

日本プロセス化学会
第7回プロセス化学ラウンジ
講演要旨集

2012年11月29日(木) - 30日(金)

於 和光純薬工業(株) 湯河原研修所

はじめに

日本プロセス化学会は2001年の発足以来、年2回のシンポジウム（サマー、ウィンター）を定期的で開催し、有機合成を中心としたプロセス化学の成果を持ち寄り、議論する場としてその責任を果たしてまいりました。昨年は発足10周年を迎え、会員数、シンポジウムへの参加者も飛躍的に増加し、最近のシンポジウムでは1000名に迫る参加者があり、大規模な学会へと発展してきました。

シンポジウムの参加者が増大することは、学会にとっても演者にとっても喜ばしい事ではありますが、一方で本会発足当時の目的であった「ネガティブデータや失敗談も含めた本音の議論」がやり難くなった面があることも否めません。

この「プロセス化学ラウンジ」は参加者が文字通り議論に参加しやすいように参加者数を制限し、ざっくばらんな発表や意見交換を通して人的交流と情報交換を促すインフォーマルな場を提供するものです。

講師の方には、失敗談、学会・論文発表などに現れない裏話、フォーマルな場では光の当たりにくいノウハウなどもご発表に加えていただくようお願いしたいと思います。また参加者からも積極的に発言していただける場にしたいと思っております。

この「ラウンジ」が産学のプロセス化学を研究領域とする会員の皆様の新しい交流の場となりますよう、ご協力をお願いする次第です。

2012年11月 日本プロセス化学会将来計画委員会

プロセス化学ラウンジは「プロセス化学会将来計画委員会」において運営しております。

<プロセス化学会将来計画委員会(2012年度)> (敬称略)

日景 尚睦 (第一三共)、青山 恭規 (塩野義製薬)、伊藤 伸浩 (和光純薬)、稲越 直人 (東和薬品)、尾野村 治 (長崎大学)、金井 求 (東京大学)、千葉 博之 (エーザイ)、丹羽 誠司 (味の素製薬)、林 泰正 (アステラス製薬)、細川 誠二郎 (早稲田大学)、水船 秀哉 (武田薬品工業)

プログラム

第1日目 (11月29日)

- 12:00～ 受付
- 13:00～13:10 開会のあいさつ
- 13:10～13:20 事務連絡：施設の案内、部屋割り等諸連絡
- 13:20～14:05 「平衡論と速度論から実践する結晶多形の析出制御」
滝山 博志 氏 (東京農工大学大学院工学府)
座長：林 泰正 (アステラス)
- 14:05～14:50 「インフルエンザ治療薬イナビルのプロセス研究」
村上 正行 氏 (第一三共株式会社)
座長：伊藤 伸浩 (和光純薬)
- 14:50～15:10 休憩
- 15:10～15:55 「天然物の合成研究：多環式構造をどのようにつくるか」
横島 聡 氏 (名古屋大学大学院創薬科学研究科)
座長：日景 尚睦 (第一三共)
- 15:55～16:40 「プロセス化学談義：失敗例から学ぶ」
座長：林 泰正 (アステラス)
- 16:40～16:50 第2日目のご講演の紹介
- 16:50～18:00 チェックイン、入浴など
- 18:00～ 夕食、情報交換会

第2日目 (11月30日)

- 08:00～ 朝食
- 09:20～09:30 事務連絡等
- 09:30～10:15 「医薬品原薬製造プロセスの研究開発における PAT の活用について」
古川 晴雄 氏 (塩野義製薬株式会社)
座長：林 泰正 (アステラス)
- 10:15～11:00 「溶媒媒介転移による結晶多形制御とインライン分析を用いた製造管理への
チャレンジ」
竹口 和宏 氏 (アステラス製薬株式会社)
座長：千葉 博之 (エーザイ)
- 11:00～ 休憩
- 11:10～11:55 「プロセス理解に向けた質量分析計による反応解析
－基礎から測定・解析のコツまで－」
赤尾 淳史 氏 (エーザイ株式会社)
座長：日景 尚睦 (第一三共)
- 11:55～12:05 閉会のあいさつ
- 12:05～ 昼食、その後解散

平衡論と速度論から実践する結晶多形の析出制御

東京農工大学 大学院 工学研究院

滝山博志

htakiyam@cc.tuat.ac.jp

異種学術分野の融合やその境界領域から革新的な技術が創成されたり、新たな研究分野が生まれたりするのはよく聞かれることである。それを実現するためには異種学術分野で使用されている概念や専門用語を、それぞれすり合わせ完全に理解しなくとも自分たちの言葉で解釈するのが重要であると感じている。私の専門は晶析（化学工学分野の単位操作の一つ）であるが、有機化学の分野では”再沈法”＝”結晶化”＝”晶析”とは理解していただけないようである。化学工学分野の晶析には From Molecules to Crystallizers と名付けられた教科書¹⁾があるように、常にスケールアップが意識される研究分野である。しかし、その最初は分子であり、その分子をいかに設計するのかという有機合成の分野は含まれていない。両者の学術分野をシームレスにつなぐことができれば、少なくともプロセス化学の結晶性物質製造に関する部分に関しては技術革新が進むと期待できる。もっとも最近ではクリスタルエンジニアリングと呼ばれる分野が注目され、有機合成で培われている共有結合の設計方法を分子間の水素結合ネットワークの設計に活かすような工夫がされている。さらにフォーカスを引けば結晶粒子の設計に活かせる可能性は充分にある。

結晶性物質を製造する上で最も基本的な概念は”過飽和”である。過飽和がなぜ大切かといえ、結晶化現象のほぼ全ての推進力となっているからである（図1）。

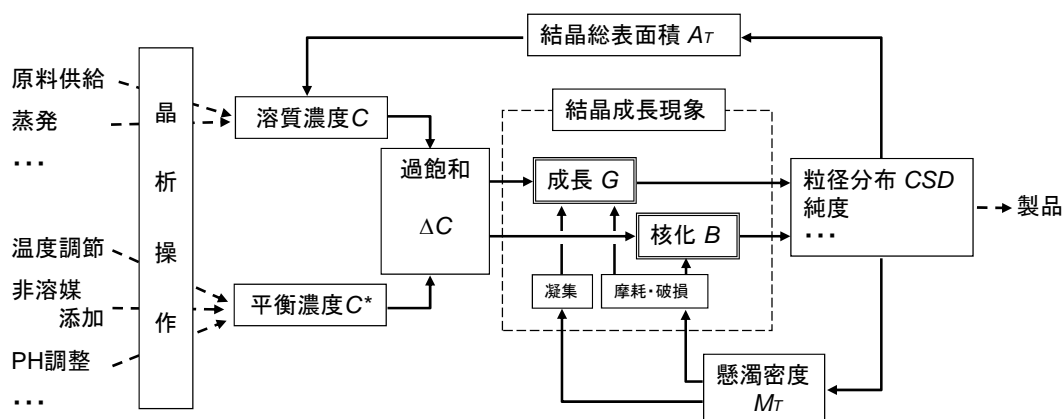


図1 過飽和の生成と結晶化現象²⁾

通常過飽和の生成といえば、”平衡論”的に決まるどの程度かという値を議論することになるが、非平衡分離操作として分類される晶析では、どのくらいの早さで生成されるのかという”速度論”的な要素も大切な概念になる。平衡論を議論するには相図あるいは相平衡（溶解度曲線）が必須となるが、その相図上のどこを操作点を通るのかを議論するのが速度論である。結晶多形や結晶形態あるいは粒径分布などの結晶粒子群品質は、その操作点が相図上のどこを通るかで決定されるし、所望の品質を得るためにはその操作点を通るルートをどのように設計するのがキーポイントである。有機合成の最後に行われる再沈操作にもそんな学問分野が広がっていることを多くの研究技術者に知っていただくことが我々晶析研究者の使命であると感じている。

1) Davey, R.J. and J. Garside, Oxford Univ Pr on Demand (2001)

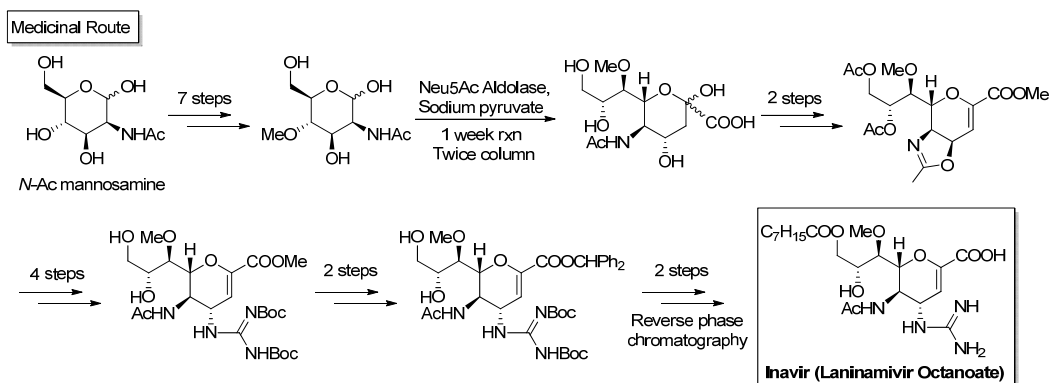
2) 滝山, “晶析の強化書”, S&T 出版 (2010)

インフルエンザ治療薬イナビル®のプロセス研究

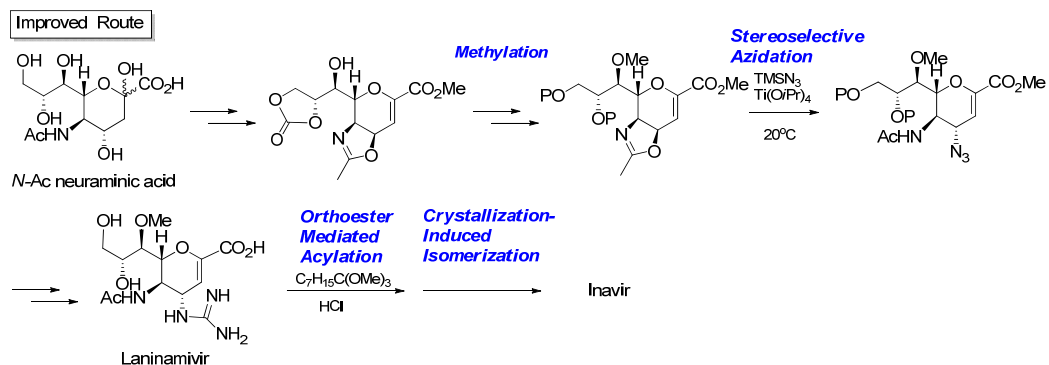
第一三共(株) プロセス技術研究所 村上 正行

インフルエンザ治療薬イナビル®は 2010 年に国内承認・上市された純国産のノイラミニダーゼ阻害剤であり、治療が単回吸入投与という優れた特徴をもつ。今回、その原薬のメディスナルルートの紹介と商用ルート選定及び商用製法確立に向けて行なった検討の一部を紹介する。

メディスナルルートは出発原料 *N*-Ac mannosamine から直線 18 工程でイナビル®を通算収率 1~4% で合成するルートであった。本法は、1 位水酸基のメチル化に 7 工程など保護・脱保護の低効率、1 週間の酵素反応、イオン交換樹脂カラムや逆層シリカゲルカラムを含む 3 回のクロマト精製などの問題点があった。



商用ルート確立には既存ルートに囚われず、開発スケジュール内で Butters らの要件である SELECT、すなわち、安全性 (Safety)、環境 (Environment)、法令遵守 (Legal)、経済性 (Economy)、品質管理 (Control)、生産性 (Throughput) の観点から優れた製法を見出す必要がある。そこで検討した結果、純度 $\geq 99\%$ のイナビル®を通算収率 $\geq 40\%$ で合成する優れた改良製法を確立した。本製法において①出発原料として *N*-Ac neuraminic acid の使用、②原料残の少ないメチル化、③Ti 触媒を用いた温和な条件での立体選択的アジド化、④オルトエステルを使用した単離中間体 Laninamivir のモノアシル化が改良のポイントである。



今回の発表では上記製法開発時に生じたトラブルなども交えて紹介したい。

天然物の合成研究：多環式構造をどのように作るか

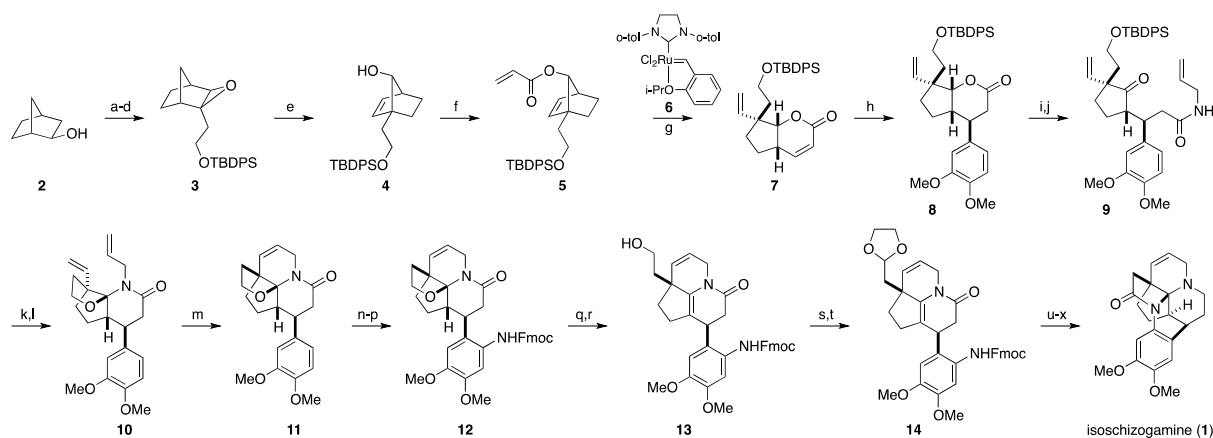
名古屋大学大学院創薬科学研究科

横島 聡

天然物の全合成研究をしている。いくつかの環が組合わさった多環式構造は、分子模型で組み立てると良い姿をしており、持った感じの感触も悪くない。どうやれば見栄えよく ChemDraw で描けるか、試行錯誤するのも楽しい。そのような理由で多環式構造を標的として選んでいるのではないかと思える。これまでそのような構造のいくつかの天然物を合成してみた。顕著な生物活性はないものの方が多いかもしれない。天然物と医薬品は深く関係している。天然物そのものが医薬品となる、天然物の生物活性、構造をもととして医薬品となる。天然物の持つ構造の「複雑さ」が医薬品開発に重要だと言われても久しく、天然物様の化合物群の効率的な創製を目指す多様性指向型合成の研究も盛んに行われている。そのような中で随分のんきなものだと思うが、作りたいものを作るので、全合成までなんとか辿りつこうという気持ちが出てくる。嫌いなものでは途中でやめてしまいかねない。

とは言うものの、やはりうまくはいかない。構造式を描いて、分子模型を組んで、フラスコ、TLC、NMR、いろいろなものを見て、考えて、それでもやはりうまくいかない。その状態が長く続く。でも続けていくと頭のなかに引っかかるものが少しずつ増えてきて、どこかでつながることがある。そのときが楽しい。

本ラウンジでは、多環式構造をもつ天然物合成の一例として、isoschizogamine の合成を題材として紹介しつつ、何を見たか、何を考えたか、全合成の現場の様子を少しでもお伝えすることで、参考にしていただけるものがあるのではないかと信じて臨みたい。



Reagents and conditions: (a) TPAP, NMO, MS4A, CH₂Cl₂, rt; (b) TrisNHNH₂, conc HCl, MeCN, rt, 96% (2 steps); (c) *s*-BuLi, THF, -78 to 0 °C; ethylene oxide in hexane (1.2 M), -78 to 0 °C; TBDPSCl, rt, 79%; (d) *m*CPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 93%; (e) *o*-tolMgI, Et₂O, reflux, 68%; (f) acryloyl chloride, *i*-Pr₂NEt, CH₂Cl₂, 96%; (g) Ru catalyst **6**, 1,6-heptadiene, benzene, 60 °C, 73%; (h) 3,4-(MeO)₂C₆H₃B(OH)₂, [RhCl(cod)]₂, Et₃N, aq dioxane, rt, 93%; (i) allylamine, 2-pyridone, THF, 50 °C, 84%; (j) Dess-Martin periodinane, CH₂Cl₂, rt, 99%; (k) conc HCl, MeOH, 0 °C, 98%; (l) PPTS, toluene, reflux, 72%; (m) the second-generation Hoveyda-Grubbs catalyst, toluene, 70 °C, 97%; (n) Cu(NO₃)₂·3H₂O, Ac₂O, CH₂Cl₂, 0 °C, 97%; (o) NaBH₄, Cu(acac)₂, EtOH, rt; (p) FmocCl, *i*-Pr₂NEt, CH₂Cl₂, 86% (2 steps); (q) TMSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, rt; (r) TBAF, AcOH, THF, rt, 85% (2 steps); (s) Dess-Martin periodinane, CH₂Cl₂, rt; (t) (TMSOCH₂)₂, TMSOTf, CH₂Cl₂, -78 °C, 96% (2 steps); (u) piperidine, DMF, rt; (v) LiAlH₄, THF, reflux; (w) aq AcOH, reflux; (x) PDC, CH₂Cl₂, rt, 23% (4 steps).

参考文献：Miura, U.; Hayashi, N.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11995.

医薬品原薬製造プロセスの研究開発における PAT の活用について

塩野義製薬株式会社

CMC 技術研究所 製薬研究センター プロセス化学部門

主幹研究員 古川 晴雄

1. はじめに

近年, FDA のガイダンスや ICH Q トリオ, Q11 により PAT(Process Analytical Technology) がホットな話題となっている. グローバルな品質パラダイムの変化に対応すべく, わが国でも QbD(Quality by Design) の実践と PAT ツールの活用が積極的に行われている. 本講演では, 医薬品原薬製造プロセスの研究開発における弊社内での PAT の活用事例を紹介するとともに現状の課題や今後の展望について言及する.

2. PAT の活用事例

(1) 反応モニタリング: React IR[®] の活用例を紹介する.

- ① 製法開発への活用例 (光延反応)
- ② 反応モニタリングとしての有用性
- ③ 安全性評価への活用例

(2) 晶析モニタリング: FBRM[®], PVM[®] の活用例を紹介する.

- ① 結晶多形の制御
- ② 新型 FBRM[®] (G400) での検証実験

(3) 粉砕モニタリング: インライン粒度分布計の検証実験を紹介する.

3. 現状の課題と今後の展望

日本国内において医薬品原薬工場の製造現場に PAT を導入している事例は少ない. また, RTRt(Real Time Release testing) を適用した事例も殆どない. ラボ検討から現場への導入, 更に RTRt への適用にステップアップするための課題についても触れておきたい.

4. まとめ

QbD と PAT を併用することでより信頼性の高い品質制御を実現できる. PAT を積極的に使いこなすことにより, グローバルに通用する技術イノベーションが期待でき, 継続的な製造プロセスの改善が可能となる.

「溶媒媒介転移による結晶多形制御と

インライン分析を用いた製造管理へのチャレンジ」

アステラス製薬 合成技術研究所 竹口和宏

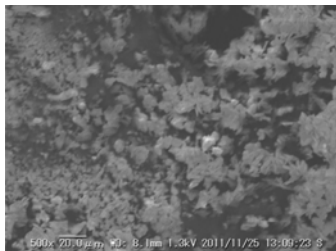
結晶多形はパッキング配列や分子構造の違いにより、一つ以上の異なった結晶構造が存在することを示す。個々の結晶多形は、異なる物理的及び化学的特性を示し、原薬のバイオアベイラビリティや安定性に影響を与えるため、結晶形の制御は医薬品原薬の製造において重要な検討項目である。

ASP3026 は、弊社が創製した ALK 阻害剤であり、肺がんを含む固形がんを適応症として開発中の化合物である。開発初期の原薬は A01 形と A02 形の混合晶であったが、その後、5 つの結晶多形(A01 形, A02 形, A03 形, A04 形, A05 形)と疑似多形(水和物)の存在が確認され、熱力学的に安定である A04 形を選択的に取得するための検討を行った。

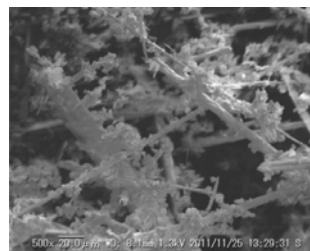
しかし、初期の検討では A04 形と A03 形の混合晶(Concomitant polymorph) が得られる傾向があった。そこで、熱力学的安定性を検討したところ、A04 形と準安定形 A03 形は熱力学的安定性準位が極めて近接していることが判明し、このことが所望の A04 形の取得を困難にしていたと考えられた。

本講演では、熱力学安定性などの基礎データをもとに、準安定形 A02 形からの溶媒媒介転移により、所望の A04 形を選択的に得るプロセスの開発経緯と、パイロットプラントでの製造結果を紹介する。

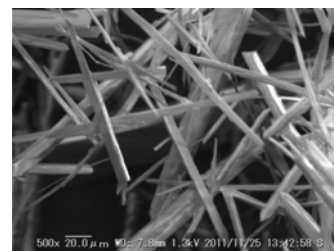
さらに、インライン分析ツールとして、FBRM(Focused Beam Reflectance Measurement), RamanRxn2 Analyzer を活用し、結晶形転移における粒子径および結晶形変化をリアルタイムにモニタリングした結果も紹介する。将来プラントにこれらインライン機器を導入し、工程管理として活用すべく検討を進めている。



A02形



A02形/A04形



A04形

図 溶媒媒介転移時の結晶 SEM 写真

プロセス理解に向けた質量分析計による反応解析

ー基礎から測定・解析のコツまでー

エーザイ(株) 原薬研究部 原薬分析研究室 赤尾淳史

a-akao@hhc.eisai.co.jp

エーザイは、患者様と生活者の皆様の喜怒哀楽を考え、そのベネフィット向上を第一義とし、世界のヘルスケアの多様なニーズを充足することを企業理念とした、ヒューマン・ヘルスケア (hhc) 企業である。我々は、高品質で優れた薬効を示す新薬を、迅速に上市することにより、患者様と生活者の皆様のベネフィット向上に貢献したいと考えている。

近年、医薬品の品質保証のパラダイムシフトが進行しており、「最適の製造方法を確立することで品質を作り込む」手法として、「Quality by Design (QbD)」という概念が注目されている。QbDとは、事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおいた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法である¹。QbDの基礎となるのが「Process understanding (プロセス理解)」であり、Process analytical technology (PAT)はその強力なツールとなる。PATとは、米国食品医薬品局(FDA)により定義された概念で²、リアルタイムな計測により、医薬品製造工程の設計、分析、管理を行い、最終的に製品の品質を保証するシステムをいう。PATに用いられる分析機器として、中赤外、近赤外およびラマン分光スペクトルなどが一般的に知られており、我々は質量分析計 (MS) に着目した。MSは近年、しばしば反応機構の解析に利用されている³。質量分析計は一般的に、①分析時間が短く、②高感度で (IR、NMRで検出不可能なマイナー種を検出できる)、③選択性が高く混合物から各成分を容易に同定できる、という特長を持つ。このようなMSを、我々は、反応解析によるプロセス理解に生かし、さらにはPATへ適用することを考えた。

MSにより反応中間体等を検出するには、それらの化学種をイオン化する必要がある。多くの文献ではこの方法として、ソフトなイオン化法であるエレクトロスプレーイオン化法 (ESI) が用いられている³。しかし、ESIで検出できる反応中間体等は、これら文献においても報告事例としてはカチオン性化学種や、カチオン性の標識を取り付けた化学種がほとんどである。検出したい反応中間体が、カチオン性なら検出は比較的容易だが、中性で、不安定かつマイナーな反応中間体の場合は、検出するのは容易ではない³。加えて、LC-MSによる分析においては、 $[M+H]^+$ および $[M+Na]^+$ の競合や、マトリックス効果によるイオン化抑制が、しばしばマイナー種検出の感度低下の原因となり、不安定な中性反応中間体を検出することは、非常に困難である。

本講演では、MSによる反応中間体検出による反応機構解析について、あまりMSに馴染みがない方にも分かりやすいよう、基礎から測定・解析のコツ、さらには失敗例や実際の解析事例まで詳細に述べる。

¹ ICH-Q8(R2) PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT

² FDA-Guidance for Industry “PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance”