

カラムスイッチングによる連続クロマトグラフィー分離操作

杉山征輝, 吉本則子, 山本修一

山口大学大学院医学系研究科応用分子生命科学系専攻

1. はじめに

天然原料からの抽出物や発酵生産物からの目的有効成分の回収プロセスでは、原料に多くの夾雑成分が含まれることから、ダウンストリームにおける高度分離精製操作の開発が必要不可欠である。高度分離精製法であるクロマトグラフィーは、非加熱かつ高純度回収が可能な点から広い分野で利用されている。クロマトグラフィー分離は基本的に回分式操作であり、生産性が高くないのが問題である。複数のカラムをスイッチングすることにより擬似的に連続化する方法的擬似移動層 (SMB = Simulated Moving Bed) 式クロマトグラフィーが、石油、糖、ファインケミカルの工業生産に利用されている。ここでは、SMB に代表される連続クロマトグラフィー分離研究の現状と課題をまとめた。

れる (Fig. 1). 仮に固定相 (充填剤) と移動相を向流で操作ができれば Fig. 2 のような連続分離が可能である。これは True moving bed (TMB) と呼ばれるが、実際に充填剤を移動することは困難である。擬似移動層式クロマト (SMB) は、カラムをスイッチングすることにより擬似的に TMB と同等な操作を実施する手法であり、実用的な装置として 1961 年に Broughton と Gerhold によって提案された [1]. その後、米国の Universal Oil Product (UOP) 社によって実用化され、1976 年の特許満了を機に世の中に広まった分離操作である [2].

SMB ではカラムをスイッチングすることから、操作パラメーターも多く複雑な操作となる。Fig. 3 に 2 成分を対象とした典型的な 4 ゾーン型 SMB (以下標準型

2. 擬似移動層式クロマトの原理

クロマトグラフィーでは、対象成分と固定相及び移動相との親和力の差を利用して回分操作で分離が行わ

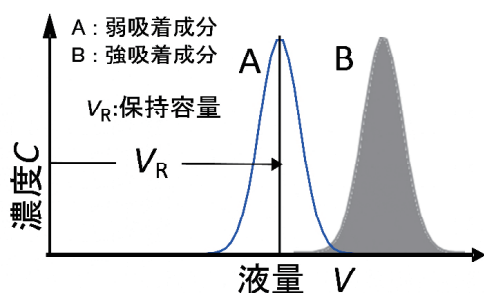


Fig. 1 回分式クロマト操作による 2 成分分離挙動

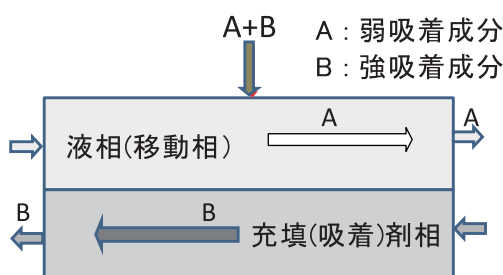


Fig. 2 向流操作による連続分離の概念図

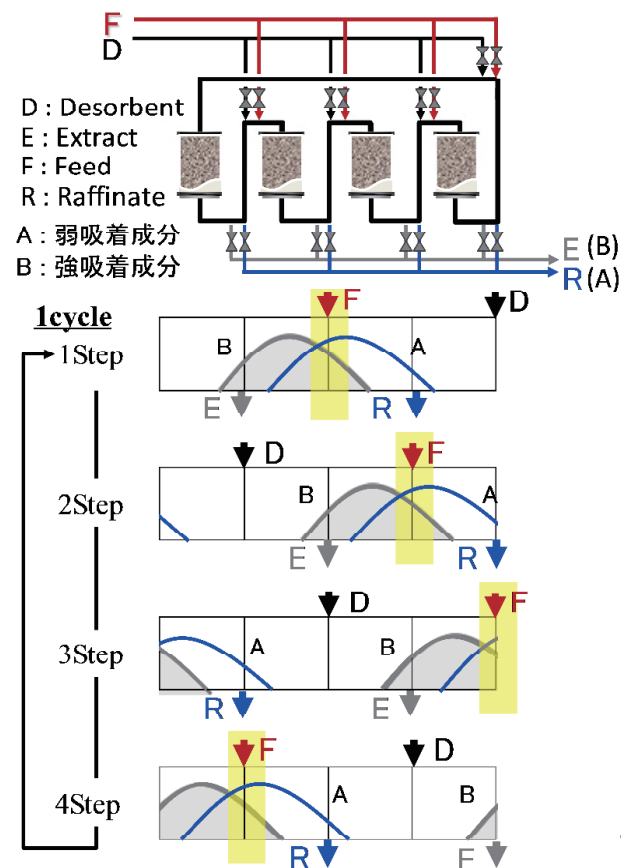


Fig. 3 標準型 4-ゾーン SMB の概念図とカラム内の濃度分布

SMB) の概念図を示す。吸着剤が充填されたカラムに充液した移動相溶媒を循環させ、2つの供給口から原料液と移動相溶媒の供給を開始することで、2つの回収口から Raffinate 画分 (弱吸着成分) と Extract 画分 (強吸着成分) の回収が行われる。カラムは固定されており、各カラムの間に設置されたバルブが周期的に切り替わることで、供給位置と回収位置を順次変えることができる。ここで、Raffinate 画分 (弱吸着成分) と Extract 画分 (強吸着成分) では連続的な液の回収が行われるが、回収液中の成分は一定濃度ではない点に注意が必要である。移動相溶媒と共にカラム内を移動した溶出ピークを追従する形で供給位置と回収位置が移動し (1 Step)、この Step を 4 回繰り返すことで溶出ピークはもとの位置に戻る (4 Step = 1 cycle)。この操作を繰り返すことで、移動速度が異なる 2 成分の分離が行われる。なお、移動相溶媒は常に一定方向に流れていることから 2 成分は同じ方向に移動する。原料液の供給位置 F

を中心に図示した場合、移動速度の速い弱吸着成分は位置 F の右側に、遅い強吸着成分は位置 F の左側に存在することから、両成分は疑似的に逆方向へ移動したかのように表現される。

3. 疑似移動層式クロマトの研究動向

SMB に関する最近の研究動向を Fig. 4 にまとめた。論文数は年々増加傾向にあり、2015 年の件数は 2000 年の約 4 倍にまで増加していることから注目技術の一つであることが伺える。これまでの研究では、対象成分の高純度化と生産性 (供給量) の向上が目的とされてきたが、最近では環境問題の観点から溶媒使用量も重要なパラメーターの 1 として認識されている。その 1 例として、生産性向上と溶媒使用量比 (溶剤供給量 / 原料供給量) 削減を目的とした標準型 SMB の改良・改変型システムの研究が進められている。代表的な改良・改変型システムの例として、3 ゾーン型 SMB をはじめとして Fig. 5 に示した二つのシステムが挙げられる (Fig. 5)。以下にそれぞれのシステムを簡単に説明する。

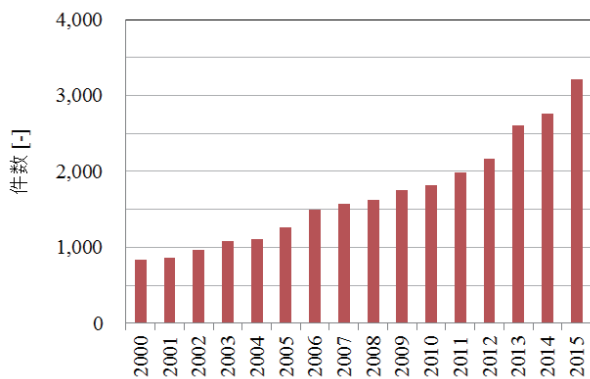


Fig. 4 疑似移動層式クロマトグラフィーに関する文献の数 (Science Direct による検索結果_2005年~2015年)

[A] 標準型 SMB: 既に説明したように 4- ゾーン (Zone 1: 吸着剤の再生, Zone 2: 強吸着成分の分離, Zone 3: 弱吸着成分の分離, Zone 4: 移動相溶媒の再生) で構成される。既に Fig. 3 で説明したように 4 ステップで 1 サイクルが完了するが、1 ステップの切替時間を t_{sw} とする。

[B] 3 ゾーン型 SMB: この方法では移動相溶媒を循環せず、ゾーン 4 が省略された 3 ゾーンで構成される。循環操作に伴う 2 成分のコンタミネーションの問題がな

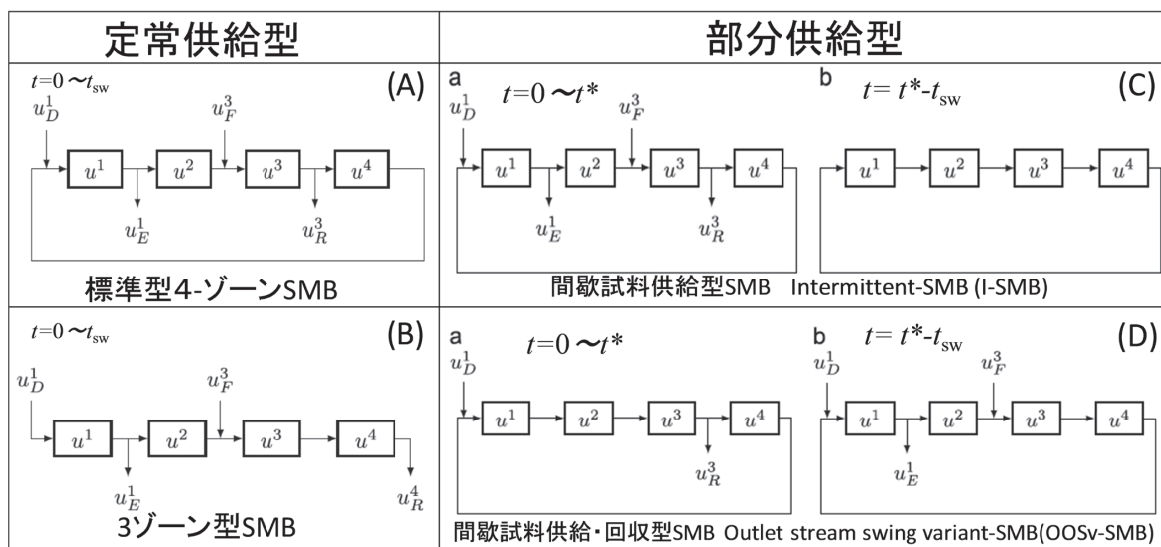


Fig. 5 標準型および改良型 SMB システム

t : バルブ切替間隔 (s), t^* : 任意の切替え時間 (s), t_{sw} : カラム切替え時間 (s)

u : 移動相線速度 (m/s) (上付き: ゾーン番号, 下付き: Desorbent, Extract, Feed, Raffinate の略)

くなることから供給量の増加が期待されるが、溶媒使用量が多くなるデメリットがある。

上記2種類では試料を連続的に供給しているが、試料を部分的に供給する方法として下記2種類が開発されている。分離された液は不連続に回収されるが、溶媒量の削減や時間短縮による生産性の向上が期待できるとされている。

[C] I-SMB (間歇試料供給型 SMB) : 1 ステップ切り替え時間 t_{sw} の前半 ($0 \sim t^*$) は標準型 SMB と同様の運転が行われるが、後半 ($t^* \sim t_{sw}$) は循環操作のみが行われる。

[D] OSSv-SMB (間歇試料供給・回収型 SMB) : 通常のカラム切替え時間 t_{sw} の間に、異なる線速度条件の運転が行われる。前半 ($0 \sim t^*$) は移動相溶媒の供給と Raffinate の回収が、後半 ($t^* \sim t_{sw}$) は移動相溶媒及び原料液の供給と Extract 画分の回収が行われる。このように、間歇的に回収を行う運転方法も提案されている。

これら SMB の改良・改変型システムについて、Sreedhar と Kawajiri [3] は一定供給 (Constant Flow) と部分供給 (Partial Feed) に分け、相反する生産能力と溶媒使用量比 (溶剤供給量 / 原料供給量) のパラメータをパレート効率性により評価している。そこでは、高生産性と低溶媒使用量の両立には至っていないものの、生産能力の最大化には部分供給が好ましく、I-SMB では標準型 SMB よりも低溶媒使用量においても、高い生産能力を得られることが報告されている。

改良・改変型システムのメリットをシンプルなモデルで説明することは難しく、特定の成分を対象とした数値計算による評価が行われているのが現状である。

また、SMB 特有の課題として、複雑操作に伴う条件設定の煩雑化や定常状態までの時間が挙げられている。最適な運転条件の効率的探索方法 [4]、定常状態までの運転の効率化 [5] 等の研究も行われている。しかしながら、生産効率の改善に着目した標準型 SMB の改良・改変型システムの研究に比べて、改良・改変型システム自体の操作条件の最適化に関する研究はほとんど行われていない。

4. 回分式クロマトと SMB の分離効率に関する比較研究

連続クロマトグラフィーの分離操作は、複数のカラムを用いた疑似移動層式クロマトだけではなく、単一のカラムを用いた回分式クロマト操作を繰返すことでも可能である [6]。回分式クロマトの繰返し操作に対して、どれだけ SMB の効率が良くなるかという視点での比較研究は SMB の改良型に関する研究に比べて少なく、実際に明確な計算方法も存在していない。回分式クロマトの繰返し操作に対する標準型 SMB の運転効率の比較では、パラメーターが複数存在することから、比較方法や条件設定の難しさが課題として挙げられている。研究事例を Table 1 にまとめた。多くの論文では標準型 SMB の方が効率的であるという結論が述べられているが、一方で、分離条件によっては回分式クロマトの繰返し操作の方が効率的であるという結論も見受けられる。これらの論文の比較方法として、線速度やカラム切替え時間などの特定の制約条件を設ける方法

Table 1 回分式クロマトと疑似移動層式クロマトの分離効率の比較研究

文献	組成 (比率)	パラメーター (等温線の型)	X: 純度 Y: 収率	評価指標	結果 (対回分式クロマト)
[7]	グルコース マルトース (90 : 10)	$K_A=0.30$ $K_B=0.42$ (ヘンリー型)	$X \geq 99.8\%$ $Y \geq 98\%$	生産性	3 倍以上
[8]	グルコース フルクトース (50 : 50)	$K_A=0.25$ $K_B=0.45$ (ヘンリー型)	$X \geq 99\%$ $Y \geq 99\%$	コスト	分離条件や生産数量により高くなるときもあるが、差がない場合もある。
[9]	α -異性体 β -異性体 (50 : 50)	拡張ラングミュアー型	$X \geq 99\%$ $Y \geq 95\%$	生産性 移動相溶媒量	分離条件や生産数量により高くなるときもあるが、差がない場合もある。
[10]	+エナンチオマー -エナンチオマー (50 : 50)	修正競争 ラングミュアー型	$X \geq 99.9\%$ $Y \geq 99.9\%$	コスト	大量スケールでメリットあり
[11]	p-DNA RNA (25 : 75)	$K_A=0$ $K_B=0.95$ (ヘンリー型)	$X \geq 95\%$ $Y \geq 98\%$	生産性 移動相溶媒量	2 倍以上
[12]	組成 A 組成 B (50 : 50)	$K_A=0.23$ $K_B=0.56$ (ヘンリー型)	$X \geq 99.5\%$ $Y \geq 80\%$	コスト	5 年以上で メリットあり

[7], 分離コストを指標とする方法 [8,10,12], 限定された原料供給量や理論段数に着目する方法 [9], パレート効率性を指標とする方法 [11] が提案されているが, いずれも統一したパラメーター (原料供給量, 溶媒使用量, サイクル時間, 線速度等) では行われていないことが分かる. 最近では設計手法の統一化に関する方法 [13] も提案されているが, 比較方法や条件設定の難しさの課題は解決できておらず, 対象成分による物性値の違いについても議論されていないことが分かる. そのため, どのような条件のときに SMB のメリットが生じるかという根本的な課題については, 現在も明確な計算方法は確立されていないのが現状である.

5 おわりに

カラムスイッチングによる擬似的な連続クロマトグラフィーである SMB は, 現在も改良・改変型システムに関する分離の効率化研究が盛んに行われており, 今後の進展が期待される. 最近, 一成分の吸着分離操作をカラムスイッチングにより擬似的に連続化する方法が開発され SMB と称した装置も数社から市販されている [i,ii]. 破過点で吸着過程を打ち切り, その後脱着溶出する通常の回分操作ではなく, カラムを複数本連結して運転し, 破過点到達前に, 上部の飽和したカラムをスイッチングして, 脱着溶出させるという方法である. その間, 他のカラムは吸着操作が継続している. SMB という名称が使用されているが標準型 4 ゾーン SMB と原理は全く異なるので注意が必要である.

生産効率の改善を目的とした現在の改良型 SMB に関する研究は, 同時に運転操作や設備・制御機器を複雑化させている. 生産の観点からは, 複雑な運転は作業者の操作ミスにも繋がるのが懸念される. また, SMB 装置の導入時には大規模な初期投資が発生するが, このデメリットについて, 生産効率の改善によるランニングコストの低減効果により数年後にはメリットに転じるという議論もある [12]. 一方で, 消費者ニーズの多様化からも, 実際に何年も売れ続ける商品計画が現実的であるかという点では議論が必要である. 改良型 SMB のような新しい分離技術が注目されがちであるが, 今後の連続クロマトグラフィー研究としては高効率だがシンプルなプロセスの開発にも期待したい.

6. 引用文献

- 1) D. B. Broughton, C. G. Gerhold; "Continuous sorption process employing fixed bed of sorbent and moving inlets and outlets." US patent, 1961, 2,985,589
- 2) P.S. Gomes, M. Minceva, A.E. Rodrigues; Simulated mov-

ing bed technology: old and new. Adsorption, **12**, 375-392 (2006).

- 3) B. Sreedhar, Y. Kawajiri; Multi-column chromatographic process development using simulated moving bed superstructure and simultaneous optimization - Model correction framework. Chem. Eng. Sci., **116**, 428-441 (2014)
- 4) J. Bentley, C. Sloan, Y. Kawajiri; Simultaneous modeling and optimization of nonlinear simulated moving bed chromatography by the prediction-correction method. J. Chromatogr. A., **1280**, 51-63 (2013)
- 5) S. Li, Y. Kawajiri, J. Raisch, A. Seidel-Morgenstern; Optimization of startup and shutdown operation of simulated moving bed chromatographic processes. J. Chromatogr. A., **1218**, 3876-3889 (2011)
- 6) N.Yoshimoto, Y. Sugiyama, S. Yamamoto; A simple method for calculating the productivity of polyphenol separations by polymer-based chromatography. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry., **81**, 812-816 (2017)
- 7) K. Hashimoto, Y. Shirai, S. Adachi, M. Horie; Comparison of Efficiency in Separation of Maltose and Glucose between Conventional Batch Chromatography and Simulated Moving-bed Adsorber" (in Japanese). KagakuKougaku Ronbunshu, **17**, 3, 623-626 (1991)
- 8) J. Strube, S. Haumreisser, H. Schmidt-Traub, Michael Schulte, Reinhard Ditz; Comparison of Batch Elution and Continuous Simulated Moving Bed Chromatography. Org. Process Res. Dev., **2**, 305-319 (1998)
- 9) A. Seidel-Morgenstern; Optimization and comparison of different modes of preparative chromatography. Analisis, **26**, 46-55 (1998)
- 10) A. Jupke, A. Epping, H. Schmidt-Traub; Optimal design of batch and simulated moving bed chromatographic separation processes. J. Chromatogr. A., **944**, 93-117 (2002)
- 11) G. Paredes, M. Mazzotti; Optimization of simulated moving bed and column chromatography for a plasmid DNA purification step and for a chiral separation. J. Chromatogr. A., **1142**, 56-68 (2007)
- 12) S. Chan, N. Titchener-Hooker, E. Sorenson; Optimal Economic Design and Operation of Single- and Multi-column Chromatographic Processes. Biotechnol. Prog., **24**, 389-401 (2008)
- 13) J. Siitonen, T. Sainio; Unified design of chromatographic separation processes. Chem. Eng. Sci., **122**, 436-451 (2015)

7. U R L

- i) <http://www.chromacon.ch/en/> (Aug.29, 2016)
- ii) <http://www.pall.com> (Aug.29, 2016)