

水虫薬 リラナフタートの開発・商品化

東ソー有機化学株式会社技術開発室 栗野 裕

1. はじめに

最近の医薬品、高機能性材料並びに電子材料等に用いられる化合物は、いずれも構造が複雑化しており、複数ステップの合成が必要なものが多い。従って、これらの化合物を製造する際には、複数社への委託でパーツを組み立てていくスタイルが増えてきている。それに対して、弊社をはじめ東ソー・ファインケム(株)エフテック(株)及び東ソー(株)では、原料であるハロゲン化合物合成、または還元反応や有機金属を用いた低温反応と言った得意技術を各々が有し、更にグループ間での一連の作業が可能となっている。既に現在

までに、幾つかの医薬品中間体を中心とした化合物をグループにて共同で受託し生産している。今回は、そのグループ開発の先駆けとなった一例として、チオカーバメイト系化合物、リラナフタート(O-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)N-(6-メトキシ-2-ピリジル)-N-メチルチオカーバメイトの開発について製品分析を中心に紹介する。

2. 合成法

最初、リラナフタートの合成法を示した。チオカーバメイト化合物であるリラナフタートの一般的な合成法としては以下の2つの製法が知られている。¹⁾²⁾

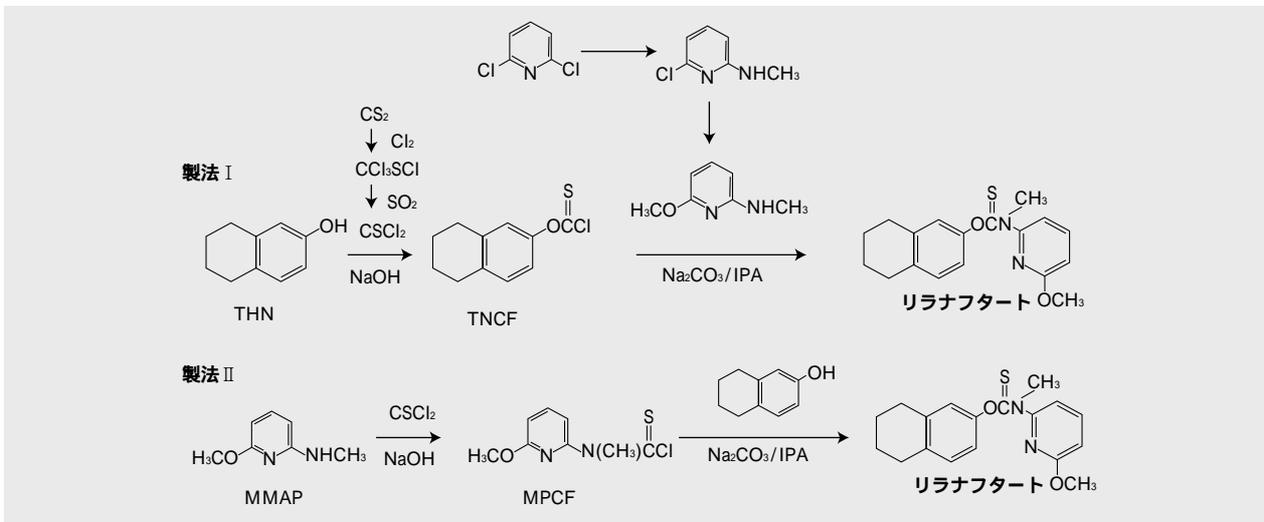


図1 カーバメイト化合物の一般的合成法

表1 分解生成物一覧

化合物 I	化合物 II	化合物 III	化合物 IV
アルカリ加水分解	アルカリ加水分解	酸加水分解	光分解(溶液)
化合物 V	化合物 VI	化合物 VII	
熱分解(150)	熱分解(150)	光分解(溶液)	

最終製品は、リバルブ洗浄と再結晶により精製されるためほとんど不純物を含まないが、製品中に微量残る不純物としては、原料のTHN、MMAP並びに中間体TNCF、MPCF等の不純物が想定される。

3. 分析法

分析法の確率に先立ち、まず、種々の条件下でリラナフタート強制分解し、その不純物を分析できる薄

層クロマトグラフ法 (TLC分析) とHPLC分析条件を見出すことから始めた。分解条件と分解物の確認をTLCにて行った結果を図2に示した。³⁾

得られた7種の分解物について単離後、各種スペクトルを用いて解析し、同時に別途合成も行って構造を確認した結果を表1に示した。

更に、これらを分析できるHPLC条件を検討した結果、図3に示したような分析条件を見出すことができ

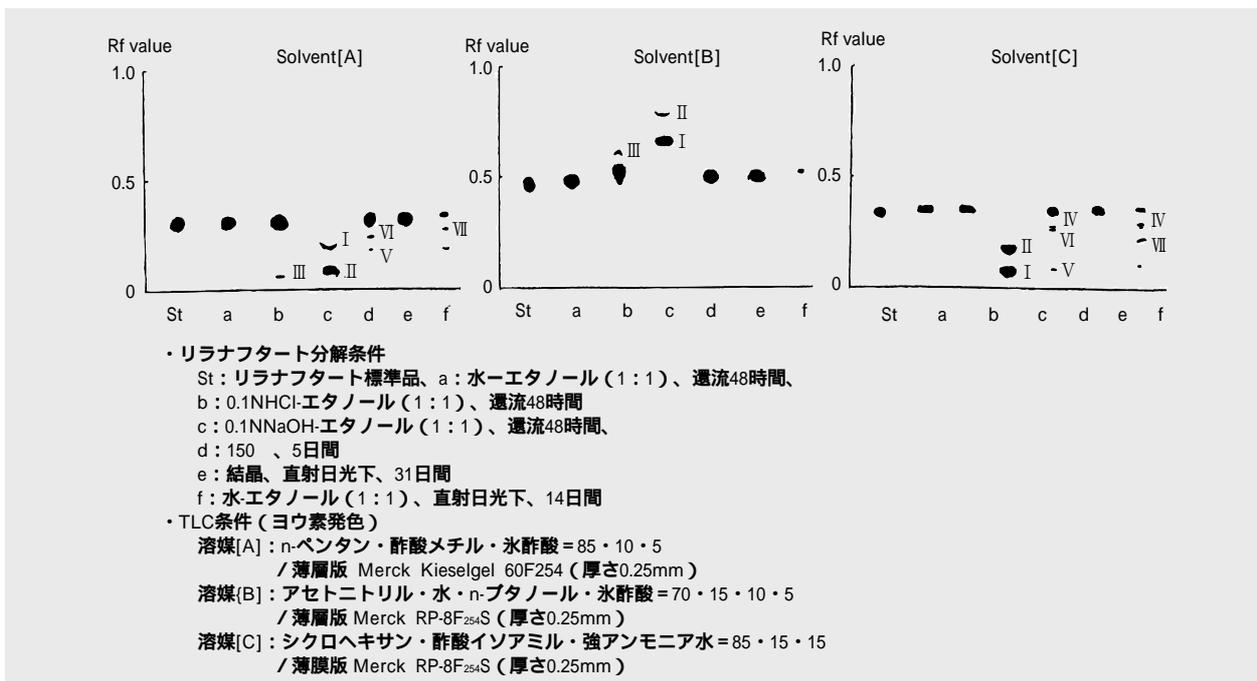


図2 リラナフタートの強制分解試験結果 (TLC分析)

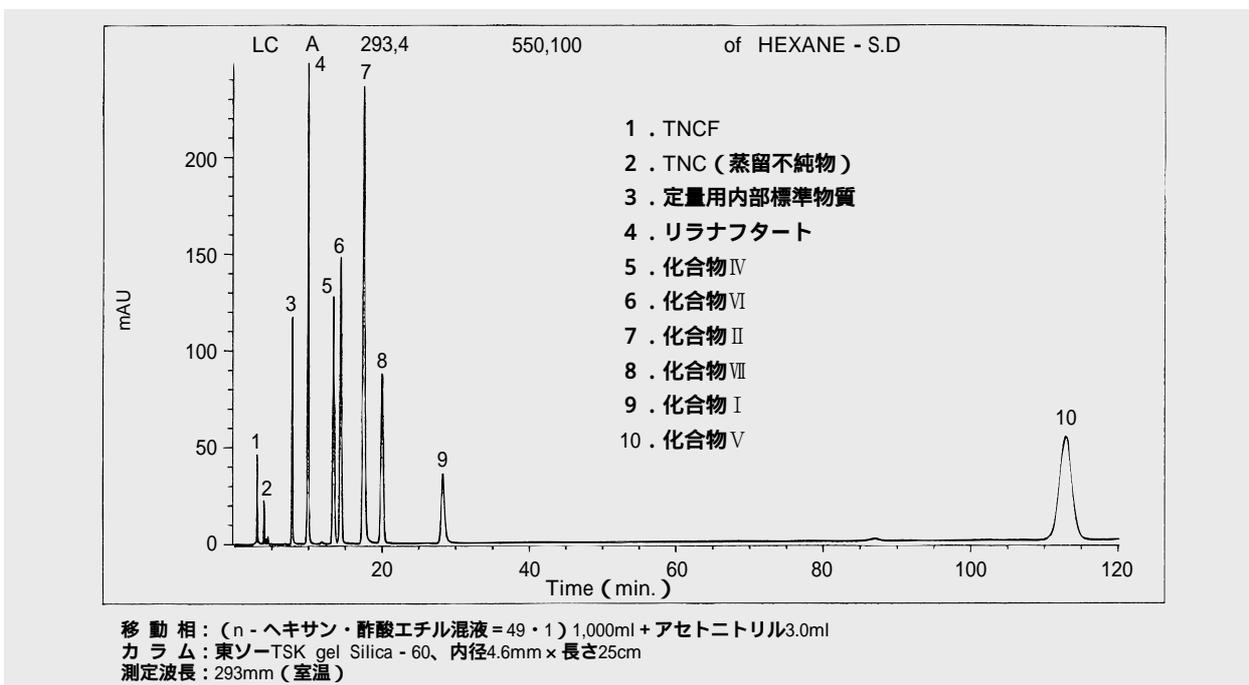


図3 リラナフタートと不純物のHPLC分析結果

表2 リラナフタートの安定性試験結果
(各々を無色ポリエチレン製袋、無色ガラス瓶、無色シャーレ中にて保存)

保存条件	保存期間	性状	融点	定量値 wt%	TLC
	保存前	白色～黄白色結晶	99.4	100.0	主スポットのみ
室温	6ヶ月	変化なし	99.5	99.3	主スポットのみ
	12ヶ月	変化なし	99.5	99.5	主スポットのみ
	24ヶ月	変化なし	99.8	99.7	主スポットのみ
	36ヶ月	変化なし	99.4	99.1	主スポットのみ
40	2ヶ月	変化なし	99.5	99.5	主スポットのみ
	4ヶ月	変化なし	99.5	99.5	主スポットのみ
	6ヶ月	変化なし	99.5	99.0	主スポットのみ
50	2ヶ月	変化なし	99.6	99.5	主スポットのみ
	4ヶ月	変化なし	99.5	99.4	主スポットのみ
	6ヶ月	変化なし	99.5	99.3	主スポットのみ
40 , 78%RH	2ヶ月	変化なし	99.6	99.9	主スポットのみ
	4ヶ月	変化なし	99.6	99.5	主スポットのみ
	6ヶ月	変化なし	99.5	99.1	主スポットのみ
白色光 (1,000 lux)	25日	変化なし	99.5	99.9	主スポットのみ
	50日	変化なし	99.5	99.4	主スポットのみ
	75日	変化なし	99.6	99.3	主スポットのみ
近紫外光 (ケミカルランプ)	24日	変化なし	99.5	99.6	主スポットのみ
	48日	変化なし	99.5	99.9	主スポットのみ
	72日	変化なし	99.5	99.8	主スポットのみ



図4 ゼフナート® クリーム2%

た。この条件でリラナフタートの定量を行ったところ、工業的に得られた製品はいずれも純度98.5wt%以上であることが確認されている。

4. 安定性試験

リラナフタートの結晶状態での安定性を外観、融点並びにHPLC定量、TLC分析を行って確認した結果を表2に示した。その結果、リラナフタートはいずれの条件においても変化が認められず、安定であることが確認された。

5. 開発及び商品化

原薬の製法が確立し、純度及び安定性が明確化するのと併せ、製薬会社の協力で臨床試験による効能の確認が行われた。その後、申請から承認まで数年を要し

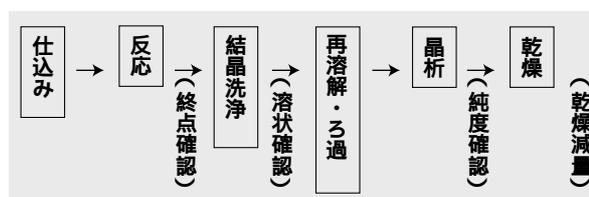


図5 GMP製造フロー

たが、本化合物はゼフナート® クリーム2% (販売元 鳥居薬品(株)、製造元 全薬工業(株)、図4)として上市されるに至った。また、東ソー・ファインケムは原薬の製造に必要なソフトとハードの整備及びバリデーションを実施し、GMP(医薬品の製造及び品質管理に関する規則)要件を満たした後、医薬品リラナフタートの製造業許可を取得している。(GMP工程、製造フロー、図5参照)

6. ま と め

リラナフタートは合成原料、合成中間体、及び強制分解試験で得られた分解物からなる9種の不純物を含む可能性があるが、これらは全てTLC、HPLC分析により分析可能であった。

また、種々の保存安定性試験の結果、リラナフタートが安定性の高い化合物であることが証明された。

更に幸いなことにリラナフタートは東ソーグループの協力と製薬会社の多大な尽力を得て、無事上市にこぎ着けることができた。

7. 追 記

最後に、弊社を含む東ソーグループは、共同作業により医薬品中間体を含む種々の化合物の製造が可能であり、東ソー・ファインケムはGMPに対応した医薬品原体の製造を行っている。今後グループとして、一層ユーザー各位のお役に立つことを願う次第である。

8. 参考文献

- 1) 特公告 昭61 - 30671
- 2) 特公開 平2 - 279678
- 3) 医薬品研究 23 ,(1992) 5 , 558