

## インライン分析を活用した反応プロセス解析と安全性評価

富士フイルム株式会社 ファインケミカル生産部

○大森 皓史, 石田 信也, 瀬尾 究

## Reaction process analysis and safety assessment using inline monitoring(PAT)

Koji Omori, Shinya Ishida, Kiwamu Seo

Fine Chemical Production Division, Fujifilm Corporation

キーワード：工程解析技術、安全性評価、反応プロセス解析、反応速度論解析

Keywords：Process analytical technology(PAT), Safety assessment, Reaction process analysis, Reaction kinetics analysis

## 1. はじめに

近年、化成品や医薬品原薬のプロセス開発において反応を詳細に理解し安全な設備設計や開発期間の短縮につなげる試みとしてインライン分析(PAT, Process Analytical Technology)が注目されている。PATは反応挙動をリアルタイムで測定できるため、反応暴走の原因となる急激な反応や品質の低下を招く副反応の発生箇所を特定することができ、より確度の高い処方開発に貢献する。本発表ではトリホスゲンの暴走反応の解明と制御およびフロー反応における反応制御/発熱制御の2テーマでのPAT(RC-1, React IR)活用事例を紹介する。

## 2. トリホスゲンの分解挙動の解明

トリホスゲン(Trichloroethylene)は炭酸エステルを生成する際の有用な原料であるが、その反応挙動を直接的に観察した例は少ない。直接観察できない理由として、トリホスゲンは非常に反応性が高く水などとの接触で容易に分解してしまうため、一般的な分析機器での測定は難しい。また、ホスゲンは毒性が高いことから、サンプリングは危険であり従来の分析法では煩雑な操作となる。そこで本報告ではインラインで測定可能なReact IRを用いてトリホスゲンの分解挙動を評価した(Figure 1)。その結果、トリホスゲンはアミン滴下と同時にすべて分解し、急激な発熱の原因となることが分かった(Figure 2)。本結果を受け、トリホスゲンの急激な分解を避ける処方として、トリホスゲンを滴下する処方に改良した。

## 3. フロー反応における反応速度論解析と反応速度/温度シミュレーション

近年、化成品や医薬品原薬のプロセス開発においてフロー反応の活用が進んでいる。フロー反応は生産量に合わせて原料を流しながら連続的に投入することで、反応を精密に制御し、反応終了と同時に生成物を得ることができる。このフローの特性を活用することで、従来よりも高純度な製品を多品種少量生産のニーズに合わせて生産可能である。一方で安全に高品質の製品を作り続けるためには詳細な反応の理解が不可欠である。そこで本報告では、メトラー社のReact IRとRC-1の2種類のPATを用いることで反応を詳細に理解し処方/設備設計に反映したので報告する。

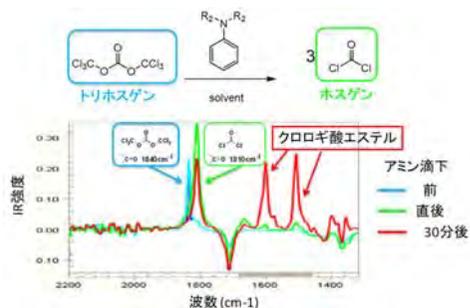


Figure 1. React IR による IR 測定結果

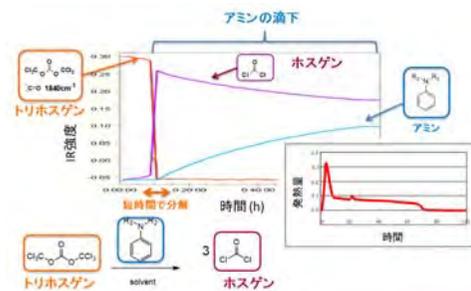


Figure 2. トリホスゲンの分解挙動

## 奨励賞 伊里 友一朗 殿、一瀬 慶人 殿、大森 皓史 殿

「テトラヒドロフラン過酸化物の生成と分解に関する詳細反応機構」

伊里友一朗 (いざと・ゆういちろう)

略歴：

- 2008年 横浜国立大学工学部 物質工学科卒業
- 2010年 横浜国立大学大学院 環境情報学府 環境リスクマネジメント専攻  
博士課程前期修了
- 2010年 住友化学株式会社入社 (2013年9月まで)
- 2015年 日本学術振興会特別研究員 (DC2)
- 2016年 横浜国立大学大学院 環境情報学府 環境リスクマネジメント専攻  
博士課程後期修了  
博士 (工学)
- 2016年 横浜国立大学 先端科学高等研究院招聘助教
- 2016年 日本学術振興会特別研究員 (PD)
- 2016年 横浜国立大学大学院 環境情報研究院助教 (現在に至る)



「粒径及び粒子凝集が粉じん雲中の火炎伝ば挙動に及ぼす影響」

一瀬慶人 (いちのせ・けいと)

略歴：

- 2014年 東京大学 教養学部 理科一類入学
- 2018年 東京大学 工学部 化学システム工学科卒業
- 2018年 東京大学大学院 工学系研究科 化学システム工学専攻入学



「粒径及び粒子凝集が粉じん雲中の火炎伝ば挙動に及ぼす影響」

大森皓史 (おおもり・こうじ)

略歴：

- 2007年 京都工芸繊維大学 繊維学部 高分子学科卒業
- 2009年 大阪大学大学院 理学研究科 高分子科学専攻修士課程修了
- 2009年 富士フイルム株式会社入社

