

1. はじめに(Introduction)

エゼチミブ(3)は、血中コレステロール値の上昇を低下させる目的で単剤として、また最大耐量のスタチン単独ではLDLコレステロールの目標値に到達できない一部の高リスク患者に対してはスタチンとの併用療法として、米国FDAにより承認されています¹。Neuland社のエゼチミブ(3)の製造プロセス(スキーム1)では、TBAF／N-O-BSAを用いて化合物2の環化反応を行い、その後、酸による脱シリル化を行います。しかしながら、このプロセスでは**オキサゾリジノン二量体(4)**と呼ばれる不純物が生成し、その原因はプロセス溶媒として使用されるジクロロメタン(DCM)にあることが確認されました。さらに、ICHガイドラインに従ってエゼチミブ(3)中の不純物4を制御するには、複数回の精製工程と大量の溶媒使用が必要となり、いくつかの課題が存在していました。

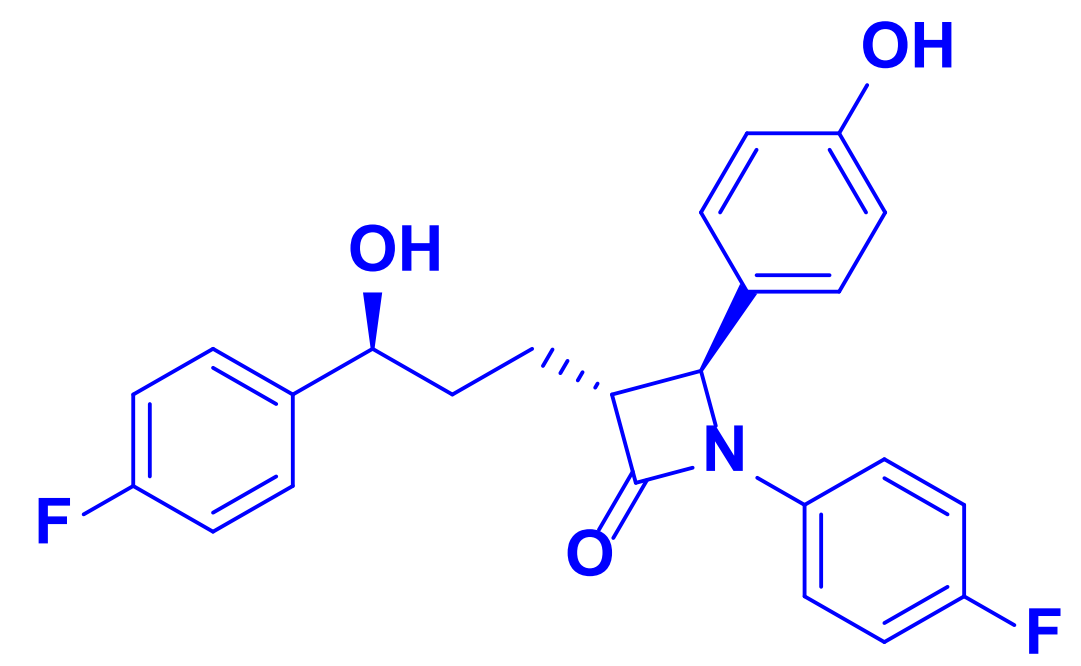


図1 エゼチミブの構造(3)

Neuland社のアプローチは、エゼチミブ(3)の製造において「より環境に優しく、無駄の少ない(グリーンかつリーンな)」フレームワークを提案するものです。すなわち、DCM(ICHクラス2)をプロセス溶媒として使用する従来法に代えて、メチルtert-ブチルエーテル(MTBE、ICHクラス3)へ置換することで、不純物4の生成を抑制し、環境的に持続可能なプロセスを実現しました。

2. 合成ルートおよび不純物生成(Route of Synthesis & Impurity Formation)

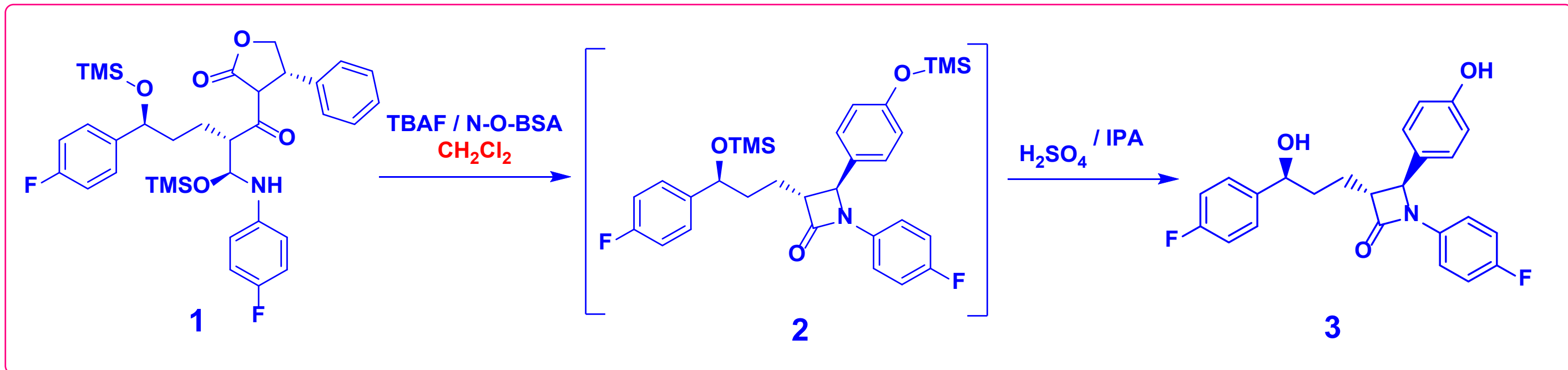


図2: エゼチミブの合成

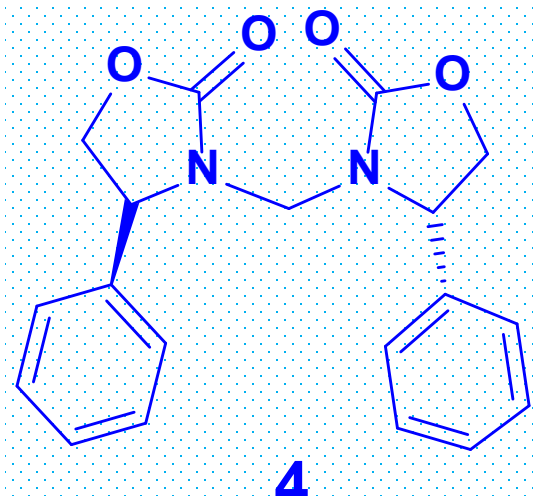


図3: 不純物

現在のプロセスの課題

- 工程中で二量体不純物(HPLC保持時間 16.76)が生成し、これを0.08%未満に管理する必要がある。
- この不純物を規格内に抑えるため、DCMによる浸出および水性アルコールを用いた精製が必要となる。
- 繰り返し精製を行うことにより、大幅な収率低下が生じている。

3. 不純物生成とHPLCクロマトグラム(Impurity formation & HPLC trace)

反応中に生成する *S*-4-フェニルオキサゾリジノン(5) は、**DCM**中で**二量化**し、二量体不純物4(*S*-4-フェニルオキサゾリジノン)を生成する。

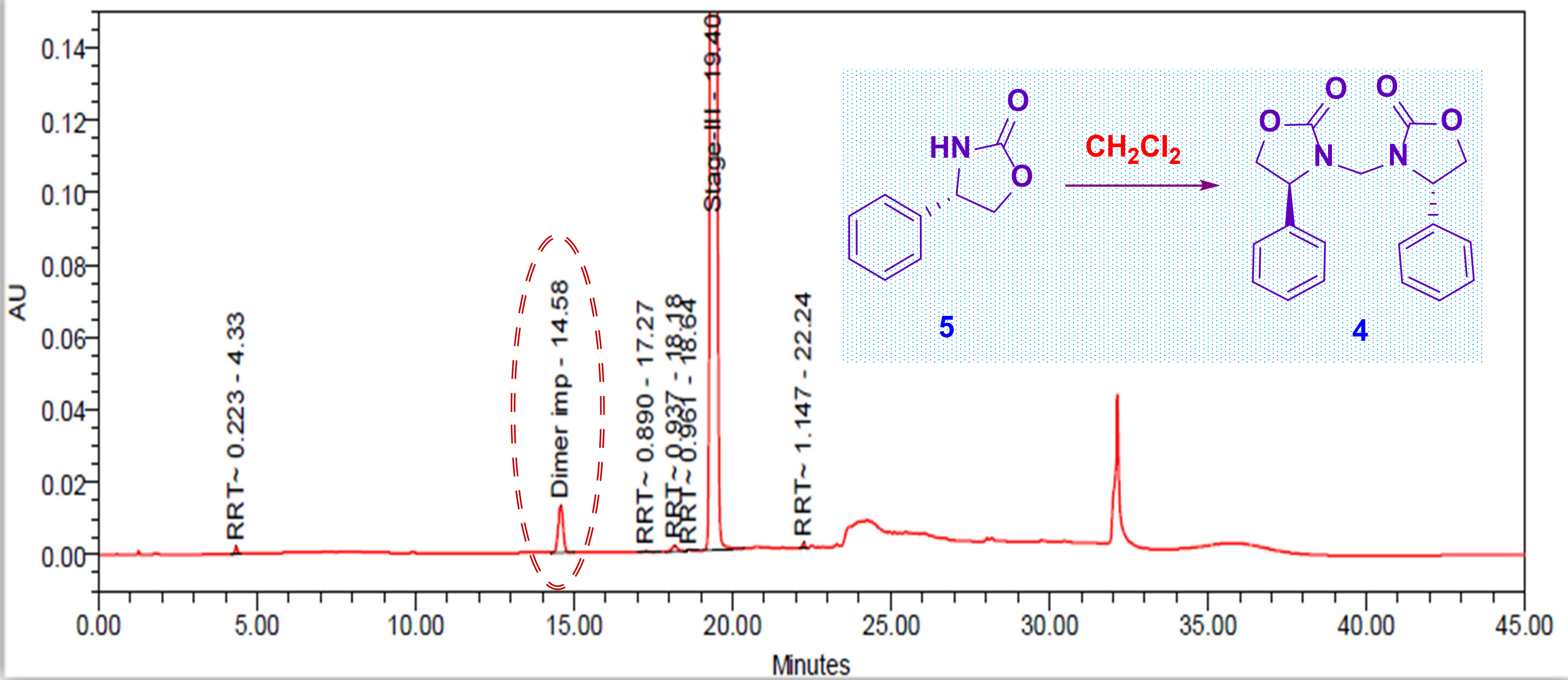


図4:RSクロマトグラム[現在のプロセス]

4. “Green & Lean(グリーン&リーン)”なプロセスに向けたNeulandのアプローチ(Neuland Approach for a “Greener & Leaner” Process)

1. 8つの無駄の概念図

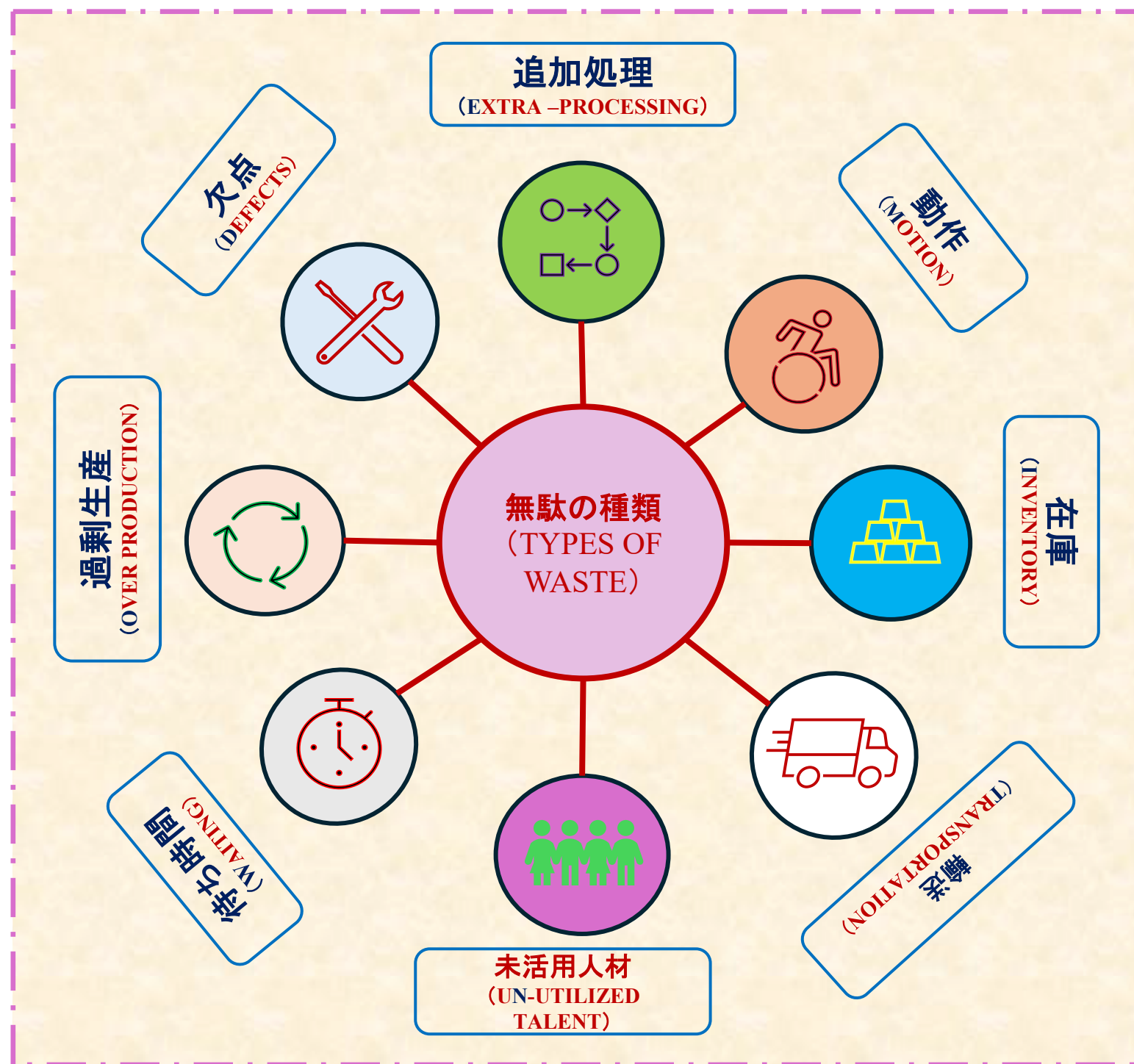


図5. リーン製造における無駄の種類

2. プロセスフロー【既存プロセスと改善プロセス】

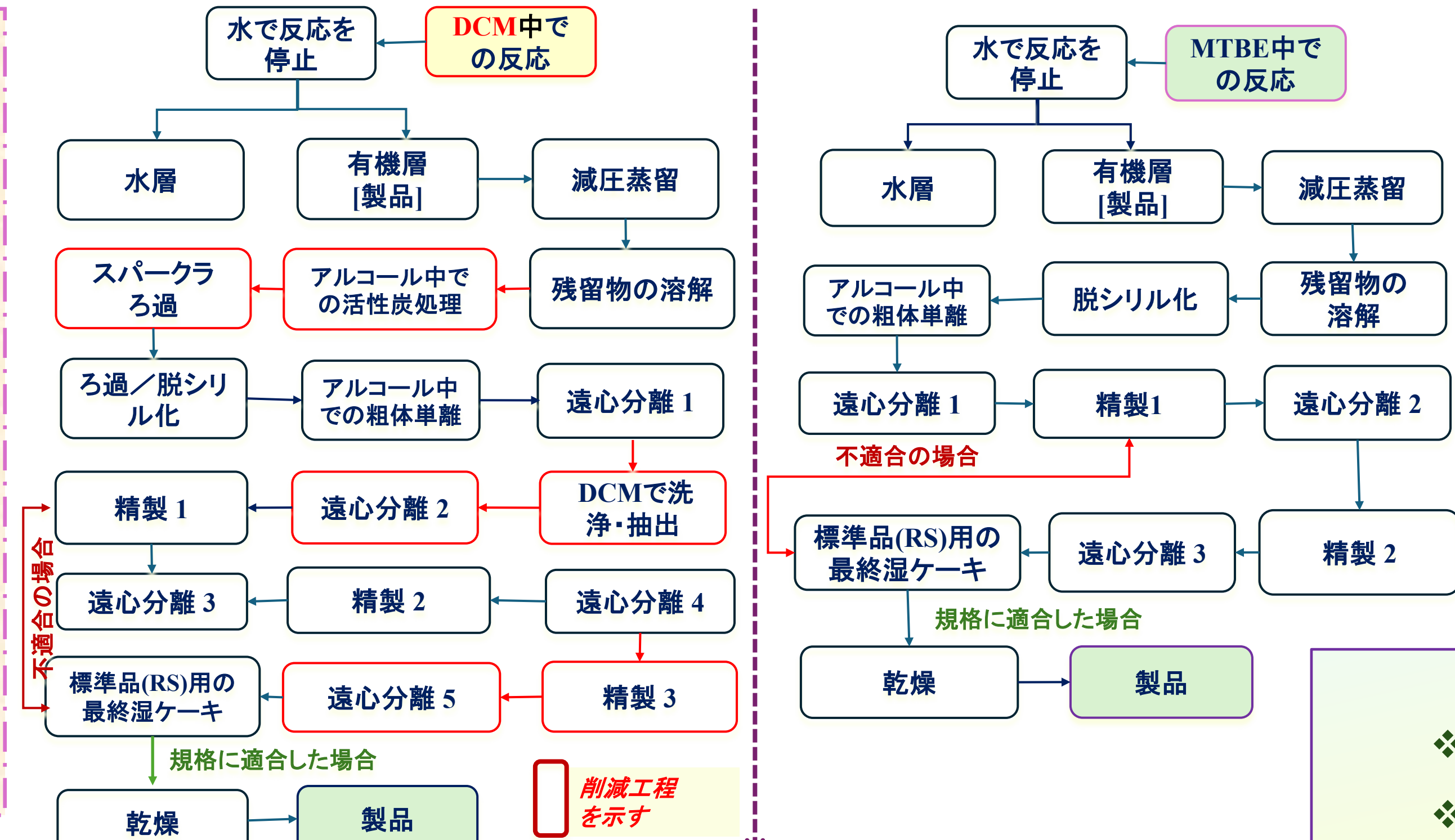


図6. プロセス比較

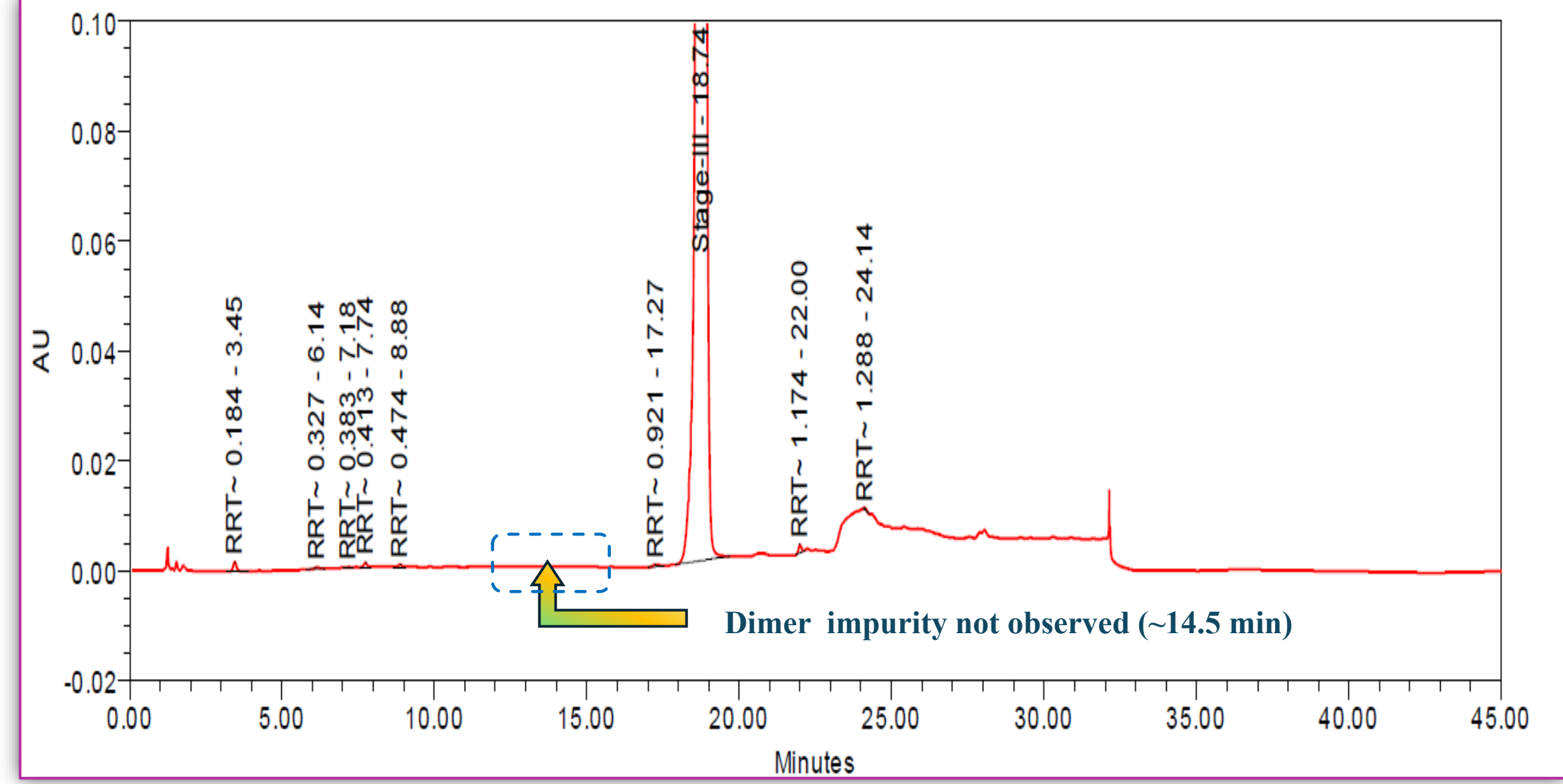
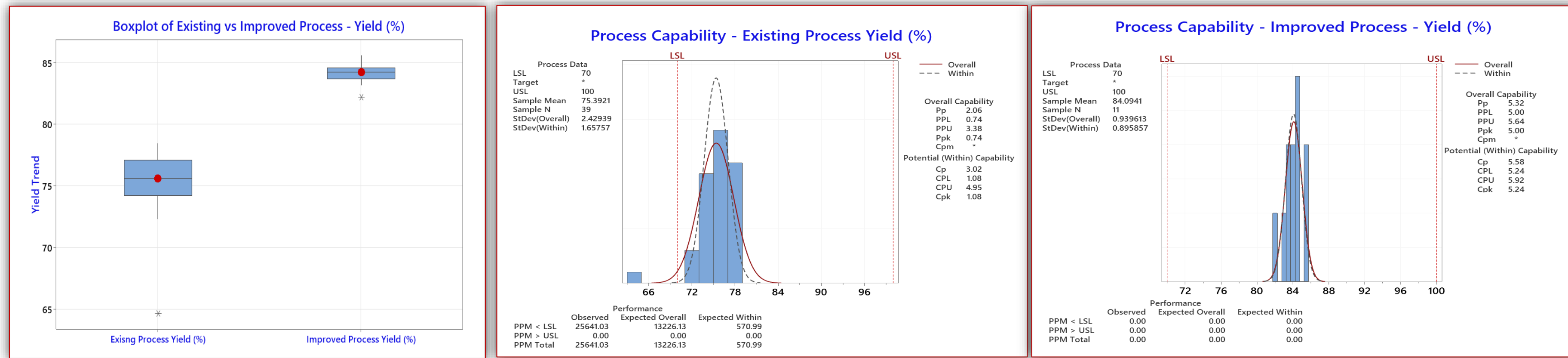


図7: 標準品(RS)のクロマトグラム[改良プロセス]

Neuland 改良プロセスのハイライト

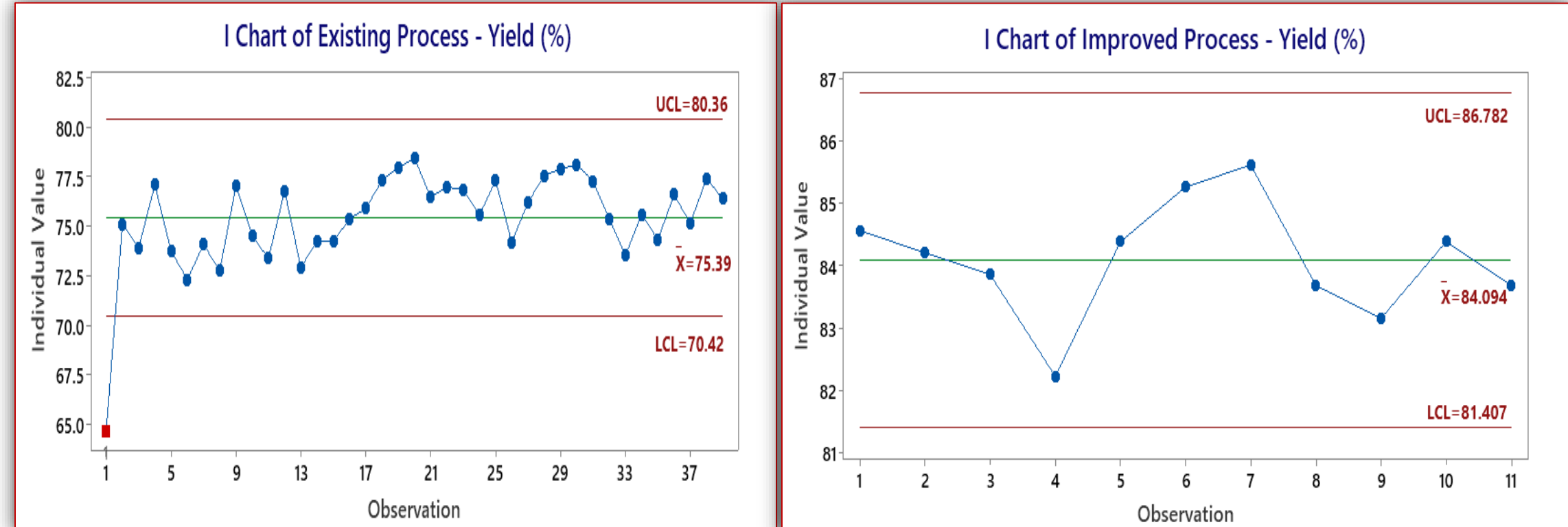
- ❖ プロセス溶媒を**DCM**(Class 1)からMTBE(Class 3)へ変更
- ❖ 浸出工程を削減
- ❖ 水性IPAの採用により不純物制御を強化
- ❖ 二量体不純物および固体炭素を排除し、スループットを向上

5. 開発成果の統計的解析(Statistical Representation Of Development)



(a) 収率データのばらつき

(b) 収率データに基づく工程能力



(c) 収率の推移

図8. 統計解析

セクション5では、工程ステップの最適化、クラス1溶媒の排除、ならびにスループットの向上(現行比で約20%増)について示しており、その結果として生産能力の向上が達成されています。さらに、統計解析により、工程のロバスト性が確認され、工程能力(CpK/PpK値)の大幅な改善が示されています。

統計解析

- ✓ CpKおよびPpKの向上(1.08→5.24, 0.74→5.0)により、工程能力の大幅な改善と高い安定性が示されました。
- ✓ 平均収率は75.39%から84.09%へ向上しました。
- ✓ 中央値収率は約76%から約84%へ向上しました。
- ✓ 収率レンジは70~80 mol%から81~86 mol%へと高収率側にシフトしました。

6. 工程改善および対応するムダの種類

現行プロセス	改良プロセス	無駄の種類
DCM: XX量	廃止	✓ 欠陥・在庫
DCMによる浸出: 1回	廃止	✓ 過剰加工
単離／精製: 4回	単離／精製: 3回	✓ 過剰加工、待機、動作
活性炭処理: 1回	廃止	✓ 過剰加工
工程中: 二量体不純物	廃止	✓ 欠陥、待機、動作

表1

7. プロセス改善の主要因(Process Levers)

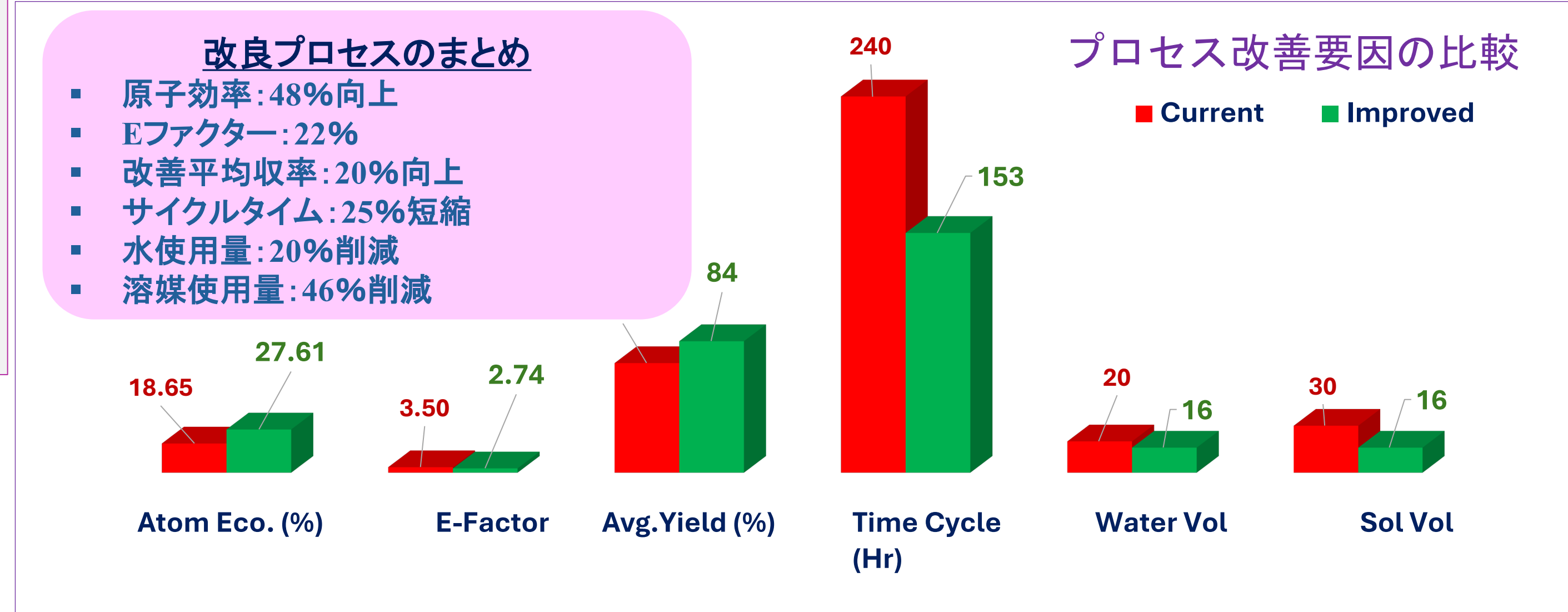


図9. プロセス改善要因のグラフ表示

8. 結果と議論(Results & Discusson)

従来使用されてきたジクロロメタン(DCM、ICHクラス2)の代わりに、プロセス溶媒としてメチルtert-ブチルエーテル(MTBE、ICHクラス3)を導入することで、オキサゾリジノン二量体不純物の生成を発生源から抑制することが可能となりました。その結果、精製工程の削減が実現され、さらにプロセスにおける水および溶媒の使用量も低減されました。また、Neuland Laboratoriesの「グリーン&リーン」フレームワークにより、原子効率の大幅な向上、Eファクターの改善を達成するとともに、環境負荷の低いコスト効率の高いプロセスが確立されました。

9. 謝辞(Acknowledgement)

Neuland Laboratories社のAR&D、CR&D、RA、IP、QA各チームならびに経営陣のご支援に深く感謝いたします。

10. 参考文献(References)

- Vavlukis, M., Vavlukis A. *Drugs Context*, **2018**, Vol 7, Article No. 212534.
- 8 Wastes of Lean Manufacturing | Machine Metrics