

Case study:CordenPharma SwitzerlandにおけるAPIワークフローへのBiotage®Flash 400の評価

はじめに

大規模なクロマトグラフィーは、製薬業界において貴重な薬剤化合物を精製するための唯一のソリューションとされることが多いです。多くのメーカーにとって、カスタムメイドのクロマトグラフィーソリューションは、このような技術を導入するための最もシンプルで効率的な方法に見えます。しかし、このような方法には多くの欠点があります。誰かがこのサービスをサポートしなければならないこと、必ず大量のシリカの取り扱いと廃棄が必要になることです。そしてクロマトグラフィーは装置に求められる素材の仕様という点では比較的単純ですが、このようなシステムを最適化することは簡単ではありません。多くの場合、製造環境用に特別に設計された市販の精製システムが魅力的な選択肢となります。

本稿では、Biotage®Flash 400大型クロマトグラフィーシステムとプレパックドカートリッジを評価したCordenPharmaのケーススタディを紹介します。

彼らはBiotage®Flash 400大型クロマトグラフィーシステムとプレパックドカートリッジをカスタムメイドの代替品とともに評価しました。精製対象となったのは、数Kgの大規模バッチの粗製原薬です。(医薬品原薬(API)の詳細は非公開)

既存のカスタム精製プロセス

原薬製造用にカスタマイズされた既存の精製プロセスは、シリカの容器として再利用できるフィルターを使用し、溶媒を移動させるために外部ポンプを使用しました。図1にそのフィルター容器を示します。



図1. 精製クロマトグラフィー用 再利用フィルター

プロセス性能は以下の通り:

- » 約4~7.2kgの粗原料を5回に分けて投入しました。不完全に精製されたバッチの再クロマトグラフィーを含む
- » 41kgの粗原料の生成に必要な時間は約18日。(カラムのパッキング/アンパッキングを含む稼働日。)
- » 収量は18.6kg (73.8%)、HPLC-UVで88.9%の純度であることが証明されました

これらの結果は妥当なものでしたが、このプロセスはワークフローの中でも高価な要素であり、フィルター装置の維持管理に時間がかかりました。そこで、彼らは代替手段としての方法を、市販のシステムを使って模索しました。

CordenPharmaについて

グローバル市場に対応したフルサービスのCDMO

CordenPharma は、国際的なケミカル・インベスターズ・グループ(ICIG)のグローバルな医薬品サービス・製造プラットフォームであり、原薬、医薬品、および関連するパッケージングサービスの開発・製造受託 (CDMO)を行う総合的なサービスパートナーです。CordenPharma は、ペプチド、脂質・糖質、注射剤、高活性化化合物、低分子化合物の5つの技術プラットフォームの下、ヨーロッパとアメリカに広がるcGMP施設のネットワークを通じて、開発のあらゆる段階における複雑なプロセスやプロジェクトを高価値の製品に変換しています。



Biotage® Flash 400システムとカートリッジ



図 2a. Biotage® Flash 400システムは、CordenPharma Switzerlandの効率的な精製クロマトグラフィーのカスタムプロセスワークフローに組み込まれています。

Biotage には、製造環境で使用するために設計された一連の大規模フラッシュクロマトグラフィーシステム、Biotage® Flash 75、150、および400システムがあります。これらのシステムは、製造現場の難しい点や、製造環境の困難さに対応するために特別に設計されています。

- » 溶媒 - 各システムは、電気部品を使用せず、圧縮ガスを利用して溶媒を送液します。溶出条件を調整するためのステップグラジエントの開発が可能で実験室で作られたものと完全に一致します。
- » 充填メディア - 各システムでは、様々な種類のメディアであらかじめパックされたカラムを使用しています。危険な粉体を取り扱う必要がなく、使用済みカートリッジの廃棄も簡単です。プレパックされたカートリッジを使用することで、バッチごとに一貫したメディアを充填することができます。また、メソッド開発用に小型のカートリッジも用意されています。
- » メソッド開発 - Biotage® SelektやBiotage® Flash 150などのBiotageフラッシュシステムでは同じ固定相を使用しているため、スケールアップの際に高い再現性を得ることができます。溶出の予測が可能のため、大規模な分析の際に検出器を使用する必要がない場合もあります。
- » ATEX - 電気駆動のポンプと検出器の取り外しは、システム稼働に圧縮ガスのみが必要であるため、製造環境で爆発のリスクがないことを意味します。オプションのUV検出器には、ATEXエリア外に電気部品を設置できるように長い光ファイバーケーブルが付属しています。私たちのアプリケーションでは、Biotage® Flash 400をATEX分取HPLCシステムに接続しました。
- » 安全性 - すべてのラージスケールのBiotageフラッシュ精製システムは、CEマーク、ASME/PID認証、ATEX規格を取得しています。溶媒のフローパスは、FDA承認の材料で定義され、製造されています。そのため、システムに付属のドキュメントを使用することで、GMPガイダンスへの準拠が簡単になります。

- » 統合 - システムはスキッドマウントされているため、使用しないときは簡単に収納することができます。また、すべてのフィッティングは標準的なプッシュフィットまたはSwagelok™であるため、既存の機器やラボサービスに簡単に統合することができます。

Biotageの大規模なフラッシュ精製システムは、研究室から製造工場まで直接方法論を導入できるように設計されています。また、専門のサービスチームが完全にサポートします。

この例では原薬精製プロセスの規模が必要だったため、Biotage® Flash 400システムとカートリッジは特注のフィルターソリューションの代替品として評価されました。Flash 400システムには、特注の既存社内ソリューションに比べていくつかの利点があります。

- » システムは、共通のメディアタイプを持つ“ファミリー”の機器に適合するように設計されています。スケールアップのプロセスがよりシンプルで堅牢になります。
- » 製造業の環境に特化して設計されています。例えば、ATEX防爆規格でシステムは設計されており、溶媒の移送や固定相媒体の取り扱い方法も同様です。
- » このようなソリューションを実現するための専門知識が提供されます。
- » サービスサポートが保証されているので、高価なシステムのダウンタイムを最小限に抑えることができます。
- » シリカメディアはあらかじめ充填されたカートリッジで提供され、保管、使用、廃棄が容易です。

これにより、長期的なサポートを受けられる、より商業的に有効なソリューションとなります (図 2)。



図2b. Biotage® Flash 400システムは、CordenPharma Switzerlandでの効率的な精製クロマトグラフィーのためのカスタムプロセスワークフローに組み込まれています。

小規模な最適化

Biotage® Flash 400システムを稼働させる前に、まずFlash 400のプレパックドカートリッジで利用できるものと同じメディアを使ってクロマトグラフィーを最適化しました。大規模用に設計された市販のクロマトグラフィーシステムの利点の1つは、精製の最適化とスケールアップに重点的に取り組めることです。小規模な最適化を行うことで、目的とする分離のための最適かつ効率的な動作条件を決定することができ、この時点からのスケールアップが容易になることがわかっています。

ラボスケールでは、プロセスの最適化を行いました：

- » 適切な負荷量
- » 分離の堅牢性
- » 達成可能な選択性(すなわち、不純物の除去)
- » プレパックドカラムの取り扱いの容易さ

最適化実験の後、実施された主なプロセス変更は以下の通りです。

- » サードパーティ製ポンプシステム HPLC スキッドを利用したグラジエントモードでの分離操作と、UVトリガーによるフラクションのオンライン収集
- » スラリーを充填したメディアではなく、Biotageカートリッジシステムの使用
- » カートリッジの再利用

この作業の後、Flash 400システムで精製を行い、その結果を評価しました。



図5a. Biotage®Flash 400システムの使用準備。



図3. CordenPharma Switzerland では、化合物検出にオンラインUVとELSDを使用している。

Flash 400カートリッジを用いたAPIの精製

Flash 400システム用に設計されたプレパックドカラムを用いて、最適化されたプロトコルで精製を繰り返しました。

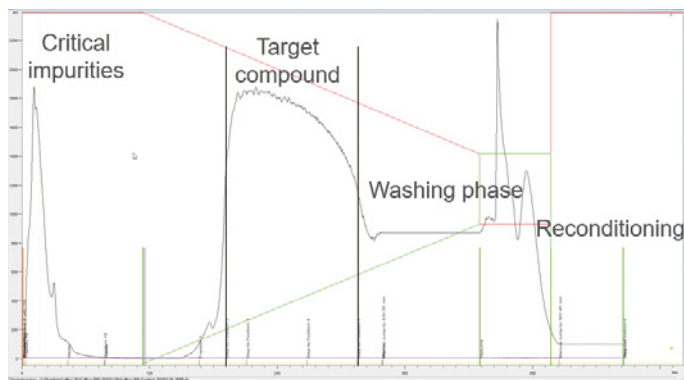


図4. API の生産規模精製のクロマトグラムの例。

プロセスのパフォーマンスは次のとおりであることがわかりました。

- » 1回のランで4.1~8.3kgの粗原料を投入し、6回の精製を行いました。
- » プロセス全体に必要な時間は、18日ではなく6日でした。
- » 最適化実験で観察されたように、1つのカートリッジで複数の分取を実行でき、カラムを交換する必要はありませんでした(または、元のプロセスの場合のように空にして再パックする必要はありませんでした)。
- » このプロセスの収率は34.4kgまたは89.8%で、HPLC-UVによる純度は89.8%でした。

元のプロセスと比較して、以下のような改善が見られました。

- » オペレーターの時間を13日節約。
- » 歩留まりが15.2%向上。
- » プロセスの運用コストを50%削減。

Biotage®Flash 400によるコスト削減効果の比較

2つのプロセスの効率を比較すると、セルフバックカラムをFlash 400とプレバックカラムに置き換えた場合、以下のようなコスト削減効果が見られました：

- » より高い負荷量が達成されたため、精製終了時の生成物濃度は以前のプロセスの2倍であり、必要な溶媒の濃縮量は50%少なくなりました。
- » 古いプロセスと比較して、精製は大幅に高速で、2人のオペレーターに必要な時間は13日短縮されました（550kgの捨てられるシリカメディアが1つのFlash 400カートリッジで置き換えられました）。
- » フラクションがより濃縮されたため、5400Lの溶媒が節約されました。
- » 総コスト削減は約50%でした。

また、製造設備や生産現場の観点からも、さらなる効率化が図られました。

- » Biotage®Flash 400プロセスで発生する廃棄物が5.5m³減少したことで、環境への負荷が大幅に軽減され、購入や保管の必要性も減りました。
- » 既存のフィルターシステムと比較してより合理的なオペレーションが可能になり、生産環境への統合が容易になりました。
- » より堅牢で再現性の高い精製が可能になったことで、より良い計画が立てられるようになり、結果的に資源をより効率的に利用できるようになりました。



図5b. CordenPharma Switzerlandで使用されているBiotage®Flash 400システム




- » より環境に優しい
- » より効率的な
- » 廃棄物の削減
- » より持続可能な
- » 既存製品もより高い収率で分離

ステータス	既存のプロセス (フィルター使用)	BiotageFlash400Lカートリッジによる CORDENプロセスの改善
Run回数	5	6
1本あたりの製品生産量/Kg	4-7.2	4.1-8.3
サンプルの総処理時間	18日	6日
最終収量/Kg	18.6	34.4
最終純度 / HPLC-UV	88.9%	89.8%
総合的なオペレーションコストの削減	-	50%
溶媒の削減	-	5400L
廃棄物の削減	-	5.5m ³
使用したシリカの質量	550Kg	40Kg

結論

今回のケーススタディでは、Flash 400をプレパックした状態で評価を行いました。APIのワークフローにおいて、カスタムメイドの精製装置の代わりにカートリッジを使用することで、大幅なコスト削減と効率化を実現しました。より堅牢で最適化された再現性の高い精製に加え、工数と溶媒消費量の削減は、工場内に大きな影響を与え、APIワークフローへのより良いアプローチを可能にしました。

この例は、大規模な精製のために特別に設計された装置を使用することの利点を明らかに示しており、実験室で最適化し、確実な手順でスケールアップすることで、このようなシステムをインハウスソリューションより優れたものにすることができます。

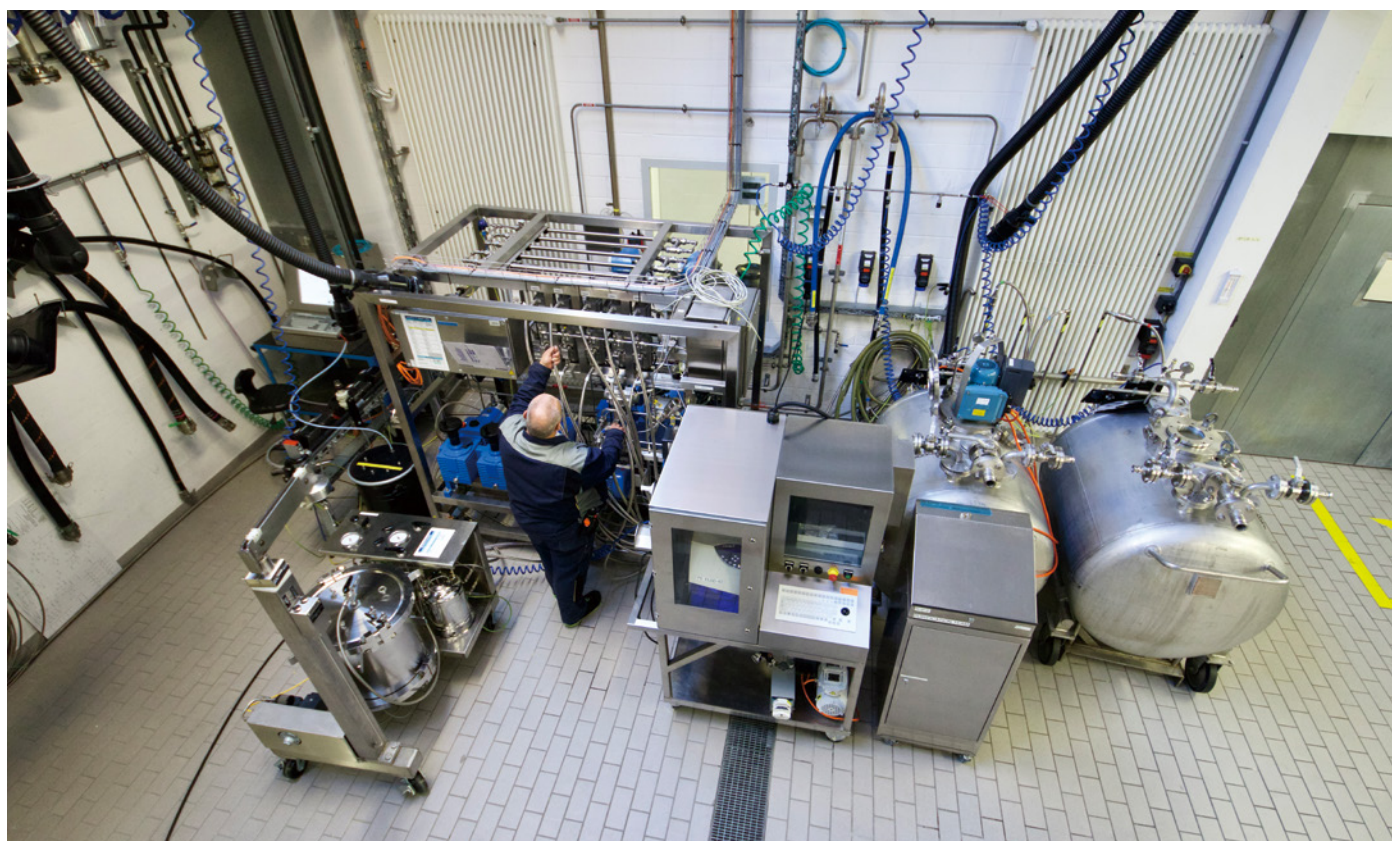


図5c (上) と5d (下) : CordenPharma Switzerlandで使用されているBiotage®Flash 400 System

EUROPE

Main Office: +46 18 565900
 Fax: +46 18 591922
 Order Tel: +46 18 565710
 Order Fax: +46 18 565705
 order@biotage.com
 Support Tel: +46 18 56 59 11
 Support Fax: + 46 18 56 57 11
 eu-1-pointsupport@biotage.com

NORTH & LATIN AMERICA

Main Office: +1 704 654 4900
 Toll Free: +1 800 446 4752
 Fax: +1 704 654 4917
 Order Tel: +1 800 446 4752
 Order Fax: +1 704 654 4917
 ordermailbox@biotage.com
 Support Tel: +1 800 446 4752
 us-1-pointsupport@biotage.com

JAPAN

Tel: +81 3 5627 3123
 Fax: +81 3 5627 3121
 jp_order@biotage.com
 jp-1-pointsupport@biotage.com

CHINA

Tel: +86 21 68162810
 Fax: +86 21 68162829
 cn_order@biotage.com
 cn-1-pointsupport@biotage.com

KOREA

Tel: +82 31 706 8500
 Fax: +82 31 706 8510
 korea_info@biotage.com
 kr-1-pointsupport@biotage.com

INDIA

Tel: +91 11 45653772
 india@biotage.com

Distributors in other regions
 are listed on www.biotage.com

Literature Number: PPS647-JP_h

© 2021 Biotage. 無断複写・転載を禁じます。Biotage社の書面による許可なく、資料を複製、出版することはできません。本書に記載されている情報は、予告なく変更されるもので、Biotage社による確約を示すものではありません。誤記、脱字等の責任は負いかねます。Biotage ABが所有する全商標のリストは、www.biotage.com/legalから確認することができます。本文書にその他の製品名や会社名が記載されている場合、それらは各所有者の商標、登録商標、サービスマークである可能性があり、それらは、説明の目的に限定して、所有者の利益のためにのみ使用されたものであって、所有者の権利を侵害する意図をもって使用されたものではありません。