

专访合全药业傅小勇博士： 未来已来，绿色化学正在改变我们

编者按：

6月5日，是世界环境日。爱护环境，是我们共同的责任。在开发新药的同时，唯有不断引入前沿的科学技术解码绿色化学，医药健康产业才能拥有一个可持续发展的未来。

在过去近20年的发展历程中，绿色化学成为了合全药业不断突破和创新的源动力之一。合全在绿色化学方面做了怎样的整体布局？酶催化平台的绿色体现在哪些方面？连续化生产如何减少规模化生产对环境的影响？多年以来，在降低工艺物质强度 (PMI) 方面，合全做了哪些努力？

康德传媒近期采访了药明康德子公司合全药业原料药业务高级副总裁傅小勇博士，让我们一起听他讲述合全在绿色化学的道路上的多年探索和思考。



“细胞工厂”里的神奇催化剂

这个世界上有一个最绿色、最环保的工厂，使用着自然界天然的原料，工厂里每天进行着无数的反应，却几乎没有污染产生。你一定会好奇，这样神奇的工厂在哪里？谜底揭晓，细胞才是这个世界上绿色环保的“工厂”。“如果我们想成为一个绿色环保的工厂，就要向细胞学习。”傅小勇博士说。

每个细胞都是一间奇妙的化工厂，每时每刻有数千种反应在发生。在小小的细胞内，这些反应同时进行，却有条不紊。无数底物高效、精确地转化为产物，都是在一种称为酶的催化剂作用下完成。作为一种高效的生物催化剂，酶能够实现特异性的复杂化学反应。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，并开始工艺研发中使用酶。

一个新药分子从底物合成到终产物，中间往往要经过多步骤反应。小规模研发阶段，每一步的产率高低也许并不会会有太大的影响，但到了工艺阶段，规模化生产的每一步产率高低，对新药开发的成本与进程，都至关重要。所以说在项目早期就引入酶来提高产率，其优势在项目后期会有更加深远的影响。很多药物分子都是手性分子，相对于化学手段，酶催化在合成手性分子的反应中有着绝对的优势。“传统的化学手段要么需要非常极端的反应条件，要么会产生大量手性对映体产物，需要进行二次拆分，非目标产物本身就是一个巨大的浪费，浪费太多当然就不环保了。”傅小勇博士谈到。

酶催化的绿色与环保体现在哪些方面呢？

“首先，就是高度的特异性和选择性，尤其对于手性分子的催化，酶反应的专一性非常好；酶反应往往在水相多、有机溶剂很少的条件下进行，温度也不高，反应条件非常温和；其次，作为催化剂，往往需要少量的酶，就能帮助大量的底物转化成产物。用量少，产率高，成本就降下来了，节约底物原料的同时，也不会产生大量的浪费。”

定制高效、环保的“绿色引擎”

2013年起，合全药业建立了酶催化研发团队，并在20多种新药生产研发中，实现了基于酶制备关键手性中间体的核心工艺研发，达到了绿色环保可持续发展的目的，同时，也帮助全球创新合作伙伴进一步降低了研发成本，提升了生产效率。**从那时起，合全药业成为CDMO行业内较早开启酶催化探索之路的公司，并为化学反应搭载了高效、环保的“绿色引擎”。**

“新药开发很多时候都是一场创新之旅，对于一个新分子的开发而言，工艺流程都是开创性的，并无真正的成规可循。合全的平台上每年有超过数千批次的化学反应，这些反应都是独特的。”傅小勇博士表示：“反应的种类千变万化，但是市场上供应的酶是有限的，在开发特定的反应时，要么选择性不好，要么转化率不高。当时，我们就觉得，只有建立酶催化定制的能力，才能从根本上实现酶催化在合全平台上的广泛应用，让更多创新合作伙伴从中获益。这也是我们近年来一直努力的方向。”

过去几年中，合全药业持续加大在酶催化方面的投入。2019年，金山基地的500L酶发酵罐投入使用。分别位于上海外高桥科创中心、金山基地的总面积约600平方米、300平方米的2个酶定向进化实验中心也即将投入运营。合全的酶定向进化数据库，酶种类已经超过一千种。短短数年间，合全药业完成了从早期的被动选酶，到现在主动改造、定向进化酶，以及生产酶的探索和飞跃，可以为合作伙伴提供全方位的酶催化服务。



金山基地500L发酵罐

“

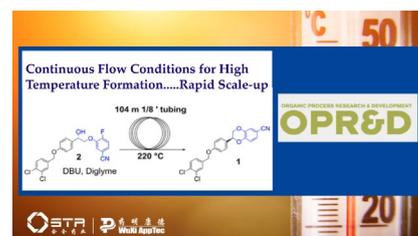
酶催化可以将很多传统的、不环保的工艺变成高效的、环保的工艺。未来，预计会有越来越多的反应有望采用酶催化技术，这将大大降低规模化生产的成本，并提高效率。”傅小勇博士说。

”

“微积分”在规模化生产中的妙用

当我们从分子的视角观察一个化学反应，可以简单理解为一个分子与另一个分子碰撞的过程。只有正确的分子间充分的接触，反应才可能进行得完全。设想一下，当溶剂中只有这两个底物分子，那么它们之间的碰撞就是有效的。当反应规模达到100个分子时，就会产生很多无效碰撞。随着规模越来越大，一个反应想进行得完全就越来越难。“对于新药的规模化生产而言，‘规模’本身就是一个巨大的挑战”。傅小勇博士说。

传统的规模化生产都是批次反应，而如今“连续化生产（Continuous Manufacturing）”这种新型生产工艺正在迅速崛起，正在制药领域大显身手，撬动行业向高效和环保升级。合全药业2014年开始布局连续化生产技术领域，是中国少数掌握连续化生产技术的CDMO平台企业。



合全药业与礼来公司联合在美国化学会（ACS）刊物《有机工艺研发》杂志上发布了关于连续化工艺生产药物的学术文章

什么是连续化生产呢？我们可以联想一下“微积分”的概念，简单的理解连续化生产，就是将一个巨大的反应切割成一个个很小的反应，然后，将多步反应按时间排序，在一个密闭的连续化反应装置内持续进行。连续化生产以模块化的微反应器，来代替传统的大容量反应釜。连续化生产的反应器可以像乐高积木一样，自由、灵活的根据整个分子合成的工艺路线进行组装。摆脱了传统意义上，一个生产项目万事俱备，“只等合适的反应釜”的窘境。对于与时间赛跑的新药开发而言，很多项目可以随时开展，节约了项目等待的时间。

对于连续化生产的优势，傅小勇博士娓娓道来：“过去，如果一个路线中有不稳定中间体，或者放大后安全系数低，那么这个路线可能就放弃了，工艺开发时可能需要‘绕远’，通过更多步骤来完成替代反应。连续化生产的微反应器解决了这样的问题。”微反应器与批次生产所用的反应釜相比，体积要小上百倍甚至上千倍，反应参数更容易控制，能够承受更剧烈的反应条件，过程更安全，也更加绿色环保。如光化学和电化学等剧烈反应，以及一些如臭氧反应等涉及到高能量的反应，用连续化生产技术则变成了一个个小规模，完全可控的微型反应，极大地减少了工艺安全风险，变不可能为可能。而且，连续化的工艺，单一反应的规模小、更容易在短时间内将一个反应进行得充分，使得不稳定的中间体可以及时转移到下一步骤，大大减少了副反应的发生，提高了生产的效率，避免了浪费的同时，就节约了成本。



目前，合全药业的连续化生产技术已经达到百公斤级到吨级的产能。

“我们一直通过技术的革新，尝试用更短的时间和更低的成本，为合作伙伴提供优质的原料药。这些分子也许正在进行临床，也许已经商业化。我们相信，通过我们的努力，不仅仅是我们的客户，最终患者也能够从这些颠覆性的技术变革中获益。”傅小勇博士表示。

技术驱动绿色化学的产业升级

绿色环保是经济发展的时代主旋律，医药行业也不例外。制药工艺也向着愈加清洁、绿色的方向发展。“实质性提升环保水平一定是背后有强大的技术驱动的，而驱动技术革新的是人类对于绿色环境和健康生活永恒的追求。”

合全一直密切跟踪着学术领域最前沿的清洁、环保化学研究的进展，并通过合作努力将这些研究转化为产业可用的技术。从学术研究成果到真正应用于产业，中间有一个巨大的跨越，需要投入很多的研发精力，才能有所突破。“我们觉得，帮助医药行业探索更高效、更绿色的生产方式，这样的投入和探索都是非常有意义的。我们希望能够通过合全开放式平台的努力，为小分子CMO/CDMO的产业的升级尽一份力量。”傅小勇博士说。

合全药业一直是美国化学会绿色化学协会（ACS Green Chemistry Institute）的成员，作为产业界的一个重要联盟参与者，合全一直在努力推动、践行和倡导制药行业绿色化学的产业升级，通过绿色化学能力和技术的开发，使得新药工艺生产的过程更加绿色、环保。如何评价一个生产工艺是否环保、绿色呢？工艺物质强度（Process Mass Intensity, PMI）是一项非常重要的指标。PMI的计算方法就是所有原材料的投入量与有效产品产出量的比值。



合全药业常州基地被常州市滨江开发区评为“花园工厂”

“我们从多年以前，就一直在公司内部倡导绿色化学，将PMI纳入了公司层面，对在合全平台上进行的新药开发项目进行PMI的监察和控制，将优化PMI的理念，从源头的工艺研发设计贯穿到生产的全过程。”研发层面，合全药业通过整体布局酶催化、金属催化、连续化生产等绿色化学的技术，从实质上实现PMI的持续优化。管理上，合全的三废有着严格、合规、专业的处理流程，同时，通过减少溶剂使用和溶剂回收套用等举措提升能源的使用效率。对于合全药业还将为绿色环境做哪些努力的问题，傅小勇博士表示，合全的开放式平台，帮助医药产业的创新者和创业者避免了自建实验室和工厂，通过集中资源，推动新技术更快在产业内同步，也从更广阔的意义上避免了社会资源的浪费，更有利于从环境保护及各个层面进行监管。

结语

未来已来，绿色化学早已不是一个遥远的概念，多种绿色技术正在开启新药规模化生产的产业升级，改变着新药开发的效率和进程。

傅小勇博士表示：“新药开发是一份崇高的事业。注重环境保护和企业社会责任已经成为医药行业的共识。更快、更高效地研发出更多的新药好药造福病患，是合全药业的使命和责任。今天，是世界环境日。作为医药健康产业生态圈的参与者，合全药业会依托平台能力，在绿色化学的道路上持续努力，将新药规模化生产对环境的影响降到最低。为人类的可持续发展及环境保护尽一份力，我们愿与大家共同求索，携手前行。”



✉ STA_info@wuxiapptec.com

🏠 www.STApharma.com.cn

🌐 www.linkedin.com/company/sta-pharmaceutical