

フロー合成技術を用いた医薬品開発への期待



住友ファーマ株式会社

技術研究本部 プロセス研究所

臼谷 弘次

はじめに

突然ではあるが、読者の皆さんは「混ぜる」という現象を深く考えたことはあるだろうか。「コーヒーにミルクを加えて混ぜる」「ウイスキーに炭酸水を入れてハイボールを作る（混ぜる）」「味噌汁を作る際、具材を出汁で煮てから味噌を加える（混ぜる）」など、私たちの日常生活に「混ぜる」という行為は満ちあふれている。ほとんどの人が、その人なりの「混ぜ方」を技術として持っていることだろう。モノによっては混ぜ方で味が変わるものもあり、混ぜ方というのは非常に奥深い操作である。

混ぜる、もしくは混ぜる現象は「混合」と称され、英語ではmixing、混合器はmixerと呼ばれるのは周知のとおりである。混ぜる対象物としては、料理酒にみりんやしょうゆを混ぜるような液体同士の混合もあれば、水に砂糖・塩を溶かすような（液体に固体を溶解させるような）混合もあり、サラダドレッシングのように分離している油と水を強制的に振り混ぜる混合、そして粉薬の調剤に代表されるような粉体同士の混合もある。さまざまな「混合」があるが、本稿では医薬品原薬の製造現場で行われている混合現象に焦点を当てることにしたい。

医薬品原薬製造における混合

医薬品原薬（以下、原薬）と一口に言っても、その種類は膨大な数があるが、ここではいまだに医薬品市場の主流の一つである低分子医薬品の原薬にフォーカスして考えたい。

原薬の製造法開発を担う、われわれのようなプロセス化学の研究開発部門では、まずは小スケール（ラボスケール）で原薬の製造法を確立する。そして、その製造法にのって大スケール（商用生産規模）でも製造し、小スケールでの結果と同等の収率・品質で原薬が取得できることを証明する必要がある。しかし、実はここに高いハードルがある。スケールを上げて製造する際には、スケールアップファクター

と呼ばれるパラメータの存在により、小スケールでの結果を再現できない事例が数多く報告されている。

料理をたとえに身近な話を書くと、5人前のカレーを作ること（小スケール）は比較的簡単であっても、一度に5万人前のカレーを作ろうとすると（大スケール）、小スケールの時には必要とされていなかった別の技術が必要になる。仮に5万人前のカレーを料理できるサイズの鍋を用意できたとしても、鍋の内部で十分に火が通っていない生煮えの野菜が残ってしまったり、鍋底で焦げ付いてしまう部分も発生したり、あるいはルーの溶け残りができてしまったり…という問題が発生し、小スケールでのカレーの味を再現することが簡単ではないことは想像に難くないであろう（Fig. 1）。この問題を解決する重要な手法の一つが混ぜ方、すなわち「混合」である。

一般的な低分子医薬品は、ある出発物質から数段階～数十段階の合成反応工程を経て原薬に誘導され製剤化工程の後、医薬品として出荷される。この原薬製造法を確立し製剤化直前までのミッションを担うのが化学合成による製造法開発を専門とする、われわれのようなプロセス化学部門や医薬品開発製造受託機関（Contract Development and Manufacturing Organization, CDMO）である。

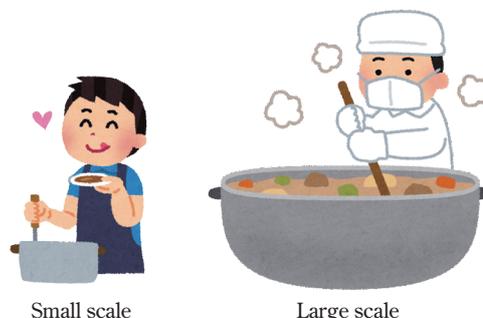


Fig. 1 Comparison of small-scale and large-scale



Fig. 2 Reaction vessels (batch reactors)

典型的な原薬の製造工程の一例を見てみると、主に①仕込み→②反応→③抽出（分液精製）→④結晶化→⑤濾過→⑥乾燥→⑦粉碎（最終工程のみ）、のような手順でオペレーターが操作するのが一般的である。なお、この操作は一般的な製造用反応釜（バッチ型反応器、バッチリアクター）を用いて実施するものであり、「バッチ合成」と言われる。バッチ合成の手法では、メートルサイズの反応釜（Fig. 2）で原料や溶媒を仕込み、主原料を溶解させた後に反応剤と反応させながら目的化合物を生成させ、取得する。

反応剤を加えていく作業（①仕込み）は、液体であれば「滴下」と呼ばれる作業である。化学反応のタイプによっては大きな発熱があり、この発熱反応を制御するために非常にゆっくりとした速度で滴下することが必要となる。なお、「滴下」は反応剤を後から加えて混ぜていく混合作業であるが、目標とする範囲内で精密に温度管理するため（反応熱などを制御するため）、滴下開始から滴下完了まで数時間要すケースや、丸1日を必要とする場合もある。また、反応釜内部に加えられた反応剤が均一に混ざり終わるまでの時間についても考慮すると、混合には、仮に効果的な攪拌を実施できたとしても、一定の時間が必要であることは明らかである。



Portion milk addition

30 sec later

Fig. 3 Addition of portion of milk to coffee

混合における対流と拡散

さて、この「混合時間」についてであるが、実際に計測することは極めて難しい。身近な例で混合について考えてみたい。Fig. 3は一杯のコーヒーにポーションミルクを加えて様子を見たものである。ポーションミルク投入後、30秒経過しても白いポーションミルクが浮遊し、完全には混ざり終わっていない状態が観察された。通常、われわれはこういった状態を早期に終わらせるため（＝混ぜ終わるため）、スプーンを用いて一かきすることになる。

原薬や化成品など化学合成の製造現場では、Fig. 3よりもはるかに大きな容器に原料や反応剤を投入し、混合することになる。より効果的に混合するためバッチ型反応器内部でさまざまな攪拌羽やバップル（邪魔板）が研究され、その反応に適したものが採用・導入されている。しかし、やはり混ざり終わるまでの時間を正確に測定することは難しい。

なお、この攪拌操作による混合は、流体内部における対流現象を活用したものである。自然に生じる対流（自然対流）に加え、攪拌によって強制対流を引き起こし、これによって効果的に混ぜることが可能となる、というものである。

一方、気体や液体の流体内部での混合において、

Table 1 Scale effect

	Residence time	Time for heat exchange	Diffusion time
Time scale	$\frac{L}{u}$	$\frac{\rho C_p L^2}{4kNu}$	$\frac{L^2}{D}$
Channel size dependence	constant	L^{-2}	L^{-2}

L: Length, *u*: Flow rate, ρ : Density, *D*: Diffusion coefficient, *k*: Thermal conductivity, C_p : constant pressure heat capacity, *Nu*: Nusselt number

もう一つの混合現象がある。それは拡散現象である。分子サイズのレベルで混合を議論する場合、最終的には（ミクロな視点においては）拡散現象が支配する世界を議論することになる。この拡散に関するスケール効果（サイズ依存性）については、化学工学の研究によって数式化されている。Table 1は京都大学の前一廣教授によって紹介されているスケール効果に関する記載であり¹⁾、この中の特に拡散時間 (Diffusion time) の時間スケール (Time scale) について注目してほしい。この数式の意味するところは「拡散時間は距離の2乗に比例する」というものである。この効果の大きさについては次節で詳しく述べることにしたい。

フロー合成における混合

これまでは身近な例を出しながらバッチ型反応器での混合について述べてきたが、ここからはフロー合成技術の紹介と、本技術を用いた混合について述べていきたい。

まずフロー合成技術について紹介する。本技術は、従来の一般的に用いられてきたフラスコや反応釜で行ってきた化学反応などに関する操作を「流れ」の中で行う技術である (Fig. 4)。

内径数マイクロメートルから数ミリメートルオーダーの空間内で反応剤を加え (Fig. 5)、反応停止も含めてこれらの系内で実施してしまうことも多い。この技術の特長として、バッチ型反応器と比べた際の比表面積の大きさによる熱交換の迅速性、そして極めて精密に反応時間（滞留時間）を制御できる点を挙げることができる。

また、混合に関しても数マイクロメートルから数ミリメートルオーダーの空間内で実施することが多く、精密に混合できることがよく知られている。この精密混合を可能とする要因は微小空間での「拡散」にある。前節にて「拡散時間は距離の2乗に比例する」という数式を紹介したが、バッチ型反応器（メートルサイズ、あるいはそれ以上）と、フロー合成におけるミキサー（ミリメートルサイズ、あるいはそれ以下）では、1000倍以上のスケール差がある。そしてそのスケール差の2乗に比例する形で拡散時間が異なってくるということは、単純に計算してもバッチとフローでは100万倍あるいはそれ以上の拡散時間（=混合効率）の差異が生じることになる。そのため、

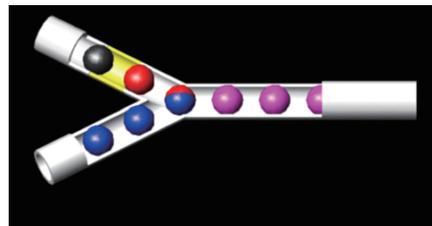


Fig. 4 Imaging the collision of molecules in flow synthesis (precise mixing)

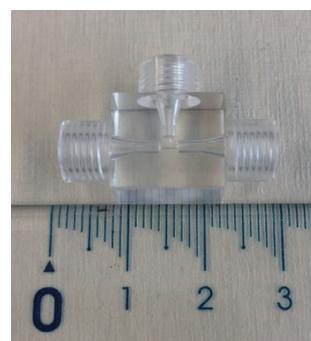


Fig. 5 An example of a mixer used in flow synthesis

フロー合成技術を活用した混合では、まさに異次元の混合効率向上が期待できるようになる。

フロー合成技術の活用によるプロセス強化

さて、ここからは住友ファーマ（旧・大日本住友製薬）が抗がん剤治療の候補として開発を進めていた化合物で、混合が課題となっていた事例について紹介したい。

ナバブカシンは胃がん・大腸がん・^{すい}臓がんなどへの治療適用を目指して開発が進められていた医薬品候補化合物である (Fig. 6)。

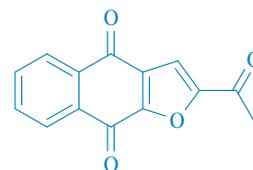


Fig. 6 Chemical structure of napabucasin

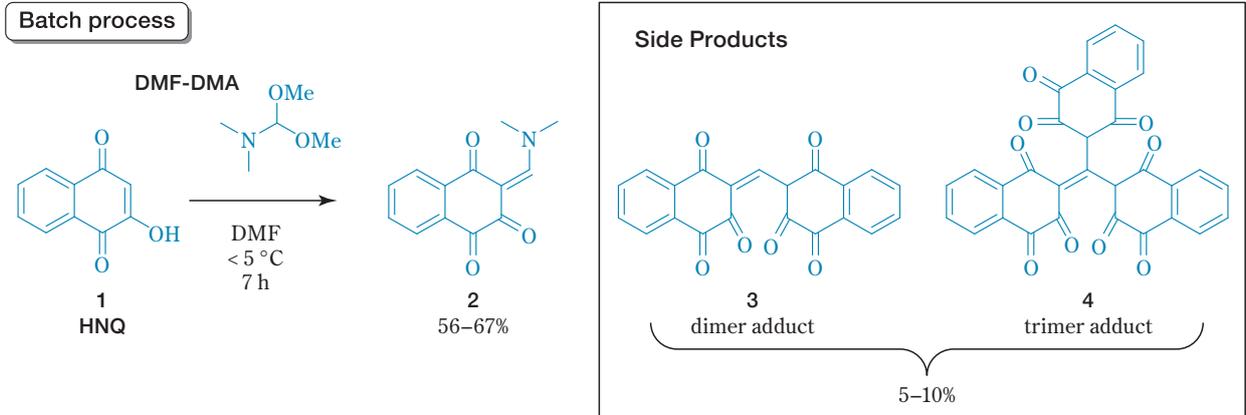


Fig. 7 The initial step of napabucasin API synthesis

本化合物は第Ⅲ相試験で開発中止となったものであるが、製造法開発については多くの検討がなされ、商用生産を開始できる目途まで立っていた。しかし、この製造法は従来のバッチ製造に対応した製法となっており、課題も少なからず存在していた。その最たるものが本化合物の製造第1工程であるヒドロナフトキノン (HNQ, **1**) とDMFジメチルアセタール (DMF-DMA) との反応であった (Fig. 7)。

製法開発当初は、本工程の①仕込みの際、HNQを調製した反応釜にDMF-DMAを滴下し (正滴下法、Regular Addition)、目的とするエナミノン体 (**2**) を生成させる手法をとっていた。しかし、**1**が二分子付加した副生成物 (**3**)、そして三分子付加した副生成物 (**4**) が多量に生成し、目的とするエナミノン体 (**2**) が50%程度しか取得できない状況であった。これをDMF-DMAが調製してある反応釜にHNQの溶液を滴下していく手法 (逆滴下法、Reverse Addition) に切り替えることで収率を65~70%程度に改善された (Fig. 8)。

このように、正滴下法から逆滴下法に変えることによって (=混ぜ方を変えることによって)、生成物**2**が未反応のHNQと反応するリスクを減少させることができ、**2**の収率を改善させることが可能となったことは有意義であった。しかし、この逆滴下法でも副生成物 (**3**ならびに**4**) が一定量生成しており (20%程度)、より効果的な反応制御法の開発が期待されていたが、バッチ型反応器でのこれ以上の改善は難しいとされていた。

ここで、前節で述べたフロー合成技術の混合効率

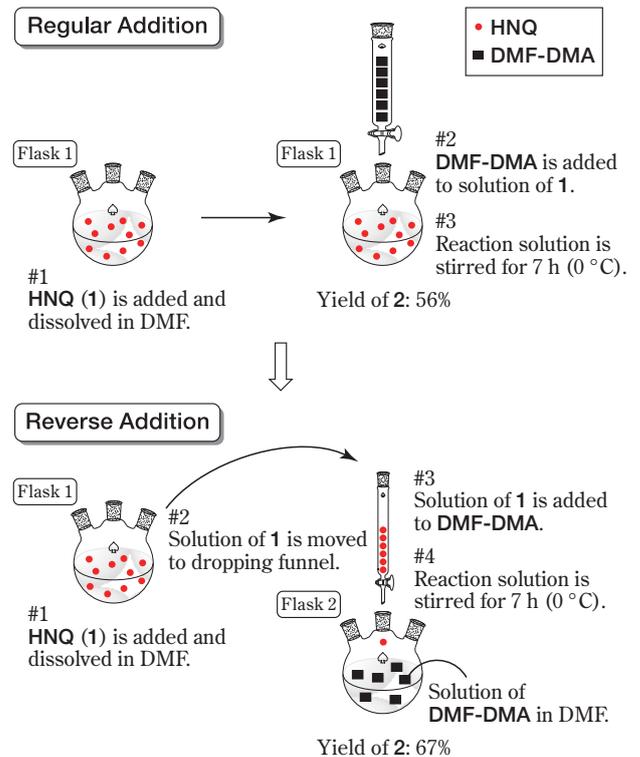


Fig. 8 Regular addition and reverse addition

について思い出してほしい。筆者らのグループでは、この反応制御において、「分子同士を精密に混合してやることができれば、より精密に本反応を制御できるようになり、収率および品質の改善を見込めるのではないか」と考えた。そして、下図に示すようなフロー合成システムを構築し、内径250マイクロメー

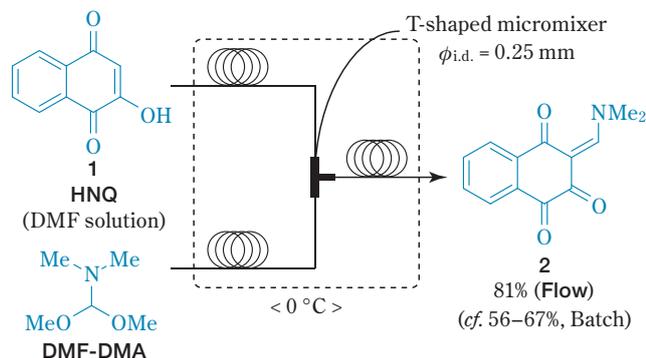


Fig. 9 Microflow system for the initial step reaction of napabucasin

トルのミキサーで2液を混合させて本反応を実施したところ、81%の収率で2を取得できるようになった (Fig. 9)。

詳細な実験条件の紹介は紙面の都合で割愛するが、微小空間での混合により、従来のバッチ型反応器では到底達成できない高い混合効率を実現できた結果、副生成物である化合物3ならびに4の生成を抑制し、2の収率を改善することができた。実際フロー合成で得られた反応液では、二分子付加体 (3) は少量しか生成せず、三分子付加体 (4) の生成は認められないほどにまで、高度に反応制御できていることが反応解析からも明らかとなった。

また、スケールアップ法の開発にも取り組み、流速を上げることで生産能力を向上させることも可能

であることを示すことができ、ラボスケールで迅速にkgスケールの製造にも成功した。これにより本化合物開発におけるフロー合成技術によるスケールアップ製造の容易性も確認することができた。

なお、収率が改善すると、それに伴い製造プロセス全体の生産性も向上する。原薬製造プロセス全体の生産性を示す指標としてプロセス質量強度 (Process Mass Intensity, PMI) というものがあり、これは指定された質量の製品を製造するために使用される材料の総質量であり、「製品質量あたりの投入材料の質量」を単位として表され、その数値は小さい方が良いとされている。ナバブカシンのPMIについても算出しており、既に商用生産も見据えて仕上がっていたバッチでの製法が87であったのに対し、フロー合成技術を用いて改良した製法では79に改善することができた (Table 2)。

この結果は、製造法がたとえ完成していると思なされていたものであってもフロー合成技術の特長である精密混合によってプロセスをさらに改良することが可能であり、従来のバッチ型反応器だけでは実現できなかったレベルでプロセス強化 (改善) できることを示している²⁾。

おわりに

今回「混合」というテーマを切り口としてフロー合成技術を医薬品プロセス開発の分野で活用し、製造法開発に貢献する一例を紹介した。フロー合成を

Table 2 Process Mass Intensity (PMI) of napabucasin process by batch & flow

Step	Items	Batch Charged amount (kg)	Flow Charged amount (kg)
01 step (Enaminone step)	HNQ	1.53	1.18
	DMF-DMA	1.57	1.59
	DMF	11.44	4.46
	MeOH	6.10	4.73
02 step (Crude DS step)	CAA	1.12	2.09
	H ₂ O	3.80	28.47
	conc. HCl	1.09	1.00
	NMP	8.19	35.35
03 step (Recrystallization step)	MeOH	21.84	N/A
	Activated Carbon	0.05	
	anisole	21.74	N/A
	EtOAc	8.70	
Total (PMI)		87.16	78.88

10% reduced

用いた製造法開発のメリットについては、精密温度制御や精密滞留時間制御（反応時間制御）という切り口でも多くの事例が報告されており、医薬品開発のみならずさまざまな化学合成の現場における生産性向上に貢献できる可能性を秘めている。今後、本技術を活用した化学プロセスが社会実装され、多くの成功事例として世に出てくることを願っている。

引用文献

- 1) 前一廣, 分離技術会, 44(6), 356-361 (2014).
- 2) H. Usutani *et al.*, ACS Omega, 8(11), 10373 (2023).