

## 药物研发过程中合成化合物新的高级纯化 workflow

 Kosuke Nakajima<sup>1,2</sup>, Devadiga Navin<sup>3</sup>
<sup>1</sup> 岛津制作所, <sup>2</sup> Shimadzu (Asia Pacific) Pte Ltd., <sup>3</sup> Shimadzu Analytical (India) Pvt Ltd.

04-ad-0261-CN

### 特点描述

- ◆ 目标化合物的自动筛选功能可节省劳动力。
- ◆ ASAPrep™ 放大算法实现了从筛选步骤到纯化步骤的简便放大转移。

### 简介

目标化合物的合成、筛选和纯化在药物研发实验室中进行。这些步骤耗时长，因此需要改进整个 workflow。本文介绍了一种利用专门设计的软件，实现对 LC/MS 进行目标物筛选和制备纯化的全新自动化操作流程。

### 传统 workflow

图 1 显示了药物研发中目标化合物筛选和纯化的传统 workflow。首先，通过 LC-MS 对合成步骤中的粗品化合物进行分析，之后操作人员对每个结果进行检查。然后，通过传统的放大方法手动开发制备方法。最后，粗品化合物通过制备液相色谱进行纯化。

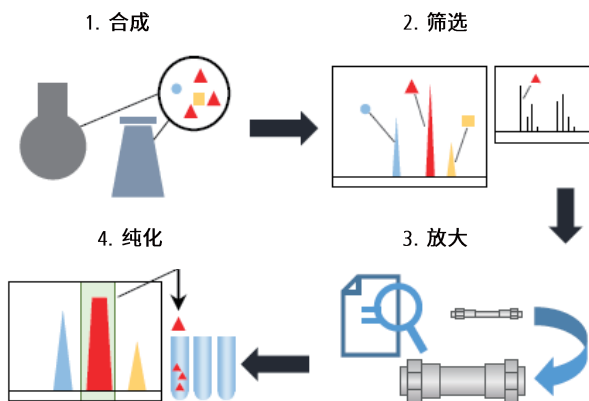


图 1 目标物筛选和纯化的传统 workflow

### 高级 workflow

#### 通过 Open Solution 进行自动筛选

典型的筛选步骤需要手动检查每个粗品化合物分离情况。Open Solution™ 是一种开放式软件，可协助从筛选到纯化的整个药物研发流程。该软件利用目标 m/z 信息和 MS 质谱法将粗样品分离情况自动分为三种类型（图 2）。



图 2 Open Solution 将粗品化合物分为三种情况

#### 通过 ASAPrep 自动放大

Open Solution 使用 ASAPrep™ 算法（从分析型到制备型的自动放大）创建了一个放大方法。该算法利用筛选结果的信息，为规模制备创建聚焦梯度曲线（图 3）。用户只需选择合格样品（绿色），然后一键启动纯化步骤。

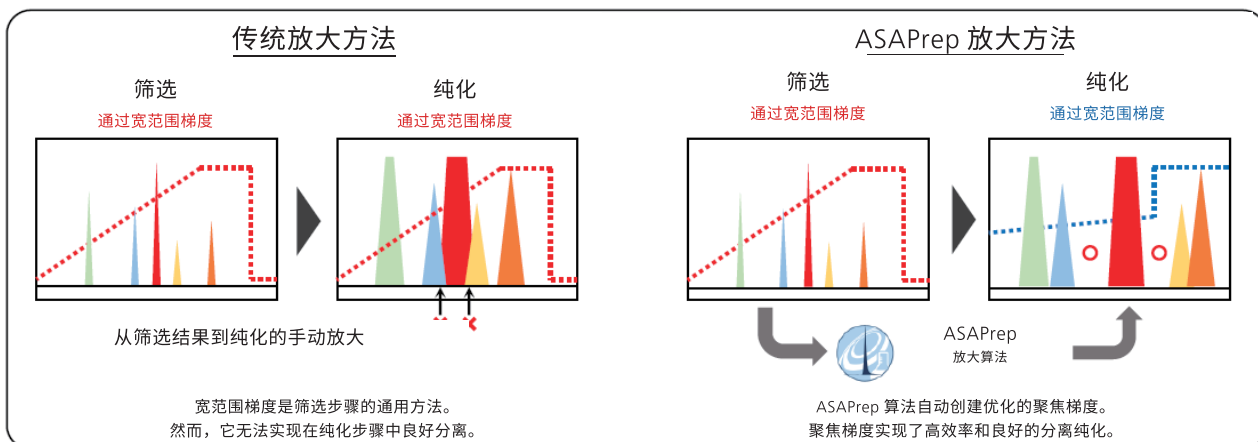


图 3 传统算法和 ASAPrep 算法的工作流比较

## 粗品药用化合物的筛选与纯化

我们针对三种含有杂质的药用化合物进行了筛选、放大和纯化。表 1 为筛选步骤的分析条件，表 2 为纯化步骤的分析条件。所有结果见表 3。LC-MS 分析 (LCMS-2020) 在筛选步骤中发现三个目标化合物，然后，ASAPrep 算法通过筛选结果，按每个目标化合物的保留时间计算出专用的聚焦梯度曲线。遵循 ASAPrep 算法的聚焦梯度在纯化步骤中显示出良好的分离效果，并通过 LCMS-2020 鉴定了每个化合物。

## 结论

本文介绍了从筛选到纯化的药物研发的高级工作流。Open Solution 软件和 ASAPrep 算法操作简单，可节省劳动力，同时能够自动检查筛选结果和开发制备方法。该纯化自动工作流有望提高生产力，降低劳动力成本。

表 1 筛选步骤的分析条件

色谱柱	: Shim-pack GISS C18 <sup>*1</sup> (100 mm×2.1 mm 内径, 1.9 μm)
流动相	: A) 0.1 % 甲酸水溶液 B) 0.1 % 甲酸乙腈溶液
流速	: 0.5 mL/min
时间程序	: B 浓度 5% (0 min) → 95% (3-4 min) → 5% (4.01-5 min)
柱温	: 40°C
进样量	: 1 μL
样品瓶	: 岛津 LabTotal™, LC 1.5 mL, 玻璃 <sup>*2</sup>
分析物	: 二甲基亚砷中的目标化合物 2 mg/mL
检测	: 254 nm (SPD-M20A) Pos./Neg., Scan m/z: 50-1000 (LCMS-2020)

<sup>\*1</sup>P/N: 227-30048-02 <sup>\*2</sup>P/N: 227-34001-01

表 2 纯化步骤的分析条件

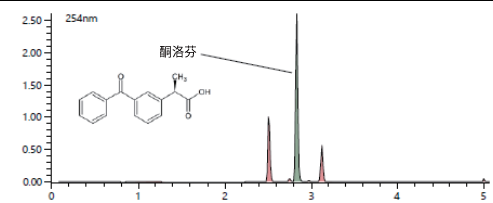
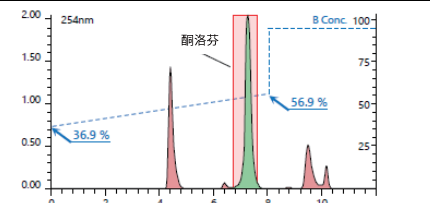
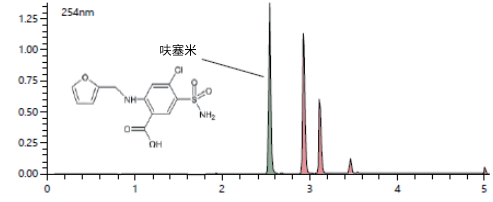
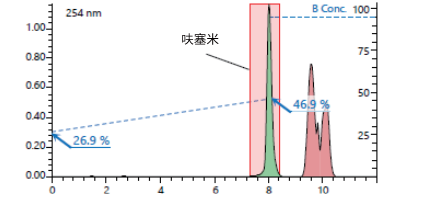
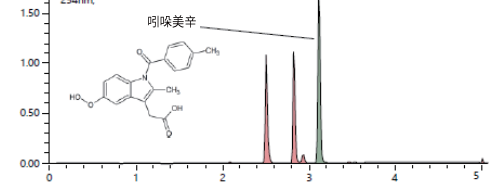
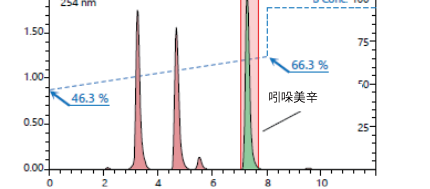
色谱柱	: Shim-pack GISS C18 <sup>*3</sup> (100 mm×20 mm 内径, 5μm)
流动相	: A) 0.1 % 甲酸水溶液 B) 0.1 % 甲酸乙腈溶液
流速	: 20 mL/min
时间程序	: B 浓度 XX <sup>*4</sup> % (0 min) → XX+20 % (8-12 min)
柱温	: 环境温度
进样量	: 400 μL
样品瓶	: 10mL 螺口小瓶 <sup>*5</sup>
分析物	: 二甲基亚砷中的目标化合物 20 mg/mL
检测	: 254 nm (SPD-20AV) Pos./Neg., Scan m/z50-1000 (LCMS-2020)

<sup>\*3</sup>P/N: 227-30066-02

<sup>\*5</sup>P/N: 220-97331-09

<sup>\*4</sup>XX: 聚焦梯度的初始 B 浓度

表 3 筛选和纯化步骤的结果

筛选色谱图	ASAPrep 算法	纯化色谱图
 <p>254nm 酮洛芬</p>	<p>目标物质量 254.28 保留时间 2.83 min 聚焦梯度 初始 B 浓度 36.9% 筛选结果 合格</p>	 <p>254nm 酮洛芬 B Conc. 100 36.9% 56.9%</p>
 <p>254nm 咪塞米</p>	<p>目标物质量 330.74 保留时间 2.53 min 聚焦梯度 初始 B 浓度 26.9% 筛选结果 合格</p>	 <p>254 nm 咪塞米 B Conc. 100 26.9% 46.9%</p>
 <p>254nm 吲哚美辛</p>	<p>目标物质量 357.79 保留时间 3.11 min 聚焦梯度 初始 B 浓度 46.3% 筛选结果 合格</p>	 <p>254 nm 吲哚美辛 B Conc. 100 46.3% 66.3%</p>

岛津应用云



Nexera、Open Solution、ASAPrep 和 Shim-pack 是岛津制作所在日本和 / 或其他国家的商标。



岛津企业管理 (中国) 有限公司  
岛津 (香港) 有限公司

<http://www.shimadzu.com.cn>

用户服务热线电话: 800-810-0439  
400-650-0439

免责声明:

\* 本资料未经许可不得擅自修改、转载、销售;  
\* 本资料中的所有信息仅供参考, 不予任何保证。  
如有变动, 恕不另行通知。

第一版发行日: 2022 年 1 月