

# 日本医療研究開発機構 創薬基盤推進研究事業 事後評価報告書

## I 基本情報

研究開発課題名：光反応を活用するフロー合成と連続球形晶析法によるヒトと環境に優しい統合型  
医薬品製造システムの開発

Flow synthesis through photoreaction and continuous spherical crystallization for integrated  
pharmaceutical manufacturing system

研究開発実施期間：令和元年 12 月 16 日～令和 4 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名：伊藤 彰近  
Akichika Itoh

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：  
岐阜薬科大学 大学院薬学研究科 教授  
Professor, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Gifu Pharmaceutical University

## II 研究開発の概要

### 【目的】

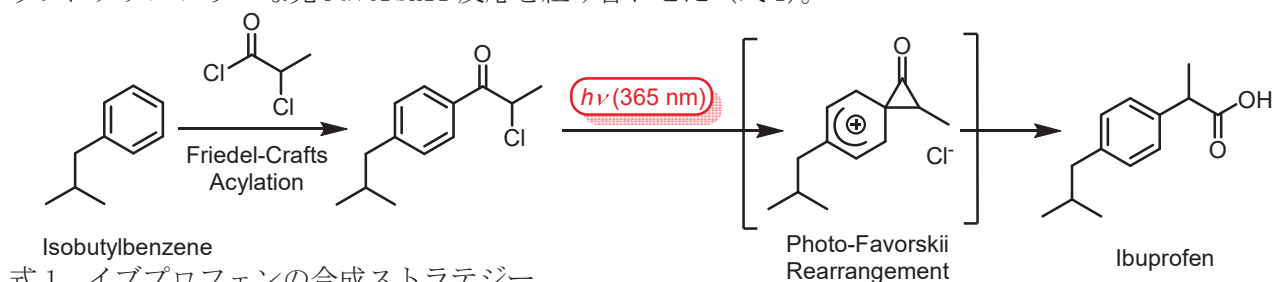
医薬品産業はバッチによる製造が主流であり生産コストが高く、製造プロセスの高効率化が必要であるが、グリーンサステナブルケミストリーを志向した医薬品製造法を確立する必要がある。近年、低分子医薬品の抜本的な生産高効率化法として、フロー合成や連続製剤化が注目されているが、一部プロセスの改善だけでは効果が低い。今回、我々はイブプロフェン、アルテミシニン及びカルバマゼピンをターゲットとし、光フロー反応を活用する原薬合成から、完全混合槽型反応器 (MSMPR) を用いる連続晶析による製剤化までの全工程を連続で一貫して行う統合型医薬品生産システムの開発を目指した。

### 【成果】

1) イブプロフェンとアルテミシニンの光反応フロー合成の開発

#### 【イブプロフェンの光反応フロー合成】

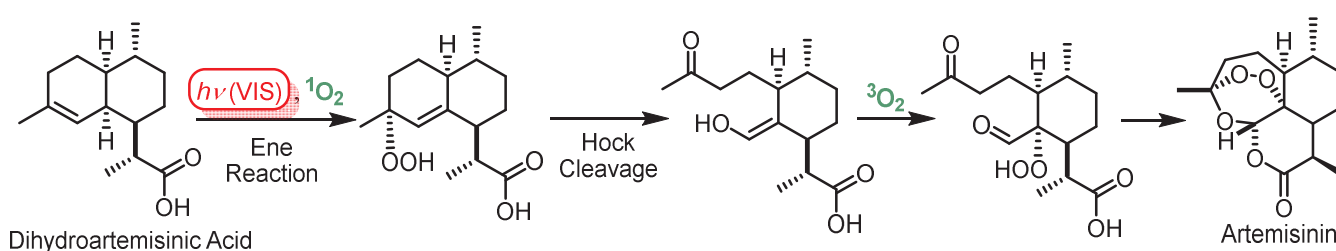
イブプロフェンの合成戦略は計 2 ステップで、第 1 ステップに Friedel-Crafts アシル化反応、第 2 ステップにメタルフリーな光 Favorskii 反応を組み合わせた (式 1)。



第1ステップのFriedel-Craftsアシル化反応は、AlCl<sub>3</sub>を容易に溶解する溶媒としてニトロメタンを用い、目的のアシル化体を室温・短時間の条件下、高収率で得ることに成功した。また、第2ステップの光Favorskii反応は、光反応フローリアクターを用い、溶媒としてアセトン/水、光源として365 nm LEDを使用することで効率よく目的のイブプロフェンを得ることに成功した。この2つのステップ間での溶媒交換は、高速溶媒留去装置をフローシステムに組み込み、ロボットアームを導入することで完全自動化に成功した。また、反応の後処理、抽出操作等には液-液フロー分離装置を用いることで、酸・塩基分離による生成物の精製まで一気に行うことに成功した。最後に、各ステップ間の詳細な時間調整最適化を行い、原料から生成物の精製までの全ステップ（フロー）の完全自動化に成功し、トータル40%の収率で目的のイブプロフェンを得ることに成功した。

### 【アルテミシニンの光反応フロー合成】

アルテミシニンの合成には、酸素雰囲気中、光照射下の一重項酸素との反応、および熱反応条件下、三重項酸素との反応の、タンデム型反応を実施した（式2）。



### 式2 アルテミシニンの合成ストラテジー

フロー反応装置としては、反応溶液と酸素とのスラグ流を形成させると共に、一定時間光照射（445 nm LED）を行った後、光を照射しない状態で酸素と反応させる連続フローシステムを構築し検討を行った。種々条件検討の精査を行ったが、熱反応（三重項酸素）の反応速度が非常に遅いことから、一重項酸素による光反応を行った後、生成した反応中間体を、フローシステムに組み込んだリザーバーに貯め、酸素バブリングを行うことで反応を完結させた。反応終了後、高速溶媒留去装置を用い、このリザーバーから溶媒を留去、さらに抽出を行うシステムを構築し、トータル37%で目的のアルテミシニンを得ることに成功した。

### 2) PATの確立

React IR (in situ 赤外分光装置) をフロー合成システムの最終ステップに組み込み、生成物の検出を行った。詳細な検討の結果、イブプロフェンにおいては1550-1560及び1650 cm<sup>-1</sup>付近、アルテミシニンにおいては1002-1032、1112、1705及び1750 cm<sup>-1</sup>付近の原料及び溶媒等との区別可能な特徴的なピークを見出し、各々の微量検出に成功している（図1）。

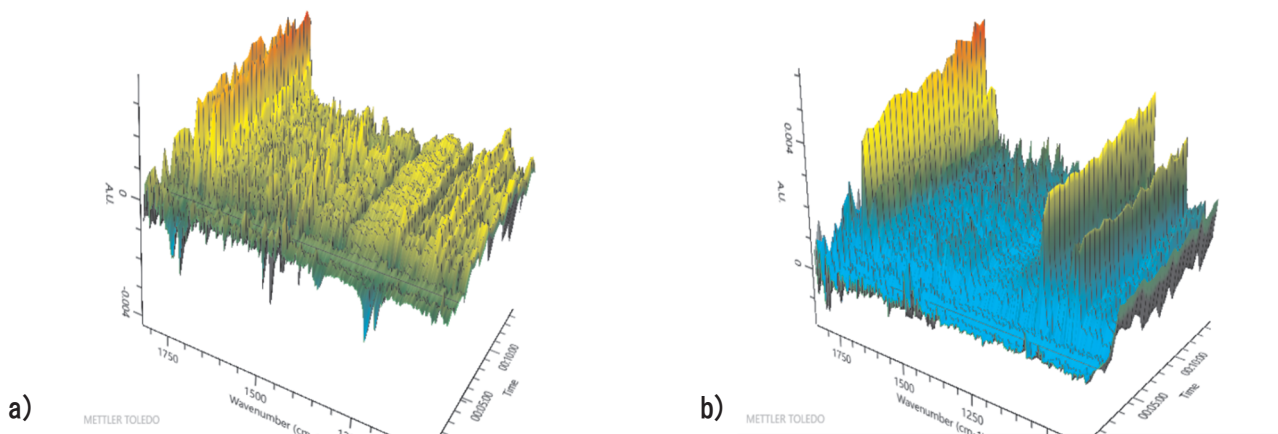


図1 a) イブプロフェンに特徴的なピーク b) アルテミシニンに特徴的なピーク

### 3) イブプロフェンとアルテミシニンの連続球形晶析の開発

#### 【イブプロフェン球形晶析法】

球形晶析法の一つであるエマルジョン溶媒拡散法によりイブプロフェンの球形顆粒を調製することを試みた。貧溶媒晶析を応用したエマルジョン溶媒拡散法では、有機溶媒（DMSO）に溶解したイブプロフェン溶液を貧溶媒（蒸留水）中に滴下する。滴下直後に一時的な擬似エマルジョンが形成され、溶媒が相互拡散することでドロップレット中の薬物溶解度が低下し球形結晶が析出する（図2）。

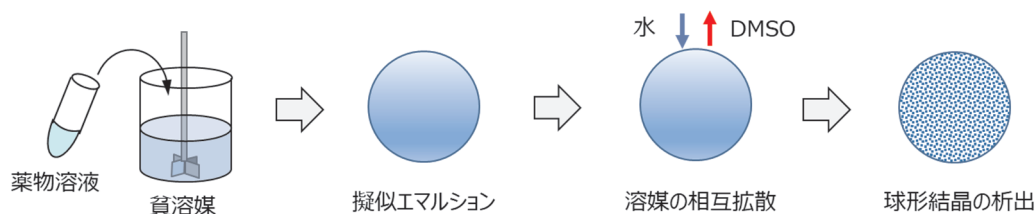


図2 イブプロフェン球形晶析法（エマルジョン溶媒拡散法）のメカニズム

適切な球形造粒物を得るためには、ポリマーの添加が重要であるため、初めにポリマー種の最適化検討から行った。晶析条件の最適化の結果、DMSOに溶解した薬物溶液にメタクリル酸コポリマーS、貧溶媒（蒸留水）にポリビニルアルコール（PVA）を添加し、反応容器内を30°Cに維持することで、直径数百マイクロンの均一な球形造粒物を速やかに調製可能であった。バッチで最適化した晶析条件に基づき、完全混合槽型連続晶析装置（MSMPR）による球形晶析法の連続プロセス化を行った結果、連続晶析開始から約5時間で系内が定常状態に到達し、均一な球形造粒物を継続的に生産することに成功した（図3）。さらに、薬物濃度や攪拌速度のプロセスパラメータを調整することで、長時間にわたる球形造粒物の粒子径制御が可能であった。環境負荷や製造コストを低減させるため、溶媒を再利用するシステムを連続式球形晶析法に導入した検討においても、球形造粒物の連続調製に成功した。

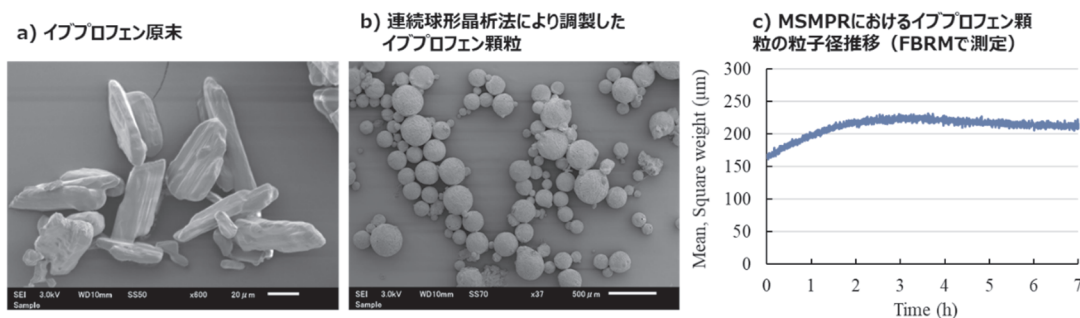


図3 連続球形晶析法によるイブプロフェン顆粒の調製

- a) イブプロフェン原末及びb) 連続球形晶析法により調製したイブプロフェン顆粒のSEM画像、  
c) 連続球形晶析におけるMSMPRリアクター中のイブプロフェン粒子径推移（FBRMによる測定）

#### 【アルテミシニン球形晶析法】

アルテミシンについても、イブプロフェンと同様にエマルジョン溶媒拡散法により球形顆粒を調製した。イブプロフェンの調製条件を基準として、アルテミシンに対して処方やプロセスの最適化を行い、平均粒子径が約200 μmのアルテミシン球形顆粒を調製することができた（図4）。またMSMPRを適用することで連続的に調製できることを明らかにした。

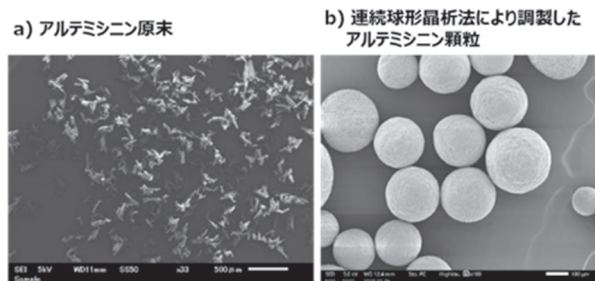


図4 連続球形晶析法によるアルテミシニン顆粒の調製

a) アルテミシニン原末及びb) 連続球形晶析法により調製したアルテミシニン顆粒のSEM画像

#### 4) PATの確立

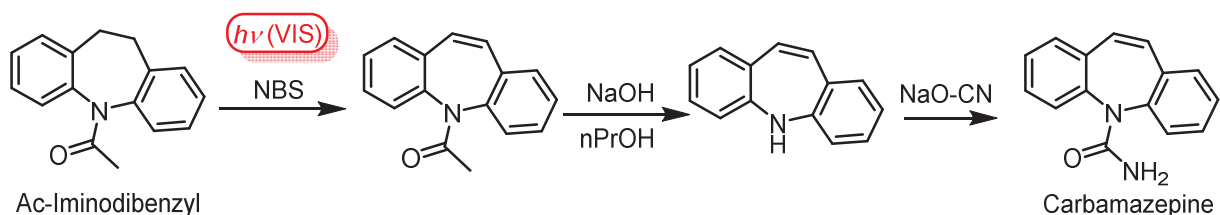
晶析装置は完全混合槽型連続晶析装置 (MSMPR) を用いた。さらに、収束ビーム反射測定法 (FBRM) およびダイナミック粒子画像解析により、連続球形晶析の結晶化過程における粒子径分布や結晶形状の変化を経時的にモニタリングすることに成功した。

#### 5) 光反応フロー精密合成と連続球形晶析の連結による医薬品製造工程の統合

フロー精密合成で調製した粗イブプロフェンの精製に対して、球形晶析法を適用したところイブプロフェンの球形結晶顆粒を調製でき、また同時に不純物の除去にも対応できた。顆粒中のイブプロフェン含量は98.5%以上であり、日本薬局方の規格を満たしていることを確認した。

#### 6) カルバマゼピンの光反応フロー合成の開発

アセチル保護したイミノジベンジルを基質とし、①光照射によるブロム化/脱臭化水素、②脱保護、③アミド基導入を検討した所、①~③各々のステップのフローリアクターによる実施に成功、トータル58%の収率でカルバマゼピンを得ることに成功した (式3)。



式3 カルバマゼピンの合成ストラテジー

#### 7) カルバマゼピンの連続球形晶析の開発

カルバマゼピンを球形晶析法に適用することを試みた。エタノールと酢酸イソプロピルの混液に加温して溶解したカルバマゼピン溶液を、蒸留水中に攪拌下滴下することで球形晶析を行った。平均粒子径が約26 $\mu$ mのカルバマゼピン原末と比較し、バッチ式球形晶析法で調製した顆粒の平均粒子径は約1.5mmと大幅に増加したことから、液中造粒が可能であることを確認することができた (図5)。

MSMPRにより連続プロセス化を試みたところ、装置壁面への結晶析出や付着が発生し、長時間の連続球形晶析を行うことができなかった。この課題を解決するため、医薬品添加剤として用いられる HPMC (hydroxypropyl methylcellulose) を貧溶媒の蒸留水に溶解させ、MSMPRによる連続球形晶析を行った。その結果、MSMPRリアク



ター壁面への粒子の付着を大幅に軽減することができ、連続球形晶析開始から3時間以降に定常状態に到達することが明らかとなった。

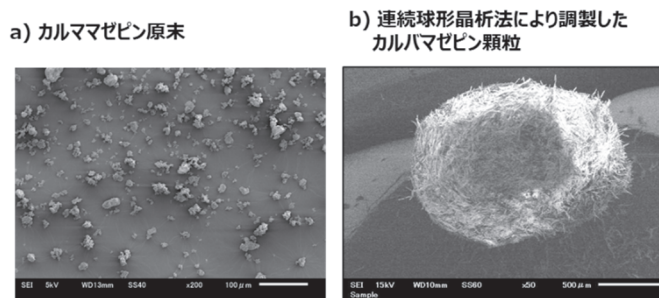


図5 連続球形晶析法によるカルバマゼピン顆粒の調製

a) カルバマゼピン原末 及び b) 連続球形晶析法により調製したカルバマゼピン顆粒の SEM 画像

#### 8) MSMPR 連続晶析装置の最適条件検討

イブプロフェン、アルテミシニン、カルバマゼピンの MSMPR を用いた連続球形晶析において、90%以上の収率を示す処方及びプロセス条件を明らかにした。いずれの薬物においても、平均粒子径 100~1000  $\mu\text{m}$  程度の顆粒を少なくとも4時間以上は安定して調製できることを確認した。

#### 9) カルバマゼピン製造工程の統合

フロー精密合成で調製した粗カルバマゼピンの精製に対して、球形晶析法を適用したところカルバマゼピンの球形結晶顆粒を調製でき、また同時に薬物純度の向上を確認できた。

#### 【意義】

1. バッチ反応ではごく普通に行うことのできる、抽出、溶媒留去、溶媒交換の各操作は、フロー合成においては非常にハードルの高い操作である。今回フローシステムを基盤に、3つの医薬品の合成にチャレンジし、ロボットアームを利用することで連続合成の自動化に関して成果を出すことに成功した。今後、医薬品合成精製ステップの完全自動化、AIによる反応最適化をドッキングさせることにより、完全自立型自動医薬品合成プロセスの開発が期待できる。

2. 本研究において、MSMPRによる連続球形晶析法は幅広い低分子医薬品に適用でき、その汎用性を実証できた。晶析直後に高純度の顆粒状医薬品を回収できるため、製剤化工程を大幅に短縮することができる。

#### 【成果の外部への発表】

学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

医薬品製剤と製造プロセス研究—工学と薬学のインターフェース— (口頭発表) 田原耕平

2019年度第2回 省エネルギーに貢献する粒子設計・粉体プロセスの薬工連携ワークショップ 2019年12月20日・じゅうろくプラザ (岐阜)

溶媒リサイクルシステムを導入したイブプロフェン連続球形晶析法の開発 (口頭発表) 松波絢大、伊藤貴章、田原耕平 日本薬剤学会第36年会 2021年5月13日・オンライン開催

医薬品製造における連続球形晶析法の開発 (口頭発表) 田原耕平 メトラー・トレド 連続晶析オンラインセミナー 2021年10月7日・オンライン開催

医薬品分野における粒子設計と粉体単位操作の最新研究 (口頭発表) 田原耕平 第8回粉体の機械的単位操作に関する参加型講演会 2021年11月30日・オンライン開催

## Flow synthesis through photoreaction and continuous spherical crystallization for integrated pharmaceutical manufacturing system

**[Purpose]** In the pharmaceutical industry, batch manufacturing is the mainstream, production costs are high, and it is necessary to improve the efficiency of the manufacturing process, but it is necessary to establish a pharmaceutical manufacturing method that is oriented toward green sustainable chemistry. In recent years, flow synthesis and continuous formulation have been attracting attention as a method for drastically improving the production efficiency of small molecule drugs, but the effect is low only by improving some processes. In this project we aimed to develop an integrated pharmaceutical production system, which is the entire process from drug substance synthesis utilizing photoreaction flow system to formulation by continuous crystallization using a complete mixed tank reactor (MSMPR) is continuously integrated.

**[Flow synthesis of ibuprofen through photoreaction]** The synthetic strategy for ibuprofen was a total of two steps, with the Friedel-Crafts acylation reaction in the first step and the metal-free photo Favorskii reaction in the second step. Using a high-speed solvent distiller, a robot arm, and a liquid-liquid flow separation device for work up of the reaction, we succeeded in fully automating all steps (flow) from starting material to product purification, and obtained the desired ibuprofen in a total yield of 40%.

**[Flow synthesis of artemisinin through photoreaction]** For the synthesis of artemisinin, a tandem reaction was carried out in an oxygen atmosphere, a reaction with singlet oxygen under light irradiation, and a reaction with triplet oxygen under thermal reaction conditions. Since the reaction rate of the thermal reaction (triplet oxygen) is very slow, we used a reservoir incorporated into the flow system and oxygen bubbling to complete the reaction. Using a high-speed solvent distiller, and the desired artemisinin was successfully obtained in a total yield of 37%.

**[Establishment of PAT]** React IR was incorporated into the final step of the flow synthesis system to detect the product. As a result of detailed examination, we successfully found characteristic peaks that can be distinguished ibuprofen and artemisinin from raw materials or solvents.

**[Spherical crystallization of ibuprofen]** Spherical granules of ibuprofen were prepared by the emulsion solvent diffusion method. Spherical crystals were prepared by dropping ibuprofen solution dissolved in DMSO into polymer solution. The spherical crystallization was performed as a continuous process by MSMPR based on the conditions optimized in the batch. The system reached a steady state within about 5 hours after the start of continuous crystallization, and spherical granules were successfully produced continuously.

**[Spherical crystallization of artemisinin]** Spherical granules of artemisinin with an average particle size of about 200  $\mu\text{m}$  were continuously prepared by the MSMPR emulsion solvent diffusion method. PAT of the continuous spherical crystallization process was performed by FBRM.

**[Flow synthesis of carbamazepine through photoreaction]** Using acetyl-protected iminodibenzyl as a substrate, we succeeded in obtaining carbamazepine in the total yield of 58% through 3 steps.

**[Spherical crystallization of carbamazepine]** Spherical granules of carbamazepine were prepared by dropping a drug solution dissolved in a mixture of ethanol and isopropyl acetate into distilled water. Continuous production by MSMPR was achieved by using HPMC solution as a poor solvent.

**[Integration of carbamazepine manufacturing process]** When the spherical crystallization method was applied to the purification of crude carbamazepine prepared by flow precision synthesis, spherical crystal granules of carbamazepine could be prepared, and at the same time, improvement in drug purity could be confirmed.