

日本プロセス化学会
2015 ウィンターシンポジウム
講演要旨集

J. S. P. C.

The Japanese Society for Process Chemistry

2015 年 11 月 27 日(金)

徳島大学（蔵本キャンパス）
長井記念ホール

主催：日本プロセス化学会

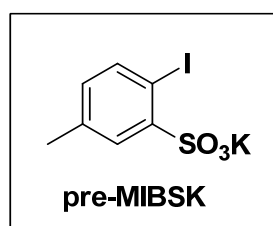
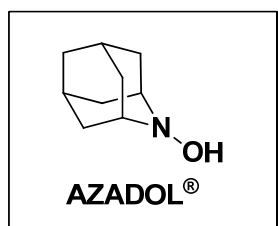
協賛：有機合成化学協会、分離技術会

医薬品原薬開発をトータルにサポート

- 新規合成ルート提案および開発研究
- 製造プロセス研究（反応条件最適化、危険性評価、スケールアップ）
- 医薬品原薬・中間体の GMP 製造（治験薬および前臨床試験サンプル対応）
- カラム精製（GMP、200 mmID x 1,000 mmL、600 mmID x 1,500 mmL）
- 試験法開発、規格設定、安定性試験
- 不純物・代謝物合成
- MF 申請資料作成

【得意技術】

- 不斉合成（Sharpless 酸化、Mn-Salen 酸化、Ti-Salalen 酸化、アミン-ボラン還元）
- プロスタグランジン類、活性型ビタミン D3 類（高活性化合物の取り扱い）
- 高活性アルコール酸化触媒（AZADOL[®]、pre-MIBSK）



医薬品事業部ファインテック部 〒101-0054 東京都千代田区神田錦町3-7-1

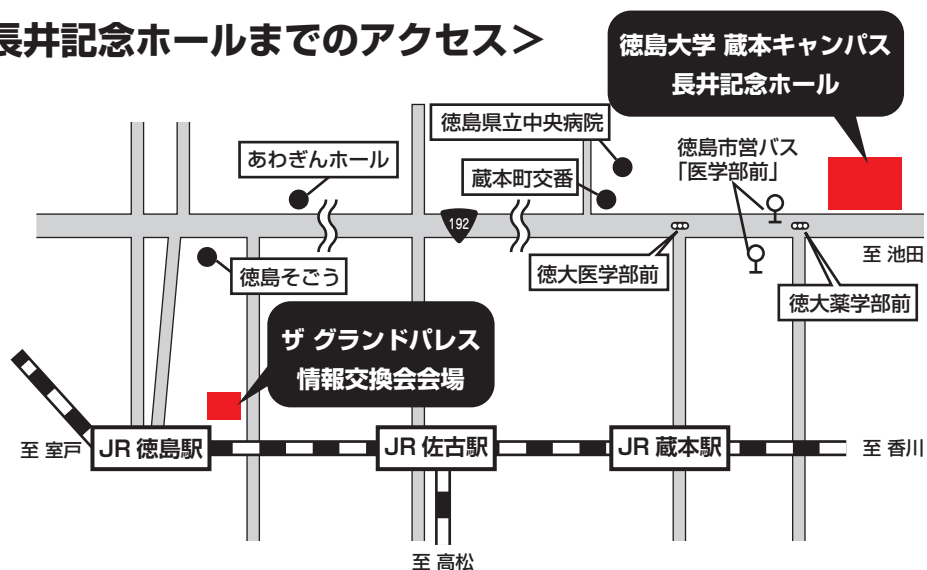
TEL: 03-3296-8005 FAX: 03-3296-8210 e-mail: finetech@nissanchem.co.jp

URL: <http://www.nissanchem.co.jp/products/pharmaceuticals/finetech.html>

<徳島大学蔵本キャンパス案内図>



<長井記念ホールまでのアクセス>



・JR 利用の場合

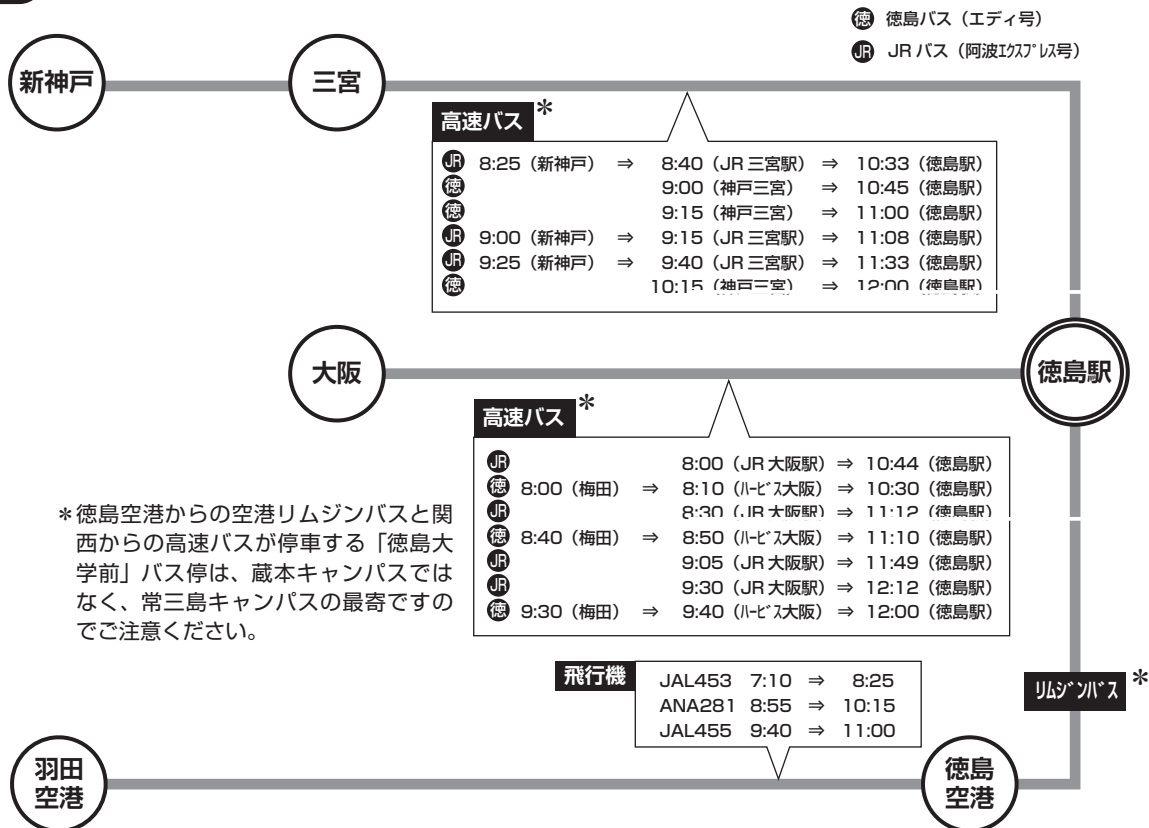
JR 徳島線「徳島」駅より「蔵本」駅まで12分、「蔵本」駅下車徒歩5分

・バス利用の場合 15分

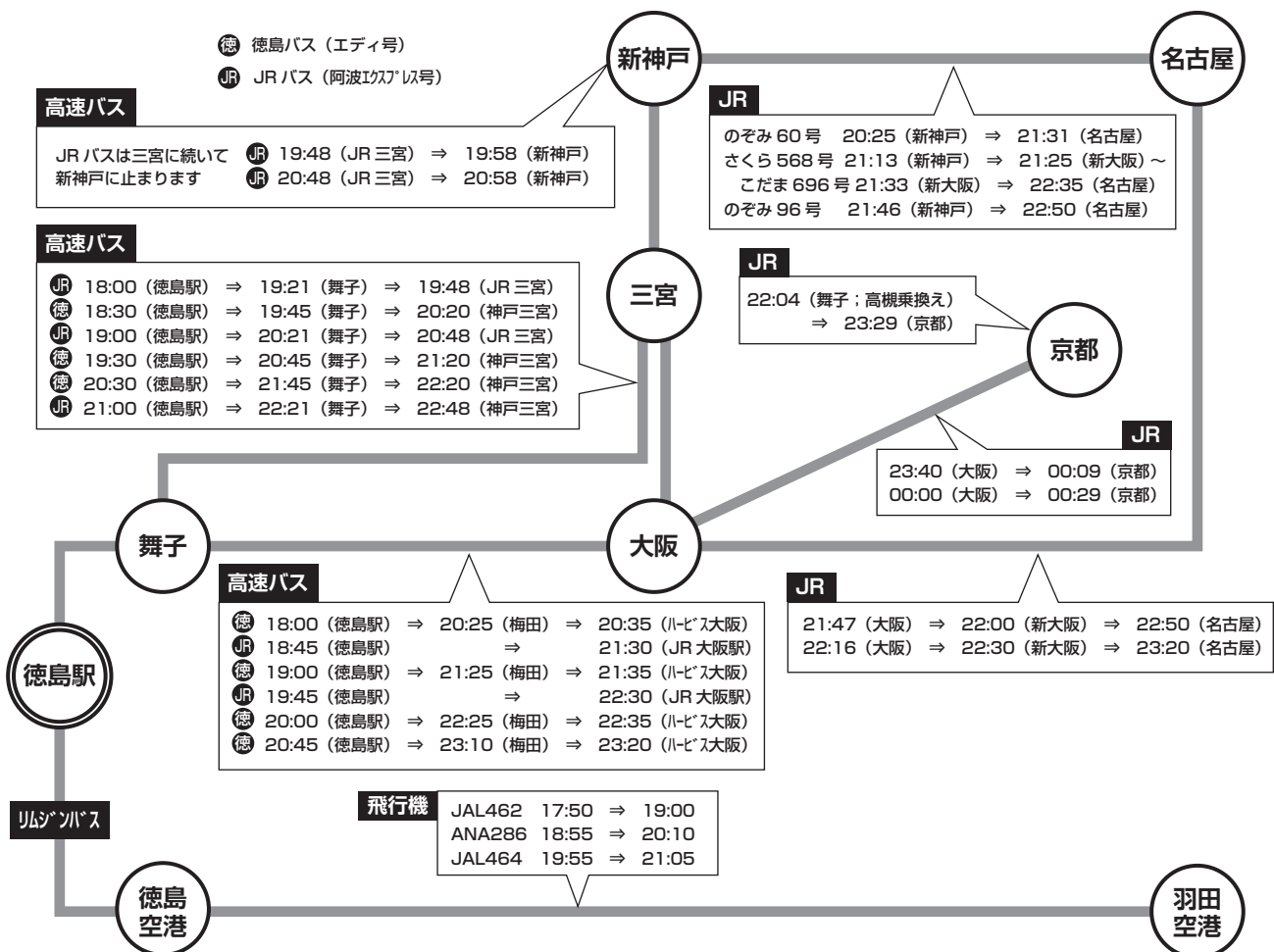
徳島駅前より徳島市営バス乗場 B①「中央循環（右回り）」、「上鮎喰」行、「名東」行、「天の原西」行、「地藏院前回転場」行に乗り、「医学部前」下車徒歩1分

交通案内 (出発・到着時刻は変更される可能性があります。) (各社のホームページ等で確認の上、ご準備ください。)

行き



帰り



日本プロセス化学会

2015 ウィンターシンポジウム プログラム

11月27日(金)

- 13:00 ~ 13:05 開会の辞 外輪 健一郎(徳島大学)
- 13:05 ~ 13:40
(招待講演 1) 生物を用いた生産プロセスの特徴と課題ー抗体医薬を例としてー
大政 健史(大阪大学) 座長: 南川 典昭(徳島大学)
- 13:40 ~ 14:15
(招待講演 2) 次世代バイオ医薬の創生・製造の化学的アプローチ
朝井 洋明(糖鎖工学研究所) 座長: 小池 晴夫(日本バルク薬品)
- 14:15 ~ 14:50
(招待講演 3) 創薬研究中期からのプロセス化?
舩屋 圭一(ペプチドリーム) 座長: 角田 鉄人(徳島文理大学)
- 14:50 ~ 15:05 休憩
- 15:05 ~ 15:20 2015 JSPC 優秀賞授賞式
- 15:20 ~ 15:35 2015 JSPC 優秀賞受賞講演 座長: 林 雄二郎(東北大学)
- (JSPC 優秀賞 1) アルデヒド、ケトンの実用的メチレン化試薬の開発
○安藤香織・小林峻久・内田成晃(岐阜大学工学部化学・生命工学科)
- 15:35 ~ 15:50
(JSPC 優秀賞 2) ALK 阻害剤 ASP3026 の結晶多形制御に影響を及ぼす不純物の同定と
その抑制
○高濱佑次・竹口和宏・小櫃和義・上田教弘・織井亮毅・
大東篤・家田成・岡田稔(アステラス製薬 合成技術研究所)
- 15:50 ~ 16:25
(招待講演 4) Orantinib 原薬晶析プロセスの実験計画法による残留溶媒量及び
粒子径分布の最適化
佐藤 弘康(大鵬薬品工業) 座長: 増井 義之(シオノギファーマケミカル)
- 16:25 ~ 16:30 閉会の辞 安芸 晋治(大塚製薬)
- 18:00 ~ 20:00 情報交換会(ザ グランドパレス)

講演者プロフィール

招待講演 1 大政 健史 (大阪大学)

招待講演 2 朝井 洋明 (糖鎖工学研究所)

招待講演 3 舩屋 圭一 (ペプチドリーム)

招待講演 4 佐藤 弘康 (大鵬薬品工業)

J S P C 優秀賞 1 安藤 香織 (岐阜大学)

J S P C 優秀賞 2 高濱 佑次 (アステラス製薬)

大政 健史 Takeshi Omasa

大阪大学 教授 徳島大学 客員教授



【略歴】

1992 年 大阪大学大学院工学研究科博士後期課程修了

1992 年 大阪大学工学部応用生物工学科 助手

2005 年 大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻 助教授

2010 年 徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部 教授

2015 年 大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻 教授

2010 年 徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部 客員教授

【受賞歴】

2006 年 日本生物工学会 第 27 回 照井賞 (生物化学工学分野)

【専門】

生物化学工学

朝井 洋明 Hiroaki Asai

株式会社 糖鎖工学研究所 代表取締役社長



【略歴】

1983 年：鹿児島大学理学部化学科入学
1987 年：同大学卒・同大学大学院理学研究科入学
1989 年：同大学院理学研究科修了（修士）職歴・研究歴
1989 年：大塚化学（株）徳島研究所研究員
1997 年：同社 大阪支店 係長
2002 年：同社 化学品開発部 課長
2006 年：同社 探索研究所 所長
2008 年：（株）オーガンテクノロジー代表取締役 2014 年退任
2009 年：同社 糖鎖工学研究所 所長
2010 年：同社 執行役員
2011 年：同社 取締役（研究開発担当）2013 年退社
2012 年：糖鎖工学研究所分社化 代表取締役 現在至る

以上

舩屋 圭一 Keiichi Masuya

ペプチドリーム（株）取締役研究開発部長
Novartis Leading Scientist



【略歴】

1998 年 東京工業大学理工学研究科博士課程修了
1998 年 三菱化学医薬部門 横浜総合研究所研究員
2001 年 ノバルティス 筑波研究所研究員
2005 年 Novartis AG Basel Project Leader
2010 年 Novartis AG Basel Group Leader
2014 年 ペプチドリーム（株）取締役研究本部長

【受賞歴】

2004 年 Oncology President Award
2007 年 Novartis Institutes for Biomedical Research Catalyst Award
2008 年 Novartis Intersite Lectureship Award
2009 年 Novartis Institutes for Biomedical Research Catalyst Award
2011 年 Novartis Institutes for Biomedical Research Team Award
2012 年 VIVA Award; Novartis Leading Scientist

佐藤 弘康 Hiroyasu Sato

大鵬薬品工業株式会社

CMC 本部 合成技術研究所



【略歴】

2002 年 徳島大学工学部化学応用工学科卒業

2004 年 徳島大学大学院工学研究科博士前期課程化学応用工学専攻修了

2004 年 大鵬薬品工業株式会社入社（工業化技術研究所（現 合成技術研究所））

2015 年 岩手大学大学院工学研究科博士後期課程フロンティア物質機能工学専攻修了（工学博士）

現在に至る

安藤 香織 kaori Ando

岐阜大学 教授



【略歴】

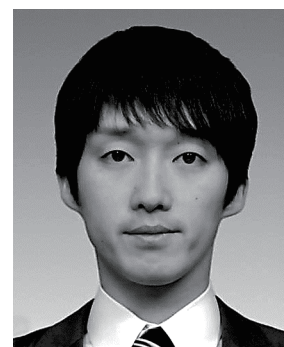
- 1981 年 東京大学理学部化学科卒業
- 1983 年 東京大学理学系大学院修士課程修了
- 1986 年 東京大学薬学系大学院博士課程修了（薬学博士）
- 1986 年 マサチューセッツ工科大学博士研究員（W. W. Roush 教授）
- 1987 年 インディアナ大学博士研究員（W. W. Roush 教授）
- 1988 年 帝京大学薬学部助手
- 1993 年 琉球大学教育学部助教授
- 2004 年 琉球大学教育学部教授
- 2007 年 岐阜大学工学部教授（現在に至る）

【受賞歴】

- 1995 年 有機合成化学協会「東レ研究企画賞」受賞

高濱 佑次 Yuji Takahama

アステラス製薬株式会社 合成技術研究所



【学歴】

2008 年 関西学院大学理工学部化学科 卒業（田辺 陽教授）

2010 年 京都大学大学院薬学研究科創薬科学専攻 修士課程修了（富岡 清教授）

2013 年～ 東京農工大学大学院工学府応用化学専攻 博士後期課程 在学中（田中 健教授）

【職歴】

2010 年～ アステラス製薬株式会社 合成技術研究所

【受賞歴】

2015 年 JSPC 2015 Award for Excellence

講演要旨

生物を用いた生産プロセスの特徴と課題 ―抗体医薬を例として―

¹大阪大学大学院工学研究科

²徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部

³次世代バイオ医薬品製造技術研究組合

○大政健史^{1,2,3}・山野範子^{2,3}・鬼塚正義^{2,3}

Characteristics of Bio-based Production for Biologics –Therapeutic Antibodies–

Takeshi Omasa,*^{1,2,3} Noriko Yamano,^{2,3} Masayoshi Onitsuka^{2,3}

¹Graduate School of Engineering, Osaka University

1U1E-801, 2-1, Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan

²Institute of Science and Technology, Tokushima University

³Manufacturing Technology Association for Biologics

omasa@bio.eng.osaka-u.ac.jp

Biologics means biotechnology-based pharmaceuticals which is able to be produced by bio-based production. Therapeutic antibodies are now workhorse for global pharmaceutical industry. These antibodies are produced using recombinant mammalian cell culture. Chinese hamster ovary (CHO) cell which was established more than 50 years ago, is one of the best host cell line for therapeutic antibody production.

バイオ医薬品とはバイオテクノロジーを応用した医薬品であり、通常、組換え微生物、動物細胞などの遺伝子組換えを行った細胞を培養することによって生産されている。特に近年、バイオ医薬品の中でも抗体医薬品は、その薬効の高さにより注目され、現在世界の製薬産業の成長エンジンとなっている。この抗体医薬の生産は遺伝子組換えを行った動物細胞、特にチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞が用いられている。CHO 細胞は、約 50 年まえに樹立されて以来、生体外において培養が行われ、現在ではバイオ医薬品生産の遺伝子組換えの宿主細胞としてグローバルスタンダードとなっている。CHO 細胞の細胞培養は世界で最も大規模に行われており、最大 2 万 L 規模の培養槽が知られている。CHO 細胞を用いたバイオプロセス、特に抗体医薬に代表される細胞外に分泌される生産物を生産する場合は、ほぼその工程は同一のものが使われている。このバイオプロセスのカギを握っているのが、如何に高生産かつ安定した培養を可能とする CHO 細胞株ならびに培養方法を確立するかにある。一方、この細胞株の構築ならびに培養方法の確立は依然として、経験的な方法が種類であり、論理的なデザインが十分にできているわけではない。

そこで、本講演ではこの細胞株の構築ならびに培養方法に焦点をあて、生物生産を用いた抗体医薬製造の現状と課題について講演する。

(招待講演 2)

次世代バイオ医薬品の創生・製造の化学的アプローチ

(株) 糖鎖工学研究所

○ 朝井洋明

Chemical approach of drug discovery and production for next generation biologics.

Hiroaki Asai

Glytech, Inc.

134 Minami-machi Chudoji, Shimogyo-ku, Kyoto, 600-8813, Japan

E-mail: hiroaki-asai@glytech.jp

We are aiming to provide various biopharmaceuticals through naturally-derived glycosylation technologies and to enhance human health. In fact, it was difficult to control functions of biopharmaceuticals by applying biotechnology. However, the time is coming to control them by applying chemical approach together. We, GlyTech, can provide our leading edge glycosylation technology in biopharmaceutical industry and as a consequence, we can propose the new de-facto standard for biopharmaceutical.

当社の糖鎖関連技術は、横浜市立大学の梶原教授（現：大阪大学教授）の糖鎖調製技術を基盤として2003年より大塚化学（株）探索研究所で開始され、構造均一性を有するN結合型ヒト2分岐糖鎖の商業的大量生産まで発展させた技術である。その後、糖鎖付加技術、糖ペプチド合成技術、糖タンパク合成技術などの関連技術も開発し、医薬品として上市されている糖タンパクの完全化学合成を世界に先駆けて達成した。当社技術は、制御困難と考えられてきた組み換えタンパク質の糖鎖構造の精密制御を可能にした。本技術は、糖鎖原料製造から均一な構造を有する糖タンパクを合成できるシームレス技術である。我々は、化学合成による高純度化による、より安全な糖タンパク医薬品を製造する新たな選択肢を提供していきたい。

更に、本技術はヒト型糖鎖という体内に存在するbiocompatible素材の安全性と、糖鎖の生体内での役割の一つであるタンパク質の安定性の向上に着目し、「Nature Mimetic」のコンセプトの下、中分子薬として需要の高いペプチド医薬品の機能改善を行うことで、新たな可能性を提案するものである。

本発表において、我々の基盤技術と、その技術を用いた新しいバイオ医薬品の開発・製造の可能性をご紹介させていただく。

糖鎖は生体内で重要な働きを担っています。

生体内にある血中タンパク質の 50%以上が糖鎖修飾を受けていると言われ、糖鎖は種々の生命活動に関与しています。また、糖ペプチド・タンパク質医薬品における糖鎖は立体構造の安定化や薬理作用の発現に寄与しています。

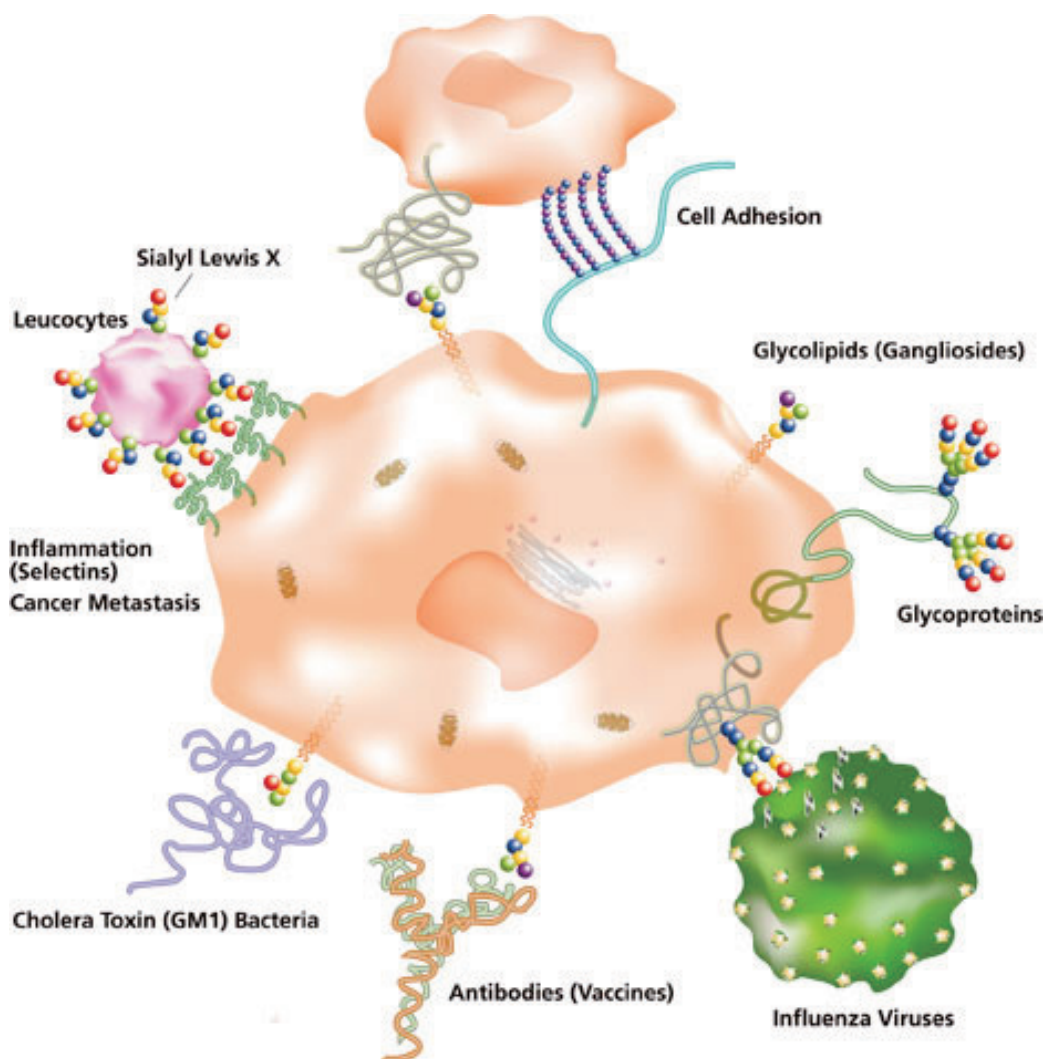


図 1

糖鎖の構造は複雑です。

糖鎖とは、グルコースやガラクトースと言った単糖類が鎖状につながった化合物の総称でその種類は多岐にわたります。身近な糖鎖としては、でんぷんや紙の原料であるセルロース、化粧品原料のヒアルロン酸などがあります。ABO 式の血液型分類も赤血球上の糖鎖構造により規定されています。(図 2)

大きさは、2 糖、3 糖で構成される小さな糖鎖分子から糖が数百連なった分子量数百万の巨大な高分子糖鎖まで存在します。タンパク質に結合し糖タンパクを構成する糖や、脂質に結合して糖脂質を構成するものや、糖鎖だけが遊離した遊離糖鎖の形で存在しています。

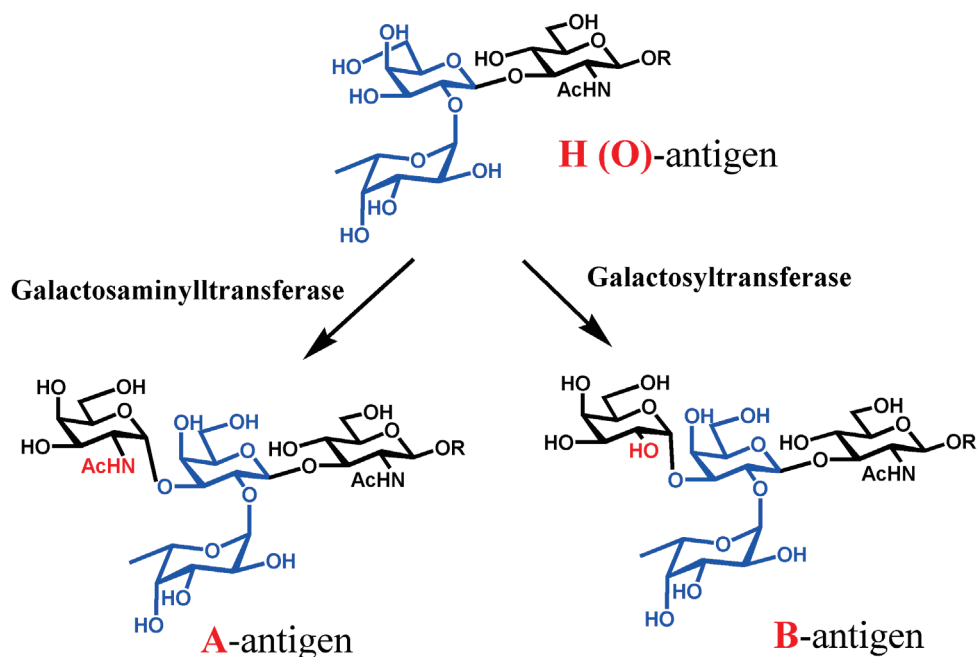
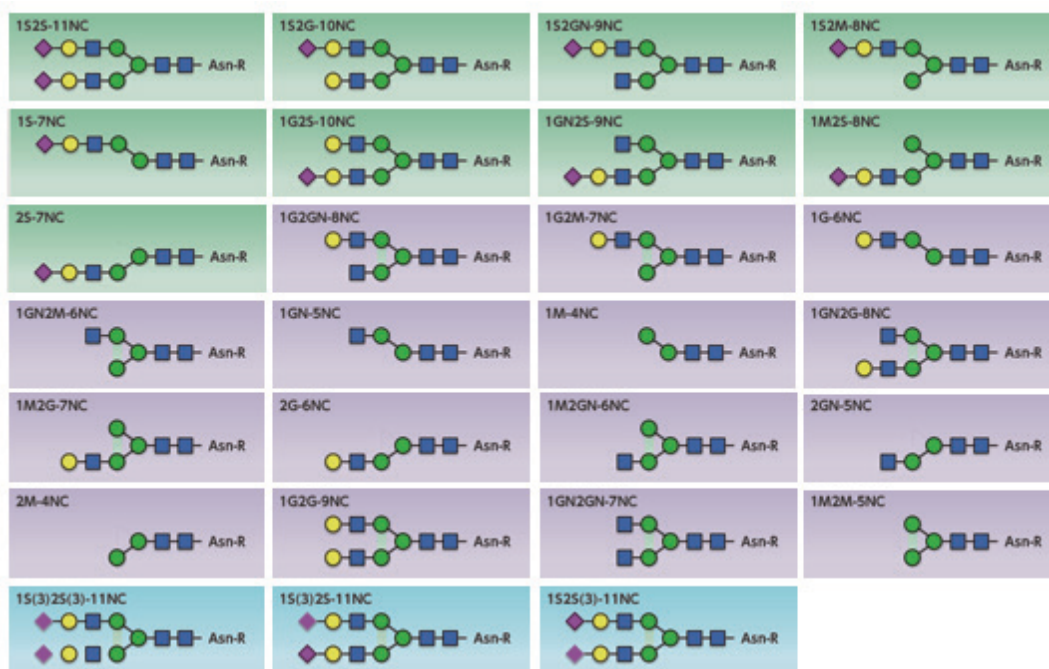


図 2

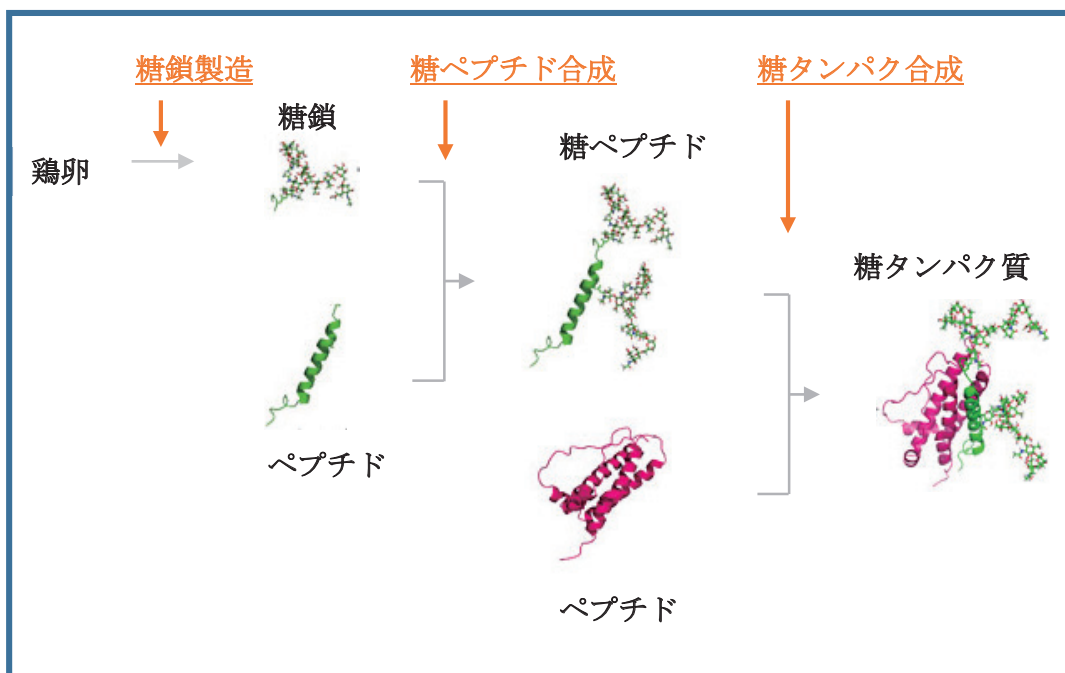
糖鎖機能は、近年急速に解明されつつあります。

糖鎖は、タンパク質や脂質に結合し、細胞分化、老化、免疫応答といった生命現象や、癌、ウイルス感染、炎症などの疾患に深く関与していることが分かってきています。そのため、生命現象に関わっている糖鎖の機能を利用した創薬に期待が高まっています。

糖鎖ライブラリー



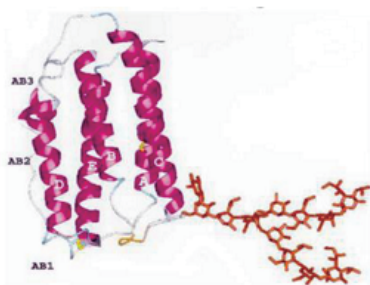
GlyTech の糖ペプチド、糖タンパク合成



天然型ヒトインターフェロン(IFN β -1a)全合成

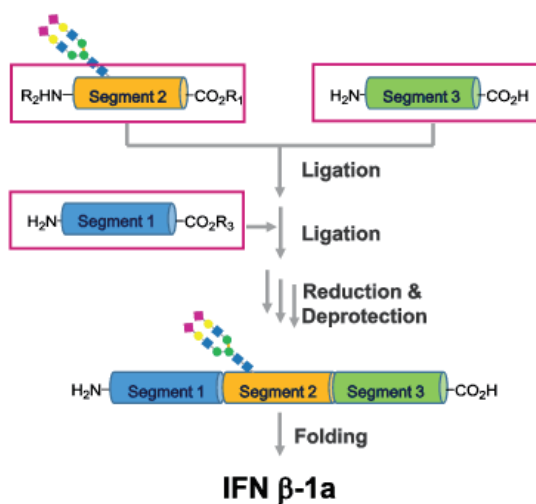
IFN β -1a Basic Facts

Glycoprotein, 166 amino acid residues
 Glycosylated at Asn80
 Recombinant API from mammalian cells
 Mixture of at least 10 glycoforms
R. Haselberg et al. Anal Bioanal Chem 2011, 400, 295-303



主な適応症: 多発性硬化症 (MS)

Fully chemical synthetic route



Copyright © 2012 All Right Reserved by GlyTech Inc.

創薬研究中期からのプロセス化？

ペプチドリーム（株）研究開発部

○舩屋 圭一

How can we accelerate drug development by early support with medicinal chemistry ?

Medicinal chemists normally (mostly only) focus on the identification of potent/safe drug candidates, then pass forward final drug candidates to process chemistry team in order to make large quantity of drug substances for GLP, GMP and manufacturing. However there is a huge gap between synthetic chemistry in medicinal chemistry and process chemistry from several points of view. For instance, cost of goods is one of key factor, applicable solvent system, affordable temperature, and hazard of goods and chemical reaction itself. If medicinal chemists could seriously consider process/process-like chemistry early on, we might be able to accelerate scale-up chemistry.

一般に創薬化学の研究者は、効力が高く安全性の担保された医薬品開発候補化合物を見出すことに集中している。そのため、最終候補化合物が中規模・大規模の合成に耐えうるかについて注意を払わない（組織上注意を払う必要がない？ 注意を払う時間的余裕が無い？）ことがほとんどである。無論、多種多様な化合物を合成するのと、最終候補品のみに特化して合成するのでは自ずと合成ルートや使われる試薬等は大きく異なってきたりして不思議ではない。しかしながら創薬研究中期において、将来のプロセス化を見据えた合成ルート（多種多様な化合物合成を妨げない形で）を用意しておくことで、特に研究後期の動物実験・毒性試験等に必要な化合物を迅速に供給できる。更にはプロセス化学者へ化合物を移管する際にも、ほとんど変更点を伴わず元の合成ルートのままでスケールアップが可能となり、かかる時間を大幅に短縮できる。そのためには当然、試薬のコスト、使用可能な溶媒・試薬、反応そのもの、精製の容易さ、結晶化等も加味した全体の合成スキームを作り上げる必要があることは言うまでもない。本講演では、演者が実際に経験した事例を紹介する。

Orantinib 原薬晶析プロセスの実験計画法による残留溶媒量及び粒子径分布 の最適化

大鵬薬品工業（株）CMC 本部 合成技術研究所
○佐藤弘康

Optimization of a Crystallization Process for Orantinib Active Pharmaceutical Ingredient by Design of Experiment To Control Residual Solvent Amount and Particle Size Distribution

Hiroyasu Sato*

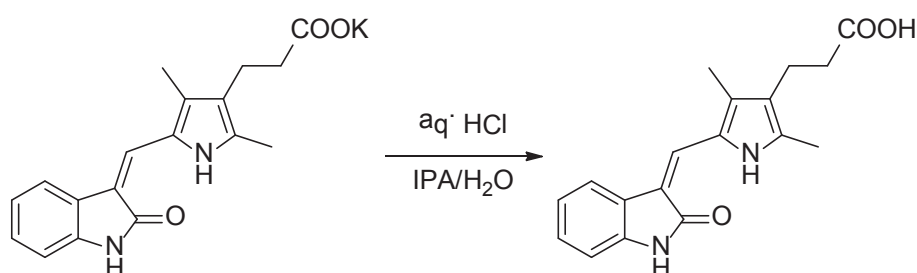
Chemical Technology Laboratory, CMC Division, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.
200-22, Motohara, Kamikawa-machi, Kodama-gun, Saitama 367-0241, Japan
hi-sato@taiho.co.jp

Orantinib is obtained as a final active pharmaceutical ingredient (API) through crystallization by neutralizing the potassium salt of orantinib in a mixed solvent of isopropyl alcohol (IPA) and H₂O. However, the amount of residual IPA in the orantinib API varies, and the neutralizing crystallization makes control of the particle size distribution of the orantinib API difficult. We performed 36 experiments using the design of experiment approach to screen and optimize the process parameters for an orantinib API crystallization process and demonstrated that it was possible to obtain the orantinib API with the desired amount of residual IPA and particle size distribution.

Introduction

Orantinib 原薬は、Orantinib カリウム塩をイソプロピルアルコール (IPA) /H₂O 混合溶媒中、塩酸で中和して晶析させることで製造している (Scheme 1)。しかし当時の製法では、原薬中の残留 IPA 量がバラツキやすく、ICH guideline Q3C (R5)¹⁾ のオプション 1 限度値 (5000 ppm) を超えることがしばしばあり、問題となっていた。また、Orantinib は固形製剤として開発され、固形製剤において原薬の粒子径分布は製剤の溶出性又はバイオアベイラビリティ、製造適性、安定性、含量均一性、性状への影響を及ぼす可能性があり、それらの何れかに影響を及ぼす場合は適切な規格値を設定して管理することが求められている²⁾。Orantinib は Biopharmaceutics Classification System^{3), 4)} のクラス II 薬物 (低溶解性、高膜透過性) に分類され、クラス II 薬物は製剤からの薬物の溶出が消化管吸収の律速過程となり、溶出速度は通常原薬の粒子径が小さい方が速い傾向となる。従って、Orantinib 原薬の粒子径分布が大きく異なった場合バイオアベイラビリティへ影響を及ぼすと推測されることから、常に一定の粒子径分布の原薬を製造することが要求されていた。粒子径を小さく

し粒子径分布を整える方法として、粉碎工程を実施することが一般的に行われている。しかし、Orantinib は有色の化合物であるため粉碎機及び粉碎機を設置した部屋が着色し洗浄が困難という製造管理上の問題があったため、粉碎を行わず晶析で所望の粒子径分布の原薬を製造することが求められていた。このような背景から、Orantinib 原薬の残留 IPA 量及び粒子径分布の両方をコントロールして安定した品質の原薬が得られる堅牢な晶析プロセスを構築する必要があった。



Scheme 1. Scheme for the synthesis of orantinib from the potassium salt of orantinib

Orantinib 原薬の晶析方法は、酸塩基反応による中和晶析、即ち反応晶析である。反応晶析では一般に反応により化合物が変化しそれに伴い溶解度が急激に変化するため、冷却晶析等に比べて粒子径分布をコントロールすることは困難である。残留溶媒は化合物の性質によって様々であるため一般的化が難しく、また、Process Analytical Technology⁵⁾を用いたインラインモニタリングでも懸濁状態の結晶の残留溶媒を測定することは困難なため、結晶として取り出して評価するしか方法がなかった。このようにプロセスを一般的な理論に当てはめることが難しく、インプットとアウトプットでしか評価できない場合は、プロセスパラメータを管理することでアウトプットの品質を担保することが求められる。しかし、全てのプロセスパラメータ、さらにそれぞれの相互作用も評価するためには通常の方法では膨大な実験数が必要なる。このような場合、実験計画法 (Design of Experiment, DoE) は非常に有用なツールとなる。DoE は、効率のよい実験方法をデザインし、結果を適切に解析することを目的とする統計学の応用分野で、R.A.フィッシャーが 1920 年代に農学試験から着想して発展させた。近年、医薬品製造に関するレギュレーションとして Quality by Design の概念^{6), 7), 8), 9)}が導入されたことにより、製造工程をこれまで以上に深く理解し、製品の品質を作り込んでいくことが求められ、原薬製造プロセス開発においても DoE を用いた最適化の報告が増加している^{10), 11)}。その応用範囲は様々で、種々の化学反応、晶析、分析法開発など多岐にわたる¹²⁾。我々は、DoE を用いて残留溶媒及び粒子径分布のコントロールを目指した Orantinib 原薬晶析プロセスの最適化研究を計画した¹³⁾。

Results and discussion

1. プロセスパラメータのスクリーニング

Orantinib 原薬の残留 IPA 量は乾燥工程及び結晶洗浄工程では一定以上減少しないことがわかってきたため、晶析時に決まっていると考えられた。また、同じ製法で製造しているにも関わらず、結晶中の残留 IPA 量及び粒子径分布は、ロット間でバラツキが認められていた。そこで、晶析操作に

において、品質に影響を及ぼすと考えられる 8 個のプロセスパラメータを全て抽出し（溶媒量、溶媒組成、温度、攪拌速度、塩酸濃度、塩酸滴下時間、最終 pH、追加攪拌時間）、スクリーニング実験を行い残留 IPA 量及び粒子径分布に影響を及ぼすプロセスパラメータを探索することとした。先ず、8 個のプロセスパラメータについて、当時の製造条件を中心に低水準側と高水準側に実験範囲を設定した（溶媒量：16.4, 21.4, 26.4 v/w, 溶媒組成：31, 41, 51 vol % IPA/H₂O, 温度：40, 50, 60°C, 攪拌速度：80, 160, 240 rpm, 塩酸濃度：7, 12, 17%, 塩酸滴下時間：1, 2, 3 h, 最終 pH：1, 3, 5, 追加攪拌時間：0.25, 1, 1.75）。そして、統計解析ソフトウェア JMP の DoE 機能（カスタム計画）を使用して、中心点 2 実験を加えた 18 実験の実験計画を作成した。本研究では、全ての交互作用を推定するには膨大な実験数（64 実験）が必要であったため、各プロセスパラメータの主効果の推定を必須とし、可能な場合のみ交互作用も推定できる計画（16 実験）を採用した（2⁸⁻⁴ 一部実施要因計画、Resolution IV）。

作成した実験計画に基づき Orantinib 原薬を調製し残留 IPA 量（ヘッドスペースガスクロマトグラフィー法）及び粒子径分布（レーザ回折/散乱法）を測定した結果、狙い通り、得られた Orantinib 原薬の残留 IPA 量と粒子径分布は実験条件によって顕著な差が認められ、残留 IPA 量は 3023–9307 ppm, 粒子径分布は D_{10} : 1.5–6.2 μm , D_{50} : 2.4–9.5 μm , D_{90} : 3.5–14.0 μm であった。得られた Orantinib 原薬の中で粒子径が最も小さな結晶（ D_{10} : 1.5 μm , D_{50} : 2.4 μm , D_{90} : 3.5 μm ）と最も大きな結晶（ D_{10} : 6.2 μm , D_{50} : 9.5 μm , D_{90} : 14.0 μm ）の電子顕微鏡観察を行った結果、Figure 1 に示すように明らかに結晶の大きさに違いが認められた。従って、Orantinib 原薬は針状結晶であるが、レーザ回折/散乱法での粒子径分布測定データは実際の結晶の大きさを示す指標になることが確認できた。また、得られた Orantinib 原薬の粉末 X 線測定の結果は、全て同じ回折パターンを示した。このことから、溶媒和物は形成しておらず、残留 IPA は結晶成長中に結晶に閉じ込められたものと考えられた。

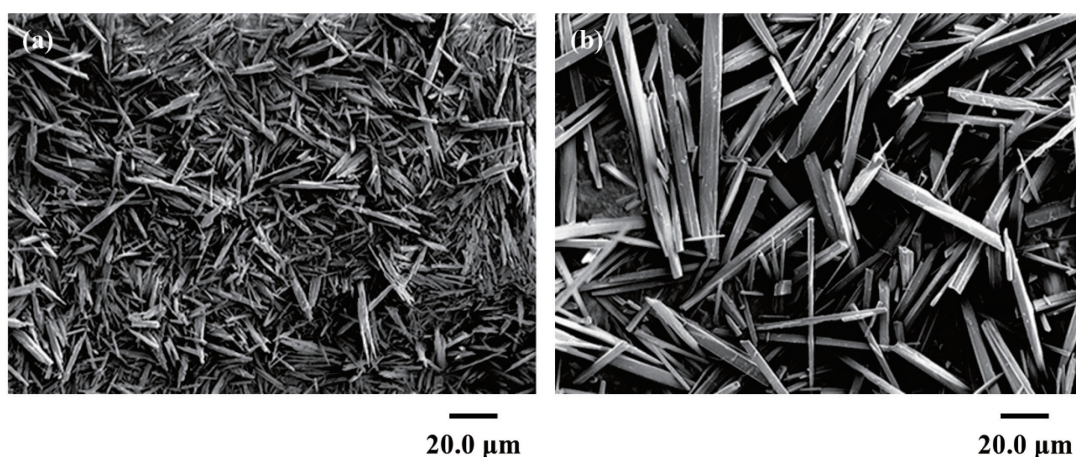


Figure 1. Electron microscopy images of orantinib APIs obtained under different conditions:
(a) D_{10} : 1.5 μm , D_{50} : 2.4 μm , D_{90} : 3.5 μm ; (b) D_{10} : 6.2 μm , D_{50} : 9.5 μm , D_{90} : 14.0 μm .

残留 IPA 量データについて JMP を用いて統計解析した結果、温度が残留 IPA 量に対して最も強い影響を及ぼすし、温度が高くなると残留 IPA 量が減少する傾向があることが判明した。次に、粒

子径 D_{50} を統計解析した結果、溶媒組成及び温度が同程度に強い影響を及ぼし、溶媒の IPA 比率が高くなる、又は温度が高くなると、粒子径 D_{50} が大きくなる傾向が示された。なお、粒子径 D_{10} 、 D_{90} の統計解析も D_{50} と同様の結果を与えたため、本稿では D_{50} を用いて議論する。以上の結果から、残留 IPA 量又は粒子径分布に影響を及ぼすクリティカルプロセスパラメータは、温度と溶媒組成であることがわかった。一方、塩酸濃度、最終 pH、及び追加攪拌時間は、残留 IPA 量及び粒子径分布に影響を与えないことがわかったため、プロセスパラメータの最適化では除外することとした。

2. プロセスパラメータの最適化

スクリーニングにおいて絞り込んだプロセスパラメータ（溶媒量、溶媒組成、温度、攪拌速度、塩酸滴下時間）について最適の条件を探索するため、応答曲面を作成することとした。その際に、残留 IPA 量は少なくすることを、粒子径分布はこれまでに製造された Orantinib 原薬と同等のもの（ D_{10} : 1.7–4.1 μm , D_{50} : 2.6–7.1 μm , D_{90} : 3.8–12.2 μm ）を得られるようにすることをそれぞれ目標とした。残留 IPA 量を低減し、かつ所望の粒子径分布が得られるように、最適化実験では実験範囲を拡張した（温度：40–80℃、溶媒組成：11–51 vol % IPA/H₂O、溶媒量：16.4–36.4 v/w、塩酸滴下時間：0.25–3 h、攪拌速度：40–280 rpm）。そして、JMP の DoE 機能（拡張計画）を使用して、スクリーニング実験（18 実験）に 15 実験を追加して、最適化実験（応答曲面モデル）の実験計画を作成した。

作成した実験計画に基づき Orantinib 原薬を調製し分析を行った結果、得られた Orantinib 原薬の残留 IPA 量と粒子径分布はスクリーニング実験に比べてより顕著な差が認められ、残留 IPA 量は 413–7659 ppm、粒子径分布は D_{10} : 0.7–7.1 μm , D_{50} : 1.0–11.2 μm , D_{90} : 1.8–17.1 μm であった。一方、得られた Orantinib 原薬の類縁物質測定結果において、溶媒組成が 11 vol % IPA/H₂O のとき、又温度が 80℃のときにのみ特定の類縁物質を検出した（0.00–0.09%）。この結果を踏まえて、最適条件を導き出すにあたり、溶媒組成の下限を 21 vol % IPA/H₂O、温度の上限を 70℃とする制約を設定した。加えて、攪拌速度は製造設備へのスケールアップを想定して、上限を 200 rpm とする制約を設定した。

上述のプロセスパラメータの制約の下で、スクリーニング実験（18 実験）と最適化での追加実験（15 実験）の計 33 実験のデータを使用して JMP で統計モデル（応答曲面モデル）を作成し、残留 IPA 量と粒子径 D_{50} の両方の目標を満足する最適条件を計算により導いた（溶媒量: 36v/w、溶媒組成: 22 vol % IPA/H₂O、温度: 67℃、攪拌速度: 200 rpm、塩酸滴下時間: 2 h）。導かれた最適条件での予測値は、残留 IPA 量: 2223±1210 ppm、粒子径 D_{10} : 3.2±0.8 μm , D_{50} : 4.9±1.2 μm , D_{90} : 7.4±2.0 μm であった。Figure 2 に、クリティカルプロセスパラメータである温度と溶媒組成に関する残留 IPA 量及び粒子径 D_{50} の等高線プロファイル（デザインスペース）を示す。デザインスペースの境界は予測値の誤差を考慮して、より厳しく設定した（残留 IPA 量: < 3000ppm, D_{50} : 4–6 μm ）。導かれた最適条件はデザインスペースのおよそ中心に位置しており、残留 IPA 量と粒子径 D_{50} の両方が目標の範囲に収まる条件（空間）があることが確認できた。

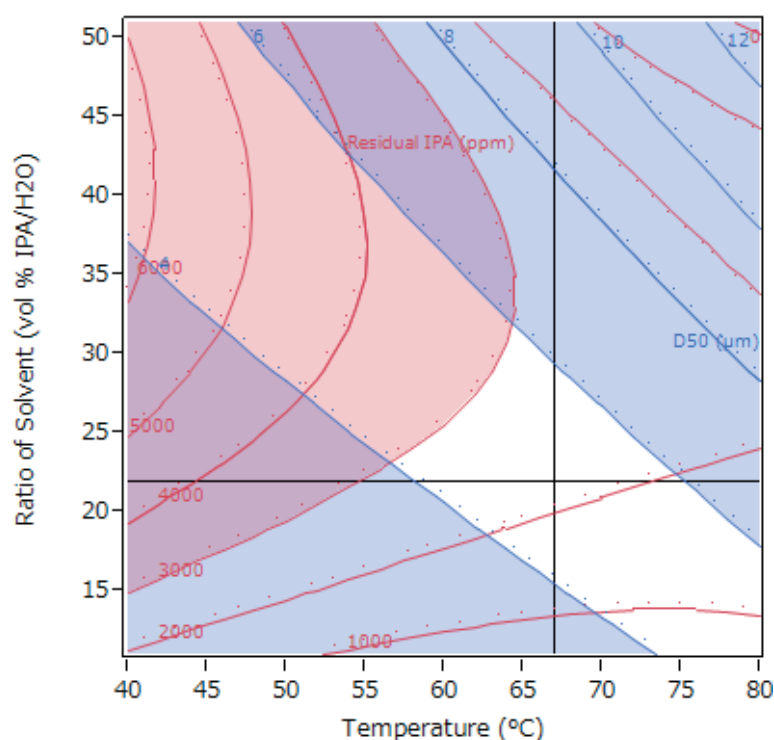


Figure 2. Contour line profile for the amount of residual IPA and particle size D_{50} in relation to temperature and solvent ratio. The design space is shown in white (amount of residual IPA: <3000 ppm; D_{50} : 4–6 μm).

3. 検証実験

計算により導いた最適条件で検証実験 1 を実施したところ、残留 IPA 量は予測値通り (2138 ppm) であったが、粒子径が予測値より小さい (D_{10} : 1.6 μm , D_{50} : 2.7 μm , D_{90} : 4.2 μm) 結果となった。そこで、当該実験データを追加して統計モデルを改良し、再度最適条件 (溶媒量: 36v/w, 溶媒組成: 25 vol % IPA/H₂O, 温度: 70°C, 攪拌速度: 200 rpm, 塩酸滴下時間: 2 h) 及び予測値 (残留 IPA 量: 2319±933 ppm, 粒子径 D_{10} : 3.3±0.8 μm , D_{50} : 5.0±1.1 μm , D_{90} : 7.5±1.8 μm) を導き、検証実験 2 を実施した。その結果、残留 IPA 量、粒子径分布ともに予測値通りであり、再現性も認められた (残留 IPA 量: 2622 ppm, 2297 ppm, 粒子径 D_{10} : 3.5 μm , 3.4 μm , D_{50} : 5.6 μm , 6.0 μm , D_{90} : 8.6 μm , 9.7 μm)。従って、残留 IPA 量と粒子径分布の両方の目標を満足できるように、プロセスパラメータを最適化することができた。また、検証実験 1 及び 2 で得られた Orantinib 原薬の類縁物質は従来の原薬と同等であった。

さらに我々は最適化した製法を基に、商業製造を見越して溶媒量低減、塩酸濃度変更などの若干の改良を加え、パイロットプラント設備を使用して Orantinib 原薬約 3 kg のスケールアップ製造を実施し、目標とする残留 IPA 量及び粒子径分布の Orantinib 原薬を得ることができた。従って、スケールアップにも耐える堅牢なプロセスを構築することができたと言える。

Conclusions

Orantinib 原薬の晶析方法は酸塩基に反応による中和晶析であるため粒子径分布のコントロールは一般的に難しく、また残留溶媒は化合物の性質によって様々であるため一般的な理論に当てはめ

ることが難しいと考えられた。我々は、DoE を使用して全 36 実験で、Orantinib 原薬晶析のプロセスパラメータのスクリーニング、最適化、及び検証実験を行い、粒子径分布及び残留 IPA 量のコントロールを両立できるプロセスを見出した。

References

- 1) ICH Q3C Impurities: Guideline for Residual Solvents (R5).
- 2) ICH Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances.
- 3) Amidon, G. L.; Lennernas, H.; Shah, V. P.; Crison, J. R. *Pharm. Res.* **1995**, *12*, 413–420.
- 4) *Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System*; Food and Drug Administration: Rockville, MD, 2000.
- 5) Simon, L. L.; Pataki, H. Marosi, G.; Meemken, F.; Hungerbühler, K.; Baiker, A.; Tu mmala, S.; Glennon, B.; Kuentz, M.; Steele, G.; Kramer, H. J. M.; Rydzak, J. W.; Chen, Z.; Morris, J.; Kjell, F.; Singh, R.; Gani, R.; Gernaey, K. V.; Louhi-Kultanen, M.; O’ Reilly, J.; Sandler, N.; Antikainen, O.; Yliruusi, J.; Frohberg, P.; Ulrich, J.; Braatz, R. D.; Leyssens, T.; Stosch, M. Oliveira, R.; Tan, R. B. H.; Wu, H.; Khan, M.; O’Grady, D.; Pandey, A.; Westra, R.; Delle-Case, E.; Pape, D.; Angelosante, D.; Maret, Y.; Steiger, O.; Lenner, M.; Abbou-Oucherif, K.; Nagy, Z. K.; Litster, J. D.; Kamaraju, V. K.; Chiuq, M. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 3–62.
- 6) ICH Q8 Pharmaceutical Development (R2)
- 7) ICH Q9 Quality Risk Management.
- 8) ICH Q10 Pharmaceutical Quality System.
- 9) ICH Q11 Development and Manufacture of Drug Substances.
- 10) Mohammed, A. Q.; Sunkari, P. K.; Srinivas, P.; Roy, A. K. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, DOI: 10.1021/op500295a.
- 11) Mohammed, A. Q.; Sunkari, P. K.; Mohammed, A. B.; Srinivas, P.; Roy, A. K. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, DOI: 10.1021/op500297g.
- 12) Weissman S. A.; Anderson, N. G. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, DOI: 10.1021/op500169m.
- 13) Sato, H.; Watanabe, S.; Takeda, D.; Yano, S.; Doki, N.; Yokota, M.; Shimizu, K. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, DOI: 10.1021/acs.oprd.5b00149.

アルデヒド、ケトンの実用的メチレン化試薬の開発

岐阜大学工学部化学・生命工学科

○安藤香織・小林峻久・内田成晃

Highly Practical New Methylenation Reagents for Aldehyds and Ketones

Kaori Ando*, Takahisa Kobayashi, Nariaki Uchida

Department of Chemistry and Biomolecular Science, Faculty of Engineering, Gifu University

Yanagido 1-1, Gifu 501-1193, Japan

ando@gifu-u.ac.jp

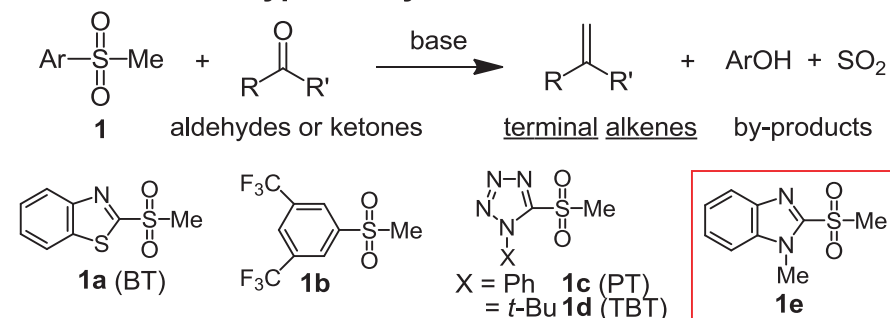
Abstract: A new Julia-type methylenation reagent, 1-methyl-2-(methylsulfonyl)benzimidazole **1** reacts with a variety of aldehydes and ketones in the presence of either NaHMDS (-55 °C to rt) or *t*-BuOK (rt, 1 h) in DMF to give the corresponding terminal alkenes in high yields. The byproducts are easily removed, and the reaction conditions are mild and practical.

カルボニル化合物からアルケンを合成する反応は有機合成において基本的な反応の 1 つである。末端アルケン天然にしばしば見られる構造で、オレフィンメタセシスやシグマトロピー反応などの基質としてもしばしば用いられるため、その合成法は活発に研究されてきた。多くのメチレン化試薬が Wittig、Peterson、Johnson らにより開発され、Tebbe 試薬や Nysted 試薬などのジメタリック試薬、さらには遷移金属触媒を用いる方法なども開発されている。これらの中で最も頻繁に用いられているのが Wittig 試薬であるが、Wittig 反応では副生する $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ の結晶性が高く、かつ有機溶媒に適度に溶解するため、生成物からの分離が困難になる場合も多い。Julia-Kocienski 反応¹（ワンポット Julia 反応とも呼ばれる）はアルケン合成の有効なツールとして最近よく用いられており、メチレン化試薬 **1a-1d** も開発されている。しかし、反応の収率や試薬の合成などの点で必ずしも実用的な反応とはなっていない。我々はベンズイミダゾールスルホン **1e** に着目

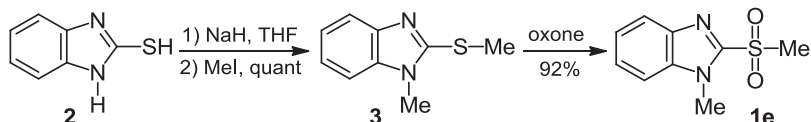
Wittig reaction



Julia-Kocienski type methylenation reactions



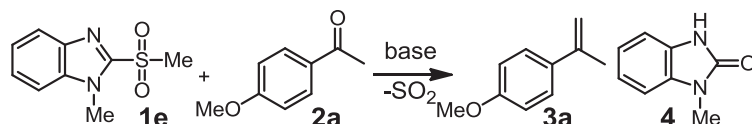
した。**1e** は安価な **2** よりジメチル化と酸化により容易に得られると考えられ、さらにそのアニオンは



テトラゾールスルホンのアニオンに比べて安定だと推測されたためである。実際、**2** のジメチル化反応は定量的に進行し、スルホンへの酸化反応もオキシソンの用いて高収率で行えることが分かった。

得られた **1e** による *p*-メトキシアセトフェノン **2a** のメチレン化反応を行った (Table 1)。**1e** と **2a** の THF 溶液に -78°C で NaHMDS (1.3 eq) を加えた後、室温までゆっくり昇温した所、42%の収率で末端アルケン **3a** が **4** とともに得られた (entry 1)。LiHMDS や KHMDS では収率が低下し、溶媒として DMF を用いると収率は 79%に向上した (entries 2-5)。さらに、塩基の量を 1.3 eq から 1.7 eq へ増やした所 88%の収率が得られた (entry 6)。次に、より実用的な方法の検討を行うこととし、DMF 中、室温で *t*-BuOK を用いる方法を検討した。

Table 1 Methylenation of **2a** with **1a**^a



entry	base (eq)	solvent	conditions	yield%
1	NaHMDS (1.3)	THF	-78°C to rt	42
2	LiHMDS (1.3)	THF	-78°C to rt	21
3	NaHMDS (1.3)	DME	-55°C to rt	54
4	KHMDS (1.3)	DME	-55°C to rt	25
5	NaHMDS (1.3)	DMF	-55°C to rt	79
6	NaHMDS (1.7)	DMF	-55°C to rt	88
7	<i>t</i> -BuOK (1.7)	DMF	rt, 5 h	58
8	<i>t</i> -BuOK (2.5)	DMF	rt, 1.5 h	79
9 ^b	<i>t</i> -BuOK (3.0)	DMF	rt, 1 h	92
10 ^{b,c}	<i>t</i> -BuOK (3.0)	DMF	rt, 1 h	93

a) 0.3 mmol of **1e** and 0.3 mmol of **2a** were used.

b) 1.2 eq of **1e** was used. c) 5 mmol scale.

1e を用いて種々のケトンやアルデヒドのメチレン化反応を行った結果

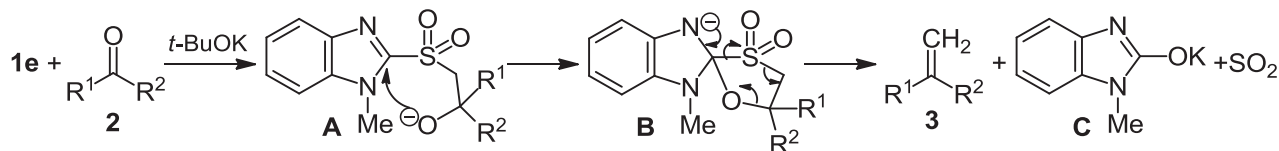
を Table 2 に示す。*p*-ブロモアセトフェノン **2b** のメチレン化は 4 eq の *t*-BuOK を用いて行くと 95%の収率が得られた (entry 1)。脂肪族ケトンである **2c**、**2d**、**2f** では 3 eq の塩基を用いそれぞれ 96%、99%、91%の収率でメチレン化体を得られた (entry 2-3, 5)。 α,β -不飽和ケトン **2e** の反応でもメチレン化反応が起こり、91%の収率で対応する末端アルケンが得られた (entry 4)。 α -テトラロン **2g** は $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ との反応で **2g** のエノラートを生成するためにアルケンを与えず、反応をクエンチすると原料が回収されると報告されているが、我々の試薬は 77%の収率で対応する **3g** を与えた (entry 6)。立体的に込み合ったメントン **2h** では 59%の収率で **3h** が得られ、39%の **2h** とごくわずかの **1e** が回収された (entry 7)。これは **1e** が DMF 中 *t*-BuOK 存在下にゆっくりと分解するため、**2h** のような立体的に込み合ったケトンではその低い反応性によりメチレン化の収率が低下したことを意味する。そこで **1e** のアニオンの安定性を調べるために、**1e** を DMF 中 0°C で *t*-BuOK (2.5 eq) と 30 分反応させた後、 NH_4Cl 水溶液でクエンチしたところ、49%の収率で **1e** が回収された。比較のために、**1a-1d** の中で最もよく合成に利用されている **1c** についても同じ実験を行ったところ、**1c** は全て分解

してしまった。**1e** がメチレン化試薬として優れている点はこのスルホンアニオンの安定性のためであることが分かった。アルデヒドとの反応も同様に速やかに進行する。アルデヒド **2i**、**2k** の反応はケトンと同じ条件下進行し、それぞれ 93%、91% の収率でメチレン体 **3** を与えた (entry 8 and 10)。アルデヒド **2j**、**2l** の反応では 3 eq の塩基を用いると収率はやや低下し、2.6 eq の塩基の方が高収率となった (それぞれ 92%、97%, entry 9 and 11)。最もシンプルなアルデヒドである *n*-octanal の反応では一部エノール化が起こっているためか収率の低下がみられた (entry 12)。

これらの反応は次式のように進行すると考えられる。**1e** から得られるアニオンが **2** のカルボニル基に付加してアルコキシド **A** を与えた後 **O**⁻ がベンゾイミダゾールに付加して **B** を与える。**B** から Smiles

転位が起こってアルケン **3**、**C**、SO₂ が生成する。SO₂ が発生するので気泡が観察されるはずであるが、我々の系では 5 mmol スケールの反応でもガスの発生は確認できなかった。SO₂ はおそらく系中の過剰の塩基 *t*-BuOK と反応

して *t*-BuOSO₂K を形成しているものと考えられる。反応終了後、NH₄Cl でクエンチすると **3** と **4** が得られる。副生成物 **4** (FW 148) は Ph₃P=O (FW 278) に比べ小さな分子で、ろ過あるいはカラムにより容易に除去できる。さらに、反応混合物を 1 M NaOH で洗うことによっても除くことができ、Table 2 の反応でも entry 2, 3, 8, 11 では NH₄Cl でクエンチする方法に比べ、1 M NaOH でクエンチした後に中和する方法の方が高い収率となった。塩基でのクエンチを行うと、分液の後に生成物 **3** が高い純度で得られることが分かった。



以上、我々は高効率メチレン化の開発に成功した。

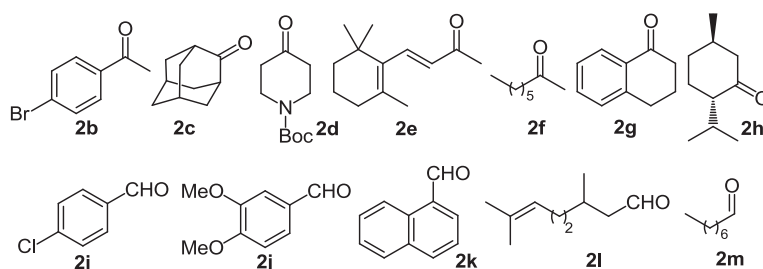
References

- 1) (a) Blakemore, P. A.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J. Morley, A. *Synlett* **1998**, 26. (b) Kocienski, P. J.; Bell, A.; Blakemore, P. R. *Synlett* **2000**, 365.
- 2) Kaori Ando, Takahisa Kobayashi, Nariaki Uchida, *Org. Lett.* **2015**, 17, 2554.

Table 2 Methylenation by *t*-BuOK^a

entry	2	<i>t</i> -BuOK(eq)	1e (eq)	yield%
1	2b	4.0	1.3	95
2 ^b	2c	3.0	1.2	96
3 ^b	2d	3.0	1.2	99
4	2e	3.5	1.2	91
5 ^c	2f	3.0	1.2	91
6	2g	3.0	1.5	77
7	2h	3.0	1.2	59
8 ^b	2i	3.0	1.1	93
9	2j	2.6	1.2	92
10	2k	3.0	1.1	91
11 ^b	2l	2.6	1.1	97
12 ^{c,d}	2m	2.6	1.5	74

a) 0.3 mmol of **2** was used. b) by basic aqueous work-up. c) NMR yield was determined by using methyl benzoate as an internal standard. d) 30 min.



ALK 阻害剤 ASP3026 の結晶多形制御に影響を及ぼす 不純物の同定とその抑制

アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所

○高濱佑次・竹口和宏・小櫃和義・上田教弘・織井亮毅・大東篤・家田成・岡田稔

Root Cause Analysis of Uncontrollable Polymorph –Inhibition of a Trace Amount of Impurity in Selective ALK Inhibitor ASP3026–

Yuji Takahama,* Kazuhiro Takeguchi, Kazuyoshi Obitsu, Norihiro Ueda,

Ryoki Orii, Atsushi Ohigashi, Shigeru Ieda, Minoru Okada

Process Chemistry Laboratories, Astellas Pharma Inc.

160-2, Akahama, Takahagi-shi, Ibaraki, 318-0001, Japan

yuji.takahama@astellas.com

ASP3026 is the compound chosen as a candidate for selective EML4–ALK inhibitor in Astellas Pharma Inc. The key for scale-up has been the development of a crystallization process since ASP3026 exhibited 6 anhydrous polymorphs and hydrates. As a result of the development, the specific impurity that inhibits the polymorphic control has been identified. In addition, the precursor of this impurity was inhibited by some modifications of reaction condition. This improvement has enabled robust polymorphic control of ASP3026 in 2nd generation synthetic route.

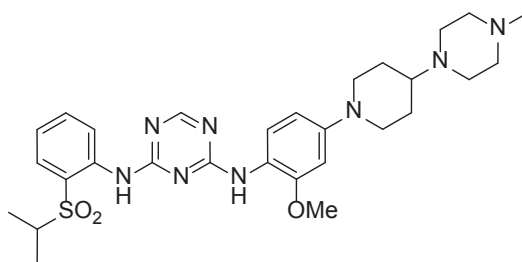


Fig. 1 ASP3026 (1)

概要

ASP3026 (1) は弊社が ALK 阻害剤として創製した化合物であり、肺がんを含む固形がんを適応症としている。ASP3026 には A01～A06 形の 6 つの結晶多形と水和物が存在することが分かっており (Fig. 2,3), ^[1,2] 結晶多形制御がプロセス開発の大きな課題である。所望の結晶多形は最安定形の A04 形であるが、溶解度が極めて近接している準安定形の A03 形が混入しやすく、一旦 A04/A03 形の混合結晶が得られると溶媒媒介転移で A04 形へ収束させることは難しいことが分かっている。

ASP3026 は第 1 世代、第 2 世代の二つの合成ルートが開発されている。^[2,3] 本発表では第 2 世代合成ルートにおける結晶多形制御について報告し、微量類縁物質が結晶多形制御に影響を与えた一例を示す。

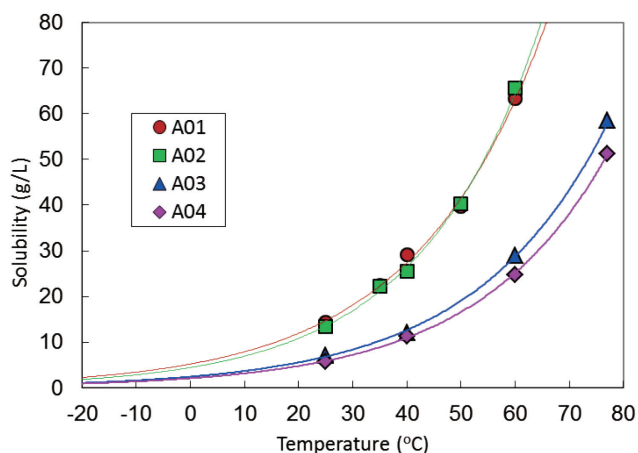


Fig. 2 Solubility of ASP3026 in MEK

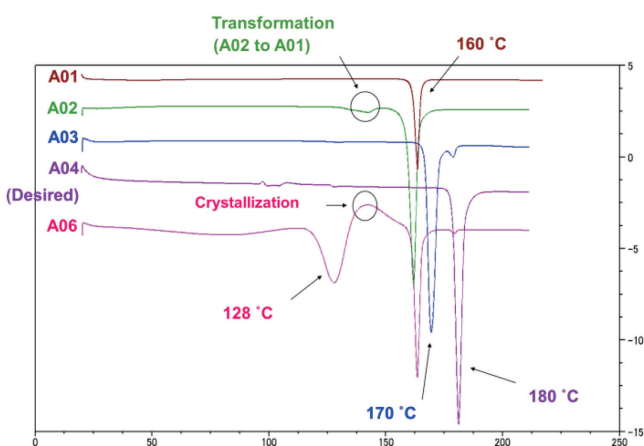


Fig. 3 DSC chart of ASP3026

第2世代合成ルートにおける結晶多形制御とA03形混入

第1世代合成ルートではA02形で取得される粗ASP3026に対してアセトン水中で溶媒媒介転移を行うことで安定的にA04形へ導くことが可能であった。^[4]一方、第2世代合成ルートでは粗ASP3026は再現性の低いA02, A04, A06形の混合結晶として得られ、溶媒媒介転移は適用できなかったことから、Fig. 4の操作に従いメチルエチルケトン中で再結晶を行うことでA04形を取得していた。しかし実際に製造された粗ASP3026を用いた際、実験室での実績と異なり所望のA04形にA03形が15%混入した (Fig. 5)。

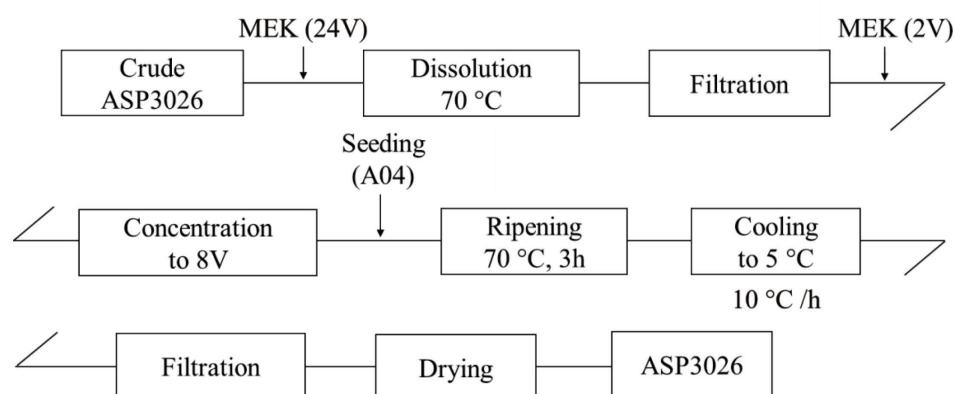


Fig. 4 Procedure for recrystallization

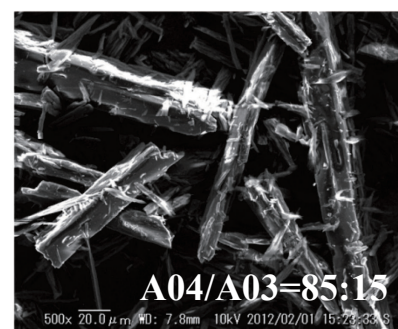
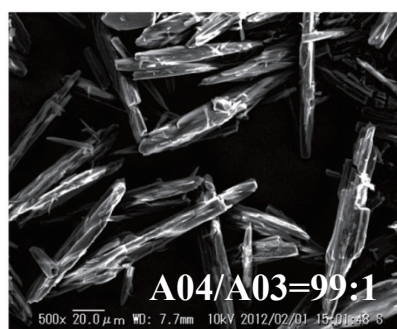
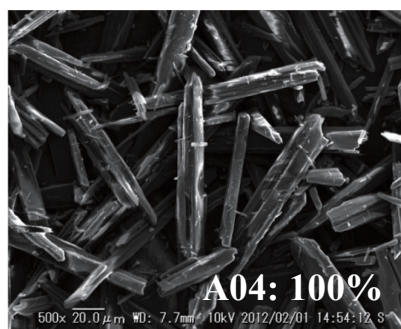


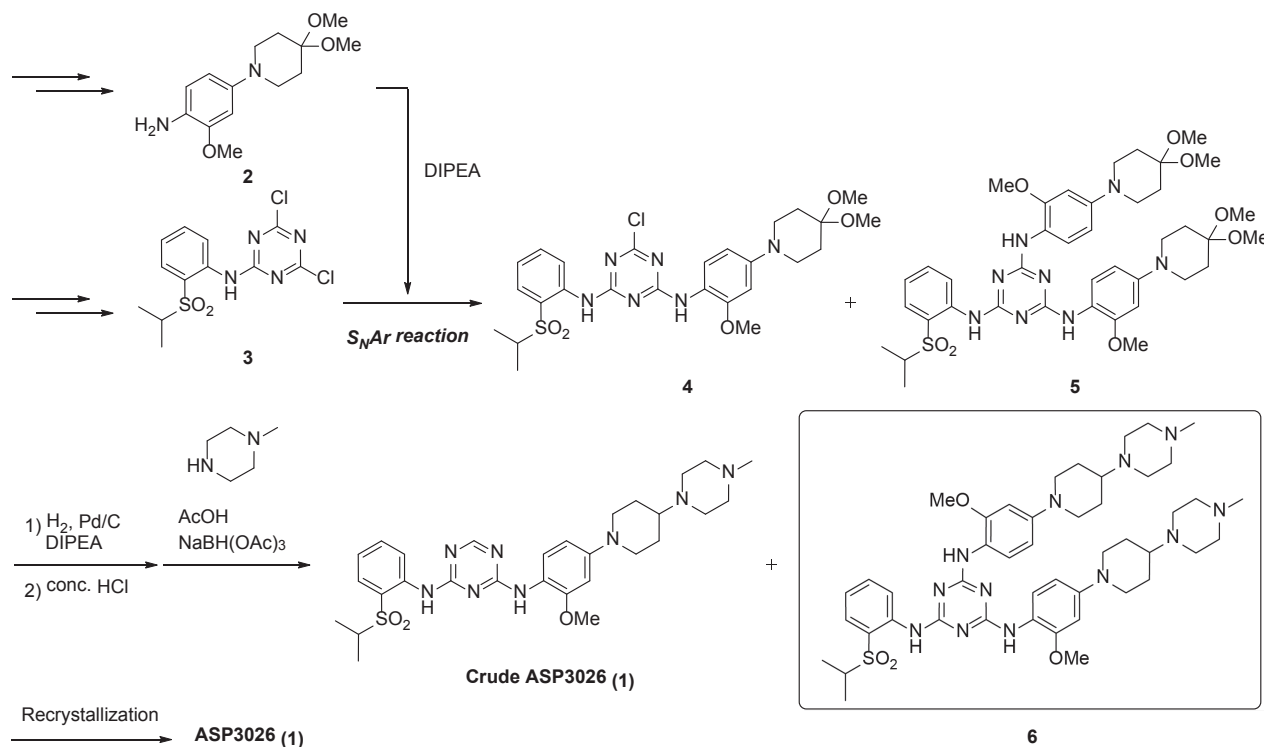
Fig. 5 SEM images of ASP3026 (Form A04 and concomitant polymorph of Form A04/A03, x500)

検討により、再結晶における加熱溶解時に活性炭処理を行うと、得られる ASP3026 の A04 形比率が向上することが明らかとなり (Table 1.), 本処方にて 250kg の A04 形原薬を製造した。一方で活性炭への吸着に伴う収率低下や、活性炭-酸素系による酸化反応に起因する新規類縁物質 (Fig. 6) の増加および原薬の着色など、活性炭を使用することによる問題点が残されたことから、根本的な解決策が求められた。

Operation	Polymorphic Ratio	
	A04 (%)	A03 (%)
Recryst in MEK x2	90.0	10.0
Recryst in MEK with activated carbon (0.1wt x1)	99.2	0.8
(0.1wt x2)	99.7	0.3
(0.1wt x3)	100	ND



活性炭処理により A04 形比率が向上したことから、何らかの不純物が結晶形制御を阻害しているものと推測された。そこで種々のロットの類縁物質プロファイルを精査したところ、3 工程前の芳香族求核置換 (S_NAr) 反応にて生成する副生成物 **5** を前駆体とする類縁物質 **6** (三置換体) の含量と結晶形比率に相関があることが分かった。



– 29 –

スパイク実験

さらにスパイク実験として、問題なく A04 形が取得できるロットに 1.0 wt% の類縁物質 **6** を添加し、同様に再結晶を行った結果、得られた結晶は A04/A03 形の混合結晶であった (Fig. 7)。

これらの結果から、類縁物質 **6** が A03 形混入の原因であると考えた。

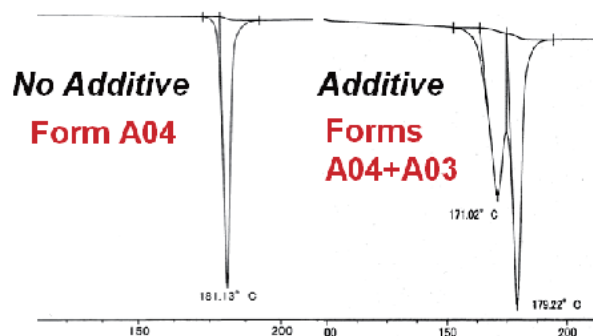


Fig.7 DSC chart of ASP3026

類縁物質 **6** の抑制

類縁物質 **6** の前駆体である **5** は S_NAr 反応におけるアニリン誘導体 **2** の当量低減および反応温度低温化により検出限界未満まで抑制できた (Table 2)。この改良法により導かれた粗 ASP3026 は再結晶において活性炭処理を行わずとも再現良く A04 形結晶が取得可能であった。

これらの検討により第 2 世代合成ルートにおける安定的な結晶多形制御が可能となった。

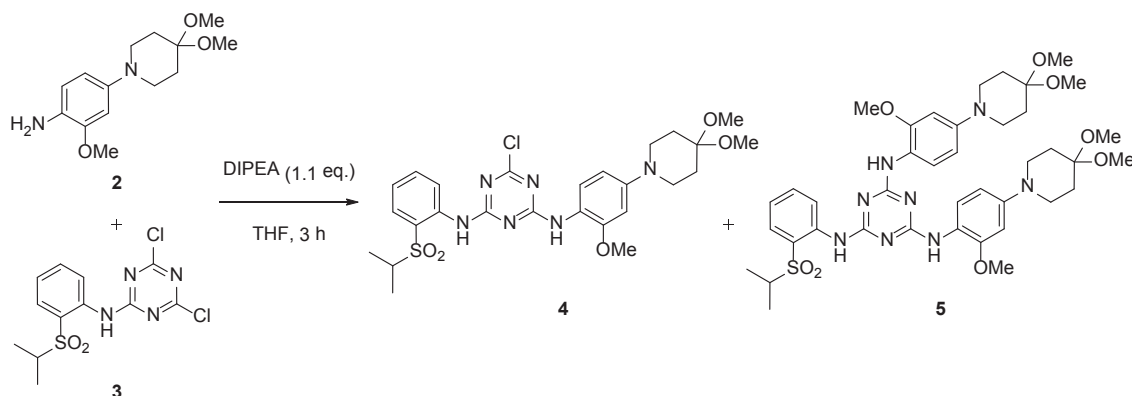


Table 2. Condition screening of S_NAr reaction toward inhibition of **5**

Entry	2 (equiv.)	Temp. (°C)	Time (h)	4 (area%)	5 (area%)
1 (Mfg.)	1.05	25	3	97.4	0.21 ^[a]
2	0.95	25	3	97.7	0.04
3	0.95	0	3	97.5	0.01
4	0.95	-10	3	97.5	ND

[a] In manufacturing, **5** was further increased to 0.40% during overnight storage after reaction.

[1] PCT Int. Appl. WO 2011145548 A1, Astellas Pharma Inc. (2011). [2] PCT Int. Appl. WO 2012102393 A1, Astellas Pharma Inc. (2012). [3] Obitsu, K. *et al. Abstracts of ISPC 15 The Third International Symposium on Process Chemistry*, **2015**. [4] (a) Takeguchi, K. *Bunri Gijutsu*, **2011**, 41, 354. (b) Hirasawa, S. *et al. Abstracts of 2012 Summer Symposium of the Japanese Society of Process Chemistry*, **2012**. (c) Takeguchi, K. *Bunri Gijutsu*, **2014**, 44, 8.

次回のお知らせ

日本プロセス化学会 2016 サマーシンポジウム

日 時：2016年7月28日（木）～29日（金）

会 場：名古屋国際会議場（名古屋市）

世話人： 佐治木 弘尚（岐阜薬科大学）
廣瀬 芳彦（天野エンザイム）



日本プロセス化学会 2015 ウィンターシンポジウム（徳島）

世話人

安芸 晋治
大塚製薬株式会社
〒771-0192
徳島県徳島市川内町加賀須野463-10
TEL:088-665-2126
FAX:088-666-4739
shinaki@otsuka.jp

外輪 健一郎
徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部
〒770-8506
徳島県徳島市南常三島町 2-1
TEL:088-656-4440
FAX:088-656-4440
sotowa.ken-ichiro@tokushima-u.ac.jp

プロセスケミストのための化学工学 (基礎編)

日本プロセス化学会／編

◆A5判 350頁 ◆定価：本体 3,000 円＋税（送料別） ◆2015年11月下旬発売予定

化学工学と聞けば数式が多く理解できないという人も多い。そこで今回、これからプロセス化学を担当する初心者はもとより、中堅の研究者でも今さら人には聞き辛いと同じような悩みを抱えておられる立場の人向けに、分かりやすく解説した『プロセスケミストのための化学工学（基礎編）』を発行することにした。大学での研究で化学工学を知って実験をすれば思わぬ効率の良い手法が見つかるケースもあるなど、プロセス化学と化学工学は極めて密接な関係にあることが本書を読んでいただければ分かってもらえるかと期待している。ぜひ本書を手元に置いていただき、『医薬品のプロセス化学』同様に活用していただければ、そして製法確立の手段の一助となれば望外の喜びである。（はじめにより）

目次

- | | |
|-----------|--------------------------------------|
| 第1章 反応熱 | 第8章 蒸留・濃縮操作 |
| 第2章 伝熱操作 | 第9章 抽出 |
| 第3章 混合・攪拌 | 第10章 カラム分離と膜分離 |
| 第4章 晶析 | 第11章 プロセスの危険性と静電気 |
| 第5章 ろ過 | 第12章 バイオ医薬品 |
| 第6章 乾燥 | 第13章 医薬品原薬製造
プロセス開発におけるPATの活用について |
| 第7章 粉碎 | 第14章 プロセス化学と化学工学 |

●ご注文お問い合わせ先

化学工業日報社 営業本部販売局

www.kagakukogyonippo.com/

東京 TEL：03-3663-7932 FAX：03-3663-7275

大阪 TEL：06-6232-0222 FAX：06-6232-0777

e-mail：pubsales@chemicaldaily.co.jp

インターネット受託合成情報の決め手。

検索無料!!

ケムeデータ

http://www.chem-edata.com

化学品、反応技術分類(ディレクトリ)、反応釜、蒸留塔、化学品用途分類の5項目から、最適パートナーを選びます。さらに、専門用語によるキーワード検索も可能です。企業情報では、最新ニュースを見ることができます。検索は無料です。是非、情報ソースにお加え下さい。

Google CAS#検索では、「ケムeデータ」が1ページ目に表示
ぜひ、貴社の化学品をご登録ください。

Chemical data search interface showing various search results and filters.

化学品検索

化学品ビジネス
CAS番号検索
100107
CAS番号を入力してください。ハフンは省略可能です。
【CAS番号】 100-10-7
【化学法番号】 (3)-2917
【安全法番号】 (3)-2917
【分子式】 C9H11NO
【和文化学品名】 4-(N,N-ジメチルアミノ)ベンズアルデヒド
【別名】 4-(N,N-Dimethylamino)benzaldehyde
【別名】 4-Dimethylaminobenzaldehyde
取扱区分
・製造企業(2件)
・輸入企業(2件)
・インド製造企業(1件)

化学品用途検索

化学品ビジネス
CAS Number
100-11-8 p-Nitrobenzyl bromide
100-22-1 NNNN-Tetramethyl-1,4-Phenylenediamine
1002-28-4 3-Hexyn-1-ol
10026-11-6 Zirconium tetrachloride
100-28-7 4-Nitrophenyl isocyanate
1003-09-4 2-Bromothiophene
1003-96-1 2-Bromo-4-fluoroaniline
1007-16-5 3-Bromo-4-fluoro benzoic acid
1009-22-9 2'-Bromo-4'-fluoroacetanilide
1011-15-0 1-(2-Fluorophenyl)-piperazine
1011-17-2 1-(2-Hydroxyphenyl)-piperazine
1013-76-9 1-(2,4-Dimethylphenyl)-piperazine
10139-47-6 Zinc iodide
1014-05-7 1-(3,4-Dimethylphenyl)-piperazine
10160-87-9 Propargyl aldehyde diethyl acetal
102-49-8 3,4-Dichlorobenzylamine
10288-28-5 2-(1-Cyano-1-methylethyl)azocane
10359-19-6 Diethyl cyanosuccinate
103-63-9 β-Bromoethylbenzene
103-71-9 Phenyl isocyanate
103-72-0 Phenyl isothiocyanate
10377-51-2 Lithium iodide
103-85-5 Phenylthiourea
104-47-2 p-Methoxyphenylacetone
10450-60-9 Periodic acid
104-66-5 1,2-Diphenoxyethane
104-82-5 4-Methylbenzyl chloride
104-85-8 p-Tolunitrile

反応釜検索

化学品ビジネス
条件検索
反応釜検索
材質: グラスライニング
容量(L): 500~1000未満
反応圧(Kg/cm²): 10以下
反応温度(°C): -200~-140以下
検索結果: 45件がヒットしました
3ページ中1ページ(1~20)を表示しています

蒸留塔検索

化学品ビジネス
条件検索
キーワード検索
蒸留塔検索
材質: ステンレス
容量(L): 500~1,000未満
理論段数: 20段~30段未満
減圧レベル(mmHg): 10mmHg~50mmHg
加熱条件: 蒸気 (~165°C)
検索結果: 2件がヒットしました
1ページ中1ページ(1~2)を表示しています

反応技術(ディレクトリ)検索

化学品ビジネス
反応技術(ディレクトリ)検索
受託ディレクトリ検索
受託ディレクトリ検索 <選択項目>
合成
・少量製造 (119 件)
・重合 (52 件)
・水素化 (77 件)
・低沸点溶剤を使った反応 (48 件)
・毒性物質を使った反応 (43 件)
・十通元反応
・脱水反応 (100 件)
・低温反応 (低温合成) (71 件)
・高温反応 (64 件)
・高圧反応 (46 件)
・有臭反応 (悪臭物質を使った反応) (57 件)
・触媒反応 (72 件)
・環化反応 (93 件)
・転位反応 (80 件)
・光化学反応 (30 件)
・重合反応
・水素化 (65 件)

ケムeデータ へのご登録をご検討下さい。

広告料金(年間)

基本情報(化学品登録のみ)	162,000円
広告(和文or英文)	216,000円
広告(和文and英文)	324,000円

(消費税込)

有限会社 化学品イー・データ開発

TEL: 03-3663-1988 FAX: 03-3663-1911

〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町3-10-2 神田ビル2F

e-mail: jced@chem-edata.com