**Introduction**

As the field of Fragment–Based Drug Discovery continues to mature there is an

increasing need for access to fragments of the highest quality.1 Whilst structural

and pharmacophysical properties are still key criteria when selecting compounds

to screen, the question of fragment solubility is an increasingly important factor

for researchers and practitioners in the field to consider.

Regardless of the biophysical technique applied (SPR, XRD, NMR, ITC, HCA

etc), full dissolution in the aqueous assay media is a prerequisite for successful

in vitro testing as poor solubility can compromise the robustness of the screening

data through aggregation and promiscuous inhibition.2 Fragment hits with

poor aqueous solubility are also more prone to lead to evolved analogues with

inferior ADME properties such as plasma protein binding and poor systemic distribution.

Selection of high quality, soluble fragments as start-points can reduce

the likelihood of attrition when developing leads and further expedite the overall

drug discovery process.

The Maybridge Ro3 Fragment library is acknowledged to provide high quality

fragments that harness the diverse and pharmacophore rich nature of the Maybridge

portfolio as well as incorporating the strict pharmacophysical attributes

required in meeting the Rule of 3 criteria.3

Although a number of solubility prediction tools are available, most have been

built around drug-like molecules which fit Lipinski’s rules, the same calculations

when applied to smaller fragment-like molecules are much less reliable. As part

of the continued drive to enrich the data surrounding each fragment a study

was carried out, in collaboration with STEMR, a sister company within Thermo

Fisher Scientific, to experimentally assess the solubility of each member of

the library. The Clarity solubility station with integrated Integrity data handling

software allowed for 100-200 experiments to be run per day (depending on the

protocol), providing data on compound solubility in both DMSO and aqueous

phosphate buffer.

Введение  
В области фрагментов на основе обнаружения наркотиков продолжает развиваться есть  
растущая потребность в доступе к фрагментам из самых высоких quality.1 Хотя структурные  
и pharmacophysical свойства еще Ключевыми критериями при выборе соединений  
на экран, вопрос о фрагменте растворимость становится все более важным фактором  
для исследователей и практиков в области, чтобы рассмотреть.  
Независимо от биофизической техники применяются (SPR, РСА, ЯМР, ЦМТ, HCA  
и т.д.), полное растворение в водной среде анализа является необходимым условием для успешной  
В лабораторных испытаний, плохой растворимости может поставить под угрозу надежность отбора  
данные по агрегации и беспорядочные inhibition.2 хиты фрагмента с  
плохой растворимостью в воде также более склонны приводить к развивались аналогов с  
уступают свойствам ADME, таких как связывания с белками плазмы и плохой системный распределения.  
Выбор высокого качества, растворимые фрагменты начального пункта может уменьшить  
Вероятность истощения при разработке потенциальных клиентов и дальнейшего ускорения общего  
Процесс открытия новых лекарств.  
Фрагмент Maybridge RO3 библиотека признана обеспечить высокое качество  
Фрагменты, которые используют разнообразные и фармакофор богатая природа Maybridge  
портфеля, а также включение строгое pharmacophysical атрибуты  
требуются в удовлетворении Правило 3-criteria.3  
Несмотря на целый ряд инструментов предсказания растворимости доступны, большинство из них  
построен вокруг наркотиков-подобные молекулы, которые соответствуют правилам Липинский, тот же расчеты  
при нанесении на меньший фрагмент-подобные молекулы, гораздо менее надежны. В рамках  
продолжающихся диск для обогащения данных, окружающих каждый фрагмент исследования  
была проведена в сотрудничестве с STEMR, дочерняя компания в течение Thermo  
Fisher Scientific, экспериментально оценить растворимость каждого члена  
библиотеки. Станция Clarity растворимости с интегрированной обработки целостности данных  
Программное обеспечение позволило 100-200 экспериментов, которые будут работать в день (в зависимости от  
протокол), предоставление данных о растворимости соединения в обоих ДМСО и водно  
фосфатного буфера.

**The Maybridge Fragment Range**

The Maybridge Fragment range has been developed to provide not only the quality

and structural diversity scientists have come to expect from Maybridge products,

but also the flexibility to meet their needs. The choice of superior off the shelf

collections and the ability to “cherry-pick” from our carefully selected fragment

lists when creating bespoke libraries provides an essential blend of convenience

and control for the design and execution of Fragment screening programmes.

The Maybridge Ro3 (1000) and Ro3 500 libraries have been carefully engineered

to provide a premium selection of high quality fragments which are available in

range of convenient formats to support the broad arena of fragment screening

research.4 Both libraries benefit from a number of key features such as high purity

(≥95%), Rule of Three (Ro3) compliance,4 quantifiable diversity through the

application of industry standard chemometrics.5

Both Ro3 libraries and their sister sets in the Maybridge Fragment Range tap into

the pharmacophore-rich Maybridge portfolio which has been developed over the

past 45 years and which spans the small molecule building block and screening

compound arenas, similar to the fragment based drug discovery bridges the gap

Диапазон Maybridge Фрагмент  
Диапазон Maybridge Фрагмент была разработана, чтобы обеспечить не только качество  
и структурного разнообразия ученые пришли к ожидать от продуктов Maybridge,  
но и гибкость для удовлетворения их потребностей.Выбор высшего полки  
коллекции и возможность "вишневый выбор" из наших тщательно отобранных фрагментов  
Списки при создании библиотеки на заказ обеспечивает необходимую сочетание удобства  
и контроля за разработку и выполнение программ Фрагмент скрининга.  
Maybridge RO3 (1000) и RO3 500 библиотек были тщательно спроектированы  
обеспечить премию выбор высокого качества фрагментов, которые имеются в  
спектр удобных форматов для поддержки широкого арене фрагмент скрининга  
research.4 Обе библиотеки выгоду от ряда ключевых функций, таких как высокая чистота  
(≥ 95%), Правило трех (RO3) соответствия, 4 количественному разнообразию через  
Применение стандартных chemometrics.5  
Оба RO3 библиотек и их сестре множеств в диапазон крана Фрагмент Maybridge в  
фармакофор богатых Maybridge портфеля, которая была разработана на  
последние 45 лет и которая охватывает небольшой блок молекулы и скрининг  
Соединение арены, похожий на фрагмент основе лекарственных препаратов устраняет разрыв

**Materials & Methods**

Clarity Solubility Station6

Developed in collaboration with partners at Pfizer and the Illinois Institute of

Technology, the Clarity solubility station with integrated Integrity software is a

powerful tool for determining solubility and crystallisation profiles. Precise heating

and data collection of up to 10 reactor cells in parallel provides rapid measurement

of solubility under a range of conditions whilst each individual infra red

transmission detector allows turbidity/solubility measurement to a standardised

endpoint (threshold).

Solubility Protocol

A solubilisation protocol was designed to be representative of the techniques used

by fragment screening practitioners and returns a definitive “soluble” or ”insoluble”

result for each fragment at the following concentrations:

***a) 200mM DMSO***

***b) 5mM aqueous buffer (containing 2.5% DMSO)***

***c) 1mM aqueous buffer (containing 0.5% DMSO)***

The experimental conditions were engineered to incorporate a three stage warming/

cooling cycle to maximise the chances for dissolution and mirror techniques

often used for screening sample preparation.

• Warm from 25oC to 40oC over 3min

• Hold at 40oC for 2minutes

• Cool from 40oC to 25oC over 3min

The choice of buffer and concentration is driven by developments in the field

where practitioners opt for the convenience of DMSO stock for throughput purposes

and increased solubility in aqueous systems. The aqueous buffer of 20mM

phosphate buffer (adjusted to pH 7.5) is widely used in fragment sample preparation

and screening as it is both NMR transparent and at the optimal concentration

to provide pH control whilst not promoting unwanted salting effects.

**Results**

A series of validation analyses were carried out in order to attune the arbitrary

transmission scale to a visual “pass”. The value of 78 ATU (Arbitrary Transmission

Units) was found to be the optimal threshold value for the study, above which the sample was soluble.

Материалы и методы  
Ясность Растворимость Station6  
Разработанная в сотрудничестве с партнерами на Pfizer и институт Иллинойса  
Технология, станция Clarity растворимости с интегрированным программным обеспечением целостности является  
мощный инструмент для определения растворимости и кристаллизации профилей. Точные отопления  
и сбора данных до 10 реакторов клеток в параллельном обеспечивает быстрое измерение  
растворимости при различных условиях в то время каждый инфракрасные  
Передача Детектор позволяет мутность / растворимость измерения стандартизированным  
Конечная точка (порог).  
Растворимость протокола  
Протокол солюбилизации был разработан, чтобы быть представителем методов, используемых  
по фрагменту скрининга практиков и возвращает окончательный «растворимой» или «неразрешимых»  
результат для каждого фрагмента в следующих концентрациях:  
а) 200 мМ ДМСО  
б) 5 мМ водного буфера (содержащего 2,5% ДМСО)  
в) 1 мМ водного буфера (содержащего 0,5% ДМСО)  
Условия эксперимента были спроектированы, чтобы включить в три этапа потепления /  
цикл охлаждения, чтобы максимально увеличить шансы для растворения и зеркала методы  
часто используется для скрининга подготовки образца.  
• Теплый от 25 ° C до 40 ° C в течение 3 мин  
• Держите при 40 ° С в течение 2 минут  
• Охлаждение от -40 до 25 ° C в течение 3 мин  
Выбор буфера и концентрации обусловлен событиями в области  
где практикующие выбирают для удобства складе ДМСО пропускной целей  
и повышению растворимости в водных системах.Водного буфера 20 мМ  
фосфатный буфер (доводят до рН 7,5), широко используется в фрагменте пробоподготовки  
и скрининга как это и ЯМР прозрачным и при оптимальной концентрации  
обеспечить контроль рН в то время не способствует нежелательных эффектов соления.  
Результаты  
Серия проверки анализы были проведены для того, чтобы настроиться произвольного  
Передача шкале визуальных "пас".Значение из 78 ATU (Произвольная передача  
Единиц) было установлено, что оптимальное значение порога для исследования, над которым образца была разрешима.

The initial phase of the study, where solubility in DMSO

at 200mM was assessed, confirmed that >99% of the 1000

compounds tested were experimentally soluble. The insoluble

compounds were either salts which subsequently dissolved

in aqueous buffer and three compounds which had

decomposed and the compound was immediately removed

from the library.

The 200mM DMSO solutions were used as stock for aqueous

dilution to either 5mM or 1mM. The concentration of

DMSO ranged from 2.5% to 0.5% depending on dilution.

It was found that 94% of the 1000 Ro3 compounds were

experimentally soluble at ≥1mM with the majority soluble

at ≥5mM (62%) (see figure 3). Only 26 compounds required

heat (40oC) for dissolution.

The study found 62 compounds which were insoluble under

the protocol conditions. These compounds were replaced

with structurally similar, Ro3 compliant alternatives from

the Maybridge Fragment Collection, which have had their

aqueous solubility experimentally assured.

**Protocol Validation and Data**

**Analysis**

Validation of the Clarity Endpoint Data

As part of the study a visual check was made for each sample

in order to assess the accuracy of the Clarity solubility station

and the validity of the results obtained by applying a

fixed transmission endpoint.

When viewed graphically (figure 4, where red/pink are insoluble

and green/light green are soluble) the two sets of

data for solubility assessment at 5mM show good correlation

(96.9%).

Closer visual inspection of those outlying samples where a

negative visual result / positive transmission result was obtained,

showed that macro-aggregation or “oiling” were the

cause. The reasons are less clear when a positive visual result/

negative transmission result was obtained and further

investigation is needed for these cases.

The Effect of Molecular Weight on Solubility

The results show that molecular weight is directly proportional

to the percentage of the 62 insoluble compounds at a

given molecular weight. Figure 5 shows the molecular weight

distribution of the Maybridge Ro3 library along w

Начало формы

На начальном этапе исследования, где растворимость в ДМСО  
на 200 мм была оценена, подтвердил, что> 99% в 1000  
исследованных соединений были экспериментально разрешима. Нерастворимый  
Соединения были либо солей, которые впоследствии растворенного  
в водном буфере и три соединения, которые были  
разлагаются и соединение было немедленно удалено  
из библиотеки.  
200мМ решения ДМСО были использованы в качестве наличии для водной  
разбавления либо 5 мМ или 1 мМ. Концентрация  
ДМСО варьировались от 2,5% до 0,5% в зависимости от разбавления.  
Было обнаружено, что 94% из 1000 RO3 соединения были  
Экспериментально растворимые в ≥ 1 мМ с большинством растворимый  
при ≥ 5 мМ (62%) (см. рисунок 3). Только 26 соединений требуются  
тепла (40 º C) для растворения.  
В ходе исследования было 62 соединений, которые нерастворимы в  
Протокол условиях. Эти соединения были заменены  
со структурно похожи, RO3 совместимой альтернативы из  
Коллекция Maybridge фрагментов, которые имели свои  
растворимость в воде экспериментально обеспечена.  
Протокол проверки и данных  
Анализ  
Проверка данных Clarity Endpoint  
В рамках исследования визуальной проверки был сделан для каждого образца  
Для оценки точности станции растворимости Clarity  
и обоснованность полученных результатов, применяя  
фиксированной конечной передачи.  
При осмотре графически (рис. 4, где красный / розовый нерастворимых  
и зеленый / светло-зеленый, растворимые) двух наборов  
данные для оценки растворимости в 5 мМ показать хорошую корреляцию  
(96,9%).  
Ближе визуальный осмотр этих отдаленных образцов, где  
отрицательный результат визуального / позитивный передач результат был получен,  
показал, что макро-агрегации или "смазки" были  
вызывают. Причины менее ясно, когда положительный визуальный результат /  
Отрицательный результат был получен передачи и дальнейшего  
исследования необходимы для этих случаев.  
Влияние молекулярного веса на растворимость  
Результаты показывают, что молекулярная масса прямо пропорциональна  
в процентах из 62 нерастворимых соединений в  
данного молекулярного веса. На рисунке 5 показана молекулярная масса  
Распределение Maybridge RO3 библиотеку вместе со

Відмінити редагування

Alpha

Na nachalʹnom etape issledovaniya, gde rastvorimostʹ v DMSO  
na 200 mm byla otsenena, podtverdil, chto> 99% v 1000  
issledovannykh soyedineniy byli eksperimentalʹno razreshima. Nerastvorimyy  
Soyedineniya byli libo soley, kotoryye vposledstvii rastvorennogo  
v vodnom bufere i tri soyedineniya, kotoryye byli  
razlagayutsya i soyedineniye bylo nemedlenno udaleno  
iz biblioteki.  
200mm resheniya DMSO byli ispolʹzovany v kachestve nalichii dlya vodnoy  
razbavleniya libo 5 mm ili 1 mm. Kontsentratsiya  
DMSO varʹirovalisʹ ot 2,5% do 0,5% v zavisimosti ot razbavleniya.  
Bylo obnaruzheno, chto 94% iz 1000 RO3 soyedineniya byli  
Eksperimentalʹno rastvorimyye v ≥ 1 mM s bolʹshinstvom rastvorimyy  
pri ≥ 5 mM (62%) (sm. risunok 3). Tolʹko 26 soyedineniy trebuyutsya  
tepla (40 º C) dlya rastvoreniya.  
V khode issledovaniya bylo 62 soyedineniy, kotoryye nerastvorimy v  
Protokol usloviyakh. Eti soyedineniya byli zameneny  
so strukturno pokhozhi, RO3 sovmestimoy alʹternativy iz  
Kollektsiya Maybridge fragmentov, kotoryye imeli svoi  
rastvorimostʹ v vode eksperimentalʹno obespechena.  
Protokol proverki i dannykh  
Analiz  
Proverka dannykh Clarity Endpoint  
V ramkakh issledovaniya vizualʹnoy proverki byl sdelan dlya kazhdogo obraztsa  
Dlya otsenki tochnosti stantsii rastvorimosti Clarity  
i obosnovannostʹ poluchennykh rezulʹtatov, primenyaya  
fiksirovannoy konechnoy peredachi.  
Pri osmotre graficheski (ris. 4, gde krasnyy / rozovyy nerastvorimykh  
i zelenyy / svetlo-zelenyy, rastvorimyye) dvukh naborov  
dannyye dlya otsenki rastvorimosti v 5 mM pokazatʹ khoroshuyu korrelyatsiyu  
(96,9%).  
Blizhe vizualʹnyy osmotr etikh otdalennykh obraztsov, gde  
otritsatelʹnyy rezulʹtat vizualʹnogo / pozitivnyy peredach rezulʹtat byl poluchen,  
pokazal, chto makro-agregatsii ili "smazki" byli  
vyzyvayut. Prichiny meneye yasno, kogda polozhitelʹnyy vizualʹnyy rezulʹtat /  
Otritsatelʹnyy rezulʹtat byl poluchen peredachi i dalʹneyshego  
issledovaniya neobkhodimy dlya etikh sluchayev.  
Vliyaniye molekulyarnogo vesa na rastvorimostʹ  
Rezulʹtaty pokazyvayut, chto molekulyarnaya massa pryamo proportsionalʹna  
v protsentakh iz 62 nerastvorimykh soyedineniy v  
dannogo molekulyarnogo vesa. Na risunke 5 pokazana molekulyarnaya massa  
Raspredeleniye Maybridge RO3 biblioteku vmeste so

Новинка! Утримуючи клавішу Shift, натискайте та перетягуйте слова вище, щоб змінити порядок. [Відхилити](http://translate.google.ru/)

Приклад використання слова "":

автоматично перекладено Google

Словник

Конец формы

Перетягніть файл або посилання сюди, щоб перекласти документ або веб-сторінку.

Перетягніть посилання сюди, щоб перекласти веб-сторінку.

Тип файлу, який ви перетягуєте, не підтримується. Спробуйте файли інших типів.

Тип посилання, яке ви перетягуєте, не підтримується. Спробуйте посилання інших типів.

Experimental Vs Calculated data

A study was recently carried out in collaboration with Dr Igor Tetko of VCCLab

and the University of Neuherberg to investigate the accuracy of in silico solubility

prediction for small fragment-like molecules, using the Ro3 library as a model set.

The ALogPS algorithm derived aqueous solubility data was used to predict the

probability of a molecule to be insoluble at a pre-defined solubility threshold

(5mmol/l).7, 8, 9 Figure 6 illustrates the correlation between experimental and calculated

data and shows a clear trend towards higher transmission values (solubility)

as the probability for dissolution increases.

**Conclusions**

• Compounds in the Maybridge Ro3 Fragment Library are experimentally assured

to be soluble at >1mM in aqueous media at biological pH.

• Compounds in the Maybridge Ro3 Fragment Library have a high solubility in

DMSO solution (>200mM).

The solubility profile of the recently upgraded Maybridge Ro3 Library is shown

Экспериментальные Vs Расчетные данные  
Исследование, недавно проведенное в сотрудничестве с д-ром Игорем Тетко из VCCLab  
и Университета Neuherberg исследовать точность растворимости кремний  
прогноз на небольшом фрагменте-подобные молекулы, используя RO3 библиотеку как модель набора.  
ALogPS алгоритма, полученные данные водного растворимость была использована для прогнозирования  
вероятность того, что молекула неразрешимой на заранее определенный порог растворимости  
(5 ммоль / л) .7, 8, 9 Рисунок 6 иллюстрирует корреляцию между экспериментальными и расчетными  
данные и показывает явную тенденцию к высшей передаче значения (растворимости)  
как вероятность распада увеличивается.  
Выводы  
• соединений в библиотеке Фрагмент Maybridge RO3 экспериментально заверил  
быть растворимы в> 1 мМ в водной среде при рН биологических.  
• соединений в библиотеке Фрагмент Maybridge RO3 имеют высокую растворимость в  
ДМСО раствора (> 200 мМ).  
Растворимость профиля недавно обновили библиотеку Maybridge RO3 показано