



# 沈阳药科大学 技术转让项目介绍

INTRODUCTION OF TECHNOLOGY TRANSFER PROJECT  
SHENYANG PHARMACEUTICAL UNIVERSITY



2021年10月-2022年9月

# 沈阳药科大学简介

沈阳药科大学 1931 年诞生于江西瑞金，其前身为中国工农红军卫生学校调剂班，是我国历史最悠久的综合性药科大学。学校分为校本部（文化路）、铁西校区、南校区（本溪高新区）三个校区，总占地面积 143.45 万平方米，总建筑面积 74.9 万平方米。

学校目前已发展成为多学科、多层次、多形式教育的高等药学学府，设有药学院、制药工程学院、中药学院、生命科学与生物制药学院、工商管理学院、医疗器械学院、功能食品与葡萄酒学院、无涯创新学院、文体学院、马克思主义学院、继续教育学院和亦弘商学院等 12 个学院。现有在校研究生 3416 人（博士生 461 人、硕士生 2955 人）、本科生 8279 人、成人函授生 7242 人。学校荟萃了众多的专家学者，教职工 1121 人，其中教师 668 人，正高级职称 150 人（教授 145 人），副高级职称 248 人（副教授 231 人）。现有中国工程院院士 1 人，“万人计划”科技创新领军人才 1 人，“长江学者”特聘教授 1 人，“百千万人才工程”国家级人选 4 人，国家级教学名师 1 人，全国模范教师 1 人，教育部新世纪优秀人才支持计划入选者 1 人，国务院学位委员会药学学科评议组成员 2 人，全国药学专业学位教指委委员 1 人，中科院“百人”1 人，国务院特殊津贴获得者 12 人，国家有突出贡献的中青年专家 1 人，教育部首届青年教师奖 1 人，全国优秀科技工作者 2 人，教育部创新团队 1 个。

学校是国家首批获得博士、硕士学位授予权的单位之一，有招收港澳台地区学员及外国留学生、国内高中保送生资格。现有博士后流动站 2 个（药学、中药学），一级学科博士学位授权点 2 个，二级学科博士学位授权点 19 个，一级学科硕士学位授权点 7 个，二级学科硕士学位授权点 53 个，硕士专业学位授权点 3 个。药剂学科为国家级重点学科，中药分析学为国家中医药管理局重点学科，中药药理学为辽宁中医药管理局重点学科；获批辽宁省“建设一流大学”之一，药学、中药学分别获批建设“世界一流学科”和“国内一流学科”。我校主办 8 种学术期刊（英文刊 4 种，中文刊 4 种），期刊种类齐全，实行梯度化、集群化发展模式。其中，英文刊 *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* (AJPS) 是国内唯一被 SCI 收录的药剂学期刊，位于药学类 JCR Q1 区，2019 年获得科协“中国科技期刊卓越行动计划”项目资助（资助 5 年），

并于 2019 和 2020 年连续两年入选“中国最具国际影响力学术期刊”。中文刊《沈阳药科大学学报》为双核心期刊，《中国药物化学杂志》为科技核心期刊。2020 年，上述三本刊物同时入选中国医药卫生“核心期刊”目录。

学校面向世界科技前沿、面向经济主战场、面向国家重大需求、面向人民生命健康，秉承“以药学研究为特色，向大健康产业全域延伸”的发展思想，建成了集科技创新、技术孵化、成果转化、药品监管服务于一体的“3+1”型药物创新体系。体系拥有省部级以上科技创新基地 54 个，包括国家药物创新综合性平台、国家药品监管科学研究基地、基于靶点的药物设计与研究教育部重点实验室和中药质量控制技术国家地方联合工程实验室等，涵盖了新药临床前研发完整技术链，部分功能与国家药物创新体系接轨。

学校瞄准大健康产业发展需求，坚持问题导向，加强原创性、引领性科技攻关，在创新药物设计与发现、药物递送系统开发、新药筛选、药物质量控制、中药资源开发与利用、药品监管科学研究等领域取得长足进步，多相脂质体、粉体学、中药质量化学模式识别、脑科学研究、“配体包埋式”主动靶向纳米粒、前体药物、毒理代谢、计算机辅助药物设计等多领域处于国际领先技术水平，先后获得国家科技进步奖一等奖 1 项、二等奖 2 项，技术发明奖三等奖 1 项；获得新药证书 137 个，其中一类新药证书 10 个。改革开放以来，学校累计向企业转化科技成果 4400 余项，合同额 15 亿元，其中合同额超亿元重大成果 4 项，帮助医药行业增加产值数百亿元。学校联合地方政府、科研院所、制药企业，共同构建沈阳药科大学科技园、辽宁省生物技术与生命健康产业技术研究院、辽宁省生物医药科技成果转化和技术转移基地、辽宁省高等学校现代制药产业技术研究院和辽宁省技术转移示范机构等产学研合作平台，实现科技成果与创新人才的有效供给。牵头成立国家创新药物产学研战略联盟、辽宁省现代制药产业校企联盟，成员单位近 100 家。

新时期，沈阳药科大学以习近平新时代中国特色社会主义思想为指导，坚持学校党委“1，1，2，3，4”工作方针，制定了面向大健康领域，加快建设特色鲜明、多学科交叉、国际知名、国内一流的药科大学发展目标，明确了以教育教学为中心，以人才培养、科学研究、服务社会、国际交流合作为职能，以“团结、勤奋、求实、创新”的校训及红色基因、红色传统为文化传承，开创学校发展建设的新局面，为东北地区经济和社会发展、为我国高等教育事业发展、为实现中华民族伟大复兴的中国梦做出更大贡献。

# 沈阳药科大学 可提供的主要技术服务项目

## 药物制剂方面:

- 新型给药技术的开发与评价
- 仿制药一致性评价
- 新辅料的研究与开发

## 药物分析方面:

- 质量标准的制定与检测
- 新药的药物代谢动力学研究
- 基于药效的质量评价研究
- 有害残留物检测与分析

## 化药与生物药方面:

- 创新药物设计与评价
- 非专利药物的研究与开发
- 药物及中间体生产工艺的研究
- 生产工艺的优化与改进

## 中药天然药物方面:

- 中药材的标准化种植 (GAP)
- 中药、天然药物工艺及质量标准研究
- 传统中药制剂的剂型改造
- 中药、天然药物化学对照品的提纯与分离

# 沈阳药科大学 可提供的主要技术服务项目

## 药理毒理方面：

- 创新药物的筛选与评价
- 药物临床前药效学研究
- 药物临床前安全性评价

## 企业管理、药事管理方面：

- 企业管理咨询及培训
- 药物经济学评价
- 国内外药品政策咨询

## 医疗器械方面：

- 医疗器械新产品的研发
- 医疗器械的质量控制
- 医疗仪器设备维修

## 功能食品方面：

- 新功能食品的研究与开发
- 功能食品工艺研究与优化
- 功能食品成分分析和检测

## 葡萄酒方面：

- 葡萄酒酿造工艺研究
- 葡萄酒分析检测
- 葡萄酒鉴赏与文化推广

## 技术转让项目目录

序号	项目名称	类别	适应症	进度	负责人	页码
1	抗AML药物LYX-C26	化1	恶性血液肿瘤	临床前	赵燕芳	1
2	新型镇痛药物ZH-A-030	化1	镇痛	临床前	赵燕芳	2
3	抗耐药菌感染药物OB	化1	抗耐药菌感染	临床前	赵燕芳	3
4	新型抗肿瘤药物 DLC-D-01, DLC-D-03和DLC-D-05	化1	乳腺癌、前列腺癌等实体瘤	临床前	官平 秦铭泽	4
5	新型抗肿瘤药物18 $\beta$ -甘草次酸衍生物HMA-10和AH-2	化1	肿瘤	临床前	赵临襄	5
6	新型抗肿瘤药物MNK抑制剂SPD18、SPD33和SPE23	化1	肿瘤	临床前	赵临襄	6
7	新型抗肿瘤药物BMC101和BMC108	化1	急性髓细胞性白血病	临床前	赵临襄	7
8	碳酸酐酶II (CAII) 抑制剂类抗青光眼药物E-1	化1	青光眼	临床前	郭春	8
9	血管舒张药XLY-39	化1	高血压、心绞痛、脑缺血类疾病	临床前	胡春	10
10	抗肿瘤药WSH-40	化1	乳腺癌、卵巢癌、子宫癌类疾病	临床前	胡春	11
11	血管舒张药wx-02	化1	高血压、心绞痛、脑缺血类疾病	临床前	胡春	12
12	血管舒张药wx-03	化1	高血压、心绞痛、脑缺血类疾病	临床前	胡春	13
13	血管舒张药ZH-50	化1	高血压、心绞痛、脑缺血类疾病	临床前	胡春	14
14	止泻药HEF-19	化1	腹泻	临床前	胡春	15
15	新型抗深部真菌感染药物B-35	化1	真菌感染	临床前	赵冬梅	16
16	新型抗深部真菌感染药物C-32	化1	真菌感染	临床前	赵冬梅	18
17	新型抗肿瘤药物A29	化1	肿瘤	临床前	赵冬梅	19
18	新型PROTACT抗肿瘤药物C5	化1	肿瘤	临床前	赵冬梅	20
19	四氢喹啉类LSD1抑制剂W46	化1	胃癌	临床前	赵冬梅	22

## 技术转让项目目录

序号	项目名称	类别	适应症	进度	负责人	页码
20	苯并呋喃类LSD1抑制剂A09	化1	肺癌	临床前	赵冬梅	24
21	ATX抑制剂候选药物	化1	纤维化	临床前	翟鑫	26
22	抗肿瘤药DHDK	化1	肿瘤	临床前	于治国	27
23	2-乙酰氨基苯甲酸类化合物	化1	解热镇痛、抗炎、抗血小板聚集药	临床前	于治国	29
24	注射用XJ脂质体	化1	肿瘤	临床前	王淑君	30
25	注射用去铁胺-八臂星型聚乙二醇结合物	化1	地中海性贫血、铁蓄积性疾病等	临床前	刘洪卓	31
26	紫杉醇纳米水凝胶制剂	化1	肿瘤	临床前	刘明哲	32
27	新型抗非小细胞肺癌候选药物SCP7-01	化1	肺癌	临床前	宋少江	33
28	从知母中开发治疗AD的一类新药	化1	阿尔兹海默症	临床前	宋少江	34
29	从瑞香属植物中开发具有肝癌治疗作用的药物	化1	肝细胞癌	临床前	宋少江	35
30	具有国内外专利的抗肺癌一类新药	化1	肺癌	临床前	殷军	36
31	结肠炎治疗和CAC化学预防一类新药WIR	化1	结肠炎	临床前	李宁	37
32	治疗阿尔茨海默症一类新药XJ8	化1	阿尔茨海默症	临床前	李宁	38
33	肠保护作用甘草活性分子	化1	肠粘膜损伤及肠道菌群失调	临床前	李宁	39
34	AKW-1抗脑卒中创新药	化1	脑卒中	临床前	李宁	40
35	疗溃疡性结肠炎新型靶向GR调节剂 C-1	化1	克罗恩病、溃疡性肠炎	临床前	高慧媛	41
36	基于MDM2-p53机制的新型抗肿瘤药物SH402	化1	宫颈癌	临床前	张国刚	42
37	新型小分子TNF- $\alpha$ 抑制剂benpyrine	化1	多种炎症性和自身免疫相关疾病	临床前	陈丽霞	44
38	DprE1酶抑制剂HJ007	化1	耐药结核病	临床前	陈丽霞	44

## 技术转让项目目录

序号	项目名称	类别	适应症	进度	负责人	页码
39	KGA的抑制剂PUB	化1	肾癌、前列腺癌等	临床前	陈丽霞	45
40	抗糖尿病药物Dyrk1a酶抑制剂cyz-1	化1	II型糖尿病	临床前	陈丽霞	46
41	天然小分子药物ZCY020	化1或中1.2	炎症、自身免疫性疾病等	临床前	陈丽霞	46
42	治疗心脑血管疾病创新候选药物研究	化1	缺血性心脑血管疾病	临床前	华会明	47
43	水飞蓟提取物在药品和食品开发中的应用	化1	抗糖尿病	临床前	李达翎	48
44	四环二萜抗肿瘤或抗菌衍生物的新药研发	化1	抗肿瘤、抗菌	临床前	李达翎	48
45	中药新药Rs-10原料及制剂	化1	肿瘤	临床前	路金才	48
46	抗阿尔茨海默病（AD）的中药新药及保健品	化1或中1.2	阿尔茨海默病（AD）	临床前	孟大利	49
47	胃保护中药新药	化1或中1.2	胃溃疡、胃粘膜保护	临床前	孟大利	51
48	轮叶党参原料药及其制剂	化1	肠炎、溃疡性结肠炎等	临床前	原忠	53
49	炎痛消缓片CE	化1	类风湿性关节炎	临床前	赵余庆 李巍	54
50	CE生发酊剂	化1	生发护发	临床前	赵余庆	56
51	肝康胶囊AD-2	化1	抗肝纤维化	临床前	赵余庆 苏光悦	57
52	靶向乳癌1类创新药GH	化1	乳癌	临床前	赵余庆 张晓书	59
53	硝酸异山梨酯的鼻粘膜给药制剂	化2.2	急、慢性心绞痛	临床前	毛世瑞	61
54	长春西汀纳米乳鼻喷剂	化2.2	阿尔兹海默病的治疗和预防	临床前	毛世瑞	62
55	注射用DT脂质体	化2.2	肿瘤	临床前	王淑君	63
56	TZA植入剂	化2.2	肿瘤	临床前	王淑君	63
57	注射用L-JS缓释微球	化2.2	防治粘液性水肿、克汀病等和便秘	临床前	王淑君	64

## 技术转让项目目录

序号	项目名称	类别	适应症	进度	负责人	页码
58	注射用PKS缓释微球	化2.2	治疗帕金森	临床前	王淑君	64
59	普罗布考高效口服制剂（纳米混悬剂）	化2.2	高胆固醇血症	临床前	徐晖	64
60	普罗布考高效口服制剂（固体分散体）	化2.2	高胆固醇血症	临床前	徐晖	65
61	以多孔淀粉为吸附剂的固体化穿心莲内酯溶液	化2.2	感染	临床前	徐晖	66
62	孕二烯酮硅胶棒植入剂	化2.2	长期避孕	临床前	杨星钢	67
63	小剂量硫酸阿托品眼用膜剂	化2.2	青少年近视	临床前	张宇	68
64	依维莫司口腔速溶膜剂	化2.2	肿瘤	临床前	刘洪卓	70
65	氢醌乳膏	化2.2	黄褐斑、雀斑及炎症后色素沉着斑	临床前	尹湑	71
66	银杏内酯雾化吸入用脂质体	化2.2	支气管哮喘	临床前	尹湑	72
67	缬沙坦自微乳化软胶囊	化2.2	高血压	临床前	袁悦	73
68	环孢素A注射用微乳制剂	化2.2	器官移植	临床前	袁悦	74
69	注射用多西他赛重组高密度脂蛋白制剂	化2.2	乳腺癌、卵巢癌等恶性肿瘤	临床前	袁悦	74
70	注射用甘草次酸重组高密度脂蛋白制剂	化2.2	肝纤维化、肝癌	临床前	袁悦	75
71	D-Pen鼻凝胶制剂	化2.2	阿尔茨海默病	临床前	官建	76
72	醋酸阿比特龙口服纳米制剂	化2.2	前列腺癌	临床前	韩静	77
73	复方GK2外用软膏剂	化2.3	小儿湿疹，慢性湿疹，瘙痒症等	已完成注册申报研究资料	杨丽	78
74	水飞蓟宾-熊去氧胆酸固体分散体胶囊	化2.3	脂肪肝	临床前	刘东春	79
75	GSK-656	化3	结核	实验室合成工艺	孙铁民	80
76	Selinexor	化3	多发性骨髓瘤	实验室合成工艺	孙铁民	80

## 技术转让项目目录

序号	项目名称	类别	适应症	进度	负责人	页码
77	pretomanid (PA-824)	化3	肺结核	实验室合成工艺	孙铁民	81
78	BRD-32048原料及其制剂	化3	癌症	临床前	孙铁民	83
79	ML-190原料及制剂	化3	镇痛	临床前	孙铁民	83
80	AS1949490原料及制剂	化3	深圳	已完成临床前药理学研究	孙铁民	83
81	Idelalisib (Zydelig) 原料及制剂	化3	肿瘤	已完成临床前药理学研究	孙铁民	84
82	醋酸艾司利卡西平原料及制剂	化3	癫痫	已完成临床前药理学研究	孙铁民	84
83	屈昔多巴原料及制剂	化3+4	神经性直立性低血压	已完成临床前药理学研究	孙铁民	85
84	Eliglustat (Cerdelga) 原料及制剂	化3	成人1型戈谢病患者	已完成临床前药理学研究	孙铁民	86
85	尼达尼布原料及制剂	化3	特发性肺纤维化 (IPF)	已完成临床前药理学研究	孙铁民	87
86	吉格列汀	化3	II型糖尿病	已完成临床前药理学研究	孙铁民	87
87	Binimetinib的合成工艺	化3	结肠直肠癌、输卵管癌、卵巢癌等	实验室合成工艺	孙铁民	88
88	瑞格列净的合成工艺	化3	II型糖尿病	实验室合成工艺	孙铁民	88
89	埃格列净的合成工艺	化3	II型糖尿病	实验室合成工艺	孙铁民	89
90	鲁格列净的合成工艺	化3	II型糖尿病	实验室合成工艺	孙铁民	90
91	托格列净的合成工艺	化3	II型糖尿病	实验室合成工艺	孙铁民	90
92	盐酸沙丙蝶呤的合成工艺	化3	苯丙酮尿症	实验室合成工艺	孙铁民	91
93	米格列奈钙的合成工艺	化3	II型糖尿病	实验室合成工艺	孙铁民	91
94	英菲格拉替尼的合成工艺	化3	胆管癌	实验室合成工艺	孙铁民	92
95	硝呋莫司的合成工艺	化3	恰加斯病	实验室合成工艺	孙铁民	93

## 技术转让项目目录

序号	项目名称	类别	适应症	进度	负责人	页码
96	盐酸维洛沙嗪的合成工艺	化3	多动症	实验室合成工艺	孙铁民	94
97	他伐硼罗 (Tavaborole) 的合成工艺	化3	真菌感染	实验室合成工艺	郭春	94
98	盐酸维拉佐酮的合成工艺	化3	成人重度抑郁症	实验室合成工艺	郭春	95
99	尼达尼布 (Nintedanib) 的合成工艺	化3	特发性肺纤维化	实验室合成工艺	郭春	96
100	二氟泼尼酯合成工艺	化3	抗炎, 治疗术后炎症和疼痛	实验室合成工艺	郭春	97
101	米力农的中试合成工艺	化3	心力衰竭	中试合成工艺	郭春	98
102	硫普罗宁的中试合成工艺	化3	改善各类急慢性肝炎的肝功能	中试合成工艺	郭春	98
103	艾氟康唑的合成工艺	化3	真菌感染	实验室合成工艺	郭春	99
104	硝酸依柏康唑的合成工艺	化3	真菌感染	实验室合成工艺	郭春	99
105	卡巴他赛合成工艺研究	化3	前列腺癌	实验室合成工艺	赵冬梅	100
106	达比加群酯的合成工艺	化3	血栓	实验室合成工艺	赵冬梅	101
107	依折麦布 (依泽替米贝) 原料药合成工艺	化3	高血脂症	实验室合成工艺	赵冬梅	102
108	普拉曲沙合成工艺	化3	外周T细胞淋巴瘤	实验室合成工艺	赵冬梅	102
109	卡非佐米的合成工艺	化3	多发性骨髓瘤	合成工艺	贾娴	103
110	替诺福韦艾拉酚胺和富马酸替诺福韦二吡啶酯合成工艺	化3 化4	乙肝和艾滋病	合成工艺	贾娴	104
111	瑞戈非尼的合成工艺	化3	转移性结直肠癌、胃肠间质瘤等	工艺优化及中试放大	翟鑫	104
112	Ziritaxestat的合成工艺	化3	特发性肺纤维化 (IPF) 等	工艺优化及中试放大	翟鑫	105
113	依匹哌唑	化3+3	治疗成人精神分裂症	已完成临床前研究	王钝	106
114	格隆溴铵	化3+4	季铵类抗胆碱药	已完成临床前研究	王钝	107

## 技术转让项目目录

序号	项目名称	类别	适应症	进度	负责人	页码
115	伊立替康脂质体注射液	化3	胰腺癌等	已完成临床前研究	杨丽	108
116	注射用APZ缓释微球	化3	对精神分裂症和改善认知功能	临床前	王淑君	109
117	盐酸乙酰左卡尼汀原料、肠溶片及注射用	化3	阿尔兹海默症，抑郁症等	临床前	王淑君	109
118	盐酸丙酰左卡尼汀原料、片及注射用	化3	充血性心衰等	临床前	王淑君	110
119	琥珀酸普芦卡必利原料及片	化3+4	用于治疗慢性便秘	临床前	王淑君	111
120	盐酸普拉克索原料及片、缓释片	化3+4	特发性帕金森病的体征和症状	临床前	王淑君	112
121	TAF原料及片	化3+4	慢性乙型肝炎	临床前	王淑君	113
122	阿伐那非原料及口服制剂	化3	用于治疗男性勃起功能障碍(ED)	临床前	孙长山	113
123	替格瑞洛(替卡格雷)原料及片	化3+4	血小板聚集抑制剂	临床前	孙长山	114
124	达比加群酯原料及胶囊	化3+4	抗凝血	已完成临床前研究	孙长山	115
125	阿哌沙班原料药及口服制剂	化3+4	臀部或膝部置换手术患者的血栓预防	已完成临床前研究	孙长山	116
126	米拉贝隆原料及缓释片	化3+4	膀胱过度活动症(OAB)	药学研究基本完成	孙长山	117
127	枸橼酸托法替布原料及片剂	化3+4	类风湿关节炎	药学研究基本完成	孙长山	118
128	阿奇霉素缓释混悬剂(口服)	化3	成人轻度或中度急性细菌性鼻窦炎	临床前	徐晖	119
129	L-薄荷醇胃内预灌液	化3	缓解胃镜检查时恶心呕吐	临床前	尹涪	120
130	黄体酮(水溶性)注射液	化3	辅助生殖治疗时的黄体支持	临床前	尹涪	121
131	叶黄素原位凝胶眼药水	化3	眼病	临床前	韩静	122
132	阿齐沙坦(azilsartan)	化3+3	原发性高血压	临床前	宫建	122
133	口服小分子GnRH受体拮抗剂原料及制剂	化3+3	雌激素依赖性疾病	临床前	宫建	123

## 技术转让项目目录

序号	项目名称	类别	适应症	进度	负责人	页码
134	阿普斯特原料及制剂	化4+3	银屑病关节炎	已完成临床前药学研究	孙铁民	124
135	乙磺酸尼达尼布的合成工艺	化4	肺纤维化	实验室合成工艺	孙铁民	125
136	盐酸安罗替尼的合成工艺	化4	肿瘤	实验室合成工艺	孙铁民	125
137	甲磺酸奥希替尼的合成工艺	化4	肿瘤	实验室合成工艺	郭春	126
138	硝酸奥昔康唑的合成工艺	化4	真菌感染	实验室合成工艺	郭春	127
139	维格列汀原料药与片剂	化4	II型糖尿病	完成小试工艺	胡春	127
140	艾普拉唑钠合成工艺	化4	消化性溃疡	实验室合成工艺	赵冬梅	129
141	吡拉西坦合成工艺	化4	急、慢性脑血管病、脑外伤等	实验室合成工艺	赵冬梅	130
142	吡啶菁绿	化4+4	诊断试剂	已完成原料药申报生产研究	王钝	130
143	肾性贫血药物德度司他的合成工艺及其衍生物	化4	肾性贫血	实验室合成工艺	赵临襄	131
144	立他司特的合成工艺	化4	干眼症	实验室合成工艺	赵临襄	132
145	文拉法辛 24h 缓释片 (规格: 75mg)	化4	各种类型的抑郁症	临床前	毛世瑞	132
146	丙戊酸钠缓释片	化4	原发性全身性癫痫	临床前	毛世瑞	133
147	琥珀酸美托洛尔缓释片 (规格: 47.5mg)	化4	高血压、心绞痛、心律失常等	临床前	毛世瑞	135
148	阿立哌唑长效微球注射剂	化4	精神病	临床前	毛世瑞	136
149	头孢克肟原料药及片剂、胶囊、颗粒剂	化4	广谱抗生素	已完成临床前研究	孙长山	137
150	阿加曲班原料及注射剂、输液	化4+4+3	抗凝血	已完成临床前研究	孙长山	138
151	盐酸坦索罗辛原料及缓释胶囊	化4	尿频、夜尿增多、排尿困难等	临床前	孙长山	139
152	注射用LPT缓释微球	化4	精神分裂	临床前	王淑君	140

## 技术转让项目目录

序号	项目名称	类别	适应症	进度	负责人	页码
153	注射用AAT缓释微球	化4	食道-胃静脉曲张出血的紧急治疗等	临床前	王淑君	140
154	盐酸罗沙替丁醋酸酯缓释片	化4+3	胃溃疡、十二指肠溃疡等	临床前	王淑君	141
155	盐酸美金刚原料及片	化4	中重度至重度阿尔茨海默型痴呆	临床前	王淑君	141
156	美沙拉嗪缓释片	化4	溃疡性结肠炎、节段性回肠炎	临床前	王淑君	142
157	利培酮口服溶液	化4	精神分裂症	临床前	王淑君	142
158	伏格列波糖片	化4	治疗糖尿病餐后血糖升高	临床前	王淑君	143
159	奥拉西坦原料及片、胶囊	化4	记忆与智能障碍	临床前	王淑君	144
160	盐酸乐卡地平原料及片	化4	轻、中度原发性高血压	临床前	王淑君	145
161	门冬氨酸钾原料及注射液	化4	电解质补充药	临床前	王淑君	146
162	匹多莫德口服液	化4	免疫增强剂	临床前	王淑君	146
163	磷酸氟达拉滨原料及片	化4	肿瘤	临床前	王淑君	146
164	琥珀酸亚铁片	化4	缺铁性贫血	临床前	王淑君	147
165	叶酸片	化4	预防胎儿先天性神经管畸形。	临床前	王淑君	147
166	卡左双多巴缓释片	化4	帕金森病、症状性帕金森综合症	临床前	王淑君	148
167	甲钴胺片	化4	周围神经病变	临床前	王淑君	148
168	他克莫司半固体骨架缓释胶囊	化4	预防器官移植后排斥反应	临床前	徐晖	149
169	左炔诺孕酮硅胶棒植入剂	化4	长期避孕	临床前	杨星钢	150
170	爽肤宁皮肤抑菌温敏凝胶	中1.1	手癣、足癣、体癣及股癣等	临床前	张国刚	151
171	龙花颗粒	中1.1	中风	临床前	张国刚	152

## 技术转让项目目录

序号	项目名称	类别	适应症	进度	负责人	页码
172	内消颗粒	中1.1	肛肠炎症、痔疮	临床前	张国刚	153
173	清咽颗粒	中1.1	感冒、急慢性咽喉炎、支气管炎	临床前	张国刚	153
174	双参芪红颗粒	中1.1	冠心病	临床前	张国刚	154
175	双根抗病毒颗粒或口服液	中1.1	病毒性感冒	临床前	张国刚	155
176	乌参八味胶囊	中1.1	各类心脑血管疾病	临床前	张国刚	155
177	五柏参杞颗粒	中1.1	更年期综合症	临床前	张国刚	156
178	小儿润肺止咳干糖浆或口服液	中1.1	肺炎及上感所致咳嗽	临床前	张国刚	157
179	小儿退热镇惊干糖浆或口服液	中1.1	小儿呼吸道感染	临床前	张国刚	157
180	针花感冒颗粒（无糖）	中1.1	风寒感冒	临床前	张国刚	158
181	柏靡消阴道栓、温敏凝胶	中1.1	外阴瘙痒	临床前	张国刚	158
182	活血化瘀外用喷雾剂	中1.1	活血祛瘀，消肿止痛	临床前	张国刚	160
183	柏花香痔疮凝胶	中1.1	痔疮	临床前	张宇	160
184	儿童湿疹凝胶	中1.1	儿童湿疹	临床前	张宇	162
185	口洁清喷雾剂	中1.1	清热解毒，散风降火，散结消痈	临床前	张宇	163
186	美洲大蠊复方外用乳胶	中1.1	外伤、烧烫伤	临床前	韩静	164
187	桑芪片	中1.1	单纯性肥胖（原发性肥胖）	临床前	尹洁	165
188	更年舒颗粒	中1.1	围绝经期综合征	临床前	贾英	166
189	铁霜安神颗粒	中1.1	严重失眠、抑郁等	临床前	孙国祥	167
190	SG抗病毒口服液	中1.1	病毒性感冒，禽流感等	临床前	孙国祥	167

## 技术转让项目目录

序号	项目名称	类别	适应症	进度	负责人	页码
191	乳疾康软胶囊	中1.1	乳腺增生、乳腺纤维瘤等	临床前	孙国祥	168
192	一种抗类风湿的一类新药胶囊	中1.2	风湿，类风湿，痛风症	临床前	路金才	169
193	YLH胶囊	中1.2	阿尔茨海默症	临床前	路金才	169
194	碟脉平胶囊	中1.2	心脑血管疾病	临床前	宋少江	170
195	CM降糖片	中1.2	降血糖、改善	临床前	宋少江	171
196	猴耳环消炎片	中1.2	抗菌消炎	临床前	宋少江	173
197	治疗糖尿病肾病新药	中1.2	糖尿病性肾病	临床前	李宁	174
198	中药新药P-1	中1.2	肝损伤、肝纤维化	临床前	李宁	175
199	金莲花提取的黄酮有效部位	中1.2	抗病毒，增强机体对传染病的抵抗力	临床前	张国刚	176
200	铁皮石斛提取的多糖有效部位	中1.2	增强机体免疫力，抗衰老，抗疲劳等	临床前	张国刚	176
201	抗球菌、耐药球菌所致呼吸道感染制剂FA	中1.2	肺炎、支气管哮喘	临床前	高慧媛	178
202	高脂胆结石治疗药DWP制剂	中1.2或保健品	高脂胆结石	临床前	刘晓秋	178
203	一种治疗溃疡性结肠炎的1.2类中药新药	中1.2	溃疡性结肠炎等	临床前	孟大利	180
204	治疗更年期综合征和骨质疏松的1类创新药物	中1.2	更年期综合征和骨质疏松	临床前	王东	181
205	中药新药CWP	中1.2	功能性便秘、气滞血瘀等症	临床前	刘晓秋	182
206	中药新药PMT	中1.3	糖尿病	临床前	刘晓秋	183
207	丹参总酚酸片	中2.1	冠心病稳定型心绞痛	已完成临床前研究	侯晓虹	184
208	美洲大蠊提取物口腔膜剂	中2.2	口腔溃疡	临床前	尹涪	185
209	掩味型美洲大蠊外用凝胶	中2.2	促进皮肤创面修复愈合	临床前	尹涪	186

## 技术转让项目目录

序号	项目名称	类别	适应症	进度	负责人	页码
210	黄厚止泻肠溶速释微丸	中2.2 中2.3	腹泻、肠易激综合征 (IBS)等	临床前	尹活	187
211	具有高含量稀有人参皂苷的人参益生菌发酵产品	中2.4	体虚欲脱,肢冷脉微等	临床前	王东	188
212	一类创新药物-抗肿瘤环肽	生1	三阴性乳腺癌	临床前	张怡轩	189
213	一类创新药物-免疫抑制环肽	生1	自身免疫病	临床前	张怡轩	190
214	一类创新药物-抗感染多肽	生1	皮肤感染	临床前	张怡轩	191
215	注射用抗神经痛活性肽	生1	镇痛	候选药物	张景海	192
216	基于肝癌靶向的抗癌止痛活性肽	生1	抗癌和止痛	临床前	张景海	194
217	基于DNA水凝胶的基因检测方法	第二类医疗器械	基因检测, SNP检测		刘明哲	195
218	基于DNA水凝胶的过氧化氢及葡萄糖检测方法	第二类医疗器械	过氧化氢、葡萄糖检测		刘明哲	196
219	睡眠脐贴FO	第一类医疗器械	失眠		赵余庆	197
220	明目固本膏	保健品	缓解视疲劳		贾英	199
221	笑子酒/笑子颗粒	保健品	保健		贾英	200
222	预防及缓解老年痴呆的复方制剂	保健品、功能食品			张怡轩	200
223	具有降尿酸作用的益生菌复方制剂	保健品、功能食品			张怡轩	201
224	具有降脂活性的益生菌复方制剂	保健品、功能食品			张怡轩	202
225	肺源口服液	保健品或功能食品	针对空气污染所致肺损伤、炎症		李宁	203
226	具有辅助改善学习记忆功能的茶饮品	保健食品或食品	改善学习记忆		李宁	204
227	烟草及环境颗粒肺部损伤保护花茶饮品	保健食品或食品	慢性肺损伤及癌变保护		李宁	205
228	辣木籽果仁膏	功能食品、保健品	“三高”人群		张宇	206

## 技术转让项目目录

序号	项目名称	类别	适应症	进度	负责人	页码
229	松花粉口服液、精制膏	功能食品、保健品	亚健康人群		张宇	207
230	减肥脐贴GO	减肥特妆	减肥降脂	实验室研究	赵余庆 徐静	209
231	Ponazuril	兽药	球虫	实验室合成工艺	郭春	211
232	山楂叶与核的新的药用部位群的开发利用	综合利用	血栓	临床前	宋少江	212
233	凝胶膏剂处方与工艺的关键技术	制剂技术	化药、中药制剂或医疗器械品种	可应用	徐晖	213
234	延长局部滞留时间的黏膜黏附眼用凝胶技术	制剂技术		可应用	徐晖	214
235	硅胶棒植入剂处方与工艺的关键技术	制剂技术		临床前	杨星钢	215
236	新型抗结晶老化高生物利用度固体分散体技术	制剂技术		临床前	杨星钢	216
237	已上市化学药、中药的药学变更关键技术	制剂技术		临床前	杨星钢	217
238	以药食同源中药为主要原料的大健康产品开发	工艺技术			路金才	217
239	中药大品种二次开发服务	工艺技术			路金才	218
240	制药过程废气处理工艺技术	工艺技术	废气综合治理		吴宏宇	218
241	海星胶原蛋白粉提取物	工艺技术			张国刚	218
242	安普霉素发酵技术	工艺技术			张怡轩	219
243	道地药材环境成因及连作障碍分析与对策的技术服务	工艺技术			刘晓秋	220
244	中药饮片炮制工艺规范化及质量标准	工艺技术			高慧媛	220
245	中药材专属性指标成分指导药材真伪鉴别	工艺技术			高慧媛	220
246	叶黄素酯及其肠溶微囊	工艺技术	食品添加剂、保健品、化妆品	工艺成熟	韩静	221
247	水溶性叶黄素及其保健品	工艺技术	食品添加剂、天然色素等	工艺成熟	韩静	222

## 技术转让项目目录

序号	项目名称	类别	适应症	进度	负责人	页码
248	黑枸杞及其花青素胃内漂浮缓释制剂	工艺技术	大健康、食品添加剂等	工艺成熟	韩静	223
249	原花青素柔性纳米脂质体	工艺技术	大健康、保健品、药品	工艺成熟	韩静	224
250	肉苁蓉总苷提取工艺及其制剂	工艺技术	大健康、保健品	工艺成熟	韩静	225
251	虫草素的提取及其制剂	工艺技术	大健康、食品添加剂、化妆品	工艺成熟	韩静	227
252	西蓝花种子中萝卜硫素的提取纯化工艺	工艺技术	药品、保健品、食品	工艺成熟	韩静	228
253	萝卜硫素吸入式肺部给药制剂	工艺技术	支气管哮喘、急性肺损伤等	实验室工艺	韩静	229
254	黑果花楸花青素及其制剂	工艺技术	大健康、食品添加剂等	工艺成熟	韩静	231
255	美洲大蠊有效成分提取与纯化	工艺技术	药品、食品、保健品	工艺成熟	韩静	232
256	滇橄榄及其多酚	工艺技术	保健品、食品、化妆品	工艺成熟	韩静	233
257	花椒麻素及其保健品	工艺技术	食品添加剂、保健品、化妆品、药品	工艺成熟	韩静	234
258	花椒精油及其保健品	工艺技术	食品添加剂、保健品、化妆品、药品	工艺成熟	韩静	235
259	一种中药炒炭炮制在线控制技术	工艺技术			刘晓秋	236
260	一种Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> /MIL-101(Cr)的制备方法及应用	制备技术	用于新材料技术领域		侯晓虹	237
261	化学-生物(酶)催化法在合成工艺中的应用	生物催化技术		已在多个品种中应用	贾娴	239
262	淫羊藿苷, 淫羊藿素及系列黄酮提取物工艺	提取工艺	补肾壮阳、抗衰老、抗肿瘤	临床前	路金才	241
263	园参、林下山参、野山参质量标准	检测方法		已完成相关工作	路金才	242
264	蒲地蓝消炎系列制剂的指纹图谱	检测方法		初步完成指纹图谱研究	路金才	243
265	中药材规范化生产技术服务	技术指导			路金才	243
266	生物转化法制备磷脂酰丝氨酸和磷脂酰甘油技术	生物技术	生产磷脂酰丝氨酸和磷脂酰甘油	完成中试	张怡轩	243

## 技术转让项目目录

序号	项目名称	类别	适应症	进度	负责人	页码
267	维生素C单菌二步发酵技术	发酵技术	生产维生素C	完成小试	张怡轩	244
268	替抗微生态制剂—抗菌肽菌种	发酵技术	兽用微生态制剂等	完成中试	张怡轩	245
269	微生物发酵法生产氨基葡萄糖	发酵技术	化妆品、饲料添加剂等	完成中试	张怡轩	245
270	从合子草中分离的新化合物及其制备方法和应用	专利	肿瘤	已授权	赵余庆	246
271	一种五味子总木脂素和总皂苷的快速制备方法	专利	保肝	已授权	赵余庆	247
272	一种从植物油粕中制备迷迭香酸的方法	专利	天然抗氧化剂	已授权	赵余庆	248
273	从苦瓜中分离的化合物及其制备方法和应用	专利	降血糖	已授权	赵余庆	248
274	一种可替代朱砂的中药	专利	复方中药中有毒朱砂的替换	专利已公开	孙国祥	249
275	《中药色谱指纹图谱超信息特征数字化评价系统》4.0版软件	软件	指纹图谱	已取得计算机软件著作权	孙国祥	252
276	《中药光谱指纹图谱超信息特征数字化评价系统》3.0版软件	软件	指纹图谱	可应用	孙国祥	254



## 1. 抗 AML 药物 LYX-C26 (化学药品注册分类 1)

### 适应症

恶性血液肿瘤，如急性髓性白血病及骨髓纤维化等。

### 项目简介

恶性血液肿瘤是造血系统障碍引起的血液系统肿瘤性疾病，主要包括白血病、淋巴瘤、骨髓增生异常综合症以及多发性骨髓瘤等疾病。JAK2 和 FLT3 激酶的异常活化与恶性血液肿瘤特别是急性髓性白血病及骨髓纤维化的发生密切相关。

本课题组发现的 LYX-C26 能够显著抑制 JAK2/FLT3 激酶(JAK2:  $IC_{50}$ =1.4 nM; FLT3:  $IC_{50}$ =4.7 nM), 并且具有良好的肿瘤细胞增殖活性(人髓性单核细胞白血病细胞 MV-4-11,  $IC_{50}$ =0.03 nM; 人慢性髓系白血病细胞 K562,  $IC_{50}$ =1.52 nM; 人急性淋巴母细胞白血病细胞 MOLT-4,  $IC_{50}$ =0.45 nM; 人急性骨髓白血病细胞 KG-1a,  $IC_{50}$ =0.21 nM), 优于上市药物 Fedratinib (MV-4-11:  $IC_{50}$ =0.08 nM; K562:  $IC_{50}$ =1.79 nM; MOLT-4:  $IC_{50}$ =1.53 nM; KG-1a:  $IC_{50}$ =1.52 nM)。

MV-4-11 裸鼠体内移植瘤模型显示, 该化合物裸鼠体内药效呈剂量依赖关系, 且在 40mg/kg 灌胃给药时与阳性对照 Fedratinib 120 mg/kg 的灌胃给药时药效相当, 其 TGI 为 118%, 且安全性良好, 裸鼠体重无明显下降。大鼠 10 mg/kg 的口服生物利用度为 58.8%, 药代动力学参数优于 Fedratinib。

### 项目知识产权状况

已完成中国发明专利 1 项和 PCT 申请。

### 生产使用条件

制备条件易于实现产业化生产。

### 市场及经济效益预测

JAK2/FLT3 双靶点抑制剂可以同时抑制 JAK2 和 FLT3 激酶, 协同下调 p-STAT5 的含量, 更有效控制恶性血液肿瘤的发展进程, 并且降低副作用以及有望克服肿瘤耐药性的发展。LYX-C26 作为一种新型 JAK2/FLT3 双靶点抑制剂, 具有大的市场竞争力。

### 目前进度

按照国家《药品注册管理办法》对化学药品 1 类新药的要求, 对具有治疗恶性血液肿瘤的候选化合物 LYX-C26 正在进行系统、规范的临床前早期评价。

目前已完成 (1) 合成工艺、结构确证、初步质量标准研究; (2) 体外激

酶及激酶选择性研究；(3) 体外血液瘤细胞 MV-4-11、K562、MOLT-4、KG-1a，实体瘤细胞 K562、A549、MCF-7、HepG-2 的抗增殖活性研究；(4) 体外 CYP450 酶系抑制作用、血浆蛋白结合作用、血浆中的稳定性研究；(5) 大鼠体内药代动力学研究；(6) MV-4-11 裸鼠移植瘤模型研究；(7) 初步的作用机制研究；(8) 明确 LYX-C26 具有成药性特征，正在进行深入开发中。

## 合作方式

共同开展临床前研究；或转让该系列化合物的相关专利。

## 2. 新型镇痛药物 ZH-A-030 (化学药品注册分类 1)

### 适应症

镇痛

### 项目简介

可溶性环氧化物水解酶 (Soluble epoxide hydrolase, sEH) 是一种以环氧化物为底物的酶，在肝脏、肾脏、肠道和血管组织中活性较高，其次为心脏、肺、脑等器官和组织。sEH 是环氧脂肪酸 (Epoxy-fatty acids) 的主要代谢通路，将环氧脂肪酸代谢成二醇脂肪酸，其中环氧脂肪酸炎症和心血管系统均有一定的生物功能。抑制 sEH 的活性，可提高环氧脂肪酸的水平，使其发挥的生物功能增强而达到治疗疾病的目的。因此，sEH 正成为一种治疗炎症、心血管系统疾病和代谢疾病的新靶点。目前，关于 sEH 对多种疾病治疗作用的研究报道有很多，涵盖循环系统、神经系统、呼吸系统和消化系统等多个系统，以及肝脏、肾脏、胰腺和眼部等多种器官相关的疾病。

本课题组发现的化合物 ZH-A-030 能够显著抑制 sEH 酶 ( $IC_{50}=2.6 \text{ nM}$ )，体内药效实验表明，其 50mg/kg 灌胃给药能够显著缓解糖尿病神经疼和坐骨神经疼，镇痛效果与加巴喷丁相当，但克服了加巴喷丁给药后嗜睡不良反应。小鼠急性毒性研究和初步长期毒性研究显示，ZH-A-030 的安全性良好。

### 项目知识产权状况

已申请中国发明专利 1 项，并申请 PCT。

### 生产使用条件

制备条件易于实现产业化生产。

### 市场及经济效益预测

ZH-A-030 作为具备新型作用机制的镇痛药物，同时具有抗炎作用，对多

种器官具有保护作用，优于其他传统的镇痛药物，将为炎性疼痛和神经疼痛患者带来希望。

### 目前进度

按照国家《药品注册管理办法》对化学药品 1 类新药的要求，对具有镇痛和降血糖作用的候选化合物 ZH-A-030 正在进行系统、规范的临床前早期评价。

目前已完成（1）合成工艺、结构确证；（2）体外 sEH 酶抑制作用研究；（3）体外代谢稳定性以及血浆稳定性研究；（4）体内药代动力学研究；（5）体内镇痛作用研究；（6）急性毒性研究、初步长期毒性研究。

### 合作方式

共同开展临床前研究；或转让该系列化合物的相关专利。

## 3. 噁唑烷酮类抗耐药菌感染药物 OB 系列（化学药品注册分类 1）

### 适应症

抗耐药菌感染

### 项目简介

部分化合物对金葡菌、MRSA、MSSA 及万古霉素耐药的粪肠球菌的 MIC 值为 0.0675  $\mu\text{g/mL}$ ，优于利奈唑胺（利奈唑胺对万古霉素耐药的粪肠球菌 MIC 值为 2.0  $\mu\text{g/mL}$ ，其他四种菌株的 MIC 值为 1.0  $\mu\text{g/mL}$ ），是雷得唑来的 7.5 倍（雷得唑来对五个菌株的 MIC 值为 0.5  $\mu\text{g/mL}$ ），并且对临床分离的利奈唑胺耐药的金葡菌、屎肠球菌均有显著活性（MIC 值为 0.125  $\mu\text{g/mL}$ ），对结核杆菌的 MIC 值为 0.25  $\mu\text{g/mL}$ 。正在进行候选化合物的确定。

### 项目知识产权状况

已申请中国发明专利 1 项。

### 生产使用条件

制备条件易于实现产业化生产。

### 市场及经济效益预测

本课题组所获得的一系列新型噁唑烷酮衍生物，对耐药菌显示出突出的抗菌活性，显著优于利奈唑胺，将为耐药菌感染的病患者带来希望。

### 目前进度

目前已完成（1）体外对金葡菌、MRSA、MSSA、万古霉素耐药的粪肠球菌以及结核分枝杆菌等抗菌作用研究；（2）体外代谢稳定性以及血浆稳定性研究；

(3) 体内药代动力学研究。候选化合物正在确认之中。

## 合作方式

共同开展临床前研究；或转让该系列化合物的相关专利。

## 4. 新型抗肿瘤药物 DLC-D-01, DLC-D-03 和 DLC-D-05 (化学药品注册分类 1) 适应症

乳腺癌、前列腺癌、肺癌等实体瘤

### 项目简介

PARP 是 DNA 修复酶，在 DNA 损伤修复与细胞凋亡过程中发挥重要作用。PARP 抑制剂 olaparib 等已被 FDA 批准用于 BRCA1/2 突变卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌等适应症的治疗。课题组在上市药物 olaparib 的结构基础上，采用合理药物设计策略开发了新型 PARP 抑制剂 DLC-D-01、DLC-D-03 和 DLC-D-05。化合物有效抑制 PARP-1 活性，显著抑制 BRCA 突变细胞株 MDA-MB-436 的增殖，其活性是 olaparib 的 2<sup>-10</sup> 倍。另外，化合物对多种非 BRCA 缺失/突变细胞株显示出强效的增殖抑制活性。在 MDA-MB-436 裸小鼠移植瘤模型中，候选化合物显著抑制肿瘤生长，活性与 olaparib 相当。目前正在开展全面的临床前研究。

表 1. 化合物对 PARP-1 和肿瘤细胞的抑制活性

Cpd	PARP-1 IC <sub>50</sub> (nM)	MDA-MB-436 IC <sub>50</sub> (μM)	MDA-MB-231 IC <sub>50</sub> (μM)	MCF-7 IC <sub>50</sub> (μM)	HCT-116 IC <sub>50</sub> (μM)
DLC-D-01	0.061	0.083	26.39	1.01	1.05
DLC-D-03	0.073	0.13	24.17	1.08	5.2
DLC-D-05	0.15	0.06	43.35	0.56	1.24
Olaparib	0.29	0.5	73.38	9.84	9.2

表 2. 肝微粒体稳定性测试

Cpd	R <sup>2</sup>	T <sub>1/2</sub> (min)	CL <sub>int (mic)</sub> (μL/min/mg)	CL <sub>int (liver)</sub> (μL/min/mg)	Remaining (T=60min)	Remaining (NCF=60min)
DLC-D-01	0.9956	21.0	66.1	118.9	13.7%	96.5%
DLC-D-03	0.9851	14.8	93.7	168.7	5.7%	97.8%
DLC-D-05	0.9877	9.0	154.7	278.4	1.0%	91.1%
Testosterone	0.9993	1.9	711.4	1280.6	0.4%	95.9%
Diclofenac	0.9986	21.9	63.3	114.0	14.7%	112.4%
Propafenone	0.9885	1.7	815.6	1468.0	0.1%	116.9%

## 知识产权情况

该项目为自主研发，经查新检索化合物未见文献报道，专利正在准备中。

### 生产使用条件

具备抗肿瘤药物及其制剂生产资质的制药企业。

### 市场经济效益预测

在全球范围内，对于分子靶向肿瘤治疗药物具有巨大需求，PARP 抑制剂适应症广泛，该品种已在前期研究中显示出优于上市药物 olaparib 的抗肿瘤药效，若成功上市将有望在多种肿瘤治疗中取得突破，预测年销售额约 5-8 亿元。

### 研究进度

已完成化合物在体外对 PARP-1 及 MDA-MB-436、MDA-MB-231、MCF-7、HCT-116 等肿瘤细胞增殖抑制作用的活性筛选；已完成对 MDA-MB-436 肿瘤细胞裸鼠移植瘤的体内药效学研究；系统的药代动力学性质、体内抗肿瘤药效学性质研究正在进行中。

### 合作方式

项目转让或合作研发

## 5. 新型抗肿瘤药物 18 $\beta$ -甘草次酸衍生物 HMA-10 和 AH-2 (化学药品注册分类 1)

### 适应症

抗肿瘤

### 项目简介

HMA-10 和 AH-2 是沈阳药科大学的专利化合物，是在课题组前期研究基础上进一步结构优化得到的 18 $\beta$ -甘草次酸 (GA) 衍生物。对上述化合物进行了早期体内、外药效学和药代动力学评价，它们表现出强效的抑瘤活性和良好的成药性，具有深入研究价值。HMA-10 和 AH-2 对 MCF-7、PC-3、HL-60 具有亚微摩尔级别的生长抑制活性。作用机制研究表明这两个化合物主要通过降解 HDAC 蛋白发挥抗肿瘤活性。HMA-10 和 AH-2 在人、大鼠和小鼠微粒体中具有 30 min 左右的半衰期，在血浆中的半衰期大于 30 min。HMA-10 对 hERG 和主要 CYP 酶无抑制作用。HMA-10 和 AH-2 在 SD 大鼠中的药代动力学数据 (C<sub>max</sub>、AUC、t<sub>1/2</sub>) 优于进入临床 III 期的五环三萜衍生物 CDDO-Me。在 LL/2 异种移植瘤模型中，HMA-10 在 5 mg/kg 的抑瘤率为 62.3%，AH-2 在 10 mg/kg 和 20 mg/kg

的抑瘤率分别为 56.7%和 70.6%。

在国家自然科学基金支持下，按照国家对化学药品 1 类新药的要求，对具有抗肿瘤活性的新化合物 HMA-10 和 AH-2 进行合成工艺和结构确证、药效学 and 安全性早期评价，明确 HMA-10 和 AH-2 具有成药性特征，确定 HMA-10 和 AH-2 具有深入开发的价值。同时实践了具有抗肿瘤活性的天然产物及其衍生物在新型抗肿瘤药物设计、合成与抗肿瘤活性评价中的作用与地位，为自主创制新药奠定基础。

### 项目知识产权状况

中国专利申请号 201810655080.2，公开号 CN 108640965 A；中国专利申请号 201910475036.8，公开号 CN 110143995 A；中国专利申请号 201910853112.4，公开号 CN 110526955 A；中国专利申请号 201710341882.1，公开号 CN 107118249 A。

### 生产使用条件

具备抗肿瘤药物生产资质的制药企业。

### 市场及经济效益预测

HMA-10 和 AH-2 作为一种新型抗肿瘤药物上市，具有独特的竞争力，将为我国数百万肿瘤患者带来福音，在世界范围内产生巨大的经济效益。

### 目前进度

按照国家对化学药品 1 类新药的要求，对具有抗肿瘤活性的新化合物 HMA-10 和 AH-2 进行系统、规范的临床前早期评价，包括结构确证、体内外药效、作用机制研究，肝微粒体代谢稳定性和 SD 大鼠药代动力学研究，申请中国发明专利 4 项。

### 转让方式

联合开发，共同申报。

## 6. 新型抗肿瘤药物 MNK 抑制剂 SPD18、SPD33 和 SPE23 (化学药品注册分类 1)

### 适应症

抗肿瘤

### 项目简介

SPD18、SPD33 和 SPE23 是沈阳药科大学的专利化合物，是基于 MNKs 三维结构设计合成的小分子抑制剂。对上述化合物进行了早期体内、外药效学和

药代动力学评价,部分化合物表现出强效的抑瘤活性和良好的成药性,具有深入研究价值。**SPD18**、**SPD33**和**SPE23**对MNK1的 $IC_{50}$ 值分别为1 nM、0.4 nM和0.8 nM,对MNK2的 $IC_{50}$ 值分别为7 nM、9 nM和1.5 nM,与进入临床III期的药物EFT508相当;对HCT-116、MOLM-13、K562和HL-60细胞的 $GI_{50}$ 值在1  $\mu$ M左右。这三个化合物在人微粒体中的半衰期大于200 min。**SPE23**在20  $\mu$ M对hERG无抑制活性,在SD大鼠中具有良好的口服给药药代动力学性质,在LL/2和Molm-13异种移植瘤模型中表现出显著的抑瘤效果。拟开展系统、规范的临床前研究,进一步确定其深入开发的价值。

在国家自然科学基金支持下,按照国家对化学药品1类新药的要求,对具有抗肿瘤活性的新化合物**SPD18**、**SPD33**和**SPE23**进行结构确证、药效学 and 安全性早期评价,明确**SPD18**、**SPD33**和**SPE23**具有成药性特征,确定**SPD18**、**SPD33**和**SPE23**具有深入开发的价值。

#### 项目知识产权状况

中国专利申请号 201911290773.7, 公开号 CN 110903286 A。

#### 生产使用条件

具备抗肿瘤药物生产资质的制药企业

#### 市场及经济效益预测

**SPD18**、**SPD33**和**SPE23**作为一种新型抗肿瘤药物上市,具有独特的竞争力,将为我国数百万肿瘤患者带来福音,在世界范围内产生巨大的经济效益。

#### 目前进度

按照对化学药品1类新药的要求,对具有抗肿瘤活性的新化合物**SPD18**、**SPD33**和**SPE23**进行临床前早期评价,包括合成工艺和结构确证,体内外药效、肝微粒体代谢稳定性、心脏毒性等研究,申请中国专利1项。

#### 转让方式

联合开发,共同申报。

### 7. 新型抗肿瘤药物 BMC101 和 BMC108 (化学药品注册分类 1)

#### 适应症

t (9; 11) 转位及 FLT3-ITD 突变的不良预后类型急性髓细胞性白血病

#### 项目简介

**BMC101**和**BMC108**通过靶向抑制 Bcl-2,且通过上调 Noxa 蛋白,发挥间

接抑制 Mc1-1 的作用，机制研究发现能剂量依赖性地诱导 THP-1 细胞凋亡，在低浓度即可诱导细胞发生凋亡（0.4  $\mu\text{M}$ ），浓度为 3.2  $\mu\text{M}$  时超过 60% 的细胞发生凋亡，并且在 THP-1 小鼠异种移植模型处表现出良好的抗肿瘤作用。相较于 Bcl-2 选择性抑制剂维奈妥拉，Bcl-2/Mc1-1 双功能分子的优势：①对 Bcl-2/Mc1-1 的双重抑制作用，既能扩展抗癌谱，用于治疗具有 t(9;11) 转位及 FLT3-ITD 突变的不良预后类型 AML，又能对抗临床使用中发现的 Mc1-1 过表达导致的维奈妥拉耐药；②对 Bcl-xL 无抑制活性，能有效避免 Bcl-xL 抑制引起的血小板毒性，具有更高的安全性。

Compd.	$K_i \pm SD (\mu\text{M})^a$			$GI_{50} (\mu\text{M})$	
	Bcl-2	Mc1-1	Bcl-xL	THP-1	MOLM-13
<b>BMC101</b>	<0.001	N. A.	N. A.	0.090 $\pm$ 0.017	0.063 $\pm$ 0.033
<b>BMC108</b>	0.049 $\pm$ 0.005	N. A.	N. A.	0.20 $\pm$ 0.040	0.071 $\pm$ 0.0035
<b>A-1210477</b>	N. A.	<0.001	N. A.	/	/
<b>Venetoclax</b>	<0.001	N. A.	0.016 $\pm$ 0.001	1.2 $\pm$ 0.089	0.42 $\pm$ 0.037
<b>DHA</b>	N. A.	N. A.	N. A.	1.5 $\pm$ 0.089	0.55 $\pm$ 0.063

### 知识产权情况

自主开发课题，相关专利已获授权：一类维奈妥拉与二氢青蒿素拼合物及其制备与应用 [P]. CN111777626A, 2020-10-16。

### 生产使用条件

具备抗肿瘤药物及其制剂生产资质的制药企业。

### 研究进度

按照国家对化学药品 1 类新药的要求，对具有抗肿瘤活性的新化合物 BMC101 和 BMC108 进行系统、规范的临床前早期评价，包括合成工艺与结构确证、体内外药效、作用机制研究，肝微粒体代谢稳定性、血浆稳定性和渗透性等体外类药效研究，申请中国发明专利 1 项。

### 合作方式

联合开发，共同申报。

## 8. 碳酸酐酶 II (CAII) 抑制剂类抗青光眼药物 E-1 (化学药品注册分类 1)

### 适应症

## 青光眼

### 项目简介

抗青光眼候选化合物 E-1 系在总结临床应用以及在研的抗青光眼药物的优缺点、归纳新型碳酸酐酶 II (CA II) 抑制剂作为抗青光眼药物的设计思想基础上, 结合计算机辅助药物设计方法和自主开发的糖类化合物合成方法学, 设计并合成。化合物 E-1 (酶活性: CAII=15 nM, 水溶性: 2%, pH=7.0) 进行体内活性研究。在 0.5%, 1%, 2% 浓度下进行家兔体内降眼压活性测试, 布林佐胺为阳性对照, 浓度为 1% (临床使用浓度), 实验周期为 30 天。活性结果如图所示。E-1 的三个浓度降眼压活性均明显优于临床最好的碳酸酐酶抑制剂布林佐胺, 且成浓度依耐性。多项活性结果显示: ① E-1 可配置成 2% 的水溶液, 便于局部滴用, 可避免全身副作用; ② E-1 的酶活性稍弱于临床用药多佐胺、布林佐胺, 但在青光眼动物模型中却展示了十分突出的降眼压作用, 即使是 0.5% 的药物浓度, 体内药效也远超过了布林佐胺 (临床最好的碳酸酐酶抑制剂), 提示化合物 E-1 可以开发为一种长效的抗青光眼药物; ③ 体内实验也证明了目标化合物具有良好的角膜透过性, 满足溶解性和膜透入性同时并举的要求, 为解决碳酸酐酶抑制剂难点问题提供了一种全新的方法。④ 化合物 E-1 在水溶液中的 pH 值方面与临床用药相比具有显著优势, 可避免盐酸盐的使用, 而降低眼刺激性。因此化合物 E-1 具有**深入开发价值**。项目同时对比了临床青光眼用药的降眼压情况, 各类药物强度从小到大排列为局部碳酸酐酶抑制剂&倍他洛尔 (15%-20%)、 $\alpha$ 受体激动剂 (20%-30%)、非选择性  $\beta$ 受体阻断剂 (20%-30%)、前列腺素类似物 (20%-35%)、口服碳酸酐酶抑制剂 (50%-60%)。从以上结果分析可得, 口服碳酸酐酶抑制剂降眼压能力最强, 但因全身副作用其临床使用受限, 局部碳酸酐酶抑制剂无全身副作用, 但降眼压能力较弱。本项目开发的全新分子 E-1 降眼压能力十分突出 (50%-65%), 超越了临床使用的各类抗青光眼药物, 加之可避免全身副作用和局部刺激性, 很有希望发展成为新一代的长效局部无刺激抗青光眼药物。

### 项目知识产权状况

属于自主研发课题, 目前获得中国发明专利。

### 市场及经济效益预测

随着我国人口老龄化的加剧, 青光眼的发病率出现一个明显的上升趋势, 而国内青光眼药物的研发呈现出乏力的局面, 大多需要通过进口以满足国内用

药需求,因此具有自主知识产权的抗青光眼药物具有十分广阔的国内市场前景。而国外目前使用的碳酸酐酶类抗青光眼药物因作用时间较短需每日多次给药,加之盐酸盐的使用会造成眼部刺激,患者的依从性较低。因此我们致力开发的新型的局部无刺激长效的抗青光眼药物,已达到国际领先水平,在国外也具有相当广阔的市场前景。因本课题在化学合成上采用自主研发的合成方法学,所设计磺胺类衍生物在化学结构上具有新颖性,前期研究已经发现了多个有进一步研究价值的目标化合物,化合物的结构类型和抗青光眼活性正在申请中国发明专利,本课题对 HZ-Z-2(或其优化物)的系统的药学(检验方法、质量标准、稳定性、合成工艺及药物制剂)、药效学、药理学、毒理学及药代动力学的深入研究,以期发现具有自主知识产权的抗青光眼新药申报临床研究报临床研究并最终获批。

### 合作方式

本研究成果可转让给有实力的医药企业做进一步的研究开发。

## 9.血管舒张药 XLY-39 (化学药品注册分类 1)

### 适应症

高血压、心绞痛、脑缺血类疾病。

### 项目简介

XLY-39 是从一系列目标化合物中筛选出来的具有较强活性的化合物, XLY-39 在水中的溶解性较好,该化合物由沈阳药科大学首次合成成功后,并对其活性进行考察,发现 XLY-39 具有较强的舒张血管平滑肌的作用。

为了研究化合物 XLY-39 对离体兔血管平滑肌的作用及其机制,以离体兔主动脉环为标本,采用离体实验的方法研究 XLY-39 的舒张作用,主要考察 XLY-39 对致痉剂(去甲肾上腺素,氯化钾和肾上腺素)收缩的兔主动脉环张力的影响;并观察比较其对内皮完整组及去内皮组的作用的不同;同时分别应用钾通道阻滞剂、鸟苷酸环化酶抑制剂、环合酶抑制剂和钙通道阻断剂来初步探讨 XLY-39 的作用与钾通道、NO、前列腺素和钙通道等作用途径的关系。

研究表明, XLY-39 可以剂量依赖性舒张去甲肾上腺素、氯化钾、肾上腺素三种致痉剂收缩的家兔离体血管平滑肌,其机制主要作用在钙离子通道,选择性较强。

### 项目知识产权状况

中国专利申请号 201711119901.2。

## 生产使用条件

普通片剂

## 市场及经济效益预测

XLY-39 具有较强的舒张血管平滑肌的作用，血管舒张药可用于治疗高血压、心绞痛、脑缺血等疾病。高血压、心绞痛、脑缺血等疾病在世界范围内都是临床上的常见病、多发病。因此，若将 XLY-39 开发成治疗此类疾病的一类新药，将具有非常广泛的应用前景。

## 目前进度

目前已完成了 XLY-39 作用效果及机制的研究。

## 10.抗肿瘤药 WSH-40（化学药品注册分类 1）

### 适应症

乳腺癌、卵巢癌、子宫癌类疾病。

### 项目简介

WSH-40 是沈阳药科大学的合成化合物，其结构和活性有别于已经上市和正在进行临床、临床前研究的抗肿瘤药物。

研究表明，WSH-40 对乳腺癌 MCF7 细胞和卵巢癌 SKOV3 细胞的生长抑制呈现剂量和时间依赖关系，具有多种调节功能，即能降低荧光素酶诱导的雌激素水平、拮抗 E2 作用、抑制肿瘤细胞增长、诱导 MCF-7 和 SKOV3 细胞的凋亡等作用；同时 WSH-40 选择性地抑制 MCF-7 乳腺癌细胞 hTERT 启动子活性；WSH-40 在裸鼠移植瘤模型上显著抑制 SKOV3 肿瘤的生长，因此初步确认 WSH-40 属于选择性雌激素受体拮抗剂。

拟对其进行深入研究，待确定为候选药物后，按照《药品注册管理办法》，开展其临床前研究。

### 项目知识产权状况

已获得中国专利授权（ZL201010150845.0）和美国专利授权（US 20130096112）。

## 生产使用条件

具备抗肿瘤药物生产资质的制药企业

## 市场及经济效益预测

WSH-40 作为一种新型选择性雌激素受体拮抗剂类药物上市，具有独特的竞争力，将为我国数十万乳腺癌、卵巢癌、子宫癌患者带来福音，在世界范围内产生巨大的经济效益和社会效益。

### 目前进度

目前已完成了 WSH-40 合成路线和小试方法、体内外活性实验、初步药代动力学及作用机制的研究。

## 11. 血管舒张药 WX-02 (化学药品注册分类 1)

### 适应症

高血压 心绞痛 脑缺血类疾病

### 项目简介

黄酮类化合物 WX-02 由沈阳药科大学首次合成。WX-02 本身不溶于水，但制成的盐酸盐在水中的溶解性较好。为了研究化合物 WX-02 对离体兔血管平滑肌的作用及其机制，以离体兔主动脉为标本，采用离体实验的方法研究 WX-02 的舒张作用，WX-02 对致痉剂（去甲肾上腺素，高钾液和肾上腺素）收缩的兔主动脉有明显的舒张作用；同时分别应用钾通道阻滞剂、鸟苷酸环化酶抑制剂、环合酶抑制剂和钙通道阻断剂来初步探讨 WX-02 的作用与钾通道、NO、前列腺素和钙通道等作用途径的关系。

结果表明，WX-02 具有较强的舒张血管平滑肌的作用，舒张血管的机制可能与钙通道有关。初步的急毒实验表明 WX-02 的 LD<sub>50</sub> 大于 500mg/kg。WX-02 的致死剂量和有效量之间差距较大，有开发成新药的意义。

### 项目知识产权状况

已获得中国专利授权（ZL201110373281.1）。

### 生产使用条件

普通片剂

### 市场及经济效益预测

心血管病在全球导致死亡的疾病中居第 1 位，并且这一现状最近几年不会有变化。据统计，2005 年全球有 1 750 万人死于心血管病，约占所有死亡人数的 30%；在死于心血管病的患者中，760 万人死于心脏病，570 万人死于中风，80% 以上生活在中、低收入国家。如果这种趋势得不到有效控制，到 2015 年将有 2 000 万人死于心血管病(主要是心脏病和中风)。因此，世界各国均十分

重视高血压病从发病机理以至临床防治的研究。近年来，抗高血压药物的研究发展迅速，特别是 $\beta$ 受体阻滞剂、钾通道阻断剂、钙拮抗剂和血管紧张素转换酶抑制剂等新型降压药的问世，从根本上改变了高血压药物治疗的面貌，高血压发病率高，可以造成靶器官的损害，出现脑卒中、心绞痛、心肌梗死、心力衰竭、肾功能衰竭等严重合并症，目前各类降压药均有不同程度的不良反应，因此，如果能找到一种选择性比较强，不良反应较少的降压药物，应用前景会更好。黄酮类化合物具有防止心脑血管疾病的作用。国内外先后研制开发了以银杏叶提取物制成的各种制剂，用于治疗冠心病、心绞痛、脑血管疾病等均有良好的疗效。利用沙棘总黄酮开发的天然药品可治疗心绞痛、预防动脉粥样硬化、心肌梗塞、脑血栓等。此外利用山楂叶中提取总黄酮制成的片剂，对治疗冠心病的总有效率为90%。本项目合成的黄酮类化合物WX-02对离体血管平滑肌舒张作用确切，可靠，是一个非常具有开发前景的新药。

### 目前进度

已完成离体平滑肌药效学研究及初步机制探索。

## 12.血管舒张药 WX-03（化学药品注册分类1）

### 适应症

高血压、心绞痛、缺血类疾病

### 项目简介

黄酮类化合物WX-03由沈阳药科大学首次合成。WX-03本身不溶于水，但制成的盐酸盐在水中的溶解性较好。

为了研究化合物WX-03对离体兔血管平滑肌的作用及其机制，以离体兔主动脉为标本，采用离体实验的方法研究WX-03的舒张作用，WX-03对致痉剂（去甲肾上腺素，高钾液和肾上腺素）收缩的兔主动脉有明显的舒张作用；同时分别应用钾通道阻滞剂、鸟苷酸环化酶抑制剂、环合酶抑制剂和钙通道阻断剂来初步探讨WX-03的作用与钾通道、NO、前列腺素和钙通道等作用途径的关系。

结果表明，WX-03具有较强的舒张血管平滑肌的作用，舒张血管的机制可能与钙通道有关。初步的急毒实验表明WX-03的LD<sub>50</sub>大于500mg/kg。WX-03的致死剂量和有效量之间差距较大，有开发成新药的意义。

### 项目知识产权状况

已获得中国专利授权 (ZL201210353793.6)

## 生产使用条件

普通片剂

## 市场及经济效益预测

心血管病在全球导致死亡的疾病中居第 1 位,并且这一现状最近几年不会有变化。据统计,2005 年全球有 1 750 万人死于心血管病,约占所有死亡人数的 30%;在死于心血管病的患者中,760 万人死于心脏病,570 万人死于中风;80%以上生活在中、低收入国家。如果这种趋势得不到有效控制,到 2015 年将有 2000 万人死于心血管病(主要是心脏病和中风)。因此,世界各国均十分重视高血压病从发病机理以至临床防治的研究。近年来,抗高血压药物的研究发展迅速,特别是  $\beta$  受体阻滞剂、钾通道阻断剂、钙拮抗剂和血管紧张素转换酶抑制剂等新型降压药的问世,从根本上改变了高血压药物治疗的面貌,高血压发病率高,可以造成靶器官的损害,出现脑卒中、心绞痛、心肌梗死、心力衰竭、肾功能衰竭等严重合并症,目前各类降压药均有不同程度的不良反应,因此,如果能找到一种选择性比较强,不良反应较少的降压药物,应用前景会更好。黄酮类化合物具有防止心脑血管疾病的作用。国内外先后研制开发了以银杏叶提取物制成的各种制剂,用于治疗冠心病、心绞痛、脑血管疾病等均有良好的疗效。利用沙棘总黄酮开发的天然药品可治疗心绞痛、预防动脉粥样硬化、心肌梗塞、脑血栓等。此外利用山楂叶中提取总黄酮制成的片剂,对治疗冠心病的总有效率为 90%。本项目合成的黄酮类化合物 WX-03 对离体血管平滑肌舒张作用确切,可靠,是一个非常具有开发前景的新药。

## 目前进度

已完成离体平滑肌药效学研究及初步机制探索。

## 13.血管舒张药 ZH-50 (化学药品注册分类 1)

### 适应症

高血压、心绞痛、脑缺血类疾病。

### 项目简介

ZH-50 是从一系列目标化合物中筛选出来的具有较强活性的化合物,ZH-50 本身不溶于水,但制成的盐酸盐在水中的溶解性较好,该化合物由沈阳药科大学首次合成成功后,并对其活性进行考察,发现 ZH-50 具有较强的舒

张血管平滑肌的作用。

为了研究化合物 ZH-50 对离体兔血管平滑肌的作用及其机制，以离体兔主动脉环为标本，采用离体实验的方法研究 ZH-50 的舒张作用，主要考察 ZH-50 对致痉剂（去甲肾上腺素，氯化钾和肾上腺素）收缩的兔主动脉环张力的影响；并观察比较其对内皮完整组及去内皮组的作用的不同；同时分别应用钾通道阻滞剂、鸟苷酸环化酶抑制剂、环合酶抑制剂和钙通道阻断剂来初步探讨 ZH-50 的作用与钾通道、NO、前列腺素和钙通道等作用途径的关系。

研究结果表明，ZH-50 可以剂量依赖性舒张去甲肾上腺素、氯化钾、肾上腺素三种致痉剂收缩的家兔离体血管平滑肌，其机制主要作用在钙离子通道，选择性较强。

### 项目知识产权状况

已获得中国专利授权（ZL 201110373270.3）。

### 生产使用条件

普通片剂

### 市场及经济效益预测

ZH-50 具有较强的舒张血管平滑肌的作用，血管舒张药可用于治疗高血压、心绞痛、脑缺血等疾病。高血压、心绞痛、脑缺血等疾病在世界范围内都是临床上的常见病、多发病。因此，若将 ZH-50 开发成治疗此类疾病的一类新药，将具有非常广泛的应用前景。

### 目前进度

已完成了 ZH-50 作用效果及机制的研究。

## 14.止泻药 HEF-19（化学药品注册分类 1）

### 适应症

治疗各种原因引起的胃肠痉挛性绞痛，肠易激综合症，溃疡性结肠炎等引起的胃肠功能紊乱等疾病以及各种原因引起的功能性腹泻。

### 项目简介

HEF-19 属于色满类化合物，是由我校首次合成的化合物，易溶于水。离体试验中发现 HEF-19 可以舒张乙酰胆碱、氯化钡、氯化钾和组胺收缩的家兔离体小肠和结肠平滑肌。最低有效浓度为 10-6mol/L。EC<sub>50</sub> 值分别为 4.32±0.14、4.53±0.13、4.23±0.11、4.78±0.17，作用机制初步探讨可能是开放 ATP 敏感

性  $K^+$ 通道、阻断 L 型钙通道,减少了外钙内流和内钙释放而引起平滑肌舒张。

### 项目知识产权状况

已获得中国专利授权 (ZL 200910011512.7)。

### 生产使用条件

普通片剂

### 市场及经济效益预测

腹泻是多种疾病的一个常见症状。世界每年约有 350 亿人次发生腹泻,严重腹泻会导致水电解质平衡紊乱,导致死亡。每年约有 500 万人死于各种原因的腹泻。除抗菌药物外,目前临床上常用的抗腹泻药按作用机制分为五类。1、抑制胃肠蠕动的止泻药,如地芬诺酯,洛哌丁胺。2、收敛止泻药,如鞣酸蛋白。3、减轻对胃肠道刺激的止泻药,如药用炭。4、增加胃肠道平滑肌张力抑制其蠕动的止泻药,如复方樟脑酊。5、其他类,如蒙脱石。

我们开发的止泻药主要是适度抑制肠蠕动,减轻各种腹泻症状,其具体特点是:可剂量依赖性地抑制肠蠕动(包括小肠和结肠)在临床应用时,可通过选择适宜的剂量在不影响正常排泄的基础上,适度抑制肠蠕动,在肠蠕动(分节运动及推进性肠蠕动)减弱而不消失的情况下,减轻腹泻症状,这种作用特点与吗啡及其衍生物(如盐酸苯乙哌啶)不同,吗啡及其衍生物是提高平滑肌张力,可使推进性肠蠕动消失从而产生止泻作用。我们开发的化合物对肠平滑肌有明显的解痉作用,故也可用于肠痉挛引起的腹痛的缓解治疗。在这一方面,吗啡及其衍生物因提高平滑肌张力,则对肠痉挛引起的腹痛无治疗作用。更重要的是吗啡及其衍生物均有催吐作用(可引起恶心呕吐)和成瘾性,我们开发的化合物无催吐作用(不引起恶心呕吐),无成瘾性。

HEF-19 已经申请了中国发明专利,可以用于治疗各种原因引起的胃肠痉挛性绞痛,肠易激综合症,溃疡性结肠炎等引起的胃肠功能紊乱等疾病以及各种原因引起的功能性腹泻。

### 目前进度

初步临床前药效学研究及机制初探。

## 15. 新型抗深部真菌感染药物 B-35 (化学药品注册分类 1)

### 适应症

抗深部真菌感染

## 项目简介

B-35 是沈阳药科大学的专利化合物，结构和活性有别于已经上市和正在进行临床、临床前研究的抗深部真菌感染药物。经初步作用机制研究，B-35 是作用于真菌羊毛甾醇 14 $\alpha$ -去甲基化酶 (CYP51) 的选择性抑制剂，对人体主要药物代谢酶 CYP3A4  $IC_{50} = 14.8 \mu M$ ，CYP2D6  $IC_{50} > 50 \mu M$ ，表现为弱抑制或基本无抑制作用。

前期我们实验室发现并报道了新型酰胺咪唑衍生物具有体外抗真菌活性，对白色念珠菌、新型隐球菌和热带假丝酵母菌都表现出一定的抑制活性，其中优选化合物 **SZ-B1** 表现出良好的抗菌活性 (*C. alb.* MIC = 0.25  $\mu g/mL$ ，*C. neo.* MIC = 2  $\mu g/mL$ ，*C. tro.* MIC = 0.06  $\mu g/mL$ )。我们采用骨架跃迁策略和合理的药物设计方法得到化合物 **B35**，**B35** 对白色念珠菌 (MIC = 0.03  $\mu g/mL$ ，即细胞活性 < 100 nM) 和热带假丝酵母菌 (MIC = 0.06  $\mu g/mL$ ) 表现出优秀的体外抗菌活性。对人体主要药物代谢酶 CYP3A4  $IC_{50} = 14.8 \mu M$ ，CYP2D6  $IC_{50} > 50 \mu M$ ，表现为弱抑制或基本无抑制作用。**B35** 的体外人肝微粒体半衰期 > 145 min，人体血浆半衰期 > 4.8 h。大鼠体内药代动力学实验表明，采用 2 mg/kg 静脉给药，化合物 **B35** 在大鼠体内的药代动力学参数为：初始血药浓度  $C_0 = 758 \pm 107 \text{ ng/mL}$ ，半衰期  $T_{1/2} = 9.35 \pm 1.17 \text{ h}$ ，稳态表现分布容积  $V_{d_{ss}} = 7.18 \pm 1.10 \text{ L/kg}$ ，清除率  $Cl = 10.8 \pm 1.35 \text{ mL/min/kg}$ ，暴露量  $AUC_{0-\infty} = 3127 \pm 398 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 。采用 10 mg/kg 口服给药，化合物 **B35** 在大鼠体内的药代动力学参数为：服药 2 h 接近血药浓度最高峰，一直持续到 7 h 之后；最大血药浓度  $C_{max} = 754 \pm 129 \text{ (ng/mL)}$ ，生物利用度  $F = 77.69 \%$ 。根据实验结果可以得出，化合物 **B35** 在大鼠体内具有良好的药代动力学性质，很有希望发展成为新一代长效且低毒的抗深部真菌感染药物。

## 项目知识产权状况

属于自主研发课题。相关研究目前获得 3 项中国专利授权 (授权号：ZL201710422321.4、ZL201510895760.8、ZL201811434187.0)，申请 2 项中国专利 (申请号：ZL202010749278.4、ZL201811246172.1)。

## 生产使用条件

具备抗真菌感染药物生产资质的制药企业

## 市场及经济效益预测

羊毛甾醇 14 $\alpha$ -去甲基化酶 (CYP51) 作为抗真菌药物的重要靶点，近几

十年已有多个唑类药物进入临床，多为氟康唑类似物，但其较大的毒副作用和耐药菌株的出现严重限制了其应用。因此开发结构新颖、低毒的抗真菌药物不仅具有广泛的应用前景，同时也具有重要的临床意义。化合物 **B35** 作为一种新型抗真菌药物上市，具有独特的竞争力，将为我国数百万深部真菌感染患者带来福音，在世界范围内产生巨大的经济效益。

### 目前进度

目前已完成了 **B3** 合成路线和小试方法、体内外活性实验、初步药代动力学及作用机制的研究。

## 16. 新型抗深部真菌感染药物 C-32（化学药品注册分类 1）

### 适应症

抗深部真菌感染

### 项目简介

C-32 是沈阳药科大学的专利化合物，结构和活性有别于已经上市和正在进行临床、临床前研究的抗深部真菌感染药物。经初步作用机制研究及体外活性验证表明，**C-32** 是作用于真菌羊毛甾醇 14 $\alpha$ -去甲基化酶（CYP51）的一类兼具广谱及选择性的抑制剂，对白色念珠菌（MIC = 0.03  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）、热带假丝酵母菌（MIC = 0.03  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）、新型隐球菌（MIC = 0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）和烟曲霉菌（MIC = 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）都表现出优秀的抗菌活性。

**C32** 对人体主要药物代谢酶 CYP3A4  $\text{IC}_{50}$  = 10.1  $\mu\text{M}$ ，CYP2D6  $\text{IC}_{50}$  = 31.3  $\mu\text{M}$ ，表现为弱抑制或基本无抑制作用。**C32** 的体外人肝微粒体半衰期为 80.5 min，人体血浆半衰期 > 4.8 h。大鼠体内药代动力学实验表明，采用 2 mg/kg 静脉给药，初始血药浓度  $C_0$  = 482  $\pm$  108 ng/mL，半衰期  $T_{1/2}$  = 3.34  $\pm$  2.37 h，稳态表现分布容积  $V_{d_{ss}}$  = 10.3  $\pm$  3.12 L/kg，清除率  $Cl$  = 69.4  $\pm$  18.8 mL/min/kg， $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$  = 483  $\pm$  137 ng·h/mL， $\text{AUC}_{0-\infty}$  = 505  $\pm$  136 ng·h/mL。根据实验结果可以得出，静脉给药，化合物 **C32** 在大鼠体内具有适中的半衰期和暴露量，具备进行药效学评价的条件，是一个非常具有开发前景的新药。

### 项目知识产权状况

属于自主研发课题。相关研究目前获得 3 项中国专利授权（授权号：ZL201710422321.4、ZL201510895760.8、ZL201811434187.0），申请 2 项中国专利（申请号：ZL202010749278.4、ZL201811246172.1）。

## 生产使用条件

具备抗真菌感染药物生产资质的制药企业

## 市场及经济效益预测

羊毛甾醇 14 $\alpha$ -去甲基化酶 (CYP51) 作为抗真菌药物的重要靶点, 近几十年已有多个唑类药物进入临床, 多为氟康唑类似物, 但其较大的毒副作用和耐药菌株的出现严重限制了其应用。因此开发结构新颖、低毒的抗真菌药物不仅具有广泛的应用前景, 同时也具有重要的临床意义。

化合物 C32 作为一种新型抗真菌药物上市, 具有独特的竞争力, 将为我国数百万深部真菌感染患者带来福音, 在世界范围内产生巨大的经济效益。

## 目前进度

目前已完成了 C32 合成路线和小试方法、体内外活性实验、初步药代动力学及作用机制的研究。

## 17. 新型抗肿瘤药物 A29 (化学药品注册分类 1)

### 适应症

抗肿瘤

### 项目简介

A29 是沈阳药科大学的专利化合物, 结构和活性有别于已经上市和正在进行临床、临床前研究的抗肿瘤药物。经初步作用机制研究, A29 是作用于黏着斑激酶 (FAK) 的选择性抑制剂。

A29 能有效地抑制 FAK 蛋白高表达的 MDA-MB-231 和 A549 细胞的增殖, 且具有良好的激酶组选择性, 在 0.5  $\mu$ M 的测试浓度下, 化合物 A29 在 26 种不同家族激酶中只对 FAK 和 ALK 的抑制活性 >80%。细胞水平研究发现, 化合物 A29 以浓度依赖性的方式诱导 A549 细胞凋亡和抑制 A549 细胞迁移。进一步研究表明, 化合物 A29 对人 CYP450 的主要代谢酶均无明显的抑制作用, 在小鼠、大鼠和人肝微粒体中具有良好的代谢稳定性, 具有开发为新药的意义。

### 项目知识产权状况

属于自主研发课题。相关研究目前申请 3 项中国专利 (申请号: 202010020158.0、202010207081.8、202010767144.5)。

## 生产使用条件

具备抗肿瘤药物及其制剂生产资质的制药企业

## 市场及经济效益预测

恶性肿瘤的治疗长期以来是一个世界性的难题,抗肿瘤新药研发被列为我国重大新药创制科技专项指南中十大疾病之首,成为创新药物研究的热点领域。研究表明,肿瘤细胞信号转导通路的异常是导致肿瘤早期发生和晚期侵袭转移的主要原因,蛋白激酶信号通路在肿瘤发生、发展过程中具有重要作用。因此,以激酶信号通路作为肿瘤治疗靶点,寻找新型抗肿瘤药物已经成为重要的研发策略。

黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 是一种细胞内的非受体酪氨酸激酶,属于酪氨酸蛋白激酶超家族。研究表明,在多种原发性和转移性人类肿瘤组织中,均有不同程度的 FAK mRNA 和蛋白的高表达,并且其表达水平与肿瘤的转移状态及恶性程度密切相关。因此,FAK 主要具有激酶依赖的催化功能和非激酶依赖的骨架功能,这两种功能在癌症的发展、早期胚胎的发育、生殖等方面都是至关重要的。A29 作为一种新型抗肿瘤药物上市,具有独特的竞争力,将为众多肿瘤患者带来福音,在世界范围内产生巨大的经济效益。本项目合成的化合物 A29 抗肿瘤作用机制确切、可靠,是一个具有开发前景的药物,将产生良好的社会及经济效益。

## 目前进度

目前已完成了 A29 合成路线和小试方法、体内外活性实验及作用机制的研究。

## 18. 新型 PROTACT 抗肿瘤药物 C5 (化学药品注册分类 1)

### 适应症

抗肿瘤

### 项目简介

C5 是沈阳药科大学的专利化合物,结构和活性有别于已经上市和正在进行临床、临床前研究的抗肿瘤药物。经初步作用机制研究,C5 是作用于黏着斑激酶 (FAK) 的一类 PROTACT 分子。

经合理药物设计,利用结合模式明确的 FAK 抑制剂 TAE-226 的衍生物或 PF-562271 的衍生物为 FAK 蛋白的配体,泊马度胺或来那度胺为 E3 连接酶 CRBN 的配体,将两个部分通过不同长短和组成的烷基链和聚乙二醇链进行连接,从而设计合成了一系列系列 PROTAC 分子。

研究表明，C5 在 0.1  $\mu\text{M}$  的浓度下，对 FAK 的抑制率均  $>50\%$ ，表明我们所设计的 PROTAC 分子能与 FAK 蛋白相结合，同时采用 Western blot 技术测试了 C5 分子对 FAK 蛋白的降解活性。我们首先选取了三个浓度梯度(0.01  $\mu\text{M}$ , 0.1  $\mu\text{M}$ , 1  $\mu\text{M}$ ) 的 PROTAC 分子与 A549 细胞孵育，然后将细胞裂解后进行 Western blot 实验，进而测试了 A549 细胞内 FAK 蛋白含量的变化。Western blot 测试结果表明：①C5 对 A549 细胞中的 FAK 蛋白具有强效的降解活性，在这三个浓度下，呈剂量依赖性地降低 FAK 蛋白水平；②其中，化合物 C5 的降解活性较强，在 0.01  $\mu\text{M}$  浓度下，对 FAK 蛋白仍有良好的降解活性，在 10 nM 浓度下，化合物 C5 对 FAK 的降解率均大于 70%。

选取化合物 C5 验证了其降解 FAK 蛋白的机制结果表明 FAK 抑制剂 TAE-226 与化合物 C5 共孵育，有效阻止了化合物 C5 对 FAK 的降解，证实了 FAK 蛋白的降解需要化合物 C5 与 FAK 蛋白相结合；同样地，来那度胺与化合物 C5 共孵育也有效地阻止了化合物 C5 对 FAK 蛋白的降解，表明 FAK 蛋白的降解需要化合物 C5 与 E3 连接酶 CRBN 相结合；蛋白酶体抑制剂 MG-132 也可以有效阻止化合物 C5 对 FAK 的降解，表明 FAK 蛋白的降解依赖于蛋白酶体。

### 项目知识产权状况

属于自主研发课题。相关研究目前申请 3 项中国专利（申请号：202010020158.0、202010207081.8、202010767144.5）。

### 生产使用条件

具备抗肿瘤药物及其制剂生产资质的制药企业

### 市场及经济效益预测

恶性肿瘤的治疗长期以来是一个世界性的难题，抗肿瘤新药研发被列为我国重大新药创制科技专项指南中十大疾病之首，成为创新药物研究的热点领域。研究表明，肿瘤细胞信号转导通路的异常是导致肿瘤早期发生和晚期侵袭转移的主要原因，蛋白激酶信号通路在肿瘤发生、发展过程中具有重要作用。近些年，PROTAC 受到了药物研发人员的广范关注。这种技术直接将靶蛋白降解，从而达到疾病治疗的目的。PROTAC 既可以单独用于疾病的治疗和克服传统靶向药物的耐药性问题，也是将来一个组合疗法的利器，前景非常值得期待。

黏着斑激酶（focal adhesion kinase, FAK）是一种细胞内的非受体酪氨酸激酶，属于酪氨酸蛋白激酶超家族。研究表明，在多种原发性和转移性人类肿瘤组织中，均有不同程度的 FAK mRNA 和蛋白的高表达，并且其表达水平与

肿瘤的转移状态及恶性程度密切相关。因此，FAK 主要具有激酶依赖的催化功能和非激酶依赖的骨架功能，这两种功能在癌症的发展、早期胚胎的发育、生殖等方面都是至关重要的。因此本课题在研究传统小分子抑制剂同时，开发能够将 FAK 蛋白降解的 PROTAC 分子，来同时阻断激酶依赖的催化功能和非激酶依赖的骨架功能。其中，PROTAC 药物的发现已成为当今药学研究的热点之一。

C5 作为一种新型抗肿瘤药物上市，具有独特的竞争力，将为众多肿瘤患者带来福音，在世界范围内产生巨大的经济效益。本项目合成的 PROTAC 分子 C5 抗肿瘤作用机制确切、可靠，是一个具有开发前景的药物，将产生良好的社会及经济效益。

### 目前进度

已完成了对化合物 C5 合成路线优化、降解活性测试以及 PROTAC 机制验证。

## 19. 四氢喹啉类 LSD1 抑制剂 W46 (化学药品注册分类 1)

### 适应症

用于胃癌的治疗

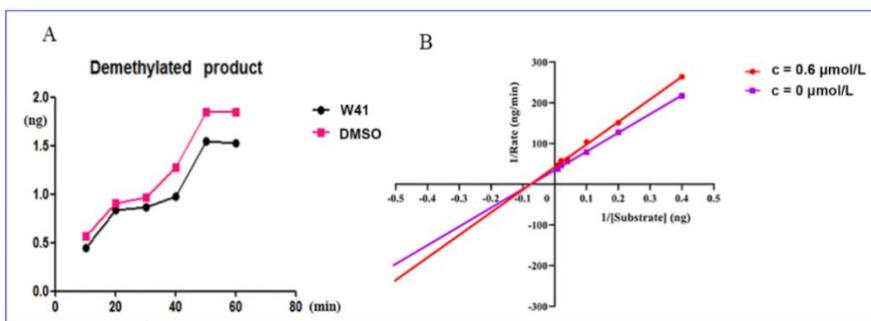
### 项目简介

四氢喹啉类 W46 (IC<sub>50</sub> = 540 nM) 为选择性 LSD1 抑制剂，同时在细胞水平可以降低 MGC-803 细胞中 LSD1 活性 (IC<sub>50</sub> = 1.13 μM)，并高效抑制 MGC-803 的增殖、诱导细胞凋亡和细胞周期阻滞。

初步类药性评价发现化合物 W46 具有更优的类药性质、人肝微粒体代谢稳定性 T<sub>1/2</sub> = 61.9 min、CL<sub>int</sub>(mic) = 22.4 μL/min/mg。初步安全性评价发现，化合物 W46 对 CYPs 无明显抑制作用。

急性毒性试验表明口服给药 1000 mg/kg 时，W46 对小鼠没有明显毒性。体内药效学评价证明 W46 为口服有效的 LSD1 抑制剂，对 MGC-803 荷瘤小鼠具有 28.6% 的抑瘤率。

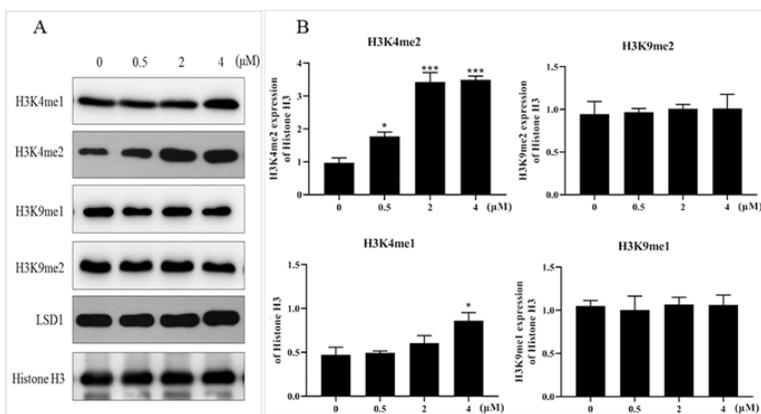
生物活性评价：分子水平试验



(A) Reversibility studies of compound W46. Jump dilution was used in this experiment, and demethylated product were quantified. DMSO was used as a blank control without inhibition, and W46 showed the same demethylation trend as DMSO. (B) Lineweaver–Burk plot of W46, The substrate was H3K4me2.

### 生物活性评价: 增殖抑制测试

IC <sub>50</sub> Cell ( $\mu$ M) <sup>a, b</sup> Compd.	MGC-803	A549	MCF-7	PC-3	THP-1
<b>W46</b>	1.75 $\pm$ 0.15	3.01 $\pm$ 0.13	9.49 $\pm$ 0.66	4.29 $\pm$ 0.15	9.63 $\pm$ 0.76



### 靶标确证

### 知识产权情况

四氢喹啉类衍生物及其制备方法和应用， 201910536807.X (已受理)

### 生产使用条件

具备抗肿瘤药物及其制剂生产资质的制药企业。

### 市场经济效益预测

已报道的 LSD1 抑制剂有六百多个，其中尚无用于肿瘤治疗的上市 LSD1 抑制剂。目前处于临床研究阶段的 LSD1 抑制剂共有 11 个，可分为不可逆性抑制剂和可逆性抑制剂两类。不可逆性抑制剂可以与辅因子 FAD 形成共价结合，阻断 FAD 参与去甲基的循环，从而发挥 LSD1 抑制活性。目前处于临床研究阶段的代表性 LSD1 抑制剂 ORY-1001、ORY-2001、GSK-2879552、IMG-7289 均以反苯基环丙胺为结构母核的不可逆抑制剂。目前已公布结构的抑制剂中，只有 Utah 大学原研、Salaris 制药公司推进临床试验的 Seclidemstat mesylate，和 Celgene 制药公司开发的 CC-90011 作为可逆性 LSD1 抑制剂处于临床研究阶段，适应症均为肿瘤。

本课题组自主研发的四氢喹啉类 LSD1 抑制剂 W46，在体外体内实验中表现出较好的活性，具有较高的市场应用前景

## 20. 苯并咪唑类 LSD1 抑制剂 A09 的研究进展（化学药品注册分类 1）

### 适应症

用于肺癌的治疗

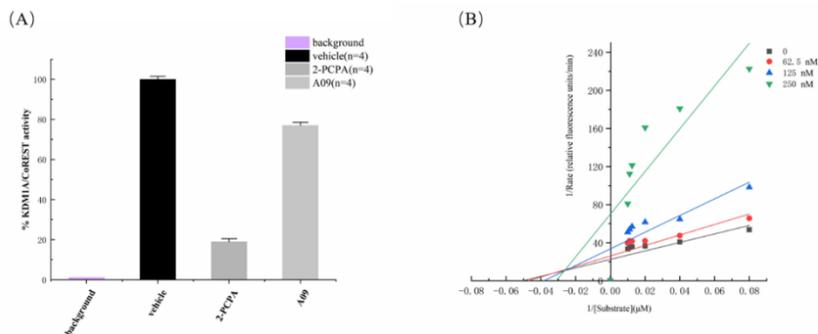
### 项目简介

苯并咪唑类化合物 A09 ( $IC_{50}= 0.065 \mu M$ ) 为选择性 LSD1 抑制剂，同时在细胞水平可以降低 H460 细胞中 LSD1 活性，并高效抑制 H460 的增殖 ( $IC_{50}= 2.06 \mu M$ )、诱导细胞凋亡和细胞周期阻滞。

初步类药性评价发现化合物 A09 具有更优的类药性质、人肝微粒体代谢稳定性  $T_{1/2} = 56.6 \text{ min}$ 、 $CL_{int}(\text{mic}) = 24.5 \mu L/\text{min}/\text{mg}$ 。进一步的 CYPs 抑制评估证明，A09 不会引起显著的 CYP450 介导的药物相互作用，产生药物-药物相互作用的风险较低。

体内药效学评价证明 A09 为有效的 LSD1 抑制剂，对 H460 荷瘤小鼠具有 64% 的抑瘤率。

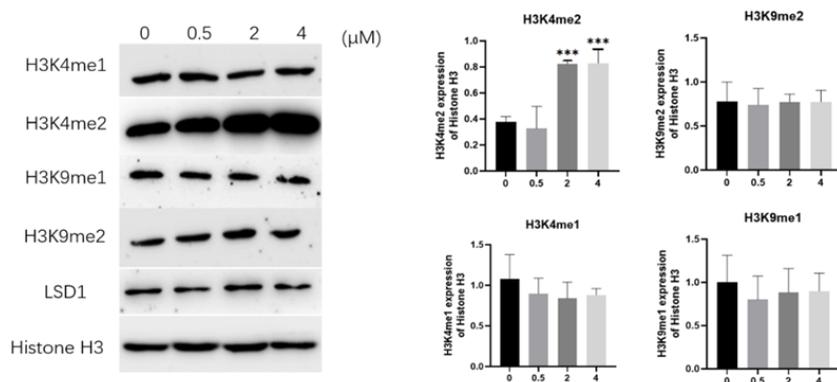
生物活性评价：分子水平试验



(A) Reversibility studies of compound A09. Jump dilution was used in this experiment. (B) Lineweaver–Burk plot for A09.

### 生物活性评价: 增殖抑制测试

Compd.	MCF-7	MCG-803	H460	HELA	A549	THP-1
A05	3.29± 0.36	5.83± 0.53	2.13± 0.18	3.86± 0.19	5.50± 0.98	6.00± 0.18
A06	4.31± 0.30	6.27± 0.18	1.58± 0.62	5.13± 0.18	6.33± 0.86	7.06± 0.23
A09	2.90± 0.32	5.85± 0.35	2.06± 0.27	2.46± 0.24	5.74± 1.03	6.15± 0.49
A11	5.72± 0.15	7.55± 0.13	1.90± 0.66	2.88± 0.15	2.45± 0.76	6.68± 0.13
A13	3.36± 0.13	6.47± 0.46	1.87± 0.19	3.41± 0.21	4.08± 0.63	4.87± 0.21
32	16.87± 0.23	12.37± 0.20	3.39± 0.30	10.90 ± 0.13	9.73± 0.78	33.97± 0.29



### 靶标确证

## 知识产权情况

一种新型 LSD1 抑制剂及其制备方法，申请号：已提交审批中。

## 生产使用条件

具备抗肿瘤药物及其制剂生产资质的制药企业。

## 市场经济效益预测

已报道的 LSD1 抑制剂有六百多个，其中尚无用于肿瘤治疗的上市 LSD1 抑制剂。目前处于临床研究阶段的 LSD1 抑制剂共有 11 个，可分为不可逆性抑制剂和可逆性抑制剂两类。不可逆性抑制剂可以与辅因子 FAD 形成共价结合，阻断 FAD 参与去甲基的循环，从而发挥 LSD1 抑制活性。目前处于临床研究阶段的代表性 LSD1 抑制剂 ORY-1001、ORY-2001、GSK-2879552、IMG-7289 均以反苯基环丙胺为结构母核的不可逆抑制剂。目前已公布结构的抑制剂中，只有 Utah 大学原研、Salaris 制药公司推进临床试验的 Seclidemstat mesylate，和 Celgene 制药公司开发的 CC-90011 作为可逆性 LSD1 抑制剂处于临床研究阶段，适应症均为肿瘤。

本课题组自主研发的苯并咪喃类 LSD1 抑制剂 A09，在体外体内实验中表现出较好的活性，具有较高的市场应用前景。

## 合作方式

联合开发。

## 21. 具有抗纤维化作用的 ATX 抑制剂候选药物（化学药品注册分类 1）

### 适应症

纤维化

### 项目简介

本课题组以 GLPG1690 为参照分子（阳性药物），设计并合成了化学结构和作用模式新颖的咪唑类 ATX 抑制剂，从中获得了纳摩尔甚至亚纳摩尔级别的 ATX 抑制剂，其中，候选化合物 L-144 以及 L-165 的  $IC_{50}$  值分别为 1.01 nM 以及 0.43 nM，体外 ATX 酶活性均优于 GLPG1690（ $IC_{50}=1.31$  nM）。其中，活性突出的抗纤维化候选化合物 L-144 的临床前研究工作入选 2020 年度辽宁省重点研发计划项目，有望成为极具市场竞争力的抗纤维化 I 类新药候选，为肺纤维化治疗领域提供新的分子。

建立了博来霉素介导的小鼠肺纤维化模型，对优选化合物 L-144 和 L-165

进行了体内活性研究，初步评价了其对于肺纤维化组织的改善作用。采用 H&E 染色及 Masson 染色方法对肺组织切片进行分析，结果表明，所测试化合物均表现出较显著的肺组织保护作用，且其保护作用不亚于阳性对照 GLPG1690，显示出在纤维化疾病中的良好应用前景。

### 项目知识产权状况

现已申请了中国发明专利（申请号 202010070245.7、202010043108.4）。

## 22. 抗肿瘤药 DHDK（化学药品注册分类 1）

### 适应症

适用于乳腺癌、肺癌、人皮肤恶性黑色素瘤、前列腺癌、卵巢癌、结肠癌、胃癌等多种恶性肿瘤的治疗，联合化疗或辅助放疗以及作为化疗辅助治疗剂。

### 项目简介

化学新药 1,7-二-(4-羟基苯基)-庚烷-1,4-二烯-3-酮 (DHDK)，为姜黄素类似物，源自中药槲寄生（制备与用途专利已授权），现经全合成获得（化学合成专利已进入实审阶段），具有完全自主知识产权。DHDK 抗肿瘤活性比姜黄素更高、抗癌谱更广，对多种癌细胞均表现出良好的抑制活性，尤其对乳腺癌、肺癌、人皮肤恶性黑色素瘤细胞的抑制率显著高于顺铂；DHDK 具有良好的成药性，采用人乳腺癌细胞 MCF-7 异种移植法，以荷瘤裸鼠为模型，通过给予胶束给药系统开展了 DHDK 在体内的抗乳腺癌活性与毒性学研究，结果显示该药在体内抗乳腺癌效果良好，未发现潜在毒性。因此，DHDK 具有高效低毒的特点，符合当今追求疗效的同时注重患者生存质量的抗癌理念，极具开发前景。

### 项目知识产权状况

授权专利：一种具有抗肿瘤活性的二芳基庚酮类化合物的制备和用途 (ZL 2011 1 0455684.0)

### 生产条件

DHDK 合成工艺较简单，起始原料廉价易得，各步骤均可得到较高收率。合成工艺中无剧毒试剂使用，环境友好。其中，酯还原为醇需用到氢化铝锂，酮与醛的反应需用到二异丙基胺基锂；同时酮与醛的反应条件为无水、无氧，低温 (-78℃)，工业生产中需使用特殊的除水除氧低温反应设备。载药胶束采用薄膜分散法制备，制备过程中无危险、剧毒类试剂使用，绿色环保，操作过

程简便，无需特殊设备，辅料价格成本低廉，适合工业化大生产。

## 市场及经济效益预测

近年来，癌症患病率逐年升高，同时个体化治疗方案日渐成熟。因此，在治疗癌症的同时，尽量降低抗癌药物的毒性，寻找高效、低毒的抗癌药物是目前癌症治疗药物开发的方向。DHDK 在发挥抗癌作用、延长生存期的同时，将为患者生存质量的提高提供更多的机会和选择。经典的源自植物的抗癌药物紫杉醇的全球年销售额高达 50 亿美元，但普通紫杉醇注射液的严重不良反应限制了其在临床上的应用，而近几年开发的紫杉醇纳米制剂价格昂贵，病人在经济上难以承受，DHDK 作为我国完全自主知识产权的原创 1.1 类新药，具有巨大的潜在价格优势、市场需求和占有率。胶束制剂目前只在少数国家上市，因此该载药胶束工艺优化完成后，为进一步增加我国纳米制剂在市场的占有率提供更多的可能。由此可以预测，DHDK 抗肿瘤靶向胶束注射液将具有广阔的市场前景，上市后将带来不可估量的市场和经济效益。

## 目前进度

已完成临床前相关药学研究，包括：

- 1) DHDK 的全合成工艺优化；
- 2) DHDK 载药胶束的制备；
- 3) DHDK 及其载药胶束的质量标准研究；
- 4) 采用 MTT 方法对 12 种肿瘤细胞系的抑制率进行了体外测定；
- 5) 采用人乳腺癌细胞 MCF-7 异种移植法，以荷瘤裸鼠为模型，评价了 DHDK 在体内的抗肿瘤效果；
- 6) 以 SD 大鼠为模型，完成了 DHDK 在体内的药动学及组织分布研究；
- 7) 采用 MTT 方法考察了 DHDK 对正常细胞的细胞毒性；
- 8) 以昆明种小鼠为模型考察了 DHDK 的肝肾毒性；
- 9) 通过免疫组化的方法，以裸鼠为模型，考察了 DHDK 对各组织的毒性。

正在进一步完善的研究工作：

- 1) DHDK 全合成中醛酮缩合工艺的进一步优化；
- 2) DHDK 载药胶束工艺的进一步优化。

## 转让方式

转让现有研究资料与专利权属。

## 23.2-乳酰氨基苯甲酸类化合物（化学药品注册分类1）

### 适应症

适用于急慢性风湿性关节炎、骨关节炎、痛风性关节炎、幼年性关节炎、滑囊炎、腱鞘炎、关节囊炎、胃炎和胃及十二指肠溃疡等各种炎症，以及静脉血栓、动脉血栓、毛细血管血栓等各种血栓性疾病或与血栓有关的心脑血管疾病的治疗与预防。

### 项目简介

该类化合物 2-(2-羟基)丙酰胺基苯甲酸 (HPABA) 及其结构修饰物 2-乳酰氨基-5-三氟甲基苯甲酸 (HFBA) 均具有非常显著的抗炎、抗血小板凝集、抗血栓等活性。其化学结构与阿司匹林类似，但其疗效显著提高、胃肠道反应显著降低。其中，HPABA 是一种由海洋真菌次级代谢产物中提取分离得到的新型化合物，为乙酰水杨酸类似物，具有抗炎、抗血栓活性且与阿司匹林比较副作用更小。为了进一步提高药物活性，对 HPABA 进行了结构修饰得到了 HFBA。以大鼠为模型，研究了其在体内的药动学行为、代谢和排泄规律，并通过促炎症因子测定、体外抗血小板凝集实验等考察了 HPABA 与 HFBA 的抗炎和抗血小板聚集活性。结果表明，HFBA 比 HPABA 具有更高的生物利用度及更强的药效，同时胃肠道副作用进一步降低。

### 项目知识产权状况

拥有两项授权专利：

- 1) 一种苯甲酸类化合物及其制备方法和应用 (ZL 2012 1 0541957.8)；
- 2) 2-乳酰氨基苯甲酸的制备方法与应用 (ZL 2017 1 0043164.6；PCT/CN2018 /072740)；

### 生产条件

HPABA 和 HFBA 全合成工艺简单，起始原料廉价易得，各步骤及总收率均较高；反应条件温和，操作简便，各步骤均易实现；生产过程环保，无剧毒危险试剂使用，环境友好。企业生产无需特殊设备，生产成本低廉，极易形成规模化工业生产。同时，该化合物的普通片剂制备工艺简便，适合大规模工业化生产；无需特殊包材，降低生产企业包装和运输成本。

### 市场及经济效益预测

阿司匹林作为“医药史上三大经典药物”之一，市场销量巨大，在失去专利保护的情况下原料药全球年需求量 4000~5000 吨，销售额高达 10 亿美元，

但严重的胃肠道不良反应是阿司匹林等非甾体抗炎药不容忽视的一个问题,对病人的生活质量和服药依从性产生了不可忽视的影响。2017 年中国终端销售阿司匹林肠溶片销售额为 22.52 亿元,拜耳公司占据 74.21%。HPABA 和 HFBA 是我国完全自主知识产权的原创 1.1 类新药,由于其胃粘膜刺激性小且具有比阿司匹林更高的抗炎与抗血小板聚集活性,在临床上有巨大的潜力成为阿司匹林的完美替代品,一旦上市,HPABA 和 HFBA 可以最简单的常规片剂口服给药,大大降低了制成肠溶片的工艺成本,这无疑使该药物拥有强大的价格优势,同时市场需求量和占有率也将极具竞争优势,不难预测 HPABA 和 HFBA 的经济效益将会相当可观。

### 目前进度

已完成临床前相关药学研究,包括:

- 1) 已完成 HPABA 抗血栓活性及其作用机制初探;
- 2) 已完成采用对 HFBA 的抗炎及抗血小板凝聚活性的评价;
- 3) 已完成 HPABA、HFBA 对大鼠胃黏膜的刺激性考察;
- 4) 已完成 HPABA、HFBA 及其制剂质量标准研究;
- 5) 已完成 HPABA、HFBA 在大鼠体内药动学、生物转化及排泄特征的研究;
- 6) 已完成 HPABA 大鼠在体肠吸收研究;
- 7) 已完成 HPABA、HFBA 在不同种属间的血浆蛋白结合率研究;

### 转让方式

转让现有研究资料与专利权属。

## 24. 注射用 XJ 脂质体 (化学药品注册分类 1)

### 适应症

抗肿瘤

### 项目简介

XJ 脂质体采用了前体脂质体法制备脂质体,克服了传统方法不能大生产的缺点,选用脂质体作为其载药系统,有效提高 XJ 溶解度和生物利用度,改变体内靶向分布,同时将脂质体制备成注射用冻干粉针,提高药物稳定性和脂质体的稳定性,更加适合抗肿瘤治疗。XJ 在技术方面具有同行业领先,国际先进水平。具有极大的发展前景和应用价值,开发成功,意义巨大,必然带来可观的经济效益和社会效益。必将为广大癌症患者带来福音。本课题在药学研

究、药理学评价和安全性评价及药物动力学方面进行了深入的研究，具有较扎实的工作基础。

### 项目知识产权状况

已申请专利，ZL201210111919.9、ZL201110454185.X、ZL201010186783.9。

## 25. 注射用去铁胺-八臂星型聚乙二醇结合物（化学药品注册分类1）

### 适应症

地中海性贫血、铁蓄积性疾病、组织再生、镰刀状细胞疾病等

### 项目简介

去铁胺是一种经典的铁螯合剂类药物，广泛应用于铁蓄积性疾病中。但由于去铁胺极短的半衰期（约 5.5 分钟）和不可忽视的毒性极大地限制了其在临床治疗上的应用。为了克服这些固有缺陷，本项目中将去铁胺共价修饰于八臂星型聚乙二醇的各个支链末端制成大分子结合物。这种去铁胺-八臂星型聚乙二醇结合物具有可靠的铁离子螯合能力和良好的注射安全性，可以显著降低去铁胺的毒性并有效地清除细胞内过量蓄积的铁。除此之外，该结合物可以将去铁胺的体内循环半衰期延长约 190 倍。

### 项目知识产权状况

已申请专利：202010205818.2

### 生产使用条件

普通合成条件及设备

### 市场及经济效益预期

作为一种传统的铁螯合剂，去铁胺在清除体内铁蓄积的治疗中有着不可撼动的地位。由于其极短的半衰期造成临床用药时需进行长达约 10 小时的皮下或静脉单剂量给药，这极大增加了患者在接受治疗过程中的痛苦，降低了治疗的顺应性。因此，改善去铁胺的药动力学特性并降低其毒性仍然是一条铁螯合剂类药物的重要研发方向。本项目中的去铁胺-八臂星型聚乙二醇结合物可以通过静脉注射的方式进行给药，且具有优秀的长效性和安全性，可以显著降低给药治疗的时间和频率，极大的增加患者治疗的顺应性、降低痛苦，为患者带来福音。除此之外，这种大分子结合物还具有易合成的优点，且无需复杂的合成设备及严苛的反应条件即可合成制备，表现出良好的可生产性。具有广阔的市场前景。

## 目前进度

目前已完成去铁胺-八臂星型聚乙二醇结合物的合成、体外药效学评价和体内药动学特性等研究。

## 26. 紫杉醇纳米水凝胶制剂（化学药品注册分类1）

### 适应症

抗肿瘤

### 项目简介

本项目提供一种以纳米水凝胶为载体材料的紫杉醇制剂。纳米水凝胶具有结构稳定、生物相容性好等特点。制备纳米水凝胶所用的原料为沈阳药科大学的专利化合物。以该原料作为单体及交联剂，可经一步反应制备纳米水凝胶颗粒。该原料结构为胱氨酸衍生物，因此纳米水凝胶具备了生物可降解性能，及对癌细胞内的谷胱甘肽的还原响应功能，载药后能够被动靶向癌细胞。载药和药物释放实验表明，该纳米水凝胶的载药量能够达到 20%，且在 5 小时内可累积释放 50% 的紫杉醇药物。细胞毒性实验证明，该纳米水凝胶材料对肺癌，宫颈癌等癌细胞均无毒性。因此，该紫杉醇纳米水凝胶制剂展现出良好的应用潜力和深入研究价值。该纳米水凝胶颗粒还可作为其他与紫杉醇物化性质相近的药物的载体，进一步拓展其用途。

### 项目知识产权状况

属于自主研发课题。相关研究目前获得 2 项国内专利授权（授权号：201610005310.1；201810811450.7）。

### 生产使用条件

具备抗肿瘤药物制剂生产及研发资质的制药企业

### 市场及经济效益预测

紫杉醇作为一种广谱、高效的抗癌药，已广泛应用于一线临床，本项目开发的新型的紫杉醇纳米水凝胶制剂，不同于已上市剂型，制备工艺简单、成本低廉、易于放大生产，有望产生可观的经济效益。

## 目前进度

目前该项目处于实验室研究阶段。单体的合成及纳米水凝胶的制备工艺较成熟，正逐步开展药效学，药代动力学实验。

## 27. 新型抗非小细胞肺癌候选药物 SCP7-01 (化学药品注册分类 1)

### 适应症

非小细胞肺癌

### 项目简介

肺癌是全球恶性肿瘤病死率最高的肿瘤，其中 80-85%为非小细胞肺癌。化疗药物、分子靶向药物的广泛应用在很大程度上改善了肺癌的治疗效果，但在治疗过程中产生的多药耐药，使得晚期转移性非小细胞肺癌患者生存率仍然很低。SCP7-01 是以本课题组从天然植物地胆草中得到的倍半萜内酯为前体，经结构优化、活性筛选、前药设计获得的倍半萜内酯衍生物，可实现工业化制备。初步药效学表明，SCP7-01 可显著抑制肺癌细胞增殖、诱导其凋亡和细胞周期阻滞。体内药效学验证 SCP7-01 能显著抑制异位荷瘤裸鼠肿瘤组织的生长，但对裸鼠体重和其它脏器指数无显著影响。与以往的抗肺癌药物作用机制不同，SCP7-01 通过抑制 TrxR 导致肿瘤细胞内活性氧累积、破坏氧化还原平衡，从而杀灭肿瘤细胞。SCP7-01 属于原创药 (first-in-Class)，具有重大的科学意义、重要的医疗价值和社会价值以及巨大而潜在的经济价值。

### 项目知识产权状况

SCP7-01 为全新化合物，经查新检索未见文献报道。现已申请相关发明专利 (202010020906.5)

### 生产使用条件

具备药材提取、化学合成设备和仪器

### 市场及经济效益预测

肺癌已成为我国引起恶性肿瘤死亡的首位原因，且发病率和死亡率仍在持续迅速上升。从上世纪 80 年代到现在的 40 年时间内，我国肺癌死亡率上升了近 5 倍。预计未来 10 年内，我国肺癌患者数量将超过 100 万。全球市场预计 2021 年能达到 180 亿美元的规模。SCP7-01 作为具有自主知识产权的一类专利新药，按其占抗肿瘤药物市场份额 1/60 估计，其年销售额可达 3 亿美元，将成为肿瘤治疗领域中不可忽视的一股力量，不仅能够为目前国内、外临床上抗非小细胞肺癌药物增添一个新的品种，取得巨大的经济效益，还可为我国提供一个完全自行研制开发的具有自主知识产权的一类专利新药，为肿瘤患者带来新的希望，兼具显著的社会效益。

### 目前进度

课题组通过对地胆草中大宗化合物进行碱水解,获得了大量的具有吉玛烷型倍半萜内酯骨架的前体,解决了天然产物来源问题,具有工业化的制备工艺。随后我们进行了一系列结构修饰并合成了 50 多个化合物,最终获得了活性最好的 SCP7,该化合物对多种肿瘤细胞系具有良好的抗肿瘤活性,特别是对非小肺癌细胞活性是同类临床候选药物小白菊内酯活性的 5 倍。进一步通过 Michael 加成修饰成二甲胺盐酸盐、二甲胺富马酸盐等前药,其中前药 SCP7-01 具有较好的溶解度、较高的生物利用度,并可在血液中缓慢释放为原型药物 SCP7 发挥药效。SCP7-01 化学合成工艺简单,具备较好的工业基础。

## 28. 从知母中开发治疗 AD 的一类新药 (化学药品注册分类 1)

### 适应症

阿尔兹海默症 (AD)

### 项目简介

传统中药知母中的知母皂苷类化合物具有治疗老年痴呆、神经保护、降血糖、增强免疫力、抗衰老等多种功效,且由于知母对老年痴呆和神经保护的作用十分显著,引起越来越多国内外学者对知母的关注和重视。

课题组将知母中提取分离得到的高纯度知母皂苷元为母体,以计算机辅助药物设计为指导,对其进行结构修饰和改造,得到系列化合物,并从中筛选出了具有抗 AD 作用的先导化合物,相关化合物均已申请专利保护。经体外活性实验研究发现,多个化合物具有十分显著的抗阿尔茨海默病活性。其中 ZMZGY-S 具有较好的抑制  $\beta$ -淀粉样蛋白聚集和纤维形成的活性,进一步药效评价表明 ZMZGY-S 具有提高多种痴呆模型的学习记忆,同时具有预防和治疗老年痴呆的功效,具有开发抗 AD 新药的前景。

### 项目知识产权状况

已申请发明专利:知母中菝葜皂苷元及其衍生物的制备方法及其医药新用途 CN200910258515.0; 菝葜皂苷元衍生物及其制备方法和用途 CN108117580 A

### 市场及经济效益预测

阿尔茨海默病(俗称老年痴呆, Alzheimer's disease)是一种进行性发展的致死性神经退行性疾病,临床表现为认知和记忆功能不断恶化,日常生活能力进行性减退,并有各种神经精神症状和行为障碍,导致患者不能独立生活。

随着社会人口老龄化，阿尔茨海默病发病率有逐年增加的趋势。目前我国超过 60 岁的老人约有 1.29 亿，占总人口的 10.15%，从而使我国提前进入老龄化社会。据不完全统计到 2025 年，世界范围内人老年性痴呆的患病人口将达到 220 万。在我国，老年痴呆症多发生于 65 岁以上老人，约占 4%~5%，75 岁以上的约占 10%，85 岁以上约占 20%，提示老年人年龄每增加 10 岁，痴呆的患病率增加 1 倍。因此，研究和开发治疗阿尔茨海默病的药物有重要的临床和社会意义，应用市场广阔。

### 目前进度

按照国家《药品注册管理办法》对化学药品 1 类新药的要求，对候选化合物 ZMZGY-S 及其衍生物正在进行系统、规范的临床前评价工作。目前已完成(1) ZMZGY-S 原料制备工艺、衍生物的合成工艺；(2) 体外抑制  $\beta$ -淀粉样蛋白聚集和纤维形成的活性研究；(3) 体内药效和药代学评价以及急毒等安全性试验。

### 合作方式

共同开展临床研究；或转让该系列化合物的相关专利。

## 29. 从瑞香属植物中开发具有肝癌治疗作用的药物（化学药品注册分类 1）

### 适应症

肝细胞癌（HCC）

### 项目简介

瑞香科（Thymelaeaceae）瑞香属（Daphne）植物多为落叶或常绿灌木或亚灌木，约有 95 种，主要分布于地中海、中亚、东亚以及东南亚地区。我国有 44 种，主产于我国西南和西北部，其中芫花、黄瑞香、毛瑞香、凹叶瑞香、尖瓣瑞香、白瑞香、长白瑞香以及唐古特瑞香等均可入药。自 20 世纪 70 年代初，关于瑞香属植物的抗肿瘤活性报道日益增多，其中瑞香属植物中两种代表性抗肿瘤成分，瑞香烷型二萜和异戊烯基黄酮类已经成为了新的研究热点。

我国是全球肝癌发病率最高和死亡人数最多的国家，目前临床上用于治疗肝癌的药物非常局限。课题组前期从瑞香属植物中发现了一系列具有肝癌细胞抑制作用的瑞香烷型二萜、异戊烯基黄酮等成分，并首次发现它们可以通过靶向调控 Hippo/YAP 通路发挥药效。其中，瑞香烷型二萜芫花烯和异戊烯基黄酮 Daphnegiravone D（DGD）在肝癌细胞抑制方面具有低毒、高效的特点。

### 项目知识产权状况

已申请发明专利：黄烷黄酮衍生物及其制备方法和用途 CN 111518090 A；  
芫花根中总黄酮及其提取方法和应用 CN 111214588 A；祖师麻抗肝癌活性总  
黄酮的制备及其应用 CN 111514212 A；黄瑞香中的异戊烯基黄酮类化合物及  
其用途 CN 111423403 A。

### 生产使用条件

提取分离及合成工艺的反应过程稳定，工艺成本较低，环境污染少，操作  
简便利于生产，可实现从原料药到制剂的工业化生产。

### 市场及经济效益预测

目前，我国每年有约 12 万人死于肝癌。尽管索拉非尼在肝癌患者中表现  
出更优的生存获益，然后随着临床的广泛应用，在使用索拉非尼 6 个月内即出  
现不同程度的耐药现象。这意味着对于肝癌的攻克仍然任重道远，开发治疗肝  
癌的新的靶点和发现更多的先导化合物意义重大，应用市场广阔。

### 目前进度

按照国家《药品注册管理办法》对化学药品 1 类新药的要求，对候选化合  
物 DGD 及其衍生物正在进行系统、规范的临床前评价工作。目前已完成（1）  
DGD 的全合成工艺；（2）体外抑制肝癌细胞活性研究；（3）体内药效及毒性等  
安全性试验。

### 合作方式

共同开展临床前研究；或转让该系列化合物的相关专利。

## 30. 具有国内外专利的抗肺癌新药（化学药品注册分类 1）

### 适应症

肺癌

### 项目简介

本新药建立在高通量筛选了数百种中国和东南亚民间用于抗癌生药的提  
取物后，用活性追踪的方法发现了抗肺癌活性最强的化合物，细胞实验证明此  
化合物活性是紫杉醇的 20 倍，机制研究发现此化合物抗癌源于诱导细胞凋亡，  
因而毒性极低，口服没有测到毒性，注射毒性很低。抗癌通量研究发现此化  
合物对死亡受体途径和线粒体途径、细胞周期阻滞、细胞自噬都有活性。且与  
现有上市药品皆不同。

美国和以色列有此类药物在做 II 期临床，所以此类药物的研究应该重视。

本项目得到了“十一五”重大新药创制药品大平台的资助。

### 项目知识产权状况

已经申请国内专利和 PCT 专利。

### 市场及经济效益预测

肺癌的发病率和死亡率均居癌症之首。中晚期病例治疗花费大且收效小(5 年生存率仅约 10%)。虽然经过四十多年的努力,科学家已发现几十种有效的抗肿瘤药物。但对多数常见实体瘤如肺癌、肝癌、结肠癌及胰腺癌等还缺乏有效药物;现在紫杉醇是临床抗肺癌的一线药物,本化合物的体外抗肿瘤作用是紫杉醇的 20 倍。因而市场前景和经济效益可观。

### 目前进度

已经完成半合成路线,可以稳定大量的获得化合物,通过前药研究,极大改进了生物利用度,初步药效学和急毒研究已经结束。正在进行制剂研究。

## 31. 结肠炎治疗和 CAC 化学预防一类新药 WIR (化学药品注册分类 1)

### 适应症

结肠炎的治疗及结肠炎相关癌症的化学预防

### 项目简介

结直肠癌是临床上常见的消化系统恶性肿瘤之一,是第三大恶性肿瘤,而其发病原因只有 20% 可以归结为遗传因素。而结肠炎相关肠癌(colitis associated cancer, CAC)是肠癌的一种亚型,8%~20% 的炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)患者在未来 30 年内会发展成 CAC,与炎症性肠病 IBD 密切相关。由于从 IBD 到结直肠癌的早期发生的过程中并无明显的症状改变,不容易引起重视,因此 CAC 患者的诊断发现相对较晚,甚至发生了转移,给临床治疗增加了难度。且在炎症性肠病中,溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者累积发生 CAC 的几率也高达 18%~20%,而克罗恩病(Crohn's disease, CD)的多年累积诱发 CAC 的几率也达到 8%。相比于偶发性结直肠癌,CAC 的发病年龄要提前 15~20 年。在过去的 30 多年,人类的生活水平不断提高,饮食结构也发生了很大改变,包括我国在内的多数国家 CAC 发病率呈逐年上升趋势,由于从 IBD,如 UC,到结直肠癌的早期发生的过程中并无明显的症状改变,不容易引起重视,因此 CAC 患者的诊断发现相对较晚,有些在就诊时已发生了转移,大大增加了临床治疗难度。目前临床上治疗结肠炎药物因为干扰免疫系统而有可能进一步诱发 CAC,这一恶性循环

给结肠炎的治疗和 CAC 的化学预防带来了难题。本课题组前期从临床治疗结肠炎的中药复方中筛选、制备得到的有效单体 WIR。且和阳性药物柳氮磺吡啶相比，WIR 组不会引起大量癌变，说明 WIR 与阳性药物相比较不会干扰免疫系统而放大癌症因素的效果。其作用机制为靶向调控 CAC 关键 mirRNA 的表达。因而项目解决了目前临床上治疗结肠炎药物因为干扰免疫系统而进一步诱发 CAC 的问题，可有效实现结肠炎的治疗和 CAC 的有效化学预防

### 项目知识产权状况

有效成分的制备方法和医疗用途已申请专利

### 生产使用条件

有常规设备，常规提取、分离条件，常规生产线。HPLC 法定量分析测定主要有效成分，薄层色谱定性分析鉴别特征成分。已经过初步方法学考察，重复性好、专属性强。

### 市场及经济效益预测

随着人类的生活水平不断提高，饮食结构也发生了很大改变，包括我国在内的多数国家 CAC 发病率呈逐年上升趋势，而目前临床上治疗结肠炎药物因为干扰免疫系统而有可能进一步诱发 CAC，形成了一个恶性循环，给结肠炎的治疗和 CAC 的防治带来了难题。WIR 的深入开发，能克服目前临床治疗结肠炎药物的致癌风险，同时对于 CAC 具有显著的预防和早期治疗的作用，其作用机制明确，对临床治疗结肠炎预防 CAC 具有重要的意义，市场前景广阔。

### 目前进度

目前已完成 WIR 的制备工艺、质量标准、杂质分析和部分药效学实验、作用机制分析和初步的急性毒性实验。

## 32. 治疗阿尔茨海默症新药 XJ8 (单体) (化学药品注册分类 1)

### 适应症

阿尔茨海默症

### 项目简介

XJ8 为从活血化瘀中药中分离鉴定的具有抗阿尔茨海默症作用的单体化合物。在前期的研究工作中，XJ8 对痴呆小鼠和大鼠模型均表现出了显著的改善学习记忆的作用，药效优于阳性对照药美金刚和多奈哌齐，有效剂量为美金刚的四分之一。且在 400 倍治疗剂量下，对实验动物未表现出毒性。作用机制

研究表明, XJ8 在体内外对于小胶质细胞过度活化引起的神经炎症均具有显著的抑制作用, 对于雌激素  $\alpha$  受体具有选择性抑制作用。

#### 项目知识产权状况

化合物合成工艺和医药用途已申请相关专利。

#### 生产使用条件

有常规设备, 常规提取、分离条件, 常规生产线。

#### 市场及经济效益预测

随着社会发展和人口老龄化的出现, 老年痴呆症又称阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD), 现已成为继心血管疾病、恶性肿瘤、脑卒中之后老年人的第四大杀手。基于 AD 发病的神经炎症和氧化应激发病机制, 目前对于减轻 AD 患者脑内炎症反应、对抗氧化性损伤、延缓病情发展的药物主要集中在非甾体抗炎药 (NSAIDs)、雌激素等药物、神经酰胺、褪黑素等, 但其临床疗效并不乐观。另外, 长期应用 NSAIDs 可导致严重的胃肠道反应和肾功能障碍等, 而大量使用人工合成的雌激素则可能会诱发癌症。上述原因极大地限制了它们在临床上的使用。因此, 安全性高、多靶点作用的治疗 AD 的中药新药具有广泛的市场前景和较高的经济效益。

#### 目前进度

化学、药效学工作、初步毒性实验已完成。

### 33. 肠保护作用甘草活性分子 (化学药品注册分类 1)

#### 适应症

肠粘膜损伤及肠道菌群失调。

#### 项目简介

肠粘膜及肠道菌群对人体营养成分的吸收及肠道的内稳态均起到了决定性的作用。其中肠粘膜所组成的肠粘屏障在发挥营养成分吸收功能的同时, 也具有保护肠道内毒素进入血液、调节人体必要营养分子吸收等重要生物学功能。因此, 近年来表明肠道的屏障功能与多种疾病, 如老年痴呆、糖尿病等具有密切的联系。而肠道菌群更是与腹泻、肥胖甚至肿瘤发生等多种疾病的发病紧密关联。因而, 维护肠道的内稳态 (粘膜及菌群) 对人体整体的健康具有重要的意义。

项目以药食同源品甘草中的活性分子为开发目标, 所得活性分子具有促进

肠粘膜增殖修复、维护肠道菌群的功效。

#### 项目知识产权状况

已申请有效成分的部分医疗用专利。

#### 生产使用条件

有常规设备，常规提取、分离条件，常规生产线。

#### 市场及经济效益预测

肠道粘膜的损伤及菌群失调在多种疾病中均有发生，如炎症性肠病（溃疡性结肠炎及克罗恩病）患者、一般性慢性结肠炎患者（腹痛及腹泻为主要症状）、严重烧伤创伤及大手术后的肠外营养患者、长期服用抗生素患者及肝病患者（肝病患者胆汁酸异常分泌引起肠道内稳态失调）等等，因而产品的受众面广。同时又因甘草来源活性分子的成本较低及我国抗生素使用广泛、肝病及肠道疾病患者数量庞大等因素，因此产品具有良好的经济效益预期。

#### 目前进度

已经完成活性分子多批次的体内外活性确认工作。

### 34. AKW-1 抗脑中中药创新药（化学药品注册分类 1）

#### 适应症

脑卒中

#### 项目简介

来自传统中药中的活性成分 AKW-1，可通过调控 TLR4/NF- $\kappa$ B、NLRP3/Caspase-1 关键信号通路，抑制小胶质细胞过度活化介导的神经炎症，有效缓解脑卒中。目前已完成 AKW-1 的制备、纯化工艺，样品纯度>99%（HPLC，UV）；AKW-1 的实验室合成工艺；AKW-1 符合 Lipinski 类药五原则；细胞水平、动物水平的抗神经炎症活性评价，体内外代谢产物分析及急性毒性初步评价；AKW-1 纳米结晶制备工艺。

#### 项目知识产权状况

有效成分的制备方法和医疗用专利申请材料准备中。

#### 生产使用条件

有常规设备，常规提取、分离条件，常规生产线。

#### 市场及经济效益预测

目前，针对缺血性脑卒中的治疗药物主要是溶栓类药物，包括重组组织型

纤溶酶原激活剂、抗凝类药和抗血小板聚集类药。然而这些药物在治疗过程中仍有诸多缺点和禁忌,如阿替普酶在溶栓治疗过程中存在出血风险以及因血管源性水肿而引起呼吸道梗阻。我国中医治疗脑卒中具有悠久的历史,中药作为我国医药文化的瑰宝,因其多靶点、毒副作用小等特点在脑卒中治疗过程中形成了独特的治疗优势。《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》中也强调了以中药治疗缺血性脑卒中的可行性。

以抑制小胶质细胞异常活为靶标是寻找脑卒中防治药物的行之有效的新策略。AKW-1 为目前筛选得到的基于这一新作用机制、成药性评价最佳的分子之一。

### **目前进度**

已完成 AKW-1 的体内、外药效评价,作用机制研究,体内代谢,初步安全性评价,合成工艺。

## **35. 治疗溃疡性结肠炎新型靶向 GR 调节剂 C-1 (化学药品注册分类 1)**

### **适应症**

克罗恩病、溃疡性肠炎

### **项目简介**

C-1 为来自天然植物药中获得可靶向作用受体 GR 的新型调节剂,单独使用具有替代地塞米松(Dex)治疗克罗恩肠炎等免疫性疾病,与地塞米松(Dex)合用可降低激素依赖、耐受、生长发育、糖代谢异常等极端副作用,用于激素的替代剂。该前药可开发成注射剂、乳剂、滴眼液、软膏等,目前已完成多种动物模型的药效评价、分子机制包括基因报告等内容,具备成熟的提取工艺,有待企业或研究所参与。

### **知识产权**

单体制备方法和医药用途专利已申请。

### **生产使用条件**

常规提取分离、制备条件。

### **市场及经济效益预测**

世界范围内 15-40 岁的年轻人是克罗恩溃疡性肠炎高发人群。地塞米松(Dex)等激素类为治疗首选药物,但却无法治愈该类疾病,长期或超量使用带来的生长发育、骨质疏松、肌肉脾脏萎缩、糖尿病等副作用不可克服。国际

医疗提出了在分子水平上以靶点药物治疗克罗恩肠炎的新策略,安全有效的替代品势在必行。激素替代剂的开发具有应用范围广、适应症多样、应用价值高的优势,包括“轻、缓、急、慢”等各类病症的治疗具有实用性,该新药开发具有广泛的市场前景和较高的经济价值。

### 目前进度

化学、药效学、机制、初步毒性实验已完成。

## 36. 基于MDM2-p53机制的新型抗肿瘤药物SH402(单体化合物原料+制剂)(化学药品注册分类1)

### 适应症

抗肿瘤。适用于宫颈癌。

### 项目简介

宫颈癌是妇科常见的恶性肿瘤,是导致女性死亡的主要疾病之一。据报道,全世界每年有47万例宫颈癌新增病例,世界各地死亡人数超过20万例,其中大多数发生在发展中国家相对年轻的妇女身上,并且发生在晚期阶段。宫颈癌患者接受放疗和化疗时会带来较多的副作用和并发症。因此,迫切需要开发有效治疗宫颈癌的新药物和新方法。

近年来抑癌基因p53在研究上取得一些进展,以该靶点作为研究治疗癌症的靶点药物受到广泛关注。其中MDM2蛋白是p53最重要负调控因子,参与调控p53蛋白稳定性和活性、抑制细胞生长、诱导凋亡和调节细胞周期功能。但基于MDM2-P53蛋白相互作用信号通路及靶点作用机制的抗肿瘤药物研究却鲜有报道。

本品SH402为一种从天然植物中分离得到的抗肿瘤活性成分,成分含量在95%以上,以此制成1类抗肿瘤中药新药制剂。体外抗肿瘤活性研究,发现SH402具有良好的抗宫颈癌的作用,其中对HeLa细胞的活性明显优于紫杉醇和顺铂。通过对宫颈癌的作用靶点进行考察及采用计算机辅助药物等手段,推测其可能作用于P53靶点。本项目采用体外细胞实验方法,研究SH402抗宫颈癌的作用机制,并验证是否作用于P53信号通路。初步研究结果显示:流式检测细胞凋亡结果中,SH402可以促进宫颈癌细胞凋亡,并呈浓度依赖。显示出SH402发挥抗肿瘤作用是基于细胞凋亡通路,但具体作用是上下游凋亡信号通路靶点还

需进一步加以深入研究验证。同时为了验证该化合物的有效性，需进一步进行体内药效试验。

### 项目知识产权状况

即将申请专利

### 市场及经济效益预测

SH402 作为一种新型抗肿瘤药物上市，具有独特的竞争力，鉴于癌症对人体健康的危害极大，抗肿瘤药的市场前景非常广阔，因此，此项目具有巨大的经济效益和社会效益。

### 目前进度

已经初步完成单体化合物的活性筛选及单体化合物的提取分离工艺、制剂工艺、质量标准的初步研究。

### 工作计划

按照国家《药品注册管理办法》对化药 1 类新药的要求，对具有抗肿瘤活性的化合物 SH402 进行系统、规范的临床前早期评价，包括提取或合成工艺、结构确证、质量标准、药效学、作用机制、大鼠药代动力学、一般药理、急性毒性和致突变试验等研究。

(1) 原料生产工艺验证、稳定性研究验证部分，要继续深入完成实验技术方案。

\* 原料生产工艺的中试放大等生产规模工艺过程研究。在放大工作中，需重点解决分离纯化及影响收率的问题，摸索出适合工业化生产的制备工艺。

\* SH402 原料的长期稳定性考察工作，以确定原料的有效期；

(2) 进行非临床药物代谢动力学，确定药代动力学特征，为临床安全用药提供依据。

(3) 体外抗肿瘤作用机制研究

(4) 完善肿瘤细胞凋亡实验

(5) 体内抗肿瘤药效研究

(6) 国家安全评价中心完成的毒性实验。

(7) 完成临床前所有的药学、药效、毒理研究，并整理资料，进行 1 类新药注册。

### 37. 新型小分子 TNF- $\alpha$ 抑制剂 benpyrine (化学药品注册分类 1)

#### 适应症

多种炎症性和自身免疫相关疾病。

#### 项目简介

TNF- $\alpha$  的单克隆抗体，“药王”修美乐（阿达木单抗，）连续 7 年位居全球畅销药物榜首，2018 年全球销售额高达 204.85 亿美元，卫冕冠军但中国仅获批类风湿关节炎、强直性脊柱炎及银屑病 3 个适应症。目前申请上市或在研的一般为仿制类单抗，小分子抑制剂极其缺乏。而小分子抑制剂和单克隆抗体相比，在降低费用和方便给药途径等方面有很大优势，因此，TNF- $\alpha$  小分子抑制剂的潜力巨大。

作为肿瘤坏死因子 TNF- $\alpha$  的小分子抑制剂，benpyrine 可以使 TNF- $\alpha$  的活性形式三聚体解聚，与其二聚体形成复合物，从而阻断 TNF- $\alpha$  与其受体 TNFR1 的结合，抑制 TNF- $\alpha$  引起的一系列炎症性效应，可用于治疗多种炎症性和自身免疫相关疾病，包括特发性关节炎、类风湿关节炎、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、银屑病、感染所致的内毒素血症、顽固的哮喘和慢性梗阻性肺部疾病等。

#### 项目知识产权状况

已申请发明专利。

#### 生产使用条件

简单合成设备。

#### 市场及经济效益预测

肿瘤坏死因子 TNF- $\alpha$  的小分子抑制剂，可用于治疗多种炎症性和自身免疫相关疾病，市场非常广阔，预计销售额可达 50-60 亿人民币/年。若开发该产品可获得可观的经济效益和社会效益。

#### 目前进度

已完成部分药学、药理学、药代动力学、作用机制及靶点研究工作，合成路线成熟，对杂质控制达到较高水平。

### 38. 候选药物 DprE1 酶抑制剂 HJ007 (化学药品注册分类 1)

#### 适应症

抗耐药结核病

## 项目简介

DprE1 (Decaprenyl -phosphoryl- $\beta$ -D-Ribose 2'-Epimerase 1) 分枝杆菌属微生物合成细胞壁所必需, 抑制该酶活性能够有效抑制细胞壁合成, 从而能够有效抑制和杀灭此类微生物, 具有特异高效和安全性, 目前已经成为结核病治疗的一个重要靶点。已得到靶向 DprE1 创新化合物 HJ007, 对小鼠亚急性感染模型的治疗表现出与异烟肼相当甚至更好的效果, 且急性毒性实验中未发现明显毒副反应 ( $LD_{50}>2000\text{mg/kg}$ )。该研究获得“十三五重大新药创制科技重大专项”资助。

## 项目知识产权状况

已申请发明专利。

## 生产使用条件

简单合成设备。

## 市场及经济效益预测

针对的目标人群是全球结核病患者, 走国际化产品路线, 上市后若占据 1-10% 的抗结核病市场, 销售额可达 5-50 亿元/年, 社会意义重大。

## 目前进度

已完成部分药学、药理学、作用机制及靶点研究工作, 已经完成 HJ007 的全合成路线探索, 并已提交专利申请。

## 39. 靶向抗癌候选药物 KGA 抑制剂 PUB (化学药品注册分类 1)

### 适应症

肾癌、前列腺癌等。

### 项目简介

KGA 是谷氨酰胺酶 GLS1 的一种亚型, 与多种肿瘤的进展有密切关系。发现有效成分单体 PUB, 也可作为新有效部位, 提取工艺成熟; 在动物实验中显示出良好治疗效果。前期已完成部分药学、药理学研究工作, 并已提交专利申请。

### 项目知识产权状况

已申请发明专利。

### 生产使用条件

简单分离设备。

## 市场及经济效益预测

该类药物以谷氨酸代谢为靶点，产品开发上市后销售额估计可达 10 亿美元以上。

## 目前进度

已完成部分药学、药理学、作用机制及靶点研究工作，已经完成 PUB 的提取纯化工艺，并已提交专利申请。

## 40. 抗糖尿病候选药物 Dyrk1a 酶抑制剂 cyz-1（化学药品注册分类 1）

### 适应症

糖尿病

### 项目简介

Dyrk1a 靶点对于治疗 II 型糖尿病具有非常独特的应用前景，该靶点小分子抑制剂能够促进 beta 胰岛细胞的有丝分裂，对其增殖分化发挥重要作用，从而达到治疗糖尿病的作用。从中药 cyz 中发现了一类单体成分（cyz-1）可以通过靶向 DYRK1A 促胰岛  $\beta$  细胞增殖，从而发挥抗糖尿病的作用。该类成分含量较大，且提取工艺成熟。前期已完成部分药学、药理学、作用机制及靶点研究工作，并已提交专利申请。合成化学方面，也已经完成 cyz-1 的全合成工作。

### 项目知识产权状况

已申请发明专利。

### 生产使用条件

简单分离及合成设备。

### 市场及经济效益预测

糖尿病药物市场非常广阔，若本靶点的降糖药物上市，预计销售额可达 10-15 亿人民币/年。若开发该产品可获得可观的经济效益和社会效益。

### 目前进度

已完成部分药学、药理学、作用机制及靶点研究工作，已经完成 cyz-1 的全合成工作，并已提交专利申请。

## 41. 天然小分子药物 ZCY020（化学药品注册分类 1 或中药注册分类 1.2）

### 适应症

炎症、自身免疫性疾病和免疫性损伤。

### 项目简介

自身免疫性疾病的发病人群大约占全球的 5%-8%，目前，自身免疫性疾病药物的研发以单克隆抗体较多，小分子抑制剂的开发较少。抗炎药物以皮质激素类较多，其副作用较大，只是短期缓解症状，不宜长期应用。而传统的非甾体抗炎药物相对的药效较差，因此急需具有全新作用机制的非激素类抗炎小分子药物。

中药来源的小分子单体化合物 ZCY020（也可以做成总有效部位），在体内外降低炎症因子的释放，发挥抗炎和调节免疫的作用，在小鼠骨关节炎、银屑病、感染所致的内毒素血症等模型中有效，因此可用于抗炎、治疗自身免疫性疾病和免疫性损伤，具有良好的研究开发前景。

### 项目知识产权状况

已申请发明专利。

### 生产使用条件

简单分离设备。

### 市场及经济效益预测

中药来源的小分子单体化合物 ZCY020，可用于治疗炎症、自身免疫性疾病和免疫性损伤，市场非常广阔，预计销售额可达 10-20 亿人民币/年。若开发该产品可获得可观的经济效益和社会效益。

### 目前进度

中药分离提纯单体化合物和总有效部位的技术工艺成熟，质量稳定，成本可控，已完成部分药学、药理学、药代动力学、作用机制研究工作。

## 42. 治疗心脑血管疾病创新候选药物研究（化学药品注册分类 1）

### 适应症

缺血性心脑血管疾病

### 项目简介

本项目以灯盏乙素或黄芩苷为先导化合物，设计并合成了多系列衍生物，以期获得药代动力学行为改善且心脑血管保护活性进一步增强的创新候选药物。此外，对已上市相关药物的合成工艺进行改进。已获得多项发明专利授权。

#### 43. 水飞蓟提取物在药品和食品开发中的应用（化学药品注册分类1）

##### 适应症

抗糖尿病

##### 项目简介

水飞蓟素是菊科水飞蓟的主要活性成分，包括多种黄酮木脂素类化合物，通过多种色谱分离手段、光谱学方法，对水飞蓟种子提取物进行分离纯化及结构鉴定。分离得到的一些活性部位、水飞蓟宾类、异水飞蓟宾类以及水飞蓟亭类等单体化合物对糖尿病具有治疗活性。部分相关研究已获得专利授权。

#### 44. 四环二萜抗肿瘤或抗菌衍生物的新药研发（化学药品注册分类1）

##### 适应症

抗肿瘤、抗菌

##### 项目简介

对映-贝壳杉烷类二萜是一类具有抗菌、抗肿瘤等重要生物活性的四环二萜天然产物。其中，冬凌草甲素通过调控细胞周期、诱导细胞凋亡、调控多个细胞信号通路，展现出有效的抗肿瘤活性。但由于水溶性差，生物利用度低，口服吸收差等问题限制了其在临床上的应用。因此本项目以冬凌草甲素为先导化合物，通过结构改造获得了一系列骨架多样、抗肿瘤活性强、成药性佳的衍生物。相关临床前研究已基本完成，并获得多项专利授权。

#### 45. 中药新药 Rs-10 原料及制剂（化学药品注册分类1）

##### 适应症

抗肿瘤。适用于乳腺癌、胰腺癌等。

##### 项目简介

本品 Rs-10 为一种从天然植物中分离得到的抗肿瘤活性成分，成分含量在 95% 以上，以此制成 1 类抗肿瘤中药新药制剂。研究者多年来对其化学成分、生物活性和药理作用开展了较为深入的研究，经对得到的大量的化合物的活性筛选发现了活性最强的一个成分 Rs-10，体外药理实验表明 Rs-10 对人宫颈癌 HeLa 细胞、人黑色素瘤 A375-S2 细胞、人乳腺癌 MCF-7 细胞、人肺癌 A549 细胞和人胃癌 SGC-7901 细胞具有显著抑制作用，其 IC<sub>50</sub> 值甚至远远低于 5-氟尿嘧啶（5-FU）。该中药目前原料也比较充足，且非珍稀濒危品种。

## 市场及经济效益预测

据世界卫生组织（WHO）统计，全世界每年有 600 万人死于癌症，每年新发病例约有 1000 万人。全国肿瘤登记中心发布的 2015 年数据显示，中国 2015 新增癌症病例约 430 万，约有 280 万人因此死亡。每年的经济损伤达千亿元。

鉴于癌症对人体健康的危害极大，因此，抗肿瘤药的市场前景非常广阔。该中药目前原料也比较充足，且非珍稀濒危品种。本项目研究如获批准生产，进入销售平台期后，年创产值应在人民币五亿元以上，产品寿命周期约 10~15 年，具有巨大的经济效益和社会效益。因此，此项目具有广阔的市场前景。

## 项目知识产权状况

专利已授权， 201110462335.1。

## 目前进度

目前已经完成该化合物的可工业化生产的制备工艺路线和质量标准；可以大规模提取制备该化合物，制备样品纯度可以达到 95%以上，完成了抗乳腺癌药效毒理学评价、药代动力学研究。

## 合作方式及条件

需共同开发。

## 46. 抗阿尔茨海默病（AD）的中药新药及保健品（化学药品注册分类 1 或中药注册分类 1.2）

### 适应症

主要用于阿尔茨海默病（AD）。也适用于血管性痴呆症、脑缺血及缺血/再灌注损伤、脑中风后遗症等疾病，同时对提高认知能力、学习记忆，以及恢复疲劳也有良好促进作用。

### 项目简介

该品种是从我国特有的一种优良木本树种中提取的有效部位（中药五类）及有效成分（中药一类）。可用于上述疾病患者，保健品可用于上述患者，及青少年、脑力工作者、需要预防相应疾病的中老年人群。

### 该品种有以下优势：

低廉的价格优势：相比于市场现有的石杉碱甲的原料来源，以及其他合成产品，本产品其原料为木本药材，种植广泛、来源稳定、价格低廉、制备工艺简单，且使用剂量极低。

较高的安全性评价：该提取物在动物的最大给药剂量下（药效学最高有效剂量的 400 倍），未出现任何不良反应和毒副作用，未见肉眼可见的动物毒性反应，未出现因药物中毒而发生的死亡病例。

高科技的制备工艺：药材制备工艺采用成本低、科技含量较高的溶剂提取、真空回收、树脂富集等方法，可实现高富集率。在制剂成型工艺研究中，根据 AD 等症状的临床特点，可开发成为片剂、胶囊、软胶囊制剂等不同形态的产品，适用于不同的市场需求。

完备的质量控制：以药材中所含的有效成分的含量为指标，建立了快速、简单、重现性好、目标明确的质量控制方法。

### 项目知识产权状况

已获得专利授权。

### 市场及经济效益预测

2015 年 8 月，国际阿尔茨海默病协会发布的《2015 年全球阿尔茨海默病报告》显示，到 2050 年，全球各地老年痴呆症患者人数，将从当前的 4600 万增加两倍多，达到 1.315 亿人。仅 2015 年一年，就有月 1000 万老年痴呆症新增病例。目前，全球因老年痴呆症支出 8180 亿美元，花费将达到 1 兆美元。

据美国《神经学》周刊报道称，美国疾病控制和预防中心（CDC）报告 AD 为第三大致死原因，紧排在心脏病和癌症之后。

目前，世界上第一只专注于预防和治疗老年痴呆症的基金建立，基金总额 1 亿美元，由英国卫生大臣 Hunt 在 3 月份宣布的，设定的目标是预计到 2025 年找到治愈或有效治疗老年痴呆症的方法。该基金由百健，葛兰素史克，强生，礼来，辉瑞公司和武田支持，同时也有英国政府和英国阿尔茨海默氏症研究协会的支持。如此规模的基金，专注于单一的难治性疾病并由工业界与政府联合支持，这是非同寻常的。

由此，鉴于 AD 的严重性、紧迫性，我们必须要紧跟目前世界医药发展的脚步，通过项目研发和产品使用，尽快为 AD 的预防和治疗功效我们中国人的力量；同时也为科学界寻找有效的抗 AD 药物提供有效的途径和基础。

### 目前进度

（1）提取制备：优化了溶剂提取工艺，完成了提取、制备工艺研究，方法简单，步骤少，质量易于控制。单体化学性质稳定，分离纯化方法简单，收率高。

(1) 质量控制: 已建立质量控制方法。

(2) 制剂成型: 已完成有效部位和单体的片剂、胶囊剂、软胶囊剂的制备处方工艺。

(3) 药理药效方面: 对该药材有效部位: 采用多种国际公认的 AD 动物模型 (海马注射  $A\beta_{1-42}$  大鼠模型、转基因小鼠模型...等), 并利用多种与学习记忆相关的行为药理实验方法 (跳台、水迷宫...等), 以及脑组织切片 HE 染色, 对该提取物对 AD 等相关疾病的疗效进行了评价。结果证实: 本提取物经灌胃给药, 对上述 AD 模型动物的学习能力、工作记忆、空间学习记忆和视觉辨别学习记忆障碍等, 均具有显著的改善作用, 其作用效价强于阳性对照药盐酸多奈哌齐、美金刚及银杏叶片等。在改善学习记忆障碍的同时, 还能够显著改善 AD 的病理特征。

(4) 作用机制方面: 与现有基于胆碱酯酶抑制活性的药物, 以及作用于 BACE-1 等靶点的药物不同。经药理学、肠道菌群研究、代谢组学研究, 发现本药物作用靶点为肠道微生物, 通过脑肠轴作用脑内靶点。作用机制新颖。

(4) 安全性方面: 已开展初步安全性评价工作。以 5%DMSO 的蒸馏水溶液作为溶剂, 小鼠灌胃给予相当于药效学有效剂量 400 倍的药物, 未见任何毒性反应; 0.5%CMC-Na 溶液作为溶剂, 小鼠灌胃给予相当于药效学有效剂量 3200 倍的药物, 未见严重的不可恢复的毒性反应。

## 47. 胃保护中药新药及保健品 (化学药品注册分类 1 或中药注册分类 1.2 或保健品)

### 适应症

胃溃疡、胃粘膜急性损伤、幽门螺旋杆菌感染造成的胃损伤等。

### 项目简介

该品种是从我国广泛分布的传统中药中制备得到的活性提取物, 对生活不规律、工作学习压力大、过度紧张、长期吸烟、饮酒、以及某些药物如阿司匹林等导致的胃粘膜损伤具有良好的保护作用, 还适用于饮酒前使用, 用于缓解饮酒过度而导致的醉酒、胃粘膜急性损伤。

随着人们生活节奏的改变, 生活中的一些减压方式, 如吸烟、喝酒, 为改善睡眠不足而提神醒脑的浓茶、咖啡, 刺激胃粘膜的药品如阿斯匹林、消炎痛等化学因素; 以及过冷、过烫、过于粗糙的食物或暴饮暴食等物理因素; 以及

野外烧烤、外出旅游等细菌或其毒素刺激等因素；甚至由于工作压力大、情绪不稳定等心理因素，常常导致胃粘膜损伤或消化道溃疡。而胃粘膜一旦受损，就很难再恢复如初。随之而来的就是上腹部不适或疼痛、恶心、呕吐、腹泻、食欲不振等一系列胃部不适的症状，这些都给人们的生活带来很多的不便和痛苦，甚至导致病情的恶化而出现不愿意看到的后果。

胃粘膜保护剂在胃粘膜损伤、消化道溃疡治疗中具有重要地位，不仅能使损伤的粘膜上皮修复，还能使粘膜下组织结构修复和重建，从而促进粘膜愈合降低复发率。中医治疗消化性溃疡、保护胃粘膜主要包括健脾益气、疏肝和胃、清肝泄热、活血化淤、滋养胃阴、收敛制酸等方法，对胃粘膜损伤后巩固疗效的效果较好。

通过广泛的筛选和实验验证，我们发现从我国传统中药中得到的提取物，对乙醇诱导的大鼠胃粘膜损伤具有显著的抑制作用。其对胃黏膜的保护作用显著强于阳性药奥美拉唑。其作用机制与抑制致炎炎症因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  的产生，促进抗炎因子 IL-10 和 PGE-2(乙醇诱导的大鼠胃粘膜损伤模型)的分泌相关，同时能够提高 SOD 的水平，降低 MDA 水平，并通过提高清除自由基，增强抗氧化能力，从而提高胃黏膜保护作用。

#### **该品种有以下优势：**

(1) 成本低：药材来源为我国常见中药材，在我国各地均有广泛分布，种植成本低；工艺简单，所用溶剂均为乙醇等常见溶剂，无毒性溶剂残留。转移率高。

(2) 同品种竞争优势：目前，市场上的胃粘膜保护药物，多为西药，中药来源的较少。而我国大众对中药治疗胃溃疡及对胃粘膜保护认可程度高，饮酒人群广泛，利于产品宣传和市场培育。

(3) 生产工艺简单，质量控制方法明确。

(4) 可开发为软胶囊、凝胶剂、以及颗粒剂等口服剂型，用于不同消费人群的胃粘膜保护药物或酒前饮等。

#### **项目知识产权状况**

已申请专利。

#### **目前进度**

已确定提取、纯化工艺，建立了质量控制方法，完成了单体化合物和提取物的药理药效学实验和初步安全性评价。

## 48. 轮叶党参原料药及其制剂（化学药品注册分类1）

### 适应症

肠炎、溃疡性结肠炎、消化道出血。

### 项目简介

原料药是从通化地区特产药材轮叶党参中提取纯化得到的有效组分。其原药材又名四叶参、山海螺、羊乳，具有补气养阴、消肿排脓、以及解毒疗疮之功效。此外，在韩国、朝鲜以及日本等国家，轮叶党参还是风味较佳的药食两用的植物。

我们在此基础上，采用现代提取纯化技术，首次发现并制备出轮叶党参特有的三萜皂苷类药效成分群，经药效学研究发现轮叶党参总皂苷具有显著的抗炎、免疫调节和肠粘膜保护作用，能够提高肠道疮疡愈合质量并减少复发，且无毒副作用，是一种天然的肠炎治疗药物。

主要单体化合物 condolaside，纯度可达到 98%以上，具有与原料药的相关药效。此外，由于其良好的治疗和保健的作用，含轮叶党参的制剂及保健茶已申请了多项国家专利，但药效成分和作用机制均不清楚。我们研制的轮叶党参消炎口服药物已获得国家专利证书，具有自主知识产权，且药效成分和作用机制新颖明确。

### 项目知识产权状况

有效成分的制备方法和医疗用途已获得国家专利证书（具有抗炎免疫作用的轮叶党参总皂苷的制备，ZL200810012420.6）

### 生产使用条件

有常规设备，常规提取、分离条件，常规生产线。

### 市场及经济效益预测

慢性肠炎和溃疡性结肠炎是消化系统常见多发病，且近年来发病率呈上升趋势。其病理生理过程较为复杂，概括说是攻击因子对肠粘膜的破坏作用与防御因子对肠粘膜的保护作用的平衡失调所致。

目前，临床上常用药物仍未能解决复发率高的问题，且不良反应问题日趋暴露。市场对高效、低毒的天然药物需求迫切。此外，2010年世界卫生组织的统计数据表明，全球2亿的肠炎病人中，只有6%得到治疗，抗消化道溃疡药品的市场规模近50亿元左右，市场空间巨大。轮叶党参总皂苷是一种纯天然

然药物，显示出传统中药在抗炎免疫、增强肠粘膜防御能力、提高愈合质量、减少复发且无毒副等方面的优势，若开发成药品，会有可观的回报。

## 目前进度

已完成提取工艺，原料药的主要药效学。

## 49. 炎痛消缓片CE（化学药品注册分类1）

### 适应症

主要用于治疗类风湿性关节炎。

### 项目简介

类风湿关节炎（RA）是一种发生在滑膜关节及其他器官系统的慢性全身性自身免疫性疾病，随病情进展，逐渐出现滑膜、软骨和骨质的破坏，最终导致关节畸形。类风湿关节炎患者发生心血管事件的风险增加，心血管、呼吸和全因死亡率也更高。目前 RA 全球发病率 1~3%，发病一年致残率高达 20%。根据 EvaluatePharma 数据，到 2024 年，抗风湿类药物在全球药物治疗领域排第三位，仅次于抗肿瘤、抗糖尿病药物。RA 属于难治性自身免疫性疾病，病程长，致残率高，发病机制不明确，病程难以控制，严重损害患者身心和生活质量，是重要的公共卫生问题之一。

目前用于治疗 RA 的药物主要有改善病情的抗风湿药（DMARD）、非甾体抗炎药（NSAID）、糖皮质激素（GC）和生物制剂。DMARD 制剂如甲氨蝶呤、环磷酰胺、金制剂等，虽然种类不同，作用机制各异，对关节炎病变发展有一定的改善作用，但对关节疼痛、肿胀无直接治疗作用。临床常见的 NSAID 如吲哚美辛、美洛昔康等仅能减轻 RA 患者的临床症状，消除关节局部的炎症反应，但不能控制疾病的活动及进展，不能改变疾病的基本过程。且长期口服对胃肠道损害严重，临床上很少单独使用。GC 类药物如泼尼松、甲泼尼松龙等药物抗炎免疫抑制剂虽能短暂控制病情，但长期应用不良反应诸多，不能根治 RA，且停药后会复发。此外，靶向生物制剂如阿达木单抗等有高达 30% 的病人对此类药物无效，不良反应严重，且治疗费用较高。因此，寻找有效更安全有效、价格低廉的 DMARD 仍是 RA 临床治疗的重要任务。

CE 是本课题组首次从天然植物中中发现的具有显著抗炎镇痛作用的倍半萜类成分，提取制备工艺成熟，疗效确切，安全无毒，价格经济，具有较强的市场竞争能力。

## (1)药效学研究结果

### ①CE 对 ICR 小鼠的抗炎镇痛作用

CE 给药后 0.5 h, ICR 小鼠的痛阈值有显著升高,并且在给药后 1 h 痛阈值达到最高,提高率分别为 42.9%, 61.7%, 80.3%和 58.9%。表明 CE 对 ICR 小鼠具有显著的镇痛作用。

ICR 小鼠醋酸扭体实验中,CE 组小鼠的扭体次数显著降低,抑制率分别为 36.3%, 48.2%, 55.6%和 72.7%。

CE 对二甲苯致 ICR 小鼠耳肿胀实验中,CE 组小鼠的耳肿胀程度显著降低,抑制率分别为 61.4%, 56.7%, 67.6%和 41.3%。

### ②CE 对大鼠佐剂性关节炎 (AIA) 的保护作用

CE 不同剂量组以及联合给药组均不同程度缓解和改善了大鼠的足爪肿胀和关节变形,且 CE 高剂量组大鼠趾关节、踝关节处肿胀明显改善。CE 与托法替尼联合给药组大鼠脚爪厚度相较于单独给药有明显的改善。表明,联合给药效果更明显。

CE 给药组大鼠关节炎评分呈现下降趋势,第 38 天出现显著性差异。

CE 不同剂量组、托法替尼组及二者联合给药组均有不同程度对以上病理现象有所改善,尤其 CE 高剂量组最大程度上缓解了骨质变化,其主要体现在趾关节和踝关节处。

CE 各剂量组大鼠血清中 IL-6 含量显著下降,且呈剂量依赖性,提示 CE 和托法替尼可以通过抑制 AIA 大鼠血清中的 IL-6 的分泌而发挥抗炎作用。

以上药效学研究表明,CE 对 ICR 小鼠具有显著的抗炎、镇痛作用。CE 具有显著改善大鼠佐剂性关节炎关节病理病变的作用,且高剂量与阳性药托法替尼相当。

## (2)作用机制研究

### ①对 LPS 诱导 FLS 细胞的 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 信号通路的影响

CE 显著抑制 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 信号通路蛋白。

CE 和吲哚美辛对 FLS 无细胞毒性,但显著抑制 LPS 诱导的 FLS 增殖反应。

CE 显著减少 LPS 诱导的 AIA 大鼠 FLS 中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和 PGE2 蛋白的过度表达。

CE 显著抑制对 LPS 诱导的 AIA 大鼠 FLS 细胞内 COX-1、COX-2、MMP-13 和 MCP-1 mRNA 的过度表达。

CE 显著抑制 LPS 诱导的 AIA 大鼠 FLS 细胞中 COX-1 和 COX-2 蛋白表达增加。

### ②对 LPS 诱导 HFLS 细胞的 JAK/STAT 信号通路的影响

CE 能够选择性抑制 LPS 诱导的 HFLS 细胞 JAK3 磷酸化。

以上结果表明，CE 治疗类风湿性关节炎的机制与抑制 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路及调节 JAK/STAT 信号通路有关。

### (3)CE 生物利用度研究

CE 在体内的绝对生物利用度分别为 29.19—17.97%。

## 项目知识产权状况

授权专利号：200910010901.8，CE 的医药新用途。

## 生产使用条件

常规中药提取、树脂纯化和色谱制备分离设备等。

## 市场及经济效益预测

类风湿关节炎（RA）是一种慢性自身免疫性疾病，全球发病率 1%以上，我国农村发病率更高，发病一年致残率高达 20%。到 2024 年，抗风湿类药物为全球第三大药物治疗领域市场，位于肿瘤、抗糖尿病药物之后。预计 2024 年市场销售额将达到的 546 亿美元。RA 属于难治性自身免疫性疾病，病程长，致残率高，发病机制不明确，病程难以控制，严重损害患者身心和生活质量，是重要的公共卫生问题之一。因此，开发新型、高效、低毒的抗风湿药物，对于提高人民群众生活水平和促进国民经济健康发展都具有重要意义。

CE 是具有自主知识产权的天然来源的一类创新药，具有抗炎镇痛等作用，安全可靠，质量可控，价格具有较强的竞争力，市场前景广阔。

## 50. CE 生发酊剂（化学药品注册分类 1）

### 适应症

适用于各类型脱发。

### 项目简介

脱发是一种顽固难治的毛发病，虽不属于严重疾病，但却对人们的精神、心理产生较大的影响。随着现代社会的不断进步，来自生活、工作和学习中多方面的压力导致脱发病人越来越多，脱发发病率也呈现升高的趋势。我国目前的脱发患者大约 2 亿，并且脱发患者以每年 17.5%速度递增并出现了年轻化的

迹象。米诺地尔治疗脱发已有 30 多年的历史，经临床证实其疗效肯定，因此成为美国 FDA 批准的唯一外用治疗脱发药物。但米诺地尔的长期大量应用也会带来一系列潜在的副作用，如发痒，头皮屑增多，心血管损害、畸形胎儿等。因此，从资源丰富的天然植物中寻找高效低毒、生物利用度好且靶点明确的生发因子制备成生发剂剂具有重要的社会和经济意义。**CE 生发酊剂**是从传统生发植物中制纯获得的天然萜类单体配制而成。**CE 酊剂**无米诺地尔酊处方内的丙二醇，不会导致头屑增多、皮肤瘙痒等不良反应。因此 CE 具有开发成一种高效低毒的天然生发产品的潜力。

CE 生发酊剂涂抹于 C57 小鼠、大鼠背部脱毛区两周后，显著增加处于生长期的毛囊数目、黑色素形成、毛发长度和重量，呈剂量依赖性，效果均优于 2%米诺地尔组。

### 项目知识产权状况

专利受理号：201610224263.X，CE 促进毛发生长的新性能及其应用。

### 生产使用条件

酊剂、乳剂生产条件。

### 市场及经济效益预测

国家卫生部门数据显示，我国城市居民用于个人头部护理的消费正以每年 30%的速度急速增长，远远超过 9%的 GDP 增长率，未来 10 年毛发健康产业甚至将以每年 260%的速度增长，据预测，截至 2023 年全国防脱生发行业的需求将达到 206 亿元，其中生发产品占 32%。CE 原料来自我国资源丰富、价格低廉的侧柏等植物，有效成分 CE 的提取工艺先进，生发效果优于已有的上市化药产品，具有自主知识产权和较强的市场竞争力。

## 51. 肝康胶囊 AD-2（化学药品注册分类 1）

### 适应症

主要用于肝炎和酒精肝等引起的肝纤维化的防治。

### 项目简介

我国乙型肝炎病毒（HBV）发生率位居世界第一，根据相关流行病学研究记载，我国每年死于肝硬化或肝癌的人数约 38 万，占全球肝癌死亡人数的 50% 以上。肝纤维化是肝脏发展到肝硬化的必经阶段，对肝脏有损害的因素如乙肝等慢性病毒性肝炎、药物、酒精、血吸虫以及一些代谢性疾病等都可以导致

肝脏纤维化，目前纤维化已是我国高发疾病，在普通人群中肝纤维化的发生率高达25%，并且约10%的患者可进展为肝硬化甚至肝癌。肝硬化、肝癌治疗手段缺乏，因此肝纤维化治疗显得尤其重要，但目前尚无FDA批准上市的抗肝纤维化药物，其一线药物也尚存争议，临床常用的干扰素、水飞蓟素等效果仍不尽人意，并且副作用大。因此，从资源丰富的天然植物中寻找高效低毒、生物利用度好且靶点明确的肝纤维化保护剂具有重要的社会和经济意义。

### **(1)AD-2 体外抗肝纤维化作用**

本课题组研究结果表明，AD-2可有效抑制肝星状细胞及LPS诱导的肝星状细胞的增殖，诱导其凋亡；还可以抑制LPS诱导的肝星状细胞的迁移；增加GSH含量表达提高抗氧化能力；可以显著抑制t-HSC/C1-6细胞中 $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta$ 1、Hif-1 $\alpha$ 和TIMP-1的表达，通过TGF $\beta$ /MAPK/TLR4/TAK-1等信号通路抑制肝星状细胞活化，从而逆转肝纤维化。

### **(2)AD-2 改善 CCL<sub>4</sub>诱导的小鼠肝纤维化**

AD-2对CCl<sub>4</sub>诱导的肝纤维化模型表现出较好的抗肝损伤及抗纤维化作用。AD-2可显著逆转CCl<sub>4</sub>诱导的小鼠肝损伤状态；显著逆转CCl<sub>4</sub>诱导的小鼠肝纤维化的形成；AD-2可显著逆转CCL<sub>4</sub>诱导的肝纤维化模型小鼠血清转氨酶AST和ALT水平；显著改善小鼠肝系数；还能显著抑制CCl<sub>4</sub>诱导的肝纤维化模型小鼠肝脏中胶原水平，TIMP-1，TGF $\beta$ 及 $\alpha$ -SMA的表达，改善羟脯氨酸水平。AD-2也可以调节VD/VDR轴治疗CCL<sub>4</sub>诱导的肝纤维化。

### **(3)AD-2 改善 TAA 诱导的小鼠肝纤维化**

在体实验表明，AD-2对TAA诱导小鼠肝纤维化模型也有很好的改善作用，AD-2可显著逆转TAA诱导的肝纤维化小鼠血清转氨酶AST和ALT水平，显著抑制小鼠肝损伤及胶原纤维的形成；对模型动物肝脏中胶原形成相关蛋白具有显著调节作用。也能抑制促炎因子的表达从而抑制TAA诱导的肝纤维化。AD-2抑制p38-ERK与Raf-MEK通路治疗TAA诱导的肝纤维化，从而减少脂质沉积和细胞凋亡改善肝纤维化。

### **(4)AD-2 改善胆管结扎所致大鼠肝纤维化**

AD-2还对胆管结扎所致的大鼠肝纤维化由一定的改善作用。能改善模型组中明显的炎性细胞浸润及点、柱状坏死。还能降低模型组中肝组织结缔纤维组织，减轻肝细胞水肿。

### **(5)AD-2 优效晶型及药动学研究**

AD-2不同晶型均能减小模型小鼠肝脏系数,显著降低血清中AST、ALT含量,能有效防止鼠肝脏细胞的变性和纤维化,其中甲醇组效果最佳。

以上研究结果表明,AD-2具有良好的抗肝纤维化活性,对不同肝纤维化动物模型均有缓解肝脏损伤,逆转肝纤维化和改善胶原沉积的作用。其作用机制可能通过抑制 Raf-MEK 和 p38-ERK 信号通路的激活,上调 VDR 的表达,调控 Hif-1 $\alpha$  / TGF- $\beta$  1 通路以抑制 HSC 细胞的激活和促纤维化因子的表达,同时改善了脂质沉积,调节免疫因子和缓解氧化应激所引起的肝细胞的损伤和凋亡。

### **(6)生物利用度研究**

体内药代动力学研究表明,AD-2的绝对生物利用度为 $64.8 \pm 14.3\%$ 。

### **项目知识产权状况**

授权专利号: 201110042057.4, 20(R)-25-羟基达玛烷型三醇的制备方法,

### **生产使用条件**

常规中药提取生产设备及制备分离的工业色谱柱。

### **目前进度**

本项目现已完成以下工作:(1)AD-2原料的转化和工业化色谱制备工艺的优化;(2)完成了AD-2原料的质量标准和原料的稳定性研究;(3)抗肝纤维化体内外药效学评价及作用和部分机制研究;(4)体内生物利用度的研究。

### **市场及经济效益预测**

不仅在我国,世界范围内肝纤维化也是最常见肝病之一,预计到2025年全球肝纤维化药物市场价值将达12647百万美元,其中核苷药物将达到3420百万美元,占全球市场的26.44%主要份额。研究报告天然产物在改善肝功能、抗肝纤维化方面具有很大的优势,较核苷药物还具有更少的不良反应。随着对抗肝纤维化药物及机制的深入研究,采取有效手段对天然产物AD-2进行改造和开发,以克服市场上抗肝纤维化药物的不良反应,因此将AD-2开发为高效低毒、生物利用度好且靶点明确的肝纤维化保护剂,具有重要的社会和经济意义。

## **52. 靶向抗乳腺癌 1 类创新药 GH (化学药品注册分类 1)**

### **适应症**

乳腺癌。

## 项目简介

乳腺癌是世界范围内导致女性癌症死亡的首要原因,是一种威胁全世界女性健康的恶性肿瘤。据报道,全球每年新增乳腺癌病例达 138.4 万,每年约有 45.8 万患者死于乳腺癌。近年来我国的乳腺癌发病率明显上升,每年以 3% 的幅度递增成为我国病死率增长最快的癌症。目前,乳腺癌的临床治疗主要以手术治疗为主、辅以放化疗等多种手段。其中手术切除结合化疗仍然是乳腺癌治疗的主要手段,但这种侵入性治疗会对患者的身心造成严重的影响。随着对恶性肿瘤发病的基因以及分子机制研究的不断深入,针对致癌基因的分子靶向治疗技术已被应用于临床并已得到广泛的应用,在一定程度上缓解了乳腺癌患者的病情恶化,但由于乳腺癌细胞存在多药耐药性和异质性,导致部分亚型,尤其是三阴性乳腺癌的疗效欠佳。因此,从天然产物中发现安全有效、机制清楚、耐药性低的小分子药效物质,对于治疗乳腺癌具有重要的经济和社会意义。

### (1)GH 体外抗乳腺癌细胞作用实验结果

GH 对 MDA-MB-231 细胞增值和迁移具有明显的抑制作用,其 IC<sub>50</sub> 值为 6.8  $\mu$ M,且对正常人乳腺细胞的细胞毒性极低。

GH 显著降低 MBA-MD-231 细胞中,周期相关蛋白 cyclind1 和 cdks2 和 4 的表达,增加 p21 的表达增加,并增加凋亡相关蛋白 Bax、CytoC、Cl-caspase 3 和 Cl-caspase 9 的表达,降低 Bcl-2 表达降低。

### (2)GH 在体抗 MDA-MB-231 细胞异种移植瘤实验结果

GH 对裸鼠 MDA-MB-231 细胞异种移植瘤的生长具有明显的抑制作用且呈剂量依赖性。然而对各脏器指数无显著影响

以上研究结果表明,GH 体内外均有抑制 MDA-MB-231 的增值作用,机制与调节细胞周期与凋亡相关,对正常细胞无毒性。

### 生产使用条件

中药提取和色谱制备分离设备等。

### 市场及经济效益预测

2020 年,乳腺癌市场总额为 202 亿美元,主要来自 HER2 或 CDK4/6 的治疗药物(占销售额的 68%)。预测在 2019-2029 年,乳腺癌市场预计每年增长 9%,将达到 477 亿美元。到 2029 年,CDK4/6 和 HER2 靶向药物预计将保持其在乳腺癌销售中的份额(73%),分别约为 200 亿美元和 150 亿美元。科学家通过实验研究了多种绞股蓝皂苷对乳腺癌的作用,GH 作为绞股蓝皂苷在本课题

组已经被大量制备，工业色谱可实现公斤级大规模制备。本课题按照创新药 1.1 类要求进行制备工艺、初步药效学和作用机理及生物利用度研究。GH 用于治疗乳腺癌的 1 类创新药研发具有重要的经济和社会意义。

### 53. 硝酸异山梨酯的鼻粘膜给药制剂（化学药品注册分类 2.2）

#### 适应症

主要用于心绞痛急性发作的治疗和预防，也可用于心力衰竭的治疗。

#### 项目简介

心绞痛是冠状动脉疾病病人最常见而且最突出的症状，在美国有超过 600 万的病人患有心绞痛，并以每年 35 万的数量递增。传统的口服或舌下含服给药途径，不仅无法避免胃肠道的降解及肝脏的首过效应，而且发病患者常伴有意识模糊的症状，这就给患者急救造成了极大障碍。关于中老年患者心绞痛急性发作危及或丧失生命的报道并不罕见。而利用鼻粘膜毛细血管丰富，粘膜薄的特点，使用鼻粘膜给药途径可使药物吸收非常迅速，起效快，为患者急救赢得宝贵的时间。而且可实现由家属或身边人急救给药，提高药物的治疗效率和急救速度，可大大增加患者获救的几率。

硝酸异山梨酯是由硝酸与异山梨醇酯化得到的化合物，基本药理作用是直接松弛平滑肌，尤其是血管平滑肌；对毛细管后静脉血管的舒张作用较小动脉更为持久，临床应用广泛，主要用于防治心绞痛，近年来也用于心力衰竭的治疗。但其口服生物利用度极低。鼻粘膜给药药物吸收迅速，起效速度与静脉注射相似、无肝脏首过效应，可增加生物利用度，提高治疗效率。硝酸异山梨酯的鼻粘膜给药制剂用于治疗急、慢性心绞痛和心力衰竭具有重要意义。

#### 项目知识产权情况

已经获得专利授权，具有独立的知识产权。专利名称：硝酸异山梨酯的鼻粘膜给药制剂及其制备方法，专利号：201010010012.4

#### 生产使用条件

具备溶液剂，喷雾剂或气雾剂的生产车间和设备。

#### 市场及经济效益预测

目前我国进入老龄化时代，心绞痛为老年人常见病，中年人工作压力大，相关发病报道屡见不鲜，急救药物是个人随身及每个家庭必备药品，市场需求量大。

## 目前进度

完成处方及工艺、稳定性、动物体内药动学评价、分布等研究工作。

## 54. 长春西汀纳米乳鼻喷剂（化学药品注册分类 2.2）

### 适应症

主要用于阿尔兹海默病的治疗和预防，也可用于心力衰竭的治疗。

### 项目简介

长春西汀是一类吲哚类生物碱，属于磷酸二酯酶抑制剂（PDEIs），可用于治疗阿尔兹海默症，治疗作用涉及多种机制，包括调节神经元可塑性，减少 tau 磷酸化，促炎性细胞因子的凋亡，改善认知障碍和脑循环，减少 A $\beta$  斑块积聚和增加脑源性神经营养因子水平等。临床上长春西汀可以用来治疗阿尔兹海默症、血管性痴呆等老年痴呆症，提高和恢复记忆力。然而由于其较短的生物半衰期（1-2h），口服生物利用度低（6.7%），脑中药物浓度更低，限制了长春西汀的临床治疗效果。

鼻粘膜给药不仅药物吸收迅速，起效非常快、无肝脏首过效应，更重要的是可基于鼻脑通路大大增加药物在脑组织中的分布，更大程度上提高疾病治疗效果同时降低药物的全身暴露量，提供用药的安全性。阿尔兹海默症的发病区域多集中在皮质、海马这些负责学习、记忆与认知的区域，纳米乳联合脑分布诱导剂可促进药物通过鼻腔黏膜途径，高效避开或跨过血脑屏障进入脑组织，改善药物的入脑转运效率，其脑分布增加程度可达注射给药的 6 倍，鼻脑直接转运率 80% 以上。同时，该研究成果实现了阿尔兹海默症治疗药物在脑内亚区的特异性分布，减少了对脑区非病变部位的毒副作用，具有十分重要的和高效的临床应用价值。

### 项目知识产权情况

已经申请国家发明专利（2021.8），具有独立的知识产权。

### 生产使用条件

具备溶液剂，喷雾剂或气雾剂的生产车间和设备。

### 市场及经济效益预测

近年来，随着人口老龄化程度的不断增加，老年痴呆症的发病率呈逐年上升的趋势，已经成为继心血管疾病、癌症之后的第三位致死病因。据统计，我国 65 岁以上人群中，老年痴呆的患病率已经超过 5%，老年痴呆已经成为危害人类生命和健康的重大疾病。其中以阿尔兹海默症最为多见，数据表明 2018

年全球约有 5000 万阿尔兹海默症患者，患有阿尔兹海默症的人数每年都在增加，预计到 2050 年增长到 1.52 亿。阿尔茨海默症起病隐袭，病程呈慢性进行性，主要表现为渐进性记忆障碍、认知功能障碍、人格改变及语言障碍等神经精神症状，严重影响社交、职业与生活功能。该鼻喷制剂起效快，可直接通过鼻脑通路分布到脑中特定区域，治疗效果好，该药物既可患者自行用药，也可由家属帮助无能力自己用药的患者直接鼻腔喷雾，受众面广，市场需求量大。

### 目前进度

完成处方及工艺、稳定性、动物体内脑靶向等的相关基础研究工作。

## 55. 注射用 DT 脂质体（化学药品注册分类 2.2）

### 适应症

抗肿瘤

### 项目简介

该药物抗癌谱广。其抗癌机制为微管的稳定作用机制，诱导细胞凋亡机制以及细胞毒作用。DT 属于微管解聚抑制剂，是用于乳腺癌、非小细胞肺癌的化疗药物。本项目采用了前体脂质体法制备脂质体，克服了传统方法不能大生产的缺点，选用脂质体作为其载药系统，有效提高 DT 生物利用度，改变体内靶向分布，同时将脂质体制备成注射用冻干粉针，提高药物稳定性和脂质体的稳定性，更加适合抗肿瘤治疗。

### 项目知识产权状况

已申请专利：ZL201310669185.0、ZL201110454185.X、ZL201010186783.9。

## 56. TZA 植入剂（化学药品注册分类 2.2）

### 适应症

抗肿瘤

### 项目简介

TZA 是新型烷化剂类抗肿瘤药物，具有广谱抗肿瘤活性，可通过血脑屏障，生物利用度接近 100%，可有效治疗新诊断及复发的胶质母细胞瘤和间变性星形细胞瘤，延长患者生存期，而且安全性和耐受性良好。目前脑胶质瘤的治疗模式仍为以手术为主的多学科综合治疗，即外科手术加术后放射治疗、化学治疗等，这也是当前脑胶质瘤治疗的金标准。“手术- 加 TZA 同步放化疗加-TZA

辅助化疗”是当前国内外公认的新诊断恶性脑胶质瘤的标准治疗模式。

TZA 是国际上治疗脑胶质瘤的一线药物。2012 年，中国首部《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》发布，强调了胶质瘤规范化诊疗和多学科综合治疗对延长患者生命的重要性，这种综合治疗模式要求神经外科、放疗科和病理科的密切合作。

## 57. 注射用 L-JS 缓释微球（化学药品注册分类 2.2）

### 适应症

主要用于防治粘液性水肿、克汀病、粉刺、肢端动脉痉挛（雷诺病）和便秘的治疗。

### 项目简介

微球注射剂可延长药物的作用时间、减少用药次数、改善患者的顺应性的优点。

## 58. 注射用 PKS 缓释微球（化学药品注册分类 2.2）

### 适应症

用于帕金森病的治疗。

### 项目简介

PKS 是国内外帕金森病治疗指南推荐的首选药物。目前该药已在全球超过 50 个国家使用，每年超过 200 万病人运用于临床，成为治疗帕金森病全世界处方量最大的多巴胺受体激动剂。研究表明 PKS 可以显著改善早期及晚期帕金森病患者的运动症状。临床试验结果显示还可改善帕金森病患者伴发的抑郁症状。PKS 获欧洲神经病学学会联盟（EFNS）、国际运动障碍学会（MDS）指南最高级别推荐用于抗 PD 治疗，也是唯一获指南推荐的有效改善 PD 抑郁的抗 PD 药物。

## 59. 普罗布考纳米混悬剂高效口服制剂（化学药品注册分类 2.2）

### 适应症

调血脂，用于治疗高胆固醇血症。用于预防经皮冠脉腔内成型术（PTCA）术后再狭窄；抗动脉粥样硬化。经皮冠脉腔内成型术（PTCA）是冠心病患者重要的治疗手段之一，如不进行干预，术后 6 个月内再狭窄的发生率高达 30%~50%，

普罗布考是少数几种预防 PTCA 术后再狭窄的药物之一。

### 项目简介

普罗布考不溶于水（BCS II 类），口服吸收少（7%左右）且不规则，与食物同服吸收增多。本项目采用湿法介质研磨技术，可实现产业化规模生产普罗布考纳米混悬液（平均粒径可达 300 纳米左右），混悬液可进一步干燥后制备为干混悬剂、胶囊剂或片剂等口服固体制剂；普罗布考纳米混悬液可显著提高药物的口服生物利用度。

### 项目知识产权状况

专利申请公开：普罗布考纳米分散物及其制备方法（CN102488673A）。

### 生产使用条件

企业需具备研磨设备。

### 市场及经济效益预测

中国药典 2005 年版起收载普罗布考，2004 年起收入国家医疗保险目录乙类，普罗布考片在临床中大量用于预防 PTCA 术后再狭窄。因吸收差，本品剂量较大，普罗布考普通片规格为 0.25g，口服每次 2 片，每日 2 次。目前，普罗布考原料药价格达到 1500 元/千克，普通片零售价格在 1.0 元以上，其中原料药成本占据很大比例。应用纳米混悬技术可减少给药剂量，降低患者用药费用，初步估计单位剂量的口服制剂（0.5g）成本可降低约 0.4 元，极大提高产品的利润。

### 目前进度

已完成处方工艺、质量研究工作；初步动物药代动力学研究证实，普罗布考纳米混悬液可显著提高药物的口服生物利用度（与市售片剂比增加 4 倍）。

## 60. 普罗布考高效口服制剂（固体分散体）（化学药品注册分类 2.2）

### 适应症

调血脂，用于治疗高胆固醇血症。用于预防经皮冠脉腔内成型术（PTCA）术后再狭窄；抗动脉粥样硬化。经皮冠脉腔内成型术（PTCA）是冠心病患者重要的治疗手段之一，如不进行干预，术后 6 个月内再狭窄的发生率高达 30%~50%，普罗布考是少数几种预防 PTCA 术后再狭窄的药物之一。

### 项目简介

普罗布考不溶于水（BCS II 类），口服吸收少（7%左右）且不规则，与食

物同服吸收增多。本项目采用热熔挤出方法制备的、由亲水性高分子、非离子表面活性剂与普罗布考组成的三元固体分散体,固体分散体在水性介质中分散重组形成普罗布考纳米分散液,从而能极大提高了普罗布考的溶出度和口服生物利用度。采用一种巧妙地“痕量溶剂”湿法制粒技术,在仅添加少量辅料下,将上述固体分散体的粉末制成流动性良好和的颗粒剂(及胶囊剂),颗粒剂/胶囊剂的溶出度与固体分散体粉末比较无明显变差。

优势:热熔挤出工艺、低有关物质含量、良好的稳定性、工艺重现性好易放大、显著提高 BCS II 类药物的口服生物利用度。

### 项目知识产权状况

专利申请。

### 生产使用条件

企业需具备热熔挤出设备。

### 市场及经济效益预测

中国药典 2005 年版起收载普罗布考,2004 年起收入国家医疗保险目录乙类,普罗布考片在临床中大量用于预防 PTCA 术后再狭窄。因吸收差,本品剂量较大,普罗布考普通片规格为 0.25g,口服每次 2 片,每日 2 次。目前,普罗布考原料药价格达到 1500 元/千克,普通片零售价格在 1.0 元以上,其中原料药成本占据很大比例。应用纳米混悬技术可减少给药剂量,降低患者用药费用。

### 目前进度

已完成处方工艺、质量研究工作;初步动物药代动力学研究证实,普罗布考固体分散体可显著提高药物的口服生物利用度(与市售片剂比增加 6 倍)。

## 61. 以多孔淀粉为吸附剂的固体化穿心莲内酯溶液(化学药品注册分类 2.2) 适应症

清热解毒、消炎止痛、护肝利胆等。

### 项目简介

穿心莲内酯(Andrographolide)为二萜内酯类化合物,是中药穿心莲的主要有效成分,具有清热解毒、消炎止痛、护肝利胆等功效,对多种感染性疾病有特殊疗效,有天然抗生素的美称。

穿心莲内酯水溶性差、溶出低,口服吸收差。纳米研磨、固体分散等技术

是常规的提高其口服生物利用度的技术。本项目成功开发了一种创新的制剂技术，即，用一种药用有机溶剂溶解穿心莲内酯，然后与半固体辅料混合加热，熔融的物料用多孔淀粉吸附后，冷却，即得“固体化穿心莲内酯溶液”。固体化穿心莲内酯溶液呈流动性良好的粉末状态，容易填装胶囊或压片，药物以溶解状态存在，溶出度高。这项技术不需引进新生产设备，工艺简单，产品质量的可控性极佳。大鼠体内药动学结果显示，该固体化穿心莲内酯溶液的口服生物利用度显著高于原料药和固体分散体技术的市售滴丸剂。

### 项目知识产权状况

专利申请准备中。

### 生产使用条件

常规制剂加工设备，无特殊要求。

### 市场及经济效益预测

染性疾病治疗中，抗生素滥用、耐药等问题已引起广泛关注。而作为一种疗效确切的天然抗生素，穿心莲内酯的临床应用优势明显。该技术成功解决了穿心莲内酯溶解度低、溶出差和口服吸收差的问题。同时，这种固体化溶液形式给药在提高其他难溶性药物口服吸收方面均具有良好的可行性和应用前景。

### 目前进度

技术成熟，质量可控；初步动物药动力学研究证实，该固体化穿心莲内酯溶液的口服生物利用度显著高于原料药（3倍）和固体分散体技术的市售滴丸剂（2倍）。

## 62. 孕二烯酮硅胶棒植入剂（化学药品注册分类 2.2）

### 适应症

育龄妇女，要求长期避孕者

### 项目简介

全球意外妊娠率很高，其中大部分女性在发生意外妊娠后选择人工流产，这对于育龄女性的生活以及健康带来严重的影响。孕二烯酮为第三代避孕药，临床用量很小仅为左炔诺孕酮用量的 1/5，即可达到避孕效果。是目前唯一无需代谢就能发挥作用的孕激素。孕二烯酮比目前普遍使用的左炔诺孕酮等第二代孕激素有更突出的安全性和有效性，它几乎不影响使用者的体重、血压等，对血脂、碳水化合物代谢无显著影响。目前含有孕二烯酮的上市制剂只有两种，

均为口服片剂。口服制剂想达到长效避孕的目的，必须每天服用，但经常由于漏服药物而导致意外怀孕。

皮下植入剂主要是将活性药物置于载体中，植入于皮下，通过载体控制药物的释放，药物通过局部毛细血管吸收进入血液循环，可实现长达几年的稳定释放，达到长效避孕效果。目前，国内外上市的避孕植入剂产品仅有 3 种：左炔诺孕酮 I、II 型植入剂和依托孕烯植入剂。孕二烯酮植入剂，一次植入的数量仅为 1 根。左炔诺孕酮植入剂一次植入的数量为 2 根或者 6 根。孕二烯酮植入剂体积大为约为左炔诺孕酮硅胶棒的 1/4-1/8，体积小便于植入。孕二烯酮副作用小。孕二烯酮皮下植入剂适合想长效避孕且不适合放置 IUD 的人的首选，一次植入可以维持 3-5 年的避孕效果。植入后，若有妊娠的意愿将植入剂取出后即可恢复妊娠能力。

### 项目知识产权情况

正在整理申报中国发明专利

### 生产使用条件

具备注射剂的生产车间和设备

### 市场及经济效益预测

随着社会的发展进步，很多育龄妇女都有着迫切的避孕需求，传统的口服避孕方法可能由于漏服而导致避孕失败。阴道环和 IUD 节育器会造成月经紊乱和阴道出血等副作用。植入剂是想长效避孕且不适合放置阴道环和 IUD 的人的首选。植入后，若有妊娠的意愿将植入剂取出后即可恢复妊娠能力。硅胶棒制剂平台技术较高，国内仅有 2 家药厂生产。市场前景好，有巨大的经济效益。

### 研究进度

完成处方及工艺、稳定性等药学研究工作；初步进行了动物实验。

## 63. 小剂量硫酸阿托品眼用膜剂（化学药品注册分类 2.2）

### 适应症

青少年近视

### 项目简介

近视是全球发病率最高的屈光不正，近年来近视发病率快速增长，并呈现出低龄化趋势。2021 年 7 月 13 日国家卫健委发布我国 2020 年青少年近视总体情况：高中生近视率高达 80.5%，超一半（53.6%）儿童青少年近视，因而

近视防控及治疗工作迫在眉睫。目前医学界公认儿童青少年近视干预的三种手段包括户外运动、角膜塑形镜和 0.01%硫酸阿托品。作为近视防控中列入的唯一药物，0.01%硫酸阿托品滴眼液对儿童青少年近视的控制效果明确，已被大量的文献及临床研究证明。新加坡国家眼科中心（SNEC）及新加坡眼科研究所（SERI）ATOM 系列临床试验证明 0.01%硫酸阿托品滴眼液可平均延缓近视进展的 60%，控制儿童青少年近视进展的 5 年平均等效球镜为-1.38D（近视 138 度）。尽管 0.01%阿托品滴眼液治疗效果明确，仍存在的许多缺陷，如生物利用度低、递送剂量不准确、大多含防腐剂，同时阿托品水溶液易水解，药物稳定性差，室温放置 4 个月杂质托品酸就超过限度要求（限度要求： $\leq 0.2\%$ ）。本课题组为解决上述问题，研制了一种稳定性好、递送剂量准确、质量可控的硫酸阿托品眼用膜剂。利用小剂量的硫酸阿托品可有效抑制近视进展的药理作用，以可快速降解的高分子成膜材料作为药物载体，成功制备了一种硫酸阿托品眼用膜剂，大大提高了药物的稳定性及生物利用度，为防治青少年近视提供一种用药选择。

### 项目知识产权状况

已申请中国专利“一种硫酸阿托品眼用膜剂及其制备方法”（专利申请号：202010288507.7）。

### 生产使用条件

膜剂生产设备

### 市场及经济效益预测

全球超 45%的人口为近视患者，而学业负担最重的亚洲地区是近视高发区，近视人口远超平均数。据了解，我国青少年儿童近视率已超 53.6%，相当于一个班级有一半以上的孩子是近视。因此，我国眼用药市场规模具有难以估量的潜力。不到五年时间，国内近视眼用药市场估值由 21 亿美金迅速增值为 28 亿美金，专家预计我国将在 2030 年达到 169 亿美金的眼用药超级市场。其中，低浓度阿托品滴眼液在市场中一枝独秀，获全球医学认可，是已知防控青少年近视加深的最佳药物。据了解，低浓度阿托品滴眼液国内适用人群数量约 8000 万人，考虑到与其他治疗方式的竞争关系，若该产品正式上市，按照每年 1500 元/年成本（低于手术和角膜塑形镜成本的 1/5），理论空间高达 1200 亿元；若按照 15%市场渗透率计算（约手术和角膜塑形市场渗透率的 5 倍），国内低浓度阿托品市场规模高达 8000 万元。因其成本低、使用方便、稳定性好、风

险小等优势，可以替代因风险大或成本高昂而无法普及的近视手术和角膜塑形镜的市场，重塑整个眼科近视治疗市场。

### 目前进度

已完成处方工艺、质量、稳定性等临床前研究内容，初步开展药动学组织分布研究及药效学研究。

## 64. 依维莫司口腔速溶膜剂（化学药品注册分类 2.2）

### 适应症

抗肿瘤药物，此外也作为免疫抑制剂在临床上主要用来预防肾移植和心脏移植手术后的排斥反应。

### 项目简介

依维莫司 (everolimus) 作为一种 mTOR 抑制剂，能与细胞内的 FK506 结合蛋白-12 (FK506 binding protein-12, FKBP-12) 结合，形成抑制性复合物 mTORC1，从而抑制 mTOR 激酶激活，影响 mTOR 对下游效应物的调节作用。国际上依维莫司被批准用于多种适应症：晚期肾细胞癌 (RCC)、结节性硬化症相关室管膜下巨细胞星型细胞瘤 (TSC-SEGA) 及肾血管平滑肌脂肪瘤 (TSC-AML)、晚期胰腺神经内分泌肿瘤 (pNET)、绝经后雌激素受体阳性/HER-2 阴性的晚期乳腺癌 (BC) 等肿瘤。

依维莫司口腔速溶膜剂体积小、质量轻，在舌下 1min 以内即可溶解，无需吞咽，增加了老年人和婴幼儿患者用药的顺应性和安全性。依维莫司是胃肠道中 CYP3A4 和 P-gp 的底物，该制剂通过口腔粘膜吸收，避免了酶降解和首过效应，提高了生物利用度。由于依维莫司易氧化，上市制剂中加入了 BHT 提高制剂稳定性，但据报道 BHT 有致癌作用尤其对婴幼儿的副作用更大，制剂中阿拉伯胶的引用有效地延缓了依维莫司的氧化，避免了 BHT 的引入，提高了制剂的安全性。

### 项目知识产权情况

已申请专利：202010273889.6

### 生产使用条件

膜剂生产设备，无特殊要求。

### 市场及经济效益预测

近年来依维莫司适应症在不断地扩大，依维莫司分散片是首个获批用于儿

科肿瘤治疗的专门配方药物。本项目研制的口腔速溶膜剂可以明显提高儿童和老人的顺应性，且避免了 BHT 的使用，提高了安全性，为临床用药带来新的希望，市场前景广阔。

### 目前进度

完成处方及工艺、稳定性、药代动力学的研究工作。

## 65. 氢醌乳膏（化学药品注册分类 2.2）

### 适应症

黄褐斑、雀斑及炎症后色素沉着斑的治疗

### 项目简介

面斑是一种面部获得性色素增加性皮肤病，多发于紫外线辐射较强地区的 Fitzpatrick III-V 型肤色人群，尤其是 III 和 IV 的亚裔女性，发展缓慢，可持续多年。目前对面斑治疗的方法可分为化学治疗法和物理治疗法。化学治疗通过外用涂抹、口服、注射或化学剥脱等方式将活性成分用于局部或全身治疗，物理治疗通过日常的基础防晒和激光技术进行防护和治疗。其中氢醌作为美国药典唯一承认的治疗面斑的黄金标准，有着丰富的临床经验且疗效确切。但氢醌自身化学稳定性极差，其降解产物具强烈刺激性，导致红肿、脱屑等情况。目前国内上市品种仅有 1 个，但在乳膏的说明书上说明了乳膏会有变色情况，稳定性不能得到长期保证。本课题组为解决上述问题，研制了一种稳定性好、渗透性好、制备工艺简单易行、质量可控的氢醌外用乳膏制剂。显著增加氢醌稳定性的同时，增强制剂的渗透效果，大大提高的氢醌的稳定性及生物利用度，为面斑治疗提供了一种新的用药选择。

### 项目知识产权状况

拟申请中国专利

### 生产使用条件

外用乳膏剂生产设备

### 市场及经济效益预测

目前国内上市主要为千百氢醌乳膏一种制剂，而患有黄褐斑的女性占国内女性 15-25%，这仅是女性黄褐斑情况，其他面部色斑未作统计，本品种市场前景广阔，可见一斑。考虑到与其他治疗方式的竞争关系，若该产品正式上市，按照每疗程治疗成本 500 元（低于激光治疗和化学剥脱成本的 1/5-1/20），理

论空间高达 3500 亿元。因其成本低、使用方便、稳定性好、风险小等优势，可以替代因风险大或成本高昂而无法普及的祛斑的市场，重塑整个面斑治疗市场。

### 目前进度

已完成处方工艺、质量、稳定性等临床前研究内容。

## 66. 银杏内酯雾化吸入用脂质体（化学药品注册分类 2.2）

### 适应症

支气管哮喘

### 项目简介

哮喘是一种全球性的具有多样性和多因素背景的慢性呼吸系统疾病，能发生在所有年龄段的人群中，尤其是在儿童中最为常见。主要表现为喘息、气急、胸闷、咳嗽，特别是在夜间或清晨发作或加剧。世界卫生组织 (WHO) 估计全球大约有 3 亿哮喘患者。

血小板激活因子 (Platelet activating factors, PAF) 是引起气道变应性炎症的主要炎症介质之一，也是引发哮喘的主要病因。银杏内酯作为天然的 PAF 拮抗剂，能明显减轻气道炎症和抑制气道高反应性，同时还可调节机体免疫功能，在动物及临床研究中治疗效果显著。目前哮喘临床常用治疗药物存在许多缺陷，如糖皮质激素、 $\beta$  受体激动剂类药物有很大依赖性，必须长期服用，停用会导致病情恶化或者不可逆的气道阻塞等副作用，另外还有生物利用度低、递送剂量不准确等问题。

本课题组为解决上述问题，采用天然 PAF 拮抗剂银杏内酯将其研制成脂质体的形式用于雾化吸入治疗，其制剂主要优点有降低雾化吸入时的刺激性、质量可控，稳定性好，可联合糖皮质激素类药物使用，增强疗效，减少副作用，更有利于改善患者临床症状，缩短治疗时间，提高治疗效果，避免长时间用药对患者身体造成不良反应，为治疗支气管哮喘疾病提供了新的用药选择。

### 生产使用条件

脂质体生产设备

### 市场及经济效益预测

银杏内酯雾化吸入剂国内适用人群数量约 6000 万人，考虑到与其他治疗药物的竞争关系，若该产品正式上市，按照每人每年 1000 元/年成本，理论空

间高达 600 亿元；若按照 15%市场渗透率计算，国内雾化吸入的规模高达 6000 万元。因其成本低、刺激性依赖性小、稳定性好等优势，可以为市面上治疗支气管哮喘提供新的用药选择。

### **目前进度**

已完成处方工艺、质量、稳定性等临床前研究内容。

## **67. 缬沙坦自微乳化软胶囊（化学药品注册分类 2.2）**

### **适应症**

高血压

### **项目简介**

缬沙坦是新一代非肽类血管紧张素 II 受体拮抗剂，临床研究证实该药安全性好，降压平稳，目前上市的缬沙坦剂型比较单一，主要是胶囊剂和片剂，由于缬沙坦是脂溶性很强的药物，水中几乎不溶，影响了药物在体内的吸收，口服给药的平均绝对生物利用度较低。研发稳定的缬沙坦自乳化制剂，可以提高缬沙坦的生物利用度，增加疗效，提高病人的顺应性，为高血压的治疗提供高效、低毒的新剂型。

### **项目知识产权状况**

专利已授权。

### **市场及经济效益预测**

高血压是人类最为常见的一类心血管系统疾病，严重危害着人类的健康。目前血管紧张素 II 受体拮抗剂是可采用的最有价值的抗高血压药物，并且是其专利保护期完全地超过下一个 10 年的唯一的种类。缬沙坦是新一代非肽类血管紧张素 II 受体拮抗剂，临床研究证实该药疗效强、安全性好，目前在全球已被广泛用于治疗高血压。目前上市的缬沙坦剂型比较单一，主要是胶囊剂和片剂，由于缬沙坦脂溶性强，在水中几乎不溶，影响了药物在体内的吸收，缬沙坦自乳化制剂可以提高缬沙坦的生物利用度，提高病人的顺应性，为临床用药带来新的希望，市场前景十分广阔。。

### **目前进度**

已完成制剂的处方研究、制备工艺的优化，及初步稳定性实验和初步的药理学试验。

## 68. 环孢素 A 注射用微乳制剂（化学药品注册分类 2.2）

### 适应症

用于实体器官和骨髓移植后的抗排斥反应,尤其对于那些进行器官移植手术后不能口服的病人。

### 项目简介

环孢素 A (cyclosporine A , CysA )是由 11 个氨基酸组成的环性多肽类物质,目前已广泛应用于实体器官和骨髓移植后的抗排斥反应,是一种广受欢迎的新型免疫抑制剂。临床使用的 CysA 注射剂为山德士公司生产的一种静脉注射浓缩液,由于其中含有 65% 以上的增溶剂聚氧乙烯蓖麻油,易导致过敏反应、组胺释放、神经毒性和肝脏毒性等毒副作用,因此在某种程度上限制了该药的使用。本产品以微乳为药物载体,采用生物相容性的表面活性剂代替原有注射剂中的聚氧乙烯蓖麻油,制备了粒径一般小于 100 nm 的注射用微乳制剂,提高了注射给药的安全性。

### 项目知识产权状况

专利已授权。

### 市场及经济效益预测

CysA 为世界范围内进行器官移植手术后抗排斥反应的首选药,研制的 CysA 微乳注射液采用生物相容性的表面活性剂代替原有注射剂中的聚氧乙烯蓖麻油,因而降低了过敏反应的发生,提高了安全性。该产品的上市,会给那些进行器官移植手术后不能口服病人的恢复治疗开拓了新途径,将产生显著的经济效益和社会效益。

### 目前进度

已完成制剂的处方研究、制备工艺的优化、初步稳定性实验及部分安全性试验和药动学试验。

## 69. 注射用多西他赛重组高密度脂蛋白制剂（化学药品注册分类 2.2）

### 适应症

乳腺癌、卵巢癌等恶性肿瘤的治疗。

### 项目简介

多西他赛 (Docetaxel) 一个具有抗癌活性的二萜生物碱类化合物,为 M 期周期特异性药物,促进小管聚合成稳定的微管并抑制其聚解,从而使小管的

数量显著减少，并可破坏微管网状结构。临床上使用的多西他赛注射液的专用溶剂为乙醇的灭菌水溶液，辅料为 20%枸橼酸溶液和聚山梨酯 80，易导致过敏反应、体液滞留、中性粒细胞减少等副作用，因此在某种程度上限制了该药的使用。本产品以仿生型的高密度脂蛋白为纳米载体，采用薄膜分散法把多西他赛包裹进纳米载体的疏水空腔内以减少药物暴露在体外引起的副作用，制备了粒径在 14-20nm 左右的注射型纳米制剂，提高了注射给药的安全性。

### 项目知识产权状况

专利已申请。

### 市场及经济效益预测

多西他赛为世界范围内进行先期化疗失败的晚期或转移性乳腺癌的治疗用药，研制的注射型制剂采用仿生型的生物相容性良好的高密度脂蛋白为药物载体，因而降低了毒副作用与过敏反应，提高了安全性，提高病人的顺应性，为临床用药带来新的希望，市场前景十分广阔。

### 目前进度

已完成制剂的处方研究、制备工艺的优化、初步稳定性实验及部分安全性试验、细胞实验和药效学试验。

## 70. 注射用甘草次酸重组高密度脂蛋白制剂（化学药品注册分类 2.2）

### 适应症

肝纤维化、肝癌的治疗。

### 项目简介

甘草是治疗肝脏炎症疾病的一种重要的单味中药，甘草次酸（Glycyrrhetic acid）作为单味中药甘草主要药理活性物质甘草甜素和甘草酸在体内水解后的活性成分，亦是甘草在体内经胃酸或者肝分解后起抗肝纤维化药理作用的活性成分。国内外多项研究已经相继证明其对肝纤维化具有相当疗效作用。但甘草次酸的假醛固酮增多症副作用限制它的广泛药用。本产品以仿生型的高密度脂蛋白作为纳米载体，其能够特异性靶向于 SR-BI 受体高表达的肝脏，这种天然的主动靶向性使甘草次酸在肝脏浓度增加，减少药物引起的毒副作用。本产品采用薄膜分散法，将甘草次酸包进纳米载体的疏水空腔内，制备成粒径在 14-20nm 左右的注射型纳米制剂，提高了注射给药的安全性。

### 项目知识产权状况

专利已申请。

## 市场及经济效益预测

肝纤维化是一切慢性肝脏疾病的共同病理学基础，由各种致病因素(如病毒性肝炎、慢性酒精中毒、遗传和代谢性疾病、化学毒物或药物、肝脏淤血等)引起的肝脏损伤和炎症，导致纤维组织广泛增生和沉积。肝纤维化也是肝硬化早期必经阶段，其中 25%-40% 最终发展为肝癌。西医治疗肝脏纤维化虽取得一定疗效，但其作用靶点单一，与肝纤维化致病因素和发生途径复杂多样相悖，并且治疗药物的价格高居不下，这严重制约着西医治疗肝纤维化的发展。作为中药甘草主要药理活性物质甘草甜素和甘草酸在体内水解后的活性成分，甘草次酸可以通过多种途径发挥抗纤维化作用。研制的注射型纳米制剂采用仿生型高密度脂蛋白为药物载体，通过纳米载体的主动靶向性降低了药物的毒副作用与过敏反应，提高了安全性，提高病人的顺应性，为临床用药带来新的希望，市场前景十分广阔。

## 目前进度

处于制剂的研发阶段，已完成制剂的处方研究、制备工艺的优化、初步稳定性实验及部分安全性试验和药效学试验。

## 71. D-Pen 鼻凝胶制剂（化学药品注册分类 2.2）

### 适应症

阿尔茨海默症

### 项目简介

阿尔茨海默病 (Alzheimer' s disease, AD) 是一种慢性进行性的中枢神经系统变性病，是老年期痴呆最常见的一种类型。AD 的特征性病理改变为  $\beta$ -淀粉样蛋白 (amyloid- $\beta$ , A $\beta$ ) 沉积形成的细胞外老年斑和细胞内 tau 蛋白的过度磷酸化形成神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs)。A $\beta$  由跨膜蛋白  $\beta$ -淀粉样蛋白前体蛋白 (amyloid- $\beta$  precursor protein, APP) 的淀粉样代谢途径，即经过  $\beta$ -分泌酶 (BACE1) 和  $\gamma$ -分泌酶 (以 PS1 为主的蛋白复合体) 依次酶切产生。首先，APP 膜外区被 BACE1 剪切，产生可溶性 APP  $\beta$  (sAPP  $\beta$ ) 并分泌到细胞外，然后剩余在膜上的 C99 跨膜区域进一步被  $\gamma$ -分泌酶剪切，由此产生 A $\beta$  并分泌到细胞外。在 AD 的发病过程中，APP 淀粉样代谢途径被激活，产生的大量 A $\beta$  以可溶性 A $\beta$  或以寡聚肽 A $\beta$  形式存

在于细胞外，具有极强的神经毒性，能导致神经元死亡以及相关的神经功能障碍或丧失。临床流行病学调查结果表明，D-Pen 能够减弱 AD 患者血清中的氧化应激水平，影响血红蛋白中铜锌超氧化物歧化酶的活性，提示 D-Pen 可能对 AD 具有潜在的治疗作用。然而，D-Pen 由于具有高度的亲水性，因此不易通过血脑屏障进入脑组织。近年来，研究表明通过鼻粘膜给药可以直接进入脑组织而不经血脑屏障。本研究以壳聚糖与甘油磷酸钠体系为载体，制备 D-Pen 温度敏感型鼻凝胶，通过 AD 转基因动物模型的鼻饲给药方式结合转染人 APP695 的 sw 突变的 N2a 细胞模型探讨青霉胺鼻凝胶剂预防和治疗 AD 的机理。通过体内和体外研究表明，D-Pen 鼻凝胶制剂能够通过调节 raf/ERK/CREB 信号通路，进而影响 APP 及其剪切酶的蛋白表达，抑制细胞凋亡和胶质细胞的活化；D-Pen 降低 A $\beta$  斑块中锌离子的聚集从而减少 A $\beta$  的产生和沉积，进而阐明了 D-Pen 抑制阿尔茨海默病学习记忆功能减退的作用机理并为研究治疗阿尔茨海默病的方法提供新思路。

#### 项目知识产权状况

自主研发课题，目前已经申请了中国专利并授权，ZL201610075591.8

#### 市场及经济效益预测

目前，人口老龄化加速，神经系统退行性疾病的药物开发是新药研发的重点。本项目利用温敏型鼻凝胶技术改变 D-Pen 的传统剂型，提高其脑内生物利用度。该项目药物作用靶点明确，药物制备方法简单，可行，生物相容性较好。本研究成果及技术可转让给有实力的医药企业有限公司做进一步的研究开发和临床实验；另外，D-Pen 还具有金属离子的螯合作用，对脑内其他神经退行性疾病，如帕金森病、ALS 等都可能有一定的疗效，市场前景可期。

#### 目前进度

已完成制剂的临床前研究。

## 72. 醋酸阿比特龙口服纳米制剂（化学药品注册分类 2.2）

### 适应症

醋酸阿比特龙酯（abiraterone acetate）是由 Centocor Ortho 公司开发的口服有效的 CYP17 酶不可逆抑制剂，2011 年 4 月 28 日经美国 FDA 批准上市，上市剂型为片剂，与泼尼松联用治疗去势抵抗性前列腺癌（CRPC），其商品名为 Zytiga。

## 项目简介

醋酸阿比特龙 (abiraterone acetate, AA) 是 CYP17 酶不可逆抑制剂, 抑制体内雄性激素的合成, 继而抑制前列腺癌细胞的生长增殖。醋酸阿比特龙是 BCSIV 类药物, 溶解度低, 渗透性差。本研究利用纳米技术改变醋酸阿比特龙的传统剂型—片剂, 将其制备成纳米口服给药系统, 提高该药物的生物利用度, 控制其在人体内的释放。该纳米产品质量稳定可控, 成品率较高, 动物实验验证口服生物利用度得以大大提高。

## 项目知识产权状况

目前正在申请中国发明专利。

## 生产使用条件

制备条件易于实现产业化生产。

## 市场及经济效益预测

本项目利用纳米技术改变醋酸阿比特龙的传统剂型, 提高其口服生物利用度, 降低用药剂量。醋酸阿比特龙作为去势抵抗性前列腺癌 (CRPC) 的二线治疗药物, 上市剂型为片剂, 推荐剂量为 1000 mg (4×250 mg 片), 口服每日一次, 醋酸阿比特龙片价格昂贵, 市售价格 35999/瓶, 每瓶含 120 片, 目前尚无国产醋酸阿比特龙片上市, 经济效益前景广阔。

而且本课题组开发的纳米口服给药系统, 提高了醋酸阿比特龙的口服生物利用度, 大大改善了市售片剂药物在体内暴露量较少、每日推荐剂量较大的不足, 同时解决了原片剂处方中十二烷基硫酸钠应用剂量较高、易发生溶血现象的问题。本项目旨在提高醋酸阿比特龙的口服生物利用度, 避免使用十二烷基硫酸钠, 以减少溶血可能, 降低单日给药剂量, 减少患者治疗成本, 本项目的社会效益好。

## 目前进度

已完成醋酸阿比特龙纳米制剂的处方及最优制备工艺研究。目前正在进行相关药效学实验考察。

## 73. 复方 GK3 外用软膏剂 (化学药品注册分类 2.3)

### 适应症

主要适用于小儿湿疹, 慢性湿疹, 瘙痒症, 接触性皮炎, 祛痒, 祛痱

### 项目简介

本品优选纯化后的活性成分精制而成的外用乳胶剂。不含激素，具有良好止痒，抗炎、抗菌多重功效。用于治疗湿疹、皮炎，能迅速缓解由各种蚊虫叮咬、湿疹皮炎等引起的各种皮肤瘙痒及不适症状，祛痒显著，特别是亦可用于婴儿湿疹。该项目为国家“十二五”重大科技攻关项目。

#### 项目知识产权状况

具有自主知识产权。

#### 生产使用条件

软膏剂

#### 市场及经济效益预测

湿疹为皮肤病常见病，发病率高达40%。目前治疗以激素、免疫抑制剂、脱敏疗法等为主。其缺点为副作用大、不能长时间反复经常应用。本项目研究的新产品不含激素、抗生素及水杨酸等限制婴儿、成人长期用药的西药成分。临床可反复经常应用，特别适用于婴儿。本品抗炎作用显著；止痒作用优于市售常见产品。具有良好的抗菌、消炎、止痒作用，对湿疹、皮肤瘙痒症等有显著的疗效。

本产品已进行大规模生产，具有临床应用的药效学、安全性等详细研究数据。该类药物在国内外皮肤病药市场占据约有数十亿的市场份额，其中半数为此类产品，因此，本品具有广阔的市场前景。

#### 目前进度

已完成注册申报研究资料。

### 74. 水飞蓟宾-熊去氧胆酸固体分散体胶囊（片）（化学药品注册分类 2.3）

#### 适应症

脂肪肝、慢性肝炎、肝纤维化、肝硬化及各种急慢性肝损伤。

#### 项目简介

水飞蓟宾和熊去氧胆酸在一定的摩尔比内可以形成固体分散体。可以极大地提高水飞蓟宾的体外溶出度和动物体内的生物利用度。与水飞蓟宾的磷脂复合物相比，水飞蓟宾-熊去氧胆酸稳定性更好。熊去氧胆酸具有利胆排毒的作用，可以发挥协作用促进水飞蓟宾的疗效。项目特点：适应症广、有相关临床基础、安全性好、风险小、工艺简单、成熟度高、具自主知识产权

#### 项目知识产权状况

专利已授权 201210208426。

### 市场经济效益预测

我国肝病患者超过 2 亿人，约有 1 亿 2 千万乙肝病毒携带者，3000 万慢性乙肝患者，近年来因饮食习惯等原因造成脂肪肝患者数量急剧上升，据不完全统计城市中成人脂肪肝发病率已达 30%，且逐年上升。销售额短期内即可达到亿元人民币，最终稳定在 10 亿元人民币左右。

### 目前进度

正在进行临床前研究。

## 75. GSK-656 (化学药品注册分类 3)

### 适应症

抗结核

### 项目简介

GSK-656 又名 GSK-3036656 是一种亮氨酰-tRNA 合成酶抑制剂，由 Anacor Pharmaceuticals 和 GlaxoSmithKline 公司共同研发，用于治疗结核病。目前 GlaxoSmithKline 正在进行 II 期临床试验，用于治疗药物敏感性肺结核。

GSK656 是一种有效的抗结核剂，可以抑制结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 亮氨酰-tRNA 合成酶 (LeuRS)，其 IC<sub>50</sub> 为 0.2 μM。此外，它对 Mtb LeuRS 酶具有高选择性，对于人线粒体 LeuRS 和人细胞质 LeuRS 的 IC<sub>50</sub> 分别 >300 μM 和 132 μM。此外，它在小鼠 TB 感染模型中表现出显著的药代动力学特征和针对 Mtb 的功效，其具有优于初始导联的耐受性。GSK656 已经进入到治疗结核病的临床试验中。

## 76. Selinexor (化学药品注册分类 3)

### 适应症

多发性骨髓瘤

### 项目简介

Selinexor 由 Karyopharm Therapeutics 研发，于 2019 年 7 月 3 日获美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市，商品名为 Xpovio。2018 年 5 月 24 日，Karyopharm Therapeutics 与德琪医药签订协议，德琪医药将拥有在中国大陆和澳门开发和商业化 Selinexor 的所有肿瘤适应症的权利。

Selinexor 正在开展治疗脂肪肉瘤的临床三期试验和治疗子宫内膜癌的临床二/三期试验。

该化合物用于治疗慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞淋巴瘤（包括 Richter's Transformation）与多发性骨髓瘤的研究，也处于临床二期。2014 年，该药因这些适应症获得欧盟孤儿药资格。2015 年，该化合物因治疗多发性骨髓瘤获得美国孤儿药资格。

该化合物的另一项研究也处于临床二期，用于治疗转移性乳腺癌，小细胞肺癌 (SCLC)，转移性前列腺癌 (CRPC)，鳞状细胞癌，多形性成胶质细胞瘤，骨髓异常增生综合征 (MDS) 与神经内分泌肿瘤。

Xpovio 为口服片剂，每片含 20 mg Selinexor，起始推荐剂量为 80 mg，与地塞米松联合服用，每周第一天和第三天服用。

临床结果：Xpovio 的获批是基于一项多中心、单臂、来访标签的临床二期试验 STORM (KCP-330-012; NCT02336815)，入组 122 位病人，接受 Xpovio (80 mg) 联合地塞米松 (20 mg) 每周 2 次治疗。其中，83 位病人为既往四线治疗仍然复发。主要疗效终点 ORR (总缓解率) 达到 25.3%，首次反应时间的中位数为 4 周，持续时间中位数为 3.8 个月。

### 市场及经济效应预测

selinexor 是一种首创、口服、选择性核输出抑制剂 (SINE) 化合物，与核输出蛋白 (nuclear export protein) XPO1 结合并且抑制它的功能，这会导致肿瘤抑制蛋白在细胞核中积累。肿瘤抑制蛋白的积累会重新启动或增强它们的肿瘤抑制功能，在引发肿瘤细胞的特异性凋亡的同时，对正常细胞不会产生严重影响。临床研究结果表明，Selinexor 对 5 种现有疗法耐药的高度难治性多发性骨髓瘤 (MM) 具有较好的治疗效果。

迄今为止，在临床研究中已有超过 2500 例患者接受了 selinexor 的治疗。目前，Karyopharm 公司也正在多个中期、晚期临床研究中评估 selinexor 治疗一系列血液系统恶性肿瘤和实体瘤的潜力，包括多发性骨髓瘤 (3 个临床研究：BOSTON, STORM, STOMP)、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (SADAL 研究)、脂肪肉瘤 (SEAL 研究)、子宫内膜癌 (SIENDO 研究)、胶质母细胞瘤 (KING 研究)。以此该药具有较优的市场前景。

### 77. pretomanid (PA-824) (化学药品注册分类 3)

## 适应症

肺结核

### 项目简介

Pretomanid 于 2019 年 8 月 14 日获美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市, 由 TB Alliance 在美国上市销售。该化合物最初由 PathoGenesis (于 2000 年被 Chiron 收购) 研发。2002 年, Chiron (2005 年被诺华收购) 与 TB Alliance 签署共同研发该化合物的协议。TB Alliance 将该药在中国的研发、注册、生产、销售权利授权给复星医药。该化合物于 2016 年 4 月 28 日由上海复星医药及其子公司上海星泰医药科技在中国提交临床申请, 2016 年 11 月获得临床试验批件。

Pretomanid 在美国获批与贝达喹啉和利奈唑胺联合治疗广泛耐药 (XDR)、治疗不耐受或无反应的多药耐药 (MDR) 的肺结核 (TB) 患者。该适应症的批准基于有限的临床安全性和有效性数据。该药物适用于有限和特定的患者群体。Pretomanid 片剂不适用于以下患者: 药物敏感 (DS) 结核病; 结核分枝杆菌引起的潜伏感染; 结核分枝杆菌引起的肺外感染; 治疗不耐受或对标准治疗无反应的 MDR-TB。

Pretomanid 片剂必须与贝达喹啉和利奈唑胺联合用药: Pretomanid 片剂, 每日 1 次, 每次 1 片 (200 mg), 整片吞服, 持续 26 周; 贝达喹啉, 每日 1 次, 每次 400 mg, 2 周后每周 3 次, 每次 200 mg, 每次间隔至少 48 h, 再持续 24 周; 利奈唑胺, 每日 1200 mg, 最长持续 26 周。

### 临床结果

Pretomanid 在美国成功获批主要基于 BPaL 方案 (Pretomanid 与贝达喹啉和利奈唑胺联合用药) 的疗效在一项名为 Nix-TB (Study 1, NCT02333799) 的关键临床试验中的积极数据。Nix-TB 是在南非进行的开放标签研究, 针对广泛耐药 (XDR)、治疗不耐受或无反应的多药耐药 (MDR) 的肺结核 (TB) 患者。治疗失败定义为细菌学失败 (再感染—培养转化结果为不同的结核分枝杆菌)、细菌学复发 (培养转化结果为相同的结核分枝杆菌) 或者临床失败。共有 109 名广泛耐药性以及已有疗法不耐受或无反应的多重耐药性的结核病患者参与试验。结果表明, 接受治疗 6 个月后, 在评估的 107 名患者中, BPaL 方案的治疗成功率高达 89%。根据文献综述, BPaL 方案的治疗成功率大大超过了广泛耐药结核病的历史成功率。

## 78. BRD-32048 原料药及其制剂（化学药品注册分类 3）

### 适应症

本品是新型抑制 ETV1 转录因子的抗癌药物,其与 ETV1 直接结合从而调节癌细胞中 ETV1 的转录活动。

### 项目简介

BRD-32048 是 Novartis 公司开发的新型抑制 ETV1 转录因子的抗癌药物,其与 ETV1 直接结合从而调节癌细胞中 ETV1 的转录活动。目前该药处于临床研究,一旦上市将有很好的市场前景。

### 目前进度

目前,该药物正处于临床前研究阶段。

## 79. ML-190 原料及制剂（化学药品注册分类 3）

### 适应症

ML190 是一种新型选择性  $\kappa$  型阿片受体拮抗剂,该物质能够降低机体的成瘾性,具有较好的抗成瘾性,是一个较好的镇痛药。

### 项目简介

ML190 是由 Lawrence Barak, Duke University Medical Center 研究人员发现的一种新型结构活性化合物作为选择性  $\kappa$  型阿片受体拮抗剂,该物质能够降低机体的成瘾性,属于吡咯并吡嗪类化合物,具有较好的抗成瘾性。ML190 是新型  $\kappa$  型阿片受体拮抗剂,结构新颖,与传统的阿片受体拮抗剂相比,该化合物具有很好的活性和良好的应用前景,目前该药物正处于临床研究阶段。

### 市场及经济效益预测

ML190 是新型  $\kappa$  型阿片受体拮抗剂,结构新颖,与传统的阿片受体拮抗剂相比,该化合物具有很好的活性和良好的应用前景,因此,一旦上市将有很好的市场前景。

### 目前进度

目前该药物正处于临床前研究阶段。

## 80. AS1949490 原料及制剂（化学药品注册分类 3）

## 适应症

本品是新型 SHIP2 抑制剂，可以降低血糖水平，增加糖耐受，在 L6 肌管细胞中可以提高 Akt 磷酸化水平，增加葡萄糖消耗量及糖摄取，在 FAO 肝细胞中可以抑制糖异生。

## 项目简介

AS1949490 ( $IC_{50} = 0.62 \mu M$ ) 是 Astellas 公司开发的新型 SHIP2 抑制剂，可以降低血糖水平，增加糖耐受，在 L6 肌管细胞中可以提高 Akt 磷酸化水平，增加葡萄糖消耗量及糖摄取，在 FAO 肝细胞中可以抑制糖异生，目前该抑制剂处于临床研究，该化合物为通过抑制 SHIP2 表达治疗胰岛素抵抗的研究带来了新希望，该药一旦上市将有巨大的市场前景。

## 项目知识产权状况

该产品在国内无化合物专利、行政保护等知识产权问题。

## 81. Idelalisib (Zydelig) 原料及制剂 (化学药品注册分类 3)

### 适应症

Idelalisib 可高度选择性地作用于 PI3K- $\delta$  亚基，其联合抗癌药 Rituxan (美罗华) 可用于适合 Rituxan 单药疗法的复发性慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 患者的治疗；也可作为单药疗法药物，用于既往接受过至少 2 种系统治疗方案的复发性滤泡 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (FL) 患者和小细胞淋巴瘤 (SLL) 患者的治疗。

### 项目简介

Idelalisib 由美国吉利德科学公司 (Gilead Sciences) 研发，于 2014 年 7 月 23 日获美国食品和药品监督管理局 (FDA) 批准上市，商品名为 Zydelig。该药是 FDA 批准的首个选择性阻断 PI3K- $\delta$  的抗癌药物，是第五个以突破性治疗药物资格获 FDA 批准的药物，也是第三个以这种资格获批用于治疗慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 的药物，FDA 还加速批准了 Zydelig 治疗 FL 和 SLL。

### 目前进度

Idelalisib 原料药：已完成临床前药学研究。

Idelalisib 口服制剂：化药 3 类仿制。

## 82. 醋酸艾司利卡西平原料及制剂 (化学药品注册分类 3)

## 适应症

醋酸艾司利卡西平是 *S*-利卡西平的前药和奥卡西平的活性代谢物,是第 3 代二苯卓类抗癫痫新药,属钠离子通道阻滞剂,用于成年癫痫患者部分性发作的辅助治疗。

## 项目简介

醋酸艾司利卡西平片剂由葡萄牙 BIAL 公司研发,2009 年 4 月在欧盟获得批准上市。美国的市场授权给 Sunovion 制药,2010 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 拒绝了 Sunovion 对该药的最初申请。2012 年, Sunovion 补充了 FDA 要求增加的数据后,向 FDA 重新提交新药申请 (NDA),并于 2013 年 11 月 8 日获得批准。

目前国内还未批准上市。

## 生产使用条件

醋酸艾司利卡西平原料药生产使用条件:普通原料药车间。

醋酸艾司利卡西平制剂生产使用条件:普通口服制剂车间。

## 市场及经济效益预测

本品在国外上市以来深受广大患者的欢迎,市场销路畅通,产生了很大的经济效益和社会效益,未来市场前景良好。

## 目前进度

醋酸艾司利卡西平原料药:已完成临床前药学研究。

醋酸艾司利卡西平口服制剂:化药 3 类仿制。

## 83. 屈昔多巴原料药及其制剂 (化学药品注册分类 3+4)

### 适应症

该药主要用于治疗与帕金森氏病、单纯性植物神经衰竭及多系统萎缩有关的、有征兆的神经性直立性低血压,具有疗效良好,安全性更高,副作用小的特点,在改善自主神经症状、针对性改善步态僵直症状方面具有性,同时不升高卧位血压。

### 项目简介

屈昔多巴是日本住友制药株式会社研制开发的抗精神神经类药物,于 1989 年在日本首次上市。2014 年 2 月 18 日,由 Chelsea 公司经 FDA 批准在美国上市,用于治疗神经原性直立性低血压、透析相关低血压。

2012 年重庆圣华曦药业以 3.1 类全国独家首仿新药屈昔多巴胶囊获批上市，商品名善为，批准文号为国药准字 H20120005，目前国内尚无其他厂家申报。

#### **生产使用条件**

屈昔多巴胶囊原料药生产使用条件：普通原料药车间。

屈昔多巴胶囊生产使用条件：普通胶囊制剂车间。

#### **市场及经济效益预测**

本品与上市的同类产品相比，具有疗效良好，安全性更高，副作用小的特点疗效确切，安全性高，在改善自主神经症状、针对性改善步态僵直症状方面具有唯一性，同时不升高卧位血压，在国内外上市以来深受广大患者的欢迎，市场销路畅通，产生了很大的经济效益和社会效益，因此本品种的开发具有极大地市场前景。

#### **目前进度**

屈昔多巴胶囊原料药：已完成临床前药学研究。

### **84. Eliglustat (Cerdelga) 原料药及制剂 (化学药品注册分类 3)**

#### **适应症**

用于成人 1 型戈谢病患者的治疗。

#### **项目简介**

Eliglustat 是由赛诺菲 (Sanofi) 及旗下健赞 (Genzyme) 公司研发的一种口服戈谢病 (Gaucher disease) 治疗药物，商品名为 Cerdelga，于 2014 年 8 月 19 日被 FDA 批准上市，是特定 I 型戈谢病成人患者使用的唯一一线口服药物。Eliglustat 口服时生物利用度高，且毒性较低。该药物将有替代健赞的 Cerezyme (伊米苷酶) 注射剂的趋势。

#### **生产使用条件**

Eliglustat 生产使用条件：普通原料药车间。

Eliglustat 制剂生产使用条件：普通口服制剂车间。

#### **市场及经济效益预测**

本品在国外上市以来深受广大患者的欢迎，市场销路畅通，产生了很大的经济效益和社会效益，因此市场前景良好。

#### **目前进度**

Eliglustat 原料药：已完成临床前药学研究。

Eliglustat 口服制剂：化药 3 类仿制。

## 85. 尼达尼布原料及制剂（化学药品注册分类 3）

### 适应症

尼达尼布治疗特发性肺纤维化（IPF）的首个药物

### 项目简介

尼达尼布是德国勃林格殷格翰公司开发的用于治疗特发性肺纤维化(IPF)的药物,于 2014 年 7 月 17 日被美国食品和药品管理局(FDA)批准,尼达尼布被处以突破性治疗药物的地位。IPF 是一种危害大、且具有致命性威胁的疾病。尼达尼布还可以用于非小细胞肺癌、卵巢癌、结直肠癌和肝细胞肝癌的治疗。

### 生产使用条件

尼达尼布原料药生产使用条件：普通原料药车间。

尼达尼布制剂生产使用条件：普通口服制剂车间。

### 市场及经济效益预测

本品在国外上市以来深受广大患者的欢迎,市场销路畅通,产生了很大的经济效益和社会效益。

### 目前进度

尼达尼布原料药：已完成临床前药学研究。

尼达尼布口服制剂：已完成临床前药学研究。

## 86. 吉格列汀（化学药品注册分类 3）

### 适应症

吉格列汀是二肽基肽酶IV（DPP-4）抑制剂,主要用于 2 型糖尿病。

### 项目简介

国内外有关该品的研究与生产、临床使用情况:

吉格列汀由韩国 L 公司开发,2012 年在韩国上市。临床效果明显,疗效确切,副作用小。

### 生产使用条件

吉格列汀原料药生产使用条件：普通原料药车间。

吉格列汀制剂生产使用条件：普通口服制剂车间。

### 市场及经济效益预测

本品在国内外上市以来深受广大患者的欢迎，市场销路畅通，产生了很大的经济效益和社会效益。

### 目前进度

吉格列汀原料药：已完成临床前药学研究。

吉格列汀口服制剂：已完成临床前药学研究。

## 87. Binimetinib 的合成工艺（化学药品注册分类 3）

### 适应症

结肠直肠癌、输卵管癌、卵巢癌和腹膜癌

### 项目简介

Binimetinib 是 Array 生物制药公司开发的一种 MEK 抑制剂。该研究将其用于治疗初治或免疫治疗后进展的 NARS 突变的黑色素瘤患者。Binimetinib 于 2018 年 6 月 27 日获美国食品药品监督管理局（FDA）批准上市，由 Array BioPharma 在美国上市销售，商品名为 Mektovi®。Binimetinib 是丝裂原活化蛋白激酶激酶 1/2（MEK1/2）抑制剂，用于治疗结肠直肠癌、输卵管癌、卵巢癌和腹膜癌。

通过查阅相关文献，对其合成路线不断优化和选择，最终得到了目标产品。将所得产品通过高效液相检测，产品中相关杂质都控制在 0.1%以下，目前正在对所得产品进行相关质量研究（残留溶剂、重金属及稳定性等）。

## 88. 瑞格列净 (remogliflozin)（化学药品注册分类 3）

### 适应症

II 型糖尿病

### 项目简介

瑞格列净 (remogliflozin) 是由 Kissei 制药公司研发的用于治疗 2 型糖尿病的新型选择性钠-葡萄糖转运蛋白 2 (sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2) 抑制剂，于 2019 年 5 月在印度批准上市。钠-葡萄糖协同转运蛋白在体内葡萄糖的跨细胞转运中发挥重要作用，其中 SGLT2 主要参与肾脏内葡萄糖的转运重吸收。研究显示，瑞格列净通过选择性抑制 SGLT2 的活性，加强葡萄糖

在肾脏的排泄，可达到控制血糖的目的，且这一途径独立于葡萄糖依赖的胰岛素途径，亦可降低发生低血糖的风险，在 II 型糖尿病临床治疗中显示出巨大的潜力。

### 市场及经济效益预测

瑞格列净可增强啮齿动物和人类的尿葡萄糖排泄。能改善早期糖尿病患者的血浆葡萄糖水平，其最大剂量为 1000 毫克。于 2015 年发布的一对糖尿病为期 12 周的 2b 期随机临床试验对，发现糖化血红蛋白减少，并且一般耐受性良好。因此具有广泛的市场前景。

## 89. 埃格列净 (ertugliflozin) (化学药品注册分类 3)

### 适应症

II 型糖尿病

### 项目简介

2017 年 12 月 20 日，FDA 批准了新型 SGLT-2 抑制剂类糖尿病药物埃格列净 (Ertugliflozin) 上市，商品名为 Steglatro<sup>®</sup>，埃格列净由辉瑞公司和默克公司联合开发。埃格列净适用于改善 II 型糖尿病成年患者的血糖控制，尤其是对仅靠调节饮食结合运动不能有效控制血糖的成年患者。该药不能用于 I 型糖尿病及糖尿病酸中毒患者的治疗。该药上市剂型为片剂，有两种规格，分别含埃格列净 5 mg 和 15 mg。推荐剂量每天 1 次 5 mg，在早晨服用，餐前或餐后均可；对于需要额外控制血糖或对其耐药的患者，剂量可以增加至 15 mg。肾功能不全患者应调整剂量，并且在开始治疗前后应定期评估肾功能。

### 市场及经济效应预测

FDA 批准的埃格列净制剂中，除单方制剂外，还包括复方 Steglujan (埃格列净与西格列汀)、Segluromet (埃格列净与二甲双胍)。据默沙东新闻发言人透露，Steglatro (埃格列净) 以及 Stegluromet (埃格列净与二甲双胍) 的价格为 8.94 美元/天，约 268 美元/月，Steglujan (埃格列净与西格列汀) 的价格是 17.45 美元/天，约 523.5 美元/月。近年来 SGLT2 抑制剂的糖尿病药物发展势头强劲，其中达格列净、恩格列净以及卡格列净均表现出重磅炸弹的潜力，因此对于埃格列净而言，其市场前景广阔，依旧有希望突破年销售额超 10 亿美元。

## 90. 鲁格列净 (Luseogliflozin) (化学药品注册分类 3)

### 适应症

II 型糖尿病

### 项目简介

鲁格列净由诺华 (Novartis) 和大正制药 (Taisho) 联合开发, 于 2014 年 3 月 24 日获日本医药品医疗器械综合机构 (PMDA) 批准上市, 由上述两家公司在日本联合上市销售, 商品名 Lusefi<sup>®</sup>。鲁格列净是一种钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂。该药批准适应症为 II 型糖尿病, 与运动和饮食结合, 作为改善 II 型糖尿病成年患者的血糖控制的辅助治疗。Lusefi<sup>®</sup> 为口服片剂, 每片含 2.5 mg 或 5 mg 鲁格列净。推荐剂量为每次 2.5 mg (根据症状可增至 5 mg), 每日 1 次, 早餐前或后服用。

### 市场及经济效应预测

鲁格列净为有效的选择性 SGLT2 抑制剂, 对 SGLT2 的选择性较 SGLT1 强 1 650 倍, 通过选择性抑制 SGLT2, 阻止肾脏对葡萄糖的重吸收, 增加葡萄糖在尿中的排泄, 使血糖水平降低, 降糖效果显著, 且副作用轻微, 拥有广阔的市场前景。

## 91. 托格列净 (Tofogliflozin) (化学药品注册分类 3)

### 适应症

II 型糖尿病

### 项目简介

托格列净是由日本中外制药 (Chugai) 研发的一种 SGLT-2 抑制剂类 2 型糖尿病治疗药物, 于 2014 年 3 月 24 日在日本被批准用于治疗成人 2 型糖尿病, 剂量为  $20\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , 于早餐前或早餐后口服, 可单独使用, 也可与其他抗糖尿病药物联合使用。托格列净通过抑制肾脏对葡萄糖的重吸收及诱导血液中过多的葡萄糖排泄进入尿液而发挥降糖作用。托格列净对 SGLT2 的选择性抑制作用是 SGLT1 的 2900 多倍, 与达格列净、坎格列净、伊格列净、伊帕列净和鲁格列净相比具有更强的选择性。

### 市场及经济效益预测

饮食和运动疗法对糖尿病患者来说可能相当困难, 而托格列净在降低血糖的同时还能减轻体重, 亦不存在明显副作用, 其显示出的良好潜力或许能为糖

尿病患者带来福音，因此本品种的开发具有极大地市场前景。

## 92. 盐酸沙丙蝶呤的合成工艺（化学药品注册分类3）

### 适应症

苯丙酮尿症

### 项目简介

盐酸沙丙蝶呤（Sapropterin dihydrochloride），商品名为 Kuvan（科望），又称四氢生物蝶呤（BH4），以二盐酸盐形式作为口服药，即盐酸沙丙蝶呤片，由 BioMarin（百傲万里）公司生产，治疗由苯丙酮尿症（PKU）或四氢生物蝶呤（BH4）缺乏症引发的高苯丙氨酸血症（HPA）。Kuvan 是首个也是唯一一个与饮食调整相结合的药物，用于降低苯丙酮尿症（PKU）患者血液和大脑中的苯丙氨酸浓度，以防止 PKU 的破坏性影响。Kuvan 适用于所有年龄段的四氢生物蝶呤（BH4）缺乏症患者，以及对 Kuvan 有响应且年龄大于 4 岁的 PKU 患者。盐酸沙丙蝶呤片为天然四氢生物蝶呤（BH4）经人工合成得到的二盐酸盐。BH4 是苯丙氨酸羟化酶（PAH）的辅因子，PAH 通过氧化反应将苯丙氨酸（Phe）羟基化形成酪氨酸。苯丙酮尿症（PKU）患者 PAH 的活性缺乏或不足，用 BH4 治疗能激活剩余的 PAH 酶，改善正常的 Phe 氧化代谢，降低 Phe 水平。

2007 年 12 月，Kuvan 以孤儿药的身份被 FDA 批准上市。2008 年 12 月，Kuvan 获得欧盟 EMA 快速批准上市。2011 年 03 月，SFDA（NMPA）批准 Kuvan（科望）在中国上市。insight 数据库检索显示，目前只有百傲万里、默克和鲁南制药三家申报。

通过查阅相关文献，并对合成路线进行优化和选择，目前我们已经得到了一条操作简单、绿色环保、收率较高并适合于工业化生产的合成路线。所得产品通过高效液相色谱检测，产品质量全部符合质量标准要求。

## 93. 米格列奈钙的合成工艺（化学药品注册分类3）

### 适应症

II 型糖尿病

### 项目简介

米格列奈钙（Mitiglinide Calcium Hydrate），其化学名：双〔（2s）-2-苄基-3-（顺-六氢异吲哚-2-羰基）丙酸〕单钙二水合物。本品可以单独用

于经饮食和运动疗法不能有效控制高血糖的 II 型糖尿病病人。米格列奈是继瑞格列奈、那格列奈后第三个格列奈类药物，是苯丙氨酸的衍生物。米格列奈钙具有以下优点：（1）作用机制新颖，起效更快，作用持续时间更短；（2）疗效更强；（3）给药灵活；（4）早期及轻度糖尿病患者的一线治疗药物；（5）安全性高，耐受性好。

通过查阅相关文献，并对合成路线进行优化和选择，目前我们已经得到了一条操作简单、绿色环保、收率较高并适合于工业化生产的合成路线。所得产品通过高效液相色谱检测，产品质量全部符合质量标准要求。

### 项目知识产权状况

该产品在国内无化合物专利、行政保护等知识产权问题。

## 94. 英菲格拉替尼的合成工艺（化学药品注册分类 3）

### 适应症

适用于治疗既往接受过治疗的、不可切除的局部晚期或转移性胆管癌成人患者。

### 项目简介

英菲格拉替尼 (Infigratinib) 是由美国 BridgeBio Pharma 的子公司 QED Therapeutics 研发的用于治疗先前接受过治疗的、携带 FGFR2 融合或重排的局部晚期或转移性胆管癌 (CCA) 患者的新型药物<sup>[1]</sup>。2018 年 1 月 31 日 BridgeBio 医药公司宣布从诺华公司获得了抗癌在研新药英菲格拉替尼 (BGJ398) 的授权，并于 2021 年 5 月 28 日宣布美国 FDA 已加速批准英菲格拉替尼的上市。英菲格拉替尼商品名为 TRUSELTIQ，该药为口服胶囊剂，规格为 25mg 和 100mg 两种。

英菲格拉替尼通过激活 FGFR 放大因子、突变或融合抑制 FGFR 信号并降低癌细胞系中的细胞增殖<sup>[5]</sup>。英菲格拉替尼在具有激活 FGFR2 或 FGFR3 改变的人类肿瘤的小鼠和大鼠异种移植模型中具有抗肿瘤活性，包括表达 FGFR2-TTC28 或 FGFR2-TRA2B 融合的两个患者源性胆管癌异种移植模型。适用于治疗既往接受过治疗的、不可切除的局部晚期或转移性胆管癌成人患者。

### 目前进度

通过查阅相关文献，并对合成路线进行优化和选择，目前我们已经得到了一条操作简单、绿色环保、收率较高并适合于工业化生产的合成路线。所得产

品通过高效液相色谱检测，产品质量符合质量标准要求。

## 95. 硝呋莫司的合成工艺研究（化学药品注册分类3）

### 适应症

恰加斯病

### 项目简介

硝呋莫司 (nifurtimox) 是由德国公司拜耳 (BAYE<sup>®</sup>) 公司开发的一种新型的抗虫药，商品名为 Lampit<sup>®</sup>，于 2020 年 8 月 7 日经美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市，用于治疗由克氏锥虫 (*T. cruzi*) 引起的恰加斯病 (Chagas disease) 儿科患者。

恰加斯病 (Chagas disease)，又称美洲锥虫病，是一种由克氏锥虫引起的可威胁生命的寄生虫感染，此类疾病主要是经吸血昆虫为载体传播，在中、南美洲，每年可导致约 6 万例患者死亡，成为严重的公共卫生问题。这些寄生虫由于缺乏过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶，对自由基敏感。硝呋莫司是一种硝基呋喃类药物，在锥虫细胞内被还原为硝基阴离子自由基，从而通过提高活性氧来发挥抗锥虫作用。作为一种新型可分割、易分散的片剂，该药很容易分散在水中，有助于可能吞咽困难或需要半片片剂的儿科患者的给药治疗。在一项入组 330 例有克氏锥虫感染血清证据的儿童患者的临床 III 期 CHICO 研究中，患者分别接受 60 天或 30 天治疗方案，结果显示接受 60 天治疗方案优于安慰剂对照，并且相比于 30 天方案在血清学反应方面具有优越性，这一结果证实了硝呋莫司用于治疗恰加斯病儿科患者的安全性和有效性。

克氏锥虫由于缺乏过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶，对自由基敏感。硝呋莫司是一种硝基呋喃类药物，在锥虫细胞内被还原为硝基阴离子自由基，从而通过提高活性氧来发挥抗锥虫作用

### 规格与用量：

Lampit<sup>®</sup> 为口服片剂，每粒含 120mg 或 30mg 尼达尼布。每日总剂量由病人的体重决定。每日 3 次，随餐服用，连续服用 60 天，空腹服用。

### 目前进度

通过查阅相关文献，并对合成路线进行优化和选择，目前我们已经得到了一条操作简单、绿色环保、收率较高并适合于工业化生产的合成路线。所得产品通过高效液相色谱检测，产品质量符合质量标准要求。

## 96. 盐酸维洛沙嗪的合成工艺（化学药品注册分类 3）

### 适应症

适用于治疗 6 至 17 岁儿科患者的注意力缺陷多动障碍（ADHD）。

### 项目简介

维洛沙嗪是一种去甲肾上腺素再摄取抑制剂，它具有特异性 5-羟色胺调控活性。这一药物的安全性在欧洲已经得到广泛的验证，多年来作为抗抑郁症药物使用。在临床试验中，患者在服用维洛沙嗪一周后就能够观察到它的疗效，而最初获批的非兴奋剂疗法可能需要 6 周的治疗才能够观察到疗效。2021 年 04 月 02 日，美国 Supernus Pharmaceuticals 公司宣布 FDA 已经批准 Qelbree（viloxazine）缓释胶囊上市，用于治疗 6-17 岁的儿科患者中注意力缺陷多动障碍（ADHD）。维洛沙嗪是十年来首款治疗 ADHD 的非兴奋剂（non-stimulant）疗法，维洛沙嗪的批准得到 4 项包含超过 1000 名 6-17 岁儿科患者的 3 期临床试验的支持。在去年 12 月，Supernus 公司宣布这款创新疗法在治疗成人 ADHD 患者的 3 期临床试验中也获得了积极的结果，该公司计划在今年下半年递交补充新药申请，扩展维洛沙嗪在成人患者中使用。但是，维洛沙嗪可能会增加某些 ADHD 儿童的自杀念头和行为，尤其是在治疗的最初几个月内或更改剂量时，需要密切注意患者情绪、行为、思想和感觉的任何新的或突然的变化。

维洛沙嗪是一种口服胶囊，FDA 共批准 3 种规格，分别为 100mg、150mg 与 200mg。6 至 11 岁儿科患者的推荐起始剂量为每天一次口服 100 毫克。根据反应和耐受性，可以每周以 100 mg 为增量滴定剂量至最大推荐剂量每天一次 400 mg。12 至 17 岁儿科患者的推荐起始剂量为每天口服 200 毫克。1 周后，根据反应和耐受性，剂量可增加 200 毫克至最大推荐剂量每天一次 400 毫克。ADHD 可能需要长时间的药物治疗。定期重新评估维洛沙嗪的长期使用并根据需要调整剂量。

### 目前进度

通过查阅相关文献，并对合成路线进行优化和选择，目前我们已经得到了一条操作简单、绿色环保、收率较高并适合于工业化生产的合成路线，并对产品及中间体质量进行了研究

## 97. 他伐硼罗（Tavaborole）合成工艺（化学药品注册分类 3）

## 适应症

真菌感染治疗药物，用于治疗甲真菌病

## 项目简介

Tavaborole是一种氧硼戊环类广谱抗真菌药，由Anacor制药公司研发，于2014年经美国FDA批准上市，主要用于治疗红色毛癣菌和须癣菌引起的甲真菌病。作为新一代抗菌药物，Tavaborole的分子量仅为152，且分子中的氟原子和羟基增加了水溶性，这使得药物具有高渗透性，可以轻易穿过角蛋白纤维层，到达甲床，发挥药效。Tavaborole具有独特的作用机制。

## 项目知识产权状况

无化合物专利，国内无厂家申报，新合成路线，可联合申请专利。

## 市场及经济效益预测

Tavaborole 作为一种局部外用药物，药效能够保证且无严重不良反应，符合长期用药的标准，在国内外拥有广阔的市场前景。目前，Tavaborole 还未在中国上市，一旦投产必将取得较好的经济效益。

## 目前进度

根据报道的几种方法进行了详细的优缺点分析，最终以路线简化、操作简便、绿色清洁、原子经济性高为目的，设计了Tavaborole新的合成路线。工艺路线具有反应步骤短，原料廉价易得，产品纯度高，后处理简单，反应条件温和，易于控制，绿色清洁等优势。

## 98. 盐酸维拉佐酮 (vilazodone) 的合成工艺 (化学药品注册分类 3)

### 适应症

成人重度抑郁症

### 项目简介

FDA于2011年1月21日批准(商品名Viibryd)片剂用于治疗成人重度抑郁症。维拉佐酮抗抑郁作用的机制未完全了解但被认为与它在CNS中通过选择性抑制5-羟色胺再摄取的5-羟色胺能活性增加有关。维拉佐酮也是5-羟色胺能5-HT<sub>1A</sub>受体的部分激动剂，然而，不知道对5-羟色胺传递的净结果和它在维拉佐酮抗抑郁中的作用。。

### 项目知识产权状况

目前化合物和制备方法专利均在保护期内，但不含中国专利，国内无专利

限制。

### 市场及经济效益预测

在国内尚无申报，无进口产品，国内需求较大，一旦投产必将取得较好的经济效益。

### 目前进度

确定了一条适合工业化的合成路线，即以 5-硝基水杨醛为起始原料，共计 9 步反应，制得维拉佐酮，收率为 12.1% (专利报道总收率约为 3.4%)，HPLC 纯度 99.7%；并对合成过程中的各步反应的反应条件进行了详细的优化，提高了收率，并且所使用原料价廉易得，适于工业化生产。

## 99. 尼达尼布 (Nintedanib) 的合成工艺 (化学药品注册分类 3)

### 适应症

肺纤维化

### 项目简介

尼达尼布是勃林格殷格翰 (Boehringer Ingelheim) 公司针对特发性肺纤维化 (IPF) 开发的小分子酪氨酸激酶抑制剂 (TKI)。2014 年 10 月获得 FDA 的快速审批、优先审批、突破性药物、孤儿药四重地位，用于特发性肺纤维化的治疗 (商品名: Ofev)，同时 2014 年 11 月欧盟药品管理局 (EMA) 也批准了该药用于特发性肺纤维化的治疗。

该药针对已被证实在肺纤维化病理机制中具有潜在影响的生长因子受体发挥作用，其中最为重要的就是血小板源性生长因子受体 (PDGFR)、成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 和血管内皮生长因子受体 (VEGFR) 6, 7。通过阻断这些参与纤维化进程的信号转导通路，尼达尼布被认为有望能够通过减少肺功能下降速度、从而减缓 IPF 疾病进展。

2014 年 11 月欧盟委员会 (EC) 已批准 nintedanib 联合多西紫杉醇 (docetaxel) 用于一线化疗后腺癌肿瘤学为局部晚期或转移性复发性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的治疗，品牌名为 Vargatef 勃林格殷格翰公司目前还在针对尼达尼布作为癌症治疗选择开展临床研究工作，包括非小细胞肺癌、卵巢癌、结直肠癌和肝细胞肝癌

### 项目知识产权状况

美国专利号码: US6762180, US7119093. 专利有效期: 2020 年 12 月 10 日

(US6762180)。中国无化合物专利，制备工艺专利 1 项( 公开 CN104262232A )，目前国内无厂家注册申报。

### 市场及经济效益预测

特发性肺纤维化是一种病因不明，以肺部的进行性纤维化损害为特征的慢性进展性疾病，是最为常见的特发性间质性肺炎。目前尚无预防方法或除肺移植外国际公认的有确切疗效的治疗方法。该在全球范围的患病率达到 14-40 例/每 10 万人。据此估算我国现有的特发性肺纤维化患者在 60 万人左右。在国内尚原料药申报，无进口产品，国内需求较大，一旦投产必将取得较好的经济效益。

### 目前进度

实验室工艺，自行设计的合成路线，可避开原研的专利路线，具有原料廉价易得，中间体质量易控制、纯度较高，所用试剂均较常用，反应后处理简单，具有放大生产的潜力。

## 100. 二氟泼尼酯的合成工艺（化学药品注册分类 3）

### 适应症

抗炎，用于治疗术后炎症和疼痛

### 项目简介

2008 年 6 月，美国 FDA 批准了由 Sirion Therapeutics 公司研制的 0.05% 二氟泼尼酯眼用乳液 (Difluprednate, Durezol) 上市，用于治疗手术后眼部炎症和疼痛，成为 FDA 批准的第一个应用于眼部的甾体药物，也是第一个针对眼部术后的炎症和疼痛方面的上市药物。

### 项目知识产权状况

目前国内仅有 1 家申报了其制剂品种。原料药无申报厂家，无专利限制。

### 目前进度

自行设计一条适合工业化生产的工艺路线，即以氢化可的松-21-醋酸酯为原料，经羟基消除脱水、丁酰化、环氧化、烯醇化酰化、6 位氟代、环氧基氟化开环、最后 1, 2 位氧化脱氢得到目标产物二氟泼尼酯，共 7 步反应，总收率为 37.5%（以氢化可的松-21-醋酸酯计），产品经过 HPLC 检测纯度为 99.90%，合成路线所涉及的反应操作简单，中间体状态较好，所用试剂均较常用，具有放大生产的潜力。

## 101. 米力农的中试合成工艺（化学药品注册分类3）

### 适应症

心力衰竭治疗药物

### 项目简介

米力农最早是由美国 Sterling 公司研制开发成功的抗心力衰竭药物，1987 年首次在美国被 FDA 批准，1992 年在美国正式上市，随后相继在英国、法国、德国、荷兰、比利时等国上市销售。米力农为磷酸二酯酶抑制剂，为氨力农的衍生物，作用机理与氨力农相同。

### 项目知识产权状况

该药的化合物专利已经到期，无专利限制。

### 市场及经济效益预测

国内需求量逐年上升、效益可观。

### 目前进度

自有中试工艺，公斤级投料，其工艺的特点是原料来源方便、路线简洁、反应条件温和、操作方便、适于工业化生产。

## 102. 硫普罗宁的中试合成工艺（化学药品注册分类3）

### 适应症

用于改善各类急慢性肝炎的肝功能。用于脂肪肝、酒精肝、药物性肝损伤的治疗及重金属的解毒。也可降低放化疗的毒副作用，并可预防放化疗所致的外周白细胞减少和二次肿瘤的发生。对老年性早期白内障和玻璃体浑浊有显著的治疗作用。

### 项目简介

硫普罗宁是一种含游离巯基的甘氨酸衍生物，作为肝功能改善和代谢解毒剂，由日本参天药厂研制，为注射剂，1964 年在日本首次上市。继之被西德，意大利，瑞士等 10 多个国家批准上市，我国于 1992 年批准该药进口。

### 项目知识产权状况

该药的化合物专利已经到期，无专利限制。

### 市场及经济效益预测

国内需求较大，特别是住院患者的使用量逐年上升、效益可观。

## 目前进度

自有中试工艺，公斤级投料，其工艺的特点是原料来源方便、路线简洁、反应条件温和、操作方便、适于工业化生产。

### 103. 艾氟康唑的合成工艺（化学药品注册分类3）

#### 适应症

真菌感染治疗药物，用于脚趾甲灰指甲的治疗

#### 项目简介

艾氟康唑由科研制药株式会社和 Valeant 公司共同研发，首先于 2013 年 10 月 2 日获加拿大卫生部批准，之后于 2014 年 6 月 6 日获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准，于 2014 年 7 月 4 日获得日本医药品医疗器械综合机构 (PMDA) 批准。由 Valeant 公司在加拿大上市销售，商品名为 Jublia®。本品为外用药，与以往抗真菌药物给药方式不同，通过一种独特的内置用量控制型指甲刷进行涂敷，该药能很快干燥，无需除去过量的药物，同时无需顾虑系统性副作用，如药物相互作用或急性肝损伤。

#### 项目知识产权状况

化合物专利已经到期。

#### 市场及经济效益预测

脚趾甲、灰指甲的治疗药物需求较大，一旦投产必将取得较好的经济效益。

## 目前进度

确定了一条适合工业化的合成路线，除个别反应外，每一步的反应产物均不用纯化直接投入下一步反应，减少了重结晶和柱层析等操作所造成的损失。合成路线原料价格低廉易得，涉及的中间体均易得到，且状态较好，所用试剂均较常用，具有一定的放大生产的潜力，为艾氟康唑的工业化生产奠定了一定基础。

### 104. 硝酸依柏康唑的合成工艺（化学药品注册分类3）

#### 适应症

真菌感染治疗药物

#### 项目简介

硝酸依柏康唑是一种用于治疗浅部真菌感染的新型抗真菌药物，具有广谱

的抗真菌活性。该药是由西班牙 Salvat Laboratories 研发，其 1%软膏剂于 2005 年上市。在研究中发现该药对皮肤癣菌、念珠菌等具有良好的体外抗真菌活性，因此被开发为局部抗真菌药物。由于口服生物利用度不高，因此硝酸依柏康唑一般是以 1-3%软膏剂形临床使用。

### 项目知识产权状况

化合物专利已经到期，国内无厂家申报，新合成路线，可联合申请专利。

### 市场及经济效益预测

硝酸依柏康唑作为一种治疗浅部抗真菌感染的药物，不仅抗菌谱广，对大多数三唑抗真菌药物有耐药性的真菌也有良好的活性。此外，该药物还具备一定的抗炎活性，在临床应用中具有良好的发展前景，国内无生产厂家，一旦投产必将取得较好的经济效益。

### 目前进度

根据报道的几种方法进行了详细的优缺点分析，设计了两条硝酸依柏康唑的合成路线，并进行了详细的合成工艺条件考察。优化后的工艺具有原料廉价易得，后处理简单，反应条件温和、环境友好等优势，为工业化大规模生产奠定了一定基础。

## 105. 卡巴他赛合成工艺研究（化学药品注册分类 3）

### 适应症

前列腺癌

### 项目简介

癌症严重威胁着人类的健康和生命，现已成为人类第二位的致死性病因，前列腺癌占男性肿瘤的第二位，死亡率仅次于肺癌。卡巴他赛 (Cabazitaxel) 是一种微管抑制剂，适用于与泼尼松 (Prednisone) 或泼尼松龙 (Prednisolone) 联用治疗既往用含多烯紫杉醇 (Docetaxel) 治疗方案激素难治转移性前列腺癌患者，在整个治疗过程中实现了更精准的治疗。它通过破坏对有丝分裂和间期细胞功能至关重要的微管网络起作用并引起细胞分裂和细胞死亡的抑制。已经显示卡巴他赛通过结合并稳定微管蛋白来抑制细胞分裂和肿瘤细胞增殖，微管蛋白是提供维持细胞形状的骨架的细胞微管中的蛋白质。

作为半合成紫杉烷类小分子化合物，卡巴他赛是第一个被证实对多西他赛失败后的去势抵抗性前列腺癌有效的药物。卡巴他赛的发现为这一疾病的治疗

提供了新的选择。

### 生产使用条件

具备抗肿瘤药物及其制剂生产资质的制药企业

### 目前进度

在综合有关文献的基础上，自行设计了卡巴他赛适合工业化生产的路线，其工艺的优点是原料廉价易得、路线简洁、反应条件温和、操作方便、收率提高。目前已经完成实验室小试工艺，所得产品通过高效液相色谱检测，产品质量符合质量标准要求，样品纯度、单杂指标符合申报条件。

### 市场及经济效益预测

卡巴他赛是一个广谱的紫衫烷类药物，由于具有抗耐药及抗肿瘤活性强的特点，可望在多种恶性实体瘤的综合治疗中发挥独特的作用，尤其为前列腺癌症的治疗提供了新的选择，本品在国内外上市以来深受广大患者的欢迎，市场销路畅通，产生了很大的经济效益和社会效益。因此，对卡巴他赛原料及其抑制剂进行研究，寻找合适的工艺路线降低原料成本，具有重大战略意义并具有巨大的经济价值。

## 106. 达比加群酯的合成工艺（化学药品注册分类3）

### 适应症

防止血栓的形成。

### 项目简介

达比加群酯(Dabigatran)是德国勃林格殷格翰公司开发的具有多种特点的新型抗凝血药物。2008年4月，首先在德国和英国上市，商品名为Pradaxa。这是继华法林之后50年来首个上市的抗凝血口服新药，是抗凝血治疗领域和潜在致死性血栓预防领域的又一个里程碑。达比加群酯是一种新型的合成的直接凝血酶抑制剂，是用于口服的前体药物，属非肽类的凝血酶抑制剂。达比加群酯是具有多种特点的新型抗凝血药物，具有口服、强效、无需特殊用药监测、药物相互作用少等特点。体外、体内试验和临床各项研究均提示本品具有良好的疗效及药动学特性，临床应用前景乐观，对预防深静脉血栓和肺动脉栓塞有较好的作用。其成功上市是抗凝血药物研究领域的一项重大突破。

### 目前进度

目前已经完成实验室小试工艺，样品纯度、单杂指标符合申报条件。

## 107. 依折麦布（依泽替米贝）原料药合成工艺（化学药品注册分类3）

### 适应症

高血脂症

### 项目简介

依折麦布 (ezetimibe) 是一类新型降胆固醇药物，是一类选择性胆固醇吸收抑制剂，主要阻断胆固醇的外源性吸收途径。它通过作用于胆固醇转运蛋白抑制肠道内胆固醇的吸收。由于减少了胆固醇和相关植物甾醇的吸收，肝脏胆固醇储存减少，而胆固醇自血液中清除增加，从而使循环胆固醇浓度降低。

依折麦布具有独特的优势。首先，该药物不通过 CYP450 酶系代谢，故与临床上多类药物无相互作用，特别是对他汀类药物的药代动力学无显著影响。而且依折麦布不影响肝脏胆固醇的合成，不影响胆酸的排泄，也不影响其他脂类和脂溶性维生素在小肠内的吸收。其次，依折麦布单独或与他汀联合用于降胆固醇治疗。

### 项目知识产权状况

已申请并获得工艺专利授权，名称为“依泽替米贝的合成方法”（ZL201010553070.1）。

### 生产使用条件

具备抗高血脂药物及其制剂生产资质的制药企业。

### 目前进度

在综合有关文献的基础上，自行设计了依折麦布的合成路线并已获得相关专利授权。目前已经完成实验室小试工艺，样品纯度、单杂指标符合申报条件。

### 市场及经济效益预测

依折麦布 (ezetimibe) 作为一类新型降胆固醇药物，具有独特的市场优势。本品是第一个获得美国 FDA 批准的固醇吸收选择性抑制剂类，可用于单纯他汀治疗不能控制达标和/或已开始接受他汀和依折麦布治疗的高血脂患者，该类药物在国内市场存在良好的前景以及巨大的潜力。

## 108. 普拉曲沙合成工艺（化学药品注册分类3）

### 适应症

复发性或难治性外周 T 细胞淋巴瘤。普拉曲沙也用于治疗其他类型的癌症。

## 项目简介

普拉曲沙 (pralatrexate) 用于治疗复发性外周 T 细胞淋巴瘤, 普拉曲沙 (pralatrexate) 为首个获批上市的治疗外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL) 药物。PTCL 为浸润性非霍奇金淋巴瘤, 在美国每年有约 9500 名患者发病, 被确定为罕见性疾病, 普拉曲沙 (pralatrexate) 被指定为孤儿药。FDA 通过快速审批程序批准该药。用于治疗复发性或其它化学疗法疗效不佳的 PTCL 患者。普拉曲沙为新型靶向叶酸制剂, 能优先在癌细胞集聚, 单用可治疗复发性 and 顽固性 PTCL, 它不仅能完全抑制二氢叶酸还原酶 (DHFR), 还可竞争性地抑制叶酰聚谷氨酰合成酶的聚赖胺作用, 阻断胸腺嘧啶及其他依赖单碳转移的生物分子的合成, 通过干扰 DNA 的合成, 促使肿瘤细胞死亡, 达到治疗作用, 临床结果的表现良好。

## 生产使用条件

具备抗肿瘤药物及其制剂生产资质的制药企业

## 目前进度

在综合有关文献的基础上, 自行设计了普拉曲沙的合成路线, 其工艺的优点是原料廉价易得、路线简洁、反应条件温和、操作方便、收率提高。目前已经完成实验室小试工艺, 放大到投料 600 克, 工艺成熟。样品纯度、单杂指标符合申报条件。

## 市场及经济效益预测

普拉曲沙作为首个用于治疗 PTCL 的药物, 一经上市即受到了广泛关注, 市场销路畅通, 产生了很大的经济效益和社会效益, 市场前景潜力巨大。化合物专利 2025 年到期。

## 109. 卡非佐米的合成工艺 (化学药品注册分类 3)

### 适应症

多发性骨髓瘤

### 项目简介

卡非佐米 (Carfilzomib, 商品名为 Kyprolis) 用于治疗多发性骨髓瘤的蛋白酶体抑制剂药物, 为第二代蛋白酶体抑制剂。于 2012 年 7 月获美国 FDA 批准上市, 于 2015 年 11 月在欧洲获批上市。与第一代蛋白酶体抑制剂硼替佐米不同, 第二代蛋白酶体抑制剂卡非佐米与蛋白酶体的结合不可逆, 表现出了

更好的选择性及药效。在安全性上，硼替佐米表现出周围神经病变的不良反应，而卡非佐米引起外周神经病变率较低，在临床应用中更具优势。

卡非佐米的合成工艺路线主要分成两部分，第一部分以 *L*-亮氨酸 **K-1** 为起始底物，依次经过 Boc 保护氨基、Weinreb ketone 合成反应、羟醛缩合、烯烴环氧化反应及脱保护反应得到中间体 **K-7**；第二部分以 *N*-Boc-*L*-亮氨酸 **K-2** 和 *L*-苯丙氨酸甲酯 **K-8** 为起始底物，经过多次缩合反应、Boc 保护氨基及脱保护反应、亲核取代反应、酯水解反应得到中间体 **K-14**，最后中间体 **K-7** 与 **K-14** 通过缩合反应得到目标产物卡非佐米，总收率较好，产品纯度达到：99.56%。

## 110. 替诺福韦艾拉酚胺和富马酸替诺福韦二吡呋酯的化学-酶法合成工艺（化学药品注册分类 3、化学药品注册分类 4）

### 适应症

乙肝和艾滋病

### 项目简介

两个药物均为美国制药巨头吉利德 (Gilead) 开发的抗病毒药物，为乙肝和艾滋病治疗药物。富马酸替诺福韦二吡呋酯 (TDF) 作为替诺福韦的前药于 2001 年 10 月获得 FDA 批准上市。替诺福韦艾拉酚胺 (简称 TAF) 则是近十年来美国食品药品监督管理局 (FDA) 再次批准治疗成人慢性乙型肝炎的新药。TAF 只需要十分之一的给药剂量，即可实现与替诺福韦酯相同的抗病毒疗效，且能有效改善骨骼安全性系数，降低骨质疏松症风险，且对肾脏的危害更小。该药的长期用药的安全性和疗效都是目前所有乙肝治疗药物中效果最好的一款。

两个药物的合成工艺均已经完成，其中本课题组采用了酶催化的方法对两个药物的关键手性中间体 (R)-9-(2-羟丙基)腺嘌呤进行了合成，单步收率接近 100%，ee 值 > 99.9%。在此基础上进行的替诺福韦艾拉酚胺和富马酸替诺福韦二吡呋酯的合成工艺具有总收率高，含量和光学纯度均达到药审标准。

## 111. 瑞戈非尼的合成工艺（化学药品注册分类 3）

### 适应症

转移性结直肠癌 (CRC)、胃肠间质瘤等

### 项目简介

瑞戈非尼 (regorafenib) 是由拜耳公司研发, 第一个被证实可用于治疗转移性结直肠癌 (mCRC) 的小分子多靶点激酶抑制剂, 2012 年 9 月美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市, 商品名为 Stivarga。它能有效阻断肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤血管生成、调控肿瘤微环境, 具有良好的抗肿瘤活性。相对于索拉非尼具有更广泛的抗血管生成作用。

在调研已报道的瑞戈非尼合成路线的基础上, 本项目自行设计了并确定了一种制备瑞戈非尼的全新的工艺路线。通过 5 步常规的实验方法即可制得目标产物, 该方法具有操作简单、纯度高、收率高、后处理简单、生产成本低、反应周期短的优点, 适合工业化生产。

### 项目知识产权状况

本课题已于 2014 年 9 月初申请中国发明专利, 专利名称: 一种瑞戈非尼的制备方法。

### 市场及经济效益预测

瑞戈非尼在治疗多种恶性肿瘤的临床研究中都表现出显著的抗肿瘤活性, 除对 mCRC 有良好的治疗效果外, II 期和 III 期临床研究表明, 瑞戈非尼可使伊马替尼及舒尼替尼治疗失败的晚期胃肠道间质瘤 (GIST) 患者获益, 为 GIST 患者提供了新的治疗选择。瑞戈非尼在未来 mCRC 的治疗中具有可观的前景, 因此, 一种设计更合理、环境更友好、生产成本更低的制备瑞戈非尼的方法将会具有广阔的市场, 必然会带来巨大的经济效益。

### 目前进度

正在对该路线进行深入的工艺优化及中试放大研究, 以期实现工业化生产。

## 112. Ziritaxestat 的合成工艺 (化学药品注册分类 3)

### 适应症

特发性肺纤维化 (IPF)、慢性阻塞性肺病 (COPD) 等

### 项目简介

Ziritaxestat (GLPG1690), 是比利时 Galapagos 公司开发的一种咪唑并吡啶类化合物, 目前正处于临床 III 期研究阶段。该药主要通过选择性的与 Autotaxin (ATX) 结合, 抑制 ATX 水解磷酸键 (溶血磷脂胆碱 LPC → 溶血磷脂酸 LPA) 的功能, 降低 LPA 的组织浓度, 达到改善或抑制纤维化疾病的效果。

目前仅有原研公司对 Ziritaxestat 的合成方法进行了报道。鉴于其优良

活性及优异临床表现，我们对其合成工艺进行研究，设计了全新的合成路线。采用二组分环合反应、Curtius 重排反应、Buchwald 偶联反应等共 8 步反应得到终产物，反应总收率 20.4%，纯度 99.73%。新路线成功地避免了剧毒的 KCN 以及剧毒且价格昂贵的异腈的使用。整条路线所用原料价廉易得，反应操作简便且后处理简单，环境友好，适合工业化生产。

### 项目知识产权状况

本工艺项目已于 2019 年 11 月申请中国发明专利，专利名称：一种 ATX 抑制剂 Ziritaxestat 的合成方法，申请号：201911202357.7。同时，以 Ziritaxestat 为参照药物，进行了创新药物的设计与开发，获得了活性优良的具有自主知识产权的潜在治疗药物，具备良好的开发前景，相应专利申请号为：202010070245.7、202010043108.4。

### 市场及经济效益预测

Ziritaxestat 是 First-in-class ATX 抑制剂，目前正处于临床 III 期研究阶段，已成为在 ATX-LPA 功能轴的研究中举足轻重的药物。在体内外试验中，Ziritaxestat 均可以显著降低纤维化组织及血浆中的 LPA 水平，在纤维化相关疾病中表现出优良的治疗效果，有望成为第一个靶点和作用机制确切的 IPF 治疗药物，填补该疾病治疗的空白，在纤维化治疗领域具有开创性的意义，市场前景广阔。

### 目前进度

正在对该路线进行深入的工艺优化及中试放大研究，以期实现工业化生产。同时正积极开展衍生物的开发工作，获得更加具备应用价值的自主知识产权项目。

## 113. 依匹哌唑（化学药品注册分类 3+3）

### 适应症

本品为 5-HT/DA 活动调节剂，可拮抗 5-HT<sub>2A</sub> 受体及去甲肾上腺素  $\alpha$  受体，具有 5-HT<sub>1A</sub> 受体及 D<sub>2</sub> 受体部分激动剂作用，适用于治疗成人精神分裂症，并且联合抗抑郁药，辅助治疗成年重度抑郁患者。

### 项目简介

本品于 2015 年 7 月获得 FDA 上市批准，后于 2018 年 1 月获日本医药品医疗器械综合机构 (PMDA) 批准上市，后又于 2018 年 7 月获欧洲药物管理局 (EMA)

批准上市，商品名 Rxulti®。

### 项目知识产权状况

成都康弘药业集团股份有限公司提交的依匹哌唑药品注册申请已批准临床。

### 生产使用条件

原料药制备中，所用原料国内均有工业化来源，制备工艺中无高温、高压、深冷等反应条件，已完成中试工艺研究。

### 转让方式

我方完成原料药制备工艺研究及质量研究，可与企业共同申报生产。

## 114. 格隆溴铵（化学药品注册分类 3+4）

### 适应症

本品为季铵类抗胆碱药，片剂适用于胃及十二指肠溃疡、慢性胃炎、胃液分泌过多等症。口服液用于治疗儿童慢性严重流涎。

### 项目简介

本品为乙酰胆碱受体的竞争性拮抗剂，具有抑制胃酸分泌及调节胃肠蠕动的作用，同时还有比阿托品更强的抗唾液分泌作用，无中枢性抗胆碱活性，目前国内已上市剂型为片剂，用于治疗胃及十二指肠溃疡、慢性胃炎、胃液分泌过多等症。2010年7月，美国FDA批准了盐野义制药公司开发的格隆溴铵口服液，商品名 Curposa，用于治疗3-16岁儿童和青少年因大脑性麻痹等神经病学疾病引起的慢性严重流涎。格隆溴铵作用于位于涎腺在内的某些外周组织的乙酰胆碱受体，间接减少唾液产生量。一项III期、随机、双盲、安慰剂对照试验结果显示，使用 Curposa 治疗可使78%的儿童和青少年流涎患者的流涎达到临床显著改善指标，它最常见的副反应是口干、便秘、面红、尿潴留和鼻充血。

### 项目知识产权状况

本品的原料药及片剂由湖南洞庭药业股份有限公司生产，可作为化学药品6类仿制。本品口服液剂型存在用途专利保护，可在专利保护期内将其作为化学药品3类展开临床前研究、临床研究及新药申报工作，在本品专利到期后作为非专利药品上市。

### 生产使用条件

原料药制备中,所用原料国内均有工业化来源,制备工艺中无高温、高压、深冷等反应条件,已完成中试工艺研究。

### 转让方式

我方完成原料药及制剂的临床前研究资料,与企业共同申报临床研究。

## 115. 伊立替康脂质体注射液(化学药品注册分类3类)

### 适应症

胰腺癌等

### 项目简介

伊立替康(Irinotecan, CPT-11)为喜树碱衍生物,拓扑异构酶1抑制剂,是国际抗癌药物市场上一大类主导产品,目前广泛应用于结肠癌等肿瘤疾病的治疗。

伊立替康由于结构内酯环稳定性差、半衰期短、毒副作用大等问题,限制了其在临床的应用。而利用脂质体为载体包封伊立替康使其理化性质和生物学性状得到很大改善。脂质体制剂保护CPT内酯环避免被水解失活,药物稳定性更好,同时可以避免在循环过程中提水水解成活性成分;药代动力学得到明显改善,半衰期长,药物暴露量高;潜在抗肿瘤活性提高,耐受性更好;联合治疗中可提供更灵活的给药方案。2015年10月,美国FDA批准Merrimack公司的伊立替康脂质体(Onivyde)上市。

本项目以原研制剂(Onivyde)为参比,已完成了药学一致性的评价工作及部分中试放大工作。

### 项目知识产权状况

原研专利2025年到期。

### 生产使用条件

注射剂车间

### 市场及经济效益预测

2015年10月,美国FDA批准Merrimack公司的伊立替康脂质体(Onivyde)上市,2017年已有近2亿美元的累积销售。汤姆森路透的销售预测曲线,预计5年后可达10亿。本项目属高技术壁垒仿制药物,具有较长的生命周期。

### 目前进度

已完成了药学一致性的评价工作及部分中试放大工作。

## 116. 注射用 APZ 缓释微球（化学药品注册分类 3）

### 适应症

本品对精神分裂症阴性症状、阳性症状和改善认知功能有效。

### 项目简介

APZ 为第三代抗精神病药的代表药物。是一种具有全新作用机制的新型非典型抗精神病药，是全球市场增长最快的抗精神分裂症药，可显著改善精神分裂症患者的阳性和阴性症状，该药具有安全性高、副作用小、复发率低、适于长期维持治疗等优点，可用于一线抗精神病药物治疗，应用前景良好。

## 117. 盐酸乙酰左卡尼汀原料及片（化学药品注册分类 3）

### 适应症

阿尔兹海默症，抑郁症，脑循环障碍，心血管障碍，糖尿病继发性损伤，认知障碍的酒精性肝病。

### 项目简介

本品是由意大利 Sigma-Tau 公司原研发，1998.7 年盐酸乙酰左卡尼汀在意大利上市，适应症：阿尔兹海默症，抑郁症，脑循环障碍，心血管障碍，糖尿病继发性损伤，认知障碍的酒精性肝病。

2007 年 3 月增加了新适应症——糖尿病性神经病变，由 Sigma-Tau 获准上市。Lee' s Pharmaceuticals 公司 2012 年 1 月还在开发新适应症。

①治疗糖尿病性神经病变：能抑制糖尿病、化疗剂、逆转录酶抑制剂或创伤等引起的神经病变的发展，促进神经修复和再生，恢复神经传导速度，抑制神经元细胞凋亡，缓解神经病变中的异常性疼痛。

②具有多靶位、多系统等作用特点，疗效显著，而且不良作用很少。

③是一种内源性物质，安全性好，长期应用仍然有较好的耐受性。

④治疗和预防老年性痴呆：能够迅速通过血脑屏障，改善神经能量，修复神经作用机制并调节中枢神经系统中乙酰胆碱的生成，能够有效治疗和预防老年性痴呆。

### 市场及经济效益预测

随着世界人口平均寿命的逐年增加，全球人口趋于老龄化，老年痴呆症的发病率逐年上升，成为威胁人们晚年健康的一大隐患。按照联合国的标准，目

前我国有 11% 的人口进入老龄，预计到 21 世纪中期会超过 4 亿，约有老年性痴呆症患者 500 万人之多，占世界总病历的四分之一而且每年有 30 万老人加入这个行列。老年性痴呆症不仅威胁老年人晚年的健康与幸福，也给家庭带来极大的烦恼与困难。因此随着我国人口老龄化的突出，对老年性痴呆的预防和治疗已显得非常迫切。

目前，用于治疗老年性痴呆的药物很少，且应用的药物大多数作用机制单一，疗效有限，毒副作用较多。国外大量药理和临床试验证明盐酸乙酰左卡尼汀治疗老年性痴呆具有多靶位、多系统等作用特点，疗效显著，而且不良作用很少。因此研制开发盐酸乙酰左卡尼汀，对治疗和预防老年性痴呆，具有深远的社会意义和广阔的市场前景。盐酸乙酰左卡尼汀片将是一个市场前景很好的治疗老年性痴呆的药物。

糖尿病性神经病变的发生与糖尿病控制的好坏有密切关系。其发生率随着年龄的增长而升高，据有关专家统计，30 岁以下的糖尿病患者为 5%，30 岁以上者为 50%，50 / 岁以上者为 70%，50~70 岁为高发年龄段。目前市场上此类药物非常缺乏，所以在该治疗领域，乙酰左卡尼汀也有广阔的市场前景。

### 118. 盐酸丙酰左卡尼汀原料及片（化学药品注册分类 3）

#### 适应症

充血性心衰；外周微血管疾病；间歇性跛行。

#### 项目简介

本品是由意大利 Sigma-Tau 公司原研发，1998.7 在意大利上市。现在美国的间歇性跛行的 III 期临床已经做完，准备新药申请。主要用于充血性心衰、外周微血管疾病、间歇性跛行等疾病。意大利 Sigma-Tau 公司作为用治疗外周微血管疾病和间歇性跛行（糖尿病足）的心血管保护剂开发。

本品为肉毒碱乙酰转移酶刺激剂，体外试验表明，本品可剂量依赖性扩张微血管，而对大血管没有影响，选择性的保护内皮细胞不受组织缺氧或过氧化酶制剂引起的损伤。

可能的作用机制为增强左卡尼汀对缺血骨骼肌的作用：消除蓄积的乙酰辅酶 A 增强代谢的作用。三羧酸循环的回补反应：转化为琥珀酰辅酶 A，增强能量流动。动脉内皮细胞作用：增强内皮细胞功能。对患有外周动脉疾病的患者，增强肌肉能量代谢和动脉细胞功能可能会改善跛行症状和行动困难。

## 市场及经济效益预测

外周血管病变的疾病一般意义上说比较广泛的,其中以糖尿病的微血管病变最为显著,有关资料表明,1/3急性心肌梗死者和1/4脑中风患者与糖尿病血管病变有关,绝对多数因下肢坏死而截肢者与糖尿病下肢血管病变有关。糖尿病足(也可说属间歇性跛足)是典型性的这类病症。充血性心衰是一种严重的预后不良的心血管疾病,目前临床上治疗多用正性肌力药、利尿药和血管扩张药。由于目前我国糖尿病和心血管疾病发病率高,改善外周微血管疾病和充血性心衰的适应症将有广泛的临床应用前景。

片剂 500mg × 30 片售价 13.1 欧元(折合人民币: 131.9 元), 每片约为 4.4 元; 冻干针 300mg × 5 瓶售价 19.5 欧元(折合人民币: 196.4 元), 每瓶约为 39.3 元。其起始原料左卡尼汀价格为 155/kg, 参照乙酰左卡尼汀的合成, 以丙酰氯与左卡尼汀为起始原料, 以对甲苯磺酸或 4-二甲氨基苯酚为催化剂酰化即得, 现上市原料价格在 600 元/kg, 其成本远远低于 600 元, 以 600 元每公斤计算, 其片剂成本在 0.3 元以下, 冻干成本在 0.18 元以下, 将有广阔的市场空间及大的利润, 是企业投资的首选品种。

## 119. 琥珀酸普芦卡必利原料及片(化学药品注册分类 3+4)

### 适应症

用于治疗慢性便秘。

### 项目简介

2009 年 10 月 EMEA 批准, 2010 年 1 月在德国上市, 2010 年 3 月在英国上市。1、临床: 适应症, 便秘, 需求量大。活性强, 选择性高, 不良反应少一日一片; 2、市场: 原料可以化工品出售, 见利快; 售价略高于西沙必利, 但活性强, 且西沙必利于 2000 年因不良反应在很多国家退市, 中国至今未停止其销售, 但销量正逐年递减; 3、申报竞争少; 4、国内外药典均无标准收载, 相关资料也很少, 有一定的技术困难。

## 市场及经济效益预测

普卡必利是一种具有促肠动活性的二氢甲酰胺。普卡必利是一种选择性的、高亲和力的 5-羟色胺(5-HT<sub>4</sub>)受体激动剂, 这是普卡必利具有促肠动效应的主要原因。普卡必利较西沙必利更有效, 选择性更高, 体外活性是西沙必利的 500 倍。结肠及胃 5-HT<sub>4</sub>受体密度低, 选择性高的药物将可产生更强的作用。

西沙必利还可作用于 5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>2</sub> 受体，其 5-HT<sub>3</sub> 受体激动作用对结肠运动存在潜在的抑制作用，普卡必利可刺激胃肠功能减低的狗的胃肠运动，而西沙必利则不能。普卡必利的上市给那些需要长期服药治疗慢性便秘而又担心因长期服用泻剂而引起各种不良反应的患者，提供了更安全、更有效、更为对症的治疗手段。

治疗便秘药物的市场空间非常大。近年来，随着生活水平、生活方式、饮食结构等诸多因素的影响，加之老年人口的迅速增加，使我国便秘的发生率呈不断上升的趋势。庞大的患者消费群体将有力地刺激便秘治疗药市场不断拓展。

据有关业内人士指出，在 2001 年便秘治疗用药的市场规模为 2.2 亿，2003 年增长到 3 亿左右，到 2008 年市场销售额已经达到 6 亿。

## 120. 盐酸普拉克索原料及片、缓释片（化学药品注册分类 3+4）

### 适应症

特发性帕金森病的体征和症状，单独（无左旋多巴）或与左旋多巴联用。

### 项目简介

FDA 在过去 6 年中首次批准用于帕金森的药物，目前除美国外已在中国、欧盟、日本和加拿大等 20 多个国家上市。

药理作用：是一种非麦角类多巴胺激动剂。

临床应用：该药不仅能有效改善早期及晚期帕金森病的运动症状，延缓和减轻左旋多巴相关运动并发症的发生和程度，还能缓解帕金森病伴发的抑郁症状。该药具有疗效快，作用持久，用药较为安全，毒副作用小的特点，并且在改善晚期 PD 的功能障碍上优于溴隐亭，在临床上受到医生及 PD 患者的认可和接受。

市场情况：从目前一些国内外资料来看，该产品是未来最有潜力成为畅销产品的约 30 种药品之一，主要因为临床试验的结果表明，该产品在治疗帕金森症方面具有与其它类似药物不同的优点与特点。

项目优势：1. 不仅能有效改善早期及晚期帕金森病的运动症状，延缓和减轻左旋多巴相关运动并发症的发生和程度，还能缓解帕金森病伴发的抑郁症状；2. 改善晚期 PD 的功能障碍上优于溴隐亭 3. 疗效快，作用持久，用药较为安全，毒副作用小 4. 市场前景较好。

### 市场及经济效益预测

是由法玛西亚和勃林格殷格翰开发的产品，1997年7月获FDA批准后，首先在美国上市，商品名森福罗。产品上市后市场增长率较快，2000年，森福罗销售收入已达1.33亿欧元，随后两年均以超出30%的速度递增，但2003年基本与上一年持平，为2.32亿欧元。

## 121. TAF 原料及片(化学药品注册分类3+4)

### 适应症

慢性乙型肝炎

### 项目简介

富马酸磷丙替诺福韦片是美国食品药品监督管理局十年来批准的唯一一款乙肝新药，被称为“史上最强乙肝药物”，与上一代抗乙肝病毒明星药富马酸替诺福韦酯相比，其剂量仅为老药的1/10，耐受性更好，对骨骼和肾脏的毒副作用小，且能精准抵达并聚集于肝脏。

### 市场及经济效益预测

我国是肝癌大国，慢性乙型肝炎（HBV）是我国厂家的慢性传染病之一，严重危害人类健康，根据世界卫生组织报道，全球约20亿人曾感染过HBV，全球约有20亿人曾感染过乙型肝炎病毒，其中3.5亿为慢性感染者，每年约有100万人死于感染所致的肝衰竭、肝硬化和肝癌。我国约有2800万慢性乙肝患者，可以推测在富马酸磷丙替诺福韦片慢性乙型肝炎治疗领域市场巨大。

## 122. 阿伐那非原料及口服制剂（化学药品注册分类3）

### 适应症

用于治疗男性勃起功能障碍(ED)。

### 项目简介

Avanafil是一种磷酸二酯酶5(PDE5)抑制剂，是Vivus公司从日本田边三菱制药公司转让的研究项目。用于治疗男性勃起功能障碍(ED)。

一项多中心II期研究的结果显示，田边公司的avanafil(I)对勃起功能障碍(ED)患者是有效的。284名患者分别服用(I)50、100、200或300mg或安慰剂，在试图性交之前30分钟服药，共用12周。与安慰剂组相比，服用(I)50、100、200和300mg治疗使得勃起充分，其插入阴道的比率分别为

76%、79%、80%和 84% ( $p < 0.001$ ); 此外, 勃起时间足够长以成功完成性交的比率分别为 54%、59%、62%和 64%。

III期临床试验共招募 646 名患者, 他们不同程度的患有 ED。试验设置了双盲、安慰剂控制、随机等对照。患者首先通过 4 周的非治疗磨合期, 然后接受 3 种 Avanafil 剂量 (50mg、100mg 和 200mg) 为期 12 周的治疗。

在研究中通过性接触情况 (SEP) 和国际勃起功能指数 (IIEF) 的评定, 受试者 ED 症状在试验的初级终末点得到了改善, 而在次级终末点, 患者对于勃起的改善和性生活也比较满意。

研究显示, 患者提前 15 分钟服用 Avanafil, 性生活的成功率与 3 种剂量相对应分别是 64%、67%和 71%, 而安慰剂组只有区区 27%。试验结果显示, 3 种剂量的 Avanafil 达到终末点都要比安慰剂优越。通过 12 周的治疗, 患者不会再暴饮暴食借酒消愁。现在 Avanafil 正接受 FDA 的审查, 离上市只差一步。

### 市场及经济效益预测

本品的同类产品西地那非(伟哥)在国内外上市以来深受广大患者的欢迎, 市场销路畅通, 产生了很大的经济效益和社会效益。自从上市以来, 在世界畅销药物及销售量的排名上一直排在前几名。本品是伟哥的升级换代产品, 因此市场前景一定非常好。

### 目前进度

已经完成原料药的合成, 工艺成熟; 制剂的处方工艺和质量研究等临床前药学前研究工作, 可以指导企业放大生产。

## 123. 替格瑞洛 (替卡格雷) 原料及片 (化学药品注册分类 3+4)

### 适应症

用于减少急性冠脉综合征 (ACS) 患者的心血管死亡和心脏病发作。

### 项目简介

替格瑞洛 (也称替卡格雷, 英文名: ticagrelor) 能可逆性地作用于血管平滑肌细胞上的嘌呤 2 受体亚型 P2Y<sub>12</sub>, 不需要代谢激活, 对二磷酸腺苷 (ADP) 引起的血小板聚集有明显的抑制作用, 且口服使用后起效迅速, 能有效改善急性冠心病患者的症状。因为替格瑞洛的抗血小板作用是可逆的, 所以对于那些需在先期进行抗凝治疗后再行手术的病人尤为适用。

替卡格雷 (替格瑞洛) 属于环戊基三唑嘧啶类新型抗凝剂, 是首个可逆结

合的、直接起效的、口服给药的血小板二磷酸腺苷 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂,比氯吡格雷起效更快,对血小板凝集的抑制作用更强、更持久。2011年7月20日,美国FDA批准替格瑞洛用于降低急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者的血栓性心血管事件的发生率。

### 市场及经济效益预测

替卡格雷(替格瑞洛)在全球85个国家得到批准,被列入29个国家的医疗保险目录,进入31个国家病人自付目录。2010年12月替格瑞洛(ticagrelor)在欧洲率先上市,2011年7月得到美国食品与药物管理局(FDA)批准。替格瑞洛已经被多部国际治疗指南推荐用于ACS患者的治疗,其中包括欧洲心脏病学会(ESC)指南、美国心脏病学会(ACC)指南和美国心脏学会(AHA)指南等。

## 124. 达比加群酯原料及胶囊(化学药品注册分类3+4)

### 适应症

适用于有非瓣膜性心房颤动患者中减低中风和全身栓塞的风险。

### 项目简介

达比加群酯(商品名为Pradaxa)由德国勃林格殷格翰公司开,于2008年4月在德国和英国率先上市,这是继华法林之后50年来上市的首个新类别口服抗凝血药物。

达比加群酯是一种新型的合成的直接凝血酶抑制剂,是dabigatran的前体药物,属非肽类的凝血酶抑制剂。口服经胃肠吸收后,在体内转化为具有直接抗凝血活性的dabigatran。dabigatran结合于凝血酶的纤维蛋白特异结合位点,阻止纤维蛋白原裂解为纤维蛋白,从而阻断了凝血瀑布网络的最后步骤及血栓形成。dabigatran可以从纤维蛋白-凝血酶结合体上解离,发挥可逆的抗凝作用。

达比加群酯是直接凝血酶抑制剂,具有可以口服、强效、无需特殊用药监测、药物相互作用少等特点。体外、体内试验和临床各项研究均提示本品具有良好的疗效及药动学特性,临床应用前景乐观,其成功上市是抗凝血药物研究领域的一项重大突破。

目前,达比加群酯适应证仅为关节置换术后血栓形成的预防,其他适应证包括心房颤动、急性冠状动脉综合征、急性症状性静脉血栓形成和缺血性脑卒

中等，尚处于临床研究中。全球每年约 300 万人罹患房颤相关性卒中，这一情况日趋严重，并且患者的致残率明显上升，其中约半数患者在一年内死亡。研究表明，达比加群酯不但可以提供良好的卒中预防作用，而且出血风险较少并且无需常规监测。

2008 年，欧洲和加拿大已批准达比加群酯用于防治急性静脉血栓(VTE)。目前在美国处于 III 期临床试验阶段，由于北美的一项临床试验(RE-MOBILIZE)显示，在膝关节置换术治疗过程中，采用较高剂量(30mg bid)依诺肝素的疗效优于达比加群酯，因而达比加群酯在美国未获批准。此外，关于达比加群酯的关于房颤患者的长期安全性随访研究(RELY-ABLE)目前正在进行中。勃林格殷格翰公司计划于 2010 年注册该适应症。

### 项目知识产权状况

达比加群具在化合物专利和制剂专利，专利权人为贝林格尔英格海姆法玛两合公司。化合物专利到期：2018.2.16。制剂专利到期：2023.3.3。甲磺酸盐晶型专利到期2024.8.24。

### 市场及经济效益预测

本品在国内外上市以来深受广大患者的欢迎，市场销路畅通，产生了很大的经济效益和社会效益。该药自从上市以来，在世界畅销药物及销售量的排名上一直排在前几名。

### 目前进度

原料药及口服制剂已完成临床前研究。

## 125. 阿哌沙班原料及口服制剂（化学药品注册分类 3+4）

### 适应症

美国用于降低非瓣膜性房颤患者的卒中和系统性栓塞发生的风险；

欧盟用于预防接受择期髋关节或膝关节置换术的成年患者出现静脉血栓栓塞症(VTE)事件。

国内用于接受过臀部或膝部置换手术患者的血栓预防。

### 项目简介

阿哌沙班是由百时美施贵宝与辉瑞共同研制开发的一种新型口服 Xa 因子抑制剂，是一种新型口服抗凝药物。通过抑制一种重要的凝血因子 Xa，阿哌沙班可预防凝血酶生成和血栓形成。

阿哌沙班是继达比加群、利伐沙班之后第三个上市的新型口服抗凝剂。其已在欧洲被批准用来预防接受择期髋关节或膝关节置换手术患者的静脉血栓栓塞性事件。

在欧洲批准的这三种口服抗凝剂中，与目前骨科手术后预防静脉血栓栓塞症的标准治疗方案依诺肝素相比，利伐沙班和阿哌沙班分别在 RECORD 试验和 ADVANCE 试验中突显优势。专家表示，把这些试验的结果并排来看，利伐沙班的疗效似乎略好，但出血情况比阿哌沙班严重。专家把这些差异归因于用药时间，在 RECORD 试验中利伐沙班是在手术后 6-8 个小时用药，而在 ADVANCE 试验中阿哌沙班是在手术后 18 个小时用药，这些药物的用药时间离手术越近，其疗效越好，但出血风险越高。

剂型及规格：片剂；FDA 上市规格为 2.5mg、5mg；EMA 上市规格为 2.5mg；国内百时美施贵宝进口 2.5mg。

用法用量：口服，一次 2.5mg，一日两次，或遵医嘱。

用于术后预防血栓，应于术后 12~24 小时内开始服用阿哌沙班，推荐剂量，一次 2.5mg，一日两次；髋关节置换术患者应连续使用一个以上(32 到 38 天)；膝关节置换者应连续用药 10 至 14 天。

### 项目知识产权状况

本品的化合物专利 CN02821537.0 (含有内酰胺的化合物及其衍生物作为 Xa 因子的抑制剂)，保护化合物和用途，2022 年到期。

晶型专利 CN200580043097.3 及其分案都已撤回，无效。

### 目前进度

原料药及口服制剂已完成临床前研究。

## 126. 米拉贝隆原料及缓释片 (化学药品注册分类 3+4)

### 适应症

用于治疗膀胱过度活动症 (OAB)。

### 项目简介

体外研究表明，米拉贝隆为  $\beta$ -3 肾上腺素能受体的激动剂，米拉贝隆能激动  $\beta$ -3 肾上腺素能受体，在储存期至排空期间松弛逼尿肌平滑肌，从而增加膀胱的容量，减少遗尿、尿急、尿频等症状，米拉贝隆对  $\beta$ -1 和  $\beta$ -2 受体显示非常低的内在活性，200mg 米拉贝隆才能产生对  $\beta$ -1 的刺激作用。

米拉贝隆,是由日本安斯泰来制药公司研发的新型 OAB 治疗药,2011 年 9 月 16 日在日本上市,商品名为 Betanis,2012 年 6 月获美国 FDA 批准上市,用于治疗成年人膀胱过度活动症(OAB),商品名为 Myrbetriq,上市规格为 25mg 和 50mg。2013 年 1 月,米拉贝隆获 EC 批准上市,商品名为 Betmiga,2017 年 12 月获 CFDA 批准在中国上市,商品名“贝坦利”。目前国内只有 3 家企业申报。

### 项目知识产权状况

化合物专利 2018 年到期

### 市场及经济效益预测

膀胱过度活动症(OAB)是一种以尿急症状为特征的综合征,常伴有尿频和夜尿症状,可伴或不伴有急迫性尿失禁,OAB 会严重影响患者生活的各个方面,降低生活质量,给患者带来了沉重负担。

在我国,根据中华医学会泌尿外科学分会 2010 年 6 月发布的首个大规模流行病学调查数据显示:我国 18 岁以上人群 OAB 的总体发病率为 5.9%,40 岁以上的人群发病率可达 11.3%,发病率随年龄的增长而增高,女性明显高于男性,成年女性总发病率为 16.8%,男性为 7%。

2013 年,全球膀胱过动症药物销售额为 27.24 亿美元,约占泌尿系统用药金额的四分之一,近五年来,全球膀胱过动症药物销售市场增长趋势平缓,年平均增长率为 4%。

### 目前进度

药学研究基本完成。

## 127. 枸橼酸托法替布原料及片剂(化学药品注册分类 3+4)

### 适应症

用于治疗成人活动期及对甲氨蝶呤(MTX)反应不佳的中至重度类风湿关节炎(RA)患者。

### 项目简介

托法替布(Tofacitinib, CP-690550)是辉瑞公司研发的一种**新型口服 JAK 通路抑制剂**。与当前多数其他 RA 治疗药物主要作用于细胞外靶点不同的是,托法替尼以细胞内信号转导通路为靶点,作用于细胞因子网络的核心部分。托法替布对 JAK3 的抑制强度是对 JAK1 及 JAK2 的 5-100 倍。托法替布是开发

用于类风湿性关节炎治疗的首创药物，FDA 于 2012 年 11 月 6 日批准了 JAK 抑制剂托法替布用于治疗成人活动期及对甲氨蝶呤反应不佳的中至重度类风湿性关节炎患者。

FDA 表示，中到重度的类风湿性关节炎病人，无法从常规口服治疗药物甲氨蝶呤中获益或无法耐受治疗时，可使用辉瑞的新药托法替尼。托法替尼可单用，也可与甲氨蝶呤及其他特定的标准治疗药物合用。FDA 批准 Xeljanz 一天两次、每次 5 毫克的使用剂量。但是同时指出，辉瑞还需提供更深入的数据支持一天两次、每次 10 毫克剂量的安全性。

### 项目知识产权状况

本品化合物专利保护期至 2019 年，晶型专利保护期至 2022 年。

### 市场及经济效益预测

本品在国内外上市以来深受广大患者的欢迎，市场销路畅通，产生了很大的经济效益和社会效益。

### 目前进度

药学研究已经成熟。

## 128. 阿奇霉素缓释混悬剂（口服）（化学药品注册分类 3）

### 适应症

抗生素类。单剂量口服用于成人轻度或中度急性细菌性鼻窦炎或社区获得性肺炎。

### 项目简介

PK/PD 模型研究表明阿奇霉素单剂给药利于迅速降低感染部位的细菌载量，从而减少耐药基因在菌落之间传播，但大剂量单次口服给药可能带来严重不良反应。阿奇霉素二水合物缓释口服干混悬剂（Zmax。规格 2g）于 2005 年 6 月在美国获准上市，Zmax 系采用脂质等辅料制备成载药的细颗粒，并添加蔗糖等辅料，使用前加水振摇形成混悬液后口服用药。

我们采用了一种完全不同的技术，即药物-离子交换树脂复合物缓释混悬的技术。采用改良的方法，一步法制备缓释药物-离子交换树脂复合物颗粒，再加入其它辅料制成干混悬剂。药物-离子交换树脂复合物具有稳定性好、良好的顺应性（服用方便，改善口感），尤其是可降低用药的不良反应。

### 项目知识产权状况

专利申请。

### 生产使用条件

无特殊需要。

### 目前进度

已完成处方工艺、质量研究和初步稳定性研究工作。

## 129. L-薄荷醇胃内预灌液（化学药品注册分类3）

### 适应症

胃肠镜检查

### 项目简介

胃病是临床常见消化道疾病，主要可分为急性胃炎、慢性胃炎、胃溃疡等，其中胃溃疡、十二指肠溃疡、慢性胃炎三种疾病占了胃病患者总数 90%以上。全球共有 5 亿胃病患者，中国占 1.2 亿。同时我国胃癌的发病率在目前所有恶性肿瘤占第二位，死亡率高居第三位。胃镜检查作为诊断胃病的唯一方式。但由于胃肠道的蠕动，下胃镜会给患者带来很大的不适感，尤其是会产生反射性呕吐等症状。薄荷醇可以抑制胃肠道蠕动，可作为胃肠道解痉剂。L-薄荷醇胃内预灌液作为胃镜检查时缓解恶心呕吐的药物，此制剂有明确的治疗效果，已被许多文献及临床研究证明。

目前是市场上没有确切的关于胃镜检查时治疗反射性呕吐的药物，本课题组为解决这一缺口，成功制备了一种稳定性好、递送剂量准确、质量可控的纳米乳制剂，制剂透明对胃镜检查没有影响，大大减轻了病人在胃镜检查时的痛苦，提高检查效率，在临床消化道检查时提供更可靠、更轻松的治疗。

### 市场及经济效益预测

L-薄荷醇预灌液国内适用人群数量约 1.2 亿人，考虑到与其他治疗药物的竞争关系，若该产品正式上市，按照每人每年 200 元/年成本，理论空间高达 240 亿元；若按照 15%市场渗透率计算，L-薄荷醇预灌液市场规模高达 1600 万元。因其成本低、使用方便、稳定性好、风险小等优势，可以作为下胃镜时治疗反射性呕吐的药物。

### 目前进度

已完成处方工艺、质量、稳定性等临床前研究内容。

### 130. 黄体酮(水溶性)注射液(化学药品注册分类3)

#### 适应症

辅助生殖治疗时的黄体支持

#### 项目简介

黄体酮(Progesterone)是由卵巢黄体分泌的一种天然孕激素,在体内对雌激素激发过的子宫内膜有显著形态学影响,为维持妊娠所必需。目前国内上市的黄体酮制剂包括软胶囊、注射用油溶液、阴道用凝胶(进口)等。因辅助生殖治疗的特殊性,为保持稳定黄体水平,临床上只能采用注射给药和阴道给药方式,胚胎移植后需要进行为期10-12周/每日1-2次的黄体支持。其中黄体酮注射给药较阴道给药吸收稳定,明显改善黄体功能,提高胚胎妊娠率,是最常用的方法。目前,国内黄体酮注射剂上市品种均为黄体酮油性注射液(肌注给药),用药需要找专业护士进行臀部注射,长期给药的需要造成给药部位硬结等严重不良反应<sup>附注</sup>,临床依从性差。阴道用凝胶价格高昂,用药后辅料残渣不时排出体外,需及时清理,且增加局部皮肤反应或阴道刺激风险。

本项目仿制欧盟上市品种 Progesterone Injection/Lubion(1.112ml:25mg)(持证商 IBSA Farmaceutici Italia Srl),为黄体酮水溶性注射液,相较黄体酮油性注射液可明显减少注射时疼痛感及过敏反应,也具有较小刺激性及长期使用耐受性,同时支持肌注、皮下注射两种方式给药,皮下注射方式支持患者自行给药,明显改善临床依从性,为辅助生殖黄体支持提供一种新的用药选择。

但是本项目具较高技术壁垒,国内尚无该品种上市。本课题组经长期研究,突破该品种关键技术壁垒,产品处方、关键质量属性与参比制剂一致,稳定性不低于参比制剂,制备工艺简单可控,且可采用过度杀灭工艺进行终端灭菌。

#### 市场及经济效益预测

国内不孕症患病率预计2023年将增长至18.2%,而在患病人群中,依靠辅助生殖技术来实现孕育的比例逐年上升。国内辅助生殖服务市场2018年252亿元,市场需求迫切。目前,注射黄体酮仍然是辅助生殖黄体支持最常用的给药途径,黄体酮水溶性注射液副作用低且支持患者自行给药,尚未进入国内市场,在国内市场前景广。本产品生产过程简单、成本低、使用方便、稳定性好、患者注射疼痛度低等优势,为黄体酮注射治疗提供新的市场方向。

#### 目前进度

已完成处方工艺、质量、稳定性等临床前药学研究内容。

### 131. 叶黄素原位凝胶眼药水（化学药品注册分类 3）

#### 适应症

视网膜色素变性，糖尿病视网膜病，视网膜炎色素沉着，出血性和高血压视网膜病，以及黄斑退化等。

#### 项目简介

叶黄素原位凝胶眼药水采用眼部原位胶化给药系统，将药物以水溶液的形式给药，在滴入结膜囊内时，受到温度、pH 或离子强度的影响，迅速形成凝胶。这种给药系统具有给药准确、方便，患者依从性好的特点，同时可提高药物的眼局部生物利用度。

#### 项目知识产权状况

申请发明专利《一种叶黄素原位凝胶眼药水的制备方法》

#### 生产使用条件

采用硼酸盐做缓冲液，pH 值达 6 左右，并与泪液等渗，配制后过滤灭菌，无菌分装。符合新版 GMP 标准。

#### 市场及经济效益预测

国内市场上暂无叶黄素原位凝胶眼药水，在白内障等眼部疾病方面，其效果明显，市场前景潜力巨大。瑞士 Similasan 公司现有叶黄素滴眼液用于治疗白内障。

#### 目前进度

已完成叶黄素原料研究、眼药水处方及制备工艺研究；正在进行眼药水药效学、质量标准研究。

### 132. 阿齐沙坦（azilsartan）原料及制剂（化学药品注册分类 3+3）

#### 适应症

原发性高血压

#### 项目简介

阿齐沙坦是新一代选择性 AT1 亚型血管紧张素 II 受体拮抗剂（ARBs）类抗高血压药，2012 年 1 月阿齐沙坦已经获得在日本的上市批准。阿齐沙坦属血管紧张素 II 受体抑制剂，通过阻断血管紧张素 II 受体的活动而达到降低血

压的效果,与血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类降压药物相比,具有平稳降压、不会引起干咳的优点。尽管已上市多个 ARBs,但对于许多患者,仅抑制肾素-醛固酮系统(RAS)活性并不足以控制血压和降低心血管疾病及糖尿病的风险。阿齐沙坦作为新一代双重功能 ARBs,不仅拮抗血管紧张素 II 的 1 型受体(AT1 受体),还可能通过多种机制降低心血管疾病及糖尿病的风险。临床试验证明阿齐沙坦具有较好疗效,且不良反应发生率较低,依从性较好的特点。

### 市场及经济效益预测

阿齐沙坦作为新一代双重功能 ARBs,不仅拮抗血管紧张素 II 的 1 型受体(AT1 受体),还可能通过多种机制降低心血管疾病及糖尿病的风险。临床试验证明,阿齐沙坦具有较好疗效,且不良反应发生率较低,依从性较好的特点。阿齐沙坦的前药阿齐沙坦酯(azilsartan medoxomil)已经在美国及欧洲等国家和地区上市销售,通过动态血压监测(ABPM)测定,阿齐沙坦酯在降低临床收缩压(SBP)和 24 小时平均 SBP 方面有显著性统计学优势。2011 年国内“沙坦类”药物市场已达到了 45 亿元的市场规模,占抗高血压市场 33.17%。其中:22 个城市样本医院沙坦类药物销售额已超过了 10 亿元,同比上一年的增长幅度超过了 17%。药审中心受理的“沙坦类”类药物已经高达 1100 多种,阿齐沙坦作为新的血管紧张素 II 受体抑制剂,其疗效已经引起了业界的广泛关注,且其临床试验对照药均为临床主流产品,结果临床评价明显优于目前上市产品。

阿齐沙坦作为新的血管紧张素 II 受体抑制剂,其疗效已经引起了业界的广泛关注,市场前景可期。

### 目前进度

已完成原料药、制剂的临床前研究。商业公斤级再现实验已完成。

## 133. 口服小分子 GnRH (促性腺激素释放激素)受体拮抗剂原料及制剂(化学药品注册分类 3+3)

### 适应症

雌激素依赖性疾病(纤维瘤、内膜异位、前列腺癌等)

### 项目简介

药效优于亮丙瑞林。GnRH 受体拮抗剂通过抑制垂体前叶 GnRH 受体,迅速降低循环促性腺激素黄体生成素(LH)和促卵泡激素(FSH),从而抑制女性雌激素和男性睾酮,可以改善女性纤维瘤、内膜异位症状,降低男性前列腺癌

患者前列腺特异性抗原（PSA）水平。目前，国内外尚无 GnRH 受体拮抗剂获批上市。

适应症的药效，纤维瘤：临床试验表明，对照亮丙瑞林，达到了非劣效的首要临床终点；对照安慰剂，能显著减轻纤维瘤引起的疼痛。内膜异位：临床试验表明，能显著减轻内膜异位引起的疼痛。前列腺癌：临床试验表明，能降低血清睾酮到去势水平并显著降低前列腺特异性抗原（PSA）。

GnRH 受体拮抗剂的优势：1）给药方便。亮丙瑞林需要通过肌肉或皮下注射给药，而 GnRH 受体拮抗剂可以口服给药。2）疗效优势。与亮丙瑞林等 GnRH 激动剂不同，GnRH 受体拮抗剂不会引起促性腺激素分泌的短暂增加（会导致临床症状的初始恶化）。3）停药后患者迅速恢复正常。GnRH 受体拮抗剂停药后，效果迅速下降，激素水平迅速恢复到基线。我们认为，海外临床研究已经充分验证 GnRH 受体拮抗剂的疗效。作用机制成熟，优于亮丙瑞林（2016 年国内城市公立医院市场规模 12.48 亿元，同比增长 12.41%）。

市场前景可期。

### 目前进度

已完成原料药、制剂的临床前研究。商业公斤级再现实验已完成。

## 134. 阿普斯特原料及制剂（化学药品注册分类 4+3）

### 适应症

阿普斯特作为一种新型小分子口服磷酸二酯酶-4 (PDE-4) 抑制剂，能够调节胞内促炎与抗炎因子作用网络，减轻关节肿胀并改善关节部位的生理机能，用于成人活跃型银屑病性关节炎 (PsA) 患者的治疗。

### 项目简介

国内外有关该品的研究与生产、临床使用情况：

阿普斯特由美国 Celgene 生物技术公司开发，2014 年 3 月 21 日经美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于成人活跃型银屑病性关节炎 (PsA) 患者的治疗。Celgene 公司将于同年 9 月再次向 FDA 提交申请，以扩大 Otezla 的适用人群。

本品于 2014 年在美国首次上市，临床效果明显，疗效确切，副作用小。

我国已进口该药原料药，批准文号为 608141-41-9，生产单位为山东富创医药科技有限公司。

## 生产使用条件

阿普斯特原料药生产使用条件：普通原料药车间。

阿普斯特制剂生产使用条件：普通口服制剂车间。

## 市场及经济效益预测

本品在国内外上市以来深受广大患者的欢迎，市场销路畅通，产生了很大的经济效益和社会效益，因此，市场前景很好。

## 目前进度

阿普斯特原料药：已完成临床前药学研究。

阿普斯特口服制剂：已完成临床前药学研究。

## 135. 乙磺酸尼达尼布的合成工艺（化学药品注册分类4）

### 适应症

肺纤维化

### 项目简介

尼达尼布是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂 (TKI)，同时作用于血小板源性生长因子受体 (PDGFR)、成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 和血管内皮生长因子受体 (VEGFR) 3 个靶点，阻断成纤维细胞的增殖、迁移和转化，减缓 IPF 的疾病进展。自美国和欧盟在内的 60 多个国家和地区上市以来，已经使 3 万多名 IPF 患者受益。TOMORROW 研究和 INPULSIS 研究结果均显示，尼达尼布能减少肺功能下降约 50%，同时降低 IPF 的急性加重发生风险。此外，尼达尼布的药物不良事件发生率较低，最常见的为轻、中度的胃肠道症状，总体耐受性良好。该药于 2018 年 3 月 9 日在中国上市。

通过查阅相关文献，并对合成路线进行优化和选择，目前我们已经得到了一条操作简单、绿色环保、收率较高并适合于工业化生产的合成路线。所得产品通过高效液相色谱检测，产品质量全部符合质量标准要求。

## 136. 盐酸安罗替尼的合成工艺（化学药品注册分类4）

### 适应症

肿瘤

### 项目简介

盐酸安罗替尼是一种新型小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂，能够有效抑制

VEGFR、PDGFR、FGFR、c-Kit 等激酶，具有抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的作用。其作用机理与索拉菲尼和培唑帕尼类似，分子结构与西地尼布、卡博替尼、舒尼替尼近似。

通过查阅相关文献，并对合成路线进行优化和选择，目前我们已经得到了一条操作简单、绿色环保、收率较高并适合于工业化生产的合成路线。所得产品通过高效液相色谱检测，有关杂质含量全部在 0.1%以下；所得产品进行了吸光度、残留溶剂、重金属及稳定性研究，全部满足产品质量要求，并完成了工艺中相关杂质的合成。

### 137. 甲磺酸奥希替尼的合成工艺（化学药品注册分类 4）

#### 适应症

真菌感染治疗药物，用于治疗甲真菌病

#### 项目简介

甲磺酸奥希替尼是一种可口服的不可逆EGFR 抑制剂，其可以有效对抗患者因基因突变产生的耐药性，也是国内批准的第一个用于治疗T790M 突变的、晚期非小细胞肺癌的药物，其可以与EGFR 不可逆的结合，还可以诱导细胞凋亡，通过抑制EGFR 下游通路来调控细胞周期，克服了第一代、第二代EGFR-TKI 的耐药性与选择性差等缺点，解决了非小细胞患者因基因突变产生的耐药性问题，对肺癌的靶向治疗具有重大意义。

#### 项目知识产权状况

自有路线，可避开原研的专利，，可联合申请专利。

#### 市场及经济效益预测

鉴于非小细胞肺癌患者服用其他EGFR-TK 抑制剂类药物会产生耐药性，而甲磺酸奥希替尼具有非常优秀的疗效，FDA 率先批准甲磺酸奥希替尼的上市申请，随后短时间内其他国家包括中国也迅速批准上市，由此可见其疗效之明显和临床对其之需求，且甲磺酸奥希替尼自上市以来销售额不断增加，2016 年全球销售额突破4.23 亿美元。2017 年获得了中国上市许可，成功扩大了其销售市场，汤森路透曾预测甲磺酸奥希替尼在2019 年销售额为7.6 亿美元，市场前景非常广阔。

#### 目前进度

自行设计了一条甲磺酸奥希替尼的合成路线，工艺路线具有本文所采用的

合成原料均廉价易得，每步反应的杂质极少，省去了很多提纯步骤，后处理操作简单，反应容易控制，为甲磺酸奥希替尼工业化生产奠定了一定的基础。

### 138. 硝酸奥昔康唑的合成工艺（化学药品注册分类 4）

#### 适应症

抗真菌。临床上用于治疗由皮真菌、酵母菌及其它真菌引起的皮肤、指(趾)甲感染、由酵母菌（如念珠菌等）和革兰氏阳性细菌引起的阴道感染和继发性感染。

#### 项目简介

奥昔康唑外用制剂在美国、欧洲、日本等多个国家上市。美国上市制剂为 1%（以奥昔康唑计）OXISTAT 乳膏、洗剂；日本已上市制剂为 OKINAZOLE 软膏剂、溶液剂。

本品为局部给药、局部起效品种。

#### 项目知识产权状况

该药的化合物专利已经到期，目前世界范围位内共有 8 篇专利，其中中国专利 2 篇，内容均为制剂专利，原料药不存在专利问题。

#### 市场及经济效益预测

国内外外用抗真菌药物市场广泛、特别是“灰指甲病”需求量较大、效益可观。

#### 目前进度

在综合有关文献的基础上，自行设计了硝酸奥昔康唑的合成路线。通过新路线合成了硝酸奥昔康唑，其工艺的特点是原料来源方便、路线简洁、反应条件温和、操作方便、收率提高，适于工业化生产。

### 139. 维格列汀原料及片（化学药品注册分类 4）

#### 适应症

II 型糖尿病

#### 项目简介

维格列汀（vildagliptin）是一种具有选择性、竞争性、可逆的 DPP-4 抑制

剂。葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)和胰高血糖素样多肽-1(GLP-1)是维持体内葡萄糖浓度的重要激素,都具有肠促胰岛素作用。II型糖尿病患者 GIP 的促胰岛素分泌作用受损,仅有 GLP-1 能发挥促胰岛素分泌作用,它通过作用于胰岛 B 细胞膜上的受体,促进胰岛素的分泌。GLP-1 还可抑制胰高血糖素的分泌以及抑制胃排空从而增加饱足感(抑制食欲)。DPP-4 与蛋白结合存在于许多组织中,如肾、肝、小肠膜的刷状边缘、胰管、淋巴细胞、内皮细胞,其能通过水解 GLP-1 的 N 端第 2 位丙氨酸迅速使其失活。

维格列汀由诺华制药原研,是一种具有选择性、竞争性、可逆的 DPP-4 抑制剂,于 2007 年 9 月 28 日获得欧盟委员会批准,在 27 个欧盟国家及挪威和冰岛上市,我国在 2011 年 8 月进口。

维格列汀是一种高选择性底物样酶抑制剂,更彻底抑制 DPP-4 酶活性,与竞争性抑制剂(如:西格列汀)相比可获得更多的活性 GLP-1。维格列汀与 DPP-4 催化位点共价结合,作用迅速,缓慢解离,因而可快速持久提高体内活性 GLP-1 水平,有效覆盖餐时和空腹时段,更有利于患者 HbA1c 水平达标。由于维格列汀独特的作用机制,其降糖效果显著,且为葡萄糖浓度依赖性降糖,因此低血糖少,不增加体重,更安全。维格列汀同时改善  $\alpha$ 、 $\beta$  细胞功能,促进胰岛素分泌,抑制胰高血糖素分泌,改善胰岛素抵抗,可解决 II 型糖尿病的多重病理生理缺陷。

维格列汀在联合用药方面也很有优势,其与二甲双胍的复方制剂已经在国外上市。通过大规模的临床试验,显示维格列汀与二甲双胍联用具有协同作用,疗效增强,不良反应却非常低。

### 项目知识产权状况

诺华制药申请的中国化合物专利 2019 年 12 月 9 日到期。

### 市场及经济效益预测

糖尿病是一种世界性的流行性疾病,其患病率日益增高,据 WHO 的估计,目前全球已有糖尿病患者 1.75 亿左右,至 2025 年将达 3 亿。中国糖尿病患病率亦在急剧增高,从 20 世纪 80 年代至 90 年代中期增加了 4~5 倍,据估计现已有糖尿病患者三四千万。我国属糖尿病患病大国,目前世界排名第二,防治糖尿病的任务非常的艰巨,降糖药物的市场是非常大的。

### 目前进度

完成合成制剂工艺小试放大,正在进行稳定性研究,稳定性良好。

## 140. 艾普拉唑钠合成工艺（化学药品注册分类4）

### 适应症

消化性溃疡

### 项目简介

艾普拉唑(Ilaprazole)原名依立拉唑, 2004 由国家药典会改名为艾普拉唑, 是由韩国一洋制药株式会社研制、丽珠医药有限公司开发上市的具有苯并咪唑类结构的质子泵抑制剂, 广泛地用于与各种酸相关的消化道疾病, 与其它质子泵抑制剂相比, 艾普拉唑具有抗酸活性最强、治疗无个体差异、夜间控制酸能力更强等优点, 有望成为质子泵抑制剂市场中核心产品。

艾普拉唑的主要药理作用为抑酸、促进溃疡愈合, 用于治疗十二指肠溃疡、胃溃疡、反流性食管炎等疾病。艾普拉唑虽在结构上与奥美拉唑等类似, 但在苯并咪唑环上用吡咯环取代氢, 在吡啶环上用氢替代甲基, 这样的特殊结构使其能有效的降低胃酸分泌, 近来研究显示艾普拉唑抑酸作用更强且作用时间更长, 具有较宽的治疗窗口以及更少的毒副作用, 其成功上市是抗溃疡药物研究领域的一项重大突破。

### 生产使用条件

具备抗溃疡药物及其制剂生产资质的制药企业

### 目前进度

目前已经完成实验室三批小试工艺, 得到终产品艾普拉唑钠, 反应总质量收率为 79.6%, 制备的终产品艾普拉唑钠总杂均低于 0.5%, 产品纯度为 99.89%, 单杂低于 0.1%, 符合申报条件。

### 市场及经济效益预测

艾普拉唑一经上市就因其具有更高的疗效、耐受性好、不良反应少等特点而受到了广大消费者的欢迎和认可。随着医学发展, 在个体化用药的优势逐渐显现, 在其帮助下艾普拉唑的使用也将更加的安全、有效。而艾普拉唑注射剂型(艾普拉唑钠)目前常被用于外科手术中作为应激性溃疡的预防手段, 需求量较大, 因此其合成也成为近年来我国药学科科研工作者的研究热点之一, 该药物工艺的实现具有良好的社会效益, 将产生巨大的经济价值。

## 141. 吡拉西坦合成工艺（化学药品注册分类4）

### 适应症

适用于急、慢性脑血管病、脑外伤、各种中毒性脑病等多种原因所致的记忆减退及轻、中度脑功能障碍。也可用于儿童智能发育迟缓。

### 项目简介

吡拉西坦（piracetam），商品名为脑复康，具有激活、保护和修复神经细胞的作用，是作用于中枢神经系统的药物，常被称为“nootropic”（益智药），是目前临床广泛应用的治疗脑病后遗症的药物及促智药，对多种原因所致的记忆减退及轻、中度脑功能障碍、老年性痴呆、儿童智能发育迟缓等有明显的改善记忆作用。还可以治疗一氧化碳、氰化钠、苯丙胺等中毒，改善产妇分娩期缺氧状况等。其有抗物理因素、化学因素所致的脑功能损伤的作用；可以增强记忆，提高学习能力；对缺氧所致的逆行性健忘有改进作用。能促进脑内ADP转化为ATP，改善脑内能量供应；可促进乙酰胆碱合成，增强神经兴奋的传导。

### 生产使用条件

具备脑部疾病药物及其制剂生产资质的制药企业。

### 目前进度

在综合有关文献的基础上，自行设计了吡拉西坦适合工业化生产的路线，其工艺的优点是原料廉价易得、路线简洁、反应条件温和、操作方便、收率提高。目前已经完成实验室小试工艺，所得产品通过高效液相色谱检测，产品质量符合质量标准要求，样品纯度、单杂指标符合申报条件。

### 市场及经济效益预测

随着世界性老年人口的不断增长，老年性痴呆病和脑功能衰退的发病率也随之上升。因此人们对吡拉西坦这一类具有益智和促进思维活性的药物需求必将增加；其次，研究表明脑复康还具有抗缺氧性能，并能增进脑功能的作用，用它治疗智力衰退、健忘以及脑外伤患者取得了明显的效果。因此使用方便、安全的吡拉西坦具有广大的市场前景，将产生良好的经济效益和社会效益。

## 142. 吡啶菁绿（化学药品注册分类4+4）

### 适应症

本品主要用于诊断各种肝脏疾病，了解肝脏的损害程度及其储备功能。用于诊断肝硬化、肝纤维化、慢性肝炎、职业和药物中毒性肝病。

## 项目简介

作为目前 FDA 唯一批准的近红外诊断试剂，吡啶菁绿在美国、日本及欧洲广泛使用，早于 1975 年已被美国药典收载，亦收录在《中国药典》。在国内本品是临床上用于肝功能诊断的常规药物，医生用药习惯稳定，配套检测仪器成熟，无同功能替代品。本品剂型为注射用冻干粉，目前国内生产厂家仅两家。

## 项目知识产权状况

本品的原料药及制剂均为化学药品 4 类，无专利保护。

## 生产使用条件

原料药制备中，所用原料国内均有工业化来源，制备工艺中无高温、高压、深冷等反应条件，已完成中试工艺研究。

## 转让方式

我方完成原料药制备工艺研究及质量研究，可与企业共同申报生产。

## 143. 肾性贫血药物德度司他的合成工艺及其衍生物（化学药品注册分类 4）

### 适应症

肾性贫血

### 项目简介

德度司他 (Desidustat) 是一种治疗肾性贫血药物，属于二氢喹啉酮类小分子 HIF-PHD 抑制剂，在临床研究中表现出了优秀的药效学活性和药代动力学性质，且对急慢性肾脏损伤有一定的修复作用，其治疗肾性贫血的研究处于 III 期临床阶段。本课题组对德度司他的合成工艺进行了优化，减少了路线中水合肼的使用量，避免了使用保护基，优化后的路线总收率为 49.7%，高于文献收率 31.9%，制备周期由 9 天缩短至 4 天。

### 知识产权情况

正在申请德度司他的合成工艺专利

### 生产使用条件

具备慢性肾病药物及其制剂生产资质的制药企业。

### 市场经济效益预测

德度司他从作用机制、疗效和安全性上看，该药前景广阔。因此对于该药物进行工艺研究将产生巨大的经济效益。

### 研究进度

已完成德度司他的实验室小试工艺，正在申请工艺专利。正在测试德度司他衍生物的抗肾性贫血活性。

#### 合作方式

联合开发，共同申报。

### 144. 立他司特的合成工艺（化学药品注册分类 4）

#### 适应症

干眼症

#### 项目简介

立他司特（Lifitegrast）是一种整合素拮抗剂，可以与淋巴细胞功能相关抗原 1（LFA-1）结合，阻断 LFA-1 与自身同源配体细胞间粘附分子 1（ICAM-1）的相互作用，从而阻断 T 细胞介导的炎症通路，发挥治疗干眼的作用。立他司特自 2017 年上市以来展示出良好的治疗效果和市场前景。本课题组重新设计了立他司特的合成路线，并对其中 3 步反应进行了反应条件的优化，收率与原研路线相当。

#### 知识产权情况

正在申请立他司特的合成工艺专利。

#### 生产使用条件

具备眼药及其制剂生产资质的制药企业。

#### 研究进度

已成立立他司特的实验室小试工艺，正在申请工艺专利。正在测试立他司特衍生物的抗干眼症活性。

#### 合作方式

联合开发，共同申报。

### 145. 文拉法辛 24h 缓释片（规格：75mg）（化学药品注册分类 4）

#### 适应症

适用于各种类型的抑郁症，包括伴有焦虑的抑郁症及广泛性的焦虑症，文拉法辛一直是用于治疗抑郁症的一线药物。

#### 项目简介

文拉法辛的主要药理作用机制为抑制神经突触前膜对去甲肾上腺素

和 5-羟色胺的再摄取，增强中枢 5-羟色胺和肾上腺素神经递质的功能，从而发挥抑制作用。且盐酸文拉法辛作为一种新型的抗抑郁药，具有起效快、耐受性好、安全性好、治愈率高，短期和长期治疗效果均较好等特点，广大的医生和患者的接受程度均较高。本品最早由美国惠氏公司研究开发，已经在美国、法国、加拿大等国批准上市。临床使用时，文拉法辛每日的起始剂量为 75mg，普通胶囊或片剂的规格为 25mg，而文拉法辛以常释制剂使用时，由于其较大的溶解度，给药后短时间内即可达到较高的血药浓度，然后迅速下降，所以患者每天需要多次给药，还可导致大部分的患者产生恶心、呕吐等不良反应。

目前，在国内上市的文拉法辛品种多为传统普通片或胶囊，上市的缓释制剂品种主要有基于渗透泵技术的 12 小时缓释片（37.5 mg 和 75 mg）。美国惠氏公司上市的盐酸文拉法辛缓释微丸胶囊（规格 75mg，150 mg）因能缓慢释放药物 24h 而具有较好的患者顺应性和市场份额，我国目前尚未有能缓释 24 小时的文拉法辛缓释制剂上市。因此，为提高患者的服药顺应性，切实提高抑郁症的治疗效果，研制可实现 24h 缓释的文拉法辛缓释片将具有较大的临床价值。

### **项目知识产权情况**

所采用的技术具有自主知识产权，已经申请国家发明专利。

### **生产使用条件**

具备片剂的生产车间和设备。

### **市场及经济效益预测**

随着工作和生活压力的增大，人们的精神压力也越来越大，抑郁症已经成为现代社会的高发常见病。目前，据 WHO 预测，抑郁症可能成为仅次于心脏病的人类的第二大杀手。这使得未来抑郁症用药市场上升空间较大。因此使用方便、安全、顺应性好的缓释 24h 的日服一次的文拉法辛缓释片具有广大的市场需求。

### **目前进度**

完成处方及工艺、稳定性、动物体内药动学等研究工作。

## **146. 丙戊酸钠缓释片(规格: 0.5g) (化学药品注册分类 4)**

### **适应症**

为治疗原发性全身性癫痫的首选药物，对各型癫痫，特别对失神性发作，强直-阵挛性发作和一些难治性癫痫有明显的效果。除癫痫外，在精神科也被用于躁狂抑郁症的治疗。

## 项目简介

丙戊酸及其衍生物由于其疗效广谱、效佳，目前逐渐成为治疗原发性全身性癫痫的首选药物。作为上世纪 80 年代的产品，丙戊酸钠在国内市场并不算新药，但直到赛诺非-安万特的“德巴金”进入国内市场以后，凭借其剂型优势，让人们看到了这个品种的真正潜力。2003 年，赛诺非-安万特的双丙戊酸钠缓释片“德巴金”进入中国市场当年即领跑市场，在目前国内丙戊酸钠用药市场中，销售金额 90% 的份额被“德巴金”占有。

目前，在国内上市的丙戊酸钠品种多为传统普通片，缓释片上市的品种仅为“德巴金”（杭州赛诺菲-安万特制药有限公司，规格：0.5g）和“典泰”（江苏恒瑞医药股份有限公司生产，规格：0.2g/片），由此可以看出，国内自己研发上市的高剂量丙戊酸钠缓释片仍处于空白状态，仍主要依赖进口产品，而应用小规格的缓释片不能达到 24 小时的缓释作用，从而使患者的顺应性降低，且不能有效的控制癫痫症状。因此，为提高患者的服药顺应性，研制高剂量的丙戊酸钠缓释片将具有较大的社会价值和经济效益。

## 项目知识产权情况

所采用的技术具有自主知识产权，已经获得国家发明专利(2017)。

## 生产使用条件

具备片剂的生产车间和设备。

## 市场及经济效益预测

按 WHO 统计，全球有 5000 万癫痫患者，中国癫痫患者大约在 800 万以上，每年新发病例达 40 万例左右。在这些癫痫患者中，大于 40% 的患者从未接受过治疗，35% 的患者接受的是非正规治疗。以上数据可以看出我国癫痫人群就医率普遍较低，这使得未来抗癫痫用药市场上升空间较大。而且一旦确诊为癫痫，患者一般需接收长期治疗，且大多数需终身服药。因此具有自主知识产权、使用方便、安全的高剂量的丙戊酸钠缓释片具有广大的市场需求。

## 目前进度

完成处方及工艺、稳定性及动物体内药动学等研究工作。

## 147. 琥珀酸美托洛尔缓释片(规格: 47.5mg) (化学药品注册分类 4)

### 适应症

治疗高血压、心绞痛、心律失常等心血管疾病。

### 项目简介

琥珀酸美托洛尔是一种选择性  $\beta_1$  受体阻滞剂,是临床上治疗高血压、心绞痛、心律失常等心血管疾病的常用药物之一。美托洛尔由于其半衰期短(3-4h),因此作为普通片则需要多次服药;又因为其对心脏的治疗作用具有剂量依赖性,其有效血药浓度为 45-419nmol/L,只有在这一血药浓度以内,才会对  $\beta_1$  受体有选择性阻断作用,如果美托洛尔的血药浓度过高(如普通片)则会对周围血管的  $\beta_2$  受体产生作用,从而引起副反应。鉴于以上原因,将美托洛尔制成缓释制剂,不仅可以减少患者的服药次数,增加患者的依从性,而且可以降低血药浓度峰值,减少副反应。

目前市场上主要销售的美托洛尔缓释片为由阿斯利康公司于 1975 年推出的“倍他乐克”,是目前使用最为广泛的  $\beta$  受体阻滞剂。倍他乐克是一种多单元型缓释小丸体系。多单元体系能十分稳定有效的控制药物的释放行为,在剂量的调节上也十分灵活。但其缺点包括制作工艺复杂,成本高;存在有机溶剂残留等安全性问题;包衣膜在压片过程中容易破裂;不同释药行为的包衣微丸之间的比例需要经过筛选优化;微丸和其他辅料在压片过程中容易产生分层,导致药物的含量均匀度不合格,因此在实际生产过程中仍存在一定的限制。鉴于以上原因,我们研发了一种具有自主知识产权、制备工艺简单、安全稳定且药物的体外及体内释放行为与多单元体系相似的骨架型琥珀酸美托洛尔缓释片,为改良性创新药,以满足我国的用药需求。

### 项目知识产权情况

所采用的技术具有自主知识产权,已经申请国家发明专利(2017)。

### 生产使用条件

具备片剂的生产车间和设备。

### 市场及经济效益预测

随着社会经济的发展,人们的物质水平不断提高,然而与此同时,各种心血管疾病的发病率也呈现出逐年增长的趋势。据中国心血管报告显示,我国目前有心血管患病人数约 2.9 亿,其中脑卒中 1300 万,冠心病 1100 万,肺源性心脏病 500 万,心力衰竭 450 万,风湿性心脏病 250 万,先天性心脏病 200

万，高血压 2.7 亿。同时报告显示，心血管病死亡占居民疾病死亡构成 40% 以上。报告表明，国内目前的心血管疾病防治工作仍面临着严峻挑战，是一项长期任务。这使得未来心血管用药市场需求空间较大。因此具有高稳健性和用药便利性的中剂量琥珀酸美托洛尔缓释片具有广大的市场需求。

### 目前进度

完成基于 QbD 的处方及工艺、稳定性及动物体内的药动学研究工作。

## 148. 阿立哌唑长效微球注射剂（化学药品注册分类 4）

### 适应症

主要用于精神病的治疗。

### 项目简介

阿立哌唑是目前应用较广的非典型抗精神病药物之一，它对神经系统有双相调节作用，与多巴胺 D2、D3、5-HT1A 和 5-HT2A 受体作用来产生抗精神病作用。具有疗效好，不良反应低，可降低复发率等优点。上市制剂可每月注射一次或每两个月注射一次，但缺陷是注射初期的血药浓度较低，不能达到有效治疗浓度，需要额外口服适量的阿立哌唑片剂，这在一定程度上降低了长效注射的便利性、增加了治疗的复杂性。

微球制剂高效无毒、释药行为可控性强，粒径大小可调节，适用于研制长效注射剂，使其在体内保持平稳释药，不需要口服增补即可达到有效治疗浓度，且只需上市制剂剂量的一半剂量即可实现缓释时间一个月以上。

### 项目知识产权情况

已申请国家发明专利，具有独立的知识产权。

### 生产使用条件

具备微球制剂的生产车间和设备。

### 市场及经济效益预测

精神障碍是一类严重影响人类健康的疾病，给社会带来沉重的经济负担。截至 2017 年底，我国 13 亿人口中精神障碍患者达 2 亿 4 千万人，总患病率高达 17.5%，仅次于心血管疾病和癌症。但由于精神疾病的复杂性，病因机制的不确定性，精神疾病的治疗手段有限，我国目前的主要治疗手段依然是药物治疗。精神障碍作为一种慢性病，大多数患者病情迁延反复，需长期服药或注射治疗。长期的治疗过程使患者顺应性差，甚至激起逆反心理，拒绝治疗。而长

效注射剂释药周期可达数周或数月之久，能显著降低给药频率，提高患者的顺应性。因此，开发安全有效的抗精神类长效注射剂对中国乃至世界的精神卫生状况具有重要意义，市场前景好，经济效益佳。

### **目前进度**

完成处方及工艺、稳定性、动物体内药动学等相关研究工作。

## **149. 头孢克肟原料药及片剂、胶囊、颗粒剂等制剂（化学药品注册分类4）**

### **适应症**

本品为第三代头孢类广谱抗生素，用于敏感菌所引起的呼吸道感染，如上呼吸道感染、肺炎、急性支气管炎、慢支急性发作、慢性肺心病急性感染、支气管扩张合并感染、支气管哮喘合并感染。尿路感染，如下尿路感染、急慢性肾盂肾炎、膀胱炎、淋菌性尿道炎。耳鼻喉科感染，如中耳炎、副鼻窦炎。急性胆道感染和胆囊炎。猩红热。

### **项目简介**

头孢克肟是日本藤泽药品工业株式会社研制开发的第三代头孢类广谱抗生素，由日本藤泽公司开发。本品于1987年在日本上市，临床效果明显，疗效确切，副作用小。现已收载于日本抗生物质医药品基准解说，1998，p140-142及USP-NF，1995版，p291-292。

我国于1994年已进口该药原料及制剂，行政保护授权号B-JP94011801；注册证号为：X980268、X980084。国内现有多家本品原料及制剂的生产企业，其制剂为片剂、胶囊、颗粒剂等制剂。

### **项目知识产权状况**

国内专利及行政保护情况：头孢克肟原料及制剂在中国申请的行政保护，2001年初到期。

### **生产使用条件**

头孢克肟原料药生产使用条件：头孢类抗生素原料药车间。

头孢克肟制剂生产使用条件：头孢类抗生素制剂车间。

### **市场及经济效益预测**

本品在国内外上市以来深受广大患者的欢迎，市场销路畅通，产生了很大的经济效益和社会效益。

### **目前进度**

头孢克肟原料药及制剂：已研究并获得过新药证书及生产批件，现可按照化药 4 类申报。

## 150. 阿加曲班原料及注射剂、输液（化学药品注册分类 4+4+3）

### 适应症

用于发病 48 小时内的缺血性脑梗死急性期病人的神经症状（运动麻痹）、日常活动（步行、起立、坐位保持、饮食）的改善。

### 项目简介

阿加曲班是一种合成的单价小分子直接凝血酶抑制剂，它可选择性地与凝血酶的催化位点进行可逆性地结合，从而发挥竞争性的抑制作用。与肝素和其他直接凝血酶抑制剂不同的是阿加曲班可抑制血凝块中的凝血酶。

临床用于肝素诱导的血小板减少及血栓症：研究表明，阿加曲班抗凝与历史性对照（阿司匹林、华法林、低分子右旋糖酐）比较，在明显改善临床预后的同时，不增加出血的风险，不管患者是否有血栓形成，而且重复使用阿加曲班仍然保持良好的效果和安全性。

经皮冠状动脉介入治疗：在三项临床试验结果中，98%使用阿加曲班的患者达到了足够的抗凝水平，手术即刻成功率为 98%（对照组 94%），没有患者发生死亡或者心肌梗死，出血发生率阿加曲班组更低。

急性缺血性脑卒中：急性缺血性脑卒中患者在服用阿司匹林的基础上，无论加用普通肝素还是低分子肝素，都不能减少脑卒中导致的死亡和严重致残，也不能防止再发生脑卒中，但有防止脑卒中患者发生深静脉血栓形成的作用。实验证明，阿加曲班可以降低继发脑微血栓形成，改善局部侧支脑血流，保护缺血半暗带，是通过降低局部凝血酶活性来实现的。在日本进行的一项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验中，入选急性缺血性脑卒中患者 119 例，发病 5d 内治疗组接受阿加曲班连续 5d，主要终点是随访 28d 患者整体神经缺损改善情况。结果 48h 内应用阿加曲班治疗的患者，与对照组比较整体改善情况具有统计学意义。

阿加曲班可作为所有肝素或者低分子肝素抗凝的替代品，包括：血管外科手术术中、术后抗凝，体外循环，血液透析，缺血性脑卒中，心肌梗死溶栓后，介入治疗术中；既往有使用肝素的历史，需要再次抗凝的病人，已经发生血小板减少及血栓症的治疗（首选药物），发生血小板减少及血栓症地继续抗凝（首

选药物); 各种原因导致的外周动脉闭塞性疾病。

国外研发情况: 阿加曲班注射液于 1990 年在日本 (Mitsubishi Tanabe Pharma) 上市, 同时 fda2000 年批准上市, 另在德国、韩国上市。

### 项目知识产权状况

该产品在国内无化合物专利、行政保护等知识产权问题。

### 生产使用条件

原料药生产使用条件: 普通原料药车间。

制剂生产使用条件: 注射剂车间。

### 目前进度

我们已经完成了本项目前期研发工作, 并已在车间工艺放大过。

## 151. 盐酸坦索罗辛原料及缓释胶囊 (化学药品注册分类 4)

### 适应症

用于治疗前列腺增生所致的异常排尿症状, 如尿频、夜尿增多、排尿困难等。

### 项目简介

该品由日本山之内制药公司开发, 高选择性  $\alpha$ -1 肾上腺素能受体拮抗剂, 对主要分布于前列腺及其周边平滑肌组织中的  $\alpha$ -1A 受体作用最强,  $\alpha$ -1D 受体次之, 对主要分布于血管壁的  $\alpha$ -1B 作用最弱, 可减少后尿道的压力, 增加尿流率, 减少残尿量, 对血压几乎无影响。

盐酸坦索罗辛口腔 (崩解片商品名, Harnal D) 于 2004 年 9 月在日本获准上市, 国内无此类剂型, 若开发该剂型, 口腔内的唾液能使片剂快速崩解, 便于高龄老人、吞咽困难以及引水受限的患者, 从而改善患者的依从性。

本品口腔崩解片剂量为 0.2mg (同日本上市品种), 一天一次, 原料药仅需公斤级即可满足全国市场, 不需要大量工业设备, 实验室制备即可, 而市场同规格缓释胶囊零售价约 7 元/粒, 因此产品的附加植很高。

### 市场及经济效益预测

前列腺肥大、尿失禁等疾病已成为老年人群中的常见病和多发病, 盐酸坦索罗辛是由日本山之内公司研制的第一个具有前列腺选择性的肾上腺素  $\alpha$  1A-受体阻滞剂, 坦洛新缓释胶囊已被列入国家基本药物目录。2000 年盐酸坦索罗辛占国内整个泌尿生殖系统用药 10% 的份额, 沈阳山之内该药单个品种这一

年的销售额达 1.5 亿元人民币。目前为止，国内只有四家公司获得了原料药及其制剂的新药证书，其中缓释胶囊 3 家，缓释片 1 家，但这些厂家均未见有大量产品上市。原因是原料生产成本高。

盐酸坦洛新为手性药物，临床采用为右旋光学异构体，根据国内合成情况为路线长、收率特别低，因而成本很高，目前市场原料药价格约 12 万元/kg。我们采用新的不对称合成路线，收率比文献提高了 2—3 倍。原料易得，极大的降低了生产成本，仅 2—3 万/kg 左右，操作简单可行，收率稳定。不需要大量工业设备，实验室制备即可满足市场需要，极具市场价值。

## 152. 注射用 LPT 缓释微球（化学药品注册分类 4）

### 适应症

精神分裂

### 项目简介

精神病治疗周期长，患者拒绝服药，不按节律服药的现象非常严重，特定情况下还要施加强制措施，患者顺应性非常差。2 周一次的 LPT 缓释微球的上市，可以说是精神病治疗领域的一大突破。LPT 微球于 2003 年获 FDA 批上市。2015 年为 9.7 亿美元。

## 153. 注射用 AAT 缓释微球（化学药品注册分类 4）

### 适应症

1. 肝硬化所致食道-胃静脉曲张出血的紧急治疗
2. 缓解与胃肠胰内分泌肿瘤有关的症状和体征
3. 预防胰腺术后并发症

### 项目简介

AAT 是一种生长抑素类似物，是肢端肥大症、胃肠胰分泌肿瘤的特效药物，但奥曲肽与其他多肽药物一样，生物半衰期非常短（消除半衰期只有 1.7-1.9 小时），须一天注射三次，而且是长期给药，患者顺应性非常差。AAT 微球的上市，将给药周期延长至 4 周，优势不言而喻。市场方面，2015 年的全球销售额为 16.3 亿美元，根据样本医院数据显示，2015 年 AAT 微球的销售额接近 2800 万元，相较中国的收入水平，一万一支的价格没有医保实在太贵。

#### 154. 盐酸罗沙替丁醋酸酯缓释片（化学药品注册分类 4+3）

##### 适应症

胃溃疡、十二指肠溃疡、吻合口溃疡、佐-埃二氏综合征、反流性食管炎，也用于麻醉前给药防止吸入性肺炎。

##### 项目简介

由日本帝国脏器公司开发的胃溃疡治疗药，1986 年首先获日本厚生省批准上市，到目前为止已经在德国等九个国家上市。根据调查数据显示，H<sub>2</sub> 受体阻滞剂在国内药店胃溃疡用药的市场占有份额已达 56.22%。除盐酸罗沙替丁醋酸酯的抑酸作用较独占鳌头的雷尼替丁略强以外，盐酸罗沙替丁醋酸酯还具有粘膜保护作用；另外，该药无西咪替丁与雷尼替丁治疗期间的抗雄性激素作用，也不妨碍肝脏的药物代谢。盐酸罗沙替丁醋酸酯有效剂量为 150mg/日，作用是西咪替丁的 3~6 倍，是雷尼替丁的 2 倍。有临床数据显示，在 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂治疗消化性溃疡复发率对比中，以罗沙替丁为最小。

#### 155. 盐酸美金刚原料及片（化学药品注册分类 4）

##### 适应症

治疗中重度至重度阿尔茨海默型痴呆。

##### 项目简介

1982年由Merz公司以商品名 Akatinol 首次在德国上市，用于治疗痴呆症，并陆续在其它国家上市。后来 Merz、Lundbeck、NTI 等公司又将该药用于阿尔茨海默氏症以及爱滋病相关性痴呆症等的治疗研究。老年痴呆症用药市场容量巨大。不良反应少，耐受性和安全性好；目前申报家数少，早年申报均未获批；国内外药典无收载，质量研究难度大，常规方法无法检测。

##### 国内外研究状况

1982年由Merz公司以商品名 Akatinol 首次在德国上市，用于治疗痴呆症，并陆续在其它国家上市。后来 Merz、Lundbeck、NTI 等公司又将该药用于阿尔茨海默氏症（Alzheimer disease, AD）以及爱滋病相关性痴呆症等的治疗研究。2002年2月20日欧洲专利药品委员会（CPMP）批准了Lundbeck公司（从Merz PHarma公司转让）的盐酸美金刚用于治疗中度和重度早老年性痴呆病人。

2002年8月盐酸美金刚以商品名 Axura 在德国上市。该药是第一个在治

疗 AD 和血管性痴呆方面有显著疗效的药物，也是唯一一个开发用于阿尔茨海默病的 NMDA 拮抗剂。本品我国已有进口片剂。

### 市场及经济效益预测

老年痴呆症用药市场容量巨大。在国外，65 岁以上人口中，AD 发病率为 5%，在 85 岁以上人口中，这一比例上升至 20%。AD 治疗药物的市场销售将会一直稳步增长。随着治疗老年痴呆症药物临床推广的普及及老龄化，老年痴呆症用药市场仍有巨大空间，市场前景较好。盐酸美金刚在国内市场存在巨大的潜力。

## 156. 美沙拉嗪缓释片（化学药品注册分类 4）

### 适应症

溃疡性结肠炎、节段性回肠炎。

### 项目简介

美沙拉秦可以剂量依赖方式抑制前列腺素的合成，减少 PGE2 在人结肠黏膜的释放。此外，美沙拉秦还可以抑制中性粒细胞的脂肪氧化酶活性。加入美沙拉秦培养人结肠黏膜细胞可对两种重要的炎症介质——趋化性 LTB4 和白三烯产生剂量效应抑制。高剂量时美沙拉秦能够抑制人中性粒细胞的某些功能，如迁移，脱粒，吞噬及氧自由基的合成。此外，美沙拉秦还可以抑制在炎症发生中起重要作用的血小板活动因子（PAF）的合成。对有炎症的肠壁的组织效果更佳。用于溃疡性结肠炎、溃疡性直肠炎和克罗恩病（Crohn's Disease）。

### 市场及经济效益预测

溃疡性结肠炎、节段性回肠炎病因及发病机制均不明确，且病程冗长，被世界卫生组织列为现代难治病之一。目前，临床一线药物主要是以 5-氨基水杨酸（5-ASA）为主要成分的各种制剂。

## 157. 利培酮口服溶液（化学药品注册分类 4）

### 适应症

用于治疗急性和慢性精神分裂症以及其它各种精神病性状态的明显的阳性症状（如：幻觉、妄想、思维紊乱、敌视、怀疑）和明显的阴性症状（如：反应迟钝、情绪淡漠及社交淡漠、少语）。也可减轻与精神分裂症有关的情感症状（如：抑郁、负罪感、焦虑）。对于急性期治疗有效的患者，在维持期治

疗中，本品可继续发挥其临床疗效。

## 项目简介

利培酮口服液治疗精神分裂症疗效确切，依从性好，主要表现在以下几个方面：

①利培酮口服液治疗精神分裂症，起效快、显效率均与氯氮平、阿立哌唑相当，疗效确切。

②药品颜色透明、无特殊气味、可混入食物及溶液中口服，可使药物恐惧症患者减少因心理而引起吞咽困难，依从性较好。

③在急性期发作中的患者常拒服药，口服液可提高暗服药成功率，降低护理人员工作负担。而普通片剂需研磨成粉末才能用于暗服药，因药物不溶于水，置于液体中形成沉淀影响暗服药，不方便且剂量不准确。

④剂量精确，对患者剂量的微调更为合适。

## 市场及经济效益预测

随着国内社会文明化程度的提高，精神疾病的发病率越来越高，从 80 年代的 0.32% 上升到了目前的 1.56%，二十年翻了将近 5 倍，一些大城市如广州的发病率更高达 2%。而且抗精神病药物需长期服用，通常的疗程为 3 个月，并需服用治疗量的 1/2 至 1/3 作为长期维持避免出现病情的反复发作。据 IMS 统计，1999 年全球抗精神分裂症药物市场销售总额为 50 亿美元。

从 90 年代中期开始，新的一类药物——非典型性抗精神分裂症药的出现，抗精神分裂症药物市场更是升势强劲。其中利培酮与奥氮平（商品名为 Aprozax）共占了整个抗精神分裂症药物市场份额的 65%，其中相对较便宜的利培酮在处方量上领先。在 2004 年，利培酮在精神神经系统用药市场中排名首位。

国产利培酮具有上述的产品优势，并且已进入国家医保目录乙类，具有一定价格优势，相信日后必将拥有广泛的市场。

## 158. 伏格列波糖片（化学药品注册分类 4）

### 适应症

改善糖尿病餐后高血糖。（本品适用于患者接受饮食疗法。运动疗法没有得到明显效果时，或者患者除饮食疗法、运动疗法外还用口服降血糖药物或胰岛素制剂而没有得到明显效果时）

## 项目简介

该品最早由日本 takeda 公司开发, 1994年首次以商品名 basen 在日本上市, 1998年在韩国上市, 用于治疗糖尿病餐后血糖升高。本品的作用与阿卡波糖相似, 是 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂, 抑制双糖的水解和延迟对糖的吸收。此外, 本品与吡格列酮 (pioglitazone) 组成复方用于改善糖耐量, 正在日本进行 iii 期临床试验, 适用于饭后降低血糖。

## 市场及经济效益预测

伏格列波糖的活性高, 用药剂量小, 而且对 $\alpha$ -葡萄糖苷酶的选择性较高, 肠道副作用较低。降糖作用平稳, 加上伏格列波糖不刺激胰岛素的分泌, 餐后无高胰岛素血症的出现, 不易出现低血糖现象。单独使用或和其他降糖药物联合使用同样有效。2004年, 武田公司的 basen 全球销售额达到 5.37 亿美元, 占整个糖尿病市场的 3.23%。在国内, 2005年, 国内糖尿病医院用药占医院药品销售总额的 2.65%, 预计我国每年的糖尿病医疗费用达 833 亿元。伏格列波糖由于其良好的作用机制, 较高的活性及低肠道副作用, 市场份额以较快的速度上升, 且已进入各省《基本医疗保险和工伤保险药品目录》, 综上所述, 开发伏格列波糖片将具有很好的市场前景。

## 159. 奥拉西坦原料及片、胶囊 (化学药品注册分类 4)

### 适应症

用于老年性痴呆, 多梗塞痴呆及神经官能症、脑外伤、脑炎等引起的大脑功能不全、记忆力障碍。

### 项目简介

奥拉西坦为新一代脑代谢改善药, 吡咯烷酮类 (环 GABOB) 衍生物, 吡拉西坦类似物, 可促进磷酰胆碱和磷酰乙醇胺合成, 促进脑代谢, 透过血脑屏障对特异性中枢神经道路有刺激作用, 改善智力和记忆。对脑血管病、脑损伤、脑瘤 (术后)、颅内感染、痴呆、脑变性疾病等均有良好疗效。适用于轻中度血管性痴呆、老年性痴呆以及脑外伤等症引起的记忆与智能障碍。

奥拉西坦由意大利 ISF S. P. A 公司首先开发, 于1987年底在意大利上市, 意大利的 SmithKling - Beechem、Novartis Consumer Health 和韩国的 KoreanDrug 均有生产。

## 市场及经济效益预测

益智药物国内市场发展比较迅速，随着益智类市场逐渐恢复，需求增大，市场将迅速扩容。奥拉西坦在所属的益智类药物中高居榜首位置且市场地位稳定。目前，国内外上市的西坦类益智药主要有 1972 年首先于比利时上市的吡拉西坦，1987 年意大利上市奥拉西坦，1993 年意大利上市的茴拉西坦，1993 年意大利上市的普拉西坦。其中，茴拉西坦、吡拉西坦和奥拉西坦在中国已经上市，但茴拉西坦因为疗效不明显，在日本已经退市；而吡拉西坦（脑复康）近些年来市场快速衰落，已经逐渐被奥拉西坦取代。

## 160. 盐酸乐卡地平原料及片（化学药品注册分类 4）

### 适应症

适用于治疗轻、中度原发性高血压。

### 项目简介

乐卡地平是新一代的二氢吡啶类钙通道阻滞剂，具有较强的血管选择性，起效平缓，降压作用强，作用时间长，负性肌力作用少等特点。体外研究发现，乐卡地平对血管平滑肌有直接的舒张作用，因而在体内具有较强的降压作用，但对心率和心输出量的影响较小。由于具有较大的疏水基因，脂溶性强，乐卡地平进入体内后迅速分布至组织器官中，与血管平滑肌细胞膜结合紧密，释放缓慢，所以，虽然该药血清消除半衰期短，但作用持久。

盐酸乐卡地平作用机制与同类药物相似，即可逆地阻滞血管平滑肌细胞膜 L 型钙通道的  $Ca^{2+}$  内流，扩张外周血管而降低血压。本品亲脂性较高，因此起效时间较慢，而作用持续时间较长。体内外试验表明，本品选择性血管扩张作用所致的负性肌力作用较硝苯地平、尼群地平和非洛地平弱；而血管选择性强于氨氯地平、非洛地平、尼群地平及拉西地平。此外，本品还具有抗动脉粥样硬化和保护终末器官作用。本品在治疗剂量时不干扰高血压患者的正常心脏兴奋性和传导性。动物实验表明，本品对肾脏有保护作用，其机制可能与血流动力学无关。

### 市场及经济效益预测

盐酸乐卡地平是由意大利 Recordati 公司研制开发的第三代二氢吡啶类钙通道拮抗剂，于 1997 年首先在荷兰上市，随后分别在法国、澳大利亚、德国等十八个国家上市。在欧洲本品用于各型高血压，在英国只用于轻、中度高血压。本品的剂型为片剂，推荐剂量为 10mg/qd，至少在饭前 15min 口服。本

品于 2001 年由意大利 Recordati 公司在中国上市，10mg × 7 片售价为 43.80 元，为国家医保目录产品。

盐酸乐卡地平与同类药相比具有较强的血管选择性，其独特的亲脂性使之降压作用缓慢而持久，病人乐于接受。本品安全性高，无强心作用，不影响心率，同时还有很好的抗动脉粥样硬化作用，尤其适合于伴有动脉粥样硬化的高血压病人，具有较高的临床应用价值，市场前景广阔。

#### 161. 门冬氨酸钾原料及注射液（化学药品注册分类 4）

##### 适应症

电解质补充药。用于：1. 各种原因引起的低钾血症。2. 低钾血症引起的周期性四肢麻痹。3. 洋地黄中毒引起的心律失常。

##### 项目简介

门冬氨酸作为体内草酰乙酸的前体，在三羧酸循环中起重要作用，并参与鸟氨酸循环，使氨和二氧化碳结合生成尿素。对细胞亲和力强，可作为钾、镁离子的载体，助其进入细胞内，提高细胞内钾、镁的浓度，加速肝细胞三羧酸循环，对改善肝功能、降低血清胆红素浓度有一定作用。经肾脏代谢排出体外。

#### 162. 匹多莫德口服液（化学药品注册分类 4）

##### 适应症

免疫增强剂

##### 项目简介

匹多莫德是一种全合成的免疫刺激调节剂。通过刺激非特异性自然免疫，体液免疫和细胞免疫产生效应。适用于儿童，可作为儿童用药。

#### 163. 磷酸氟达拉滨原料及片（化学药品注册分类 4）

##### 适应症

肿瘤

##### 项目简介

磷酸氟达拉滨在体内被快速地去磷酸化成为 2F-ara-A，后者可以被细胞摄取，然后被细胞内的脱氧胞苷激酶磷酸化后成为有活性的三磷酸盐 2F-ara-ATP。该代谢产物可以通过抑制核糖核酸还原酶、DNA 聚合酶  $\alpha$ 、 $\delta$

和<101>, DNA 引物酶和 DNA 连接酶的活性从而抑制 DNA 的合成。此外还可以部分抑制 RNA 聚合酶 II 的活性从而减少蛋白的合成。

2F - ara - ATP 作用机理的某些方面还不清楚, 估计主要是通过影响 DNA、RNA 和蛋白质的合成而抑制细胞生长, 其中抑制 DNA 的合成是其主要作用。另外, 体外研究显示, 慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 的淋巴细胞用 2F - ara - A 处理后, 出现广泛的 DNA 片段化和细胞凋亡。

#### 164. 琥珀酸亚铁片 (化学药品注册分类 4)

##### 适应症

缺铁性贫血

##### 项目简介

琥珀酸亚铁片主要成分为琥珀酸亚铁, 主要用于缺铁性贫血的预防和治疗。琥珀酸亚铁铁元素含量高, 接近硫酸亚铁的 2 倍, 琥珀酸还能增高  $Fe^{2+}$  的吸收率, 所以铁的生物利用度高。琥珀酸亚铁片在胃肠道内释放较缓慢, 对胃肠道刺激性小, 副作用少而轻, 是指南推荐口服铁剂一线用药。

#### 165. 叶酸片 (化学药品注册分类 4)

##### 适应症

预防胎儿先天性神经管畸形

##### 项目简介

随着科学技术的发展, 人们发现母亲怀孕时的营养条件直接关系到胎儿、婴幼儿乃至成人时期体力和智力的发展, 从一个受精卵到一个成人, 每一时到每一环节都离不开生存的起码条件, 所起的作用也是优生的主要因素之一。出生缺陷是指婴儿出生前在宫内就存在的发育异常, 包括先天畸形和生理功能障碍。在出生缺陷中, 先天畸形占有相当大的比重, 是影响人口素质的一个重要因素, 其中叶酸缺乏是导致出生缺陷的重要原因。

叶酸由蝶啶核、对氨基苯酸及谷氨酸三部分组成, 广泛存在于动植物食品中。其主要的生化作用有两方面: 参与嘌呤与嘧啶的合成, 从而参与蛋白质和核酸的合成; 促进某些氨基酸的互变。如孕妇体内缺乏叶酸, 会导致胎儿脊柱裂、脑脊膜膨出等神经管畸形, 甚至会生出无脑儿, 也会造成流产。除造成先天畸形外, 还会给孕妇带来危险: 贫血症状严重时可出现贫血性心脏病、妊娠

期高血压疾病、胎盘早剥、早产和产褥感染等。叶酸缺乏可引起巨幼红细胞贫血，使DNA合成障碍，全身多种组织均可受累，以造血组织最明显，特别是红细胞系统。叶酸缺乏还可引起半胱氨酸向蛋氨酸转化障碍，发生高同型半胱氨酸血症，导致血管内皮细胞受损，引起妊高征。妊高征、妊娠合并贫血是产科常见而严重的并发症，如不及时治疗，可危及母儿生命安全。叶酸是最有效的降低同型半胱氨酸水平的单一制剂。

#### 166. 卡左双多巴缓释片(化学药品注册分类 4)

##### 适应症

帕金森病、症状性帕金森综合症

##### 项目简介

帕金森病是一种在中老年中常见的疾病。帕金森病不但发病率高，而且患者在长时间患病后会有不同程度的致残现象，给患者本人和家庭带来严重的负担。近年来，随着帕金森病的患病率的逐年升高，对于抗帕金森病药物的需求也越来越大。本品是卡比多巴(一种芳香氨基酸脱羧酶抑制剂)与左旋多巴(多巴胺的代谢前体)为主药的骨架型复方缓释片，用于治疗帕金森氏病和帕金森氏综合征。左旋多巴在脑内通过脱羧形成多巴胺来缓解帕金森氏病的症状。卡比多巴不能通过血脑屏障、只抑制外周左旋多巴的脱羧，从而使更多的左旋多巴进入脑内继而转化成多巴胺。这样就避免了频繁大剂量地服用左旋多巴。小剂量的左旋多巴可以减少或可能有助于消除胃肠道和心血管系统的不良反应，特别是那些与外周组织中多巴胺的形成有关的不良反应。选择卡比多巴与左旋多巴组成复方缓释制剂既可以有效的减少左旋多巴在外周的脱羧，降低左旋多巴的给药剂量，同时又可以维持左旋多巴比较平稳的血药浓度，减少副作用的发生。因此，制备卡比多巴/左旋多巴缓释制剂对于PD的治疗缓解病症具有积极的意义。

#### 167. 甲钴胺片(化学药品注册分类 4)

##### 适应症

周围神经病变

##### 项目简介

甲钴胺是维生素 B<sub>12</sub>在体内的活性形式之一。其对神经阻滞具有良好的传

递性，可促进核酸-蛋白-脂肪的代谢，可修复损伤了的神经组织，是治疗多发性神经炎等神经病变的药物，适用于糖尿病周围神经病及其它神经末梢麻木等病症。近年来，甲钴胺片在国内销售市场呈现逐渐增长的态势。甲钴胺属于甲基化的维生素 B<sub>12</sub>，是存在于人体内最多且活性最高的一种维生素 B<sub>12</sub> 的形式，又称为内源性辅酶型维生素 B<sub>12</sub>，被广泛用于治疗周围神经病，在长期用药过程中不良反应发生率较低，安全性高。

进入新世纪后，我国逐渐步入老龄化社会，而甲钴胺素（维生素 B<sub>12</sub>）缺乏随年龄而增加，60~65 岁的患病率为 24%、65~74 岁为 26%、85 岁以上可达 54%。发达国家社区老人患病率为 12%，而住院者则达 30%~40%。钴胺素缺乏因症状不典型而易误、漏诊，及时诊治可阻止病情进展或逆转病情。在老年市场的需求下，甲钴胺在我国基层市场不断增长。

## 168. 他克莫司半固体骨架缓释胶囊（化学药品注册分类 4）

### 适应症

免疫抑制，用于预防器官移植后排斥反应。

### 项目简介

他克莫司（Tacrolimus，FK506）为 BCS II 类药物、临床用药剂量低、治疗窗窄，制备成缓释制剂可降低达峰浓度，维持平稳的血药浓度，从而降低因血药浓度过高引起的不良反应，提高临床用药的有效性及安全性。市售缓释胶囊（Prograf<sup>®</sup>，安斯泰来）采用了固体分散技术制备胶囊内容物，但其工艺难控制、生产过程使用有机溶剂。

本项目以他克莫司与水溶性骨架材料、水不溶性骨架材料和结晶抑制剂的组合物作为胶囊的内容物，采用液体灌装胶囊的技术，即将胶囊的内容物加热至形成熔融的流体，然后在适宜的温度下灌装至空心胶囊内，胶囊的内容物冷却后形成半固体或固体骨架。与市售缓释胶囊比较，半固体骨架缓释胶囊具有处方工艺简单、易工业化生产、生产过程环保、成本低、容易保证含量均匀度合格和剂量准确等优点。

### 项目知识产权状况

国内外均无类似专利公开或文献报道。我方目前正在申请专利。

### 生产使用条件

液体/半固体灌装胶囊设备。

## 市场及经济效益预测

作为第二代免疫抑制药的代表性药物,他克莫司是临床用作预防排斥反应的最主要的药物之一。本项目的他克莫司半固体骨架缓释胶囊在产品成本、工艺的可靠性和重现性、环保、质量控制、产品价格等方面,与市售进口缓释胶囊比具有显著优势。本项目可获得专利保护,产品开发成功后可迅速抢占市场份额。

## 目前进度

已完成处方工艺、质量研究工作。寻求与企业合作进一步研究开发。

## 169. 左炔诺孕酮硅胶棒植入剂(化学药品注册分类4)

### 适应症

育龄妇女,要求长期避孕者。

### 项目简介

2015 年全球 36% 的妇女没有避孕保护,这导致意外怀孕和女性死亡的风险增加。左炔诺孕酮(LNG)为全合成的强效孕激素,是消旋炔诺孕酮的光学活性体,活性比炔诺孕酮强 1 倍,约为炔诺酮的 100 倍。左炔诺孕酮主要作用于下丘脑和垂体,使月经中期 FSH 和 LH 水平的高峰明显降低或消失,卵巢不排卵,有明显的抗雌激素活性,其几乎不具有雌激素活性。能使宫颈粘液变稠阻碍精子穿透。对子宫内膜转化显示极强的孕激素活性,可使子宫内膜变薄,内膜上皮细胞呈低柱形,分泌功能不良,不利于孕卵着床。

国内上市的左炔诺孕酮有 2 种避孕植入剂:分别是左炔诺孕酮 I、II 型硅胶棒植入剂。该制剂主要是将活性药物置于载体中,植入于皮下,通过载体控制药物的释放,药物通过局部毛细血管吸收进入血液循环,可实现长达 3-5 年的稳定释放,达到长效避孕效果。本课题组已经成功制备左炔诺孕酮硅胶棒植入剂,并且完成了与原研参比制剂的对比研究工作。左炔诺孕酮皮下植入剂适合想长效避孕且不适合放置 IUD 的人的首选,且其植入后,若有妊娠的意愿将植入剂取出后即可恢复妊娠能力。

### 项目知识产权情况

正在整理申报中国发明专利

### 生产使用条件

具备注射剂的生产车间和设备

## 市场及经济效益预测

随着社会的发展进步，很多育龄妇女都有着迫切的避孕需求，传统的口服避孕方法可能由于漏服而导致避孕失败。阴道环和 IUD 节育器会造成月经紊乱和阴道出血等副作用。植入剂是想长效避孕且不适合放置阴道环和 IUD 的人的首选。植入后，若有妊娠的意愿将植入剂取出后即可恢复妊娠能力。硅胶棒制剂平台技术较高，国内仅有 2 家药厂生产。市场前景好，有巨大的经济效益。

## 研究进度

完成处方及工艺、稳定性等药学研究工作；

初步进行了动物实验。

实验结果与已上市制剂相似，达到了仿制药一致性评价的要求。

## 170. 爽肤宁皮肤抑菌温敏凝胶（中药注册分类 1.1）

### 功能主治

清热燥湿，杀虫止痒。用于皮肤真菌、白色念球菌、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌等感染菌。具有抑菌、止痒、清洁等作用，适用于手癣、足癣、体癣及股癣等。

### 用法用量

外用，每次挤少许涂于洗净的皮肤患处，一日 1-2 次。

### 规格

每支装 15g，相当于 3g 药材。

### 项目简介

温敏凝胶通过改变分子间的作用力，使聚合物之间的相互作用发生改变，随着温度升高而形成凝胶。主要释药模式包括挤压式、正反“开-关”式、压力作用式等。采用注射、口腔、耳内、鼻腔、眼内、皮肤等多种给药方式，使药物在人体内发挥很好的缓释作用，降低药物毒性，防止药物外渗，提高药物的稳定性，比同类药物的其他剂型更有优势。

本品是由 5 味中药（中国药典收载的常用中药材）经提取制成的复方中药制剂。温敏凝胶皮肤给药适用于老年患者和不易口服的患者，有利于皮肤表面的涂布，对皮肤无刺激性，可促进药物的吸收。相比较而言，皮肤用温敏凝胶制剂比传统剂型如微乳、卡波姆软膏等更具有优势。

### 项目知识产权状况

即将申请专利。

### 生产及使用条件

具有中药提取及固体制剂的医药企业即可生产，无三废问题，无需投入特殊设备。

### 市场及经济效益分析

本品制备所需药材来源广泛，成本较低。我国人口的发病率较高，市场潜力巨大。如果投产，效益可观。

### 目前进度

已完成药学试验。

## 171. 龙花颗粒（中药注册分类 1.1）

### 功能主治

祛风化痰，行淤通络。主治脑血栓形成，症见半身不遂，口舌歪斜，偏身麻木，语言不利，头晕目眩，颈项强痛等。动脉粥样硬化性血栓性脑梗塞和腔隙性脑梗塞见上述证候者。

### 项目简介

中风又称为急性脑血管疾病，是一种非外伤性而又发病较急的脑局部血液供应障碍引起的神经性损害。因其发病急骤，故也称为卒中或脑血管意外。一般分为出血性和缺血性两类。属脑出血、脑血栓形成、脑栓塞等范畴。临床表现为突然昏厥、不省人事，并伴有口眼歪斜、舌强语蹇、半身瘫痪、牙关紧闭或目合口张、手撒肢冷、肢体软瘫等。重者可突然摔倒、意识丧失、陷入昏迷、大小便失禁等。中医学认为，脑溢血大体属于中脏、中腑范畴。脑血栓、脑栓塞为中经、中络范畴。乃因患者平素气虚血亏，心、肝、肾三脏阴阳失调，或招受外邪，或内伤七情而致病。

本品是由多味中药（中国药典收载的常用中药材）经提取制成的复方中药制剂。具有祛风化痰，行淤通络。主治脑血栓形成。本品应用正交设计方法筛选了最佳提取制备工艺，同时进行了制剂的定性鉴别、HPLC 含量测定等质量标准及稳定性等药学研究。

### 项目知识产权状况

即将申请专利。

### 生产及使用条件

具有中药提取及固体制剂的医药企业即可生产，无三废问题，无需投入特殊设备。

### 市场及经济效益分析

本品制备所需药材来源广泛，成本较低。我国人口的发病率较高，市场潜力巨大。如果投产，效益可观。

### 目前进度

已完成药学、药效学试验，需进行毒理试验。

## 172. 内消颗粒（中药注册分类 1.1）

### 功能主治

清热理气，润肠通便，活血止痛。适用于各种肛肠炎症，痔疮（内、外痔、混合痔），习惯性便秘及肛门术后治疗。

### 项目简介

本品是由 13 味中药（中国药典收录的常用中药材）经提取制成的复方中药制剂。应用正交设计方法筛选了最佳提取制备工艺，同时进行了制剂的定性鉴别、HPLC 含量测定等质量标准及稳定性等药学研究。

### 项目知识产权状况

即将申请专利

### 生产及使用条件

具有中药提取及固体制剂的医药企业即可生产，无三废问题，无需投入特殊设备。

### 市场及经济效益分析

本品制备所需药材来源广泛，成本较低。我国人口的发病率较高，市场潜力巨大。如果投产，效益可观。

### 目前进度

已完成药学、药效学试验，需进行毒理试验。

## 173. 清咽颗粒（中药注册分类 1.1）

### 功能主治

清热解毒，宣肺利咽。用于感冒、急慢性咽炎、支气管炎的治疗。

### 项目简介

本品是由 8 味中药（中国药典收载的常用中药材）经提取制成的复方中药制剂。应用正交设计方法筛选了最佳提取制备工艺，同时进行了制剂的定性鉴别、HPLC 含量测定等质量标准及稳定性等药学研究。

#### **项目知识产权状况**

即将申请专利。

#### **生产及使用条件**

具有中药提取及固体制剂的医药企业即可生产，无三废问题，无需投入特殊设备。

#### **市场及经济效益分析**

本品制备所需药材来源广泛，成本较低。我国人口的发病率较高，市场潜力巨大。如果投产，效益可观。

#### **目前进度**

已完成药学、药效学试验，需进行毒理试验。

### **174. 双参芪红颗粒（中药注册分类 1.1）**

#### **功能主治**

补气养血，活血通络。主治冠心病。

#### **项目简介**

冠心病是冠状动脉粥样硬化性心脏病的简称。冠心病是一种 40 岁以后较为多见的心脏病。本病相当于中医学“胸痹”、“胸痛”、“真心痛”、“厥心痛”等范畴。在治疗方面应根据“急则治其标，缓则治其本”的原则，疼痛期以通为主，活血化瘀，理气通阳。疼痛缓解后以调整脏腑气血，培补正气为主。

本品是由 12 味中药（中国药典收载的常用中药材）经提取制成的复方中药制剂。应用正交设计方法筛选了最佳提取制备工艺，同时进行了制剂的定性鉴别、HPLC 含量测定等质量标准及稳定性等药学研究。

#### **项目知识产权状况**

即将申请专利。

#### **生产及使用条件**

具有中药提取及固体制剂的医药企业即可生产，无三废问题，无需投入特殊设备。

## 市场及经济效益分析

本品制备所需药材来源广泛，成本较低。我国人口的发病率较高，市场潜力巨大。如果投产，效益可观。

### 目前进度

已完成药学、药效学试验，需进行毒理试验。

## 175. 双根抗病毒颗粒或口服液（中药注册分类 1.1）

### 功能主治

清热解毒，解表平疫。用于流行性感冒及病毒性感冒，高热不退，大便秘结。

### 项目简介

本品是由 10 味中药（中国药典收载的常用中药材）经提取制成的复方中药制剂。应用正交设计方法筛选了最佳提取制备工艺，同时进行了制剂的定性鉴别、HPLC 含量测定等质量标准及稳定性等药学研究。

### 项目知识产权状况

即将申请专利。

### 生产及使用条件

具有中药提取及固体制剂的医药企业即可生产，无三废问题，无需投入特殊设备。

## 市场及经济效益分析

本品制备所需药材来源广泛，成本较低。我国人口的发病率较高，市场潜力巨大。如果投产，效益可观。

### 目前进度

已完成药学、药效学试验，需进行毒理试验。

## 176. 乌参八味胶囊（中药注册分类 1.1）

### 功能主治

活血化瘀，通络止痛，养心安神，改善血循环。主治各类心脑血管疾病，改善心悸气短，头晕目眩，胸闷胸痛症状。

### 项目简介

本品是由 8 味中药（中国药典收载的常用中药材）经提取制成的复方中药

制剂。应用正交设计方法筛选了最佳提取制备工艺，同时进行了制剂的定性鉴别、HPLC 含量测定等质量标准及稳定性等药学研究。

#### **项目知识产权状况**

即将申请专利。

#### **生产及使用条件**

具有中药提取及固体制剂的医药企业即可生产，无三废问题，无需投入特殊设备。

#### **市场及经济效益分析**

本品制备所需药材来源广泛，成本较低。我国人口的发病率较高，市场潜力巨大。如果投产，效益可观。

#### **目前进度**

已完成药学、药效学试验，需进行毒理试验。

### **177. 五柏参杞颗粒（中药注册分类 1.1）**

#### **功能主治**

益肾补阴、养血安神、滋水涵木、平肝潜阳。主治妇女更年期综合症。常见月经异常（经期量不规则）、精神倦怠、头昏耳鸣、健忘失眠，情志不舒，烦躁易怒，心悸多梦，面部浮肿，手足心热，汗多口干，尿频，便溏等。

#### **项目简介**

本品是由 12 味中药（中国药典收载的常用中药材）经提取制成的复方中药制剂。应用正交设计方法筛选了最佳提取制备工艺，同时进行了制剂的定性鉴别、HPLC 含量测定等质量标准及稳定性等药学研究。

#### **项目知识产权状况**

即将申请专利。

#### **生产及使用条件**

具有中药提取及固体制剂的医药企业即可生产，无三废问题，无需投入特殊设备。

#### **市场及经济效益分析**

本品制备所需药材来源广泛，成本较低。我国人口的发病率较高，市场潜力巨大。如果投产，效益可观。

#### **目前进度**

已完成药学、药效学试验，需进行毒理试验。

### 178. 小儿润肺止咳干糖浆或口服液（中药注册分类 1.1）

#### 功能主治

宣肺润肺，清热化痰。用于肺炎及上感所致咳嗽。

#### 项目简介

本品是由 9 味中药（中国药典收载的常用中药材）经提取制成的复方中药制剂。应用正交设计方法筛选了最佳提取制备工艺，同时进行了制剂的定性鉴别、HPLC 含量测定等质量标准及稳定性等药学研究。

#### 项目知识产权状况

即将申请专利。

#### 生产及使用条件

具有中药提取及固体制剂的医药企业即可生产，无三废问题，无需投入特殊设备。

#### 市场及经济效益分析

本品制备所需药材来源广泛，成本较低。我国人口的发病率较高，市场潜力巨大。如果投产，效益可观。

#### 目前进度

已完成药学、药效学试验，需进行毒理试验。

### 179. 小儿退热镇惊干糖浆或口服液（中药注册分类 1.1）

#### 功能主治

清热泻炎，安神定惊。用于小儿呼吸道感染所伴的发热。

#### 项目简介

本品是由 6 味中药（中国药典收载的常用中药材）经提取制成的复方中药制剂。应用正交设计方法筛选了最佳提取制备工艺，同时进行了制剂的定性鉴别、HPLC 含量测定等质量标准及稳定性等药学研究。

#### 项目知识产权状况

即将申请专利。

#### 生产及使用条件

具有中药提取及固体制剂的医药企业即可生产，无三废问题，无需投入特

殊设备。

### 市场及经济效益分析

本品制备所需药材来源广泛，成本较低。我国人口的发病率较高，市场潜力巨大。如果投产，效益可观。

### 目前进度

已完成药学、药效学试验，需进行毒理试验。

## 180. 针花感冒颗粒（无糖）（中药注册分类 1.1）

### 功能主治

疏风散寒，解表清热。用于风寒感冒，头痛发烧，全身酸痛，鼻流清涕，咳嗽咽干。

### 项目简介

本品是由 5 味中药（中国药典收载的常用中药材）经提取制成的复方中药制剂。应用正交设计方法筛选了最佳提取制备工艺，同时进行了制剂的定性鉴别、HPLC 含量测定等质量标准及稳定性等药学研究。

### 项目知识产权状况

即将申请专利

### 生产及使用条件

具有中药提取及固体制剂的医药企业即可生产，无三废问题，无需投入特殊设备。

### 市场及经济效益分析

本品制备所需药材来源广泛，成本较低。我国人口的发病率较高，市场潜力巨大。如果投产，效益可观。

### 目前进度

已完成药学、药效学试验，需进行毒理试验。

## 181. 柏靡消阴道栓、温敏凝胶（中药注册分类 1.1）

### 功能主治

清热解毒，燥湿、杀虫止痒。用于湿热下注所致的带下量多、外阴瘙痒，灼热疼痛等滴虫性、霉菌性、细菌性、非特异性阴道炎及见以上症状者。

### 用法用量

栓剂：阴道给药，一次 1 粒（支），一日 1 次；1-2 周为一疗程。睡前将栓剂（凝胶剂）推入阴道深处。

温敏凝胶剂：阴道给药。用药前洗净阴部，取曲膝仰卧位，将内含温敏凝胶的推注器（顶帽拔出后）轻轻送入阴道深入至穹窿部，推进管栓将温敏凝胶全部注入后，取出注膏器弃之。每日晚睡前给药一次，一次 1 支，7 日为一疗程。

## 规格

栓剂：3g/粒；温敏凝胶剂：3g/支

## 项目简介

女阴瘙痒症是指女性外生殖器局限性瘙痒持久不愈的一种皮肤神经机能障碍性疾病。病因不明，可能与神经内分泌功能失调、精神因素、或进辛辣刺激食物，以及冷、热、摩擦等局部刺激有关。临床表现，主要为局限女阴内外阴阵发性作痒，热水洗烫或搔抓时尤甚。始发瘙痒，无任何皮肤病损，搔抓后可生痂皮、条状抓痕、搓破、渗液或色素沉着。但非因老年性、季节性或某些疾病（糖尿病、黄疸病、血液病）引起，亦非霉菌、蛲虫、痔疮、白带等所致。

外阴瘙痒是妇科最常见的症状，严重者可波及肛门周围。症状表现为时轻时重，常使患者坐卧不安，影响工作和生活。若反复搔抓会出现皮肤增厚，抓痕，血痂及苔藓样硬化等改变。引起外阴瘙痒的原因有很多，如日常生活中衣着因素的刺激，全身性疾病，外阴局部病变及感染等都可能成为致病因素。其中最常见的原因如下：霉菌感染、滴虫感染、淋球菌感染、外阴局部病变、老年性阴道炎、阴虱感染、蛲虫感染等。同时女性特有的生理特征导致外阴特别容易受到细菌的侵扰，所以女性外阴瘙痒的临床发生率非常高。本品对治疗该病具有显著的疗效。

并且，温敏凝胶跟普通阴道剂相比，随阴道温度的变化而迅速形成凝胶，与半褶皱的阴道壁紧密结合，广泛覆盖阴道粘膜，减少甚至消除药物渗漏，延长在阴道的滞留时间以延长药物的释放，从而能够减少给药次数，提高疗效。

本品是由 9 味中药（中国药典收载的常用中药材）经提取制成的复方中药制剂。应用正交设计方法筛选了最佳提取制备工艺，同时进行了制剂的定性鉴别、HPLC 含量测定等质量标准及稳定性等药学研究。

## 项目知识产权状况

即将申请专利。

## 生产及使用条件

具有中药提取及固体制剂的医药企业即可生产，无三废问题，无需投入特殊设备。

## 市场及经济效益分析

本品制备所需药材来源广泛，成本较低。我国人口的发病率较高，市场潜力巨大。如果投产，效益可观。

## 目前进度

已完成药学试验。

## 182. 活血化瘀外用喷雾剂（中药注册分类 1.1）

### 功能主治

活血祛瘀，消肿止痛。用于跌打损伤所致的血瘀证，症见肢体、关节疼痛、肿胀、瘀斑、活动不利等。急性软组织损伤见上述证候者。

### 用法用量

外用喷剂给药，喷于患处，一日 3-4 次；1-2 周为一疗程。

### 规格

20ml/瓶

### 项目简介

本品是由 5 味中药（中国药典收载的常用中药材）经提取制成的复方中药制剂。应用正交设计方法筛选了最佳提取制备工艺，同时进行了制剂的定性鉴别、HPLC 含量测定等质量标准及稳定性等药学研究。

### 项目知识产权状况

即将申请专利

## 生产及使用条件

具有中药提取及固体制剂的医药企业即可生产，无三废问题，无需投入特殊设备。

## 市场及经济效益分析

本品制备所需药材来源广泛，成本较低。我国人口的发病率较高，市场潜力巨大。如果投产，效益可观。

## 183. 柏花香痔疮凝胶（中药注册分类 1.1）

## 适应症

具有清热止痛，活血化瘀，消肿生肌，止痒，收敛的功效。用于各种因素所致内、外痔，出血，肿胀，疼痛，瘙痒等。

## 项目简介

痔疮是一种常见、多发性疾病，素有十人九痔之说，无论是男女，各种因素都可以诱发痔疮。目前国内除了进口产品外，常用的有中药口服品种，是通过口服吸收后到达作用部位，往往是时间长，作用不是很明显。外用品种有膏剂、栓剂和贴剂，膏剂和栓剂虽说是直接给药，都有一定的不适感。贴剂为间接给药，临床效果众说不一。

本品由三七、黄柏、留兰香、槐角、花椒、山芝麻、地榆、冰片等药材组成。为水溶性凝胶，无任何刺激性和不适感，为纯中药制剂。是在原医院制剂方、验方的基础上，根据痔疮的临床症状，按照中医理论优化而成。中药的有效成分提取，是将传统工艺与现代技术相结合，保证了产品的有效性。

## 项目知识产权状况

已发明专利。授权专利号：ZL201710307646.8

## 生产使用条件

工艺条件易于产业化生产。

## 市场及经济效益预测

据有关数字统计我国 18 岁以上成人群体肛肠疾病发病率高达 50.1%，痔疮占肛肠疾病的 98%。在第十届全国中医药肛肠学术年会上，有关专家指出，我国肛肠疾病的发生率每年大约以 16%速度上升。

痔疮多可通过非手术疗法消除症状，而非手术疗法包括内服药物和外用药物。内服药物有很多；外用药又分为栓剂、软膏剂、贴剂、洗剂等。治疗外痔多用膏剂、喷剂等，而内痔、混合痔多用栓剂等。与口服药相比，外用药物可免除药物对胃黏膜的直接刺激，减轻肝脏的负担，还可以防止胃酸和消化道酶对药物的破坏。同时，由于多是肛门给药（除贴剂），直接作用于痔疮部位，吸收比口服药快得多，效果也能得到更大的发挥。

外用药物治疗痔疮的应用比口服药更为普遍，在数据上也有所体现，2018 年 4 季度，内服和外用药物在广州痔疮用药零售市场份额分别占比为 37.7%和 62.3%，栓剂是外用剂型中的佼佼者，其销售额占该季度外用剂型总销售额的 67.7%。

根据目前肛肠疾病的发病趋势,本品属于水溶性凝胶剂,其剂型明显优于目前市售产品,再加上显著的临床疗效,独家产品,知识产权保护,完全能够获得可观的经济效益和社会效益。

### 目前进度

已完成处方工艺等相关研究内容。

### 合作方式

专利技术转让;合作开发肛肠专科医院制剂。

## 184. 儿童湿疹凝胶(中药注册分类 1.1)

### 适应症

具有清热燥湿,祛风,透疹,消疮,止痛,止痒,杀虫,抗菌,消炎,收敛,止血的功效。用于儿童湿疹,风疹,热痱,蚊虫叮咬,皮肤干燥,过敏,瘙痒,红肿等。对成人的上述症状及虫咬伤等症也有同样效果。

### 项目简介

据有关临床介绍,儿童用皮肤药膏有:糖皮质激素(如:地奈德乳膏、丁酸氢化可的松乳膏、醋酸地塞米松乳膏、糠酸莫米松乳膏、丙酸氟替卡松乳膏、卤米松乳膏、曲安奈德益康唑乳膏),钙调神经磷酸酶抑制剂(如:他克莫司软膏、吡美莫司乳膏),抗真菌(如:舍他康唑乳膏、萘替芬酮康唑乳膏、特比萘芬乳膏、布替萘芬乳膏),抗病毒(如:阿昔洛韦乳膏),抗细菌(如:夫西地酸乳膏、红霉素软膏、莫匹罗星乳膏),及丹皮酚软膏等。还有一部分是抑菌制剂产品,主要是以化药加中药,其中,多数含有糖皮质激素类成分,纯中药制剂的极少,属于儿童外用的则更少。

本品是由苦参、菊花、金银花、鲜芦荟、艾叶、薄荷、荆芥、冰片、留兰香油等九味中药组成。是在儿童专科医院制剂验方的基础之上,根据中医药理论和各味药材的化学成分及药理作用,进行科学的配伍而成。并利用现代制剂技术,优化提取工艺,在经过无数次试验和反复调整而制得的,确保了产品的稳定性、安全性和有效性。

### 项目知识产权状况

已申请专利。专利申请号:201710307637.9

### 市场及经济效益预测

据国内有关报告,2008年我国皮肤外用药的市场规模约为86亿元,2015

年上升至 177 亿元，年复合增长率为 10.9%。2018 年中国外用药市场份额：化学药占皮肤病用药 70%，其次是中成药，占约 30% 的市场。

本品为儿童皮肤外用凝胶，为水溶性凝胶，纯中药产品，无任何激素、抗生素和有害化学成分添加，皮肤感舒适，无污染，无刺激，无任何不适感。与市场同类产品相比，有着明显的中药制剂优势，除儿童使用外，成人皆可使用。在该样品的疗效研究试验中，有效率达 99.6% 以上，无任不良反应，深受患者好评。

本品为自主研发，专利保护，独家拥有，有着得天独厚的产品优势，在皮肤外用药市场竞争中，定能获得可观的经济效益和社会效益。

### 目前进度

已完成处方工艺、质量、稳定性等临床前研究内容。

## 185. 口洁清喷雾剂（中药注册分类 1.1）

### 适应症

具有清热解毒，散风降火，散结消痈，利咽，凉血、消肿，抗菌，抗炎，抗病毒的功效。

用于口、舌，牙龈，咽喉肿痛，急、慢性咽炎等口腔炎症。以及预防拔牙、修牙后的创面感染，日常清洁口腔和口气等。

### 项目简介

口腔炎症是指口颊，舌边，上腭，齿龈等处发生溃疡，周围红肿作痛，溃面有糜烂的现象。口腔溃疡是口腔黏膜疾病中发病率最高的一种疾病，普通感冒、消化不良、精神紧张、郁闷不乐等情况均能偶然引起该病的发生，好发于唇、颊、舌缘等，在黏膜的任何部位均能出现。经过临床及免疫学研究，认为其病原为病毒感染，而导致口腔溃疡的两种病毒分别为人类巨细胞病毒和 EB 病毒，一旦感冒、情绪压力大、身体疲倦或精力不足，免疫力差时，病毒就会发作。

本品由穿心莲、山银花、菊花、板蓝根、玄参、甘草、薄荷、桉油等八味中药组成。针对口腔炎的发病机理，以中医药理论为基础，结合临床验方和传统的治疗组方，查阅了大量的相关文献资料，并将传统的制备工艺和现代制剂技术相结合，优化配制而成。

### 项目知识产权状况

已申请专利。专利申请号：201710305495.2

## 市场及经济效益预测

口腔喷雾剂占据国内市场的有国外产品和国内产品，国内产品占主导。国内产品主要有两大类，一是国药准字号产品；二是消杀类产品。在这些产品中，中药成份类占大多数。据国内有关报告对“2020年口腔喷雾剂现状分析”，以及“2020-2025年口腔喷雾剂前景发展报告”，国内口腔喷雾剂产品拥有较大的市场发展空间，对中药口腔喷雾剂的市场前景给予了充分肯定。

本品为纯中药制剂，口感适宜，无不良气味和刺激性。无任何激素、抗生素及有害化学物质添加，自主研发，专利保护，独家拥有。产品质量稳定，疗效确切，老幼皆宜。凭借以上优势，一定可以获得丰厚的经济效益和社会效益。

## 目前进度

已完成处方工艺等相关研究内容。

## 186. 美洲大蠊复方外用乳胶（中药注册分类 1.1）

### 适用范围

外伤，烧烫伤

### 项目简介

康复新液是美洲大蠊由乙醇提取经过精制而得到的生物制剂，主要含有 18 种氨基酸、生物多肽、核苷类和多元醇类等生物活性物质。康复新液具有抗菌、消炎、镇痛、促进组织愈合、提高人体免疫力等功效，临床上主要用于治疗烧伤、烫伤、瘰管、胃溃疡，十二指肠溃疡等疾病。紫草也称紫根有良好的抗菌、抗肿瘤、抗病毒、抗炎、抗过敏、保肝降酶等作用，具有相当高的药用价值。紫草油、膏常用于治疗轻度水火烫伤，具有较高的滋润度，可以保护修复皮肤，且紫草药性温和，无任何副作用。

美洲大蠊复方外用乳胶是美洲大蠊提取物和紫草油的复方制剂，用于烧烫伤和外伤的外用乳胶，该组合型药物对烧烫伤产生的治疗效果显著，且烧烫伤恢复后形成的瘢痕面积更小。

### 项目知识产权状况

申请发明专利《一种中药组合物、其外用乳胶及其制备方法和应用》

### 生产使用条件

美洲大蠊有效成分提取物、紫草提取物均可实现原料产业化生产。

美洲大蠓复方外用乳胶由以上两种有效成分加入乳化剂和凝胶基质后，制得 O/W 型乳胶。生产方便，质量稳定且治疗效果良好。

### 市场及经济效益预测

相比于市售的烧烫伤药物，该乳胶具有网状结构中，其性质柔软，吸水性强且粘附性好等优势，同时隔离外界的病原微生物等有害物质，对伤口起到一定的保护作用。该产品成本低，治疗效果好且无任何毒副作用，一旦被市场所接受，会带来丰厚的经济效益。

### 目前进度

目前美洲大蠓有效成分的提取和紫草油的生产已具备成熟的工艺；复方外用乳胶制剂正在进行药学研究。

## 187. 桑芪片（中药注册分类 1.1）

### 适应症

单纯性肥胖（原发性肥胖）

### 项目简介

随着经济的快速发展和人们生活水平的提高，肥胖在全世界成为一个日益严重的问题，肥胖不仅会加剧健康问题，还会造成巨大的经济成本。目前，肥胖症的主要治疗方案包括生活方式干预、药物治疗和减肥手术。它们的治疗机制多种多样，但由于多种因素，减肥效果有限。此外，它们也有很多缺点，如体重恢复、药物相关毒性和术后并发症。目前国内市场唯一批准的减肥药物奥利司他，伴有严重的毒副作用，包括胃肠道胀气、油性大便等，严重影响了人们的日常生活和药物的使用。由于肥胖的机制复杂，到目前为止的数据表明，几乎不可能通过对中枢神经系统的影响改变食物和能源消耗，而不在同一时间对大脑其他区域产生影响。因此，新型减肥药最好是针对多个靶点，且副作用更少，它们不仅可以减轻脂肪组织的重量，还可以调节或纠正糖脂代谢的相关失调。研究发现，中药复方制剂黄芪散在减肥方面有很好的前景，并且起减肥效果的主要是其中黄芪和桑白皮两味药，研究发现黄芪和桑白皮对肥胖和糖脂代谢都有较好的调节作用。因此，本课题组为了临床需求，以黄芪散减方为研究对象，探索中药复方制剂黄芪-桑白皮对单纯性肥胖的疗效。

《圣济总录》卷五十九：黄耆散

处方：黄耆 1 两（锉），桑根白皮（锉细）1 两，葛根（锉）2 两。

制法：上为散。

功能主治：三消渴疾，肌肤瘦弱，饮水不休，小便不止。

用法用量：每服3钱匕，煎燂猪汤，澄清调下，不拘时候。

摘录《圣济总录》卷五十九

### 市场及经济效益预测

据《中国居民营养与慢性病状况（2020）》报告显示，有超过50%的成年居民超重或肥胖，6-17岁、6岁以下儿童超重/肥胖率分别达到19%和10.4%。目前国内唯一批准的减肥药物奥利司他因为其严重的副作用，不被患者所认可。因此，对于肥胖和超重患者的体重控制成为迫切的临床需求。

### 目前进度

已完成质量控制、药效测定等临床前研究内容。

## 188. 更年舒颗粒（中药注册分类1.1）

### 适应症

滋补肝肾，养血调经，除烦安神。用于肝肾阴虚所致的绝经前后诸症，症见头面烘热，潮热面红，腰膝酸软，足跟疼痛，手足心热，汗出，心烦不宁，失眠多梦，月经先期量少；围绝经期综合征见上述证候者。

### 项目简介

更年舒颗粒为临床经验方，将张仲景《金匱要略》酸枣仁汤等传统名方组合化裁而来。围绝经期综合征基本的临床表现为月经紊乱，此为阴血亏虚所致，当以养血调经以固其本。所见面部烘热、潮红、多汗、忧虑、抑郁、易激动和失眠等植物神经紊乱症状，当配伍应用养血、养血安神之剂，进而组成一剂特色鲜明、标本兼取、古方新用的治疗围绝经期综合征的复方制剂。

### 市场及经济效益预测

据WHO统计，1990年全球约4.6亿妇女年龄在50岁以上，估计到2030年，这个数据将增长到12亿。根据流行病学的统计估算，目前中国围绝经期妇女约计1.2亿，其中临床表现围绝经期综合征的可达1亿人。鉴于围绝经期综合征对广大中老年妇女造成的危害，HRT存在的不良反应，以及中药品种所占市场份额甚低，中医药治疗优势未能充分发挥出来，故开发体现中医药特色的疗效上乘、用药安全、质量稳定可控的中药品种，具有重要的临床意义。

### 目前进度

目前已完成，提取工艺、处方研究、质量标准建立等临床前工作。

### 189. 铁霜安神颗粒-无毒朱砂安神丸新型中药制剂（中药注册分类 1.1）

#### 适应症

用于治疗严重失眠、抑郁、一般失眠、潜睡眠。

#### 项目简介

铁霜安神颗粒由 5 味药组方，对肝郁气滞、心血失调以及抑郁引起的重度失眠。

#### 项目知识产权状况

申报专利

#### 生产使用条件

有常规设备，常规提取、分离条件，常规生产线。

#### 市场及经济效益预测

朱砂安神丸为自古第一重镇安神要药，本制剂为古方朱砂安神丸，在国家自然科学基金面上项目（81573586）资助下，我们实现了用无毒铁霜替代毒性巨大的朱砂，实现药效不减，毒性剔除的目的。药效学试验表明铁霜安神颗粒与朱砂安神丸等效，但其几乎无毒性。厂家需要投入约 5000 万人民币购买专利（2000 万人民币购买专利）和申报完成此制剂（药学、药效、毒理和临床研究约需 3000 万人民币）。预期年销售额在 2 亿人民币（利润 1 亿人民币）。可望实现安神中药制剂第一药（无毒）。

#### 项目进度

方剂配伍研究已完成，药效学实验完成，催眠机理试验正在进行。方法主要包括薄层色谱鉴别，HPLC 多指标定量，HPLC 定量指纹图谱共同控制质量。

### 190. SG 抗病毒口服液（中药注册分类 1.1）

#### 适应症

病毒性感冒，禽流感，出血热早期。抗病毒药、禽流感，与其他药物配合使用治疗流行性出血热早期病症。

#### 项目简介

SG 抗病毒口服液为棕色或棕褐色液体，由 10 味药组方，对病毒性感冒引起的发热，嗓子肿痛有良好疗效，对禽流感初期有疗效，与其他药物配合使用

治疗流行性出血热早期病症。

## 市场及经济预测

病毒类感冒发病率很高，而且抗生素不起疗效，本品规格 5ml，10ml，可以配合其他药物对病毒性感冒起到治疗作用。本品是在中药注射剂(肌肉注射)基础上增加 2 味药后制成，消除原制剂可能发生的不良反应。缓解病毒性感冒对心、肺产生的副作用。所用药材成本低廉，制剂附加值高。由于用量大，将会带来显著经济效益。特别是对于病毒性感冒初期，SG 制剂疗效显著，SG 抗病毒口服液有较好的预防禽流感的作用。

## 项目进度

建立了制剂工艺和初步质量标准。方法主要包括薄层色谱鉴别，多指标定量，定量指纹图谱共同控制质量。

## 191. 乳疾康软胶囊（中药注册分类 1.1）

### 适应症

用于治疗乳腺增生、乳腺纤维瘤、乳腺炎、乳腺癌早期等乳腺疾病。

### 项目简介

乳疾康软胶囊由 14 味药组方，对肝郁气滞、冲任失调引起的乳腺增生有疗效，进而预防乳腺癌。

### 项目知识产权状况

无专利限制。

### 生产使用条件

有常规设备，常规提取、分离条件，常规生产线。

### 市场及经济效益预测

乳腺增生发病率高，且可癌变成乳腺癌，生长时间越长，恶变几率会越高。本课题组开发的乳疾康是根据经验颇丰的老中医，多年临床实践筛选出的治疗乳腺增生等疾病的效方。本品寒温并用，辛苦兼收，血瘀痰结并调，制方为软胶囊，服用方便，无毒副作用且临床效果迅捷确切。

本项目市场潜力巨大，所需药材资源丰富，价格低，开发成药品成本低，经济效益可观，有希望成为市场前景良好的天然预防性抗乳腺癌药物。

### 项目进度

初步建立了制剂工艺和初步质量标准。方法主要包括薄层色谱鉴别，多指

标定量，定量指纹图谱共同控制质量。

## 192. 一种抗类风湿的一类新药胶囊（有效部位制剂）（中药注册分类 1.2）

### 适应症

风湿，类风湿，痛风症。

### 项目简介

风湿病与高血压、糖尿病并称三大慢性病。是目前不能治愈、需要终身服药的疑难病之一。全国风湿、类风湿发病率为 1% 左右，有稳定而庞大的患者人群，市场容量很大。目前市场上仍然是老药占据优势，新药明显匮乏，尤其缺少安全，疗效高，治本的风湿病药物。

本品原料为药典收载品种，历代本草记载治疗风湿病的要药，主要用于治疗风寒湿痹，骨节疼痛，臃肿金疮及静脉炎等症。抗风湿作用确切显著。研究者长期对其进行研究。对其化学成分，药理作用，质量控制等方面进行了深入的研究。课题的前期工作得到了国家自然科学基金和辽宁省自然科学基金资助。

### 市场及经济效益预测

随着中国人口老龄化的加剧，全国风湿、类风湿病具有稳定而庞大的患者人群，市场容量大。因此，抗风湿药的市场前景非常广阔。本项目研究如获批准生产，进入销售平台期后，年创产值应在人民币三到五亿元以上，产品寿命周期约 15~20 年，具有巨大的经济效益和社会效益。因此，此项目具有广阔的市场前景。

### 目前进度

已完成了药学研究资料，包括：有效部位的筛选，制备工艺，质量标准，指纹图谱。原料药中试研究等。进行了药效学和毒理学研究。

### 合作方式及条件

需共同开发。

## 193. YLH 胶囊（有效部位制剂）（中药注册分类 1.2）

### 适应症

用于治疗乳腺癌。

### 项目简介

本品是以黑海常春藤皂苷 A1 为主要成分的组合物，从中药中提取获得。主要成分是目前国外研究热点。组合物主要包括黑海常春藤皂苷 A1，五加苷 K，牡丹草皂苷 B，Saponin Pe 等，质量总含量在 65~100% 范围内。疗效显著，安全性高。

### 市场及经济效益预测

本药的市场前景非常广阔。本项目研究如获批准生产，进入销售平台期后，年创产值应在人民币二到三亿元，产品寿命周期约 10~15 年，具有巨大的经济效益和社会效益。因此，此项目具有广阔的市场前景。

### 项目知识产权状况

已申请专利。

### 目前进度

已完成了药学研究资料，包括：有效部位的筛选，制备工艺，质量标准，指纹图谱。原料药中试研究等。完成了抗乳腺癌的药效学和毒理学研究、完成了药物代谢动力学研究。

### 合作方式及条件

需共同开发。

## 194. 碟脉平胶囊（中药注册分类 1.2）

### 适应症

心脑血管疾病

### 项目简介

苦碟子药材在我国有悠久的药用历史，具有清热解毒、排毒、止痛之功效。民间应用治疗阑尾炎、肠炎、头痛、牙痛等，主要药理作用有抗肿瘤、抗炎、镇痛、镇静及心血管方面的活性，临床上以提取物为组分的注射液在治疗心血管疾病方面取得了较好的效果，目前仅有两家生产。05 年被列入国家医保目录，临床需求量非常大，本项目克服现有注射剂不稳定，难溶解，有效成分损失特别大的缺点，将其开发为便于日常服用的口服制剂。

### 项目知识产权状况

已申请专利并获得授权。

### 生产使用条件

具备药材提取、化学合成设备和仪器

## 市场及经济效益预测

心脑血管疾病是一种严重威胁人类，特别是 50 岁以上中老年人健康的常见病，具有高患病率、高致残率和高死亡率的特点，即使应用目前最先进、完善的治疗手段，仍可有 50% 以上的脑血管意外幸存者生活不能完全自理，全世界每年死于心脑血管疾病的人数高达 1500 万人，居各种死因首位。2017-2020 年我国心脑血管药物市场持续增长，终端市场规模由 2397.8 亿元上升至 3694.3 亿元，年复合增长率在 15% 以上。碟脉平胶囊对不稳定型心绞痛患者有降脂作用，并进一步缓解临床症状，改善心肌缺血，减少心绞痛的发生，还有增加心输出量，降低外周阻力的作用，能有效缓解冠心病心绞痛症状，值得在临床上推广，可取得巨大的经济效益。

## 目前进度

药学方面，课题组确定了适于工业生产的提取纯化工艺，一改传统的石硫法，用水提取起步，采用吸附技术一步完成。不仅能最大限度提取有效成分，而且成分中有效成分含量高、杂质少、对环境无污染，又安全，成本可降低 30% 以上。更为重要的是，因为过去注射液主要以黄酮类水溶性成分为有效部位，使有效成分大大损失，现在增加了另一个脂溶性的有效部位，将会使活性进一步增强。目前的口服制剂是新的有效部位群，按中药五类申报。目前从原料中分离得到 60 余种单体化合物并累积了一定量专属性对照品，完成了包括指纹图谱在内的质量标准的制定及制剂工艺研究。在物质基础研究中，已指认指纹图谱中 80% 共有峰，并对 50% 以上成分进行了定量研究。在药理方面完成了注射剂的主要药效学和毒性、刺激性实验，尚需在此基础上重新进行口服制剂的药效和毒理学实验。

## 195. CM 降糖片（中药注册分类 1.2）

### 适应症

降血糖、改善并发症

### 项目简介

原料为药食同源品。在我国主要分布于东北地区，资源丰富。有与人参相似的“适应原”样作用，即能使机体处于增强非特异性防御能力状态，提高机体免疫力。前苏联曾将其开发为飞行员的保健品，并曾批准使用多种制剂治疗脑力和体力的过度疲劳。可提高动物的活动能力并阻止疲劳的发生。总皂苷可

明显提高小鼠常压耐缺氧能力，降低氧耗速率，拮抗异丙肾上腺素所致的心肌损伤，对组织中毒性缺氧和脑循环障碍有改善作用。

### 项目知识产权状况

已申报提取物专利，并获得授权。

### 生产使用条件

具备药材提取、化学合成设备和仪器

### 市场及经济效益预测

据世界卫生组织统计，糖尿病并发症高达 100 多种，是目前已知并发症最多的一种疾病。糖尿病死亡者有一半以上是心脑血管所致，10%是肾病变所致。因糖尿病截肢的患者是非糖尿病的 10-20 倍。临床数据显示，糖尿病发病后 10 年左右，将有 30%-40%的患者至少会发生一种并发症，且并发症一旦产生，药物治疗很难逆转，因此强调尽早预防糖尿病并发症。2020 年全球 TOP-15 降糖药合计销售收入 338 亿美元。CM 降糖片可作为预防治疗药物进入市场，估计其占 1/100 市场份额，其年销售额可达 3.3 亿美元，可以获得显著的市场效益。

### 目前进度

目前课题组已完成工艺、质量控制、药效物质基础的研究和对照品的累积，制剂学等工作。其中在质量控制标准研究中建立了 2 个定性鉴别以及 2 个含量测定方法；化学成分方面鉴定并累积 200 余种化合物，包括 50 余种新化合物。在前期对化学成分、药理活性和质量控制深入研究的基础上，我们采用了水提、大孔吸附树脂吸附等工艺确定了总皂苷的提取工艺，从成分的收率、纯度、含量、工艺繁杂程度，使用的溶剂，降低成本、安全等诸方面考虑，居国内外领先。在质量控制标准研究中，建立了 2 个定性鉴别以及 2 个含量测定方法，质量安全可控。主要药效学实验研究表明该药对四氧嘧啶、链脲霉素、外源性葡萄糖、肾上腺素所致的多种试验性高血糖动物模型均具有显著的降糖作用；一般药理学研究表明采用与临床相同的方式给药，对小鼠的精神、神经系统、自由活动及巴比妥钠阈下剂量诱导的睡眠均无明显影响。对狗急性毒性试验及长期毒性试验结果表明，未见动物出现血象、肝肾功能及 11 种脏器组织的毒性变化。以上研究证实该药安全、有效、可控。本项目曾进行了初步临床实验，初步临床实验表明，本项目对中医诊断为气阴两虚证消渴病患者，疗效显著，尤其对倦怠乏力、头晕、气短懒言、口渴喜饮、五心烦热、自汗、盗汗之气阴

两虚症状的改善效果更为明显。在初步临床观察中未发现一例副反应。实验及临床研究均表明该药质量安全可控，风险性小。

## 196. 猴耳环消炎片（中药注册分类 1.2）

### 适应症

抗菌消炎

### 项目简介

猴耳环早在明代就被医药学家李时珍收录在所著《本草纲目》记载的 1892 种中草药中。经古籍考证，《陆川本草》中提到猴耳环叶：凉血，消炎生肌；治烫伤，溃疡。民间传统以猴耳环枝叶煮水洗疮及化脓性伤口、湿疹等，去腐生新功效独特。猴耳环单味制剂具有抗菌消炎、活血散结、清热解毒、去湿敛疮的功效，在 2005 年已被收入《中国药典》，主要用于治疗上呼吸道感染，如：咽喉炎、急性扁桃体炎、肺炎及急性胃肠炎等，并且作为抗炎及呼吸道疾病药已得到广泛应用。目前该药处方为猴耳环嫩枝叶的水提浸膏，工艺简单、成分复杂，不符合现代医药发展的要求。

### 项目知识产权状况

已申报专利，并获得授权。

### 生产使用条件

具备药材提取、化学合成设备和仪器

### 市场及经济效益预测

急性上呼吸道感染简称上感，又称感冒。是包括鼻腔、咽或喉部急性炎症的总称。最常见的急性呼吸道感染性疾病，多呈自限性，但发生率较高。成人每年发生 2-4 次，儿童发生率更高，每年 6-8 次。全年皆可发病，冬春季较多。国内吸系统疾病用药市场 2017 年的增长率为 10.6%，市场价值达 40 亿美元。预计到 2021 年，该类药物市场的容量将达 200 亿美元，其中，抗炎药占 30% 的市场份额。猴耳环消炎片预估占抗炎药物市场份额 1/30，其年销售额可达 2 亿美元，也提高呼吸道患者的治愈率，兼有经济效益和社会效益。

### 目前进度

本课题组在对猴耳环的研究中，共分离鉴定了 100 余个对照品。发现了猴耳环中含有酚酸类、黄酮类、木脂素类、三萜、甾类和其他类化合物。其中酚酸类化合物为主要有效成分，具有较强的抗菌和抗炎活性。我们完成了猴耳环

总酚酸的提取工艺，测试了其对于金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、枯草芽孢杆菌、白色念珠菌具有显著的抑菌和抗炎活性，结果显示其抑菌活性是原制剂的 10 倍，抗炎活性是原制剂的 6 倍，从而确定猴耳环中的总酚酸为该药的有效部位，以此开发高效的有效部位新药，具有良好的前景。完成了猴耳环总酚酸进行提取和富集工艺的考察，总酚酸含量达到 60% 以上，在功效方面与原药材相比具有明显的优势。猴耳环总酚酸的开发符合中药五类新药来申报，目前已完成临床前的化学工作，建立了相应的质量标准，相关内容已申请两项专利，其中一项获得授权。

## 197. 治疗糖尿病肾病新药（中药注册分类 1.2）

### 适应症

扩张外周血管，改善微循环，清除自由基，抑制醛糖还原酶活性，有效治疗糖尿病肾炎。

### 项目简介

近年来，随着糖尿病发病率的增高，糖尿病性肾病也有逐年增多的趋势，成为导致糖尿病死亡的主要原因之一。糖尿病性肾病发病机制复杂，西药治疗降糖效果好，但改善糖尿病症状、抗糖尿病并发症效果不理想。目前治疗糖尿病性肾病的西药主要为血管紧张素转换酶抑制剂，如卡托普利、福辛普利等，钙离子拮抗剂类，氨基胍类药物等。中医临床上多采用健脾益气、补益肝肾、活血利水等治疗方法辨证施治。最新的研究报道显示醛糖还原酶抑制剂可以预防或逆转糖尿病肾脏改变。

本新药的有效成分组成明确，在前期药理实验中，表现出了显著的醛糖还原酶抑制、类 SOD、DPPH 自由基清除活性，以及潜在的刺激胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素的作用。本新药是多种有效成分以适当组合作用于不同靶点发挥协同作用，符合国际上的治疗糖尿病性肾病药物的研发方向，具有很好前景。本药将弥补西药的上述不足前期化学和药理研究工作已明确了有效成分组，制备工艺简单可行，生产成本低，利润空间大。

### 项目知识产权状况

有效成分的制备方法和医疗用途已申请专利。

### 生产使用条件

有常规设备，常规提取、分离条件，常规生产线。

## 市场及经济效益预测

近年来，随着糖尿病发病率的增高，糖尿病性肾病也有逐年增多的趋势，成为导致糖尿病死亡的主要原因之一。糖尿病性肾病发病机制复杂，西药治疗降糖效果好，但改善糖尿病症状、抗糖尿病并发症效果不理想。本药将弥补西药的上述不足前期化学和药理研究工作已明确了有效成分组，制备工艺简单可行，生产成本低，利润空间大。

## 目前进度

已经完成了大部分药效学研究和初步药理实验、毒性试验等，尚需进行系统的主要药效学试验和长期毒性试验。已初步确定了最佳生产工艺和质量标准。

## 198. 中药新药 P-1（中药注册分类 1.2）

### 适应症

肝损伤、肝纤维化。

### 项目简介

P-1 为从传统中药中制备得到的有效部位。在前期的研究工作中，P-1 在低、中、高剂量对  $CCl_4$  诱导的小鼠急性肝损伤和慢性肝纤维化均具有显著的保护和治疗作用，药效显著优于阳性对照药联苯双酚，有效剂量显著低于阳性对照药。且对实验动物未表现出毒性。作用机制研究表明，P-1 发挥肝保护活性的机制为抗炎症和氧化应激。

### 项目知识产权状况

有效部位制备方法和医药用途专利已申请。

### 生产使用条件

有常规设备，常规提取、分离条件，常规生产线。

## 市场及经济效益预测

目前的研究认为肝纤维化病变经过适当的治疗有希望延缓甚至逆转，而发展到肝硬化阶段则难以逆转。因而，阻止肝纤维化的形成与发展对防治肝硬化具有重要意义，但目前治疗肝纤维化化学药物存在副作用大、药效不显著等问题。中药抗肝纤维化有其特色和优势。

## 目前进度

化学、药效学工作、初步毒性实验已完成。

## 199. 金莲花提取的黄酮有效部位（中药注册分类 1.2）

### 功能主治

抗病毒，增强机体对传染病的抵抗力，清热解毒，消肿止痛，利咽爽口。

### 拟开发产品

口含片

### 项目简介

金莲花 (*Trollius chinensis* Bunge) 为毛茛科 (Ranunculaceae) 金莲花属多年生草本植物，分布于山西、河南北部、河北、陕西、内蒙古东部、辽宁和吉林西部。金莲花具有抗炎、抗病毒、抗氧化等活性，对上呼吸道感染、扁桃体炎、咽炎及急性中耳炎等有较好的疗效。金莲花中的化学成分主要为黄酮类，此外还有有机酸、香豆素、生物碱和挥发油等类型的化合物。据报道黄酮类化合物为金莲花的主要药理活性部位，本研究对金莲花总黄酮的提取纯化工艺进行深入研究，以期开发抗菌、抗病毒药物奠定理论基础。

利用紫外分光光度法，以总黄酮提取率为指标，利用单因素和正交试验考察了金莲花总黄酮的提取工艺条件，经工艺验证确定金莲花总黄酮提取率均值为 7%，并且此条件稳定可靠，重现性良好，适合工业化生产。利用大孔吸附树脂对金莲花总黄酮提取液进行纯化工作，以总黄酮产率和纯度为指标，利用单因素试验考察了大孔吸附树脂的纯化条件，最终工艺验证得到的总黄酮粉末纯度在 57 - 59% 之间，总黄酮产率在 4.5 - 4.9% 之间，工艺重现性良好。

### 项目知识产权状况

即将申请专利

### 生产及使用条件

具有中药提取及固体制剂的医药企业即可生产，无三废问题，无需投入特殊设备。

### 市场及经济效益分析

本品制备所需药材来源广泛，成本较低。我国人口的发病率较高，市场潜力巨大。如果投产，效益可观。

### 目前进度

已经完成总黄酮的提取工艺、中试放大试验。

## 200. 铁皮石斛提取的多糖有效部位（中药注册分类 1.2）

## 功能主治

增强机体免疫力，抗衰老，抗疲劳，促消化等作用。

## 拟开发产品

口含片

## 项目简介

铁皮石斛 (*Dendrobium officinale* Kimura et Migo) 为兰科石斛属附生草本植物，因表皮呈铁绿色而得名，俗称黑节草，为石斛之极品。铁皮石斛主要有多糖类、氨基酸类、微量元素、菲类及联苜类、生物碱类等化学成分[1]。现代药理学研究表明，铁皮石斛具有抗肿瘤、抗氧化、降血糖、增强免疫力等作用[2]。铁皮石斛在中医临床上主要用于热病津伤、口干烦渴、胃阴不足、食少干呕、病后虚热不退、阴虚火旺、骨蒸劳热、目暗不明、筋骨痿软。

铁皮石斛的多糖类成分具有增强机体免疫力的作用。小鼠实验证明，铁皮石斛多糖能够强有力地抵消实验条件下免疫抑制剂环磷酰胺的加入所引起的外周白细胞的剧烈下降，消除其破坏性的副作用；同时亦能促进免疫系统淋巴细胞产生移动抑制因子，有效地抵消环磷酰胺的加入所引起的提升移动抑制指数的副作用。铁皮石斛还可促进荷瘤动物巨噬细胞的吞噬功能。增强 T 淋巴细胞的增殖和分化及 NK 细胞的活性。并能明显提高荷瘤动物的血清溶血素值，提示铁皮石斛无论是对非特异性免疫功能，或是特异性细胞免疫以及体液免疫功能，均有一定的提高作用。铁皮石斛多糖体外抗氧化性能研究表明。铁皮石斛多糖对碱性条件下邻苯三酚产生的超氧阴离子、Fenton 体系产生的羟基自由基的清除作用和对烷基自由基引发的亚油酸氧化体系的抑制作用均有显著的效果，表明铁皮石斛多糖具有较好的抗氧化活性。

采用正交试验，优化水提法提取铁皮石斛中多糖，考察了提取时间、提取温度、料液比、提取次数对多糖提取率的影响，利用酶标仪测定多糖含量。确定多糖的最佳提取工艺，确定快速测定多糖含量方法，为铁皮石斛多糖的开发和利用提供参考。该提取工艺重现性良好，适合工业化生产。

## 项目知识产权状况

即将申请专利

## 生产及使用条件

具有中药提取及固体制剂的医药企业即可生产，无三废问题，无需投入特殊设备。

## 市场及经济效益分析

本品制备所需药材来源广泛，成本较低。我国人口的发病率较高，市场潜力巨大。如果投产，效益可观。

### 目前进度

已经完成多糖的提取工艺、中试放大试验。

## 201. 抗球菌、耐药球菌所致呼吸道感染制剂 FA（中药注册分类 1.2）

### 适应症

肺炎、支气管哮喘、耐药菌感染、抗病毒及金葡致二次感染

### 项目简介

FA 为治疗肺部感染的要药获得活性部位，可抗金黄色葡萄球菌、链球菌类，与青霉素合用具有明显的降低青霉素给药剂量、显著降低细菌毒性带来的肺部组织伤害，对感染带来的毒力有保护作用，FA 机制表现为抑制细菌生物膜形成及影响成熟生物膜、对细菌毒性蛋白表达、细菌繁殖有很强的抑制作用，可用于临床抗生素联合制剂，单独使用可减少细菌耐药性。

### 知识产权

有效部位制备方法和医药用途专利已申请。

### 生产使用条件

常规提取分离、制备条件。

### 市场及经济效益预测

细菌耐药性是 21 世纪全球关注的热点，抗生素在我国不规范使用导致的细菌耐药问题，引起了医学界的高度关注，卫生部出台的被称为《抗菌药物临床应用管理办法》的正式实施对西药抗菌药使用进行了严格限制，能否突破细菌的耐药性，找到有效的治疗药物，也成为治疗多种感染疾病的首要问题。本活性部位可做人、畜牧业两用型药物研发基础，潜在的经济效益大。

### 目前进度

提取工艺、药效学、部分机制工作、毒性实验已完成。

## 202. 高脂胆结石治疗药 DWP 制剂（中药注册分类 1.2 或保健品）

### 适应症

用于治疗高血脂致胆固醇型、胆色素型及混合型胆结石、胆囊炎等。

## 项目简介

胆结石已成为常见病、多发病，已逐步成为了外科常见的疾病之一，我国人群中胆结石的发病率高达 7%~10%，而且有逐年上升的趋势。目前，胆结石治疗手段，如胆囊摘除手术已在疾病治疗上已经取得了实质性的进展，但存在着严重的胆囊切除术后综合症，如术后消化不良、食欲减退等消化道症状，以及胆绞痛等胆道症状；近年，胆囊微创取石术对患者伤害小，但也存在复发率高等问题。西药治疗胆结石按其作用机制可分为胆汁分泌促进药和胆汁排出促进药，目的为缓解症状、控制炎症，预防结石发展和溶石治疗。但是，西药的品种较少且对肝功能损害较大，并且复发率高达 25%以上。中医认为，胆石多为痰瘀互结有形之实邪，多由情志不调、饮食不节、感受外邪等致脏腑功能失调，肝胆疏泄失职，肝胆湿热，胆汁郁结而成，常以清热利湿、舒肝利胆、理气止痛、清热通下等疗法。中药治疗胆结石具有价格低、疗效好、不良反应少的优点。

DWP 是由收载于中国药典的药食同源的中药经提取制成的口服固体制剂。本项目完成了胆结石治疗药 DWP 制剂的成药性初步评价研究工作，包括制备工艺的参数优化、质量标准和稳定性等药学研究；DWP 提取物在两种胆结石动物模型中均表现出显著的抗氧化活性及抗炎作用，能够显著降低血浆血脂、肝组织脂质水平及氧化应激水平，降低胆囊中脂质水平，对胆结石的形成具有显著的抑制作用，且多数指标显著优于阳性对照药，具有良好的研究开发前景，为后续系统的临床前研究奠定了基础。

## 项目知识产权状况

专利已授权。

## 市场经济效益预测

随着人们生活水平的提高和饮食习惯改变，胆结石的发病率逐步升高，严重影响了人们的健康生活，甚至带来生命的危险。胆结石的发病率可达 7%以上，若全国胆结石患 1% 采用 DWP 治疗，将有 90 万人，每人每月需要 1000 元，按 1 个月为 1 个疗程，平均需要 2~3 个疗程。那么，每年为企业创产值 18~27 亿元人民币。

本品属于中药创新药，药材资源丰富，国内南北方均有出产，且质量较稳定；DWP 所用药材为药食同源的中药，药效显著、毒副作用低。研究单位沈阳药科大学中药学院在中药新药研发方面实力雄厚，项目负责人具有中药新药研

究的丰富经验，曾获得国家新药证书（中药提取物和复方制剂类）2个，为本品的开发提供了坚实的技术保障。

### 目前进度

药学方面，课题组对 DWP 制备工艺经单因素分析，结合正交试验和人工神经网络方法已确定优化参数，并且工艺经逐级放大后基本稳定。通过对 DWP 提取物的薄层鉴别、检查和含量测定等考察，制定了 DWP 提取物的质量标准，并对其提取物进行了初步稳定性考察，包括影响因素试验、加速试验及长期试验。

药效学方面，课题组采用小鼠和豚鼠两种胆结石动物模型。小鼠胆固醇型结石模型表明 DWP 能显著减少胆结石的发生率，显著降低小鼠血脂水平，降低小鼠胆囊胆汁中胆固醇水平、升高磷脂和胆盐水平，降低小鼠肝脏脂质含量。豚鼠胆色素型结石模型表明 DWP 可显著降低胆汁总胆红素和游离胆红素、降低钙离子含量。同时，多项指标显著优于阳性对照药。

## 203. 一种治疗溃疡性结肠炎的中药新药（中药注册分类 1.2）

### 适应症

溃疡性结肠炎、改善肠道通透性以及肠黏膜屏障损伤

### 项目简介

该品种从我国传统中药中制备得到，该品种药材来源稳定、制备工艺简单、质量标准明确。适用于免疫功能紊乱、生活饮食不规律、环境因素、遗传因素、感染等多种因素导致的溃疡性结肠炎，能够改善体重减轻、腹泻、血便等主要症状，且作用显著强于阳性药美沙拉嗪。作用机制主要为调节炎症因子、提高清除自由基、增强抗氧化能力等。

### 研究进度

- （1）完成了有效部位及活性单体的制备工艺研究；
- （2）明确了药效成分组成；
- （3）建立了基于双标线性校正法的含量测定方法和质量标准；
- （4）完成了药效学研究。采用 UC 动物模型，对该提取物、有效部位、单体化合物对 UC 等相关疾病的疗效进行了药效学评价，结果表明该品种能够显著改善 UC 的病理特征；
- （5）经药理学、代谢组学研究，明确了其作用机制。

## 知识产权情况

已申报专利

## 生产使用条件

常规中药提取、制备，及固体制剂生产条件。

## 市场经济效益预测

溃疡性结肠炎的全球发病率和患病率不断增加，且作为一种终身疾病，缓解期和复发期交替出现，疾病负担重，严重影响患者的生活质量。其市场目标患者群体大，符合国家对中药新药的支持方向，经济效益前景巨大。

## 合作方式

前期介入合作开发。

## 204. 治疗更年期综合征和骨质疏松的 1 类创新药物（中药注册分类 1.2）

### 适应症

更年期综合症，骨质疏松

### 项目简介

据统计中国妇女的围绝经期综合征平均发病年龄为 50.6 岁，60%~75% 的妇女在绝经期可出现症状，其中相当部分患者症状较严重，患者饱受身心痛苦，且发生高血压、冠心病、骨质疏松引起骨折的危险性也增大，已成为严重影响中老年妇女生活质量的主要疾患之一。更年期综合征的治疗，通常采用雌激补充疗法，此法虽有很好的疗效，但因其中所用的雌激素可致生殖系统增殖性病变，特别是长期使用雌激素可增加心脑血管危险性、诱发乳腺癌等严重副作用，已明显限制了此法的临床应用。

本项目对怀槐树皮总异黄酮进行了深入研究，发现怀槐总异黄酮有效部位不仅具有明显的植物雌激素样作用，可明显改善更年期模型大鼠的各项指标，同时具有良好的安全性。药效学研究显示，怀槐异黄酮有效部位可降低因雌激素下降而引起的体重增加；显著增加血清中雌二醇、高密度脂蛋白水平，降低低密度脂蛋白含量；增加子宫系数，明显改善去势大鼠子宫萎缩状况，且无其他脏器方面的副作用。另外，还可明显增加骨密度，骨小梁的数目、厚度，显著提高骨量，改善骨的微观结构，显示了显著的骨质疏松治疗效果。

本项目已获得三项授权专利，并已完成了有效部位提取工艺、指纹图谱、质量控制研究，后续将进行药剂及药动学研究。怀槐异黄酮有效部位还没有相

关上市产品，有望开发为国家 1 类创新药，用于更年期综合征症状改善，骨质疏松防治。

### 项目知识产权状况

授权专利 3 项

- 1) 朝鲜槐提取物及其提取方法和用途，专利号：ZL200910010217.X
- 2) 朝鲜槐总黄酮提取物及其制备方法和应用，专利号：ZL201210491626.8
- 3) 朝鲜槐中提取的黄酮类化合物，专利号：ZL200810229961.4

### 市场及经济效益预测

年销售额 50 亿元以上

### 目前进度

本项目已获得三项授权专利，并已完成了有效部位提取工艺、指纹图谱、质量控制及药效学研究。

## 205. 中药新药 CWP (中药注册分类 1.2)

### 适应症

用于治疗或缓解功能性便秘、气滞血瘀等症。

### 项目简介

中药废渣是在药材采收、饮片加工、中药提取物制备等过程中产生的废弃物。中药提取废渣仍存有大量的纤维素、多糖、木脂素、皂苷类、黄酮类等成分，具有潜在的开发利用价值。目前我国的中药提取物市场规模巨大，提取废渣也造成了一定的污染，对中药提取废渣的综合利用研究亟待推进。

CWY 的生产目前主要被用于工业提取挥发油，我国每年 CWY 挥发油的需求量在 40 t 左右，药材提取 2%左右的挥发油后即被废弃，产生的废渣数量巨大。CWY 提取废渣中含有大量的多糖成分 (CWP) 值得被开发研究。

CWP 药理学活性实验表现出良好的治疗功能性便秘的作用和抗血栓的药理作用，可以显著提高大鼠的胃肠运动功能，减轻结肠的病变，具有显著的抗炎作用；并且 CWP 也具有显著的抗血栓的药理作用。因此，CWP 的开发不仅是废物再利用、节约资源，而且是一个非常具有前景的新药。

### 项目知识产权状况

即将申请专利。

### 市场经济效益预测

每年我国都有大量的 CWY 在被提取完挥发油后即被废弃,然而现存的提取工艺并未对其多糖成分造成破坏,提取废渣中有大量的多糖值得被开发研究。

本品制备所需药材残渣资源巨大,属于废物利用,环保可持续发展。市场潜力巨大,如果投产,效益可观。

### 目前进度

药学方面,课题组完成了 CWY 废渣中杂质的去除、活性多糖的富集、工艺路线筛选、参数优化;对活性多糖进行分离和分析,对多糖的结构进行了鉴定表征;

药效学方面,课题组对 CWP 调节功能性便秘和抗血栓的药效作用进行了研究。从大鼠的排便情况、小肠推进试验、结肠病理变化和血清 MTL 及 GAS 水平说明 CWP 表现出良好的治疗功能性便秘的作用,显著提高大鼠的胃肠运动功能,减轻结肠的病变。从小鼠的黑尾长度及黑尾发生率、凝血时间和血清 SOD、MDA 和 GSH 水平等指标说明 CWP 对小鼠尾血栓模型具有显著保护作用。

毒理学方面,CWP 给药剂量探索实验中,大鼠未见行为异常、腹泻和精神萎靡等现象,呼吸正常,皮肤淡粉色。解剖后取其心脏、肝脏、胃和肠道,肉眼观察未见变化。但需要按药品注册管理办法开展相关工作,需要企业资助完成。

综上,课题组的前期研究为 CWP 活性多糖资源丰富,药效显著、毒副作用低,研究基础深厚,具有可观成药性,后期需要与企业共同开发。

## 206. 中药新药 PMT (中药注册分类 1.3)

### 适应症

中药新资源及新的药用部位的发掘,开发抗糖尿病的新药。

### 项目简介

PMT 是一味在东北地区民间常用的中药材,常用作为同科属中药材的替代品,而 PMT 自身独特的药理作用并未开发。PMT 含有丰富的多糖、皂苷及黄酮、生物碱类物质,前期研究表明,PMT 提取物表现出显著的降血糖与降血脂作用,药理作用同阳性药二甲双胍相当,有开发为新药的重大意义。

### 项目知识产权状况

即将申请专利。

### 市场经济效益预测

随着人们生活方式的改变，糖尿病的发病率逐年增高。2015至2017年的增长达到了11.2%，其中2型糖尿病占90%以上，也就是说每10个中国人中就有1个患有糖尿病。

本品属于中药创新药，药材资源丰富，国内北方野生资源丰富，亦有规范化种植基地，且质量较稳定；PMT在降血糖药效实验中效果显著。研究单位沈阳药科大学中药学院在中药新药研发方面实力雄厚，项目负责人具有中药新药的丰富经验，曾获得国家新药证书（中药提取物和复方制剂类）2个，为本品的开发提供了坚实的技术保障。

### 目前进度

药学方面，课题组完成了地方药材PMT提取物质量标准的建立（工艺路线筛选、参数优化等），建立了PMT的指纹谱图并找到了PMT的特征成分，鉴定了其特征化合物的结构，通过LC-MS指认了相关的色谱峰。

药效学方面，采用C57BL/6小鼠制备糖尿病动物模型，结果表明PMT提取物表现出显著的抑制 $\alpha$ -糖苷酶活性及降血糖作用，能够显著降低模型组的血糖，提高脏器指数，且治疗效果与阳性药盐酸二甲双胍组相当。

毒理学方面，目前鲜有毒副作用的报道，我们前期给药剂量探索实验中，经过长期给药大鼠未见异常，解剖后各组织未见变化。但需要按药品注册管理办法开展相关工作，需要企业资助完成。

综上所述，中药PMT，资源丰富，药效显著、毒副作用低，研究基础扎实，成药性，后期需要与企业共同开发。

## 207. 丹参总酚酸片（中药注册分类2.1）

### 适应症

丹参总酚酸具有较强的抗氧化（抗脑缺血）作用，并且对脑组织细胞损伤和心血管系统都有一定的保护作用。它是丹参总酚酸粉针剂的协同用药，主要辅助治疗脑卒中。

### 项目简介

丹参总酚酸具有较强的抗氧化（抗脑缺血）作用，并且对脑组织细胞损伤和心血管系统都有一定的保护作用。丹参总酚酸是各种丹参制剂（如丹参注射液、丹参口服液、复方丹参注射液等）的主要药效成分。目前国内外无本制剂。

### 项目知识产权状况

已获国家专利。

名称：丹参总酚酸片及其制备方法

专利号：200810228809.4

### 目前已完成工作

已完成临床前研究工作，包括生产工艺、质量研究和稳定性。

## 208. 美洲大蠊提取物口腔膜剂（中药注册分类 2.2）

### 适应症

口腔溃疡

### 项目简介

复发性口腔溃疡 (recurrent oral ulcer, ROU) 在临床中主要是一种口腔黏膜病，同时也是比较常见的溃疡类疾病，又称之为“复发性口疮”，在我国医学中早有记载，并将其划为“口疮”，据调查显示，该疾病的患病率在溃疡类疾病中 20%左右，在口腔黏膜等疾病中占第一位。口腔溃疡目前发病因素尚不明确，随着病情的发展，会使患者出现疼痛、口腔黏膜破损、口臭、咽炎等情况，严重影响患者的生活质量。

目前该类口腔溃疡的治疗方式主要有：自愈、药物治疗、洗涤剂、激光等，诸如西瓜霜、含可卡因、四环素、樟柳碱以及拨尼松、西地碘、康复新液、复方氯己定地塞米松膜等。康复新液对口腔溃疡的控制效果明确，已被大量的文献及临床研究证明，康复新液联合其他治疗口腔溃疡的药物效果更好。国家儿童医学中心、首都医科大学附属北京儿童医院口腔科等系列临床试验证明康复新液治疗口腔溃疡的临床有效率为 86.0%，康复新液联合小儿清热片治疗口腔溃疡的临床有效率为 100.0%。虽然康复新液在治疗口腔溃疡上有显著效果，但目前市售的康复新液在治疗口腔溃疡方向存在着许多缺陷，如给药不方便、递送剂量不准确、液体易流淌从而浪费药物，以及液体稳定性差、携带不方便等。

本课题组为解决上述问题，研制了一种稳定性好、递送剂量准确、质量可控、使用方便的美洲大蠊提取物口腔膜剂。利用美洲大蠊提取物可有效治疗口腔溃疡的药理作用，以延缓溶解时长的高分子成膜材料作为药物载体，成功制备了一种美洲大蠊提取物口腔溃疡膜剂，大大提高了药物的稳定性及生物利用度，为治疗口腔溃疡提供一种用药选择。

## 项目知识产权状况

拟申请中国专利

## 市场及经济效益预测

预计到 2024 年，全球口腔溃疡治疗市场的价值将达到 13.5 亿美元，2019-2024 年期间的复合年增长率将达到 2.7%。

## 目前进度

已完成处方工艺、质量等临床前研究内容

## 209. 掩味型美洲大蠊外用凝胶（中药注册分类 2.2）

### 适应症

促进皮肤创面修复愈合

### 项目简介

皮肤作为人体最大最外部的器官，极易遭受创伤，因而皮肤创伤修复是外科常见的问题，也是外科领域的研究热点之一。据统计美国每年仅用于治疗慢性创面费用都高达 80 亿美元，因此皮肤创伤修复的研究对于提高患者的生活质量，减轻社会负担具有重要意义。随着现代科学技术在创伤治疗的应用，已发展出多种新的皮肤创伤修复技术，这些治疗技术已在临床治疗中相继使用，但还存在许多不足之处。与现代医学相比，中药对皮肤创伤修复具有独特的优势和良好的促愈疗效。近年来，传统中药用于创伤修复的研究已有大量报道，美洲大蠊作为传统中药，其上市产品为康复新液，有去腐生肌、促进肉芽组织生长和血管新生、加速机体病损组织修复再生、消除炎症和增强机体免疫等作用，在临床上尤对治疗溃疡和创面具有很好疗效。但目前市面上美洲大蠊的制剂单一，康复新液用于体表外伤时，常需采用棉签擦拭或淋抹等方式，但由于康复新液流动性强，难以保证在创面持续作用；同时康复新液气味腥臭大大降低了患者的服药依从性，因此限制了其应用方式及临床效果。本课题组为解决上述问题，研制了一种具有持久停留效果、携带方便、患者依从性良好的美洲大蠊外用凝胶制剂，且有效改善美洲大蠊特有的动物虫体类腥臭气味，为皮肤创伤愈合修护提供了一种新的用药选择。

### 市场及经济效益预测

我国每年慢性难愈合创面的治疗需求在 3000 万人次左右，而整个创面（包括各种手术切口）的治疗则在一亿人次左右，需求巨大。考虑到与其他治疗方

式的竞争关系，若该产品正式上市，按照每年 1200 元/年成本，理论空间高达 1200 亿元；若按照 15% 市场渗透率计算，市场规模高达 8000 万元。因其成本低、携带方便、患者依从性良好等优势，可以替代因成本高而无法普及的慢性难愈合创面的市场，重塑整个皮肤创面愈合的治疗市场。

### 目前进度

已完成处方工艺、质量、稳定性等临床前研究内容。

## 210. 黄厚止泻肠溶速释微丸（中药注册分类 2.2、2.3）

### 适应症

腹泻、肠易激综合征（IBS）、炎症性肠病（IBD：溃疡性结肠炎（UC）+ 克罗恩病（CD））

### 项目简介

IBS, IBD 为全球流行的肠道功能紊乱性疾病，全球范围内发病率 5%-10%，且发病率逐年升高，已成为世界上最常见的功能性胃肠道紊乱疾病之一。传统治疗药物包括氨基水杨酸类药物、糖皮质激素、免疫抑制剂等，但长期使用这些药物不良反应发生率及患者复发率高，且对重度患者疗效不佳。IBS、IBD 的发病因素多，治疗迄今无重大突破性进展，中医临床研究和系统评价表明了中医药治疗 IBS、BD 的特色和优势，其疗效及作用机制受到国内外专家学者的肯定。本课题组为发挥中医药在治疗 IBS 和 IBD 中的优势，查阅相关文献表明《太平圣惠方》第五十九卷的厚朴丸有治疗水泻的功效，并且已有黄厚止泻滴丸成功上市用于止泻，但滴丸受制备工艺的限制载药量低，服用量大，顺应性差；本品有效成分中挥发油占比高，易挥发，导致药物稳定性差，影响药效；干姜油等辛辣物质，对胃粘膜的刺激性大。本课题组为解决上述问题，研制了一种肠溶速释微丸以充分改善中药复方挥发油难固化、成药性差的特性，挤出滚圆技术引入爆破性丸芯，制备速释掩味微粒，充分提高有效成分生物利用度，为治疗 IBS, IBD 提供一种新的用药选择。

### 项目知识产权状况

黄厚止泻肠溶速释微丸的相关专利目前正在申请中。

### 市场及经济效益预测

基于 IBS, IBD 以成为全球性的肠道功能疾病，且发病率逐年升高，已成为化药研究的热点，市场上康恩贝的肠炎宁号称是肠炎之王（2019 年销售 8

个多亿)主要是针对感染性腹泻的,复方组分中药目前市场上还未出现相关药物,如果黄厚止泻速释微丸通过临床研究明确这个适应症则其市场空间巨大,因其为天然成分,副作用小等优势,可以替代部分治疗 IBS、IBD 的化学药物。

### 目前进度

已完成处方工艺、质量、稳定性等临床前研究内容。

## 211. 具有高含量稀有人参皂苷的人参益生菌发酵产品(中药注册分类 2.4、特医食品、保健食品)

### 适应症

用于体虚欲脱,肢冷脉微,脾虚食少,肺虚喘咳,津伤口渴,内热消渴,气血亏虚,久病虚羸,惊悸失眠,阳痿宫冷等

### 项目简介

人参皂苷为人参的主要药效成分,在人体内转化为次级苷后才能发挥药理作用。这些次级苷在人参中含量极低或自然条件下并不产生,而被称为稀有人参皂苷。稀有人参皂苷是人参实际上吸收入血发挥治疗作用的药效物质,但由于个体肠道菌群的差异,稀有人参皂苷在体内的转化效率不尽相同,导致人参活性成分的生物利用度存在一定的个体差异。

因此,为了增加稀有皂苷的含量,减少人为因素导致的个体差异,提高人参的利用效率,在较低的剂量下即可达到医疗保健的作用,本项目利用益生菌将人参皂苷高效转化为稀有皂苷 Rg3、Rh2 和 CK,优化了工艺条件,同时开发了一种药食两用的高含量稀有人参皂苷的乳制品,本项目还可用于稀有人参皂苷单体化合物的发酵生产。

本项目的优势在于不仅可以促进产品中人参稀有活性物质的积累,同时还可以充分发挥微生物转化的专一性以及益生菌发酵的无公害性,其发酵液可直接用于药品或食品的生产,无需提取分离操作,减少化学和生物污染的发生,减少企业的环保压力。

### 项目知识产权状况

一种制备稀有人参皂苷的方法,专利公开号: CN109971818A

### 目前进度

获得了高转化率的益生菌菌种,并已建立了转化工艺条件,同时开发了一种药食两用的高含量稀有人参皂苷乳制品的制备工艺。

## 212. 一类创新药物-抗肿瘤环肽（治疗用生物制品注册分类 1）

### 适应症

可优先开发治疗三阴性乳腺癌药物，其次肝癌或者其他癌症药物。

### 项目简介

环肽是一种很有前途的治疗药物，与线性肽相比，环结构的构象受到限制，增加环肽稳定性，降低了受体结合过程中的熵代价，增强了对受体和蛋白靶标的结合亲和力和特异性。环肽近十余年受到越来越多的关注，尤其是在药物发现领域。新环肽类抗生素 Teixobactin 和 Malacidin 由于新作用机制而成为“游戏规则颠覆者”。环肽适合探测和干扰蛋白质-蛋白质相互作用 (PPIs)，这是小分子化合物达不到的目标，还可用于开发治疗难治疗类疾病。一批环肽已经被批准临床试验和后期，预测着未来环肽将成为药物挖掘的一个重要领域。

环肽 F5 为自有知识产权菌种发酵获得的多肽类化合物。可抑制多种肿瘤细胞增殖如：人结肠癌、人肺腺癌、人鼻咽癌、人乳腺癌、鼠结肠癌、鼠胰腺癌细胞的增殖，活性强，IC50 在 nM 级别，活性优于曲沙他滨，且体外对正常细胞毒性较低；在体内抗三阴性乳腺癌和肝肿瘤活性研究中，当给药剂量在 100ng-900ng/Kg 时，可明显抑制小鼠肿瘤生长；机制研究表明其可诱导 G2/M 期周期阻滞，诱导细胞凋亡及自噬。

环肽 ME 为自有知识产权菌种发酵获得的多肽类化合物。对于 MCF-7、A549、HepG2 细胞均具有较强的抗肿瘤活性，其 IC50 分别为 0.65、2.42、36.02  $\mu\text{M}$ 。此外对人类致病菌 *B. subtilis*、*S. aureus*、*E. coli*、*P. aeruginosa*、*C. albicans*、*F. solani*、*P. chrysogenum* 细胞均具有较强的抗菌活性，其 MIC 分别为 0.91、0.45、0.91、1.82、7.24、7.24、3.62  $\mu\text{M}$ ；结论：ME 在体外显示出显著的抗肿瘤活性和抗菌活性，这表明 ME 可能是医疗行业新型抗肿瘤和抗菌剂的有希望的候选者。

显著下调 mTOR 的磷酸化水平，以及下调了 mTOR 上游 PI3K 和 AKT 的磷酸化水平，同时也下调了 mTOR 下游 4E-BP1 和 S6K1 的磷酸化水平。总结：显著性的抑制 mTOR 信号通路。

### 知识产权情况

具有自主知识产权

### 生产使用条件

微生物发酵、分离纯化、精制。

### 市场经济效益预测

发酵单位高，纯化便利，纯度可达 95%及以上

对三阴性乳腺癌药物、肝癌作用效果显著，且用药量极低，达到 100-900ng/kg 级别（小鼠）副作用小，安全性高。且当前临床缺乏有效治疗三阴性乳腺癌药物，市场前景广阔。

### 研究进度

完成菌种培养、发酵中试；完成体外和体内实验药理实验。

## 213. 一类创新药物-免疫抑制环肽（治疗用生物制品注册分类 1）

### 适应症

自身免疫病

### 项目简介

自身免疫病 (Autoimmune Disorders) 临床上常见自身免疫疾病有 70 余种, 包括系统性红斑狼疮 ( Systemic lupus erythematosus , SLE)、类风湿关节炎 ( Rheumatoid Arthritis , RA)、I 型糖尿病、多发性硬化病 ( Multiple Sclerosis, MS ) 自身免疫性肝炎 ( Autoimmune Hepatitis , AIH) 等。自身免疫疾病难以治愈, 大多数患者患病后需要长期甚至终身服药。

自身免疫性肝炎 (Autoimmune hepatitis, AIH) 是一种由肝脏组织耐受性缺失导致的慢性炎症性疾病, 多发于女性。临床以血清自身抗体异常升高、高  $\gamma$ -球蛋白血症以及血清转氨酶的异常升高为主要特征。肝组织病理学表现为可见淋巴细胞性碎屑样坏死, 伴有明显的淋巴细胞浸润, 汇管区和汇管周围区可见明显浆细胞浸润, 肝细胞有气球样变和凋亡的情况, 存活的肝细胞排列呈现花环状, 胆小管增生及结缔组织的沉着。损伤严重后可进展为肝硬化甚至肝衰竭。

环肽 S5 为自有知识产权菌种发酵获得的多肽类化合物。在体外可分别抑制 LPS 和 ConA 诱导的脾细胞增殖, 在 100-250nM 产生的抑制作用达到 2000nM 雷帕霉素相同的作用。在自身免疫性肝炎动物模型上, S5 在 6.25-25ng/kg 的药效达到 200ng/kg 雷帕霉素相同的作用, 未见副作用。机制研究表明, ConA 诱导肝损伤会导致 mTOR 激酶的异常激活, 这可能抑制了细胞自噬相关的功能加重炎症, 而 S5 可以通过抑制 mTOR 通路磷酸化从而降低这种效应达到缓解炎

症的效果。

### 知识产权情况

具有自主知识产权

### 生产使用条件

微生物发酵、分离纯化、精制。

### 市场经济效益预测

发酵单位高，纯化便利，纯度可达 95%及以上

对自身免疫性效果显著，且用药量低，6.25-25ng/kg 的药效即达到 200ng/kg 雷帕霉素（小鼠）效果。未见副作用，安全性高，对于需要终身服用免疫抑制剂患者，安全且有效的治疗药物的市场前景广阔。

### 研究进度

完成菌种培养、发酵中试；完成体外和体内实验药理实验。

## 214. 一类创新药物-抗感染多肽（治疗用生物制品注册分类 1）

### 适应症

可优先开发深层皮肤感染、眼药水等产品；由于作用机制不同，与其他抗生素合用，可产生协同增效的作用。

### 项目简介

感染性疾病已经成为全球性关注问题之一，细菌性感染尤其是各种超级耐药菌不断出现，开发可供临床使用的新型抗菌类药物迫在眉睫。

全国细菌耐药监测网年度调查显示，革兰阳性菌检出占比 29.34%，革兰阴性菌检出占比 70.66%。这些致病菌可引发皮肤、呼吸系统、血液、泌尿系统、中枢神经系统等疾病。

从院内 2329 份送检的伤口分泌物中分离到病原菌共 1394 株，阳性率高达 59.85%。经统计，革兰阴性菌占 65.06%，革兰阳性菌占 30.13%，真菌占 4.81%。最常见的革兰阴性菌为鲍曼不动杆菌（15.14%）、大肠埃希菌（14.06%）和铜绿假单胞菌（10.55%）。

Y24 和 Y30 是经过计算机筛选和设计获得、并经固相法合成的高纯度全新结构的多肽，具有独家知识产权。

Y24 和 Y30 在体外对 10 种常见致病细菌均有不同程度的相对较好的抑制活性。在小鼠背部全层皮肤切除创面感染模型上，对造模用的两个菌株鲍曼不

动杆菌和铜绿假单胞菌杀菌抑菌效果与左氧氟沙星效果相当,修复创面外观状态、伤口愈合程度、小鼠体重状态良好。

通过破坏细胞膜的完整性,使菌体内容物泄漏最终实现抑菌杀菌作用,不是通过与 DNA 结合发挥抑菌作用。

### 知识产权情况

具有自主知识产权,已经申请专利。

### 生产使用条件

固相化学合成、产物杂质少,生产难度不大。

### 市场经济效益预测

体表和深层感染类疾病发生率高,传统抗生素受耐药性细菌不断出新而产生完全或者交叉耐药性,亟需新型抗菌药物。

Y24 和 Y30 的化学结构完全不同于以往所有抗生素,无交叉耐药性,是抗生素药物的替代产品,市场前景广泛。

### 研究进度

完成化学合成;完成体外和体内实验药理实验。

## 215. 注射用抗神经痛活性肽(治疗用生物制品注册分类 1)

### 适应症

临床适用于三叉神经痛、牙痛、坐骨神经痛等各种神经痛以及偏正头痛、风湿痹痛、疑难杂痛等;对使用阿片类镇痛剂无效的的各种难治性疼痛。

### 项目简介

痛感本身及所伴随的一系列生理生化反应在不同程度上对机体是有害的,严重的疼痛甚至可以引起休克而危及生命。目前,镇痛的方法主要有药物治疗、外科手术、心理学疗法和特定部位刺激法等,其中药物治疗以其简便易行和镇痛完全等特点得到最广泛的应用。然而,临床应用的药物主要为吗啡类药物,但其严重的成瘾性限制了临床使用,为此研究作用强而又无成瘾的镇痛新药是目前国际医药界研究开发新药的焦点之一。

本产品属于生物技术药物领域,具有新结构、新机制、新靶点的临床疗效确切、且无成瘾的原创性镇痛药物。

全蝎,又名全虫,属名贵中药材。我国古代医学名著对其药用性进行了详细描述,具有息风镇痉,通络止痛,攻毒散结之功能,且我国早期药典一部就

收录了全蝎。从宋代以来，中医应用全蝎或蝎尾治疗疼痛已有两千余年尚未发现有成瘾现象，且是治疗各种神经痛、偏正头痛、风湿痹痛等普遍选用的天然药物，但全蝎止痛的有效成分一直不清楚。抗神经痛活性肽是从全蝎中分离纯化筛选的一种活性肽，利用自主知识产权的专利技术“原核细胞非融合可溶性表达体系”，在大肠杆菌细胞中已经表达获得与天然活性肽生物活性一样的重组多肽。初步体内药效学研究表明：抗神经痛活性肽在实验动物（大鼠、小鼠）醋酸扭体法、热板法、光热甩尾法、三叉神经痛试验中，具有确切的镇痛效果，尤其具有中枢镇痛作用。在小鼠扭体法，抗神经痛活性肽的ED<sub>50</sub>为0.275 μmol/kg；吗啡的为3.5 μmol/kg。在小鼠热板法，抗神经痛活性肽有效镇痛持续时间是吗啡的1.5倍。抗神经痛活性肽是通过作用痛感神经元细胞膜上Na离子通道而产生镇痛作用一新机制与新靶点，目前，国际上已有通过作用钙离子通道的镇痛药物—芋螺毒素上市。此外，也有作用于胆碱能受体、钙离子通道的其他镇痛药物正在研发中。

### 项目知识产权状况

抗神经痛活性肽的结构、功能、制备方法已申报中国发明专利，目前进入了实质性审查阶段。

### 生产使用条件

常规大肠杆菌的基因工程菌发酵与诱导表达、基因工程表达产物分离纯化、生物药无菌分装与冻干生产线。

### 市场及经济效益预测

疼痛是临床最常见的症状之一，尤其是三叉神经痛、牙痛、坐骨神经痛等各种神经痛以及偏正头痛、风湿痹痛、疑难杂痛等。目前，临床用于解除上述神经痛等的药物主要为吗啡类药物，但其严重的药物依赖性和精神依赖性限制了临床的广泛使用。抗神经痛活性肽具有比吗啡作用更强、作用时间更长、无成瘾的明显优势，可以作为成瘾性镇痛药—吗啡类药物的替代品，具有极其广阔的应用前景。

### 目前进度

已完成：1. 抗神经痛活性肽的药学研究；2. 基因工程菌的构建、培养、诱导表达以及表达产物分离纯化等工艺；3. 质量标准草案；4. 初步药效学试验；5. 初步急性毒性试验。

目前正按一类生物药临床前研究预期，系统开展药效、药理、毒理、药物

代谢动力学等研究。

## 转让方式

合作开发。

## 216. 基于肝癌靶向的抗癌止痛活性肽（治疗用生物制品注册分类1）

### 适应症

本品具有抗癌和止痛的功能，临床适用于肝癌的治疗，尤其是肝癌中、晚期患者的身心疾患的改善（止痛）。

### 项目简介

研制开发抗癌新药是目前国际医药界研究开发新药的焦点之一，尤其是我国肝、胃、肺癌和白血病发病较高，且有上升趋势，国家大力扶持这几类抗癌新药的研发，不仅是药物新剂型，高新技术的应用，改善现有抗癌药物的治疗指数，更注重拥有自主知识产权的创新药物研制开发。疼痛是临床上许多疾病最常见的症状之一，痛感本身及所伴随的一系列生理生化反应在不同程度上对机体是有害的，严重的疼痛甚至可以引起休克而危及生命。目前镇痛的方法主要有药物疗法、外科手术、心理学疗法和特定部位刺激法等，其中药物疗法以其简便易行和镇痛完全等特点得到最广泛的应用。然而，能解除剧痛、内脏痛、神经痛等的药物主要为吗啡类药物，但其严重的成瘾性限制了临床使用，为此研究作用强而又无成瘾的镇痛新药是目前国际医药界研究开发新药的焦点之一。

作为本课题所研究的起始物是一种名贵中药材，在我国的应用已有悠久历史，古代医药学名著中，如《诗经》、《开宝本草》、《本草纲目》等对其药用性进行了详细描述，具有息风镇痉，攻毒散结，通络止痛之功能，从宋代以来就广泛用于疾病的预防和治疗。现代（中）医药学研究表明该天然药物具有抗癌和止痛的作用，且古代和现代临床应用该天然药物治疗各种锐痛、钝痛及各种肿瘤均获肯定疗效，中医应用该天然药物治疗疼痛已有两千余年尚未发现有成瘾现象，但这种天然药物抗癌和止痛的有效成分一直不清楚。本课题历经十几年的研究，利用动物筛选模型，从这种天然药物中筛选出即具有抗癌生物活性，又具有止痛生物活性的多肽，且镇痛活性强于吗啡，抗癌生物活性总体评价优于阳性对照药—环磷酰胺。此外，委托上海浦东国家新药筛选中心进行人肿瘤细胞株体外试验，结果表明：该活性肽对肝、肺、白血病肿瘤细胞株有很强的抑制作用，但对胃肿瘤细胞则无效。

由于原料是名贵中药材，其有效成分含量极低（在千分之几），因而造成有效成分—活性肽的制备成本太高，无法实现新药研发和生产。鉴于这种实际问题，本课题利用生物技术，克隆到活性肽基因，并在大肠杆菌细胞得到非融合可溶性高效表达，且分离纯化的表达产物的生物活性与天然活性肽的相当。此外，活性肽的口服剂型处方及制备工艺已完成，实验动物模型生物活性相当时，口服剂量是注射剂量的约五倍。

由于我国肝、胃、肺癌和白血病发病较高，且有上升趋势，有些癌症，在伴随其恶性程度的发展而呈现疼痛—癌症，表现剧烈疼痛的癌症主要有肝癌、胰腺癌、骨癌等。基于抗癌止痛活性肽本身的特点和国内抗肿瘤药物市场的状况，课题组将产品定位在肝癌主动靶向方向，以使其临床适用症直接针对肝癌（因肝癌在我国发病率较高，且中晚期肝癌表现疼痛症状，目前没有针对性药物）。

为了更有效实现肝癌主动靶向给药，主动靶向的策略：首先是利用特定剂型表面的、针对肝细胞标记物的配体作为靶头，实现肝脏的靶向药物传递（注射剂型）；其次，以肝癌细胞表面特异性表达的标记物为目标（靶标），利用与该标记物特异性结合的小肽为配体而作为靶头，将该靶头与抗癌止痛活性肽形成融合物，从而实现抗癌止痛肽的肝癌细胞双重主动靶向。

### 项目知识产权状况

抗癌止痛活性肽结构、功能、制备方法等具有自主知识产权（已获得中国发明专利、PCT—世界知识产权组织专利合作条约专利、美国专利、欧盟实体国专利）。大肠杆菌细胞非融合可溶性高效表达质粒申报了中国发明专利。

### 生产使用条件

- (1)基因工程药物的发酵（细菌或酵母）设备；
- (2)生物大分子的分离纯化设备；
- (3)脂质体生产设备；
- (4)冷冻干燥生产设备（视最终产品是水针剂还是粉针剂）。

## 217. 基于 DNA 水凝胶的基因检测方法（第二类医疗器械）

### 用途

基因检测，SNP 检测

### 项目简介

随着个体化医疗及精准医疗的发展，人们对基因水平的辅助诊断，鉴别服务的需求日益增大。基因层面的现场快速即时检验（POCT）作为基因检测领域的一个细分市场展现出广阔的发展前景。本项目提供基于 DNA 水凝胶的基因检测方法，检测内容包括 DNA/RNA 检测、单核苷酸多态性（SNP）检测。利用本方法可以实现 DNA 或单碱基突变 DNA 的高灵敏度荧光可视或比色检测，可用于病变基因的检测、中药材等生物标本的基因检测和鉴定。例如，在与癌症相关的人类 p53 基因突变的 SNP 检测中，本方法的荧光可见检测灵敏度能够达到 10 fmo1。此外，我们在 PCR 产物长链 DNA 的 SNP 比色检测中也取得了良好的效果。

### 项目知识产权状况

属于自主研发课题。相关研究目前获得 2 项中国专利授权（授权号：201410757718.5；201710908981.3）

### 生产使用条件

具备基因检测及其试剂盒的开发资质的医药企业

### 市场及经济效益预测

随着个体化医疗及精准医疗的发展，基因层面的现场快速即时检验(POCT)展现出广阔的市场前景。基于本方法的基因检测试剂盒有望在对应的细分领域创造可观的经济效益。

### 目前进度

目前该项目处于实验室研究阶段。DNA 水凝胶的制备工艺较成熟，检测方法配方已进行优化，具备了开发相应试剂盒的基本条件。

## 218. 基于 DNA 水凝胶的过氧化氢及葡萄糖检测方法（第二类医疗器械）

### 用途

过氧化氢、葡萄糖检测

### 项目简介

本项目提供基于 DNA 水凝胶的过氧化氢及葡萄糖检测方法。我们制备了两种 DNA 水凝胶分别用于过氧化氢和葡萄糖的检测。所使用的 DNA 水凝胶该检测体系可以对复杂生物样品，如血清、眼泪、尿液中的葡萄糖实施直接原位检测。现在市场上销售的血糖检测仪的检测方法主要分为电化学法和光反射法两大类，本方法属于光反射法，用 DNAzyme 替代了过氧化蛋白酶，从而有效地降

低了成本。本方法中使用的 DNA 水凝胶具有独特的传感信号富集功能,使得本方法的检测灵敏度能够满足常规的血糖、尿糖、及泪糖的检测要求。本方法简便实用,不依赖任何仪器设备,具有良好的可重复利用性能,可结合试纸条或穿戴式材料实现葡萄糖的原位、快速、无痛比色检测,具有较好的市场前景。

### 项目知识产权状况

属于自主研发课题。相关研究目前获得 1 项中国专利授权(授权号:201310711003.1),申请 1 项中国专利(申请号:201711256475.7)。

### 市场及经济效益预测

随着糖尿病等疾病引起的血糖浓度异常人群的增加,针对血糖等体液中葡萄糖的检测市场容量也在不断扩大,尤其是体内葡萄糖的现场快速即时检验(POCT)、及无痛检测的市场需求也日益增大,因此,本方法经试剂盒化后有望在细分市场中产生较好的经济效益。

### 目前进度

目前该项目处于实验室研究阶段。DNA 水凝胶的制备及加工工艺较成熟,建立了较完整的检测体系,具备了开发相应试剂盒的基本条件。

## 219. 睡眠脐贴 F0 (第一类医疗器械)

### 适应症

失眠

### 项目简介

本课题组首次对薰衣草油中单体萜类成分F0进行了外用贴剂用于神阙穴改善睡眠障碍的效果研究。

F0,是从唇形科植物薰衣草中提取出的链状萜烯醇类化合物,同时也是薰衣草精油的主要活性成分。薰衣草精油是一种由50多种化学成分组成,适用于任何肤质并具有多种治疗功效的精油。现代药理实验已证明,薰衣草精油研究最为广泛,能有效缓解睡眠剥夺,改善睡眠质量,且不良反应少。本产品应用天然活性小分子与传统中医经络学结合,将F0合理配方后制成用于神阙穴的外用贴剂,改善睡眠紊乱者或需要睡眠而口服用药困难者(如儿童、老人及精神病患者)。

贴剂作为古代甚至当今治疗疾病的首选剂型之一,透皮吸收,疗效快,直达病灶。而神阙穴为人的脐部,位于腹部的中心位置,在人体经络学中,脐

部神阙穴对于人体具有很重要的功能，能调理身体机能。对于失眠的治疗在中医上神阙穴为重要穴位之一。贴剂与神阙穴的结合能够使药物通过脐部皮肤渗透和经络传导作用到达患病部位，从而发挥药效的一种传统医学治疗法。口服制剂需要每天服3-4次，本品则免除了忘记服用的顾虑，极大改善了患者的依从性。脐部是胚胎发育过程中腹壁最后闭合的位置，周围具有丰富的毛细血管和静脉网及神经末梢，使有效成分能够长时间(6-12 h)平稳地缓释进入体内，效果持久，避免了因口服不定时而导致在体内不均匀情况的发生。

在验证F0睡眠脐贴动物给药升高睡眠率、缩短睡眠潜伏期和延长睡眠时间的同时，将其与口服制剂进行相对生物利用度研究。结果表明，脐部给药具有显著的效果且起到缓释作用。实验结果如下：

### **(1)F0对小鼠及大鼠睡眠率、睡眠潜伏期和睡眠时间的影响**

大鼠：F0的睡眠率为60%，显著高于对照组。F0的睡眠潜伏期最短，显著低于阳性药地西洋，且睡眠时间最长。F0同时，神阙穴给药方式比口服和吸入给药方式的药效更显著。

小鼠：F0的睡眠率为70%，显著高于对照组。睡眠潜伏期最短，显著低于阳性药地西洋，且睡眠时间最长。对于薰衣草不同给药方式的比较实验显示，神阙穴给药方式比口服和吸入给药方式更显著。

### **(2)F0和L0（口服F0）的生物利用度比较**

与L0相比，F0的相对生物利用度为 $322.96 \pm 31.66\%$ 。

以上结果表明，F0给药神阙穴能提高大鼠和小鼠的睡眠率，缩短睡眠潜伏期，延长睡眠时间；神阙穴贴剂的生物利用度高于口服制剂，吸收和消除比口服制剂慢且长。

## **项目知识产权状况**

专利受理号：202110020473.8，一种神阙穴给药的外用安神助眠制剂。

## **生产使用条件**

贴膏剂生产条件。

## **市场及经济效益预测**

世界卫生组织公布的最新数字显示，失眠影响全球近1/4的人，进而抑郁症等精神疾病的发病率也逐年攀升。

中医内病外治法是最有效的疗法之一。它以安全、方便、效果明显而被古籍记载和延续至今应用。治疗通过皮肤渗透吸收，进入内脏达到目的。神阙穴

具有丰富的微循环、内皮细胞和微血管内皮细胞、瞬时受体电位类香草酸家族通道和内皮细胞分泌的神经肽，是药物传递的天然通道和载体。通过神阙穴与透皮给药相结合，药物通过神阙穴快速入血发挥作用。药物和经络穴位的双重作用可以达到改善睡眠的目的。

贴剂作为古代甚至当今治疗疾病的首选剂型之一，透皮吸收，疗效快，直达病灶。而神阙穴为人体的脐部，位于腹部的中心位置，在人体经络学中，脐部神阙穴对于人体具有很重要的功能，能调理身体机能。对于失眠的治疗在中医上神阙穴为重要穴位之一。贴剂与神阙穴的结合能够使药物通过脐部皮肤渗透和经络传导作用到达患病部位，从而发挥药效的一种传统医学治疗法。自古以来就将含有 F0 的挥发油或植物作为催眠和镇静剂加以使用的报导。

本产品应用天然活性小分子与传统中医经络学结合，将 F0 制成用于神阙穴的外用贴剂，改善睡眠紊乱者或需要睡眠而口服用药困难者（如儿童、老人及精神病患者）。本产品填补了 F0 神阙穴贴剂辅助治疗失眠的空白。

## 220. 明目固本膏（保健品）

### 用途

开发缓解视疲劳的保健药品对保护眼睛及其引起的相关疾病。

### 项目简介

本项目通过对已有古方的综合研究，选择上多从滋补肝肾，养阴补血立论，结合现有关于治疗视疲劳的中药品种，确定由熟地黄等组成的具有养肝明目、补肾益精或补血安神等功效的复方。具有补血滋阴，养阴生津，滋肾、明目、益气等功效，旨在开发一种安全，有效，稳定，质量可控，适于长期服用的缓解视疲劳的保健药。

### 市场及经济效益预测

西医治疗视疲劳综合症以对症治疗为主，多采用神经营养剂、镇静剂或局部滴用 B 受体阻滞剂，针对性弱。如临床广泛应用的萘敏维眼水，仅能暂时缓解局部症状，并不能增强抵抗疲劳能力。由于视疲劳患者眼球经常处于紧张状态，眼外肌和睫状肌代谢增加，造成代谢废物和氧自由基积累增加，进一步导致视疲劳加重，而花青素具有强大的抗氧化作用，推测其可以消除和缓解眼部疲劳综合征。花青素调节视疲劳已完成了临床试食研究。另外，应用手术治疗、视觉训练、棱镜矫正治疗视疲劳疗效较为肯定，但应用面窄，不能满足视疲劳

防治的需要。中医药治疗视疲劳，便成为重要的保健方法和手段。

### 目前进度

目前已完成，提取工艺、处方研究、质量标准建立等临床前工作。

## 221. 笑子酒/笑子颗粒（保健品）

### 项目简介

笑子酒是以中医学理论为基础，以临床实践为导向，自研自创的一种功能食品，包括炒酸枣仁等，具有较好的抗氧化、抗衰老、改善睡眠质量的保健功效，长期服用对人体无副作用。

笑子颗粒前身为酒剂，为了满足不饮酒人群服用，同时方便携带和储藏，根据其自身特点和功能食品相关要求，将酒剂改良为颗粒剂。

可清除自由基，预防心脑血管疾病；抵御衰老，美容肌肤；

保护肝脏及时清除体内垃圾；

增强机体免疫功能，抵御外邪入侵；

良好睡眠中降低血脂，呈现饱满精神状态。

### 市场及经济效益预测

衰老是生物必经的生理过程，但是衰老同时还意味着机体各项功能的退化、疾病的发生以及死亡，千百年来，人类从未停止过与衰老的抗争。两千多年前的秦朝，中国人已经开始探索“长生不老”的方法；中医学对衰老的探寻也颇有渊源，中医认为衰老机制主要包括肾虚致衰、心虚致衰、脏腑阴阳虚损致衰和情志致衰等，因此，笑子酒/笑子颗粒具有广泛的市场受众。

### 目前进度

目前已完成，提取工艺、处方研究、质量标准建立等临床前工作。

## 222. 预防及缓解老年痴呆的复方制剂（保健品、功能食品）

### 适用范围

保健品、药品

### 项目简介

老年痴呆症是老年人最常见的神经精神障碍之一，其常见的类型就是阿尔茨海默症(AD)。该病病程长，给个人、家庭和社会带来沉重的负担。全世界有

4000 万患者，每年新增 990 万，相当于每 2-3 秒就增加 1 位新患者，而我国每年新发病例约 180 万。临床治疗药物较少，且研发难度大。

本品为采用细胞工厂法生产的稀有皂苷类物质，对预防和治疗注射 A $\beta$  1-42 致痴呆小鼠学习记忆障碍具有改善作用。AD 模型小鼠体内研究发现，该物质具有改善小鼠形象识别能力障碍、空间记忆障碍和长时记忆障碍的作用，药效与抑制神经细胞线粒体凋亡途径、抑制神经炎症水平有关，可显著降低 Caspase-3、Caspase-9 活性，提高 Bcl-2 表达，具有抗神经细胞凋亡作用；此外，还可降低炎症因子 TNF $\alpha$ 、IL-6 含量，降低小鼠海马炎症小体 NLRP3 表达量。有望探索成为有效便捷的防治和保健养护药品及保健品。

### 知识产权情况

合作拥有知识产权

### 生产使用条件

现已开发由酒酵母细胞工厂生物合成，纯度可达 99%

### 市场经济效益预测

老年痴呆患病率逐年提高，但预防和治疗是当代医学的重点关注领域，尽管有一些药物在临床使用，但是药效有限。本品动物实验效果较好，不仅可用于患者，也可用于健康人体，没有毒副作用，安全性高。市场前景广泛。

### 研究进度

发酵制备完成中试；药理活性完成动物体内评价。

## 223. 具有降尿酸作用的益生菌复方制剂（保健品、功能食品）

### 适用范围

保健品、功能食品

### 项目简介

根据《2019 年中国痛风现状报告白皮书》显示，我国高尿酸血症患者人数已达 1.7 亿，其中痛风患者超过 8000 万人，而且正以每年 9.7% 的年增长率迅速增加。已经成为我国仅次于糖尿病的第二大代谢类疾病。尿酸是人体嘌呤代谢的最终产物，大量高嘌呤食物的摄入、嘌呤的异常代谢，以及肾脏功能的下降都可能导致高血尿酸的发生。高尿酸血症会导致关节及周围组织中尿酸盐的积累，引起痛风及其它并发症。外源的嘌呤类化合物部分在肠道内被分泌黄嘌呤脱氨酶的大肠杆菌代谢形成尿酸，然后被机体吸收；内源形成的尿酸有三

分之二通过肾脏排出，剩余的三分之一则由肠道排出，其中部分排出的尿酸会通过转运蛋白被肠道重吸收，因此通过增加尿酸在肠道内的分解和排出是一种降低血尿酸的潜在可行途径。

本项目为自主分离和筛选获得的多株自有具有较强尿酸降解能力的乳酸菌，属于卫生部印发的，可用于食品(保健品/婴幼儿食品)的菌种名单中的菌种。经高血尿酸模型小鼠体内实验验证，多株益生菌制剂均具有降低血尿酸浓度，促进尿酸排出的作用，并且可相应改变高血尿酸模型小鼠肠道失调的菌群结构。本项目开发的功能益生菌可作为膳食补充剂具有一定降低血尿酸的作用，可做为血尿酸的长期控制产品服用。

### 知识产权情况

自有菌株，完整发酵工艺，专利申请中

### 生产使用条件

乳酸菌发酵、离心、冻干设备

### 市场经济效益预测

目前仅日本出产一款产品；国内尚无相关产品，市场竞争小；高尿酸血症相关疾病发病率越来越高，预防和缓解症状所需要的药品或者保健品和食品，市场规模非常大。

### 研究进度

完成动物实验，完成发酵中试。

## 224. 具有降脂活性的益生菌复方制剂（保健品、功能食品）

### 适用范围

保健品、功能食品

### 项目简介

2019年发表在《柳叶刀(The Lancet)》的前瞻性城乡流行病学研究结果显示，来自五大洲的21个国家中年人的常见病发病率，心血管疾病最高，为5.7%；在死亡率上，心血管依旧排名第一，占总死亡人数的40%。引发心血管疾病有许多风险因素，如不能改变的遗传因素，而其他风险因素是可以通过药物或者生活方式的改变而修改的。膳食里饱和脂肪和胆固醇的摄取，会导致血液里的胆固醇水平升高，从而增加心血管疾病的发病率。而人体血清胆固醇水平受到定居微生物的影响，Hepner等人发现乳酸菌具有降低人体血脂血清胆

固醇的作用。因此可通过摄入降脂降胆固醇益生菌，降低引发心血管疾病的风险。

本项目为自主分离、筛选获得的多株自有具有较强胆固醇降解能力的乳酸菌，属于卫生部印发的，可用于食品(保健品/婴幼儿食品)的菌种名单中的菌种。经高脂高胆固醇模型小鼠体内实验验证，多株益生菌复配益生元的复方制剂均具有降低血清血脂胆固醇作用，并且可相应改变高脂高胆固醇模型小鼠肠道失调的菌群结构。本项目开发的功能益生菌可作为膳食补充剂具有一定降低血脂胆固醇的作用，可做为降脂产品长期服用。

### 知识产权情况

自有菌株，完整发酵工艺，专利申请中

### 生产使用条件

乳酸菌发酵、离心、冻干设备

### 市场经济效益预测

目前国内无明显标注“降脂益生菌”相关产品，市场竞争小。

### 研究进度

完成动物实验，完成发酵中试。

## 225. 肺源口服液（保健品）

### 功能

针对空气污染所致肺损伤、炎症。

### 项目简介

世界癌症报告预测全球癌症病例将呈现迅猛增长态势，由2012年的1400万人，逐年递增至2025年的1900万人，到2035年将达到2400万人。非洲、亚洲和中南美洲的发展中国家癌症发病形势最为严峻。数据显示，肺癌仍是最普遍和最致命的癌症。全球每年肺癌发病率超过110万，预测2030年亚洲国家的肺癌患者将增加90%，而我国是肺癌发病率最高的国家。2012年约新增180万患者并导致159万人死亡，其中中国约占此类病例的1/3以上。全球癌症患者激增，仅依靠治疗无法有效遏制癌症危机的蔓延，预防才是控制癌症最具成本效益的长期战略。

癌症的化学预防是预防癌症的一种重要方法。国外已经报到了从天然产物中发现了一些具有醌还原酶诱导作用的化合物，如从十字花科植物中发现的含

硫化合物 dithiolthiones (oltipraz, 奥替普拉)、sulphoraphane; 甾体类化合物如: withanolides; 黄酮类化合物如 7,4'-二羟基-3',5'-二甲氧基异黄酮等; 但是到目前为止, 国内还缺乏有关这方面的深入研究。我们从传统天然药物(药食同源品)中提取、富集、制备得到了具有肺癌化学预防作用的有效提取物, 可用于因环境污染所致肺亚健康、肺癌高危人群的癌症预防。

### 项目知识产权状况

功效成分的制备方法和医疗用途已申请专利。

### 生产使用条件

有常规设备, 常规提取、分离条件, 常规生产线。

### 市场及经济效益预测

癌症的高发病率和死亡率严重威胁人类生命安全。肿瘤的治疗药物种类繁多, 但是其治疗效果不尽理想。因此, 预防癌症的发生显得越来越重要。癌症的化学预防是最主要的一种预防方式, 国外已经报道、应用了一些天然提取物作为癌症预防的功能性食品或保健品。目前国内市场还少见以癌症预防分子靶标为目标的相关功能食品和保健品。我们研制开发的具有癌症化学预防作用的提取物具有广阔的市场前景和开发空间。

### 目前进度

已经基本确定了有效部位的制备工艺。该工艺方法简单易行, 以3种传统天然药物(药食同源品)为原料, 通过常规的工业提取、分离手段即可得到有效成分含量>50%的有效部位。前期药理实验表明: 我们制备得到的有效部位和其中含有的3个指标性成分具有很好的癌症化学预防作用。我们已建立了HPLC法定性检测有效部位中14个指标形成分的方法, 并建立了3种主要有效成分的含量测定方法, 可有效控制有效部位的质量。

## 226. 具有辅助改善学习记忆功能的茶饮品(保健食品; 食品)

### 功能

辅助改善学习记忆。

### 项目简介

茶是世界三大饮料之一, 中国是世界上最早发现和利用茶树的国家, 是茶的故乡, 有着悠久的饮茶历史和丰富的文化内涵。近年来不断发现茶具有多方面生理活性、医疗作用和保健价值, 茶的开发与应用日益引起国内外的重视。

茶花、茶种子中含有大量的糖苷类成分。茶总苷有较好的辅助改善学习记忆、抗炎的作用。我们前期研究发现茶总苷及部分单体糖苷具有能很好的改善痴呆模型小鼠的学习记忆功能，可作为神经退行性疾病的发病化学预防功能食品。

### 项目知识产权状况

有效成分的制备方法和医疗用途已申请专利。

### 生产使用条件

有常规设备，常规提取、分离条件，常规生产线。HPLC法定量分析测定主要有效成分，薄层色谱定性分析鉴别特征成分。已经过初步方法学考察，重复性好、专属性强。

### 市场及经济效益预测

近年来，随着随着人们回归自然倡导绿色生活的理念逐渐兴起，药食同源品的进一步开发利用有这广阔的市场前景。茶的保健作用广为认可，日本、韩国等国家已经开发出了多种与茶相关的保健食品和药品。我国是产茶大国，而茶花、茶种子一直作为废弃物处理。而随着茶花和茶种子中化学成分和药理活性的深入研究，茶总皂苷、茶黄酮在药品、食品、化妆品多个领域内都有广泛的应用。同时多种茶皂苷、黄酮苷单体的分离制备能满足建立相关质量标准的需要，并有利于茶总苷在食品、药品开发领域的进一步应用。

### 目前进度

已经基本确定了茶总苷的提取工艺。该工艺方法简单易行，以榨油后的茶子和茶花为原料，通过常规的工业提取、分离手段即可得到含量>80%的茶总苷，经进一步分离纯化可得到>90%的茶总苷。利用可工业化的色谱方法可以制备得到30余种单体茶皂苷和茶黄酮标准品(20余种为未见文献报道的新化合物)。

## 227. 烟草及环境颗粒肺部损伤保护花茶饮品（保健食品；食品）

### 功能

用于烟草致癌物及环境颗粒造成的慢性肺损伤及癌变保护

### 项目简介

烟草是我国是我国主要税收来源产业之一，因而代表着我国有巨大的吸烟人群。而吸烟除可能诱发肺癌之外，对所有吸烟人群（包括二手烟受众人群）来说烟草致癌物带来的长期慢性肺部损伤及导致的呼吸功能下降是吸烟人群所面临的更为重要的健康问题。而呼吸系统损害不光是吸烟人群所面临的问题，

随着城市空气环境的恶化，城市环境空气颗粒如 PM 2.5 等所造成的肺部损害正逐渐侵蚀城市人群的呼吸系统。而某些特殊环境的工作人员，如畜牧业从业人员所面临的环境颗粒及粉尘更是会加速肺部的损伤。因而具有烟草致癌物及环境颗粒造成的慢性肺损伤及癌变保护功效的可长期服用的饮品（食品）将具有极大的市场。

本项目以日产饮用的花茶及日常食用食品中活性分子所开发的花茶及功能食品具有烟草致癌物及环境颗粒所致肺部细胞氧化损伤、癌变的保护功效。该产品具有纯食品来源原料、体内外活性确切等优点。

### 项目知识产权状况

有效成分的制备方法和医疗用专利申请材料准备中。

### 生产使用条件

有常规设备，常规提取、分离条件，常规生产线。

### 市场及经济效益预测

随着人们对健康的重视，对于慢性疾病的预防及治疗整逐渐被人们所重视。而在工作及生活中服用能够预防疾病的功能食品也逐渐成为现代白领等工作人员的日常保健形式之一。项目产品受众群体为吸烟人群、特殊环境工作者及城市空气污染受众人群，在产品需求面广的同时，所得产品具有口感好、长期服用安全性高等特点，因而经济效益具有较强的预期。

### 目前进度

已经基本完成产品的有效部位提取方法的建立及多批次的体内外活性确认工作。

## 228. 辣木籽果仁膏（功能食品、保健品）

### 适应症

本品为药食两用植物。对糖尿病脑病表现良好的神经、心肌缺血和肾缺血再灌注损伤的保护作用，以及抗肿瘤活性，抗菌，抗氧化，护肝，降低胆固醇，降血糖、血脂等药理作用。可用于降低脂肪，降胆固醇，降血压，降血糖，增强免疫力，治疗贫血，护肝等。

### 项目简介

“辣木籽”是辣木树的种子。原产于印度，19 世纪至今，在中国引种栽培。辣木籽是一种药材，与西洋参、灵芝合称为“世界三宝”。美国华盛顿大

学、普渡大学、英国莱斯特大学、危地马拉的卡罗那所大学都有详细的研究报告。日本人也称辣木树为不可思议的树，被西方科学家称为“上帝赐予人类珍贵的礼物”。

辣木籽中富含矿物元素、可溶性纤维、蛋白质、油类（油酸、异油酸、反油酸，甘油单油酸酯、棕榈酸）、多糖、多酚和黄酮、维生素、甾醇、生物碱等，并具有人体无法自行合成及合成速率赶不上身体所需的必需氨基酸，具有很高的营养价值。

“辣木籽果仁膏”为国内首创，独家研究开发。采用现代的高效破碎、剪切、均质技术，提取有效成分，保留其精华。保持产品的原汁、原味，无任何调味剂及化学成分添加，无不良异味，服用方便，是一种优质的天然保健食品。

### **项目知识产权状况**

正在申请中。

### **市场及经济效益预测**

据国际糖尿病联盟发布的第八版全球糖尿病概览显示，2017年中国糖尿病患者人数(1.144亿)位居全球第一。据《中国高血压防治现状蓝皮书 2018版》发布。全国年平均新增高血压患者1000万人，年龄越大，高血压患病率会随之上升。目前，我国18岁及以上成人高血压患病率为27.9%。农村高血压患病率(28.8%)高于城市(26.9%)；男性高血压患病率高于女性。据《中国成人血脂异常防治指南（2016年修订版）》指南显示，中国成人血脂异常总体患病率高达40.4%。中国的三高人群已有3亿，死亡率占比30%，是人类的健康危机之一。辣木籽在国内网销很旺，主要是直接将辣木籽嚼咀服用，至目前为止尚未发现有深加工产品研究推出。“辣木籽果仁膏”属于首次推出，自主研发，独家拥有的产品，符合国家大健康战略。是“三高”人群的最佳选择，市场前景无限，具有很好竞争基础，以及可观的经济效益和社会效益。

### **目前进度**

完成大健康食品研究。

### **合作方式**

技术转让。

## **229. 松花粉口服液、精制膏（功能食品、保健食品）**

### **适应症**

本品具有延缓衰老、抗疲劳、调节血糖和血脂、保护心脑血管、增强人体免疫力、健胃护肝、抗肿瘤、抗炎症、抗氧化、等药理活性。松花粉作为生命的遗传物质，久服轻身，益气力，延年，美颜，清脂。老少皆宜，适合于亚健康人群。

## 项目简介

松花粉是植物的雄性繁殖细胞，其中含有丰富的营养成份。除常见的蛋白质、氨基酸、脂肪、碳水化合物、各种维生素、酶类、无机物和微量元素外，还有很多的生物活性物质，如植物树脂、类胡萝卜素、黄酮及烯类衍生物等。由于松花粉富含营养，无毒又不过敏，加之食用方便，我国古代就把松花粉作为“食疗”中的珍品，制成“松黄饼”、“松黄露”、“花酒”等以供食用。

在本品的研究中考虑到花粉的细胞外壁，又称：孢粉素，是一种难于分解且抗逆性强、耐高温，具有抗强酸、强碱的特性，又不溶于有机酸、无机酸、无机盐、脂溶剂，非常牢固，能形成化石，又不能被人体消化吸收，而且影响花粉的破壁利用。在经过再次破壁利用后，分离掉了细胞外壁物质，并采用了除菌、离心、沉降处理，从而得到了全营养有效成分。而这些有效成分在常温下极易氧化、分解而失去有效性，因此，本品采取了专利包合技术处理，即避免了产品有效成分的大量丢失，又保证了产品的稳定性和有效性。

口服液为国内首创，国内外尚无口服液产品，本品性质稳定，口感适宜。精制膏是在口服液研制的基础上，制成半固体形式，生产工艺更简单，携带方便，适用不同人群饮用。

## 知识产权状况

已提交专利申请，申请号 202110037297.9。

## 市场及经济效益预测

松花粉被称为“全天然营养食品”和“微型营养库”，是纯天然的药食两用植物花粉，是改变体质的最佳营养保健品，也是大健康食品之一。

目前，国内排行前几名的破壁松花粉销售品牌有：迈多、百花、国珍、亚林、新道，其中云南产占多数。以新时代健康产业集团的“国珍牌破壁松花粉”为例，该品为“蓝帽”保健食品，规格为3克/袋，每日一袋口服，是将松花粉破壁后直接装袋出售。2014年国珍牌松花粉销售额为6亿元，目前上升至12亿。在所有已经上市的破壁松花粉的产品中，均为粗加工产品。

松花粉系列产品是经过科学的、精细的、深入加工的高新技术产品，与单

一破壁松花粉相比，有着明显的产品技术、产品质量、产品稳定性、产品效果和市场竞争的优势，符合国家大健康战略，具有很好的市场开拓前景，以及可观的社会效益和经济效益。

### 目前进度

完成系列产品的处方工艺研究。

## 230. 减肥脐贴 G0 (减肥特妆)

### 适应症

高血脂肥胖症。

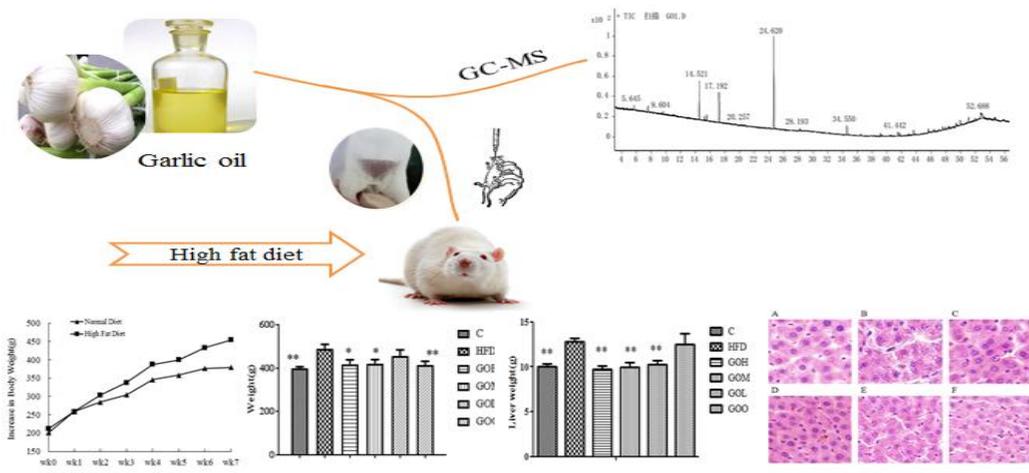
### 项目简介

蒜油减肥脐贴系从天然植物、可供食用的大蒜中采用先进的冷冻、干燥、纯化工艺提取并分离出有效成分大蒜油，运用中医经络和内病外治原理及透皮吸收的技术研制而成。

大蒜油具有溶解脂肪颗粒，抑制脂肪组织生长，刺激脂肪分解及降脂减肥等作用。将本品贴于脐部（神阙穴），能达到消臃纤体、除湿化脂的塑腰纤体功效。主要适用人群为腰部脂肪厚、腹胀、排便不顺、下围丰满者。

融经络、穴位、药物为一体的穴位贴敷疗法是传统中医内病外治的关键组成部分。神阙穴，因其敏感度、药物穿透性、吸收性强，常被视为重要的治疗穴位。脐部给药，古称“脐疗”，是以脐部的经络分布、解剖特点为基础，利用药物刺激起到内病外治的中医特色疗法，其治疗潜力优于针灸疗法。早在春秋战国时期就有肚脐填药、敷药、涂药等脐疗法的记载。明代名医徐大春称：“汤药不足尽药用膏贴之，闭塞其气，使药性从毛孔而入腠理，通经贯络或托而出之，或攻而散之，较胚药尤为有利”。脐部吸收不经肝脏和消化系统，有效成分直接被身体吸收。口服制剂需要每天服 3-4 次，本品则免除了忘记服用的顾虑，极大改善了患者的依从性。脐部是胚胎发育过程中腹壁最后闭合的位置，周围具有丰富的毛细血管和静脉网及神经末梢，使有效成分能够长时间（6-12 h）平稳地缓释进入体内，效果持久，避免了因口服不定时而导致在体内不均匀情况的发生。

已完成大蒜油减肥脐贴特殊化妆品申请的相关资料。在验证大蒜油脐部动物给药降脂减肥的同时，将其与口服制剂进行对比研究。结果表明，脐部给药具有显著的降脂减肥的效果，作用优于口服制剂。



### (1)GO 脐部治疗对大鼠脂肪沉积的影响

GO 脐部治疗显著降低肥胖模型大鼠的附睾脂肪组织、肾周脂肪组织和皮下的脂肪沉积。与口服制剂比较，脐部给药效果更显著。

### (2)GO 脐部治疗对大鼠血清生化指标的影响

GO脐部与口服给药相比，大鼠的血清胆固醇，甘油三酯以及低密度脂蛋白均有显著降低，接近于空白组。

### (3)GO脐部治疗对大鼠肝脏的影响

GO可显著降低肝脏的重量，而口服组肝脏重量与模型组比较无统计学差异。GO脐部给药显著改善脂肪肝模型大鼠的“白色斑点”（偶间空泡变性）、细胞萎缩、肝小叶不清等肝损伤症状，且呈现剂量依赖性。

### 项目知识产权状况

授权专利号：201110101596.0，一种大蒜油脐贴及其制备方法和应用。

### 生产使用条件

贴膏剂生产条件。

### 市场及经济效益预测

随着人们生活水平的提高，膳食结构的变化，体力劳动的减少，“肥胖”已经成为困扰人类的又一大难题。据世界卫生组织最新统计，全球超过19亿成人超重，其中，超过6.5亿人肥胖。随着生活水平的提高，一度被视为高收入国家问题的超重与肥胖，如今在低收入和中等收入国家，尤其是在城市环境中呈现上升发展的趋势。中国受肥胖困扰的人数日益增多，肥胖人数比1992年增长3倍。

脐部用药，药物起效迅速，不经胃肠道吸收，既能减轻口服制剂对胃肠道的刺激，又可防止胃肠道消化液对药效的破坏。与口服相比，脐部皮肤角质层薄，且深部无皮下脂肪层，筋膜和腹膜直接与皮肤相连接，利于药物的渗透。而且脐部具有一个广泛的动脉-毛细血管-静脉系统，药物作用后，经系统吸收，快速参与到体循环，直达病灶，吸收更快。而且脐部用药与口服相比，能够提高药物的生物利用度。

目前大蒜制剂和功能食品已经成为降脂减肥的热销产品。我国是大蒜的主产国，本产品原料来源经济，具有自主知识产权，使用形式方便、新颖，吸收快，效果好，市场前景广阔。

### 231. 新抗球虫药 Ponazuril 合成工艺（兽药）

#### 适应症

抗球虫

#### 项目简介

Ponazuril 是由 Bayer 公司开发的一个用于治疗原虫病的三嗪酮类抗原虫病药物，商品名为 Marquis。该药于 2001 年由美国 FDA 批准上市，用于治疗洪氏新孢子虫 (*Neospora hughesi*) 和肉孢子虫 *S. neurona* 引起的哺乳动物中枢性疾病，如马原生动物性脑脊髓炎 (EPM)。与以往的抗球虫药如妥曲珠利相比，ponazuril 最大特点是可以透过血脑屏障，直接杀死位于大脑和脑脊液中的洪氏新孢子虫 (*N. hughesi*) 和肉孢子虫 *S. neurona*，有效的缓解 EPM 症状。

研究表明，ponazuril 在动物体内杀死球虫的同时不影响动物自身免疫力的产生。随着自身免疫力的增强，患病动物可以逐渐摆脱对药物的依赖。此外，ponazuril 还可以透过胎盘屏障，除新孢子虫外，ponazuril 对艾美氏球虫、刚地弓形虫等多种球虫都有明显的杀死作用。

#### 项目知识产权状况

该药目前在国内尚无申报和生产，不存在专利问题。

#### 市场及经济效益预测

该药目前在国内尚无申报和生产，国内需求较大，一旦投产必将取得较好的经济效益。

#### 目前进度

在综合有关文献的基础上，自行设计了两条新的合成 ponazuril 的路线。

通过新路线合成了 ponazuril, 其工艺的特点如下:

1. 新路线 1, 以 2-氯-5-硝基甲苯和 4-三氟甲硫基酚为起始原料, 经过亲核取代、氢化、异氰酸酯化等八步反应制备了目标化合物, 总收率为 70.1%。

2. 新路线 2, 同样以 2-氯-5-硝基甲苯和 4-三氟甲硫基酚为起始原料, 经过亲核取代、氧化、氢化等八步反应制备了目标化合物, 总收率为 73.3%。

3. 新路线 I 的优点是通过该路线可以同时生产出两种三嗪类抗球虫药即妥曲珠利和 ponazuril。

## 232. 山楂叶与核新的药用部位群的开发利用 (综合利用)

### 适应症

抗血栓

### 项目简介

山楂, 广泛地被用以消化食积, 补脾健胃, 行气活血。因其含有解脂酶, 能促进脂肪类食物的消化, 有助于胆固醇的转化, 故能降脂、轻身, 并能软化血管、降低血压, 常用于治疗心脏功能障碍, 心律失常, 阵发性心动过速。

目前几乎所有文献都认为山楂叶的中药有效成分仅为黄酮类成分, 目前上市的产品也均仅以此为活性部位, 2010版中国药典也仅对黄酮类成分进行了定性及定量规定。本课题组在长期研究中发现, 黄酮类化合物并不是唯一的有效部位。我们分离鉴定了大量的其他类型的化合物, 并首次以体外荧光标记的斑马鱼实验证实了其抗血栓形成的活性。有望扩大山楂叶有效成分的范围, 开发新的药用部位群的新药。山楂核占山楂重量的1/3, 所含成分与果肉相近, 尤其是苦杏仁甙和金丝甙、脂肪还高于果肉。其中主要含羧基化合物、酚类化合物和脂类化合物。山楂核可消肉积、痰饮、痞满、吐酸及痛胀等疾病。山楂核提取物对多种细菌、真菌、病毒、黑色枯草芽孢均具有明显的杀灭功效。

### 项目知识产权状况

已申报专利, 并获得授权。

### 生产使用条件

具备药材提取、化学合成设备和仪器

### 市场及经济效益预测

血栓性疾病严重威胁人类的生命健康, 血栓性疾病的发病率和死亡率呈现逐年上升的态势。数据显示, 全球每年脑血栓等心脑血管疾病死亡人数多达

1200 万，接近总死亡人数的四分之一，成为人类健康的头号大敌。血栓性疾病的诊疗重点在于早期诊断和靶向干预。山楂叶与核新的药用部位群的开发利用，可显著降低血栓性疾病的发病率和死亡率，若进入抗血栓药物市场，将会推动市场的增长，也为血栓患者带来新的治疗希望。

### 目前进度

本课题组目前已完成工艺（有效成分含量 50%以上）、质量控制、药效物质基础的研究和对照品的累积等工作。在化学成分研究中，先后分离鉴定 300 余种化合物。开发其药用价值具良好前景。

## 233. 凝胶膏剂处方与工艺的关键技术

### 用途

适用于化药制剂、中药制剂、或医疗器械品种。

### 项目简介

巴布（膏）剂（**パップ剤**，Cataplasms，2010 年版药典改称凝胶膏剂）系指药材提取物、药物与适宜的亲水性基质混匀后，涂布于布上制成的外用制剂。现代凝胶膏剂的基质主要由亲水性材料组成，具有滋润皮肤、促进皮肤水化等作用，有利于活性成分经皮吸收；无皮肤刺激性及致敏性；生产过程无“三废”；皮肤无膏体（基质）残留、不污染衣物；载药量大，适用于水溶性、脂溶性活性成分。目前，国内尽管已有多个巴布膏剂产品投入市场，但工艺技术明显不过关，存在大量急需解决的关键技术问题。该技术采用先进的化学交联型水性基质，具有无刺激性、无过敏性、黏性适当、膏体赋形性良好等优点；贴敷舒适，贴敷时间长，可反复揭贴；涂布黏度低，可有效消除膏体中的气泡和提高涂布效率；室温交联成型（成型时间可调），能耗低，可避免挥发性成分的损失；载药量大（提取物含量>20%，中药细粉>40%）。

该技术属药物经皮或局部传递的平台技术，可搭载化学药、中药提取物、或中药细粉，对油性中药提取物也可实现高载药量，同时保证适宜的黏性和赋形性。

### 项目知识产权状况

该技术为我方自主研发。已申请相关专利 1 项：一种包含川芎和香附的经皮给药凝胶膏剂（CN102406794A）。

### 生产使用条件

具备凝胶膏剂涂布设备的药品或医疗器械生产企业，或拟新建（生产线）的企业。

### 市场及经济效益预测

目前，国内市场销售的凝胶膏剂多为进口注册的品种，每帖零售价格在10元以上。采用本项目的凝胶膏剂生产技术，每帖成本可控制在1.0元以下，市场竞争力极强。仅按每帖利润1.0元，年销售1000万贴不同品种的产品计，年利润即可达千万元。

### 目前进度

对多个品种化药和中药凝胶膏剂的处方工艺、质量、药效等进行了大量研究，掌握成熟的生产技术。

### 转让方式

该技术为我方独有的技术，可转让技术（处方、工艺、关键辅料的选用，技术人员培训），或合作开发新药。

## 234. 延长局部滞留时间的黏膜黏附眼用凝胶技术

### 用途

改善黏膜局部滞留的制剂处方和技术，如眼用凝胶（出血性结膜炎）、鼻黏膜给药的凝胶剂等。

### 项目简介

由于刺激性、泪液分泌、鼻泪管消除等因素的影响，溶液型滴眼液眼部给药普遍存在眼部滞留时间不足、药物持续作用效果差、吸收低和需频繁给药等缺点。通过大量研究，深度解读 Durosite® 技术的精髓，开发出基于泊洛沙姆和卡波普类聚合物的黏膜黏附性凝胶。通过对处方的优化，可显著改善制剂的澄明度、黏膜黏附性，延长药物局部滞留时间，从而提高疗效和改善患者用药的依从性。以盐酸莫西沙星为模型药物的研究显示，可延长药物的眼部滞留时间<sup>-5</sup>倍。

利用其黏膜黏附的特征，可设计不同黏膜部位给药的创新制剂，包括眼部、鼻腔和阴道等。

### 项目知识产权状况

Durosite® 技术在国内无专利保护，国内已有基于该技术的仿制药品上市（阿齐霉素滴眼液，原研 Invisionsite 公司的 Azasite®）。

## 生产使用条件

具备眼用制剂生产的制药企业。

## 市场及经济效益预测

目前，国内市场销售的眼用制剂绝大多数为溶液型滴眼液，采用技术改进的创新制剂，可极大提高产品的利润，如 Azasite®(1%阿齐霉素滴眼液，2ml) 售价达 150 元以上。

该项技术可搭载不同治疗药物。

## 合作方式

转让技术(处方、工艺、关键辅料的选用，技术人员培训)，或合作开发新药。

## 235. 硅胶棒植入剂处方与工艺的关键技术

### 用途

适用于化药制剂、生物药制剂、或医疗器械品种。

### 项目简介

慢性疾病需要终生服药，有些甚至需要终生注射药物，这给患者带来了巨大的痛苦，因此长效注射剂已经成为目前研究的热点。长效注射剂主要有 2 种：一种是可生物降解的缓释微球，作用时间一般为 3-6 个月，注射后微球缓慢降解逐步释放药物，但是微球具有药物突释，血药浓度波动大等缺点。另一种是硅胶棒植入剂，这是目前较为成熟的一种长效制剂，虽然硅胶在体内不能降解，后期需要手术取出，但也具有缓释微球不可比拟的优点：①释药时间长，可以持续释药 3-5 年，尤其适合慢性疾病的治疗；②释药行为平稳，无突释现象的发生，在药品的起效时间之内，药物释放平稳，无血药浓度波动行为；③如有不适，可随时取出硅胶棒，终止给药，减少不良反应现象的发生。

本技术可以应用在糖尿病、老年骨质疏松、精神类疾病、心血管疾病等领域，可以填装剂量小、作用强的小分子药物、多肽类药物、激素类药物等。

### 项目知识产权状况

该技术为本课题组自主研发，正在申请中国发明专利。

## 生产使用条件

具备注射剂的生产车间和设备。

## 市场及经济效益预测

随着老龄化社会的来临，很多老人会面临慢性疾病的困扰，迫切需要一种长效、安全、可靠、副作用小的制剂。硅胶棒制剂平台技术较高，国内仅有2家药厂生产，市场前景好，有巨大的经济效益。

### **研究进度**

对多种药物的处方工艺、质量、药效等进行了大量研究，掌握成熟的生产技术。

### **转让方式**

该技术为本课题组独有的技术，可转让技术（处方、工艺、关键辅料的选用等），或合作开发新药。

## **236. 新型抗结晶老化高生物利用度固体分散体技术**

### **用途**

适用于化药制剂、中药制剂。

### **项目简介**

固体分散体在解决难溶性药物的低溶解度及低生物利用度方面有很大的优势，但是仅用亲水性材料制备的传统固体分散体存在物理稳定性差，易老化的缺点，所以固体分散体技术一直没有被广泛的应用。固体分散体所用的载体材料和药物性质差异巨大，其中分散的药物一般为无定型，相对于晶体形式而言具有更高的能量，是热力学的不稳定或亚稳定系统，具有转化为稳定结晶态的趋势。因此，很多固体分散体长期贮存后会出现晶体析出、结晶粗化等老化的现象，最终导致溶出速率下降、溶解度降低，生物利用度降低，从而使得固体分散体的优势消失。

本课题组专注固体分散体理论研究，从微粒和分子层面研究固体分散体的老化原理。采用多种载体相结合的方式制备出了新型的固体分散体，经过体内实验和长期稳定性试验进行验证：与传统固体分散体相比，新型固体分散体具有更高的生物利用度和更好的稳定性。

### **项目知识产权状况**

该技术为本课题组自主研发，正在申请中国发明专利。

### **生产使用条件**

具备固体制剂的生产车间和设备。

### **市场及经济效益预测**

难溶性药物约占整体药物的 40%左右,采用新型的固体分散体技术可以提高难溶性药物的成药性,提高药物的口服生物利用度,减少难溶性药物的服用剂量。市场前景好,有巨大的经济效益。

### **研究进度**

对多种药物的处方工艺、质量、生物利用度等进行了大量研究,掌握成熟的生产技术。

### **转让方式**

该技术为本课题组独有的技术,可转让技术(处方、工艺、关键辅料的选择),或合作开发新药。

## **237. 已上市化学药、中药的药学变更关键技术**

### **用途**

适用于化学药、中药的药学变更。

### **项目简介**

由于历史原因,部分企业的中药和化药品种生产工艺与申报工艺不一致,为了解决企业的实际问题,国家食品药品监督管理局于 2020 年分别颁布了《已上市中药药学变更研究技术指导原则(试行)》和《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》等法规文件,以进一步推进和完善已上市药品的药学变更。目前阶段是企业进行变更的最佳时间,通过变更可以使得企业的药品生产合规化,进一步保证药品的质量。

本课题组有着丰富的化学药和中药的药学变更经验,包括变更生产工艺、变更制剂处方中的辅料等。通过对生产工艺和辅料等的深入研究,帮助企业完成化学药和中药的中等变更和微小变更,使药品的生产工艺和申报工艺一致。

### **转让方式**

与需要进行药品变更的企业合作。

## **238. 以药食同源中药为主要原料的大健康产品开发**

### **技术领域**

大健康产品开发

### **项目简介**

从“健康中国”理念上升为国家战略以来,一系列扶持、促进健康产业发

展的政策紧密出台，在国家政策暖风的催化下，大量投资正加速涌入大健康领域，药食同源产品未来的市场需求增加。

本项目立足于课题组长期研究的药食同源中药，以将其开发为大健康产品为最终目标。目前主要在研的品种包括：人参(西洋参)、人参花(西洋参花)、淫羊藿等系列健康产品（均已经完成了工艺路线研究）。

### 239. 中药大品种二次开发服务

#### 技术领域

中药大品种开发

#### 项目简介

团队长期开展中药质量标准、提取和制剂工艺等研究。已经帮助企业完成了小青龙合剂制备工艺、肾衰宁制剂质量标准提升、气滞胃痛系列制剂质量标准提升、注射用红花黄色素原料质量提升、尕痹胶囊原料质量提升、蒲地蓝制剂质量标准提升等项目。

相关工作积累可以为中药企业提供中成药生产工艺、质量标准提升、中药原料药和制剂质量评价等服务。

### 240. 制药过程废气处理工艺技术

#### 适应情况

制药企业废气综合治理

#### 项目简介

针对药厂废气的种类和特点，进行处理，并优化；使尾气排放符合环保要求；尾气资源得到合理化的利用。

#### 生产使用条件

根据制药企业尾气的具体组成和浓度，制定处理工艺方案。

采用分子筛吸附、活性炭吸附、吸收、催化燃烧等手段处理尾气中的有毒有害成分，使其达到排放标准。

对具有经济价值的副产物精制，提高工艺经济性。

优化工艺，合理回收利用热能，节约能耗。

### 241. 海星胶原蛋白粉提取物

## 用途

海星胶原蛋白粉可广泛使用于生物医学材料、化妆品、食品及保健品等大健康领域的功能性产品。

## 项目简介

海星胶原蛋白是从海星中提取得到的多肽混合物。胶原蛋白与机体的生长、衰老和疾病有着极其密切的联系。因其具有良好的生物相容性、营养性、修复性、保湿性、配伍性和亲和性，被广泛应用于生物医学材料、化妆品、食品及保健品等功能性产品。胶原蛋白具有美容（防皱、保湿、美白、减肥、丰胸）、预防骨质疏松、改善关节健康、改善血液循环、健胃、提高人体免疫力等功效。

## 研究进度

已拥有从海星中制备高纯度胶原蛋白的成熟工艺。

## 知识产权情况

即将申请专利。

## 生产使用条件

使用常规设备，生产条件容易实现。

## 市场经济效益预测

该产品如实现产业化，经济效益显著。

## 合作方式

需共同开发，或者技术转让。

## 242. 安普霉素发酵技术

### 适用范围

畜禽养殖业

### 项目简介

安普霉素（Apramycin）又名阿普拉霉素，是黑链霉菌产生的氨基糖苷类新兽用抗生素，其活性形式是游离碱，但更易为动物生理上所能接受的形式是其硫酸盐。其特点是抗菌谱广，不易产生抗药性，可用于猪、鸡大肠杆菌、沙门氏杆菌和支原体引起的肠道感染。亦作为药物型饲料添加剂，安普霉素能明显促进增重和提高饲料转化率，在畜禽养殖领域得到广泛应用。2019年9月全国生猪存栏量为2.026亿头，出栏肉鸡122亿羽，我国整体养殖水平不断提

高但区域差异大，动物疫病多发，抗生素既起致病作用，还起预防作用，在一段时间内，抗生素在动物疫病防治中仍占有重要地位。

本技术为一种微生物发酵生产安普霉素的方法，自有微生物菌株，该方法包括斜面培养，种子液培养，发酵培养的过程，操作简单，在发酵培养的过程中经过工艺优化，从而大幅提高了安普霉素的发酵单位。发酵液经处理后提取、精制为成品的折干效价能达到 550U/mg。

#### 知识产权情况

自有菌株，完整发酵工艺。

#### 生产使用条件

常规微生物发酵设备。

#### 市场经济效益预测

市场价格在 100 ~ 300 元/kg。国内市场需求量大，且稳步增长。

#### 研究进度

发酵水平在 8000u/ml，收率 80%，含量符合国家标准 550u/ml；完成中试。

### 243. 道地药材环境成因及连作障碍分析与对策的技术服务

对道地药材环境成因进行研究分析，阐明道地性的土壤结构、土壤微生物的群落结构、气候条件等，分析连作障碍的原因及对策，已总结研究经验，可进行技术服务。

### 244. 中药饮片炮制工艺规范化及质量标准

#### 项目性质

应用基础

#### 项目简介

基于化学计量学、化学成分表征、化学结构变化实质等问题研究炮制原理、寻找并确定标记物，以此指导工艺稳定性、现代性研究，包括对煨制、蒸制、酒制、盐制、醋制、曲霉发酵制等多炮制工艺方法的探讨及炮制工艺的标准化研究模式，以指导行业加工、生产和标准制定。

### 245. 中药材专属性指标成分指导药材真伪鉴别

#### 项目性质

## 应用基础

### 项目简介

中药制剂正品药材的选用是制剂质量、临床用药安全及有效性的重要保证,非药用部位、伪品、混淆品的使用或替代带来的损失不可估量,药材入药后工艺重复性、稳定性、可控性下降,影响药效,为生产企业带来极大经济损失,且相应制剂常作为假药、劣药处理,影响企业信誉与声誉。本技术以中药化学制备分离技术、谱学结构鉴定技术、中药分析定性定量技术、分子网络数据分析处理系统等,就易混药材、不同用药部位间的专属差异性物作为标志物,以此建立定性、定量质量标准,提升药材、制剂质量标准,提供企业所需专属检验技术,用于质量控制或新标准的制定。

### 246. 叶黄素酯及其肠溶微囊

#### 适用范围

天然叶黄素酯是一种重要的类胡萝卜素脂肪酸酯,表现出艳丽的金黄色,是一种十分稳定的食品着色剂。对光、热和空气非常稳定,可广泛使用于保健品、食品、饮料、化妆品等领域。

#### 项目简介

叶黄素酯作为叶黄素的前体物质,稳定性较好,具有独特的脂溶性,在体内可自动转化为叶黄素。而叶黄素能够防治和延缓因视网膜黄斑退化而诱发的视力退化和失明症或白内障等眼病。可抵御细胞与器官损伤,预防动脉硬化、冠心病和肿瘤疾病,减少癌症的发病率。消除或缓解由电脑、电视引起的“干眼症”,具有明显的防辐射、保护、滋润皮肤和抗衰老作用。主要来源是万寿菊花(Marigold. Tagetes erecta),主要分布在辽宁、黑龙江、山东、新疆等地。

叶黄素酯呈油膏状,也可以制成粉末状。叶黄素酯肠溶微囊呈粉末状,在水中速溶且稳定性良好,溶出率可达95%以上。两种产品均可直接作为食品添加剂,也可以制备成各种叶黄素酯功能保健品等。工艺适合工业化生产;原料易得;市场前景好。

在技术实施中,可以协助企业进行设备选型、车间设计、技术培训,直至试生产出合格产品。

#### 项目知识产权状况

发明专利《叶黄素酯肠溶微囊及其制备方法》，专利号：CN201210458891.6

### 生产使用条件

使用常规设备，生产条件容易实现。

### 市场及经济效益预测

早在1994年美国食品药品监督管理局 (USA. FDA) 即推荐叶黄素酯作为“眼健康补充剂” (“Supports eye health” ), 2008年5月26日, 我国卫生部根据《中华人民共和国食品卫生法》和《新资源食品管理办法》的规定, 批准叶黄素酯等7种物质为新资源食品, 可以作为添加剂强化食品的营养价值。

### 目前进度

已拥有从万寿菊颗粒制备高纯度叶黄素酯油膏、叶黄素酯粉末、叶黄素酯肠溶微囊的成熟工艺, 并有产业化的成功经验。

## 247. 水溶性叶黄素及其保健品

### 适用范围

食品添加剂、天然色素、保健品、化妆品

### 项目简介

叶黄素能够防治和延缓因视网膜黄斑退化而诱发的视力退化和失明症或白内障等眼病。可抵御细胞与器官损伤, 预防动脉硬化、冠心病和肿瘤疾病, 减少癌症的发病率。消除或缓解“干眼症”。

水溶性叶黄素呈粉末状, 流动性好, 其中叶黄素的含量为1-20%, 在水中速溶且稳定性良好, 溶出率可达98%以上。

水溶性叶黄素的生物利用度高, 扩大了叶黄素的使用范围。可直接作为食品添加剂, 也可以制备成叶黄素胶囊或片剂。

### 项目知识产权状况

发明专利《叶黄素水溶性粉末及其制备工艺》, 授权号: ZL201010601931.9

### 生产使用条件

此水溶性叶黄素是利用常规溶剂法制备, 不需特殊设备。在技术实施中, 可以协助企业进行设备选型、车间设计、技术培训, 直至试生产出合格产品。

### 市场及经济效益预测

目前市场上叶黄素含量5%的水溶性叶黄素报价为1500-2000元/公斤, 本项目产品中叶黄素含量可达1-20%, 质量优良, 可满足市场需求。

## 目前进度

已拥有从万寿菊颗粒制备高纯度叶黄素和水溶性叶黄素的成熟工艺,并有产业化的成功经验。

## 248. 黑枸杞及其花青素胃内漂浮缓释制剂

### 适用范围

黑枸杞是我国特有的药食两用珍品,可降低胆固醇,兴奋大脑神经,增强免疫力,防治癌症,抗衰老和美容等。这主要得益于其高含量的花青素。花青素活性功能广泛,色泽鲜亮自然,安全性好,是一种纯天然的营养补充剂,在欧洲,被称为“口服的皮肤化妆品”。从根本讲,花青素是一种天然抗氧化剂,它的抗氧化性能比维生素E高五十倍,比维生素C高二十倍,具有预防心脑血管疾病,降低血脂,抗癌、抗动脉粥样硬化、抗肿瘤、抗炎症、抗衰老、抗突变和抗辐射等功能,可作为天然色素、天然抗氧化剂以及营养补充剂等加以应用。

### 项目简介

黑枸杞因浆果为黑色而得名,其营养价值和保健价值远高于红枸杞,被誉为“滋补软黄金”,黑枸杞是黑色食品的佼佼者。目前,国内对黑枸杞产品的研发和推广刚刚开始,尤其是黑枸杞花青素。其花青素含量是蓝莓的几倍甚至十几倍之多,被称为“花青素之王”,而且黑枸杞所含花青素是目前所有植物中功能最优良的,由16种生物类黄酮组成,比一般植物花青素有着更优越的生理活性,故而应用范围最广,价格最昂贵,在食品、化妆品、医药行业均可广泛应用,市场发展趋势良好。由于花青素主要在胃内吸收,且体内代谢快,故将其制成胃内漂浮缓释制剂,以有效地、缓慢地控制花青素在体内的释放,减少因分次给药引起的血药浓度的“峰、谷”波动,达到平稳、长效释药的目的。

### 项目知识产权状况

专利:《一种花青素胃内漂浮微球及其制备方法》,授权专利号:ZL201510866363.8

## 目前进度

(1) 拥有成熟的黑枸杞花青素提取工艺,本工艺成本较低、工艺简单、操作方便、适合规模化生产。

(2) 拥有高纯度黑枸杞花青素纯化精制工艺, 花青素纯度  $\geq 24\%$  (欧洲药典规定, 花青素含量  $\geq 24\%$  即可作为药用)。

(3) 已研发的产品及工艺: 黑枸杞花青素胃内漂浮缓释制剂。

同时, 还开发了黑枸杞花青素浸膏、黑枸杞花青素粉末、黑枸杞花青素饮料、黑枸杞速溶颗粒、黑枸杞花青素滴丸、黑枸杞泡腾片等功能性产品。

## 249. 原花青素柔性纳米脂质体

### 适用范围

原花青素安全无毒害、具有丰富的营养价值及药用价值, 被广泛应用于食品、保健品、化妆品、医药和动禽类饲料等多个领域, 具有广阔的应用前景。

首先, 原花青素具有强抗氧化性, 可以作为添加剂强化食品的营养价值, 国外已广泛用于延缓衰老、调节血压血脂、抗肿瘤、健脑等保健食品中, 而各类普通食品中亦可添加, 以防止食品在贮藏、运输等过程发生氧化变质, 从而延长食品的货架寿命。其次, 原花青素还可抑制氧自由基的活性, 能阻止活性氧自由基对正常皮肤细胞的破坏。因此, 原花青素可以被制成多种护肤用品和化妆品, 能够很好地保护皮肤免受阳光灼伤, 减少人体所受的来自于电脑、电视屏幕的辐射和超量紫外线照射的损害, 具有明显的防辐射、保护、滋润皮肤和抗衰老作用。此外, 原花青素还具有丰富的药用价值, 早在 1995 年它就被 (Whole Foods) 杂志评为全美最受欢迎的十大植物药之一, 并已被证实对血管类疾病具有显著的治疗作用。

### 项目简介

原花青素是一种由黄烷-3-醇单体缩合而成的聚多酚类物质, 是目前国际上公认的清除人体内自由基最有效的天然抗氧化剂, 安全无毒害, 具有丰富的营养价值及药用价值。但是, 原花青素稳定性较差, 且天然原花青素分子量较大, 结构复杂, 不利于人体组织吸收。因此, 限制了原花青素在各个领域的广泛应用。利用自有的柔性纳米脂质体技术对原花青素进行药学修饰, 能使其性质稳定并且具有易于跨膜传递给药的特性, 提高生物利用度, 适于开发和产业化。

本项目首先以葡萄籽为原料, 利用超声技术萃取高纯度的原花青素; 再以原花青素为原料, 采用自有的柔性载体纳米技术, 研制原花青素柔性纳米脂质

体，得到最优处方并开发适合工业化的功能保健品剂型。

原花青素柔性纳米脂质体，和药学上可接受的载体混合，可制成片剂、胶囊、散剂、膏剂或制成速释制剂，或任一形式的功能食品。工艺简单易操作，可实现工业化生产。

### 项目知识产权状况

专利《一种废弃葡萄籽中提取纯化原花青素的方法》，申请时间 2013.11

### 市场及经济效益预测

葡萄籽主要来源于葡萄酒厂的下脚料，占整粒葡萄的 5%-7%。一般每 10 吨葡萄籽可加工成 1 吨原花青素，当色素含量大于 95%，每千克原花青素 150 元，吨效益在 10 万元左右。再将原花青素深加工，效益则数倍增长，加拿大的 Jamieson 公司生产的葡萄籽精华片售价 257 元/瓶，共含 60 片，每片含原花青素 50mg，1 克可获利近 60 元，一瓶可获利 180 元，1kg 可加工成 300 多瓶葡萄籽精华片，可获利近 5 万元，每吨原花青素经深加工后，吨效益达到 5000 万元，可增长 500 倍。

### 目前进度

(1) 得到一条低成本、高纯度、适合规模化生产的原花青素萃取工艺。

(2) 利用柔性载体纳米通用技术，制备出原花青素柔性纳米脂质体，适用于稳定性差、组织吸收率低的各种物质。

## 250. 肉苁蓉总苷提取工艺及其制剂

### 使用范围

广泛应用于提高男性性功能、治疗女人宫寒不孕、抗氧化、抗衰老、提高免疫力、增强记忆力等；并且肉苁蓉总苷（苯乙醇苷）能有效减少自由基生成和提高肝脏的抗氧化作用，因此具有保护缺血心肌、降血脂、抗动脉粥样硬化和抗血栓形成、降低外周血管阻力、降压、抗脂肪肝和抗肿瘤等多种药理活性；此外，肉苁蓉总苷（苯乙醇苷）有改善微循环，软化血管、增加心、脑及外四肢末梢血管循环，达到保护心脑血管和神经系统的作用。肉苁蓉总苷具有安全无毒、富有营养等优点，现已广泛用于中医临床处方、中成药和保健产品。目前，已有肉苁蓉胶囊、茶包、速溶茶、肉苁蓉酒等保健产品的开发（但多为复方剂型）。

### 项目简介

肉苁蓉，别名大芸、寸芸、苁蓉、查干告亚（蒙语），是中国传统的名贵中药材。具有补肾壮阳、填精补髓、养血润燥、悦色延年等功效，并且在抗衰老类方剂中仅次于人参居第二位，因此素有“沙漠人参”之美誉。肉苁蓉中的“养命因子”其主要活性成分“松果菊苷”和“毛蕊花糖苷”（该因子能在24小时内使肾细胞的增殖速度提高6倍）。肉苁蓉作为一种补肾壮阳、提高免疫力、抗疲劳、抗衰老的补益药物，已成为国内外研究热点。2020年1月6日，国家卫生健康委、国家市场监督管理总局联合印发《关于对党参等9种物质开展按照传统既是食品又是中药材的物质管理试点工作的通知》国卫食品函〔2019〕311号，提出将对肉苁蓉等9种物质开展按照传统既是食品又是中药材的物质（下称食药物质）生产经营试点工作，为肉苁蓉功能食品的研发提供了政策支持。

本项目在传统工艺的基础上对肉苁蓉中的主要活性成分苯乙醇苷进行研究，制成食之方便而又具有更高补益效果的制剂，所以此技术的实施将获得显著的社会效益和经济效益。

### 项目知识产权状况

授权专利：《一种肉苁蓉苯乙醇苷液态前体脂质体及其制备方法》，ZL201510932423.1。

### 市场及经济效益预测

当前，内蒙古阿拉善、甘肃、新疆等地区，正大力发展肉苁蓉产业化，目前已发展为国内肉苁蓉的主要种植基地。随着人民生活水平的提高，肉苁蓉总苷的应用正在引起食品界、化妆品的重视。因为将一定量的肉苁蓉总苷加入到食品和化妆品中去，可提高人的免疫力、防止疲劳、提高记忆力等。开发肉苁蓉总苷食品和各种含有肉苁蓉总苷的保健品，将在本世纪的保健品市场上占有重要的一席之地。此次入选药食同源名录（食药物质），意味着肉苁蓉产业将会有一次大的上升期，也是地区产业的一次重大机遇。应大力推进肉苁蓉保健品研发和产业化发展，促进科技成果转化，同时大量新产品的研发也将为打开消费市场创造更多的机会。

而本技术提高了肉苁蓉总苷的提取率，为新剂型的研究奠定了基础，从而使其具有更广阔的市场前景。

### 目前进度

(1) 拥有成熟的肉苁蓉总苷（苯乙醇苷）提取精制工艺。

(2) 产品包括苯乙醇苷粉末; 片剂、胶囊、滴丸、分散片、泡腾片等制剂。工艺简单易操作, 可实现工业化生产。

(3) 可放大生产的肉苁蓉速溶咖啡产品及工艺, 同时提供产品的质量控制系统标准。

(4) 正在研究肉苁蓉提取液生物还原纳米银及其复合纳米银材料的新剂型和抗菌活性等。

## 251. 虫草素的提取及其制剂

### 适用范围

虫草素具有抗肿瘤(尤其对人鼻咽癌细胞和人宫颈癌细胞有明显的抑制作用)、抗白血病、抗衰老、抗菌、抗病毒、免疫调节、改善新陈代谢、清除自由基等多种药理作用, 有良好的临床应用前景, 将其作为一种用途广泛的新药来开发是必然的趋势。目前虫草素的研究现正成为药物化学、抗衰老、美容、保健品领域中一个极其活跃的领域。

### 项目简介

虫草素是腺苷的类似物, 在野生冬虫夏草中的含量极微, 现在所用的虫草素一般均是从发酵的蛹虫草中提取的。目前国内天然提取(发酵)来源的纯度大于 99%, 已经可以商业化生产。

虫草素为水溶性, 水热回流是目前提取虫草素的最优方法, 工艺操作简便, 成本较小, 利用度高。

适宜的人群面广, 比较不受体质、病症、季节、年龄的限制, 无论强者、弱者、健者、病者, 都可借以提高免疫力和抗病力。现代生活节奏快压力大, 免疫系统功能减弱, 极易引起肿瘤、肝炎等, 易表现出失眠、食少、脾气暴躁、焦虑、加速更年期到来等症状, 虫草是现代人保护自己健康的最佳保健品。

本项目原料充足, 价廉易得, 成本适中。成草可经简单加工作为茶饮料、虫草酒等直接引用或作为食品添加剂用来煲汤、做菜; 经粉碎可制成虫草颗粒或压制成虫草含片等保健品。

### 生产使用条件

此水溶性虫草素是利用常规溶剂法制备, 不需特殊设备。在技术实施中, 可以协助企业进行设备选型、车间设计、技术培训, 直至试生产出合格产品。

### 市场及经济效益预测

虫草素的生产工艺简便、成本适中，适宜人群广，天然无副作用，市场前景广阔。目前市场上含量 98% 以上的虫草素产品报价为 25000 元/以上；虫草素含量为 1%-3% 的虫草（或虫草粉）报价为 0.1-0.5 元/g；经加工后的虫草保健品报价为 200-400/g；虫草胶囊保健品 150 元左右/瓶。

### 目前进度

已经拥有完整的生产工艺，并有产业化的成功经验。

## 252. 西蓝花种子中萝卜硫素的提取纯化工艺

### 适用范围

萝卜硫素可作为药品、功能保健品或食品添加剂，可开发成片剂、胶囊剂等。

萝卜硫素（Sulforaphane, 1-异硫氰酸-4-甲磺酰基丁烷）是硫代葡萄糖苷之一的萝卜硫苷经酶解后产生的，能够刺激机体细胞产生对身体有益的 II 型酶，同时抑制 I 型酶的产生，可以在体内中和致癌化学物质，还具有抑制癌细胞繁殖、诱导细胞凋亡、保护 DNA 受损伤、抗癌细胞转移等作用。近期发现萝卜硫素具有治疗 II 型糖尿病的功效；可以激发人体的自我抗癌机制。证据显示，当环境、食物和其他致癌物质对人体造成影响时，萝卜硫素能帮助抗氧化剂维护人体健康平衡。因为萝卜硫素可以启动人体内的一种基因，这种基因会提高抗氧化剂水平，产生的 HDAC 酶能阻止肿瘤生长。

### 项目简介

萝卜硫素的获得方法主要有合成法和酶解法。化学合成法是通过手性化学的方法合成萝卜硫素，但由于萝卜硫素本身存在光学异构体，化学反应过程难以控制，重现性差且回收率低，且过程中使用大量有毒试剂，对环境不友好，因而酶解法的应用较广泛。

西兰花种子中富含大量萝卜硫苷，本技术运用酶解法和低毒常用溶剂提取分离萝卜硫素。提取物为淡黄色油状物，最终所得萝卜硫素经 HPLC、核磁等方法检测后纯度可达 90%。本方法所用溶剂皆为低毒甚至无毒，工艺简单，适合放大。原料来源广泛，价廉易得，成本低。在技术实施中，可以协助企业进行设备选型、车间设计、技术培训，直至试生产出合格产品。

美国、日本等国家从 20 世纪 50 年代就开始研究萝卜硫素的性质及其生产方法，目前国内外对于萝卜硫素等异硫氰酸酯的报道主要有分析检测、抗癌机理研究

等方面,对硫代葡萄糖苷向异硫代氰酸酯的转化虽然有一定研究,但是缺少调控条件的研究,也缺少大规模生产萝卜硫素的方法。

### 市场及经济效益预测

萝卜硫素纯品价格昂贵(约260元/mg),不易制备,市场上更多销售的为萝卜硫素提取物,市场价约为1.2万/kg,其中萝卜硫苷的含量为10%-20%。本工艺得到含萝卜硫素10%的提取物成本约为1530元/kg,粗品收率为4.83%;得到含萝卜硫素60%提取物的成本约为2272元/kg,粗品收率为0.788%;得到含萝卜硫素90%的提取物成本约为2512元/kg,粗品收率为0.457%,可见经济效益显著。研究这种天然的、具有防治癌症效果的物质—萝卜硫素的制备、检测技术,为进一步开发抗癌新药提供物质基础,具有广阔的研究价值及市场前景

### 目前进度

拥有成熟的萝卜硫素提取纯化工艺。

### 项目知识产权状况

申请专利一项《一种从西兰花种子中提取萝卜硫素的方法》。

### 生产使用条件

使用常规设备,生产条件容易实现。

## 253. 萝卜硫素吸入式肺部给药制剂

### 适用范围

近年来,由于空气污染、雾霾问题日趋严重,罹患呼吸系统疾病的人数逐年增长。大气污染物(细菌、病毒和真菌等微生物)、燃烧颗粒(SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>等)等可通过呼吸作用进入体内刺激线粒体,产生内源性ROS及活性氮自由基(RNS),进而激活Nrf2-ARE信号通路,但抗氧化系统不足以清除自由基时,反复或持续性刺激,产生慢性炎症。这一过程常常是潜在的,缓慢发生的。这些慢性炎症主要是通过激活多种蛋白及细胞因子组成的复杂分子网络,通过多种内源性和外源性信号通路引起慢性炎症向癌症转化。氧化应激是体内许多疾病始发的关键因素,机体内氧化还原反应调节失衡是众多疾病的病理生理基础。Nrf2是氧化应激的重要调节因子,Nrf2通路活化,能进一步启动生物体内多种ARE依赖性的靶基因的转录活化和蛋白表达,很可能与多种生理功能及病理改变密切关联。当肺暴露于高氧、烟雾、PM2.5和病原体等环境中,Nrf2可

以减少环境造成的肺部损伤，Nrf2 除了通过调控下游抗氧化酶 HO-1、NQO1 及 GST 等消除氧自由基外，还可抑制 NF- $\kappa$ B 活性从而减少炎症因子生成。鉴于 Nrf2 在抗氧化、抗炎和延缓衰老等生理功能中扮演重要的角色，寻找基于调控内源性抗氧化损伤 Nrf2-Keap1-ARE 通路的 Nrf2 诱导剂，Nrf2 及其信号通路对气道炎症性疾病如支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 和急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 的调控，将为气道炎症治疗与药物研发提供潜在靶点和新的研究思路。

## 项目简介

萝卜硫素 (SFN, 4-甲基亚砷丁基异硫氰酸酯) 是一种天然存在的异硫氰酸酯，首次从西兰花提取物中鉴定为醌氧化还原酶 1 (NQO1) 或醌还原酶 (QR) 活性的主要诱导剂。随后，大量的细胞和动物研究证明了其强大的 Nrf2 诱导剂功能。

肺部吸入给药系统近年来成为一种倍受关注的给药方式。由于肺泡上皮细胞的巨大面积 (100 m<sup>2</sup>)，经肺部给药途径到达肺泡的药物能很好地被机体吸收，同时相邻肺泡的两层上皮细胞膜之间分布着致密的具有高通透性的毛细血管，肺泡上皮细胞层薄 (0.1-0.2 微米)，物质交换距离短、速度快，使药物能够迅速吸收进入体循环，起到全身的治疗作用。与注射给药这种损伤性给药方式相比，肺部给药提高了患者顺应性，而相比于口服给药方式，肺部给药吸收速度快，代谢反应较少，可减少多肽蛋白类药物的降解。同时肺部给药由于可以直接将药物送达至肺部，从而治疗某些肺部疾病。

国内外未见将萝卜硫素用于肺部给药，萝卜硫素做成吸入式气雾剂，增加了萝卜硫素在肺炎症部位的累积与靶向，进而提高了萝卜硫素的生物利用度。

肺部给药纳米载体主要类型：纳米脂质体、纳米胶束、固体脂质纳米粒、微球与纳米粒、纳米晶、纳米乳等。我们选用纳米胶束作为萝卜硫素的载体。聚合物纳米胶束是在水环境中由两亲性嵌段共聚物自组装形成的纳米输送系统。其疏水性内核可装载疏水性的药物并作为释药贮库，亲水性的外壳可减少胶束与单核吞噬细胞系统 (MPS) 间的相互作用，避免被 MPS 大量摄取，并有利于胶束在水中的分散，同时外壳还可与细胞、蛋白等生物成分发生相互作用，影响药物的体内药动学和体内分布行为。

## 市场及经济效益预测

肺部吸入制剂在全球新型给药系统药物市场中占有重要的地位，尤其在气

道炎症性疾病如支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 和急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 等肺部与呼吸道疾病治疗方面具有广泛的临床应用价值。当前治疗该类型疾病多用糖皮质激素/长效 $\beta$ 2受体激动药,虽然该类物质能够改善患者肺功能,降低急性发作频率,但长期大剂量应用不良反应大,突然停药后可增加肺炎发生率等。

萝卜硫素纳米胶束用于肺部给药,提高萝卜硫素生物利用度,减少药物剂量,从炎症入手,从本质上治疗肺部炎症的疾病,临床应用价值广泛。

### 目前进度

已经完成萝卜硫素的制剂处方及工艺,完成大鼠药代动力学与体内药效研究,寻求合作开发。目前正在投稿一篇 SCI 文章 (Sulforaphane-loaded TPGS polymeric micelles as pulmonary deliver platform against acute lung injury)。

## 254. 黑果花楸花青素及其制剂

### 适用范围

花青素,又称花色素、花色苷,属于类黄酮物质,是一类重要的植物水溶性天然色素。联合国 FAO/WHO 规定,花青素可作为安全无毒的食品添加剂。花青素具有抗氧化及清除自由基功能、抗肿瘤功能、降血糖功能、保护心血管和增进视力的作用,被称为口服的化妆品,在药品、食品、保健品、化妆品行业中均有广泛应用,市场发展趋势良好。

随着人们对健康的重视、对合成色素毒性作用的深入认识和对天然绿色食品的渴求,天然色素的需求量日益增大,尤其是天然食用级的紫色素较为贵重且紧俏短缺。

### 项目简介

本技术可以利用黑果花楸、黑枸杞、蓝莓、紫甘薯、葡萄皮提取天然紫色素,其中富含花青素,含量均为 20-40%,工艺成熟、适合工业化生产。黑果花楸、黑枸杞、蓝莓资源丰富;葡萄皮可来自丰富的葡萄资源和酿酒工业的废料;紫甘薯提取色素后的残渣还可用于生产淀粉、酿造酒精、用做动物饲料等,具有较高的综合利用价值。

本项目原料充足,价廉易得,成本适中。提取物为紫色粉末,可直接作为食品添加剂,也可制成片剂、胶囊剂等各种功能保健品。加强原料的综合利用,

有利于防治老化性疾病如癌症、老年痴呆症等，具有巨大的经济和社会效益。

在技术实施中，可以协助企业进行设备选型、车间设计、技术培训，直至试生产出合格产品。

### **生产使用条件**

使用常规设备，生产条件容易实现。

### **市场及经济效益预测**

花青素具有多种生理功效和药用作用。欧洲人称花青素为青春营养品，皮肤维生素，口服化妆品，故以花青素为主要成分的胶囊已成为许多欧美国家的畅销保健品之一。国内对花青素的应用也越来越重视。根据部分保健食品的价格看，1瓶保健胶囊有90粒，含花青素60mg/粒，价格是120元左右，即 $120/(90 \times 60) = 22.2$ 元/g，所以花青素带来的经济价值还是很高的。例如农民种植一亩紫甘薯可收入2000元左右，而每亩普通甘薯的收入700元左右。若加工成色素，每亩紫甘薯的产值则会突破1万元；若制成保健食品，产值还会翻十倍或百倍。

### **目前进度**

已经拥有完整的生产工艺，并有产业化的成功经验。

## **255. 美洲大蠊有效成分提取与纯化**

### **适用范围**

药品，保健品，化妆品

### **项目简介**

美洲大蠊属于传统中药材，现在科学研究表明美洲大蠊乙醇提取物中含有氨基酸种类超过18种，小分子神经肽类超过50种，其提取物中还含有核苷类、多元醇类、多糖类等其他生物活性成分。美洲大蠊提取物具有抗肿瘤、增强免疫、促进组织修复、抗菌、抗病毒、增强心压，促进微循环等作用。

美洲大蠊有效成分提取工艺包括醇提水沉、大孔树脂吸附、冻干处理等，得到适合储存的美洲大蠊固体粉末。经检测美洲大蠊固体粉末中有效成分含量高，其稳定性良好，可作为药品、保健品和日化用品的有效成分。

### **生产使用条件**

本工艺已成功进行工业放大，对于生产过程及质量控制有丰富的实践经验。可以从车间设计、设备选型、技术培训及质量控制等多方面提供技术服务。

## 市场及经济效益预测

康复新液、肝龙胶囊、心脉隆注射液等都是以美洲大蠊提取物为主要有效成分的药物，目前在市场上应用广泛。以美洲大蠊为原材料的保健品和日化用品在市场上也备受青睐。美洲大蠊提取物的产品开发有着很大的市场前景。

### 目前进度

从美洲大蠊中提取及纯化有效成分的工艺成熟，并已成功产业化。

## 256. 滇橄榄及其多酚

### 适用范围

广泛用于开发食品、药品、保健品、食品添加剂、动物喂养饲料、化妆品等。

余甘子药理作用极其广泛，主要有抗氧化、保肝作用、降低血脂作用、抗肿瘤等功效，在中药中的应用历史悠久，尤其在藏药中使用更为久远和频繁。多酚可以作为抗氧化剂替代品运用于食品的抗氧化；余甘子具有抗菌、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、调脂减肥、降血压、免疫调节、胃肠保护等多种作用。

### 项目简介

滇橄榄（余甘子）及其多酚提取物具有多种功效，具有化痰止咳、健胃消食、清热生津、保肝解毒等功效，系常用藏药。单独或配伍使用主要用于咽喉肿疼、口干烦躁、痰多咳嗽及有关疾病。余甘子提取物已被证明对体内和体外的许多癌症类型具有有效的肿瘤抑制特性；对肝损伤具有保护作用，临床上常被用于治疗乙型肝炎。基于滇橄榄果实中丰富的营养成分和医药用途，被联合国卫生组织指定为在世界范围内推广种植的三种保健植物之一。滇橄榄多酚属于二级代谢产物，可提高食用植物的感官质量和营养质量，特定酚类物质能影响新鲜和加工植物食品的口感以及表现状态，并且对肝脂质过氧化具有很好的抑制作用。

可直接做成食品添加剂、含片、冲剂等。

### 市场及经济效益预测

我国的野生余甘林以及栽培林面积大约在 6 万  $\text{hm}^2$  以上，品种资源非常丰富，但利用率不高。若年利用鲜果万吨以上，则山区农民售鲜果一项每年可增加数百万元的收入。加工 1 万吨鲜果年产值可达 1 亿元以上，每年获利税可达

2000 多万元，可解决近千人就业。大量余甘子鲜果精深加工制品投放市场，将在一定程度上改善人们的饮食结构，提高健康水平。产业前景广阔。

目前市场上有余甘子蜜饯和腌制品、饮料、余甘子粉、果酒果醋、余甘子籽油等食品；余甘果 SOD 保健食品添加剂、余甘子保健饮料、复方余甘子保健药片、余甘子营养液、古玉 SOD 纯天然饮品、抗烟草保健品、美露芝免疫增强营养液、余甘子保健口含片、降糖口服液等余甘子保健品；有余甘喉片、余甘药用胶囊、余甘子合剂金橄榄含片、喉舒、咽喉宁喷液、绞股蓝润喉片、安神丸、清血丸、乙肝治疗藏药等余甘子医药用品；有洗发香波、余甘子洗浴液、余甘子活肤润肤霜、余甘子美白精华液、余甘唇膏等余甘子美容用品。余甘子的树皮、叶、幼果等部位可提取一种优质的拷胶，作为化工生产原料；针对余甘子果实、根、叶和树皮等展开深加工生产研究，印度、美国、巴基斯坦、日本等开展历史较长，并且具有较为完善的深加工设备与技术，若研发生产余甘子系列产品，具有广泛的销售市场。虽然中国有 2000 多年的余甘子利用历史，但大部分仅作为食品、传统药用、拷胶原料等，不能使余甘子应有的价值得到最大化利用，损失了大部分有价值的资源。

### 目前进度

已全面的分析了滇橄榄果实中各种活性成分的含量，对滇橄榄多酚进行了初步提取纯化并对其抗氧化进行了研究；已开发滇橄榄提取物琼脂软糖的制备工艺。

目前正在开发研究余甘子果实提取液还原制备纳米银的工艺，以及其治疗阴道炎、皮肤炎症等相关剂型开发。

## 257. 花椒麻素及其保健品

### 适用范围

食品添加剂、保健品、化妆品、药品

### 项目简介

花椒是传统药食同源植物，花椒麻素是构成花椒麻味的物质，主要是一系列链状不饱和脂肪酸酰胺类化合物，包括山椒素，羟基山椒素等。

花椒麻素作为花椒中特有的生物活性，具有多种生理作用，临床上已将花椒麻素作为口腔科的安抚剂广泛使用。在降血糖降血脂方面，能有效调节体内胆固醇代谢循环，花椒麻素同时具有促进胰岛素的分泌，促进组织蛋白质合成，

抑制蛋白质分解，能够改善因 I 型糖尿病引起的机体蛋白质代谢紊乱，可以作为降血脂药物及保健品的主要功能性物质。在胃肠道保护方面，能显著松弛胃体环形肌，促进肠道平滑肌细胞的收缩，可用于治疗术后肠粘连以及改善炎症性肠炎。花椒麻素还有消炎镇痛，抗氧化，除皱等功能，可用于功能性化妆品的研发。

目前对花椒麻素的开发还多限于食用，有望进一步开发利用。

### 项目知识产权状况

申请专利一项《一种快速提取不同山椒素单体的方法》。

### 生产使用条件

本技术是利用常规溶剂法制备花椒麻素，不需特殊设备。在技术实施中，可以协助企业进行设备选型、车间设计、技术培训，直至试生产出合格产品。

### 市场及经济效益预测

目前，花椒已形成年产值约 100 亿元的巨大产业，并在全国大面积人工栽培，形成了如陕西韩城，四川金阳等闻名的花椒产业基地，市场上已有的花椒麻素含量  $\geq 18\%$  报价为 900-1100 元/kg，含量  $\geq 90\%$  的报价 160 元/mg，羟基- $\alpha$ -山椒素（纯度  $\geq 98\%$ ）价格为 42500 元/g。而且我国尚未建立花椒麻味评价方法，也没有花椒麻素标准品，仍需要进行深入研究。

本项目产品中青花椒价格约为 100-200 元/kg，提取物中花椒麻素含量可达 60-90%，羟基- $\alpha$ -山椒素的含量可达 10-20mg/g，质量优良，经济效益和社会效益显著。

### 目前进度

已拥有从花椒颗粒制备高纯度花椒麻素的成熟工艺。已开发应用于口腔局部麻醉的花椒麻素长效制剂。正在进行应用于其他方面的花椒麻素制剂开发、质量标准研究。

## 258. 花椒精油及其保健品

### 适用范围

食品添加剂、保健品、化妆品、药品

### 项目简介

花椒中含有大量的精油，是花椒香气的主要来源。花椒精油对心血管系统、消化系统、免疫功能、凝血功能、镇痛、镇静、抗炎和杀菌等均具有较强的药

理学活性。

基于花椒精油的杀菌、抑制平滑肌收缩、抗肿瘤、抗氧化性和麻醉等作用，花椒精油可以在医学方面发挥作用；花椒精油具有抗炎和抑杀螨虫的作用，可以开发成日用化妆品；花椒精油具有抗氧化活性并且具有花椒特有的麻香味，可以成为高效食品添加剂。

花椒精油为淡黄色油体，常温下容易挥发，难溶于水，易溶有机溶剂中。花椒精油是由多种类型化合物组成的混合物，其化学成分主要由萜烯类化合物芳香族化合物、脂肪族化合物和含氮含硫化合物组成。

### 生产使用条件

此花椒精油是利用常规溶剂法制备，不需特殊设备。在技术实施中，可以协助企业进行设备选型、车间设计、技术培训，直至试生产出合格产品。

### 市场及经济效益预测

目前市场上已有的花椒精油是用植物油萃取得到的花椒食物油报价为200-500元/公斤，纯品花椒精油300-800元/公斤。

本项目产品中花椒精油纯度为90-98%，质量优良，经济效益和社会效益显著。

### 目前进度

已拥有从花椒颗粒制备高纯度花椒精油的成熟工艺；已开发应用于皮肤抗菌的青花椒挥发油的固体脂质纳米粒和应用于面部祛痘的花椒挥发油面霜。正在进行应用于其他方面的挥发油制剂开发、质量标准研究。

## 259. 一种中药炒炭炮制在线控制技术

### 项目简介

TP生品经炒炭后为TPC，在临床上炒炭的火候对于TPC的作用有较大影响，目前对于其炮制程度的判断主要依赖于药工的人眼观察，但这种方式往往易受到包括光线、视觉误差以及周围环境的影响，未达到数据化和标准化的衡量标准，无法得到准确掌握，不利于工艺规范化的实施，无法保证不同批次药物炮制程度的一致性。因此，饮片外观颜色的客观量化成为中药炮制过程中亟待解决的重要问题。

L\*a\*b\*模型是国际颜色测量委员会作为颜色测量的国际标准，是一种与设备无关、基于生理特征的所有色彩的色彩模式。该模型以数字化的方法来描述

人的视觉感应,具有客观、精准、先进的特点。该标准已被广泛用于测量金属、陶瓷和食品中的颜色。

本研究基于 Lab 模型建立了一种新的评估 TP 炮制程度的质量控制方法,引入色差仪,量化 TP 炮制不同程度的颜色数据,确定 TP 的数学判别函数及总色值、色差值,并可以应用于 TP 炮制过程中的在线控制。该方法稳定、高效、操作简单。该中药炮制技术可以广泛应用于其他以颜色明显判断炮制火候的药材,具有良好的开发前景。

### 市场经济效益预测

将此法用于 TP 的在线生产中,可保证 TP 质量的稳定性,并具有客观、快速、可靠的优点,解决现有技术中人为判断缺乏客观性的技术问题的同时,实现产品的质量可控,提升产品在同类产品中的口碑,也可以将其用于其他需要人工基于颜色判断的饮片炮制过程,带来较大的市场效益和经济效益。

### 目前进度

颜色模型的建立、描述性统计分析,得到颜色参数范围。并对建立的方法进行方法学考察,精密度、稳定性良好,不同光照强度不影响实验结果。以建立的方法对市售及自制 TPC 进行检测,准确率达到 97%。

药效学方面,通过药效实验研究,说明随着 TP 炮制程度的增加,其药效增加,但炮制过火后,其药效降低。同时将药效数据和炮制品颜色进行综合分析发现在规定颜色范围的 TPC 效果最佳,说明了该评价炮制程度的新技术可以有效通过控制颜色范围来保证药材的药效,不至过火或不及。

综上所述,基于  $L^*a^*b^*$ 模型建立的 TP 炮制过程的控制方法,具有快速、稳定等多种优点,且可用于其他基于颜色的进行质量控制的饮片在炮制过程中的在线控制,后期需要与企业共同开发。

## 260. 一种 $Fe_3O_4/MIL-101(Cr)$ 的制备方法及应用

### 用途

本发明的目的即是采用一种简易快速的方法合成  $Fe_3O_4/MIL-101(Cr)$ 。本发明效率高,过程简单可控,能够满足生产要求。本项目将利用新方法合成的  $Fe_3O_4/MIL-101(Cr)$ ,用于环境水中酸性染料的吸附去除,效果良好。另外,该材料还可在水中污染物吸附去除,固相萃取测定水中污染物含量,液相催化反应的催化剂,生物蛋白分离,靶向给药载体等方面有很好的应用前景。

## 项目简介

本发明涉及磁性金属有机骨架材料技术领域,金属-有机骨架 MOFs 是一类新型的多孔晶体材料,由金属离子或金属簇为配位中心,与含氧或含氮的有机配体通过配位作用自组装形成的网状骨架结构。MOFs 具有超大的表面积、合成方法灵活、种类和性质多样、孔和晶体尺寸可调及骨架可修饰、热和溶剂稳定性好等优点,在已合成的众多 MOFs 中, MIL-101 (Cr) 是有代表性的一种。本项目具体涉及一种  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{MIL-101 (Cr)}$  的制备方法及应用,本发明首先通过水热法制备了 MIL-101 (Cr) 材料,将其做为模板,在超声条件下,氮气保护状态下,利用还原共沉淀法在 MIL-101 (Cr) 的孔道内原位生成四氧化三铁粒子。该法得到的  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{MIL-101 (Cr)}$  复合物磁性强、表面积大,合成时间短、合成条件可控、合成方法新颖、简单易重复,制备的材料质量稳定且可控、可批量合成。 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{MIL-101 (Cr)}$  除了具有 MIL-101 (Cr) 比表面积大、吸附能力强的特点外,还具有独特的超顺磁性,在无外加磁场时几乎不显磁性,呈均匀分散状态;并可借助磁铁将其快速从溶液中分离回收。本项目将此新材料用于环境水中酸性染料的吸附去除,效果良好、重复使用可达 6 次以上。

## 项目知识产权状况

已授权, 申请号, CN201510617116.4

## 市场及经济效益预测

该项目首先通过水热法制备了 MIL-101 (Cr) 材料,将其做为模板,利用还原共沉淀法在 MIL-101 (Cr) 的孔道内原位生成四氧化三铁粒子。还原共沉淀法弥补了共沉淀法制备四氧化三铁中  $\text{Fe}^{2+}$  极易氧化为  $\text{Fe}^{3+}$ , 因而产物中的  $\text{Fe}^{2+}$  与  $\text{Fe}^{3+}$  比例很难准确地控制为 1 : 2 的缺点。采用该先进的技术制备的  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{MIL-101 (Cr)}$  复合物,该法得到的  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{MIL-101 (Cr)}$  复合物磁性强、表面积大,合成时间缩短、合成条件可控、合成方法新颖、简单易重复,制备的材料质量稳定且可控、可批量合成。该材料在水中污染物吸附去除,固相萃取测定水中污染物含量,液相催化反应的催化剂,生物蛋白分离,靶向给药载体等方面有很好的应用前景。而且本发明生产成本低,该材料所带来的经济效益、环境效益十分明显。因此,使用该技术制备的  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{MIL-101 (Cr)}$  材料,可以为药物和环保企业在未来的市场奠定雄厚的基础。本技术在投入后可形成可观的经济效益。

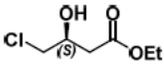
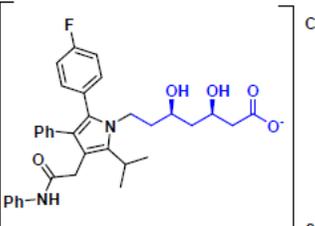
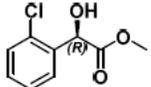
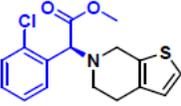
## 261. 化学-生物（酶）催化法在合成工艺中的应用

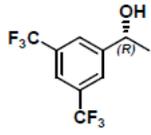
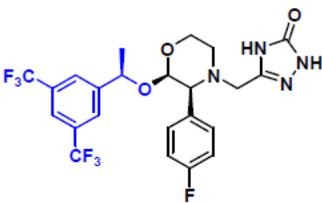
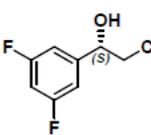
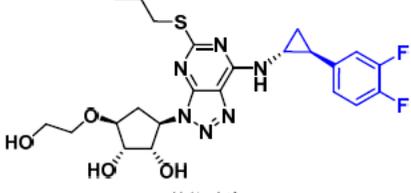
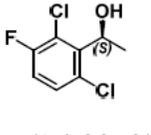
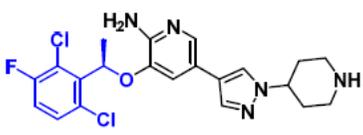
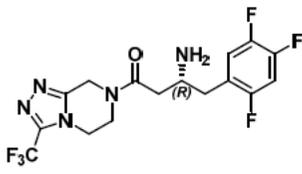
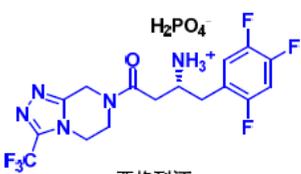
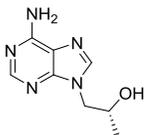
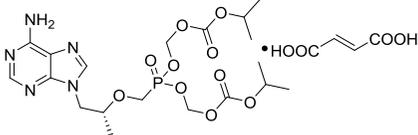
随着生物工程技术如基因工程、蛋白质工程等技术的发展，设计并获得高效的催化剂用于各类生物转化反应取得了很大的进展。生物催化通常是指利用酶或者相应的生物有机体（全细胞）作为催化剂进行化学转化的过程。与化学催化剂相比，生物酶催化具有一定的优势：①酶催化反应一般是在常温、常压、中性 pH 范围等条件下进行的，因此效率较高、节省能量且环境友好；②酶催化反应专一性强，副产物生成少；③酶的立体异构转移性高，即只与某一种异构体或某一种构象底物发生作用，这是一般化学催化剂无法比拟的。近年来一些耐高温、耐有机溶剂的酶的开发使得酶在多种化学反应中的应用变成可能。将酶负载在不同载体上进行固定化后可使酶重复使用，酶的使用效率得以提高，成本显著降低。在化学合成工业及药物生产中具有巨大的应用潜力。

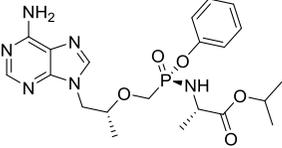
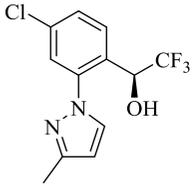
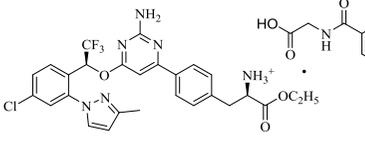
本课题组近二十年来长期从事酶工程的基础和应用研究，实验室储备有丰富的生物酶品种（如氧化-还原酶、转移酶类、水解酶类、裂解酶类、异构酶类、合成酶类等），除在国际一流期刊发表论文百余篇，还积极与企业进行合作，利用酶催化方法解决企业生产工艺路线中许多关键性问题，项目实施后不仅解决了困扰企业的环境污染、安全生产等问题，还缩短了生产步骤，大大降低了产品的生产成本。课题组可公开的部分成果如下表所示。

不同底物对酶结构有不同的要求，我课题组将针对企业产品结构对酶进行量身定做式的设计改造，努力为企业排忧解难。

表 1. 已完成药物手性中间体（部分）

中间体	药物	适应症
 <p>ee% &gt;99.9%</p>	 <p>阿托伐他汀 (Atorvastatin)</p>	高胆固醇血症
 <p>ee% &gt;99.9%</p>	 <p>氯吡格雷 (Clopidogrel)</p>	用于预防和治疗因血小板高聚集引起的心、脑及其他动脉循环障碍疾病

 <p>ee% &gt;99.9%</p>	 <p>阿瑞匹坦 (Aprepitant)</p>	<p>用于化疗后的急性和延迟性恶心或呕吐发作. 还可用于重度抑郁症(伴焦虑)</p>
 <p>ee% &gt;99.9%</p>	 <p>替格瑞洛 (Ticagrelor)</p>	<p>适用于心肌梗死、心绞痛等患者的新型药物, 其作用是抑制 adp 途径介导的血小板聚集, 可以改善冠脉血流, 预防冠脉内血栓形成</p>
 <p>ee% &gt;99.9%</p>	 <p>克唑替尼 (Crizotinib)</p>	<p>抑制 Met/ALK/ROS 的 ATP 竞争性的多靶点蛋白激酶抑制剂, 用于间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的治疗</p>
 <p>ee% &gt;99.9%</p>	 <p>西格列汀 (Sitagliptin)</p>	<p>二肽基肽酶-4 抑制剂, 治疗糖尿病</p>
 <p>ee% &gt;99.9%</p>	 <p>Tenofovir disoproxil fumarate 富马酸替诺福韦二吡呋酯</p>	<p>核苷类逆转录酶抑制剂, 抗病毒, 慢性乙型肝炎治疗药, 艾滋病治疗药</p>

	 <p>Tenofovir alafenamide</p> <p>替诺福韦艾拉酚胺</p>	
 <p>ee% &gt;99.9%</p>	 <p><b>Telotristat Etiprate(特罗司他乙酯马尿酸盐)</b></p>	<p>外周色氨酸羟化酶 (TPH) 抑制剂, 用于成人癌综合征的治疗</p>

## 262. 淫羊藿苷, 淫羊藿素 (单体化合物) 及系列黄酮提取物工艺

### 功能主治

增加心脑血管血流量、促进造血功能、免疫功能及骨代谢。

### 项目简介

淫羊藿苷能够增强性腺功能、调节机体免疫功能、促进骨生长、延缓衰老等作用。淫羊藿苷还具有强心、降血压、抗心律失常、增加脑血流量、抑菌、抗病毒、抗炎、降血脂、抗肿瘤等多种作用, 具有较高的药用和保健价值。淫羊藿有可能成为具有良好开发前景的增强免疫功能和免疫调节、抗骨质疏松、治疗心脑血管疾病的药物, 具有广阔的应用前景。

针对不同含量要求, 强化朝鲜淫羊藿提取物中淫羊藿苷的含量, 提取淫羊藿苷的含量比普通方法提高近一到二倍。目前已经在实验室完成了制备工艺, 方法简单, 稳定。

### 市场及经济效益预测

淫羊藿苷具有良好开发前景的增强免疫功能和免疫调节、抗骨质疏松、治疗心脑血管疾病的药物。本项目能够大大提升产品有效成分含量, 微量高效。具有广阔的应用前景。本项目研究如获批准生产, 进入销售平台期后, 年创产值应在人民币二到三亿元, 产品寿命周期约 10~15 年, 具有巨大的经济效益和社会效益。因此, 此项目具有广阔的市场前景。

## 项目知识产权状况

正在申报专利。

## 目前进度

目前已经在实验室完成了制备工艺，方法简单，稳定。

## 合作方式及条件

需共同开发。

## 263. 园参、林下山参、野山参质量标准

### 项目简介

人参根据生长环境和栽培方式的不同可将人参分为三类：园参，林下山参以及野生人参。林下山参，指播种在山林野生状态下自然生长的人参，习称“籽海”，其模拟野生人参的自然生态环境，进行野生状态栽培，具有与野生人参相似的性状特征，具有较高的药用价值，目前普遍认为有望替代野生人参入药使用。目前国家已经出台标准，将生长超过一定年限的林下山参定义为野山参，从侧面反映了其优异的品质，根据《野山参鉴定及分等质量 GB/T 18765-2015》国家标准，生长 15 年以上的林下山参称为野山参，通常野认为品质更接近于野生人参。

但国家标准《野山参鉴定及分等质量 GB/T 18765-2015》中，规定野山参含量测定控制标准为人参皂苷 Rb1 的含量大于 0.40%，Re 和 Rg1 含量之和大于 0.60%，总皂苷含量大于 4.40%，而这一含量标准实际上并无法同园参进行有效区别。同时，在《中国药典》（2020 版）人参项下，人参药材的来源包括园参和林下山参，在含量测定项下二者采用相同的质量控制指标，含量指标上并没有合适的方案将二者进行有效鉴别和区分开来。然而，目前市售的林下山参粉和野山参粉仍采用和园参一样的标准，无法将二者与园参进行有效区别。

本项目，基于《中国药典》（2020 版）和国家标准《野山参鉴定及分等质量 GB/T 18765-2015》的不完善，提供了一种快速高效，具有简便和明确标准参数的方法用于区别林下山参和园参、野山参和园参。

### 项目知识产权状况

专利申请之中。

### 目前进度

已经完成全部研究工作。

## 264. 蒲地蓝消炎系列制剂的指纹图谱

### 项目简介

该制剂现售剂型包括口服液、片剂、胶囊。现行《中国药典》中该口服液质量控制方法包括含量测定和鉴别两项，片剂和胶囊无统一的质量控制方法，特别是片剂生产厂家多达二十多家的情况下各生产厂家均按照自定的质量标准控制产品质量，虽各自有其鉴定和含量测定项，但无统一的质量检测方法，给质量管理工作带来诸多不便。

本项目建立的色谱指纹图谱方法将各剂型的检测标准进行统一，能有效控制产品的质量，确保产品质量的相对一致，实现对该药的质量控制，可以节约大量时间和成本，具有实用价值和重大意义。

### 市场及经济效益预测

该制剂现售剂型包括口服液、片剂、胶囊，但无统一的质量检测方法，给质量管理工作带来诸多不便，本项目建立的色谱指纹图谱方法将各剂型的检测标准进行统一，可以节约大量时间和成本。本项目产品寿命周期约 20 年，研究如应用于生产，可显著增加产品的均一性和稳定性，实现产品的质量可控，提升产品在同类产品中的口碑，带来巨大的市场效益和经济效益。

### 项目知识产权状况

专利申请之中。

### 目前进度

已经初步完成指纹图谱研究。

## 265. 中药材规范化生产技术服务

中药材的种植，产地加工，炮制等的规范化操作 SOP 制定，药材质量评价。中药材 GAP 基地建设。中药饮片加工规范的制定。

## 266. 生物转化法制备磷脂酰丝氨酸和磷脂酰甘油的技术

### 项目简介

磷脂酰丝氨酸，又称复合神经酸（phosphatidylserine，简称 PS）是生物体细胞膜、核膜、质体膜的基本成分，在生命过程中起着重要的代谢作用，是生命基础物质。它是唯一能够调节和控制细胞膜关键蛋白功能状态的磷脂。

正常人体每日需补充 100-300mg PS，对于素食主义者，低脂肪或低胆固醇饮食者以及青少年、老年人这点更加重要。如大脑中 PS 的含量降低 30%，则大脑海马的生物化学功能会发生改变。

PS 具有很强的亲脂性，吸收后能够迅速通过血脑屏障进入大脑，起到舒缓血管平滑肌细胞，增加脑部供血的作用。其功能主要包括改善神经细胞功能，调节神经脉冲的传导，增进大脑记忆功能。由此不仅可以开发为药品，用于改善阿尔茨海默病、提高认知力、并具有抗抑郁、抗压抑等作用；还可以开发成保健品，具有提高大脑机能，集中注意力，改善记忆力，提高学生成绩；以及缓解压力，平衡情绪，促进用脑疲劳的恢复等作用。同时，PS 还可以作为食品添加剂，增强食物制品的娇嫩、柔滑、蓬松的口感。

PS 已经于 2010 年被国家卫计委批准为新资源食品的公告（第 15 号）。目前 PS 多为从植物、动物大脑和内脏中提取 PS。国内多采用从植物中提取，但植物 PS 含量少，提取法分离工艺复杂且设备昂贵，污染重，生产成本低，所以工业生产的规模较小。国外大部分是以牛、羊、兔、马、驴等家禽的动物脑组织为原料来提取制备 PS，但由于动物源被病毒等污染而安全性受到质疑。

本项目采用酶转化法生产 PS。本项目提供**专利**菌种，通过 24-36h 发酵可获得高活性外分泌磷脂酶 D，直接用于催化天然卵磷脂和 L-丝氨酸/甘油合成磷脂酰丝氨酸或磷脂酰甘油。生物转化时间短，纯度高，效率高，工艺稳定，适合企业大规模工业化生产。

该项目所采用的菌种独特，生物转化效率高，产品市场需求量大，预期经济效益好。

采用类似的菌种和技术，可以生产高品质高纯度的磷脂酰甘油。

## 项目知识产权状况

本项目申请发明专利已授权

## 目前进度

目前，已经完成中试。

## 267. 维生素 C 单菌二步发酵技术

### 项目简介

维生素 C 是人体所必需的重要的维生素之一，具有广泛的用途。国内维生素 C 年年产量在 12 万吨以上，占世界总产能的 90%。

近四十年来国内普遍采用早年独创的 $\alpha$ -酮基-L-古龙酸(2-KGA)。尽管诸多学者对相关的菌种选育、混菌发酵共生关系和发酵工艺优化做了大量研究,但仍未能改变混菌发酵的弊端。本技术可提供一种发酵菌株,在第二步发酵,即糖酸转化过程中,使用单一菌株,即可完成原来的混合菌系(大小菌系)的作用下,可实现将L-山梨糖氧化为2-KGA。

该项目可在原有发酵配套的基础上,简化工艺流程,增加工艺稳定性,降低发酵成本。产品的市场需求量极大,预期经济效益好。

### 项目知识产权状况

本项目已经申请发明专利(申请号:201310457218.5,授权号CN104152365B)

### 目前进度

现已完成小试。

## 268. 替抗微生态制剂—抗菌肽菌种

### 适用

兽用微生态制剂等

### 项目简介

随着农业农村部第194号公告2020年7月1日的颁布实施,宣布了饲料无抗时代的到来。饲用抗生素的最佳替代品是采用微生物发酵技术生产的抗菌肽生物饲料添加剂。因此,具有替抗作用的生物饲料添加剂需求将出现爆发式增长,预计市场增量空间为50-100亿元,较现有市场容量提升50%以上。产品的市场需求量极大,预期经济效益好。

### 目前进度

本项目所采用的菌株独特,安全、有效,可开发为动物替抗类药物或者动物饲料添加剂。工艺流程如下,现已经完成中试。

冻干管 → 分离平板 → 单菌落 → 斜面 → 甘油管 → 种瓶 → 一级种子罐 → 二级种子罐 → 发酵罐

## 269. 微生物发酵法生产氨基葡萄糖

### 项目简介

氨基葡萄糖是一种从天然甲壳素中提取的氨基己糖,是硫酸软骨素的主要

成分。它的药理活性有(1)治疗与修复关节软骨组织；(2)消炎止痛；(3)刺激蛋白多糖的合成；(4)防止软骨组织退化引发的各种疾病；(5)活化自然杀伤细胞(NK)、淋巴因子激活杀伤细胞(LAK)等细胞，具有免疫调节、抗肿瘤活性作用。它能促进人体粘多糖的合成，提高关节滑液的粘性，能改善关节软骨的代谢，有利于关节软骨的修复，具有明显的消炎镇痛作用。它具有促进抗生素注射效能的作用，可供糖尿病患者作营养补助剂，代替皮质醇治疗肠炎，对治疗风湿性关节炎、乙型肝炎等有一定疗效。利用它合成的另一种新的水溶性抗癌药物氯脲霉素具有亚硝基脲类化合物的抗癌性，同时又具有抑制骨髓毒性较小的特点，对黑色素瘤，肺癌，肾癌等显示一定疗效。此外，它还可以用于化妆品、饲料添加剂和食品添加剂。

目前氨基葡萄糖主要是生物提取法制备，即从虾蟹壳中提取甲壳素或壳聚糖，再经盐酸水解而成氨基葡萄糖盐酸盐。其缺点是来自水产品壳提取的氨基葡萄糖对许多有水产品过敏反应的患者不适用、纯化工艺复杂，产品有鱼腥味，产品质量不稳定、受环境污染影响，虾蟹壳提取不可避免受到重金属影响。

### 目前进度

微生物发酵生产法是以葡萄糖为原料进行深层搅拌发酵，经提取、纯化、浓缩、结晶、干燥等工序生产氨基葡萄糖。因为是微生物发酵产品，所以对患者不产生任何过敏反应、不受环境资源以及生产条件的制约、相对于虾蟹壳提取，产品组分单一，纯化工艺简单，产品无鱼腥味。发酵单位 $\geq 80-100\text{g/L}$ ，葡萄糖转化率 $\geq 40\%$ ，现已经完成中试。

## 270. 从合子草中分离的新化合物及其制备方法和应用(专利)

### 适应症

主要用于防治乳癌、结肠癌、胃癌等。

### 项目简介

本授权化合物专利是以常用清热解毒民间廉价草药为原料，采用现代色谱技术制备获得的结构新颖、抗癌作用显著的新型大环内酯类皂苷(cyclic bisdesmoside) —NH-1，纯度 $>98\%$ 。

### HN-1对5种细胞株的 $IC_{50}$ 值

Sample	$IC_{50}$ ( $\mu\text{mol/L}$ )
--------	---------------------------------

	<b>MCF-7</b>	<b>A549</b>	<b>HCT-116</b>	<b>HT-29</b>	<b>BCG-823</b>
HN-1	5.98	13.55	6.83	14.40	0.001
顺铂	11.87	16.02	8.97	17.56	8.4
卡铂	103	234	69	104	100

### 项目知识产权状况

授权专利号：ZL201110426034.3，从合子草中分离的新化合物及其制备方法和应用。

### 生产使用条件

常规中药提取、树脂纯化和色谱制备分离设备等。

### 市场及经济效益预测

如应用本专利技术制备符合 1.1 类创新药物研发的原料，完成新药开发的全部工作，并投产上市，将为全球每年新增千万癌症患者的福音。

## 271. 一种五味子总木脂素和总皂苷的快速制备方法（专利）

### 适应症

主要用于保肝，改善睡眠，提高免疫力等。

### 项目简介

本授权专利以中药五味子果实（果浆），五味子藤茎和果柄为原料，粉碎后加入倍量水和有机溶剂后进行多次闪式提取，得到含量大 50% 的五味子总木脂素；经树脂纯化后制成含量大于 50% 的五味子总皂苷。

### 项目知识产权状况

授权专利号：201010550340.3，一种五味子总木脂素和总皂苷的快速制备方法。

### 生产使用条件

常规中药闪式提取、树脂纯化设备等。

### 市场及经济效益预测

应用本专利技术制备的总木脂素和总皂苷可作为创新药物研发的原料。本专利利用闪式提取技术对五味子的果浆、藤茎和果柄中的总木脂素和总皂苷进行纯化和利用，使廉价资源成为附加值高的新药和保健食品原料，为产地、种

植户和生产企业带来新的经济增长点。

## 272. 一种从植物油粕中制备迷迭香酸的方法（专利）

### 适应症

适用于癌症、动脉粥样硬化、抑郁、过敏、肝炎等症。

### 项目简介

本专利以廉价的植物油粕资源为原料，用乙醇提取后分别经大孔树脂和聚酰胺富集纯化，获得高纯度的天然抗氧化剂迷迭香酸。该方法适合工业化的生产。

### 项目知识产权状况

授权专利号：201210499594.6，一种从植物油粕中制备迷迭香酸的方法。

### 生产使用条件

常规中药提取、树脂纯化和色谱制备分离设备等。

### 市场及经济效益预测

本专利开发了植物油粕这种废弃资源的新用途。经该方法提得的迷迭香酸无溶剂残留，残渣经处理后可作为畜禽饲料，提升了紫苏油粕综合利用价值。该纯化方法使用乙醇水为溶剂，安全、环保，树脂可再生循环使用，成本降低，具有明显竞争优势。

## 273. 从苦瓜中分离的化合物及其制备方法和应用（专利）

### 适应症

糖尿病。

### 项目简介

本发明在针对苦瓜降血糖有效成分的研究中，经过醇提取、色谱分离纯化与细胞活性检测相结合的方法，最终获得了具有降血糖活性的一组新化合物，并采用质谱与高分辨核磁共振和单晶衍射等技术，确定了各个新化合物的化学结构。上述新化合物均具有良好的降血糖活性，可以开发制成适合于临床使用的降血糖药物。为一类降血糖创新药物的研究突破目前苦瓜研究开发的瓶颈奠定基础

### 项目知识产权状况

授权专利号：201310277879.X，从苦瓜中分离的化合物及其制备方法和应

用。

### 生产使用条件

常规中药提取、树脂纯化和色谱制备分离设备等。

### 市场及经济效益预测

据最新《中国成人糖尿病流行与控制现状》调查，我国 18 岁以上糖尿病患者数高达 1.14 亿，成为全球糖尿病第一大国，2015 年，糖尿病全球花费高达 6730 亿美元。从苦瓜中分离得到的新型降血糖化合物，一经开发为临床用降血糖药物，将对于提高我国居民的健康质量，减轻国家经济社会发展的重大负累具有积极的作用。

## 274. 一种可替代朱砂的中药（专利）

### 适用

70 个含朱砂的中药复方

### 项目简介

朱砂为重镇安神类矿物药，镇静安神功效显著，且药用范围广泛，用药频率极高，中成药含有朱砂品种约占 10%。朱砂主含硫化汞，是毒性很强的药物，特别是小儿对汞与重金属生理屏障不完善，渗透性高，汞在体内结合牢固，其主要毒性靶器官是肝和肾，且排泄缓慢，长期服用可出现严重的蓄积性汞中毒，虽然中国药典规定朱砂不宜大剂量长时间服用，但是仍无法避免其危害，因此寻找一种低毒甚至无毒且镇静安神疗效与朱砂等价甚至更好的药味，对保障人民生命健康具有十分重要的意义。孙国祥教授在承担国家自然科学基金面上项目(81573586)过程中用铁霜替换朱砂。铁霜（主含醋酸亚铁  $[\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]$ ）出自《开宝本草》，为传统中药且价格低廉、无毒易得，其镇静安神疗效显著，味咸、平、无毒，归心、肝、肾经（朱砂味甘、性微寒，有毒，归心经），具有养血安神、平肝镇惊、解毒消肿之功效，主治血虚萎黄、惊悸、癫狂、健忘、脱肛和痔漏等症。选择铁霜替代朱砂，对中国药典中 70 个含朱砂的中药复方提供减毒增效的替代新方法。

表 1 中国药典中 70 个含朱砂的中药复方

序号	药物名称	处方组成
1	一捻金	大黄、炒牵牛子、槟榔、人参、朱砂
2	一捻金胶囊	大黄、炒牵牛子、槟榔、人参、朱砂

3	二十五味松石丸	松石、珍珠、朱砂、檀香、麝香、石灰华等二十五味
4	二十五味珊瑚丸	珊瑚、红花、朱砂、龙骨、葫芦、甘草等二十五味
5	十香返生丸	沉香、天麻、广藿香、诃子肉、朱砂等二十三味
6	七味广枣丸	广枣、肉豆蔻、丁香等七味，采用朱砂粉末包衣
7	七珍丸	炒僵蚕、全蝎、朱砂、雄黄、寒食曲等九味
8	七厘胶囊	血蝎、红花、乳香（制）、冰片、朱砂、儿茶等八味
9	七厘散	血蝎、红花、乳香（制）、冰片、朱砂、儿茶等八味
10	人参再造丸	人参、广藿香、防风、甘草、朱砂、牛黄等五十六味
11	万氏牛黄清心丸	牛黄、朱砂、黄连、栀子、郁金、黄芩
12	小儿百寿丸	钩藤、炒僵蚕、胆南星、天竺黄、朱砂、甘草等十八味
13	小儿至宝丸	紫子苏叶、广藿香、薄荷、朱砂、琥珀、蝉蜕等二十五味
14	小儿金丹片	朱砂、橘红、川贝母、羌活、天麻、薄荷脑等二十六味
15	小儿肺热平胶囊	人工牛黄、地龙、珍珠、射干、朱砂、柴胡等十七味
16	小儿惊风散	全蝎、炒僵蚕、雄黄、朱砂、甘草
17	小儿清热片	黄柏、灯心草、栀子、朱砂、龙胆、黄芩等十一味
18	小儿解热丸	全蝎、胆南星、防风、天麻、薄荷、朱砂等二十二味
19	天王补心丸及其浓缩丸	丹参、当归、石菖蒲、朱砂、玄参、天冬等十六味
20	云香祛风止痛酊	白芷、大皂角、桂枝、朱砂根、五味藤、虎杖等二十二味
21	牙痛一粒丸	蟾蜍、朱砂、雄黄、甘草
22	牛黄千金散	全蝎、僵蚕（制）、牛黄、朱砂、天麻、甘草等九味
23	牛黄抱龙丸	牛黄、胆南星、天竺黄、茯苓、朱砂、雄黄等十味
24	牛黄净脑片	人工牛黄、金银花、朱砂、雄黄、大黄等二十五味
25	牛黄清心丸（局方）	牛黄、当归、朱砂、人参、肉桂、冰片等二十九味
26	牛黄清宫丸	人工牛黄、麦冬、黄芩、朱砂、郁金、玄参等十八味
27	牛黄镇惊丸	牛黄、全蝎、炒僵蚕、朱砂、半夏、琥珀等十八味
28	气痛丸	木香、甘草、煅赤石脂、枳实（炒）、朱砂粉
29	仁青芒觉	毛诃子、蒲桃、西红花、牛黄、麝香、朱砂、马钱子等
30	仁青常觉	珍珠、朱砂、檀香、降香、沉香、诃子、牛黄、西红花等
31	心脑静片	莲子心、珍珠母、槐米、夏枯草、朱砂、龙胆等十六味
32	正骨水	九龙川、木香、香樟、虎杖、朱砂根、草乌等二十六味
33	平肝舒络丸	柴胡、陈皮、朱砂、木香、砂仁、细辛等四十三味
34	瓜霜退热灵胶囊	西瓜霜、石膏、朱砂、磁石、玄参、丁香等十五味
35	再造丸	全蝎、地龙、人工麝香、朱砂、三七、红曲等五十八味
36	伤科接骨片	红花、朱砂、土鳖虫、三七、冰片、马钱子粉等十二味
37	冰硼散	冰片、硼砂（煅）、朱砂、玄明粉
38	庆余辟瘟丹	羚羊角、大黄、藿香、朱砂、天麻、丹参等七十四味
39	安宫牛黄丸（散）	牛黄、珍珠、朱砂、雄黄、郁金、冰片等十一味

40	安脑丸	人工牛黄、猪胆粉、朱砂、冰片、雄黄等十五味
41	妇科通经丸	红花、木香、黄芩等十五味，采用朱砂粉包衣
42	红灵散	人工麝香、雄黄、朱砂、硼砂、煅金礞石、硝石、冰片
43	苏合香丸	苏合香、安息香、冰片、朱砂、白术、丁香等十五味
44	医痫丸	生白附子、半夏（制）、全蝎、朱砂、雄黄等十一味
45	抗栓再造丸	红参、黄芪、胆南星、冰片、朱砂、甘草等二十九味
46	补肾益脑丸	鹿茸（去毛）、红参、茯苓、当归、远志、朱砂等十六味
47	补肾益脑片	鹿茸（去毛）、红参、茯苓、当归、远志、朱砂等十六味
48	局方至宝散	水牛角浓缩粉、牛黄、玳瑁、朱砂、琥珀等九味
49	妙灵丸	川贝母、羌活、玄参、木通、朱砂、羚羊角等十八味
50	纯阳正气丸	广藿香、姜半夏、朱砂、雄黄、白术、苍术等十六味
51	抱龙丸	茯苓、广藿香、朱砂、天麻、白附子、白芍等二十七味
52	周氏回生丸	五倍子、檀香、木香、朱砂、甘草、雄黄等十四味
53	柏子养心丸	柏子仁、党参、当归、茯苓、朱砂、半夏曲等十三味
54	柏子养心片	柏子仁、党参、当归、茯苓、朱砂、半夏曲等十三味
55	香苏正胃丸	广藿香、紫苏叶、陈皮、朱砂、甘草、滑石等十五味
56	复方牛黄消炎胶囊	人工牛黄、黄芩、栀子、雄黄、朱砂、石膏等十一味
57	保赤散	六神曲（炒）、巴豆霜、天南星（制）、朱砂
58	速效牛黄丸	人工牛黄、朱砂、黄连、珍珠母、郁金、栀子等十一味
59	益元散	滑石、甘草、朱砂
60	通痹胶囊	制马钱子、全蝎、牡丹皮、红花、朱砂、枳壳等四十一味
61	梅花点舌丸	牛黄、珍珠、人工麝香、朱砂、葶苈子、血蝎等十四味
62	清泻丸	大黄、黄芩、枳实、甘草、朱砂粉
63	琥珀抱龙丸	山药（炒）、朱砂、甘草、琥珀、天竺黄、茯苓等十一味
64	紫金錠	山慈菇、红大戟、千金子霜、五倍子、朱砂等七味
65	紫雪散	石膏、滑石、朱砂、甘草、人工麝香、丁香等十六味
66	暑症片	猪牙皂、细辛、薄荷、朱砂、白芷、雄黄等十五味
67	舒肝丸	醋延胡索、片姜黄、朱砂、砂仁、陈皮等十三味
68	痧药	丁香、苍术、天麻、朱砂、雄黄、冰片等十一味
69	强阳保肾片	炙淫羊藿、蛇床子、覆盆子、朱砂、茯苓等十五味
70	避瘟散	檀香、零陵香、朱砂、木香、冰片、甘松等十三味

### 项目知识产权状况

专利名称：一种可替代朱砂的中药

专利申请号：202010374789.2

专利已公开，待授权。

### 生产使用条件

需要在国家局重新补充注册申请并获得批准。

### 市场及经济效益预测

预期在原销售基础上增大 30%~100%销量。

### 目前进度

基本完成。

## 275. 《中药色谱指纹图谱超信息特征数字化评价系统》4.0 版软件（软著登字第 0407573 号）

### 软件研究背景介绍

自 2002 年以来,孙国祥教授主持承担了国家药典委员会中药注射剂指纹图谱项目——射干抗病毒注射液指纹图谱研究(8 味)和清热解毒注射液指纹图谱研究(12 味)。以此为契机,在 2006-2008 年孙国祥教授获得国家自然科学基金重大研究计划“以网络为基础的科学环境研究”项目资助(中药指纹图谱在线专家系统研究,90612002)。在执行项目研究过程中孙国祥教授系统地提出中药指纹学体系,建立了①中药指纹信息质量控制技术和②中药指纹图谱整体定量控制理论与技术,并推动其广泛应用。从中药指纹图谱基本特征出发深入地进行理论研究,建立了 100 多个中药色谱指纹图谱评价的潜信息特征判据指标,形成了中药数字化控制技术。同时,孙国祥教授深入探讨中药指纹图谱本质特征,实现了利用中药指纹图谱对中药质量进行整体定量的鉴别评价,③形成了完善的中药系统指纹定量法,把中药质量划分为 8 个等级。最终开发出《中药色谱指纹图谱超信息特征数字化评价系统》4.0 版软件并于 2012 年 5 月 15 日取得国家计算机软件著作权(软著登字第 0407573 号)。

### 软件可靠性和行业认可度

①该评价系统经过近 50 名硕士研究生毕业论文课题的应用和验证,已证明其具备走向中药工业化生产的过程质量控制和终产品的质量控制的能力,具有先进性、便捷性和准确性。②利用该软件进行的相关中药质量控制研究方面发表学术论文约 150 篇。③目前已有 2 家上市公司签订合同购买此软件,作为中药质量监控的数字化控制技术,用以过程控制产值为 6 亿元的复方中药单品种质量。④这一软件的核心数字化指标应邀在 InTech [Latest research into quality control] 一书中全部出版,标志着中药指纹数字化

技术得到国际认可，其将为中药和植物药生产质量控制提供一种新技术和新方法，该软件能为我国中药数字化质量控制发挥积极作用。⑤该软件有望成为我国中药行业的中药质量控制的重要工具性评价中药质量软件。

### 软件功能

(1) 中药数字化质量控制技术，能给出中药指纹特征技术参数 15 个，中药指纹潜信息特征判据参数 50 个，真正实现中药质量数字化控制和中药信息质量控制。

(2) 中药系统指纹定量法控制技术，系统指纹定量法是在对指纹系统宏观定性分析合格基础上，直接对系统指纹进行整体定量分析，是对系统的宏观量化评价，具有实用性和可操作性。宏定性相似度  $S_m$  见 (1) 式，用其整体监测化学指纹数量和分布比例。宏定量相似度  $P_m$  见 (2) 式，其能够整体监测化学指纹整体含量。指纹信号均化性变动系数  $\alpha$  能清晰反映样品  $\gamma_x$  和对照指纹图谱  $\gamma_y$  接近程度，见 (3) 式。用  $S_m$ 、 $P_m$  和  $\alpha$  相结合来鉴定中药质量的方法称为系统指纹定量法，据此将中药质量划分为 8 级列于表 1 中。公式 (1~3) 中， $n$  为指纹峰数， $x_i$  与  $y_i$  为各指纹峰积分面积。

$$S_m = \frac{1}{2}(S_F + S'_F) = \frac{1}{2} \left( \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i}{\sqrt{\sum_{i=1}^n x_i^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n y_i^2}} + \frac{\sum_{i=1}^n \frac{x_i}{y_i}}{\sqrt{n \sum_{i=1}^n (\frac{x_i}{y_i})^2}} \right) \dots\dots (1)$$

$$P_m = \frac{1}{2}(C + P) = \frac{1}{2} \left( \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i}{\sum_{i=1}^n y_i^2} + \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{\sum_{i=1}^n y_i} S_F \right) \times 100\% \dots\dots (2)$$

$$\alpha = \left| 1 - \frac{\gamma_x}{\gamma_y} \right| = \left| 1 - \frac{P}{C} \right| \dots\dots (3)$$

表 1 系统指纹定量法划分中药质量等级标准

Para.	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
$S_m \geq$	0.95	0.90	0.85	0.80	0.70	0.60	0.50	$S_m < 0.5$
$P_m / \%$	95~105	90~110	80~120	75~125	70~130	60~140	50~150	0~∞
$\alpha \leq$	0.05	0.10	0.15	0.20	0.30	0.40	0.50	>0.50

系统指纹定量法是对中药整体定性分析和整体定量的可靠技术，经过 6 年多的运行试验，证明其完全能够控制好现有工业化生产中的中药原料、配方颗粒、提取物和中药制剂质量控制。

(3) 提供复方中药化学指纹定量法分析技术，通过对单味药化学指纹的归属度和逸出度，以及多种定性定量相似度检测判别单味药在复方中的分布程度，实现中药复方化学指纹的合理控制。

(4) 提供中药原料和中间体的双定性双定量混皮勾兑技术，实现利用中药指纹图谱对生产工艺的定性定量的整体过程控制，控制批间勾兑定性定量差异小于 5%。

(5) 提供以检测中药指纹对照药材和中药指纹对照品生成对照指纹图谱方法。以及单标定量指纹法和多标定量指纹法技术。

(6) 直接打印评价报告。试验人、复核人、检验单位直接盖章就形成质量检验正规报告。

## 276. 《中药光谱指纹图谱超信息特征数字化评价系统》3.0 版软件 软件研究背景介绍

在 2006-2008 年孙国祥教授获得国家自然科学基金重大研究计划“以网络为基础的科学环境研究”项目资助（中药指纹图谱在线专家系统研究，90612002）。其中 8 个子专家系统中包括中药红外指纹图谱在线专家系统研制，在研制过程中发现红外光谱指纹图谱在中药整体定量方面具有样品处理简单、便捷和准确特点，非常适合饱和键化合物的定量监测；在执行项目过程中孙国祥教授发现紫外光谱指纹图谱在中药整体定量方面具备快速、准确和重现的特点，但检测信息单一、有缺失（无法检测饱和键化合物）。在 2010 年于中南药学杂志发表了[基于整体化学键振动和价电子跃迁的光谱指纹定量法鉴定麻黄质量]，第一次提出将紫外和红外光谱等权融合模型，实现对中药整体化学物质的全面检测，有可能是最简单、最便捷和最有效的中药质量控制技术。早在 2007 年，孙国祥教授一直试图建立①中药光谱指纹信息质量控制技术和②中药光谱指纹图谱整体定量控制理论与技术，目前，这些技术基本已经完善并进入实用阶段。已形成完善的中药光谱系统指纹定量法，把中药质量划分为 8 个等级。最终开发出《中药光谱指纹图谱超信息特征数字

化评价系统》3.0版软件,将于2012年9月完成国家计算机软件著作权登记。

### 软件可靠性和行业认可度

中药光谱指纹图谱超信息特征数字化评价系统》3.0版软件,经过近5年的研制和开发,版本已进入第3.0版,已在近20名硕士研究生毕业论文课题中应用和验证,证明其具备走向中药工业化生产的过程质量控制和终产品的质量控制的能力,具有先进性、便捷性和准确性。标志着中药光谱指纹数字化技术具备为中药和植物药生产质量控制提供一种新技术和新方法,该软件将为我国中药数字化质量控制发挥一定的积极作用。该软件有望成为我国中药质量控制中快速检验的重要评价工具性软件,尤其适合药监系统快速检验中药质量的定性定量评价。

### 软件功能

1. 中药光谱数字化质量控制技术 给出中药紫外和红外光谱及 X 射线指纹潜信息特征判据参数 30 个,实现利用紫外和中红外及 X 射线指纹图谱对中药(或化学药)进行数字化质量控制和中药信息质量控制。

2. 中药光谱系统指纹定量法控制技术 系统指纹定量法是在对光谱指纹系统宏观定性分析合格基础上,直接对系统指纹进行整体定量分析,是对系统的宏观量化评价,具有实用性和可操作性。光谱宏观定性相似度  $S_j$  见(1)式,用其整体监测光谱化学指纹数量和分布比例。光谱宏定量相似度  $P_j$  见(2)式,其能够整体监测光谱化学指纹整体含量。指纹信号均化性变动系数  $\alpha_j$  能清晰反映样品  $\gamma_x$  和对照指纹图谱  $\gamma_Y$  接近程度,见(3)式。用  $S_j$ 、 $P_j$  和  $\alpha_j$  相结合来鉴定中药质量的方法称为光谱系统指纹定量法,据此将中药质量划分为 8 级列于表 1 中。公式(1~3)中,  $n$  为指纹峰数,  $x_i$  与  $y_i$  为各指纹峰积分面积。

(1)UVFP 法评价中药原理 中药紫外指纹图谱法(UVFP)反映中药化学组分中的  $\pi \rightarrow \pi^*$ ,  $n \rightarrow \pi^*$  和  $n \rightarrow \sigma^*$  化学键信息,是不同化学物质紫外光谱的叠加,因此 UVFP 定性定量评价具有不饱和化学键和共轭体系化学物质整体质量。以 UV 光谱各点为评价单元(190~400 nm)对中药进行整体定量分析,在建立对照指纹图谱后用 SQFM 法对样品进行质量评级。

(2)IRFP 法评价中药原理 红外光谱由分子振动或转动引起偶极距净变化产生,是中药中各组分官能团吸收的总叠加。建立 IRFP 突出反映多种化学组分的单键、双键和三键等化学键振动(转动)对中红外线的吸收情况,尤其以饱和单键为主。IRFP 在中药化学物质质量检测时以光谱点为评价单元,采用 SQFM 可准确、快速对中药进行质量评级。

$$S_j = \frac{1}{2}(S_F + S'_F) = \frac{1}{2} \left( \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i}{\sqrt{\sum_{i=1}^n x_i^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n y_i^2}} + \frac{\sum_{i=1}^n \frac{x_i}{y_i}}{\sqrt{n \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{y_i}\right)^2}} \right) \dots j = UV, IR \dots (1)$$

$$P_j = \frac{1}{2}(C + P) = \frac{1}{2} \left( \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i}{\sum_{i=1}^n y_i^2} + \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{\sum_{i=1}^n y_i} S_F \right) \times 100\% \dots j = UV, IR \dots (2)$$

$$\alpha_j = \left| 1 - \frac{\gamma_x}{\gamma_y} \right| = \left| 1 - \frac{P}{C} \right| \dots (3)$$

**表 1 光谱系统指纹定量法划分中药质量等级标准**

Para.	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
$S_j \geq$	0.95	0.90	0.85	0.80	0.70	0.60	0.50	$S_m < 0.5$
$P_j / \%$	95~105	90~110	80~120	75~125	70~130	60~140	50~150	0~∞
$\alpha_j \leq$	0.05	0.10	0.15	0.20	0.30	0.40	0.50	>0.50
质量	极好	很好	好	良好	中	一般	次	劣

光谱系统指纹定量法是对中药整体定性分析和整体定量的可靠技术，经过 5 年多的运行试验，证明其完全能够控制好现有工业化生产中的中药原料、配方颗粒、提取物和中药制剂质量控制。

3. 提供复方中药光谱化学指纹定量法分析技术，通过对单味药光谱化学指纹的归属度分析和多种定性定量相似度检测可判别单味药在复方中的分布程度，实现中药复方光谱化学指纹的合理控制。

4. 提供中药原料和中间体的光谱宏定量混批勾兑技术，实现利用中药光谱指纹图谱对生产工艺的定性定量的整体过程控制，控制批间勾兑定量差异小于 5%。

5. 提供以检测中药指纹对照药材和中药指纹对照品生成对照指纹图谱方法。提供对照光谱指纹图谱特征技术参数。

6. 直接打印评价报告。试验人、复核人、检验单位直接盖章就形成质量检验正规报告。