

超臨界水を利用した製薬系廃棄物処理の検討

2017年3月修了予定 環境システム学専攻 47-156684 升川 駿

指導教員 大島義人教授

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.背景

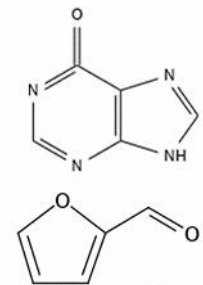
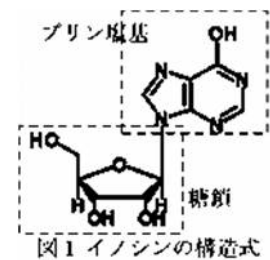
超臨界水は374℃、22.1 MPa以上の状態の水であり、誘電率が常温常圧の水と比較して低い^[1]、有機物とよく混和し均一相を作ること、相間での移動が律速とならない。また、超臨界水に酸素を共存させた超臨界水酸化反応は常温常圧の反応と比較して、非常に反応速度が大きい反応として利用されている。このように超臨界水は反応速度が大きい反応場として利用できるため、装置の小型化が可能と考えられる。また閉鎖系での反応であることから、有害物が系外に漏出する可能性も非常に低い。これらをふまえると、超臨界水の利用は少量の物質を外部に出さずに分解することや、毒性の強い物質を分解する際に適していると考えられる。既往研究では、超臨界水酸化反応を利用した小型オンサイト実験廃液処理装置の検討^[2]が行われており、メタノールやイソプロパノールなど代表的な有機化合物の転化率が100%になったことが確認されている。一方、超臨界水酸化反応は、酸化剤のコストが非常に大きいことが課題として挙げられている^[2]。

本研究では、超臨界水中の反応の適応候補の一つとして、製薬研究における廃棄物を考えた。製薬研究では、ターゲットとする病気や新規の標的物質に対して、数十万に至る化合物のライブラリーを作成し、病態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。このように化合物の調査を行うため、選ばれなかった多種多様な化合物が廃棄物として処分されることになる^[3]。

このような製薬系廃棄物には、排出時のリスクとして、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という情報漏洩のリスクと、廃棄物が不明な薬理活性や毒性を持つ恐れがあり、廃棄する際や保管期間中に物質がもつ揮発性・腐食性によって環境中に漏洩するリスクがあげられる^[3]。そのため廃棄時に上記の環境に対するリスクを低減しなければならない社会的責任が存在する。

前述した製薬系廃棄物の特徴から、情報の秘匿のために、分解処理後に元の物質の素性が分からないことが大前提となる。その一方で、廃棄物が既知の物質まで分解されることで、元の物質が分からず、またその後の処理方法が明確になればよいため、コストを減らすためにも必ずしも条件の厳しい超臨界水酸化反応による完全分解を行う必要はないと考えられる。

本研究では、製薬系廃棄物の処理技術としての超臨界水の利用を目指し、製薬系廃棄物の特徴的な構造の反応生成物について、各化合物における分解結果と構造に対応する温度条件、反応時間を調査する。そのためにモデル物質を用いた超臨界水による分解実験を行い、得られた生成物を評価することで分解反応の基準を決定する。本研究では、モデル物質として図1に示すイノシンを用いた。イノシンは医薬品によく使用されるプリン塩基であるヒポキサンチンと糖であるリボースの2つの構造を持つ物質であり、このような2種類以上の構造を持つ物質の超臨界水反応における分解挙動をそれぞれの骨格構造ごとに確認する。得られた生成物に対応する酸化剤の有無や温度条件、反応時間を整理することで



分解挙動の条件依存性を明らかにし、製薬系廃棄物の処理における匿名化のための知見とする。

2. 実験

容積 10.4 cm³ の SUS316 製の回分式反応器に、イノシンまたはヒポキサンチン水溶液、酸化反応の場合は酸化剤である 30 wt.%過酸化水素水を封入し、所定の温度まで加熱したサンドバス内に浸漬することで、反応を行った。反応後、反応器を水浴で急冷し、残留した液体内容物を、蒸留水を用いて洗い出して回収した後、イノシンや中間生成物の収率を HPLC で、内容物に含まれる生成物の定性を GC-MS と GC-FID で、液体内容物中の全有機体炭素(TOC)と無機炭素(IC)を TOC 計によってそれぞれ分析を行った。

3. 結果と考察

3.1 400℃、25 MPa におけるイノシンの超臨界水酸化反応

まず、圧力 25 MPa、温度 400℃、酸化剤あり(酸素量論比 2 倍)の条件でイノシンの分解反応の検討を行った。図 2 に中間生成物の候補であるヒポキサンチンとフルフラールの構造式を示す。HPLC を用いてイノシンとその中間生成物を定量したところ、イノシンおよびフルフラールのピークは確認できず、塩基骨格由来のヒポキサンチンも反応時間 5 分でほぼ完全に別物質に転化することが分かった。次に、液体内容物の TOC 分析結果を図 3 に示す。このように TOC の値もほぼ 0 になったことから、酸化条件の下では反応時間 20 分程度で他の有機物も完全に分解していることが分かった。

このように酸化剤のある条件では、完全酸化が可能であることが確認できたが、そのコストを考えると、ここまで徹底した分解が最適な方法とは言えない可能性もある。そのため次項目以降で酸化剤を用いない反応について生成物を調べ、分解後の構造と温度や反応時間などの条件を対応させた。

3.2 イノシンの超臨界水反応による分解挙動

酸化剤を用いない条件について圧力 25 MPa、温度 400℃の条件でイノシンの分解反応を行った。分解後の生成物について、HPLC を用いてイノシンとその中間生成物を定量したところ、イノシンのピークは確認できず、ヒポキサンチンとフルフラールの生成を確認した。図 4 にヒポキサンチンとフルフラールの反応時間における収率を示す。この結果から、酸化剤を加えなくても骨格由来のヒポキサンチンとフルフラールもそれぞれ反応時間 10 分および反応時間 30 分程度で分解されることが明らかになった。

図 5 にイノシン分解後の TOC と IC 収率の時間変化を示す。結果を酸化反応と比較すると、液体中に有機物が残存しており、反応時間 30 分以降において TOC 及び IC 収率の値は一定に収束することが分かった。このことから、イノシンからヒポキサンチンやフルフラールが中間生成物として生成するが、その 2 つの化合物が別の安定な化合物に転化していると考えられる。

そこで、GC-MS を用いて回収された内容物の定性を行った。400℃における反応時間 5 分および 15 分のイノシン分解反応の、生成物の GC-MS による分析結果を図 6 に示す。反応時間 5 分では塩基骨格であるヒポキサンチンや、ホルムアミドのような断片構造と 1,メ

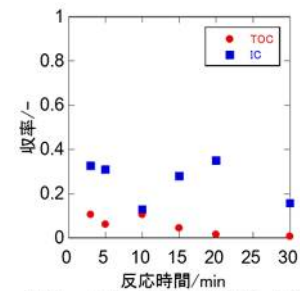


図3 イノシン超臨界水酸化反応後の TOC、IC 収率時間変化

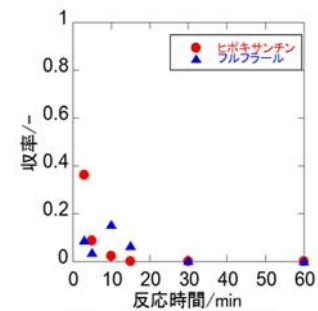


図4 分解反応による中間生成物の収率の時間変化(400℃)

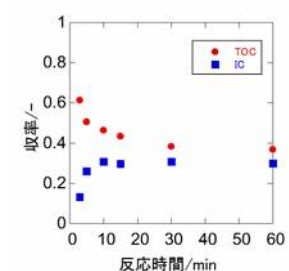


図5 分解反応による TOC、IC 収率の時間変化

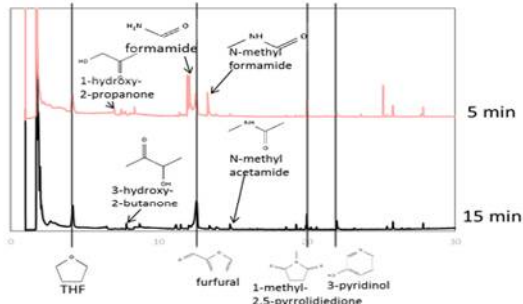


図6 イノシン分解反応後の生成物のGC-MS分析結果 (400°C、5 minおよび15 min)

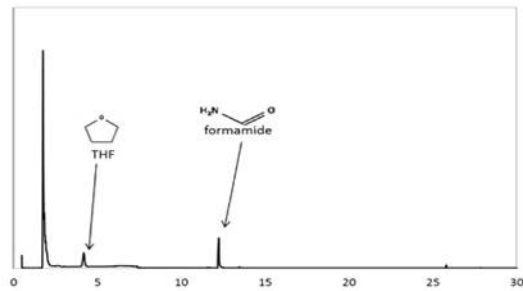


図7 ヒポキサンチン分解反応後の生成物のGC-MS分析結果 (400°C、5 min)

チル-2,5-ピロリジエンジオールのような環構造が共存していることが分かった。糖であるリボース由来の生成物は、フルフラールのような脱水化した環構造と、1-ヒドロキシ-2-プロパンのような糖が開環後に断片化したと考えられる炭素鎖が得られたことが明らかになった。

一方で反応時間 15 分では、反応時間 5 分の場合と比較して、ホルムアミドやイタ-メチルホルムアミドなどの塩基由来の化合物のピーク強度の減少を確認した。また、塩基由来の生成物であっても、3-ピロリジノールや1-メチル-2,5-ピロリジエジノンのような環化した物質のピーク強度は減少していないことから、TOC で確認した有機体炭素はこれらの環状化合物と考えられる。

次にどの物質が塩基骨格由来のもので、どの物質が糖鎖構造由来の物質かを確認するために、プリン塩基骨格に対応する中間生成物であるヒポキサンチンの分解を行った。図 7 にヒポキサンチンの分解後の GC-MS 分析結果を示す。テトラヒドロフランやホルムアミドのようなアミドを含む構造がヒポキサンチン由来であることが分かったが、イノシンの分解と比較すると、塩基構造のみの分解では 1-メチル-2,5-ピロリジエジノンは生成されておらず、窒素を含む物質は糖鎖からのみでは生成されない。よって糖鎖の分解との相互作用による生成物がある可能性が示唆された。

3.3 分解機構の温度依存性

350°Cおよび450°Cにて分解反応を行った際の生成物の収率を図 8 に示す。また TOC、IC 収率の時間変化を図 9 に示す。いずれの温度においても、ヒポキサンチンが 400°Cにおける分解反応と同様に反応時間 10 分程度で収率が 0 になったのに対して、450°Cの反応でフルフラールの収率は反応時間 5 分程度ですでに低い値をとるが、30 分が経過しても収率は 0 にならなかった。これは、より高温状態で反応を行うことによって熱分解による転化が促進される一方で、二量体の生成などが並行して起こることで完全な転化に時間がかかるためと説明できる。一方、350°Cの場合はフルフラールの転化が 400°Cの場合と比較してより早く進む結果となった。

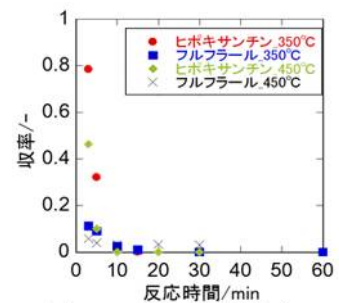


図8 イノシン分解反応の中間生成物の収率の時間変化 (350°C、450°C)

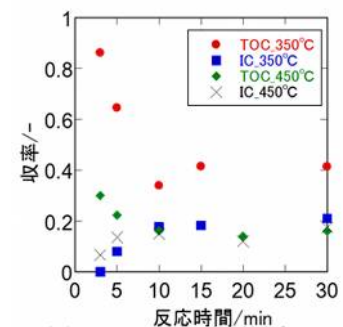


図9 イノシン分解反応の TOC、IC収率の時間変化 (350°C、450°C)

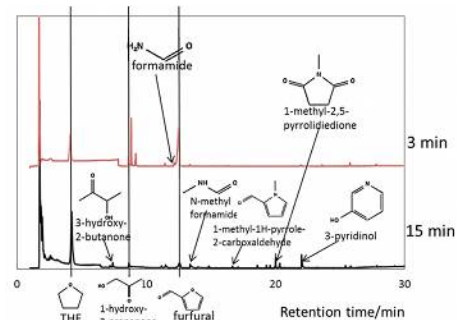


図10 イノシン分解反応後の生成物のGC-MS分析結果 (350°C、3 minおよび15 min)

これは、フルフラールが、加水分解による別物質への転化が起こり、収率の減少が大きくなったためであると考えられる。また TOC 収率は温度が上昇するほど低くなることから、熱分解によってより気体成分まで分解が進んだと考えられる。

350°C、450°Cの反応性生成物の GC-MS による定性結果をそれぞれ図 10、図 11 に示す。どちらの温度の反応でも 1-メチル-2,5-ピロリジエジノンのピーク強度が大きくなっていることから、酸化剤を加えない条件では 1-メチル-2,5-ピロリジエジノンが安定な生成物として残存していることが明らかになった。一方 400°Cの条件でも見られた THF は 350°Cでは反応時間によって増加し、450°Cでは減少した。ヒポキサンチンの分解結果と合わせて確認すると、ヒポキサンチンから THF が生成されるが、350°Cでは分解が進まず多く検出されるが、450°Cでは反応時間 10 分 20 分程度でほぼ完全に別物質に転化することが明らかになった。

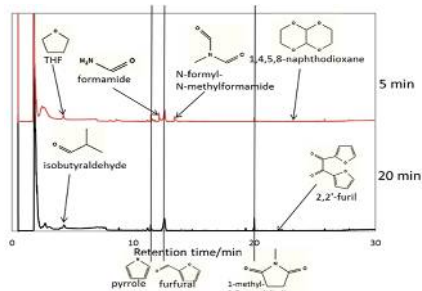


図 11 イノシン分解反応後の生成物の GC-MS 分析結果 (450°C、5 min および 20 min)

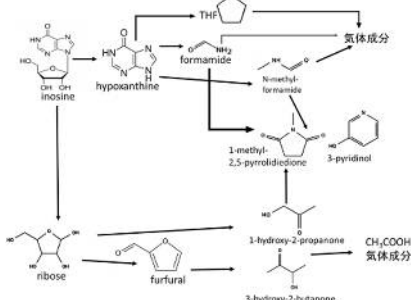


図 12 イノシンの超臨界水反応による分解機構

以上の定性結果から、イノシンの超臨界水反応による分解機構の予測を図 12 に示す。この予測と分析結果をもとに、350°Cから 450°Cにおけるイノシンの分解生成物について整理した。反応温度が 350°Cの場合加水分解によってフルフラールの分解が進み、ヒドロキシプロパノンに転化した後、1-メチル-2,5-ピロリジエジノンになったと考えられる。一方ヒポキサンチンから転化した THF は分解が進まず、反応が続いてもそのまま検出された。反応時間 400°Cの場合は、反応時間 5 分でホルムアミドが大きく観測された、しかし反応時間 15 分では見えなくなったことから、反応時間 15 分で気体成分へ転化したか、1-メチル-2,5-ピロリジエジノンに転化していると考えられる。反応時間 450°Cでは、反応時間 20 分でヒポキサンチンから生成された THF が完全に分解された。この結果から、THF が熱分解によって気体成分に転化したと考えられる。一方糖鎖由来のフルフラールは反応時間が短い段階では温度が低い場合よりも分解が進むが、反応時間 10 分程度において数%ほど収率を残して分解がされにくくなる。これは GC-MS でも観測された 2,2'-フリルのような二量体が生成されやすくなり、この結果フルフラールが分解されにくい状態で残っていると考えられる。

4. 結言

製薬系廃棄物のモデル物質として、プリン塩基と糖鎖の 2 つの構造を持つイノシンを用い、超臨界水中の分解反応に関する検討を行った。酸化剤を用いた超臨界水酸化反応では、イノシンは 30 分で完全に分解できることが分かった。一方、酸化剤を使わない場合では、いずれの温度においてもイノシンは反応開始からわずかな時間で塩基構造と糖鎖構造に分解されることが確認された。反応時間や反応温度を変化させた際の生成物分析から、糖鎖とプリン塩基の構造由来の物質と、2 つの構造の分解反応の相互作用によって生成される環構造物質を確認した。生成物分布の条件依存性から反応機構を推定し、それをもとに、分解の進行や生成物と反応条件との関係を整理することで、製薬系廃棄物で多く見られるこれらの基本構造の分解に関する匿名化のための基礎的知見を得ることができた。

5. 参考文献

[1]M. Uematsu, E.U. Franck, *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **9**(1980) 1291-1306. [2]松本 和樹、東京大学大学院修士論文(2008) [3]戸田 順一郎、産業学会研究年報、第 16 号(2000) [4]岳 真太郎、東京大学大学院修士論文(2013)