2022年度四川省科技进步奖提名项目公示

**1、项目名称：**晶型药物绿色低碳制造关键技术及产业化应用

**2、项目简介**

药物晶型作为化学制剂质量和疗效的关键属性，在提升原料药成药性和延长专利保护期方面具有重要的作用，始终处于药物开发的前沿研究领域。但是，在现有的晶型药物研发和产业化过程中，常出现产品晶型纯度低、晶癖不稳定、工艺重现性差等问题，严重影响产品质量；同时，在晶型药物产业化过程中，传统工艺须使用大量有机溶剂或高温进行精制，造成有机溶剂消耗量大、能耗高、制造成本高等问题。因此，晶型药物的开发必须解决“产品质量可控、工艺稳定、环境友好”等三大难题。在四川省科技成果转化、四川省重点技术创新计划项目等专项支持下，项目组采用绿色低碳先进技术，创新性地开发了定向结晶、低温固态转晶、湿法诱导球形结晶、难溶晶型药物溶剂协同结晶等晶型药物绿色低碳制造关键技术并进行产业化应用，填补了国内外空白。

项目开发的“晶型药物绿色低碳制造关键技术及产业化应用”主要包括：

创新点1：率先开发了一种溶剂效应定向结晶技术，针对混晶的难题，通过对晶型药物各晶型与不同种类极性溶剂的结合作用进行模拟和计算，制定各晶型与溶剂组合效应函数，以能量差异最大的组合确定结晶溶剂体系，增大目标晶型与非目标晶型成核的能量差异，攻克多晶型混晶难题，大幅提升目标晶型纯度、产品批量和工艺稳定性；

创新点2：首次创建了一种气相介导低温固态转晶技术，针对溶剂化物传统转晶技术缺陷，利用特定溶剂的饱和蒸汽催化作用，使假多晶在低温条件下实现固态转晶，大幅减少有机溶剂的使用，达到了三废“零排放”，实现在无溶剂条件下绿色产业化转晶和产品质量稳定均一的目标；

创新点3：开创了一种湿法诱导球形生长结晶技术，针对球形晶晶癖不稳定难题，通过结晶类型转换、播种诱导和球形晶生长阶段参数控制等关键工艺结合，解决了球形晶的外观、粒度、堆密度等粉体学指标难以稳定重现的难题，成功获得质量一致的球形晶，显著提升产品质量，降低生产能耗；

创新点4：发明了一种难溶晶型药物多元溶剂协同结晶技术，针对难溶晶型药物需使用大量有机溶剂精制且收率低的难题，发明了难溶晶型药物大规模产业化生产的安全环保瓶颈，使有机溶剂使用量下降为传统工艺的1/10左右。

项目获得授权中国发明专利5件，实现化学1类新药盐酸可洛派韦等6个晶型药物的产业化，建立国家和国际标准9项（其中欧盟1项，日本2项）。通过项目绿色低碳制造关键技术的应用，较传统工艺减少了90%以上的有机溶剂消耗量、产品收率提升20%以上、产品批量放大6~15倍、产品成本降低40%以上。项目产品获得LEESHENG INTERNATIONAL、Delta-Fly、北京凯因、四川绿叶、成都苑东等国内外用户的广泛使用，实现直接与间接经济效益约20亿元，极大满足了患者对药物的可及性与可支付性，对临床用药“进口替代”提供重要支撑，经济社会效益显著。

**3、主要知识产权目录**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **序号** | **专利、技术标准名称** | **类型** | **专利号** | **证书编号** |
| 1 | 一种富马酸比索洛尔Ⅰ晶型及其制备方法 | 发明专利 | ZL201610604361.6 | 第2697186号 |
| 2 | 一种乌苯美司δ晶型及其制备方法 | 发明专利 | ZL201610622299.3 | 第2945857号 |
| 3 | 一种帕瑞昔布钠晶型的制备方法 | 发明专利 | ZL201810801663.1 | 第3719319号 |
| 4 | 一种硫酸氢氯吡格雷Ⅱ型球形结晶的制备方法 | 发明专利 | ZL201811344033.2 | 第4319306号 |
| 5 | 一种高纯度乌苯美司的制备方法 | 发明专利 | ZL201610621722.8 | 第2519841号 |
| 6 | 富马酸比索洛尔欧盟质量标准 | 其他 | / | R0-CEP 2016-139-Rev 01 |
| 7 | 富马酸比索洛尔日本质量标准 | 其他 | / | 230MF10053 |
| 8 | 乌苯美司国际日本质量标准 | 其他 | / | 229MF10025 |
| 9 | 盐酸可洛派韦国家质量标准 | 国家（行业）标准 | / | Y20190021580（A） |
| 10 | 依托考昔国家质量标准 | 国家（行业）标准 | / | Y20170002215（A） |

**4、主要完成人情况表**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **序号** | **姓名** | **性别** | **技术职称** | **对成果创造性贡献** |
| 1 | 袁明旭 | 男 | 高级工程师 | 完成本项目研究开发和产业化 |
| 2 | 卢铁刚 | 男 | 助理研究员 | 完成本项目产业化工艺开发 |
| 3 | 彭亚愚 | 男 | 助力工程师 | 完成本项目关键技术和产品的产业化应用 |
| 4 | 关正品 | 男 | 工程师 | 完成本项目产品质量标准研究 |
| 5 | 范有平 | 男 | 其他 | 完成乌苯美司项目中δ晶型的开发和产业化 |
| 6 | 宋兴尧 | 男 | 其他 | 完成富马酸比索洛尔 I 晶型制备技术开发 |
| 7 | 谷慧科 | 男 | 其他 | 完成湿法诱导球形生长结晶技术的开发 |
| 8 | 邵 波 | 男 | 其他 | 完成本项目关键技术和产品的产业化应用 |
| 9 | 李晓迅 | 男 | 研究员 | 完成难溶晶型药物多元溶剂协同结晶技术的开发与产业化 |
| 10 | 张勤奋 | 男 | 其他 | 实现产业化溶媒使用量降低，节能减排 |
| 11 | 方崇良 | 女 | 工程师 | 完成技术变更对质量标准的影响评估 |
| 12 | 李东明 | 男 | 工程师 | 完成质量标准建立、修订和补充研究等任务 |
| 13 | 余 霞 | 女 | 其他 | 完成质量标准建立、修订和补充研究等任务 |
| 14 | 李凤梅 | 女 | 其他 | 完成富马酸比索洛尔分析方法的研究与验证 |
| 15 | 陈善才 | 男 | 工程师 | 完成产品欧洲、日本等国际质量标准建立 |