科技进步奖公示

|  |  |
| --- | --- |
| 项目名称 | 抗消化性溃疡药物系列品种的产业化及关键技术 |
| 提名者 | 沈阳药科大学 |
| 提名意见 | 我单位认真审阅了该项目提名书及附件材料，确认全部材料真实有效，相关内容符合辽宁省科学技术奖的提名要求，并对照辽宁省科技进步奖授奖条件，提名项目为辽宁省科技进步奖一等奖。 |
| 项目简介 | 消化性溃疡是与胃酸和胃蛋白酶等有关的胃肠消化道壁（包括粘膜）组织损伤的一种常见病多发病，且易复发，可导致胃出血和胃穿孔，还有癌变的可能性。我国消化性溃疡患者超过1亿，该类药有巨大的市场。抗消化性溃疡药物主要是H2-受体拮抗剂和H+,K+-ATP酶抑制剂等，项目组自1984年立项以来，先后完成了H2-受体拮抗剂的研究包括法莫替丁和罗沙替丁；H+,K+-ATP酶抑制剂的研究包括奥美拉唑、奥美拉唑钠、兰索拉唑、泮托拉唑钠、左旋泮托拉唑钠、泰托拉唑、雷贝拉唑、艾普拉唑和可逆性H+,K+-ATP酶抑制剂SK&F96067等项目。经过30多年的努力工作，完成了一系列原料药合成和制剂技术革新，在制备泮托拉唑和兰索拉唑方面，确定了具有自主知识产权的合成路线；泮托拉唑和兰索拉唑的质量高于欧美药典标准；首次发现法莫替丁的两种不同晶型，掌握了产品质量的控制方法，填补了国内空白，达到国际先进水平；降低了法莫替丁的制备成本；泮托拉唑的制备中，取得了环保方面的突破，不产生国外原厂产生的有毒硫化氢气体，并获2003年中国专利优秀奖。对硫醚氧化制备亚砜的工艺进行深入研究，用价格低的廉过硼酸钠或次氯酸钠代替价格较高的间氯过氧苯甲酸，降低了成本，产品总杂质＜0.5%、单杂＜0.1%，质量高于欧美药典标准。共计完成国家级新药4个项目（法莫替丁、奥美拉唑、泮托拉唑、奥美拉唑钠），获新药证书8个，完成6个新药的合成工艺放大和产业化。其中法莫替丁、奥美拉唑和泮托拉唑3个二类新药品种的开发属于国内首创，分别于1990年、1992年和1998年在青岛制药厂、锦州制药一厂、沈阳东宇药业有限公司（现名为：辽宁诺维诺制药有限公司）和三九医药股份有限公司投产上市，产品的质量达到国际同类产品的水平，生产技术达到国内领先和国际先进水平。6个新药投入生产，取得了良好的经济效益和社会效益，所申报的4家合作企业累计销售额93.2亿元，近三年销售总额39.7亿元，实现利税15.9亿元。此外，项目组还完成了手性质子泵抑制剂的研究，新的合成工艺已获国家专利授权，开展了新苯并咪唑类新化合物的研究，部分化合物表现较好的抗溃疡活性，已有两项专利获得授权，推动了由仿制新药向创制新药的转变，采用计算机辅助药物设计方法，研究H+,K+-ATP酶的三维空间结构，为全新药物的设计奠定了重要基础，相关研究内容发表论文19篇，其中SCI收载论文5篇。 |
| 客观评价 | H+,K+-ATP酶抑制剂的合成工艺国外采用的是多步反应，一般有十几步，其中关键中间体硫醚采用2－巯基苯并咪唑衍生物与2－氯甲基吡啶衍生物缩合而得，再经氧化而得目标物。奥美拉唑产业化技术达到国际先进水平，羟甲基化反应收率高于文献报道；在兰索拉唑和泮托拉唑合成工艺中，我们申请了专利（ZL 94110342.0），该方法关键中间体硫醚采用邻苯二胺衍生物与2－硫甲基吡啶羧酸衍生物缩合而得，减少了有害气体的排放，属国内首创，具有国际先进水平，收率高且排污少更环保，2003年获中国专利优秀奖。对泮托拉唑的有关物质的研究较深入，制定的标准较高，直接获得准字号生产批文免试产期。对硫醚氧化进行深入研究，用价格低廉的过硼酸钠或次氯酸钠代替价格较高的间氯过氧苯甲酸，降低了成本，产品总杂质＜0.5%、单杂＜0.1%，质量高于欧美药典标准。首次发现石墨烯催化的硫醚不对称氧化关键技术新方法，可以提高氧化反应的选择性。我们应用的法莫替丁合成工艺采用三步法生产，总收率达40％，降低了成本，发现法莫替丁的两种不同晶型，掌握了产品质量的控制方法，填补了国内空白，达到国际先进水平；法莫替丁、奥美拉唑和泮托拉唑3个二类新药品种的开发属于国内首创，填补了国内空白，推动了由仿制新药向创制新药的转变，采用计算机辅助药物设计方法，研究H+,K+-ATP酶的三维空间结构，为全新药物的设计奠定了重要基础，相关研究内容发表论文19篇，其中SCI收载论文5篇。项目研究达到国际先进国内领先水平。 |
| 推广应用情况 | 经过30多年年的努力，共完成国家级新药4个项目，获新药证书8个，完成6个新药的合成工艺研究，获中国专利4项，于2003年获得中国专利优秀奖。共签订了8个转让合同，累计合同额700万元，累积到款额571万元，参与申报的4家合作企业累计销售额93.2亿元，近三年销售总额39.7亿元，实现利税15.9亿元。以上新药的投产和上市，为我国超过一亿的消化性溃疡患者带来了福音。本课题的研究为我国抗消化性溃疡药物品种的开发做出了巨大贡献，在临床上得到广泛使用，受到广大医患的好评，推动了由仿制新药向创制新药的转变，取得了良好的经济效益和社会效益。 |
| 要知识产权证明目录（不超过10件） |
| 知识产权类别 | 知识产权具体名称 | 国家（地区） | 授权号 | 授权日期 | 证书编号 | 权利人 | 发明人 | 发明专利有效状态 |
| 发明专利 | 吡啶衍生物的制备方法 | 中国 | ZL 94110342.0 | 1999.10.20 | 47416 | 沈阳药科大学；汕头特区鮀滨制药厂 | 程卯生；王庆河；潘莉；沈建民；肖师辉 | 有效 |
| 发明专利 | 手性亚砜类化合物的制备方法 | 中国 | ZL 200710010273.4 | 2012.5.23 | 948160 | 沈阳药科大学 | 王庆河；程卯生 | 有效 |
| 发明专利 | 苯并噻唑类化合物及其用途 | 中国 | ZL 201310635126.1 | 2016.8.17 | 2167833 | 沈阳药科大学 | 王庆河；程卯生；王秀军 | 有效 |
| 发明专利 | 新型苯并咪唑化合物 | 中国 | ZL 200710178785.1 | 2013.06.19 | 1217648 | 沈阳药科大学 | 程卯生；王庆河；杨彦辉；聂翰；李云巍 | 有效 |
| 完成人合作关系说明 | 完成人与其他候选人合作关系为课题组科研助手或校企合作人。 |

**主要完成人：**

1. 姓名：程卯生
排名：1
行政职务：副校长
技术职称：教授
工作单位：沈阳药科大学
对本项目技术创造性贡献：项目总负责人，负责本项目的总体规划和设计，全面领导项目的开发和实施工作。负责产品的合成工艺研究和新药申报，其工作贯穿产品从小试摸索到投产放大的全过程，指导了消化性溃疡药物研发的关键技术。投入本项目技术研究工作量占本人工作量的 50%。本项目研发过程中，获新药证书8个，完成5个新药的合成工艺研究，发明专利授权10项。
曾获国家科技奖励情况：2015年获国家科技进步二等奖
2. 姓名：王庆河
排名：2
行政职务：无
技术职称：高级工程师
工作单位：沈阳药科大学
对本项目技术创造性贡献：负责实验室工艺改造工作，负责实验室小试到中试再到工业化放大以及科研成果转化。负责与投产企业的联系，保证日常管理工作，以及质量提升等相关技术工作。
曾获国家科技奖励情况：2007年获教育部科技进步二等奖
3. 姓名：沈建民
排名：3
行政职务：无
技术职称：教授
工作单位：沈阳药科大学
对本项目技术创造性贡献：课题开创者，负责组织课题早期的研发工作，负责与投产企业的联系，实现成果转化，并负责质量提升等相关技术工作。
曾获国家科技奖励情况：2007年获教育部科技进步二等奖。
4. 姓名：杜桂洁
排名：4
行政职务：副总经理
技术职称：正高级工程师
工作单位：锦州九泰药业有限责任公司
对本项目技术创造性贡献：本项目是锦州九泰药业有限责任公司与沈阳药科大学在1999年签订的合作开发项目，本人在该项目中前期主要负责实验室工艺对接工作，在产品上市后，主要负责产品日常管理工作，包括质量提升等相关技术工作。
曾获国家科技奖励情况：2007年获教育部科学技术进步奖二等奖
5. 姓名：王瑞杰
排名：5
行政职务：总经理
技术职称：副高级
工作单位：辽宁诺维诺制药股份有限公司
对本项目技术创造性贡献：本项目是辽宁诺维诺制药股份有限公司与沈阳药科大学在1994年签订的合作开发项目，本人在项目前期主要负责工艺交接，产品申报并获得生产批件，产品上市后，组织对该项目进行多次工艺改进和优化，使产品质量达到欧美药典标准。
曾获国家科技奖励情况：2012年泮托拉唑钠项目获国家火炬计划项目证书
6. 姓名：赵冬梅
排名：6
行政职务：无
技术职称：教授
工作单位：沈阳药科大学
对本项目技术创造性贡献：负责实验室工艺改造工作，负责实验室小试到中试再到工业化放大以及科研成果转化。负责与投产企业的联系，保证日常管理工作，以及质量提升等相关技术工作。
曾获国家科技奖励情况：2007年获教育部科技进步二等奖
7. 姓名：潘莉
排名：7
行政职务：无
技术职称：高级工程师
工作单位：沈阳药科大学
对本项目技术创造性贡献：负责实验室工艺改造工作，负责实验室小试到中试再到工业化放大以及科研成果转化。
曾获国家科技奖励情况：2007年获教育部科技进步二等奖
8. 姓名：余斌
排名：8
行政职务：董事长、总经理
技术职称：高级经济师
工作单位：浙江金华康恩贝生物制药有限公司
对本项目技术创造性贡献：负责全面指导协调奥美拉唑类抗消化性溃疡药物的研究与开发项目工作，统筹协调安排项目设备集成，提出生产设备创新思路，协调技术成果转化，指导实现了奥美拉唑类抗消化性溃疡药物创新成果的实施应用，对奥美拉唑类抗消化性溃疡药物项目的技术创新做出了主要贡献。
曾获国家科技奖励情况：2011年获中国专利奖优秀奖，专利第一发明人
9. 姓名：韩敏
排名：9
行政职务：主任
技术职称：高级工程师
工作单位：杭州中美华东制药有限公司
对本项目技术创造性贡献：参与开发包衣共聚物内的增塑剂分子分散新技术，采用乳化蒸发法制备含柠檬酸三乙酯的丙烯酸甲基丙烯酸共聚物分子分散型肠溶包衣乳胶颗粒水分散体，应用于泮托拉唑钠肠溶微丸胶囊剂，有效解决水分散体包衣的衣膜致密性和耐酸性问题，为微丸肠溶迟释提供技术支撑与保障，使生产效率及产品质量显著提升。发表两篇论文:混合水分散体肠溶迟释薄膜性能研究[J].中国现代应用药学.2014(12)；Preparation and characterization of a novel aqueous dispersion for enteric coating of pantoprazole sodium pellets[J]. Acta Pharm. 68 (2018) 441–455.授权一项专利:《一种水性肠溶包衣液及其制备方法》，中国， 201410040251.2[P]. 2014-05-14.
曾获国家科技奖励情况：无
10. 姓名：刘洋
排名：10
行政职务：无
技术职称：副教授
工作单位：沈阳药科大学

对本项目技术创造性贡献：负责实验室工艺改造工作，负责实验室小试到中试再到工业化放大以及科研成果转化。
曾获国家科技奖励情况：无

1. 姓名：王健
排名：11
行政职务：无
技术职称：副教授
工作单位：沈阳药科大学
对本项目技术创造性贡献：通过分子模拟方法，研究组胺H2受体和质子泵的空间结构，为设计新型抗胃溃疡药物提供计算化学支持。此外，通过计算化学方法，研究化学反应的过渡态，推测有机反应机理，从而提高化合物制备中的转化率，降低副反应。
曾获国家科技奖励情况：无

**主要完成单位及创新推广贡献：**

**单位名称：** 沈阳药科大学
**单位贡献：** 抗消化性溃疡药物的研究与开发项目组，自1984年立项，经过多年努力工作，共完成国家级新药4个项目（法莫替丁、奥美拉唑、泮托拉唑、奥美拉唑钠），获新药证书8个，完成6个新药的合成工艺研究，获中国专利4项，于2003年获得中国专利优秀奖。其中法莫替丁、奥美拉唑和泮托拉唑三个二类新药品种的开发属于国内首创，分别于1990年、1992年和1998年在青岛制药厂、锦州制药一厂和沈阳东宇药业有限公司投产上市，产品的质量达到国际同类产品的水平，生产技术达到国内领先和国际先进水平。改良法莫替丁合成工艺，降低了成本，分离出法莫替丁的两种不同晶型，掌握了产品质量的控制方法。改良奥美拉唑合成工艺同国外技术相比已达到国外文献水平，羟甲基化反应收率高于文献报道；兰索拉唑和泮托拉唑合成工艺采用我们自己申请的专利（ ZL 94 110342.0）方法，该方法关键中间体硫醚采用邻苯二胺衍生物与2－硫甲基吡啶羧酸衍生物缩合而得，减少了有害气体的排放，具有国际先进水平。6个新药投入生产，取得了良好的经济效益和社会效益，共签订了8个转让合同，累计合同额700万元，累积到款额571万元，其中四家申报单位累计实现利税37.3亿元。推动了由仿制新药向创制新药的转变，采用计算机辅助药物设计方法，研究H+,K+-ATP酶的三维空间结构，为全新药物的设计奠定了重要基础，相关研究内容发表论文19篇，其中SCI收载5余篇。

**单位名称：**锦州九泰药业有限责任公司
**单位贡献：**该项目是锦州九泰药业有限责任公司（原锦州制药一厂）与沈阳药科大学在1990年合作开发的国家二类新药，经过前期近三年的药学、临床试验等研究工作，于1992年8月获得生产批件，同年将产品推向市场。在国内临床应用上部分替代了原研阿斯利康的洛赛克，当时洛赛克价格298元/14粒，而我公司的产品价格是72元/14粒，在保证疗效的前提下，大大地降低了临床费用，节约了医疗成本，并因此多次获得国家及省、市级奖励。以奥美拉唑原料药和口服制剂为基础，公司又陆续开发了奥美拉唑钠原料药和冻干注射剂，以及泮托拉唑钠原料药及系列制剂。多年来，公司不断致力于提高产品质量，完善质量管理体系，使得产品的销售量和市场占有率不断提高，为公司带来经济效益的同时，也为国家降低医疗费用做出了应有的贡献。

**单位名称：**辽宁诺维诺制药股份有限公司
**单位贡献：**本项目是辽宁诺维诺制药股份有限公司（原沈阳东宇药业有限公司）与沈阳药科大学在1994年签订的合作开发项目，于1998年获得生产批件并正式投产。泮托拉唑钠原料药及制剂产品是公司的首仿药物，抢占了市场先机，一经推出就取得了良好的市场反响和极高的市场占有率。目前已经进入成熟阶段，年产值超过亿元。泮托拉唑钠原料、片剂和冻干粉针剂是公司的主打产品，经过了持续的工艺改进和创新，大幅提升了生产效率，降低了杂质，使产品质量达到欧美药典标准，曾多次获得国家十二五、国家火炬计划及省科技项目支持。该项目执行期间获得国家发明专利2项，实用新型专利14项。

**单位名称：**浙江金华康恩贝生物制药有限公司
**单位贡献：**项目由本公司与沈阳药科大学合作研发。多年来本公司对奥美拉唑类抗消化性溃疡药物产品的工艺与质量不断进行改进与提升。其中，奥美拉唑肠溶胶囊是本公司的主打产品，一直为企业带来高额销量和效益回报，其销售利润占企业总利润的百分之二十以上，是本公司近几年及未来较长时间内主要的利润产品。近三年，累计销售收入达12.3亿元，净利润 1.38亿元。本公司是奥美拉唑肠溶胶囊品种的中国药典标准参与起草单位，为单独定价品种、浙江名牌产品。奥美拉唑肠溶胶囊通过欧洲GMP认证，已进入欧洲市场销售。公司现已开展奥美拉唑肠溶胶囊、注射用奥美拉唑钠、奥美拉唑钠等产品的一致性评价工作，取得良好进展。

**单位名称：**杭州中美华东制药有限公司
**单位贡献：**负责泮托拉唑钠原料及制剂的技术创新、产业化及质量标准提高工作，运用晶型与结晶控制、迟释包衣和杂质分离等原创技术，成功解决原料药晶型制备难、肠溶制剂迟释实现难、质量标准及控制水平低等问题。1999年产品获批上市，2009年肠溶胶囊通过欧盟认证，2017年原料药和制剂通过欧盟认证，2019年注射剂获得FDA ANDA批准证书。高端制剂国际化后续研究列入国家科技重大专项。通过泮托拉唑钠关键技术产业化实施，原料药收率由40.1%提高到70.5%，原料药和制剂的砜杂质和总杂质，分别下降84.0%和64.8%以上，产品质量明显提高；肠溶胶囊单批次生产效率提升，年均CO2减排913.2吨，节能91.6万千瓦时；生产成本降低59.3%，人员效率提升50.4%，年均降低成本2400万元。多年来，公司不断致力于提高产品质量，完善质量管理体系，使得泮托拉唑钠产品的销售量和市场占有率不断提高，为公司带来经济效益的同时，也为国家降低医疗费用做出了应有的贡献。