

大赛璐 手性制备的概况



北京金欧亚科技发展有限公司

北京崇文区左安门内大街8号伟图大厦301室

PC: 100061

Tel : 010-67136152/67100708

Fax : 010-67114016/67113925

[http: //www. jinouya. cn](http://www.jinouya.cn)

E-mail: [china. hp1c@163. com](mailto:china.hp1c@163.com)

1) 手性色谱柱筛选设备

- 手性色谱柱筛选用HPLC: 5套 (岛津LC20)
- 手性色谱柱筛选用SFC: 2套 (日本分光)

2) 手性制备设备

- 手性制备用HPLC① (YMC): 可使用 $\phi 2 \sim 5\text{cm}$ 色谱柱 $\Rightarrow \text{mg} \sim$ 数百克
- 手性制备用HPLC② (YMC): 可使用 $\phi 2 \sim 5\text{cm}$ 色谱柱 $\Rightarrow \text{mg} \sim$ 数百克
- 手性制备用HPLC③ (YMC): 可使用 $\phi 2 \sim 10\text{cm}$ 色谱柱 $\Rightarrow \text{mg} \sim$ 数公斤
- 手性制备用SFC① (NOVASEP): 可使用 $\phi 3 \sim 5\text{cm}$ 色谱柱 $\Rightarrow \text{g} \sim$ 数十公斤
- 手性制备用SFC② (NOVASEP): 可使用 $\phi 3 \sim 5\text{cm}$ 色谱柱 $\Rightarrow \text{g} \sim$ 数十公斤

3) 配套设备

- 分析用HPLC (工艺分析及产品分析): 5套 (岛津)
- 分析用GC (残留溶剂, 流动相分析): 1套 (岛津)
- 旋转蒸发器 (20L): 4台
- 旋转蒸发器 (2L): 10台
- 各种HPLC、SFC用分析及制备手性色谱柱
- 其他, 通风柜, 各种试验器具

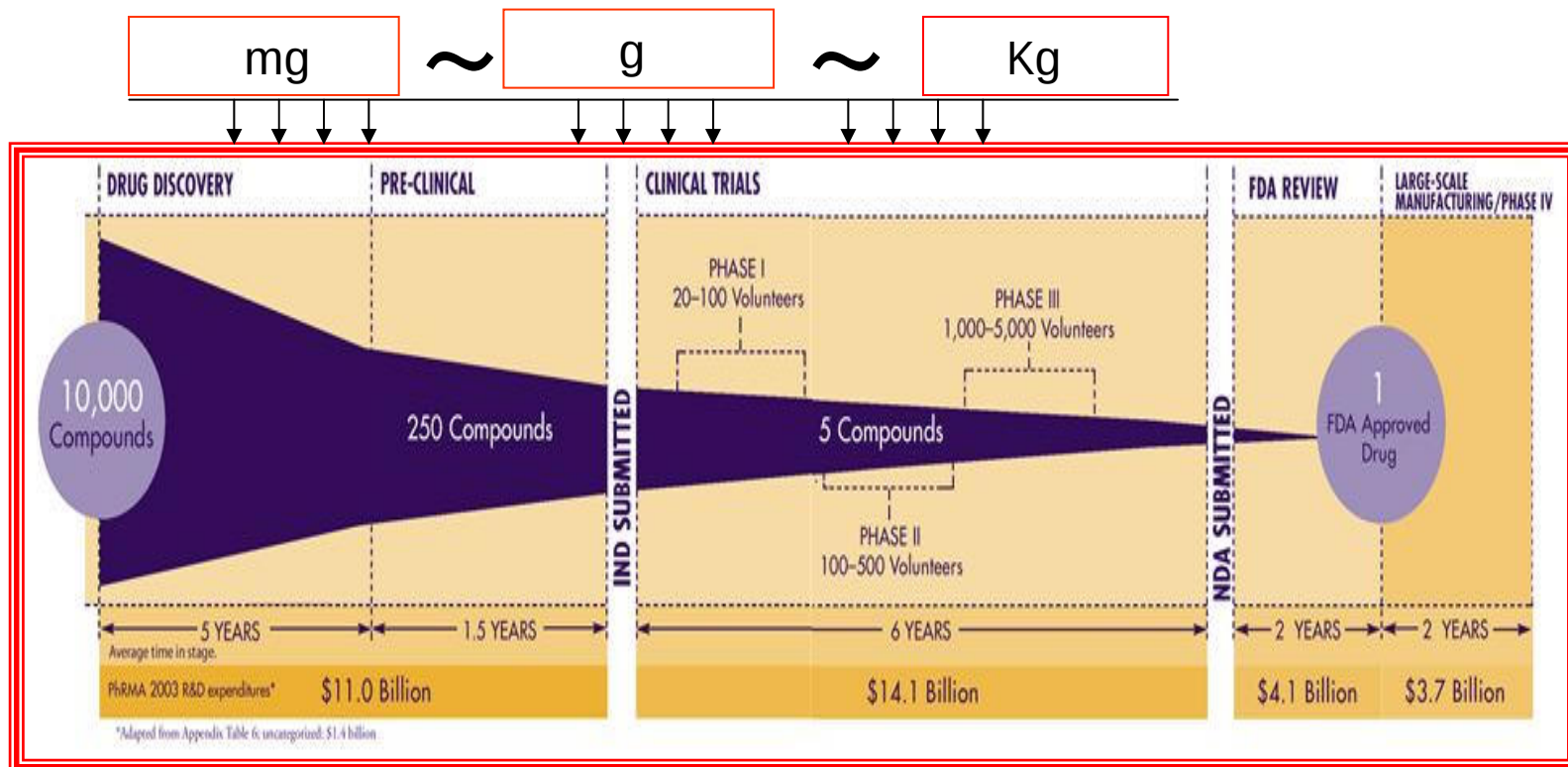
* 拥有近**1000m²**的手性色谱技术专用实验室。

* 配置了大赛璐公司自制的全套手性色谱柱 (从分析到制备)。

* 已成为国内设备最充实, 专业性最强的手性色谱技术公司。

手性制备服务

- 有超过**1000**个手性化合物的方法开发经验
- 为国内外**50**家以上的公司提供过手性制备服务
- 提供从毫克级到**10**公斤级的手性制备服务



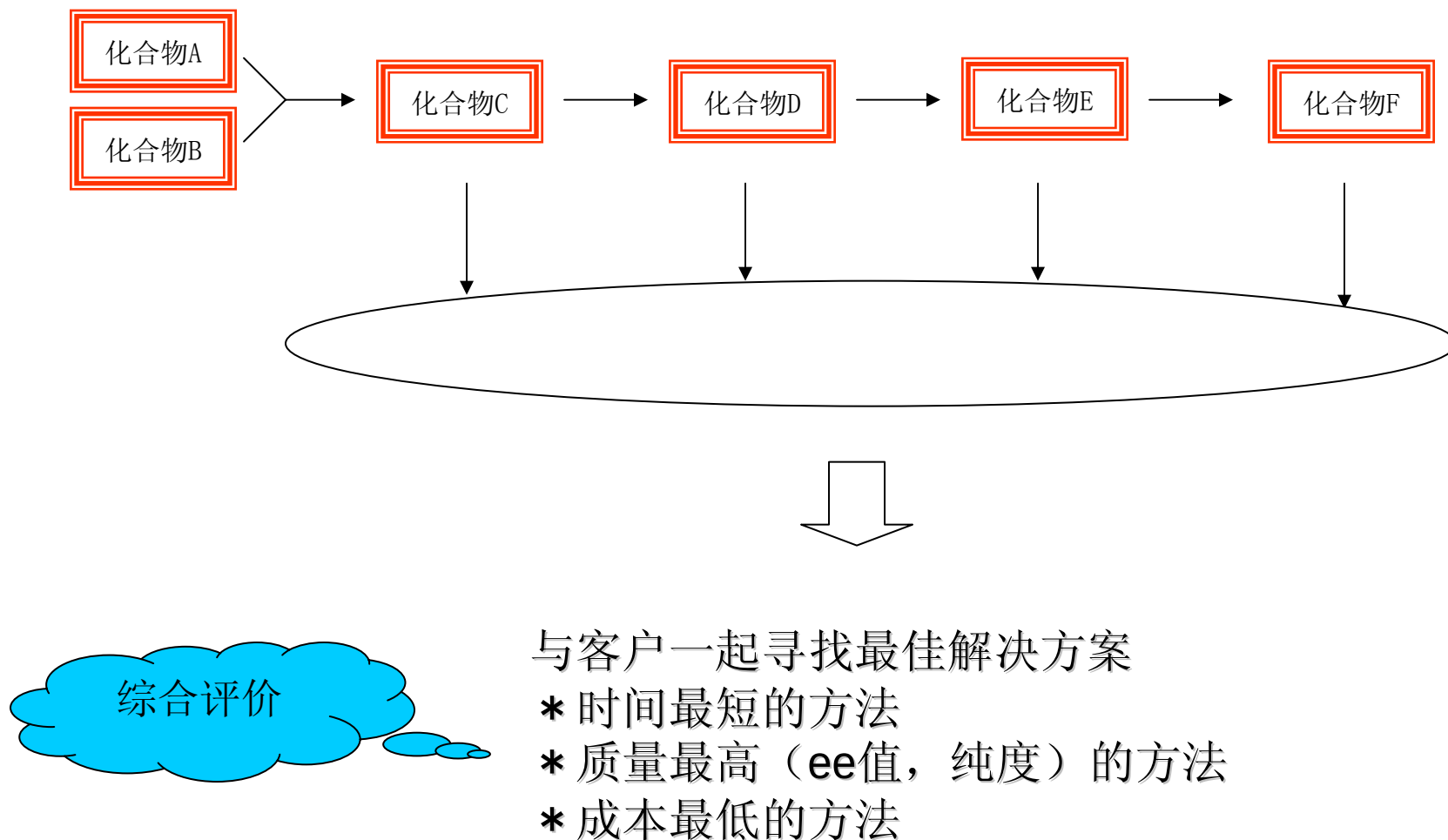
- * 不对称合成
- * 动力学拆分
- * 酶拆分，酶催化
- * 手性色谱拆分

各有利弊,呈互补关系

手性色谱拆分法

- ◆ 速度快
- ◆ 成功率高（成功率 > 90%）
- ◆ 光学纯度高（ee值 > 98%）
- ◆ 容易放大（色谱柱直径2cm $\Rightarrow$ 30cm）
- ◆ 同样水平的服务,成本是欧美日的1/5 – 1/10

在新药研发中,手性色谱拆分法越来越被重视,许多新药研发公司已把手性色谱拆分法作为取得手性化合物的首选技术.





实现从色谱柱筛选到制备的全自动化, 24小时连续运作(提高效率, 降低成本)。

【大赛璐手性色谱技术+中国本土成本】的首次实现

①实施手性色谱柱的高速度筛选

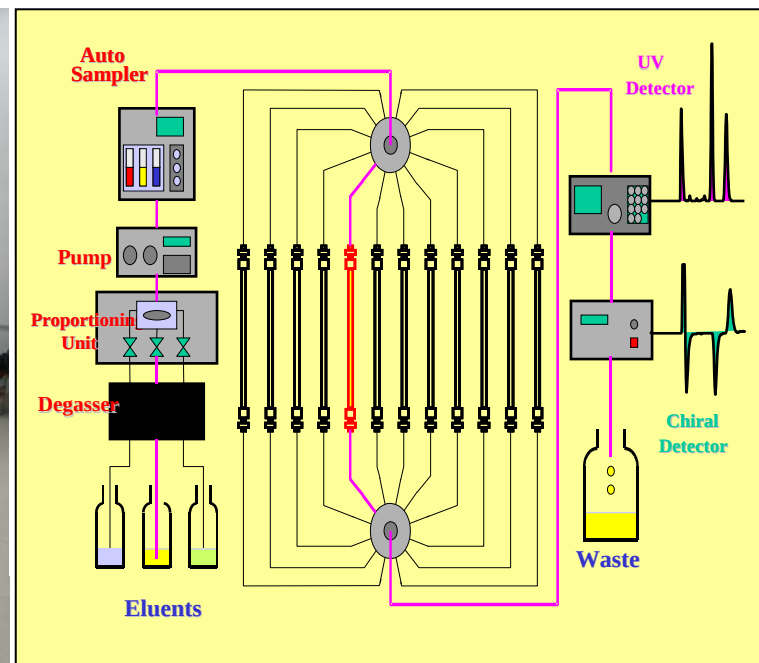


分析用SFC
日本分光

分析用HPLC
島津

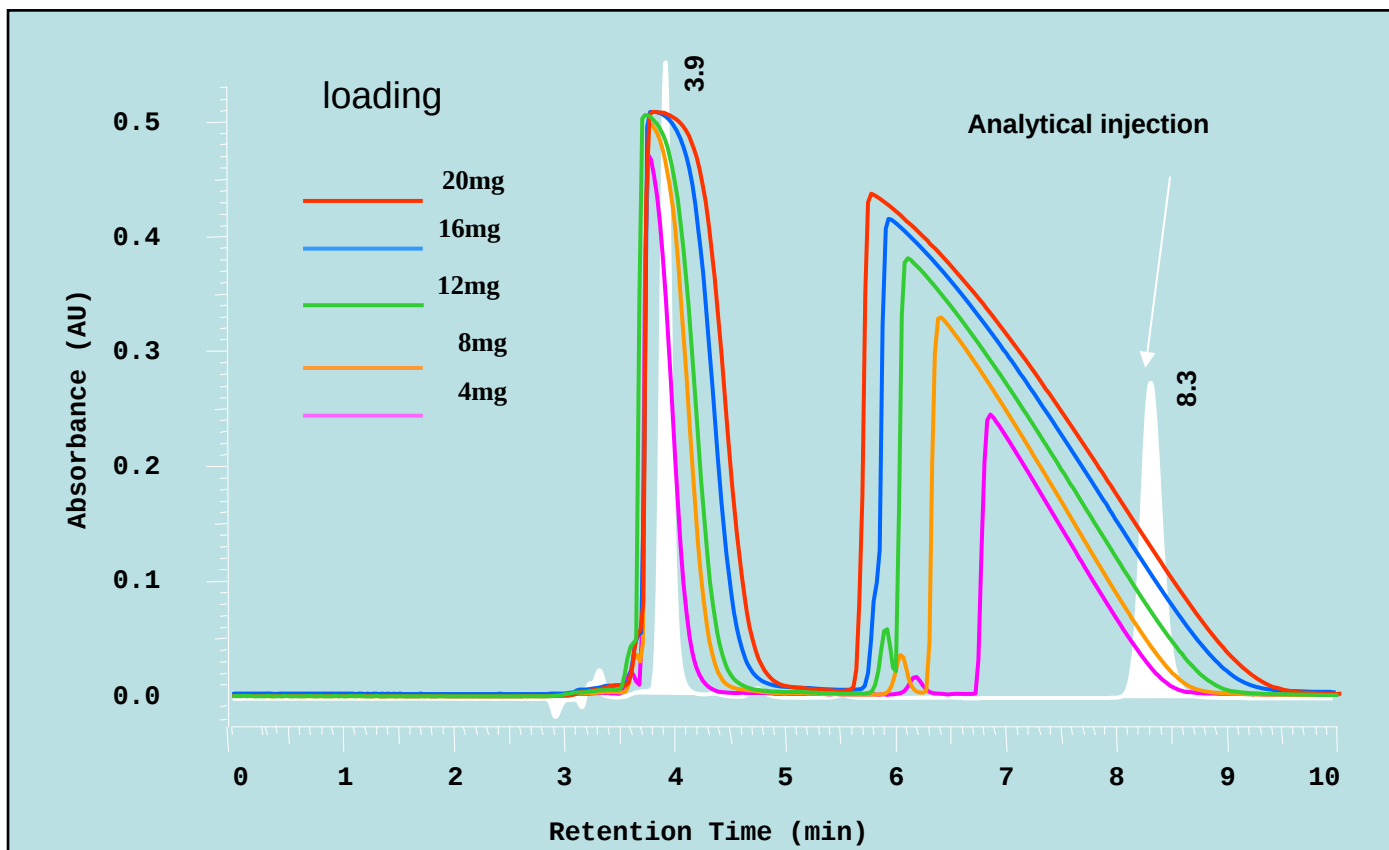
- 可同时安装**12支**色谱柱
- 使用筛选用的短柱
- 采用色谱柱自动切换系统
- 采用流动相自动切换系统
- 附加旋光检测器

↓
16小时可取得**50个**谱图



②确立手性制备的高效率方案

- 化合物稳定性试验: 确认化合物在操作条件下的稳定性
- 溶解度试验: 寻找化合物溶解度相对较高的制备流动相
- 负载试验: 确定进样量, 实现制备效率最大化



③制定自动制备程序

- 收率：在确保光学纯度的基础上，达到收率最大化（收率>90%）
- 光学纯度：确定收集方法，满足客户要求（通常>98%）
- 制备效率：进样间隔及进样量的最适宜化



制备型SFC
NOVASEP（法国）

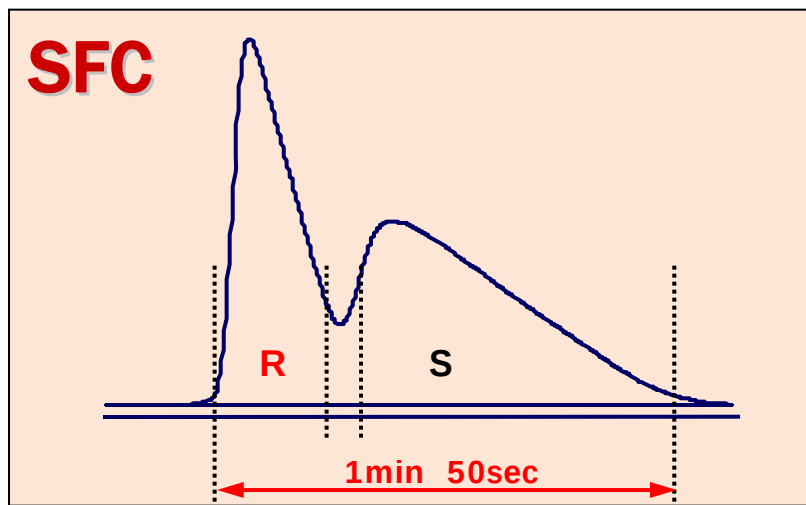
制备型HPLC
YMC（日本）



SFC流动相

• CO₂ / Co-Solv. = 70%-90% / 30%-10%
70%的CO₂可循环使用

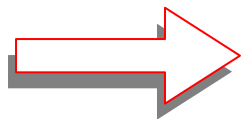
SFC的高效手性制备 – 应用例



Column : CHIRALCEL® OD (1 cm I.D. x 25 cmL)
Mobile phase : CO₂/Ethanol = 80/20(v/v)
Flow rate : 60 g/min
Back pressure : 15 MPa
Injection : 460 µl (200 mg/ml)
Temperature : 25 degC
Detection : 290 nm

	optical purity[% e.e.]	yield[%]
R-component	99.0	94.9
S-component	98.8	98.8

	1kg固定相 光学活性体生産量	2cm柱使用情况下消旋 体处理量	有机溶剂消耗比较 (HPLC设定为1)
HPLC	0.3kg / day	25g / day	1
SFC	4.0kg / day	400g / day	0.56



制备效率比HPLC高10倍

溶剂消費量约为HPLC一半

客户信息管理 — 硬件方面

- 公司全方位采用西可穆安全监视系统(红外线监视)。
 - 实验室采用读卡入门方式，确保实验室内部信息保密安全。
 - 重要资料保管在带有钥匙的专用柜。
-
- 各个实验室配置了可从色谱柱筛选到手性制备结束所需要的各种设施，每个项目可在指定的实验室独立完成。
 - 各个实验室设立了工作环境适宜的办公间，资料的制作，与客户的沟通也都可以 在同一实验室内完成(尤其适合于FTE方式)。



*** 信息保密**
*** 信赖关系**

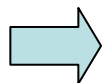
*** 客户不必提供化合物的结构式**
(可能的话望提供化合物的酸碱性等基本信息)

*** 履行保密合同**
(硬件和软件两方面管理)

客户信息管理 — 软件方面

- 公司与员工签订「信息保密合同」。
- 加强员工的信息保密意识。
- 与客户签订「信息保密合同」，履行信息保密义务。

化合物数据
(分析方法, 谱图)



定期整理保管(移转到专用的硬件中)
以电子文件形式保管
(纸文件一律破碎, 以免丢失)

对其他的个别事宜, 最大程度地满足客户要求

手性制备 — 业务委托合同形态

1) 以化合物或化合物群为单位的合同

- 通常较多采用的合同方式。
- 较适用于数量较大的化合物（如，公斤级化合物）。

2) 以实验室为单位的合同（包括设备及人员）

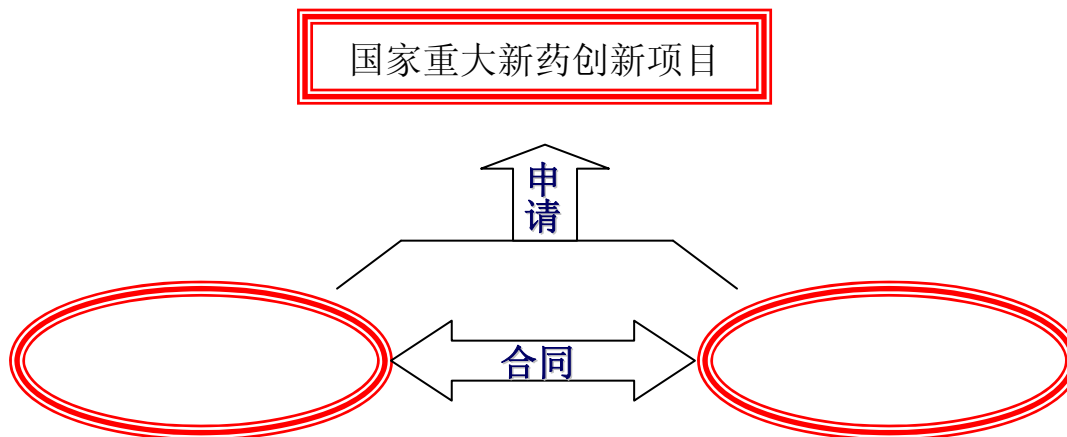
- 较适用于数量较多的project项目。
- 客户可直接参与业务内容及优先顺序的调整及决定。
- 硬件方面的保密性高、可保持较高的「独立性」。

3) 以人员为单位的合同（FTE）

- 较适用于数量较多的project项目。
- 客户可直接参与业务内容及优先顺序的调整及决定。
- 「独立性」方面略低于上述2）。

勤务形态：原则上24小时3班制（提高设备效率，降低运作成本）

- 与客户沟通：汉语，英语，日语
- 随时向客户汇报工作进展，向客户提供日报，周报及月报
- 向客户提供每个化合物制备报告



- * 手性拆分已是手性药物研发的必备技术
- * 合作模式可达到强强联合的效果
- * 合作模式可达到资源共享，避免公司的高额投资



北京金欧亚科技发展有限公司

北京崇文区左安门内大街8号伟图大厦301室

PC: 100061

Tel : 010-67136152/67100708

Fax : 010-67114016/67113925

[http: //www. jinouya. cn](http://www.jinouya.cn)

E-mail: china.hp1c@163.com