**2016年度浙江省科学技术奖推荐报奖项目公示表**

|  |  |
| --- | --- |
| **推荐项目名称** | 抗艾滋病药物泰诺福韦酯新工艺及产业化研究 |
| **推荐单位** | 浙江外国语学院 |
| **项目简介：** 泰诺福韦酯是"富马酸泰诺福韦二吡呋酯"或"富马酸替诺福韦二吡呋酯"的简称，进入中国药品市场的官方名称是"富马酸替诺福韦二吡呋酯"。泰诺福韦酯以单方或复方制剂形式用于抗艾滋病病毒（抗HIV）及抗乙肝病毒（抗HBV）的治疗。其作用机制与阿德福韦酯类似，但是一种比而具有比阿德福韦酯效果更佳的药物。 本项目研究以乙酰次黄嘌呤为起始原料，经氯代、氨解一锅反应制得腺嘌呤，腺嘌呤与R－碳酸丙烯酯反应制得(R)-9-(2-羟丙基)腺嘌呤，(R)-9-(2-羟丙基)腺嘌呤经酰化、醇镁交换、DESMP缩合、脱乙基制得泰诺福韦，泰诺福韦与氯甲基碳酸异丙酯反应生成泰诺福韦二吡呋酯，泰诺福韦二吡呋酯与富马酸成盐制得富马酸泰诺福韦酯，即泰诺福韦酯。 项目研究了以所得泰诺福韦酯经与填充剂、崩解剂、润滑剂、表面活性剂和矫味剂经制剂工艺制备泰诺福韦酯分散片 |
| **主要科技创新：**A、创造性的关键技术一在以乙酰次黄嘌呤为原料制备关键中间体腺嘌呤的工艺中，将传统的碱性水解、氯代（图一）二步反应合二为一，直接氯代，一步合成6-氯嘌呤，同时进一步将原来的水解、氯代、氨解三步合为一步，一锅法反应得到腺嘌呤(图二)，在提高生产效率的同时，大幅提高了收率，产品质量好，大幅降低了三废特别是水的排放，并使生产成本大幅降低。本工艺申请发明专利1项，已授权。授权专利号：ZL20111028 2021.3，授权时间：2013年4月24日。B、创造性的关键技术二关键中间体泰诺福韦合成传统工艺为：(R)-9-(2-羟丙基)腺嘌呤经与叔丁醇镁活化后，与对甲苯磺酰氧甲基膦酸二乙酯反应合成泰诺福韦二乙酯，并进一步合成泰诺福韦（图三）：该过程的主要问题有二，其一，叔丁醇镁价格昂贵，使得生产成本较高，其二，由于叔丁醇镁活化较强，易对氨基上的氢活化，从而产生氨基取代的副产物，收率较低。为此，我们设计并完成了以(R)-9-(2-羟丙基)腺嘌呤为原料经与酰氯酰化、甲醇镁交换后，再与对甲苯磺酰氧甲基膦酸二乙酯反应制备泰诺福韦二乙酯并进一步合成关键中间体泰诺福韦的创新工艺路线(图四): 该工艺避免使用价格昂贵的叔丁醇镁，从而大幅降低生产成本。同时提高反应选择性，使收率得到较大程度的提高。本工艺申请发明专利1项，已授权。授权专利号：ZL201410168511.4，授权时间：2015年12月2日。C、创造性的关键技术三——制剂工艺创新研究研究开发了具有合适的硬度、重量差异小、片面光洁、口感好、溶出效果好、生物利用度高等特点的泰诺福韦酯分散片工艺。工艺申请发明专利1项，已授权。授权专利号：ZL201101141124.8，授权时间：2012年11月14日。 |
| **主要完成单位及创新推广贡献：** 1. 浙江外国语学院：提供小试实验场地，提供小试过程监控的仪器设备，对项目经费使用进行监督管理。
2. 杭州科本药业有限公司：对小试结果进一步验证，提供设备场地及操作人员进行中试及试生产，制定产品质量标准。负责产品销售。
 |
| **主要完成人及技术贡献：**1、游金宗：项目负责人，组建项目小组，负责合成工艺路线设计、实验方案制定，参与并指导分析方法及产品质量标准的建立，优化并确定工艺参数，确定中试设计方案，配合选择中试设备。协调试生产并对中试结果进行分析论证和优化改进，为规模化生产提供相关数据。负责专利的起草工作。对项目贡献率：35%。2、邵爽：小试工艺研究及优化，配合车间中试。对项目贡献：15%。3、王学杰：小试过程分析方法建立，产品质量标准中所用检测方法的确定，对项目贡献：10%。4、蒋善会：男，1965-11，高级经济师，杭州科本药业有限公司5、徐羽展：男，1971-08，副教授，浙江外国语学院6、任海华：男，1965-10，高级工程师，杭州科本药业有限公司7、史磊：男，1977-12，工程师 ，杭州科本药业有限公司 |
| **知识产权证明目录：** |
| 授权项目名称 | 知识产权类 别 | 国别 | 授权号 |
| 1.富马酸替诺福韦二吡呋酯分散片及其制备方法 | 发明专利 | 中国 | ZL201101141124.8 |
| 2.一种腺嘌呤的合成方法 | 发明专利 | 中国 | ZL20111028 2021.3 |
| 3.一种泰诺福韦的制备方法 | 发明专利 | 中国 | ZL201410168511.4 |
| **推广应用情况和经济、社会效益：** A、社会效益 项目在关键中间体腺嘌呤的合成上，将传统工艺的经乙酰次黄嘌呤在碱性水溶液中水解、中和、离心，制备次黄嘌呤，所得次黄嘌呤，再经过氯代、氨解的三步反应，简化成以乙酰次黄嘌呤为原料直接氯代，然后一锅法进行氨解，将常规的碱性水解、氯代二步反应合二为一，直接氯代，一步合成6-氯嘌呤，在提高生产效率的同时，大幅提高了收率，产品质量好，大幅降低了三废特别是水的排放，并使生产成本大幅降低；同时进一步将原来的水解、氯代、氨解三步合为一步，一锅法反应得到腺嘌呤，进一步提高生产效率的同时，大幅提高了收率，产品质量好，大幅降低了三废特别是水的排放，并使生产成本大幅降低。B、间接经济效益 本项目通过创新，降低药品的生产成本，可使药品价格进一步降低，造福患者。C、服务其它企业 为其它的制药企业提供原料药：第二完成单位与杭州和泽医药科技有限公司签订原料药长期供货协议，并联合申报注册。 |
| **代表性论文专著及作者：** 无 |