科技进步奖公示:

|  |  |
| --- | --- |
| 项目名称 | 温度循环进阶高真空干燥技术在热敏感药物产业化中的应用 |
| 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二等奖。 |
| 项目简介 | 本项目属于生物医药科技领域，通过研究干燥技术与热敏感性药物质量的相关性，创新性建立了适合热敏感性药物的关键干燥技术，为热敏感性药物的干燥提供了新方法和策略，有效提高了药品质量。该干燥技术应用于国家辽宁（本溪）生物医药科技产业园区内企业辽宁药联制药有限公司的大品种Ⅲ类新药门冬氨酸钾原料及注射液的产业化技术升级及质量升级、三类新药醋酸钾及三类新药盐酸门冬氨酸镁的原料药工艺研究，取得了显著的经济效益和社会效益：门冬氨酸钾注射液2016-2018年累计销售额达8.9亿元，近三年纳税总额1.7亿元；三类新药醋酸钾及三类新药盐酸门冬氨酸镁已完成临床前研究并递交新药临床研究申请。（1）门冬氨酸钾原料药产业化技术升级及质量升级门冬氨酸钾原料药及注射液（商品名：代甲®）是由沈阳药科大学与辽宁药联制药有限公司合作研发的国家级三类新药，该品种的研发获“十一五”国家重大科技专项、“十二五”国家重大科技专项支持，于2010年01月19日获得新药证书及药品注册批件，门冬氨酸钾原料药及注射液批件号分别为2010S00044、2010S00043，门冬氨酸钾注射液新药证书编号为国药证字H20100001，门冬氨酸钾属氨基酸类药物，热稳定性差，原料药原批准工艺中采用真空减压干燥方法实现成品的干燥，该方法存在的问题是：干燥温度高、时间长，干燥后产品易板结，局部有褐变现象。产品上市后，由沈阳药科大学与辽宁药联制药有限公司共同成立药企合作实验室，依托高校的技术优势，对该产品展开产业化技术升级及质量升级研究工作。申请人经研究发现干燥工艺与温度等关键工艺参数与门冬氨酸钾原料药成品质量有显著相关性，原干燥工艺中出现的褐变现象是美拉德反应导致的，该反应是氨基酸类热敏感药物受热后发生的特征反应，而门冬氨酸钾原料药的主要有关物质IV即为美拉德反应副产物之一（该副产物与门冬氨酸钾注射液在临床应用中出现的输注部位局部疼痛有关）。故针对门冬氨酸钾热敏感的特点，申请人将喷雾干燥技术与冻干技术相结合，分别汲取两种技术中效率高和超低温有利因素并将其合并，创新性地建立了温度循环进阶高真空干燥技术，采用多水平正交实验，通过相关数学模型考察了物料参数、雾化器转速、控制器1～4的出风温度等多个技术指标，最终确定最优工艺参数，通过高真空下“升温→降温→升温→降温”进阶式温度变化模式在超短时间内（≤2s）实现了原料药中所含水分由汽化→凝固→升华多重相变，从而高效安全地去除水份。采用此干燥关键技术后，门冬氨酸钾原料药的干燥时间缩短2/3，节约能耗约60%，降低人工成本约30%；更重要的是，在干燥过程中因受热导致的有关物质明显减少，成品质量提升：与原新药批准质量标准相比，门冬氨酸钾原料药的含量提高1%，有关物质IV的含量降低至原标准的1/10，另一降解杂质杂质III的含量降低至原标准的1/5，总杂质含量降低至原标准的1/2；同时成品外观明显改善，粒径均一（电镜检查其为100-120μm微球）、流动性好，色度降低。完成以上产业化技术及质量升级研究工作后，辽宁药联制药有限公司向国家药品审评中心提交了药品补充申请，申报原料药制备工艺改进及原料药和注射液质量标准提高并获得批准。门冬氨酸钾原料受理号CYHS1000414，批准文号国药准字H20123305；门冬氨酸钾注射液受理号CYHB1308491，批准文号国药准字H20110032。针对产品上市后在大规模产业化生产和临床应用中暴露出的问题，对Ⅲ类新药门冬氨酸钾原料药及注射液产业化技术升级及质量升级研究并获得成功，增加了临床用药安全性及依从性，增强品种竞争力，取得了良好的经济效益。（2）三类新药醋酸钾原料药工艺研究醋酸钾为美国药典41、欧洲药典9.0和英国药典2018年版收载的品种，其中美国药典、欧洲药典和英国药典均对产品质量做了严格的规定（溶液澄清无色、单一元素杂质——铝含量不得过百万分之一）。该品种高规格严苛的质量标准为原料药合成工艺研究带来较大的挑战。为保证产品质量，申请人除了从起始物料上进行了严格的物料筛选和内控外，还比较了多种合成工艺。经研究发现，作为热敏感药物，醋酸钾原料药成品质量与干燥工艺亦显著相关。澄清度与原料药晶型有关，pH值由醋酸钾与成品中所含微量醋酸的电离平衡决定，醋酸含量的的精准尤为重要。采用常规真空减压干燥技术时，温度线性上升且升温终点隔板温度高，成品为无定形粉末且易粘连，流动性差，成品澄清度不合格；醋酸挥发彻底，成品pH不合格。申请人对干燥工艺进行改进，采用温度循环进阶高真空干燥技术对反应终点物料溶液进行干燥，并通过相关数学模型确定最优工艺参数。采用此干燥关键技术后，得到的成品钾原料药粒径均一（电镜检查为50-80μm微球），流动性良好，澄清度检查合格；成品中醋酸的含量限度控制精准，误差≤±0.5%，pH值合格。该品种已完成全部临床前研究，已报送至国家药品监督管理局药品审评中心申请临床研究，原料药登记号为Y20180000808。（3）三类新药盐酸门冬氨酸镁原料药工艺研究盐酸门冬氨酸镁为三类新药，是由德国VERLA-PHARM公司最先研制，并于1978年以商品名“Magnesiocard”上市，可用于治疗心脏病、高血压、中风等与镁缺乏有关的多种疾病。该品种原料及肠溶片国内均无进口，标准尚未收载入各国药典中。为生产出更安全有效的产品，申请人为该品种自行拟定了产品质量标准。申请人经研究发现，采用普通减压干燥的方法，盐酸门冬氨酸镁原料干燥需经过长时间高温，使成品晶型改变，造成制剂的溶出和释放差异；干燥过程中传热和传质过程不均匀，造成物料受热不均匀，导致部分结晶水丢失，使成品水分不合格。申请人采用温度循环进阶高真空干燥技术关键技术后，得到的成品原料药晶型稳定，粒径、水分、pH值、含量等的均一性良好。目前该产品的干燥工艺参数正在进一步优化中。 |
| 客观评价 | 课题第一完成单位沈阳药科大学与辽宁药联制药有限公司具有长期稳定良好的合作基础，合作承担并完成国家科技部十一五“重大新药创制”科技重大专项子课题、国家科技部十二五“重大新药创制”科技重大专项课题，并于2013年3月成立校企合作实验室，高校以企业面临的技术难题为对象开展技术创新，提供解决方案，企业借助高校的技术优势及新药研发优势资源，通过产学研结合，能够更高效率地完善新药开发链条的研发环节及产业化实施环节。针对产品上市后在大规模产业化生产和临床应用中暴露出的问题，申请人首先对三类新药门冬氨酸钾原料药产业化技术升级及质量升级展开研究，经过大量基础性实验研究，确定了干燥工艺与原料药成品质量具有显著相关性，创新性建立了适用于热敏感药物的温度循环进阶高真空干燥技术，将其用于门冬氨酸钾原料药产业化技术改造并获得成功：（1）药品质量较原批准标准明显提高，高于国内同类竞品质量；（2）药品质量达到国际同类产品的技术标准；（3）节约能耗，减少人工成本，原料药总体生产成本减少约30%。（4）通过药品质量升级，增加了临床用药安全性及依从性，增强品种竞争力，延长产品生命周期，产生重大经济效益的同时，也获得了良好的社会效益。申请人将温度循环进阶高真空干燥技术继续应用于同为热敏感药物的三类新药醋酸钾及三类新药盐酸门冬氨酸镁的原料药工艺研究，再次取得成功，证明该技术稳定、有效，为其进一步的推广应用奠定了扎实的实践基础。 |
| 推广应用情况 | 本课题技术应用于辽宁药联制药有限公司三类新药门冬氨酸钾的产业化实施阶段，本品注射液属于技术含量高、市场容量大、国内首家上市的临床基础用药产品；通过产业化技术升级和产品质量升级，为患者提供更加安全有效用药的同时，显著地增强了品种竞争力，现已进入江苏、山东、福建、陕西等十多家省市医保目录，市场占有率非常可观，门冬氨酸钾注射液2016-2018年累计销售额达8.9亿元，近三年纳税总额1.7亿元，为企业创造了良好的经济效益。 本课题技术继续应用于企业在研三类新药醋酸钾及三类新药盐酸门冬氨酸镁的原料药工艺研究，有效地解决了采用常规真空减压干燥工艺时原料药质量面临的问题，其中醋酸钾的已完成临床前研究并递交新药临床研究申请。 |
| 主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 |
| 无 | 无 | 无 | 无 | 无 | 无 | 无 | 无 | 无 |
| 完成人情况 | 姓名 | 排名 | 行政职务 | 技术职称 | 工作单位 | 对本项目贡献 | 获国家科技奖励情况 |
| 王钝 | 第一 | 无 | 副教授 | 沈阳药科大学 | 原料药工艺研究技术指导 | 无 |
| 毕洪书 | 第二 | 研发总工 | 工程师 | 辽宁药联制药有限公司 | 原料药工艺改进和质量研究 | 无 |
| 陶闰红 | 第三 | 技械部经理 | 高级工程师 | 辽宁药联制药有限公司 | 制剂质量研究 | 无 |
| 方彦生 | 第四 | 副总经理 | 副主任药师 | 辽宁药联制药有限公司 | 原料药生产工艺开发 | 2013年辽宁省科学技术奖励三等奖 |
| 王永军 | 第五 | 无 | 教授 | 沈阳药科大学 | 质量研究技术指导 | 2011年辽宁省科学技术奖励一等奖 |
| 张丹 | 第六 | 无 | 工程师 | 辽宁药联制药有限公司 | 原料药质量研究 | 无 |
| 李涛 | 第七 | 生产部经理 | 主管药师 | 辽宁药联制药有限公司 | 原料药生产工艺实施 | 无 |
| 完成单位及创新推广贡献 | 沈阳药科大学：经研究确定干燥工艺与温度等关键工艺参数与门冬氨酸钾原料药成品质量有显著相关性，明确原干燥工艺中出现的褐变现象是美拉德反应导致的。故针对门冬氨酸钾热敏感的特点，将喷雾干燥技术与冻干技术相结合，创新性地建立了温度循环进阶高真空干燥技术，设计多水平正交实验，通过相关数学模型考察了物料参数、雾化器转速、控制器1～4的出风温度等多个技术指标，最终确定最优工艺参数。并协助企业将该干燥关键技术应用于门冬氨酸钾原料药生产工艺的小试、中试，并最终用于大规模生产，成功实现了该品种的产业化技术升级和质量升级。 |
| 辽宁药联制药有限公司：针对温度循环进阶高真空干燥技术的工艺要求和工艺特征，进行门冬氨酸钾原料药生产车间改造及生产设备的设计、安装、调配及适用性实验，与沈阳药科大学合作将该干燥关键技术应用于门冬氨酸钾原料药生产工艺的小试、中试，并最终实现大规模生产。同时，针对门冬氨酸钾等热敏性原料药的特点，开发了有关物质、元素杂质等检测方法，对原料药及其制剂进行更严格有效的质控检测，提高了药品质量，为临床用药提供质量更好安全性更高的药物。通过将温度循环进阶高真空干燥技术用于门冬氨酸钾原料药的产业化技术升级积累了实践经验，进一步将其应用于企业在研品种醋酸钾和盐酸门冬氨酸镁，解决了原常规减压干燥工艺导致的成品质量问题，证明该技术的可行性。 |
| 完成人合作关系说明 | 沈阳药科大学与辽宁药联制药有限公司共同申报并承担“十一五”国家重大科技专项子课题、“十二五”国家重大科技专项课题，并于2013年4月成立校企合作实验室。在以上课题实施过程中，由沈阳药科大学提供技术支持和指导，依托高校的技术优势，根据企业需求，对门冬氨酸钾、醋酸钾、盐酸门冬氨酸镁等多个品种展开研究工作。 |