# **关于2019年度安徽省科学技术奖提名项目的公示**

根据安徽省科技厅皖科基奖秘〔2019〕144号文《关于2019年度安徽省科学技术奖提名工作的通知》精神，阜阳市人民政府择优提名“医药中间体-杂环戊烷基甲酸-L-薄荷酯的合成关键技术研究”项目申报2019年度安徽省科学技术进步奖，同时按照通知要求，对拟提名项目进行公示，公示期为7天，主要公示内容见附件。

对公示内容有异议者，请于2019年4月12日至19日期间向阜阳市人民政府提出，过期则视为无异议。

安徽一帆香料有限公司

2019年4月12日

一、项目名称：医药中间体-杂环戊烷基甲酸-L-薄荷酯的合成关键技术研究

二、提名者及提名意见

提名者：阜阳市人民政府

提名意见：“医药中间体-杂环戊烷基甲酸-L-薄荷酯的合成关键技术研究 ”项目是安徽一帆香料有限公司和合肥工业大学联合立项的重大科技创新项目。研究出一条具有使用新型催化剂、生产工艺稳定、产品纯度高、能耗低、总成本低、自动化程度高、安全可靠性高、工艺技术先进性高等特点的技术路线，项目成果主要经济技术指标达到国际先进水平。成果的成功应用为推进安徽阜阳（太和）现代医药产业集聚发展基地发展和国家火炬太和医药高端制剂特色产业基地建设，打造华东最大的生物医药生产基地有着重要的推动作用和积极意义，经济和社会效益显著，市场前景广阔。建议加大推广力度。

项目完成后，新建产品线投入生产，达到年产48吨恩曲他滨及中间体生产能力。新增恩曲他滨原料药及中间体销售收入1151.69万元万元，其中出品创汇163.5万美元，新增项目利润321.44万元，新增项目税金12.56万元。

三、项目简介

恩曲他滨英文名为Emtricitabine，是由美国Gilead Siences公司研制成功的一种新型核苷类逆转录酶抑制剂，属抗病毒类药物，对HIV-1、HIV-2及HBV均有抗病毒活性，于2003年7月首次在美国上市的1,3-氧硫杂环戊烷类脱氧核糖氟胞嘧啶核苷类似物，化学名为5-氟-1-(2R, 5S)-[2-羟甲基-1,3-氧硫杂环戊烷-5-酰基]胞嘧啶。拉米夫定英文名lamivudine，又称3-TC，为核苷类逆转录酶抑制剂，是一种脱氧胞嘧啶核苷类似物，在已知的合成HME-Cl方法中，存在步骤多、收率低，光学异构体选择性差等缺点。本项目的主要研究内容是：1）如何高立体选择性地合成中间体HME；2）如何高度构型保持地合成HME-Cl。通过本项目的实施，获得恩曲他滨及其中间体的绿色合成工艺；实现恩曲他滨中间体FCME收率大于80%，纯度不小于98.5%，对映异构体≤0.5%，非对映异构体≤0.5%，总杂≤1.5%；获得符合国家药典要求的恩曲他滨产品。

四、客观评价

2018年8月31日，本项目经安徽省科技厅组织专家验收并一致通过，验收意见：以L-薄荷酯为原料，采用串联合成方法，制备杂环戊烷基甲酸-L-薄荷酯，具有反应条件温和、立体选择性高、收率高等特点，FCME收率大于81-83%，纯度大于98.5%，对映异构体含量0.2-0.4%，非对映异构体0.1-0.5%，总杂≤1.3%；

本项目成果于2018年11月1日经安徽省科技厅发布科技成果登记证书（登记号：2018F023Y002156）。

五、本项目关键技术创新点如下：

1、采用新型密封式三合一（离心、供干、粉碎）自动化设备，杜绝无组织气体排放，减少了后处理操作步骤。

2、经过酯化、环合、缩合、还原、碱析、精制等反应制得，降低了总杂、单杂含量,提高了产品质量,获得一条稳定的绿色合成工艺。

3、简化了合成步骤，提高收率。

4、原料药采用先进的手性药物合成技术，其工艺的关键在于手性拆分和工艺路线的独特性，是高技术产业化项目，技术含量高，污染小。

5、通过采用硅藻土吸附除无机盐技术，解决了传统技术难以克服的原料药所含灼烧残渣超标的问题。

六、推广应用情况、经济效益和社会效益

项目实施后，开发出了医药中间体—杂环戊烷基甲酸-L-薄荷酯的合成生产工艺，实现恩曲他滨及中间体生产线1条，达到年产48吨恩曲他滨及中间体生产能力。新增恩曲他滨原料药及中间体销售收入1151.69万元万元，其中出品创汇163.5万美元，新增项目利润321.44万元，新增项目税金12.56万元。该项目的实施将进一步提升公司产品的知名度，提升产品竞争力。引进人才团队1个，引进人才3人，培训人员165人次，制订1项企业标准；申请发明专利3项和实用新型专利4项，取得1项发明专利和2项实用新型专利。培养安徽省技术领军人才1人。2016-2017年度阜阳市市长质量奖、太和县县长质量奖。2017年省级企业技术中心评价合格，高新技术企业通过第三次评定。

该项目的实施，公司将在恩曲他滨原料药及其中间体产业化的基础上，产业链向下游高附加值的制剂领域延伸，形成中间体、原料药、制剂一体化的完整产业链。由于成本降低，销售价格也将远远低于国外公司价格。同时公司将与政府相关部门合作，为中国等国家艾滋病人提供质优价廉的药物，为发展中国家患者带来福音。

 通过项目的实施，共培训专业技术人员15人，项目吸纳直接就业人数33人，对提高当地群众的生活水平，维护社会稳定也有一定的积极作用。

七、主要知识产权和标准规范等目录

申请发明专利3项，实用新型专利4项，取得发明专利1项（一类双亚砜化合物及其合成方法与应用，专利授权号：ZL 2015 1 0623401.7），实用新型专利2项(一种物料配料混合装置 授权号:ZL 2016 2 1244600.3,一种恩曲他滨原料药混合装置，201820856130.9)

制定了企业内部标准1项

1. 主要完成单位及创新推广贡献

第一完成单位：安徽一帆香料有限公司，提供试验用部分产品标样，负责资金使用的监督与落实，设备设施的提供及部分原材料的组织与采购供应保障任务提供；负责相关原料、中间体和产品的质量检测分析，同时派技术人员参加研究工作。

第二完成单位：合肥工业大学，承担制备方法和产品小试技术与工艺的研究，并负责有关原料、中间体和产品的质量检测分析方法的研究。

1. 完成人合作关系说明

项目主持人由安徽一帆香料有限公司副总经理钟琦高级工程师担任，负责项目的建设与研究管理和协调工作。

1、项目主持人钟琦，男，1970年11月出生，高级工程师。主要从事化学合成技术的研究与开发工作。1992年至2003年9月，工作于湖北制药厂，先后担任阿托达唑车间工段技术员、车间主任，参与并主持阿托达唑质量攻关，产品达到USP23版标准。2003年至2008年10月，工作于厦门迈克制药有限公司，先后担任项目负责人，车间主任，进行过拉米夫定、齐多夫定、奈韦拉平等产品的研发与生产。2008年11月至今，工作于安徽一帆香料有限公司任副总经理

2、李天赋，男，1985年8月出生，厦门大学化学系本科毕业，合肥工业大学硕士研究生，工程师，现任安徽一帆香料副总经理。2007年到2008年10月，工作于厦门迈克制药有限公司，在第二生产车间先后担任生产技术员、工段长的职务，主要负责拉米夫定的研发和生产，并获得“拉米夫定工艺改进创新奖”，同时还参与奈韦拉平和齐多夫定的生产，并获得公司“先进工作者”荣誉称号。2008年11月至今，在安徽一帆香料有限公司工作，主要负责项目的研发和生产技术管理。

3、周彬，河南工业大学化学工程与工艺专业毕业，本科学历，助理工程师，现在是公司研发骨干。2007年到2008年10月，工作于厦门迈克制药有限公司，在第一生产车间先后担任生产技术员、工段长的职务，主要负责奈韦拉平的研发和生产，并获得“奈韦拉平生产技术创新奖”，同时还参与拉米夫定、依法韦仑和齐多夫定的生产，并获得公司“先进工作者”荣誉称号。2008年11月至今，在安徽一帆香料有限公司工作，主要负责WS-3的研发和生产。2010年获得阜阳市科技进步奖二等奖，太和县科技进步一等奖。

4、李有桂，男，1969年12月出生，博士，研究员，硕士生导师。2004年6月在中国科学技术大学化学系学习（硕博连读），获得博士学位，主要从事手性配体的设计、合成与不对称催化反应。2004年7月至2006年10月作为博士后在日本三得利生物有机研究所（Suntory Institute for Bioorganic esearch, Osaka, Japan）学习，从事生物活性小分子的设计、合成及生物活性测试的研究；2006年11月起在合肥工业大学化工学院工作。主要从事催化不对称合成和生物活性小分子合成的研究，在有机合成和不对称催化反应等研究方面具有多年的工作积累。

本项目由安徽一帆香料有限公司项目研发人员与合肥工业大学共同完成了本项目的科研开发工作。