

第4章 原薬製造プロセスにおけるスケールアップと ラボからプラントへの留意点

帝人ファーマ(株) 加藤 喜章

はじめに

担当するプロセスステップをいよいよスケールアップする時、今まで小さなフラスコでやっていた反応がいったいどうなるのだろうかという興味や期待と、失敗したらどうしようという不安や緊張感が入り混じった気持ちを味わうと思う。そして、すべてがうまく行った時、責任ある仕事をひとまず完結することができた喜びと満足感に浸ることだろう。最後の工程が終わり、予定通りに品質の良い製品を出荷することができたなら、チームでのお祝いのパーティーが待っていることだろう。プロセスの開発とそのスケールアップはベンチケミストリーのノウハウだけでは事足りず、総合力としての科学力が問われる仕事だと思う。また、一人のできる仕事ではないので、ケミスト、エンジニア、分析化学者、オペレータなど、チームワークを円滑に進めるための人間力も必要であろう。大きなバッチをチームで動かすのであるから、計画力や不測の事態に直面した場合の問題解決力、決断力が必要とされるのは言うまでもない。とてもエキサイティングでチャレンジングでやりがいのある仕事だと常々思っている。

私がプロセス化学の分野で働くようになって初めての仕事がカルバペネム系抗生物質の最終工程の開発とスケールアップであったが、パイロットプラント初デビューの際に大失敗をした経験がある。カルバペネム母核のカルボン酸保護基(パラニトロベンジル)や2位側鎖部分のアミノ基保護基(パラニトロベンジルオキシカルボニル)を接触水素添加反応で除去した後、ろ過して精製工程へ入るのだが、触媒のろ過で目詰まりが起きてしまいまったくろ過が進まなくなってしまう。カルバペネムは化学的に不安定であるのでその間にどんどん分解してしまい、結局そのバッチは捨てることになってしまった。ラボ実験で触媒ろ過のスピードにまで着目できなかった未熟さを痛感したものである。ラボで観察できる小さな現象も見逃さず、スケールアップした場合をイメージしながら普段の実験を行うよう心がけたいものである。このような失敗談を含めて、私の少ない経験からではあるが、原薬製造プロセスのラボからプラントへのスケールアップについて留意点を以下に解説する。

1. ラボ実験を忠実に再現させよう

ラボでの反応が忠実に再現できればプラントでの反応も成功するはずである。ところがプラントではできることとできないことがあるので、プラントでできることをイメージしてラボでの実験をすることが大切である。ラボでの小スケール実験とプラントでの反応の大きな違いは、伝熱と攪拌の2点に集約されると言っても過言では無いだろう。たとえば反応釜の容積が10倍になっても、伝熱面積(表面積)は4.6倍にしかならないので加熱、冷却ともラボより時間がかかる。また、実験室のスターラーチップでの攪拌とタンクの攪拌翼での攪拌では、攪拌能力に大きな違いがあることは一目瞭然である。加えて、原料や試薬の投入にしても移液にしてもプラントでの作業はとにかく時間がかかる。スケールアップ前にこれらをイメージした実験やデータ取りをしておけば失敗のリスクはかなり回避できる。

1.1 ラボでのデータ取り

ラボで反応を仕掛けた後HPLCで反応終点を確認し、後処理してから目的物の収量と純度を確認する。これだけのデータでは明らかにスケールアップには不十分だ。

まず、反応前の溶媒や溶液の水分を確認しておこう。禁水反応ではもちろんあるppm以下の水分に反応系を制御する必要があるが、反対に少量の水分が無いと反応が行かない場合もある。ラボで反応がうまく行っている時の水分を把握しておき、プラントでの反応もそのレンジ内で行うことが大切だ。後処理後に抽出溶媒を濃縮し晶析工程に入る前の水分把握も大切である。晶析の際には、微量に存在するかもしれない前工程で使用した残存溶媒量をGCで把握しておくことも大切だ。これらが大幅に異なると、回収率や純度が落ちたり異なる結晶形が析出したりする場合がある。

次に反応の追跡をHPLCで行うが、経時的に反応液プロファイルがどのように変化するのかを把握できるデータを取っておきたい。特に、反応のやり過ぎによって不純物が増加し収率が低下するような反応ではこの把握が大切である。また、HPLCデータからは反応液プロファイルだけでなく、必ず定量的に原料、目的物、主な不純物を追跡するように習慣づけたい。定性的な観察だけだと小さな変化を見過ごすことになり、後々の大失敗につながりかねない。

また、クエンチ、後処理中のデータ取りも大切だ。水層のpHがどのくらいか、分液の際目的物は有機層にどれだけあり水層にどれだけあるのか、溶媒置換をするのであれば最終的な溶液中の残存溶媒量はどのくらいか、脱水をするのであれば最終的な水分はどのくらいか、これらのデータを一つ一つ取り、スケールアップの際にラボデータと大きな違いが無いかを確認できるようにしておくといい。