

1P28 ラボオートメーションを志向した自動中量合成実験装置の開発研究

Development of an automatic medium-scale synthetic device for lab automation

○道田誠¹, 山本圭介², 大石保之³, 吉田弦⁴, 絹川洋司⁵, 八木紀幸⁵, 大国征司⁵, 中澤慎二⁶, 濱地美里⁶



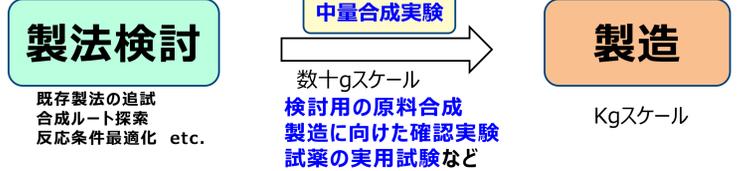
¹第一三共株式会社 テクノロジー本部 テクノロジー開発統括部 プロセス技術研究所
²(株)MIRA, ³ヤマト科学(株), ⁴吉田電気制御, ⁵(株)豆蔵, ⁶(株)エルピクセル

背景 / 目的

医薬品のプロセス研究において、数g～数十gスケールの実験は必須の検討項目であるが、スケールアップ実験は、あらかじめ決められた操作を、製造時間を考慮したタイムスケールで実施する必要があるため、通常より多くの時間を要する。そこで、プロセス研究の生産性向上を目的に、中量合成実験の自動化装置開発に着手した。

例) 実験タイムテーブル

8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
	試験準備 溶媒準備 秤量 器具セット	仕込み (原料はマニピュレーター)	反応モニタリング			クエンチ 分液 濃縮 晶析		ろ過 乾燥	



自動化に必要な要素技術

液体添加の要求仕様

- 複数種類の溶媒を添加可能
- 反応性の高い試薬も取り扱える
- 設定した上限温度で停止する

液体試薬添加

要求を満たす市販機器が無い
(上限温度制御、高反応性試薬など)

濃縮、液量測定

- 濃縮は液面の検知技術が必要
- 方法はいろいろあるがどれがいい?

サンプリング-分析

それぞれ既存の装置はあるが、独立していて自動化できない。

サンプリング-分析の要求仕様

- サンプリング後に直接分析できる
- 分析結果をリモートで解析できる

減圧濃縮の要求仕様

- 突沸させずに効率よく濃縮できる
- 目的の液量で自動で終了する

固体のハンドリング

- 難易度高い
- 実験操作の最初と最後に集中しているため、生産性への影響は比較的少ないと判断し、今回は見送り

分液操作

- 既存の釜底弁の開閉が困難
- 界面を正確に判定できない

分液操作の要求仕様

- 釜底弁をスムーズに開閉できる
- 分液界面をリアルタイムで検知する
- 界面検知と釜底弁を連動させる

500mlのセパラルリアクターをベースに開発

これら4つの要素技術を
開発することとした

ハード開発の検討結果

液体試薬添加 有機溶媒や水溶液などをリアクターに添加する

リアクターへ 切替バルブ

マルチバルブ1 (非水溶性) | マルチバルブ2 (水溶性)

シリンジポンプ1 | シリンジポンプ2

6種類を切り替え→シリンジポンプ→切替バルブへ

サンプリング-分析

①反応液をサンプリング
②バルブの流路を切り替えてHPLCに移送
③バルブ中で均一化、分析
④リモートデスクトップで解析

メラー製Easy Samplerと、島津HPLCを、スイッチングバルブを介して接続

SHIMADZU 島津製作所との協業
日本力研化学工業2022
サイマルプラットフォームで開発

- 定量分析も可能
- closedな環境でのサンプリング可能
- 一連の作業が無人で実施可能

高反応性試薬の滴下 反応性の高い試薬類をリアクターに滴下する

事前にシリンジをセット | 試薬秤量済みのシリンジを掴む | ストロークの長さを測定 | セパラムに刺し、設定時間で滴下

分液操作

分液の自動化に適したオリジナル釜底弁を製作

①軸を上下に動かすことで釜底を開閉する
②部分をカメラ+画像AIで監視し界面検知
③界面検知と連動させてバルブを閉める→分液

減圧濃縮

これらの組み合わせにより、自動での減圧濃縮が可能

325mL

カメラ

インバーター付き真空ポンプ

リアルタイムで沸点を検知し、減圧度を自動制御することで、突沸させることなく濃縮を進めることができる

画像AIシステム開発: エルピクセル株式会社

装置構成 模式図

Easy Sampler | 攪拌駆動系 | 内温計(常時) | pH計 & シリンジポンプ(オプション) | 真空ポンプ(減圧度自動制御) | 廃液タンク

排気(常時空室換気) | 均圧ライン | 室温保圧系統 | 真空系統 | 釜底弁駆動系 | 分液 | 廃液受け(6本) | シリンジ駆動系

ホトル(6本) ×2系統 (水/非水)

ホトル(6本) ×1系統 (精密・フロンティア) | ロボットアーム | カスタムシリンジ(20mL x 5本)

アーム駆動系

ユーザーインターフェースの開発

システム構成

- <自動操作系-1>
 - ロボットアーム操作
 - 釜底弁操作
 - 各種電磁弁の操作
 - シリンジポンプ操作
 - 真空ポンプ操作
- <独立(手動)操作>
 - 濃縮時蒸気冷却系(循環式恒温槽)
 - サンプリング-分析(Easy Sampler)
 - 温度調整(循環式恒温槽)
 - pHメーター、pH調整用ポンプ
- <自動操作系-2>
 - 攪拌操作(マルチカスターラー)
 - サンプリング-分析(Easy Sampler)
 - 温度調整(循環式恒温槽)
 - pHメーター、pH調整用ポンプ

制御ソフト1,2の上位のUIを開発

個人PC(操作-実行) ↔ IC Data Center (@AWS)

操作工程入力画面

操作をドラッグ&ドロップし、パラメータを入力

結果の出力

記録が追記される

各操作時の画像

UIの機能

Input: フォーシート読み込み or 操作工程入力 (Excel, CSV, ...)

Output: 実験の実行 | フォーシート作成

ポイント

- フォーシートから直接読み込んで実験が可能
- 条件の入力ミスなどが防げる
- 操作工程入力によるフォーシート自動生成
- 装置を使わない所員も利用
- 省力化、所内で書式統一
- 将来、フォーシートから関連資料の自動生成も視野

実験中画面

その場に居なくても会社PCから制御、監視可能

使用して感じたメリット

- その場に居なくても実験が進むため、他の業務が出来る
- 記録(時間、温度、pH、画像)が自動で記録されるメリットは大きい
- 実験装置を使わなくても操作工程入力画面からフォーシートの作成が可能

本システムの課題

外部から制御が出来ないソフトが含まれているため、それらを連携させるための仕組みを構築する必要があった。そのため、内部のシステム構成が複雑になっている。今後、使用する装置を見直し、よりシンプルな構成にしたい。

ソフト開発: 株式会社豆蔵

まとめ

中量合成実験の自動化装置システムの試作機を製作した。2024年より運用フェーズに入っており、社内でのプロジェクトに活用しながら更なる改善に向けた修正、改良を行っている。今後の展望としては、同様な自動化のニーズを持つ同業他社、システムインテグレーター、装置メーカーと協力し、ラボオートメーションを効率的に推進していきたい。

本装置開発のコンサルティング: 株式会社MIRA



利益相反(COI)開示
 発表内容に関連し、発表者の過去1年間の利益相反関係にある企業などは以下のとおりです。
 報酬: 第一三共株式会社

e-mail