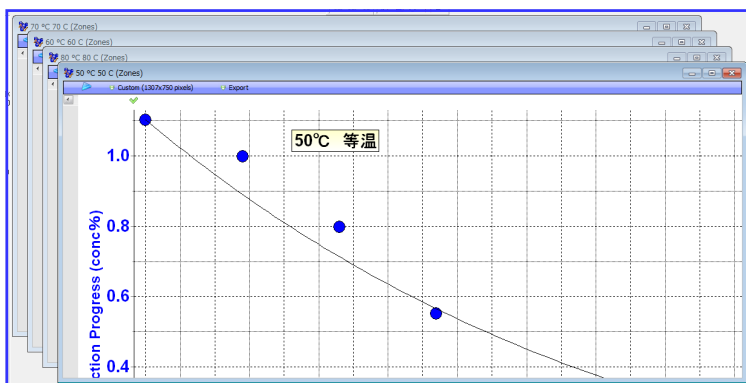


Technical Note テクニカルノート AKTS- 04 '12-10-22

Title: HPLC・データによる有機合成反応プロセスの解析手順

有機合成プロセスによるHPLCデータ測定

① HPLC測定データをAKTSソフトにLoad



② Kinetics コマンドをクリックする。

③ 初期濃度、終点濃度の設定

④ 反応モデル式選択または定義

④-1 選択

④-2 定義

⑤ Kinetics 計算処理

⑥ 活性化エネルギー値のOEA計算

⑦ 信頼性区間95%の統計計算 (通常は計算省略)

⑧ 反応モデルおよび活性化エネルギーとパラメータの決定

nth-order with autocatalysis : $da/dt=k1*(1-a)^n1+k2*(1-a)^n2*a^m2$

⑨ 反応予測

(合成反応シミュレーション)

テクニカル・ノートAKTS-02では医薬品など製剤の加速劣化試験から得られたHPLCの濃度データから寿命予測する場合の解析手順について説明しました。加速試験温度が比較的40~80°Cと低いため、加速劣化試験の期間は数週間から数ヶ月を要します。

一方、有機合成においていくつかの等温条件プロセスにおけるHPLC濃度データから反応評価することが可能です。この場合、反応プロセス時間の数時間から数10時間における濃度変化データが得られれば反応速度論解析が可能です。

解析フローは左図に示す①~⑨の9ステップとなります。

長期間の寿命予測と有機合成の反応解析の解析手順は全く同じですが、劣化加速試験と有機合成反応では測定時間が全く違います。

熱分析や熱量計データのようなIn-situ測定データによる解析の場合、測定データは1点/秒のように膨大なデータとなります。

一方、Ex-situのHPLCデータでは各温度条件ごとに10点程度、合計では多くても数10点の数少ない測定データから計算することになります。そのために活性化エネルギーを求めるには最初から反応モデルを定義しておき、それに沿って測定データを最適化しながら設定された反応式の各パラメータ値を算出します。

次ページに有機合成反応の例として

- 1) 等温合成反応を70,80,90,100°Cの4ステップ
 - 2) 原料物質のA濃度変化が20%~0%
 - 3) 合成時間 8時間~24時間程度
 - 4) n次反応
- と想定したHPLCデータを使って説明します。

この説明で使用する加速試験データ(HPLC濃度データ)はテクニカルノートAKTS-01の測定データの時間軸をweekから時間(h)に変換した架空のデモデータです。

Technical Note テクニカルノート AKTS- 04 '12-10-22

Title: HPLC・データによる有機合成反応プロセスの解析手順

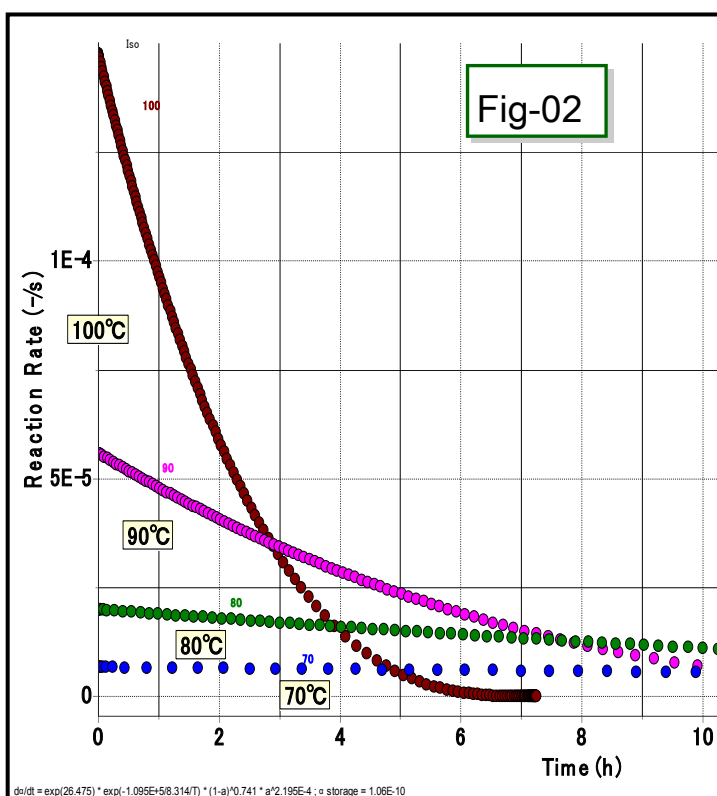
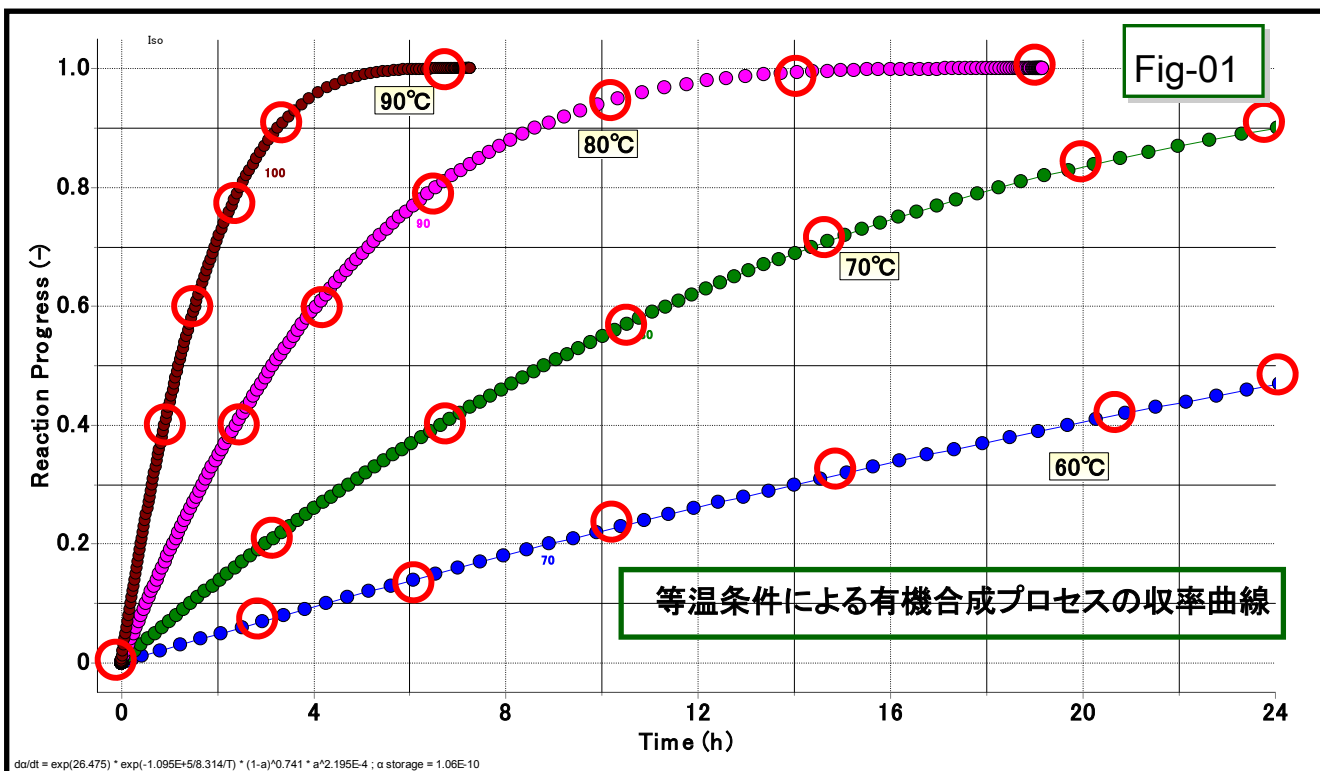


Fig-01は 60~90°C等温条件、n次反応で進行する合成反応の反応収率曲線を示します。Fig-02は同じプロセスの反応速度曲線です。等温反応熱量計のようなIn-situ測定ではFig-02のように発熱速度がデータとして得られます。

一方、HPLC測定の場合はある生成物の濃度 (wt%)について、いくつかの等温条件下で適当な経過時間ごとに数10点をサンプリングして測定します。

HPLC測定のサンプリングはFig-01の赤丸で示すように、できるだけ濃度変化の広い範囲とサンプリング回数が多いことが望まれます。

寿命予測の等温・加速劣化試験データは低温条件の試験時間が長くなるので、わずかな変化率までのデータしか得られないことが多いです。

合成反応の場合は高温等温条件では実験時間が短くなり、適正なサンプリング・インターバルにならないことがある。このようなことを避けるため予め、実験計画を練ることが必要になります。

新しく登場したAKTS/Thermokinetics ソフトウェアでは熱量計のように数万点の測定データだけでなく、HPLCのような限定された数10点の測定データが扱えるようになりました。

PalMetrics

〒350-1328 埼玉県狭山市広瀬台2-16-15 さやまIC21
電話 04-2941-3090 FAX 04-2941-3095

Technical Note テクニカルノート AKTS- 04 '12-10-22

Title: HPLC・データによる有機合成反応プロセスの解析手順

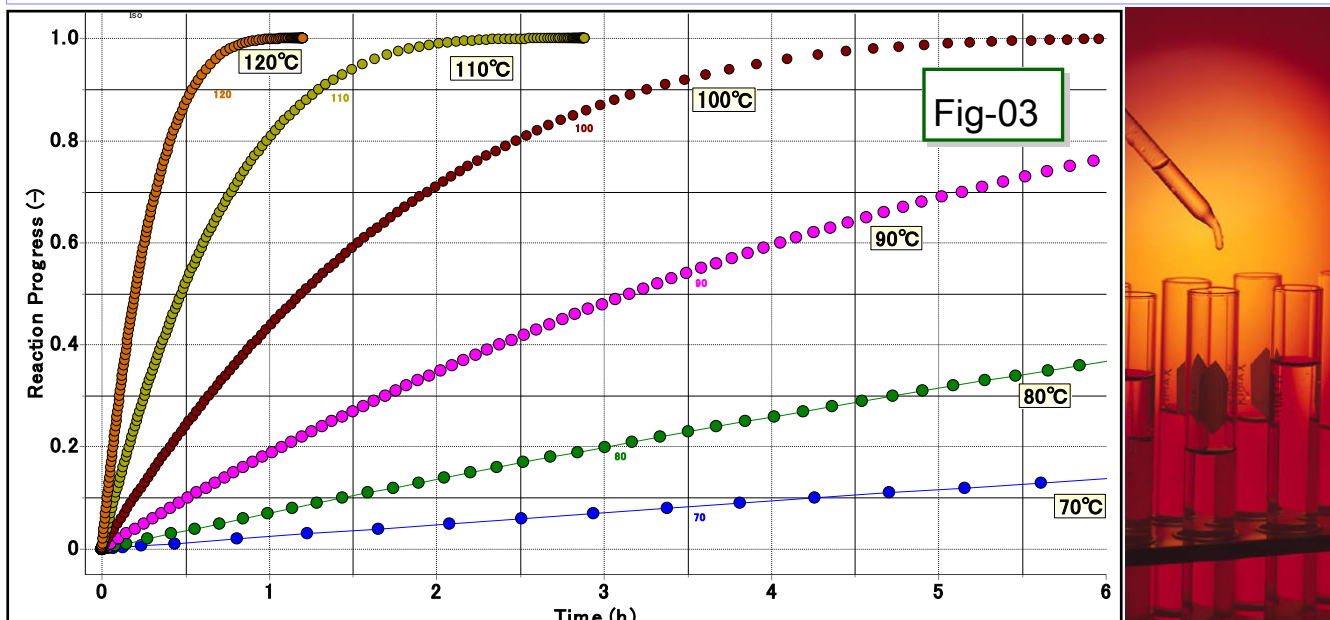
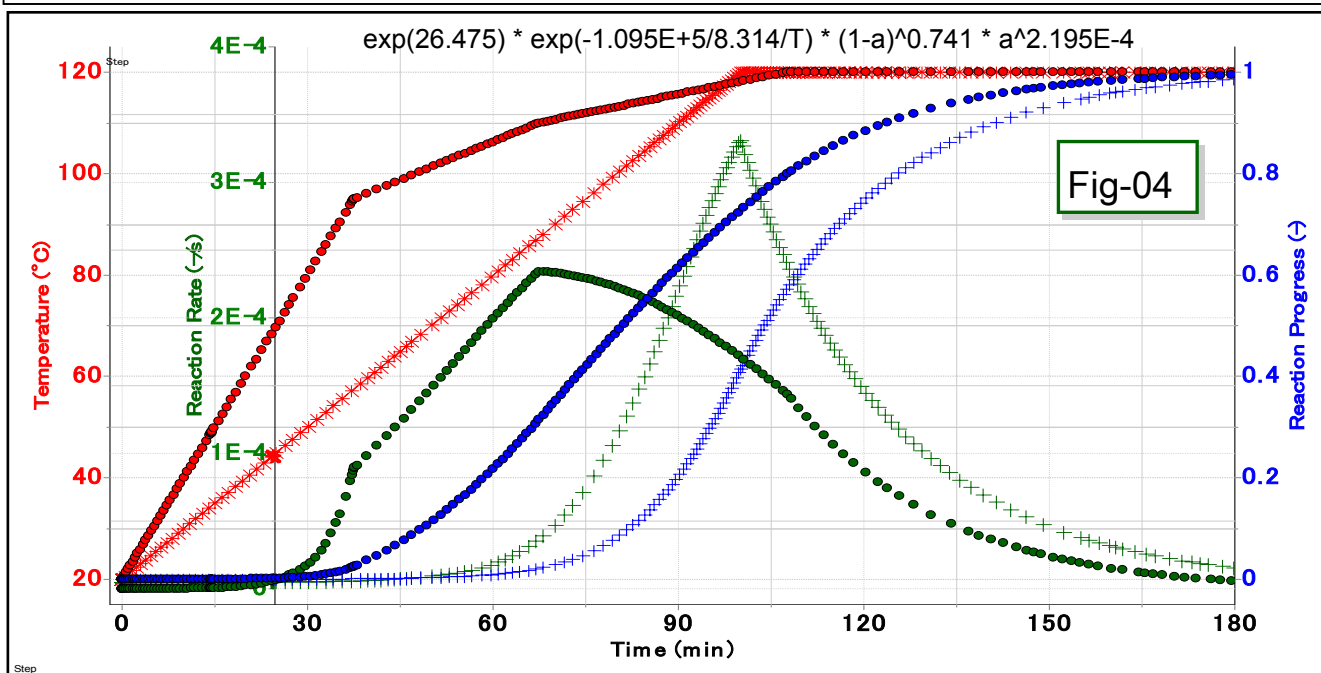


Fig-01に示すように、HPLCによる濃度(wt%)測定データ数は限定されているが、反応モデル式を定義したのち、3~4種類の等温条件下での合成反応プロセスの濃度データからKineticsを求め、さらに最適化計算することにより活性化エネルギーなどのパラメータを算出します。このパラメータを使ってさまざまな温度・時間条件での反応予測することができるようになります。

Fig-04は得られたKineticsから反応プロセス中の温度条件を設定してシミュレーションしてみました。
①は20°Cから120°Cまで1K/minで昇温し、120°Cで2時間保持した場合、反応率はほぼ100%に達します。
②は20°Cから95°Cまで2K/minで昇温し、95°C→110°C→120°Cへ段階的に昇温速度を落としながら120°Cで1時間保持した場合です、反応率は同じですが、反応速度が大きくなるように反応させています。



HPLCによる反応収率データと反応熱量計による発熱曲線から得られる反応収率とは通常は相関があります。