




試験成績書

SEKISUI 積水メディカル株式会社
 東京都中央区日本橋三丁目13番5号
 TEL: 03-3272-0671

品名	P092・2マレイン酸塩		
準拠規格	社内規格	試験成績書発行日	2015年01月05日
ロットNo.	KS14001	試験完了日	2014年12月24日
ロットの大きさ	300 g	×	1 PC

試験項目	規格値	試験結果
外観	白色から微黄色の結晶性粉末	わずかに黄色の結晶性粉末
確認試験		
(1) IR	標準品のスペクトルと同一波数のところに同様の強度の吸収を認める	IR: 適
(2) マレイン酸定性	試料溶液から得られたスポットのうち一つは標準溶液のスポットとRf値及び濃さが同等	(+)
pH	3.5 ~ 5.0	4.0
溶状	無色から微黄色澄明	微黄色澄明
塩化物	0.01% 以下	0.01% 以下
重金属	20ppm 以下	20ppm 以下
ヒ素	2ppm 以下	2ppm 以下
類縁物質	1% 以下 個々の不純物 0.15% 以下	合計 0.3% 最大 0.11%
残留溶媒		
エタノール	5000ppm 以下	2066ppm
THF	720ppm 以下	153ppm
トルエン	890ppm 以下	N.D.
ジクロロメタン	600ppm 以下	N.D.
CPME	5000ppm 以下	N.D.
酢酸エチル	5000ppm 以下	N.D.
IPE	5000ppm 以下	N.D.
水分	10% 以下	0.3%
強熱残分	0.1% 以下	0.01%
定量	98 ~ 102%	99.6%
エンドトキシン	0.5EU/mg 以下	0.5EU/mg 未満
微生物試験		
(1) 細菌数	50 ヶ/g 以下	50 ヶ/g 以下
(2) 真菌数	10 ヶ/g 以下	10 ヶ/g 以下
(3) 大腸菌	陰性	陰性

判定 合格	出荷判定 責任者	品質管理 責任者	試験 担当者
			

4. GMP 合成

国立大学法人岐阜大学 御中

P092・2 マレイン酸塩 製造報告書

2015年3月18日

積水メディカル株式会社

岩手研究開発センター

検討担当者

小林正幸

検討責任者

東山和章

研究開発グループ長

岡本純一

岩手研究開発センター長

市東利明

2014年9月30日に岐阜大学と締結致しました「P092・2 マレイン酸塩製造 請負契約書」に基づいて、物性測定検討、製法検討、規格検討並びに GMP 製造を実施致しましたところ、以下の結果を得ましたので、ご報告致します。

1. 物性測定

P092・2 マレイン酸塩製造における再結晶工程の条件検討を実施した結果、結晶多形は認められなかった。

2. nonGMP 製造

開示資料に基づいてトレースを実施した後、一部製法検討を行い、第一工程の反応条件、トルエン洗浄条件、晶析条件を変更した。変更した製法で nonGMP 製造 (300g×1 バッチ) を実施したが、第三工程で結晶着色の問題が発生したため、第四工程活性炭処理を追加した。得られた P092・2 マレイン酸塩を暫定試験方法で評価した結果、規格を満足し、岐阜大学へ 300g を納品した。nonGMP 製造における総収率は、33.2%、HPLC 純度は、99.7%と過去の実績より収率、純度とも良好な結果であった。

3. 規格検討

開示された試験方法並びに規格について、一部試験の削除及び試験方法の変更、追加を実施し、「物理的・化学的性質ならびに規格及び試験方法に関する資料」として、岐阜大学に提出した。

4. GMP 製造

製法検討の結果を踏まえ、作業標準書並びに製造ロット指図記録書を作成し、GMP 製造 (300g×2 バッチ) を実施した。その結果、2 バッチともほぼ同じ品質で P092・2 マレイン酸塩を得ることができた。

【目次】

1. 物性測定検討結果報告
2. nonGMP 製造結果報告
3. 規格検討結果報告
4. GMP 製造結果報告

添付資料

1. 開示された P092・2 マレイン酸塩 試験方法および規格
2. nonGMP 製造品：LotKS14001 試験データ
3. P092・2 マレイン酸塩 製品標準書 制定申請承認書
4. GMP 製造 Lot001WCM(Lot15001)試験成績書
5. GMP 製造 Lot002WCM(Lot15001)試験成績書
6. GMP 製造品：Lot001WCM(Lot15001)および Lot002WCM(Lot15002)試験データ

P092・2 マレイン酸塩

1. 物性測定検討結果報告

【概要】

P092・2 マレイン酸塩製造の再結晶工程(最終工程)において、結晶多形発生の可能性について検討した。

以下の3点での影響をみた。

1. 再結晶工程の再現性
2. 溶媒濃度
3. 溶媒組成

X線回析、示差熱、IR にいずれの結晶も違いはなく、結晶多形を認めなかった。

1. P092・2 マレイン酸塩 再結晶工程再現性確認

P092・2 マレイン酸塩の合成ルートを図-1 に示す。結晶多形生成に関する工程は、最終工程である第四工程の再結晶工程である。このため、第四工程の再結晶工程の再現性について検討を行った。

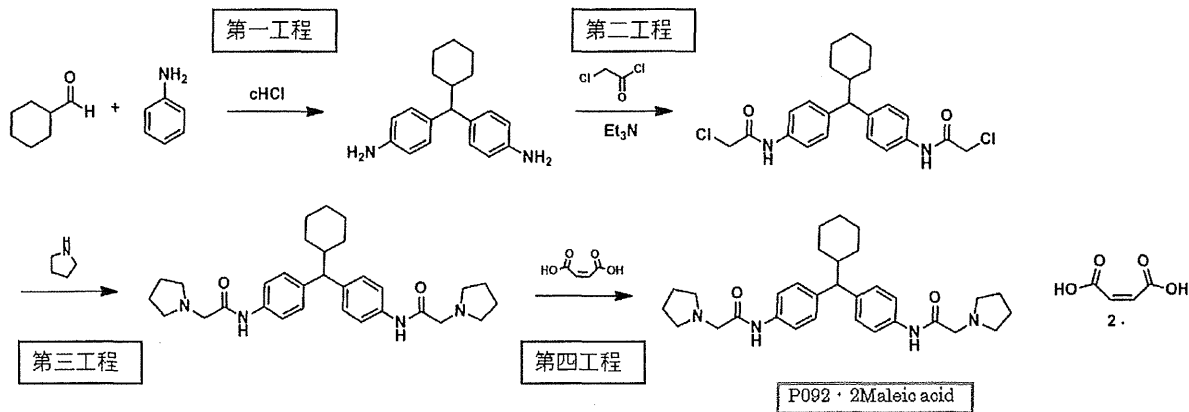


図 1:P092・2 マレイン酸塩 合成ルート

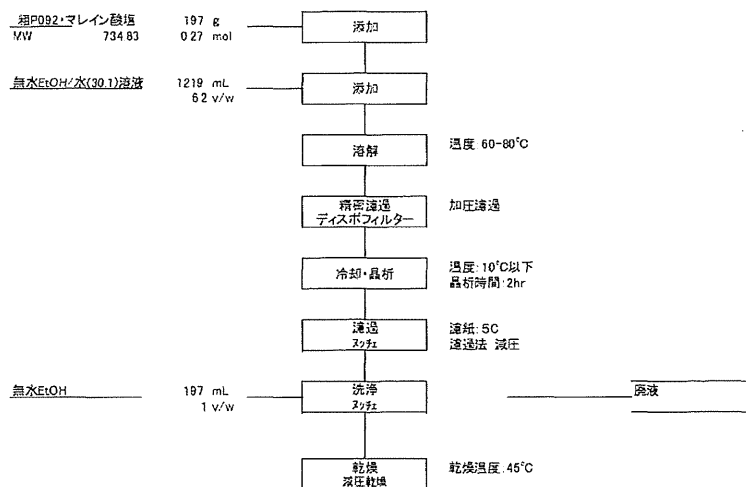


図 2:P092・2 マレイン酸塩 第四工程 再結晶工程合成ルート

①実験方法

粗 P092・2 マレイン酸塩(自社調製品:Lot20141008)3gを用い、再結晶工程を3回実施し、評価サンプルとした。得られたサンプルについて、X線回析、IR、示差熱データを採取、それぞれのデータに違い(結晶多形)が認められるか確認した。

②結果

第四工程の再結晶工程を3回繰り返した結果を表-1に示した。

表 1:再結晶工程 再現性確認 結果

No.	溶媒量	溶媒比 (EtOH:水)	収率	X線回析	示差熱 (吸熱温度)	IR
1	6.0 v/w	30:1.0	84%	同等	143.8°C	同等
2	6.0 v/w	30:1.0	83%	同等	144.0°C	同等
3	6.0 v/w	30:1.0	84%	同等	143.8°C	同等

表-1 に示したとおり、いずれのサンプルも X 線回析、示差熱及び IR に違いは認められなかった。また、標品である LotS25PF-QJ 及び LotFA5QJ-QG のデータとも違いは認められなかった。したがって、本条件では、結晶多形が生じる可能性はないものと考えられる。

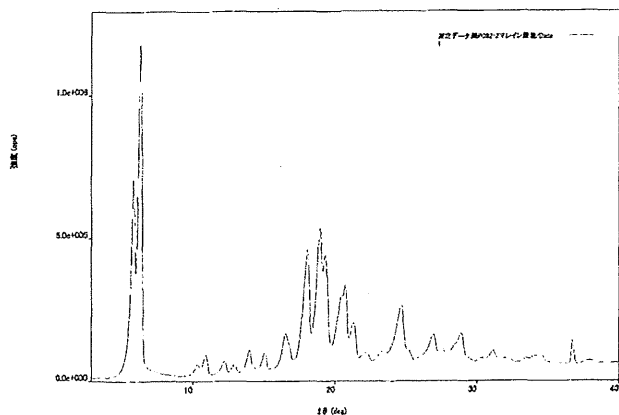


図 3:再現性評価 X 線回析チャート n=1

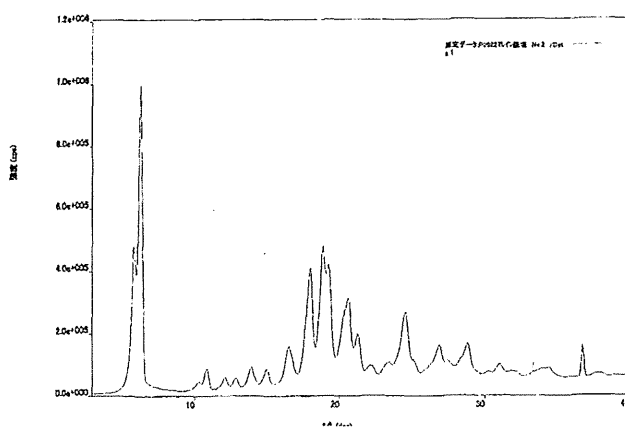


図 4:再現性評価 X 線回析チャート n=2

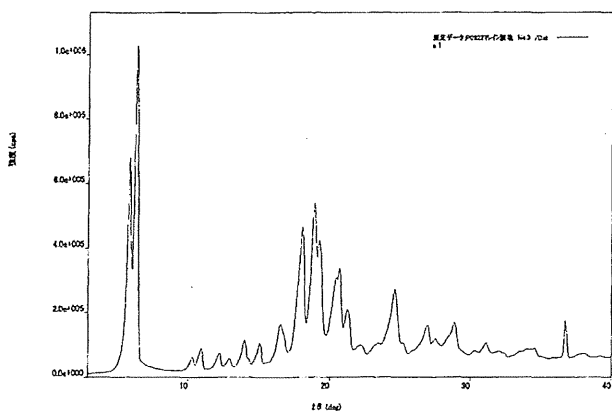


図 5:再現性評価 X 線回析チャート n=3

3 サンプルの X 線回析チャートを図-3,4,5 に示した。3 サンプルの X 線回析チャートに違いは認められなかった。

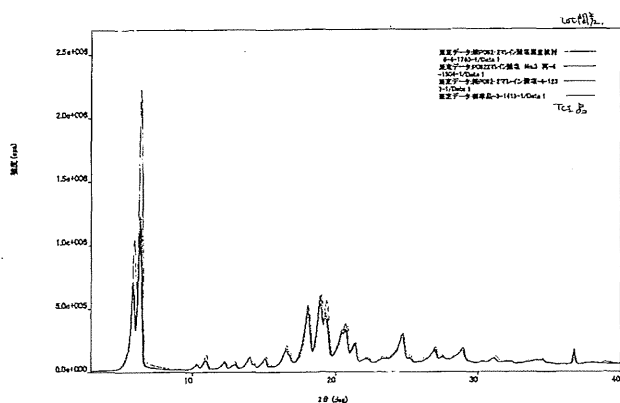


図 6:再現性評価 X 線回析チャート 重ね書き

各サンプルの X 線回析チャートを重ねた(図-6)。調製したサンプルはすべて同じスペクトルを示している。

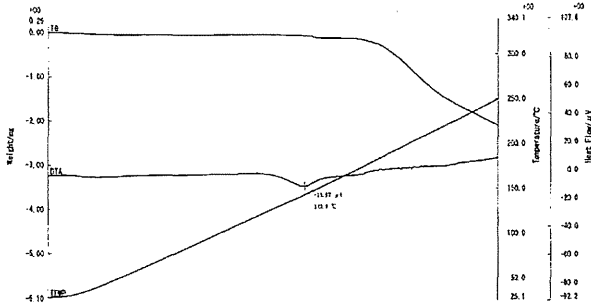


図 7:再現性評価 示差熱チャート n=1

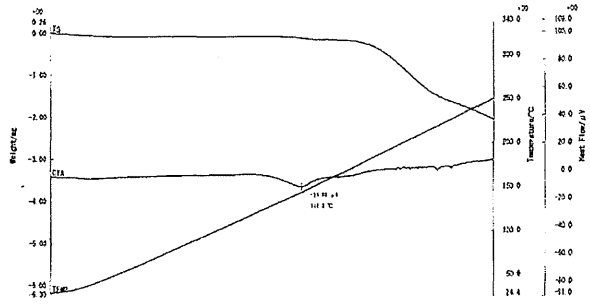


図 8:再現性評価 示差熱チャート n=2

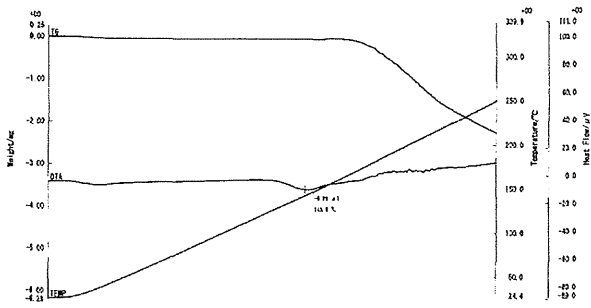


図 9:再現性評価 示差熱チャート n=3

3 サンプルの示差熱チャートを図-7,8,9に示した。3 サンプルの示差熱チャートに違いは認められず、結晶多形の存在は認められなかった。

2. 溶媒濃度影響

再結晶工程で、再現性を確認できたことから、再結晶に使用する溶媒濃度による影響について検討を行った。

①実験方法

粗 P092・2 マレイン酸塩(自社調製品:Lot20141008) 3g を用い、エタノール:注射用水(30:1)溶液を 5.0v/w、5.5v/w、6.0v/w(標準条件)、6.5v/w、7.0v/w と条件を変え、それらを加熱(60-80℃)により溶解し、再結晶を実施した。得られたサンプルについて、X線回析、示差熱、IR の測定を行った。

②結果

その結果を表-2 に示した。

表-2 に示したように溶媒量 5.0v/w~7.0v/w の条件では得られたサンプルに X線回析、示差熱、IR で違いは認められなかった。また、標準品 LotS25PF-QJ 及び LotFA5QJ-QG とも同様の結果が得られた。したがって、添加溶媒量が変化した場合においても結晶多形が生じる可能性はないと考えられた。

表 2: 溶媒量の違い

No.	溶媒量	溶媒比 (EtOH:水)	収率	X線回析	示差熱 (吸熱温度)	IR	備考
1	5.0 v/w	30:1.0	85%	同等	144.2℃	同等	溶解に時間が掛かった
2	5.5 v/w	30:1.0	86%	同等	143.9℃	同等	
3	6.0 v/w	30:1.0	85%	同等	143.9℃	同等	標準条件
4	6.5 v/w	30:1.0	85%	同等	144.6℃	同等	
5	7.0 v/w	30:1.0	84%	同等	143.9℃	同等	

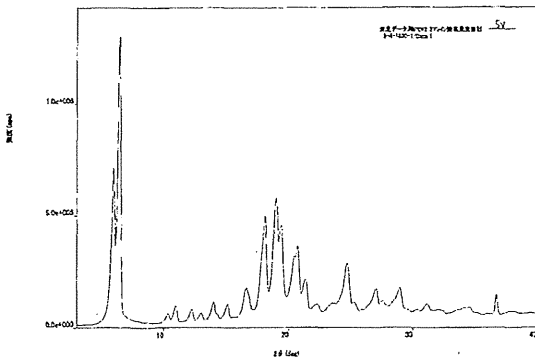


図 10: 溶媒量影響 5.0v/w X線回析チャート

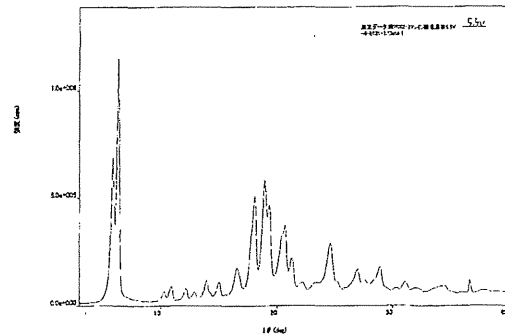


図 11: 溶媒量影響 5.5v/w X線回析チャート

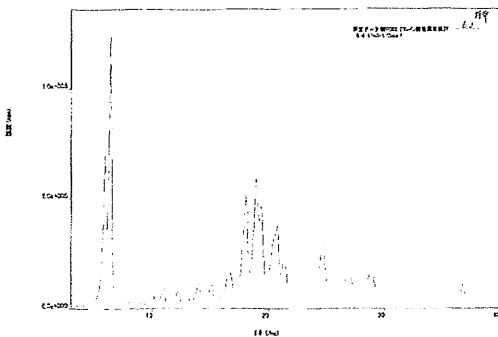


図 12: 溶媒量影響 6.0v/w X線回析チャート

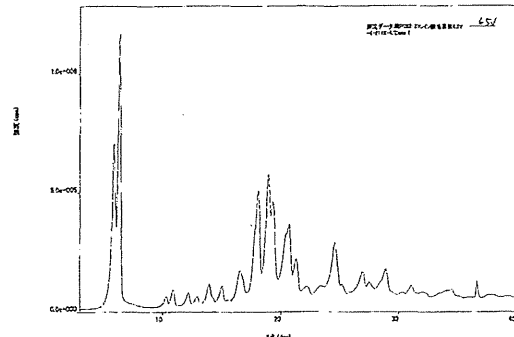


図 13: 溶媒量影響 6.5v/w X線回析チャート

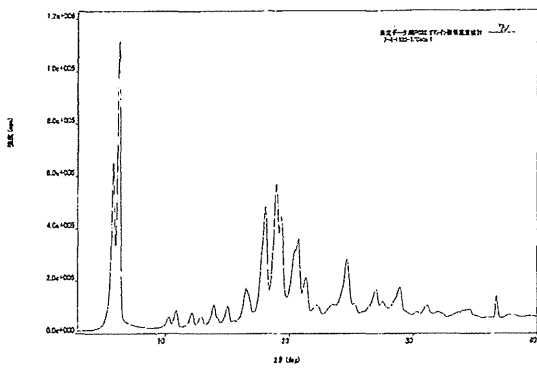


図 14: 溶媒量影響 7.0v/w X線回析チャート

各サンプルの X 線回析チャートを図-10,11,12,13,14 に示した。各サンプルの X 線回析チャートに違いは認められなかった。

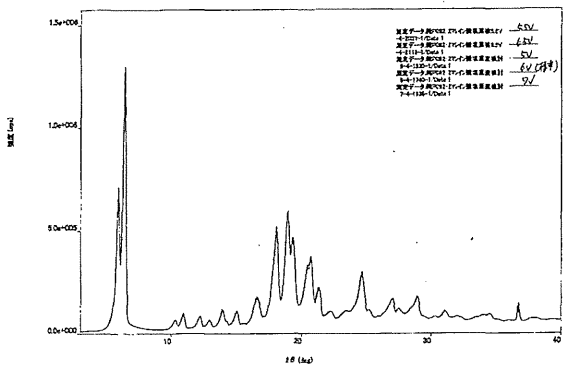


図 15: 溶媒量影響 X線回析チャート 重ね書き

各サンプルの X 線回析チャートを重ねた(図-15)。調製したサンプルはすべて同じスペクトルを示していた。

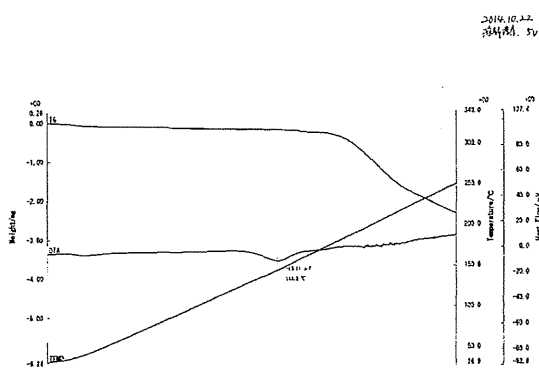


図 16: 溶媒量影響 5.0v/w 示差熱チャート

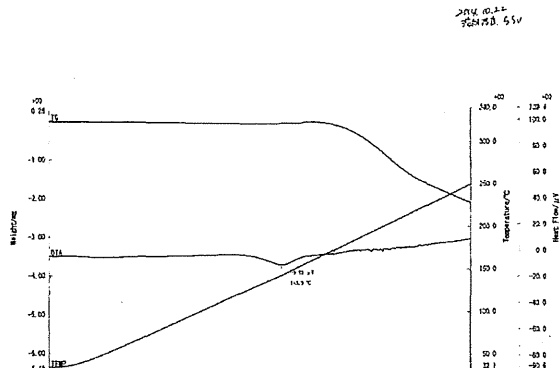


図 17: 溶媒量影響 5.5v/w 示差熱チャート

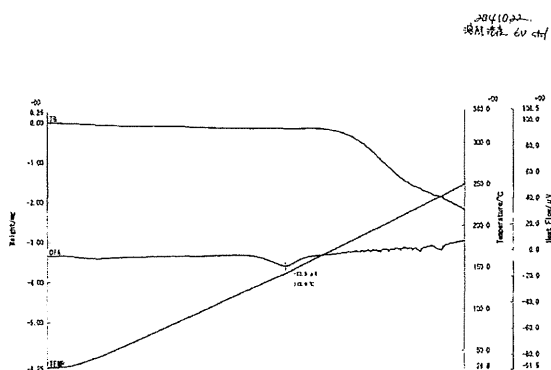


図 18: 溶媒量影響 6.0v/w 示差熱チャート

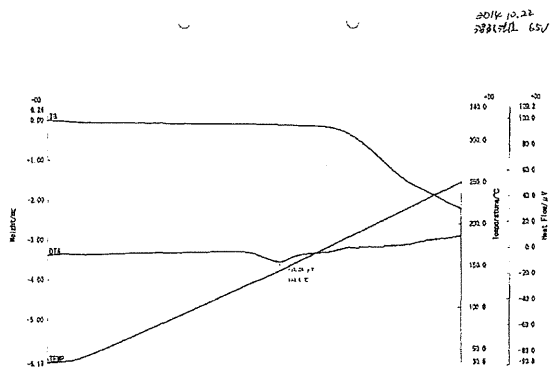
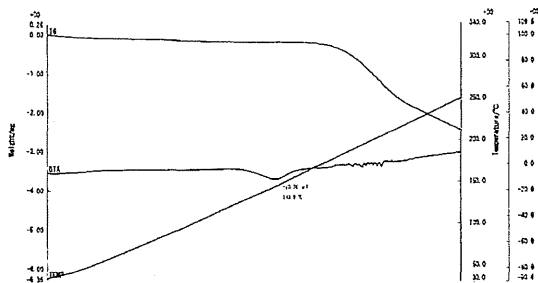


図 19: 溶媒量影響 6.5v/w 示差熱チャート

2014.10.22
溶媒比 7.0



各サンプルの示差熱チャートを図-16,17,18,19,20 に示した。各サンプルの示差熱チャートに違いは認められなかった。

結晶多形の存在を示すデータは認められなかった。

図 20: 溶媒量影響 7.0v/w 示差熱チャート

3. 溶媒組成影響

溶媒組成の違いによる結晶多系生成について検討を行った。

① 実験条件

粗 P092・2 マレイン酸塩 (自社調製品: Lot20141008) 3g を用い、エタノール: 注射用水 30:0.5、30:0.75、30:1.0、30:1.5、30:2.0 と溶媒組成の異なるものを調整し、それぞれの溶媒を 6.0v/w 用いて、加熱 (60-80°C) により溶解し、再結晶を実施した。

得られたサンプルについて X 線回析、示差熱、IR の測定を行った。

② 結果

その結果を表-3 にまとめた。

表 3: 溶媒組成の違い

溶媒比 (EtOH: 水)	晶析温度	収率	X 線回析	示差熱 (吸熱温度)	IR	備考
30:0.5	—	84%	同等	—	—	溶解せず
30:0.75	—	85%	同等	—	—	溶解せず
30:1.0	60°C	84%	同等	143.9°C	同等	標準条件
30:1.5	40°C	80%	同等	143.3°C	同等	
30:2.0	35°C	74%	同等	142.9°C	同等	

表-3に示したように溶媒組成の水比率が低い場合、すなわちエタノール: 注射用水比 30:0.5、30:0.75 の条件では、結晶は完溶しなかった。

エタノール: 注射用水比 30:1.0、30:1.5、30:2.0 のサンプルでは、X 線回析、示差熱、IR に違いは認められなかった。また、標準品 LotS25PF-QJ 及び LotFA5QJ-QG と同様の結果が得られた。収率に関して、注射用水の比率が上がると低下した。P092・2 マレイン酸塩の溶解度が上がったためと考えられる。

以上のことから、溶媒中の注射用水比率を変化させても結晶多形が生じる可能性はないものと考えられた。

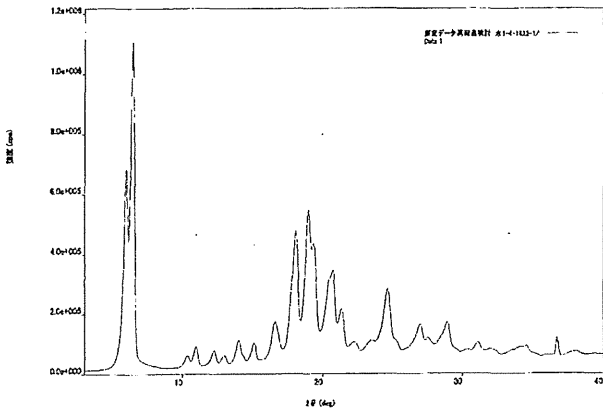


図 21: 溶媒比影響水比率 0.5X 線回析チャート

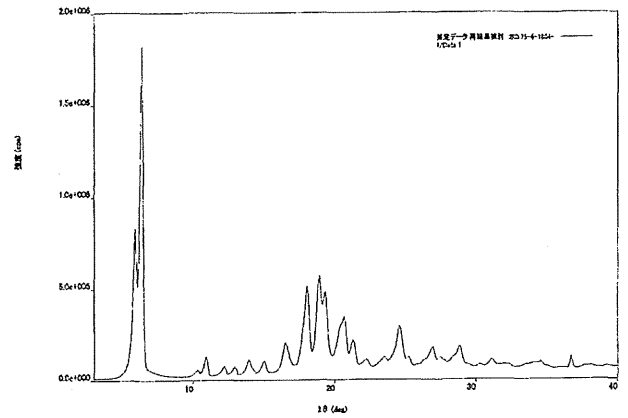


図 22: 溶媒比影響水比率 0.75 X 線回析チャート

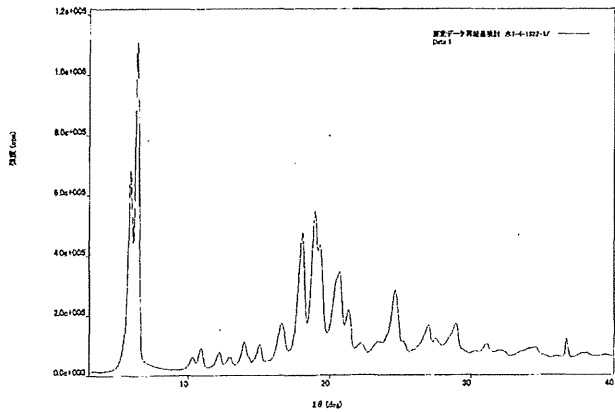


図 23: 溶媒比影響水比率 1.0X 線回析チャート

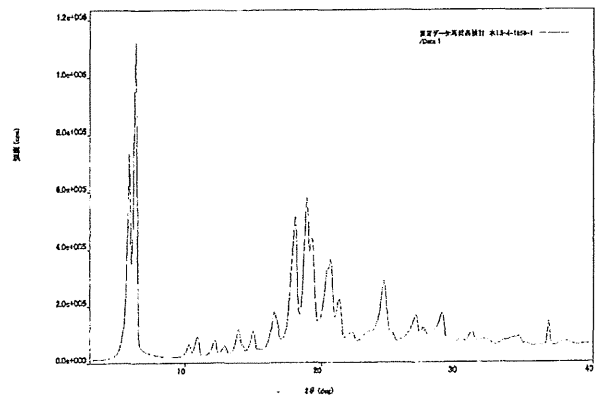


図 24: 溶媒比影響水比率 1.5 X 線回析チャート

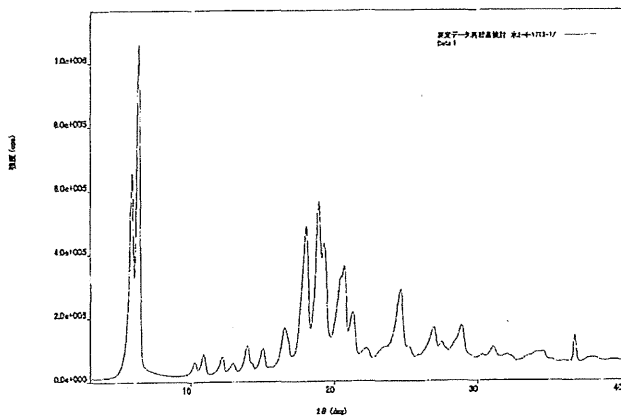


図 25: 溶媒比影響水比率 2.0 X 線回析チャート

各サンプルの X 線回析チャートを図-21,22,23,24,25 に示した。各サンプルの X 線回析チャートに違いは認められなかった。

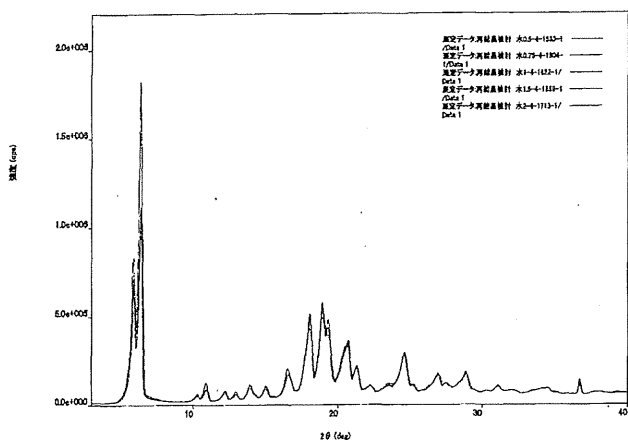


図 26: 溶媒比影響 X 線回析チャート 重ね書き

各サンプルの X 線回析チャートを重ねた(図-26)。調製したサンプルはすべて同じスペクトルを示している。

2014/10/23
 溶媒比:水 = 30:0.5

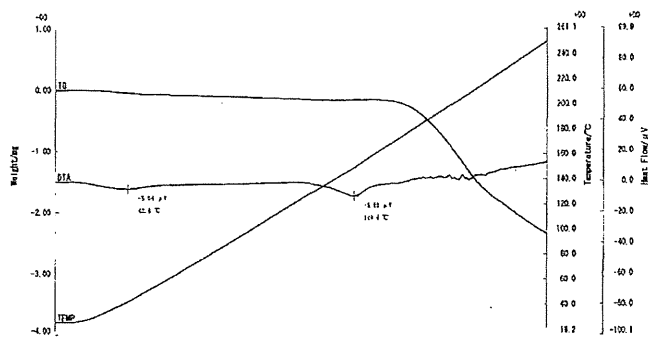


図 27: 溶媒比影響 水比率 0.5 示差熱チャート

2014/10/23
 溶媒比:水 = 30:0.75

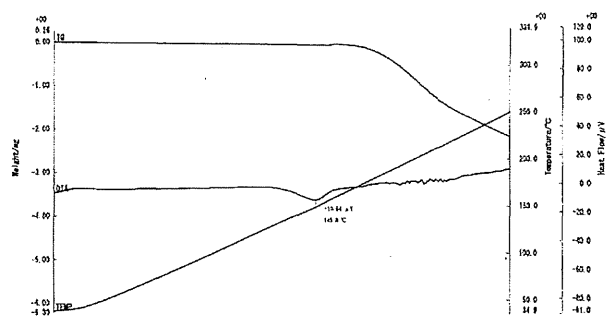


図 28: 溶媒比影響 水比率 0.75 示差熱チャート

2014/10/23
 溶媒比:水 = 30:1.0

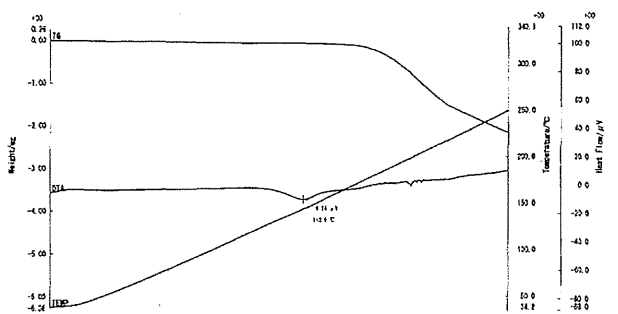


図 29: 溶媒比影響 水比率 1.0 示差熱チャート

2014/10/23
 溶媒比:水 = 30:1.5

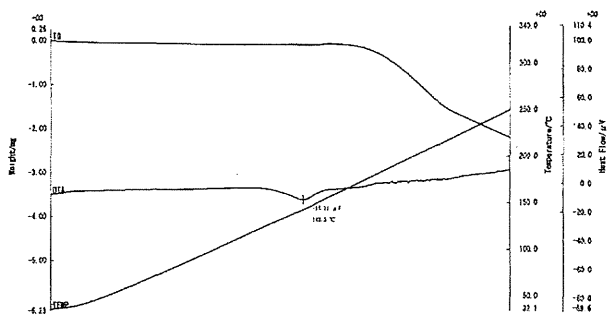


図 30: 溶媒比影響 水比率 1.5 示差熱チャート

2014/10/23
 溶媒比:水 = 30:2.0

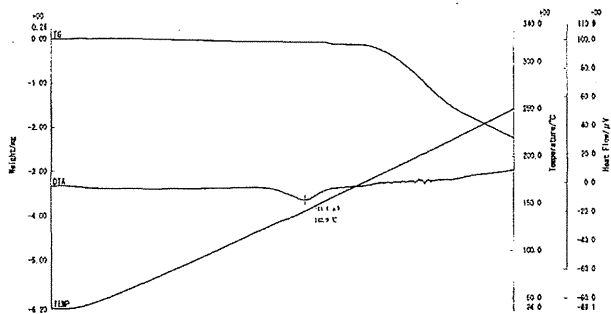


図 31: 溶媒比影響 水比率 2.0 示差熱チャート

各サンプルの示差熱チャートを図-27,28,29,30,31に示した。各サンプルの示差熱チャートに違いは認められず、結晶多形の存在を示す明確な証拠は認められなかった。

以上の結果から、再結晶工程において、条件が多少異なっても結晶多形が生じる可能性はないものと考えられる。

P092・2 マレイン酸塩

2. nonGMP 製造結果報告

【概要】

岐阜大学からの製造委託を受け、P092・2マレイン酸塩の製造検討を実施した。開示を受けた製法をトレースした結果、収率、純度ともほぼ同等であった。トレースの結果から、品質、収率に大きく影響を及ぼすと思われた第一工程の反応について検討を行った。

その結果、反応条件を

- ① 反応温度変更(140℃から80℃)
- ② トルエン洗浄回数増(3回から8回)
- ③ 晶析時のpHコントロール(pH12付近)

とすることで、操作性が改善し、収率が向上し、品質も良好となった。

この結果を受けて、スケールアップ検討としてシクロヘキサンカルボキシアルデヒド100gスケールの製造を実施した後、nonGMP製造を実施した。

nonGMP製造において、第三工程で得たP092の結晶に黄色の着色が認められたことから、活性炭による脱色効果を確認し、第四工程で実施した。しかしながら得られた結晶はわずかに黄色が認められた。

結晶の着色については、現製法では避けられず、規格の変更が妥当と考えた。

性状及び溶状規格の変更を実施し、試験を行った結果、すべての項目で規格内となった。収率33.2%、純度99.7%でP092・2マレイン酸塩が得られ、2014年12月に岐阜大学へ100g×2本、20g×4本、15g×1本、3g×1本、2g×1本、総量300gを納入した。

1. 製法トレース結果

岐阜大学より開示された P092・2 マレイン酸塩の合成ルートを図-1 に、資料を別紙-1 に示した。

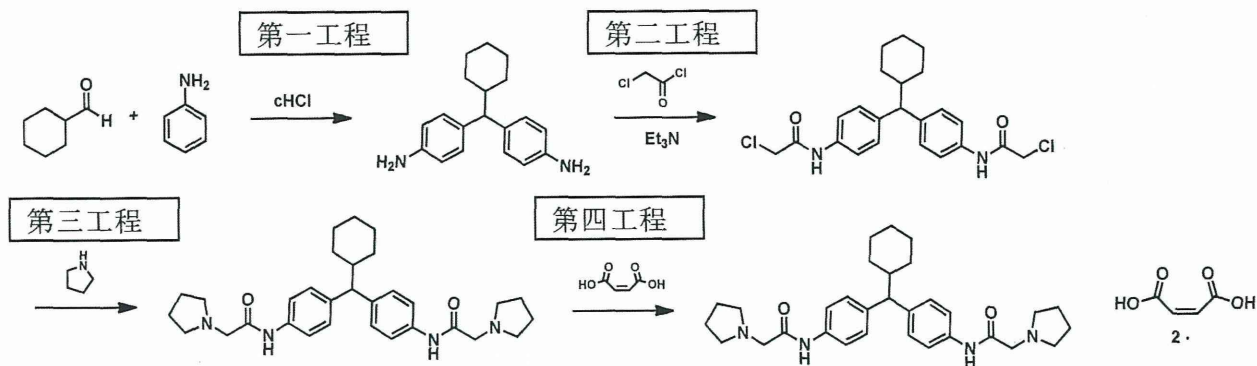


図 1:P092・2 マレイン酸塩合成ルート

シクロヘキサンカルボキシアルデヒド 5g スケールでトレースを実施した。その結果を表-1 に示した。

表 1:P092・2マレイン酸塩 トレース実験結果

	反応条件	項目	東京化成 実績	追試実験
第一工程	Aniline 3.97eq, cHCl 0.1eq,140°C,neat	仕込み原料	270g	5.0g
		反応時間	5hr	5hr
		収量	257g	11.36g
		収率	38.5%	90.9%
		HPLC 純度	—	18.3%
第二工程	Cl-Ac-Cl 2.2eq,Et3N 2.2eq,CH2Cl2 10v/w,氷冷	仕込み原料	257g	10.0g
		反応時間	18hr	2hr
		粗体収量	362g	13.88g
		粗体収率	91.2%	89.8%
		粗体 HPLC 純度	—	93.5%
		精製収量	283g	6.77g
		精製後収率	71.5%	43.8%
		精製晶 HPLC 純度	—	98.6%
第三工程	Pyrrolidine 4.4eq,THF 10v/w,r.t	仕込み原料	283g	5.0g
		反応時間	19hr	6hr
		粗体収量	308g	5.47g
		粗体収率	94.0%	94.3%
		粗体 HPLC 純度	—	97.9%
		精製収量	274g	4.41g
		精製後収率	83.5%	76.0%
		精製晶 HPLC 純度	—	98.9%
第四工程	Maleic acid 2.2eq,THF 21v/w,r.t	仕込み原料	10g	4g
		反応時間	4hr	4hr
		粗体収量	15.7g	6.29g
		粗体収率	108%	107.6%
		粗体 HPLC 純度	—	98.6%
		精製収量	13.2g	5.32g
		精製後収率	91.2%	91.0%
		精製晶 HPLC 純度	—	99.1%
		Total yield	21.0%	27.5%

①第一工程

結晶化の際に固化する問題が生じ、収率は 90.9%と高いものの、不純物が多く含まれた褐色の粉末としてアニリン付加体を得た。

②第二工程

反応は良好であったが、東京化成と比較して収率が 43.1%と大幅に低下した。この原因は、第一工程の不純物持ち込みが大きいものとする。

③第三工程

反応では原料は直ぐに無くなるが、1置換体と思われるピークの消失に時間がかかり、完全に消失することができなかった。再結晶では、晶析時に攪拌が困難となったが、HPLC 純度 98.9%で P092(free 体)を得た。

④第四工程

精製工程(再結晶)時の晶析温度が高い(60℃付近)ため、最終濾過をする場合に結晶の析出が問題となる可能性があるが、作業自体は特に問題なかった。HPLC 純度は 99.1%と暫定規格の 99%以上という基準を満たすことができたが、低い結果であった。

トレース実験を行った結果を受け、それぞれの工程について、課題を表-2 にまとめた。

表 2: 製法課題まとめ

工程	課題	品質への影響度
第一工程	<ul style="list-style-type: none"> ・スケールアップ時のアニリン留去(十分留去出来るか) ・結晶が固まりとなり、攪拌困難(操作性不良) ・pH調整に時間が掛かる ・HPLC 純度低い 	◎
第二工程	<ul style="list-style-type: none"> ・反応途中で液粘性が高くなり、一旦攪拌が困難となる ・再結晶時、攪拌困難。 ・1置換体が1%有り、Et3N、Cl-Ac-Clを追加しても変化しない ・収率低い 	△
第三工程	<ul style="list-style-type: none"> ・再結晶時、攪拌困難 ・1置換体の残存(最終品質に影響) 	○
第四工程	<ul style="list-style-type: none"> ・再結晶時の熱時濾過(温度高い:70℃以上) ・残留溶媒(EtOH、酢酸エチル、THF) ・HPLC純度(area%で0.1%を超える不純物がある) ・若干の着色(黄色) 	◎

第一工程で安定な純度、収率が得られるプロセスを確立することが最重要課題と考え、第一工程の改善を実施することとした。

2. 製法検討

製法トレースの結果、第一工程で得られるアニリン付加体の純度が悪かった。その原因として、晶析過程で粘着物質の影響による結晶固化が生じ、不純物が除去しきれないものと考えられた。また、アニリン付加反応において、高反応温度(140℃還流)による高分子化された不純物生成も可能性として考えられた。このため、反応温度、晶析条件について検討を行った。また、第一工程の後処理について、東京化成より新たに晶析前にトルエン洗浄回数を増やすことで粘着物質が減らせるとの情報を得たため、その確認も行った。

①アニリン付加反応温度

アニリン付加反応において、反応条件が 140℃還流と高温であることから、不純物が多く発生する可能性が考えられた。一方、製造量を増やした場合、この条件では昇温、冷却など温度管理が難しい。このため、反応温度(設定温度)を 60℃、80℃、100℃、120℃、140℃と変えて反応行い、目的物及び不純物の生成量を把握した。

シクロヘキサンカルボキシアルデヒド 2g スケールでアニリン付加反応を温度に変えて実施し、反応開始から 1hr,3hr,5hr,7hr,9hr,21hr 後に反応液を HPLC で分析した(表-3、図-2)。

表 3: アニリン付加反応温度と生成物量の関係 (単位: HPLC area)

反応時間 (hr)	60℃	80℃	100℃	120℃	140℃
1	10486	64779	183905	210845	221111
3	45428	132252	214587	218766	219018
5	62784	166614	224162	222394	217179
7	84335	183130	220757	218650	222901
9	94138	192596	210227	215607	210838
21	143264	212233	—	211382	205883

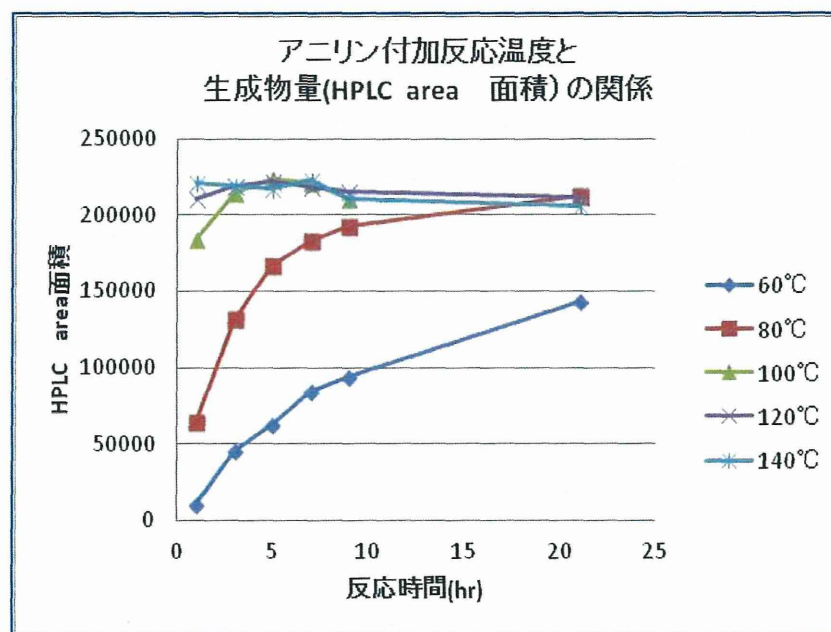


図 2: アニリン付加反応温度と生成物の関係

反応温度が高い方が目的物の生成速度は速く、反応温度 140℃、120℃では反応開始 1hr でほぼ生成量は頭打ちになる。反応温度 60℃では反応 21 時間後でも反応温度 140℃(設定値)の 7 割弱しか目的物生成されないが、反応温度 80℃では反応 21 時間でほぼ同じ生成量となった。

次に、目的物以外の不純物ピークも含めて経時変化を比較した(図-3,4,5,6,7)。