

山东省科学技术进步奖提名公示

一、项目名称

特色抗抑郁药品绿色化与安全化高效制备关键技术体系构建及产业化

二、提名者及提名意见

提名者：泰安市科学技术局

提名意见：

项目基于特色抗抑郁药品绿色化与安全化高效制备及产业化技术瓶颈，创新原料药绿色合成技术，突破原料药及制剂质量控制技术，解决高端制剂和原料稳定产业化等难题，构建医药产品高效制备关键技术体系。完成创新如下：

创新了基于过程强化的艾司西酞普兰等原料药及其关键中间体绿色化制备工艺，解决了原工艺过程繁琐、杂质含量高、粉体指标差等难题，实现了特色抗抑郁药品原料药的高效低成本稳定规模化制备。

发明了基于粉体学性质调控的抗抑郁药品处方工艺，突破了国外专利技术封锁，解决了制剂制备成本高、片剂裂片率高、用药依从性差等难题，实现了片剂稳定高效规模化制备。

建立了基于药品安全保障的质量控制关键技术及标准体系，填补了国内药典标准空白，解决了物料调控标准低、过程杂质监测难、标准相对落后等难题，实现了高端抗抑郁

药品的全过程质量调控与溯源，有效保障了药品的安全性与有效性。

围绕关键技术，申请发明专利 26 项，授权 14 项，发表学术论文 1 篇，制订国家药品标准 12 个，获药品相关批件 13 个。项目关键技术填补了国内行业技术空白，整体技术达到国际先进水平，实现了草酸艾司西酞普兰等特色抗抑郁药品的国产化替代。近两年累计新增销售收入 9.65 亿元，经济和社会效益显著。

三、提名等级

山东省科学技术进步奖一等奖

四、项目简介

抑郁障碍是一类常见的、严重损害人类健康的精神疾病。据 WHO 统计全球约 3.5 亿患者，且发病率逐年攀升。草酸艾司西酞普兰作为新型抗抑郁药物，因原研技术垄断，导致国内价格昂贵，难以满足我国人民的用药需求，因而对其的研发和生产提出了重大需求。要实现高端艾司西酞普兰片的绿色、高效、稳定规模产业化，需攻克以下三大关键技术难题：一是解决原料药工艺繁琐、效率低、三废排放量大等诸多缺陷；二是突破国外处方工艺技术封锁，确保产品稳定性与安全性；三是质量标准存在技术空白，质控技术落后，难以满足患者需求的难题。

该项目在国家药典委、山东省重大专项等支持下，通过产学研合作方式突破三大技术瓶颈，实现了以草酸艾司西酞

普兰为代表的特色抗抑郁药品关键制备技术与质量控制体系构建与创新，主要成果如下：

1.处方筛选与设计技术创新：发明了基于定向合成过程的叠缩合成新工艺，实现了艾司西酞普兰等关键中间体的高效绿色制备，过程收率提高至 **92%**以上；创新了基于反应结晶过程的成盐修饰新技术，实现了高纯度抗抑郁药物盐类化合物的高效制备，溶剂残留降低至 **0.089%**以下；开发了抗抑郁药物粉体指标精准调控新技术，突破了原研专利壁垒，解决了原工艺产品晶型纯度低、粒度分布差、制备成本高等难题，实现了不同规格粉体指标原料药的稳定制备，生产成本降低 **30%**以上。

2.片剂产业化制备技术突破：发明了基于粉体学性质研究的抗抑郁药物新处方组合物体系，突破了原研专利壁垒，解决了处方辅料要求高、杂质含量高、用药依从性差等难题，实现了高稳定性草酸艾司西酞普兰片等药品的稳定制备，杂质含量降低至 **0.1%**以下；创新了高稳定性片剂直压过程工艺，解决了原工艺过程繁琐、物料混合均匀度差、裂片率高等难题，实现了高质量片剂产品的稳定规模化生产，生产成本降低 **30%**以上；构建了基于智能化控制的制剂生产装备技术体系，解决了现有装备稳定性差、人工依赖度高、过程自动化低等难题，实现了制剂稳定高效规模化制备，产品良品率提高至 **99%**以上。

3.质量控制与标准体系构建：开发了基于杂质谱原理的药品检测分析技术，解决了原方法专属性弱、杂质分离度差、

灵敏度低、耐用性差等难题，实现了微量杂质的精准检测，检测效率提升 100%；开发了基于颗粒粉体指标的药物粒度检测新技术，解决了常规粒度检测存在的产品不易分散、准确性差、检测效率低等难题，实现了药物粒度等指标的高效测定，有效确保了原辅料混合的均一性；开发了基于药品安全的抗抑郁药品质量标准与控制技术，解决了原药品标准相对落后、控制精度差、权威性低等难题，实现了高端制剂产品的稳定规模化制备，产品质量水平达到国际先进。

围绕关键技术，申请发明专利 26 项，授权 14 项，发表学术论文 1 篇，制订国家药品标准 12 个，获药品相关批件 13 个。项目关键技术填补了国内行业技术空白，整体技术达到国际先进水平，实现了草酸艾司西酞普兰等特色抗抑郁药品的国产化替代，市场占有率国内第一。近两年累计新增销售收入 9.65 亿元，经济和社会效益显著，有力的促进了我国抗抑郁类药物领域的科学技术进步。

五、主要知识产权和标准规范等目录

知识产权（标准）类别	知识产权（标准）具体名称	国家（地区）	授权号（标准编号）	授权（标准发布）日期	证书编号（标准批准发布部门）	权利人（标准起草单位）	发明人（标准起草人）	发明专利（标准）有效状态	第一完成人是否为发明人（标准起草人）	第一完成单位是否为权利人（标准起草单位）
药品注册批件	草酸艾司西酞普兰片（5mg）	中国	2018 B038 73	2018/9 /26	国药准字 H2008 0599	山东京卫制药有限公司	/	有效	是	是
化学原料药上市批件	草酸艾司西酞普兰	中国	2024 R011 284	2024/9 /10	/	山东锐顺药业有限公司	/	有效	否	是

药品注册批件	草酸艾司西酞普兰片(10mg)	中国	2018 B022 20	2018/02/07	国药准字 H2008 0788	四川科伦药业股份有限公司	/	有效	是	是
国家药品标准	盐酸米安色林	中国	WS1-(X-247)-2004Z-2001	2021/12/16	XGB2 021-07 1	山东省食品药品检验研究院	徐玉文	有效	是	否
国家药品标准	盐酸米安色林片	中国	WS1-(X-246)-2003Z-2001	2021/12/16	XGB2 021-07 2	山东省食品药品检验研究院	徐玉文	有效	是	否
药品注册标准	草酸艾司西酞普兰片	中国	YBH 0615 2018	2018/9/26	/	山东京卫制药有限公司	徐玉文	有效	是	是
药品注册标准	草酸艾司西酞普兰片	中国	YBH 0514 2018	2018/02/07	/	四川科伦药业股份有限公司	徐玉文	有效	是	否
发明专利	一种草酸艾司西酞普兰有关物质的高效液相检测方法	中国	ZL201610765985.6	2019/06/25	/	山东京卫制药有限公司	马春丽；刘云雷；邢晓燕；冯永斌	有效	否	是
发明专利	一种阿戈美拉汀固体粉末的粒度检测方法	中国	ZL202210680364.3	2023/03/31	/	山东京卫制药有限公司	鹿慧；孙迎基；王玉广；张岩；董冰清；朱云；李铁军	有效	否	是

六、主要完成人、主要完成单位情况

主要完成人：徐玉文、李铁军、周一萌、姜侠、孙迎基、程春雷、辛军红、郭晓、刘善奎、毋立华、武玉梅、尹苗林、聂延君、袁成刚、毛颖

主要完成单位情况：山东京卫制药有限公司、山东省食品药品检验研究院、济南大学、四川科伦药业股份有限公司、仁和堂药业有限公司