

[愛滋病患者的福音]

5- 氟胞嘧啶的一步連續流合成法

在非洲大約每年有超過62萬死於愛滋病，其中有20%的愛滋病毒/愛滋病相關死亡是因為對隱球菌性腦膜炎（CM）真菌感染。而美國傳染病學會（IDSA）推薦的治療CM有效的藥物之一的氟胞嘧啶，在非洲卻因為其相對較高的製造成本和缺乏仿製藥製造商而面臨短缺。傳統的氟胞嘧啶是一個昂貴的四步製造工藝，今天就給大家介紹氟胞嘧啶的一步連續流合成法，相信該方法的廣泛使用，能為全球的愛滋病患者帶來福音。

此外，**氟胞嘧啶1**（圖1）是合成**卡培他濱**（Capecitabine）2和**恩曲他濱**（Emtricitabine）3（抗HIV）的重要中間體。卡培他濱是第一個FDA批准的口服化療藥物（1998），年銷售額超過6.4億美元。恩曲他濱也可用在用在各種組合療法中來治療愛滋病，比如以下兩暢銷產品：Atripla（BMS，2012年銷售額為29億美元）和Truvada（主要成分是恩曲他濱和替諾福韋，吉利德，2012年銷售額為23億美元）。

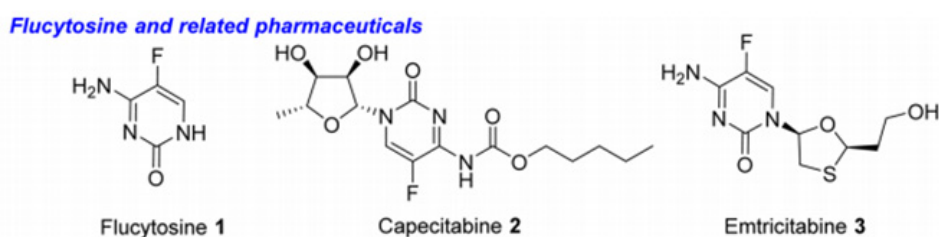


圖1. 三種與氟胞嘧啶有關的重要藥物

1 合成概述

Current manufacturing process for Flucytosine

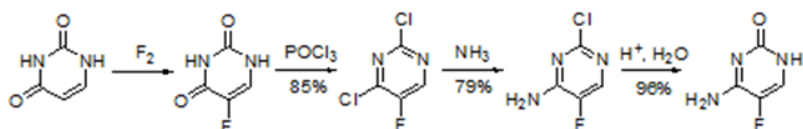


圖2. 氟胞嘧啶的傳統工藝

該工藝通過氟化、氯化、氨化及水解四步合成氟胞嘧啶。過程長，經濟上不合算。顯然如果能用一步法直接合成氟胞嘧啶，這對於生產和製造成本都有著巨大優勢。一步連續流合成法如圖3所示：

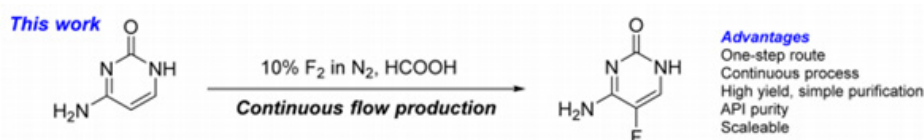


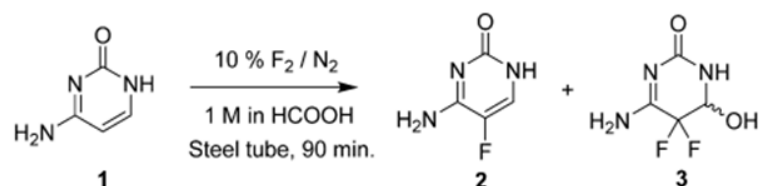
圖3. 氟胞嘧啶的一步法連續流新工藝

原則是直接使用氟氣氟化廉價的胞嘧啶。這種可適用於放大生產氟胞嘧啶的簡化方法未見其他文獻報導。

2 實驗結果

實驗結果對比，如圖4所示，使用連續流反應器，收率從原來的63%，提升至83%，提升幅度很大。另外，選擇性也達到了95：5(產品VS過度氟化雜質)。

Table 1. Synthesis of Flucytosine



cytosine 1	fluorine	conversion	2:3	yield 2
Batch Conditions				
1.0 equiv	1.75 equiv	>99%	44:56	38%
Steel Tube Flow Reactor				
4 mmol h ⁻¹	4 mmol h ⁻¹	95%	93:7	66%
4 mmol h ⁻¹	4.5 mmol h ⁻¹	98%	93:7	64%
4 mmol h ⁻¹	5 mmol h ⁻¹	>99%	95:5	63%
Pilot Scale Silicon Carbide Continuous Flow Reactor				
0.54 mol h ⁻¹	0.7 mol h ⁻¹	>99%	95:5	83% ^a

^aIsolated 59 g of flucytosine (>99.9% purity) after 1 h flow reaction. See Supporting Information for details of laboratory equipment and experimental procedures.

圖4. 氟胞嘧啶的一步法連續流新工藝結果

3 實驗設置示意圖，如圖5所示

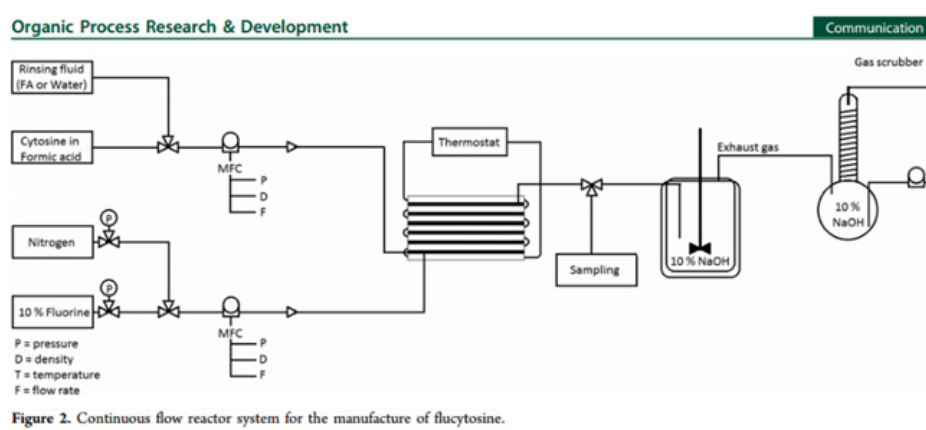


圖5. 氟胞嘧啶的一步法連續流新工藝過程示意圖

4 結論

初步實驗表明該方法是完全可行的。連續流反應器高效的混合對於提高反應的選擇性是有幫助的，收率大幅提高。這種連續合成的方式操作簡單，可以從廉價的反應物料開始且過程易於生產放大。因此，總體工藝成本得到了很好的控制。氟胞嘧啶的這種低成本合成方法將有助於滿足低收入國家的藥物需求，使得愛滋病更容易得到控制。

初步實驗表明該方法是完全可行的。連續流反應器高效的混合對於提高反應的選擇性是有幫助的，收率大幅提高。這種連續合成的方式操作簡單，可以從廉價的反應物料開始且過程易於生產放大。因此，總體工藝成本得到了很好的控制。氟胞嘧啶的這種低成本合成方法將有助於滿足低收入國家的藥物需求，使得愛滋病更容易得到控制。

康寧G1，G2及G4碳化矽陶瓷反應器，在氟化反應的產品開發和規模化生產中已取得眾多積極的應用成果。

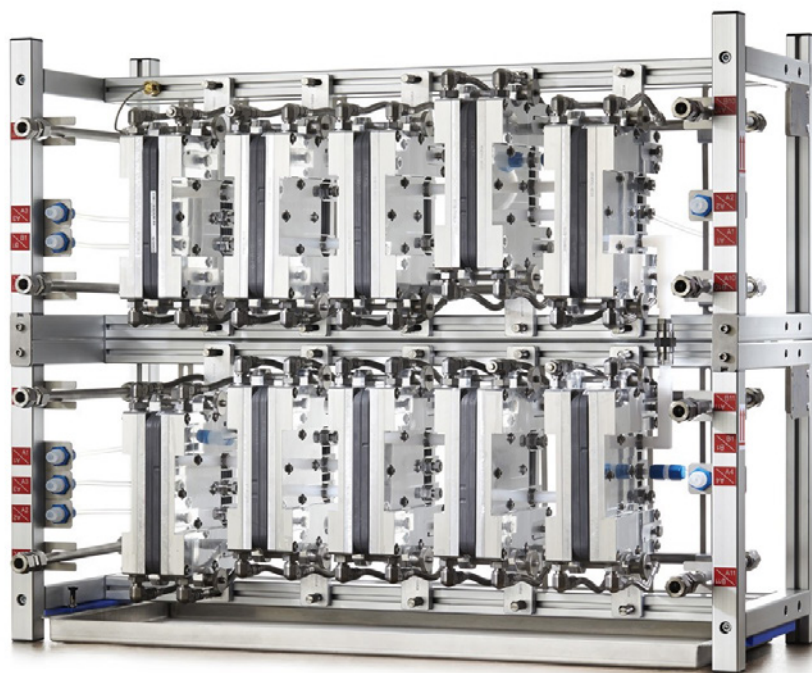


圖4. 氟胞嘧啶的一步法連續流新工藝結果

康寧AFR®高通量-微通道反應器技術是近10多年來發展起來的一種本質安全技術，已經引起了醫藥，農藥，精細化工，特種化工研發和生產部門的廣泛重視，至今全球已有數百套成功安裝。

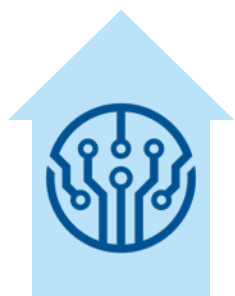
康寧AFR®反應器能夠助您：縮短反應時間，改善目標產品純度，提高產品收率和選擇性，降低生產總成本，減少環境影響，提高操作安全，減少人員需求；是您企業現有工藝升級改造，企業搬遷設備再投資的明智之選。

如果想瞭解康寧AFR®高通量-微通道反應器技術以及康寧反應器在連續化反應生產中的應用實例，請訪問康寧公司反應器技術相關網站

www.corning.com/reactors .

Advanced-Flow® Reactors : Disrupting the Industry, Changing Lives

康寧反應器在具有天然的安全優勢，質傳與熱傳效率相較傳統反應器有百倍到千倍的提升，在許多製程上也有很好的應用案例，歡迎感興趣的客戶電話或郵件諮詢。



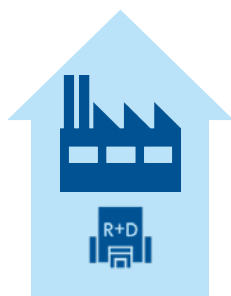
製程強化

- ✓ 質傳效率 ↑ 100X
- ✓ 熱傳效率 ↑ 1000X
- ✓ 達到反應極限而非設備限制



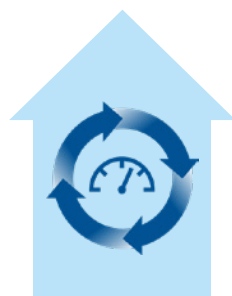
減少佔地

- ✓ 減少反應器佔地 1/1000
- ✓ 實現未來工廠的可能



無縫放大

- ✓ 減少50%時間於工業化放大製程的開發



連續生產

- ✓ 在中國與其他區域已經有整合完成年產萬噸之工廠連續生產中(>500天)



本質安全

- ✓ 各國制定的安全規範引領產業朝向使用更安全有效率的生產技術



進階生物科技股份有限公司
Level Biotechnology Inc. www.level.com.tw

台北總公司 (02) 2695-9935
免付費專線 0800-251-302