

## 特別賞

医薬食品素材を安心安全に製造する  
ための連動式自動背圧弁を搭載した  
亜臨界溶媒分離装置と理論の開発

東北大学大学院 環境科学研究科

大田 昌樹

日本分光株式会社

堀川 愛晃

# 1. 緒言

医薬食品素材の製造においては、目的物質を溶解させるためにときに高環境負荷の有機溶媒が多量に使用される。この有機溶媒の中には人体に影響を及ぼすものも存在するため、厚生労働省は、医薬品製造における残留溶媒のガイドライン(図1)を設けている。これに対し、このような規制のもと製造された医薬品を長期的に経口・経皮接種する患者における残留溶媒に起因する副作用等の問題は明らかにされていない。食品添加物等の製造においても類似の規制があるが、有機溶媒を使用する限り残留溶媒についての問題は付き纏う。

このような背景のもと、申請者はこれまで安心安全な医薬食品素材の製造に向けて、二酸化炭素(CO<sub>2</sub>)、エタノールや水といった自然界にありふれた物質のみを用いたひとや環境に優しい抽出分離製造技術の開発を推進してきた。このうち、水は高極性、エタノールは両親媒性、CO<sub>2</sub>は高圧下において n-hexane に匹敵する低極性溶媒としてそれぞれ機能することから、これらの特性を高圧下で高度に活用した抽出分離用代替有機溶媒の開発を進めてきた。平成30年度(2018年度)には、この3種のグリーン溶媒に基づく高圧気液平衡関係を利用した分離法(亜臨界溶媒分離法)の独自開発等が評価され、文部科学大臣表彰・若手科学者賞を受賞することができた。2019年にはその内容を Jasco Report, 61, 30-35, 2019にまとめることができ、その後、亜臨界溶媒分離装置(日本分光株製)として製品化にも成功することができた。本論文では、この新しい方法論としての亜臨界溶媒分離法に関するこれまでの研究内容を整理するとともに、この根幹として機能し市販化にも成功した連動式自動背圧弁(日本分光株製 BP-2080-D)の開発経緯を詳述したい。また、これを組み込んだオリジナルの装置と構築した理論について最新の内容を記述したい。

**従来 医薬品の残留溶媒ガイドライン**  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構HPより  
クラス1の溶媒(医薬品の製造において使用を避けるべき溶媒)

溶媒	濃度限度値(ppm)	考慮した点
ベンゼン	2	発がん性
四塩化炭素	4	毒性及び環境への有害性
1,2-ジクロロエタン	5	毒性
1,1-ジクロロエタン	8	毒性
1,1,1-トリクロロエタン	1500	環境への有害性

溶媒	PDE (mg/day)	濃度限度値(ppm)
アセトニトリル	4.1	410
クロロベンゼン	3.6	360
クロホルム	0.6	60
シクロヘキサン	38.8	3880
1,2-ジクロロエタン	18.7	1870
ジクロロメタン	6.0	600
1,2-ジメトキシエタン	1.0	100
N,N-ジメチルアセトアミド	10.9	1090
N,N-ジメチルホルムアミド	8.8	880
1,4-ジオキサン	3.8	380
2-エトキシエタノール	1.6	160
エチレンジクロール	6.2	620
ホルムアミド	2.2	220
ヘキサン	2.9	290
メタノール	30.0	3000
2-メトキシエタノール	0.5	50
メチルプロピルケトン	0.5	50
メチルシクロヘキサン	11.8	1180
N-メチルピロリドン	48.4	4840
ニトロメタン	0.5	50
ピリジン	2.0	200
スルホラン	1.6	160
テトラリン	1.0	100
トルエン	8.9	890
1,1,2-トリクロロエタン	0.8	80
キシレン*	21.7	2170

\*通常、60%の m-キシレン、14%の p-キシレン、9%の o-キシレン及び17%のエチルベンゼンの混合物

**本研究 環境調和型グリーン溶媒の使用**  
毒性有機溶媒の残留の恐れなし

**亜臨界流体分離溶媒**

二酸化炭素    エタノール    水  
CO<sub>2</sub>            C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH        H<sub>2</sub>O

表 各純溶媒の臨界点

物質名	分子量 [g/mol]	臨界温度 [K]	臨界圧力 [MPa]
CO <sub>2</sub>	44.01	304.2	7.37
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	46.07	516.2	6.38
H <sub>2</sub> O	18.02	647.3	22.04

**オリジナルの 亜臨界溶媒分離装置**



Jasco 日本分光

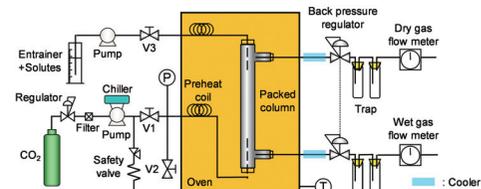


図1 従来の医薬品製造残留溶媒ガイドラインと  
本研究で提案する環境調和型グリーン溶媒を用いた亜臨界溶媒分離のコンセプト

## 2. 研究開発の背景

新しい亜臨界溶媒分離というオリジナルコンセプトのもと、安心安全な医薬食品素材の製造と消費者への製品の提供のために、2012年ころから申請者らの研究グループが目指したのが世界に類を見ない新しいラボスケール高圧抽出分離装置の開発と理論の構築である(図1)。比較対象として関連する先行研究には、1970年代後半から進められてきた超臨界流体抽出法があるが、本法は抽出初期こそ飽和溶解度に支配される理想的な抽出が達成できるものの抽出後期の固体内拡散に支配される領域では低い抽出速度が課題となり、さらに抽出後は固体試料の仕込み直しによる非連続方式が生産効率の低さを生むケースがあった。しかし、申請者らが提案する新しい亜臨界溶媒分離法では、原料エキスとCO<sub>2</sub>溶媒の連続送液を実現できることから連続かつ量産化方式であるという点が相違点である。

この新しいオリジナルコンセプトのもと装置開発の根幹として機能したのが、本学と日本分光㈱との共同開発により生まれた連動式自動背圧弁という新しい仕組みの高圧吐出装置である。通常、気相と液相の2つの吐出口にそれぞれ自動背圧弁を設けた場合、より低い圧力となる自動背圧弁からしか流体は吐出されず、目的とする一度分離された気液両相の連続送液に不具合が生じてしまう。ところが、我々が開発した連動式背圧弁では各自動背圧弁のopen-closeの時間間隔を制御することができるため、この解決されるべき問題を克服できるようになった。このような市販製品は世界を見ても類はなく、協力関係により2012年の着想から2013年には市販化(日本分光㈱製 BP-2080-D)することができた。

さらに2015年にはこの連動式自動背圧弁を搭載させた世界初の高圧気液平衡測定装置という基礎実験装置の開発にも成功し、Fluid Phase Equilibria, 405, 96-100, 2015に寄稿することができた。ここでの最大の成果は、我々の流通式で取得したCO<sub>2</sub>-Ethanol系における亜臨界域の気液平衡データが、方法論を異とする測定に時間のかかる循環式で測定された文献値<sup>1)</sup>と一致したことにある。また、気液接触分配による低極性・高極性化合物の分離、あるいは低沸点・高沸点成分の分離というコンセプトを実験上、立証することができた。

その後、食品・飲料メーカーとの共同研究を通して、天然物エキスの高圧気液平衡比の実



図2 本申請オリジナルの連動式自動背圧弁とその機構を搭載した亜臨界溶媒分離装置

測に成功するなどして、幾つかの研究成果を国際・国内ジャーナルに寄稿することができた (The Journal of Supercritical Fluids, 128, 166-172, 2017および化学工学論文集, 45 (6), 238-243, 2019)。2017年には天然成分の気液平衡比データと理論計算の結果が Fluid Phase Equilibria, 434, 44-48, 2017に掲載、2018年には亜臨界向流接触分離を用いた天然軽質成分 (香料) と重質成分 (レジン) の連続製造の例が The Journal of Supercritical Fluids, 136, 37-43, 2018に紹介された。総説では、分離技術会が出版する分離技術 (47 (6), 374-378, 2017) の総説にて概要を紹介できた。さらに、先にも述べたように2019年に発行された Jasco Report, 61 (1), 30-35, 2019では、共同開発した連動式自動背圧弁の経緯から亜臨界溶媒分離法の仕組み、そして装置開発に至るまでの最新の動向をまとめることができた。理論化のアプローチについても、著者が独自に開発した Excel にて計算できる亜臨界溶媒分離シミュレーションの結果も示されている。最終的に亜臨界溶媒分離装置として製品化できたのは、ごく最近2020年1月のこと (2019年度内の成果物) である。

### 3. 新しい亜臨界溶媒分離装置を用いた適用事例の紹介

本論文では、紙面の限りもあるので、一般に分離が難しいとされる生理活性カロテノイドの1種アスタキサンチンに関する「色の亜臨界溶媒分離」の1例を紹介する。

実験温度を80℃の等温条件とし、図2に示す本研究オリジナルの亜臨界溶媒分離装置を用いて、CO<sub>2</sub>-Ethanol-Water 溶媒系において溶解させたアスタキサンチンについて、高圧気液平衡状態において実験圧力の依存性を検討したところ、20MPaの高圧条件では、図3aに示すように塔頂 (気相: 抽出相) から得られたサンプルがアスタキサンチン特有の赤色を呈す一方、塔底 (液相: 残相) から得られたサンプルは無色であった。中程度の圧力である16MPaでは、塔頂から得られたサンプルの赤色に変わりはなかったが、塔底から得られたサンプルも薄い赤色を呈していた (図3b)。最も低い圧力の12MPaでは、塔頂から得られたサンプルは無色となる一方、塔底から得られたサンプルは赤色であった (図3c)。

これより、実験圧力を制御することで溶媒密度が制御され、アスタキサンチンが塔頂 (気相) から得られる場合と、塔底 (液相) から得られる場合とに分類されることが判明した。これを色素以外の香りや味などの化学物質に応用すると、特定の香りだけを付与した飲料や、苦みを抑えた食品添加物など幅広いクラフト製品の創出につながる可能性がある。

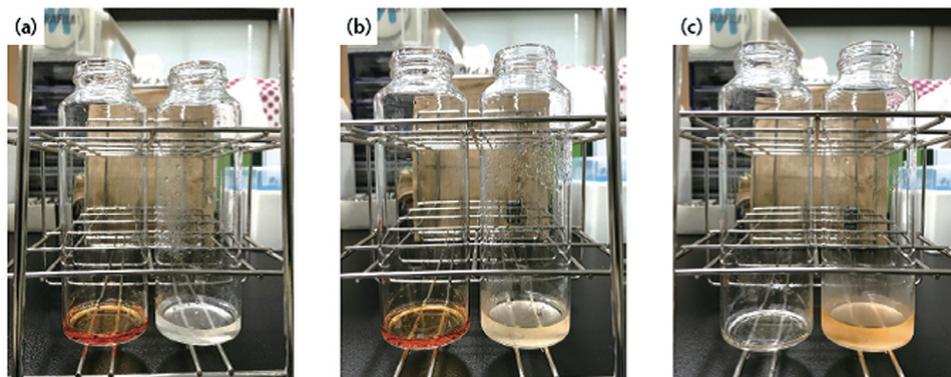


図3 80℃における抽出物の写真 (各写真 左: 塔頂、右: 塔底)  
(a) 20MPa, (b) 16MPa, (c) 12MPa

#### 4. 将来的な亜臨界溶媒分離の理論予測の可能性

前述した平成30年度文部科学大臣表彰・若手科学者賞の受賞内容には、これまでに示した申請者オリジナルの亜臨界溶媒分離に関する装置開発だけでなく、実際の分離実験系における理論予測の方法論構築の成果も含まれている<sup>2)</sup>。ここで、Hildebrand 溶解度パラメータ (1式, Solubility Parameter: SP 値) は、常温常圧の化学物質の極性を表す指標として著名な熱力学量だが、申請者はこの熱力学量を高温高压域へとオリジナルに拡張したパラメータ (2式, entropy-based Solubility Parameter : eSP 値) を提案し、これを用いた亜臨界溶媒分離の理論予測法を提案している。

【Hildebrand 溶解度パラメータ】 … 標準状態 (298.2K & 101.3kPa)での定量化が可能

$$\text{従来} \quad \delta_H \approx \sqrt{\frac{\Delta U_{vp}}{v_L}} = \sqrt{\frac{\Delta H_{vp} - RT}{v_L}} \quad 1\text{式}$$

【申請者が考案したエントロピー型溶解度パラメータ】 … 超・亜臨界域での定量化に拡張

$$\text{申請者オリジナル} \quad \text{eSP} \equiv \delta_S \equiv \sqrt{\left(\frac{\partial P}{\partial T}\right)_v} = \sqrt{\left(\frac{\partial s}{\partial v}\right)_T} \quad 2\text{式}$$

図4に eSP 値と Hildebrand 溶解度パラメータ、さらには1例として柑橘果皮からの超臨界流体抽出の様子との相関関係を示す。等温等圧条件にて、溶媒組成の変化による抽出サンプルの色の違い、すなわち光合成色素の分離の度合いに関する eSP 値 (あるいは Hildebrand 溶解度パラメータ) との定量的相関関係が示されている。この理論を背景に、熱力学状態方程式や化学工学的物質収支モデルなどを用いれば、将来的には天然・合成化合物の亜臨界溶媒分離挙動を実験しなくても数値的に理論予測できる可能性がある。

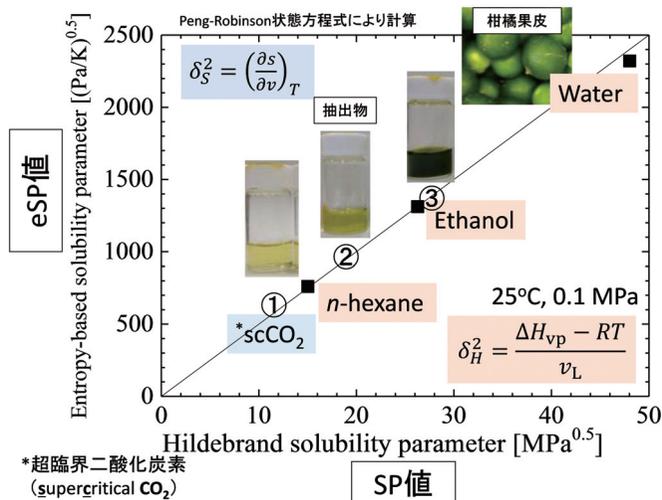


図4 申請者が開発したエントロピー型溶解度パラメータ (eSP 値) に基づく柑橘果皮成分の分離実験の様子

## 5. 結 言

新しい亜臨界溶媒分離というオリジナルコンセプトのもと、これまでに市販されていなかった連動式自動背圧弁と関連装置を新たに製品化し、社会実装することに成功した。これにより、亜臨界溶媒分離法を通して、ひとや地球環境に優しい医薬品製造が将来的に実現できるだけでなく、食品・飲料等の製造においても色や香り、味の分離など今までにない新たな用途開発が期待できるようになった。この亜臨界溶媒分離を予測する理論として、平成30年度文部科学大臣表彰・若手科学者賞の受賞内容となった常温常圧にて Hildebrand が提唱した溶解度パラメータ (SP) を、超臨界・亜臨界域を含む高压流体へとオリジナルに拡張させたエントロピー型溶解度パラメータ (eSP) やその無次元数の実学的応用による新しい計算科学の可能性についても詳述することができた。

今後は、オリジナル開発した連動式自動背圧弁の普及拡大だけでなく、開拓した専門研究領域をさらに深めるべく、亜臨界溶媒分離プロセスのさらなる実学的応用の可能性を探っていきたい。

## 謝 辞

本研究を推進するにあたり、本学工学研究科附属超臨界溶媒工学研究センター 猪股 宏センター長/教授、渡邊 賢 教授、佐藤 善之 客員教授、大泉康 元客員教授ならびに環境科学研究科 スミス リチャード 教授に多くのご助言を賜った。また、日本分光株式会社において本装置の開発に携わった方々に深く感謝を申し上げる。さらに、実際の研究成果の一部を生み出した学生諸氏にも深謝している。

研究費として本研究の一部は、文部科学省東北復興次世代エネルギー研究開発プロジェクト (NET)、日本学術振興会科学研究費補助金・基盤研究 (C) 17K06884 のもと実施された。また、民間研究助成より公益財団法人飯島藤十郎記念食品科学振興財団、公益財団法人浦上食品・食文化振興財団、公益財団法人国際科学技術財団、公益財団法人戸部真紀財団、公益財団法人ニッポンハム食の未来財団、公益財団法人日本食品化学研究振興財団、公益財団法人発酵研究所、一般財団法人向科学技術振興財団、公益財団法人ロッテ財団に深く謝意を表す。

## 参考文献

- 1) S. N. Joung et al., *Fluid Phase Equilib.*, 185, 219-230 (2001).
- 2) M. Ota, Y. Hashimoto, M. Sato, Y. Sato R. L. Smith, Jr., H. Inomata, *Fluid Phase Equilib.*, 425, 65-71 (2016).