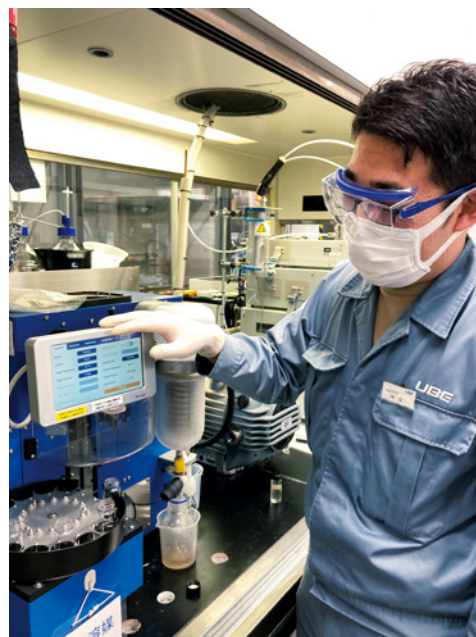
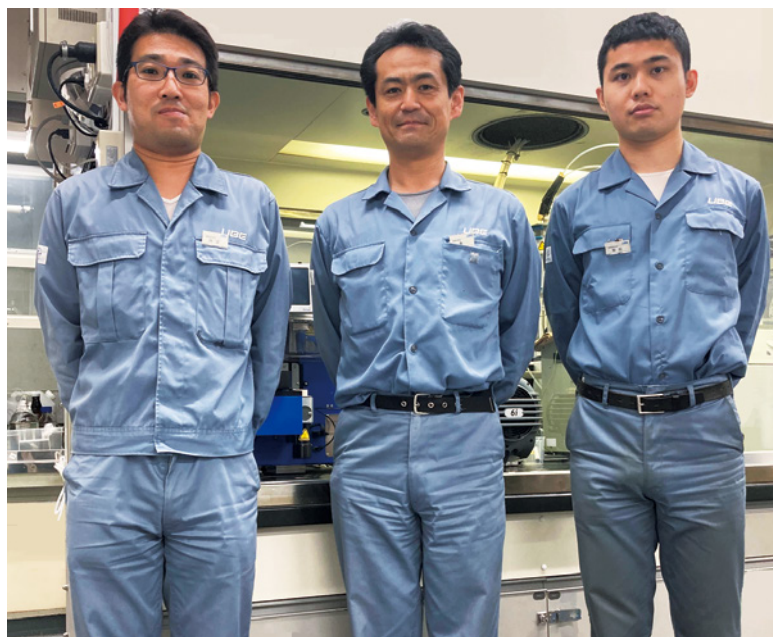


UBE株式会社（旧：宇部興産株式会社）

V-10 Touch導入で、DMFを使った サイズ排除クロマトグラフィーも 精製の選択肢になった



— 運用次第で用途が広がり、社内で高評価を獲得!後処理の効率化に活用も —

UBE株式会社（旧：宇部興産株式会社）医薬事業部 医薬研究所 創薬合成グループでは、医薬品の候補となる化合物の創出に取り組んでいます。ターゲット化合物が多様化するため、精製も様々なテクニックを駆使して行う必要があります。例えば、溶解性が低い化合物の精製も、バイオタージの超高速エバポレーションシステム「V-10 Touch」の濃縮機能を活用することで、容易に実施できるようになりました。今回は、装置を導入いただいた主席研究員の島秀好さん、研究スタッフの飯田さんと持宝（じほう）さんにお話をうかがいました。

— 取り組まれている業務やテーマについて教えてください。

島さん：UBE株式会社は創業125年を迎え、2022年4月1日に宇部興産株式会社から名称変更し、化学事業の会社として歩み始めました。その中で創薬合成グループは旧社名時代より医薬品の候補となる化合物の創出を使命としています。周知のとおり一つの候補化合物を生み出すまでには多品種少量の合成ワークフローが欠かせません。

合成ワークフローの中で半分の時間を占めるのが精製と言われますが、化合物が多様化しているので、精製も従来の順相、逆相だけでは対応が難しく、さらに多くの時間と手間が必要になるケースも増えています。分離度だけでなく、溶媒へのサンプルの溶解が難しいケースもあります。そこで、グループ内に難しい精製を専門に行うチームを2018年に立ち上げました。現在は、私と飯田と持宝の3名で難易度の高い精製に取り組んでいます。

—合成ワークフローの中でも精製が半分とは驚きです。創薬の化合物も多様化していますので、難易度の高い精製を専門にされているということですね。これから精製は合成の中でもどんどんウェイトを占めていきそうですね。

島さん：そうですね。質とスピードの両立を実現するには精製がボトルネックです。合成の数も大事なのですが、せっかく化合物を合成しても純度を担保しないと生物評価に供せません。合成者が精製しようとして上手くいかなかったサンプルの精製を担うのが私たちチームの役割で、精製の効率化を行うことで、現在は合成全体の効率化が進んできているところです。

V-10 Touchの導入で難溶性化合物の精製の選択肢が増えた

—一度うまくいかなかった精製や不溶サンプルはどのように精製をされているのですか？

島さん：アルコール系に溶けるものはSFC（超臨界流体クロマトグラフィー）を使ったり、溶けにくいものはサイズ排除クロマトグラフィーを行ったりします。多くの溶媒に難溶解性のサンプルであってもDMFには溶けるということがよくあり、サイズ排除クロマトグラフィーはDMFが移動相に使えるのでありがたい手法です。一方、沸点の高いDMFは従来の手法ではフラクション濃縮に時間がかかるのがデメリットでしたが、V-10 Touchのおかげで気兼ねなくDMFを使えるようになりました。

—V-10 Touchを導入される前はどのように濃縮されていましたか？

飯田さん：エバポレーターで濃縮していたのですが、少量では問題なくても量が増えると時間がかかっていましたね。

持宝さん：精製で用いる溶媒は混合溶媒のことが多いので、突沸によるコンタミリスクもエバポレーターにはあります。学生時代から使っている馴染みのツールなので手軽に使えるのですが、突沸しないように見張ってコントロールしていました。

凍結乾燥や窒素吹付という方法も行っていますが、どれも時間がかかってしまうのがネックですね。凍結乾燥は水リッチだと手離れ良く便利です。でも私たちは様々な溶媒を扱うので、溶媒に制限がある凍結乾燥や窒素吹付は使いにくいところがあります。

飯田さん：窒素吹付も1mLぐらいなら早く留去できるのですが、5mLぐらいだと時間がかかり、気化熱でどんどん気化しにくくなりますね。気化熱に対抗するために加熱しすぎると純度が低下する化合物もありますし、一度に複数サンプルを濃縮できるのは、凍結乾燥か遠心濃縮ぐらいでした。

持宝さん：最初に代理店の方からV-10 Touchを紹介されたときは、少量多品種の濃縮ができるというので興味を持ちました。V-10 Touchを紹介される前は、少量多品種の濃縮がボトルネックだったことが課題とすら気が付いていなかったのですが、紹介を受けて、溶媒の種類を問わず、少量多種のサンプルを同時かつ自動で濃縮してくれる装置があれば効率化できることに気がきました。



SFCとV-10を隣接して効率化

導入の決め手は、デモ期間にグループの合成者が積極的に活用し、高い評価が得られたこと。操作性◎高沸点溶媒◎手離れ◎

—おそらく他の濃縮装置も検討されたと思うのですが、V-10 Touchを導入した決め手となったポイントは何でしょうか？

島さん：デモ期間中に創薬合成グループの合成者にも使ってもらい、導入すべきと高評価だったことが大きいですね。デモではカローセルのない標準タイプだったのですが、カローセルを付けたら効率化することは間違いないという感触を自分のチームだけでなく、合成者とも共有できたので、導入後の運用も期待できると感じました。使用感が良かったという声も多かったです。他社製品も検討したのですが、高沸点溶媒を早く留去できて、手離れ良く多検体で濃縮できるのはV-10 Touchしかなかったです。



飯田さん：実際に使ってみて、少量を濃縮するのに本当にちょうどいい装置と思いました。沸点が離れている混合溶媒をエバポレーターで濃縮することが多いのですが、エバポレーターだと自動運転がうまくいかず、突沸しないように注意が必要でしたが、V-10 Touchだと突沸のリスクがなく、完全にお任せで自動運転できる点はとてもいいですね。

持宝さん：大量になるとエバポレーターになるのですが、少量多品種の濃縮の選択肢が凍結乾燥以外にもあるということはとても大きいです。多検体濃縮となると遠心濃縮装置も候補に挙がるのですが、濃縮中にコンタミするリスクもあり、時間もかかるので、V-10 Touchはその点もクリアできるので良かったです。

—実際にカローセル付きのV-10 Touchが導入されてからの評価はいかがですか？



【酸溶媒使用／未使用】札で使用状態を見える化

飯田さん：何気なく扱っていたエバポレーターは、実は工程数が多いと気がつきました。フラスコやトラップ、ジョイントの付け外し、濃縮中のモニタリング、操作、突沸した時はさらに回収や洗浄作業が加わります。V-10 Touchを使うと、カローセルに飛ばしたいサンプルを置いて、ボタンを押したら、自動で全部終わっているというのはとても楽ですね。

持宝さん：濃縮形態がバイアルなので、濃縮後の洗いこみ操作がしやすいのもいいですね。あとは、DMFを使ったサイズ排除クロマトグラフィーでは、フラクションを40℃程で早く留去できるのはありがたいです。DMFは、凍結乾燥はできないし、エバポレーター濃縮では60℃程度の加熱と長時間を要しその条件では純度が下がる化合物もあるので。

ユニークな使い方としては、ファイナライズの時間設定を0秒にすれば、あえて少量の液を残すことができますので、溶液の濃度を上げることができます。例えば、溶媒量を減らして次の工程にそのまま使いたい時や、微量成分の濃度を上げて分析する用途にも使えます。

飯田さん：保護手袋をつけたままタッチパネル操作ができる点も高評価です。

回転機構のある装置はトラブル防止が大事!サービスパックも安心材料だった

—V-10 Touchの良さを存分に引き出して運用されているのですね。常日頃から装置運用にも気を使っているとお聞きました。

島さん：そうですね。トラブルはできるだけ避けたいので、外部ポンプは本当に高沸点溶媒を濃縮するときしか使っていないです。外部ポンプを使わず内部ポンプで濃縮する場合は、ポンプそのもののスイッチを切るのと、プログラムでもオフになっていることを確認して使っています。

トラブルと言えば、サービスパックも付けることができるので、安心して装置を運用することができます。回転機構の付いた装置は、故障するとその間装置は止まり修理も高額なので大変です。大事になる前にトラブルを予防するという面でもサービスパックは必要なものと考えています。連絡してからの対応も早いので、助かっています。

—では反対に気になる点や今後の研究のご予定などをお聞かせください。

持宝さん：分取装置の最大フラクションが25mLなので、その容量を濃縮できるバイアルがあるとありがたいですね。現在12mLがV-10 Touchで濃縮できる最大量ですので、分取フラクションを2回に分けて濃縮することも多いです。

飯田さん：日本語の表記もあるとなお助かります。また、水溶液を多数留去すると氷が冷却コンデンサーに付着して冷却効率が悪くなるので、濃縮後にデフロスト機能で氷を溶かしてから次の濃縮をしています。時間のロスになります。もし、濃縮中にコンデンサーに氷が付着しないような対策が可能なら大変助かります。

持宝さん：それから、カローセルごとにメソッド設定ができるといいですね。

—リキッドハンドラーをオプションに付けるとバイアルごとにメソッドを設定することは可能なのですが、確かにカローセルだけですと最初に設定したメソッドで自動運転になりますね。

島さん：様々な人が自分に合った用途で使えるので、実装されると本当にありがたい装置ですね。今後の展望としては、合成ワークフローの効率化をこれからも目指していきたいと思っています。反応だけでなく、後処理と精製をセットでいかに早くするかが大事です。そして、特殊技能者だけでなく、研究者全員が対応できる仕組み化を今後も進めていきたいと思っています。

—貴重なご意見、ご提案、誠にありがとうございました。今後ともよろしく願いいたします。本日はお忙しい中ありがとうございました。

<インタビュー実施:2022年6月22日>

導入製品

高速エバポレーションシステム Biotage® V-10 Touch



https://www.biotage.co.jp/products_top/evaporation/v10_top/

導入機関

UBE株式会社 <https://www.ube.co.jp/>



UBEは化学を中心に事業を行っています。国内の工場は、宇部工場のほかに千葉、堺。海外ではスペイン、タイにカプロラクタムやナイロン樹脂、ファインケミカルなどの生産拠点を設け、グローバル市場においても事業展開をしています。