

## 技術報告

酸素安定同位体  $^{17}\text{O}$  蒸留分離技術の開発

## Development of Oxygen-17 Separation Technology by Oxygen Distillation

櫻井 勇斗\*      木原 均\*\*      神邊 貴史\*  
SAKURAI Hayato    KIHARA Hitoshi    KAMBE Takashi

MRI 検査の解像度を大幅に改善しうる造影剤原料としての利用が期待されている酸素安定同位体  $^{17}\text{O}$  を酸素蒸留法により分離する技術を開発した。 $^{17}\text{O}$  を効率的に濃縮するために小塔径蒸留塔向けの規則充填物の開発及び新規プロセス設計を行い、Water- $^{18}\text{O}$  製造プラント 3 号機に適用した。加えて、ダイナミックシミュレーションにより最適な起動運転方法の検討を行った。これらを実機に採用した結果、装置起動後約 1,000 日で製品濃度に到達し、Water- $^{17}\text{O}$  の製造に国内で初めて成功した。現在、 $^{17}\text{O}$  濃度 10 atom%、生産量 30kg-水/年にて安定的に製造を継続している。

A new technology for separating oxygen-17 by oxygen distillation has been developed.  $^{17}\text{O}$ -labeled water (Water- $^{17}\text{O}$ ) is applicable to contrast materials for magnetic resonance imaging (MRI) and  $^{17}\text{O}$ -MRI can improve resolution in comparison with conventional methods. Small-diameter structured packing columns and a new process were adopted for our No.3 unit to efficiently enrich  $^{17}\text{O}$ . In addition, an optimal start-up operation procedure was examined by dynamic simulations. We succeeded in the production of Water- $^{17}\text{O}$  for the first time in Japan about 1,000 days after start-up. Currently, the unit stably continues to produce  $^{17}\text{O}$  products at an  $^{17}\text{O}$  isotopic purity of  $\cong 10$  atom%, and with a production capacity of 30 kg- $\text{H}_2\text{O}$ /year as designed.

## 1. はじめに

酸素安定同位体の一つである  $^{17}\text{O}$  は、自然界に 0.038%程度存在し、酸素安定同位体の中で唯一核スピンを持つ。 $^{17}\text{O}$  を濃縮した水である「酸素-17 安定同位体標識水 (Water- $^{17}\text{O}$ )」は、核磁気共鳴画像法 (以下、MRI) の造影剤原料としての利用が期待されている。 $^{17}\text{O}$  を用いた MRI 検査 (以下、 $^{17}\text{O}$ -MRI 検査) は従来の画像診断技術である単一光子放射断層撮影や陽電子放出断層撮影と比較して、放射線被曝がないため人体に対して非侵襲的で高解像度の撮像が可能であるという特徴がある。 $^{17}\text{O}$ -MRI 検査技術が確立されれば、広く一般臨床に用いられるだけでなく、脳血流・脳髄液の画像化による様々な疾患の病態解析にもつながる可能性がある<sup>1,2)</sup>。

当社は長年に渡り培ってきた深冷蒸留空気分離技術を応用し、世界初の酸素蒸留法による酸素安定同位体

$^{18}\text{O}$  の分離技術を開発し、2004 年に「酸素-18 安定同位体標識水 (Water- $^{18}\text{O}$ )」製造プラント 1 号機 (年産 100kg)、2013 年に 2 号機 (年産 200kg) を建設した<sup>3,4)</sup>。これらのプラントでは  $^{17}\text{O}$  が最大 1 atom%程度に濃縮しているが、 $^{17}\text{O}$ -MRI 検査用途では、 $^{17}\text{O}$  を 10 atom%以上に濃縮する必要がある。

2015 年に Water- $^{18}\text{O}$  生産量が世界最大規模である 3 号機 (年産 300kg) を建設するにあたり、基本設計段階から 1・2 号機と比較して収率を約 1.5 倍に向上させるために蒸留塔数を大幅に増加させた<sup>5)</sup>。それにより、3 号機では  $^{17}\text{O}$  濃度が 10 atom%以上に濃縮する可能性が見出された。一方で、 $^{17}\text{O}$  は  $^{18}\text{O}$  よりも製品濃度に到達するまでに非常に多くの時間を要することが予測されたため、 $^{17}\text{O}$  を効率的に濃縮するための技術開発が必要であった。

本報では、 $^{17}\text{O}$  の効率的な濃縮を可能とする技術開発によって 3 号機において  $^{18}\text{O}$  製品の生産仕様を満たし

\* 開発本部 プロジェクト推進統括部 同位体プロジェクト

\*\* 開発本部 深冷分離技術部

つつ、かつ  $^{17}\text{O}$  製品の併産を可能とするプロセス設計を行い、Water- $^{17}\text{O}$  の製造に国内で初めて成功したので報告する。

## 2. 酸素安定同位体 $^{17}\text{O}$ 蒸留分離技術

### 2.1 酸素蒸留による $^{17}\text{O}$ 分離の特徴

深冷酸素蒸留による同位体分離では一般的に以下の特徴を持つ。

- 分離係数が極めて 1 に近いいため、多数回の処理が必要
- 天然存在比が小さいため、原料の投入量に対して製品量が非常に小さい
- 装置の起動開始から製品採取までの時間（以下、起動時間）が長い

上記の特徴に対応するために、当社ではステップカスケードを用いた連続多段蒸留プロセスを採用している。ステップカスケードとは、原料を投入する塔の塔径が最も大きく、末端の製品取出部へ塔径を徐々に小さくすることであり、設備コストと動力コストの削減、及び塔内の流量（以下、ホールドアップ）の低減による起動時間の短縮につながる。一方でプロセスが複雑化するが、自社開発した酸素同位体 6 成分系蒸留計算プログラムを用いることで精密なプロセス設計を可能としている。これらにより、 $^{18}\text{O}$  の工業規模の大量生産に成功している。

$^{17}\text{O}$  は Table 1 に示すように酸素安定同位体の中で中間成分であり、かつ天然存在比が最も小さいため、 $^{18}\text{O}$  と比較して濃縮が進みづらく起動時間がさらに長期化するという課題がある。また、 $^{17}\text{O}$  成分の沸点は  $^{16}\text{O}$  と  $^{18}\text{O}$  のちょうど中間に位置するため、一般の多成分分離のような複数カラムを用いた濃縮プロセスは成立しない。そのため、 $^{17}\text{O}$  分離では上記カスケードプロセスによるより精密なプロセス設計技術と起動時間短縮のための技術開発が求められる。

### 2.2 $^{17}\text{O}$ 分離方法の比較

濃度 10 atom% 以上の  $^{17}\text{O}$  の商業規模の生産方法として実用化しているものに一酸化窒素 (NO) 蒸留法がある。その特徴を酸素蒸留法と共に Table 2 に示す<sup>6)</sup>。

一酸化窒素蒸留法は酸素蒸留法と比較して分離係数が大きいというメリットがあるが、毒性や腐食性があるため安全性に問題があり、特に日本国内での大量生産は困難である。

$^{17}\text{O}$ -MRI 検査が脳血流疾患に適用されれば、トンオーダーの需要が見込まれると同時に安定供給が必須とな

る。そこで、支燃性はあるものの NO より比較的安全で当社では空気分離装置や Water- $^{18}\text{O}$  製造プラントで実績があり、大量生産可能で安全な方法である酸素蒸留法を採用することとした。

Table 1 Natural abundance of stable oxygen isotopes

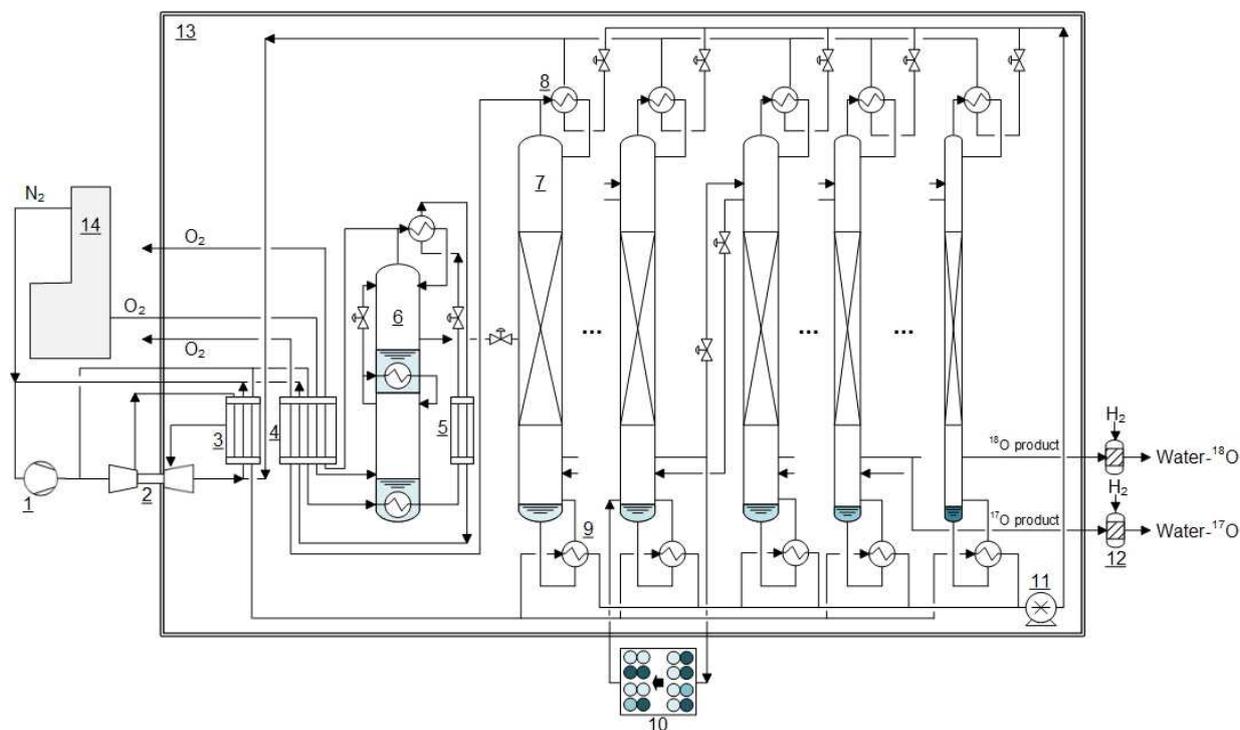
Isotope	Mass	Abundance ratio
$^{16}\text{O}$	16	0.99757
$^{17}\text{O}$	17	0.00038
$^{18}\text{O}$	18	0.00205
Molecule	Mass	Abundance ratio
$^{16}\text{O}_2$	32	0.99591
$^{16}\text{O}^{17}\text{O}$	33	0.00074
$^{16}\text{O}^{18}\text{O}$	34	0.00407
$^{17}\text{O}_2$	34	$1.37 \times 10^{-7}$
$^{17}\text{O}^{18}\text{O}$	35	$1.51 \times 10^{-6}$
$^{18}\text{O}_2$	36	$4.16 \times 10^{-6}$

Table 2 Comparison of  $^{17}\text{O}$  separation method by isotope distillation

Material	NO	O <sub>2</sub>
Operating pressure	100 kPa	100 kPa
Temperature	120 K	90 K
Separation factor	1.018 ( $^{14}\text{N}^{16}\text{O}$ - $^{14}\text{N}^{17}\text{O}$ )	1.003 ( $^{16}\text{O}^{16}\text{O}$ - $^{16}\text{O}^{17}\text{O}$ )
Handling	Toxic, corrosive	Combustion -supporting
Production scale	Tens of kg/year is upper limit	Ton/year is possible

## 3. プラント仕様

Water- $^{18}\text{O}$  製造プラント 3 号機の系統図を Figure 1 に、写真を Figure 2 に示す。また、プロセス仕様を Table 3 に示す。基本的な構成はプラント 1・2 号機と同様であるが、蒸留塔群の中間部に  $^{17}\text{O}$  製品取出部があるという点に違いがある。また、これまで小塔径の酸素同位体蒸留塔には不規則充填物が適用されていたが、後述する小塔径規則充填物の開発により、蒸留塔はすべて規則充填物が充填された蒸留塔である。



- |   |                           |  |
|---|---------------------------|--|
| 1 : Nitrogen compressor                 | 2 : Expansion turbine     | 3 : Heat exchanger 1                       |
| 4 : Heat exchanger 2                    | 5 : Heat exchanger 3      | 6 : Ultra pure oxygen distillation columns |
| 7 : Oxygen isotope distillation columns | 8 : Condensers            | 9 : Reboilers                              |
| 10 : Isotope scrambler                  | 11 : Liquid nitrogen pump | 12 : Hydrogenators                         |
| 13 : Cold box                           | 14 : Air separation unit  |  |

Figure 1 Flowsheet of No.3 unit



Figure 2 Oxygen-18 separation unit (No.3)

Table 3 Specification of No.3 unit

Product	Water- <sup>17</sup> O	Water- <sup>18</sup> O
Capacity	30 kg-H <sub>2</sub> O/year	300 kg-H <sub>2</sub> O/year
Enrichment	<sup>17</sup> O ≥ 10 atom%	<sup>18</sup> O ≥ 98 atom%
Dimension	W12.5 × D4.3 × H70 × 2m	

### 3. 基本設計

3号機の基本設計は以下の基本方針の下に決定した。

- <sup>18</sup>O 生産仕様を満たしつつ 10 atom%<sup>17</sup>O の併産が可能なプロセスとすること
- 1・2号機のプロセスでは5年程度と見込まれる起動時間を短縮すること

これらを解決するため、ハード面の改良として小塔径蒸留塔向けの規則充填物の開発と新規プロセスの開発を実施した。加えてダイナミックシミュレーションを用いて起動時間の予測と最適な起動運転方法の検討を実施した。

#### 4.1 小塔径規則充填物の開発

蒸留による同位体分離の起動時間に直結するパラメータとしてホールドアップがある。ホールドアップとは蒸留装置内の目的成分の気体量と液体量の合計である。特に最大の濃度となる製品取出部に近い蒸留塔のホールドアップの影響が大きい。これまで小塔径の蒸留塔に適用できる規則充填物が存在しなかったため、1・2号機では不規則充填物が使用されており、不規則

充填物は規則充填物と比較して圧力損失及びホールドアップが大きいという課題があった。不規則充填物をすべて規則充填物とすることで、起動シミュレーション上で約 20%起動時間を短縮できることわかった。そこで今回、プラント製作部門と共同で同位体蒸留に適した小塔径規則充填物の開発を実施した<sup>7)</sup>。今回開発した小塔径規則充填物の写真を Figure 3 に示す。

試作した充填物を当社で保有する深冷蒸留試験装置で蒸留性能評価試験を行った。装置の構成図を Figure 4 に、試験条件を Table 4 に示す。試験は、装置に空気を仕込み、塔頂圧力 150kPa として全還流条件で行った。リボイラの熱源には窒素ガス、コンデンサの寒冷源には液体窒素を使用した。評価方法としては、系内が定常状態に達した時点で、塔頂と塔底の酸素濃度を測定し、その値と空気用蒸留計算プログラムによる推算値を比較するというものである。



Figure 3 Small-diameter structured packing column

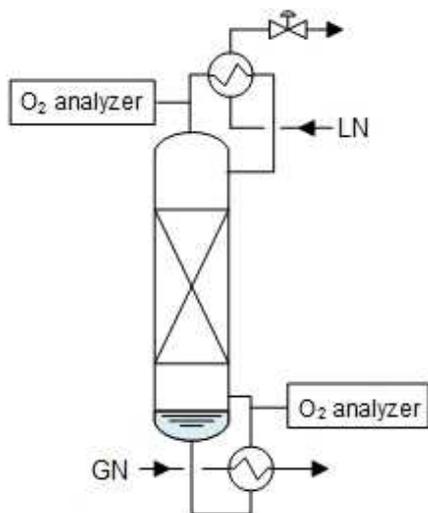


Figure 4 Flowsheet of cryogenic distillation unit

Table 4 Experimental condition of distillation test

Column I.D.	80 mm
Packing height	1 m
System	N <sub>2</sub> -O <sub>2</sub> system
Pressure	150 kPa

試験の結果、塔頂と塔底での酸素濃度はそれぞれ 0.37%と 68%であった。これは空気用蒸留計算プログラムによる推算値とはほぼ同等であり、開発した小塔径規則充填物が従来の規則充填物と同等の性能をもつことを示した。また、圧力損失についても従来の規則充填物と同程度であった。以上の結果より、開発品の実機への採用を決定した。

#### 4.2 新規プロセス設計

プロセス設計では、2つの製品の生産仕様を同時に満たすことができる濃縮プロセスを新規に検討した。特に <sup>17</sup>O については、起動時間の短縮も可能となるプロセスとした。プロセス設計には 1・2号機でも使用した酸素同位体 6成分系蒸留計算プログラムを用いた。酸素蒸留塔はすべて規則充填塔として計算した。通常、<sup>17</sup>O は蒸留塔群のちょうど中間部分で濃度ピークが形成されるが、当該部は塔径が比較的大きいためホールドアップが大きく起動時間が長期化してしまう。そこで、ホールドアップの小さい後半の蒸留塔において <sup>17</sup>O 濃度のピークが形成されるように各蒸留塔における同位体濃度を調整し、<sup>17</sup>O<sup>18</sup>O を主成分として濃縮するプロセスとした。Figure 5 に決定したプロセスの定常状態における蒸留塔内の同位体組成分布を示す。

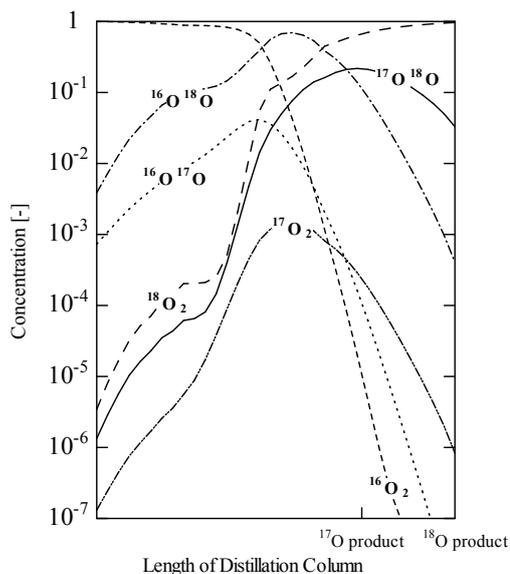


Figure 5 Concentration profile of isotopic oxygen in proposed process

### 4.3 ダイナミックシミュレーション

前項のプロセスについて、ダイナミックシミュレーションにより起動時間の予測と最適な起動運転方法の検討を行った。 $^{17}\text{O}$ は $^{18}\text{O}$ と比較して起動時間が長いいため、 $^{18}\text{O}$ 製品を採取しながら $^{17}\text{O}$ を濃縮することになる。そのため、従来行ってきたダイナミックシミュレーションを用いた起動運転中の同位体スクランブラの接続位置の最適化だけでなく、 $^{18}\text{O}$ 製品の採取量に着目した起動運転方法の最適化を検討した。検討の結果、 $^{18}\text{O}$ 製品の採取量を一時的に計画値以上にすることで $^{17}\text{O}$ 濃縮を促進できることが判明した。 $^{18}\text{O}$ 製品を計画値以上で生産することにより、 $^{17}\text{O}$ 濃度ピークをホールドアップの小さい後半の蒸留塔にシフトさせることができるためである。上記の方法を採用してシミュレーションを行った結果、起動時間は約940日であると予測された。

## 4. Water- $^{17}\text{O}$ 製造

装置起動後約半年で $^{18}\text{O}$ 濃度が製品濃度に到達し、Water- $^{18}\text{O}$ の製造を開始した。その後は、Water- $^{18}\text{O}$ の製造を行いながら $^{17}\text{O}$ の濃縮を継続した。 $^{17}\text{O}$ の起動運転中は、 $^{18}\text{O}$ 濃度に注視しながら $^{18}\text{O}$ 製品の採取量の調整を行い、 $^{17}\text{O}$ 濃縮の促進を図った。調整はダイナミックシミュレータでの結果と各塔底の実測値に基づき実施した。そして、装置起動後約1,000日で $^{17}\text{O}$ 濃度が製品濃度に到達し、Water- $^{17}\text{O}$ の製造を開始した。なお、この起動時間は途中の定期メンテナンスに伴う装置停止期間を含んでおり、それらを考慮するとほぼシミュレーションの予測と一致する。Figure 6に $^{17}\text{O}$ 濃度変化の推移と起動運転中の $^{18}\text{O}$ 製品の採取量の結果を示す。

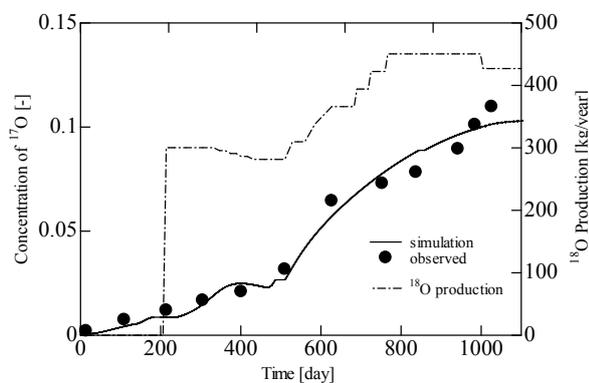


Figure 6  $^{17}\text{O}$  concentration and  $^{18}\text{O}$  production vs. time

シミュレーションと測定結果は良好な一致を示した。また、 $^{18}\text{O}$ 製品の採取量を装置起動後約500日から上げ

ていったところ、それに対応して $^{17}\text{O}$ 濃度変化の傾きが大きく上昇しており、 $^{17}\text{O}$ 濃縮が促進されたことがわかる。

## 5. おわりに

酸素蒸留による $^{17}\text{O}$ 蒸留分離技術を開発し、Water- $^{17}\text{O}$ の製造に国内で初めて成功した。酸素蒸留による $^{17}\text{O}$ の工業規模の生産は世界初である。小塔径規則充填物の開発、新規プロセス設計及びダイナミックシミュレーションによる起動運転方法の最適化により $^{17}\text{O}$ を効率的に濃縮し、5年程度と見込まれた起動時間を2年半に短縮することができた。

現在、同位体濃度及び生産量ともに仕様を満足して安定的に製造を継続している。今後もWater- $^{17}\text{O}$ の安定供給を続け、 $^{17}\text{O}$ -MRI検査技術の開発をサポートしていく。

$^{17}\text{O}$ -MRI検査技術が確立されればWater- $^{17}\text{O}$ をより安価かつ大量に供給することが求められる。今後はWater- $^{17}\text{O}$ の製造コスト低減を目指し、 $^{17}\text{O}$ 蒸留分離技術を活かしつつ新たな同位体分離技術の開発にも取り組んでいく。

### 参考文献

- 1) Kudo K. et al., Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2018, 47(5), p1373-1379.
- 2) Kudo K. et al., Magnetic Resonance in Medical Science, 2018, 17(3), p223-230.
- 3) 木原均, 神辺貴史, 林田茂, 川上浩. 酸素同位体 $^{18}\text{O}$ 分離装置-プロセスの開発-. 大陽日酸技報, 2004, 23, p14-19.
- 4) 神辺貴史, 木原均, 林田茂, 川上浩. 酸素同位体 $^{18}\text{O}$ 分離装置-商業化実証装置の開発-. 大陽日酸技報, 2004, 23, p20-25.
- 5) 石井政輝, 木原均. PETガン診断薬原料「水- $^{18}\text{O}$ 」製造プラント3号機. 大陽日酸技報, 2016, 35, p13-14.
- 6) B. B. Mcinteer, R. M. Potter, Industrial & Engineering Chemistry Process Design and Development, 1965, 4, 1, p35-42.
- 7) 大陽日酸株式会社. 規則充填物. 特許第5661215号2015-1-28.