

固体触媒を利用した高温高压水中の製薬系廃棄物分解反応の検討

2016年3月修了予定 環境システム学専攻 47-136675 金 春雨

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、固体触媒、イミダゾール、ピフォナゾール

1. 緒言

医薬品の開発工程では、ターゲットとする病気や新規の標的物質に対して、膨大な化学物質ライブラリーに試験を実施する。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。このようにして見つめられた候補化合物は薬理活性を高めるために構造と活性の相関を調べることによって改善されていく。このような工程の中で多くの化合物が誕生しているが、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には、大きく分けて情報に対するリスクと疫学的リスクがある。まずは、企業にとって秘匿対象となる新薬の開発には必要となる資金および時間が極めて膨大となることから、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という情報漏洩のリスクである。もう一つのリスクは、不明な薬理活性や毒性を持つ恐れがあるが、現在の処理方式（焼却法、活性炭吸着法など）では一括処理をするためにある程度の期間保存しておくを得ないため、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という疫学的リスクである。

以上により、製薬系廃棄物は環境中に漏出した場合のリスクが大きいという特徴を持つ。また、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、適切に処理する方法は確立されておらず、開発が求められる。ここで、これら化合物の移動と保存に伴うリスクを減らすためには、原点処理が有効と考えられる。

当研究室ではこれまでに、超臨界水酸化反応を利用した小型原点処理装置の有効性を報告している^[1,2]。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 CO₂ であり、ダイオキシン等や NO_x や SO_x 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。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、MnO₂ 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が報告されている^[3]。

製薬系廃棄物についても、超臨界水酸化反応によって、その場で CO₂ まで完全に酸化分解することが可能と考えられる。一方、製薬系廃棄物の構造情報の秘匿や薬理活性の低減を目的とした場合、「ターゲット反応物が 100% 既知な生成物に転化すれば、完全な酸化分解の必要はない」と考え、酸化剤を使用せず、高温高压水中の熱分解反応や加水分解反応を利用することで、処理に必要十分な低コストの処理が可能と期待される。

高温高压水を利用した製薬系廃棄物の処理法の開発に必要な基礎的検討として、本研究では2つの検討を行った。一つは含窒素ヘテロ環構造の分解挙動の検討である。医薬品の多くは含窒素ヘテロ環構造を有しており、製薬系廃棄物の処理において、この構造の分解挙動を解明することは重要と考えられる。既往の研究では、高温高压水中のカフェインの分解^[4]が検討されているが、構造の複雑さによって分解挙動は十分に解明されていない。本研究では、単純な含窒素ヘテロ環化合物として、多くの医薬品に含有される構造の一つであるイミダゾール (図1上) に着目した。イミダゾールは、575℃の超臨界水中でもほとんど分解しないことが報告されている^[5]。そこで本研究では、固体触媒の利用に着目し、反応条件や触媒種に応じたイミダゾール分解挙動について検討を行う。

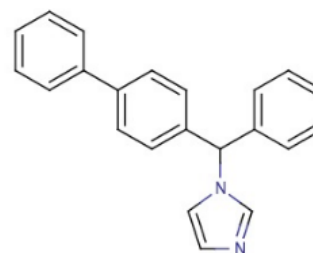
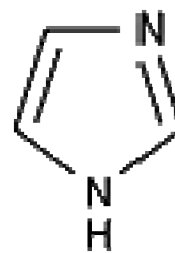


図1 イミダゾール(上)と
ビフォナゾール(下)
の構造式

もう一つは、実際の医薬品を一例とした、骨格構造の分解挙動の検討である。ここでは、イミダゾール構造に加え、炭素骨格を有するビフォナゾール (図1下) に着目した。固体触媒の有無によりビフォナゾールの骨格構造の分解挙動がどのような変化するかについて検討を行った。

2. 実験方法

2.1 回分式実験

SUS316 製、管径 1/2 inch、内容積 10 cm³ の回分式反応器を用いた。反応条件は、温度 400℃、圧力 25 MPa、30 min とした。

①イミダゾール：

イミダゾール、水、各触媒 (ZrO₂、Nb₂O₅) を封入し、図2に示したサンドバスに反応器を投入して急速昇温した後、所定の時間を保持し、水浴における急冷で反応を停止した。反応後、残留した液体を回収試料とし、分析には GC-FID を用いた。

②ビフォナゾール：

ビフォナゾール、水、無触媒/触媒 (Nb₂O₅) を封入し、①と同じステップで実験を行った。反応後、残留した液体とメタノールに溶解した固体を回収試料とし、分析には GC-FID を用いた。

2.2 流通式実験

図3に示した SUS316 製流通式反応装置を用い温度 400℃、圧力 25 MPa において実験を行った。反応物であるイミダゾール水溶液及び窒素でバブリングした蒸留水をそれぞれ HPLC ポンプによって送液した。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、反応管入口において混合し、触媒を填入した反応

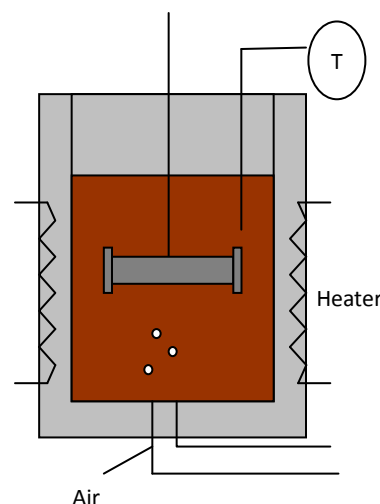


図2 回分式反応装置

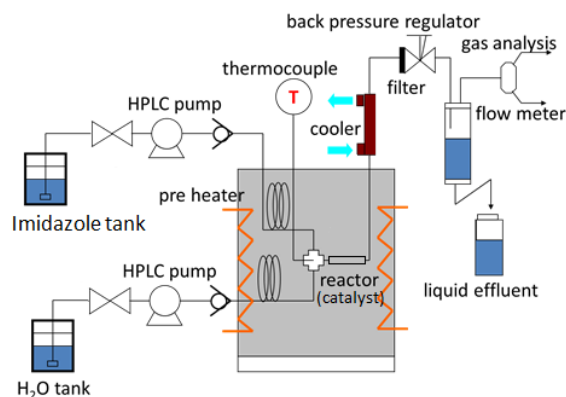


図3 流通式反応装置

管で所定の時間反応させた。反応後の溶液は外部冷却にて反応を停止させ、背圧弁で脱圧した。イミダゾール初期濃度は常温常圧下 1000 ppm とし、触媒を Nb₂O₅ とした。反応後気液分離管において気体と液体を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、石鹼膜流量計によりガス流量を測定した。液体成分について生成物を GC-MS を用いて定性した上で、GC-FID で定量分析を行った。また、全有機炭素を TOC 計にて、アンモニウムイオンはイオンクロマトグラフにてそれぞれ分析を行った。

3. 結果と考察

3.1 回分式実験による触媒の検討

イミダゾールを 400℃、25 MPa、30 min 反応させた結果を表 1 に示す。触媒添加により分解が大幅に促進されることが示された。また、Nb₂O₅ の反応促進効果は ZrO₂ より大きいことが明らかになった。

3.2 流通式実験による反応の詳細な検討

Nb₂O₅ を触媒としたイミダゾール転化率、TOC 転化率の接触時間依存性を図 4 に示す。接触時間（反応管体積/体積流量）の増加と共に、イミダゾール転化率が増加し、4.5 s で 100% 転化することが示された。一方、TOC 転化率はイミダゾール転化率より低いことから、イミダゾールはガス成分だけでなく、液体成分にも変化していると考えられる。そこで接触時間 1.1 s の実験における液体成分について GC-MS 分析を行った結果、構造中に窒素を含有する物質が検出されず、一方で低分子のアルデヒドやカルボン酸が検出された（図 5）。

図 6 には、イミダゾールの分解による主な生成物の収率を示す。まず窒素成分について着目するとアンモニウムイオン収率はイミダゾール転化率と一致していることから、イミダゾールに含まれる窒素はほぼ全てアンモニウムイオンに転化していると考えられる。一方、炭素成分については、大部分がアセトアルデヒドとなり、また、気体生成物として CO、CO₂ の生成が確認された。一方で、炭素バランスが 0.70~0.85 となっており、今回定性出来た物質以外にも生成している可能性が考えられる。

表 1 回分式実験におけるイミダゾール転化率 (400℃, 25 MPa, 30 min)

触媒	Imidazole 転化率
無	0.049
ZrO ₂	0.55
Nb ₂ O ₅	0.79

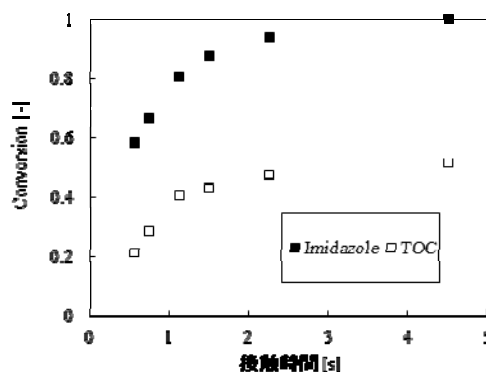


図 4 イミダゾール転化率と TOC 転化率

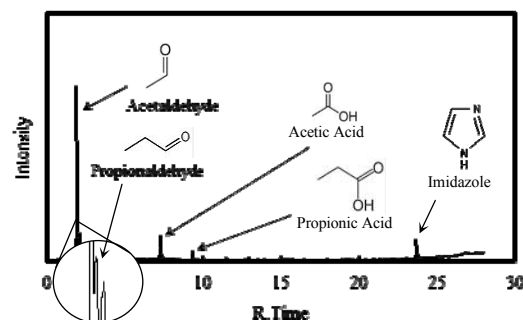


図 5 反応後の溶液の GC-MS 測定結果

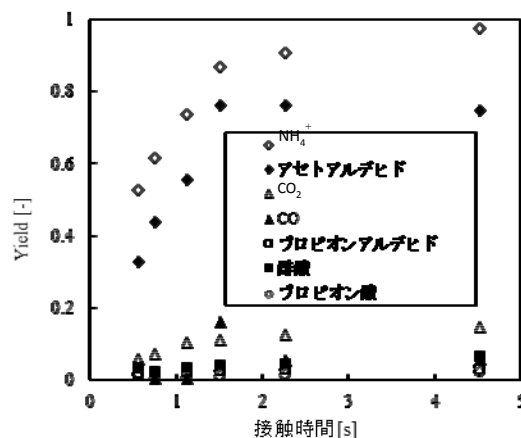


図 6 各生成物の収率

3.3 回分式実験による構造破壊の検討

ビフォナゾールを 400℃、25 MPa、30 min 反応させた。無触媒の場合、反応後も固体が残存しており、この条件ではビフォナゾールは完全には転化しなかった。一方、 Nb_2O_5 系については、反応環内に触媒が存在するため、目視ではビフォナゾールの転化について議論することは困難であった。

液体成分について GC-FID 分析を行った結果を図 7 と図 8 に示す。イミダゾールが検出され、ビフォナゾールの高温高压水処理で、イミダゾールと炭素骨格との間の結合が切断されることを明らかになった。また、3.1、3.2 節同様に、触媒の添加で、イミダゾールの分解も促進されていることが分かる。(図 8)

今回 GC-FID 分析では、ビフォナゾール自体は分析出来ていないため、転化率については議論出来なかった。一方、図 5 と図 8

のクロマトグラムを比較すると、ビフォナゾールを出発物質とした図 8 でのみ 22~23 分にピークが観察された。この物質の検定は出来ていないものの、イミダゾール—炭素骨格間以外の結合が Nb_2O_5 系では切断されている可能性が考えられる。

4. 結言

酸化剤を使用せず、高温高压水による医薬品の代表的な含窒素ヘテロ環構造の分解手法の確立と骨格構造の分解挙動を目指した検討を行った。

Nb_2O_5 触媒を利用し、酸化剤を使用しない条件においてイミダゾールが完全に分解可能であることが示された。このとき、イミダゾールの窒素成分はほぼ全てアンモニウムイオンに転化し、炭素成分については、大部分がアセトアルデヒドに転化することが確認された。

イミダゾール基と炭素骨格を有するビフォナゾールの分解についての検討では、イミダゾールが生成物として検出されたことから、ビフォナゾールの骨格構造のうち、イミダゾール基と炭素骨格との間の結合が、高温高压水中で分解可能であることが示された。 Nb_2O_5 触媒を用いた場合、イミダゾール分解生成物以外のピークも観察され、その分解挙動と骨格構造の変化をさらに検討を行うことが望まれる。本検討のような医薬品に特徴的な官能基、骨格構造の高温高压水中での分解挙動をさらに検討していくことで、実験者自身が必要十分な処理を行う、製薬系廃棄物のその場処理手法の構築が可能と期待される。

<参考文献>

- [1]立野ら, 廃棄物資源循環学会論文誌, **20**(2009)111-118.
- [2]米倉ら, 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]岳真太郎ら, 化学工学会第 79 年会(2014).
- [5] Carmen *et al.*, *C. J. Chem. Eng.*, **91**(2013)1131-1139.

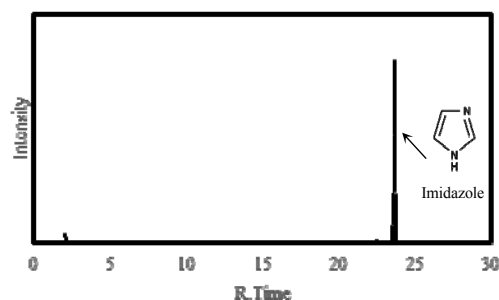


図 7 無触媒の場合 GC-FID 測定結果

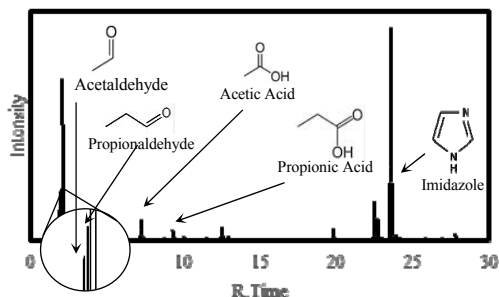


図 8 Nb_2O_5 触媒の場合 GC-FID 測定結果