

氯吡格雷硫酸氢盐制备的关键技术及应用

The Key Technology of the Preparation of Clopidogrel Hydrogen Sulfate and its application

项目简介:

氯吡格雷是一种抗血小板凝集药物，由法国一家医药公司开发的全球畅销药，是全球有史以来销售额第二大的药品，2011年鼎盛时期曾创下全球年销售额 98.23 亿美元的记录。国外临床上已将其广泛应用于治疗和预防心肌梗塞，心脑血管疾病等，国内主要是用于心梗患者的治疗和预防。

本项目发明了一种制备高晶型纯度的 I 型氯吡格雷硫酸氢盐制备方法；首先提出用 X-衍射法进行氯吡格雷晶型进行定量分析的方法。I 型氯吡格雷硫酸氢盐与市场上销售的 II 型氯吡格雷硫酸氢盐相比具有溶解度大，相对易被吸收的优点。且 II 型氯吡格雷硫酸氢盐受到专利保护，而 I 型氯吡格雷硫酸氢盐未有专利保护，生产该晶型可大大降低药物的生产成本，突破原研公司的专利保护壁垒，为国内普通患者也能使用此药物创造条件。同时，氯吡格雷关键中间体 CPG105 的制备过程应用了一个本课题组开发的合成新工艺，该生产工艺稳定，具有产品质量好、收率高、成本低和环境友好的优点。综上所述，本项目制备的氯吡格雷硫酸氢盐将很大程度上降低该药物的生产成为，为企业带来显著的经济效益。该技术已申请国家发明专利 3 项，发表论文多篇。

Project Description:

Clopidogrel (INN) is an oral, thienopyridine class antiplatelet agent used to inhibit blood clots in coronary artery disease, peripheral vascular disease, and cerebrovascular disease. Clopidogrel was discovered by Sanofi and has been co-developed by Sanofi and Bristol-Myers Squibb since 1993. It is marketed worldwide in nearly 110 countries, with sales of US\$9.82 billion in 2011.

The project demonstrates a novel synthetic method for the preparation of crystalline Form I of clopidogrel hydrogen sulfate. 3 National Invention Patents have been applied for and several research papers have been published. The quantitative crystallographic analysis of Clopidogrel hydrogen sulfate by X-Ray diffraction was mentioned for the first time. Compared to the crystalline Form II of clopidogrel hydrogen sulfate in the market, the crystalline Form I shows high solubility and is more easily absorbable. Moreover, crystalline Form II of clopidogrel hydrogen sulfate was protected by Patents, while crystalline Form I is beyond Patent protection. Furthermore, the production process of the important intermediate CPG105 was improved by us previously, which resulted in clopidogrel product with high quality and yield. Hence, the development of crystalline Form I of clopidogrel hydrogen sulfate will reduce the price of Clopidogrel and will bring the remarkable economic benefits to enterprises.

技术成熟度:

本项目工艺简单,操作容易,工艺技术已经成熟,产品质量稳定,晶型纯度为 100%,符合高品质客户的要求。

技术创新点:

本工艺技术介绍了一种制备 I 型氯吡格雷硫酸氢盐的方法,向制得的氯吡格雷游离碱中加入酮溶剂,制得了晶型纯度为 100%的 I 型氯吡格雷硫酸氢盐,并通过合适的方法提高了结晶速度。该技术及晶型的制备突破原研公司的专利保护壁垒,具有很好的市场应用前景。已申请国家发明专利 3 项,授权 3 项: ZL200610023434. 9; ZL200610029489. 0; ZL200510111562. 4。

市场前景:

氯吡格雷(波立维)是全球有史以来销售额第二大的药品,2011 年鼎盛时期曾创下全球年销售额 98.23 亿美元的记录。在中国市场上,波立维 2001 年 8 月获批在华销售,从 2004 年开始一直位居抗血栓类药物销售额第一。波立维在华的热销与中国心血管病高发有关。2012 年 4 月举行的第十四届中国南方国际心血管病学术会议公布的数据显示,中国心血管疾病患者人数已超过 2.7 亿。心血管类药物在中国市场需求极大,波立维更是成为很多医院心脏科的常规抗凝药物。

2012 年波立维在美专利到期,产品全球年销售额约为 53.18 亿美元。业内预计,波立维市场增长强劲,引发国内药企争相仿制,未来几年,原研药与仿制药、仿制药与仿制药之间必然爆发价格战,而原研药因为其单独定价等优势,依然会成为销售冠军。而该项目成果提供了一种制备 I 型氯吡格雷硫酸氢盐的专利方法,该晶体与商用的 II 型氯吡格雷硫酸氢盐晶体相比具有溶解度大,生物利用度高的特点,且突破了国外专利的保护,可以很大程度上降低原料药的开发成本,能带来很好的经济和社会效益。

目前,本项目的相关技术已经成功地运用到苏州天马医药集团有限公司与浙江海翔药业等公司。其中苏州天马医药集团有限公司已形成产业化规模,近三年新增产值达到 5155 万元,已累计创造利税超过 2000 万元。随着浙江海翔药业制剂市场的开发,这一项目的后续经济效益将更加明显。因此,该技术具有广阔的市场前景。

合作方式:

技术转让、技术咨询、合作开发等。

联系方式:

上海应技大技转移有限公司 张 钰 电话: 021-33680813;

Email: zhangyu1979999@sit.edu.cn

上海应用技术大学化学学院 吴范宏 电话: 60877230 手机: 13601626489

Email: wfh@sit.edu.cn