

2019 年度浙江省技术发明奖提名公示表

一、成果名称：胆钙化醇及其肝脏活性代谢物绿色合成技术开发及产业化

二、提名单位及提名意见

提名单位	浙江省教育厅
提名意见（限 600 字）	
<p>胆钙化醇及其肝脏活性代谢物（骨化二醇）是人与动物生长、发育和维持生命必不可少的一类维生素，是国际医药与保健品市场的重要品种，但该系列药物的生产技术和市场长期被国外企业垄断。项目组经十三年的联合攻关，建成了全球最大的胆钙化醇生产线和全球首条骨化二醇化学全合成法生产线，已获中国发明专利 7 件，申请 PCT 国际专利 1 件，获美国专利 1 件，新加坡专利 1 件，发表 SCI 论文 5 篇。其中，1 件专利获 2015 年中国专利优秀奖，另有 1 件专利分别获 2018 年中国石油和化学工业专利金奖及 2018 年浙江省专利优秀奖，近三年项目产品新增销售额 9.44 亿元，利润 3.25 亿元，税收 1.76 亿元，出口创汇 0.91 亿美元。</p> <p>该项目产品质量符合欧洲药典 9.0 标准，整体技术超过以荷兰帝斯曼为代表的国际最先进生产技术，生产成本大幅度降低，打破了国外制药巨头的技术优势和市场垄断地位。项目极大推动了行业科技进步，促进了国内制药企业的转型升级和国内高校学科的发展，提升了高校学术水平和自主创新能力。经中国石油和化学工业联合会鉴定，该项目具有原创性，整体技术达到了国际领先水平。鉴于该项目技术在国际上所处的领先地位，以及取得的显著社会 and 经济效益，特推荐申报浙江省技术发明奖一等奖。</p> <p>提名该成果为省技术发明奖 <u>一</u> 等奖。</p>	

三、成果简介

主要技术内容、授权知识产权情况、技术指标、应用推广及取得的经济社会效益等（限1000字）

胆钙化醇系列产品不仅是国际公认治疗佝偻病、骨质疏松等疾病的首选药物之一，亦是保健品和动物饲料的必要添加剂，全球终端市场销售超100亿美元/年。胆钙化醇原生产工艺反应选择性差、成本高、三废量大、总收率仅35%；骨化二醇生产技术和市场均被荷兰帝斯曼DSM公司独家垄断，但其生物法生产技术总收率仅25%，化学法生产技术国际空白。

在浙江省科技计划项目支持下，经十三年的联合攻关，发明了胆钙化醇系列产品的绿色合成关键技术，全面改造了胆钙化醇生产工艺且首创了化学法生产骨化二醇的新工艺。创新点如下：

①首创了以自产24-去氢胆固醇为原料化学合成骨化二醇的新路线并实现产业化，实现了副产物24-去氢胆固醇的资源化利用，变废为宝。与帝斯曼DSM公司生物法合成工艺相比总收率从25%提高至41%，成本下降40%，产品含量达99.0%，三废量减少50%，打破了国外垄断。

②发明了甾体侧链双键选择性羟基化的催化剂及可控催化技术，并应用于中间体25-羟基胆固醇的生产。从源头革除了传统工艺所必需的Hg、Pb等重金属，催化剂用量仅需2 mol%，反应选择性达98%，收率从80%提高至90%，三废量减少60%。

③开发了环境友好的烯丙位空气催化氧化技术，实现了甾环7-位的选择性氧化。催化剂寿命增加800%并回收利用，中间体收率从59%提高至90%，生产周期缩短1/3，纯度从90.0%提高至96.0%，三废量减少30%。

④开发了新型还原脱脞反应技术，制备了关键中间体5,7-双烯甾类化合物。彻底去除了传统工艺中难分离并极大影响后续光化反应的微量杂质，简化了分离提纯步骤，反应选择性达99%，中间体纯度从90.0%提升至98.0%，收率从71%提高到85%。

项目已申请PCT1件、获授权美国专利1件、新加坡专利1件、中国发明专利7件，其中1件获中国专利优秀奖，另1件获中国石油和化学工业专利金奖及2018年浙江省专利优秀奖；发表SCI论文5篇。胆钙化醇生产规模达油剂500吨/年、粉剂2000吨/年，全球公开市场占有率40%，企业成为全球第二家骨化二醇生产厂家，规模达粉剂100吨/年并正新建1200吨/年生产线。近三年累计新增销售9.44亿元、利润3.25亿元、税收1.76亿元，出口创汇0.91亿美元。经中石化联合会组织的以谭天伟院士为主任的鉴定委员会鉴定，该项目技术具有原创性，整体技术及产品质量均达到国际领先水平。

四、第三方评价

评价结论、检测结果等（限 1200 字）

1、成果鉴定：

2018 年 5 月 18 日，中国石油和化学工业联合会在北京组织专家对浙江工业大学、浙江花园生物高科股份有限公司、杭州下沙生物科技有限公司共同完成的“骨化二醇绿色合成技术开发及产业化”项目进行了科技成果鉴定，主要创新点如下：

- （1）发明了以 24-去氢胆固醇为原料合成骨化二醇的全新合成路线。
- （2）发明了双键选择性羟基化方法，并应用于 25-羟基胆固醇的生产，彻底革除了传统 Hg、Cr 等重金属试剂的使用。
- （3）创新开发了新型、高效的空气催化氧化技术和催化剂的回收利用技术，并应用于 7-酮基胆固醇系列中间体的生产，显著提高了产品的质量和收率，从工艺源头减少了“三废”产生量。
- （4）发明了新型还原脱脞反应技术，并用于中间体 5,7-双烯甾类化合物的制备，提高了反应选择性和收率，大幅度提高了产品的纯度，消除了传统方法无法除去的并影响后续光化反应选择性和收率的杂质。

经中石化联合会组织的以谭天伟院士为主任的鉴定委员会鉴定：整体技术具有原创性，产品质量达到国际同类产品的领先水平，具有显著的经济和社会效益，该项目整体技术处国际领先水平。

2、检测结果：

经浙江省化工产品质量检验站检测，胆钙化醇含量 98%，比旋光度(+)109°，骨化二醇含量 99%，含水量≤1%，产品的外观、含量、含水量及红外光谱等指标均符合欧洲药典 9.0 标准。

3、科技查新：

经国家一级科技查新单位浙江省科技信息研究院查新审核，结论如下：委托项目以 24-去氢胆固醇为原料，利用 24-去氢侧链双键高选择性羟基化技术，甾体类 7-位的空气催化氧化技术，以及新型还原脱脞反应技术合成骨化二醇，该合成工艺在所检国内外相关文献中，除查新委托单位发表的论文有部分报道外，未见其他文献述及。

4、用户意见：

项目系列产品经荷兰帝斯曼 DSM、德国 ANIMEDICA INTERNATIONAL GMBH、土耳其 YILMAZ KIMYA INS. SAN. VE TIC. A.S.等公司使用，用户意见良好。

5、获奖情况：

中国专利“5,7-双烯甾类化合物的化学合成方法”获 2015 年中国专利优秀奖，中国专利“一种 25-羟基胆固醇的合成方法”获 2018 年中国石油和化学工业专利金奖及 2018 年浙江省专利优秀奖。

五、推广应用情况、经济效益和社会效益

1. 完成单位应用情况和直接经济效益

单位名称	新增应用量			新增销售收入（单位：万元）			新增税收（单位：万元）			新增利润（单位：万元）		
	2016 年	2017 年	2018 年	2016 年	2017 年	2018 年	2016 年	2017 年	2018 年	2016 年	2017 年	2018 年
浙江花园生物高科股份有限公司				20660.1427	28962.9696	44777.9759	2357.3097	6163.0539	9143.9361	2748.0071	8995.3541	20849.4183
合 计				20660.1427	28962.9696	44777.9759	2357.3097	6163.0539	9143.9361	2748.0071	8995.3541	20849.4183
				94401.0882			17664.2997			32592.7795		

2. 推广应用情况和经济效益（非完成单位）

应用单位名称	起止时间	单位联系人、电话	新增应用量			新增销售收入(万元)			新增税收(万元)			新增利润(万元)		
			2016年	2017年	2018年	2016年	2017年	2018年	2016年	2017年	2018年	2016年	2017年	2018年
合 计:														

3. 社会效益和间接经济效益（限 600 字）

项目经过十三年的联合攻关,在合作企业浙江花园生物高科股份有限公司建成了全球最大的胆钙化醇生产线和全球首条以自产的 24-去氢胆固醇为原料制备骨化二醇的化学全合成生产线,并实现了稳定生产。通过本项目的实施,完善了该系列产品的产业链,打破了荷兰帝斯曼 DSM 公司的生物法技术垄断,填补了化学法国际空白。骨化二醇项目是浙江花园生物高科股份有限公司(股票代码 300401)上市募投项目,总投资近 2 亿元,2015 年开始试生产,使合作企业成为全球第二家能大规模生产骨化二醇的生产企业。近三年,胆钙化醇及骨化二醇新增销售额 9.44 亿元,利润 3.25 亿元,税收 1.76 亿元,出口创汇 0.91 亿美元。

医化行业的转型升级需求迫切,通过项目的实施,促进中国制药企业由“Me-too”向“Me-better”和“Me-first”转变,促进了企业转型升级和我国新药创制整体水平的提高,实现了社会经济可持续发展。项目针对我国该系列药物的生产现状,通过以企业为主体,市场为导向,产学研紧密结合的技术创新体制,形成了具有自主知识产权并处于国际领先水平的高新技术;为人民群众提供更多安全、有效、质量可靠的药品,为人民健康事业做出贡献。同时,为企业培养了一批技术骨干和带头人并解决了一批人员的就业问题,促进了我国高校的学科发展,对推动社会主义建设具有重大意义。

六、主要知识产权证明目录

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	权利人	发明人（培育人）
发明专利 1	Method of synthesizing 25-hydroxycholesterol	美国	US9802977B2	2017.10.31	Zhejiang University of Technology, Zhejiang Garden Biochemical High-Tech Co., Ltd, Hangzhou Xiasha Biochemical Tech Co., Ltd.	Can Jin, Weike Su, Ziqiang Wang, Jiangang Liu, Bin Sun, Wenhao Xu
发明专利2	Method for synthesizing 25-hydroxycholesterol	新加坡	11201700686S	2018.01.15	Zhejiang University of Technology, Zhejiang Garden Biochemical High-Tech Co., Ltd, Hangzhou Xiasha Biochemical Tech Co., Ltd.	Can Jin, Weike Su, Ziqiang Wang, Jiangang Liu, Bin Sun, Wenhao Xu
发明专利 3	一种 α,β -不饱和酮或芳酮的绿色合成方法	中国	ZL200610053635.3	2009.06.03	浙江工业大学, 杭州下沙生物科技有限公司	苏为科, 金灿, 刘建刚, 闻光东
发明专利 4	共轭烯炔类化合物的化学合成方法	中国	ZL200810061846.0	2011.07.27	浙江工业大学, 杭州下沙生物科技有限公司	苏为科, 金灿, 闻光东, 王子强, 马焕政
发明专利 5	5,7-双烯甾类化合物的化学合成方法	中国	ZL200810121443.0	2011.05.25	浙江工业大学, 杭州下沙生物科技有限公司	金灿, 苏为科, 闻光东, 王子强, 马焕政
发明专利 6	一种 25-羟基胆固醇的合成方法	中国	ZL201410368802.8	2016.05.18	浙江工业大学, 浙江花园生物高科股份有限公司, 杭州下沙生物科技有限公司	金灿, 苏为科, 王子强, 刘建刚, 孙彬, 许文灏
发明专利 7	25-羟基-7-酮基胆固醇合成方法	中国	ZL201510251890.8	2018.02.27	浙江工业大学, 浙江花园生物高科股份有限公司, 杭州下沙生	金灿, 苏为科, 王子强, 刘建刚

					物科技有限公司	
发明专利 8	一种 25-羟基-7-脱氢胆固醇的合成方法	中国	ZL201510251926.2	2016.08.24	浙江工业大学，浙江花园生物高科股份有限公司，杭州下沙生物科技有限公司	金灿，苏为科，王子强，刘建刚，钱国平，方礼貌
发明专利 9	一种 25-羟基胆固醇醋酸酯-7-对甲苯磺酰脲的合成方法	中国	ZL201510410317.7	2017.09.12	浙江花园生物高科股份有限公司，浙江工业大学，杭州下沙生物科技有限公司	王子强，金灿，苏为科，刘建刚，钱国平，方楚，王庆华

七、主要完成人员情况

排名	姓名	行政职务	技术职称	现从事专业	工作单位	二级单位	完成单位	对本成果主要技术发明的创造性贡献
1	苏为科	药学院院长	教授	药物化学	浙江工业大学	药学院	浙江工业大学	作为项目主持人，全面负责本项目的整体设计、技术实施及产业化，全程参与并指导本项目的小试、中试及产业化研究；提出了将绿色合成技术应用于药物工业化生产的理念，并通过系列绿色合成技术的创新，实现了将甾体侧链选择性羟基化、烯丙位空气催化氧化及新型还原脱脲反应等绿色合成技术应用于胆钙化醇及骨化二醇的生产，从而全面改造了胆钙化醇生产工艺且首创了化学法生产骨化二醇的新工艺。对本项目主要技术创新点中的 1、2、3、4 均做出了创造性贡献，作为主要参与人获中国专利优秀奖 1 项，中国石油和化学工业专利金奖 1 项，浙江省专利优秀奖 1 项，是本项目所有发明专利的主要发明人。
2	金灿	绿色化学制药技术研究	副教授	药物化学	浙江工业大学	药学院	浙江工业大学	作为本项目的第二完成人，主要负责项目的工艺路线设计、小试及中试研究工作，为最终的

		所副所长						产品工业化生产提供了技术支撑;项目实施期内, 全程参与了甾体侧链选择性羟基化技术、烯丙位空气氧化技术及新型还原脱脞反应技术的小试研究, 创造性提出了将路易斯酸/质子酸超强酸体系应用于甾体侧链羟基化反应, 实现了25-羟基胆固醇工业化生产;从反应机理出发, 开发了甾环7-位选择性氧化和新型还原脱脞反应技术,提高了甾环 α,β -不饱和酮及甾类5,7-双烯化合物的纯度。对本项目主要技术创新点中的1,2,3,4均做出了创造性贡献, 获中国专利优秀奖1项, 中国石油和化学工业专利金奖1项, 浙江省专利优秀奖1项, 是所有专利的主要发明人。
3	刘建刚	常务副总	教授级高级工程师	化学工程	浙江花园生物高科股份有限公司、杭州下沙生物科技有限公司	浙江花园生物高科股份有限公司、杭州下沙生物科技有限公司	浙江花园生物高科股份有限公司、杭州下沙生物科技有限公司	作为项目的第三完成人, 主要负责项目从中试到产业化的研究工作, 项目实施期内, 重点参与了25-羟基胆固醇、7-酮基胆固醇及25-羟基-7-酮基胆固醇的中试及试生产研究。通过对相关合成工艺的放大, 进一步对生产工艺进行了优化, 调整了相关工艺参数, 解决了由于工艺放大效应所带来的关键技术难题, 为实现本项目的最终产业化奠定了基础。对项目主要技术创新点中的1, 2, 3做出了创造性贡献, 参与的专利“一种25-羟基胆固醇的合成方法”获中国石油和化学工业专利金奖1项, 浙江省专利优秀奖1项, 是本项目专利1~3, 6~9的主要发明人。
4	王子强	总经理助理	高级工程师	化学工程	浙江花园生物高科股份有限公司、杭州下沙生物科技有限公司	浙江花园生物高科股份有限公司、杭州下沙生物科技有限公司	浙江花园生物高科股份有限公司、杭州下沙生物科技有限公司	作为项目的完成人之一, 主要负责项目的中试及试生产研究工作。项目实施期内, 重点参与了25-羟基胆固醇、7-脱氢胆固醇及25-羟基-7-脱氢胆固醇的中试及试生产研究。通过对25-羟基胆固醇合成工艺的放大研究, 提出了酸性废液的回收利用方法, 减少了三废排放量;通过对7-脱氢胆固醇及25-羟基-7-脱氢胆固醇工艺放大研究, 解决了相关反应过程中溶剂、碱种类、温度等影响, 降低了生产成本。对项目

								主要技术创新点中的 1, 2, 4 做出可创造性贡献, 获中国专利优秀奖 1 项, 中国石油和化学工业专利金奖 1 项, 浙江省专利优秀奖 1 项, 是本项目专利 9 的第一发明人, 专利 1~2, 4-8 的主要发明人。
5	钱国平	副总经理	高级工程师	化学工程	浙江花园生物高科股份有限公司、杭州下沙生物科技有限公司	浙江花园生物高科股份有限公司、杭州下沙生物科技有限公司	浙江花园生物高科股份有限公司、杭州下沙生物科技有限公司	作为项目的完成人之一, 主要负责项目的试生产研究工作。项目实施期内, 负责完成 24-去氢胆固醇的自产工作, 为本项目的顺利实施提供了保障;参与完成了 7-脱氢胆固醇及 25-羟基-7-脱氢胆固醇的试生产, 通过对 7-脱氢胆固醇及 25-羟基-7-脱氢胆固醇的合成工艺放大研究, 排除了热力学控制反应的影响因素并提出了工艺改进意见和解决方案, 调整了相关工艺参数。对项目主要技术创新点中的 1,4 做出了创造性贡献, 是专利 8,9 的发明人。
6	孙彬	无	助理研究员	药物化学	浙江工业大学	绿色制药协同创新中心	浙江工业大学	作为项目完成人之一, 全程参与了 25-羟基胆固醇合成小试。中试及试生产工作。项目实施期间, 重点研究了路易斯酸/质子酸组成的超强酸体系催化的甾体侧链选择性羟基化反应及其机理, 结合超强酸理论并通过改变催化剂体系解决了羟基化反应的区域选择性问题;另外, 还参与了胆固醇及 25-羟基胆固醇羟基保护基团筛选工作, 为后续的 7-酮基胆固醇及 25-羟基-7-酮基胆固醇的合成奠定了基础。对项目主要技术创新点中的 1,2 做出了创造性贡献, 参与的专利“一种 25-羟基胆固醇的合成方法”获中国石油和化学工业专利金奖 1 项及浙江省专利优秀奖: 1 项, 是项目专利 1,2,6 的发明人。

八、主要完成单位情况表

排名	单位名称	对本成果主要技术发明和推广应用的支撑作用情况（限 300 字）
1	浙江工业大学	全面负责本项目的技术研发，形成了一批绿色合成关键技术，对项目的贡献有：1)发明了全新的以 24-去氢胆固醇为原料制备骨化二醇的化学全合成方法；2)首次开发了甾体侧链双键的选择性催化羟基化方法与技术，革除了含 Hg、Cr 等剧毒试剂的使用，实现了 25-羟基胆固醇的高效合成；3)创新开发了新型、绿色、高效的烯丙位空气催化氧化技术，催化剂可直接回收利用，避免了传统金属 Cr 氧化剂的使用，并将该技术应用于胆钙化醇及骨化二醇关键中间体的生产；4)创新开发了新型还原脱脞反应。改进了 5,7-双烯甾类化合物的化学合成方法，并应用于胆钙化醇及骨化二醇前体的合成，大幅提升了产品纯度，为项目的顺利实施提供了技术支持。
2	浙江花园生物高科股份有限公司	与浙江工业大学联合开发了骨化二醇绿色合成技术，建成了全球首条以自产的 24-去氢胆固醇为原料制备骨化二醇的化学全合成生产线，骨化二醇粉生产规模达 100 吨/年，并实现了稳定生产，打破了荷兰帝斯曼 DSM 公司的技术和市场垄断。为项目的中试及试生产提供了研发基地，该项目总投资近 2 亿元，项目实施后近三年累计新增销售收入 9.44 亿元、利润 3.25 亿元、税收 1.76 亿元，出口创汇 0.91 亿美元，产生了显著的经济、社会及环境效益，并保持了良好的发展势头。
3	杭州下沙生物科技有限公司	作为浙江花园生物高科股份有限公司的全资子公司，共同完成了胆钙化醇绿色合成技术开发及产业化项目，建成了全球最大的胆钙化醇生产线，生产规模达油剂 500 吨/年，粉剂 2000 吨/年；负责完成了甾环 7-位空气催化氧化和甾环 5,7-双烯制备技术的中试及试生产研究，为大规模工业化生产提供了技术支撑，保证了项目的顺利实施。

九、完成人合作关系说明（含情况汇总表）

本项目由浙江工业大学、浙江花园生物高科股份有限公司及其全资子公司杭州下沙生物科技有限公司三家单位共同合作完成。三家单位的科研人员协同合作，保证了本项目的顺利实施。其中，本人作为项目主持人，全面负责项目整体的设计、实施及应用推广，全程参与并指导项目的小试、中试及产业化研究，对本项目主要技术创新点中的 1, 2, 3, 4 均做出了创造性的贡献，是本项目所有发明专利的主要发明人。

金灿作为本项目的第二完成人，主要负责项目的工艺路线设计、小试及中试研究工作，为最终产品工业化生产提供了技术支撑，对本项目主要技术创新点中的 1, 2, 3, 4 均做出了创造性的贡献。

刘建刚作为本项目的第三完成人，主要负责项目从中试到产业化的衔接工作，对本项目主要技术创新点中的 1, 2, 3 做出了创造性贡献，是专利 1-3, 6-9 的发明人。其与王子强、钱国平共同完成了项目的试生产研究，保证项目工业化生产顺利进行。

王子强作为本项目的第四完成人，主要负责项目的中试及产业化研究工作，对本项目主要技术创新点中的 1, 2, 4 做出了创造性贡献，是专利 1, 2, 4-9 的发明人。在工业化生产中，其主要负责甾体侧链选择性羟基化及甾环-7 位空气氯化等工艺段，保证了工艺由中试到产业化的顺利实施。

钱国平作为本项目的第五完成人，主要负责项目的产业化研究，对本项目主要技术创新点中的 1, 4 做出了创造性贡献，是专利 8, 9 的发明人。其重点参与了生产车间设计、试生产及工艺参数调整等工作。

孙彬作为本项目的第六完成人，主要负责项目的小试及中试研究，对本项目主要技术创新点中的 1, 2 做出了创造性贡献，是专利 1, 2, 6 的发明人。其重点参与了 25-羟基胆固醇小试、中试及试生产工作。

承诺：本人作为项目第一完成人，对本项目完成人合作关系及上述内容真实性负责，特此声明。

第一完成人签名：



完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者	合作时间	合作成果	证明材料编号	备注
1	共同申报专利	金灿, 苏为科, 王子强, 刘建刚, 孙彬	2012.07-至今	美国专利: Method of synthesizing 25-hydroxycholesterol (US9802977B2)		
2	共同申报专利	金灿, 苏为科, 王子强, 刘建刚, 孙彬	2012.07-至今	新加坡专利: Method for synthesizing 25-hydroxycholesterol (11201700686S)		
3	共同申报专利	苏为科, 金灿, 刘建刚	2006.02-至今	中国专利: 一种 α,β -不饱和酮或芳酮的绿色合成方法 (ZL200610053635.3)		
4	共同申报专利	苏为科, 金灿, 王子强	2008.01-至今	中国专利: 共轭烯烃类化合物的化学合成方法 (ZL200810061846.0)		
5	共同申报专利	金灿, 苏为科, 王子强	2008.03-至今	中国专利: 5,7-双烯甾类化合物的化学合成方法 (ZL200810121443.0)		
6	共同申报专利	金灿, 苏为科, 王子强, 刘建刚, 孙彬	2012.07-至今	中国专利: 一种 25-羟基胆固醇的合成方法 (ZL201410368802.8)		
7	共同申报专利	金灿, 苏为科, 王子强, 刘建刚	2013.05-至今	中国专利: 25-羟基-7-酮基胆固醇合成方法 (ZL201510251890.8)		
8	共同申报专利	金灿, 苏为科, 王子强, 刘建刚, 钱国平	2013.06-至今	专利: 一种 25-羟基-7-脱氢胆固醇的合成方法 (ZL201510251926.2)		
9	共同申报专利	王子强, 金灿, 苏为科, 刘建刚, 钱国平	2013.07-至今	专利: 一种 25-羟基胆固醇醋酸酯-7-对甲苯磺酰肼的合成方法 (ZL201510410317.7)		