一層高速にできることや、滞留時間をミリ秒のオーダーで制御できることなど、フラスコでは実現できなかった反応条件の制御が可能である。実験室においてフローケミストリーによる興味深い反応事例が数多く報告されるようになった。このような利点を製造プロセスで活用することにも大いなる期待が集まっている。

医薬品分野での連続生産の実現を目指す研究プロジェクトは国内だけを見渡してもいくつかが進行している。産業技術総合研究所や東京大学の研究者が中心となってフロー合成システムのための技術交流をすることを目的としてフロー精密合成コンソーシアム(FlowSTコンソーシアム)¹⁾が設立され活発に活動を展開している。2018年からは高砂ケミカルを中心とした企業中心のチームが原料投入からパッケージングまでを一貫して行うことのできる連続プロセスの開発を進めている²⁾。このプロジェクトでは種々の操作をモジュール化し、その組み換えが可能な汎用性の高い生産技術の構築までも目指している。2019年からは東京大学及び産業技術総合研究所を主要メンバーとする機能性化学品精密生産プロジェクトが開始した³⁾。現在では国内外で多くの大学、企業、研究機関が連続生産のための技術開発を進めている。

フロー連続プロセスのための 技術開発の必要性

02

すでに述べたように化学産業では連続プロセスを伝統的に活用してきた分野がある。このためバッチプロセスを連続プロセスに変換することは難しくないと思われるかもしれない。しかし従来の連続プロセス技術は大量処理を念頭に置いて開発されている。バッチプロセスが使われていたような少量生産プロセスにそのまま効率よく適用できる連続生産技術は意外と少ない。装置が小型化すると滞留時間に制限が生じやすくなるし、また固体の

存在が問題となる場面が多い。連続生産プロセスのための技術開発はこれらの制約を無視して進めることはできない。

連続生産プロセスは、化学プロセスの一種であるので多種多様な操作の組み合わせで構成されることになる。これらの操作は、有用な物質を生み出すための反応工程と混合物から目的物質、未反応原料、副生成物を分ける分離精製工程に大きく分けることができる。反応工程の装置についてはフローケミストリーの研究において開発された技術や知見を活用することができる。フローケミストリーを利用した合成では、短い反応時間で高い収率を達成できる。多段の反応であっても、高い性能を示すフロー反応器を組み合わせることでコンパクトな空間で一気通貫の合成プロセスを実現できると期待される。東京大学の小林らのグループによるロリプラムの合成はこれを実証した有名な事例である⁴⁾。

一方の分離装置については小型で連続操作できるものは限定されている。この理由の1つは滞留時間が短いということが挙げられる。さらに、高度な分離を行うためには2種類の流体を向流接触させる必要がある。向流とは2種類の流体が逆方向に流れながら互いに接触している状態を示す。蒸留や吸収装置では、蒸気と液が逆方向に流通し、向流接触している。向流接触操作を行うことによって初めて多段の平衡分離操作(平衡接触による操作を多数回繰り返す操作)による濃縮が可能になるのである。マイクロ流路の特性として気液や液液二相流における相間物質移動が速いことが指摘されている。通常のマイクロ流路における流動状態は2つの相が同じ方向に流れる並流の操作であるので、これによって実現しているのは一段分の分離である。多段の分離が必要な場合には2つの相を向流接触させることを避けられないが、これを小さな空間でうまく実現することは難しい場合が多い。また分離操作には晶析やろ過、乾燥などのように固体が関与するものがある。小さな空間で固体を使うと当然ながら閉塞といった問題が生じやすくなる。

フローケミストリーを利用した連続生産プロセスを実現するには、従来にない新しい考え方をもち込んで連続分離装置を開発する必要がある。各種分離操作は長い歴史を持っており、設計及び操作手法が確立されているが、近年になってプロセス強化というキーワードで各種の新しい化学装置が提案されている。プロセス強化は厳密に定義されていない言葉であるが、従来型の装置の改善ではなく新しい考え方をもち込んで性能を大幅に向上させる取り組みであると理解いただきたい。フローケミストリーは反応分野におけるプロセス強化の1種であるといえる。以降では、晶析と蒸留を取り上げて連続生産のための研究開発の状況を紹介したい。

一回の操作でも高純度の物質を得ることができる。

バッチプロセスにおいては攪拌槽を使って晶析操作が行われている。連続的に晶析操作を行う最もシンプルな方法は、攪拌槽に連続的に原料溶液を供給し生成したスラリーを連続的に抜き出すというものである。タンク型であるので流通式であっても滞留時間を比較的長くできるという特徴がある。小型の攪拌槽を使った連続操作技術については現在も多く研究者が取り組んでいる⁵⁾。この形式のものは装置がシンプルであり閉塞の問題が小さいという利点がある。一方で、流体の滞留時間分布が広くなることから最終的に得られる結晶の粒径分布が広くなりがちである。

粒径分布を狭くするには滞留時間分布を狭くする方が有利である。このためタンク型ではなく管路を利用した晶析装置の研究が進んでいる。最も単純な方法は溶液を冷却したパイプの中を流通させたり、あるいは貧溶媒と混合して流通させたりして結晶を析出させる方式である(図1)。一般に溶液が過飽和状態になっても、核が生じるまでにしばらく時間を要する。これは誘導期間と呼ばれ、必要な滞留時間を長くしてしまう因子である。これを短くする手法としては超音波照射が広く用いられている。超音波照射を用いない場合には、予め発生しておいた結晶核や種晶を成長させる過程のみに注目した報告が多い。

結晶成長のみを目的とした研究としては、例えばEderらのアセチルサリチル酸の冷却晶析が挙げられる⁶⁾。種晶スラリーを滞留時間5分程度の管路に流通させ、結晶粒径分布の広がりを抑えながら結晶を成長させることに成功している。超音波を照射することによる核発生促進効果は複数の研究者によって確認されている。Furutaらは、超音波照射が可能な装置を開発して晶析実験を行い、バッチ式の装置に比べて微細な結晶を得ることに成功している⁷⁾。結晶が微細化は多数の核が発生したことの証拠である。Hussainらもアセチルサリチル酸の貧溶媒晶析において超音波照射を行うことにより、誘導時間が短くなっていることを実験的に証明している⁸⁾。

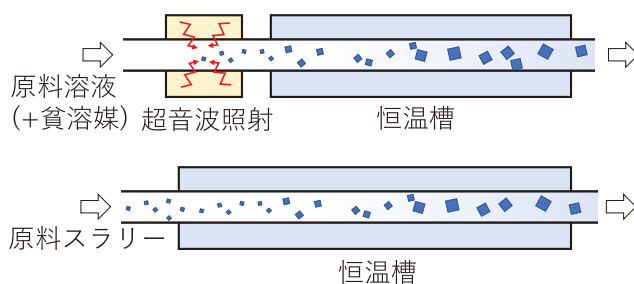


図1 管路を利用した晶析:
(上) 超音波照射により核発生を促進する方式
(下) 種晶などの成長のみを行う方式

直径1~2mm程度の管路内では流れが層流になりやすい。層流になると滞留時間分布が広がるだけでなく、管路の断面方向に温度、濃度、それに固体濃度の分布が生じ、製品結晶の品質を低下させる原因となる。これを防ぐには装置内部を攪拌する機構の導入が有効である。Alvarez and Myersonは管路内に

連続晶析技術

03

医薬品製造において重要な分離技術として晶析が挙げられる。晶析は溶液から目的物質を固体として取り出す操作であり、

スタティックミキサーを利用して、ケトコナゾール、フルフェナム酸、グルタミン酸の貧溶媒晶析を試み、結晶粒径分布の制御に成功している⁹⁾。また、蛇行した流路を利用することによっても断面方向の攪拌効果を得ることができる。管路が曲率を持つとき、遠心力によって断面上に渦が生じる。これをDean渦という(図2)。Hohmannらは樹脂のチューブを金属板に巻き付けることでDean渦を形成させる装置を開発した¹⁰⁾。アラニンの種晶スラリーの成長実験を行って、管路内の堆積が防ぐことができ、結晶成長を促せることを示している。

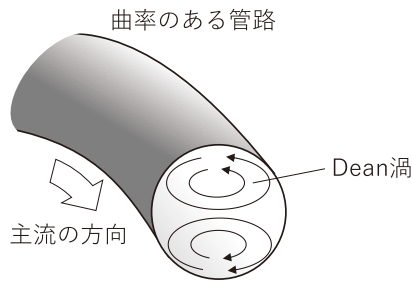


図2 屈曲した管路の断面にみられるDean渦

管路内の混合を促す方法としてセグメント流を利用する方法もある。ここでセグメント流とは気体と液体の短いセグメントが交互に流れる状態を指し、スラグ流とも呼ばれる(図3)。セグメント流では、各セグメント内に循環流が生じてその内部が攪拌されることが知られている。Kudoらはセグメント流を用いてタウリンの貧溶媒晶析を行っている¹¹⁾。この実験では溶液に貧溶媒を加えたのちに、晶析には関与しない空気を管路に導入することでセグメント流を発生させている。超音波照射も併せて活用し、より単分散に近い結晶群を得ている。

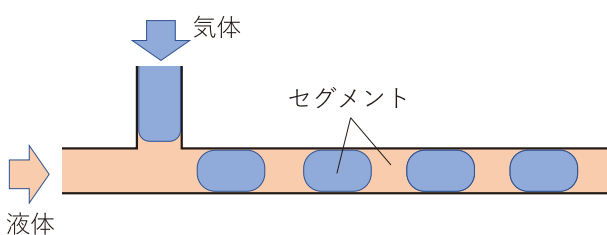


図3 セグメント流:気体と液体の短いセグメントが交互に流れる状態を指し、スラグ流とも呼ばれる

管路を利用したユニークな晶析装置としてContinuous Oscillatory Baffled Crystallizer (COBC)が注目されている(図4)。これは管路の中に複数のオリフィス状のバッフルを設けた管路を利用するものである。バッフルを通過する際に流れの縮小と拡大が起きるため、混合を促進できる。COBCではさらに流路の端にピストンを設けて振動操作することで、流体全体がオリフィスを前後に振動させながら流通させる。これによって流体がバッフルを通過する頻度が増大し、混合を一層促進できる。Lawtonらは、回分式の冷却装置で40分から9時間をかけ

て析出させていた物質を12分で得ることができたと報告している¹²⁾。近年ではCOBCに関する報告が増えてきており、注目度の高さが感じられる。

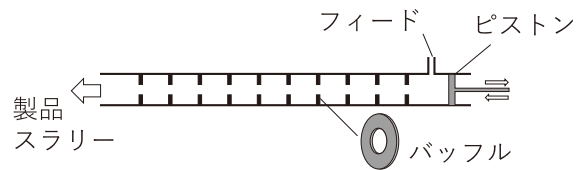


図4 Continuous Oscillatory Baffled Crystallizer (COBC)

別形式の連続式晶析装置として注目を浴びているのが、テイラークエット流れを利用した装置である(図5)。この装置は二重円筒型であり内円筒と外円筒ではさまれた箇所が流路となる。運転の際には外円筒は静止したままであるが、内円筒を一定の速度で回転させる。流体は内円筒の回転によって回転運動する。このとき条件が揃うと断面方向に渦が並んで生じる。このような流動状態をテイラークエット流れという。攪拌槽に比べて混合性能を向上できることが期待できるため晶析装置への応用が検討されている。炭酸カルシウム¹³⁾や硫酸バリウム¹⁴⁾、タウリン¹⁵⁾といった物質を取り上げた応用研究が行われ、粒径分布をシャープにできることや、装置体積あたりの生産速度を、攪拌型装置に比べて大きくできることが確認されている。

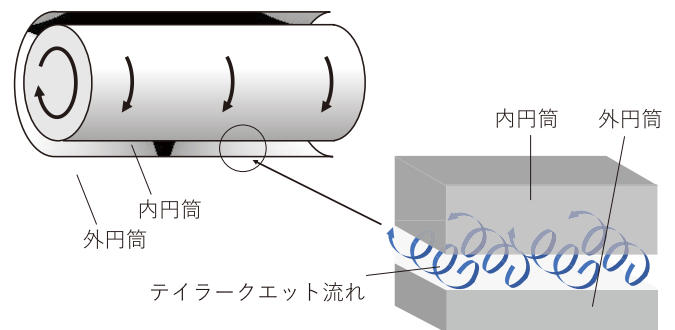


図5 テイラークエット流れ

管路やテイラークエット流を利用した装置が、攪拌槽に比べて、晶析装置として高い性能を示す理由は、流動状態の違いにあると考えられる。攪拌槽の内部の状態に注目すると、インペラの周りには強い乱流が生じているが、インペラから離れるにつれて乱流の強度が弱くなる。粒子がインペラから離れると流体は粒子に対してほぼ一様流(図6)となって流れていると考えられる。一方で、管路やテイラークエット流中では、粒子は一様流ではなく、せん断流中に存在していると考えられる。特にテイラークエット流では強力なせん断力が常に作用しているのは明白であり、またセグメント流においても粒子が受けるせん断力が攪拌槽よりも大きいことが指摘されている¹⁶⁾。Kitagawaら¹⁷⁾は、これらの流動様式が結晶周りの物質移動に及ぼす影響を数値計算によって調

査した。その結果、せん断流によって物質移動速度が増大し、その傾向は微細な粒子について特に顕著であることを示した。装置開発と合わせてこのような現象解析が進むことで小型連続プロセスのための晶析技術の開発が一層進展すると期待される。

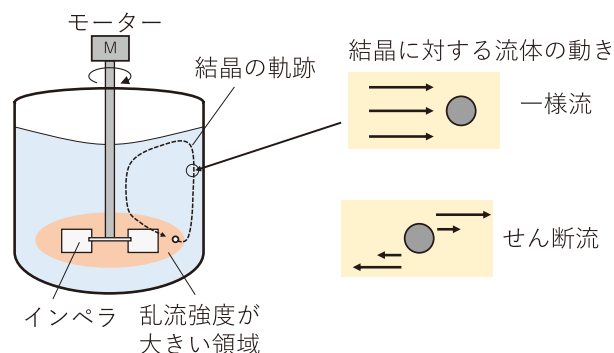


図6 攪拌槽内の結晶に対する流体の動き:インペラから離れたと流体の流れに乗って結晶が浮遊するため、結晶から見た流れは一様流に近くなる

状や円筒状の物体を回転させ気液間の物質移動を促進することを狙った装置である。現在までにこれを連続蒸留に活用した事例はほとんどない。HiGeelは円筒型というよりも円盤状の装置であり、ドーナツ状の充填物の回転で生じる強い遠心力によって、気液接触後に発生する飛沫を即座に気相と分離できる(図8)。

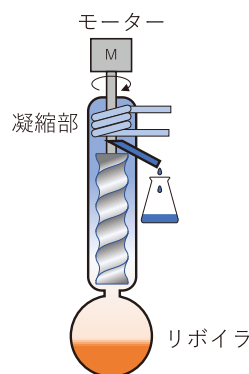


図7 スピニングバンド

小型連続蒸留

04

蒸留は加熱と冷却だけで分離精製が可能な非常に便利な技術である。医薬品が揮発性であることは珍しい。このため医薬品製造プロセスでは製品の精製で使われることは少ないが、溶媒置換や溶媒回収では重要な技術である。

現在化学産業で使用されている蒸留装置は大型のものが多く、蒸留装置が大型なのは、石油化学プロセスのような大型プロセスで使われることだけが原因ではない。蒸留は、気液平衡状態における気相と液相の組成の違いを利用している。明確な進行速度を示す反応とは異なり、系が平衡状態に到達するのに要する時間はいくらでも短くでき、滞留時間が非常に短い小型の装置で高度な分離を行えるはずである。

しかし蒸留装置では気液の向流接触を行うために背の高い縦型の装置が使われ、一段に相当する平衡分離操作を行うために数10センチの高さが必要といわれている。蒸留装置には気液接触をパブリングで行っているものと、液膜によるものがある。前者では、パブリング後に液の飛沫が飛散しないよう相分離を行うための高さが一定程度必要になる。また、後者は液膜によって界面積が増大するものの流体が比較的静かに流れるため物質移動抵抗が大きくなってしまふ。したがって、従来型の装置をそのままの形式で小型化しても、十分にコンパクトな蒸留装置を構築できるとは期待できない。

この問題を解決するためには飛沫の飛散が少なく、かつ物質移動を強化することを指向した装置開発が有効といえる。物質移動を強化するには内部の攪拌することになるが、これまでも Spinning Band¹⁸⁾あるいはHiGee¹⁹⁾といった形式のものが提案されてきている(図7)。Spinning Bandは蒸留塔内部にらせん

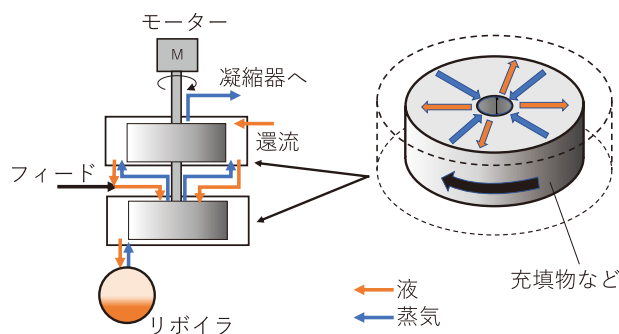


図8 HiGee

もう1つの方式として、蒸留装置を横向きに配置し、内部に攪拌のための回転体を設置する方法がある²⁰⁾。横型であるために設置が容易となること、回転体の形状を工夫することで蒸留塔の性能向上が見込まれるといった利点がある。

回転体の形状は装置性能を左右する大きな因子である。筆者らは、蒸留装置にて高度な分離が生成した際には長手方向に急峻な濃度勾配が形成される点に着目した。装置内部を攪拌する際に軸方向の混合が生じてしまうと濃度勾配がなだらかになってしまう。このような考察から断面方向の攪拌を促進しつつ、軸方向の混合をできるだけ抑制できる形状として、円盤状の回転体を考案するに至った。

円盤状の回転体を用いた水平型蒸留装置の模式図を(図9)に示す。装置の長さは40 cmであり、内径は30 mmである。シクロヘキサン-*n*-ヘプタン混合物を用いた全還流実験の結果、この蒸留装置で約6段の分離が可能であることが確認された。さらに回転数の増大とともに性能が向上する傾向にあることも確認されている。我々は原料流量420 mL/hの条件での連続運転にも成功している。今後は本装置における物質移動現象の解明を進めるとともに、より分離性能の高い装置の開発を行う。

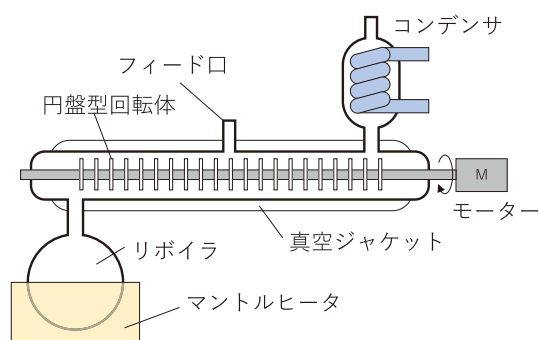


図9 水平型蒸留装置

おわりに

05

フローケミストリーの研究の盛り上がりとともに、医薬品の連続生産プロセスへの期待も高まっている。その実現にはフローケミストリーを活用する反応技術に加えて、連続分離精製技術の開発も同時に重要である。ここでは蒸留と晶析について取り上げたが、その他の分離操作においても開発が進められている。技術を広く活用できるように、さらに連続生産プロセスに合ったモジュール化技術、システム化技術、設計・運転技術などが成熟していく必要があるであろう。これらを利用したプロセスでより高品質な化学物質をより安価に、迅速に製造できる時代の到来を期待したい。

参考文献

- 1) フロー精密合成コンソーシアム, <https://flowst.cons.aist.go.jp/> (参照 2021 年 9 月 15 日)
- 2) NEDO, バッチ連続生産方式による医薬品製造設備の実用化を開始, https://www.nedo.go.jp/news/press/AA5_101441.html (参照 2021 年 9 月 15 日)
- 3) NEDO, 機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発, https://www.nedo.go.jp/koubo/EF3_100136.html (参照 2021 年 9 月 15 日)
- 4) T. Tsubogo, H. Oyamada, S. Kobayashi, *Nature* **520**, 329-332 (2015).
- 5) B. Wood, K. P. Girard, C. S. Polster, D. M. Croker, *Org. Process Res. Dev.* **23**(2), 122-144 (2019).
- 6) R. J. P. Eder, S. Radl, E. Schmitt, S. Innerhofer, M. Maier, H. Gruber-Woelfler, J. G. Khinast, *Cryst. Growth Des.* **10**(5), 2247-2257 (2010).
- 7) M. Furuta, K. Mukai, D. Cork, K. Mae, *Chem. Eng. Process.* **102**, 210-218 (2016).
- 8) M. N. Hussain, J. Jordens, J. J. John, L. Braeken, T. Van Gerven, *Ultrason. Sonochem.* **59**, 104743 (2019).
- 9) A. J. Alvarez, A.S. Myerson, *Cryst. Growth Des.* **10**(5), 2219-2228 (2010).
- 10) L. Hohmann, R. Gorny, O. Klaas, J. Ahlert, K. Wohlgemuth, N. Kochmann, *Chem. Eng. Technol.* **39**(7), 1268-1280 (2016).
- 11) S. Kudo, H. Takiyama, *J. Chem. Eng. Jpn.* **45**(4), 305-309 (2012).
- 12) S. Lawton, G. Steele, P. Shering, L. Zhao, I. Laird, X. -W. Ni, *Org. Process Res. Dev.* **13**(6), 1357-1363 (2009).
- 13) S. H. Kang, S. G. Lee, W. M. Jung, M. C. Kim, W. -S. Kim, C. K. Choi, R. S. Feigelson, *J. Cryst. Growth* **254**(1-2), 196-205 (2003).
- 14) 山崎康夫, 西田貴裕, 菊地 敦, 李 宣, 金 佑式, 日本海水学会誌, **66**(1), 12-18 (2012).
- 15) Y. Yamaguchi, W.-S. Kim, H. Takiyama, *J. Chem. Eng. Jpn.* **52**(3), 308-310 (2019).
- 16) S. Yamasaki, T. Horikawa, K.-I. Sotowa, *J. Chem. Eng. Jpn.* in press.
- 17) N. Kitagawa, K.-I. Sotowa, T. Horikawa, J. R. Alcantara-Avila, paper presented at the 31st International Symposium on Chemical Engineering, Thailand, OF 07, 1 December 2018.
- 18) L. Bittorf, K. Pathak, N. Kockmann, *Ind. Eng. Chem. Res.* **60**(30), 10854-10862 (2021).
- 19) G. E. Cortes Garcia, J. van der Schaaf, A. A. Kiss, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **92**(6), 1136-1156 (2017).
- 20) H. Katayama, T. Kobayashi, M. Mizutani, *J. Chem. Eng. Jpn.* **33**(5), 689-695 (2000).