

歐美嘉股份有限公司

MINP 新穎性製法及其在醫藥之應用開發計畫



歐美嘉股份有限公司在經營理念方面；
主要為培育醫藥合成專長，累積研發
經驗並應用於新藥研發及原料藥製程
研發，進而生產出品質優良之醫藥產
品，造福人類。

成立日期 / 85年5月6日

負責人 / 丁文中

資本額 / 100,000 千元

員工人數 / 43

計畫緣起

全球醫療支出的沉重負擔，各國均傾向增加學名藥的使用。全球至 2015 年止，有將近 1.1 兆美元的製藥市場，依 IMS 預估，學名藥市場將於 2016 年達 4086 億美元。此一商機已成世界各國必爭之地。國內在原料藥產業已從 2005 年 59.2 億產值，至 2012 年已達 276 億元台幣，大幅成長 4.6 倍，已預見未來成長力道。而生產醫藥原料藥的關鍵中間體也同時佔有重要地位。

本計畫將開發 METHYL ISONIPECOTATE (MINP) 醫藥中間體的新穎性製法，並利用自製廉價的 MINP 合成支鏈 T-BUTYL- 4-[(TOSYLOXY) METHYL]PIPERIDINE-1-CARBOXYLATE (BTPC) 並應用於甲狀腺癌藥 VANDETANIB 以降低生產成本。

在本計畫中利用 MINP 所應用的 VANDETANIB 是一個用於治療甲狀腺癌用藥。該癌症藥物於 2011 年 4 月 1 日經美國 FDA 公佈，可以用來治療成人後期轉移無法手術切除的甲狀腺髓質癌末期的病患。原開發廠為 ASTRA ZENICA，為每日一次之口服藥。

本計畫依據 REAXYS 資料庫所記載，從 METHYL ISONICOTINATE 製備 MINP 之方法所使用氫化反應條件存在著高溫、高壓，有安全性之考量，另外又有使用昂貴催化劑 PTO₂ 或以醋酸當溶劑等問題。因此本計畫針對以上所存在的問題，開發出一具安全性、降低污染並符合經濟價值之關鍵中間體 MINP 之製造方法。另外在製備 VANEDTANIB 方面，藉由自製的 MINP 製備出支鏈 BTPC 以應用於 VANDETANIB。

因此本計畫執行將分成兩部份：一為 MINP 之製備；另一則合成 VANDETANIB，並利用符合工業界量產的操作方式及純化方法，以製備出高純度之 MINP 及 VANDETANIB。

新產品簡介



計畫創新重點

1. 一鍋合成 (ONE-POT)
藉由一鍋合成反應可縮短合成 MINP 之步驟，同時可解決中間體 PYRIDINIUM SALT 在分離時易潮解之現象，而影響生產時之操作。
2. 安全性考量
以廉價 METHYL NICOTINATE 生產 MINP 可在溫和條件下操作，降低高溫高壓之風險存在。
3. 生產成本考量
改良 VANDETANIB 製程著重於：苯甲基化 - 酯化反應、合環反應及自製 BTPC 應用於偶合反應，大幅降低生產成本，提高經濟價值。

研發成果及衍生效益

本計畫研發成果著重於建立醫藥中間體製程利用 ISONICOTINIC ACID 經由吡啶鹽及 NABH₄ 在鹼性條件下還原，並利用廉價的 RANEY NICKEL 行氫化反應製得 ISONIPECOTIC ACID · HCL (INP · HCL)，三步驟合成 INP · HCL 總產率為 74.8%，INP · HCL 行甲酯化反應可得 METHYL ISONIPECOTATE · HCL (MINP · HCL) 產率為 80%，再經由鹼性萃取得游離鹼 MINP，產率為 50% 左右；INP · HCL 行乙酯化反應可得 ETHYL ISONIPECOTATE · HCL (EINP · HCL) 產率為 90%，再經由鹼性萃取得游離鹼 EINP，產率為 65% 左右，MINP & EINP 游離鹼其 G.C 純度分析分別為 99.9% 及 99.98%，游離鹼比鹽酸鹽較易於儲藏。

MINP & EINP 醫藥中間體可衍生應用於醫藥方面，例如 DONEPEZIL HYDROCHLORIDE、RISPERIDONE、ILOPERIDONE、FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE、KETOTIFEN FUMARATE、TEFENADIN 及 VANDETANIB，經由 NEWPORT PERMIUM 資料顯示，這些醫藥品在 2013 年產能有大約有 250 公噸產能，假如市場佔有率 2%，年產量預估有 5 公噸產量。

專案執行重要心得

本專案已於 5 月 4 日拜訪正峰藥廠吳弘志總經理洽談計畫合作之可能性，正峰為一 GMP 廠，吳總建議假如所考量之中間體為一關鍵中間體時，才有需要在 GMP 廠實施，因此吳總提議可尋求化工廠合作較符合成本需求，此可行性待規劃中。