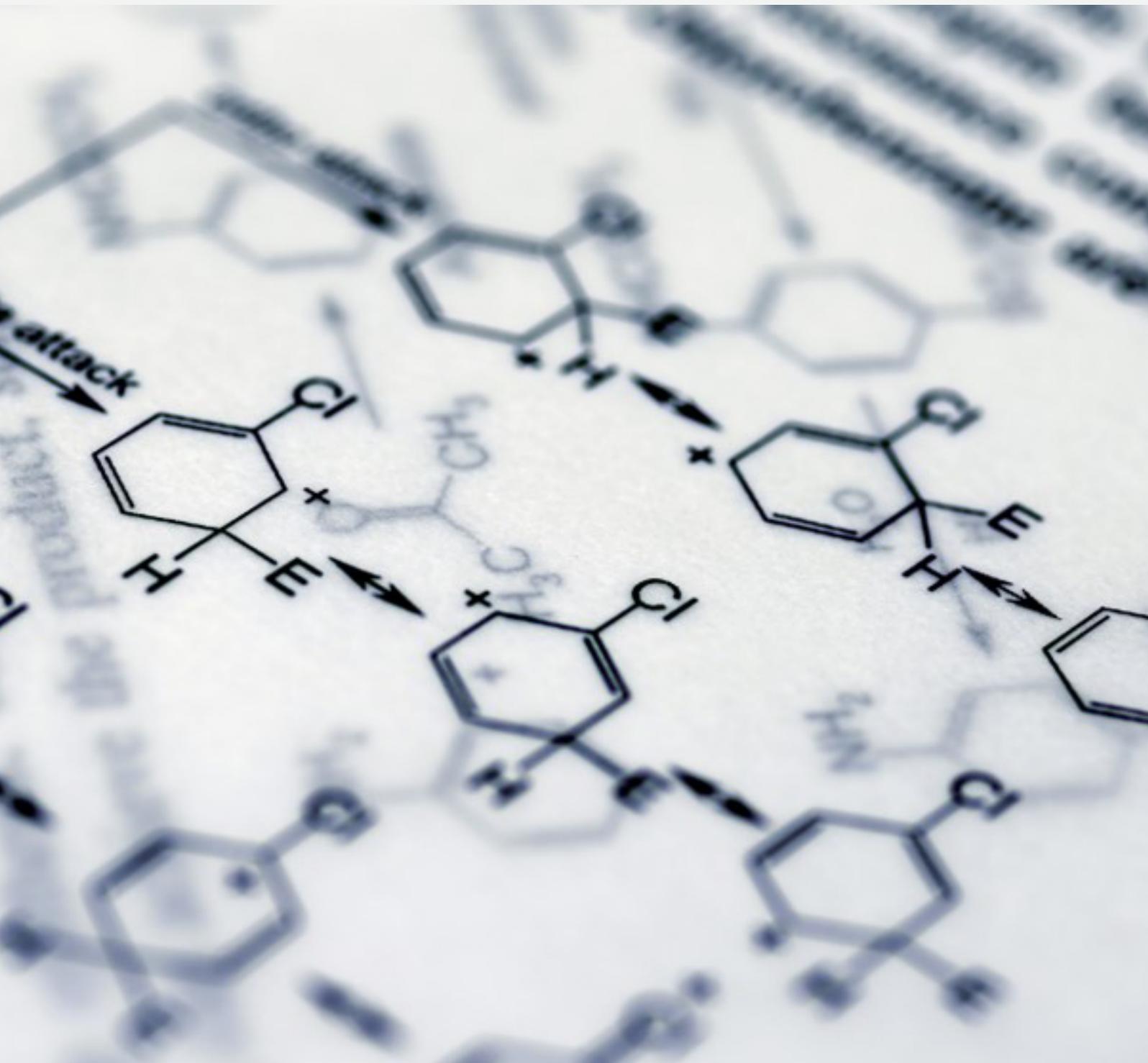


【有機化学ブログeBook vol.1】  
合成～精製における実験のヒント10選



# はじめに

本書『【有機化学ブログeBook vol.1】合成～精製までの実験のヒント10選』を手にとっていただき、誠にありがとうございます。

これまでに発行した有機化学ブログvol.1からvol.33までの中から、各工程ごとにブログ記事を整理し、閲覧数の多いものを厳選して掲載しています。これらの記事は、有機化学の合成から精製までのワークフローに関する実験のヒントや知識を提供し、ケミストの皆様の日々の研究や実験に役立つ情報を提供することを目指しています。

しかし、本書に掲載されている記事だけが私たちが提供する全てではありません。本書に掲載されていないブログ記事も、有機化学のさまざまな側面を探求するための貴重なリソースとなります。ぜひ、本書を読み終えた後には、私たちのブログを訪れてその他の記事もご覧いただければ幸いです。

皆様の有機化学に対する探求心が、これらの記事を通じてさらに深まることを願っています。そして、皆様の研究や実験が、これらのヒントや知識を活用してさらに進展することを心から期待しています。

それでは、有機化学の興味深い世界への旅を始めましょう。

有機化学ブログ

[https://www.biotage.co.jp/blogs/organic\\_blog\\_top/](https://www.biotage.co.jp/blogs/organic_blog_top/)

# Contents

## 【合成編】

反応溶媒の選択は合成結果に影響するか? (vol.12) . . . . .	4
有機合成の反応溶媒として水は使えるのか? (vol.18) . . . . .	7

## 【後処理編】

高沸点溶媒からの反応生成物の抽出方法 (vol.11) . . . . .	13
---------------------------------------	----

## 【精製編】

フラッシュクロマトグラフィーとは?なぜそれを行うべきなのか? (vol.20) . . . . .	18
フラッシュカラムクロマトグラフィーで TLC分離を再現できないのはなぜですか? (vol.24) . . . . .	21
グラジエント溶出がアイソクラティック溶出より優れているのは どのような場合か? (vol.22) . . . . .	24
極性反応混合物の精製において、 DCM/MeOH の代わりになるものは何ですか? (vol.26) . . . . .	27
フラッシュカラムクロマトグラフィーの効率的なスケールアップ方法 (vol.9) . . . . .	32

## 【プロセススケール精製編】

CordenPharmaの環境に配慮した効率的なAPI精製プロジェクト (vol.16) . . . . .	38
グローバルなCOVID-19 / mRNAワクチン対応におけるCrodaとの協業 (vol.17) . . . . .	41



合成編



## 【vol. 12】 反応溶媒の選択は合成結果に影響するか？

June 30, 2020

Bob Bickler

ほとんどの化学反応は液体で行われます。これは、溶液中の化合物は、特に加熱されたときに互いに作用しやすくなるからです。反応溶媒の選択は、試薬の溶解度と必要な反応温度によって異なります。現在、多くの反応は高温を必要とするため、ジメチルホルムアミド (DMF) やジメチルスルホキシド (DMSO) などの溶媒がよく使われています。しかし、試薬の溶解度が適切で、沸点が高いからといって、その反応溶媒を使用すべきとは限りません。なぜでしょうか？この記事でご紹介するように、溶媒自体が反応速度や副生成物の数や種類を変えることで、合成効率を変えることができるからです。

本記事では、マイクロ波アシスト有機合成 (MAOS) を用いて、DMF、ジクロロメタン (DCM)、酢酸エチル (EtOAc)、DMSO の 4 つの溶媒で同じ反応を行った場合のフラッシュクロマトグラフィープロファイルと比較しています。

イソト酸無水物 + ベンジルアミン + ベンズアルデヒド + 酢酸 (試薬総質量 741mg) の反応に、Biotage® Initiator+を用いて 220°C<sup>[1]</sup>で 15 分間反応させました (図 1)。すべての試薬は DMF と DMSO に完全に溶解しましたが、無水イソト酸は DCM と EtOAc にわずかにしか溶けませんでした。しかし、周知のように、熱を加えると溶解度が高まり、反応温度を 150°C (DCM) / 220°C (EtOAc) にすると、完全に溶解して反応が進行しました。

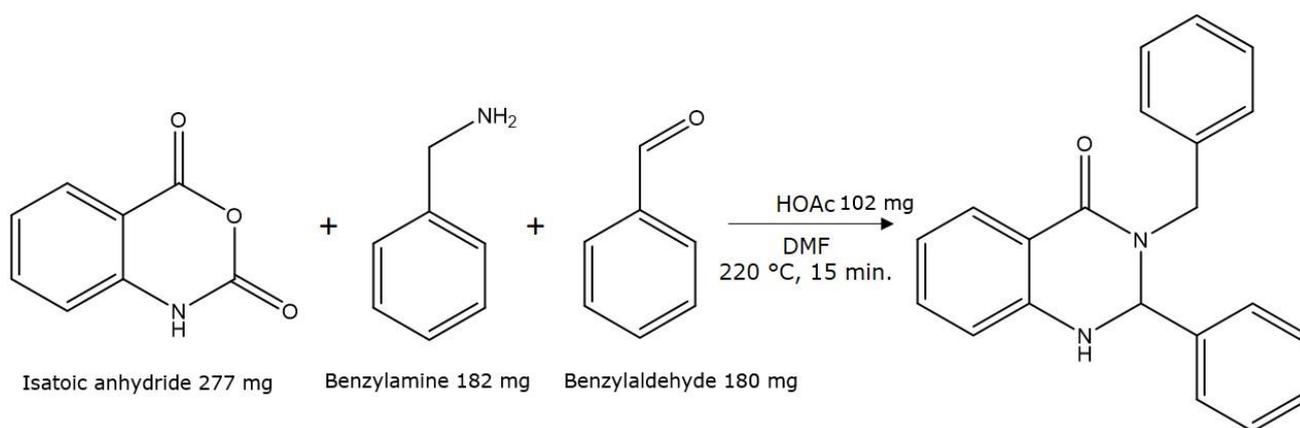


図 1. 本投稿のために行った合成。反応溶媒としては、DMF の他に DMSO、DCM、EtOAc を使用した。

合成後、各反応バイアルの内容物を 20mL のシンチレーションバイアルに移し、冷却しました。冷却後、酢酸エチル反応混合物は白色の結晶を析出し、生成物が溶媒に不溶であることを示します。これ

は、生成物の純度という点では化学者にとって理想的な状況ですが、収率は必ずしも高くありません。

酢酸エチル反応溶液（例：母液）をデカンテーションした後、析出した結晶を 2×1 mL の酢酸エチルで洗浄しました。この洗浄液をデカンテーションした母液に加え、後で精製しました。

フラッシュクロマトグラフィー精製は、Biotage® Selekt、12g の Biotage® Sfär C18 カラム、および 1g の Biotage® Sfär C18 Samplet カートリッジを使用した逆相フラッシュクロマトグラフィーにより、各反応混合物と酢酸エチル母液を 0.1 mL の少量（～20 mg）ずつ分取して行いました。Samplet カートリッジを風乾させて、親油性の反応溶媒（DCM, EtOAc）によるクロマトグラフィーの影響を排除し、精製方法の一貫性を確保しました。

フラッシュ精製では、すべての合成で目的の生成物が生成されたことが示されましたが、生成物と副生成物の量は大きく異なりました（図 2）。

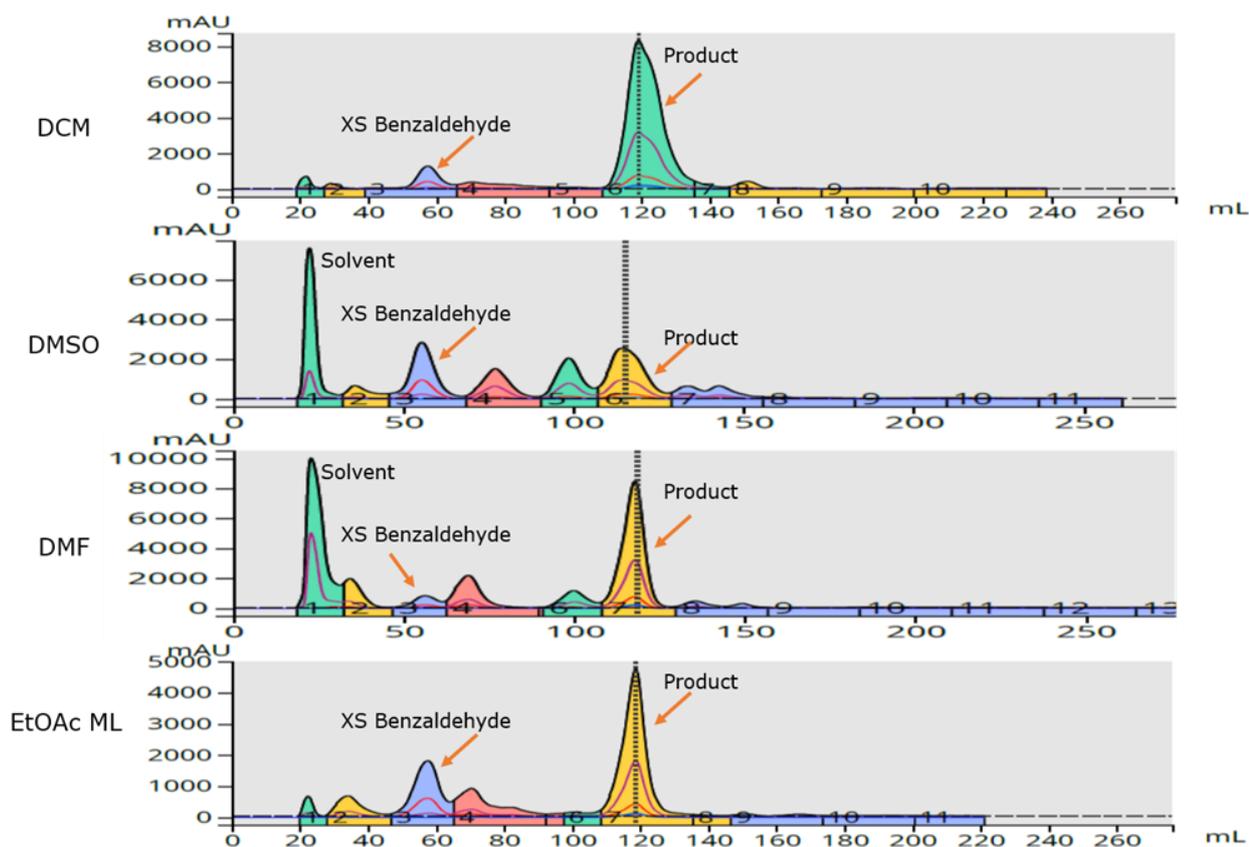


図 2. 4 つの反応混合物のフラッシュクロマトグラフィー比較。DCM と EtOAc 母液の精製では密接に溶出する主要な不純物が見られないのに対し、DMSO および DMF 反応ではいくつかの不純物が発生している。

では、なぜ合成結果に違いが出るのでしょうか？ DMSO の反応については、他の反応溶媒よりも反応性が高いのではないかと推測しています。フラッシュクロマトグラフィーのデータから、DMSO のスルホニル基が反応中のベンズアルデヒドと競合し、かなりの量の副生成物を生み出しているのではないかと考えられます。DMSO の反応混合クロマトグラム中の過剰（未反応）ベンズアルデヒドの UV 吸光度ピークは、他の反応溶媒よりもかなり高いので、これは理にかなっています（図 2）。

0.1mL ずつ採取した生成物のフラクションを Biotage® V-10 Touch エバポレーションシステム（HPLC フラクション法）を使用して風袋を量ったバイアルに乾燥させ、合成収率を決定しました。各分画は

20mg で、酢酸エチル母液（結晶洗浄で希釈後 10.5mg）を除き、得られた収率は 26.5%（DMSO 反応）から 86.5%（DCM 反応）の範囲でした（表 1）。

表 1. 溶媒の種類による反応収率

Solvent	RxN Conc. (mg/mL)	Load (mg)	Yield (mg)	%Yield
DCM	200	20	17.3	86.5
DMF	200	20	11.8	59.0
DMSO	200	20	5.3	26.5
EtOAc (ppt)	200	N/A	216.6	29.2
EtOAc (m. liquor)	105	10.5	8.2	78.1

つまり、反応溶媒の選択は、合成の成功に影響を与える可能性があるということです。今回の実験では、「不活性」な溶媒を使用することで、合成の収率が向上しました。DMSO と DMF は、反応混合物のすべての成分を完全に溶解しますが、生成物の収率は最も低いものでした。DCM と EtOAc は、室温での試薬の溶解度は限られていましたが、同様の疎水性で最も高い収率と少ない副生成物という理想的な結果でした。

さらに詳しい情報をお知りになりたい方はホワイトペーパー「Reducing the Bottleneck in Target Synthesis」をダウンロードしてください。

Download Now

[1] DCM reaction conducted at 150 °C

元の記事 ; <https://selekt.biotage.com/blog/can-reaction-solvent-choice-impact-synthesis-results>



## 【vol. 18】有機合成の反応溶媒として水は使えるのか？

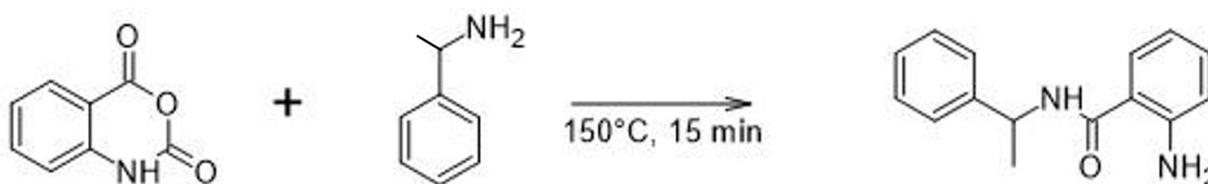
September 23, 2021

Bob Bickler

化学者や化学者を雇用する機関が、合成法やクロマトグラフィー法の両方で有機溶媒の使用量を削減するさまざまな方法を評価するにつれ、環境に優しい合成ワークフローの問題が重要になってきています。合成の場合、反応温度、反応溶媒、時間、スケール、触媒の選択など、化学者が最小限の溶媒と時間で目的の生成物を得るための最適な収量を求めるために、最も対処すべき変数があります。反応混合物の精製についても同様で、速度、負荷容量、方法の簡便さなどが、最適化を必要とする最も一般的な項目です。

この投稿では、反応スケール、時間、温度を一定にし、合成にさまざまな溶媒を使用した後、高いグリーン性能の逆相フラッシュクロマトグラフィーを使用して精製を行った最近の実験結果を共有します。

私の反応は、無水イサト酸と $\alpha$ -メチルベンジルアミン（モル比 1 : 2）を、マイクロ波加熱（Biotage® Initiator+）を用いて 150°C で 15 分間反応させ、2-アミノ-N-(1-フェニルエチル)ベンズアミド（図 1）を生成するという、かなりシンプルなものです。この合成は、以前投稿した反応溶媒の評価と類似していますが、その研究では水は含まれていませんでした。



2-amino-N-(1-phenylethyl)benzamide

図 1. 無水イサト酸と $\alpha$ -メチルベンジルアミンをマイクロウェーブで 150°C、15 分間反応させ、2-アミノ-N-(1-フェニルエチル)ベンズアミドを生成する。

この反応では、約 280mg のイサト酸無水物と約 400mg の  $\alpha$ -メチルベンジルアミンを約 4mL の溶媒と混合して 2~5mL の密閉反応バイアルに入れて使用しました。

水に加えて、評価された他の溶媒には、アセトニトリル、酢酸エチル、N、N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、メタノール、ジメチルスルホキシド、アセトン、トルエン、およびジクロロメタンが含まれていました。双極子 dipole、極性 polarity、誘電率 dielectric の違いから、これらの反応溶媒を選択しました（表 1）。

表 1. 反応溶媒の特性。

Solvent	Dipole (20 °C)	Dielectric (20 °C)	Polarity index
Toluene	0.31	2.38	2.4
DCM	1.6	9.14	3.1
EtOAc	1.78	6.081	4.4
MeOH	1.7	33	5.1
Acetone	2.88	21	5.1
MeCN	3.924	36.64	5.8
DMF	3.82	38.25	6.4
NMP	4.09	32.55	6.7
DMSO	3.96	47.2	7.2
H2O	1.83	80	10.2

ご覧のように、双極子モーメントは0.31（トルエン）から4.09（NMP）まで、誘電率は大きく変化していることがわかります。マイクロ波反応化学における双極子と誘電率は重要です。マイクロ波エネルギーで加熱するためには、溶媒が永久双極子[1]を持ち、マイクロ波を吸収する（誘電率）ことが必要だからです。加熱された溶媒は、その熱を反応物に伝え（溶媒自身がエネルギーを吸収しない場合）、反応物の衝突を引き起こし、摩擦と圧力を発生させながら反応速度を増加させます。

有機溶媒の誘電率は、低いもので2.38（トルエン）から高いもので47.2（DMSO）まであり、基本的にはその極性と一致します[2]。誘電率や極性が高い溶媒は、低い溶媒よりも急速に加熱される傾向があります。

水はご覧のように、他のどの溶媒よりもはるかに高い誘電率と極性を持ち、一般にほとんどの有機化合物を溶かすことが苦手です。しかし、水は加熱されると誘電率が低下し、150 °Cでは42.5という推定値を持ち、擬似的な有機溶媒和の性質を持つようになります[3]。この値（42.5）は、Lange's Handbook of Chemistry [4]に公開されている水の誘電率と温度のデータに加えて、参考文献3の300°Cでのデータポイントをプロットすることによって決定されました（図2）。

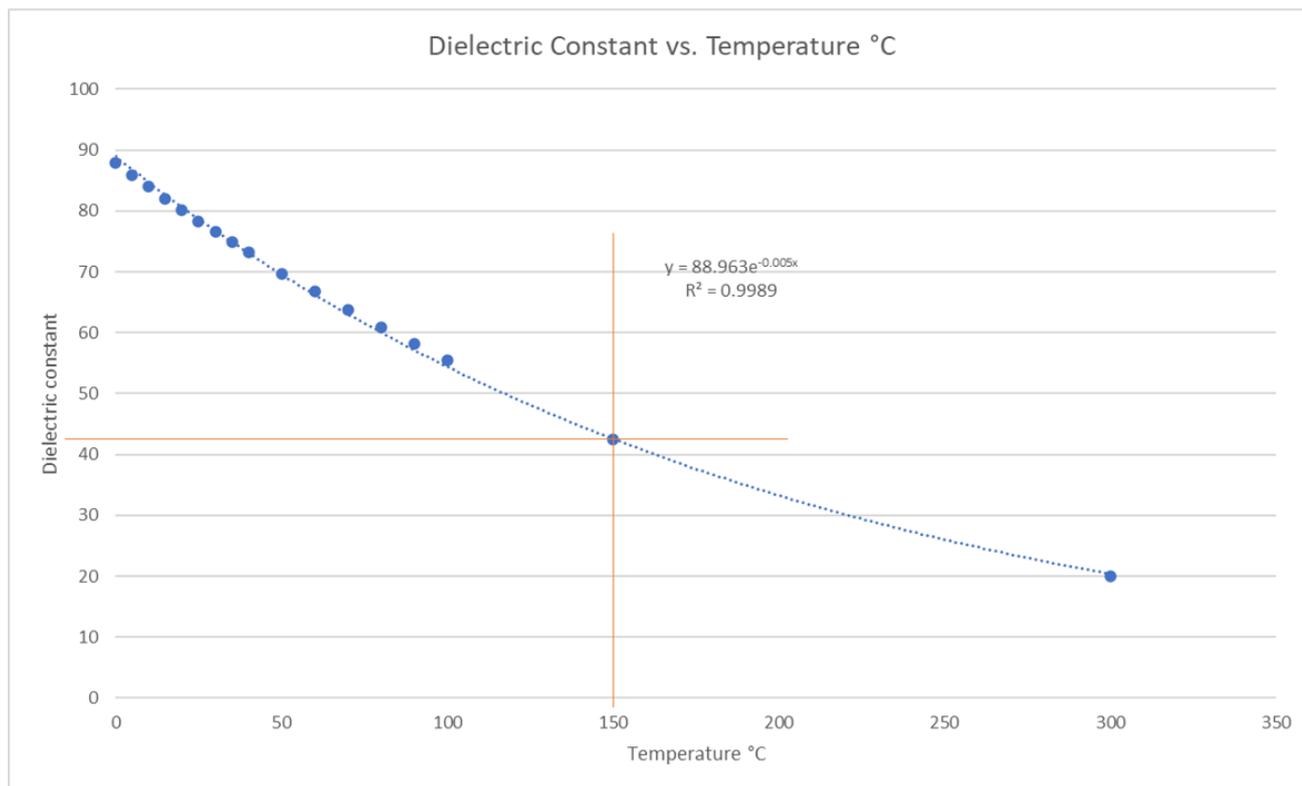


図 2. 水の誘電率-温度グラフから、150℃では、水の誘電率は～42.5 であることがわかる。

さて、背景がわかったところで、私にとってはかなり啓発的だったデータを紹介します。

水を使った反応以外では、最終的な反応溶液は茶色の油性液体でした。水反応では、生成物とその副生成物は、反応バイアルに付着した茶色の不溶性油でした。水のフラッシュクロマトグラフィーは、生成物が生成されたことを示しましたが、それはほとんど存在しませんでした (図 3)。

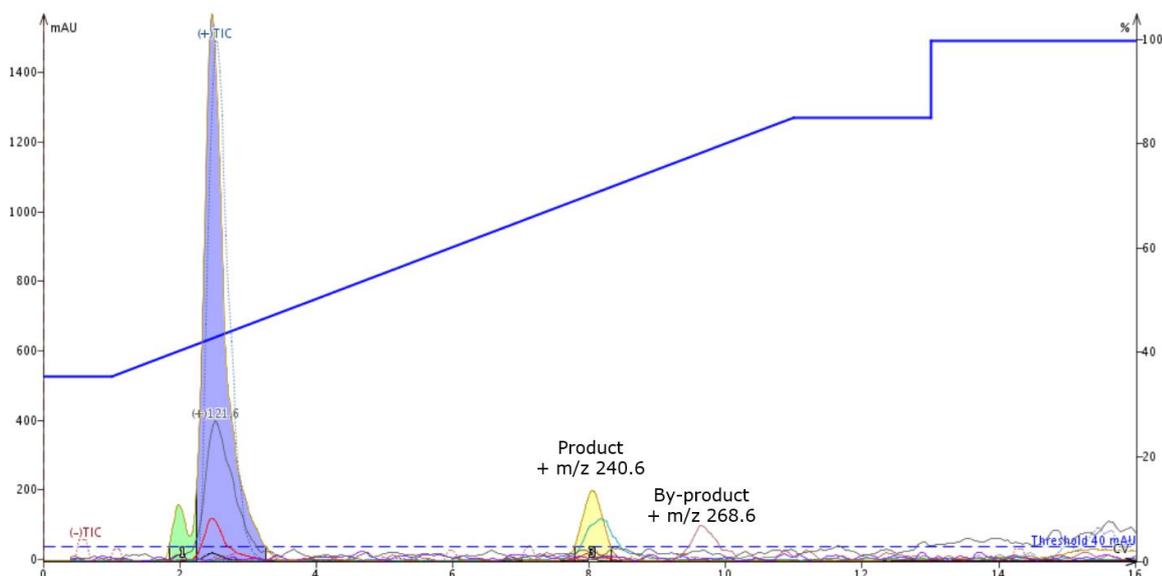


図 3. 水溶媒での合成の分析では、生成物と主な副生成物が低レベルで存在することがわかります。

茶色のオイルを [Biotage® Phase Separator](#) と DCM で抽出した。抽出を行うために、私は反応混合物の水性部分をフェーズセパレーターに移しました。次に、反応バイアルの内容物に DCM を加え、溶解した生成物をフェーズセパレーターに移しました。フェーズセパレーターは DCM のみを通過させます（水は疎水性フィルターを通過できません）。反応容器の 3 回の DCM 洗浄をフェーズセパレーターに加え、DCM 抽出物を風袋を量った 20 mL シンチレーションバイアルに採取しました。

他の溶媒の反応瓶の内容物も同様の方法で抽出し、抽出液を風袋を量った 20 mL シンチレーションバイアルに採取し、それぞれ Biotage® V-10 Touch で乾燥させました。乾燥した各反応混合物は、濃厚な褐色の油でした。しかし、水反応の乾燥オイルには結晶の形成が見られ、他の反応とは異なる現象が見られました。抽出後、精製前の粗反応収量は 451 mg (MeOH 反応) から 535 mg (DMF 反応) であり、水反応の収量は 463 mg でした (表 2)。

表 2. 抽出された反応の収量 (グラム)。

Solvent	Reaction yield
Acetone	0.4959
DCM	0.4992
DMF	0.5346
DMSO	0.4389
EtOAc	0.4960
H2O	0.4629
MeCN	0.4670
MeOH	0.4510
NMP	0.5275
Toluene	0.5210

乾燥した各反応混合物を、12 グラムの Biotage® SfärC18 カラムとドライロード吸着剤として Biotage® KP-C18-HS を使用する外部 [ドライロード](#) 容器を備えた逆相フラッシュクロマトグラフィー (Biotage® Selekt) で精製しました。グラジエントは、10 カラム容量 (CV) で 35-85%メタノール水溶液としました。化合物は UV ( $\lambda$ -all 200-400 nm) で分画されました。

クロマトグラフィーの結果、それぞれの反応で目的の生成物といくつかの副生成物が生成していることが確認されました (図 4)。

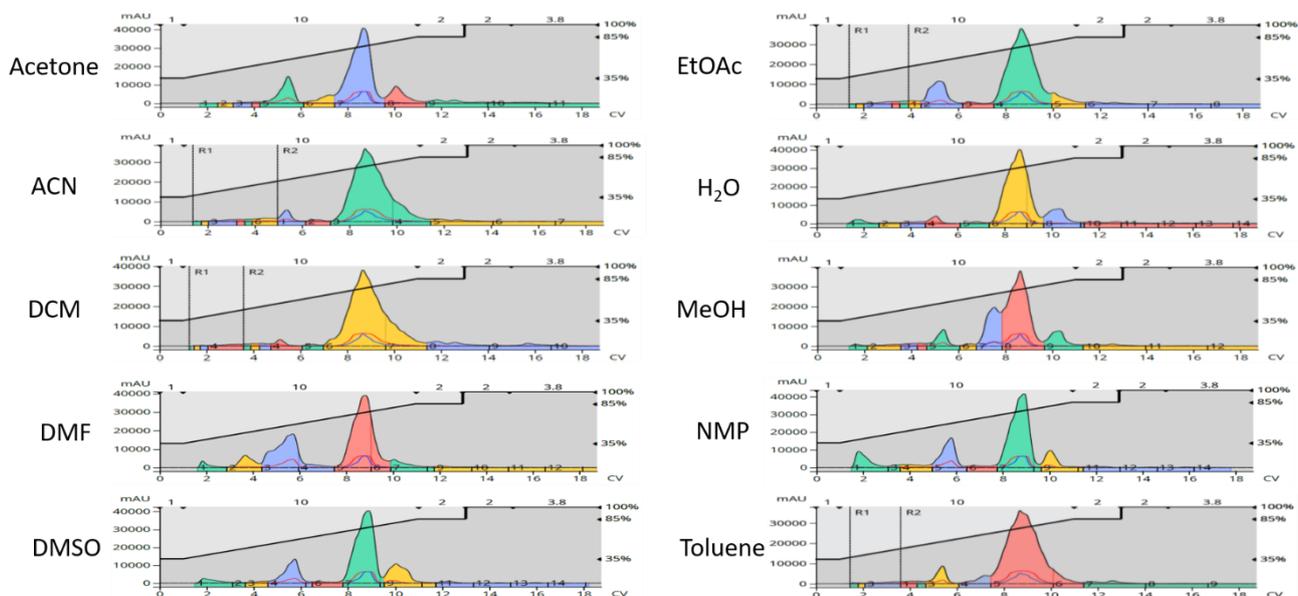


図 4. 反応精製コンポジットでは、水溶媒での合成は（アセトニトリルやジクロロメタンと並んで）副生成物が最も少ないことが示されました。

UV に基づく粗生成物の純度は、ACN 反応で最も高く（73.0%）、次いで DCM で 71.7% でした。水溶媒反応による生成物の純度は 62.2% であった。最も純度の低い生成物はメタノール合成（45.8%）で、生成物ピークの前方に溶出する主要な副生成物を生成した唯一の反応でした（アルコールは無水物と反応するので、これは驚くことではありません）。同様に、精製収率は、MeCN (77.0%), DCM (74.7%), トルエン (70.3%), および水 (64.1%) で最も良好でした。精製収率はいずれも 51% 未満のものはありませんでした（表 3）。

これらの結果から、化学反応をサポートするには双極子、極性、誘電特性が必要ですが、特にこの反応のように反応物がマイクロ波エネルギーを吸収する場合には、実際の値は合成収率や純度には関係ないようです。

表 3. 精製された生成物の収率と反応溶媒の特性を比較したものの。

Solvent	Dipole	Dielectric	Polarity	Purified Yield %
Acetone	2.69	20.7	5.1	53.7%
DCM	1.60	9.14	3.1	74.7%
DMF	3.82	38.25	6.4	53.8%
DMSO	3.96	46.7	7.2	62.4%
EtOAc	1.78	6.08	4.4	61.5%
H <sub>2</sub> O	1.83	80.00	10.2	64.1%
MeCN	3.92	36.64	5.8	62.6%
MeOH	1.70	33.00	5.1	51.6%
NMP	4.09	32.55	6.7	54.3%
Toluene	0.31	2.38	2.40	70.3%

つまり、本題の答えは「Yes」です。水は、特にその沸点以上に加熱し、圧力をかけた場合、反応溶媒として有効に利用することができるのです。抽出は必要ですが、DCM の量は少なく、多くの不純物を

取り除くことができます。

逆相フラッシュクロマトグラフィーと組み合わせることで、非常にグリーンでサステイナブルな合成ワークフローが実現します。

逆相フラッシュクロマトグラフィーの詳細はこちらをクリックしてください (UI468 reversed-phase loading capacity whitepaper)

Learn More

[1] [Microwave Chemistry in Organic Synthesis.pdf \(ucla.edu\)](#)

[2] [Solvent Physical Properties \(umass.edu\)](#)

[3] A brief review: Microwave assisted organic reaction. Madhvi A. Surati, Smita Jauhari, K. R. Desai, Scholars Research Library Archives of Applied Science Research, 2012, 4 (1):645-661

[4] Lange's Handbook of Chemistry, 15<sup>th</sup> ed. John A. Dean, p 5.134

元の記事 ; <https://selekt.biotage.com/blog/can-water-be-used-as-an-organic-synthesis-solvent>



## 後処理編



## 【vol. 11】高沸点溶媒からの反応生成物の抽出方法

September 22, 2020

Bob Bickler

有機化学の合成では、高温の反応を容易にするために、極性のある高沸点溶媒を使用することが多い。しかし、これらの溶媒は、蒸発、結晶化、さらにはフラッシュクロマトグラフィーなど、下流での化合物の精製を複雑にしてしまう。

この種の反応混合物から合成物を分離するためには、極性反応溶媒から合成物を抽出する必要がある。従来の方法では、割れやすいガラス製の分液漏斗と、合成物の溶解度が反応溶媒よりも高いことが望まれる非混和性の溶媒を用いて抽出する。有機抽出溶媒としては、他の溶媒よりも密度が高く、多くの有機化合物を溶かすことができるジクロロメタン（DCM）が有名である。

適切な分離漏斗抽出には、以下に要約されている[多くのステップ\[1\]](#)が必要である。

1. クリーンな分離漏斗を組み立てます。
2. 反応混合物を分離漏斗に移します。
3. DCM と必要に応じて水を添加し、相分離を行います。
4. DCM と反応溶媒が最大限に接触するように、DCM と反応溶媒をゆっくりと回転させます；エマルション形成を避けます。
5. 分離漏斗を逆さにし、ストップコックを開き、ガスを逃がします。
6. 攪拌とガス抜きを2回繰り返します。
7. 清潔なビーカーまたはフラスコの上にあるリングスタンドのホルダーに分離漏斗を挿入します。
8. ストップコックを開き、ゆっくりとメニスカスまたは溶媒の界面で流れを止めることを確認しながら、ビーカーまたはフラスコに DCM を収集します。
9. DCM をさらに追加し、上記のステップ 4~8 を繰り返します。
10. 硫酸マグネシウムまたは硫酸ナトリウムを追加して、微量の水を除去します。
11. 逆相による精製の前に、DCM 抽出物の精製または溶媒交換を行います。
12. ガラス製の分液漏斗をアセトンやその他の溶媒、場合によっては洗剤などで洗浄します。

このプロセスには、約 22 のステップ（繰り返しのステップを含む）といくつかの溶媒が必要で、時間がかかり、[ワークフロー](#)の妨げになります。

この記事では、ガラス製の分液漏斗に代わる、環境に優しく効率的なリサイクル可能なポリプロピレン製の相分離器についてご紹介します（図 1）。



図 1. Biotage® Gravity Rack に設置された Biotage® Phase Separator。

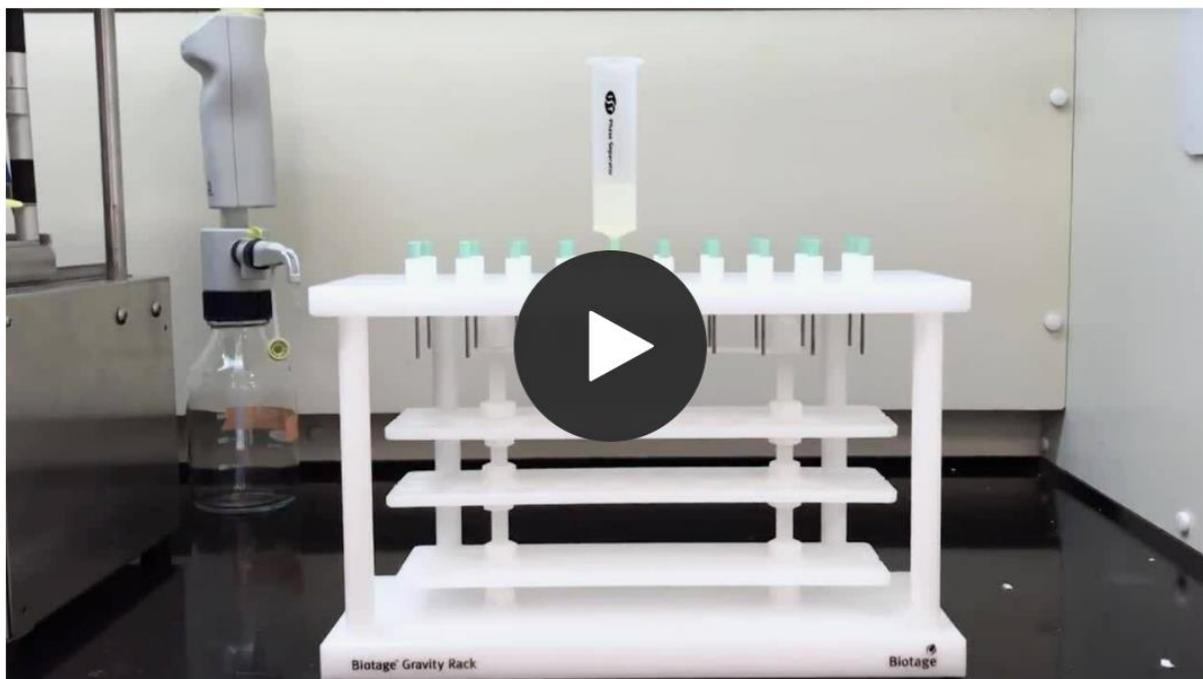
このポリプロピレン製のフェーズセパレーターには疎水性のフリットが入っており、有機溶媒のみを通過させ、水を保持します。同一のフェーズセパレーターで複数回の抽出が可能のため、抽出のたびに漏斗のコックを開いてガス抜きする必要がありません。水/有機界面が明確に定義されているため、溶媒界面がストップコックを通過する直前に抽出を停止する必要がありません。抽出終了後は、フェーズセパレーターを乾燥させてリサイクルすることができ、有機溶媒、水、洗剤で装置を洗浄する必要がありません。

フェーズセパレーターの抽出効率を評価するために、Biotage® Initiator+ を使用して DMSO 中でコハク酸とベンジルアミンを反応させて N、N'-ジベンジルスクシニアミドを生成することにより、独自の合成生成物を作成しました。

DMSO 反応混合物から生成物を抽出する際のフェーズセパレーターの有効性を評価するために、以下のステップを実行しました...

1. 0.5 mL の反応混合物を 20 mL のシンチレーションバイアルに移します。
2. 5mL の水を加えてから 3mL の DCM を加えて、明確な相分離を作成します。
3. 振って
4. 25mL の Biotage® Phase Separator を 20mL のシンチレーションバイアルが入った Biotage® Gravity Rack に取り付けます（試験管でも可）。
5. フェーズセパレーターに DCM/反応混合物を注ぐ。
6. 流れの速い DCM 抽出物を採取する（流量を調節する必要はありません）
7. 水溶液に 2 回目の 3mL DCM を加え、DCM を回収します。
8. DCM を蒸発させ、逆相フラッシュクロマトグラフィー用に 1:1 メタノール/アセトンで再溶解します。
9. フラッシュクロマトグラフィーで精製
10. 空気乾燥し、フェーズセパレーターをリサイクルします。

10 ステップ、最も長いのは 10 分間のフラッシュ精製です。洗浄するものは何もなく、分離漏斗の流量や溶媒の界面を監視する必要もなく、高価で割れやすいガラス器具も必要ありません。以下のビデオを参照してください...



逆相フラッシュクロマトグラフィーを用いて抽出効果を評価しました。クロマトグラフィーでは、図 2 に示すように、反応溶媒である DMSO からいくつかの化合物をうまく抽出し、分離することができました。

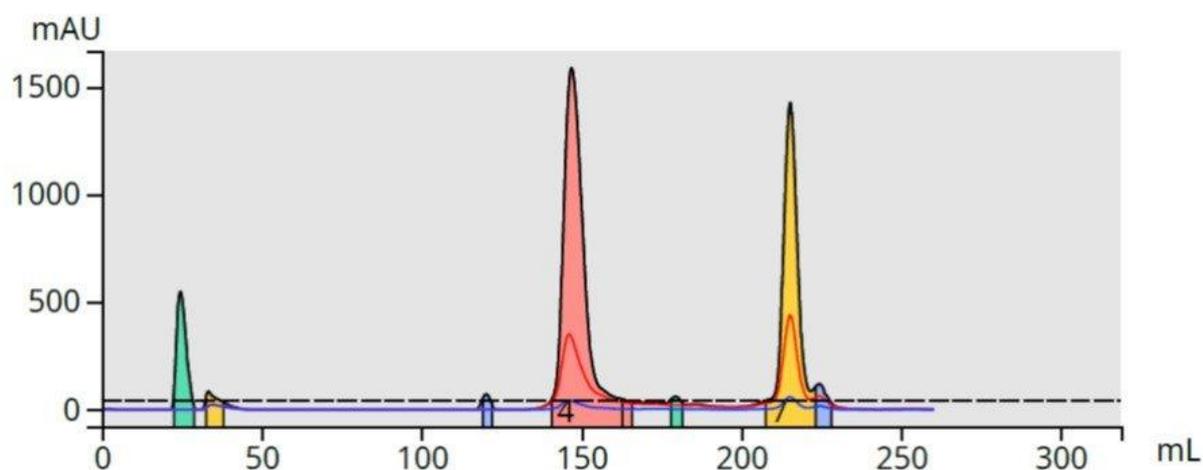


図 2.DCM 抽出物のフラッシュクロマトグラフィーは、2つの主要なピークといくつかのマイナーな副産物の存在を示しています。

抽出効率を調べるために、水相部分も同様の方法でフラッシュクロマトグラフィーを行ったところ、反応生成物がほぼ完全に抽出されました（図 3）。

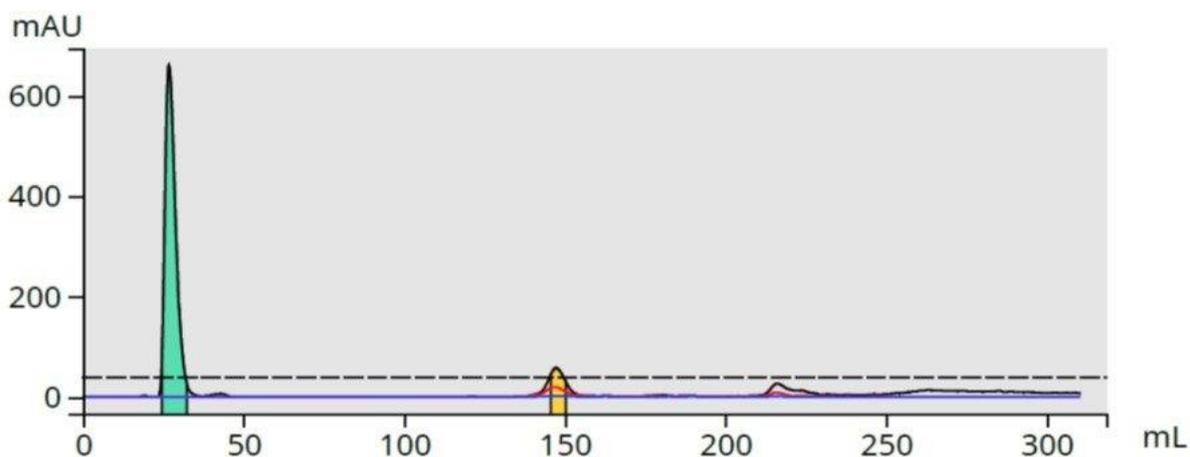


図 3.上層にある水層逆相フラッシュクロマトグラフィーでは、反応副生成物の量が少ないことがわかります。

リサイクル可能な同じ抽出容器を使用することで、同じ反応混合物を数秒で複数回抽出することができるため、このフェーズセパレーターは多くの製薬会社の合成研究に使用されており、生産性の向上と研究コストの削減に貢献しています。

Biotage ワークアップ製品の詳細については、以下のリンクをクリックしてください。

Learn More

[1]

[https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic\\_Chemistry/Book%3A\\_Organic\\_Chemistry\\_Lab\\_Techniques\\_\(Nichols\)/04%3A\\_Extraction/4.05%3A\\_Step-by-Step\\_Procedures\\_For\\_Extractions#:~:text=%20%20%20%20%20Return%20the%20aqueous%20layer,flask%20that%20was%20used%20for%20the...%20More%20](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Book%3A_Organic_Chemistry_Lab_Techniques_(Nichols)/04%3A_Extraction/4.05%3A_Step-by-Step_Procedures_For_Extractions#:~:text=%20%20%20%20%20Return%20the%20aqueous%20layer,flask%20that%20was%20used%20for%20the...%20More%20)

元の記事 ; <https://selekt.biotage.com/blog/is-there-a-more-efficient-way-to-extract-reaction-products-from-polar-high-boiling-point-solvents>



精製編



## 【vol. 20】フラッシュクロマトグラフィーとは？なぜそれを行うべきなのか？

August 20, 2019

Bob Bickler

フラッシュクロマトグラフィーは、**化学混合物を精製する**ために用いられる化学分離技術です。精製技術であるため、フラッシュ精製とも呼ばれます。

新規分子の合成でも、天然物の単離でも、フラッシュクロマトグラフィーはワークフローの中で「やらなければならない」部分です。合成反応では、ほとんどの場合、反応副産物や未反応の出発物質があり、次の反応のステップに進む前に除去する必要があります。目的化合物が精製されないと、その後の合成でさらに好ましくない副生成物が生じるリスクが高まります。

天然物の研究でも同じことが言えます。バイオマスや発酵ブロス抽出すると、ターゲットだけでなく、溶解度の似た他の化合物も抽出されます。共抽出物の不純物の除去・分離は、個々の化合物の試験を可能にし、有意義な結果をもたらすために重要です。

この分離技術の原理は簡単です。溶液中の化合物は、条件と技術が適切であれば、極性の違いにより、その化学的性質に基づいて互いに分離します。この化学的な違いは、それぞれの化合物の特定の溶媒に対する溶解度に基づいています。溶解度の低い化合物は、同じ溶媒を使って溶解度の高い化合物から分離することができます。

合成シリカなどの純度の高い固体メディアを充填したカラムに、混合物を導入して分離する方法です。混合物をカラムの上部に加えた後、ポンプを使って溶媒をカラムに導入します。溶解度の高い化合物は、溶解度の低い化合物よりも速くカラム内を移動し、個別に回収することができます。回収された物質は、元の粗混合物に含まれていたときよりも純度が高くなります。図1は、フラッシュクロマトグラフィーによって、天然物抽出物中のさまざまな化合物が分離される様子を示したものです。目的化合物は大きな青色のピークで、抽出物中の他の化合物から分離され、2つのフラクション（#6と#7）に集められます。

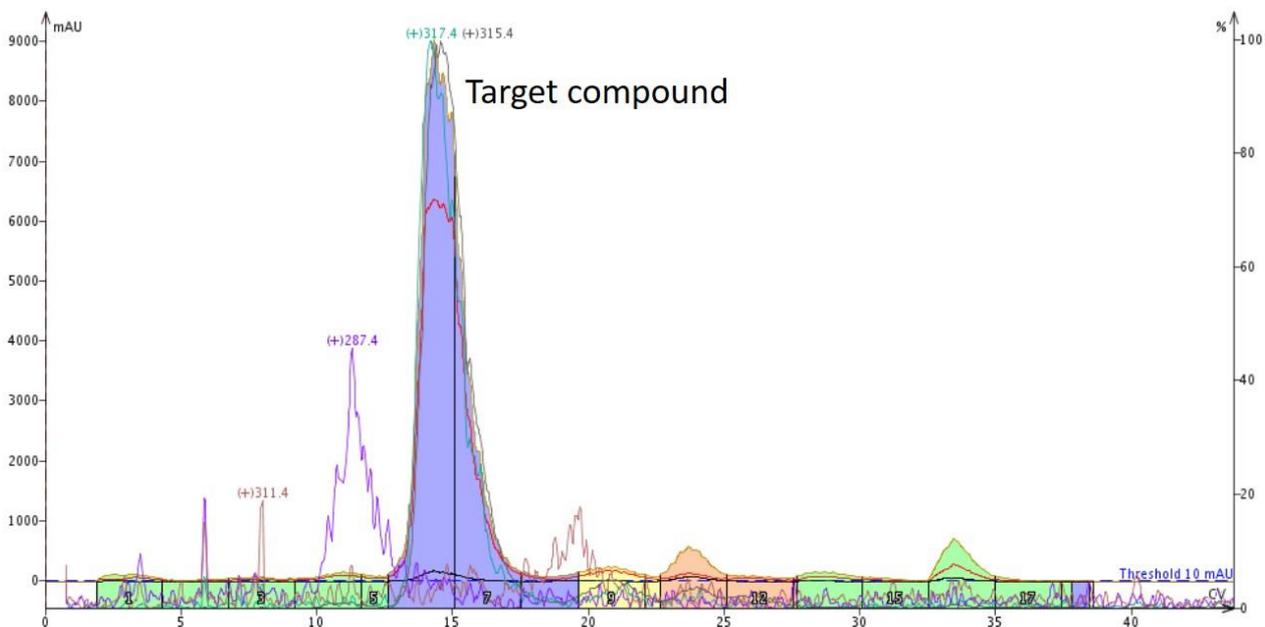


図 1. 天然物抽出液のフラッシュクロマトグラフィーにより、標的分子（大きな青色のピーク）を含む複数の化合物が分離されました。目的化合物は、フラクション 6 と 7 に回収されました。

図 2 は、フラクション 6 と 7（目的化合物）の精製結果です。抽出液に含まれる他の化合物がほぼ全て除去されており、目的化合物が純粋であることが分かります。

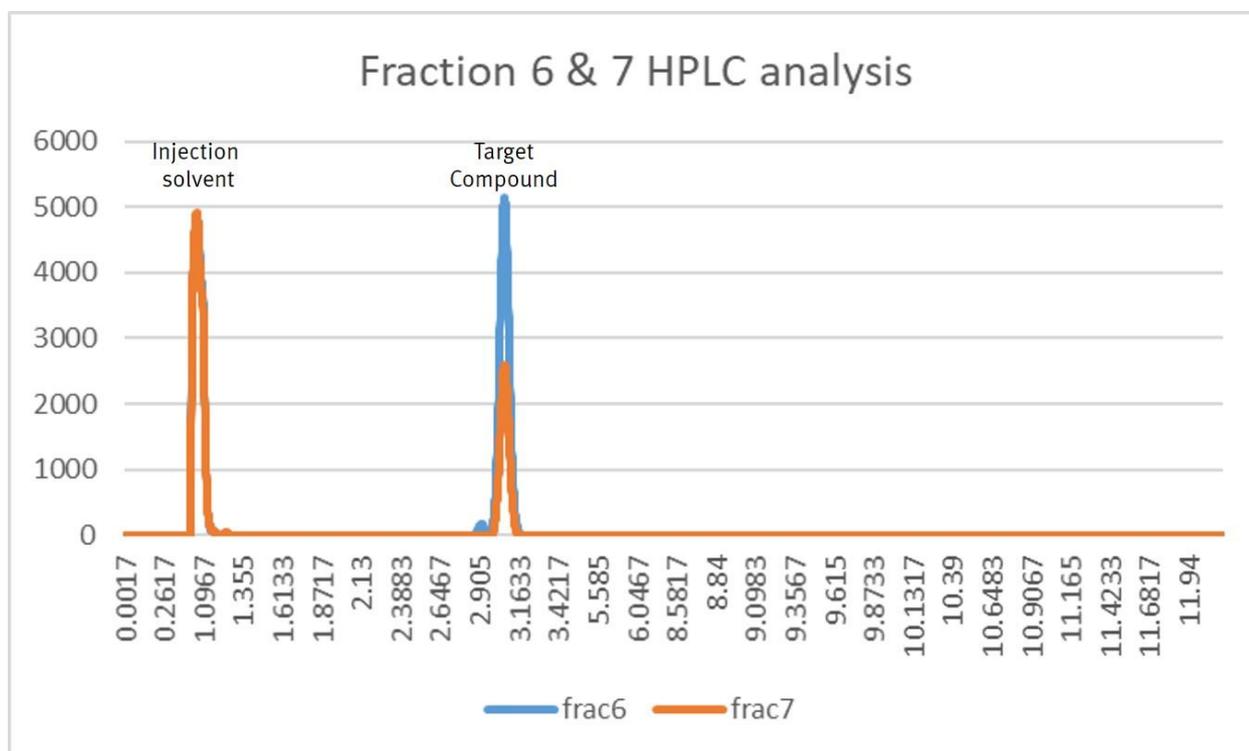


図 2. 目的化合物のフラッシュクロマトグラフィー分画 6 と 7 を HPLC で分析すると、目的化合物の純度はほぼ 100% であることがわかります。

粗混合物から目的の化合物を単離するためには、フラッシュクロマトグラフィーを使用することが有効です。

フラッシュクロマトグラフィーの詳細については、最新のホワイトペーパーをご覧ください。

Learn More

元の記事

<https://selekt.biotage.com/blog/what-is-flash-chromatography-and-why-do-i-need-to-do-it>



## 【vol. 24】フラッシュカラムクロマトグラフィーで TLC 分離を再現できないのはなぜですか？

November 21, 2019

Bob Bickler

合成を実行し、反応混合物を精製することになりました。薄層クロマトグラフィー (TLC) を使用して分離を確認しましたが、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製しようとする、目的化合物と不純物を分離することができません。では、何が起きているのか（あるいは起っていないのか）。

今回は、なぜ TLC から移行できない分離があるのかについて、その理由をご紹介します。

では、このシナリオでは何が起きているのでしょうか？ クロマトグラフィーの分離に影響を与える主な要因は選択性です。したがって、分離が目標に到達していない場合は、分離の選択性を改善する必要があります。

では、どのようにして選択性を高めるのでしょうか？ **選択性に影響を与える要因**、すなわち溶媒の選択、メディアの選択、**グラジエントの傾き**に対処することです。以前にもお話したように、**溶媒の選択**は分離の最適化、特に順相シリカ精製において非常に重要です。

極性のモディファイアとしてメタノールを使用した場合、TLC で化合物を分離できても、フラッシュ精製では**プロトン性が高すぎる**可能性があります。この特殊な問題の理由は、TLC では展開溶媒の移動速度が異なり、極性溶媒は非極性溶媒よりも保持されるからです。フラッシュカラムクロマトグラフィーでもこの現象は起こりますが、フラッシュカラムは通常、グラジエントを実行する前にあらかじめ平衡化されているため（TLC プレートは乾燥状態で使用）、実際のフラッシュクロマトグラジエントは TLC で見られるグラジエントとは異なります。

では、メタノール系溶媒を使用する場合、フラッシュ用に**平衡化していないシリカカラム**を使用すべきでしょうか？ 選択肢の 1 つではありますが、非平衡化カラムでは精製時の発熱量が大きく、さらに大きな問題（溶媒の加熱、保持損失、分離損失）を引き起こすため、この方法はおすすめできません。私がおすすめするのは、メタノールに代わるものを探すことです。

以前の記事で、**メタノールの代替としてアセトニトリルを使用すること**について述べました。どちらも極性物質ですが、アセトニトリルは非プロトン性であるため、これを用いた TLC メソッドはメタノールよりもフラッシュへの移行が成功する確率が高くなります。

この点を強調するために、図 1 は 3 つのサンプル成分（メチル+ブチルパラベンと 4-メチル-4(5)-ニトロイミダゾールの混合物）をシリカプレート上で 10% MeOH/DCM と 20% ACN/DCM で分離した TLC 結果を示しています。どちらの TLC 溶媒系でも 3 つの化合物は分離されますが、フラッシュクロマトグラフィーでは、ACN/DCM 溶媒ブレンドのみが 3 つの成分すべてを分離します（図 2）。

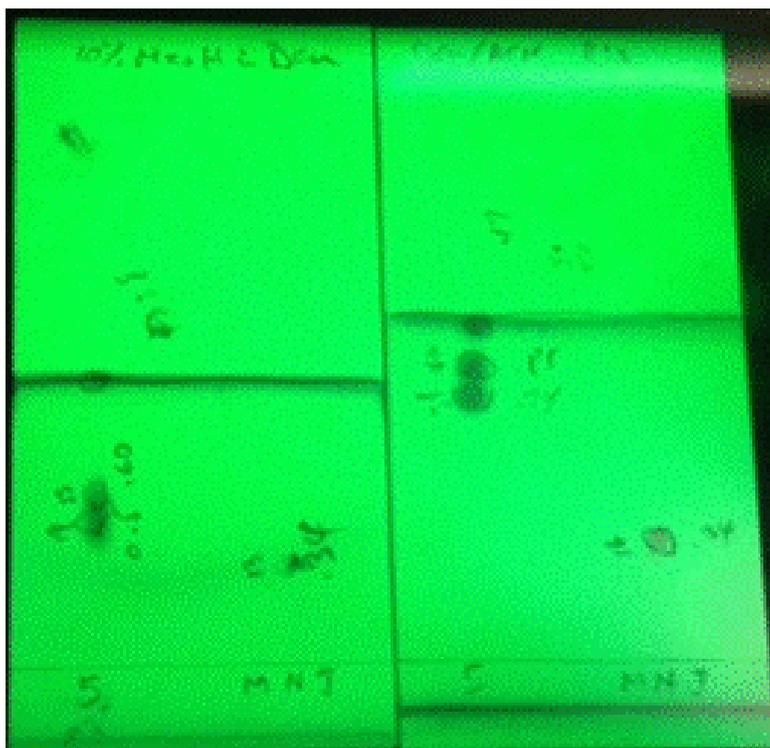


図 1. DCM-MeOH (左) と DCM-ACN (右) の分離能力を比較する TLC。各 TLC プレートでは、左側にメチルパラベンとブチルパラベンの混合物、右側に 4-メチル-4(5)-ニトロイミダゾールがスポットされています。どちらの溶出溶媒系でも、すべての化合物を分離しています。

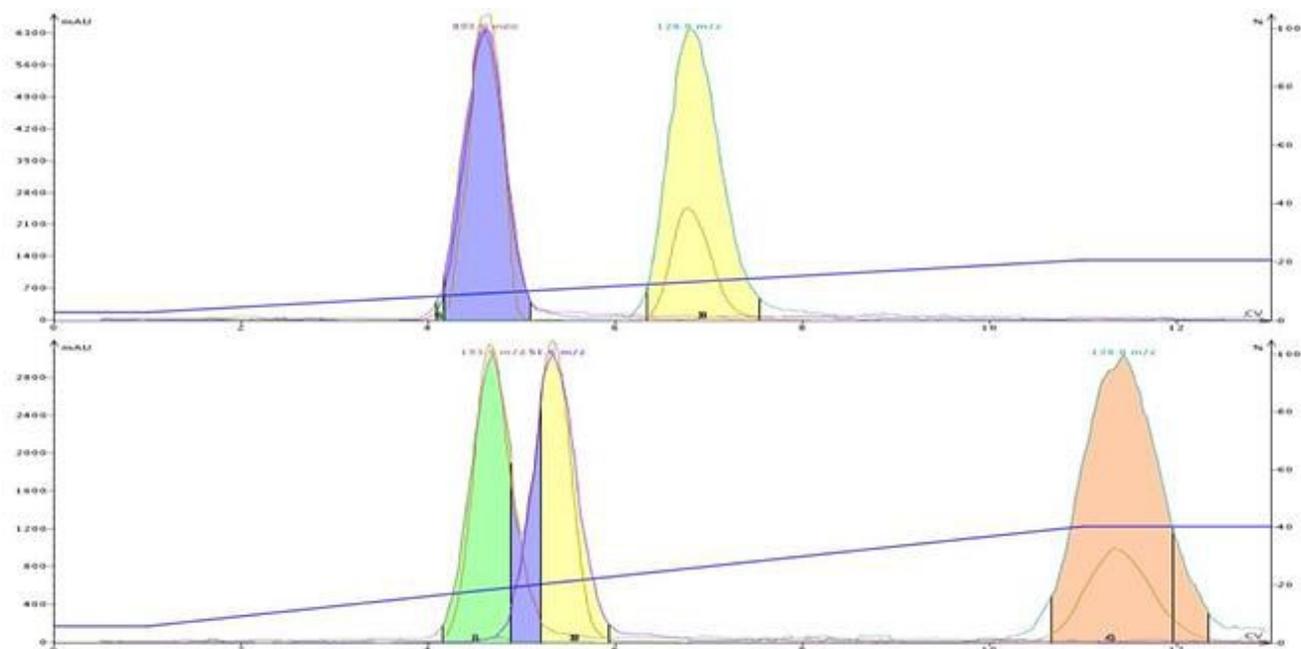


図 2. ブチルパラベン、メチルパラベン、4-メチル-4(5)-ニトロイミダゾールの 3 成分混合物の DCM-MeOH 分離 (上) および DCM-MeCN 分離 (下) の比較。このデータから、アセトニトリルを使用すると選択性と分離が向上するが、メタノールを使用すると共溶出することがわかります。

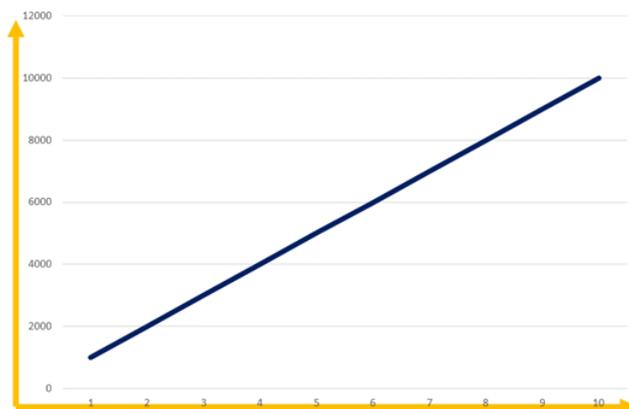
従って、上記の結果を踏まえて、フラッシュ精製で TLC メソッドが再現できない場合は、溶出溶媒を変更して溶出選択性を変更することを検討してください。

TLC メソッドが移行できない経験をされたことはありますか？ その課題をどのように解決されたかをお聞かせください。

フラッシュメソッドの開発および最適化に関する詳細については、ホワイトペーパー「Successful Flash Chromatography」をダウンロードしてください。

[Learn More](#)

元の記事 ; <https://selekt.biotage.com/blog/why-cant-i-reproduce-my-tilc-separation-using-flash-column-chromatography>



## 【vol. 22】 グラジエント溶出がアイソクラティック溶出より優れているのはどのような場合か？

March 30, 2022

Bob Bickler

グラジエント溶出かアイソクラティック溶出か、それが問題です。フラッシュクロマトグラフィーでは、反応混合物や天然物抽出物を分離するためにこれらのオプションがあり、これがこの記事の焦点です。

この用語に馴染みのない方のために説明すると、**アイソクラティック溶出**とは、精製に使用する移動相溶媒のブレンドが、クロマトグラフィー中、弱溶媒（例：ヘキサン）と強溶媒（例：酢酸エチル）を一定の比率に維持することを指します。フラッシュクロマトグラフィーで**薄層クロマトグラフィー（TLC）**を基準として使用する場合、アイソクラティック精製ではTLCで使用したものと同一溶媒比を使用します。

**グラジエント溶出**では、精製終了時の溶媒のブレンドが開始時と異なります。一般的に、グラジエント法は弱溶媒の割合が高い移動相から始まり、強溶媒の割合が高い移動相で終了します。

実はグラジエントにはリニアとステップの2種類があり、それぞれ利点があるので後ほど説明します。

### アイソクラティック溶出

前述のように、アイソクラティックフラッシュクロマトグラフィーは、一定の溶媒混合で試料成分を分離・溶出します。アイソクラティック溶出はシンプルですが、いくつかの欠点があり、最大の欠点はバンド幅が広がることです。粗サンプルがカラム内を移動する際、カラム媒体（固定相）への親和性が高い化合物は、移動相への親和性が高い化合物よりもゆっくりと溶出されます。化合物は濃縮されたバンドとしてカラムを移動するため、化合物がカラムから溶出するまでの時間が長いほど、より多くの溶媒が必要となり、化合物の溶出量も増加します。これは溶出バンド幅の拡大として見られる希釈効果と捉えてください（図1）。

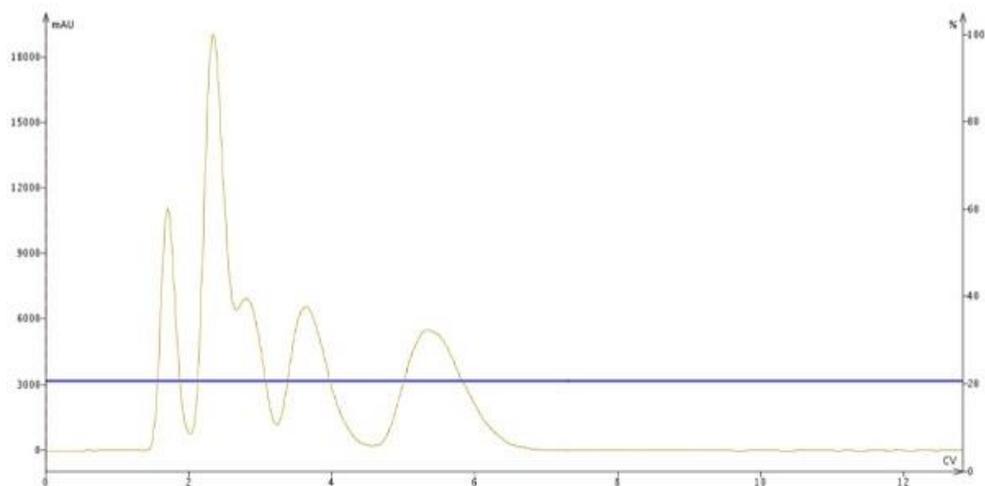


図 1. アイソクラティックフラッシュクロマトグラフィー。溶出までに多くの溶媒を必要とする化合物は、ここで示されているような幅広い溶出バンドがピークとして見られます。

## グラジエント溶出

精製中に移動相の溶出強度を変化させることで、後から溶出する化合物の移動相への溶解度が高まり、溶出が促進されます。その際、溶出バンドがシャープになります。濃度が高くなり、バンド幅が狭くなるためです。さらに、溶出化合物間の分離が向上し、高純度なフラクションが得られることも少なくありません。

よく使われるグラジエントには、リニアグラジエントとステップグラジエントの2種類があります。リニアグラジエントでは、溶媒の比率が直線的に増加するため、固定相との親和性が高い化合物の溶出が促進され、分離が向上します（図 2）。

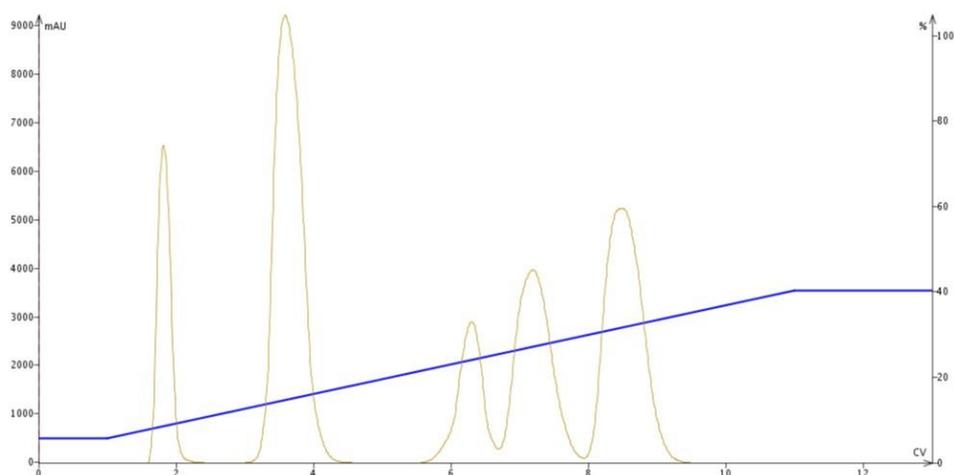


図 2. リニアグラジエント溶出。溶出溶媒の強度を上げると、化合物の溶出バンドが減少し、精製効率が向上します。

一方、ステップグラジエントは、一連のアイソクラティックステップ（階段をイメージしてください）で構築されています。連続する各ステップは、強溶媒の比率が高くなるように溶媒比率を変えています（図3）。ステップグラジエントの考え方は、個々の化合物の溶出を可能な限りコントロールし、化合物間の分離を最大にすることです。また、ステップグラジエントには、精製に必要な溶媒の量を減らすという利点もあります。

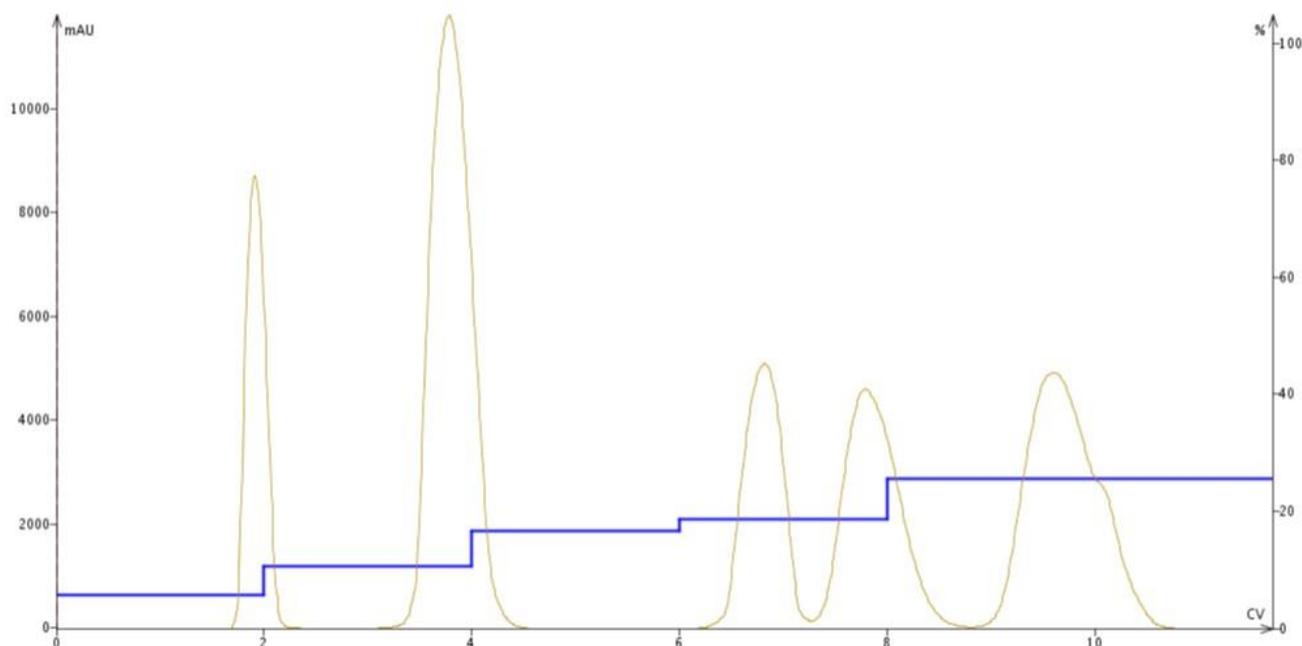


図3. 一連の個別ステップにより、バンドの広がりを最小限に抑えながら、化合物の分離を向上させ、最大化させることができます。

つまり、グラジエント溶出は、リニアであれステップであれ、アイソクラティック溶出に比べてフラッシュクロマトグラフィーの効率と性能を向上させるということがわかります。

フラッシュクロマトグラフィーについてもっと知りたいですか？ホワイトペーパー「Successful Flash Chromatography」をダウンロードしてください。

Learn More

元の記事 ; <https://selekt.biotage.com/blog/when-is-gradient-elution-better-than-isocratic>



## 【vol. 26】極性反応混合物の精製において、DCM/MeOH の代わりになるものは何ですか？

August 24, 2021

Bob Bickler

有機反応混合物を精製する化学者にとって、順相フラッシュクロマトグラフィーは最もよく使われる手法です。これは、分離が適切に行われれば、迅速かつ比較的効率的で、比較的高いローディング容量が得られるからです。しかし、ほとんどのケースがこれらの精製を行うのに2種類の溶媒に依存しています。

- ヘキサン(またはヘプタン)と酢酸エチル：低～中程度の極性の反応混合物には、ヘキサン(またはヘプタン)と酢酸エチルの混合溶液を使用します。
- 塩化メチレン(DCM)とメタノール(時々塩基を添加するケースもある)：極性の高い反応混合物には、塩化メチレン(DCM)とメタノールの混合溶液を使用します。

DCM/MeOH で精製された極性反応混合物は、合成された化合物の溶出が早すぎる、遅すぎる、あるいは全く分離しないという問題が頻繁に発生します。また、DCM は安全な溶媒ではなく、現在多くの製薬会社や化学会社で注目されている持続可能なグリーンケミストリーには向いていません。

そこで、この記事では、極性反応生成物の精製について、さまざまな溶媒系を比較しながら、精製の選択肢をご紹介します。

化学実験室における有害な溶媒の使用を減らすという目標は、何年も前から続けられています。私が Biotage で 22 年以上働いている間、この話題は頻繁に起こります。ルーチンおよび非ルーチンの精製をより安全に行うために何ができるかをお客様から尋ねられます。もう一つよく聞かれるのが、DCM/MeOH 移動相グラジエントで溶出しない、あるいは分離しない極性化合物の分離方法についてです。これらは別々の問題ですが、関連する場合があります。

反応混合物を精製する場合、反応混合物の溶解度に基づいていくつかのガイドラインを作成しました(表 1)。この表では、反応混合物の溶媒の極性が高いほど、逆相フラッシュクロマトグラフィーを使用する必要性が高くなります。

表 1. 溶媒極性に基づく精製モード一覧表。

Rank	Solvent polarity	Mode
1	Dimethyl sulfoxide (DMSO)	Reversed-phase
2	Dimethyl formamide (DMF)	Reversed-phase
3	Water	Reversed-phase
4	Methanol (MeOH)	Reversed-phase
5	Acetonitrile (MeCN)	Reversed-phase
6	Ethanol (EtOH)	Reversed-phase
7	Acetone	Reversed-phase/Normal-phase*
8	Propanol (PrOH)	Reversed-phase/Normal-phase*
9	Tetrahydrofuran (THF)	Reversed-phase/Normal-phase*
10	Ethyl acetate (EtOAc)	Reversed-phase/Normal-phase*
11	Ether	Reversed-phase/Normal-phase*
12	Methylene chloride (DCM)	Reversed-phase/Normal-phase*
13	Toluene	Reversed-phase/Normal-phase*
14	Hexane	Reversed-phase/Normal-phase^

様々な精製の移動相を検討するために、Biotage® Initiator+マイクロウェーブを使用して、ヒブリン酸とα-メチルベンジルアミンを反応させました（図 1）。反応溶媒は、合成に干渉しにくい非プロトン性の極性溶媒であるアセトニトリルを使用しました。

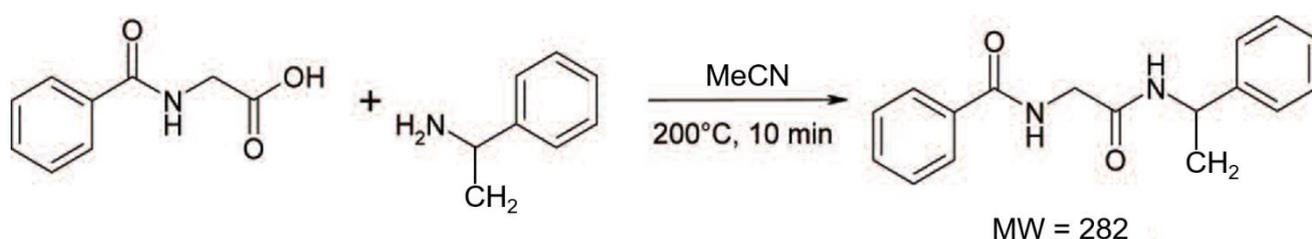


図 1. この投稿で使用した反応混合物。

この反応生成物は、最初はアセトニトリルに溶けていたが、冷却しながらゆっくりと結晶化し始めました。結晶化を早めるため、Biotage® V-10 Touch でアセトニトリルを蒸発させ、固体をメタノールに再溶解しました（DCM ではうまくいきませんでした）。その後、3つの異なる溶媒系で TLC を行い、分離能力を評価しました。

- 5% MeOH in DCM

- 10% MeCN in DCM
- 40% (3:1 EtOAc/IPA) in hexane

最初の混合溶媒である MeOH/DCM は、この種の反応混合物に非常によく使用されます。私自身は、MeOH/DCM よりも TLC Rf 値がフラッシュとよく相関する MeCN/DCM を好んで使用しています。3 番目の溶媒ブレンド (40% (3:1 EtOAc/IPA) in hexane) は、Emily Peterson とその同僚が 2012 年に Green Chemistry 誌に発表した研究に基づいています (Taygerly, Miller, Yee, & Peterson, 2012)。この論文では、医薬品類似化合物の DCM/MeOH に代わる多くの移動相を評価し、ヘプタンと併用する場合、EtOAc/EtOH の 3 : 1 比率が最適であることを見出しました。

これら 3 つの溶媒ミクスチャーからの TLC データは、生成物が 0.4 から 0.7 の間の Rf 値で溶出することを示しています。しかし、いくつかの不純物からの生成物の分離は、EtOAc/IPA/ヘキサン混合溶媒を使用した場合に明らかに最良でした (図 2)。

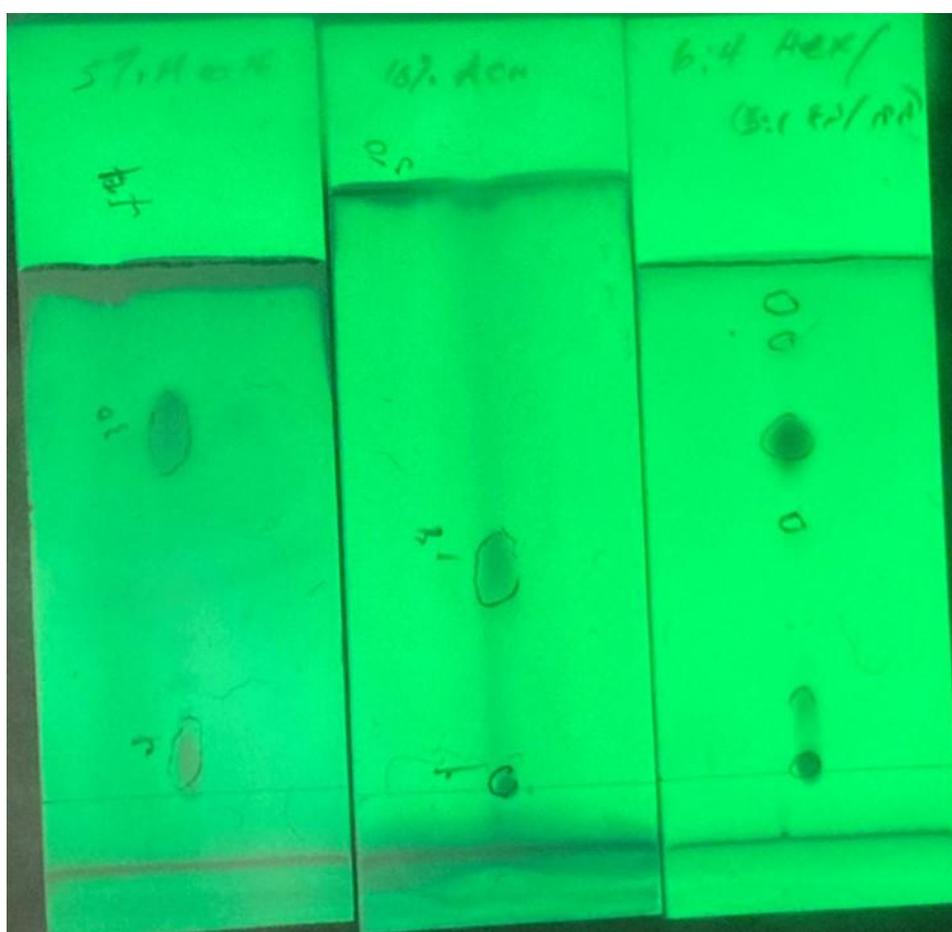


図 2. 異なる溶媒系を用いた反応混合物の TLC。左 - 5% MeOH in DCM。中 - 10% MeCN in DCM。右側 - 40% (3:1 EtOAc/IPA) in hexane。

Biotage® Isolera Dalton 2000 を用いたフラッシュクロマトグラフィーでは、EtOAc/IPA/ヘキサンのグラジエントが最も効果的な順相法であり、生成物 (+m/z 283) から主要副産物 (+m/z 164) を十分に除去することができました。DCM/MeOH と DCM/MeCN のいずれも、副生成物から生成物をそれほど効果的に分離しませんでした (図 3)。

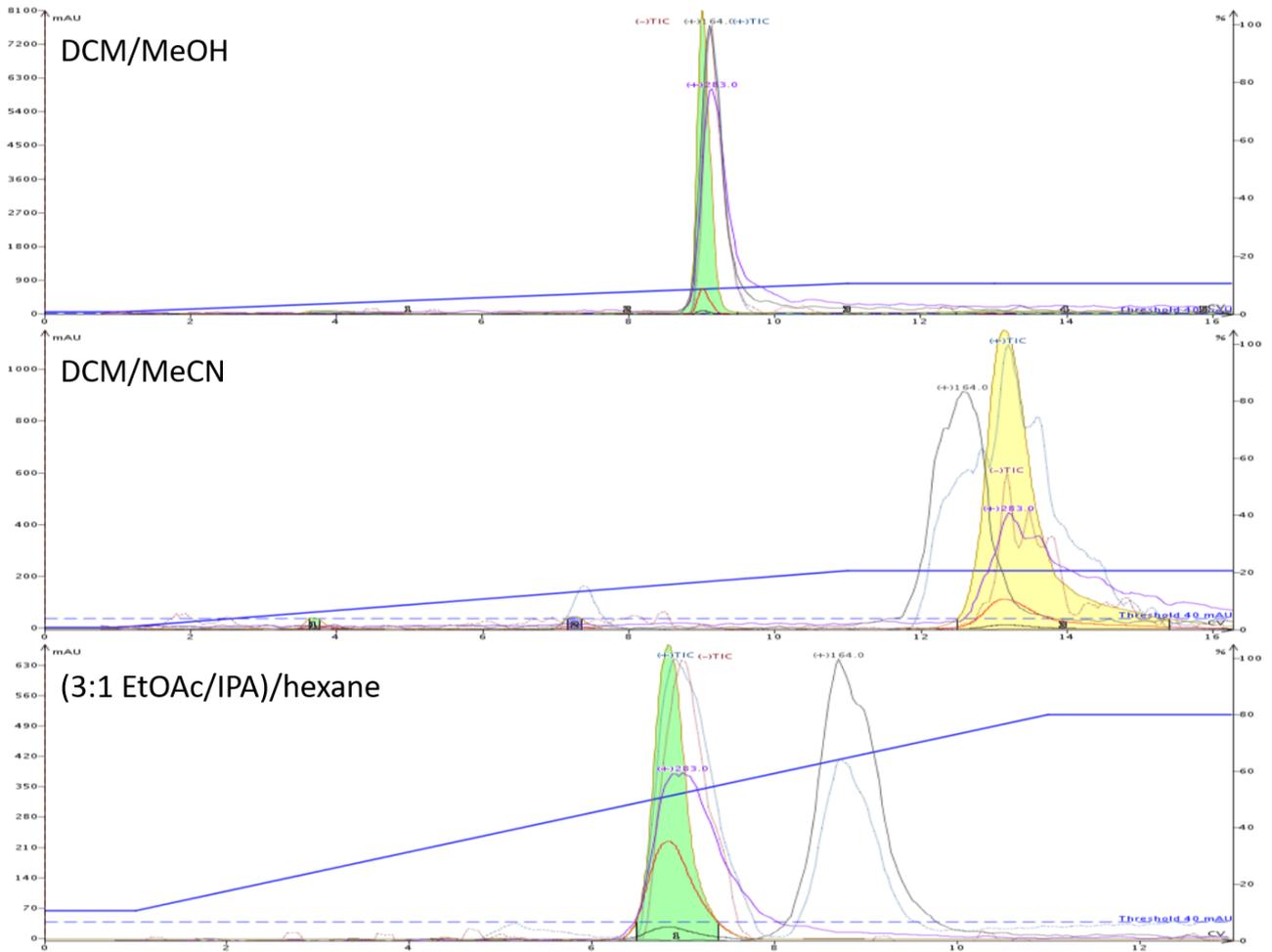


図 3. 反応混合物のフラッシュクロマトグラフィー比較。上段 - 0-10% MeOH in DCM (生成物と副生成物の分離なし)。中段 - 0-20% MeCN in DCM (生成物と副生成物の部分的分離)。下 - 10-80% (3:1 EtOAc/IPA) in hexane (生成物と副生成物の完全分離)。

従って、3つの順相フラッシュのうち、EtOAc/IPA/ヘキサンのメソッドは明らかに最高の精製を提供し、最も持続可能/グリーンな溶媒を使用しています。

この反応混合物には、さらに持続可能でグリーンな精製方法である逆相フラッシュクロマトグラフィーを使用することができます。確かに、生成物のフラクションから水を蒸発させる必要がありますが、それはそれほど大きな問題ではありません。

逆相カラムはシリカカラムよりも高価ですが、精製結果はもちろんのこと、環境安全性や持続可能性の向上も、順相よりも逆相の方がはるかに優れている可能性があります (図 4)。

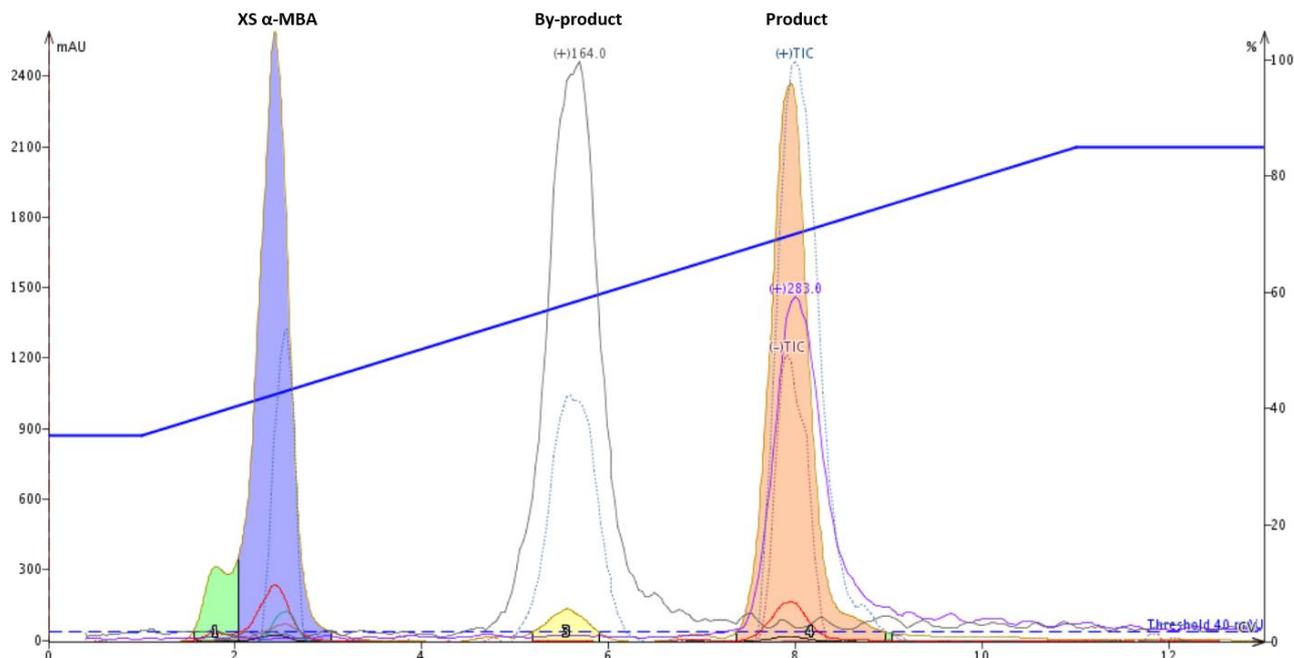


図 4. 反応混合物の逆相精製(35-85% MeOH in water)で生成物（ピンク色のピーク）を主要な副生成物と過剰な出発物質から分離する。

その中でも逆相は、廃棄物の発生が少ないため、最も持続可能な方法です...

- 有機溶媒の廃棄が少ない
- プラスチックカラムの廃棄が少ない (逆相カラムは再利用可能)

そこで、DCM/MeOH 精製法に代わる方法として、2つの選択肢を用意しました...

- 弱溶媒ヘキサンまたはヘプタンと強溶媒 3:1 EtOAc/EtOH または 3:1 EtOAc/IPA による順相系
- 逆相

逆相フラッシュクロマトグラフィーの詳細はこちらをクリックしてください (UI468 reversed-phase loading capacity whitepaper)

Learn More

元の記事 ; <https://selekt.biotage.com/blog/what-are-the-alternatives-to-dcm/meoh-for-polar-reaction-mix-purifications>



## 【vol. 9】フラッシュカラムクロマトグラフィを効率的にスケールアップする方法

July 24, 2018

Bob Bickler

合成および医薬化学者にとって、化合物は通常、最終製品に至るまでの過程で一度だけ作られます。その化合物が特定のターゲットに向けて活性を示すと、合成はスケールアップされ、精製もスケールアップが必要になります。同じことが天然物研究においても当てはまり、高価値の化合物が小規模で単離されると、より大きなスケールで単離する必要があります。

これらのシナリオはいずれも、他の非クロマトグラフィ精製技術がうまくいかない場合、スケールアップ/プロセス化学者にとって問題となります。このような場合には、別の合成経路や抽出工程が必要であるか、大規模なクロマトグラフィが用いられます。この投稿では、時間と溶媒消費を最小限に抑えながら、フラッシュクロマトグラフィをうまくスケールできる方法について説明します。

大きな商業的価値があると思われる化合物の合成または抽出のスケールアップの依頼を受け、コストを最小限に抑えながらこれを達成するための最善の方法を決定する必要があります。晶析や蒸留を試してみましたが、必要な純度レベルを得ることができず、時間的にも効率的ではありません。そこで必要になるのがクロマトグラフィです。

メソッドの開発と最適化に時間（およびお金）を費やす必要があるため、クロマトグラフィを行わないことをお勧めしますが、それが唯一の実行可能なオプションのようです。大規模なクロマトグラフィを迅速、効率的、最小のコストでどのように実行しますか？

さて、いくつかのオプションが存在します。ほとんどの場合、クロマトグラフィのスケールアップは直線的です。これは、小スケールで精製したどんな量の粗サンプルでも、同じ相対シリカ重量比で新たに合成した質量に対応できるように直接スケールアップできることを意味します。

例えば、粗精製バッチが 100g で、10g のフラッシュカラムで 500mg の精製に成功した場合（5%の負荷）、100g を精製するには 2000g のフラッシュカラムが必要です（ $100\text{g} / 5\% = 2000\text{g}$ ）。クロマトグラフィを成功させるためには、サンプル濃度（mg/mL）、負荷率（例：5%）、溶出グラジエント（開始/終了溶媒の割合、カラム容量でのグラジエント時間）、溶媒の線速度を同じにする必要があります。

スケールアップ係数を計算することもメリットがあります。スケールアップ係数は、小規模での精製サンプルの負荷による合成バッチサイズの比率です。上記の例を使用して、バッチサイズは 100 グラムであり、小規模精製は 0.5 グラムであったので、スケールファクターは 200 です。単に分離を実行するために必要とされる必要な大規模なスケールのカラムサイズを決定するために、小規模な精製カラムにスケールアップ係数を乗算します。表 1 は、5 グラム以上のカートリッジのスケールアップ係数を示しています。

エントリーを示します

検索:

カラムの大きさ(グラム)	相対負荷
5	1
10	2
25	5
50	10
100	20
200	40
340	68
750	150
1500	300
2500	500

13 項目中 1~10 項目を示します

この方法は機能しますが、溶媒と時間の消費の観点からは最適ではない場合があります。さらに説明するために、図 1 は、同一の 13 カラムボリューム (CV) 線形グラジエントと適切なスケール係数を使用した 3 つのスケールでの 5 成分サンプルの線形精製スケールアップを示しています。

1. 10 グラムカラムで 221 mL を消費し、80 mg を精製しました。
2. スケールファクター 2.5 の 25 グラムカラムでは、200mg を精製するために 552mL の溶媒を消費し、同様の精製結果が得られました。
3. 50 グラムのカラムを用いて、スケールファクター 5 で 400 mg を精製し、5 倍の溶媒 (1100 mL) を消費しても同じ結果が得られました。。

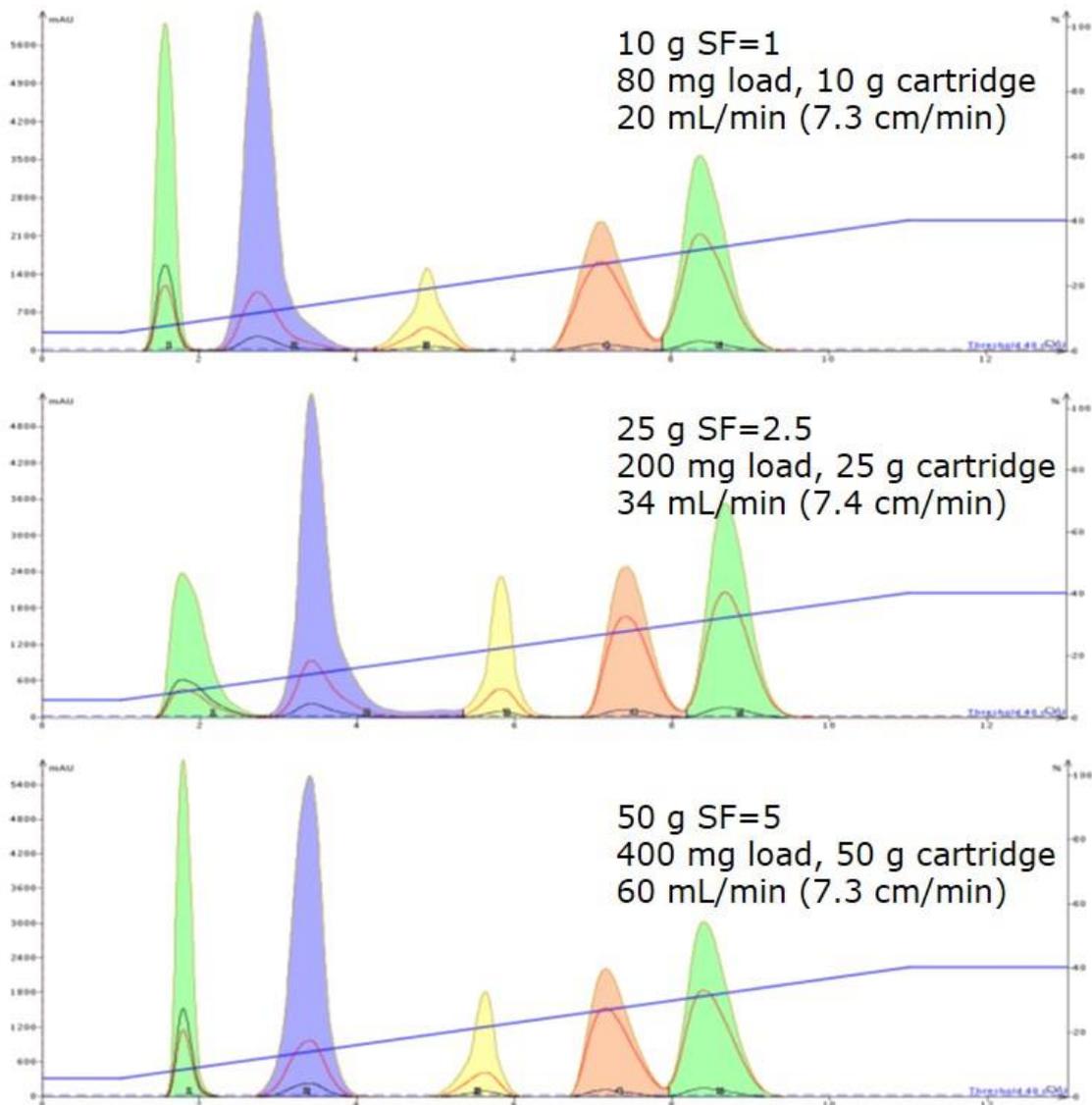


図 1. 線形勾配の直接スケールアップにより、カラムの大きさに基づく同一の分離と線形スケールアップが得られます。同じ物質移動速度を確保するために、各カラムサイズに対して線速度を維持しました。

線形的にスケールアップされていない唯一のパラメータは流量です。同じサンプルの質量移動速度を確保するために、溶媒の線速度を維持するために流量を変更しました。

線形勾配は多くの溶媒を消費するため、精製手順を最適化する必要があります。プロジェクトとプロダクトの成功に不可欠です。最適化とは、最小限の溶媒を使用して、可能な限り許容される最高の負荷で、最大量の標的化合物を迅速に単離することを意味します。

この目標を達成するための優れたスケールアップ戦略には、ランの早期終了（ターゲットが溶出を終了した直後にランを終了させる）を伴うアイソクラティック溶出、またはカラム洗浄機能を内蔵したステップグラジエントのいずれかを使用します。高性能カラム（粒子が小さく、表面積が大きい）  
(<https://bit.ly/31mjpSs>) を使用することで、サンプルの負荷が増加し、スループットが向上するため、スケールアッププロジェクトでは検討する必要があります。

私が研究室で使用している Isolera™フラッシュシステムの戦略には、5つの簡単なステップが組み込ま

れています。

- ・精製は順相が適している場合は、TLC による各種溶媒の評価を行います
- ・高性能フラッシュカラムの使用
- ・最良の TLC 結果に基づいて線形グラジエントを作成します
- ・この精製後、線形グラジエントをターゲット化合物に焦点を合わせた最適化されたステップグラジエントに変換します
- ・流量を調整して線速度を等しく保つことを確認しながら、必要なスケールでサンプルを精製します。

このアプローチの利点は、時間と溶媒が劇的に削減されることです。これにより、最終プロダクトのコストが削減されます (図 2)。

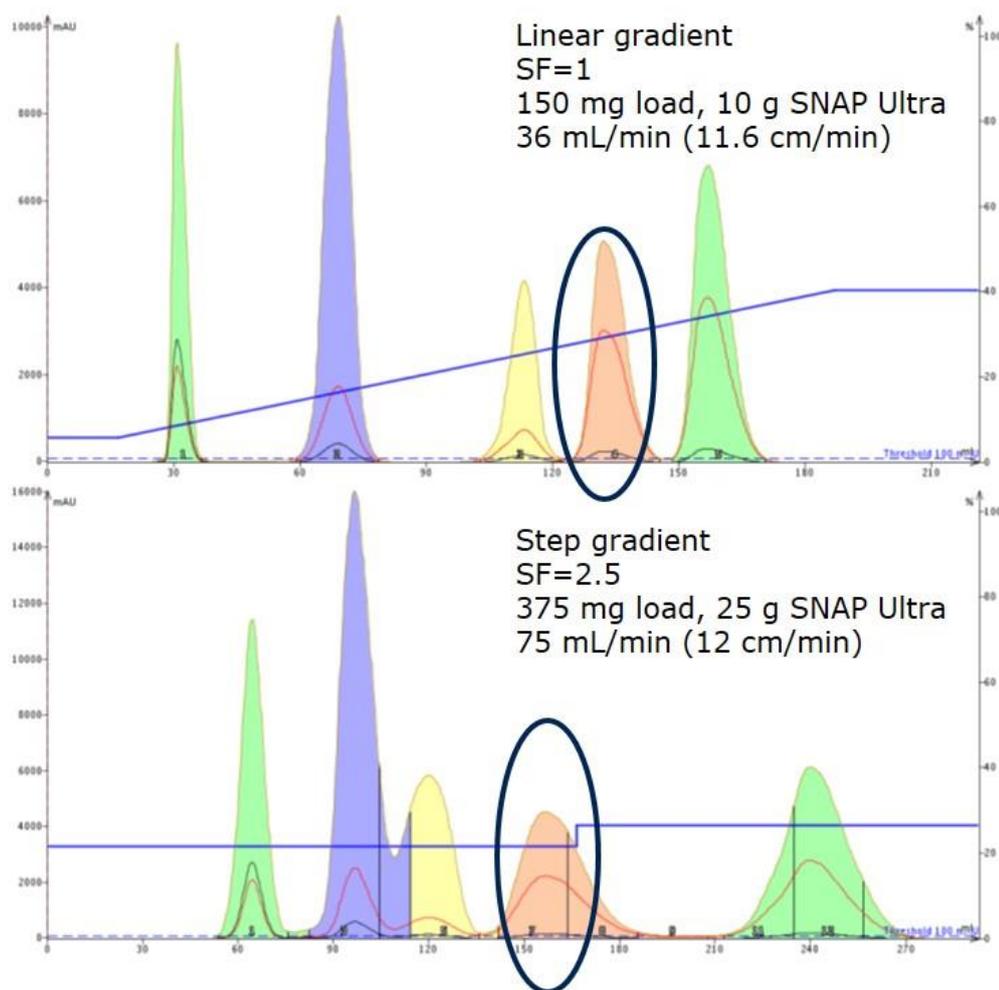


図 2. 線形グラジエントと高性能シリカから作成したステップグラジエントは、同じ線形負荷の増加を提供しながら、溶媒の消費量と精製時間を削減した。この例では、150 mg は 221 mL の 25  $\mu$ m、10 グラムのカートリッジで精製されましたが (第 4 の溶出化合物がターゲット)、25 グラムの 25  $\mu$ m カラムでステップグラジエントを使用すると、負荷は 375 mg に増加しましたが、達成するのに必要なのは 300 mL だけでした。

リニアグラジエント (13CV) の 10 グラムの Biotage® SNAP Ultra カートリッジでは、150mg のサンプルを精製するために 221mL と 6.1 分を消費しました (0.68mg/mL または 24.6mg/分)。私が使用した Biotage® Isolera システムは、リニアグラジエントをステップグラジエントに変換しました。

精製を 2.5 倍に拡大すると、25 グラムの SNAP Ultra カラムでサンプル量 (375 mg) の 2.5 倍の量をわ

わずか4分で精製し、ステップグラジエントでは300 mLの溶媒しか消費しませんでした。精製効率は1.25 mg/mL (0.68 mg/mLから)に向上し、スループットは93.75 mg/min (24.6 mg/minから)に増加しました。リニアグラジエントを用いて精製をスケールアップしても、生産性は向上しませんでした。

このスケールアップされた精製にステップグラジエントを使用することで、この方法の効率が向上し、コストが大幅に削減されました。気になる場合は、同じ原理が適用されるため、逆相精製のスケールアップにも同じアプローチが有用です。

元の記事 ; <https://bit.ly/2UcDoyX>



プロセススケール精製編



## 【vol. 16】 Biotage® Flash 400 は、CordenPharma Switzerland の環境に配慮した効率的な API 精製プロジェクトにおいて、プロセスコストを 50%削減しました。

Oct 26, 2021

製薬業界では、貴重な医薬品化合物を精製するために、大規模なクロマトグラフィーが唯一のソリューションであることがよくあります。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、社内の化学エンジニアの専門知識を活用してカスタムメイドのソリューションを作成することで、このような技術を導入する最もシンプルで効率的な方法のように思われます。しかし、このようなアプローチには多くの欠点があります。

多くの場合、製造環境に特化して設計された市販の精製システムは、魅力的な代替手段となります...

このプロジェクトでは、CordenPharma Switzerland 社がワークフローの効率化を図るため、Biotage® Flash 400 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。精製自体は数 Kg の大規模なバッチの粗い API (API の性質は独自のもの) でした。

- ✓ プロセスは、1 回の精製につき約 4~7.2kg のクルードを 5 回精製しました；不完全に精製された再クロマトグラフィーが必要なバッチを含む。
- ✓ ~41kg のクルードに必要な作業時間は、カラムのパッキング/アンパッキングを含めて約 18 日となります。
- ✓ 収量は 18.6kg (73.8%) で、HPLC-UV により純度 88.9%であることが確認されました。



図 1. (従来のプロセス) -精製クロマトグラフィー用のフィルターを再利用。

当初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全体の中でも高価な部類に入り、フィルター装置のメンテナンスにも時間がかかりました。そこで、市販されているシステムを使った代替方法を模索しました。



図 2. 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ためのカスタムプロセスワークフローに組み込まれました。

Biotage Flash 400 について、CordenPharma 社のチームは、このシステムが特注の社内ソリューションに比べていくつかの利点があると述べています：

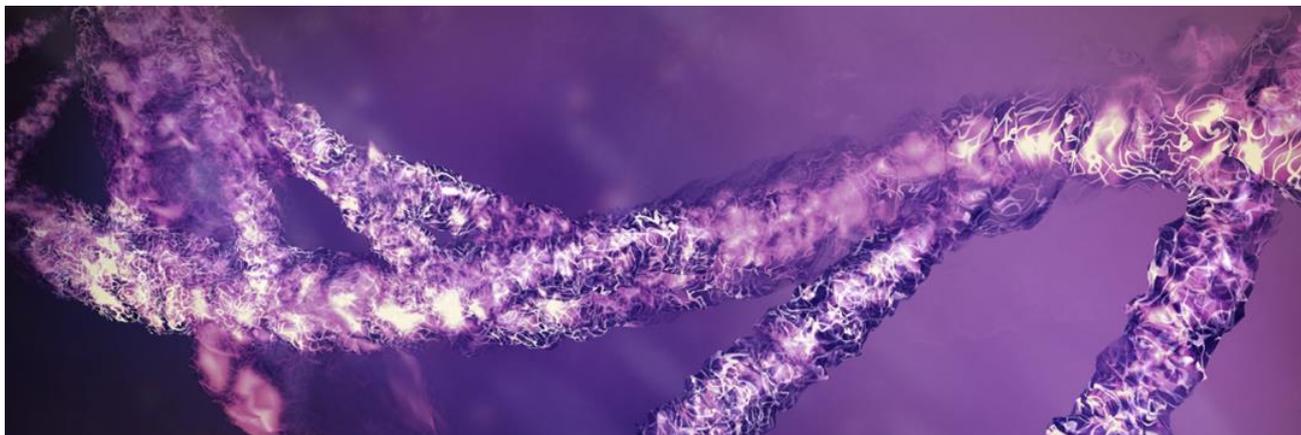
- » このシステムは、共通のメディアタイプを持つ機器群に適合するように設計されているため、スケールアップのプロセスがよりシンプルで堅牢なものとなります。
- » 製造環境に特化して設計されているため、例えば ATEX 防爆規格がシステムに組み込まれており、溶媒の送液方法や固定相メディアの取り扱い方法も設計されています。
- » このようなソリューションを実装するための専門知識は、サプライヤーによって提供されます。
- » サービスサポートが保証されており、高価なシステムのダウンタイムを最小限に抑えることができます。
- » シリカメディアは事前に組み立てられたカートリッジで提供されるため、保管、使用、廃棄が容易です（HP-API を使用するプロジェクトでは特に重要）。

Flash 400 システムを導入することで、オペレーターの作業時間を 13 日短縮し、化学品の収率を 15%以上向上させ、同時にプロセス運用コストを 50%削減することができました。

この記事の全文と詳細なプロセス指標をご覧になるには、以下をクリックしてください。

ダウンロード

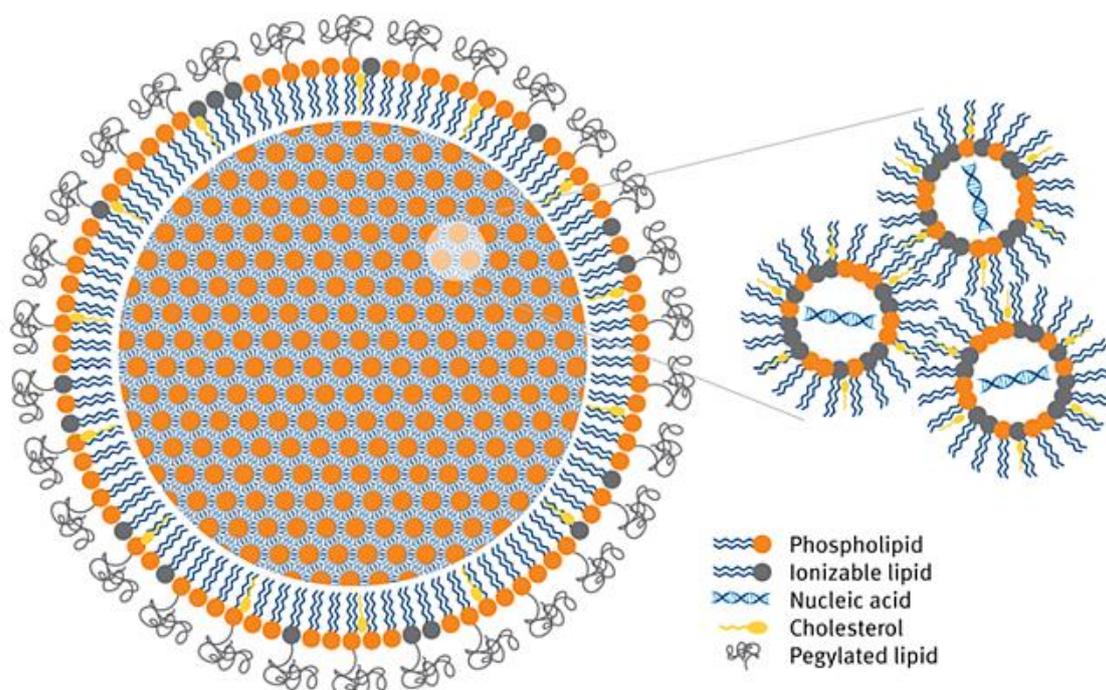
元の記事 ; <https://scaleup.biotage.com/ls-blog/biotage-flash-400-reduces-process-costs-by-50-in-a-greener-more-efficient-api-purification-project-at-cordenpharma-switzerland>



## 【vol. 17】グローバルな COVID-19 / mRNA ワクチン対応における Croda との協業

Oct 26, 2021

COVID-19 の蔓延を食い止めるために、治療法やワクチンなどによる世界的な取り組みが行われており、これらの革新的なアイデアによってもたらされる重要な利益を最適化するための多くの研究が行われています。近年、最も有望なアイデアの1つが、mRNA（メッセンジャーRNA）の利用です。COVID-19 ワクチンの中には、mRNA（ウイルスのタンパク質に含まれる、あるいは類似した構造をコードするもので、細胞の防御機構によってより容易かつ安全に識別される）を利用したものがあります。しかし、これらは送達と最大限の安定性のために、しばしば複雑な製剤を必要とします。これは、mRNA 自体が比較的壊れやすく、体内で分解されないように保護する必要があるためです。脂質は、体内で多くの化学的性質と機能を持つ化学物質であり、その貢献度は課題全体に大きく関わっています。mRNA と結合させ（さらに複雑な加工を施し）、正しい割合で、正しい種類の LNP（脂質ナノ粒子）を形成させることができます。LNP は、要するに、遺伝子やワクチンの情報を、よりうまく生物学的細胞に送り込み、効果を発揮させるための小型のシャトルです。



したがって、このプロセスでは、高品質の脂質を生産することが不可欠であることがわかります。しかし、従来の研究室での合成反応から、限られた時間の中でより大規模な商業的志向のプロセスへ移行することは、しばしば困難なことです。

2020年、Crodaは、COVID-19ウイルスの感染拡大という前例のない人道的な健康危機の高まりに関連して、まさにそのような課題をBiotageに持ちかけました。当時、mRNAワクチンの大量生産は始まったばかりであり、治療用途やLNPに使用する原料について、これほど大規模な世界的需要が発生したことはありませんでした。



迅速な対応の一環として、両社の技術チームは日常的に会合を持ち、スケールアップの課題について議論しました。Biotage® 自動ラボスケール精製システムを使用して効率的な精製方法を開発した後、技術移転を行い、より大きな Biotage® Flash 400 精製プラットフォームに適用した結果、既存のプロセスを大幅に改善することに成功しました。

ここをクリックして記事全文を読むと、より詳細なプロセスメトリクスを見ることができます。

ダウンロード

元の記事 ; <https://scaleup.biotage.com/ls-blog/collaborating-with-croda-in-the-global-covid-19/-mrna-vaccine-response>

# Your Complete Partner for Effective Chemistry

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：〒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)

Literature Number: eBookvol.1\_230801OSK

© 2023 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、脱漏等の責任は負いかねます。

Biotage ABが所有するすべての商標のリストは、[www.biotage.com/legal](http://www.biotage.com/legal) から確認することができます。本書に記載されているその他の製品および会社名は、各所有者の商標または登録商標または役務商標である可能性があります。これらは、説明および所有者の利益のためにのみ使用されるもので、権利を侵害する意図はありません。

© Biotage 2023

