

フロー合成の設計・トラブル対策と次世代医薬品の合成法の開発

フロー合成の構築とトラブル対策

中原 祐一 味の素(株) バイオフィン研究所

1 はじめに

フロー合成は近年、高い生産性かつ高品質な製品をタイムリーに提供できる技術として注目されている。なかでもフローマイクロリアクター (FMR) はマイクロ空間の特徴を生かして様々な特徴を持つ素材の開発につながるポテンシャルを有する技術として研究開発から実用化に向けた取り組みが加速している。FMRは ① 高い混合性能 ② 比表面積の高さに起因する効率的な熱移動 ③ 細いチューブを利用することによる滞留時間の精密制御 ④ 界面での効率的な物質移動といった特長から、従来のバッチプロセスでは制御が難しい反応場を比較的容易に構築することができる。1990年から2000年の初めにかけてフローマイクロリアクターの概念が提唱されて以来、多くの報告がされており、特に、アルキルリチウム種の利用プロセスにおいては高速混合により並列競争反応を制御し官能基を保護することなく、合成が可能となるなど従来のバッチプロセスでは実現が不可能なプロセスの構築が可能となることが示されている。

2 フロー合成における課題

FMRは反応場を精密に制御することで目的生成物を高収率かつ低い副生物で得られ、かつ生産性の向上などもたらしめることが期待できる。一方で、これまで多くの知見の蓄積があるバッチプロセスに比べ、全く新しいコンセプトに基づいているFMRは技術の応用が始まったばかりである。このため様々な手法が検討されている状況のなか導入に際してはまだまだ手探りで進んでいる場合も多く、技術を最大限に活用するために解決すべき課題

も多いのが現状である。以下、筆者が考える課題について述べる。

2.1 反応場構築のむづかしさ

FMRは合成反応における反応速度と混合速度、発熱量と除熱能力のバランスを精密に制御することで高い反応収率を得ることができる技術である。一方で、本来の反応に必要な反応場よりも過剰な精密制御条件を設定すると圧力損失の増加、必要な製造設備が過剰になることによる設備投資コストの増加や反応処理量の低下による生産量の低下など生産コストが大幅に増加する原因となりうる。適切な反応制御をおこなうためには、化学合成に関する知識に加え反応を深く理解しプロセス開発に活かすための化学工学、反応工学的な知見とともに反応に適した設備設計技術が必要となる。それに加えて、副反応などを含め化学合成の視点から反応のメカニズムを十分に理解し、プロセス開発に反映させる知識も重要となる。

2.2 パラメータの多さによる開発スピードの遅延

FMRでは、複数の反応を集積化し、それぞれの反応に対して原料濃度、混合比率、温度を最適化することが可能である。多数の反応条件を最適化すること多様なアプローチが可能である反面、パラメータが多くなるため反応の最適条件を探索することに多くの時間を要するケースがある。多くの知見の蓄積があるバッチプロセスでは、経験則による最適な反応条件の推定が可能であるため、ラボスケールにおける反応系の構築が比較的容易

に行うことができる。結果的に、反応プロセス開発の初期段階ではバッチプロセスのほうが優位に立つことが多く、反応系の立ち上げにおいて最適化に一定の期間を要するFMRは不利になることが多い状況にある。状況によっては小スケールでのバッチ反応を網羅的に行い、そこである程度反応条件の目星をつけることでプロセスの最適化を行うことで開発期間の短縮を行うケースもある。

2.3 安定的な反応場の構築

フローマイクロリアクタはプロセスが定常状態に達すれば連続的に製品を供給するのみで追加のオペレーションが必要なくなることが利点の一つである。製造スケールでの適用を想定した場合、少なくとも数時間のレベルで送液を行う必要がある。しかしながら、長時間の運転には、微小な流路を使用する本プロセスならではの課題がある。流路やマイクロミキサの閉塞により、流速や流量比が変化し原料の供給量に差異が生じてしまうと、設定していた反応場からは大きくずれるため、生成物が安定的に供給できない状況が発生する可能性がある。このような状況で合成された製品については品質の低下が危惧され、下流のプロセスにも悪影響を与えかねない。最悪の場合、製品規格を逸脱しプロセスそのものが不適合となる可能性もある。また、ラボスケールにおける開発で多く使用されているシリンジポンプを、連続プロセスで実用するのは非現実的であり、連続化に適したポンプを使用する必要がある。さらには送液やマイクロリアクタ内の閉塞を確認するための流量計や圧力計といった各種センサとモニタリング装置も連続運転には欠かせない。安定的な連続プロセスを実現するためには、安定的な送液を実現する装置構築も意識する必要がある。

2.4 工業生産を見据えたフローマイクロ反応システムの構築

フロー合成については前述の通り、製造設備として活用していくにはまだ解決すべきことも少なくないのが現状である。中でも製造システムの構築については多く

の技術を集約して構築していく必要がある。そこで本稿ではリビングアニオン重合をモデルとした単分散ポリスチレンの合成をモデルとして検討した事例を紹介する。リビングアニオン重合はフローマイクロリアクタでの様々な応用可能性がある技術領域である。一方で、開始剤として有機リチウム種を使用すること、混合性能がポリマーの品質に重要な影響を与えること、さらには生成するポリマーは粘性が高いため閉塞を回避するための送液の安定性が求められる。すべての安定性が必要となる技術難易度も高いアイテムであるため、製造プロセスとしての適用の見込みが得られれば他アイテムでの検討の際に横展開が可能であるためである。

2.5 リビングアニオン重合をモデルとした単分散ポリスチレンの連続合成検討

リビングアニオン重合は、ポリマー合成の手法の1つであり分子量分布の狭い数百から数万近くの幅広い分子量のポリマーの合成が可能である。1956年のSzwarcによるスチレンのアニオン重合の発見以来、精密な高分子合成をおこなう上で優れた重合系とされている。また、リビングアニオン重合は、成長末端が安定であるため単分散ポリマーの合成をさらに発展させる形で、ブロック共重合体、末端官能基化ポリマー、多分岐ポリマー、環状ポリマーなどの精密構造制御ポリマーの合成に広く利用されている。一方で、バッチ型反応器でリビングアニオン重合を行う場合、極低温、高真空条件下などでの反応を行う必要があり、工業的な利用における課題となっている。

これに対し、フローマイクロリアクタを使用する場合、*s*-BuLiを開始剤とするアニオン重合を行うことができ、0℃といった高い温度での重合が可能である。さらには1.10前後という単分散に近いポリマーの合成が可能であり、フローマイクロリアクタの特徴を発揮した反応場が構築できている。ただし上記の結果は、シリンジポンプによる短時間の反応での検討結果であり、工業的なスケールでの製造を行うためには連続合成システムを構築する必要があった。

3 連続反応システムの構築とシステムの検証

工業的なスケールでの製造を行うためには、安定的な送液を可能にする ① ポンプの選択と ② リアクタの構築、さらには送液ならびに反応の状態を監視する ③ 計測系の設置が重要となる。これらの課題に対して、安定的かつ検証が可能な製造プロセスの構築を目指して、京都大学マイクロ化学生産研究コンソーシアム(MCPSC-KU)内のプロジェクトにて連続反応システムの構築を行った。本システムはドラフトチャンバー内に収納が可能なコンパクトなシステムとなっており、従来のバッチ型反応装置とことなり、装置の移動なども容易に行うことができる。以下に装置の選択について記述する。

3.1 送液システム

研究室レベルでのフローマイクロリアクタの検討の多くはシリンジポンプが利用されている。シリンジポンプは外部との接触を最小限に抑えることができ、かつ運用がシンプルであるためである。しかしながらシリンジポンプを工業スケールで使用することは耐圧性、送液を連続的に行う観点において実質的に難しく、連続的な送液が可能なポンプを選択する必要がある。一方で、リビングアニオン重合において開始剤として使用するアルキルリチウム種は空気中の水分と反応し容易に水酸化リチウム結晶を生成するため、通常のプランジャーポンプでは送液部に結晶が析出することにより送液性能が不安定化するほか、析出した結晶がマイクロリアクタの閉塞を招く恐れがある。そこで本検討においては溶液の外気との接触を防ぐことを目的にダイアフラム式のポンプシステム(タクミナ社)を使用した。本システムを採用することで外気と有機リチウム種の接触が避けられることによって、水酸化リチウムの結晶の析出を最小限に抑えることが可能となり、安定的な送液が可能となった。なお、反応によって必ずしも外気との接触を避けることが必須ではないため、使用する原料ごとに適したポンプを選択することも必要となる。

3.2 リアクタの構築

ラボスケールでの検証結果をスムーズに移管し、かつ、安定的な製造プロセスを構築するためにはなるべくラボでの条件を再現可能な適切なマイクロミキサならびにリアクタを選択することも重要となる。一方、送液量などに対しては設定した温度に達しないまま反応をしてしまう恐れがあるほか、圧力の上昇なども考慮する必要がある。そのため、本検討においては温度調整を目的に事前の冷却を行うための滞留管を延長したシステムを構築し、それ以外の部分については基本的にラボスケールと同等のシステムとした。さらには洗浄用のラインを設置することでリアクタが閉塞した際の対策などを構築した。製造レベルで使用するマイクロリアクタはラボでの検討した溶液量よりも多くの反応溶液を通液するため、ラボでの閉塞リスクよりも大幅に高まることを留意する必要がある。そのため、反応前後でのリアクタの洗浄と洗浄後の性能の確認などを丁寧に行う必要がある。

3.3 計測系の設置

安定的な送液が実現できていなければフローマイクロリアクタによる合成は実現できない。さらには短時間だけ安定していたとしても長時間でのプロセスの安定性が確認できなければ製品の品質は異なっている可能性がある。このことから、各種のセンサをシステム中に導入しモニタリングすることは非常に重要である。そこで本検討においてはインライン式の圧力計、流量計を各ポンプに設置し、モニタリングを行うとともに経時の記録を行うシステムを構築した。フローシステムのダイアグラムは図1に示している。