

חומרי ביניים אורגניים

תמונת מצב ומגמות

ד"ר גיורא אגם

אוגוסט 2005

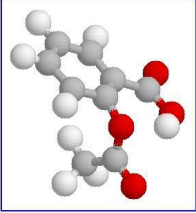
חומרי ביניים אורגניים – מקום טוב (?) באמצע

הגדרה

ההגדרה, לכאורה, מובנת מאליה. אפילו הגולם שמאחורי מנועי חיפוש, כשאומרים לו "intermediates" מבין שבדרך כלל מדובר על כימיקלים. השילוב של intermediates עם chemicals מניב חצי מיליון פריטים:

The image shows a Google search interface. The search bar contains the text "intermediates + chemicals". Above the search bar, the text "INTERMEDIATES +" is written in red, with a red arrow pointing to the search bar. To the right of the search bar, the number "564,000" is written in red, with a red arrow pointing to the search results area. The search results area shows "Results 1 - 10 of about 564,000 for intermediates + chemicals (0.22 seconds)". Below the search bar, there are several search results, including "Megpie Chemicals", "India manufacture of Dichlone, Chloranil, Pesticides, Fungicides ...", "DYES INTERMEDIATES, Chemicals, Dyes Intermediates, Poultry Feed Raw ...", and "Pharmaceutical Intermediates, Chemicals: Component Database". On the right side of the search results, there are "Sponsored Links" including "Low Price Chemicals" and "Chemical Suppliers".

חומרי ביניים הם כימיקלים המיוצרים לצורך סינתיזה כימית של מוצרים אחרים. ה"מוצרים האחרים" הם לרוב תרופות, חומרי הדברה, פיגמנטים, חומרי טעם וריח, חומרים לצילום, nutraceuticals, ויש הכוללים כימיקלים לאלקטרוניקה וחומרים מורכבים אחרים.. לתוצר סופי אחד יתכנו חומרי ביניים רבים, כמספר השלבים בסינתיזה. אם מספר האטומים במולקולה משקף את מורכבותה – הרי חומרי ביניים נמצאים היכן שנצפה למצוא אותם – באמצע.



מספר אטומים במולקולה:


5 - Commodities

20 - חומרי ביניים

35 - חומרי הדברה

42 - פיגמנטים

46 - תרופות



Class 7E1/2

ד"ר גיורא אגם

את עשרות-אלפי הכימיקלים המצויים בשוק ניתן לסווג ל-commdities, חומרי ביניים וחומרים מיוחדים, וכימיקלים עדינים (fine chemicals). עניינו של דו"ח זה בחומרי הביניים בלבד.



מאפיינים כלליים

- ❖ בעיקר חומרים אורגניים
- ❖ מורכבות כימית בינונית
- ❖ מחירים בין 1 ל-100 \$ לק"ג
- ❖ עשרות אלפי מוצרים בשוק
- ❖ נפח כולל - עד עשרות אלפי טון בשנה
- ❖ שוק אוליגופולי - יצרנים מועטים בעולם לכל חומר. באופן טיפוסי - 20 – 3 מספר היצרנים למוצר יורד עם עלית מורכבותו.
- ❖ בחומרים שמחירים עד כ-10 \$ לק"ג, עשרת הספקים הגדולים מייצרים 45% מהשוק.
- ❖ בחומרים שמחירים מעל 10 \$ לק"ג, עשרת הספקים הגדולים מייצרים 10% מהשוק

חומרים פעילים של תרופות כרוכים בשלבים סינתטיים רבים. 15 שלבים אינם נדירים. משמעות הדבר – 13 חומרי ביניים לאותו החומר. מכאן שאלמנט הזמן בפיתוח חומרי ביניים לתרופות הינו תמיד ארוך...
הכמויות של החומר הפעיל לתרופה (API = Active Pharmaceutical Ingredient) הן עשרות ק"ג עד טונות בודדות.

מאפיינים טכניים

- ❖ הייצור - בריאקטורים 2-16 מ"ק
- ❖ מערכות ייצור גמישות – עם התאמות מסוימות ניתן לעבור ממוצר למוצר
- ❖ תהליכים מנתיים
- ❖ מרכיב אנרגיה נמוך - 2-5 %
- ❖ שינוע פשוט

מקורות ידע:

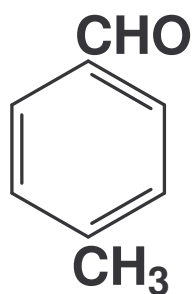
בניגוד ל-commodities שעבורם יש לרכוש ידע תהליכי – הדבר נדיר בענף חומרי הביניים. לרוב - נדרש פיתוח עצמי.

מושפעות חזק מהניצולת, ולפיכך - מהתהליך. כמעט
 ים אפשריים "על הניר". כאן מתבטאת, יותר מבכל
 הסינתטית של החברה.

30-60%	חומרי גלם
2%	אריזות
5 – 10%	עבודה ישירה
2%	אנרגיה
3 – 8%	טיפול בשפכים
5%	אחזקה
5 – 10%	שיווק

- ❖ זכות הקיום תלויה בקיום שוק לחומר הסופי Lonza (סבלה בתחילת העשור מכישלון של תרופות אחדות בניסויים קליניים. המשמעות לספקי חומרי הביניים ברורה...)
- ❖ לעיתים – יש חומר שנצרך רק ע"י לקוח אחד.
- ❖ נמכרים על פי מיפרט המוכתב על ידי הלקוח.
- ❖ זמינות חומרי מוצא היא גורם שיש לקחתו בחשבון. בשנים האחרונות גברה מאד הזמינות עם חדירת התעשייה הכימית ההודית והסינית לשוק.

כדי להבהיר את התמונה, להלן חומר ביניים טיפוסי לדוגמא:



BASF will more than double its Ludwigshafen aromatic aldehydes capacity, to 4,500 m.t./year. The company says that through a series of process engineering measures and plant expansions, the project will make the plant the world's largest producer of aldehydes. Capacity for *para*-tolaldehyde will more than double, to 1,000 m.t./year. The product is used as an intermediate in the production of nucleation agents for transparent polypropylene, pigments, ultraviolet absorbers, and fragrances.

CMR, 21/10/1998

יצרני חומרי ביניים וכימיקלים עדינים מתאפיינים ומתבדלים:

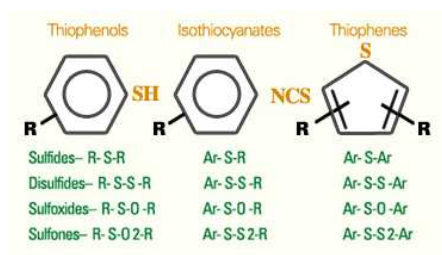
- ❖ בטכנולוגיות בהן הם שולטים
- ❖ במיגוון הציוד המצוי ברשותם
- ❖ בנפח הציוד
- ❖ בעמידה בתקנים (ISO, cGMP)
- ❖ ביכולות אנליטיות וציוד אנליטי
- ❖ יכולות גימלון

למשל, כך מפרסם יצרן את מיומנותו:



“Areas of expertise:

We have particular strength in organosulfur products (including thiophenols, isothiocyanates, sulfides, disulfides, sulfoxides, sulfones and thiophenes) due to our ability to handle products with odors associated with their production. Our Silar Laboratories Division produces organosilanes (such as triethylchlorosilane, triethylsilane, triisopropylchlorosilane and triisopropyl silane). Wright Corporation manufactures formaldehyde and can be an effective source of supply for formaldehyde and its derivatives. We will evaluate requests for developing formaldehyde based chemistry including the following types: Mannich Reactions, Hydroxymethylations, Aminomethylations, Cyano-methylations, Prins Reactions, Reductive Methylation”



<http://www.wrightcorp.com/>

התמונה אינה שלמה בלי פירוט הציוד התהליכי והאנליטי שעומד לרשותו.:

We have the following equipment installed:

- State-of-the-art kilo lab with fourteen large walk in hoods.
- Three 100 gal glass lined reactor systems with 30 plate high vacuum stills (<10 mm Hg).
- One 200 gal glass lined reactor system with 30 plate high vacuum still (<10 mm Hg).
- One 500 gal glass lined reactor system with 18 plate normal vacuum still (>20 mm Hg).
- One 500 gal Hastelloy reactor system with 18 plate normal vacuum still (>20 mm Hg).
- One 30, 50 and 300 gal glass lined reactors.
- Two 500 gal glass lined reactors.
- A 26 inch stainless steel Tolhurst, basket type centrifuge.
- A flare and counter-current scrubber to handle odorous materials.
- Various solids handling equipment including a 150 gal Guedu (Rosenmund type) filter/dryer.
- A 27 ft, 60 theoretical plate distillation column serviced by a 300 gal glass lined reactor.
- A 200 L all glass still.
- Pope wiped film evaporators, 2 x 4 inch, 1 x 2 inch.

Some important notes: Reactors can operate between -20^o and +230^o C. Vacuum distillations are performed down to 1mm Hg.

“Our plant is ISO 9002 certified. Although not currently cGMP, we have plans to construct a new facility in the future for our customers requiring strict adherence to these guidelines. ”

“Analytical instrumentation includes:

GC, GPC, HPLC, FTIR, NMR capabilities, DSC, auto titrator, automatic Karl Fischer, Ion Chromatography, pH, Flame Photometer for Na & K, Brookfield LVD viscometer, and APHA color. LCMS, Prep LC, GCMS and ICP are available”
http://www.wrightcorp.com/fine_chemical_capabilities.asp

שליטה מירבית בטכנולוגיות

בשל אורך החיים הקצר יחסית של חומר ביניים - יש חשיבות לגמישות אמצעי הייצור, ולשליטה מירבית בטכנולוגיות שונות. הדוגמא לעיל ממחישה זאת. Lonza שילמה 80 מיליון \$ ברכישה של Celltech כדי להוסיף יכולות ביולוגיות ליכולות הרבות שיש לה בסינתיזה כימית ובטרנספורמציה מיקרוביאלית.

מה עושה Ajinomoto עם שליטתה בכימיה של חומצות אמיניות?

Cosmetic Ingredients

- surfactants
- moisturizing agent
- conditioning agents
- emollient

Functional Chemicals

- flame retardants
- resin curing agent

Electrochemicals

- insulation film for build-up

Sweeteners

Pharmaceutical Intermediates

- Amino acid derivatives
- Nucleic acid derivatives
- Optically active compounds

Pharmaceutical Active Ingredients

- Osteoporosis treatment *Actonel*
- Impact* - a liquid immunonutrition diet
- Diabetes: Nateglinide (*Fastic*)
- Gastrointestinal: *Livact Granules, Hegan ED, Elental, PNTwin, Elemenmic, Niflec*
- Cardiovascular: *ATELEC*
- Medical Foods: *Impact, Medi-F Bag, Medi-F Amino Plus, Healsh Calcium, Healsh Fiber*
- Others: Risedronate (*Actonel*)

Feed-Grade

- Lysine*
- Threonine*
- Tryptophan*
- Threonine*

התנהלות שוק חומרי הביניים מוכתבת במידה רבה ע"י שוק התרופות. Borregaard שידרגה ב-2003 את מיפעלה בארה"ב לתקן cGMP:

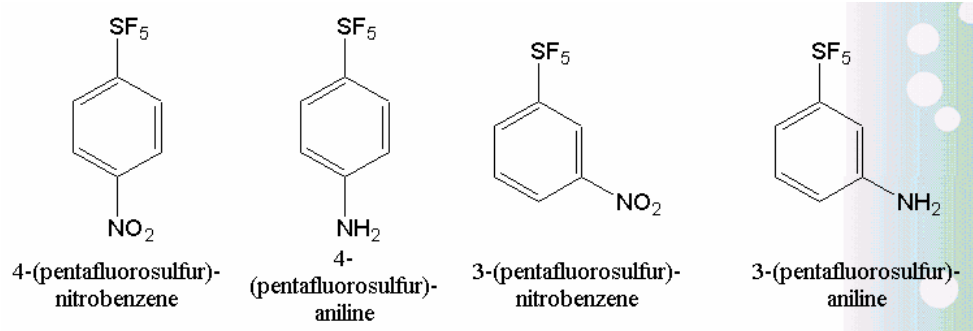
“...to enable it to produce more advanced intermediates
for the pharmaceutical industry”

<http://www.orkla.no/aarsrapp/2003/engelsk/7.html>

מדיניות של יצרנים

יש יצרנים שמייצרים מולקולות של חומרי ביניים חדשים ל"מאגר" אותו יציעו לחברות פארמה ואחרות. לדוגמא:

F2 Chemicals מייצרת קבוצה של חומרים ארומטיים נגזרי הקבוצה SF_5 . ומצפים שהנגזרות יראו פעילות ביולוגית דומה לזו של פלואורו ארומטים או נגזרות CF_3 . הן מצפות שעצם זמינות חומרי הביניים בשוק תיצור את הצריכה שלהם.



http://www.f2synthesis.com/new_page_1.htm

נתוני שוק - חומרי ביניים וכימיקלים עדינים

מאחר והמיון והחלוקה לתת-קבוצות מסובך, קשה להגיע למספרים ברורים. ההבדלים בין ההערכות השונות וההגדרות השונות הם בעשרות ביליונים \$.

בתחום הפארמצבטי, לפי אחד המקורות, היקף השוק הוא:

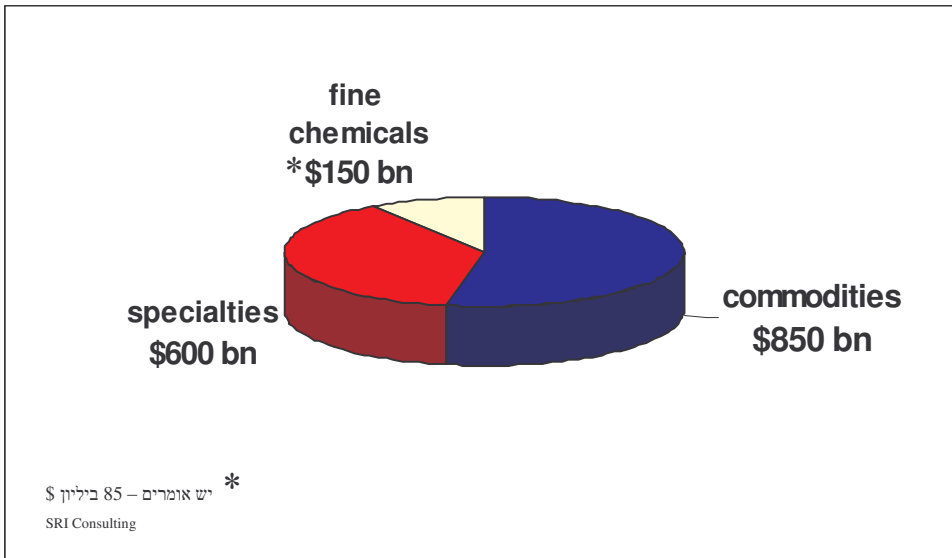
❖ אבני בנין בסיסיות - 4 ביליון \$, גידול שנתי 3%.

❖ חומרי ביניים מתקדמים - 6 ביליון \$, גידול שנתי 10%.

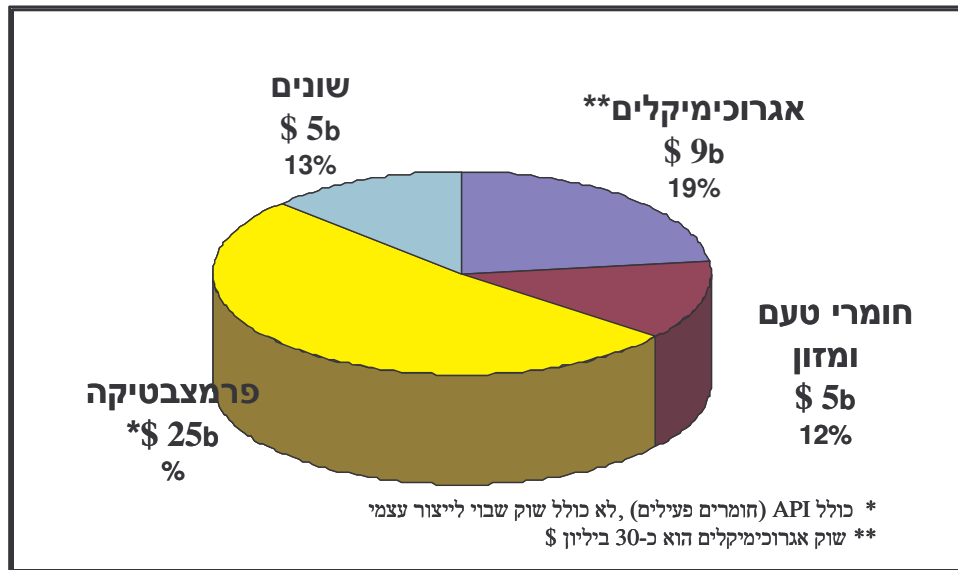
❖ API - 12 ביליון \$, גידול שנתי 6%.

CE&N, SPECIAL REPORT, July 10, 2000

תעשיית הכימיקלים כולה מגיעה ל-1.6 טריליון \$ בשנה. חומרי הביניים מהווים 5-10% מהם.



שוק חומרי ביניים וכימיקלים עדינים לפי ענפים



יצרנים

ADL מעריכים את מספר יצרני composition chemicals בעולם, לרבות המזרח הרחוק, ב-1500. היצרנים נחלקים לפי גודלם: **חברות גדולות**, כגון BASF, Bayer, PPG, DSM. הן נהנות במידת מה מהיתרון לגודל. בד"כ הן מייצרות משפחות של חומרים מסביב לחומר ביניים מרכזי, המוגדר key starting material.

חברות בינוניות הן יצרניות מסורתיות של כימיקלים עדינים. למשל FIS, Lonza, Wykoff, Siegfried. יתרון במיקוד ובגמישות.

חברות קטנות – מחירן בשוק הולך ועולה והן (וגם חלק מהבינוניות) נבלעות בחברות הגדולות. למשל רכישת Wykoff על ידי Catalytica Pharmaceuticals מתחיל להתפתח מודל לפיו חברות פארמה גדולות מתקשרות ליצרן כימיקלים עדינים כקבלן משנה קבוע, ונוצרת מעין שותפות סמויה. למשל SKB עם Lonza.

חברות מובילות בתחום חומרי ביניים:

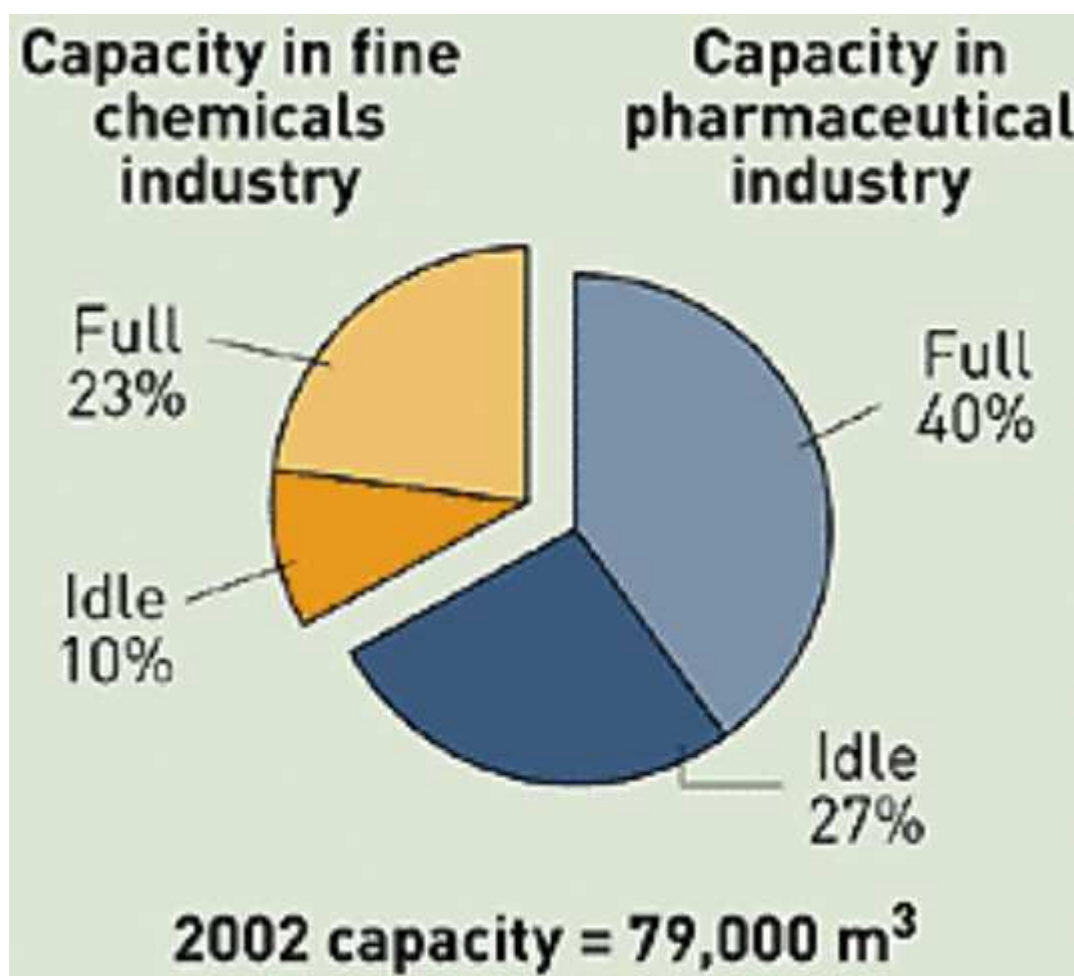
Akzo
Avecia
BASF
Boehringer Ingelheim
Bristol-Myers Squibb
Cambrex Corporation
Cipla
Clariant
Degussa
DSM Fine Chemicals
Eastman Fine Chemicals
Indian Petrochemical Corporation
Kaneka
Krka D.D
Lonza Group
Merck & Company
Nagase
Novartis
Pliva D.D.
Ranbaxy Laboratories
Rhodia Group Ltd.
Roche Group
Sankyo Company
Shijiazhuang Pharmaceutical
Sigma-Aldrich
Takeda Chemical Industries
Teijin
Yule Catto

מה קורה בשוק בשנים האחרונות?

ציפיות שוק חומרי הביניים לתרופות חדשות היו:

- ❖ שמספר התרופות המבוססות על NCE (New Chemical Entity) ומאשרות ע"י ה-FDA יגדל.
- ❖ שיבואו לידי ביטוי מעל 500 קנדידטים בצנרת בפאזה II/III. כי התפוקה חסרת התקדים של תרופות מהצנרת תוביל לגידול שנתי של 15%.

במציאות, שיעור הגידול הוא 5% בלבד, וההבטחה של שנות ה-90 ל-80-60 תרופות חדשות בשנה לא מתממשת. עודף קיבולת ייצור (40-25%) נוצר ע"י קצב ייצור תרופות איטי והחזרת ייצור שהיה במיקור חוץ ליצרני הפארמה בביתם הם.



Source: Dr. Peter Pollak from Rabobank data

- ❖ יצרניות חומרים סופיים (ומובילה הפארמצבטיקה) לוחצות על מחירים.
- ❖ מתחזקים קשרי ספק-לקוח
- ❖ רוב היצרנים הגדילו את ה-tool box, ומשקלה של התמחות טכנולוגית ביצירת יתרון יחסי הולך וקטן.
- ❖ שוק חומרי הביניים לתרופות גנריות עולה עם הדרישה לתרופות אלה בשל מחירן הזול וריבוי התרופות ש"יורדות" מפטנט.
- ❖ תרופות בהן החומר הפעיל אינו chemical entity, אלא biological entity נוגסות בשוק חומרי הביניים.

“Fine chemical companies are now returning below the replacement cost of capital.”

www.socma.com/PDFfiles/informex_03/liveris_slides.pdf
CE&N, SPECIAL REPORT, July 10, 2000

“Our report indicates that companies will be forced to make difficult decisions in the next three years with industry-wide rationalisation and consolidation appearing inevitable as companies struggle to deal with overcapacity, competition from emerging markets and regulatory burdens.”

Global Pharmaceutical Fine Chemicals – Industry and market analysis, a report from Urch Publishing, 2004

התוצאה – שחיקה ברווחיות, סגירת מפעלים, רה-אירגון, צימצומים, goodwill write offs.
ההתבטאויות צבעוניות...:

“The past four years have been miserable...”

“Competition among providers has been cutthroat...”

Global Pharmaceutical Fine Chemicals – Industry and market analysis, a report from Urch Publishing, 2004
C&EN, January 17, 2005, pp. 41-51

מה עוד קורה בשוק בשנים האחרונות?

מתוך:
פיתוח תרופות בישראל –
הודו מושכת לנו את השטיח
מתחת לרגלים



דר גיורא אגם

גלובס, נובמבר 2004

בשנות ה - 80 עברו מפעלים שלמים לייצור כימיקלים מאירופה וארה"ב להודו, בגלל לחצים של הגנה על הסביבה. ההודים הפכו זאת למינוף התעשייה הכימית: החזון ההודי הוא הגדלת הייצור מ-28 ביליון \$ ל-100 ביליון \$ ב-2010 (מ-1.9% ל-3.9% מהייצור העולמי). באותן שנים כרכו את הודו ואת סין יחדיו. אבל הן פותחות פערים. סין מתפתחת כספקית כימיקלים לשוק הסיני העצום, במחירים זולים אך בעייתית באיכות ועמידה בלו"ז. הודו הולכת ומתפתחת כספק ויצואן ומדביקה פערי איכות ואספקה.

אמרה קרין שפרלינג, מנהלת פיתוח חומרי ביניים חדשים של BASF:
'The chemical and pharmaceutical market in this country is growing at a colossal pace, and a number of Indian global "players have already emerged.'

<http://corporate.basf.com/en/presse/mitteilungen/pm.htm?pmid=1609&id=V00-7iTCI5tvtbcp395>

בתחום הבעייתי ביותר – הגנה על הידע, קיבלה הודו על עצמה את כללי אירגון הסחר העולמי החל ב-1.1.05.

באשר לרישוי: לפני 3-4 שנים לא היו בהודו חברות מורשות FDA. היום יש 65! זה המאגר הלאומי הגדול בעולם אחרי ארה"ב.

ב - 2003 גדלה התעשייה הביוטכנולוגית בהודו ב - 40%, והגיעה ל - 700 מיליון \$. התחזית לגידול: \$1.8 bn ב-2007, \$5.0 bn ב-2010.

שילוב של כימיה טובה ועלות נמוכה הביא את Divi ההודית להיות הספק השני בגודלו בעולם של התרופות naproxen (נגד כאבים) ו-dextromethorphan (נגד שיעול) אחרי היצרן המקורי, למרות שהיתה בין האחרונות להכנס לשוק. החברה מספקת כיום למעלה מ-90% מהשוק של cis-(+)-hydroxylactam, חומר ביניים מתקדם ל-diltiazem, למרות שהיתה היצרן ה-18 להכנס לשוק.

פיטר פולק, לשעבר מנהל המו"פ ב-Lonza, קובע שהמעבר של pharmaceutical custom manufacturing להודו בלתי נמנע.

BRANDED DRUG	INNOVATOR	2002 SALES (\$ BILLIONS)	INDIAN CHALLENGER(S)
Lipitor	Pfizer	\$8.0	Ranbaxy
Zocor	Merck	5.6	Ranbaxy, Biocon
Prilosec/Losec	AstraZeneca	4.6	Dr. Reddy's, Cipla
Procrit/Eporex	Johnson & Johnson	4.3	None
Norvasc	Pfizer	3.8	Dr. Reddy's, Matrix
Zyprexa	Eli Lilly	3.7	Dr. Reddy's
Prevacid	Takeda	3.2	None
Paxil/Seroxat	GlaxoSmithKline	3.1	Dr. Reddy's, Bunyan
Celebrex	Merck	3.0	Cipla
Zoloft	Pfizer	2.7	Dr. Reddy's, Cipla
SOURCE: Peter Pollak			

ההודים מכשירים 25,000 כימאים כל שנה!
Jubilant Organosys גייסה 130 כימאים לפיתוח תהליכים לייצור API. החברה מוכרת ב-
150 מיליון \$ והגידול השנתי הוא 30%. כעת יש 20 API בפיתוח בחברה.

A. MAUREEN ROUHI, C&EN, January 19, 2004, pp. 48-50

והסינים בדרך.

כיום יש בסין מעל 3800 מפעלים המייצרים 9200 חומרי ביניים ו-specialties, בתפוקה של 7.8 מיליון טון.

www.corporateinformation.com/data/statusa/china/chinaspecchems.html

ודוגמאות אחדות:

- ❖ Aceto הכשירה 15 מפעלים לייצור חומרי ביניים לתקן cGMP
- ❖ Rhodia הקימה 17 מפעלי ייצור בסין
- ❖ Clariant מעבירה ייצור חומרים nonregulated לסין

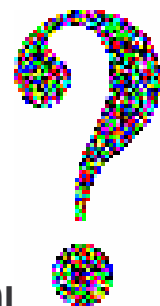
A. MAUREEN ROUHI, C&EN, January 19, 2004, pp. 48-50

בתחילה מילת ה-buzz היתה cGMP -

לא עוד ...

אח"כ מילת ה-buzz היתה כימיה כיראלית -

לא עוד ...



ומה הלאה? מה עושים?

ל- Ian Shott יש הצעות:

❖ לשפר ניצולות בעזרת:

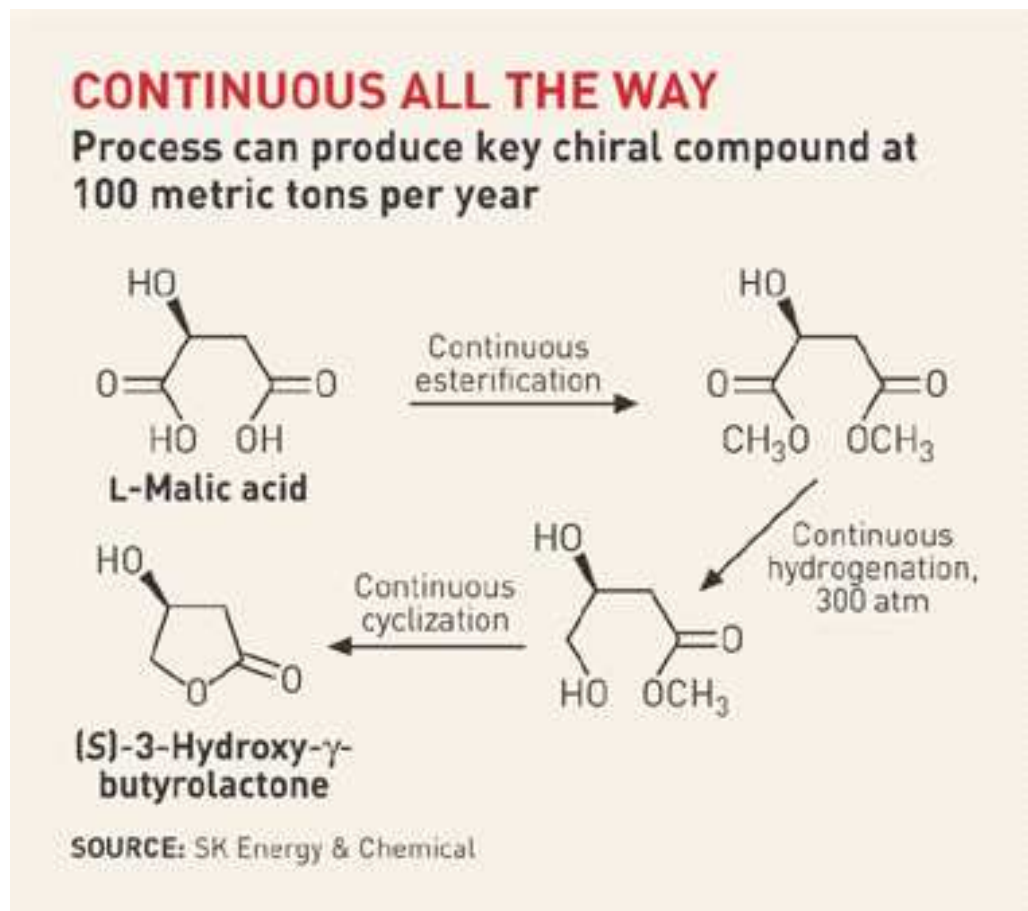
○ תיכון ריאקטורים

○ תיכון מוצרים

- ❖ טכנולוגיות יותר טובות להפרדות וטיהור
- ❖ הרחבת השימוש בקטליזה
- ❖ הנדסת עלות/תועלת
- ❖ ציוד ייצור זול.

Excelsyn - לשעבר נשיא RhodiaChirex, וכעת יו"ר C&EN, January 17, 2005, pp. 41-51

למשל: SK Energy & Chemical גימלנה תהליך רציף ל- (S)-3-hydroxybutyrolactone, תוצר כיראלי המיוצר מ-l-malic acid לייצור סטינים.



חשוב ויפה, אבל קודם לפתרון ההנדסי צריך להגיע הפתרון התהליכי.

כיוונים חדשים

הכיוון של Schott הוא פתרון טקטי ולא אסטרטגי. הפתרון האמיתי יגיע ממעבר ממוצרי me-too למוצרים חדשניים וטכנולוגיות חדשניות.

חומרים פעילים בעלי פוטנטיות גבוהה:

בשנות ה-80 היה המינון הממוצע של תרופה 100 מ"ג ליום. היום הוא 40 מ"ג ליום וממשיך לרדת. מינון נמוך משמעו סלקטיביות גבוהה ותופעות לוואי נמוכות.

חברות הפעילות בתחום:

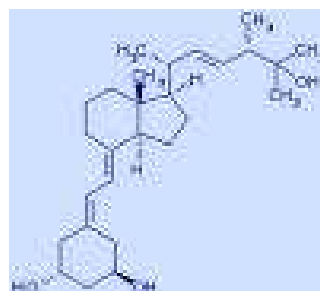
Helsinn, EaglePicher, Irix, Solutia, Lonza, Aerojet and Torcan (part of Avecia).

<http://www.in-pharmatechnologist.com/news/news-ng.asp?id=49451-tetrionics-ramps-up>

מאפייני החומרים בעלי פוטנטיות גבוהה:

- ❖ השוק הוא של כימיקלים עדינים. כמויות API מגיעות לסדר גודל של 100 ק"ג לשנה, פי 10-20 פחות מ-API "רגילים".
- ❖ גימלון הנדסי פחות תובעני.
- ❖ הכימיות יותר מורכבות.
- ❖ הדגש הוא על טיפול בכמויות קטנות, ופחות על יעילות וזמן.
- ❖ רגישות יותר גבוהה לבטיחות העובדים.
- ❖ רגישות יותר גבוהה ל- cross-contamination.

דוגמא: Tetrionics מייצרת בלעדית עבור Abbott את החומר הפעיל paricalcitol (נגזרת ויטמין D) לתרופה Zemplar לפעילות-יתר של בלוטת המגן. לסינתזה 27 שלבים וטוהר התוצר < 99.5%



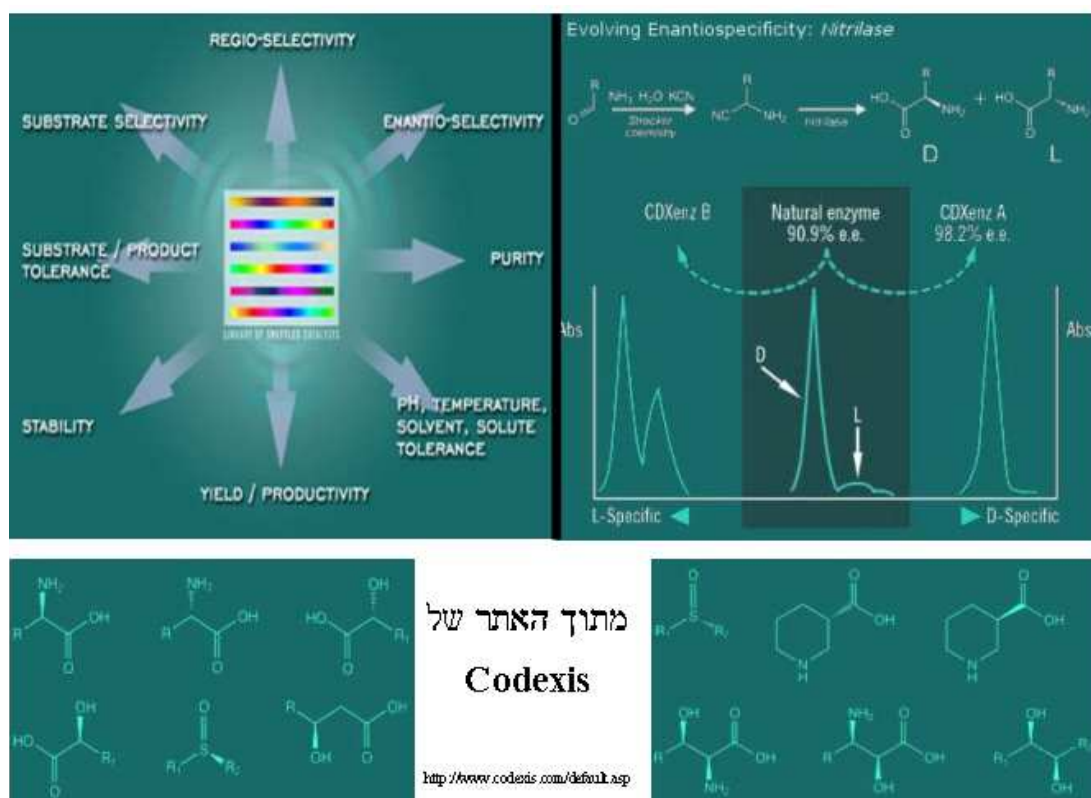
כיוונים נוספים: ביוטכנולוגיה – ביוקטליזה, הנדסה גנטית

מתוך האתר של Codexis:

“Codexis is the world leader of innovative bio-based solutions for pharmaceutical chemical process development and manufacturing.

We have transforming technologies that continue to expand the frontiers of the possible in biotechnology to give you the ability to achieve things that were formerly impossible.”

ביוקטליזה - סינתזה בעזרת אנזימים

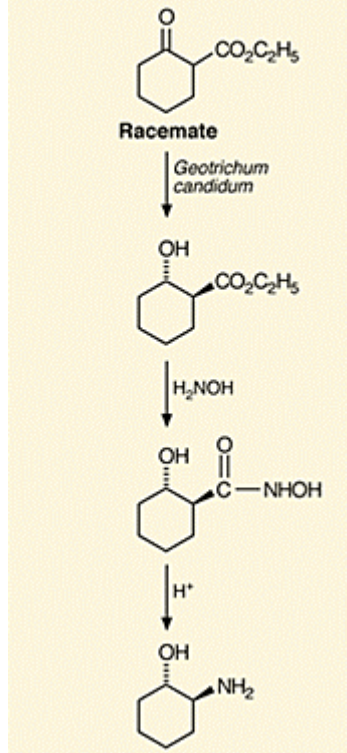


פותחה טכנולוגיה לייצוב אנזימים טהורים כנגד תנאים קיצוניים. למשל ייבוש והקפאה של תמיסות מרוכזות של KCl לקבלת מטריצה בה נשמרת הקונפיגורציה; או צילוב בגלוטאראלדהיד בגביש יחיד.

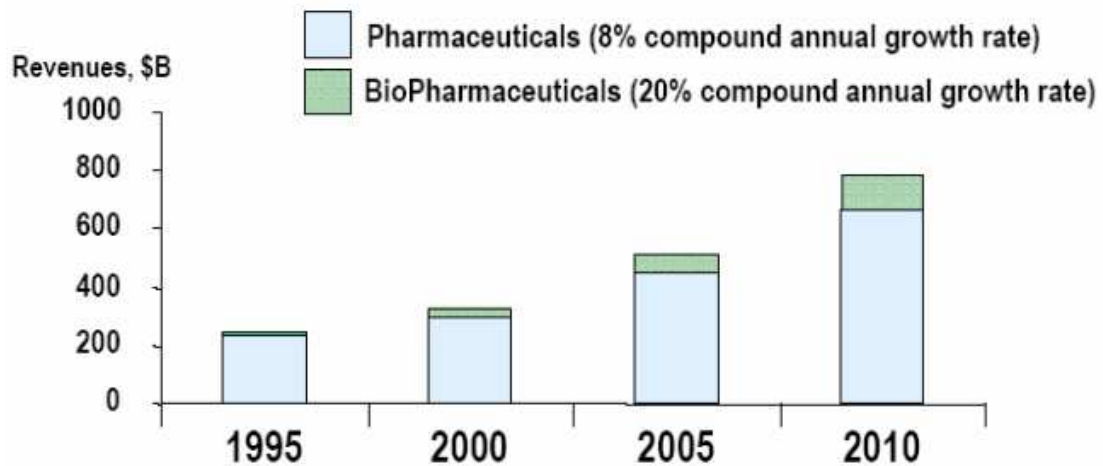
<http://pubs.acs.org/cen/coverstory/7828/7828spec.html>
<http://www.altus.com/>

Enzyme controls two chiral centers

:אגמא



Traditional Pharma vs BioPharma Market Growth



2/28/2003

Source: A.D. Little/SDG Analysis

23

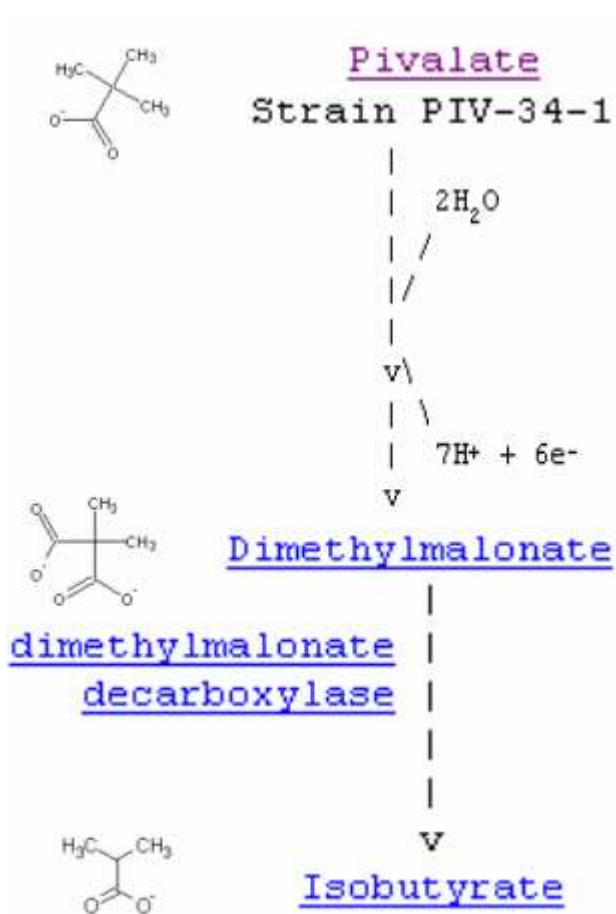
האתר של אוניברסיטת מינסוטה מציע רשימות של:

- 146 pathways ❖
- 953 reactions ❖
- 898 compounds ❖
- 609 enzymes ❖
- 345 microorganism entries ❖
- 247 biotransformation rules ❖
- organic functional groups ❖
- reactions of naphthalene 1,2-dioxygenase ❖
- 109 reactions of toluene dioxygenase ❖

<http://umbbd.ahc.umn.edu/>

לדוגמא,

ביוסינתזיה של חומצה איזובוטירית



http://umbbd.ahc.umn.edu/pva/pva_map.html

IEP מתמחה בשימוש באנזים alcohol dehydrogenase לייצור כוהלים כיראליים. לחברה 6 תהליכים, ביניהם ל-2 האננטיומרים של 4-chloro-3-hydroxybutyrate שלשניהם שימוש מסחרי. לדברי החברה, הטכנולוגיה שלהם לחיזור אסימטרי זולה עד כדי \$10 לק"ג.

ועוד כיוונים חדשים – לצאת מהקופסה: מדוע רק פחמן?
יש הרבה דגים בים...נשמע טוב, אבל בינתיים לא פורץ דרך.

Infinite supply	A, Br, Ca, Cl, Kr, Mg, N, Na, Ne, O, Rn, Si, Xe
Ample supply	Al, Ga, C, Fe, H, K, S, Ti
Adequate supply	I, Li, P, Rb, Sr
Potentially limited supply	Co ² , Cr ¹ , Mo, Rh, N ⁷ , Pb, As, Bi, Pt ¹ , Ir ¹ , Os ¹ , Pd ¹ , Rh ¹ , Rr ¹ , Zr, Hf
Potentially highly limited supply	Ag, Au, Cu, As, Se, Te, He, Hg, Sn, Zn, Cd, Ge, In, Th

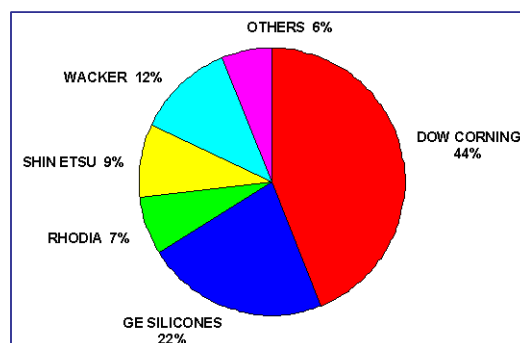
¹ Supply is adequate, but virtually all from South Africa and Zimbabwe. This geographical distribution makes supplies potentially subject to cartel control.

² Maintenance of supplies will require mining seabed modules.

אנלוגים סילניים לנגזרות פחמן?

Silicon is found in the same element group on the periodic chart as carbon. In the past, this close family relationship to carbon has led many scientists to speculate that a realm of chemistry awaited discovery wherein silicon would freely replace carbon. A new branch of chemistry was at hand; however silicon was not a replacement for carbon.

<http://www.pbs.org/wgbh/pages/frontline/implants/corp/history.html>



יצרני אבני בנין סילניות ותוצריהן

אמנם הטכנולוגיה מתפתחת, ויש אומרים כי הרעילות של נגזרות צורן פחותה מזו של המקבילות הפחמניות וזה כשלעצמו סיבה טובה לפיתוח. אבל למרות כך, כאמור, פריצת הדרך עוד איננה.

ויסודות אחרים?

יש נסיונות בודדים. למשל:

The Fine Chemicals division division of Sigma-Aldrich Corp. will focus on boron, organozinc, organoaluminum and organosilicon reagents and derived products .

כיוונים נוספים? - קטליזה הטרוגנית

לחצים של איכות סביבה ומחיר דוחפים לכיוון של תהליכים קטליטיים – בעיקר קטליזה הטרוגנית בייצור רציף.

גם פתרון זה בעייתי: יש לו עדיפות בייצור commodities (חד-שלבי, כמויות ענק, תהליכים מתונים). הרבה יותר קשה ליישום (וגם ספק אם אפשרי וספק אם כדאי) בתהליך כימי בן 15 שלבים... הפיתוח הוא ארוך טווח. לא זו בלבד אלא שהוא דורש מהפך ושינוי תרבות אצל יצרני חומרי הביניים, והשקעות נוספות. מתקני העבר אינם מתאימים.

כיוונים נוספים?

אולי ניתן עדיין לנצל את יתרונות העבר מול יצרני מזרח אסיה ולעבור לאספקת **כימיקלים** **אולטרא-טהורים לתעשית המיקרואלקטרוניקה?** נדרשים חומרים מיוחדים, הכמויות בצמיחה – אטרקטיבי אולי יותר משוק חומרים לתרופות.

לסיכום – מה האופציות המעניינות?

- ❖ שיפור תהליך – חשוב אבל לא מספיק
- ❖ מוצרים בעלי פוטנטיות גבוהה – מתאים, אך שוק מוגבל (אם כי מתפתח).
- ❖ תהליכים אנזימטיים – אופציות נרחבות
- ❖ תהליכים בהנדסה גנטית – אופק רחב אם כי מתאים יותר לקומודיטיז ולא לחומרים "קטנים"

- ❖ כימיה של סיליקון ואורגנו-מתכתיום – חדשני ומבטיח, אך כמעט איננו קיים,
- ❖ קטליזה הטרוגנית – חשיבות עצומה. גם כאן יש התאמה יותר לקומודיטיז.
- ❖ חומרים למיקרואלקטרוניקה, הדמיה וענפי הייטק אחרים – כיוון מבטיח.
- ❖ ואולי ישוב שוק התרופות לפרוח?

נדרשת חשיבה יצירתית...

ואצלנו?

ארבע חברות ישראליות פיתחו את ענף הייצור הגנרי לדרגת אמנות: טבע, תרו, אגיס ומכתשים-אגן. בשנים האחרונות הפרוייקטים שלהן הולכים ומתקצרים. אם לפני 5-10 שנים נדרש פיתוח וייצור של 5-19 שלבים, עתה נרכש החומר ה"לפני אחרון" (וסין אחריה), והייצור מתמקד בשלב האחרון בקפידה הרגולטורית המתבקשת. אסיה נעצרה בחומר ה"לפני אחרון" בשל העדר רישוי. אך הנה זה בא. והודו כבר פעילה גם בחומרים הסופיים.

פיתוח תרופות בישראל - האם הודו מושכת לנו את השטיח מתחת לדגליים?

יש כאן סכנה ברורה. האם ניתן להפוך אתה להדמוני?
 נות? הסכנה היא לחברות הגנריות, שדודו עלולה בעוד 5 שנים "לשטוף" אתן, במיוחד את הקטנות יותר.

17.1.05 גלובס

הופעת אורח/דיר

15.5.05

עיתון בהודו: טבע במגיעים לרכישת חברת תרופות הודית לפי שווי של 400 מיליון דולר

כמה זמן יחלוף עד שטבע תראה שעלות הייצור בהודו היא 20-30% מאשר ברמת חובב?

חמרי ביניים לתעשייה, הגנת הצומח, פרמצבטיקה, ביוטכנולוגיה ודיאגנוסטיקה וכימיקלים אחרים מהווים כ-37% מכלל החומרים המיוצרים בישראל. חלק גדול מהייצור בסקטור זה הוא לייצור שבוי.

טבע, תרו, אגיס בפרמה ומכתשים ואגן באגרו – כולן בעלות כימיה "חזקה" ויצירתית. בפורמט כזה או אחר כולן יוצרות שוק בטוח לכימיקלים מתוצרתן לשימוש בייצור החומר הפעיל.

חברות אשר יוצרות חומרי ביניים אך לא את החומרים הסופיים הן מעטות, בינוניות בגודלן, ונראה שעוברות ימים לא קלים, כמו בעולם כולו. (למשל: כימדע, קופולק, לוקסמבורג. ניתן למנות כאן גם את תמי ובשוליים את תרכובות ברום, מעבדות שרון, אדומים כימיקלים).

פרוטרום גם היא בעלת יכולות כימיות גבוהות – ומפלסת דרכה בהצלחה הודות לשיווי משקל עם ענפים אחרים כגון תמציות, וע"י מסע רכש אגרסיבי.

במשך השנים האחרונות, חברות לא מעטות המייצרות commodities או specialties ברמה הנמוכה של מחיר ניסו "לעלות כתה" ולייצר חומרים מורכבים יותר, בהנחה שהערך המוסף של אלה גבוה יותר. ברוב הגדול של המקרים נסיון זה נכשל.

סיבת הכשלון העיקרית היא ככל הנראה הבדל תרבות אשר לא קיבלו משקל נאות אצל מנהלי החברות. התחומים שונים זה מזה בתרבות הייצור, תרבות השיווק, ותרבות המו"פ.

זה עובד כמו חלום! הקליק למיטות

מכונת הותן לעסקים

online גלובס זירת העסקים של ישראל

יום ראשון, 23.03.2003 10:10 מנצח | 17.10 | לנדון | 3.10 | כי-צוק | 3.10

עמוד השער

הדשא של השכן ירוק יותר, אבל הגדר גבוהה בשל תדמית בעייתית, חברות כימיה בעולם ובישראל נוטות להסיט את פעילותן המסורתית לתחומים יותר נחשבים כמו ביוטכנולוגיה, או שהן מנסות לעבור ממוצרים פשוטים וזולים למוצרים יותר מורכבים. הבעיה היא שבמקרים רבים המעבר הזה לא פשוט, וכרוך גם בכישלונות

ד"ר גיורא אגם 4/10/2002

תוצאות הכספיות של כ"ל לרבעון השני אמנם היו טובות, אבל בסך הכל ענף הכימיה בישראל די מגמגם.

ב-29 באפריל 1998 כונסה, לאחר הדממה ממושכת, המועצה הטכנית שליז אגודת מהנדסי הכימיה והכימאים בישראל. הוזמנו כתשעים כימאים ומהנדסי כימיה מהתעשייה, ממוסדות ציבור ומן האקדמיה. על סדר היום: כיצד מחזקים את מקומה הנסוג של התעשייה הכימית במשק הישראלי וכיצד משפרים את תדמיתה הנמוכה של התעשייה הכימית בעיני הציבור, ובעיקר הנוער. פעילות של ממש לא התפתחה כתוצאה מכך, והבעיה עודנה קיימת.

באשר לתדמית, התעשייה הכימית בישראל לא "המציאה" את הבעיה. לתעשייה זו

מודעה

בהתחשב במשך הפיתוח הארוך של חומרים אלה, בהיקף הכספי הנמוך של המוצר הבודד, ובתחרות ההולכת ומתגברת מן המזרח הרחוק – כדאיות ההשקעה בפיצוח עצמי של תהליכי ייצור חומרי ביניים או כימיקלים עדינים מוטלת בספק.

רכישות ומיזוגים, הנפוצים בכל העולם וגם בישראל בעידן הגלובליזציה, נראים כמוצא הסביר לקבוצת יצרנים ז.