

2019 年浙江省技术发明奖推荐项目公示表

一、项目名称：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、推荐单位及推荐意见

推荐单位	浙江省教育厅
推荐意见（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，已申请国家发明专利 10 项（授权 7 项），申请 PCT 国际专利 1 项（美国、新加坡已授权），发表 SCI 论文 5 篇，获中国专利优秀奖 1 项、中国石油和化学工业专利金奖 1 项及浙江省专利优秀奖 1 项，近三年项目产品新增销售额 9.4 亿元，利润 3.3 亿元，税收 1.4 亿元。</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的学科建设，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和经济效益，特推荐申报浙江省技术发明奖一等奖。</p> <p>推荐该项目为省技术发明奖<u>一</u>等奖。</p>	

三、项目简介

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）

胆钙化醇及其肝脏活性代谢物（骨化二醇）用于调节人及动物体内钙、磷的代谢，维持血钙和血磷的平衡，是国际医药与保健品市场的重要品种。骨化二醇比胆钙化醇具有更高的生理活性，帝斯曼计划于2020年开始在全球推广使用骨化二醇，因此其需求量大，市场前景广阔。胆钙化醇原生产工艺存在总收率低、成本高、三废排放量大等问题；骨化二醇生产技术一直被荷兰帝斯曼（生物法）独家垄断，化学法生产技术国际空白。项目组经十三年的联合攻关，发明了甾体侧链选择性羟基化、烯丙位高效催化氧化、甾体5,7-共轭双键制备等关键技术，对胆钙化醇生产工艺进行高新技术改造，并首创了骨化二醇的化学全合成生产新工艺。主要技术创新包括：①发明了全新的以自产24-去氢胆固醇为原料制备骨化二醇的化学全合成路线并实现产业化，打破了生物技术垄断，总收率从25%提高至41%，生产成本下降40%。②发明了甾体双键选择性羟基化技术，革除了Hg、Pb等重金属，选择性达98%，实现了叔醇的高效合成，首次实现了25-羟基胆固醇的工业化生产。③开发了绿色烯丙位空气催化氧化技术，催化剂完全回收使用，三废排放量减少30%，中间体甾环 α,β -不饱和酮的生产周期缩短1/3，纯度从90%提高至96%。④发明了新型还原脱脞反应，改进了5,7-双烯甾类化合物的合成方法，中间体纯度从90%提升至98%，消除了传统生产工艺无法去除、并极大影响后续光化反应的微量杂质。

项目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生产线。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%；浙江花园生物高科成为全球第二家骨化二醇生产厂家，年产100吨骨化二醇粉，并在浙江金西产业园建设年产1200吨骨化二醇粉，180吨7-去氢胆固醇，18吨胆钙化醇等生产线。项目技术打破了国外垄断，填补了国际空白，产品技术、质量和成本等全面优于荷兰帝斯曼的生物法。项目核心技术已申请国家发明专利10项，其中授权7项，申请国际专利1项（美国、新加坡已授权），发表SCI论文5篇，获中国专利优秀奖1项、中国石油和化学工业专利金奖1项及浙江省专利优秀奖1项。项目产品近三年累计新增销售额9.4亿元，利润3.3亿元，税收1.4亿元。项目通过中石化联合会组织的成果鉴定，鉴定委员会一致认为该项目整体技术具有原创性，“生产技术及产品质量均达到国际领先水平”，经济和社会效益显著。

四、第三方评价

评价结论、检测结果等（限 1200 字）

1、评价结论：

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，认为“项目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”，主要的创新点如下：

(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) 发明了酸催化的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套用技术，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技术，并用于胆钙化醇及骨化二醇前体的制备，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并影响后续光化反应选择性和收率的杂质。

该项目建成了国际上首条以 24-去氢胆固醇作为起始原料生产骨化二醇的生产线，工艺设计合理，生产过程环境友好，并实现了稳定生产。项目相关核心技术已获国际专利 1 项（美国、新加坡已授权），国家发明专利 7 项，发表 SCI 论文 4 篇，获“中国专利优秀奖”1 项，整体技术具有原创性，达到国际领先水平。

2、检测结果：

项目组根据欧洲药典 9.0 标准，委托浙江省化工产品质量检验站对项目产品的外观、含量、含水量及红外光谱图等质量指标进行检测，结果表明，产品质量符合欧洲药典 9.0 标准。

3、查新报告：

项目组委托浙江省科技信息研究院（国家一级科技查新单位）对本项目进行查新审核，查新报告的结论：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酯化（羟基化）技术，甾体类 7-位的空气催化氧化技术，以及甾体类 5,7-共轭双键制备技术合成骨化二醇，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、获奖情况：

中国专利“5,7-双烯甾类化合物的化学合成方法”荣获 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”荣获 2018 年中国石油和化学工业专利金奖和 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				20618	28963	44782	1527	4852	7574	2595	8279	21931
合计				20618	28963	44782	1527	4852	7574	2595	8279	21931
				94363			13953			32805		

2. 推广应用情况和经济效益（非完成单位）

应用单位名称	单位联系人、电话	应用时间	应用方式	应用知识产权序号	转让或许可金额(万元)	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）

项目经过十三年联合攻关，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，胆钙化醇及其肝脏活性代谢药物（骨化二醇）新增销售额 9.4 亿元，利润 3.3 亿元，税收 1.4 亿元。

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，同时也解决了一批人员的就业问题，促进了我国高校的学科发展，对推动和谐社会建设具有重大意义。

六、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	对本项目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	全面负责本项目的实施。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，是专利1-9的发明人
2	金灿	绿色化学制药技术研究所副所长	副教授	药物化学	浙江工业大学	药学院	浙江工业大学	具体负责本项目的路线设计，小试及中试研究。对本项目主要技术创新点中的1、2、3、4均做出了创造性贡献，是专利1-9的发明人
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	具体负责本项目的中试及产业化研究。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1,2,3,6,7,8,9的发明人
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	具体负责本项目的中试及产业化研究。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1,2,4,5,6,7,8,9的发明人
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	具体负责本项目产业化研究。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
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	负责小试及中试研究。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

七、主要完成单位情况

排名	单位名称	对本项目的支撑作用情况
1	浙江工业大学	全面负责本项目的技术研发，突破了该系列药物制备过程的绿色化学关键共性技术，对本项目的贡献有：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，实现了高位阻醇的高效合成，革除了含 Hg、Cr 等剧毒试剂及特殊毒性试剂过氧三氟丙酮，实现了 25-羟基胆固醇的高效合成；3) 创新开发了新型、高效、绿色的烯丙位空气催化氧化技术，催化剂可直接回收循环利用，避免了传统金属 Cr 氧化剂的使用，消除了安全和环保隐患，并将该技术成功应用于胆钙化醇及骨化二醇关键中间体的工业化生产；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，并成功应用于胆钙化醇及骨化二醇前体的合成，提高了反应选择性和收率，大幅度提升了纯度。
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，建设了骨化二醇绿色合成技术集成产业示范工程和基地，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，打破了荷兰帝斯曼公司的技术和市场垄断。该项目总投资近 2 亿元，近三年累计新增销售收入超 9.4 亿元，利润 3.3 亿元，税收 1.4 亿元，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。

八、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	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	金灿, 苏为科, 闻光东, 王子强, 马焕政

					限公司	
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, 杭州下沙生物科技有限公司	金灿, 苏为科, 王子强, 刘建刚
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

承诺: 上述第八部分的知识产权用于报奖的情况, 已征得未列入项目完成单位或完成人的发明人(培育人)、权利人的同意。

九、完成人合作关系说明（附签字扫描件，格式参考推荐手册第 95、96 页）

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，全程参与并指导本项目的小试、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，为最终的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。

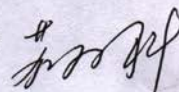
王子强作为本项目的第四完成人，主要负责项目的中试及产业化研究工作，对本项目主要技术创新点中的 1、2、4 做出了创造性贡献，是专利 1, 2, 4-9 的发明人。在工业化生产中，其主要负责甾体侧链选择性羟基化及甾环-7 位空气氧化等工艺段，保证了工艺由中试到产业化的顺利实施。

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的真实性负责，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: 共轭烯炔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-对甲苯磺酰脲的合成方法 (ZL201510410317.7)		

十、知情同意证明（附签字扫描件）

项目名称	胆钙化醇及其肝脏活性代谢药物的绿色合成技术开发及产业化	
主要完成人签名		
知识产权名称（专利）	专利发明人	未列入项目主要完成人作者签名
Method of synthesizing 25-hydroxycholesterol (US9802977B2)	金灿, 苏为科, 王子强, 刘建刚, 孙彬, 许文灏	许文灏
Method for synthesizing 25-hydroxycholesterol (11201700686S)	金灿, 苏为科, 王子强, 刘建刚, 孙彬, 许文灏	许文灏
一种 α,β -不饱和酮或芳酮的绿色合成方法 (ZL200610053635.3)	苏为科, 金灿, 刘建刚, 闻光东	闻光东
共轭烯烃类化合物的化学合成方法 (ZL200810061846.0)	苏为科, 金灿, 闻光东, 王子强, 马焕政	马焕政, 闻光东
5,7-双烯甾类化合物的化学合成方法 (ZL200810121443.0)	金灿, 苏为科, 闻光东, 王子强, 马焕政	马焕政, 闻光东
一种 25-羟基胆固醇的合成方法 (ZL201410368802.8)	金灿, 苏为科, 王子强, 刘建刚, 孙彬, 许文灏	许文灏
25-羟基-7-酮基胆固醇合成方法 (ZL201510251890.8)	金灿, 苏为科, 王子强, 刘建刚	
一种 25-羟基-7-脱氢胆固醇的合成方法 (ZL201510251926.2)	金灿, 苏为科, 王子强, 刘建刚, 钱国平, 方礼貌	方礼貌
一种 25-羟基胆固醇醋酸酯-7-对甲苯磺酰脲的合成方法 (ZL201510410317.7)	王子强, 金灿, 苏为科, 刘建刚, 钱国平, 方楚, 王庆华	方楚, 王庆华
<p>申明：本人（单位）知晓上述专利为申报 2019 年浙江省科学技术奖的支撑材料，对项目完成人排序无疑义。</p>		
第一完成人	<p>上述专利用于申报 2019 年浙江省科学技术奖，已征得所有发明人的同意，本人承诺所填内容属实。</p> <p>签名： </p> <p>2019 年 2 月 19 日</p>	