

Award Presentations, Special Lectures | Award Presentations, Special Lectures : Award Presentations, Special Lectures

📅 Wed. Mar 26, 2025 10:00 AM - 11:40 AM JST | Wed. Mar 26, 2025 1:00 AM - 2:40 AM UTC 🏛️

[F]4201(4201, Bldg. 4, Area 4 [2F])

[[F]4201-1am] Award Presentations, Special Lectures

Chair: Tohru Okamoto, Kazuya Yamaguchi, Isamu Shigemoto

🇯🇵 Japanese 🏆 CSJ Award for Young Chemists in Technical Development

10:00 AM - 10:30 AM JST | 1:00 AM - 1:30 AM UTC

[[F]4201-1am-01]

Development of the Technology for Continuous Flow Synthesis and Its Integration with Continuous Crystallization Targeting Drug Substance Production

○Masahiro Hosoya¹, Masashi Tanaka¹ (1. Shionogi & Co., Ltd.)

10:30 AM - 10:35 AM JST | 1:30 AM - 1:35 AM UTC

Break

🇯🇵 Japanese 🏆 CSJ Award for Technical Development

10:35 AM - 11:05 AM JST | 1:35 AM - 2:05 AM UTC

[[F]4201-1am-02]

Sustainable Anti-Adhesion Technology: Aqueous Coating Agent Utilizing Emulsification with Hydrophobically Modified CNF

○Yoshinori Hasegawa¹, Toshiaki Takeuchi¹, Narumi Komami¹, Yusuke Hatatani¹, Yutaka Yoshida¹ (1. Kao Corporation)

11:05 AM - 11:10 AM JST | 2:05 AM - 2:10 AM UTC

Break

🇯🇵 Japanese 🏆 CSJ Award for Technical Development

11:10 AM - 11:40 AM JST | 2:10 AM - 2:40 AM UTC

[[F]4201-1am-03]

Development of Production Technology for Well-Defined Powder of Ultra-High Molecular Weight Polyethylene Using New Single-Site Olefin Polymerization Catalyst

○Susumu Saito¹, Susumu Murata¹, Nobuhisa Mikawa¹, Naoto Matsukawa¹, Yasushi Nakayama¹ (1. Mitsuichemicals Inc.)

医薬品原薬の製造を志向した連続フロー合成技術の開発および連続晶析との統合

(塩野義製薬株式会社 製薬技術研究本部 製薬研究所) ○細谷 昌弘・田中 雅巳
 Development of the Technology for Continuous Flow Synthesis and Its Integration with Continuous Crystallization Targeting Drug Substance Production
 (API R&D Laboratory, Pharmaceutical Technology Research Division, Shionogi & Co., Ltd.)
 ○Masahiro Hosoya, Masashi Tanaka

In application of continuous flow synthesis to manufacturing drug substances, homogeneous reaction systems are generally preferred to facilitate the process control. However, the approach toward the homogeneous reaction systems limits the application of continuous flow synthesis and may deviate from the ideal process because drug substances or intermediates frequently have to be handled with heterogeneous systems. The authors tried to develop the technology for continuous flow synthesis handling various reaction systems and its integration with continuous crystallization, which will truly contribute to the dissemination of continuous flow technology.

Keywords : Continuous Flow Synthesis; Various Reaction Systems; Continuous Crystallization; Drug Substance; Manufacturing Process

近年、医薬品原薬の製造において、より環境負荷の低い製造法を用いて安定的かつ迅速に高品質な製品を供給することが強く求められている。この需要に応えるために、省スペースかつ柔軟に製造量を調整できる連続生産技術が注目されるようになってきた。これに伴い、特に連続フロー合成技術を原薬製造に適用する場合、その適用対象となる反応の多くは、フロー合成との相性が良い均一溶液系反応に限定されている。一方で、実際の原薬製造においては不均一系反応が多用されている。また、反応後の後処理操作では結晶性中間体を経由し、固-液 2 相系となる晶析操作を用いることが一般的である。したがって、均一溶液系反応に重点を置いた従来の技術戦略では、原薬製造にフロー合成を広く適用することは困難である。

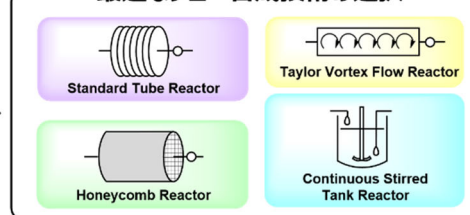
そこで著者らは、フロー合成技術を均一溶液系反応に適用するという従来の技術戦略を超えて、多様な反応系に対して幅広く適用可能なフロー合成技術のプラットフォームを開発している¹⁾。この独自のプラットフォームを駆使し、フロー合成技術の利点を活かしながら、その適用範囲を広げることにより、医薬品原薬製造へのフロー合成の普及に貢献したいと考えている²⁾。

【フロー合成に関する技術戦略】

- ✓ Homogeneous System
- ✓ Liquid-Liquid Biphasic System
- ✓ Gas-Liquid Biphasic System
- ✓ Solid-Liquid Biphasic (Slurry) System

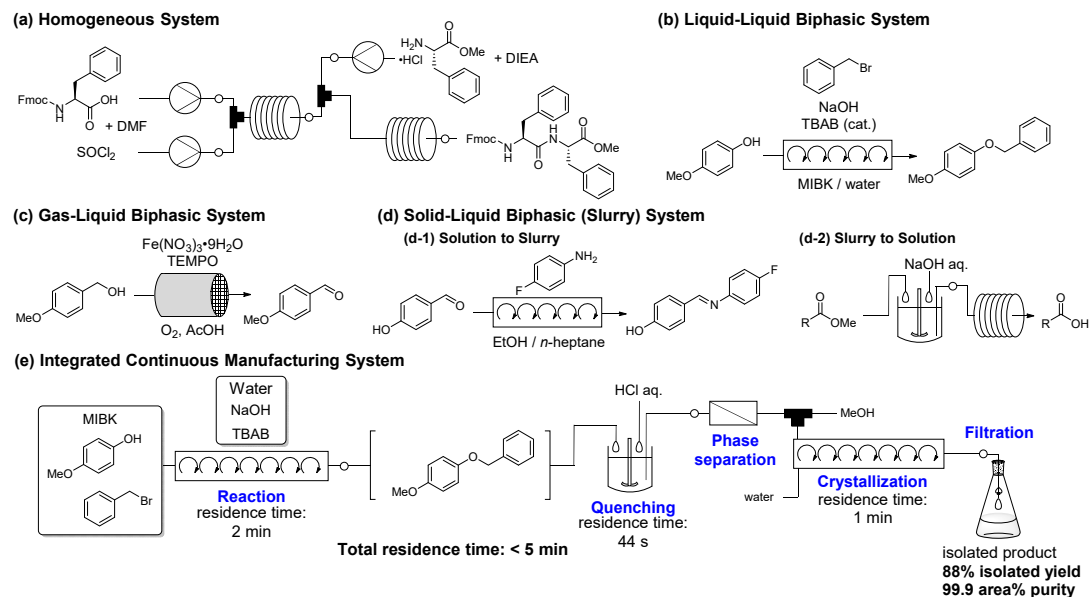


最適なフロー合成技術の選択



具体的には、酸クロライドを経由するアミノ酸のカップリング反応において、フロー合成を用いて高温高压下で酸クロライド化を迅速に行い、続くカップリング反応を連続的に行うことにより、均一溶液系の状態を維持しながら滞留時間 1 分程度でジペプチドを得る合成法を確立した。また、相間移動触媒を用いた液-液 2 相系アルキル化反応に対しては、テイラー渦流リアクターを適用し、反応を加速させるとともに、スケールアップ可能な堅牢性の高いフロー合成技術を確立した。さらに気-液 2 相系の反応について、自動車の排気ガス処理に汎用される多孔質素材をフローリアクターとして転用し、気-液接触効率を向上させながら、酸素酸化反応をフロー合成条件下で安全かつ効率的に実施できることを実証した。その他、固-液 2 相系の反応では、反応系に応じた最適なリアクターを選定し、フローリアクターへの固着および閉塞を回避した堅牢な製造法を確立した。

前述の液-液 2 相系アルキル化反応に対して、続く反応停止、分液および晶析操作の連続化を試みた。反応停止操作を連続槽型反応器、水層/有機層の分液操作を、疎水性膜を備えた液-液セパレータにより実施した。晶析操作では反応と同型のテイラー渦流リアクターを使用し、得られた目的物のスラリーをバッチ濾過した。この統合した連続生産システムにより、総滞留時間 5 分以下で原料溶液から高純度の目的物の結晶を迅速に得ることに成功した。本事例において、テイラー渦流リアクターを連続フロー合成と連続晶析の両方に使用しており、本リアクターの連続生産に対する高い汎用性と拡張性を示した。



講演では、これら基盤技術の開発が実際の開発プロジェクトにどのように活用され、社会実装に向けた技術開発が進められているかについても紹介する。

- 1) Hosoya, M. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2024**, 82, 768–779.
- 2) 細谷 昌弘, 第 38 回若い世代の特別講演 (日本化学会第 104 春季年会), **2024**, B1326-1pm-03.

環境配慮型の付着抑制技術 ー疎水化 CNF の乳化を活用した水系コーティング剤

(花王) ○長谷川嘉則・竹内黎明・駒見成実・畑谷友亮・吉田穰

Sustainable Anti-Adhesion Technology: Aqueous Coating Agent Utilizing Emulsification with Hydrophobically Modified CNF (*Kao Corp.*) ○Yoshinori Hasegawa, Toshiaki Takeuchi, Narumi Komami, Yusuke Hatatani, Yutaka Yoshida

In our daily lives, we are suffering from various deposits such as dirt, and technology to prevent these easily is desired. A new anti-adhesion technology called "Slippery Surface," inspired by the pitcher plant, is gaining attention. This study utilizes sustainable cellulose nanofiber (CNF) to create a highly slippery and durable surface. The CNF is modified to be hydrophobic, allowing it to retain lubricating oil and prevent the adhesion of substances like bird droppings and snow. It is also applicable as a release agent in molding processes and has been commercialized as LUNAFLOW®. This contributes to improved work efficiency, cost reduction, and reduced environmental impact. Furthermore, the product is a water-based coating agent free from VOCs and fluorine, emphasizing environmental and health considerations, and contributes to sustainable manufacturing processes.

Keywords : Anti-Adhesion Technology, Cellulose Nanofiber, Slippery Surface, Pickering Emulsion, Release Agent

我々の暮らしを取り巻く構造物には日々様々な付着物があり、それを除去するために多大な労力や危険な作業を必要としている。具体的には鳥糞や落書きによる外観の悪化や不衛生状態、雪による危険作業や交通事故、製造・工事現場での樹脂や泥の付着による作業効率の低下や環境汚染等が挙げられる。

これらの付着物を防ぐ技術として、撥水表面が一般的に知られている。撥水表面は、フッ素コートや微細な凹凸構造を用いることで対象物をはじく特性を持つが、傷や高粘度の汚れには弱く、フッ素の使用による環境への影響が懸念されている。

このような課題に対して、潤滑液を用いて虫を滑らせ捕食するウツボカズラを模倣した「滑液表面」が新たな付着抑制技術として注目されている。本研究では、サステナブル素材であるセルロースナノファイバー（CNF）の緻密なネットワーク形成能、潤滑油の保持能を利用することで、高耐久性の滑液表面の作製を試みた。さらに、揮発性有機化合物（VOC）やフッ素化合物の排出がなく、環境にも使用者にも優しい水系のコーティング剤の開発を検討した。

天然材料であるセルロースを微細繊維状に解繊して得られる CNF は、高い機能性を持つサステナブル素材として注目されている。中でも、2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyll-1-oxy radical (TEMPO) 触媒の存在下で酸化され、カルボキシ基を導入された TEMPO 酸化 CNF は、約 3nm の均一な繊維径が得られ、優れた機械特性とネットワーク形成による高い液体保持能力を有し、多様な応用が期待されている。本研究では CNF のこれらの優れた特性を生かし、高機能な滑液表面の創出を目指した。しかし、CNF は親水性であるため、滑液性を実現するのに有効な疎水的な潤滑油を保持するために CNF の改質が必要であった。そこで、CNF 表面の遊離カルボキシ基にアミノ変性シリコーンを相互作用させることで疎水的に改質し、潤滑油との親和性を向上させるこ

とを試みた。

通常、疎水的な潤滑油と疎水的に改質した CNF（疎水化 CNF）を水中に分散させることは困難である。しかし、CNF が油層と水層の界面に吸着しやすい性質を活用し、乳化と疎水改質を同時に行うことで、潤滑油を疎水化 CNF でカプセル状に覆ったピッカリングエマルジョンを形成することに成功した (Figure 1)¹⁾。これを基板に塗布・乾燥させると、300 nm 程度のエマルジョン由来のカプセル構造が積層した膜を形成し、水滴がわずかな傾斜で滑り落ちる高い滑液性を示した (Figure 2)。

疎水化 CNF と潤滑油を組み合わせた高耐久性滑液膜は、鳥糞、雪、海洋生物、泥、菌などの幅広い対象物の付着を抑制するポテンシャルを有することを確認できた。また、成型加工の現場でもゴムや樹脂製品の成型時に型からスムーズに取り外すことができる離型剤としての応用が見出され、LUNAFLOW®として販売を開始した。この製品は完全水系のコーティング剤で、昨今求められている脱 VOC、脱フッ素に対応した設計であり、環境と作業者の健康に配慮されている。塗布・乾燥により、金型表面に疎水化 CNF/潤滑油の滑液膜が形成され、熔融樹脂やゴムが接触時に物理的に押しのけられにくく、かつ表面に薄いオイル層を形成することで高い離型性と効果の持続性の両立を可能にした。これにより、製造工程における作業効率向上とコスト削減、低炭素排出に貢献している。特に、頻繁な塗り直しが不要な点が大きな強みである。

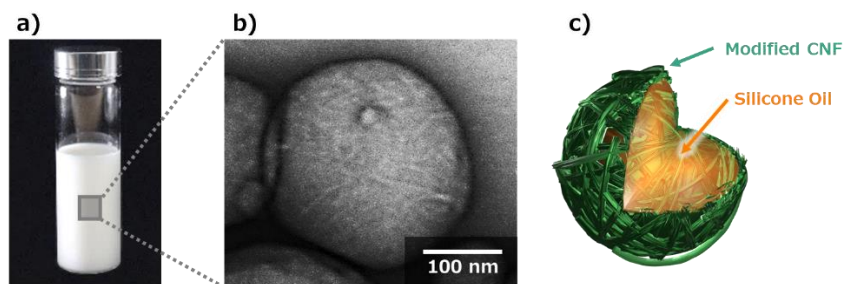


Figure 1. a) Photograph, b) STEM image and c) schematic illustration of modified CNF Pickering emulsion.

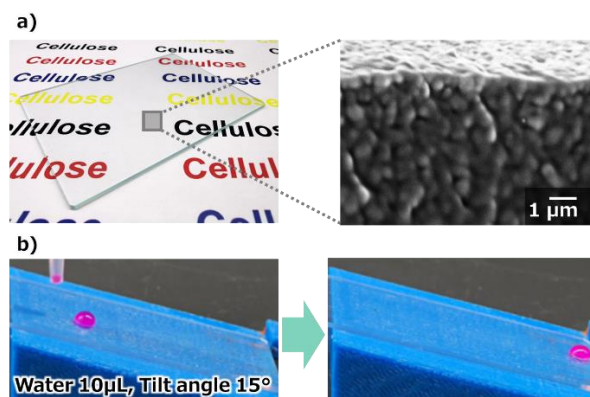


Figure 2. a) Photograph and SEM image of dried film prepared from modified CNF Pickering emulsion. b) Photographs of water droplet slipping on dried film of Pickering emulsion.

1) T. Takeuchi, et al., *ACS Applied Polymer Materials*, **2024**, 6, 8150-8158.

新規シングルサイト触媒を用いた超高分子量ポリエチレン微粒パウダーの製造技術開発

(三井化学) ○齋藤 奨・村田 進・三川 展久・松川 直人・中山 康

Development of Production Technology for Well-Defined Powder of Ultra-High Molecular Weight Polyethylene Using New Single-Site Olefin Polymerization Catalyst (*Mitsui Chemicals, Inc.*) ○Susumu Saito, Susumu Murata, Nobuhisa Mikawa, Naoto Matsukawa, Yasushi Nakayama

Ultra-high molecular weight polyethylene (UHMW-PE) is characterized by its exceptionally high molecular weight and linear molecular structure, which confer outstanding mechanical strength and chemical stability. The researchers have developed a novel MgCl_2 -based activator-supported single-site catalyst, enabling the industrial production of UHMW-PE fine powder with unprecedented high molecular weight, uniform molecular structure, and well-defined spherical particles. In this presentation, a detailed overview of the technological development will be presented, covering the catalyst design concept and aggregation control in the industrial production process, along with examples of the unique applications of the newly developed UHMW-PE powder.

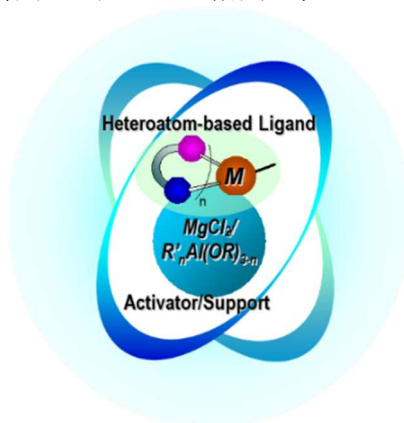
Keywords : Ultra-high molecular weight polyethylene; UHMW-PE

分子量が数百万を超える超高分子量ポリエチレン (UHMW-PE) は、極めて高い分子量和分岐のない分子構造を持ち、優れた機械強度や耐摩耗・低摩擦特性、化学的安定性などユニークな特長を持つ。これらの特長を活かし、産業部材や電池部材、改質添加剤から医療用途まで幅広い分野で利用されている。これら用途での高性能化や新規用途での機能向上に向け、ポリマー分子構造やパウダー形状の根本的な均一化が切望されてきた。今回、新たなシングルサイト担持触媒を開発し、独自の量産プロセスを構築することで、世界に先駆けて UHMW-PE 球状微粒パウダーを創出し、その工業化を達成した。

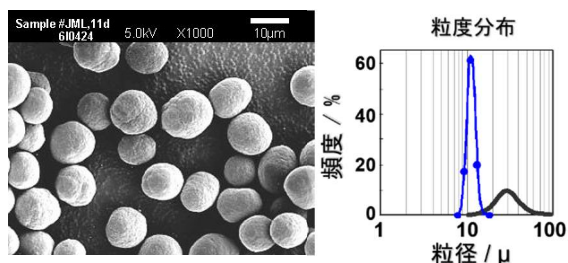
1. 触媒技術開発

塗料添加剤など現行用途の高性能化だけでなく、近年市場ニーズの大きい PFAS フリーの環境対応材や電池部材などの用途に対しても、機能付与のために UHMW-PE のさらなる強度向上などが求められている。一方で、成形加工や添加剤用途では重合パウダーを直接使用することが多いため、非凝集で粒度の揃った球状の微粒パウダーが必要とされている。

そのため、UHMW-PE は「超高分子量」だけでなく、強度向上のための「均一な分子構造」、成形加工性向上や機能性材料用途に必要な「球状微粒化」と「狭粒度分布」を実現することが求められる。「均一な分子構造」には、メタロセン等のシングルサ



イト系錯体触媒の適用が前提となるが、高価な活性化剤（MAO やホウ素化合物）との組合せが必須であり、触媒コストが課題となり得る。また「球状微粒化」、「狭粒度分布」のためには、錯体触媒と活性化剤をシリカ等のサブミクロンサイズの担体に担持し、生成パウダーの形状を制御する技術が必要であるが、既存製法での実現は困難であった。そのため、Ziegler 触媒の性能を飛躍的に向上させた MgCl_2 の電子的相互作用に着目し、新たな着想によるシングルサイト担持触媒の開発を目指した。今回開発を行った MgCl_2 系活性化剤はヘテロ原子含有 FI（フェノキシイミン）触媒^{1,2)} を効果的に活性化でき、期待通りシングルサイト性を示すことを見出した。さらに、FI 触媒の配位子を種々検討した結果、効果的に連鎖移動反応を抑制でき、機能性材料用途に必要な超高分子量域に到達する触媒を得ることに成功した。今回見出した MgCl_2 系活性化剤は結晶性が極度に乱れた高表面積の MgCl_2 を成分とした固体状活性化剤であり、安価原料から容易に合成可能である。加えて、合成処方により活性化剤の粒径制御が可能であることを見出した。緻密に粒径制御された MgCl_2 系活性化剤とエチレン重合量を組み合わせることで、UHMW-PE パウダーの粒径を $5\ \mu\text{m}$ ~ $50\ \mu\text{m}$ の範囲で精密に制御可能である。



2. 工業生産プロセス開発

今回開発した触媒は、遷移金属カチオンが活性種となるため、非極性溶媒中では帯電制御が重要となる。当初、全製造工程を非凝集パウダーの状態で一貫して維持するプロセスが理想と考えていたものの、この方法では安定運転ができず、変更が必要となった。そのため、新たな方針として重合工程で緩やかな帯電凝集状態を形成させ、後工程での剪断を受けても帯電凝集を維持できる処方へ変更し、最終工程に帯電解除を含めた後工程を設けることで、製品として完全非凝集化することを目指した。触媒組成の変更や温和な重合条件の選定、帯電防止剤処方および各工程の低剪断化を実施することで、帯電凝集制御による工業的な製造条件を最終的に確立することができた。

今回開発した UHMW-PE パウダーは、現行用途の性能・品質向上に加えて、新たな機能性付与が必要な新規用途への拡大が期待される。特に市場ニーズの大きいパッケージング用フィルム製品に適用することで、PTFE 同等の摺動特性と優れた耐摩耗性を付与すると同時に、PFAS フリー化にも貢献できる。さらには、フィルム製品で用いられるポリエチレンと同種の素材として適用し機能付与できるため、モノマテリアル材としてリサイクル性を向上させることができる。また、化学的安定性を利用して、電池部材に適用することで充放電効率の向上が実証されるなど今後も幅広い分野での活用が期待される。

1) Y. Nakayama, H. Bando, Y. Sonobe, H. Kaneko, N. Kashiwa, T. Fujita, *J. Catal.* **2003**, 215, 171-175.

2) Y. Nakayama, J. Saito, H. Bando, T. Fujita, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 7546 – 7556.