

擬似移動層方式クロマト分離装置技術解説と分取例

1. はじめに

1960年代に開発された擬似移動層式クロマト分離装置は、従来の固定層式の装置に比べて充填剤の利用効率が高く、溶離剤を節減でき、大量処理に向く連続装置であることから、分離性能、経済性共に非常に優れた装置として石油化学工業¹⁾、Fructose/Glucose分離等へ展開が図られてきた。しかし、従来から用いられてきた方式では三つ以上の画分に分けることが原理的に不可能であり、用途は二つの画分の分離対象系に制限されていた。擬似移動層方式の普及と共に分離対象物は天然抽出物、発酵生産物あるいは化学合成物質が多くなり、多成分系からの効率的な分離精製技術が求められるようになった。

そこで、連続運転が可能で、擬似移動層式クロマト分離装置の高度な分離性能を損うことなく、三つ以上の製品区分に分けることのできる画期的な分離システムである【新J〇方式クロマト分離装置】が開発された²⁾。この方式により、天然抽出物等の多成分系から有用成分を分離精製する事ができるようになり、廃糖蜜からの蔗糖・有価物回収、糖アルコール精製、ビタミン類精製、医薬中間体・原薬の精製等々、工業的クロマトグラフィーの用途はさらに大きな広がりを見せ始め、多数の大型工業プラントが稼動している。

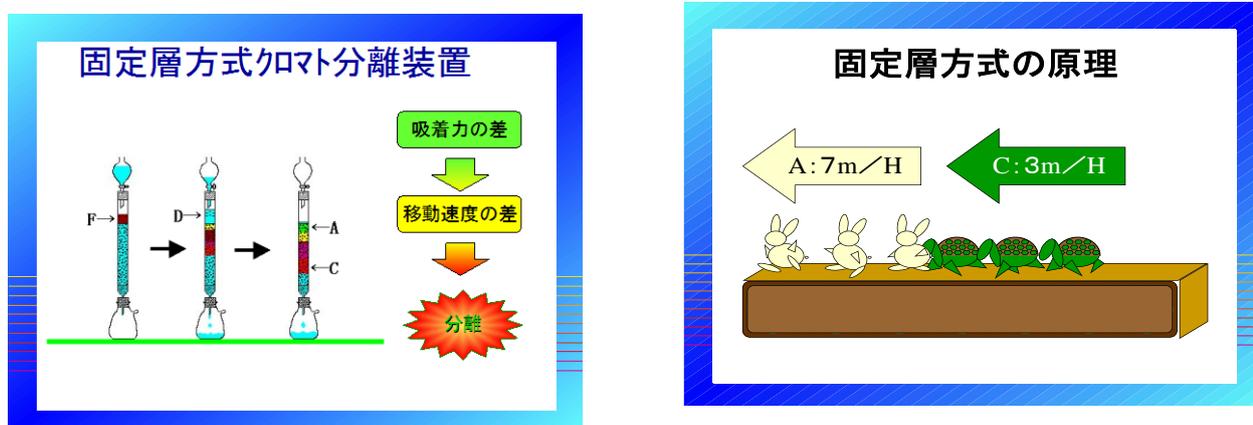
本稿では、「各種クロマト分離装置の特徴」、「各種適用例」、「卓上型SMB TREZONE-ADVANCE」について解説する。

2. 各種クロマト分離方式について

まず最初に一般的な固定層方式、移動層方式、擬似移動層方式について考えてみる。ここでは、分離の対象となる成分A（兎）、C（亀）の充填剤への吸着され易さを $A < C$ とする。

2.1 固定層方式

充填剤（固形物）が充填され溶離剤で満たされたカラム上部に、原液（A、C混合液）を供給し、その後溶離剤を流し展開させる。その結果、A、C各成分は図1に示すように充填剤との親和力の差によりそれぞれの移動速度でカラム内を移動するため、カラム出口で流出液を分取する事によりそれぞれの成分に富む画分を得ることができる。この方式は構造、制御が簡単であるため、処理量の少ない分離系（主に医製薬）で広く用いられている。ただし、各成分の吸着され易さに大きな差がなければ良好な分離が行えず、充填剤・溶離液の利用効率が悪く、連続操作が出来ないという欠点を持っている。



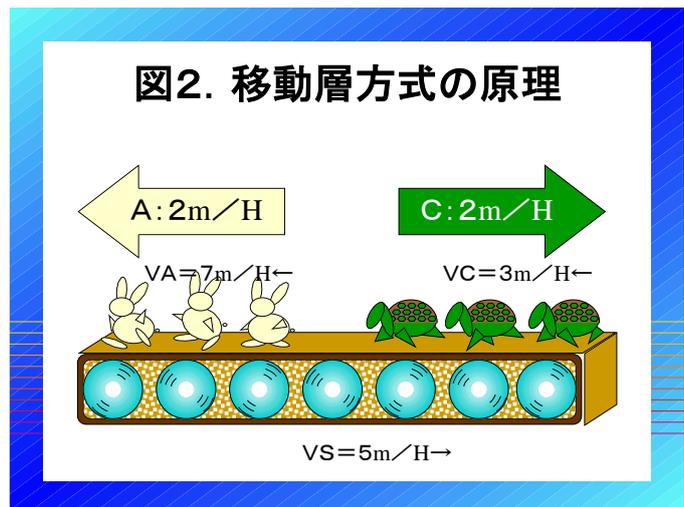
<図1 固定層方式クロマト分離装置での分離>

2. 2 移動層方式

次に、移動層方式について考える。

図2において「兎」は弱吸着成分（A）、「亀」は強吸着成分（C）を、ベルトコンベアーの回転は充填剤の移動を表しており、ベルトコンベアーの回転方向は「うさぎ」、「かめ」の進行方向とは逆になっている。いま、原液（「兎」+「亀」）をベルトコンベアーの中央に供給すると、ベルトコンベアーの回転速度よりも移動速度の速い「兎」は前へ進み、移動速度の遅い「亀」は後ろへ移動する。従って、「兎」と「亀」は前後に分離される。

この移動層方式は「兎」、「亀」の移動速度に僅かでも差があれば分離することができ、固定層方式よりも充填剤の利用効率が高く、また、溶離剤を循環利用するため溶離剤使用量も少なくすることができる。

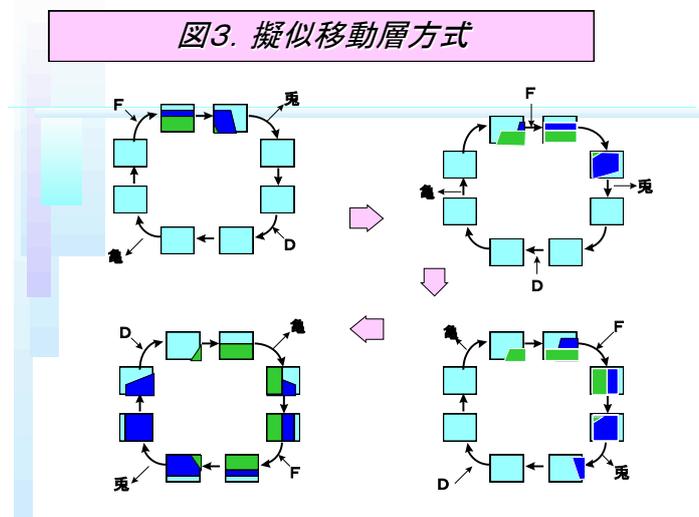


2. 3 擬似移動層方式

移動層方式は理論的にはとても優れているが、工業化を考えた場合、充填剤を均一に移動させる事が難しく、また、充填剤の破碎も考えられる。そこで、擬似移動層方式が考案された。

擬似移動層方式は移動層方式のように充填剤を溶離剤の流れと逆方向に移動させるのではなく、供給口、抜き出し口を溶離剤の流れと同一方向に移動させることにより、充填剤が移動したのと同様の効果を与える物である。このため、名称に「擬似」という接頭語がついている。以下、擬似移動層の原理について詳細に説明する。

図3に示す様な、カラムを円環状に接続し、流体の出入口を各カラム間に4カ所ずつ設けた装置について考える。流体は、カラム内を円環状に循環して流れると同時に、原液F、溶離剤D、成分A（兎）、成分C（亀）の各供給、抜き出し口から連続的に出入りする事ができるとする。ここで、循環流れの方向にF、D、A、Cの各供給、抜き出し口の位置を一定時間毎に切替え、1カラム分ずつ順次移動させる。この時各出入口の移動速度（ $U_V = \text{カラム長さ} / \text{切替時間}$ ）を成分Aの移動速度 U_A よりも小さく、成分Cの移動速度 U_C よりも大きくなるように運転する（ $U_A > U_V > U_C$ ）。その結果流体の流れと逆方向の速度 $U_S (= -U_V)$ で充填剤を見掛け上移動させた事になり、各成分の移動速度は $U_A - U_V > 0$ 、 $U_C - U_V < 0$ となり、原料供給口Fを境に互に逆方向に移動する。



また、流体速度の調整により、成分A、Cはそれぞれの抜き出し口の前後で移動方向が逆になるように設定されているため、循環を繰り返しても各成分が広がらず、純度の高い部分を常に取り続けることが可能であり、成分A、Cを高純度・高濃度・高回収率で連続的に抽出することができる。

このように擬似移動層方式は非常に優れた方式だが、原理上目的成分の溶出位置が分離対象成分の中で最も早いか、あるいは最も遅い場合にしか適応できないため、2つの画分にしか分けられないという欠点がある。

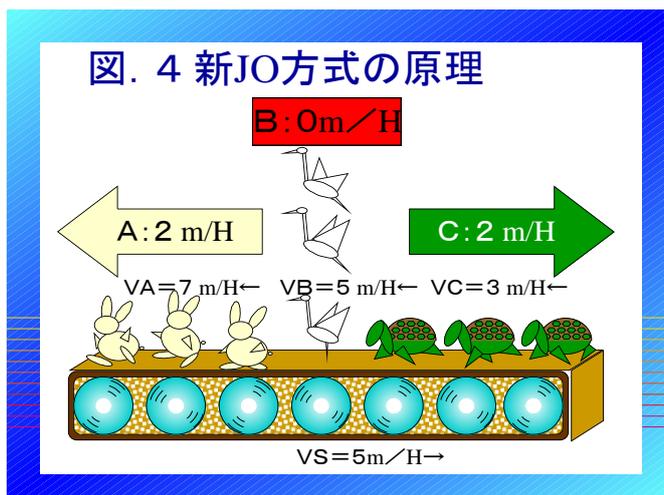
3. 新JO方式クロマト分離装置³⁾

擬似移動層方式では、目的成分が不純物と不純物の間に挟まれた位置に溶出する場合には、2つに分ける操作を二度行うか、2つの装置をシリーズに組み合わせるか、の方法を取るしかなかった。この基本原理のために、擬似移動層方式はその用途を2分画に限定されてきた。しかし実際の分離対象には当然、多成分系が多く、擬似移動層方式の高性能を維持したまま一度の操作で三つ以上の製品区分に分離できる装置が待望されていた。

そこで多成分分離に適した固定層方式および高純度・高濃度・高回収率分離可能な擬似移動層方式、それぞれの特長を生かした多成分分離システム【新JO方式クロマト分離装置】が開発された。

3. 1 新JO方式クロマト分離装置の原理

この原理を簡単に説明すると図4の様になる。図中において早い成分群は「兎」、遅い成分群は「亀」、中間の移動速度を持つ成分群は「鶴」で表し、また、充填剤の擬似的な移動速度をベルトコンベアーの回転で表している。いま、「兎」、「亀」、「鶴」が右方向に回転するベルトコンベアーの上に乗って左方向に歩いているとすると、ベルトコンベアーの回転速度を「鶴」の移動速度に合わせることで、「兎」、「鶴」、「亀」の移動速度に僅かでも差があれば、一定時間経過後に「兎」と「亀」がベルトコンベアーの左右から落ち、「鶴」だけが残る。ここで、ベルトコンベアー上に残った「鶴」を捕獲することにより、「兎」「鶴」「亀」の3成分を分離することができる。



3. 2 新JO方式クロマト分離システムの特長

(1) 固定層方式との比較

- (a) カラム容積当りの処理量が多く、溶離剤の使用量が少なく経済的である。
- (b) 得られる製品濃度が高く、以後の工程での濃縮費が節約できる。

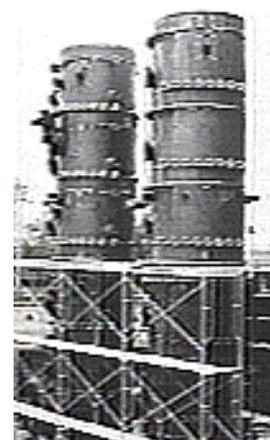
(2) 擬似移動層方式との比較

- (a) 3成分以上の分離が必要な場合、一つのシステムにより連続運転で分離が可能であるため非常に経済的である。
- (b) 3成分以上の分離においても、擬似移動層式クロマト分離装置とほぼ同等の高度な分離性能を発揮する。
- (c) 高純度で高回収率の分離が可能である。

4. 擬似移動層方式クロマト分離装置の適用例

4. 1 ビートモラセス中の有効成分分離⁴⁾

日本甜菜糖製糖株式会社土別製糖所に平成3年に設置され現在も順調に稼働している新JO方式の大型クロマト分離装置がある。そこでは、ビート大根（甜菜）から砂糖を生産したときに副産物として生じるビート糖蜜（ビートモラセス）より、ラフィノース、ベタインを単離すると共に、蔗糖分を回収している。実装置化に先だって、パイロットプラントを用いて、各成分の高純度試薬を調合して作成した模擬糖液の分離テストを行った結果を表1に示す。各成分が高純度・高回収率・高濃度で分離されている。



本実施例では、蔗糖、グルコースを抜き出す時に、固定層方式と同様にそれぞれの成分に富む画分を時間的に分け取る事により4成分の分離が達成されている。

この様に、【新JO方式クロマト分離システム】では、原理的には、4成分以上の多成分の分離を行なう事も可能である。

4.2 製糖ラインの工程改善

これまで、主な製糖システムでは脱塩をイオン交換処理により行っていた。この方法は再生廃液が出るため環境への影響が少なくなく、また、樹脂の再生に多くの薬品を用いるためランニングコストが嵩む問題があった。そこで、脱塩の大部分をクロマト分離にて行うことで、再生廃液を減らしかつランニングコストが低い製糖システムを開発し、某工場に採用された。

工程改善により

- ・再生剤使用量、再生廃液が大幅に減る(80%削減)。
- ・蔗糖の品質が向上する。
- ・廃糖蜜から有用成分(ベタイン、ラフィノース)を回収できる。
- ・原液組成変動の影響を受けにくい

というメリットが生まれ、順調に稼働を続けている。⁵⁾

4.3 Fructose/Glucose分離

澱粉を加水分解して作ったブドウ糖 (Glucose) を、酵素で異性化すると一部が果糖 (Fructose) になる。ブドウ糖は甘味度が低く味質も良くないことから高純度の果糖 (甘味度高く、さわやかな甘さ) が求められているが、酵素反応では42%以上に反応を進めることが困難であった。そのため、Ca型イオン交換樹脂 (Ca-果糖のアフィニティクロマト) を用いて果糖を分離精製するクロマト分離設備が世界中で多数導入され稼働している。

4.4 ラクチュロースの分離精製

ラクチュロースは難消化性のため消化されずに大腸まで達し、ビフィズス菌に特異的に利用されるという特徴を持っているが、生成時にガラクトース、フラクトース、未反応乳糖が副製されてしまうため高純度品を得るのが困難とされてきた。

しかし、SMB導入によりその問題は解決され、育児用調製粉乳、特定健康食品や高アンモニア血症治療薬等として世界中で活用されている。⁶⁾

表1 新JO方式クロマト分離装置分離例

<分離条件>

分離剤	アンバーライト	CR1310K、CR1310Na
原液	ビート糖蜜	
原液濃度		60.9wt%
原液組成	ラフィノース	18.1%
	ショ糖	55.8%
	ベタイン	11.0%
	その他 (塩類、単糖類など)	15.1%
原液供給量	(L/L-R/H)	0.0290
溶離水供給量	(L/L-R/H)	0.1952

<分離結果>

成分 A 区分 (ラフィノース)	濃度	8.5wt%
	純度 71.6%	回収率 69.1%
成分 B1 区分 (ショ糖)	濃度	24.6wt%
	純度 85.4%	回収率 93.2%
成分 B2 区分 (単糖類)	濃度	4.2wt%
	純度 62.3%	回収率 59.2%
成分 C 区分 (ベタイン)	濃度	3.5wt%
	純度 73.5%	回収率 90.0%



図. 5 ラクチュロース精製実験機

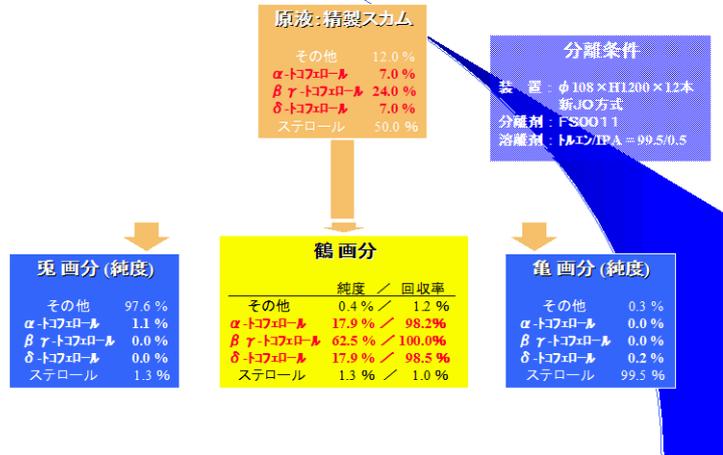
4. 5 機能性食品の分離

合成化学調味料、アミノ酸、高品質ビタミン、高度不飽和脂肪酸、茶カテキン⁷⁾等の分離精製がクロマト分離装置により検討されている。一例としてV Eの分離例⁸⁾を図6に示す。

V Eは各種トコフェロールの総称であり、また、トコフェロールはそれぞれ異なる特性を持っているため、本来ならば用途に応じてトコフェロール同士の分離も検討しなければならない。今回は分離の一例として全てのトコフェロールを混合状態で高純度・高回収率で得る事を目的に検討を行った例を示す。

原液中に約40%含まれていたトコフェロールを純度98%以上、回収率98%以上で得ることができている。

図. 6 精製スカムからのV E分離精製



4. 6 光学活性体の分離精製

自然界には光学異性体の形をとる天然有機化合物(アミノ酸、ペプチド、核酸等)が数多く存在し、医農薬、香料等の分野で最近注目されている。基本的に同じ構造(右手と左手の関係)で、一方は生理活性が有るにも係わらず、他方は妨害物質で有ったり、毒となる場合が多く、不斉合成法やバイオ法による光学活性体製造法、クロマト分離による光学分割法等が活発に検討されている。

なかでもクロマト分離法は分析用途(HPLC)で技術が確立されており、また、迅速簡単に検討を行える方法として注目され、生産性の高いSMB方式と結びつける事により実用化が始まっている。SMBを用いた光学分割については欧州が先行しており、日本ではようやく立ち上がり始めたところである(オルガノでも実験機導入実績有)。今後大きな展開が期待される。

4. 7 製薬業界への展開

製薬業界は、「どれだけ速く新薬を開発できるか?」が勝負の分かれ目になっており、開発競争が激しく行われている。従来までは「合成」「発酵」段階で目的物質を少しでも高純度で得る方法を中心に検討され、分離精製工程の検討は最終手段という考え方が主流であった。

しかし、製造技術開発には数年かかるのに対し、SMB分離検討は数ヶ月で済むことから最近注目を集めている。オルガノでも原薬・中間体製造ライン向けSMB(GMP対応、FDA査察対応設備)の納入実績を積み始めている。

4. 8 石油・石炭化学製品の分離

擬似移動層方式発祥の分野である構造異性体分離に於いても活躍は続いている。構造異性体は光学異性体と同様に、諸物性値が似通っているために晶析や蒸留による分離が困難である。そこで、ゼオライトによる分子篩い効果を用いて分離がおこなわれている。

その一例としてPEN樹脂の原料になるDEN異性体分離結果を示す⁹⁾。蒸留法では除けない2,7-体を除去し、2,6-体を高回収率で得る検討の結果、回収率98%で、2,7-体混入率1%以下に抑えることが出来た。

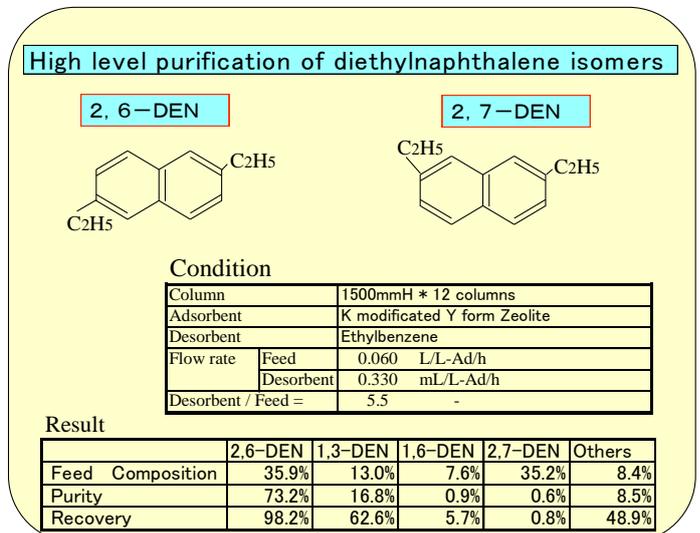


図. 7 DEN 異性体分離

5. 擬似移動層方式クロマト分離装置の新規展開

最近単位操作の融合が話題になっている。分離操作の前には必ずといって良いほど「反応工程」が有り、また、分離操作も複数組み合わせられることも多く、最終的には濃縮・乾燥工程が来る。これらを単一操作としてではなくシステム全体としてとらえ効率化を図る方法が各方面で検討されている。

オルガノでは「反応」＋「分離」に目を付け、擬似移動層方式クロマト分離装置を用いた反応分離プロセスの検討をおこなっている。酵素反応、触媒反応を擬似移動層方式クロマト分離装置内でおこさせ、同時に副産物、製品を分離し平衡関係をずらすことにより、平衡反応率を越えて反応を進行させることを狙っている。現在パイロットプラントを用いた実証試験が行われており、実装置化に向けて最後の詰め段階に入っている。¹⁰⁾

6. おわりに

実験室で固定層方式で分離を検討してきた系を、スケールアップする際には、固定層のカラム径を大きくするだけでなくその生産規模に応じた効率の良いシステムを検討する必要性が在る。工業的に一定の製品を高純度・高回収率・高濃度で分離するためには、擬似移動層方式クロマト分離装置あるいは新J O方式クロマト分離装置の様な連続生産システムの活用が期待される。特に、【新J O方式クロマト分離装置】は多成分分離技術であるため、従来の擬似移動層の用途に限らず、広範な分離対象系に適用可能と考えられる。

擬似移動層方式は、製糖業界においては分離技術の一つとして確立されているが、他の業界ではまだ認知度が低く、これから大きく広がっていく技術だと思われる。そこで、まずは擬似移動層方式、新J O方式による分離を簡単に体験できるように卓上型擬似移動層方式クロマト分離装置

【TREZONE - ADVANCE】を開発し販売を開始した。この装置はHPLCフルセットと同程度の大きさで実験台に乗るサイズでありながら、ワンパス方式（いわゆる固定層）、擬似移動層方式、新J O方式の3モードに対応している。標準カラムサイズはφ10×500mmHで、原液処理能力約150ml/day。『まずは気楽にSMBの実力を知りたい、理解したい』という目的に多に活躍することが期待される。また、この装置は小型でありながら、スケールアップの想定や、少量サンプルを分取する目的で各種パラメータを自由に調整することも可能であり、パワーユーザーの製造プロセス開発目的にも充分に対応できる仕様となっている。これらの装置がおおいに活用され、クロマト分離技術がさらに発展していくことを期待する。

最後に、小型パイロットプラント「TREZONE」の写真を示す。また、クロマトについての詳しい解説をご希望の方は下記URLから参照されたい。

<http://www.organo.co.jp/technology/hisepa/index.htm>



<図8. TREZONE>

引用文献**

- 1) Donald B. Broughton: Continuous Sorption Process Employing Fixed Bed of Sorbent and Moving Inlets and Outlets, U.S. Patent 2985589 (1961).
- 2) F. Matsuda et al: Fractionation of Multi-component Mixture by A New Simulated-Moving-Bed System, International Conference on Ion Exchange '91. (1991)
- 3) 園部他: 「多成分系の分離方法及び装置」, 特開平5-204.
- 4) 井上他: 第80回製糖技術研究会講演要旨, P1 (1992).
- 5) K. Kaneko et al: Organographic Separation Processes and Their Advantages, Symposium an Advanced Technology for Raw sugar and Cane & Beet Refined Sugar Production (1999).
- 6) Y. Tamura et al: Bulletin of IDF, 289:43 (1993).
- 7) 良辺他: 「機能性食品素材の高度分離・精製と開発」, 食品産業ハイセパレーション・システム技術研究組合, P523 (1992)
- 8) 佐藤他: 「トコフェロールの製造法」 特開平8-59647
- 9) 佐藤他: 化学工学会 第28回秋季大会要旨集 (第三分冊), P59 (1995)
- 10) 河瀬他: 「擬似移動層型装置による反応分離プロセス」, ケミカル・エンジニアリング, P46, 5 (1996)