

提高水难溶性药物体内递送效率的制剂关键技术及应用

(技术发明奖)

(陈凯先、丁健、吕万良、陆伟跃、黄永焯)

1、推荐意见

(1) 陈凯先专家推荐意见

提高药物体内递送效率是当今世界性难题，也是实现中国科学院“二加快一努力”目标的努力方向。该项目围绕提高难溶性注射抗癌药物肿瘤靶向性、提高难溶性口服药物生物利用度、提高难溶性候选新药成药性等关键核心技术开展了系统性研究，取得了重大发现和开拓性创新成果：发明了3种靶向实体瘤及渗入肿瘤深部的新技术，提高了7种抗癌药物的肿瘤靶向递送效率和优效性；独创二级复合脂质化制剂新技术，提高了19种难溶性药物口服生物利用度；提出了改进难溶性候选新药成药性的制剂解决方案，破解了23种难溶性候选新药的成药性卡脖子难题。

该项目原创性突出，经济社会效益显著，我郑重推荐该项目申报中国科学院杰出科技成就奖-技术发明奖。

专家工作单位：中国科学院上海药物研究所

专家技术职务：中国科学院院士、研究员

专业领域：药学、化学

(2) 丁健专家推荐意见

提高水难溶性药物体内递送效率直接关系到我国人民的临床用药质量，也是“健康中国 2030”战略目标需求。该项目聚焦提高难溶性注射抗癌药物、难溶性口服药物和难溶性候选新药递送效率的关键技术，取得了原创性成果：发明了抗癌药物肿瘤靶向递送新技术，提高了多种抗癌药物肿瘤靶向递送效率，显著提高药效并降低毒性；发明了二级复合脂质化等制剂新技术，攻克了近 20 种难溶性药物口服生物利用度低的关键难题；创新了改进难溶性候选新药成药性制剂解决方案，破解了 20 余种难溶性候选新药成药性卡脖子难题；基于该技术开发了 10 多种难溶药物制剂上市，取得了重大经济社会效益。

基于上述成果，我郑重推荐该项目申报中国科学院杰出科技成就奖-技术发明奖。

专家工作单位：中国科学院上海药物研究所

专家技术职务：中国工程院院士、研究员

专业领域：药理学

(3) 吕万良专家推荐意见

提高水难溶性药物体内递送效率是世界性难题，该项目团队在提高难溶性药物体内递送效率关键技术方面取得了重大发现和系统性、开拓创新性成果，在国内外产生了重大影响。发明了抗癌药物的肿瘤靶向递送新技术，发明了二级

复合脂质化等制剂新技术，创新了改进难溶性候选新药成药性的制剂解决方案。在 NanNanotechnol, Sci Immunol 等 TOP 或权威期刊发表高质量论文 70 余篇；获授权发明专利 30 余件，制订国家标准 9 项；基于该技术开发了 16 种难溶药物制剂上市，并取得了重大经济社会效益。此外，还破解了 23 种难溶性候选新药的成药性卡脖子难题，其中 15 种进入临床试验。

基于上述成果，我郑重推荐该项目申报中国科学院杰出科技成就奖-技术发明奖。

专家工作单位：北京大学

专家技术职务：教授

专业领域：药剂学

(4) 陆伟跃专家推荐意见

该项目围绕提高难溶性注射抗癌药物肿瘤靶向性，提高难溶性口服药物生物利用度及提高难溶性候选新药成药性的制剂关键技术开展了系统性研究，取得了重大发现和开拓创新性成果，并产生了重大的经济社会效益。发明了抗癌药物的肿瘤靶向递送新技术，提高了 7 种抗癌药物的肿瘤靶向递送效率和优效性；发明了二级复合脂质化等制剂新技术，提高了 19 种难溶药物的口服吸收；创新了改进难溶性候选新药成药性的制剂解决方案，解决了 23 种难溶性候选新药的成药性卡脖子难题。基于相关技术开发了 16 种难溶药物制剂上市，多种填补国产空白，并获上海科技进步一等奖等。

基于上述重大发现及成果，我郑重推荐该项目申报中国科学院杰出科技成就奖-技术发明奖。

专家工作单位：复旦大学

专家技术职务：教授

专业领域：药剂学

(5) 黄永焯专家推荐意见

提高药物体内递送效率是一个重大难题。该项目瞄准提高难溶性注射抗癌药物的肿瘤靶向性，提高难溶性口服药物生物利用度及提高难溶性候选新药成药性的制剂关键技术，开展了系统性研究，取得了原创性和引领性成果：发明的肿瘤靶向递送新技术提高了7种抗癌药物的肿瘤靶向递送效率和优效性；发明的二级复合脂质化等制剂新技术，提高了近20种难溶药物的口服生物利用度；创新的改进难溶性候选新药成药性的制剂解决方案，解决了20多种难溶性候选新药的成药性关键难题。据此开发了16种难溶药物制剂上市，7种填补国产空白，产生了重大的经济社会效益。

基于上述重大成果，我郑重推荐该项目申报中国科学院杰出科技成就奖-技术发明奖。

专家工作单位：中国科学院上海药物研究所

专家技术职务：研究员

专业领域：药剂学

2、主要发明专利列表

序号	发明专利名称	国家(地区)	授权号	授权日期	发明人	发明专利有效状态
1	一种脂质体, 其制备方法及应用	中国	ZL202110348853.4	2023 年 4 月 18 日	李亚平、王当歌、孙祥石、王珏、赵梓彤、周蕾、刘晓琛、肖萍	有效
2	罗替戈汀前药衍生物、其药物组合物及其用途	中国/PCT	ZL202311369426.X PCT/CN2024/090898	2024 年 1 月 30 日	李亚平、李忠、李震、程东方、荣荣、迟永建、李祥平、孔颖	有效
3	一种纳米胶束前体和纳米胶束, 其制备方法及应用	中国	ZL202110360627.8	2023 年 11 月 28 日	于海军、裴明亮、祝奇文、高晶、李俊豪	有效
4	复合脂质体、其制备方法及应用	中国	ZL202010789285.7	2023 年 4 月 7 日	于海军、周丰琦、高晶、祝奇文	有效
5	多价靶向蛋白降解前药和形成的纳米粒、其制备方法及应用	中国	ZL202111260956.1	2024 年 5 月 28 日	于海军、高晶、江幸羽	有效
6	一种肿瘤靶向多肽、多肽偶联药物及制备与应用	中国	ZL202311384399.3	2024 年 4 月 23 日	倪玲、李亚平、栾委静、孔颖、于庆龙	有效
7	一种抗肿瘤阳离子两亲肽及其应用	中国	ZL202310744379.6	2023 年 8 月 29 日	徐梅霞、李亚平、李强、刘聪、陆杰、谭圆	有效

8	一类用作DPP-IV抑制剂的吡唑并嘧啶结构的化合物及应用	中国	ZL202010141466.9	2023年7月4日	林超、李亚平、孔德旭、邢琦	有效
9	一种化合物、其合成方法与应用	中国	ZL202011063875.8	2023年11月21日	李忠、李亚平、李震、李为、李泽民、迟永建	有效
10	两亲性聚氟化物，其制备方法及应用	中国	ZL201910074084.6	2021年9月17日	王志万、张志文、李亚平	有效

3、其他知识产权和标准等列表

序号	类型	名称	著录信息	全部完成人
1	论文	T lymphocyte membrane-decorated epigenetic nanoinducer of interferons for cancer immunotherapy	Nat Nanotechnol, 2021,16,1271	翟艺慧, 王金明 (共一), 朗天群, 孔颖, 荣荣, 蔡颖, 冉伟, 熊凤琴, 郑超, 王研科, 于洋, 朱海伦, 张鹏程 (通讯作者)*, 李亚平 (通讯作者)*
2	论文	Engineering nanoparticles to locally activate T cells in the tumor microenvironment	Sci Immunol, 2019, 4, eaau6584	王当歌, 王亭亭, 于海军 (通讯作者)*, 冯兵, 周蕾, 周方圆, 侯博, 张汉武, 罗敏, 李亚平 (通讯作者)*
3	论文	Ternary Regulation of Tumor Microenvironment by Heparanase-Sensitive Micelle-Loaded Monocytes Improves Chemo-Immunotherapy of Metastatic Breast Cancer	Adv Funct Mater 2021,31,2007402	郎天群, 郑众, 黄鑫, 刘毅然, 翟艺慧, 张鹏程, 李亚平 (通讯作者)*, 尹琦 (通讯作者)*,
4	论文	Self-Amplified Drug Delivery with Light-Inducible Nanocargoes to	Adv Mater 2019,31,1902960	冯兵, 侯博, 徐志爱, Madiha Saeed, 于海军

		Enhance Cancer Immunotherapy		(通讯作者)*,李亚平(通讯作者)*.
5	论文	Poly(maleic anhydride-alt-1-octadecene)- based bioadhesive nanovehicles improve oral bioavailability of poor water-soluble gefitinib	Drug Deve Ind Pharm 2022,48,109	王冠茹, 谢雅茹(共一), 钱昕迪, 张欣悦, 单衍强, 张明会, 李杰, 张志文(通讯作者)*, 李亚平(通讯作者)*

4、成员贡献情况

排序	姓名	工作单位	主要贡献
1	李亚平	中国科学院上海药物研究所	项目总负责人。全面负责该项目设计、组织和实施,对三个重要发现均做出了重要贡献。开拓创新了抗癌药物的肿瘤靶向递送技术,独创二级复合脂质化制剂新技术,提出了改进难溶性候选新药成药性的制剂解决方案。
2	于海军	中国科学院上海药物研究所	对重要发现一、二做出了重要贡献。发现仿生蛋白系统能破坏肿瘤基质屏障,提高抗癌药物在肿瘤血管外渗,显著提高体内靶向肿瘤的递送效率等;通过项目技术将

			替尼泊昔的生物利用度提高5倍，在小鼠肿瘤分布提高7倍。
3	尹琦	中国科学院上海药物研究所	对重要发现一、三做出了重要贡献。创制了“低温+高压+快速薄膜蒸发”相结合的白蛋白载体制剂规模化生产新工艺，发明了纳米制剂新配方；建立基于大数据和候选新药结构、LogP 和 LogD 值的增溶和促透技术体系。
4	蔡颖	中国科学院上海药物研究所	对重要发现一、三做出了重要贡献。发明了显著提高抗癌药物瘤内渗透的技术，协助建立基于大数据和候选新药结构、LogP 和 LogD 值的增溶和促透关键技术体系，解决了多种难溶药物的口服吸收难题。
5	王冠茹	中国科学院上海药物研究所	对重要发现二、三做出了重要贡献。通过脂质化技术显著增加了难溶药物姜黄素、

			吉非替尼等的口服吸收，将氨磺必利的口服生物利用度提高 8.6 倍，解决了多种难溶性候选新药的口服吸收关键难题。
6	高晶	中国科学院上海 药物研究所	对重要发现一做出了重要贡献。创新了抗癌药物的肿瘤靶向递送技术，发明了多价靶向蛋白降解前药和形成的纳米粒、其制备方法及应用。