

# 高温高压水を用いた製薬系廃棄物の新規処理法の提案

2014年3月修了予定 環境システム学専攻 47-096673 岳 真太郎

指導教員: 大島 義人

キーワード: 高温高压水、製薬系廃棄物、オンサイト処理技術

## 1. 諸言

今日での創薬開発では、ターゲットとする病気や新規の標的物質(タンパク質、酵素など)に対して、ハイスループットスクリーニングを行うことによって膨大な化学物質ライブラリーに試験を実施し、標的に対してヒットする化合物を調べると同時に、その化合物が他の標的物質に対して影響を持つかどうかを調べることで毒性を調べる。このようにして見つけられた候補化合物(シード化合物)は薬理活性を高めるために構造活性相関を調べることによって改善することでリード化合物を作成していく。このような工程の中で多くの分子が誕生しているが、そのほとんどが物性評価などを経ずに廃棄物になっていく恐れがある。

このような製薬系廃棄物が持つリスクは、大きく分けて2つあると考えられる。すなわち、情報に対するリスクと疫学的リスクである。情報に対するリスクとしては、次のようなものが挙げられる。

1. 情報漏洩のリスク: 新薬の開発に必要な資金および時間が極めて膨大であることから、廃棄物の組成を調査することによって他者に情報が漏洩した場合、企業は甚大な損害を被る可能性がある

2. ハザードに関するリスク: 現在の処理方式(後述)では一括処理をするためにある程度の期間保存しておかざるを得ないため、組成や物質がもつ揮発性・腐食性によっては意図しない化学変化を起こして組成がさらに複雑化したり、環境中に漏洩したりする可能性がある

3. 企業の社会的責任の問題: 実際の研究所を建設する際には、排水処理設備を付設する必要があり、臭気等の発生が懸念されることから、これらの施設はいわゆる NIMBY の対象となり得る

次いで、疫学的リスクには次のようなものが挙げられる。

1. 薬物の構造に由来する問題: 現代において、薬物として用いられる化学物質の構造は極めて複雑化かつ多様化している。一方で、製薬系廃棄物を処理する業者に対しては、情報秘匿の観点から詳細な成分が伝達されず、処理条件に対する指針がないことから、処理が十分に行われない可能性が考えられる。

2. 薬物の毒性および分解性: 薬物は一般的に毒性が高く難分解性である。このため、環境水中における医薬品の挙動の検討や環境水中に投棄された薬品の環境影響評価が行われている。

この様に、製薬系廃棄物はその管理・処理のいずれにも問題を抱えているといえ、適切な処理方法を開発する必要があるが、製薬系廃棄物を適切に処理する方法は確立されていない。外部委託で行われる処理法としては、燃焼法・膜分離と活性炭吸着の組み合わせ・膜分離とオゾン処理法の組み合わせ・埋立法等が挙げられるが、これらは次に列記する特徴と課題をもつ。

焼却法: 有機物の濃度が濃い場合には有効。噴霧法、ストーカ炉、ロータリーキルンといった高機能の装置になると施設が大きくなるため、研究室・研究所単位での設置は不可能。

膜分離+活性炭吸着: 有機物の濃度が薄い場合に有効。製薬系廃棄物の場合、完全に吸着できない物質も見受けられる。

膜分離+オゾン処理法の場合: 有機物の濃度が薄い場合に有効。分解率が低く、TOC 除去率も悪い。反応時間が長い。

埋立法: 研究所内に埋め立てることは不可能。環境中に漏出する可能性あり

以上を考えると、含まれる有機物の濃度および含水率の影響や、反応速度と処理の信頼性の問題、大型化する傾向といった点が課題として挙げられると考えられる。

超臨界水酸化法とは、水を 374 °C、22.1 MPa 以上にし、超臨界水中で有機物を燃焼させる手法である。この手法の利点としては、数秒単位の非常に速い反応であることや、最終生成物は水と CO<sub>2</sub> であり、ダイオキシン等や NO<sub>x</sub> や SO<sub>x</sub> を排出しないこと、閉鎖系の方法であるため有毒物質を隔離できることなどが挙げられる。以上の有用な点を用いて、近年では、下水汚泥や機械油、廃重油等の実廃棄物に関する検討が数多くなされている<sup>[1]</sup>。

当研究室では、過去に小型装置の開発を行ってきた<sup>[2]</sup>。特に、小型装置に関しては、排出量自体は微量であるが、毒性の高さや種類の多様さが問題となっている化学実験廃棄物を対象に、研究者自身が原点処理することを目的とし、アルコール類やエステル類、フェノールなどのモデル廃液について、MnO<sub>2</sub> 触媒を用いた超臨界水酸化法を用いることで完全酸化分解が可能であることが報告されている。しかし、酸化反応のために必要な過酸化水素が、稼働コストにおいて大きな割合を占めることや難分解性の物質は処理が不十分となる可能性が報告されている<sup>[3]</sup>。

本研究は、製薬開発に携わる研究者自身がオンサイト且つテーラーメイド的に処理可能な新規処理技術の開発を目的とする。このような技術として、超臨界水酸化法の適用が提案される。製薬系廃棄物に対して超臨界水酸化法の適用を考えた場合の原理上・実プロセス上の利点としては、次のような点が挙げられる。

1. 反応速度が非常に大きい(秒～分単位のオーダー)
2. 完全閉鎖系の反応のため有害物質が出にくい
3. 超臨界水は極性が小さく、相分離を起こさずに有機物や酸素を溶解可能
4. 前処理や後処理として水を分離する必要がないため、環境負荷が小さい
5. 小型化も可能なため、少量処理やオンサイト処理に有効

これらの利点は、現行法における問題点を解決し得る。例えば有機物の濃度および含水率の影響は、超臨界水中と有機物の親和性が極めて高いことや反応場が水中であるために乾燥工程を省けることなどから無視できる。また、十分な反応速度によって有機物の完全な分解が期待できることや、装置の小型化によるオンサイト処理への展開も可能となる。

一方で、超臨界水酸化法の適用における課題は、製薬系廃棄物の組成の不明・不定性にある。含まれる物質が膨大かつ不明である一方で、「それぞれの物質をどこまで分解できるか」「それぞれの物質をどこまで分解できればよいか」という指針を与える必要が生じていると考えられる。すなわち、物質の情報を匿名化できるか、未知の物質から既知の物質にできるか、物質の持つリスク・毒性を減らせるかという課題が各成分に対して生じていると言える。これらの成分に対して、1 対 1 で各個に最適条件を検討し、その中で共通的な最適条件を適用するという方針は、研究に要する時間と創薬の発展の速さといった観点から現実的でないと考えられる。

ここで、メインターゲットは複雑であるが、処理に重要なサブユニットを明確にしていき、それに対してどのようなアプローチを示すかが重要となると考えられる。そのためモデル物質を用いた検討によって、サブユニットに対する処理条件の影響や、処理において重要となる反応経路を明確とした上で、類似構造をもつ物質に対してどこまでアナロジーで理解できるかを検討する必要があるといえる。

本研究においては、モデル物質としてカフェインを選択した。カフェインは、コーヒーや緑茶といった飲料だけでなく、一般的な風邪薬や頭痛薬の中にも鎮痛剤や眠気を抑えるために使われている。そのため実際の製薬系廃棄物に含まれているほか、生理活性や部分構造の観点から、前述したシード化合物においても類似構造が見出される可能性があると考えられる。カフェインを医薬品のモデル物質として用いた既往の検討は、オゾン酸化、UV 照射とフルボ酸添加の組み合わせ、光触媒共存下のオゾン処理等が挙げられる。これらの検討からは超臨界水酸化反応においても重要な役割を担うヒドロキシラジカルの寄与が大きいと報告されている。

## 2. 実験目的

本研究では、製薬開発に携わる研究者自身が研究室内で処理することが可能な、高温高压水を用いた製薬系廃棄物の新規処理法を提案する。本研究では、処理対象物の分解率の向上を目指すだけでなく、分子を特徴付ける情報と分子が持つ毒性を軽減することで、廃液のリスクを減らすことを目指す。そのために、分子中の官能基や化学種、分子構造などが高温高压水中での酸化や加水分解、熱分解によってどのような影響を受けるのかについて検討を行う。本発表では、一般的な医薬品に用いられ、含窒素芳香族化合物の一種であるカフェインを対象とした検討結果について報告する。

## 3. 実験方法、分析方法

実験は、回分式装置と流通式装置をそれぞれ使って行った。回分式の実験では、SUS316製の反応管に各基質を封入し、所定温度のサンドバスに浸漬することで反応を行った。流通式装置の概略図を図1に示す。カフェイン水溶液と過酸化水素水をそれぞれHPLCポンプによって送液した。過酸化水素水溶液は、流量を安定させるため、圧力容器中で加圧した。溶液をそれぞれサンドバス中の予熱部で所定の温度に昇温し、反応器入口において混合した。予熱部、反応管はSUS316製とし、圧力は背圧弁により制御した。流出物は気液分離管により分離した後、気体成分についてはGC-TCDにより成分比率を分析し、流量測定器により気体流量を測定した。液体成分についてはカフェイン濃度をHPLCにて、 $\text{NH}_4^+$ 、 $\text{NO}^-$ 、 $\text{NO}_2^-$ 濃度をイオンクロマトグラフィーにて、TOC濃度をTOC計にてそれぞれ分析を行った。

## 4. 実験結果及び考察

図2に、回分式反応器においてカフェインの酸化反応を行った場合のTOC転化率を示す。なお、回分式反応器での反応時間は、ここでは熱浴に投入してから急冷するまでの時間として定義する。400℃の場合、TOC転化率は3min程度でも約80%、10minで95%となり、30minでは転化率は99%まで上昇した。一方、350℃における反応の転化率は10minでも50%程度であった。

次に、図3に流通式反応装置で行ったカフェインの酸化実験(酸化剤量論比 1.2)における、温度ごとのカフェイン転化率を示す。超臨界条件においても、転化

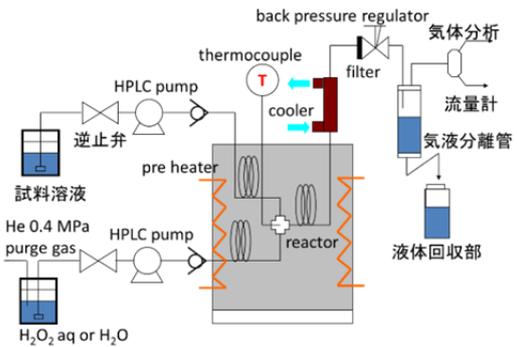


図 1. 流通式反応装置の概略図

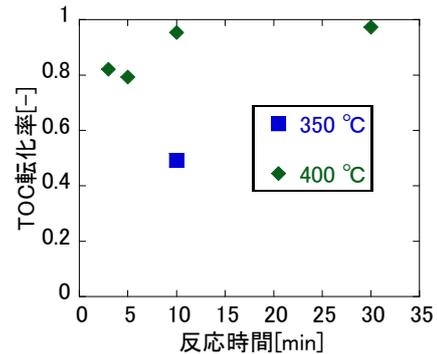


図 2. 回分式反応における反応温度、反応時間と TOC 転化率の関係

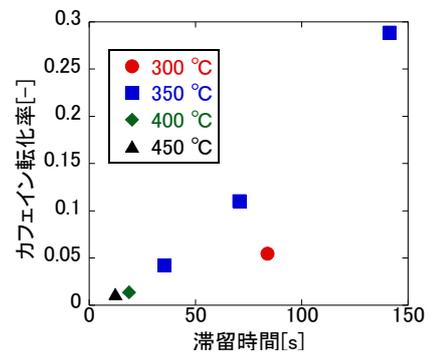


図 3. 温度ごとの滞留時間の変化によるカフェイン転化率の変化

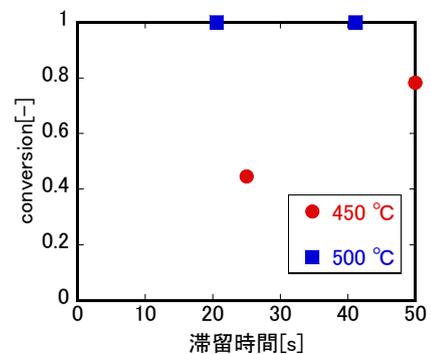


図 4. 高温・高酸化剤量論比でのカフェイン転化率

率は非常に小さく、また TOC やガス分析からも酸化反応がほとんど進行していないことが確認された。典型的な超臨界水酸化反応では、反応が秒オーダーで進むことを考えると、カフェインは他の物質と比べて、反応が遅い物質であると推測される<sup>[4]</sup>。一方で、亜臨界条件で行った実験では、温度が低いにもかかわらず、超臨界条件と同程度に反応が進行することが確認された。また、350 °C の場合、カフェインの転化率に比べ、TOC 転化率が低いことが確認されたことから、完全酸化に至らず、中間体となる物質が生成していることが推測される。以上から、滞留時間の短い条件では、亜臨界、超臨界のいずれの条件においても転化率が低く、十分な転化率を得るためには、さらなる高温条件や長い滞留時間が必要となることが確認された。

酸化剤量論比を 3 とした場合、450°C では酸化剤量論比 1.2 の場合より、カフェインの転化が速いことがわかった。また、500 °C では 20 s でも転化率がほぼ 100% となった (図 4)。TOC 転化率についても、酸化剤量論比を 3 とした場合の方が、1.2 の場合よりも高く、また 500 °C、40 s でほぼ 100% となることがわかった (図 5)。ガス成分については、CO 収率に比べ CO<sub>2</sub> 収率のほうが高いことがわかった (図 6)。

これまでの結果から、カフェイン自体の分解は比較的速いものの、中間生成物の生成が示唆されており、実際に 500°C 処理の時、HPLC のチャート上にカフェイン以外の大きなピークを 4 個確認している。反応経路について考察するため、GC-MS 分析によって、これらの中間生成物を同定した。

温度 450 °C、滞留時間 22 s、カフェイン初期濃度 1000 ppm、酸化剤量論 3 倍で反応後の溶液についての GC-MS 分析結果を図 7 に示す。反応基質であるカフェインの他に、酢酸、N-メチルホルムアミド、ジメチル尿素、N,N'-ジメチルオキサミド、ジメチルパラバン酸、テオブロミンといった物質の生成が確認された。これらの生成物から想定される反応経路を図 8 に示す。

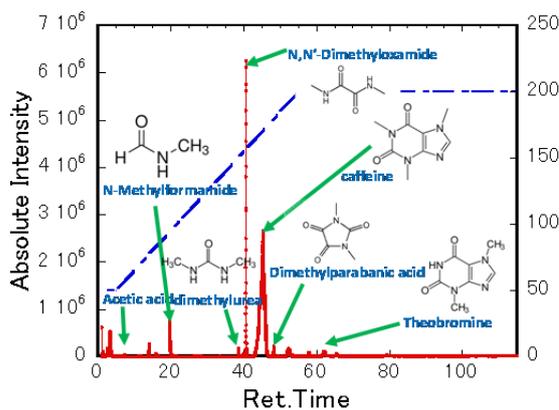


図 7. GC-MS 測定結果(450°C, 22 s)

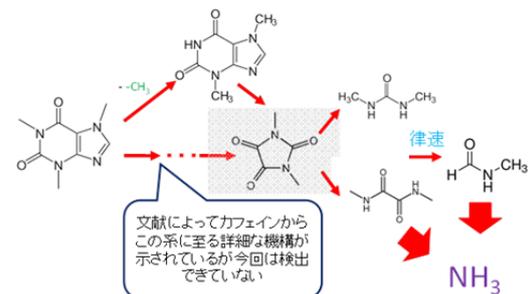


図 8. 想定される反応経路

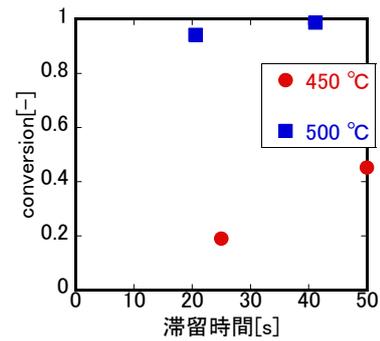


図 5. 高温・高酸化剤量論比での TOC 転化率

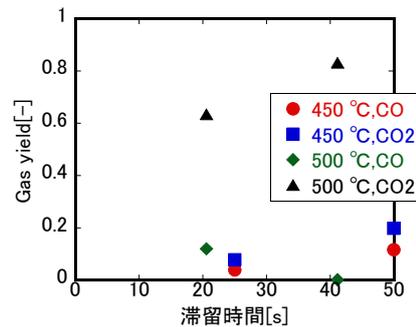


図 6. 高温・高酸化剤量論比でのガス成分の収率

参考文献

[1] P. A. Marrone et al., *Ind. Eng. Chem. Res.*, **44** (2005) 9030–9039. [2] 米倉英輔 化学工学会第 38 回秋季大会(2006). [3] 松本和樹 東京大学大学院修士論文 (2009). [4] P. E. Savage, *Chem. Rev.*, **99** (1999) 603-621.