

化学工学熱力学に基づく溶解度・分配係数の理論予測と 高圧流体抽出・分離法の工業的技術設計

新潟大学 大学院自然科学研究科材料生産システム専攻

小松 博幸

東北大学 大学院工学研究科化学工学専攻

大田 昌樹*

1. はじめに

超臨界・亜臨界域を含む高圧流体抽出・分離・精製法の産業上の応用について、民間企業からの問い合わせの件数が増えている。高圧下でどのようにプロセスを導けばよいか、基本的な技術設計に関する問い合わせが、イノベーションに係る機構や部門などから特に増えている。

この回答について考え得る一つの案としては、高圧装置は一般にステンレスを中心とした金属材料で構築されることから、高圧ほど肉厚となり、初期導入コストが指数関数的に高くなるので、ほどほどのスケールアップに止める設計をすることがまずは肝要と説明をしている。逆に言うと、小型～中型の規模で高付加価値な製品を創出できる機構さえ最初に設計できれば、先の長い製品の市販化につながりそうと言える。このように、ほどほどのスケールアップを意識し、それ以上はナンバリングアップという概念に切り替えるという基本コンセプトのもと、国内での高圧ガス保安法に対応するプロセス設計には、将来性が担保されそうである。

これに対し、高圧ガス保安に対する法的規制の緩い近隣諸国では、高圧装置の普及は目に見える形で精力的に進められている現状がある。医薬品・食品・健康補助食品・化成品などの分野において市販製品が続出している。これに伴って、効率的な実験条件を推定する理論や学理にも高い関心が寄せられるようになってきており、関連する学術論文は指数関数的に増えている。現状、高圧 CO₂ を利用した抽出分離についての学術論文数は、中国、アメリカに次いで日本は 3 位であるが、それ以降 10 位程度まではほぼ横並びの状況であるので、さらに加速的に研究開発を進め、価値の高い理論の構築を目指す必要がある。

高圧流体は、特に超臨界・亜臨界域において温度、圧力、溶媒種・溶媒組成の変化に伴い流体密度や粘度などの物性が著しく異なることから、これら操作因子を巧みにコントロールできる技術の確立が必要である。この点について今回、本研究では、高圧流体中の固体溶質の溶解度や分配係数を理論推算するためのモデルの確立に成功したので、既存の高圧流体抽出・分離技術とともに紹介する。なお、本内容は、株式会社技術情報協会から今年 2024 年に発刊された書籍「ファインケミカル、医薬品の連続生産プロセス」¹⁾ 内の文章を一部抜粋している。

2. 既往の高圧抽出・分離・精製技術と理論モデル

まず、超臨界・亜臨界域を含む高圧流体を用いた抽出・分離・精製技術を整理する。図 1 に超臨界流体クロマトグラフィー (Supercritical Fluid Chromatography: SFC)、超臨界流体抽出 (Supercritical Fluid Extraction: SFE)、亜臨界流体分離 (Subcritical Fluid Separation: SFS) の概略図を示す。図 1 右に示す 1962 年に提案された SFC は、液体クロマトグラフィー (Liquid

Chromatography: LC) とは似て非なる技術と言える。それは、温度・圧力・溶媒種・組成による密度などの移動相特性の制御性の幅が大きいこと、また SFC における分析の時短性・高速性にある。

(a) 半回分式超臨界抽出法 (b) 連続式亜臨界分離法 (c) 超臨界流体クロマトグラフィー

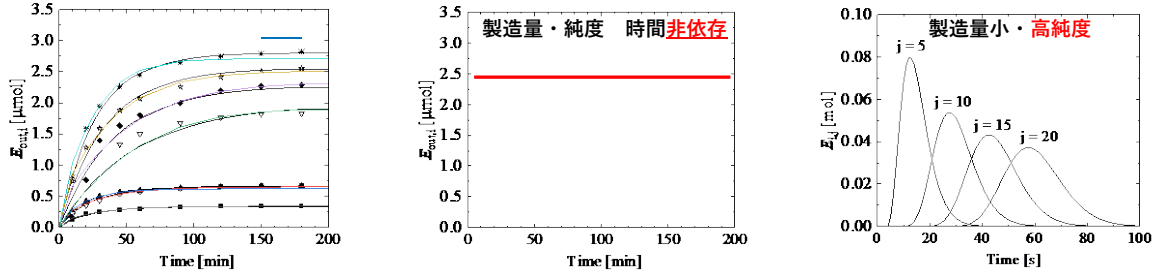


図 1 高圧二酸化炭素を用いた抽出・分離・精製技術について

ここで、既往のクロマトグラフィー理論には、まず段理論 (Plate Theory) がある。

$$N = \left(\frac{t_R}{\sigma} \right)^2 = 5.54 \left(\frac{t_R}{w_{0.5h}} \right)^2 \quad (1)$$

$$w_{0.5h} = 2.354 \sigma \quad (2)$$

1 式中の t_R は保持時間、 h はピーク高さ、 σ は標準偏差、 $w_{0.5h}$ はピーク半値幅である。この段理論は、クロマトピーク形状をガウス分布関数に基づき数学的に記述するモデルとなる。だが、クロマトピークの理論予測という観点では、理論段数や保持時間を何らかの数理モデルにより予測する必要が生じ、これらが研究課題となる。

その一方で、速度論の視点に基づく移流－拡散モデルと呼ばれるモデルも考案されている。

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} + u \frac{\partial C_A}{\partial z} = D_z \frac{\partial^2 C_A}{\partial z^2} - \frac{1 - \varepsilon_b}{\varepsilon_b} \frac{\partial \bar{q}}{\partial t} \quad (3)$$

$$\frac{\partial \bar{q}}{\partial t} = k a_v (q_s - \bar{q}) = k a_v (K C_A - \bar{q}) \quad (4)$$

ここで、 C_A [mol/m³] は移動相中の溶質濃度、 t [s] は時間、 z [m] は z 軸方向の距離、 $\bar{q}$ [mol/m³] は固定相中の溶質の平均濃度、 ε_b [-] はカラム内の空隙率、 q_s [mol/m³] は固定相の飽和濃度、 K [mol/mol] は分配係数 ($= C_A/q_s$)、 u [m/s] はカラム内空隙部分を通る移動相の線流速、 k [m/s] は物質移動速度、 a_v [m⁻¹] は移動相と固定相 (吸着剤) 間の比表面積である。

この移流－拡散モデルは、クロマトピーク形状を数学的に描写する上で極めて高い利便性を有するものの、モデルに含まれる拡散係数や物質移動係数の実測や予測は、特に混合系の移動相やグラジエント的に移動相の濃度が変化する系において極めて難しいという側面がある。

この課題を克服するため、著者らは、熱力学の視点に基づく移流－平衡段モデルを新たに開発した^{2),3)}。このモデルは、熱力学に基づく分配平衡関係と、化学工学的物質収支を考慮して導かれたものであり、先の移流－拡散モデルとは一線を画す理論となる。その理論式を以下に記す。

$$\frac{\partial R}{\partial t} = - \frac{\partial E}{\partial t} - u \frac{\partial E}{\partial L} \quad (5)$$

陽解法により離散化すると、以下ようになる。

$$\frac{R_{i+1,j+1} - R_{i,j+1}}{\Delta t} = -u \frac{E_{i+1,j+1} + (-E_{i,j+1} + E_{i,j+1}) - E_{i,j}}{\Delta L} = - \frac{E_{i+1,j+1} - E_{i,j+1}}{\Delta t} - u \frac{E_{i,j+1} - E_{i,j}}{\Delta L} \quad (6)$$

ここで、カラム内を流れる移動相の線流速 u [m/s]は、以下のように与えられる。

$$u = \frac{L_{\text{col}}}{n\Delta t} = \frac{\Delta L}{\Delta t} = \frac{F}{\varepsilon_b A} \quad (7)$$

なお、溶質における移動相－固定相間の分配係数は、ヘンリー型の分配平衡関係を仮定すると、以下 8 式のように考慮される。

$$K_D = K_{i,j} = \frac{Q_{i,j}}{C_{i,j}} = \frac{\varepsilon_b R_{i,j}}{(1 - \varepsilon_b) E_{i,j}} \quad (8)$$

ここで

$$C_{i,j} = E_{i,j} / (\varepsilon_b A \Delta L)$$

$$Q_{i,j} = R_{i,j} / ((1 - \varepsilon_b) A \Delta L)$$

なお、移流－平衡段モデルの簡易モデル (Simplified model) は右辺第 1 項を $-\frac{\partial E}{\partial t} = 0$ とすることで、以下のように導かれる³⁾。

$$\frac{\partial R}{\partial t} = -u \frac{\partial E}{\partial L} \quad (9)$$

陰解法を用いて離散化すると、以下の 10 式のようになり適切な境界条件のもと計算すると、陽解法により離散化した先のオリジナルモデルより計算負荷を低減できる。

$$\frac{R_{i+1,j} - R_{i,j}}{\Delta t} = -u \frac{E_{i+1,j+1} - E_{i+1,j-1}}{2\Delta L} \quad (10)$$

これら移流－平衡段モデルは、基本的には移動相－固定相間の分配係数に基づく一方で、Langmuir 吸着等温式の代入にも対応しており、ピークのテーリングなどを数学的に描写できる。また、このモデルにおいてインパルス入力をステップ入力に切り替えることで、吸着平衡に基づく破過曲線も描写することができる。

さて、これまでクロマトグラフィー技術について概説してきたが、さらなる製造量のスケールを求める場合、図 1 左に示す半回分式抽出技術がよく用いられている。この半回分式抽出技術では、抽出初期は、物質固有の溶解度に依存した溶解現象が支配的となる一方で、抽出後期は、固体内からの物質移動現象が律速過程となることが知られている。

この点について、Sovová は、半回分式の抽出現象を 3 つの期間に分類して動的抽出モデルを考案している^{4), 5)}。具体的には、抽出現象が固体溶質の溶解度に支配される溶解度支配域、遷移域、固体内の物質移動に支配される固体内物質移動支配域に分類している。つまり、抽出初期は抽出率が線形的に増加する現象が主となり、これは抽出初期が溶質の溶解度に支配される期間（溶解度支配域）であることを示している。溶解度支配域以降は抽出率の増加傾向が減速するが、これは表層からの速い抽出が終了し、固体マトリクスからの遅い抽出に切り替わることを示している。1 例として、図 1 左には超臨界二酸化炭素を用いた早稲みかん果皮からの半回分式抽出の実験結果と、Sovová モデルに基づくシミュレーション結果を、著者らが考案した熱力学モデル⁶⁾による結果とともに示した。図中黒線は、本研究の計算結果である一方で、カラフルな線は Sovová による計算結果を示している。今回、Sovová model と遜色のない結果を導くことができた。

ここで、より詳しい Sovová の動的抽出モデルに関する説明は、著者らの過去の論文^{7), 8)}にもまとめられているのでご参照いただきたい。また、最近著者らが導いた熱力学に基づく数理モデル⁶⁾については以下に概説するのでご参照いただきたい。

まず、半回分式抽出容器内を移動相と固定相に分割し、さらに固定相を抽出されやすい部分（擬液層）と抽出のためには移動抵抗が生ずる部分（固体マトリクス）の 2 つに分割する。この点は Sovová モデル^{4), 5)}と同様となる。

次に、擬液層中の体積を V_{PL} とし、その中の溶質量を E mol、固体マトリクスは体積 V_{SM} でその溶質量を R mol とした。また、半回分式抽出操作を想定しているため、抽出容器には溶質

成分を含まない純溶媒が連続的に流入するが、これを微小時間 Δt の時間間隔で純溶媒が容器に導入されるものとする。すなわち、時間 t を時間ステップ i とすれば、 $t+\Delta t$ 後の時間ステップは $i+1$ となる。この際、溶質はいずれの相においても質点として取り扱った。

ここで、溶質は同時間ステップ $i+1$ において固体マトリクスから擬液相に移動する。その定量的関係は、

$$E_{in,i+1} = R_{out,i+1} \quad (11)$$

となり、添字の in は流入、out は流出を表す。

$t \sim t+\Delta t$ での擬液相ならびに固体マトリクス内の溶質量の物質収支をとると、

$$E_{i+1} = E_i + E_{in,i+1} - E_{out,i+1} \quad (12)$$

$$R_{i+1} = R_i - R_{out,i+1} \quad (13)$$

となる。式中 $E_{out,i+1}$ は、時間ステップ $i+1$ において擬液層から移動相へ溶解する溶質量である。ここで、 $E_{out,i+1}$ は、擬液相中に溶質が存在する範囲では、移動相中の溶質の飽和溶解度 y^* により支配されるものとした。すなわち、飽和溶解度は次式で定義される。

$$y^* = \frac{E^*}{E^* + S_F \Delta t} \quad (14)$$

式中の S_F は、移動相中の溶媒のモル流量[mol/s]を示す。この式変形より算出される溶質量を

$$E^* = S_F \Delta t \frac{y^*}{(1-y^*)} \text{ とすると、}$$

$$E_{i+1} > 0 \text{ のとき} \quad E_{out,i+1} = E^* \quad (15)$$

となる。なお、この 15 式は溶質の流出が飽和溶解度に従って行われることと同義であり、具体的には 12 式を解く際に 15 式が使用される。

ところで、12 式を前進差分法で解く際、擬液層中の溶質量が 0 を下回る、つまり計算上、 $E_i \leq 0$ となるケースも想定されるが、このときには、以下の 16 式が成立するものとした。

$$E_i \leq 0 \text{ のとき} \quad E_i = 0 \text{ および } E_{out,i} = R_{out,i} \quad (16)$$

なお、この 16 式は、擬液相中の溶質量が 0 を下回ると、固体マトリクス中から溶質が移動相に直接流出されることと同義となることになる。

次に、擬液層と固体マトリクスとの間の溶質における熱力学的平衡関係を考える。すなわち、 $E_{in,i+1}$ と R_{i+1} の間に次のように濃度基準で Henry 型の分配平衡が成立するものとした。

$$K = \frac{\frac{R_{i+1}}{V_{SM}}}{\frac{E_{in,i+1}}{V_{PL}}} = \frac{V_{PL} R_{i+1}}{V_{SM} E_{in,i+1}} \quad (17)$$

なお、Langmuir 型の吸着等温式を考慮する場合は、17 式を以下の 18 式に置き換えることができる。

$$\frac{R_{i+1}}{V_{SM}} = \frac{b a \frac{E_{in,i+1}}{V_{PL}}}{1 + a \frac{E_{in,i+1}}{V_{PL}}} \quad (18)$$

境界条件については、時間ステップ $i=0$ において、擬液層内の溶質量 E_0 および固体マトリクス内の溶質量 R_0 を条件に応じて考慮できるように導入している。

最後に対象溶質における抽出容器出口から流出する積算量 $E_{out,i}$ (Accumulated) は、以下のよう

$$E_{out,i} \text{ (Accumulated)} = \sum E_{out,i} \quad (19)$$

以上、溶解度に基づく抽出シミュレーションの例を紹介した。一般に、固体マトリクスの粒径が小さくなるほど体積対比表面積の値が大きくなることから、溶解度支配域の抽出期間が長くなることになる。その一方で、著者らの熱力学モデルによれば、抽出後期は、擬液層と固体マトリクス間における溶質の分配係数に依存することとなることから、半回分式抽出槽内の天

然物原料のキャラクタリゼーションも抽出設計のための重要なファクターとなることには注意が必要である。

続いて、図 1 中央に示した連続式の亜臨界分離法について詳細を述べる⁹⁾⁻¹¹⁾。ここで、超臨界二酸化炭素を用いた向流接触抽出装置（以降、亜臨界精留装置）の原理は、天然物エキス（原料）を塔頂から、塔底から超臨界二酸化炭素を塔底からそれぞれ導入し、低極性成分を塔頂から、高極性成分を塔底からそれぞれ獲得するものである。塔頂および塔底からの成分の連続吐出には、日本分光株式会社と共同で開発したオリジナルの連動式背圧弁を用いている。詳細は、著者らの論文⁹⁾をご参照いただきたい。

この向流接触抽出に関するフローシートは、図 2 に示すように、化学工学的物質収支と熱力学平衡モデルを組み合わせた抽出予測シミュレーションとなる。ここで、図中 F は原料溶液、 S は超臨界二酸化炭素（溶媒）、 E は抽出相（気相）、 R は抽残相（液相）を示し、 n は抽出塔の段数、 y は気相組成、 x は液相組成である。各段における溶質の分配係数を用いて、連続式の亜臨界分離が達成される。

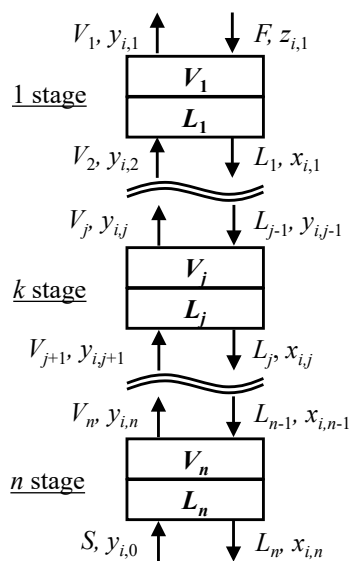


図 2 亜臨界精留法のフローシート

本モデルの計算フローを以下に示す。

- ①段数、温度、圧力、Peng-Robinson 状態方程式中の相互作用パラメータ k_{ij} および l_{ij} を与える。
- ②フィード (F) および溶媒 (S) における CO_2 および ethanol 各流量を与える。
- ③塔頂部における気相 (V_1) および塔底部における液相 (L_n) の流量、組成の初期値を仮定する。
- ④充填塔全体および各段における物質収支より、気相 ($V_1 \sim S$) および液相 ($F \sim L_n$) 流量の初期値を算出する。
- ⑤各段に流入する気相および液相の溶媒（溶質 free）の総和量を Feed として各段で Peng-Robinson 状態方程式による気液平衡計算を行い、各段から流出する気相および液相の流量、組成を算出する。なお、溶質の流量および組成については、溶質 free の溶媒における eSP 値を PR-EoS により算出し、各段における K_{Solute} を無次元分配理論により算出する。
- ⑥⑤で算出した気相および液相の総和量を Feed として再度各段で Peng-Robinson 状態方程式による気液平衡計算を行い、各段から流出する気相および液相の流量、組成を算出する。
- ⑦気相流量、液相流量および各相の溶媒組成の変化が十分小さくなるまで⑥の計算を繰り返す。

以上，超臨界クロマトグラフィー，半回分式抽出法，連続分離法についての各論についてそれぞれまとめることができた．

3. 結果の 1 例（亜臨界分離法を題材として）

今回，よい執筆の機会を得たので，フジサンケイ・ビジネスアイ 第 34 回独創性を拓く先端技術大賞にて社会人部門特別賞を受賞した実験内容（藻類由来アスタキサンチンの亜臨界分離）を題材¹²⁾に，実験と理論の両面から考察を深めることにした．

実験手順は以下のとおりである．等容に調整したエタノール水溶液 250 cm³ に，赤色色素アスタキサンチンを含む乾燥藻類 0.5 g を含む原料エキスを調整した．このエキスを向流接触抽出装置（図 3a）に導入し，CO₂ との接触抽出実験を実施した．実験条件は 80℃ および圧力 12, 16 および 20 MPa とし，抽出時間は 20 min とした．図 3 には連続分離実験の結果を示した．

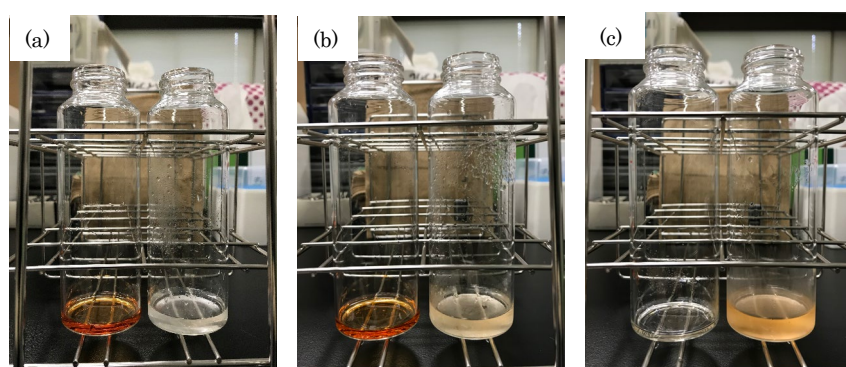


図 3 80℃における抽出物の写真（各写真 左：塔頂，右：塔底）
(a) 20 MPa, (b) 16 MPa, (c) 12 MPa

図 3(a)の高圧条件では塔頂（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：抽残相）から得られたサンプルは無色であった．その一方で，本実験条件の範囲内では中程度の圧力である図 3(b)では，塔頂から得られたサンプルの赤色に大きな変化はなかったが，塔底から得られたサンプルも薄い赤色を呈すようになった．本実験条件の範囲内において最も低い圧力の図 3(c)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．これより，抽出圧力，すなわち流体密度を制御することでアスタキサンチンが気相および液相から選択的に得られることがわかった．

今回，藻類からの生理活性カロテノイド（アスタキサンチン）の分離を対象とするものとする．アスタキサンチンの Hildebrand SP 値は，Fedors 法¹³⁾によるグループ寄与法では 21.2 MPa^{0.5} となることがわかっている．なお，文献¹⁴⁾に従い，この値を著者独自の熱力学パラメータ eSP 値に換算すると，Peng-Robinson 状態方程式では eSP 値は Hildebrand SP 値の 50 倍となるので 1060 (Pa/K)^{0.5} となる．

この実験から得られたアスタキサンチンの分配現象を理論的に検証するため，亜臨界分離条件についてのアスタキサンチンの分配係数 ($K_{\text{Solute}} = y_{\text{Solute}}/x_{\text{Solute}}$ [mol/mol]) を pKD モデル¹⁵⁾により計算した．その計算結果は図 4 に示すように，12 MPa から 20 MPa と圧力を増加させると，アスタキサンチンの分配係数の常用対数値はほぼ線形に増加する傾向を示した．分配係数が 1 のとき，すなわち分配係数の常用対数値がゼロとなるとき，気相組成 y_{Solute} と液

相組成 x_{Solute} が等しくなり、等分配されることになる。このことは、塔頂・塔底の両相からアスタキサンチンが得られることを示しており、先の実験例での中程度の圧力（16 MPa）のときにこの現象が既に観察されており、実験結果との整合性が検証された。16 MPa より高い圧力の 20 MPa では気相側に、16 MPa より低い圧力の 12 MPa では液相側に、アスタキサンチンがそれぞれ濃縮されることになり、この現象も図 3 の観察結果と一致していた。化学構造を見ると、アスタキサンチンには親水性のヒドロキシル基が含まれており、両親媒性の性質がうまく表れたケースと、ここで得られた結果を考察した。

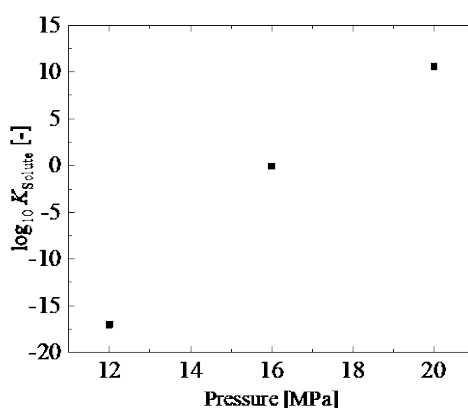


図 4 アスタキサンチンの亜臨界分離実験において無次元分配理論（pKD モデル¹⁴⁾）より求めた分配係数の常用対数値の圧力依存性

4. まとめ

本研究では、超臨界・亜臨界域を含む高圧流体抽出・分離・精製法についての工業的設計について私見を述べつつ、関連する独自に開発した理論についてまとめた。結果は、紙面の都合上 1 例しか述べることができなかったが、このほかの計算事例などについては、お問合せいただければ何らかの手段にて対応させていただきたい。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、公益財団法人天野工業技術研究所より多大なご支援を頂きました。また、この間、NEDO・官民による若手研究者発掘支援事業（若サポ事業）の支援も受けることができました。ここに記して謝意を示します。

参考文献

- 1) 大田昌樹（分担執筆）、ファインケミカル、医薬品の連続生産プロセス、技術情報協会(2024).
- 2) 大田昌樹ら、化学工学論文集, **49**, 129-132 (2023).
- 3) M. Ota *et al.*, *Chromatography*, **45**, 101-106 (2024).
- 4) H. Sovova, *Chem. Eng. Sci.*, **49**, 409-414 (1994).

- 5) H. Sovova, *Chem. Eng. Sci.*, **49**, 415-420 (1994).
- 6) 大田昌樹ら, 日本食品科学工学会誌, **70**, 443-450 (2023).
- 7) 大田昌樹ら, 日本食品科学工学会誌, **57**, 464-471 (2010).
- 8) 大田昌樹ら, 日本食品科学工学会誌, **65**, 251-258 (2017).
- 9) Y. Hoshino et al., *The Journal of Supercritical Fluids*, **136**, 37-43 (2018).
- 10) 大田昌樹ら, 化学工学論文集, **47**, 17-22 (2021).
- 11) 大田昌樹ら, 化学工学論文集, **47**, 23-27 (2021).
- 12) 大田昌樹, 堀川愛晃, フジサンケイビジネスアイ第 34 回 (2020 年度) 独創性を拓く先端技術大賞 (社会人部門・特別賞) 受賞論文 (2020).
<https://www.sankei-award.jp/sentan/jusyou/2020/index.html>
- 13) R. F. Fedors, *Polymer Engineering and Science*, **14**, 147-154 (1974).
- 14) M. Ota et al., *Fluid Phase Equilibria*, **434**, 44-48 (2017).
- 15) M. Ota et al., *Fluid Phase Equilibria*, **569**, 113762 (2023).