

# 合成ワークフローの タイムパフォーマンスを劇的に 上げる方法

# ケミストの悩み

製薬会社の研究開発費が高騰していることから、創薬の効率化を求める声がかつてないほど高まっています。最近では、医薬品の上市にかかる費用は27億ドルと推定されており<sup>1</sup>、そのうち50%以上は新薬の研究を進めている間の投資家の損失として計上されています。新薬の研究は、主に、何十億もの分子の中から適さない分子を見つけ出し、それを排除することです。膨大な数の化学物質の中から、適切な分子が見つかるまで、不適当な分子を見つけては捨てていくという行為です。創薬の成功確率は「2万～3万分の1」と推定されています。創薬にかかる莫大な費用のために、研究開発は新たな道を余儀なくされており、CROやアウトソーシングは、従来の製薬会社の研究開発に対する代替モデルとして競争力を高めています。医薬品の潜在的な収益性は、その開発期間にも影響を受けます。分子が発見段階から承認された医薬品になるまでには、平均で10年かかり、20年間の特許独占期間は臨床試験が行われているときから始まっています。

研究室では、創薬のための統合的なアプローチにより、必要な物理化学的パラメータを持つ潜在的な分子のターゲットリストの作成がなされますが、できるだけ短い時間内に必要な純度の分子を作らなければなりません。

ケミストはマルチタスクで時間を有効に使いますが、ターゲットリストの分子を作って適切なライブラリーを提供するプロセスには時間がかかり、プロジェクト進行のボトルネックになる可能性があります。また、合成のタイムスケールが長いと、ケミストはプロジェクトに対してより機敏なアプローチをとることができず、新しいプロジェクトに対するラボの柔軟性が損なわれてしまい、機会損失を生んでしまいます。

また、この新型コロナでオフィスやラボでの働き方にも大きな影響を受けました。企業だけではなく大学の研究においても、いかに限られた時間で成果を出すか、つまり限られた時間で多くの実験を進めデータを取得しないといけないというジレンマを抱えているのではないのでしょうか。



# タイムパフォーマンスを上げるには

Biotage自動化ワークフローソリューションをお客様のラボに導入することで劇的にタイムパフォーマンスが向上します。導入前後の結果は次のページで示します。このワークフローは、相互に接続された様々な自動化プラットフォームを利用して、ターゲット分子を十分な純度で合成するために必要な時間を大幅に短縮するように設計されています。Biotageの自動化されたワークフローソリューションは、3つの技術が相互に連携して、目的の分子を得るまでの時間を全体的に短縮することを基本としています。

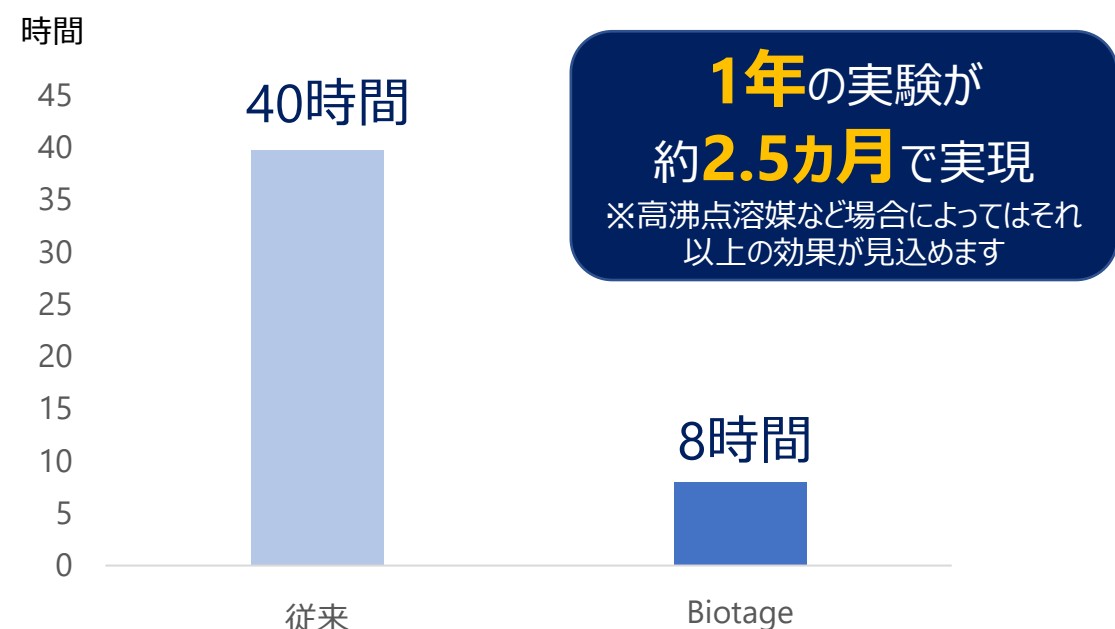
1. マイクロ波を用いた合成による、反応時間の大幅短縮
2. 大容量カラムを備えた自動フラッシュシステムを用いた反応混合物の精製と、精製時間の短縮技術
3. 迅速な自動蒸発システムを用いたフラクションからの溶媒のエバポレーション

これらの技術を自動化されたアプローチで組み合わせることにより、ターゲット分子のコンセプトから最終製品までの時間を大幅に短縮することができます。



# Biotageを採用した結果

従来の方法とは異なり、Biotageのワークフローソリューションを使用することで、分子標的から最終製品までのルートで大幅な時間短縮が可能になります。これは、平均的な反応について、3つの合成ステップがあると仮定し、表1にまとめています。



Synthesis Methodology				
	Traditional		Microwave	
Setting Up Reaction	60	minutes	60	minutes
Perform Reaction	480	minutes	5	minutes
Workup of Reaction	60	minutes	60	minutes

Purification Methodology				
	Glass Column		Automated ACI™	
Prepare Column	60	minutes	15	minutes
Run Column	60	minutes	15	minutes
Identify Fractions	60	minutes	0	minutes

Isolation Methodology				
	Rotary Evaporator		Biotage® V-10 Touch	
Evaporate Sample	15	minutes	5	minutes

Summary				
Total for one Step	795	minutes	160	minutes
3 Step Synthesis	2385	minutes	480	minutes
In Hours	39.75	hours	8	hours
<b>Relative Time</b>	<b>100%</b>		<b>20%</b>	

表1. 従来の方法とBiotage自動化ワークフローを用いて、3つのステップでターゲット分子を準備するのにかかる時間の比較



# マイクロウェーブ合成

化学反応は、温度が10度上がると反応速度が2倍になるというアレニウスの式があります。そのため、従来の化学合成ではサンプルを高温にすることが多いと思います。しかし、従来の加熱方法では、還流時間が何時間もかかるなど、反応が非常に長くなってしまいます。これでは、目的の分子を迅速に合成して研究することはできません。従来の加熱とは対照的に、マイクロ波の照射は、化学プロセスの反応速度を向上させる方法として確立されつつあります。沸点を超える温度を安全に達成することができるからです。マイクロ波アシスト有機合成（MAOS）を用いると、本来ならば数時間かかる反応を数分で行うことができ、反応効率が向上するため、化合物の純度も高くなります。図1に、従来の合成ルートと比較して、ヒダントインの合成とエポキシドの開環反応の2つの例を示します。いずれの場合も、MAOSルートは従来の方法に比べて大幅に高速化されています。

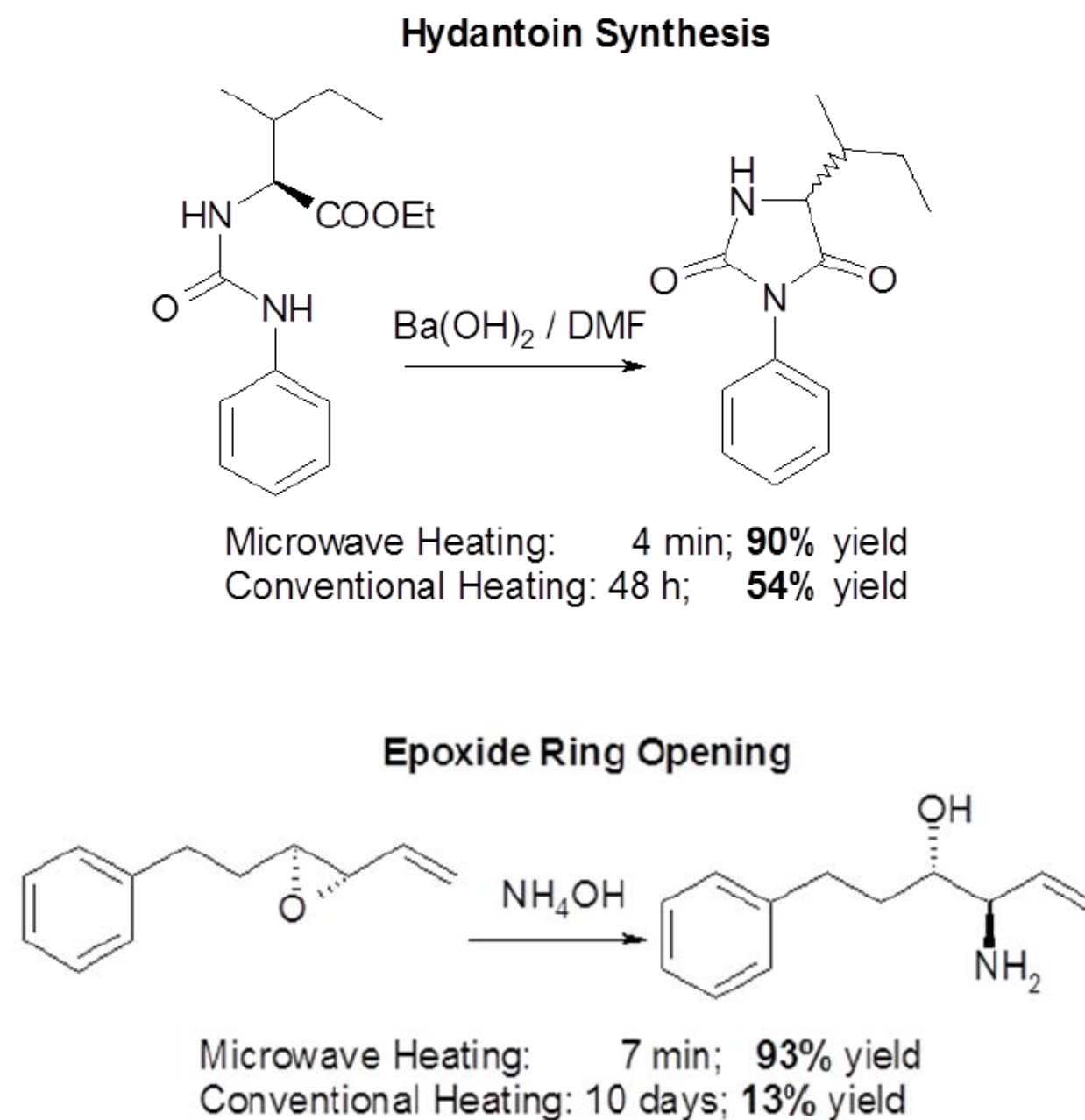


図1. 通常の加熱とマイクロ波加熱によるヒダントインの合成とエポキシドの開環<sup>2,3</sup>

ほとんどのマイクロ波システムはバッチ式で、厳密に制御された同一の条件下で連続した反応を行うことができ、コンビナトリアルケミストリーのアプローチに最適です。

しかし、これらのシステムは、複雑な多段階の合成手順を迅速に行うことができるため、標的分子の迅速な合成にも適している。例として、フルオキシセチン（プロザック）の合成があります。これは3ステップで合成できます。図2、表2および3に示すように、2-クロロアセトフェノンから開始します。マイクロ波加熱によるフルオキシセチンの合成にかかる時間は、従来の合成方法が1日かかるのに対し、約12分であり、全体の収率は同等です。

## 従来の加熱

Step	Temperature (°C)	Time
1	-25	7 hours
2	23	18 hours
3	130	3 hours
Totals		28 hours 51% Yield

表2. 従来の加熱による反応時間

## マイクロ波加熱

Step	Temperature (°C)	Time
1	100	2:20 min
2	120	5 min
3	150	5 min
Totals		12:20 min 53% Yield

表3. マイクロ波加熱による反応時間

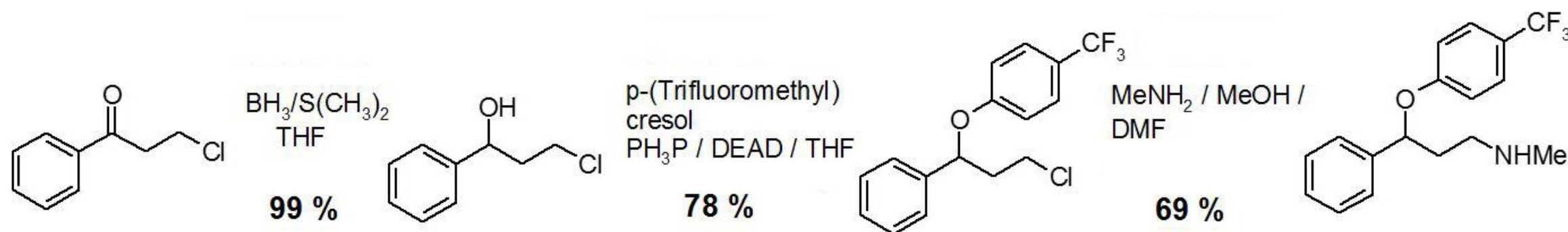


図2.フルオキシセチン（プロザック）の合成ルート

自動化されたシステムでは、反応を操作することができ、ユーザーが操作しなくてもキューに入れて順次実行することができます。その結果、マイクロ波アシスト有機合成（MAOS）は、新しい反応を試したり、予備的なスクリーニングに必要な小さなスケールで新しい分子を迅速に開発するために採用される可能性があり、マイクロ波加熱は、合成プロセスの成功までのスピードを高める重要な戦略となっています。



図3. マイクロウェーブ合成装置Biotage® Initiator+ とRobot 60

# 自動化された高速精製

従来、合成後の分子の精製には、シリカ（通常は順相）を含む自己充填ガラスカラムが含まれます。溶出は、サンプルをシリンジでカラムに導入した後、重力または圧縮空気によって行われます。これはフラッシュクロマトグラフィーとして知られています。自動化されたフラッシュクロマトグラフィーシステムは、事前に充填されたフラッシュカラムと溶媒供給ポンプを使用してプロセスを大幅に高速化し、検出器とフラクションコレクターを組み合わせることでプロセスの最後にサンプルを自動回収します。自動化されたフラッシュシステムは、表4に示されているように、何時間もかかるガラスカラムに比べて、桁違いに時間を節約することができます。

Biotageの自動化ワークフローでは、Biotage® Selekt Flash精製システムを使用します。この装置はスピードと効率を考慮して設計されており、自動化されたフラッシュシステムの中では最小のフットプリントで、2つのカラムチャンネルを内蔵しているため、1台の装置で2つの分離を行うことができます。Biotage® Sfärカラムは最高の負荷量と最小の溶媒消費量を実現しています。図4はSfärカラムとSfär HCカラムを用いた4成分混合のフラッシュ精製です。

Sfär HCカラム（HCはHigh Capacityの略）は、標準的なSfärカラムや他の市販のカラムと比較して、2倍の負荷容量を持っています。全てのSfärカラムは12barから20barの高圧での使用が可能で、Selektシステムでは圧力制限のあるカラムの平衡化を迅速に行うことができます。Sfärで可能な高い分離流量、そしてSfär、特にSfär HCの卓越したローディングキャパシティと相まって、SelektとSfärの組み合わせは、フラッシュ精製の最速かつ最も効率的な方法です。

	Glass Column	Automated Flash System
Typical Flow Rates	1–10 mL/min	25–100 mL/min
Average Preparation Time	30 minutes	5 minutes
Typical Run Time	0.5–2 hours	5–15 minutes

表4. ガラスカラムと自動フラッシュシステムを用いた代表的な精製方法の比較

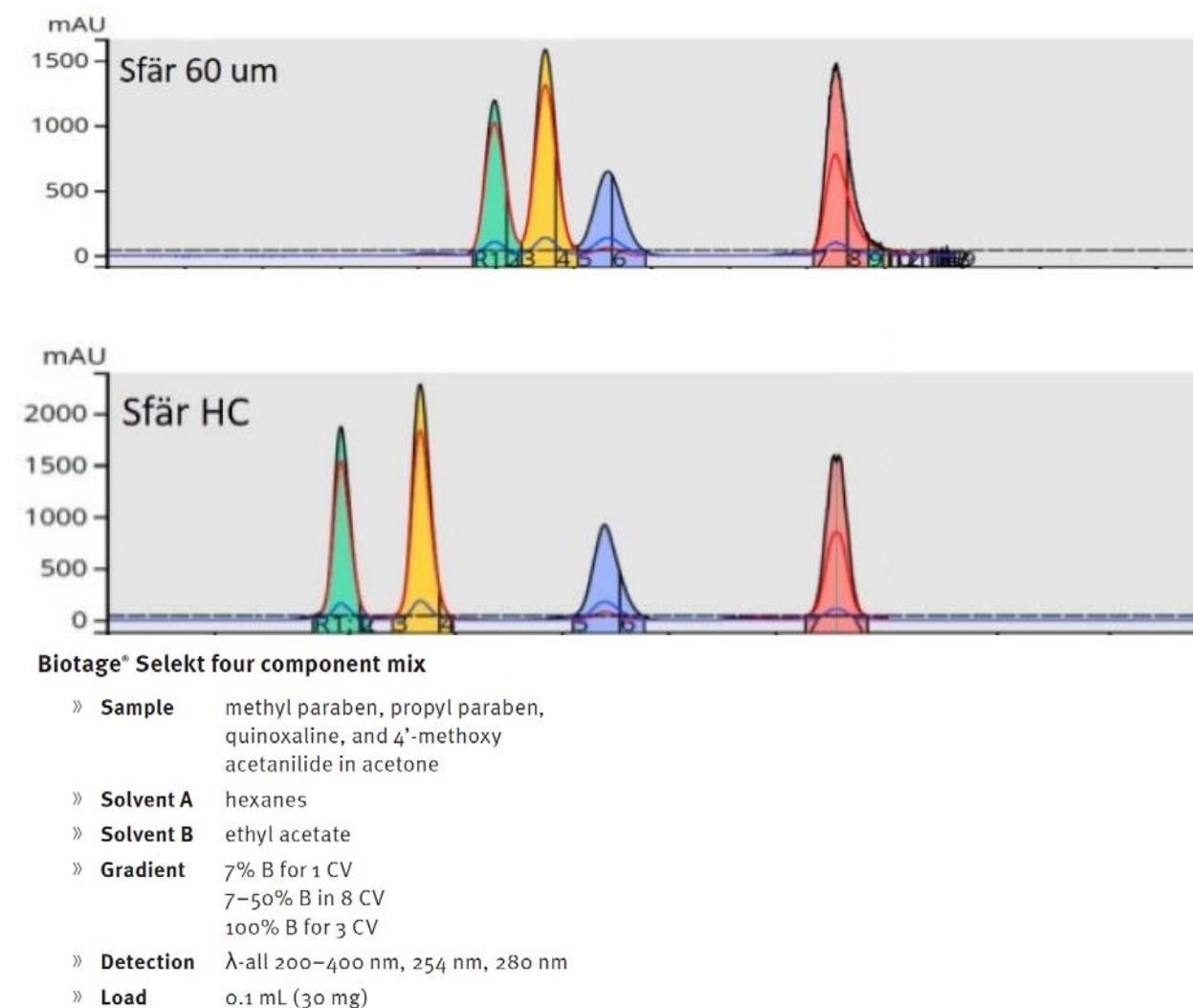


図4. 4成分混合によるカラム性能



完全に自動化されたフラッシュ精製システムは、複雑な反応混合物を非常に短い時間で個々の成分に自動的に分画することができます。フラッシュカラムから溶出した分子の検出には、サンプルから得られる情報のレベルに応じて、単純なUV検出器から蒸発光散乱検出器（ELSD）、MSまで、さまざまな形態があります。これらのオプション検出器（図6のELSD、図7のMS）は、必要に応じて選択できます。これにより、フラッシュシステムは、例えば分取HPLCのように、時間はかかるが高分解能で情報量の多いアプローチに取って代わることができます。



図 5. UV-VIS検出器を搭載したBiotage® Selekt



図6. Biotage® ELSD-A120



図7. Biotage® Dalton 2000 Mass Detector

# 超高速自動化エバポレーション

精製後の最終サンプルの回収は、低分子合成において最も時間のかかる作業の一つです。特に、サンプルが水のような除去しにくい高沸点溶媒に含まれている場合はなおさらです。従来の方法では、回転式や遠心式のエバポレーターのような技術を使用していましたが、難しいサンプルを除去するのに数時間かかり、ユーザーが常に注意を払う必要があります。また、凍結乾燥などの代替手段も非常に時間がかかり、採用する前に非常に多くのサンプルが必要になることがよくあります。

Biotageの自動化されたワークフローでは、高沸点溶媒を短時間で簡単に除去できるように特別に設計された技術、Biotage® V-10 Touch evaporatorを用いて蒸発を行います。この方法では、3つの要素を利用して溶媒の除去にかかる時間を大幅に短縮しています。

1. サンプルをバイアル内で回転させ、最大の表面積を持つ薄膜を形成することで、蒸発を促進し、サンプルの「突沸」リスクを排除
2. 回転するサンプルに均一に熱を加える
3. 真空引き

これらの要素をすべて独立して制御することで、最適な蒸発条件を確保することができ、その結果、表5に示すように、特に他の代替技術と比較して非常に短い蒸発時間を実現しています。

自動化の方法としては、カローセルを使ってサンプルを自動的に出し入れしたり、リキッドハンドラーを使って容器から別の容器に溶液を出したりすることができます。



Solvent	BP (°C)	Biotage® V-10 Touch Evaporation	Centrifugal Evaporation	Blow-down Evaporation
NMP	202	18 minutes	N/A	12 hours
DMSO	180	15 minutes	180 minutes	N/A
DMF	150	4 minutes	90 minutes	N/A
Pyridine	115	5.5 minutes	70 minutes	N/A
Water	100	9 minutes	140 minutes	240 minutes
Methanol	65	3 minutes	70 minutes	40 minutes
Cyclohexane	81	2.5 minutes	40 minutes	20 minutes

表5. あらかじめ設定された適切な方法で、8mLの溶媒の蒸発にかかる時間



Biotageの自動化されたワークフローソリューションは、従来の化学反応に比べて平均5分の1の時間で目的の分子を提供します。また、Biotageの自動化されたワークフローは、化学物質の消費量を大幅に削減する環境に優しい化学技術に基づいて構築されています。その結果、このワークフローを採用することで、カーボンフットプリントの観点から環境プロファイルが大幅に改善され、それに伴って購入、保管、廃棄のコストも削減されます。また、自動化されたワークフローを1社が提供することで、サービスや予防的メンテナンスをワークフロー全体で計画的に行うことができ、ダウンタイムの削減にもつながります。Biotageの自動化されたワークフローを利用することで、ラボは新しいプロジェクトやリソースへの要求の変化に柔軟に対応できるようになります。これにより、研究開発資金を獲得している他の研究機関との競争力を維持することができます。

## なぜあなたの研究室がBiotage自動化ワークフローを採用すべきなのか？

Biotageの自動化されたワークフローを採用することが、お客様の組織にとって有効な理由はたくさんあります。面白い分子を作るための新しい方法を研究することにどれだけ時間が費やされているかにもかかわらず、多くの化学者は、タイムクリティカルな結果重視の環境であっても、前世紀の化学技術に頼っているのが現状です。Biotageの自動化されたワークフローは、最先端の技術を用いて、あなたの思考と同様にあなたのプロセスも最新のものにすることを保証し、あなたをメディシナルケミストリー企業の中でトップレベルにします。ターゲットデリバリー 多くの企業が環境に優しい化学を目指して環境保護の取り組みを行っていますが、これは合成ラボにも大きな影響を与えます。このような規制による変化は、標的分子を製造する従来の方法がもはや受け入れられないことを意味し、将来に向けて新しい方法論を確立する必要があります。

Biotageの自動化されたワークフローには、より環境に優しいケミストリーが組み込まれています。つまり、このワークフローを採用することは、効率を向上させるだけでなく、増加する環境要求に対してラボの将来を保証することにもなるのです。貴社の研究開発は、CROなどの外部パートナーへの委託を含め、様々な方法で行われていると思います。

社内の医薬品化学研究室は、自分たちに割り当てられた研究開発費に対して、最高のコストパフォーマンスを実現する必要があります。Biotageの自動化されたワークフローソリューションは、ターゲットリストの要求に最も早く対応し、最も時間効率の良い方法で提供することができます。

## Biotageをあなたの研究室に

Biotage自動化ワークフローアプローチの詳細については [www.biotage.co.jp](http://www.biotage.co.jp) にアクセスしてください。

## References

1. (Report by Tufts Center for the Study of Drug Development (CSDD), examining 10 pharmaceutical companies and 106 randomly selected drugs that were first tested in human clinical trials between 1995 and 2007 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167629616000291?via%3Dihub>)
2. Brown, H.C. et al; J Org. Chem. 1988, 53, 2916-2920
3. Ruda, K.; Katkevics, M.; Mutule, I; Ozola, V; Suna, E

この資料は「Reducing the Bottleneck in Target Synthesis (Part Number: PPS466.v1)」を翻訳編集したものです。

**Part Number: PPS466.v1-JP**

© 2020 Biotage. All rights reserved. No material may be reproduced or published without the written permission of Biotage. Information in this document is subject to change without notice and does not represent any commitment from Biotage. E&OE. A list of all trademarks owned by Biotage AB is available at [www.biotage.com/legal](http://www.biotage.com/legal). Other product and company names mentioned herein may be trademarks or registered trademarks and/or service marks of their respective owners, and are used only for explanation and to the owners' benefit, without intent to infringe.

**バイオタージ・ジャパン株式会社**

本 社 : 〒136 -0071 東京都江東区亀戸1-14-4, 6F

TEL 03-5627-3123 FAX 03-5627-3121

西日本営業所 : 〒532-0003 大阪市淀川区宮原5-1-28, 4F

TEL 06-6397- 8180 FAX 06 -6397-8170

URL : <http://www.biotage.co.jp/>

E-mail : [Japan\\_info@biotage.com](mailto:Japan_info@biotage.com)

