

# 人工麝香研制及其产业化荣获2015年度国家科技进步一等奖



于德泉

**主要完成人:**于德泉,朱秀媛,柳雪枚,李世芬,姚乾元,严崇萍,刘厚起,高益民,王文杰,程桂芳,沈祥龙,肖宣,郭经,虞石山,章菽

**主要完成单位:**中国医学科学院药物研究所,中国中药公司,山东宏济堂制药集团有限公司,上海市药材有限公司,北京联馨药业有限公司

**项目负责人:**

于德泉,男,1932年10月出生,山东省蓬莱市人,教授。中国医学科学院药物研究所天然产物化学研究室研究员,博士生导师,中国工程院院士。先后兼任中国药学会《药学报》编委,中国化学会理事兼天然有机专业委员会副主任等职,天然药物活性物质与功能国家重点实验室学术委员会主任。第八届国家药典委员会委员,《亚洲天然产物化学研究》(英文版)副主编,《Planta Medica》(药用植物)顾问编委。

于德泉研究员是我国著名的天然药物化学专家,从事天然药物化学研究工作40余年,完成了50余种中草药化学成分研究,发现300余种新成分,完成结构测定,首次发现过氧键为抗癌有效基团。参与主持了国家攻关项目“人工麝香”研究,该项目的投产创造了可观的经济效益,部分缓解了天然麝香短缺问题。他系统地研究了三种藁本植物化学成分及其药理作用,发现四种具明显保肝和免疫抑制成分,完成全合成及构效关系研究。完成了秦艽、灵芝、连翘等中药化学成分基础研究,获得卫生部科技进步二等奖,在番荔枝科植物抗癌有效成分的研究中,发现70多种结构新颖的化合物,其中50多种具抗癌活性,该研究获卫生部科技进步二等奖。他在国内外学术期刊上发表论文250余篇,其中150余篇被SCI收录,研究工作获得国家、部委级成果奖4项参与4部专著编写,培养硕士生、博士生30余名,博士后4名。

## 一、立项背景:

麝香系鹿科动物林麝肾上腺分泌物,属珍稀中药材,具开窍醒神、活血通络、消肿止痛的功效,用于治疗常见病、多发病和疑难病症已有2000多年的历史。据国家药监局网站公布的数据,目前正在生产销售的以麝香为关键原料的中成药有433种。因长期猎杀麝取香,麝资源严重破坏,我国已于2003年将麝列为一级保护动物,严禁猎杀。因此,麝香药源紧缺,伪劣掺假品充斥市场,严重影响中成药质量和用药安全。国家领导人极为重视,曾指示一定要解决麝香代用品问题。早在上世纪50年代,卫生部药政局和中国药材公司为解决天然麝香的药源问题,先后组织开展了野麝家养以及其他产香动物驯化饲养等研究,年产麝香仅几公斤,远不能满足用药的需求。

1975年,卫生部和中国药材公司委托中国医学科学院药物研究所牵头,组织了由山东济南中药厂和上海市中药研究所参加的联合攻关协作组,在国家科委“六·五”攻关等项目的资助下,展开了系统的人工麝香研究。

## 二、该成果的科学创新点及科学成就

1.首次系统地阐明了天然麝香的主要化学成分及其相对含量,发现了麝香中关键药效物质。针对天然麝香化学成分不清楚的难题,项目组采用当代先进的色谱和波谱方法,对天然麝香中化学成分的组成、化学结构和含量进行了深入研究,发现麝香六大类复杂的化学成分,并全面分析了麝香中各类成分的相对含量及其在麝香中所占的比例,确定了这些成分的药理作用,为人工麝香的研制提供了科学的依据。

2.首次应用16种药理学动物模型证实了天然麝香具有广泛的药理作用,特别是发现其具有显著的抗炎作用,用现代药理学方法诠释了天然麝香的科学内涵。

如何用现代药理学的方法来诠释天然麝香的功效,一直是未解决的技术瓶颈。项目组根据中医治则为纲,即麝香具有“开窍醒神、活血通络、消肿止痛”三大功效,结合麝香在临床主要用于治疗肺热神昏、中风痰厥、跌打损伤和咽喉肿痛等病症,依据开窍醒神与神经内分泌系统和解毒、活血通络与心脑血管、消肿止痛与抗炎免疫、化腐生肌与抗炎排脓等现代药理学相关性,设计了能反映麝香临床疗效的神经内分泌、心脑血管、抗炎免疫、药酶诱导等16种药理学动物模型,确定了29种药理指标以评价天然麝香功效。全方位阐述了麝香作用的科学内涵,为人工麝香药效评价提供了关键的技术支撑。

3.发现并创新了天然麝香中主要药效物质的替代品,证明了替代品应用的安全性、有效性和可替代性;获得了多项国家新药证书,为人工麝香的研制奠定了物质基础。

在阐明天然麝香所含化学成分的基础上,结合对天然麝香及其单体成分的药理作用研究结果,项目组提出了人工麝香化学成分的组成原则,即在化学成分与生物活性方面最大限度地保持与天然麝香的一致性。天然麝香有效成分中大多数成分可经合成等方法得到,而某些成分难以用合成方法得到,也不可能从天然麝香中大量获得,其代用品的寻找就成为研制人工麝香的瓶颈。

项目组创造性地提出该代用品必需具有的基本条件:(1)来源于中药;(2)生物活性一致;(3)分子组成与分子量范围一致;(4)低毒性等。经过大量筛选和优化,发现了满足上述条件的代用品。阐明它的化学组成、理化性质,制定了生产工艺条件,建立了生产工艺路线、鉴别方法和质量控制标准,证明了代用品应用的安全性和有效性以及可替代性,并获得了国家中药新药证书。代用品的成功创制使人工麝香的研制迈出了最关键的一步。与此同时,对人工麝香中主要香气成分麝香酮及其它主要药效物质在实验室小量制备的基础上,设计了工艺流程,优化了工艺条件,经多次反复试验,确定了工艺流程,制定了产品质量控制标准,均获得了国家新药证书。

4.创新提出人工麝香组方策略,设计出独特的人工麝香配剂处方,成功研制出人工麝香,并经临床证实了人工麝香的可替代性,获得了一类新药证书。

项目组为实现人工麝香在化学成分与生物活性方面最大限度地保持与天然麝香一致性的总体目标,提出了人工麝香的组方策略:(1)化学成分类同;(2)生物活性一致性;(3)理化性质近似性;(4)低毒性等。依据上述配剂策略,项目组经反复研究设计出独特的人工麝香配剂处方,并制定了配剂工艺及配剂条件,成功研制出人工麝香。以天然麝香为阳性对照品,采用研究天然麝香功效时建立的16种药理学动物模型,系统研究和阐明了人工麝香的药理作用,结果表明研制成功的人工麝香具

有与天然麝香相似的药理作用,安全性良好。

临床研究验证了人工麝香与天然麝香具有相似的功能主治和使用范围以及良好的安全性。1987年卫生部批准进行人工麝香临床研究,采用随机分组、双盲对照或自身对照的方法,针对麝香温、入心、脾经的性及开窍醒神、活血通络、消肿止痛的功能主治,选择热病神昏、中风痰厥、心腹暴痛、痢痛、咽喉肿痛、跌打伤痛等主要病症,分别用人工麝香和天然麝香配制的复方制剂和单方制剂在北京、上海、广州等省市的12家医院,选用10个临床代表性病种,采用统一方案进行观察。上述临床试验证实了人工麝香确具开窍醒神、活血通络、消肿止痛等功效,与天然麝香的功效相似,且安全性良好,可取代天然麝香等同人药。1994年卫生部批准人工麝香为中药一类新药,并定为国家保密品种,“绝密”级管理,2006年5月科技部、国家保密局又将该品种定为机要级国家保密技术。

5.确定了人工麝香生产工艺条件和关键技术参数,创新性地建立了人工麝香产业化核心技术及生产管理规范和内控体系,制订了首个人工麝香国家标准,成功实现人工麝香规模化生产。

创新性地建立了人工麝香产业化核心技术及装备以及更加严格的现代化内控质量管理体系——人工麝香是复杂成分的组合物,其产业化生产的最大难点在于质量控制和如何保证产品批间在外观、色泽和气味的一致性。研发制造专用设备,攻克了规模化生产出现的一系列工艺难关,确定产业化生产工艺条件和关键技术参数,从而建立了规模化生产的工艺路线,生产出的人工麝香在化学组成、物理性状、色泽和气味以及作用均保持与天然麝香相似。为从根本上杜绝市场假冒产品,人工麝香采用独家专营形式,统一销售,包装回收等独特的市场营销模式,保证了全国31个省市760家中药制药企业应用人工麝香的全面。

创建人工麝香质量控制技术——(1)创建了具有灵敏度高(ng级)、简单、快速特色的酶联免疫特异性人工麝香鉴别技术。该方法不仅可以控制原料的质量,还可以特异性的鉴别人工麝香的真伪,解决了判定部分中成药是否否添加了人工麝香的难题,填补了国内外该项技术的空白。(2)建立人工麝香指纹图谱标准,客观体现了所含化学成分(或组分)及相应含量。解决了人工麝香成分复杂产生的质量检测和产品质量不同批次之间质量差异的技术难题。(3)建立了基于不同联用和气-质联用等新技术的活性成分的新型高效、快速、灵敏的质量分析方法,为有效的控制和保障人工麝香产品质量起了关键性的作用。

制订了人工麝香首个国家药品标准——为了确保人工麝香安全性、有效性和质量可控性,集成多种新技术和新方法,对质量控制进行了系统研究和提升,利用新技术方法建立了一套严格内控标准和人工麝香国家药品标准。为使产品质量更加稳定、可控,不断对药品标准进行修订研究,修订后的药品标准于2009年通过了中国食品药品检定研究院复核,2012年7月通过国家药典委员会组织的专家评审。修订后的药品标准促使控制药品的内在质量、生产技术水平和管理水平上了一个新台阶,保证了国民健康用药安全。

## 三、应用推广情况:

人工麝香产品质量稳定可靠。20年的推广应用确认了人工麝香可以完全替代天然麝香使用。据国家药监局网站公布的数据,目前总计有760家企业生产销售含麝香的中成药433种,其中431种完全用人工麝香替代了天然麝香,人工麝香的替代率达到99%以上。

## 四、社会效益:

1.为保护麝资源和生态环境做出巨大贡献,提高了我国在国际上动物保护方面的话语权和国际形象。麝香取于成年雄麝,平均捕杀每头麝产麝香约3g,现存麝资源不到60万头。目前每年对麝香需求量超过15吨,相当于需要捕杀450万头麝。自成果推广以来,已提供“人工麝香”90吨,据测算,相当于少杀2600万头麝,有效地保护了野生麝资源,为我国生态环境可持续发展做出巨大贡献,我国于2003年主动将麝的保护等级由二级升为一级,受到国际动物保护组织赞赏,提高了我国在国际动物保护方面的话语权和国际形象。

2.从根本上解决了天然麝香长期供不应求的矛盾,保证了对含麝香中成药、民族药的传承,提高了国家对人民健康水平的保障能力,惠及民生。

麝香在我国已有2000多年药用历史,形成了数个国宝级的中成药品种,如安宫牛黄丸、苏合香丸等,发展至今已提供433种中成药使用。然而,由于天然麝香资源稀缺,价格暴涨,部分品种难以生产,面临传统资源流失的风险。人工麝香的应用,使许多名优中成药如上海和黄药业的麝香保心丸、同仁堂的牛黄清心丸等产量翻了10倍,不仅从根本上解决了天然麝香长期供不应求的矛盾,而且据估算,近三年所生产的中成药的民族药每年惠及患者超过1亿人次,满足了人民的用药需求,保证了对含麝香中成药、民族药的传承,提高了国家对人民健康水平的保障能力。

## 3.为相关中医学产业带来了巨大间接经济效益。

目前市场上由760多家企业生产销售的433种含麝香的中成药中,有431种中成药完全用人工麝香替代了天然麝香,替代率达到99%以上。按含麝香中药品种估算,每年带动相关行业生产附加值超过300亿元工业附加值。同时为当地政府解决人员就业,增加政府利税做出了重大贡献。(李杰)



雷丙旺

雷丙旺,1966年生,工程硕士,研究员级高级工程师,现任内蒙古北方重工集团有限公司副总经理。作为“3.6万吨黑色金属垂直挤压机及工艺研究”国家重大科技专项课题组长,带领项目团队,突破了一系列关键

# 攀登“极端制造”新高峰

——记国家科技重大专项“3.6万吨黑色金属垂直挤压机及工艺研究”课题组长、中国兵器北重集团副总经理雷丙旺

工艺难题,开发制造出世界最大的3.6万吨黑色金属垂直挤压机。(3.6万吨黑色金属垂直挤压机组的研制)获2012年内蒙古自治区科学技术进步一等奖。(3.6万吨垂直挤压机及装备)获2014年中国机械工业科学技术奖一等奖。“垂直挤压大口壁厚无缝钢管制造方法”发明专利荣获内蒙古自治区重大自主知识产权成果。(3.6万吨黑色金属垂直挤压机成套装备与工艺技术研发及产业化)获得2015年度国家科学技术二等奖。

作为百万人才工程国家级人才、中国塑性工程学会理事,雷丙旺时刻关注装备制造发展前沿,引领企业技术进步。2003年,以金属学专家、两院院士师昌绪为组长的中国工程院《发展我国大型锻压装备研究》报告中指出:“大型变形金属挤压机在我国还是一个空白,已经制约了相关武器装备尤其是军用先进航空发动机的发展”。同期相关报告显示:我国目前60万千瓦以上超临界、超超临界火力发电设备必不可少的耐高温高压大口壁厚特种钢管,90%以上依赖进口。“十一五”期间乃至相当长一段时间,我国发电设备制造每年需此类钢管约10多万吨。因此,建设一条重型挤压机生产线,对国家急需关键材料的国产化意义重大,可为电力、石化、航空航天、军工等行业

自主发展奠定高端材料基础。

万吨级重型装备是一个国家制造能力的标志,涉及设计、制造、运输、安装等诸多难题,属于“极端制造”领域。当时世界上只有美国威曼·高登公司拥有3.15万吨垂直挤压机,掌握重型挤压技术。雷丙旺说:北方重工起初想购买一台3.6万吨黑色金属垂直挤压机,并与美国 Wyman-Gordon 公司和世界知名锻压设备供应商德国 MEER 公司进行了长时间洽谈。美国人坚称“这一技术为国家的核心技术,不对外转让”,并对我们实行严格保密。德国人称“他们没有做过3万吨级的垂直挤压机,但做了多年技术积累,同时开价0.9—1.1亿欧元。”

为打破国外技术垄断,北重在充分调研论证的基础上,决定与清华大学合作,自主创新制造3.6万吨垂直挤压机及大口壁厚无缝钢管生产线项目,并先后获中国兵器集团、国家发改委、国家工信部、国家科技部、国防科工局的支持。

这条重型挤压机生产线包括一台3.6万吨垂直挤压机及相关辅助设备63台套的热挤压生产线,作为世界的首套工程,可靠性的现成经验极少,不论是在施工建设、设备制造、安装调试、人员培训、工

艺安装等都是新的和首次接触,来自方方面面的压力无时不在。雷丙旺及其团队,团结协作,集智攻坚,经三年的奋力攻关,克服技术、设备、安装调试等多个重大难题,终于于2009年7月13日热调试成功。雷丙旺解释说“建成的3.6万吨垂直挤压机项目打破了锻压设备传统的设计理念,在多个方面实现了重大突破:在压机制造方面,突破了压机设计、大型铸锻件制造、大尺度超重型机架钢颈预应力原位缠绕、主油缸制造、超重整体机架安装、超大液压系统安装调试、设备安装调试等技术关键,创造了多项世界第一;在挤压工艺方面,突破了工模具设计制造、大吨位钢锭制坯、氧化皮去除、玻璃润滑、钢管挤压、压余切除等关键技术”。其核心技术创新体现为:

**创新点1:**针对重型挤压机承载能力与可制造性的矛盾,提出了预应力钢丝缠绕“剖分—坎合”设计方法,突破了传统重型承载结构的设计思路,显著提高了关键部件承载能力和抗疲劳性能,大大降低了设备的加工制造难度,建立了预应力钢丝缠绕重型设计与制造的整体技术体系,成功研制出3.6万吨挤压机,开创了一条重型装备制造的新技术路线。  
**创新点2:**针对大规格、高性能难变形金属的改

成形工艺难题,开发了大型多棱钢锭及空心坯料的高压水除鳞、在线热修形、玻璃润滑等关键技术,建立了独具特色的高合金钢、高温合金等材料的挤压技术体系和全套工艺规范,实现了重型挤压技术的突破。

**创新点3:**针对超大、超重结构的缠绕施工、安装等核心问题,开发出机器人卫星缠绕、超重机架液压推移、液压提升安装等技术,首次解决了千吨级超大型结构的缠绕施工和整体安装的技术难题,创造了超大型钢颈预应力结构施工安装的先例。

**创新点4:**针对高温、高压重型挤压机等工模具问题,首创了钢颈预应力剖分结构挤压筒设计制造技术,突破了传统多层过盈配合结构形式,有效解决大型挤压筒制造这一重大难题,形成了独特的模具体系。

3.6万吨垂直挤压机经国家检验检测中心检测,挤压机组公称吨位、控制精度等指标均满足设计要求;其挤压生产的大口径壁厚无缝钢管经权威部门检验,各项指标达到ASME SA335等标准,完全替代进口。部级鉴定:“开创性地运用预应力钢丝缠绕和剖分—坎合技术,成功研制了目前世界上最大的3.6万吨黑色金属垂直挤压机,实现了我国在此领域的突破创新,打破了国外的长期垄断,整体技术水平达到国际领先”。中国锻压协会评价为:开创性设计制造出首套首套3.6万吨钢颈预应力缠绕剖分—坎合结构热挤压筒,大大提升了我国在世界锻压界的学术地位”。中国电器工业协会评价为:解决了高端电力管道自主供应这一重大问题。进口钢管价格大幅降低,取得了巨大的经济社会效益,为我国电力行业的健康发展做出重大贡献。(韩艳玲)

# 高品质特殊钢大断面连铸关键技术和装备开发与应用项目获2015年度国家科技进步二等奖

我国钢铁行业发展有力地支撑了国民经济的快速崛起,但随着资源、环境和经济发展模式的转变,正面临着从量变到质变的巨大挑战。其中大断面高品质特殊钢产品长期以来一直采用铸锭锻造工艺,长材率低,加工成本及能耗居高不下,而且此工艺产能不能满足相关行业发展的需求,制约着清洁能源、核电、海洋工程乃至高速铁路等高端制造业的发展。高品质钢的开发水平服从“乘法法则”,其中冶金装备技术和生产工艺技术是权重最大的影响因素。

特殊钢浇铸与凝固特性复杂,大断面高品质特殊钢生产对装备和工艺的先进性与集成度要求更高,被认为是现代钢铁冶金行业急需联合突破的核心技术。

本项目启动之初,满足海洋风电等清洁能源装备大型化所需的大断面特殊钢连铸生产国内外没有先例。传统模铸生产模式成材率低,流程长、效率低、工艺与质量稳定性差,已不能满足高端装备制造对规格更大、质量更高、品质更可靠、特殊钢坯料要求,比如,全球挖掘机行业龙头企业、美国卡特彼勒大型挖掘机用齿轮钢,要求氧含量小于12ppm,以保证其疲劳寿命,而传统模铸工艺很难将氧含量稳定控制在20ppm以下。全弧形连铸是现代低成本、高效率的生产工艺,如能攻克生产过程的技术难题将是生产

高品质特殊钢大断面产品的首选工艺。当时国内外投产的特殊钢圆坯连铸最大断面只能做到500mm以下,更大断面连铸生产装备与应用在全球尚处于研发阶段。大断面特殊钢连铸在质量保证、工艺技术和成套装备开发中存在一系列技术瓶颈,主要是特殊钢连铸凝固两相区长、补缩困难,很容易发生中心疏松、中心偏析和各种裂纹缺陷;大断面铸坯重量多达百吨以上,下滑力大,对连铸设备的整体刚度和工艺控制要求极高;另外,断面越大,铸坯质量控制难度越高,800mm以上大断面连铸生产,世界上没有先例,被国内外同行认为是现代连铸生产模式进一步取代传统模铸的堡垒!

基于国家战略和市场驱动需求,中冶京诚工程技术有限公司联合江阴澄特钢铁有限公司、中冶连铸技术工程有限责任公司、湖北新冶钢有限公司和北京科技大学历时十年的产学研跨专业合作,立足自主开发,创建了特殊钢大断面圆坯连铸生产新模式。突破了连铸化生产产量保证、工艺技术和成套装备研发中的系列技术瓶颈,攻克了矫直抗力大、内部与表面质量难以控制等连铸关键技术,创新研发出世界最大规格圆坯(1000mm)和国内最大规格矩形坯(410mm×530mm)特殊钢连铸机。实现了高品质特

殊钢大断面产品规模化、洁净化连铸生产与应用。主要创新成果如下:

1.针对大断面特殊钢连铸内部疏松和成分偏析控制难题,创新提出钢水流动量与凝固过热度强化控制理论,开发出恒温、恒拉速旋流浇铸工艺;建立了连铸电磁流场—热—溶质传输耦合模型,揭示了连铸过程宏观偏析形成与分布规律,奠定了大断面连铸工艺与产品内部均质化控制的理论基础。

2.针对特殊钢连铸变形抗力大和极易出现表面裂纹难题,基于对特殊钢铸态高温热物理、热塑性及其组织相关性的深入研究,开发出大断面小曲率、超弱冷和高温低应变连铸矫直技术,以及在保温、下线控温热装等成套先进工艺,为消除特殊钢大断面连铸与热装过程表面裂纹提供了可靠技术保障。

3.针对特大断面特殊钢连铸装备空缺与设计难题,开发了独有的大断面结晶器、仿弧液液振动单元、拉矫与轻压下机组等关键设备,创新设计大断面铸机辊列、工艺技术和二冷动态控制系统,首创了世界最大规格全弧形特殊钢连铸机,并建立了基于CAE分析的铸机设计新体系和技术规范。为突破传统模铸生产模式,实现大断面特殊钢连铸化高效生产提供了先进的装备保障。

4.针对高端制造业紧缺的各类大断面高品质特殊钢产品,开发了涵盖钢水精炼、保护浇注和多炉连铸等连铸生产技术,首创系列钢种及其不同断面规格的连铸生产核心工艺和专有技术,开发应用铸坯质量判定与诊断系统(QES),为连铸流程规模化生产高品质特殊钢产品提供了可靠的生产工艺保障。

本项目创建了大断面特殊钢连铸生产规范体系和新的产业链,培育了国际上特大断面特殊钢连铸产品从无到有的市场。形成了兴澄特钢、新冶钢、东北特钢等6家生产示范基地。开发出大口径厚壁超超临界高压锅炉管、超低温洁净能源和海洋工程用钢等200多个国内外市场紧缺的高品质特殊钢产品,取得国际8大顶级船级社认证,近三年已产生直接经济效益190亿元以上。

项目获授权专利11项、软件著作权4项、发表论文23篇,主持或参与起草连铸工程设计规范、特殊钢产品标准和法规3部。成果获行业和省部级特等奖1项、一等奖3项。超断面特殊钢圆坯连铸技术达到国际领先,并被列为《钢铁工业“十二五”发展规划》重点发展技术之一。本项目成果有力推动了特殊钢冶金装备、生产技术和后续高端制造业的整体进步。(李杰)

