

遠心分離機による固液分離操作のスケールアップ

住友化学(株) 大阪工場
高橋 邦 壽
生産技術センター
塩 尻 進

Scale-up of Centrifugal Solid-Liquid Separation

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Osaka Works
Kunitoshi TAKAHASHI
Process & Production Technology Center
Susumu SHIOJIRI

Many manufacturing processes for active pharmaceutical ingredients (APIs) and their manufacturing intermediates consist of reaction, post-processing, crystallization, filtration and drying operations. Particularly during filtration operations, we sometimes have operational troubles which can cause product quality deterioration and a large decrease in productivity and work efficiency. Therefore, it is important to stabilize filtration operation during API manufacturing processes.

In this paper, we would like to introduce several scale-up techniques from a small experimental scale to a commercial manufacturing scale by focusing mainly on operational condition setting of key parameters in centrifugal filtration processes.

はじめに

医薬原薬、中間体の製造プロセスの多くは反応・後処理・晶析・ろ過・乾燥操作の流れで構成されている。ろ過操作でトラブルが発生すると品質低下、生産性低下および作業効率の大幅な低下につながる事が多く、医薬品製造プロセスにおいてろ過工程を安定化することは重要である。

ろ過機としては「遠心分離機」「加圧ろ過機」「減圧ろ過機」が一般的に使用され、その中でも、処理能力が大きく、自動化が容易な遠心分離機が多く導入されている。

生産時の遠心分離機に関するトラブルを最小限にするためには、晶析工程の安定化(粒子径など)に加え、ろ過操作の「基礎物性測定技術」「実験技術」「スケールアップ技術」「設備運転技術」を向上させることが重要であると考えている。

本稿では遠心分離機によるろ過操作(以下遠心ろ過と呼ぶ)における①スラリー給液・ろ過ケーキ洗浄操作条件、②ケーキ脱液操作条件を設定するため

の「小スケール実験から製造スケールへのスケールアップ技術」について紹介する¹⁾。

遠心ろ過操作に関するトラブル

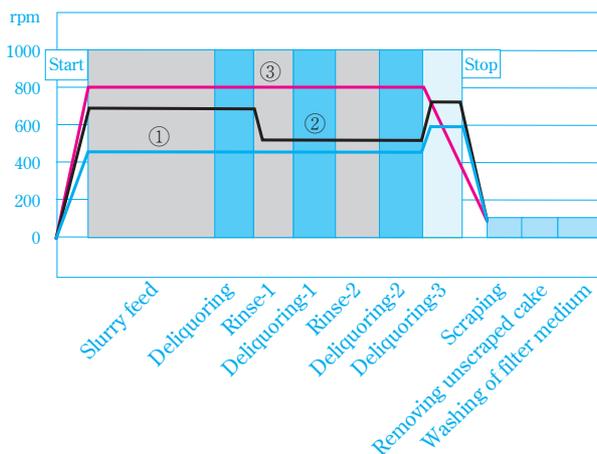
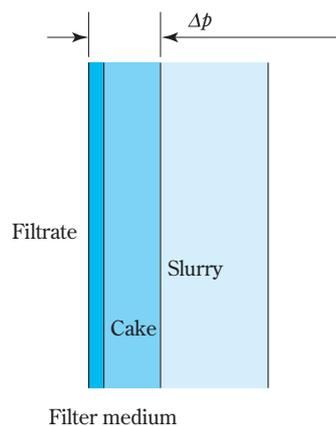
Table 1に遠心ろ過操作のトラブル内容と発生原因を示す。トラブル発生原因はろ過前の工程で生じるものと遠心ろ過で発生するものに分けられる。

遠心分離機の運転技術

遠心ろ過操作は給液・脱液・洗浄・脱液・(振切)・ケーキ掻取・(ろ床剥離)を1サイクルとし、スラリー全量のろ過には通常数サイクルを要す。ケーキには圧縮されやすいケーキとされにくいケーキがあり、後述するようにろ過時間に大きく影響する。ケーキの圧縮性を把握した上で、その特性に合わせた運転条件とすることで「ろ過速度安定化」「洗浄性・脱液性・ケーキ剥離性向上」を図ることができる。Fig. 1に運転パターンを示す。

Table 1 Troubles in centrifugal filtration process

	troubles in filtration process	cause
reaction and crystallization	change in size/ size distribution of crystals	change in composition of reaction mixture change in crystallization conditions
crystallization slurry mixing/ feeding of slurry to filters	generation of finely-divided crystals increase of residual impurities	shear by slurry mixer and pump time degradation of crystallization slurry
centrifugal filtration	imbalance of filtration cake	inappropriately-oriented slurry nozzle of filters small cake filtration resistance
	overflow of slurry or supernatant	too-fast feeding vibration of filter
	increase in filtration time	lower cake filterability clogging of filter medium masking of filter medium surface with fine crystals
	increase of residual impurities	imbalance of filtration cake inappropriately-oriented rinse nozzle of filters masking of cake surface with fine crystals nonuniformly-compressed cake
	poor cake removability	high liquid content of deliquored cake filter cake compression inappropriate cake remover

**Fig. 1** Diagram of filtration, washing and deliquoring in centrifuge**Fig. 2** Cross section drawing of filtration system

給液・洗浄操作のスケールアップ

ろ過操作の基本物性である平均ろ過比抵抗 α_{av} 、圧縮指数 n を活用することで小スケール実験データから実機へスケールアップを行う手法について説明する。

1. スケールアップの考え方

Fig. 2を使用してる過の基本理論を説明する。ろ液がろ材・ケーキ中を通過するための推進力はケーキ面のスラリー側とろ材側との圧力差 p である。遠心・加圧・減圧ろ過は p を与える操作が異なるだけで、同一のろ過理論が適用できる。

遠心ろ過のスケールアップを遠心分離機のバスケット半径 r_0 を用いた遠心効果 $Z (= r_0^2/g)$ 、ただしは回転の角速度、 g は重力加速度)を一定にすることで行くと、Fig. 3に示すように、小型・中型遠心分離機(6inch径、15inch径など)から実機(48inch径など)へと $p (= L^2(r_0 - r_L))$ ただし、 L はろ液の密度、 r_L はろ過時の液膜半径)が大きくなり、圧縮性の高いケーキ(n が大きいケーキ)ならば圧縮される。このことにより、ろ過速度低下、洗浄効率低下、ろ床剥離不良等のトラブルにつながる。

したがって、遠心ろ過は p が一定になるようにスケールアップする必要がある。Fig. 4に p 算出のための遠心分離機の断面を示す。

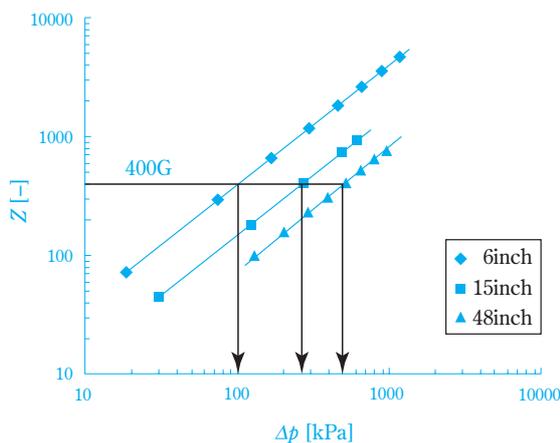


Fig. 3 Relationship between centrifugal effect and centrifugal filtration pressure

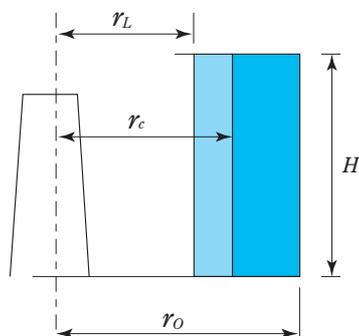


Fig. 4 Vertical cross section drawing of centrifuge

2. 給液・洗浄時間の推定

小スケール実験で α_{av} 、 n を測定することで、スケールアップ時のろ過時間を推算できる。スラリー給液、ケーキ洗浄液給液ともに各々のろ過時間を給液時間として設計する。給液時間 t_1 は $t_1 = \mu_{L1} W V_1 \alpha_{av} / (2 p A^2)$ 、洗浄時間 t_2 は $t_2 = \mu_{L2} W V_2 \alpha_{av} / (p A^2)$ で行うことができる（ただし、 μ_L はろ液の粘度、 W はケーキの質量、 V はろ液体積、 A はろ過面積）。尚、 α_{av} は圧力の関数で表される ($\alpha_{av} = \alpha_0 p^n$)。

3. 平均ろ過比抵抗、圧縮指数

Table 2 に α_{av} 、 n の目安を示す。Fig. 5 は堅型遠心分離機で α_0 の粒子のろ過を想定し、ケーキ厚み 94mm 一定のケースで α_{av} と給液時間 t_1 との関係を計算した結果である。 $\alpha_{av} 10^{10} \text{ m/kg}$ になると t_1 が大きくなることが判る。Fig. 6 は t_1 を 10 分一定として α_{av} とケーキ厚みとの関係を計算した結果である。 $\alpha_{av} 10^{10} \text{ m/kg}$ になるとケーキ厚みが薄くなり堅型遠心分離機ではケーキを掻き取ることが難しい厚みになることが判る。このように、堅型遠心分離機を

Table 2 Evaluation examples of average specific filtration resistance and compressibility of filtration cake

mean specific filtration resistance	$< 5 \times 10^8$	very fast filtration/solid sedimentation
α_{av}	$5 \times 10^8 \sim 2 \times 10^{10}$	best filterability
	$2 \times 10^{10} \sim 10^{11}$	not good
	$> 10^{11}$	bad
compressibility index	> 1	serious compressibility;
n		α_{av} increases seriously according to increase of Δp
	< 0.5	small compressibility
		e.g. typical APIs
		$n = 0.4 \sim 0.8$

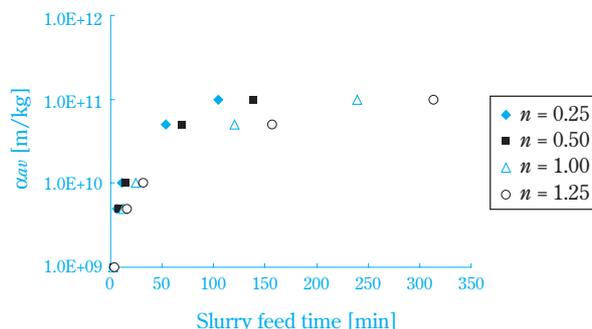


Fig. 5 Average specific filtration resistance plotted against slurry feed time

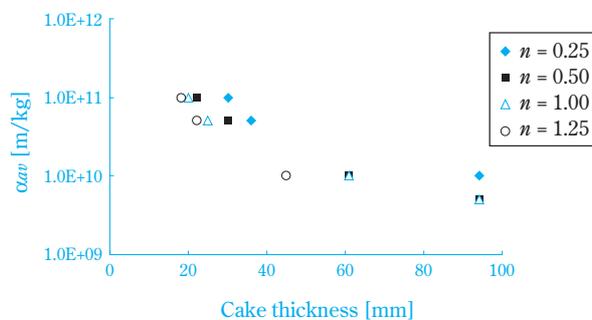


Fig. 6 Average specific filtration resistance plotted against cake thickness

使用してのろ過の α_{av} の目安は $\alpha_{av} 10^{10} \text{ m/kg}$ が望ましいことが判る。

4. 平均ろ過比抵抗測定

α_{av} 、 n の測定には、Figs.7、8 に各々示す定圧ろ過テスト器と圧縮透過試験機が使用される。

Table 3 に定圧ろ過テスト器と圧縮透過試験機の特徴を比較している。圧縮透過試験機はケーキを測定圧力にて圧縮させ、その状態で液を透過させて部分比抵抗 α_p を測定し、計算により α_{av} を算出する。この

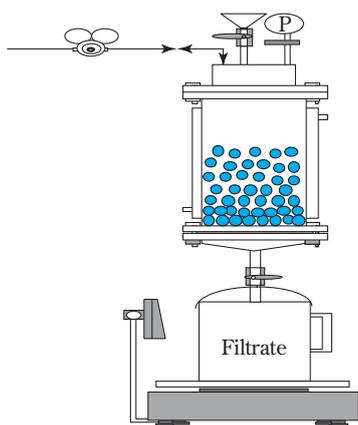


Fig. 7 Constant pressure filtration test equipment

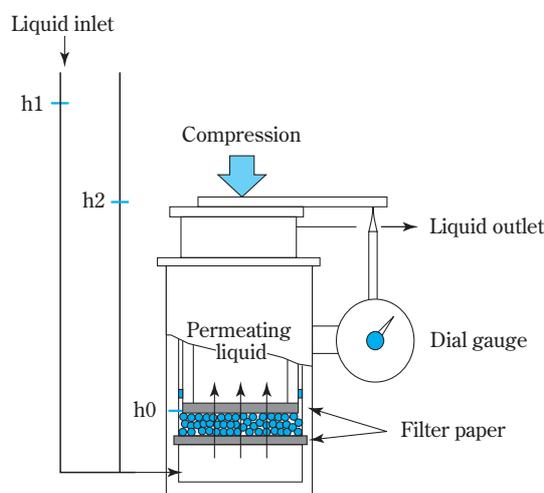


Fig. 8 Compression permeability test equipment

Table 3 Comparison of constant pressure filtration test and compression permeability test

	constant pressure filter test	compression permeability test
purpose of measurement	α_{av} n	α_p n
accuracy of results	fair	very good
cost	low	high
equipment size	small	large
handling	very easy	easy
measurement time	short	long

方法では、測定圧力に対応してケーキが確実に圧密されているために、正確な測定結果が得られる。

定圧ろ過テスト器の測定方法は、スケールアップ時に使用するろ材をセットし、スラリーを仕込んだ後、加圧して流出した液量を時間とともに測定する。この結果を、Ruthのろ過方程式で解析して α_{av} 、 n を

算出する。加圧圧力に対応してケーキが圧密されにくいのために本法によるデータは正確さがやや劣る。

定圧ろ過テスト器で正確に α_{av} を測定するには、ケーキがろ過圧力に対応した圧密状態に圧縮されていることがポイントである。我々はケーキが確実に圧密状態を形成するようにろ過テスト時間を最適化した。このことで定圧ろ過テスト器により正確に α_{av} を測定することが可能となった。

定圧ろ過テスト器測定結果と圧縮透過試験機測定結果をFigs.9、10で比較している。

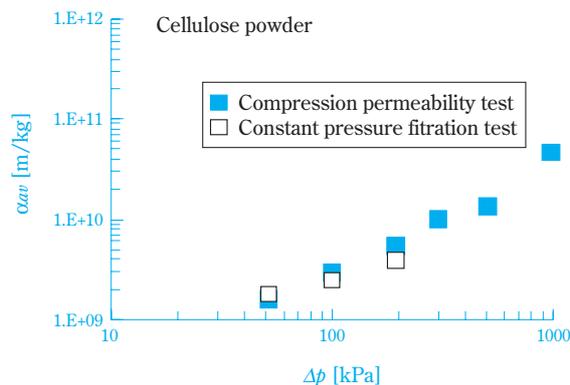


Fig. 9 Average specific filtration resistance measured in constant pressure filtration test and calculated from results of compression permeability test (cellulose powder)

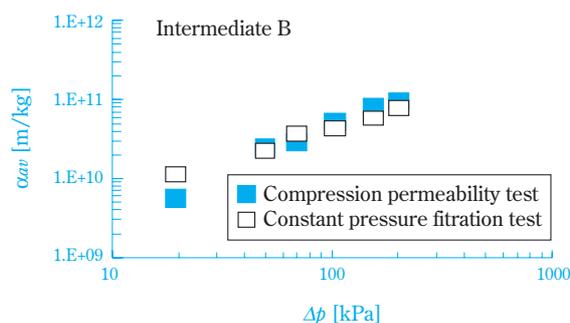


Fig. 10 Average specific filtration resistance measured in constant pressure filtration test and calculated from results of compression permeability test (intermediate B)

5. 平均ろ過抵抗と圧縮指数、ろ過ケーキの固形分含量

Fig. 11に定圧ろ過テスト器で測定した α_{av} と n の関係を示す。 α_{av} が大きくなる(ろ過性が悪い)と n が大きくなる(圧縮しやすい)傾向があることが判る。

Fig. 12に遠心分離機でろ過した湿潤ケーキ中の固形分含量と α_{av} の関係を示す。 α_{av} が大きくなると、湿潤ケーキ中の固形分含量が小さくなる傾向があることが判る。

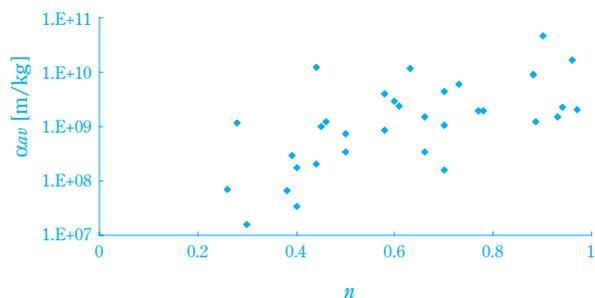


Fig. 11 Average specific filtration resistance measured in constant pressure filtration test plotted against compressibility index of cake

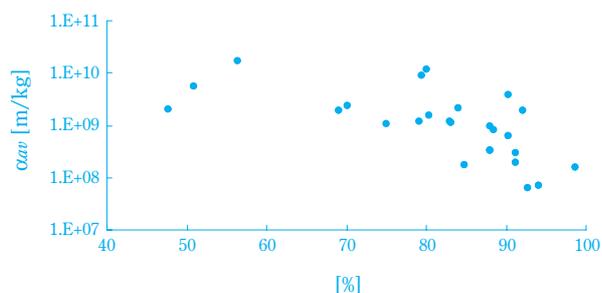


Fig. 12 Specific filtration resistance measured in centrifugal filtration test plotted against solid content of cake after centrifugal deliquoring

脱液操作のスケールアップ²⁾

遠心分離機による脱液時間を推定するために、従来は、小型遠心分離機（6inch径）、中型遠心分離機（15inch径など）を使用して脱液後のケーキの平均含液率を求めていた。より少ないサンプル量で実験ができる方法を検討した結果、卓上遠心機（Fig. 13）を使用し含液率を簡単に求めることが可能となった。小型・中型遠心分離機と卓上遠心機の平衡含液率の測定結果比較と卓上遠心機の実験方法について紹介する。

1. 平衡含液率と平均遠心効果、遠心脱液みかけ圧力

Fig. 14にケーキの平衡含液率と遠心効果 Z 、Fig. 15に平衡含液率と遠心脱液みかけ圧力 p' の関係を示す。小型遠心分離機は6inch径、中型遠心分離機は



Fig. 13 Table-top centrifuge

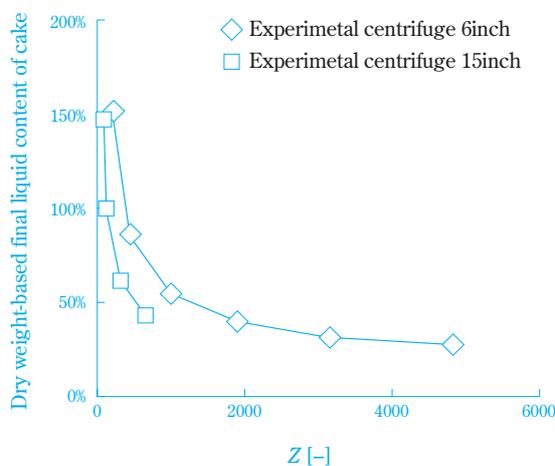


Fig. 14 Final liquid content of cake in centrifugal deliquoring plotted against centrifugal effect²⁾

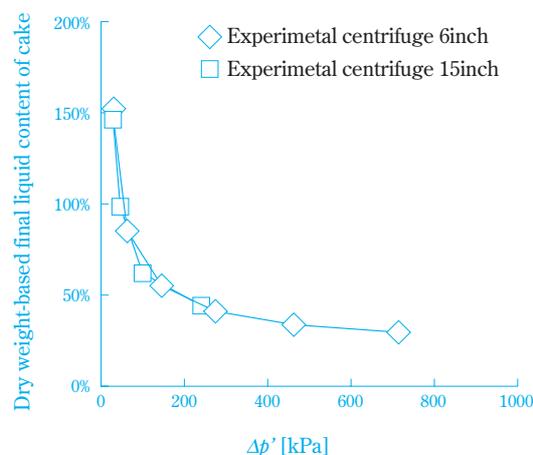


Fig. 15 Final liquid content of cake of low compressibility in centrifugal deliquoring by experimental centrifuges of different sizes plotted against apparent centrifugal deliquoring pressure²⁾

15inch 径である。Zで整理した場合、両スケールで平衡含液率は一致しないが、以下に定義する p' で整理するとよく一致する。遠心脱液みかけ圧力 $p' = L^2 (r_o^2 - r_c^2)$ は湿潤ケーキ密度をろ液密度 L におきかえて算出した圧力である。

2. 卓上遠心機による脱液実験方法

Fig. 16に卓上遠心機による脱液実験方法を示す。ろ過管に紙を敷き、湿潤ケーキを入れる。次にろ過管を遠心沈降管に挿入し、卓上遠心機にセットする。スケールアップ時の運転条件に近い p' になるように回転数を設定し、脱液時間とろ過管の重量変化を測定する。これにより、平衡含液率と p' との関係が得られる。

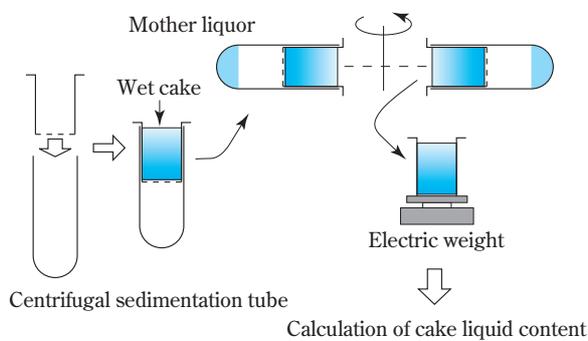


Fig. 16 Procedure of deliquoring experiment by table-top centrifuge

3. ケーキの圧縮性と平衡含液率

非圧縮ケーキの平衡含液率と p' との関係を図. 17に、圧縮性ケーキの平衡含液率と p' との関係を図. 18に各々示す。圧縮性ケーキも非圧縮性ケーキ同様に卓上遠心機、小型遠心分離機とで平衡含液率が一致した。小型、中型遠心分離機で行っていた平衡含液率の測定を、卓上遠心機で行うことができることを示している。

おわりに

本稿では、遠心分離機による固液分離操作を、小スケール実験から製造スケールへスケールアップするための技術として、定圧ろ過テスト器を使用し、 α_{av} 、 n を取得することで、給液、洗浄操作でのスケールアップ時のろ過時間の推定が可能、および卓上遠心機を使用し脱液データを取得することで、脱液時間と平衡含液率の推定が可能であることについて紹介した。小スケール実験でスケールアップデータが取得できることになったことにより、遠心分離機

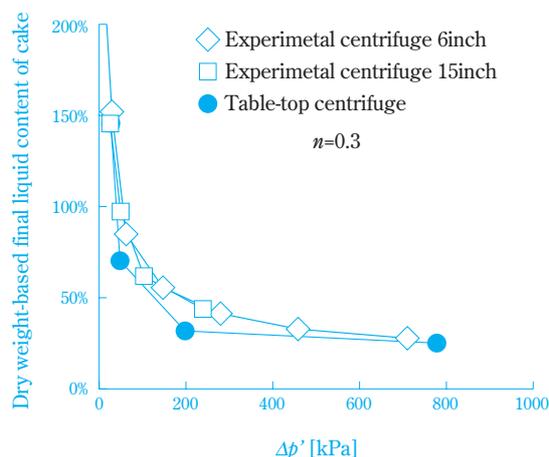


Fig. 17 Final liquid content of cake of low compressibility in centrifugal deliquoring plotted against apparent centrifugal deliquoring pressure; comparison of results of experimental centrifuges (open symbols) and those of table-top centrifuge (closed symbols)²⁾

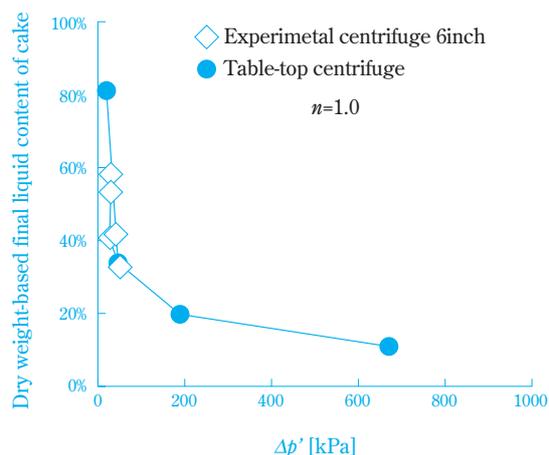


Fig. 18 Final liquid content of cake of high compressibility in centrifugal deliquoring plotted against apparent centrifugal deliquoring pressure; comparison of results of experimental centrifuge (open symbols) and those of table-top centrifuge (closed symbols)²⁾

による固液分離操作では、スケールアップデータ取得のための中スケールでの遠心分離機実験は省略可能となり、実験の効率化を図ることができた。

今回紹介したスケールアップ技術を、今後の工業化研究に活用していただければ幸いである。

使用記号

- A : ろ過面積 [m²]
- g : 重力加速度 [m/s²]

H : 遠心分離機のバスケット高さ [m]	t : ろ過時間 [s]
n : 圧縮指数 [-]	ρ_L : ろ液の密度 [kg/m ³]
p : ろ過圧力 [Pa]	μ_L : ろ液の粘度 [Pa · s]
p' : 遠心脱液みかけ圧力 [Pa]	ω : 遠心分離の回転の角速度 [rad/s]
r_o : 遠心分離機のバスケット外半径 [m]	
r_c : ケーキ内面半径 [m]	
r_L : ろ過時の液膜半径 [m]	
V : ろ液の体積 [m ³]	
W : ケーキの質量 [kg]	
Z : 遠心効果 [-]	
α_{av} : 平均ろ過比抵抗 [m/kg]	
α_p : 部分ろ過比抵抗 [m/kg]	
α_0 : $\alpha_{av} = \alpha_0 (\dot{p})^n$ [m/kg]	

引用文献

- 1) 高橋 邦壽, 遠心分離機による固液分離操作, 化学工学会関西支部 医薬品製造における分離技術のフロンティア (2004. 11).
- 2) 塩尻 進, 岡橋 良徳, 高橋 邦壽, 岩田 政司, 遠心分離機における脱液操作のスケールアップ, 世界濾過工学会濾過分離シンポジウム (2001. 11).

PROFILE



高橋 邦壽
Kunitoshi TAKAHASHI
住友化学株式会社
大阪工場
担当課長



塩尻 進
Susumu SHIOJIRI
住友化学株式会社
生産技術センター
主任研究員 工学博士