医薬品原薬の製造を志向した連続フロー合成技術の開発および連続晶析との統合

（塩野義製薬株式会社 製薬技術研究本部 製薬研究所）○細谷 昌弘・田中 雅巳

Development of the Technology for Continuous Flow Synthesis and Its Integration with Continuous Crystallization Targeting Drug Substance Production

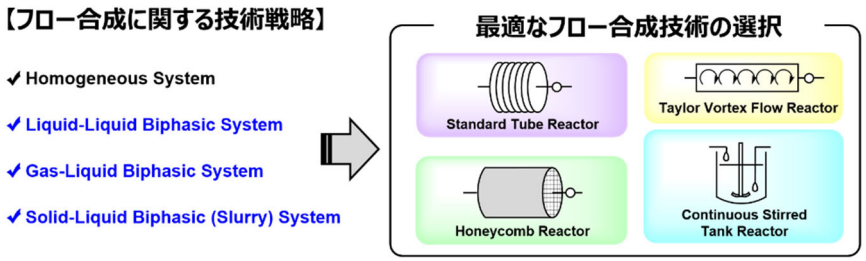
(*API R&D Laboratory, Pharmaceutical Technology Research Division, Shionogi & Co., Ltd.*)
○Masahiro Hosoya, Masashi Tanaka

In application of continuous flow synthesis to manufacturing drug substances, homogeneous reaction systems are generally preferred to facilitate the process control. However, the approach toward the homogeneous reaction systems limits the application of continuous flow synthesis and may deviate from the ideal process because drug substances or intermediates frequently have to be handled with heterogeneous systems. The authors tried to develop the technology for continuous flow synthesis handling various reaction systems and its integration with continuous crystallization, which will truly contribute to the dissemination of continuous flow technology.

Keywords : Continuous Flow Synthesis; Various Reaction Systems; Continuous Crystallization; Drug Substance; Manufacturing Process

近年、医薬品原薬の製造において、より環境負荷の低い製造法を用いて安定的かつ迅速に高品質な製品を供給することが強く求められている。この需要に応えるために、省スペースかつ柔軟に製造量を調整できる連続生産技術が注目されるようになってきた。これに伴い、特に連続フロー合成技術を原薬製造に適用する場合、その適用対象となる反応の多くは、フロー合成との相性が良い均一溶液系反応に限定されている。一方で、実際の原薬製造においては不均一系反応が多用されている。また、反応後の後処理操作では結晶性中間体を経由し、固-液 2 相系となる晶析操作を用いることが一般的である。したがって、均一溶液系反応に重点を置いた従来の技術戦略では、原薬製造にフロー合成を広く適用することは困難である。

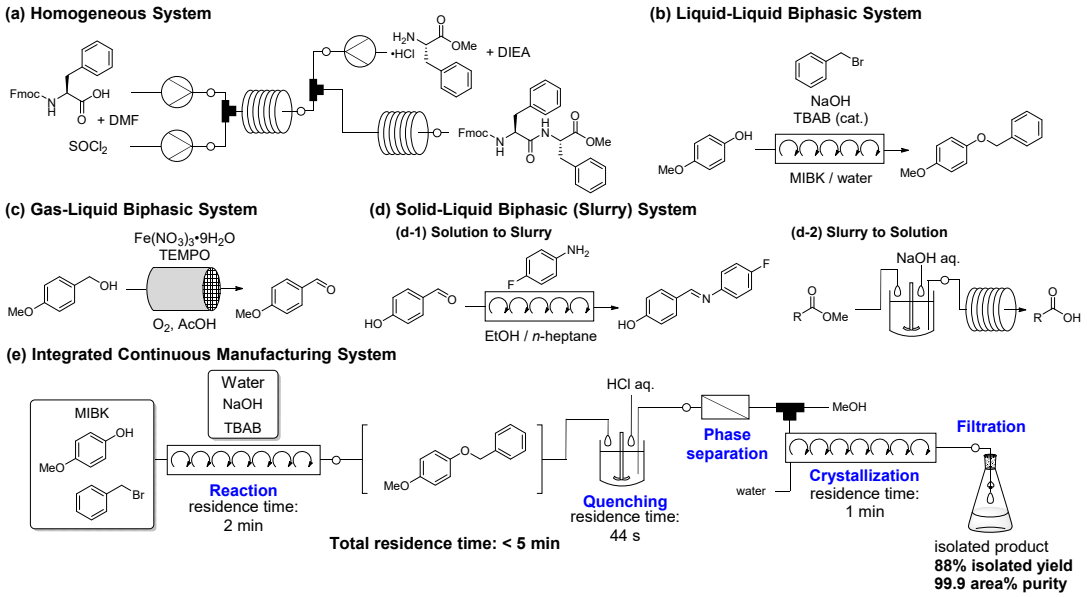
そこで著者らは、フロー合成技術を均一溶液系反応に適用するという従来の技術戦略を超えて、多様な反応系に対して幅広く適用可能なフロー合成技術のプラットフォームを開発している [1]。この独自のプラットフォームを駆使し、フロー合成技術の利点を活かしながら、その適用範囲を広げることにより、医薬品原薬製造へのフロー合成の普及に貢献したいと考えている [2]。



© The Chemical Society of Japan

具体的には、酸クロライドを経由するアミノ酸のカップリング反応において、フロー合成を用いて高温高圧下で酸クロライド化を迅速に行い、続くカップリング反応を連続的に行うことにより、均一溶液系の状態を維持しながら滞留時間 1 分程度でジペプチドを得る合成法を確立した。また、相間移動触媒を用いた液-液 2 相系アルキル化反応に対しては、テイラー渦流リアクターを適用し、反応を加速させるとともに、スケールアップ可能な堅牢性の高いフロー合成技術を確立した。さらに気-液 2 相系の反応について、自動車の排気ガス処理に汎用される多孔質素材をフローリアクターとして転用し、気-液接触効率を向上させながら、酸素酸化反応をフロー合成条件下で安全かつ効率的に実施できることを実証した。その他、固-液 2 相系の反応では、反応系に応じた最適なリアクターを選定し、フローリアクターへの固着および閉塞を回避した堅牢な製造法を確立した。

前述の液-液 2 相系アルキル化反応に対して、続く反応停止、分液および晶析操作の連続化を試みた。反応停止操作を連続槽型反応器、水層/有機層の分液操作を、疎水性膜を備えた液-液セパレータにより実施した。晶析操作では反応と同型のテイラー渦流リアクターを使用し、得られた目的物のスラリーをバッチ濾過した。この統合した連続生産システムにより、総滞留時間 5 分以下で原料溶液から高純度の目的物の結晶を迅速に得ることに成功した。本事例において、テイラー渦流リアクターを連続フロー合成と連続晶析の両方に使用しており、本リアクターの連続生産に対する高い汎用性と拡張性を示した。



講演では、これら基盤技術の開発が実際の開発プロジェクトにどのように活用され、社会実装に向けた技術開発が進められているかについても紹介する。

1) Hosoya, M. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2024**, *82*, 768–779.
2) 細谷 昌弘, 第 38 回若い世代の特別講演 (日本化学会第 104 春季年会), **2024**, B1326-1pm-03.

© The Chemical Society of Japan