

附件 1

鲁南制药合作需求

鲁南制药集团是集中药、化学药品、生物制品的生产、科研、销售于一体的综合制药集团，是国家创新型企业、国家火炬计划重点高新技术企业。集团以保持“化学制药优势，大力发展中药，做强生物制药”为目标，在振兴民族医药、创建百年品牌的国际化道路上，实现新的、更大的跨越。目前，公司在供应链方面的需求主要体现在产品研发、采购供应、项目合作、安全环保、企业管理以及服务类需求等多个维度。

一、原料药研发合作需求

（一）培马贝特原料药合成路线

合成路线所用起始物料廉价易得，路线具有市场竞争力、成本低、收率高且节能环保。

（二）米库氯铵产业化工艺

需求具有纯度高、成本低、收率高的绿色环保产业化工艺。

（三）多糖铁复合物产业化工艺

多糖铁复合物寻求技术合作：需求具有纯度高、成本低、收率高的绿色环保产业化工艺。

（四）原人参二醇等中药单体化合物的生物合成工艺

需求工艺简单、纯度高的生物合成工艺。

(五) 地屈孕酮合成及产业化生产技术

(六) 药物制剂中晶型定量化分析及逆向成分分析研究

(七) 药物结晶过程精准控制分析相关仪器设备的开发和应用

二、生物药研发合作需求

(一) 纽莫康定 B0 菌株及发酵培养工艺

发酵液中 C0 需高压制备去除，成本高。要求该菌种 C0 含量不高于 1.5%，B0 效价高于 2.7g/L，工艺具有可放大性，最好是成熟的生产工艺。

(二) 埃博霉素 D 生产菌株及发酵培养工艺

技术指标：埃博霉素 D 效价 0.5g/L，工艺具有可放大性。

(三) NMN 生物催化制备工艺

技术指标：酶催化法合成 NMN，NR 氯化物至 NMN 摩尔转化率 98%。最好是成熟的生产工艺，具有成本优势。

三、制剂合作需求

(一) 微丸片的制备技术

多层包衣的微丸，在微丸制备过程中，如何制定关键指标和参数，以及在微丸压片过程中需要关注的参数指标。

(二) 杂质合成单位

合成水平较高，能够准确快速的完成定制杂质的合成。

（三）体外生物等效性预测合作单位

能够建立可靠的体外预测方法，结合常规的体外溶出曲线，对仿制药的生物等效性进行预测，以降低体内不等效风险。

（四）纳米胶束

通过对靶向的功能性的生物可降解性的特殊辅料设计、制备、产业化及体内行为机制研究，特殊辅料产业化放大批量须达到公斤级别，体内进行不同组织部位定量分析，尤其是靶向组织靶向器官药物分布。

（五）脂质体

通过对脂质体技术产业化关键技术的创新研究，解决难溶药物脂质体如何放大生产规模、高效载药、精确控制粒径等关键问题，具体包括难溶药物脂质体成膜时间长并且批次量较小、药物包封率低、中间产品稳定性差、不同批次间差异大等问题。技术参数应达到下述要求：难溶药物脂质体可稳定放大的批次量 > 100L；药物包封率 > 95%；脂质体粒径分布均一，PDI < 0.2；中间产品稳定性良好，符合生产工艺要求；批次间差异小，重现性好，不同批次产品的体外药物释放行为和体内药代动力学行为无显著性差异。

（六）长效微球

通过对微球技术产业化关键技术的创新研究，需要解决微球

制剂产业化生产过程中制球、固化去除有机溶剂、洗球/收球等关键核心技术的连续化制备，突破原有设备的尺寸限制，进行源头创新，从批次的概念转化为时间的概念，形成一条安全、可控的微球制剂产业链条。技术参数应达到下述要求：球体粒径在 $1\mu\text{m}$ - $250\mu\text{m}$ ，粒径分布范围可控，并且具有良好的批间重现性；微球制备过程应不破坏微球的形态、工艺包封率不低于80%、二氯甲烷的残留量不高于600 ppm；实现微球制剂大规模生产过程中洗球/收球工艺的连续化，该过程应不破坏微球的形态、工艺辅料的残留量满足药典/ICH要求。

（七）纳米晶

通过对纳米晶技术产业化关键技术的创新研究，需要解决以下关键技术问题：结合产品理化性质、临床需求等，有针对性的开发可操作性强、粒度可控的制备工艺；对存在干扰辅料的产品，开发精准、有效的粒径分析方法；实现纳米晶制剂产业化生产过程中混悬液制备的连续化生产与中控在线监测。技术参数应达到下述要求：混悬液固化前后粒度一致；粒度分布均一、可控，应避免体内药物出现突释或迟释现象。

（八）热熔挤出

通过热熔挤出技术产业化关键技术的创新研究，解决部分难溶性药物生物利用度低，工业化生产壁垒高，原有制剂工艺难度

大，高效载药，放大生产过程环保降本等关键问题。具体包括工艺过程连续性不高，原料药转晶、老化不可控，无定型程度不佳，生物利用度提高能力有限等问题。技术参数应达到下述要求，难溶药物配方热熔挤出过程实现连续化生产，可稳定放大批次量 $>20\text{kg/h}$ ，生产过程喂料准确、连续，难溶性药物熔融体停留时间短、杂质可控，难溶性药物挤出物冷却迅速、无定型程度高，批间差异小，重现性佳，不同批次产品老化缓慢，其成药制剂体外药物释放行为和体内药代动力学无明显差异。

四、项目联合申报合作需求

在微生物药物、医药中间体、中药发酵、生物酶催化等领域与高校、科研院所联合攻关，申报基金项目。可提供从研发到生产不同规模的发酵、提取场地和设备，解决发酵放大相关技术问题。

五、委托加工及承接发酵产品生产合作需求

利用生工中试生产平台，承接发酵类产品的生产，可提供2T/5T/10T发酵罐及相应提取纯化设备。

六、电商方面合作需求

- (一) 功能食品化妆品等大健康产品的销售平台合作
- (二) 中医药健康科普宣教平台的交流合作

七、科研生产物资采购合作需求

（一）医药中间体合作需求

1、孟鲁司特钠中间体

孟鲁司特钠中间体 A5（cas142569-70-8）、B3（cas162515-68-5），因环保压力大，目前国内生产商较少，且现有生产商处于制剂、原料保护，国内销售意愿不强。需寻求能够生产上述中间体的厂家合作。

2、瑞舒伐他汀钙中间体 R1（cas289042-12-2）

需寻求瑞舒伐他汀钙中间体 R1（cas289042-12-2）工艺先进、生产成本低的厂家合作，降低 API 生产成本。

3、可供应 1-脱氧野尻霉素、棘白菌素 B 母核、埃博霉素 B 等医药中间体，寻求下游原料开发企业。

4、(R)-4-丙基-二氢吡喃-2-酮（CAS 号：63095-51-2），询求国内质优价廉的生产商合作。

（二）特殊试剂、原料、对照品、参比制剂、进口滤材、填料等物料

1、进口 USP、EP 及中检院等精麻类对照品、剧毒化学品。

目前该类物料采购手续繁琐，采购周期太长，寻求相关监管部门帮助，简化审批流程，同时寻找国内有该类产品进口资质、经销资质的公司合作。

2、参比制剂、实验用制剂

随着药品一致性评价深入开展，原研参比制剂以及制剂研究配伍实验用制剂需求增长较快，制剂为受监管的特殊商品，寻求以下帮助：

- 1) 寻求政府职能部门协调原研厂家提供参比制剂供应渠道。
- 2) 明确国内上市制剂的企业采购途径。
- 3、进口过滤耗材、填料等。

生工项目用过滤耗材、填料，生产商多为密理博、瑞普利金、PALL、GE 等进口厂家，价格昂贵、供应周期长，如除病毒膜、中空纤维膜柱等关键过滤耗材，国内具备同样技术的企业极少，希望帮助寻求国内具备实力的生产企业。

（三）原料药、辅料

1、先进制剂（微球、脂质体、缓控释、透皮，包括增溶、促渗等）功能性药用辅料，国内较难买到或价值较高，应推动国内企业仿制，提高仿制质量。部分已国产的药用辅料，源头还是使用进口原料，质量把控应向前延伸。

2、原料药存在技术门槛或供应企业较少，部分产品存在价格虚高情况，让企业充分竞争，才能提高生产质量和降低成本。需要关注部分原料药的销售问题。寻求原料药瑞加诺生和兰地洛尔的生产商。

（四）中药材、煤炭等大宗物料

1、中药材

疫情后部分品种供需关系失衡，天气原因减产以及大量囤积中药材肆意炒作、游资参与，市场冷库暴满，伺机涨价，存货多，出仓少。寻求相关政府部门调研市场，出台相关政策，遏制游资恶意炒作，降低生产企业采购成本。

2、煤炭

寻找确保供应的煤矿或大型经销商，寻求战略合作。

(五) 设备及自动化合作需求

1、设备版块

1) 氯化罐的替代品

询求帮助寻找合适材料替代品。

2) 进口蛋白类药物破壁使用的高压均质机

询求寻找国内替代供应商。

3) 进口吸入剂吹瓶灌封机备件（例如：加热圈、螺杆等）

询求寻找国内替代供应商。

4) 蛋白类药物的中空纤维超滤膜（面积较大的膜组件）的滤芯

询求寻找国内替代供应商。

2、固体物料输送技术创新

1) 提高化学原料药生产过程中固体物料输送、投料装备水

平，及固体制剂生产过程中前后工序设备间的固体物料输送智能化对接（如制粒、筛分、混合、分装等）。

2) 优化奥利司他粉体物料输送设备技术水平

3、智能化技术需求

1) 询求在合成工艺中，可以在线处理料液有机相、水相和乳化层分离的自动化设备供应商。

2) 询求在合成车间生产中，可以实现离心机与上下游工艺进行连续自动化生产自控供应商。

3) 询求在医药生产领域，可以引领药企进行自动化、智能化及人工智能等前沿技术升级应用的优质供应商。

八、环保专业合作需求

(一) 气态有机原料废气处理措施和设备

如氟利昂、六氟丙烯等标况下为气态的原料，其生产废气如何进行有效处理。

(二) 有利用价值的副产品工业盐的综合利用

如含氟氯化钾、醋酸钠等医药副产工业盐，没有相关副产品标准，造成转移处置及利用的困难。

(三) 原料药生产企业内部污水处理站好氧池加盖密封问题

根据环保要求，原料药生产企业内部污水处理站的好氧池需要进行加盖密封，但是加盖密封造成好氧池内部水温升高，影响

微生物的活性，造成污水处理工艺运行异常，如何解决密封加盖和水处理设施正常运行不匹配的问题。

九、安全生产管理方面合作需求

（一）医药行业安全投入标准不明确

《企业安全生产费用提取和使用管理办法》财资[2022]136号文未明确医药行业安全费用提取办法，按照危险化学品行业计算安全投入不符合实际。

（二）安全生产标准化医药行业标准

省内的医药行业安全生产标准化建设运行一直沿用危险化学品企业定级评分标准，需要出台符合医药行业特点的安全生产标准化定级评分办法。

（三）新建原料药项目分类施策

化学原料药制造与精细化工、有机化工等化工行业有明显的区别，建议系统考虑、分类施策，给予医药大型企业相对宽松的安全监管流程。

（四）化学原料药项目智能化改造

化学原料药制造多是间歇式化学反应，具有工艺流程复杂、中间产品较多、投料出料频次多等特点，现阶段无法完全实现化工行业的“智能化无人”的提升要求。