

[未來可能的藥神]

有機化學和連續流技術的“神”結合

“我不是藥神”的播出，把中國的藥企又推到了浪尖上。中國藥企如何在仿製藥領域儘快生產出優質低價的藥品？有機化學遇到了連續流技術，掌握了這兩項技術，未來做一下藥神也未必沒有可能。

Steven V. Ley是劍橋大學化學系主任，皇家化學會前任會長、“英國最重要的100位科學家之一”、世界連續流動化學界大牛之一。有了有機化學和連續流技術兩項技能，Steven V. Ley馳騁在化學合成的沙場上，碩果累累。

Steven Ley 通過微通道連續流化學和一些純化手段對格列衛-伊馬替尼Gleevec (Imatinib mesylate) 進行了全合成的示範。整個過程充分證明：全連續反應-分離純化-線上檢測的集成是完全可以實現的。這將從根本上解決藥物化學成分API生產的成本高和品質控制難的兩大挑戰。

下面我們就來看看，格列衛中活性成分伊馬替尼 (Imatinib) 是如何連續合成的？

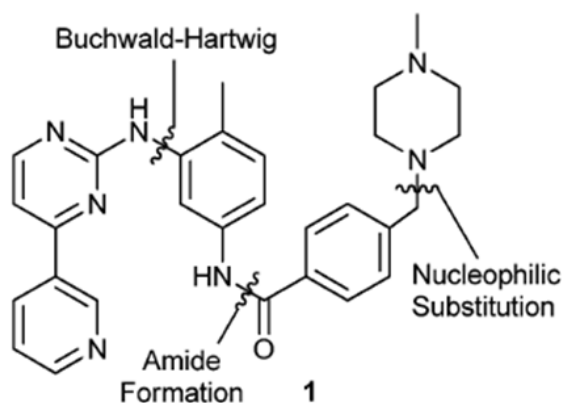
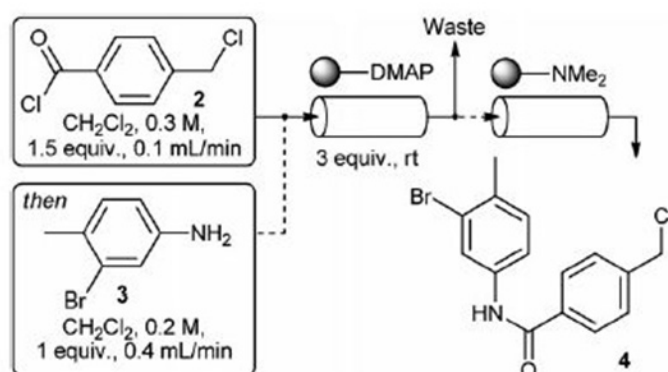


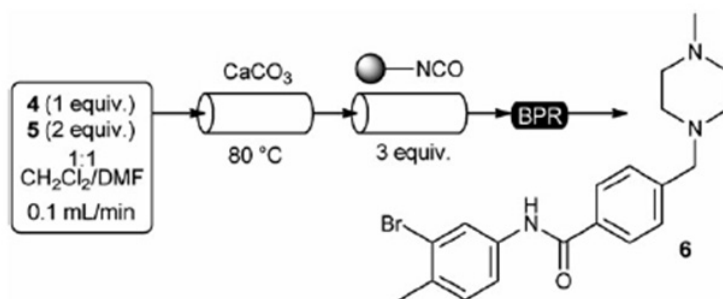
Fig. 1 Planned disconnections for Imatinib (1).

對伊馬替尼的剖析可以看出，該分子由三個反應構成：布赫瓦爾德-哈特維希交叉偶聯反應，醯鹵-胺縮合反應及親核反應。



Scheme 1 Step 1: formation of amide 4.

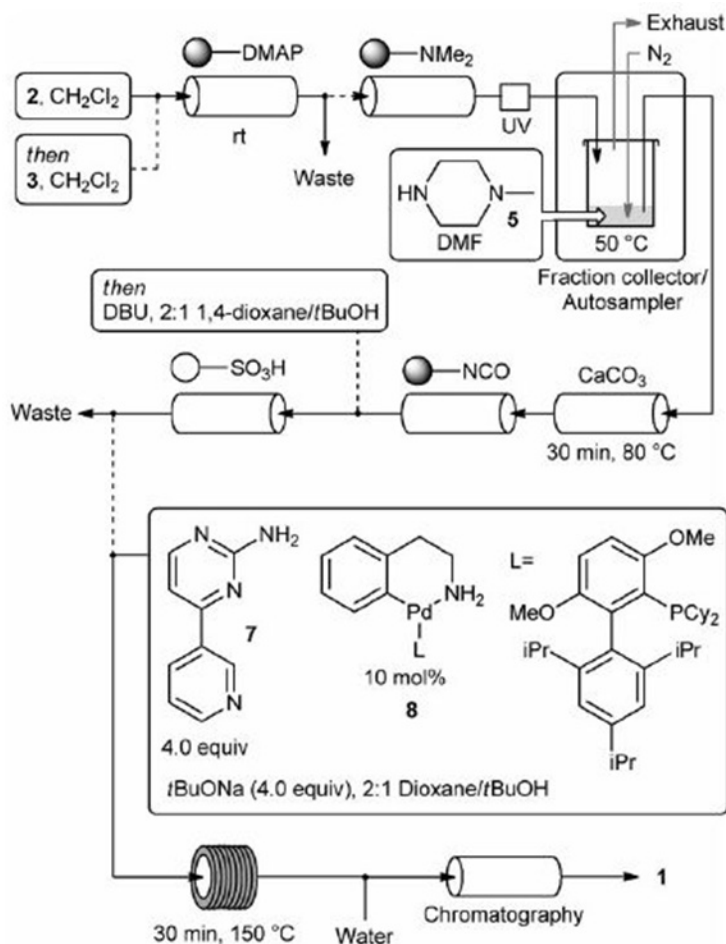
第一步用醯鹵和苯胺合成生成醯胺（化合物4）



Scheme 2 Step 2: flow formation of 6.

第二步是典型的親核取代反應，苄氯與仲胺反應生成（化合物6）。

再通過布赫瓦爾德-哈特維希交叉偶聯反應得到（化合物1），即伊馬替尼（Imatinib）



Scheme 3 Flow formation of 1.

在伊馬替尼（Imatinib）全合成過程中用到了連續合成、連續分離、連續溶劑置換及線上檢測等技術。

連續流動全合成是一個複雜的過程。不同合成步驟之間需要實現分離純化的連續化，以及不同反應的溶劑自動切換及解決溶解性的問題。

目前連續流技術發展迅猛，連續反應、連續分離、連續結晶及線上檢測都已有完善的設備可以使用。

康寧專注於微反應技術的創新，多年來和麻省理工學院，Zaiput科技公司以及Magritek Benchtop NMR等世界一流創新團隊緊密合作，打造“微反應+微分離+線上控制：連續化學反應快速篩選平臺”並取得成功。該工藝平臺自動化程度高，

可對工藝條件進行快速篩選，反應結果瞬間可知。可在短時間內建立強大的化合物庫，並可無縫放大，在實驗室條件下提供批量產品供臨床使用。

康寧一體化平臺可以開發釜式反應不能完成的一系列困難反應，產生新的智慧財產權，在激烈的市場競爭中保持競爭優勢。同時康寧可以提供3500噸年通量的工業化微反應器及Zaiput連續分離設備。

連續流反應器由於具有相當的穩定性，操作全自動化，自動記錄等優點。具有很強的資料追溯性，非常便於品質管理，受到了FDA的青睞。FDA也推薦在藥物合成中使用連續流反應器。使用連續流反應器不僅能應用於關鍵步驟，而且能在藥物合成的全合成中得到應用。

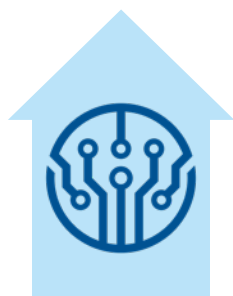
製藥設備的小型化、智慧化，將完全顛覆未來藥品研發和生產的模式。歐美、印度的製藥巨頭們正在進行著藥品生產的大變革。強生、輝瑞、默沙東、吉利德、禮來、百時美施貴寶、葛蘭素史克等都在本土建立連續流技術中心，加緊工業4.0的步伐 - 智慧化連續生產。

要想造福百姓，研發和生產優質和低廉的藥品，選擇連續流技術或許是一條正確的道路。

參考文獻：Chem. Commun. 2010, 46, 2450

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。



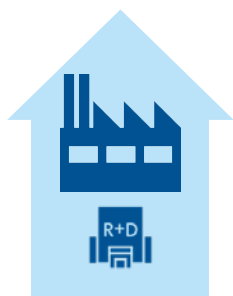
製程強化

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



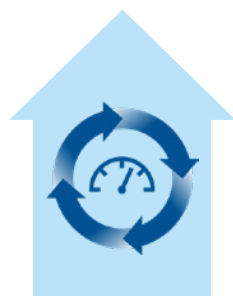
減少佔地

- ✓ 減少反應器佔地 1/1000
- ✓ 實現未來工廠的可能



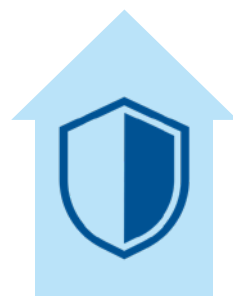
無縫放大

- ✓ 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