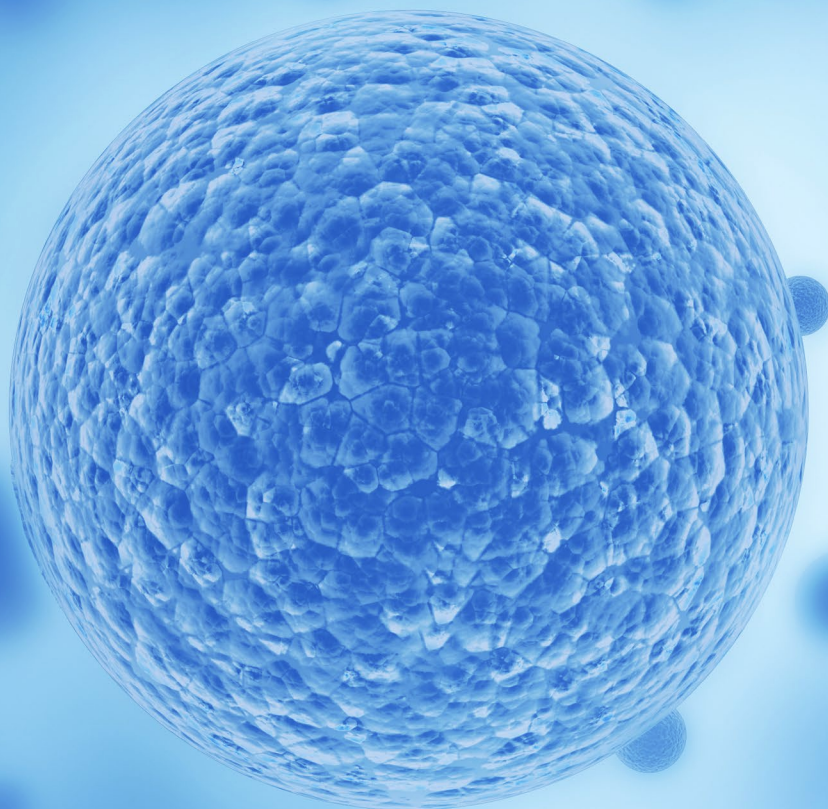


Case Study

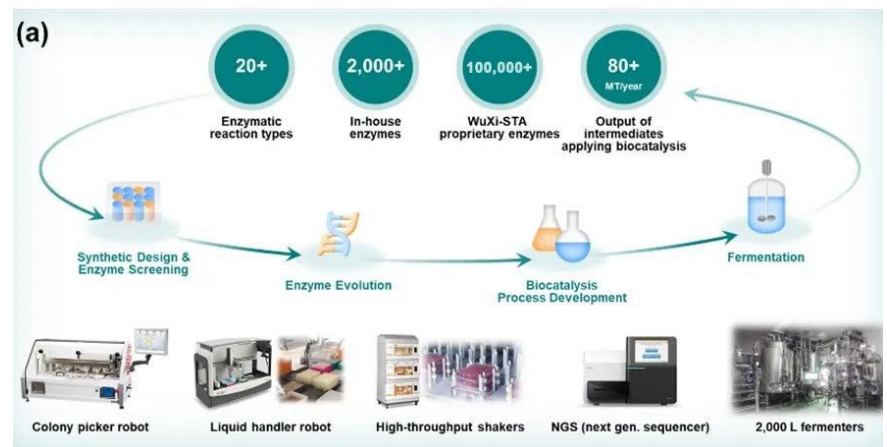
合 / 全 / 案 / 例

当酶催化遇到流动化学，
“顶流组合”的创新应用
如何升级制药工艺？



作为一种高效的生物催化剂，广泛存在于生物体内的酶分子为化学工艺转型带来了前所未有的契机。经过人工进化的酶系统，能够在高度水相的反应体系里有效替代复杂的多步骤化学反应，减少了多步骤转化和分离所导致的损失，又避免了高温、高压等危险反应，为小分子原料药带来了更加绿色环保的工艺选择。

药明康德子公司合全药业早在十多年前就捕捉到了酶催化在化学合成反应中的巨大潜能，并开始将酶催化平台应用于工艺研发中。目前，合全药业的酶催化平台已拥有超过2,000多种酶和10万多种突变体供快速筛选，在许多项目中成功用一步酶反应替代多步骤的化学合成工艺，帮助许多创新合作伙伴优化了原有工艺路线，大大提高了相关药物商业化生产的经济性。



合全药业一站式酶催化平台（图片来源：合全药业）

大自然是人类最好的老师，也是无数科技灵感的源泉。

生命体经过数以亿年计的进化，就像一间设计精密的智能工厂，每时每刻有数千种反应在同时进行，却有条不紊。无数底物在酶的催化下精确地转化为产物，而且几乎没有任何污染产生。

直面挑战，酶催化如何“出圈”？

在一些项目应用的场景中，酶催化还是会遇到一些挑战，比如：如何解决酶重复利用、反应底物浓度低、后处理分离困难的问题。发现问题，本身就是解决问题的开始，对此，合全药业从未停止探索的脚步。

众所周知，酶作为一种催化剂，在反应中将底物转化为产物后，自身不断循环再利用。反应结束后，酶往往还保留着催化活性。在大多数情况下，随着反应后处理进行，酶就被失活后处理掉了。但当大规模反应时，酶用量将成为不可忽视的成本，酶的重复利用就有非常高的应用价值。

在实际的应用中，酶作为催化剂依然需要与底物保持一个相对最佳的反应比例和浓度，才能促使底物在全液相反应中有效转化为产物。如何使酶催化反应，维持在一定的底物浓度，是个需要迫切解决的问题。

有些反应中，产物与酶一样，高度溶解于水相，不易用结晶、盐析等便捷的方法与酶有效分离，将面临后续分离的巨大成本问题。而采用加保护基，再脱保护基等方法，将延长无效的工艺路线，也降低了这个工艺的经济和环保属性。而且，酶作为一种高度敏感的生物催化剂，也很可能在此期间受到不可逆的破坏，难以再重复利用。

那么，应该如何突破这些有局限的应用场景，让酶催化这种绿色环保工艺能够被更加广泛地应用，为医药健康产业带来更多价值呢？

顶流组合，绿色科技强强联手

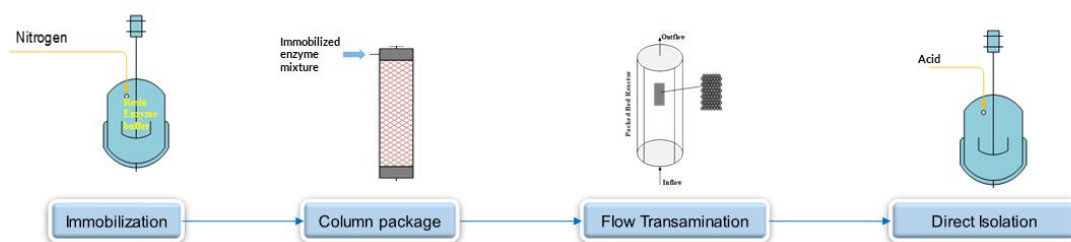
在大规模的液相体系中，如果想要维持小试、中试时的酶浓度，往往需要加大酶的用量。既然酶是在反应中循环再利用的，我们能否让有限的、少量的酶被重复高效利用于无数个小规模的反应呢？

当然是可以的。合全药业的流动化学平台就是这样一个通过小反应完成大规模的高效转化平台。流动化学将反应控制在一个较小的规模，通过连续化生产，实现最终大规模生产的累积完成。当绿色化学的两大“顶流”酶催化与流动化学相遇，强强联合又将激发怎样的潜能？

在流动化学体系内，研究人员将游离的酶固定在适当的载体上，从而通过固定化让参与反应的酶一直留在当前的步骤内，而只让产物进入下一个环节。常规的载体是树脂，这是一种多孔的高聚交联颗粒。研发人员根据不同的酶、底物和产物结构及反应类型，确定合适的固载策略，让液相反应中游离的酶分

子变成固定在反应器内的“有形”的酶。溶有底物的反应液在树脂间流动的过程中与酶接触，转化为产物后，继续流向下一个反应环节，而酶依然被留在固载的树脂上。

这种固载酶 (immobilized enzyme) 技术在原料药研发领域的应用正成为开发的热点，当酶固定化后，因其稳定性得到增加，易于分离，易于控制，且可以反复多次使用的优点，大大提升了酶的利用度。而与流动化学技术相结合，固载酶连续化工艺则可以助力反应效率大幅提升，不但可以节约酶的用量，有效复用，而且能够实现产物的直接分离，降低分离损失和成本，在很大程度上拓展了基础酶催化反应的应用场景。全药业自2013年在酶催化领域开始投入，经过近10年的发展，已经建立了涵盖酶进化、高通量筛选、酶催化工艺开发，酶生产、酶固定化以及固载酶催化连续反应的全平台能力，并且已经将固载酶连续化工艺应用至多个原料药项目的工艺研发和生产中，并积累了丰富的项目经验。



固载酶连续化工艺示意图 (图片来源: 合全药业)

精准落地，从前沿概念到实际生产，从早期项目到工艺验证

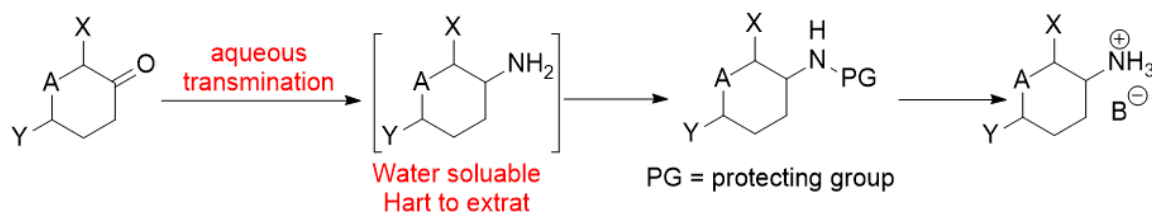
作为合全药业在原料药生产中应用固载酶工艺的典型示例之一，工艺研发团队开发了转胺工艺，基于定制化的创新固载酶连续化工艺，帮助客户有效解决了产品分离困难的问题，成功缩短了合成路线，并成功完成百公斤级规模的生产，赋能某工艺在后续工艺验证 (PPQ) 中的应用。

该项目中，化合物初始合成路线为3步，包含一步传统酶催化反应。因化合物水溶性好，难以从水相酶催化反应中分离，需

引入新的保护基才可以将其抽提，进而脱保护，造成初始路线工艺繁琐、后处理复杂、收率低、难以放大生产。

固载酶在可操作性和经济性方面拥有巨大优势，将酶固定于载体上，在反应结束后通过诸如过滤这样的常规方式便可与产品分离，操作便捷，是解决产物难分离的首选解决方案之一，但极少被真正应用于制药界的商业化生产。从前沿概念到产业方案的精准落地，需要深度融合于实际情况，解决很多技术细节，依靠强大的综合性技术团队支撑才能实现。

Biocatalysis + traditional workup



客户项目原有工艺路线 (图片来源: 合全药业)

合全药业拥有“一体化、端到端”的CRDMO平台，通过整合原料药工艺研发、酶催化、流动化学等能力，快速制定解决方案，在3个月内完成包括概念验证，工艺优化以及连续生产的全部流程，高效提供定制化的固载酶连续化创新解决方案，取代传统化学合成模式完成工艺转移与研发，顺利交付了100kg产品。生产中，稳定的工艺表现以及该工艺从收率和可持续性的全方位提升，坚定了客户使用新工艺进行工艺验证的信心，也为后续工艺验证的成功完成奠定了坚实的基础。

3个月
从0到1
开发固载酶连续化工艺

100kg
产品交付支持PPQ
工艺研发与生产

Immobilized Enzyme Flow

API工艺研发组合拳应用

- 酶催化
- 流动化学
- 直接分离法

兼具速度与经济性

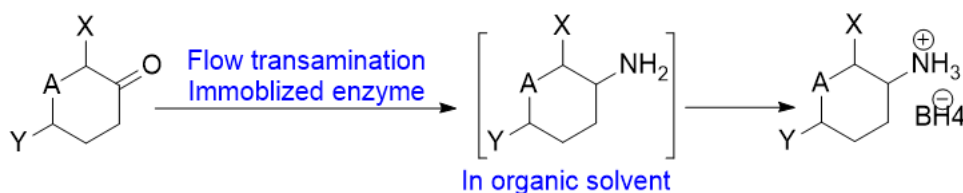
传统化学合成外的全新选择

项目亮点 (图片来源: 合全药业)

固载酶因将酶固定于载体上，分散程度较高，不同的固化策略，将对酶的有效固化和反应浓度有着重要的影响。如果单位反应体积中，被有效固化的酶量较低，将会导致催化反应的效率降低，从而需要降低底物浓度，或延长反应时间，进而影响反应效率。为了充分利用酶的活性，合全药业原料药工艺团队开发了柱填充固载酶高效转化反应的方式，根据客户需求完成了主设备填充柱的定制化设计与实现，提高了反应效率。

正是基于深厚的化学功底和丰富的项目经验积累，工艺团队能将先进的概念在实际产业界中实现精准落地，成功助力客户解决原有工艺“分离难”的问题。在整体工艺流程中，酶首先在缓冲体系中被固载于树脂上，接着研发人员将该固载酶进一步填充在定制的填充柱中，而后经过预处理，底物有机溶液自下而上地以一定流速经过加热后的柱子，此时的流出液即为产品溶液，最后经过成盐便可获得纯度合格的产品。

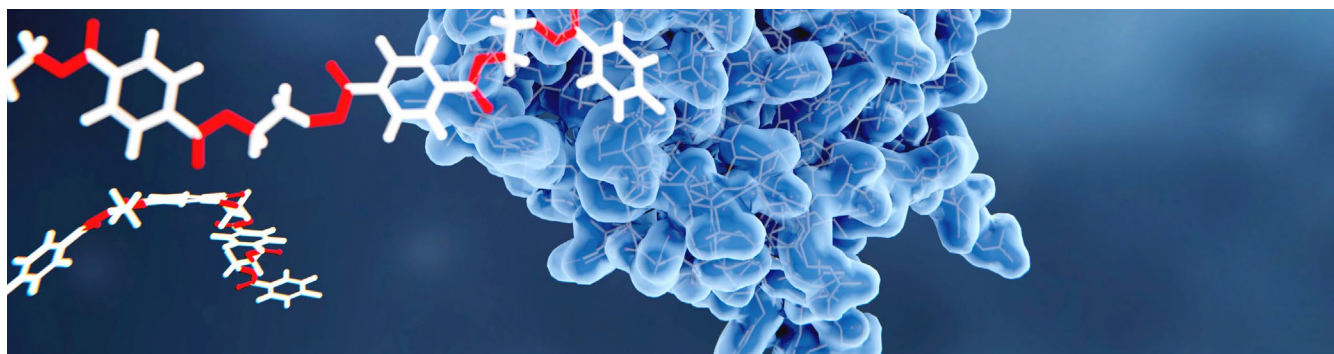
Biocatalysis + flow chemistry + direct isolation



合全药业应用固载酶连续化方案优化后的工艺路线 (图片来源: 合全药业)

合全药业引入固载酶连续化工艺，不但通过路线优化减少合成步骤，还使反应收率得到大幅提升，酶的用量随之减少，实现了长期成本控制。更值得一提的是，这一项目的PMI (Process Mass Intensity) 仅为20，相比传统间歇模式生产，更符合当下医药健康产业对绿色环保的追求。

目前，合全药业已经将固载酶连续化工艺成功应用于手性胺构建、不对称酯水解、非天然氨基酸制备和其他关键手性中间体的生产工艺中。



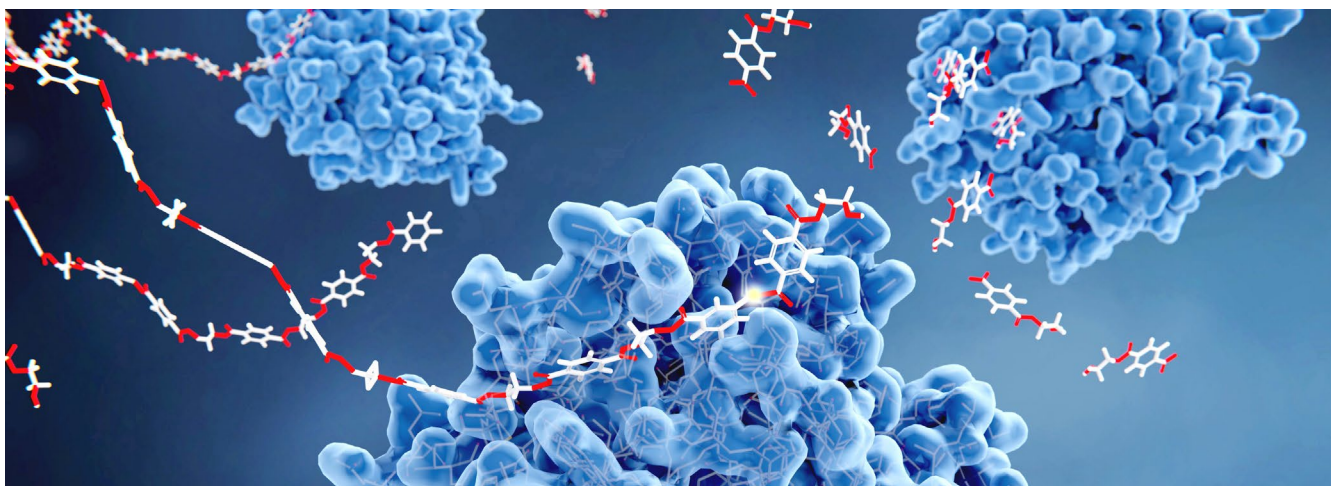
双引擎驱动，推动绿色工艺在制药领域的广泛应用

合全药业的一体化酶催化平台、一体化流动化学平台，它们分则优势各异，合则产生“1+1 > 2”之效。酶的利用率提高的同时，反应操作的稳定性随之得以提升，还能长期有效地实现成本控制，可谓项目顺利推进的“稳定器”。而连续化技术的加入，简化了后处理等，提高了反应收率，是使项目高效快速达成阶段性交付的“加速器”。

我们期待，随着固载酶连续化工艺的不断发展和、以及开始在产业领域实现落地转化，合全药业创新工艺“组合拳”可以走向更广阔的天地全球合作伙伴带来更多惊喜。随着固载酶连续工艺

在工艺验证中的应用，我们也将为该技术在原料药工艺研发与生产全生命周期中的应用树立典范，让更多的项目获益，并助力提升原料药工艺研发与生产的可持续性。

我们愿与全球医药健康产业同仁共同努力，让固载酶连续化工艺带动更多创新药物工艺实现开发速度、经济性和可持续性的多维度提升，帮助更多几步甚至十几步的传统化学合成工艺迎来全新变革，迈向医药健康产业环境更加友好的未来。



✉ STA_info@wuxiapptec.com

🏠 www.STApharma.com.cn

🌐 <https://www.linkedin.com/company/stapharmaceutical/>