

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

新型抗類風濕關節炎藥物 Leflunomide 的不純物分析與合成
方法技術研發

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC93-2622-B-164-001-CC3

執行期間：93年05月01日至94年04月30日

執行單位：修平技術學院生化工程系

計畫主持人：李傳珍

計畫參與人員：王紀偉

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫為提升產業技術及人才培育研究計畫，不提供公開查詢

中 華 民 國 94 年 7 月 22 日

國科會補助提升產業技術及人才培育研究計畫成果精簡報告

學門領域：藥學

計畫名稱：新型抗類風濕關節炎藥物 Leflunomide 的不純物分析與合成方法技術研發

計畫編號：NSC 93-2622-B-164-001-CC3

執行期間：93 年 5 月 01 日至 94 年 04 月 30 日

執行單位：修平技術學院

主持人：李傳珍

參與學生：

姓名	年級	已發表論文或已申請之專利	工作內容
王紀偉	五專部五年級學生		協助實驗進行與協助儀器之測量

合作企業簡介

合作企業名稱：台耀化學股份有限公司

計畫聯絡人：魏慶鵬

資本額：125,787,460

產品簡介：原料藥

1. Capsaicin (產品編號 FL3087051) 主要用途為治療局部性神經痛。
2. Balsalazide (產品編號 FL3087049) 主要用途為治療潰瘍性大腸炎。
3. Calcitriol & Alfacalcidol (產品編號 FL3087073 & FL3087084) 主要用途為治療牛皮癬及預防骨質疏鬆。
4. Leflunomide (產品編號 FL3087038) 主要用途為治療風濕症及調節免疫系統。

網址：<http://www.formosalab.com> 電話：03-3240895

研究摘要：

中文關鍵詞：抗類風濕關節炎, Leflunomide, 不純物分析, 藥物合成

keywords: antirheumatoid arthritis, Leflunomide, impurities analysis, drug synthesis

中文摘要：

台耀化學公司與本校的國科會產學合作計畫為研究 Leflunomide 原料藥製程中所產生

不純物分析與合成的技術開發。Leflunomide 為新型抗類風濕關節炎 (antirheumatoid arthritis) 緩解藥物，化學結構屬於 isoxazole 衍生物。

本計畫針對台耀化學生產的 Leflunomide 藥物的不純物分析以對工廠品質檢驗及分析方法進行研究，並且將分析所得的不純物進行合成，研究中使用氣相層析儀(GC)、液相層析儀(HPLC)、質譜儀 (Mass spectroscopy)、紅外線光譜儀 (Infrared spectroscopy)，及核磁共振光譜儀 (Nuclear magnetic resonance spectroscopy) 來定其成份結構，並已完成此一產品中所含不純物的合成。同時建立主要不純物成分分析方法，研發藥品成品之組成、物理化學特性、純度、製程、分析方法、規格和安定性資料。改良製程技術，提高產率，降低成本，並培養參與計畫之研究執行人員對原料藥不純物製備與分析的技術。

英文摘要：

The project would help formosalab to develop leflunomide drug the impurity profile technology and synthesis the impurities for pharmacology or toxicology test. We use gas chromatography, high performance liquid chromatography, mass spectroscopy, infrared spectroscopy, and nuclear magnetic resonance spectroscopy to resolution the impurities structure. The impurities conformation is determined design the synthesis strategy by retrosynthetic analyses. The impurity had been produce by 5 steps. Construct the data for impurities analysis method and study the component, physics and chemical properties, purity, process, quality and stability.

人才培育成果說明：

養成技術學院學生從事原料藥分離技術、藥物合成、製程開發及成分分析之參與與執行，並對相關課程同學進行演講以達知識傳播效果。培養參與計畫之研究執行人員對原料藥不純物製備與分析的技術。

技術研發成果說明：

Leflunomide 為新型類風濕關節炎(Rheumatoid arthritis; RA)緩解藥物，化學結構屬於 isoxazole 衍生物。在體內水解開環成活性代謝物 malononitrilamide (MNA)，

而 MNA 具有分子內氫鍵可使結構穩定，且增強活性。適用於各期的活動性類風濕關節炎患者。

原料藥與藥品之化學、製造與管制 (Manufacturing and Control, CMC) 及不純物分析資料 (Impurity Profile) 是關乎藥品開發與管控成敗的關鍵要素。不論是中藥、西藥、新藥、新成分等等，CMC 是申請藥品查驗登記時必須準備之資料，其內容應詳述藥品原料及藥品成品之組成、物理化學特性、純度、製程、分析方法、規格和安定性資料，以保障藥品品質。同時，CMC 資料也是臨床、安定性等試驗成功與否的關鍵。藥政處亦於 92 年 4 月完成「原料藥不純物含量基準參考手冊 (草案)」，作為未來辦理查驗登記時不純物含量標準之參考依據。所以一個藥廠的產品必須符合此一規範的要求才能登記並進而銷售全世界。

台耀公司生產的 Leflunomide 產品報告中對不純物的檢驗總量為 1%，其中一種成分佔 0.5% 是為主要的不純物，另有數種次要的不純物。本計畫中不純物的產生是依其生產製程的化學反應而來；所以經詳細了解其製程後，發現是分析此一合成途徑中可知中間產物化合物的結構是含有一個雙鍵，此一雙鍵可以有順式與反式兩種異構物存在，這兩種異構物不容易分離，因而成為可能之不純物產生的地方。另一是形成雜環的步驟也可能會有環上甲基位置的改變，這些都可能是副產物造成的原因。我們分析其各成分光譜圖之差異，成功的合成出此一產品主要之不純物，並提供足量以進行此一不純物的分析方法的建立，光譜特性、物理化學特性、純度、製程、規格和安定性資料。解決此原料藥藥品對優良製造確效作業基準中對藥物製造的規範。

技術特點說明：

1. 建立 Leflunomide 藥物主要不純物成分 HPLC 儀器分析方法與結構式鑑定。
2. 完成不純物合成步驟與研發藥品成品之組成、物理化學特性、純度、製程、分析方法、規格和安定性資料。
3. 改良製程技術，提高產率，降低成本。

可利用之產業及可開發之產品：

生技與製藥工業中的原料藥製造具高附加價值的產業特色，是在特用化學品工業中，被認為極具代表性的明星工業。原料藥業中製造與分析方法是主要的技術，藉此一計畫中所的的經驗與成果，不只適用於 Leflunomide 藥物也可推廣用於其他的原料藥產

品不純物分析與合成。

推廣及運用的價值：

建立不純物的分析與合成方法，可節省台耀化學公司生產 Leflunomide 藥物必須符合藥政處所要求規範所耗費之時間與經費。提供足量的不純物以進行藥理、毒理或生理活性。

改善製程技術並提高產率，降低成本。減少產品製程中可能產生之不純物，節省執行品質保證計畫所需之人力成本。且有助於提升國內中小企業研發新藥，增加與國外廠商之競爭能力。