

## Professional Report

# マイクロリアクタによる 化学生産プロセスの革新

## Innovation of Chemical Process Engineering Based on Micro-Reactor

三宅 亮 Ryo Miyake 富樫 盛典 Shigenori Togashi

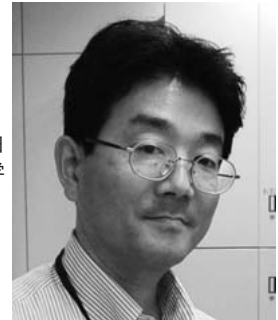
化粧品や医薬品など付加価値の高い化学品の生産技術としてマイクロリアクタが注目されている。マイクロリアクタは混合反応が速い、温度制御性が高い、反応時間の制御が容易など、今までのバッチ式反応槽にないユニークな特長を有し、化学生産プロセスを革新する可能性を秘めている。

日立では臭素化反応をマイクロリアクタで行い、その効果を検証した。反応槽を用いた従来の系では58%程度であった反応率がマイクロリアクタでは最大98%まで向上することを確認した。さらに株式会社日立プラントテクノロジーからマイクロリアクタを搭載した卓上型の自動プロセス装置「マイクロミキシングサーバー」を製品化し、混合反応から乳化、濃縮など多種類の化学プロセスに対しマイクロリアクタを交換することで対応可能とした。

搭載されるマイクロリアクタは、アレイ状のマイクロノズルを多数備えた構造で、1チップで毎分30 mLの処理量が得られ、少量生産にも利用できる。

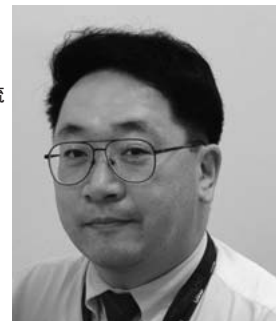
三宅 亮

1985年日立製作所入社  
機械研究所 所属  
現在、マイクロリアクタ、マイクロTASの研究に従事  
日本機械学会会員、電気学会会員、日本流体力学会会員、臨床検査自動化学会会員  
工学博士



富樫 盛典

1995年日立製作所入社  
機械研究所 第一部 所属  
現在、マイクロリアクタ、マイクロ流体デバイスの研究に従事  
日本機械学会会員、化学工学会会員、情報計算化学生物学会会員  
工学博士



## 1 はじめに

カセイソーダや硫酸などの基礎化学品、ポリスチレンやエポキシ樹脂などの有機化学品、さらに化粧品、医薬品などファインケミカル等、身の回りにはさまざまな化学品があふれている。近年では基礎化学品や有機化学品などは生産コストの安い海外製品との競争にさらされ、より付加価値の高い化粧品や医薬品などファインケミカルの比率が高まる傾向にある<sup>1)</sup>。これらファインケミカルは種類も多く、生産量は基礎化学品に比べ2~3けたほど少ないが、それでも年間数トン~数百トンの生産量を扱う必要があるため、生産には大型の反応槽によるバッチ方式を採る場合が多い。バッチ生産方式では商業生産に移行する前に中間段階としてスケールアップというプロセス研究が必要となる。これは試験管やフラスコで実現した反応を実生産でも可能とするために、実際のサイズに近いパイロット反応槽で攪拌（かくはん）条件や温度条件などの最適化を

行う研究である。

化学工学会が、どの段階で開発を中断したかについて、化学会社を対象にアンケート調査した一例を図1に示す<sup>1)</sup>。これによれば、パイロットの段階で満足する

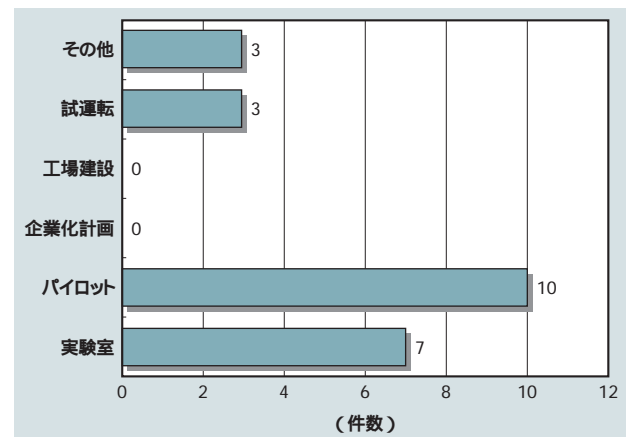


図1 研究開発の中断段階<sup>1)</sup>

実験室からパイロット反応槽によるスケールアップを経て実生産プラントに至るまでで、断念した要因として品質の問題を第1位に挙げた場合の中断の段階を示す。

品質が確保できず、中断に至る場合が多いことが示されている。また順調に商業生産に移行できたとしても、バッチ生産方式では、消費量に応じて生産量を変更することが容易ではない。このように現在、化学品生産の主流であるバッチ方式では、スケールアップ段階で開発中断のリスクがあること、生産量変更が容易ではないことなどの課題があり、近年の多品種少量という生産ニーズに適合しなくなってきている。こうした背景から、解決策の一つとしてマイクロリアクタによる化学品の生産方式が注目されるようになった。

マイクロリアクタ研究の原型は、1975年にStanford大学のS.C.Terryらによるシリコンウェーハ上に形成させたガラスコマトカラムにさかのぼる<sup>2)</sup>。その後、半導体微細加工技術を用いて化学分析装置を手のひらサイズまで小型化しようという研究が盛んに行われるようになり、1980年代にはサンプラーやポンプ、バルブ、分離カラム、検知器など化学分析装置を構成するためのデバイスが開発されてきた<sup>3)4)5)</sup>。

1991年に著者らは、連続流れの中で試薬と試料を混合・反応させて分析を行うフローインジェクション分析用のマイクロミキサの開発に着手した。それまでの混合方法としては蛇行した流路の中で発生する乱流や旋回流を利用するというものはあったが、均一になるまで10秒単位の時間を要した。これに対し、著者らは世界で最初に分子拡散による混合効果を利用したマイクロミキサを開発し、従来に比べ混合時間を1けた以上短縮できることを実証した<sup>6)</sup>。

同様の原理のマイクロミキサを化学品の生産に使うことを最初に発想したのは、IMMのW.Ehrfeldらのグループである<sup>7)</sup>。マイクロミキサを用いることで反応速度や反応収率が格段に高まる事例を示し、その後、1990年代後半から生産用マイクロリアクタの研究が本格化した。

以下、この論文では、まず混合や流れに関する寸法効果について述べ、その後にマイクロリアクタの特長について紹介する。さらに著者らが実施した化学反応事例を基にマイクロリアクタの可能性について述べる。最後に卓上型化学プラントとも言える自動プロセス装置「マイクロミキシングサーバー」について紹介し、今後の展開について述べる。

## 2 マイクロ化の効果とマイクロリアクタの特長

マイクロ化すると分子拡散による混合効果が支配的になる。分子拡散による分子の移動時間 $T$ は次式で表されるように、距離の二乗に比例して長くなる<sup>8)</sup>。

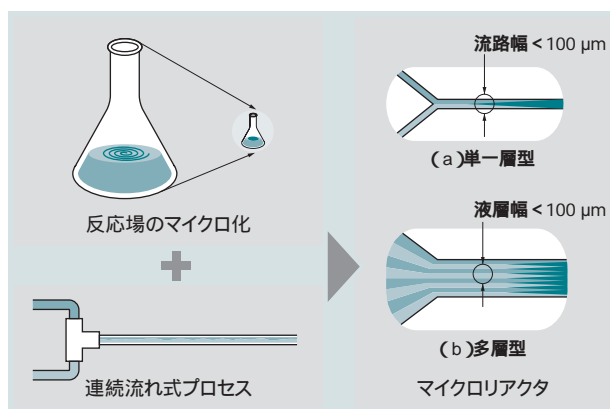


図2 マイクロリアクタ

マイクロ反応場では、分子拡散により均質な混合状態を迅速に作り出すことができる。そのため2液を連続的に流しながら混合・反応させる連続流れ式プロセスが利用できる。右図にマイクロリアクタの一例を示す。(b)多層型では流路幅が100 μm以上の場合でも、内部の液層幅が100 μm以下であれば分子拡散の効果が期待できる。

$$T=L^2/D\cdots\cdots(1)$$

ここで $D$ は拡散係数、 $L$ は時間 $T$ の間に分子が拡散して到達する代表的な距離を表す。例えばエタノールを例にとると、溶媒を水とした場合の拡散係数は $0.84 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (25 )であるため、1 mm拡散するためには20分もかかる。50 μmであれば3秒、それが10 μmとなれば0.1秒まで短くなる。100 μm以下という数値が、分子拡散の効果を有効に引き出す寸法の目安と考えてよい(図2参照)。

マイクロサイズではないが、反応場の微小化がもたらす効果に関する実験例を図3に示す。容積50 μLの反応槽(直径5 mm)と、その $\frac{1}{10}$ の5 μL(直径2 mm)の反応槽での発光反応を比較したものである。5 μLの反応槽では、相対的に短時間で溶液と試薬が均一化するため、反応の立ち上がり時間が非常に短いことがわかる。

発光反応の例について述べたが、実生産での化学反応では、このような単純な2液の混合反応である例は稀で、

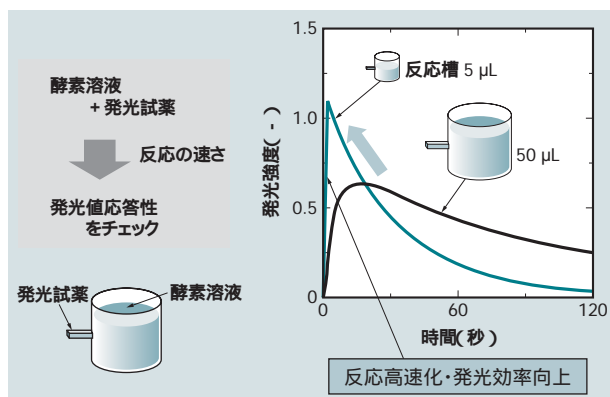


図3 寸法効果の例(反応槽サイズによる発光反応の比較実験)

5 μL反応槽では発光強度が1~2秒でピークに達しており、ピーク強度も50 μL反応槽の2倍近くまで向上することが確認された。

副反応を伴う多段の反応系であり、触媒が介在し、その中から目的とする生産物をいかに多く収量するかという命題を与えられる場合が多い。そのためには拡散効果だけではなく、熱的效果や界面効果など、マイクロ化による寸法効果を総動員して当たる必要がある。反応場がマイクロ化するとどうなるか。流れに関する基本的な物理量としては、質量、慣性力、重力、圧力、表面張力、粘性力、拡散、物質伝達、熱伝導などが挙げられる。小さくなると体積に依存する物理量に対して表面積に依存する物理量の影響が相対的に強まる。例えば体積に関連するパラメータとして質量、慣性力等の影響が弱まり、表面・界面に関連するパラメータとして粘性力、界面張力、熱伝達、物質輸送等の影響が顕著になる。

これらの寸法効果を基にマイクロリアクタの特長について以下に記す<sup>9)</sup>。

(1) 温度制御性

単位体積当たりの表面積が大きいため熱交換の効率がきわめて高く、精密な温度制御を必要とする反応や、急速な加熱または冷却を必要とする反応も比較的容易に行える。

(2) 滞留時間の制御性

反応場の大きさや流速を調節することにより、滞留時間を容易に制御することができる。活性種が失活・分解する前に別の流路に流し、異なる反応を起こすといった従来の反応槽では不可能な操作を行うことができる。

(3) 面反応の利用

比表面積が格段に大きいという特長は、気-液、液-液、固-液のような界面での反応の加速や、相を利用した生成物の分離・精製に有効である。

### 3 マイクロリアクタによる化学反応

マイクロリアクタの適用が効果的と想定される反応系を表1に示す<sup>10)</sup>。高温での反応系が多く、混合効果だけではなく、熱的效果も生かすことが重要である。

以下、著者がマイクロリアクタを用いて実施した高温液相反応である逐次反応系を例に、マイクロリアクタが実際にどのように反応効率向上へ寄与するのかについて述べる。

逐次反応では、式(2)および(3)に示すように、原料AとBから1段目の反応で主生成物であるP1が生成する。その後、2段目の反応としてP1と原料Bがさらに反応して副生成物であるP2が生成する反応である。

表1 マイクロリアクタの適用反応系

マイクロリアクタは、ナノ粒子などナノテク分野、燃料電池などエネルギー分野への応用も期待されている。

	操作温度	
	常温	高温
気相反応	-	触媒スクリーニング
	-	燃料電池用水素製造
	-	触媒酸化、触媒燃焼
液相反応	-	触媒反応
	-	中間体合成
液液反応	乳化	-
気液反応	フッ素化学反応	触媒水素化
固相生成反応	ナノ粒子合成	ナノ粒子合成

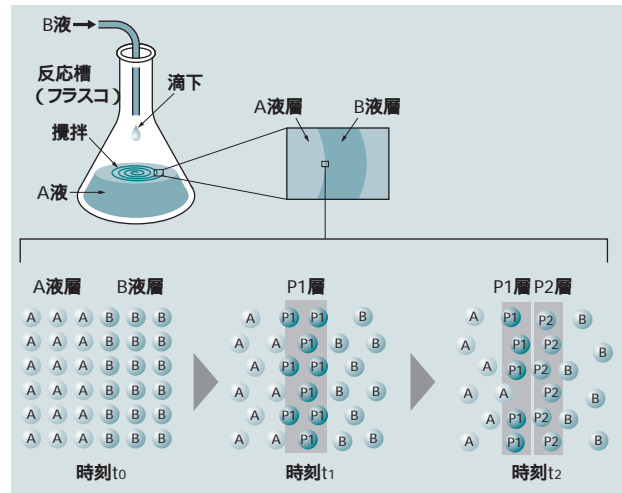
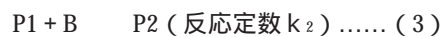


図4 Disguised Chemical Selectivityの分子反応モデル

A液、B液の境界面にて一段目の反応により生成物P1分子からなる層が形成される(時刻t<sub>1</sub>)。A液とB液の混合が遅い場合、P1分子が先にB分子と反応してP2層を形成してしまう(時刻t<sub>2</sub>)。



逐次反応の場合、1番目の反応の反応定数k<sub>1</sub>が2番目の反応の反応定数k<sub>2</sub>に対して十分に大きい場合、普通に考えるとAとBを1:1で導入すると副生成物P2は生成しないように思われる。しかしA分子およびB分子の拡散速度に比べ、P1が生成される反応速度が相対的に速い場合(反応律速)、図4に示すようにA分子とB分子が衝突するとただちにP1分子が生成し、A液とB液の間にP1層を形成してしまう。さらにA液とB液の混合が遅い場合、このP1層とB分子が先に反応し、本来なら生成しにくいはずの副生成物P2ができてしまう。このように混合が遅く、2液の分散が不十分な場合、化学反応の選択性が見かけ上、変化してしまう。これはDisguised Chemical Selectivity(隠された選択性)と呼ばれている<sup>11)12)</sup>。従来の反応槽では混合に時間が掛かるため、上記のようなDisguised Chemical Selectivityの影響を取り除くことはできなかった。一方、マイクロリアクタでは反応場をマイクロ化することで拡散距離を格段に短くすることができるため、初期状態か



らA分子とB分子が空間的に偏ることなく分散した状態を作り出すことができる。したがって真の反応速度に基づく反応選択性が得られる可能性が高い。モンテカルロシミュレーションによって前記逐次反応系をモデルにして Disguised Chemical Selectivityの影響を評価した<sup>13)</sup>。初期の分子配置および濃度変化によって反応率がどのように変わるかを解析した結果を図5に示す。ここで反応率とは投入原料量(A)に対する目的生成物(P1)の比率を表す。原料が2層に分かれて配置されている場合(多くの反応槽では初期の段階で混合が不十分のため、分子配置としてはこのように分離している状態と想定される)に比べて、最初から均一に分散して配置されている場合のほうが格段に反応率が向上することが予測された。

逐次反応として、臭素化反応について、反応槽を用いた場合とマイクロリアクタを用いた場合の反応率を実験的に比較した<sup>14),15)</sup>。この反応はジメチルフェノール(原料A)に臭素(原料B)を作用させて、P1(モノプロム体)を得ようとするものであるが、P1はさらに原料Bと反応することができ、副生成物であるP2(ジプロム体)を生成する。この反応は発熱を伴うため、反応槽を用いる場合には、図4上部に示すように原料Bを原料Aの中に30分ほどかけて徐々に滴下する必要がある。一方、マイクロリアクタの場合には、流路内側の比表面積が大きいこと除熱性能が高められ安定して流すことが可能となる。そのため原料Aと原料Bをマイクロリアクタに流し約2~3分で反応が完了する。図6にその結果を示す。マイクロリアクタを用いた反応では、初期に完全混合に近い状態が得られているため20℃で収率が約20%向上、また40℃では最大98%まで向上していることが確

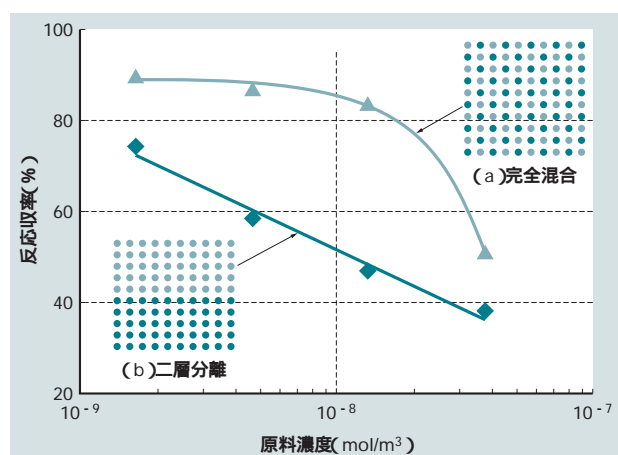


図5 モンテカルロシミュレーションによる初期分子配置の影響予測  
マイクロリアクタでは、初期の段階で均質な混合が得られたとし、(a)完全混合を、反応槽では混合が不十分のため初期の分子配置としては(b)二層分離を想定した。濃度が小さくなると反応率は向上するが、どの濃度でも(a)完全混合の場合の収率が高い。

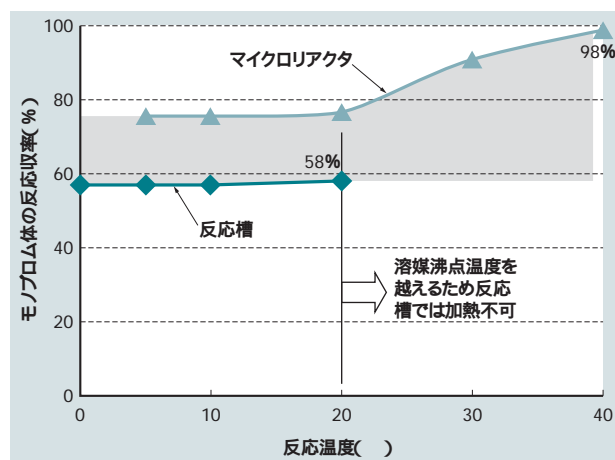


図6 臭素化反応におけるモノプロム体収率

溶媒の沸点が20℃近傍のため、上面開放式の反応槽では20℃以上の加熱が困難であるが、マイクロリアクタは閉鎖系であることから、加圧しながら加熱が可能である。実験の結果、バッチ反応の収率は58%(20℃)、マイクロリアクタの収率は最大98%(40℃)となった。

認された。温度を上げると収率が向上するのは、温度を上げることで分子拡散が活発になり、混合性がより高まったためと推察される。

化学の世界は現代に至るまで、「液を入れてかき混ぜる」というプロセスを基本としてきた。一方、マイクロリアクタの場合には、前記のDisguised Chemical Selectivityの例にあるように、まずマイクロスケールでの離散的な分子の挙動から把握していく必要がある。しかしながら、多くの化学反応は多種多様な分子が複雑に混在した状態であり、また反応経路さえわかっていない場合も多い。これらを解明し体系化することはマイクロリアクタを実用化、汎用化するうえで不可欠であり、今後の重要な課題である。

#### 4 マイクロリアクタによる化学生産プロセスの革新

マイクロリアクタは、経験や勘に頼るところが大きい従来の生産プロセスを、科学的知見に基づく生産プロセスに変革させる可能性がある。マイクロリアクタを生産に利用した場合の利点について以下に述べる。

##### 4.1 マイクロリアクタによる化学品生産の利点と課題

マイクロリアクタを生産プロセスに適用する場合に得られる利点と課題は以下のとおりである。

###### (1) 高い生産性

高い反応率による原料ロスの低減や副生成物の分離工程削減など、生産性の向上が期待される。

###### (2) 柔軟な生産能力の変更

バッチ生産方式においては、生産能力を増大する場合、

反応槽の大きさや内部の液量を変更する必要があり、そのたびにスケールアップの検討が必要になる。一方、マイクロリアクタにおいては、生産能力の増大はリアクタの数を増やす（External Numbering-up：外部ナンバリングアップ）、あるいは一つのデバイス内に反応流路を並列化（Internal Numbering-up：内部ナンバリングアップ）して備えることで対応可能である。市場ニーズに応じて柔軟に生産能力を変更することができる。

### (3) 品質管理

マイクロリアクタは連続流れ式の反応プロセスのため、流動条件を固定化しておけば流動や反応などで高い再現性を得ることができる。そのため少ないセンサで効率よく品質を管理することが可能となる。また品質の悪化を検知した場合、限られた領域のみを取り除き回収することが可能で、損失を極小化できる。

### (4) プロセスの安全性

マイクロリアクタ内はバッチ法に比べてきわめて微小のため、万一、暴走反応が発生しても、温度を急速に変更する、あるいは送液を停止するなど、これを容易に抑止することができる。

以上のような利点が期待される反面、次に述べるような課題があることも念頭に置く必要がある。すなわち、比表面積が増大するので、リアクタ材料の腐食や流路閉塞（そく）といった事故の可能性も高まる。通常の反応槽では問題にならない腐食量であってもマイクロ流路にあっては大きな影響を与える。また表面に少しの汚れが付着しても、急速に成長して流路閉塞を起こし、運転に支障を来す可能性もある。



図7 マイクロミキシングサーバーの外観

主要諸元は、幅720×奥行459×高さ588（mm）で、重量43 kg、温度調節範囲は0～80℃である。

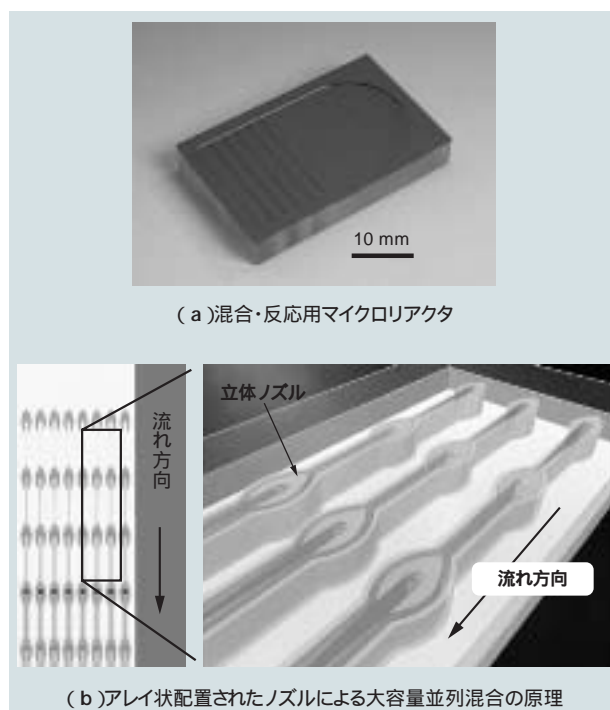


図8 混合反応用マイクロリアクタと混合原理

溶媒の流れに対して第1添加液、第2添加液、第3添加液を順次加える。それぞれは髪の毛よりも細い流れを幾重にも重ね合わせることで隣り合う流れの間の分子拡散だけで均質な混合を実現する。また、立体ノズル（孔幅100 μm）をアレイ状並列に配置することで一度に大量の処理を実現できる。

## 4.2 自動プロセス装置「マイクロミキシングサーバー」

株式会社日立プラントテクノロジーから製品化された自動プロセス装置「マイクロミキシングサーバー」を図7に示す<sup>16)</sup>。搭載するマイクロリアクタの種類を交換することで高粘度液の混合、化学反応、乳化、濃縮など多種のプロセスに対応することができ、多品種生産への適合性がきわめて高い。

混合反応用のマイクロリアクタの構造を図8に示す。処理量を増大させるために内部ナンバリングアップを実践した例である。100 μm幅の吐出孔を持つ立体ノズルをアレイ状に並べ、髪の毛よりも細い液の流れを幾重にも重ね合わせることで、隣り合う流れの間の分子拡散だけで均質な混合を実現する。こうすることで従来の単一層型リアクタの欠点であった処理量の少なさを克服でき、従来比数百倍の毎分30 mLまで処理量を増大させることが可能である。例えば、数分程度でコップ一杯の処理液を得ることができる。また連続的に動作させれば年間トンオーダーの処理能力を持つ。使用するマイクロノズルの数を調整することで処理量を容易に変更することもできる。マイクロミキシングサーバーはマイクロリアクタを用いた反応実験を効率よく行うためのプラットフォームという位置づけで開発されたものだが、高い汎用性や実用的な処理能力を有す

るため、化粧品や医薬品といったファインケミカルなど多品種少量生産に利用することも可能である。

## 5 おわりに

20世紀には電子デバイスが真空管からトランジスタに置き替わり、集積度を高めてLSIに進化した。同様に化学の世界においてもマイクロ化の波が押し寄せてきたと考えている。電子デバイスは導体中の電子の挙動を精密に把握することで高度化を果たしてきた。同様にマイクロリアクタの高度化には、従来のマクロな視点から一つ一つの分子の挙動に着目したマイクロな視点が必要となる。当然ながら複数の分子の挙動を同時に取り扱う必要がある点、さらに反応を伴う点など現象ははるかに複雑である。今後、さまざまな反応系に対して事例を蓄積すること、そこから普遍的な反応メカニズムを引き出し設計技術として体系化することが、その先に進むためには必要不可欠である。

マイクロリアクタの究極の利用形態はオンデマンドでの化学品の生産である。MITピット・アンド・アトムズセンターのN.Gershenfeldは、パーソナルコンピュータにたとえ、近い将来、個々人が好みのモノを自分で作り、自分で利用・消費するパーソナルファブリケーションの時代が来ると予見している<sup>17)</sup>。「欲しいものをすぐ欲しい」というのは根源的な欲求である。また「欲しい量だけ欲しい」というのは見方を変えれば生産時においても消費時においてもきわめて効率よく無駄を省くということであり、環境負荷の低減という意味で社会の要請にかなう。マイクロリアクタは化学生産プロセスのあり方を大きく変え、さらにわれわれの生活を支える基盤的なツールとなる可能性も秘めている。

最後に、研究開発の遂行、およびこの論文の作成にあたって支援、協力、討論いただいた株式会社日立プラントテクノロジーの村上氏、遠藤氏、小田氏、日立製作所電力・電機開発研究所の河村氏、白石氏ほか、関係者の方々、および混合・反応リアクタの開発を主導した日立製作所機械研究所の小出氏、株式会社日立プラントテクノロジーの伊東氏ほか、関係者の方々に深く感謝の意を表す次第である。

### 参考文献

- 1) 高塚, 外: 試験管からプラントまで, 培風館 (1996)
- 2) S. C. Terry, et al.: A gas chromatographic air analyzer fabricated on a silicon wafer, IEEE Trans. Electron Device (1979)
- 3) Frans C.M.van de Pol: Micro Fluid Handling Systems, Proc. of 5th int. Conf. on Advanced Robotics (1991) ほか
- 4) T. Ohstein, et al.: Micro-machined Silicon Microvalve, Proc. of MEMS90 (1990) ほか
- 5) M. Esashi, et al.: Normally Closed Microvalve and Micropump Fabricated on a Silicon Wafer, Proc. of Sensor and Actuators (1990) ほか
- 6) R. Miyake, et al.: Micro Mixer with Fast Diffusion, Proc. of MEMS93 (1993)
- 7) W. Ehrfeld, et al.: Microreactor with integrated static mixer and analysis system, Proc. of μTAS94 (1994)
- 8) E. L. Cussler: Diffusion - Mass transfer in fluid systems, Cambridge University Press (1984)
- 9) 岡本: マイクロリアクタの実生産プロセス化への試み, マイクロリアクタテクノロジー - 限らない可能性と課題, エヌティーエス (2005.7)
- 10) 草壁: 実用化に向けての課題と将来展望, マイクロリアクタテクノロジー - 限らない可能性と課題, エヌティーエス (2005.7)
- 11) P. Rys: Disguised Chemical Selectivities, Accounts of Chemical Research, Vol. 9, - Number 10 (1976)
- 12) 菅: マイクロリアクタを用いた選択的有機合成, マイクロリアクタテクノロジー - 限らない可能性と課題, エヌティーエス (2005.7)
- 13) 富樫, 外: ランダムウォーク法によるマイクロ反応場の収率解析, 日本機械学会流体工学部門講演会 (2005)
- 14) Y. Asano, et al.: Challenges and Benefits of Microreactor Technology in API Manufacturing, Proc. of 2005 ISPE Annual Meeting (2005)
- 15) 富樫, 外: マイクロ反応プロセスのネットワーク解析, 第11回化学とマイクロ・ナノ研究会 (2005)
- 16) 日立プラントテクノロジーカタログ, MIPSシリーズ (2006)
- 17) N. Gershenfeld: FAB - The coming revolution on your desktop from personal computers to personal fabrication, ソフトバンククリエイティブ (2006)