

日本医療研究開発機構 創薬基盤推進研究事業 事後報告書

I 基本情報

研究開発課題名： フロー技術集積による高付加価値原薬製造の高度化

Sophisticated production of high-value active pharmaceutical ingredients through integration of flow technologies

研究開発実施期間： 令和3年5月1日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名： 永木 愛一郎

Aiichiro NAGAKI

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

国立大学法人北海道大学大学院理学研究院 教授

Graduate school of Science, Hokkaido University, Professor

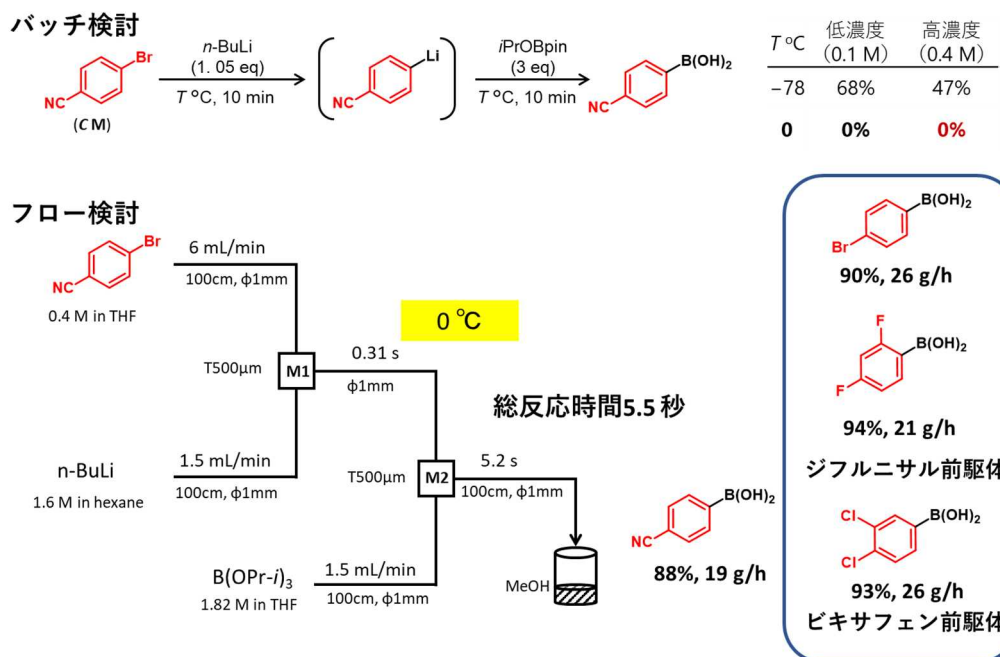
II 研究開発の概要

世界有数の長寿大国である日本では、質の高い医療による健康長寿の実現が不可欠である。中でも医薬品は健康寿命の延伸に必須であり、その安価な提供を目的とした海外受託生産が広く行われている。しかし昨今の感染症パンデミックによる医薬品原薬の供給停止不安のように、医薬品生産の過度な海外依存がその安定供給において将来的に大きなリスクとなることから、日本国内で安定かつ安価に医薬品およびその前駆体を製造可能にする必要がある。その課題は生産コストであり、その解決には生産の個々のプロセスを連続・短工程化することによる人的コストの削減が必要である。加えて、生産人口の減少が避けられない我が国において、必要労働力の少ない短工程製造は持続可能な社会発展に必須となる。すなわち医薬品製造の工程である合成と分離および精製を集積し、連続・短工程化できれば、環境対策、コストおよび労働力減少などの課題を解決し、日本国内の医薬品供給体制を未来に渡って整えることができると期待される。

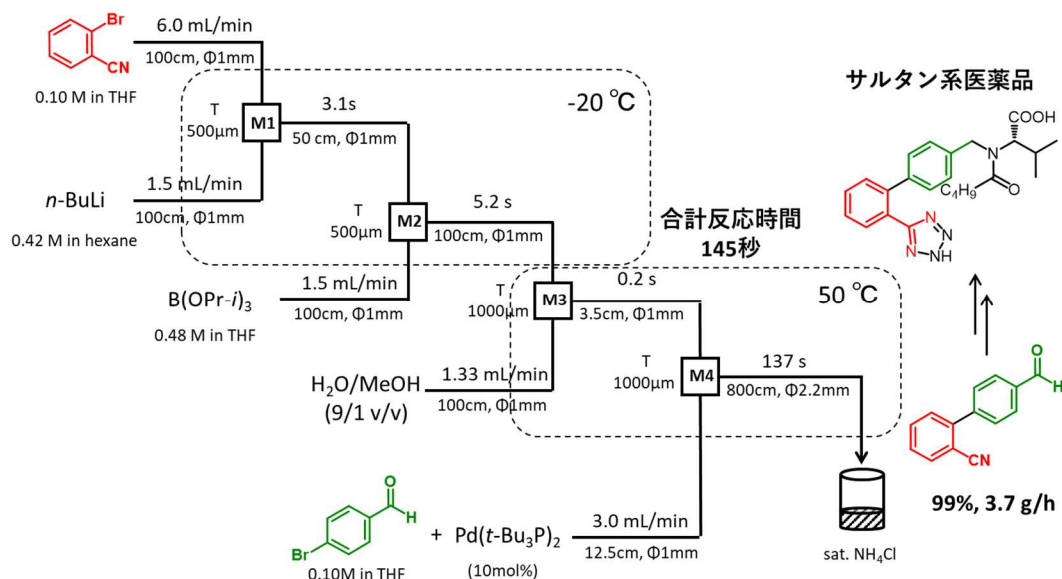
本研究において我々は、医薬品製造の国内回帰という喫緊の課題解決のために、それまでそれぞれが独自に取り組んできた技術、すなわちフロー合成（永木）、膜分離（澤村）、フロー精製（外輪）、分析（菅）、送液（島崎）の高度化に取り組み、これまでそれぞれが別個に蓄積したあらゆる知見を高度に集積化し、フロー法による合成・分離・精製・分析の集積化（連続化）を目標とし、研究に取り組んだ。特に医薬品およびその原薬の製造には厳しい品質管理が必要であることから、フロー品質管理を志向したインライン分析法の確立と、これら全技術を統合した医薬品のフロー製造技術の開発とその実証により、キログラムからトンスケール製造に耐えうる高付加価

値原薬の連続製造のための革新的な共通基盤技術確立を目標に研究を行った。

フロー合成技術の高度化においては、医薬品前駆体であるホウ酸類の大量合成を志向し、1時間あたり10g以上の合成が可能な反応条件の検討を行った。この条件では従来の反応釜様の反応器（フラスコ）では収率が低下し、特に極低温条件を用いない場合、生成物は全く得られなかった。一方、この反応をフローマイクロリアクターで行うことにより、4-シアノフェニルホウ酸を1時間あたり19gの生産性で合成できた。本手法を用い、医薬品ジフルニサルの前駆体や農薬であるビキサフェンの前駆体を20g/時で合成できた。



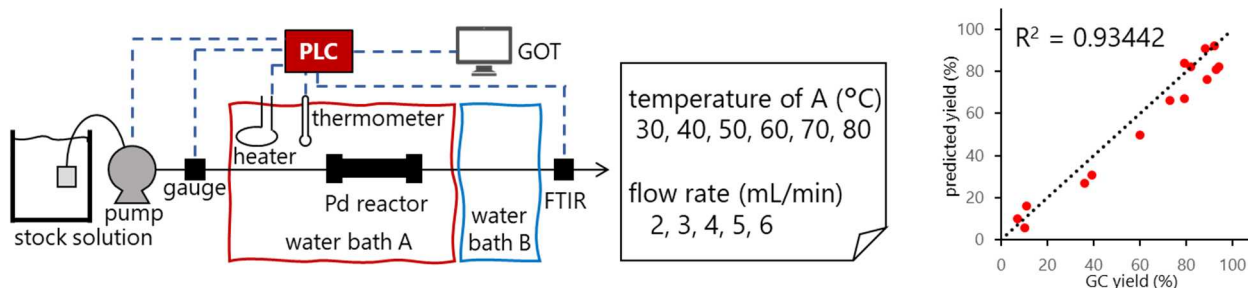
さらに、ホウ酸合成とクロスカップリング反応の連続化を行った。ボロン酸合成のリアクターにクロスカップリング反応用のリアクターを接続し、ワンフローでのボリル化および鈴木カップリング反応を検討したところ、サルタン系医薬品の前駆体であるビアリールを高収率かつ高生産的（毎時3.7g）で得た。同様の手法により、ジフルニサル前駆体のビアリールを毎時6.5gの生産性で得た。特にこれらの合成では反応時間は2.5分程度であり、極めて短時間での合成を達成したことから、オンデマンド合成に資する技術と考えられる。



フロー分離技術の高度化においては膜を内包したモジュールを作成し、フロー型の液-液分離装置の開発を行った。このモジュールに水と有機溶媒の混合液を送液し、水のみを透過させることにより水と有機溶媒を分離する技術を確認した。さらに反応後の後処理を志向し、反応生成物を溶解した有機溶媒と、塩を溶解した水による検証を行った。ホウ酸およびビフェニルそれぞれの溶液を用いて同様の検討を行ったところ、いずれも 95%以上の回収率であったことから、実反応に適用可能であることがわかった。

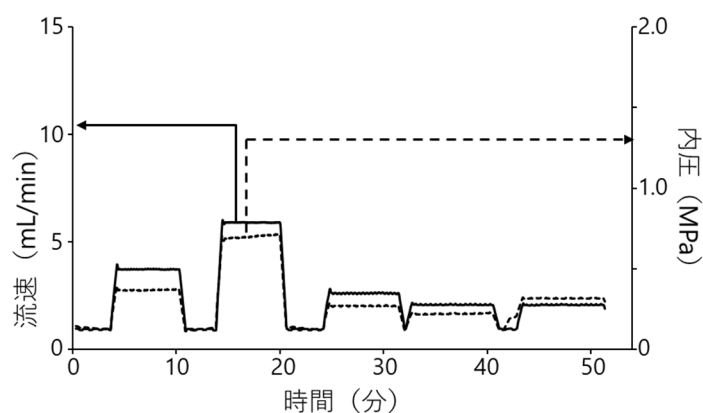
フロー精製技術の高度化においては、結晶性の高いホウ酸の精製を志向した連続晶析装置の開発を行った。その結果、連続的に試薬溶液を送り本体槽の中で結晶を作成し、適宜電磁弁を開放することにより結晶を回収するシステムの構築に成功した。本システムにより一時間あたり 10 g の結晶を安定的に作成することができた。

フロー分析技術の高度化においてはインライン分析技術としてフローIR 分析およびフローNMR 分析を実施し、これによる反応解析を行う基盤技術の開発を目的とした。機械学習を用いて予測モデルを構築したところ、サンプリングが前提となるアウトライン分析と同程度の精度で、インラインで収率予測が可能なシステムを構築できた。同様の方法により、インライン NMR による収率予測にも成功した。



フロー送液技術の高度化においては、上記課題における送液を行うための送液システム開発を行った。脈動を抑制するポンプを開発し、上記の検討、とくに数時間程度の連続運転に活用した。インライン圧力計および流量計で送液の様子をモニタリングしたところ、大きな脈動なく送液が可能であることがわかった。加えてこれらインラインモニタリングによる反応系の監視、すなわち PAT が可能であることが実証できた。

本課題では、当初目的としていた医薬品製造に係るフロー技術、すなわちフロー合成技術、フロー分離技術、フロー精製技術、フロー分析技術、およびフロー送液技術の高度化を達成し、さらにそれぞれの集積による医薬品の完全自動生産のマイルストーンとなりうる成果を得た。今後はこれら技術のさらなる高度化に加え、合成、分離、精製、分析を高度に集積することによる高精度な医薬品合成に展開し、フロー合成の反応液をそのままフロー分離、精製し、さらにインライン分析による品質保証が可能な基盤技術確立を目的とした研究を進めていく。



In Japan, a leading nation in longevity, achieving healthy aging through high-quality healthcare is crucial. Pharmaceuticals play a vital role in extending healthy lifespan, and outsourcing production overseas for cost-effective supply is common. However, overreliance on foreign production poses significant risks, highlighted by recent pandemic-related supply disruptions. To ensure stable and cost-effective domestic pharmaceutical and precursor production, reducing production costs through the streamlining of individual processes is imperative. Additionally, in a country facing a declining workforce, labor-efficient short-process manufacturing is essential for sustainable societal development. By integrating synthesis, separation, and purification processes into a single continuous flow, challenges such as environmental impact, cost, and labor shortages can be addressed, laying the groundwork for Japan's future pharmaceutical supply.

In this study, we addressed the urgent need for domestic pharmaceutical manufacturing by advancing individual technologies previously pursued independently—namely, flow synthesis (Nagaki), membrane separation (Sawamura), flow purification (Sotowa), analysis (Sugi), and fluid delivery (Shimazaki). Our goal was to integrate these technologies into a unified pharmaceutical manufacturing process using flow methods, focusing on quality control and inline analysis to establish innovative foundational technologies capable of continuous production of high-value pharmaceuticals, scalable from kilograms to tons.

Sophistication of flow synthesis focused on large-scale synthesis of boronic acids, achieving over 10 g/hour production. Utilizing flow microreactors, we synthesized 4-cyanophenylboronic acid at a productivity of 19 g/hour, surpassing traditional flask reactions. We also explored the continuous synthesis of boronic acids and cross-coupling reactions, achieving high yields and productivity (3.7 g/hour) of biaryls, precursors to sartan-based pharmaceuticals. Additionally, we successfully synthesized biaryls precursor to diflunisal at a productivity of 6.5 g/hour. The reaction time was approximately 2.5 minutes, demonstrating potential for on-demand synthesis.

Sophistication of flow separation techniques involved developing membrane-incorporated modules for liquid-liquid separation. By transmitting mixed solutions of water and organic solvents, we established a technique for separating water and organic solvents. Furthermore, we aimed to streamline post-reaction processing by validating the separation of reaction products dissolved in organic solvents and salts dissolved in water. We conducted similar studies using solutions of boronic acid and biphenyl, achieving over 95% recovery rates, indicating applicability to actual reactions.

Sophistication of flow purification techniques included the development of a continuous crystallization device for purifying highly crystalline boronic acids. We successfully constructed a system that continuously creates crystals in the main tank by continuously feeding reagent solutions and recovers crystals by opening electromagnetic valves as needed, achieving stable production of 10 g/hour of crystals.

Sophistication of flow analysis techniques involved implementing flow IR and flow NMR analyses as inline analysis methods to develop a foundation for reaction analysis. By employing machine learning to construct prediction models, we established a system capable of predicting yields in-line with the accuracy equivalent to offline analysis, such as GC and LC, enabling inline yield prediction using inline NMR.

Sophistication of fluid delivery techniques involved developing a fluid delivery system for addressing the aforementioned

challenges. We developed a pump to suppress pulsation and utilized it for continuous operation over several hours. Monitoring of fluid delivery using inline pressure and flow meters revealed the ability to deliver fluids without significant pulsation. Additionally, we demonstrated that PAT, monitoring of reaction systems using inline monitoring, is feasible.

In this project, we achieved the sophistication of flow technologies for pharmaceutical manufacturing—flow synthesis, separation, purification, analysis, and fluid delivery—originally intended. Furthermore, through their integration, we obtained results that could serve as milestones for fully automated pharmaceutical production. Moving forward, we will further advance these technologies and develop high-precision pharmaceutical synthesis by integrating synthesis, separation, purification, and analysis. Our aim is to establish a foundational technology that enables the direct transition from flow synthesis reaction solutions to flow separation and purification, followed by inline analysis for quality assurance.