

連續流反應器 在多個藥物全合成中的應用

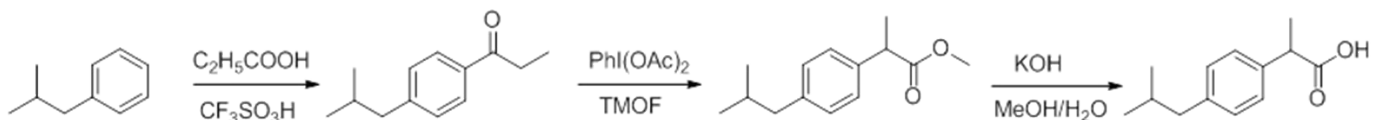
連續流反應器由於具有相當的穩定性，操作全自動化，自動記錄等優點。具有很強的資料追溯性，非常便於品質管理，受到了FDA的青睞。FDA也推薦在藥物合成中使用連續流反應器。

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。比如，在明星藥物 Gleevec 格列衛的合成中，就可以全部使用連續流反應器來進行合成。以下是四種藥物在連續流上進行全合成的案例。

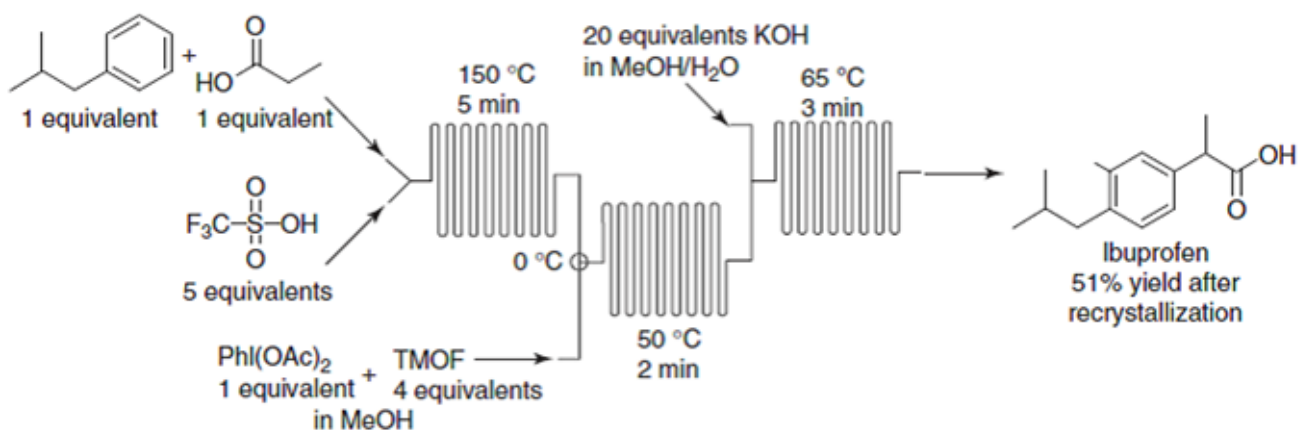
一、布洛芬的全合成 (Angew.Chem. Int. Ed. 2009, 48, 8547)

布洛芬是世界衛生組織、美國FDA唯一共同推薦的兒童退燒藥，是公認的兒童首選抗炎藥。布洛芬具有抗炎、鎮痛、解熱作用。治療風濕和類風濕關節炎的療效稍遜於乙醯水楊酸和保泰松。適用於治療輕到中度的偏頭痛發作期、偏頭痛的預防、慢性發作性偏側頭痛、奮力性和月經性頭痛、風濕性關節炎、類風濕性關節炎、骨關節炎、強直性脊椎炎和神經炎等。

反應方程式



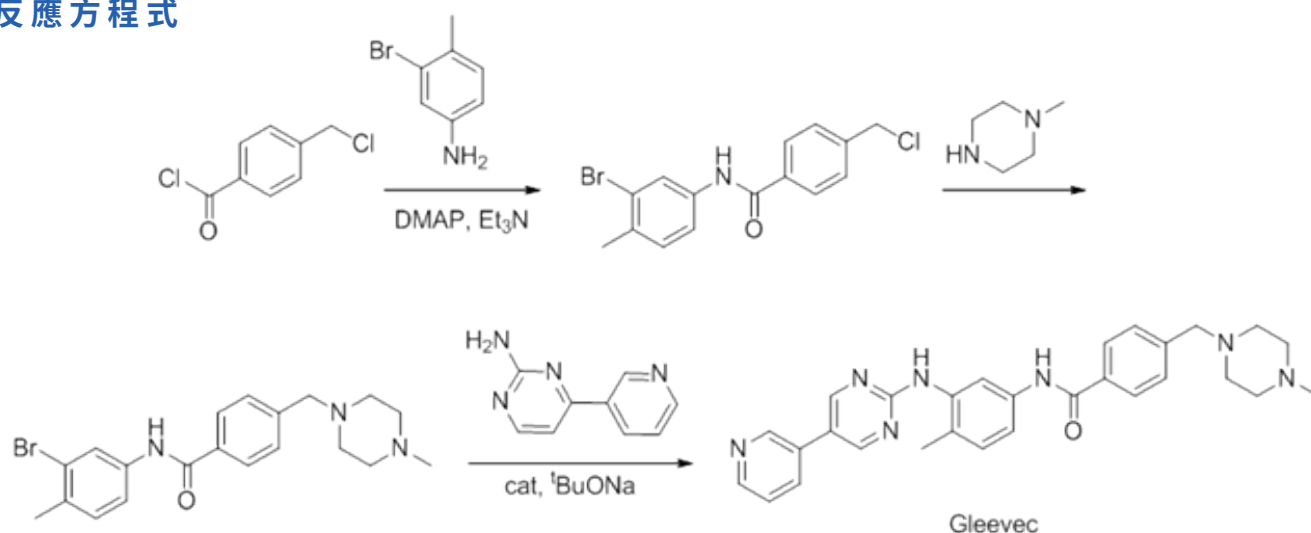
反應器示意圖



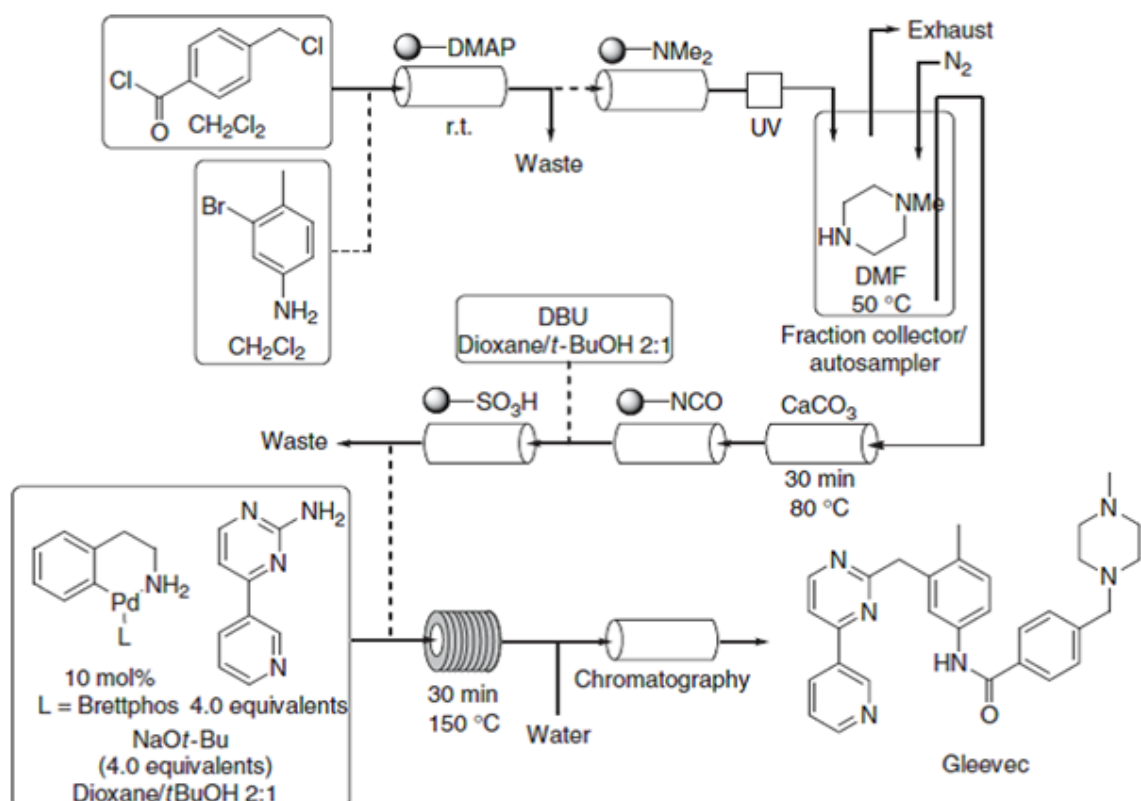
二、格列衛 (Gleevec) 的合成 (Chem. Commun. 2010, 46, 2450)

通用名：甲磺酸伊馬替尼 (印度natco公司生產的叫veenat。俗稱：印度格列衛)
伊馬替尼 (INN: Imatinib; 商品名Glivec, 原稱STI571, 是諾華公司研發時的編號[2]) 是由瑞士諾華公司研製銷售, 治療慢性骨髓性白血病, 胃腸道基質腫瘤等癌症的第一代/舊一代標靶藥物, 基利克膜衣錠 (中文商品名) [2], 中國大陸稱為格列衛 (中文商品名), 港澳稱為加以域。是在多種癌症治療中使用的一種酪氨酸激酶抑制劑, 最顯著的療效是對費城染色體易位的慢性骨髓性白血病。到2011年, 該藥已被美國FDA批准用於治療10種不同癌症。

反應方程式



反應器示意圖

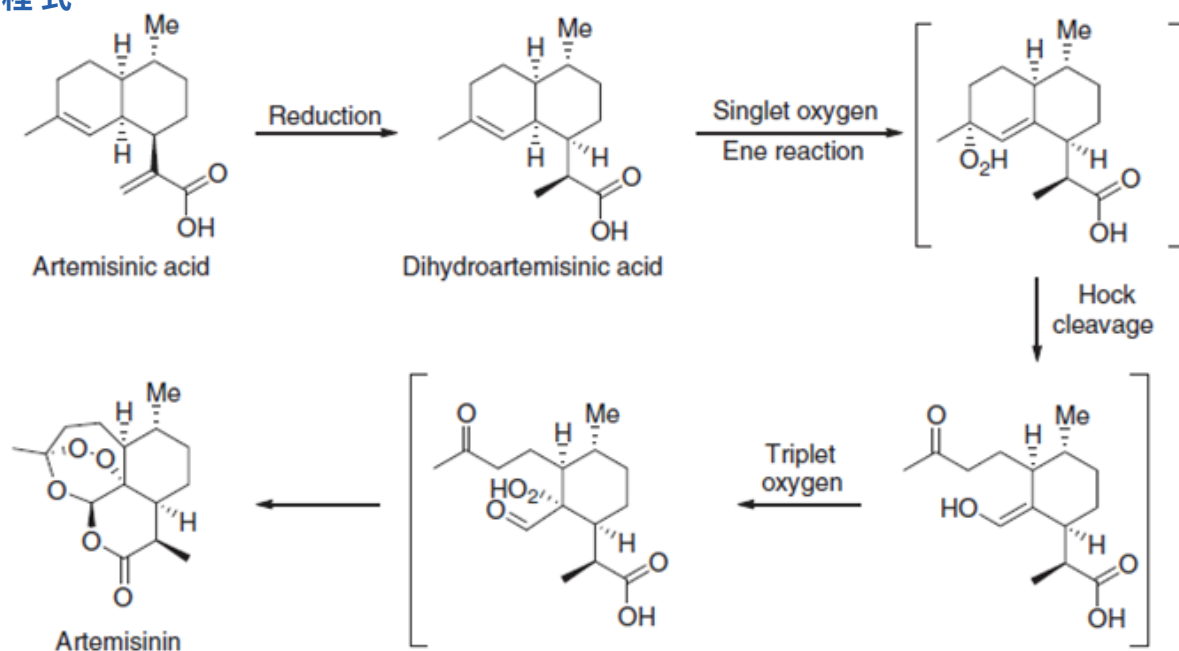


三、青蒿素的全合成 (Angew.Chem.Int.Ed.2012,51,1706)

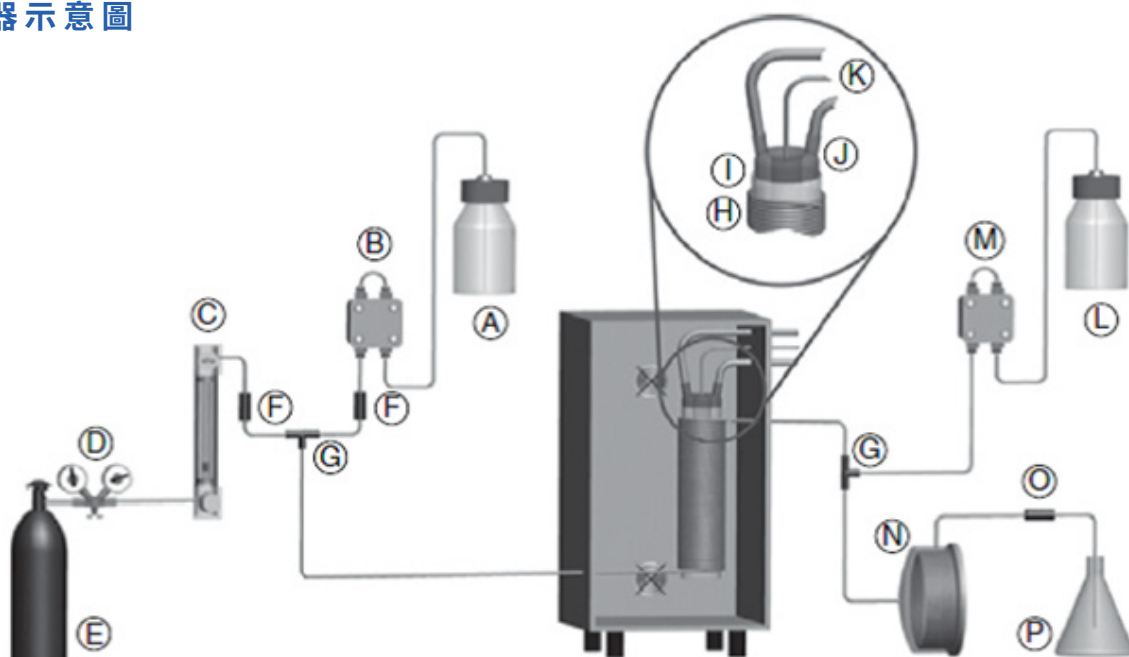
青蒿素是繼乙氨嘧啶、氯喹、伯喹之後最有效的抗瘧特效藥，尤其是對於腦型瘧疾和抗氯喹瘧疾，具有速效和低毒的特點，曾被世界衛生組織稱做是“世界上唯一有效的瘧疾治療藥物”。

抗瘧疾作用機理主要在於在治療瘧疾的過程通過青蒿素活化產生自由基，自由基與瘧原蛋白結合，作用於瘧原蟲的膜系結構，使其泡膜、核膜以及質膜均遭到破壞，線粒體腫脹，內外膜脫落，從而對瘧原蟲的細胞結構及其功能造成破壞。

反應方程式



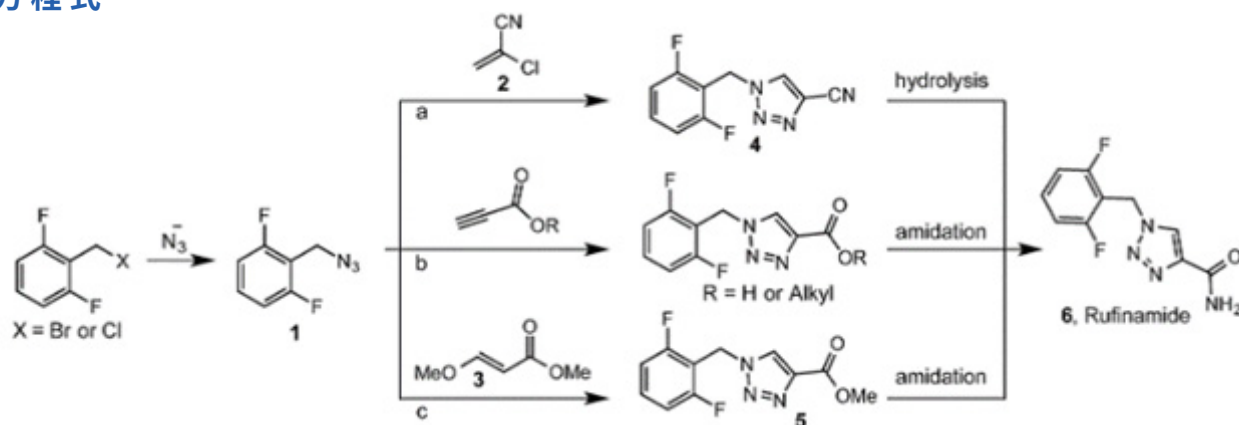
反應器示意圖



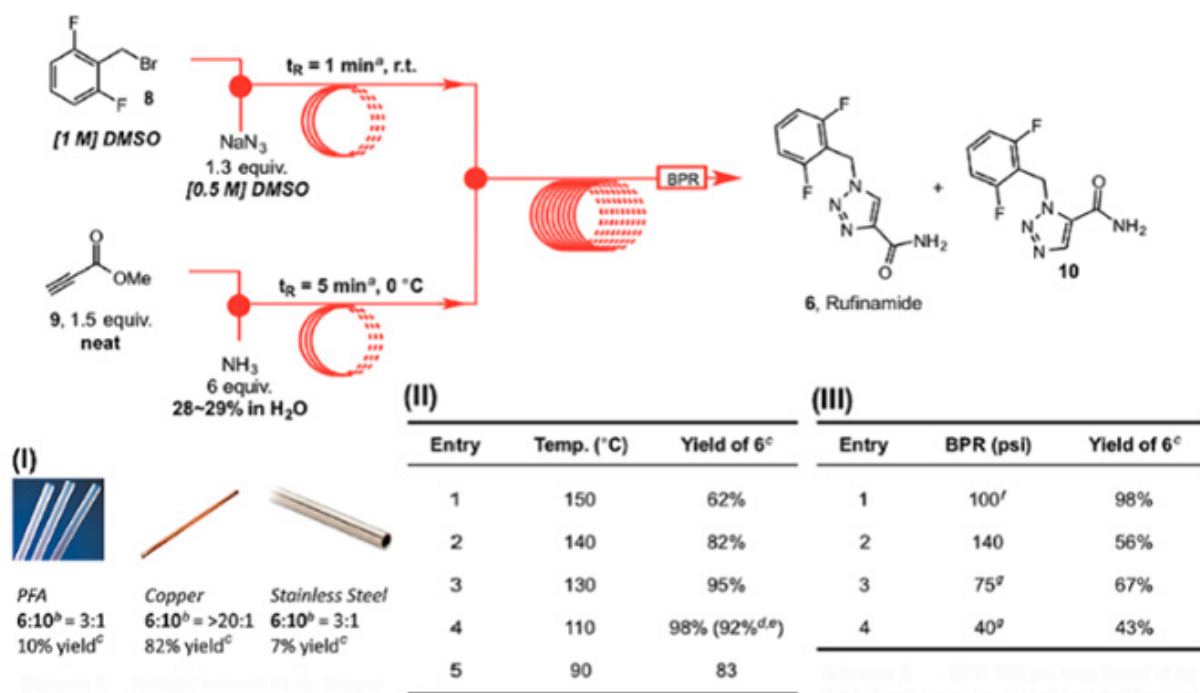
四、盧非醯胺的合成 (Organic Process Research & Development, 2014, 18 (11), 1567-1570)

瑞士諾華公司開發的盧非醯胺(rufinamide, 商品名為Banzel)於2008年11月獲得FDA批准在美國上市,用於癲癇Lennox-Gastaut綜合征(LGS)的輔助治療。

反應方程式



反應器示意圖

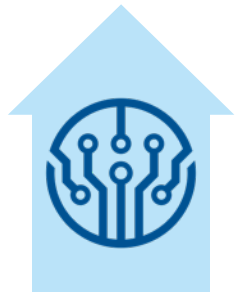


越來越多的製藥公司都在嘗試連續流的生產，並且認為這是藥物生產未來趨勢。與傳統的釜式過程相比，連續流生產工藝操作簡單，穩定，占地面積小。

康寧AFR產業已有10年多歷史，在醫藥和化工領域的發展也已有6年。愈來愈多的醫藥和化工公司開始轉向連續化生產工藝。在多數情況下是用它來改變現有的間隙批生產方式，康寧AFR能夠給客戶提供從實驗室小批量試驗到大規模生產的一系列解決方案。

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。



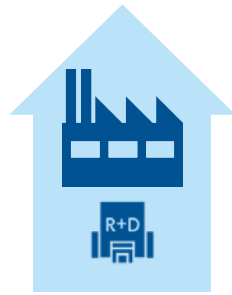
製程強化

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



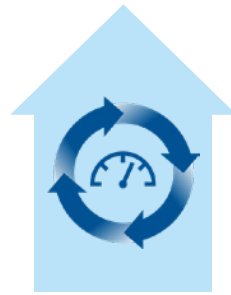
減少佔地

- ✓ 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