

## グリーンケミストリーからグリーンエンジニアリングへの期待 —製薬企業からのニーズ—

万有製薬(株) 加藤 喜章

地球温暖化、オゾン層の破壊などの地球環境の変化に対し、あらゆる分野で地球環境保全への努力がされていることは周知のとおりである。その中で、Sustainable な社会、環境調和型の社会の構築をめざし、科学技術は大きな役割を果たして来たとし、今後もますます発展が期待される。

薬の製造、特に原薬の製造の場合、化学合成によって行われる場合が多いので、洗練された究極の化学合成法を開発することが環境調和型製薬技術開発の中心であると言って良いだろう。このような環境調和を目指した化学はグリーンケミストリーと呼ばれている。グリーンケミストリーとは、有害物質の生成や使用を削減もしくは除去するような化学物質や製造プロセスの創出、設計、応用を意味し、1990年初頭からアメリカで活発に発展してきた。日本でも2000年末に活動が開始されている。Paul Anastas と John Warner は以下のようなグリーンケミストリー12の原則を提唱している。(Green Chemistry: Theory and Practice, Oxford University Press: New York, 1998)

### グリーンケミストリー12カ条

- 第1条 廃棄物は“出してから処理”ではなく、出さない。
- 第2条 原料をなるべく無駄にしないかたちの合成をする。
- 第3条 人体と環境に害の少ない反応物、生成物にする。
- 第4条 機能が同じなら、毒性のなるべく小さな物資とする。
- 第5条 補助物資をなるべく減らし、使うにしても無害なものを。
- 第6条 環境と経費への負荷を考え、省エネを心掛ける。
- 第7条 原料は、枯渇性資源でなく再生可能な資源から。  
(注：石油ではなくてバイオマスを)
- 第8条 途中の修飾反応はできるだけ避ける。
- 第9条 できる限り触媒反応を目指す。
- 第10条 使用後に環境中で分解するような製品を目指す。
- 第11条 プロセス計測を導入する。
- 第12条 化学事故につながり難い物資を使う。

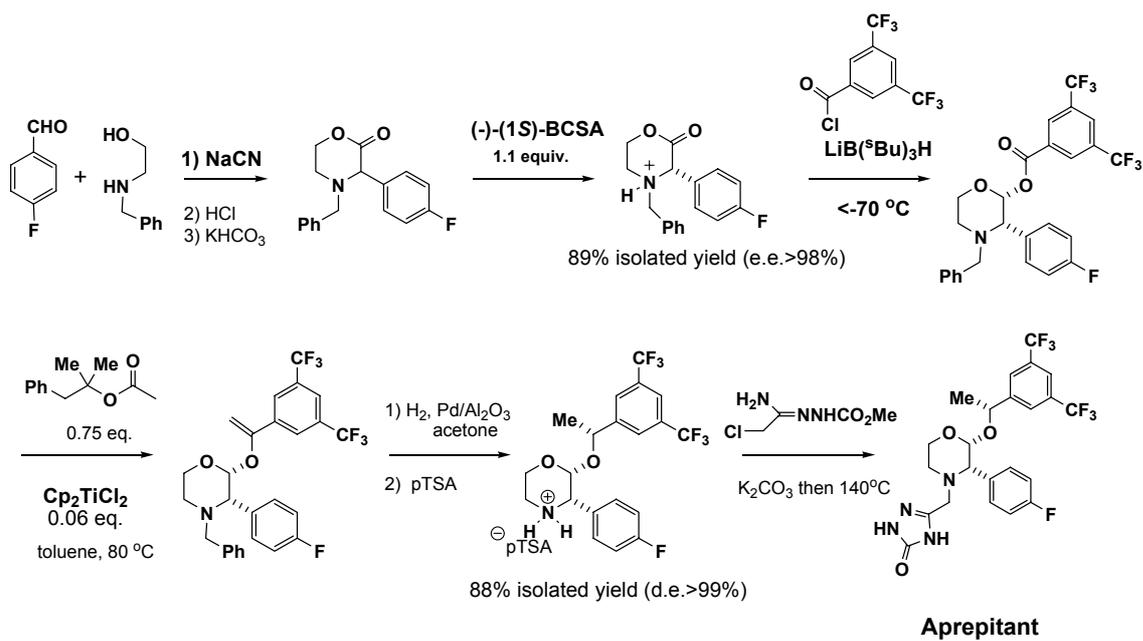
我々メルクグループのプロセス化学研究者も上記の原則に合致する理想的なプロセス開発を目指して日夜努力している。その成果として、1996年からアメリカで始められた Presidential Green Chemistry Award を昨年と今年2年連続して受賞したので紹介する。

### Aprepitant 合成方法の開発

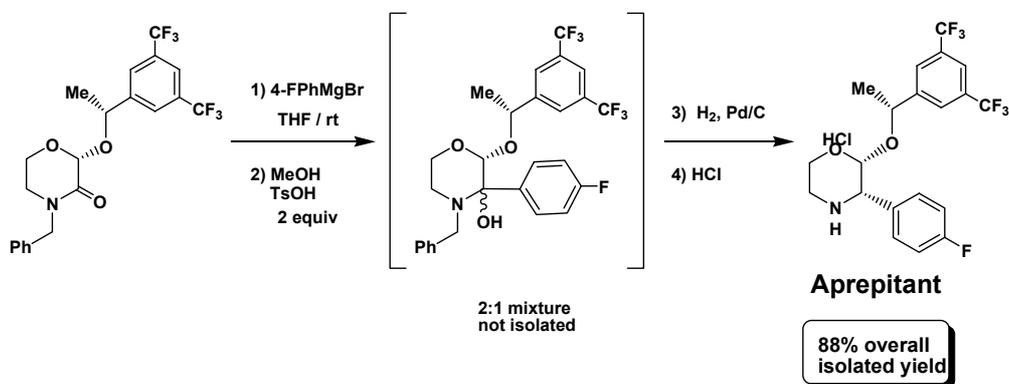
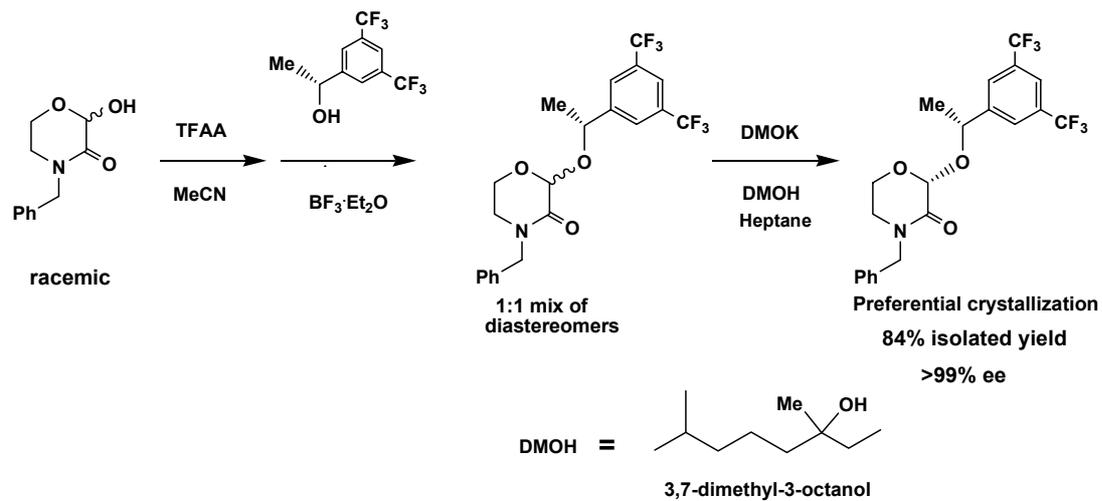
Aprepitant は化学療法によって引き起こされる嘔吐、吐き気を防止する薬として上市された Emend®の薬効成分である。開発初期の治験薬供給に用いられた合成ルートは、6ステップ48%のトータル収率で、数キログラムの製造に成功していた。しかしながら、シアン化ナトリウムを1当量使用する工程があること、高価な試薬を2工程で使用していること、-70度の超低温が必要な工程があることなどから、さらに理想的な合成方法を開発する必要があった。  
(スキーム1)

種々の合成ルートを検討した結果、欲しい立体の優先晶析をキーステップとする3工程76%のトータル収率での合成法が開発された。(スキーム2) その結果、Eファクターを477から66へ削減することができ、原料、試薬、溶媒の総量を80%削減、廃棄物量を85%削減することができた。このプロセス改良により、2005年に Alternative Synthetic Pathways Awards を受賞した。

スキーム 1



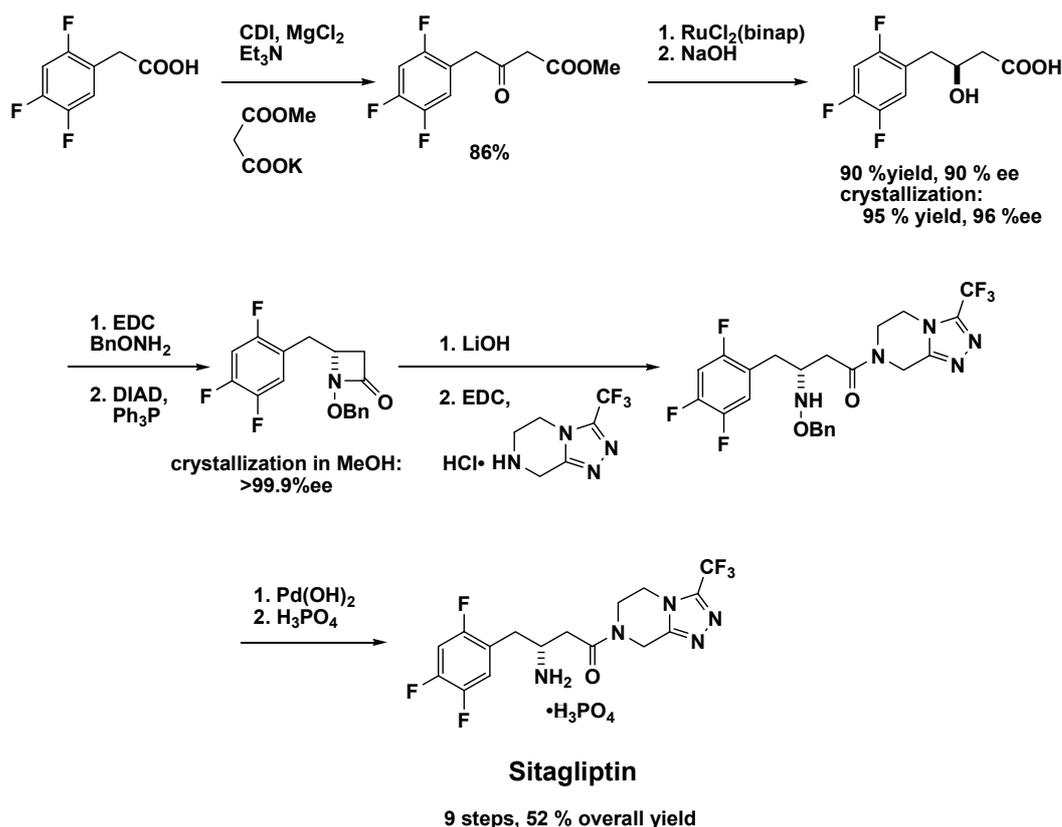
スキーム 2



## Sitagliptin 合成方法の開発

次に、二型糖尿病の治療薬として開発中の Januvia™ の薬効成分である Sitagliptin のプロセス開発について述べる。開発初期の治験原薬製造は、下のような合成ルートで行われ、トータル 9 ステップ、52% の収率であった。(スキーム 3) この合成方法で 100 kg 以上の治験薬を供給していたが、工程数が多い、高価な試薬を使用する工程がある、反応副産物が多い光延反応を使うなどの欠点があった。経済的な観点からもグリーンケミストリーの観点からもより効率的な合成方法の開発が求められた。

スキーム 3



ここでも種々の合成ルートが検討され、アミノ基に保護基のないエナミンの不斉還元をキーステップとする 4 工程、トータル収率 61% の合成方法が開発された。(スキーム 4) エナミンの不斉還元の開発においては、80 のリガンド、6 種の金属、40 以上の酸、塩基の添加、19 の溶媒といった膨大な条件のスクリーニングが行われ、最適な反応条件が決定された。この結果、総廃棄物量を 85% 削減することができ、2006 年に Greener Synthetic Pathways Award を受賞した。

このように、洗練された合成プロセスの開発により、E ファクターの小さい、グリーンな製薬技術を完成させることができる。次は、創薬工学のサイエンス分野がいかにしてこのケミストリーを引き継ぎ、グリーンテクノロジーとしての製薬技術開発に貢献できるかである。今回、製薬協に加盟する製薬会社からグリーンテクノロジーのニーズということでアンケートを取らせていただいた。3 月上旬から 4 月 12 日までに 17 社から得られた回答を表 1 にまとめた。製薬工程の上流から下流にわたり、また、各専門分野にわたり、多くのニーズがあることがよく分かる。産学の研究者がこのようなニーズを満たすようなグリーンテクノロジーの開発に貢献されることを希望してやまない。

スキーム 4

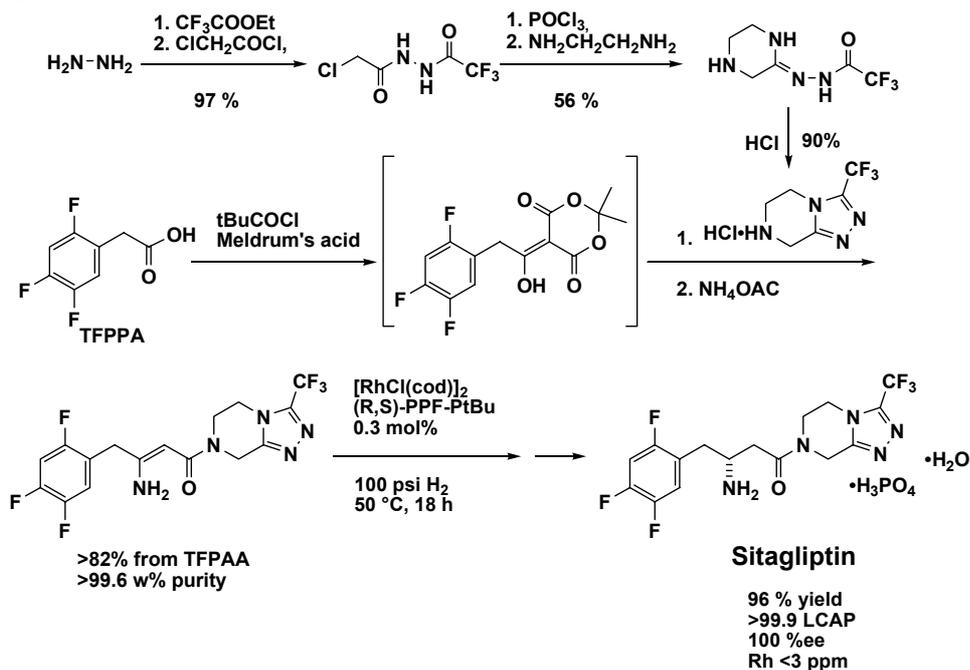


表 1

	反応開発	装置開発	晶析	粉碎	混合	造粒	打錠	モニタリング
製剤粒子工学			・微粒子の分離・乾燥	・超微粒子化	・粉塵防止 ・飛散防止	・脱有機溶媒 ・封じ込め ・省エネ型装置		
プロセス工学	・脱有機溶媒 ・イオン性液体 ・有害物質 ・高効率・高選択的反応	・有機ガス補足 ・高圧反応 ・マイクロリアクター ・連続反応	・脱有機溶媒 ・超臨界流体 ・マイクロ波技術	・飛散防止 ・粉塵爆発防止				
分析物理化学		・インライン計測		・環境モニタリング ・インライン計測				・PAT、インライン計測 ・非破壊・非接触計測 ・微量分析