

医薬品，食品分野へのマイクロリアクタ技術適用

Microreactor Technologies for Pharmaceuticals and Foods Production

小田 将史 Masashi Oda
遠藤 喜重 Yoshishige Endo

富樫 盛典 Shigenori Togashi
河村 勉 Tsutomu Kawamura

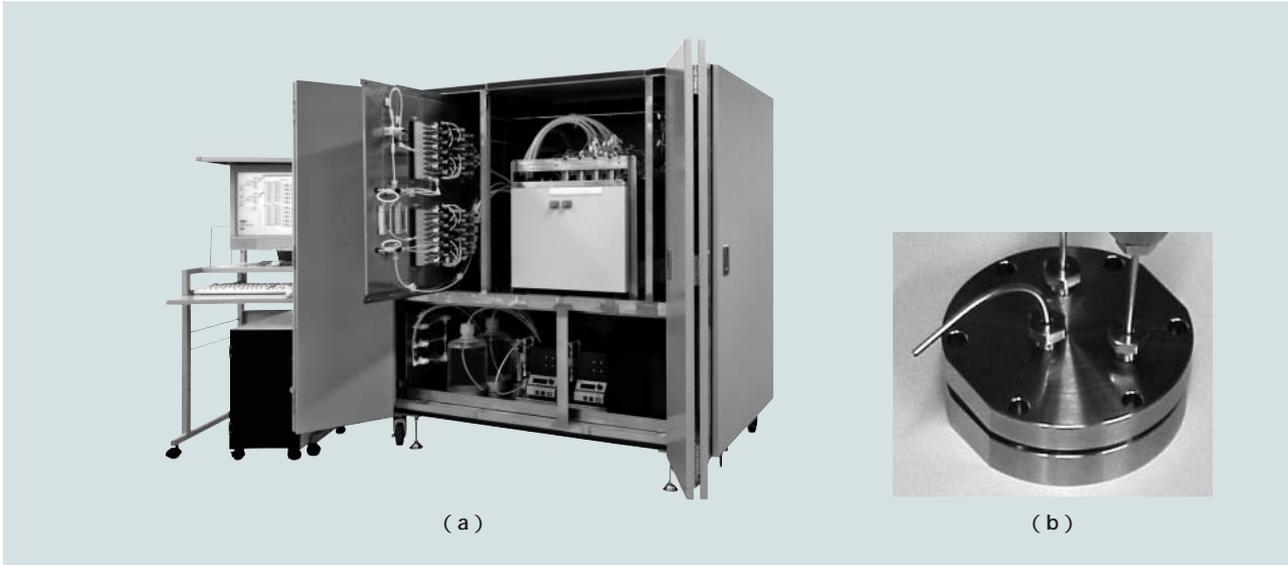


図1 生産用マイクロリアクタ試作機 (a) と、リアクタチップ (b) の外観

本体内に最大20個のリアクタチップを並列接続でき、2台の送液ポンプを用いて2種類の原料を一定温度で均一に混合、反応させることができる。外形寸法は幅1,500×奥行900×高さ1,500 mmで、年70 t規模の生産が可能である。

医薬品、食品、ファインケミカル分野では、熾し烈な開発競争の中で数多くの高付加価値製品が生まれ出されている。

この分野において企業が競争力を維持向上していくには、製品の開発期間を短縮するとともに、品質の向上と安定化を図ることが必須である。マイクロリアクタ技術は、開発段階でのスクリーニングを効率化し、さらに各種の数値シミュレーションと組み合わせて反応のメカニズムを精度よく把握することで、科学的根拠に基づくスケールアップ開発期間の短縮や品質制御の実現に貢献するものである。

日立グループは、マイクロリアクタデバイスや実験装置の製作はもとより、生産プラントの設計、建設、メンテナンスに至るすべての領域をカバーし、医薬品、食品、ファインケミカル企業のメリット最大化を支援する。

1. はじめに

医薬品や機能性食品業界においては、より高付加価値の製品を開発し、これを短期間でスケールアップ（量産化）して安定的に市場へ投入することが、収益を確保するうえで重要である。

一方、医薬品や食品は人間や動物が摂取して体内に取り

込むものであり、要求される品質のレベルと安定性は、今後ますます高まるものと考えられる。

ここでは、マイクロリアクタ技術をこれらの製品の生産プロセス開発に適用することにより、科学的根拠に基づくスケールアップと品質安定化を実現するための考え方、検証に用いた生産用マイクロリアクタ試作機、および株式会社日立プラントテクノロジーの取り組みについて述べる（図1参照）。

2. 生産プロセスへのマイクロリアクタ適用

医薬品や機能性食品の生産プロセス開発の流れを図2に示す。

開発の初期段階では、製造対象とする物質を経済的に効率よく得るための反応経路検討、各種単位操作（濃縮、抽出、晶析、ろ過、乾燥など）の検討、ピーカー規模での確認・検証が行われる。

ピーカー規模での確認・検証が終了すると、生産規模増強のための確認、検証（いわゆるスケールアップ検討）が行われる。現状のプロセス開発においては、ここである程度の製造能力を持つパイロットプラントを構築し、ピーカー規模での生産効率や品質レベルが確保できるかを確認することとなる。

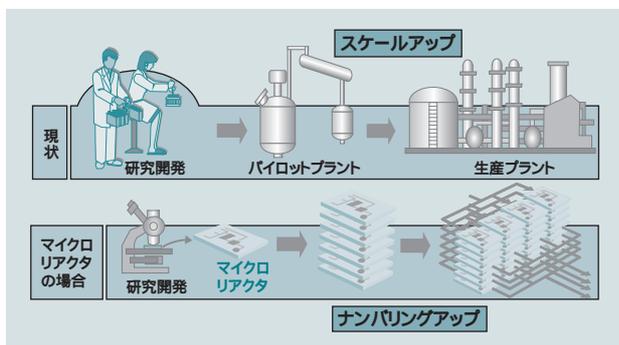


図2 生産プロセス開発の流れ

実験室での反応経路，単位操作検討の後，現状では生産能力増強のためのスケールアップ検討が行われている。マイクロリアクタ技術の適用により，これらの検討期間を短縮できる可能性がある。

しかし，機器サイズの拡大により，製造能力を増大させる現状のスケールアップにおいては，生産に影響を与えるすべてのパラメータを同時に同等にスケールアップすることは多くの場合不可能であり，経験や勘に基づくパラメータの調整がしばしば必要となる。また，生産規模を増大させるにつれて収率が低下するなど生産効率に悪影響を与えることもある。

マイクロリアクタは，微細加工技術によって形成された微小流路に原料を連続的に導入し，拡散混合による高速混合，流体体積に対して高い伝熱面積を生かした高速加熱/冷却，高精度な流体制御などで，反応，濃縮，乳化を効率よく高品質レベルで進行させるものである。通常のバッチプロセスに比べて反応，濃縮，乳化時の温度や流速などの諸条件を精密に把握し，制御することも可能である。

このマイクロリアクタをプロセス開発の初期段階に適用することにより，生産効率に影響を与えるパラメータを早期に把握でき，より適切な生産プロセスの選択や運転パラメータの設定が可能となる。

また，マイクロリアクタは，研究開発段階で採用したリアクタチップの数を増加させるナンバリングアップと呼ばれる手法により，反応，濃縮，乳化のメカニズムの同等性を維持しながら容易に製造能力を増大させることができる。

以上のように，生産プロセス開発へマイクロリアクタ技術を適用することにより，プロセス検討やスケールアップ検討期間を短縮することが可能となる。

3. プロセス開発

3.1 反応・乳化実験用マイクロリアクタシステム

プロセス開発初期の実験検証に好適なマイクロリアクタシステムを図3に示す。装置の外形寸法は幅720mm×奥行き450mm×高さ588mmであり，各種の操作は装置に接続したPCを経由して行う。

このシステムは，2種類の原料をシリンジポンプで温度制御されたリアクタチップ内に送液し，混合/反応させて取り出すも

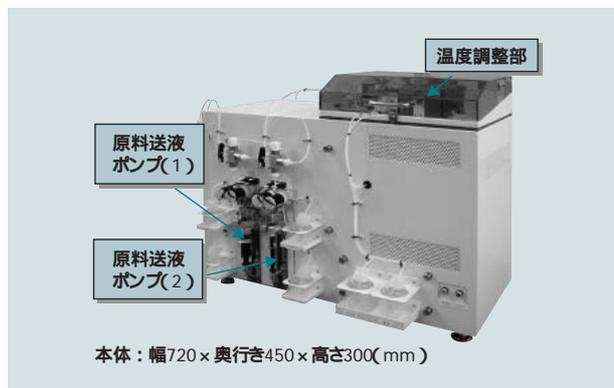


図3 実験用マイクロリアクタシステム

高精度な送液ポンプとリアクタチップ温度調節機能を備えたコンパクトなリアクタシステムである。PCのGUI(Graphical User Interface)操作により，容易に操作することが可能である。

のである。

原料送液ポンプは，原料ごとに送液速度を設定することができ，さまざまな混合比での実験が可能である。また，原料の取り込み，送液，流路洗浄はあらかじめ設定しておくことによって自動で行われる。

リアクタチップは，用途や流体の性質に合わせて流路構造や材質の異なる幾つかの種類のもが用意されており，交換しながら使えるよう，外形寸法やプロセス流体の入出口位置が共通化されている。

また，固形分の流路内析出などによる閉塞(そく)など，リアクタチップに不具合が発生した場合にも，分解し，内部を点検して原因を確認でき，リアクタチップ材料の劣化などがなければ，洗浄後再組立調整を行うことにより，再利用することも可能である。

3.2 シミュレーション

実験室レベルでの実験データに数値解析を適用し，反応メカニズムを評価する際の全体の流れを図4に示す。この例では，実験データから反応速度定数群を求めるために，ネットワーク解析技術を適用し，得られた反応定数群を用いて流動シミュレーションやモンテカルロシミュレーションを行うことにより，反応メカニズムをより深く理解し，科学的根拠に基づいて，反応場や反応条件を最適化することをめざしている。以下に各数値解析技術の概要を示す。

ネットワーク解析では，多数の反応方程式から成る複雑な反応における原料や生成物の濃度，反応速度定数，反応経路の3要素で表現し，原料の初期濃度を初期値として反応速度定数を変えながら，実験で得られた生成物濃度を再現する反応速度定数の組合せを探索する。これにより，複雑な反応プロセスにおける反応速度定数群を実験データから推定可能である。

流動シミュレーション技術は，反応場(リアクタチップ内)を有

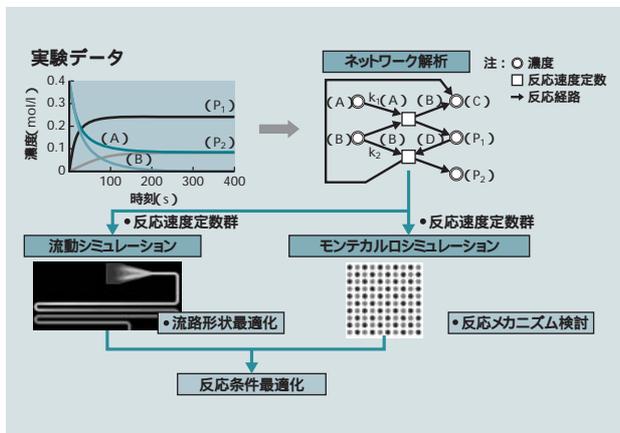


図4 反応メカニズム解析の流れ(全体)
 実験データを基に各種の解析手法を組み合わせることで解析を実施することにより、反応メカニズムを深く理解し、科学的根拠に基づく生産プロセスの改善に寄与する。

限の体積を持つセルの組合せで表現し、流動状況、温度分布、原料や生成物の濃度分布を解析するものであり、目的反応の反応速度や発熱量に合わせて、流路形状、温度条件の最適化ができ、収率を予測することもできる。実験だけでは出口部分での収率しか知ることはできないが、想定される反応メカニズムに基づく流動シミュレーションにより、拡散混合の影響を評価し、実験結果と比較することによって反応メカニズムの妥当性を検証でき、同時に最大の収率を得るための送液条件や流路形状についても知ることができる。

一方、モンテカルロシミュレーション技術は、反応場における反応を粒子の移動と衝突回数でモデル化するものであり、分子レベルの反応素過程から全体の反応メカニズムを解明しようとするものである。これを使って、マイクロリアクタ化プロセスにおいて必要となる混合性能や適切な原料濃度条件を定めることができる。

3.3 実 例

DMF(ジメチルフェノール)の臭素化反応にマイクロリアクタを適用した例を図5に示す。この反応はDMF(A)に臭素(B)を作用させて、モノブロム体(P₁)を得ようとするものであるが、モノブロム体(P₁)はさらに臭素(B)と反応することができ、副生成物であるジブロム体(P₂)を生成する。このため、従来のバッチ法(Aを含む溶液中にBを含む溶液を滴下)においてはモノブロム体の収率が60%前後となっていた。

しかし、マイクロリアクタを用いた実験と数値解析による評価の結果、流路のマイクロ化による拡散混合の促進と反応場温度の上昇によるk₁/k₂比の増大がP₂生成の抑制に効果的であることが明らかとなった。そして、この知見に基づいた流路と反応温度の最適化により最大98%のP₁収率を得ることができた。

乳化用のマイクロリアクタを用いて水相中に微小な油粒子を懸濁させエマルジョン化した例を図6に示す。ここでは、微

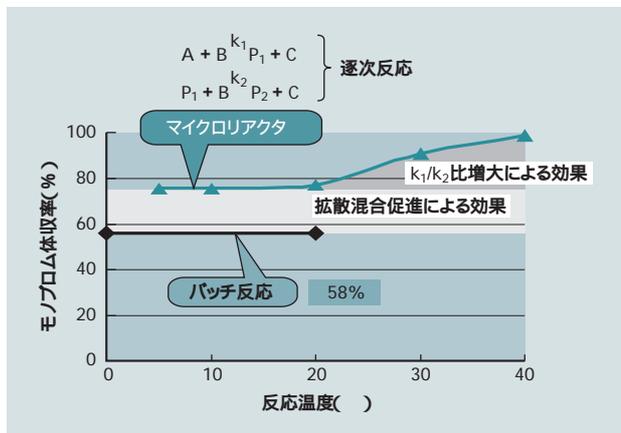


図5 DMP(ジメチルフェノール)のブロム化反応におけるモノブロム体収率
 マイクロリアクタを用いることによって拡散混合が促進され、また、圧力上昇による沸点上昇効果を利用し、バッチ反応に比べて良好な反応条件を実現できた。

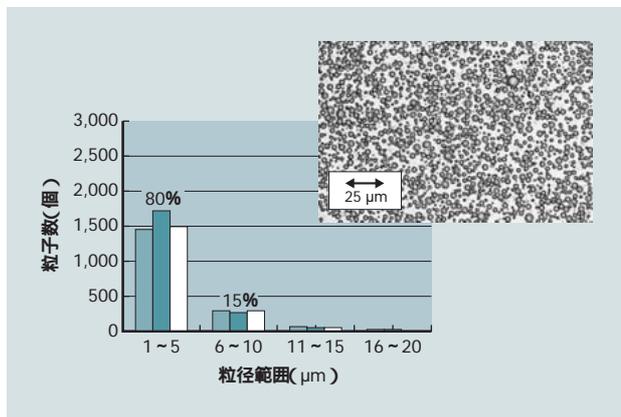


図6 乳化チップによるエマルジョンの粒径分布測定例
 対象とする原料や送液条件にもよるが、μmオーダーの均一なエマルジョンを得ることができる。

小流路の断面積を変化させて鋭い速度分布を発現させることのできるマイクロ流路構造とすることにより、油粒子にせん断力を与え、微細化している。原料の特性や送液条件によって油粒子の平均粒径は変化するが、この例では2~3 μmのエマルジョンが得られた²⁾。

同様の原理を用いて、通常は混合性の悪い、粘度の異なる2種類の流体を迅速に均一化することもできる。

4 .スケールアップ

4.1 ナンバリングアップ実証¹⁾

マイクロリアクタを商業生産に使用するには、リアクタチップ単体での処理能力を向上させることもさることながら、複数のリアクタを並列に並べて同時送液するナンバリングアップ技術の開発が重要となる。

ナンバリングアップにおいては、各リアクタチップに原料を同一比率で安定して供給することや、一部のリアクタチップが不調になった場合にこれを検知し、早期に全体のシステムから切り離すことが生産される物質の品質を維持するうえでの鍵となる。

表1 フェノールのニトロ化反応における収率比較

16個のマイクロリアクタを並列接続(ナンバリングアップ)した場合においても、単体の場合と同等の収率が得られた。

	モノ口体	ジ口体
バッチ	77.0%	7.7%
マイクロリアクタ(1個)	85.8%	2.3%
プロトタイプ装置 (16個並列)	88.5%	1.7%

これらを検証するため、年間70 tレベルの生産が可能なマイクロリアクタ装置を試作した。この装置の外形寸法は幅1,500 mm×奥行き900 mm×高さ1,500 mmであり、内部に連続送液用の原料供給ポンプ2台と最大20個のリアクタチップ、これらのリアクタチップの温度を制御する恒温槽などが内蔵されている。各リアクタおよび流路中には温度や圧力を検知するセンサや系統からの切り離し用自動弁などが設置されており、外部に接続された制御用PCで稼働状況をモニタリングしながら系統の切り離しや再接続を行わせることができる。

この装置を用いてフェノールのニトロ化反応をさせた場合のモノ口体収率を、バッチ法やリアクタチップ1個でのモノ口体収率とともに表1に示す。マイクロリアクタではバッチ法に比べてモノ口体の収率が高く、副生成物であるジ口体の収率が低くなった。また、リアクタチップのナンバリングアップによってもモノ口体の収率は低下しておらず、副生成物であるジ口体の生成も抑えられた。

4.2 濃縮システム²⁾

機能性食品をターゲットとしたミニプラント装置を図7に示す。この装置には、マイクロ空間での温度制御性と液体挙動を利用した、幅50 mm×奥行き80 mmの濃縮用流体MEMS (Micro-Electromechanical System:微小電子機械システム) チップを8個並列配置したセットを4セット、合計32チップが搭載されている。

現在、減圧下での低温蒸発によって特定物質の濃縮を行うフィールドテストを実施中である。

執筆者紹介



小田 将史
1991年日立製作所入社、株式会社日立プラントテクノロジー 医薬・食品プラント事業部 医薬プラント第一部 所属
現在、医薬品プラントのエンジニアリングに従事
日本機械学会会員



遠藤 喜重
1968年日立製作所入社、株式会社日立プラントテクノロジー 土浦研究所 第三部 所属
現在、マイクロリアクタシステムの研究開発に従事
工学博士
日本金属学会会員、溶接学会会員、粉体工学会会員

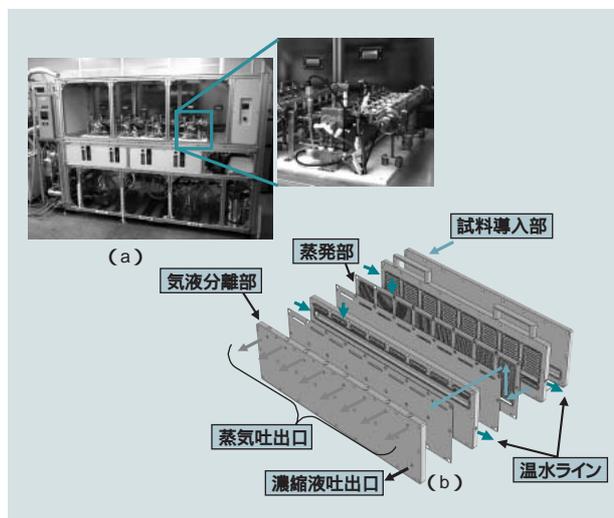


図7 濃縮用ミニプラント装置の外観 (a) と、濃縮用チップの概要 (b)
32個の濃縮用チップが搭載された機能性食品向け濃縮装置の外観を示す。濃縮用チップでは、マイクロ流路中で流体を加熱蒸発させて効率良く濃縮を行う。

5. おわりに

ここでは、医薬品や機能性食品の生産プロセス開発を効率化し、高付加価値かつ高品質の製品を短期間に市場投入することに役立つマイクロリアクタとその関連技術について述べた。

マイクロリアクタ技術は従来の生産プロセスを変革させる大きな可能性を秘めているが、近年ようやく実用化に近づきつつある新しい技術であり、本格的な商業利用に向けては適用範囲の拡大やコスト低減など幾つかの課題が残されている。

日立製作所の保有する材料微細加工やシミュレーションなどの基盤技術、株式会社日立プラントテクノロジーの保有する産業装置システム化技術、医薬、食品分野のプラントエンジニアリング技術を結集してこれらの課題を解決し、広く顧客にメリットを実感してもらえる装置やサービスの提供をめざす。

参考文献

- 1) 小田, 外: マイクロリアクター技術, 配管技術(2006.12)
- 2) 遠藤, 外: マイクロプロセスサーバー, 日立プラントテクノロジー技報(2007.1)



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、マイクロリアクタおよびマイクロ流体デバイスの研究に従事
工学博士
日本機械学会会員、化学工学会会員、日本化学会会員、化学とマイクロナノ研究会会員、情報計算化学生物学会会員



河村 勉
1989年日立製作所入社、電力グループ 電力・電機開発研究所 公共・産業プロジェクト 所属
工学博士
現在、マイクロリアクタの研究開発に従事
日本機械学会会員、化学工学会会員