

沈阳药科大学

技术转让项目介绍

(2023 年 3 月)



通讯地址：沈阳市沈河区文化路 103 号

邮政编码：110016

联系人：沈阳药科大学科研处

联系电话：024-43520085

024-43520008 (Fax)

网 址：srd.syphu.edu.cn

电子信箱：kyc@syphu.edu.cn

沈阳药科大学简介

沈阳药科大学 1931 年始建于江西瑞金，前身是在中国共产党和毛泽东同志领导关怀下创办的中国工农红军卫生学校调剂班，是具有悠久历史的综合性药科大学。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 133.02 万平方米，总建筑面积 66.45 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 4810 人（博士生 532 人、硕士生 4278 人）、本科生 9283 人、成人函授生 8316 人。学校荟萃了众多的专家学者，教职工 1158 人，其中教师 680 人，正高级职称 156 人（教授 154 人），副高级职称 257 人（副教授 252 人）。现有中国工程院院士 1 人，“万人计划”科技创新领军人才 2 人，“长江学者奖励计划”特聘教授 2 人，“长江学者奖励计划”青年学者 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，全国教材建设先进个人 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 1 人，全国药学专业学位教指委委员 1 人，国家有突出贡献的中青年专家 1 人，中国科学院“百人计划”1 人，霍英东青年教师基金获得者 1 人，国务院特殊津贴获得者 28 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，专业学位博士点 1 个，二级学科博士学位授权点 20 个，一级学科硕士学位授权点 8 个，二级学科硕士学位授权点 56 个，专业学位硕士授权点 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，中药分析学和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”，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 9 种学术期刊（英文刊 5 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) 是国内首个被 SCI 收录的药剂学期刊，位于药学类 JCR Q1 区，中科院 1 区，2019 年获得“中国科技

期刊卓越行动计划”项目资助（资助5年），并于2019到2022年连续四年入选“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58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、智能药物递送系统开发、药物筛选和活性评价、药物分析新技术与新方法、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，粉体学、前药自组装纳米制剂、淋巴递送和示踪剂、国际化药品质量标准研究、脑科学和药物遗传学研究、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，学校累计与企事业单位签订技术合同4770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“坚忍不拔、药济天下”沈药精神、“团结、勤奋、求实、创新”校训精神及红色基因、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。

技术转让项目目录

序号	项目名称	类别	适应症	进度	负责人
1	治疗血液肿瘤的小分子药物LYX-C26	化1	恶性血液肿瘤、IBD等	临床前	赵燕芳
2	噁唑烷酮类抗耐药菌感染药物C-002	化1	抗耐药菌感染	临床前	赵燕芳
3	ATR抑制剂抗肿瘤药物ATR-149	化1	小细胞肺癌等实体肿瘤	临床前	赵燕芳
4	可溶性环氧化物水解酶抑制剂ZH-A-030	化1	神经病理性疼痛、糖尿病视网膜病变等	临床前	赵燕芳
5	新型抗肿瘤药物18 β -甘草次酸衍生物HMA-10和AH-2	化1	肿瘤	临床前	赵临襄
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
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
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
9	EZH2/G9a双重抑制剂抗肿瘤药物SU08	化1	上皮样肉瘤、横纹肌瘤、前列腺癌	临床前	陈国良
10	脓毒症治疗候选化合物M9	化1	脓毒症(细胞因子风暴)	临床前	陈国良
11	神经性疼痛治疗候选化合物C01	化1	腰椎间盘突出和带状疱疹等神经性疼痛	临床前	陈国良
12	炎性疼痛治疗候选化合物CL102	化1	抗炎镇痛	临床前	陈国良
13	新型抗非小细胞肺癌候选药物SCP-22	化1	肺癌	临床前	宋少江
14	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
15	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
16	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
17	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
18	AKW-1抗脑卒中创新药	化1	脑卒中	临床前	李宁
19	治疗溃疡性结肠炎新型靶向GR调节剂 C-1	化1	克罗恩病、溃疡性结肠炎	临床前	高慧媛
20	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
21	新型小分子TNF- α 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

技术转让项目目录

序号	项目名称	类别	适应症	进度	负责人
22	DprE1酶抑制剂HJ007	化1	耐药结核病	临床前	陈丽霞
23	KGA的抑制剂PUB	化1	肾癌、前列腺癌等	临床前	陈丽霞
24	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
25	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
26	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
27	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
28	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
29	中药新药Rs-10原料及制剂	化1	肿瘤	临床前	路金才
30	一种治疗阿尔茨海默病的新药（单体/提取物）	化1或中1.2	阿尔茨海默病（AD）	临床前	孟大利
31	一种治疗胃病的新药（单体/提取物）	化1或中1.2	胃溃疡、胃粘膜保护、幽门螺旋杆菌感染	临床前	孟大利
32	一种治疗溃疡性结肠炎的新药（单体/提取物）	化1或中1.2	溃疡性结肠炎	临床前	孟大利
33	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
34	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
35	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
36	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
37	乙磺酸尼达尼布的合成工艺	化3	肺纤维化	实验室合成工艺	孙铁民
38	贝美替尼的合成工艺	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
39	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
40	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
41	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
42	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

技术转让项目目录

序号	项目名称	类别	适应症	进度	负责人
43	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
44	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
45	米力农的中试合成工艺	化3	心力衰竭	中试合成工艺	郭春
46	硫普罗宁的中试合成工艺	化3	改善各类慢性肝炎的肝功能	中试合成工艺	郭春
47	艾氟康唑的合成工艺	化3	真菌感染	实验室合成工艺	郭春
48	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
49	维莫德吉的合成工艺	化3	基底细胞癌	实验室合成工艺	陈国良
50	他米巴罗汀的合成工艺	化3	白血病	实验室合成工艺	陈国良
51	琥珀酸亚铁片	化3	缺铁性贫血	临床前	王淑君
52	氯化钾口服溶液	化3	低钾血症	临床前	王淑君
53	阿立哌唑口服溶液	化3	精神分裂症	审评中	王淑君
54	盐酸美金刚原料及口服溶液	化3	中重度至重度阿尔茨海默型痴呆	临床前	王淑君
55	硫酸镁钠钾口服用浓溶液	化3	结肠镜检查前清洁结肠	临床前	王淑君
56	YDJL原料及冻干粉	化3	诊断各种肝疾病等	临床前	王淑君
57	乙酰半胱氨酸口服溶液	化3	呼吸系统疾病	临床前	王淑君
58	WBHN口服溶液	化3	抑制胃肠道的蠕动	临床前	王淑君
59	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
60	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
61	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
62	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
63	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

技术转让项目目录

序号	项目名称	类别	适应症	进度	负责人
64	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
65	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
66	奥希替尼的合成工艺	化4	非小细胞肺癌	实验室合成工艺	孙铁民
67	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
68	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
69	卡培他滨的合成工艺	化4	抗肿瘤	实验室合成工艺	郭春
70	恩格列净的合成工艺	化4	抗糖尿病	实验室合成工艺	郭春
71	非戈替尼（Filgotinib）的合成工艺	化4	抗类风湿关节炎	实验室合成工艺	郭春
72	达克替尼的合成工艺	化4	抗肿瘤	实验室合成工艺	郭春
73	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
74	立他司特的合成工艺	化4	干眼症	实验室合成工艺	赵临襄
75	福那得帕的合成工艺	化4	干眼症	实验室合成工艺	赵临襄
76	富马酸吉列替尼的合成工艺	化4	急性髓系白血病	实验室合成工艺	陈国良
77	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
78	丙戊酸钠缓释片	化4	原发性全身性癫痫	临床前	毛世瑞
79	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
80	阿立哌唑长效微球注射剂	化4	精神病	临床前	毛世瑞
81	利培酮口服溶液	化4	精神分裂症	审评中	王淑君
82	KZSDB缓释片	化4	帕金森病	临床前	王淑君
83	盐酸普拉克索片	化4	帕金森病	临床前	王淑君
84	叶酸片	化4	预防胎儿先天性神经管畸形	临床前	王淑君

技术转让项目目录

序号	项目名称	类别	适应症	进度	负责人
85	西甲硅油乳剂	化4	胃肠有过多气体不适	临床前	王淑君
86	泊沙康唑口服混悬液	化4	曲霉菌和念珠菌感染	临床前	王淑君
87	甲钴胺片	化4	周围神经病变	临床前	王淑君
88	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
89	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
90	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
91	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
92	龙花颗粒	中1.1	中风	临床前	张国刚
93	内消颗粒	中1.1	肛肠炎症、痔疮	临床前	张国刚
94	清咽颗粒	中1.1	感冒、急性慢性咽炎、支气管炎	临床前	张国刚
95	双参芪红颗粒	中1.1	冠心病	临床前	张国刚
96	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
97	乌参八味胶囊	中1.1	各类心脑血管疾病	临床前	张国刚
98	五柏参杞颗粒	中1.1	更年期综合症	临床前	张国刚
99	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
100	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
101	针花感冒颗粒（无糖）	中1.1	风寒感冒	临床前	张国刚
102	柏靡消阴道栓、温敏凝胶	中1.1	外阴瘙痒	临床前	张国刚
103	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
104	抗帕金森中药WDZ	中1.1	抗帕金森	临床前	王淑君
105	柏花香痔疮凝胶	中1.1	痔疮	临床前	张宇

技术转让项目目录

序号	项目名称	类别	适应症	进度	负责人
106	儿童湿疹凝胶	中1.1	儿童湿疹	临床前	张宇
107	口洁清喷雾剂	中1.1	清热解毒，散风降火，散结消痈等	临床前	张宇
108	更年舒颗粒	中1.1	围绝经期综合征	临床前	贾英
109	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
110	YLH胶囊	中1.2	阿尔茨海默症	临床前	路金才
111	碟脉平胶囊	中1.2	心脑血管疾病	临床前	宋少江
112	CM降糖片	中1.2	降血糖、改善	临床前	宋少江
113	猴耳环消炎片	中1.2	抗菌消炎	临床前	宋少江
114	治疗糖尿病肾病新药	中1.2	糖尿病性肾病	临床前	李宁
115	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
116	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
117	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
118	桃红四物颗粒	中3.1	血虚血瘀证	临床前	王淑君
119	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
120	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
121	一类创新药物-抗感染多肽	生1	抗细菌生物膜、抗感染	临床前	张怡轩

1. 治疗血液肿瘤的小分子药物 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；IBD，如溃疡性肠炎及克罗恩病。

项目简介

FLT3 的异常激活与多种肿瘤特别是 AML 的发生发展密切相关。高达 45% 的 AML 病人体内的 FLT3 基因发生突变,包括 FLT3-ITD 以及 FLT3-TKD。与野生型 FLT3 相比,突变后的 FLT3 能够不依赖内源性的 FL 激活 FLT3,且突变使得 FLT3 失去自抑制功能,继而使 FLT3 及其下游通路过度活化。FLT3 抑制剂,例如 Gilteritinib、Quizartinib 等,被广泛用于治疗伴随 FLT3-ITD 突变的急性髓系白血病 (AML) 患者。然而,该类患者在长期用药后,难以避免地会产生耐药。其中一个重要的耐药机制即是 JAK1~3 突变,激活 JAK-STAT 信号通路,从而促进肿瘤细胞异常增殖。因此,开发 JAKs/FLT3 双重抑制剂有望治疗伴随 JAK1~3 突变的 FLT3 治疗耐药 AML 患者,填补该类患者用药空白。

课题组研发的 LYX-C26 为小分子 JAKs/FLT3 双重抑制剂。研究表明,LYX-C26 能够显著抑制野生型及突变型 JAKs 和 FLT3 激酶 (JAK1: $IC_{50}=10.2\text{nM}$; JAK2: $IC_{50}=1.4\text{nM}$; JAK2 [V617F]: $IC_{50}=9.8\text{nM}$; JAK3: $IC_{50}=4\text{nM}$; FLT3: $IC_{50}=4.7\text{nM}$; FLT3[ITD]: $IC_{50}=2.4\text{nM}$; FLT3[D835Y]: $IC_{50}=7.6\text{nM}$)。LYX-C26 具有良好的肿瘤细胞增殖抑制活性与选择性 (人髓性单核细胞白血病细胞 MV-4-11 FLT3-ITD 阳性, $IC_{50}=9\text{nM}$; 人慢性髓系白血病细胞 K562(FLT3 阴性), $IC_{50}=1.52\text{uM}$; 人急性淋巴母细胞白血病细胞 MOLT-4 FLT3 阴性, $IC_{50}=0.45\text{uM}$; 人急性骨髓白血病细胞 KG-1a FLT3 阴性, $IC_{50}=0.21\text{uM}$)。在人髓性单核细胞白血病细胞 MV-4-11 裸鼠移植瘤模型中,LYX-C26 的药效呈剂量依赖关系,在 10mg/kg 灌胃给药时 TGI 为 78%,在 20mg/kg 灌胃给药时 TGI 为 81%,在 40mg/kg 灌胃给药时 TGI 为 118%,且安全性良好,裸鼠体重无明显下降。

大鼠 10mpk 口服体内暴露量为 $4210\text{ng}\cdot\text{h/mL}$,体内清除率为 30.3mL/kg/min ,生物利用度为 74.9%。随着给药剂量提升至 50mpk 、 150mpk 与 500mpk ,大鼠体内暴露量呈现线性提升,且未见明显毒副作用。犬 2mpk 口服体内暴露量为 $717\text{ng}\cdot\text{h/mL}$,体内清除率为 11.7mL/kg/min ,生物利用度为

25.3%。

项目知识产权状况

已获得中国发明专利 1 项，PCT 申请已进入国家阶段。

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

急性髓系白血病（AML）是一种非常严重的血液系统恶性肿瘤，多发于老年人，男性发病率高于女性。AML 疾病进展迅速，易复发，化疗不耐受的老年患者中位数生存期仅为 5~10 个月。高达 45% 的 AML 患者体内的 FLT3 基因发生突变，包括 FLT3-ITD 以及 FLT3-TKD。FLT3 抑制剂上市药物 10 余种，2020 年全球销售额为 32 亿美元，预计 2025 年销售额为 67 亿美元，主要获批适应症为急性髓系白血病（AML）。该类药物使用进程中会产生耐药，其中 JAK1~3 即为主要耐药机制之一，约占 FLT3 抑制剂耐药患者总数的 4.4%。JAKs/FLT3 双重抑制剂可填补该类患者用药空白，预计可产生 10 亿美金级别经济效益。

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（FLT3 及其突变体、JAK1、JAK2 及其突变体、JAK3 等）及激酶选择性研究；（3）体外血液瘤细胞 MV-4-11、K562、MOLT-4、KG-1a、OCI-AML3、THP-1、RS4:11，实体瘤细胞 K562、A549、MCF-7、HepG-2 的抗增殖活性研究；（4）肝微粒体代谢稳定性、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）犬体内药代动力学研究；（7）大鼠体内组织分布研究；（8）初步的作用机制研究；（9）MV-4-11 裸鼠移植瘤模型研究；（10）大鼠体内单次给药毒性。

上述研究明确 LYX-C26 具有良好的成药性特征，目前正在深入开发中。

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. 噁唑烷酮类抗耐药细菌感染药物 C002（化学药品注册分类 1）

适应症

抗耐药性革兰氏阳性菌感染

项目简介

参考当前研发中的噁唑烷酮类化合物，设计、合成得到了一系列结构新颖的噁唑烷酮类化合物，通过活性筛选以及药代动力学评价，得到了化合物 C-002。

C-002 对金葡菌、MRSA、LRSA 的 MIC 值为 0.125 $\mu\text{g/mL}$ ，对 LREF 的 MIC 值为 1 $\mu\text{g/mL}$ ，优于利奈唑胺（利奈唑胺对 LRSA 的 MIC 值为 8.0 $\mu\text{g/mL}$ ，对 LREF 的 MIC 值为 4.0 $\mu\text{g/mL}$ ，其他三种菌株的 MIC 值为 1.0 $\mu\text{g/mL}$ ）。在利奈唑胺耐药金黄色葡萄球菌（LRSA）系统感染小鼠模型中，口服 40mpk（溶媒 0.5%CMC-Na）BID 给药，小鼠 7 天死亡率为 0，口服 10mpk BID 给药，小鼠 7 天死亡率为 50%，口服 2.5mpk BID 给药，小鼠 7 天死亡率为 100%，化合物 C-002 的 EC50 约为 10mpk。（以上均为 Day1 给药两次，Day2~7 不给药）。

化合物 C-002 肝微粒体代谢稳定，对主要 CYPs 酶（1A2、2C9、2C19、2D6、3A4）无明显抑制作用（ $\text{IC}_{50} > 30 \mu\text{M}$ ）。小鼠 10mpk 口服体内暴露量为 29300ng*h/mL，体内清除率为 5.9mL/kg/min，生物利用度约为 100%。大鼠 10mpk 口服体内暴露量为 8580ng*h/mL，体内清除率为 14mL/kg/min，生物利用度约为 68.1%。

小鼠单次给药，随着给药剂量提升至 50mpk 与 100mpk，小鼠体内暴露量呈现线性提升，且未见明显毒副作用。

项目知识产权状况

化合物专利正在准备中。

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

利奈唑胺为第一代噁唑烷酮类抗生素，2000 年上市，2015 年达到巅峰值 14.6 亿美元，目前专利已过期。利奈唑胺在我国上市以来，销售额市场保持增长趋势，2019 年中国公立医疗机构终端利奈唑胺销售额约为 22.3 亿元，随着利奈唑胺进入医保支付以及仿制药上市，未来利奈唑胺市场需求（销量）将保持持续增长趋势。然而，长期使用抗生素终会产生耐药性，目前市场上尚无针对利奈唑胺耐药抗生素产品上市。C-002 对耐药性（包括利奈唑胺耐药）革兰

氏阳性菌显示出突出的抗菌活性，优于利奈唑胺，将为耐药菌感染的病患者治疗带来希望。

目前进度

目前已完成（1）体外对金葡菌、MRSA、MSSA、LRSA 和 LREF 等抗菌作用研究；（2）肝微粒体代谢稳定性、体外 CYP450 酶系抑制作用、血浆蛋白结合作用以及血浆稳定性研究；（3）体内药代动力学研究；（4）体内抗菌作用研究；（5）大鼠体内组织分布研究；（6）小鼠体内单次给药毒性研究。

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. ATR 抑制剂抗肿瘤药物 ATR-149（化学药品注册分类 1）

适应症

抗肿瘤增强剂，适于小细胞肺癌等实体瘤

项目简介

共济失调毛细血管扩张突变基因和 Rad3 相关蛋白(ATR) 是磷脂酰肌醇 3-激酶(PIKK) 家族的成员之一，属于丝氨酸-苏氨酸激酶，是 DNA 损伤反应 (DNA damaging response, 简称 DDR) 和 DNA 修复通路的关键激酶之一。肿瘤细胞通常具有高水平的癌基因诱导的复制应激，并且依赖于 ATR 激酶。ATR 激酶抑制剂可以干扰 DNA 修复，促使癌细胞 DNA 发生错误且得不到修复最终凋亡来杀死癌细胞。研究显示，在 ATM 缺失的肿瘤细胞中，ATR 抑制剂可以产生“合成致死”效应，在导致 ATM 缺失肿瘤细胞死亡的同时，并不影响正常细胞，具有更好的安全性。

本课题组发现的 ATR-149 能够显著抑制 ATR 激酶 ($IC_{50}=4.7\text{ nM}$)，其活性与阳性对照药 AZ20 相当 ($IC_{50}=4.8\text{ nM}$)，具有良好的抗肿瘤细胞增殖活性 (LoVo: $IC_{50}=78.5\text{ nM}$, HT-29: $IC_{50}=421\text{ nM}$)，且优于 AZ20 (LoVo: $IC_{50}=231\text{ nM}$, HT-29: $IC_{50}=644\text{ nM}$)。大鼠 5mg/kg 给药时的口服生物利用度为 41.6%，具有良好的药代动力学性质，且对 CYP450 酶系抑制弱，其药物相互作用风险低，适合联合给药。

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

ATR 抑制剂凭借选择性影响肿瘤细胞、而对正常细胞干扰较少的特点，有望成为肿瘤治疗的优异潜在药物。目前全球尚无 ATR 抑制剂获批上市，默克、阿斯利康、Repare Therapeutics 等企业的 ATR 抑制剂临床进展居前，目前处于 II 期临床。根据目前披露的临床数据，ATR 抑制剂安全性可控，且对实体瘤展示出良好的抗肿瘤活性，优于传统的放、化疗药物，未来前景十分广阔。

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，对具有抗肿瘤作用的候选化合物 ATR-149 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、结构确证研究；（2）体外 ATR 激酶抑制作用研究；（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，正在开展体内药效研究。

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。

4. 可溶性环氧化物水解酶抑制剂 ZH-A-030（化学药品注册分类 1）

适应症

神经病理性疼痛、糖尿病视网膜病变、缺血性脑卒中

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，其中环氧脂肪酸对炎症和心脑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、心脑血管系统疾病和代谢疾病的新靶点。目前，sEH 抑制剂对多种疾病具有治疗作用，涵盖循环系统、神经系统、呼吸系统和消化系统等多个系统，涉及肝脏、肾脏、胰腺和眼部等多种器官的相关疾病。

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，ZH-A-030 对神经病理性疼痛的镇痛效果与普瑞巴林相当，

优于加巴喷丁，且无普瑞巴林和加巴喷丁给药后的嗜睡不良反应。长期给药过程中，ZH-A-030 镇痛作用稳定，未产生药物耐受现象，普瑞巴林用药两周后镇痛效果出现降低现象。

ZH-A-030 滴眼给药，可降低糖尿病小鼠视网膜血管渗漏，缓解糖尿病小鼠视网膜神经节细胞层结构紊乱和出血情况，有效缓解 STZ 诱导的小鼠糖尿病非增殖期视网膜病变。

ZH-A-030 静脉注射后，可透过血脑屏障进入脑组织，显著降低 MCAO 大鼠的脑梗死体积，明显改善 MCAO 大鼠脑水肿，提高生存率，缓解神经功能缺陷，且改善大鼠记忆学习能力。

ZH-A-030 肝微粒体代谢稳定，对主要 CYPs 酶（1A2、2C9、2C19、2D6、3A4）无明显抑制作用（ $IC_{50} > 30 \mu M$ ）。大鼠 20 mpk 口服体内暴露量为 5830 ng·h/mL，体内清除率为 49.5 mL/kg/min，生物利用度为 85.7%。犬 10 mpk 口服体内暴露量为 16000 ng·h/mL，体内清除率为 4.28 mL/kg/min，生物利用度为 35.6%。

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。大鼠单次给药，随着给药剂量提升至 50 mpk、150 mpk 与 300 mpk，大鼠体内暴露量呈现线性提升，且未见明显毒副作用。

项目知识产权状况

已申请中国发明专利 1 项，PCT 申请已完成并进入国家阶段。

生产使用条件

制备工艺易于实现产业化生产。

市场及经济效益预测

神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 是由躯体感觉系统损伤或疾病导致的疼痛，分为周围神经病理性疼痛和中枢神经病理性疼痛。钙离子通道调节剂普瑞巴林和加巴喷丁是治疗多种类型神经性疼痛的首选药物但常伴随嗜睡、头晕等不良反应。镇痛药物市场巨大，仅普瑞巴林全球年销售额就突破了 80 亿美元。ZH-A-030 镇痛效果与普瑞巴林相当，优于加巴喷丁，且无明显嗜睡副作用。

糖尿病性视网膜病变 (DR) 是由视网膜血管损伤引起的一种糖尿病并发症。DR 分为非增殖性和增殖性，目前尚无针对早期非增殖性 DR 的治疗药物。糖尿病视网膜病变市场巨大，阿柏西普全球年销售额超过了 83 亿美元，雷珠

单抗超过 40 亿美元。ZH-A-030 可以有效缓解 STZ 诱导的小鼠糖尿病非增殖期视网膜病变，且为滴眼给药，具有明显的临床优势。

脑卒中分为出血性和缺血性，其中缺血性脑卒中约占 70%。缺血性脑卒中市场巨大，仅丁苯酞国内年销售额就接近 100 亿人民币。ZH-A-030 在减少缺血面积的治疗效果优于依达拉奉，目前临床上尚无相同作用机制药物上市。

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、缺血性脑卒中治疗作用研究、缓解糖尿病性视网膜病变研究；（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。

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

适应症

肿瘤

项目简介

HMA-10 和 AH-2 属于 18 β -甘草次酸（GA）衍生物，已进行了早期体内、外药效学和药代动力学评价，表现出强效的抑瘤活性和良好的成药性。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_{max}、AUC、t_{1/2}）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%。

按照国家对化学药品 1 类新药的要求，已完成 HMA-10 和 AH-2 的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。

项目知识产权状况

中国专利申请号 201810655080.2, 201910475036.8, 201910853112.4, 201710341882.1。

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, 在世界范围内产生具大的经济效益。

目前进度

对 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

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 $1\ \mu\text{M}$ 左右。这三个化合物在人微粒体中的半衰期大于 200 min。SPE23 在 $20\ \mu\text{M}$ 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

对 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 Mcl-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 μM ），浓度为 3.2 μM 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/Mcl-1 双功能分子的优势：①对 Bcl-2/Mcl-1 的双重抑制作用，既能扩展抗瘤谱，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 Mcl-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。

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

对 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 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 为新型碳酸酐酶 II（CA II）抑制剂（酶活性：CAII=15 nM，水溶性：2%，pH=7.0）。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。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。

前期研究结果表明：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要求。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。

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，且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，国内青光眼治疗大多需要通过进口以满足国内用药需求。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。

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. EZH2/G9a 双重抑制剂抗肿瘤药物 SU08（化学药品注册分类 1）

适应症

上皮样肉瘤、横纹肌瘤、前列腺癌

项目简介

2020 年美国 FDA 批准上市了第一个 EZH2 抑制剂 Tazemetostat(EPZ6438) 用于治疗不适合完全切除的转移性/局部晚期上皮样肉瘤（epithelioid sarcoma, ES）的治疗，同时，用于恶性横纹肌瘤、转移性前列腺癌和几种实体瘤的治疗已进入临床研究。目前 G9a 抑制剂还没有进入临床试验的。我们根据 EZH2 和 G9a 功能上的协同作用，设计合成了一系列的靶向 EZH2/G9a 双重抑制剂，其中化合物 SU08 展现出良好的抗肿瘤效果。如对横纹肌肉瘤小鼠腹腔注射 10 mg/kgSU08、20 mg/kgSU08 和 20mg/kg EPZ6438，连续 21 天，每周 5 次。结果 10mg/kg 和 20mg/kg SU08 抑制率分别为 46.6%和 86.6%，20mg/kg EPZ6438 抑制率 69.2%。对非小细胞肺癌，腹腔注射 10 mg/kg SU08、50mg/kg EPZ6438、5mg/kg UNC0642、5mg/kg 顺铂和 13.5mg/kg 厄洛替尼，连续 23 天，每周 5 次，结果显示：SU08 单用或联合顺铂或厄洛替尼均能抑制荷瘤裸鼠肿瘤的生长，且与顺铂或厄洛替尼联用效果显著。

初步药代动力学研究结果，其口服生物利用度为 92%，半衰期为 5 小时。

在对非小细胞肺癌和横纹肌肉瘤的药效学实验中，SU08 对裸鼠体重和脏器指数无明显影响，说明 SU08 在治疗剂量下无明显的毒副作用。

项目知识产权状况

属于自主研发课题，目前已申请中国发明专利。

市场及经济效益预测

目前国内外还没有 EZH2/G9a 双重抑制剂进入临床试验, 本项目首次设计合成发现了比 FDA 批准上市的单一 EZH2 抑制剂 Tazemetostat (EPZ6438) 抗肿瘤效果更好的 EZH2/G9a 双重抑制剂 SU08, 该成果为国际上首创。

EZH2 抑制剂 Tazemetostat(EPZ6438) 用于治疗不适合完全切除的转移性/局部晚期上皮样肉瘤的治疗, 同时, 用于恶性横纹肌瘤、转移性前列腺癌和几种实体瘤的治疗已进入临床研究。EZH2/G9a 双重抑制剂 SU08 抗肿瘤效果明显优于 EPZ6438, 在横纹肌肉瘤、非小细胞肺癌等动物模型显示出明显的抗肿瘤效果, 且在治疗剂量下未见明显不良反应, SU08 具有较好的药代动力学参数, 成药性良好, SU08 一旦成功上市, 必将产生重大经济价值和社会价值。

目前进度

已完成化合物合成工艺研究、化合物结构确证。已完成体外酶活性测试。已完成体外肝微粒体酶稳定性、体内药代动力学实验已完成初步动物模型药效学实验。已完成初步安全性评价。已申请中国发明专利。

转让方式

转让或合作开发。

10. 脓毒症治疗候选化合物 M9 (化学药品注册分类 1)

适应症

脓毒症(细胞因子风暴)

项目简介

脓毒症作为临床急危重症患者的严重并发症之一, 常由病原体感染、严重创伤、烧伤、大手术等因素所诱发, 全球每年约 3150 万例脓毒症患者和 1940 万例严重脓毒症患者, 每年因脓毒症死亡的人数约 530 万。目前脓毒症没有特效药, 其治疗药物研发难度在所有药物研发中排行第一。

M9 为 sEH/选择性 HDAC6 双重抑制剂, M9 对 HsEH 和 MsEH 的 IC₅₀ 分别为 1 和 0.72 nM, 对 HDAC2、HDAC3 和 HDAC6 的 IC₅₀ 分别为 0.8、0.049 和 0.005 μM, 选择性 HDAC6 抑制剂 Tabucin 分别为 1.6、0.18、0.019 μM, M9 对这 3 种亚型的抑制活性都强于 Tabucin, 且相对于 HDAC2 和 3 亚型, 对 HDAC6 的选择性与 Tubacin 差不多。在小鼠腹腔注射 30mg/kg LPS 诱发脓毒症 4 小时之后, 腹腔注射 5mg/kg M9 和 5mg/kg 地塞米松, 结果化合物 M9 可

以显著延长脓毒症小鼠的生存时间并显著降低小鼠死亡率，对脓毒症的治疗效果强于同剂量的地塞米松。初步作用机制研究发现 M9 显著降低 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 等炎症因子产生。小鼠急性毒性实验，口服 4g/kg 剂量下未见小鼠死亡，仅有轻微可恢复的体重下降。

M9 是一个安全有效的脓毒症候选化合物。

项目知识产权状况

已申请中国发明专利。

市场及经济效益预测

首次发现 sEH 和选择性 HDAC6 双重抑制剂，从多方面、多位点抑制 NF- κ B 通路，调控炎性细胞因子和趋化因子等水平或表达，协同高效治疗细胞因子风暴和随后诱发的脓毒症，该发现为国际上原创性成果。

脓毒症发病率和死亡率均高，这次新冠肺炎病毒重症患者死亡主要原因就是脓毒症导致患者多器官衰竭而死亡。目前脓毒症没有特效药，仅有地塞米松等糖皮质激素和血必净等药物，但疗效差、不良反应严重，M9 一旦成功上市，必将产生重大经济价值和社会价值。

目前进度

已完成化合物合成工艺研究、化合物结构确证、体外酶活性测试、动物模型实验、初步安全性研究。已申请中国发明专利。

转让方式

转让或合作开发。

11. 神经性疼痛治疗候选化合物 C01（化学药品注册分类 1）

适应症

腰间盘突出和带状疱疹等神经性疼痛

项目简介

神经病理性疼痛是临床上常见多发病症，治疗药物主要有抗癫痫药（如加巴喷丁）、抗抑郁药、阿片类镇痛药、局麻药、非甾体抗炎药等，非甾体抗炎药对 NP 不仅效果很差且存在胃肠道或心血管系统不良反应，阿片类镇痛药虽有较强的镇痛作用，但存在严重的成瘾性、耐受性和呼吸抑制等不良反应，抗癫痫药等其他几类药物也存在严重不良反应、效果差、患者依从性差等多种缺点。sEH 抑制剂通过增加内源性炎症消退物质 EETs 的水平达到恢复机体致炎

/抗炎平衡,通过减轻内质网(ER) 应激,预防或逆转内皮细胞功能障碍 (ECD) 以及稳定线粒体功能等达到镇痛作用,此外,众多研究发现内源性 EETs 对肺、心、肾、胃肠道和血脑屏障等均有保护作用,2019 年 FDA 以突破性疗法地位批准 sEH 抑制剂 EC5026 作为吗啡替代品用于神经性疼痛治疗。

C01 对 HsEH 和 MsEH 的 IC_{50} 分别为 0.028 和 1.1 nM。在小鼠 CCI 模型中,口服 30 mg/kg C01,镇痛起效时间、镇痛效果和维持时间等均略优于口服 30mg/kg 的 EC-5026

项目知识产权状况

已申请中国发明专利。

市场及经济效益预测

针对花生四烯酸第三条 CYP450 代谢途径,调控内源性抗炎物质 EETs 水平,从而达到抗炎镇痛,通过减轻内质网(ER) 应激,预防或逆转内皮细胞功能障碍 (ECD)以及稳定线粒体功能等达到镇痛作用,避免其他镇痛药的不良反应,是镇痛等药物研发的优势靶点。

疼痛是几乎所有疾病的症状,顽固性疼痛,可导致患者焦虑、抑郁甚至自杀,严重危害患者身体健康和生活质量,尤其是神经病理性疼痛一直是临床上棘手的难题,镇痛药物市场巨大, C01 一旦成功上市,必将产生重大经济价值和社会价值。

目前进度

已完成化合物合成工艺研究、化合物结构确证、已完成体外酶活性测试、已完成初步动物模型药效学实验,已申请中国发明专利。

转让方式

转让或合作开发。

12. 炎性疼痛治疗候选化合物 CL102 (化学药品注册分类 1)

适应症

抗炎镇痛

项目简介

炎症和炎性疼痛是临床上常见多发病症,经典的非甾体抗炎药容易导致胃肠道和肾脏的不良反应,选择性的 COX-2 抑制剂虽然可以减轻胃肠道的不良反应,但容易干扰机体凝血系统诱发心脏病。sEH 抑制剂通过增加内源性炎症

消退物质 EETs 的水平达到恢复机体致炎/抗炎平衡, 众多研究发现内源性 EETs 对肺、心、肾、胃肠道和血脑屏障等均有保护作用, 因此, EH 抑制剂具有抗炎镇痛作用的同时, 对胃肠道和心脏等有保护作用, 不会产生经典非甾体抗炎药和选择性 COX-2 的不良反应。

CL102 对 HsEH 和 MsEH 的 IC_{50} 分别为 0.05 和 0.14 nM。在小鼠热板法模型中, 腹腔注射 8mg/kg CL102, 镇痛起效时间、镇痛效果和维持时间等均大大优于腹腔注射 5mg/kg 的选择性 COX-2 抑制剂塞来昔布和被 FDA 授予突破性疗法地位的 sEH 抑制剂 EC-5026。

项目知识产权状况

已申请中国发明专利。

市场及经济效益预测

抗炎镇痛药物市场巨大, 虽然经典非甾体抗炎药和选择性 COX-2 抑制剂作用效果不错, 但存在较严重的胃肠道、肾和心脏等方面的不良反应, 而 sEH 抑制剂可以避免这些不良反应, CL102 一旦成功上市, 必将产生重大经济价值和社会价值。

目前进度

已完成化合物合成工艺研究、化合物结构确证、已完成体外酶活性测试和体外肝微粒体酶稳定性测试、已完成初步动物模型药效学实验, 已申请中国发明专利。

转让方式

转让或合作开发。

13. 新型抗非小细胞肺癌候选药物 SCP-22 (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。SCP-22 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，SCP-22 可显著抑制肺癌细胞增殖、诱导其调亡和细胞周期阻滞。体内药效学验证 SCP-22 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，SCP-22 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。SCP-22 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

SCP-22 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。SCP-22 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 SCP-22 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。SCP-22 化学合成工艺简单，具备较好的工业基础。

14. 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 β -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 CN108117580A

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 β -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。

15. 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。

16. 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。

17. 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 α 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。

18. AKW-1 抗脑卒中创新药 (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- κ 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。

19. 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，有待企业或研究院所参与。

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。

20. 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。

21. 新型小分子 TNF- α 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- α 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- α 小分子抑制剂的市场潜力巨大。

作为肿瘤坏死因子 TNF- α 的小分子抑制剂,benpyrine 可以使 TNF- α 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- α 与其受体 TNFR1 的结合,抑制 TNF- α 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- α 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。

22. 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- β -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。

23. 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。

24. 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 β 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。

25. 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。

26. 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。

27. 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。

28. 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。

29. 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 IC₅₀ 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。

30. 一种治疗阿尔茨海默病的新药（单体/提取物）（化学药品注册分类 1 或中药注册分类 1.2）

适应症

阿尔茨海默病、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

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。

该品种药材来源稳定、价格低廉、制备工艺简单、质量标准明确。同时，课题组多年的研究表明，其作用机制与市场现有的胆碱酯酶抑制剂不同，其作用靶点为肠道菌群，通过脑-肠轴的特殊机制发挥作用，创新性强。

该品种有以下优势：

(1) 作用机制新颖、明确。与市场现有的胆碱酯酶抑制剂不同，其作用靶点为肠道菌群，通过脑-肠轴的特殊机制发挥作用，创新性强。

(2) 服用剂量小，符合 AD 患者的用药特点。

(3) 药材来源广泛，价格低廉，生产工艺简单，成本低。

(4) 安全性高。

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。经济效益前景巨大。

目前进度

(1) 完成了有效部位及有效单体的提取、制备工艺研究。

(2) 建立了质量控制方法。

(3) 完成了有效部位和单体的片剂、胶囊剂的制备处方工艺。

(4) 采用多种 AD 动物模型，利用多种与学习记忆相关的行为药理实验方法以及脑组织切片 HE 染色，对该提取物对 AD 等相关疾病的疗效进行了药效学评价。结果表明该品种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。

(5) 作用机制方面：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。

(6) 安全性方面：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。

生产使用条件

常规中药提取、制备，及固体制剂生产条件。

合作方式

前期介入合作开发。

31. 一种治疗胃病新药（单体/提取物）（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

(1)改善因急性胃炎、慢性胃炎导致的胃溃疡、胃粘膜病变（糜烂、出血、红肿、浮肿）；

(2)抗幽门螺旋杆菌感染及其造成的胃损伤；

(3)由于服用非甾体抗炎药（NSAID）引起的胃炎的预防。

项目简介

该品种是从我国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。同时还适用于缓解饮酒过度而导致的醉酒、胃粘膜急性损伤。

动物药效学实验表明，其对胃黏膜的保护作用显著强于阳性药奥美拉唑。作用机制主要为抑制致炎因子、促进抗炎因子、提高清除自由基、增强抗氧化能力等。

此外，动物实验表明其主要成分对幽门螺旋杆菌感染造成的胃损伤、胃溃疡等具有良好的治疗作用。

该品种有以下优势：

(1)药材成本低、工艺简单，质量标准明确。符合国家对中药新药的支持方向。

(2)适用症广泛，包括多种胃部疾病，与单纯的抗炎药、抗生素、质子泵抑制剂相比优势明显：

①抗幽门螺旋杆菌感染及其造成的胃损伤；

②改善因急性胃炎、慢性胃炎导致的胃溃疡、胃粘膜病变（糜烂、出血、红肿、浮肿）；

③由于过度饮酒、服用非甾体抗炎药（NSAID）引起的胃炎和胃粘膜损伤的预防等。

(3)与单纯的抗炎药、抗生素、质子泵抑制剂相比，本项目中的提取物及活性成分既有良好抗菌作用，又能够有效保护胃黏膜，抑制炎症，一举多得，是抗生素耐药时代下治疗 Hp 感染的具有前景的新方案。

(4)临床治疗的三联或四联方案，需要同时服用多种药物。本品兼具抗菌、抗炎、保护胃黏膜等作用，只服用一种药物即可，实际给药量是低于现行临床方案，患者使用也更加简单。

(5)中药提取物及活性成分副作用小，不易产生耐药性。

项目知识产权状况

已申请专利。

市场经济效益预测

现代人生活普遍节奏较快，其生活不规律，工作、学习压力大；还有大量人群长期吸烟、饮酒等，均会导致不同程度的胃粘膜损伤。此外某些药物如阿司匹林等也导致的胃粘膜损伤。

我国 Hp 的感染率为 42%-64%，平均为 55%。世界卫生组织已将 HP 定为胃癌的 I 类致癌因子。此外，67%~80%的胃溃疡和 95%的十二指肠溃疡是由幽门螺杆菌引起的。因此 Hp 感染的治疗市场巨大。

本品在治疗胃溃疡、修复胃粘膜、清除 Hp 并治疗 Hp 感染导致的症状的同时，本品还适用于缓解饮酒过度而导致的醉酒、胃粘膜急性损伤，适用于酒前饮和酒后服用。

综述，本品其市场目标患者群体大，符合国家对中药新药的支持方向。既可以开发成药物，也可以作为保健品进行使用，经济效益前景巨大。

目前进度

(1)完成了总提取物、有效部位、活性单体的制备工艺研究。其中总提物的收率约为药材的 6%；有效部位的提取率为总提物的 19%、药材的 1.15%，单体化合物的提取率约为有效部位的 4.7%、总提物的 0.9%、药材的 0.5%。

(2)开展了药效物质基础研究，明确了药效成分组成。

(3)利用动物模型，对药材总提取物、有效部位、单体化合物进行了药效学研究、代谢组学研究，明确了胃粘膜保护作用及抗 Hp 感染的作用机制。其提取和有效成分均可以提高抗氧化酶 SOD 和 GSH 的含量并降低 MDA 的产生；提高胃粘膜保护因子 PGE2 和 NO 的含量；抑制炎症因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的释放，并增加抗炎因子 IL-10 的含量。

(4)建立了药材的质量标准。

生产使用条件

常规中药提取、制备，及固体制剂生产条件。

合作方式

前期介入合作开发。

32. 一种治疗溃疡性结肠炎的新药（单体/提取物）（化学药品注册分类 1 或中药注册分类 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。

该品种有以下优势：

(1) 溃疡性结肠炎，目前市场上尚无有效治疗的药物。而中药在该疾病的治疗上，具有多组分、多靶点的特点。本项目所选药材，可通过抑制炎症反应、修复氧化损伤、重新肠道平衡，从而减轻炎症过程、修复损伤的肠粘膜、抑制肠道出血。最终显著改善患者因 UC 而引发的体重减轻、便血、腹泻、血便、结肠长度缩短和结肠组织炎性改变等主要症状。

(2) 经药效研究发现，本品提取物及单体化合物的作用均**显著强于美沙拉嗪**；其中**提取物活性优于单体化合物**。

(3) 药材来源广泛、成本低、工艺简单，质量标准明确。

知识产权情况

已申报专利

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。

研究进度

(1) 完成了药材提取物、有效部位、活性单体的制备工艺研究；其中提取物提取率约为 11%；有效部位的收率约为提取物的 **15%**，为药材的 **2%**；单体化合

物的收率约为有效部位的 0.20%，为药材的 0.034%。

(2)开展了药效物质基础研究，明确了药效成分组成；

(3)建立了基于双标线性校正法的药材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，对该药材的提取物、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，表明该品种能够显著改善 UC 的病理特征，且作用**显著强于美沙拉嗪，提取物活性优于单体化合物**。

其作用机制是通过清除自由基、修复氧化损伤和提高细胞抗氧化能力，重新建立氧化还原平衡，同时，抑制炎症因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的释放和炎症关键蛋白 NF- κ B 的激活，进而抑制结肠炎症。体外实验表明，药材提取物可以通过抑制 COX-2 与 iNOS 的表达，下调炎症介质的合成和分泌，进而抑制 NF- κ B 信号通路的活化发挥抗炎作用。

(5)经药理学、代谢组学研究，明确了其作用机制。

生产使用条件

常规中药提取、制备，及固体制剂生产条件。

合作方式

前期介入合作开发。

33. 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

已获得中国发明专利授权，具有独立的知识产权。

生产使用条件

具备溶剂剂，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、动物体内药动力学评价、分布等研究工作。

34. 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

长春西汀是一类吡啶类生物碱，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 β 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

已获得中国发明专利授权，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。

35. 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。

36. 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。

37. 乙磺酸尼达尼布的合成工艺（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。该药制剂于 2018 年 3 月 9 日在中国上市。

目前进度

产品中相关杂质均控制在 0.1% 以下，同时对所得产品完成了相关质量研究（残留溶剂、重金属及稳定性等）。

38. 贝美替尼 (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 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。

目前进度

产品中相关杂质均控制在 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）。

39. 瑞格列净 (remogliflozin) 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

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。

目前进度

产品中相关杂质均控制在 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）。

40. 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^[1]。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^[5]。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

合成路线操作简单、绿色环保、收率较高并适合于工业化生产，产品质量符合质量标准要求。

41. 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毛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。

42. 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_{1A} 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。

43. 尼达尼布 (Nintedanib) 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

课题组避开原研的专利路线自行设计的合成路线，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。

44. 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。

45. 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

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。

46. 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反应，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。

47. 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。

48. 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

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。

49. 维莫德吉的合成工艺（化学药品注册分类 3）

适应症

基底细胞癌

项目简介

维莫德吉商品名为 Erivedge，由罗氏的基因技术公司开发，用于治疗不能通过手术或放射治疗的转移性和局部晚期 BCC，剂量为 150mg，每天口服一次。2012 年 1 月获 FDA 批准上市，以后又获欧洲药品管理局、澳大利亚、以色列、韩国、墨西哥、厄瓜多尔批准上市。NCE 专利已于 2017 年失效。

维莫德吉的合成过程中主要涉及两个关键中间体，即 2-(2-氯-5 硝基苯基)吡啶和 2-氯-4-(甲磺酰基)苯甲酸。其中 2-氯-4-(甲磺酰基)苯甲酸可以通过购买获得，国内外有百余家供应商，售价约合 1100 元/公斤。2-(2-氯-5 硝基苯基)吡啶供应商较少，价格高昂且供应量有限，本项目利用取代苯乙酮与取代嘧啶鎓盐反应实现 2-(2-氯-5 硝基苯基)吡啶的大量合成，并对该关键中间体的合成

条件进行稳定性考察，三批次 10 克规模的重复试验均可以相近的收率获得纯度合格的产品。该路线制备维莫德吉的总收率约为 35%，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。

本工艺路线有以下特点：

反应过程中使用的原料和试剂，价格相对较低，降低了生产成本，适合于工业化生产。

整条路线操作简便，反应后处理不需要柱层析，并且每一步反应中不产生毒性较大的中间体或副产物，安全系数高，应用于工业生产不需要复杂的仪器设备。

反应过程中避免了使用昂贵的钯、铂等重金属试剂，且不使用有毒的磷配体等试剂，有利于后处理及产品的质量控制。

项目知识产权状况

该工艺为自有新路线。

市场及经济效益预测

基底细胞癌（BCC）是最常见的皮肤癌之一，它源于皮肤表层，对于经常暴露在阳光下或是紫外线照射的皮肤病发的几率最大。维莫德吉为首个获批的 Hedgehog(Hh)信号通路抑制剂，阻断 Hh-配体细胞表面受体 PTCH 和/或 SMO 的活性从而干扰 Hh 通路。也是欧盟首个获批用于基底细胞癌的药物，其临床作用重要且目标市场巨大。

目前进度

已完成维莫德吉的实验室小试工艺，正在申请工艺专利。

50. 他米巴罗汀的合成工艺（化学药品注册分类 3）

适应症

白血病

项目简介

他米巴罗汀（Amnolake）是日本东光制药株式会社(Nippon Shinyak)开发的选择性的 $RAR\alpha$ 激动剂，口服有效，主要用于治疗复发以及难治性急性的前骨髓球性白血病，同时对脊髓发育不良，小儿实体瘤，激素难治性慢性移植抗宿主病也有较好的疗效。他米巴罗汀于 2005 年 6 月在日本首次上市。他米巴罗汀不良反应少，治疗时不发生全反式维甲酸受体综合症。

他米巴罗汀的合成涉及到两个关键中间体 5,5,8,8-四甲基-2-氨基-5,6,7,8-四氢萘和对苯二甲酸单甲酯。其中对苯二甲酸单甲酯可以通过购买获得，国内外有多家供应商。文献及专利路线中氨基取代四氢萘的合成使用苯为原料，通过硝化反应引入硝基后还原得氨基取代产物，使用试剂毒性大，路线长，污染重。本项目采用乌尔曼偶联反应来制备关键中间体氨基取代四氢萘，路线短且无酸性废液产生，对该关键中间体的合成条件进行了多批次合成，均以相近的收率获得纯度合格的产品。该路线制备他米巴罗汀总收率为 35.4% (以溴苯计算)，终产物纯度为 99.6% (面积归一化法)，单杂均未超过 0.1%。

优化的工艺路线具以下特点：

关键中间体 5,5,8,8-四甲基-2-氨基-5,6,7,8-四氢萘的合成方法与文献报道的路线不同，属于新的路线，未见文献报道，方法简单，易于操作。

反应中涉及到的中间体无需柱层析分离纯化，且收率较高。

反应过程中用到的原料和试剂，价格相对较低，毒性小，降低了反应成本，适合放大。

项目知识产权状况

为自有新路线。

市场及经济效益预测

全反式维甲酸受体综合症（RAS）是维甲酸诱导治疗 APL 时多发的严重的并发症，多见于 APL 单用全反式维甲酸 (ATRA)治疗过程中。他米巴罗汀比全反式维甲酸有更好的耐受性，可以完全克服伴随 APL 治疗产生的 RAS。同时他米巴罗汀也是一个治疗阿尔茨海默氏症，多发性骨髓瘤和克罗恩病（Crohn's disease），防止牙周炎以及延缓衰老的潜在药物。他米巴罗汀临床作用重要且目标市场巨大。

目前进度

已完成他米巴罗汀的实验室小试工艺，正在申请工艺专利。

合作方式

联合开发。

51. 琥珀酸亚铁片(化学药品注册分类 3)

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。

52. 氯化钾口服溶液（化学药品注册分类 3）

适应症

用于治疗 and 预防伴或不伴代谢性碱中毒的低钾血症，在这些患者通过富含钾的食物进行膳食管理或减少利尿剂剂量治疗效果不佳时。

项目简介

由于细胞膜上 Na-K-ATP 酶的作用，电解质在细胞内和细胞外液中的分布有显著不同。正常人体内可交换的 K 总量为 35 ~ 45mEq/kg，98% 存在于细胞内。正常人血清钾含量平均为 5.0mmol/L (3.5 ~ 5.5mmol/L)，人体内钾的来源主要为食物，上消化道对 K 的吸收是相当完全的。氯化钾用于补钾，是临床中常规治疗方式。口服补钾，快速提高血钾浓度，预防低钾引发的各类临床并发症，是一种简单易行的补钾途径。

市场及经济效益预测

对于低钾的急危重患者，口服氯化钾溶液剂及时补钾，比静脉补钾方便、安全、经济。具有较高的临床应用价值，市场前景广阔。

53. 阿立哌唑口服溶液（化学药品注册分类 3）

适应症

用于 13~17 岁青少年和成人的精神分裂症。

项目简介

阿立哌唑是多巴胺系统稳定剂，作为新型的非典型抗精神病药物，具有副作用小、疗效显著、复发率低等优点，是国内外多个指南推荐的一线抗精神分裂症药物。

市场及经济效益预测

近十多年来，我国精神障碍类疾病患病率呈上升趋势，精神障碍用药市场总规模保持较稳定的增长势头；随着政策和医疗保障的不断完善，未来几年一

个巨大的用药市场正在孕育；阿立哌唑与其他精神类治疗药物相比，具有副作用小、疗效显著、复发率低等优点，被美国《专家用药指南》推荐为与利培酮相并列的、治疗首发或复发性精神分裂症的首选药物；与片剂等口服固体剂型相比，口服溶液的相对优势在于低剂量或调整剂量更为方便，具有提高患者顺应性、解决吞咽困难等优点；从历年的销售数据来看，阿立哌唑发展迅速，随着临床研究的不断深入，该产品具有非常广阔的市场前景。

54. 盐酸美金刚原料及口服溶液（化学药品注册分类 3）

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。老年痴呆症用药市场容量巨大；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。

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，85 岁以上人口中，AD 发病率为 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。

55. 硫酸镁钠钾口服用浓溶液（化学药品注册分类 3）

适应症

供成人和 12 岁及以上儿童在结肠镜检查前清洁结肠

项目简介

硫酸盐可提供硫酸根离子，其不易被吸收。未被吸收的硫酸根阴离子和其他相关的阳离子的渗透作用使得水分保留在胃肠道中，当摄入大量的水时，就会导致水样性腹泻，从而达到清洗结肠的效果。制剂中还有镁离子、钾离子和钠离子可避免由于肠液大量分泌导致的电解质紊乱。另外该制剂中完全不含有磷酸盐，不会有磷酸盐类的结肠清洗药物所引起的急性肾损伤的风险。

市场及经济效益预测

近年来,随着电子内镜技术的快速发展,电子结肠镜现已成为大肠疾病诊断和治疗的重要方法之一。在肠镜前准备方法上,经历了单纯饮食准备、灌肠清洁法、口服泻药等探索过程。单纯饮食准备和灌肠清洁法常因粪便残留而影响进镜和观察,目前已经很少用。口服泻药的清肠效果比较好,应用最为广泛。另外,许多手术在手术前也需要进行肠道清洁准备,如痔疮手术、胃肠道手术、妇科腹部手术等等,所以结肠清洗药物的市场需求较大。根据调研肠道清洗药物的使用主要是在妇科、普外科、肿瘤科、泌尿科、消化内科,而且住院病人的处方量是门诊的 2-3 倍。

56. YDJL 原料及冻干粉(化学药品注册分类 3)

适应症

肝功能检查(血浆消失率、血液停滞率和肝血流量测量);肝脏疾病的诊断,预后治愈的判断;循环功能测试(心输出量、平均循环时间或异常血流);心血管疾病的诊断;血管和组织的血流评估

项目简介

YDJL 是一种近红外 I 区染料,是美国食品药品监督管理局(FDA)批准的体内应用染料,可穿透更深的活体组织。在 1950 年代已是常用的医学荧光化合物,作为一种对血浆蛋白具有高亲和力的水溶性惰性化合物,具有荧光特性,术中仅需在外周静脉注射,并将近红外成像设备集成到手术显微镜中,即刻便能可视化。可被肝脏从循环系统中迅速清除,大部分仅需 10-20min 即排泄到胆汁中,无已知的代谢产物。最早用于肝功能障碍和心排出量的测量,1970 年代用于眼科,从 2003 年开始用于颅内。90 年代开始的研究证实,由于 ICG 可积聚在肿瘤组织中(通透性增加和淋巴引流系统受损所致),从而可在术中精确检测出肿瘤部位和边界,已被广泛用于各类肿瘤的检测定位。

市场及经济效益预测

是美国食品药品监督管理局唯一批准的菁染料药,安全无毒,因其静注后与血清蛋白结合,被肝细胞摄取,以游离形式由肝细胞分泌至胆汁,不参与体内化学反应,无肠肝循环、无淋巴逆流、不从肾等其他肝外脏器排泄,作为成像介质已经在临床使用超过 50 年,如 YDJL 血管造影(ICGA)通过动态记录脉络膜血流动力学改变用于诊断脉络膜疾病;ICG 分子荧光成像技术通过观察不同组织荧光程度可用于组织血供评估、肿瘤定位、前哨淋巴结示踪导航等。

57. 乙酰半胱氨酸口服溶液（化学药品注册分类 3）

适应症

适用于支气管分泌紊乱，难以排痰的呼吸系统疾病

项目简介

乙酰半胱氨酸 (acetylcysteine, NAC), 化学名称为 N-乙酰基-L-半胱氨酸, 是 L-半胱氨酸的乙酰化合物, 因其含有活跃的巯基 (-SH), 在 20 世纪 60 年代初就作为祛痰药用于临床, 是一种疗效好、安全性高的治疗呼吸道感染的祛痰药。近年来, 随着研究的深入, 很多文献报道, NAC 不仅具有溶解黏液的作用, 还具有较强的抗氧化作用和促进肺表面活性物质生成的作用。目前 NAC 产品剂型有注射剂、泡腾片、颗粒剂、胶囊剂、喷雾剂。与现有 NAC 产品比较, 口服溶液具有使用更方便、用药更准确等优点, 更适宜于儿童及老年人临床用药。由于 NAC 易氧化, 制备口服溶液有一定难度, 导致目前国内还没有该药的口服溶液剂型生产。

58. WBHN 口服溶液（化学药品注册分类 3）

适应症

上消化管内窥镜时抑制胃蠕动运动。

项目简介

WBHN 是一种存在于薄荷和薄荷精油中的饱和环萜醇。WBHN 是一种白色针状或柱状晶体, 除了止痒、止痛等作用, 还具有抑制消化道蠕动的的作用, 具有极高的使用价值。但 WBHN 在水中的溶解性极低, 小于 0.5mg/mL, 通过将 WBHN 制成微乳制剂, 该制剂具有较好的稳定性和透光度, 可以保证在胃镜检查过程中抑制胃肠道收缩并且不影响观察区域。

市场及经济效益预测

该产品目前未在国内上市, 仅有一家在申报中, 竞争压力小, 需求量大, 具有十分可观的市场。

59. 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。

60. 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 P2Y₁₂，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 P2Y₁₂ 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。

61. 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、急性冠状动脉综合症、急性症状性静脉血栓形成和缺血性脑卒中，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。

62. 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。

63. 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 β -3 肾上腺素能受体的激动剂，米拉贝隆能激动 β -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 β -1 和 β -2 受体显示非常低的内在活性，200mg 米拉贝隆才能产生对 β -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。

64. 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,托法替布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布。托法替布可单用, 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。

65. 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。

目前进度

合成路线操作简单、绿色环保、收率较高并适合于工业化生产。产品质量符合质量标准要求。

66. 奥希替尼（Tagrisso）的合成工艺（化学药品注册分类 3）

适应症

一线治疗转移性非小细胞肺癌 (NSCLC)，或既往接受过化学治疗的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC)。

项目简介

奥希替尼别名泰瑞沙，简称 9291。2017 年 3 月 30 日，FDA 正式批准 Osimertinib (TAGRISSO, 阿斯利康) 用于转移性表皮生长因子受体 (EGFR) T790M 突变阳性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者治疗，适用于以 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 治疗或治疗后疾病进展的患者。Osimertinib (AZD9291) 是 AstraZeneca 研发的一种不可逆的第三代 EGFR 抑制剂 (EGFR-TKI)，能够克服 T790M 耐药突变。针对服用国产凯美纳，吉非替尼（易瑞沙）盐酸厄洛替尼（特罗凯）的晚期肺癌病人耐药后的治疗效果非常明显。尤其针对肺癌脑转移患者，AZD9291 可穿过血脑屏障，抑制脑部肿瘤。2018 年 4 月 18 日，FDA 批准奥希替尼作为 EGFR 突变的非小细胞肺癌的一线治疗药物，其肿瘤具有表皮生长因子受体 (EGFR) 突变（外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变）。奥希替尼是一个 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂，不可逆的与特定的 EGFR 突变结合，包括 T790M, L858R 和 19 号外显子缺失等。奥希替尼被选择性的用于敏感性突变和 T790M 耐药突变（该突变为一代 EGFR TKI 类靶向药最常见的耐药因素）。

目前进度

产品相关杂质均控制在 0.1% 以下，同时对所得产品完成了相关质量研究（残留溶剂、重金属及稳定性等）。

67. 甲磺酸奥希替尼的合成工艺（化学药品注册分类 4）

适应症

治疗 T790M 突变的、晚期非小细胞肺癌的药物

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

合成路线所用原料均廉价易得，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，为工业化生产奠定了一定的基础。

68. 硝酸奥昔康唑的合成工艺（化学药品注册分类 4）

适应症

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。

69. 卡培他滨的合成工艺（化学药品注册分类 4）

适应症

肿瘤

项目简介

卡培他滨为罗氏公司开发的产品，于 2005 年 6 月在美国上市，用于 Dukes C 直肠癌（已经扩散到淋巴结的癌症）的辅助治疗；2006 年 7 月在欧洲药品局通知罗氏公司，已接受有关口服癌症药物希罗达（Xeloda）与另一种化疗方法顺铂联合用于新适用症晚期胃癌的申请。与以往的嘧啶类抗癌药物不同，卡培他滨可以通过口服给药，而以往的嘧啶类抗癌药物只能通过注射给药。

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

2020 年该药的销售额约 23 亿瑞士法郎，该药目前在国内尚申报，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

对卡培他滨合成路线进行了详细的工艺研究，卡培他滨的总收率为 16.4%；用相转移催化法合成了关键中间体(3)，得到了单一的单酰化产物，收率为 25%。未反应的 5-氟胞嘧啶可以滤除后将其回收套用，未反应的氯甲酸正戊酯可以

将滤液分液后回收套用。用重结晶法替代了文献报道的柱层析法简化了操作，同时通过将反应中昂贵的碘代试剂用价格低廉的其他卤代试剂代替，降低了 5-去氧-1, 2, 3-三-O-乙酰基-D-核糖的合成成本。对溴代试剂的用量和反应时间进行了工艺优化，使溴代试剂用量减少一半，而产率提高了 4%，使这条路线更加适用于工业生产。

70. 恩格列净的合成工艺（化学药品注册分类 4）

适应症

糖尿病

项目简介

恩格列净作为一种 SGLT2 抑制剂类抗糖尿病药物，由勃林格殷格翰和礼来公司共同研发，于 2014 年经 FDA 批准在美国上市。该药物除了具有良好的降血糖疗效，还可以有效地降低血脂、尿酸和血压，减轻患者体重，保护心血管系统，有望成为第一个改善射血分数保留型心衰患者的预后药物，具有良好的市场前景。

项目知识产权状况

2020 年 8 月，其核心化合物中国专利全部到期。自有新工艺路线，已经申请专利。

市场及经济效益预测

2021 年 11 月，10 mg 规格恩格列净补充新药申请获 FDA 授予优先审评资格，有望成为射血分数保留型心衰首药，是唯一一个临床证明能够改善射血分数保留型心衰患者的预后药物。恩格列净 2019 年全球销售额高达 30 亿美元，需求量较大、效益可观。

目前进度

自行设计了全新合成工艺，以全苄基保护葡萄糖酸内酯为起始原料，该合成路线总收率达到 25%，避免了糖苷键形成的苛刻条件，以廉价的单质镁代替了异丙基氯化镁氯化锂络合物。该路线其他中间体的合成，操作简单，试剂廉价易得，具有成本优势。此外，这个新路线具有普适性和示范性，对其他“列净”类降糖药物也适用。

71. 非戈替尼（Filgotinib）的合成工艺（化学药品注册分类 4）

适应症

类风湿性关节炎

项目简介

Filgotinib 是一种口服、ATP 竞争性、可逆的 JAK1 抑制剂，由 Galapagos NV 和 Gilead Science 开发，于 2020 年 12 月在日本、英国、欧盟等地被批准用于治疗患有中度至重度类风湿性关节炎且对一种或多种疾病修饰抗风湿药物应答不足或不耐受的成人患者。并且在使用方面，Filgotinib 既可作为单药治疗，也可以与甲氨蝶呤等联合使用。

项目知识产权状况

自有新工艺路线，已经申请专利。

市场及经济效益预测

Filgotinib 作为继 Tofacitinib 后最有潜力的 JAK 抑制剂，相比较其他的 JAK 抑制剂拥有更高的有效性、安全性为类风湿性关节炎患者提供了一个新的选择，具有广阔的市场前景。Filgotinib 已在日本、英国、欧盟等地已上市，但是未在国内上市，需求量较大、效益可观。

目前进度

以提高收率、降低成本、环境友好为目标，设计了两条 Filgotinib 的合成路线，并进行了详细的合成工艺条件考察。优化后的合成工艺具有原料廉价易得、反应条件温和、后处理操作简单、环境友好等优势，适合工业化大规模生产。

72. 达克替尼的合成工艺（化学药品注册分类 4）

适应症

肿瘤

项目简介

达克替尼（Dacomitinib）由美国辉瑞公司与 SFJ Pharmaceuticals 公司联合研制，于 2018 年 9 月获美国 FDA 批准在美国上市（商品名：Vizimpro），2019 年 6 月在中国上市。它是一种泛人类表皮生长因子受体（pan-EGFR）抑制剂，主要用于肿瘤一线化疗或酪氨酸激酶抑制剂（TKI）治疗进展后的患者。

项目知识产权状况

自有新工艺路线，已经申请专利。

市场及经济效益预测

达克替尼作为一种泛人类表皮生长因子受体 (pan-EGFR) 抑制剂, 用于肿瘤一线化疗或酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 治疗进展后的患者, 二线治疗非小细胞肺癌, 已在我国上市, 需求量较大、效益可观。

目前进度

自行设计了两条达克替尼的合成路线, 并进行了详细的合成工艺条件考察。优化后的合成工艺具有原料廉价易得、反应条件温和、后处理操作简单、环境友好等优势, 适合工业化大规模生产。

73. 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。

74. 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

已完成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。

75. 福那得帕的合成工艺（化学药品注册分类 4）

适应症

干眼症

项目简介

福那德帕是 2005 年日本化学医药株式会社研究开发的一种 PPAR δ 激动剂，目前处于抗干眼的临床 III 期研究阶段。PPAR δ 在激活后，先与类视黄醇 X 受体异二聚化，然后与靶基因 DNA 中的过氧化物酶体增殖物反应元件区域结合以刺激或抑制基因转录。相关的药理活性数据显示，福那德帕表现出良好的 PPAR δ 亚型选择性和活化能力，可以促进睑板腺上皮细胞、角膜上皮细胞的增殖与分化。本课题组重新设计了福那得帕的合成路线，反应步骤由 11 步缩

短至 8 步，收率从 4%提升至 20%，避免了 Fries 重排、Sandmeyer 反应以及危险试剂 LDA 的使用，提高了反应过程中的安全性和可靠性。

知识产权情况

正在申请福那得帕的合成工艺专利。

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

已完成福那得帕的实验室小试工艺，正在申请工艺专利。

合作方式

联合开发。

76. 富马酸吉列替尼的合成工艺（化学药品注册分类 4）

适应症

急性髓系白血病

项目简介

富马酸吉列替尼(Xospata®; Astellas, Northbrook, IL)是 FLT3 抑制剂，针对 FLT3 跨膜区内部串联重复（ITD）和 FLT3 酪氨酸激酶结构域（TKD）这 2 种不同的突变具有抑制作用。FLT3-ITD 突变影响约 30%的 AML 患者，与恶化的无病生存和总体生存相关。FLT3-TKD 突变影响约 7%的 AML 患者。2018 年相继在日本和美国获批上市，2021 获 NMPA 批准上市，用于治疗 FLT3 突变阳性的复发或难治性 AML。

本项目采用汇聚式合成策略，通过“一锅法”得到关键中间体 3, 5-二氯-6-乙基吡嗪-2-甲酰胺，收率 49.3%；经两步反应得到中间体 1-甲基-4-(4-哌啶基)哌嗪，收率 88.5%；最后经五步反应合成富马酸吉列替尼，总收率为 46.9%，终产品纯度 99.87% (HPLC 面积归一化法)，单杂不超过 0.1%。其中乌尔曼偶联反应采用本课题组开发的 Cu-白坚木醇催化体系；在中间体 3, 5-二氯-6-乙基吡嗪-2-甲酰胺的合成中，将文献中的五步反应缩短到一步，可降低制备成本，减少“三废”的产生。

项目知识产权状况

为自有新路线。

市场及经济效益预测

AML 发病率随着年龄增长而增加，FLT3 突变阳性的 AML 患者预后非常差。吉列替尼是高选择性、二代、口服的 FLT3 抑制剂，其获批标志着我国 AML 治疗进入了靶向治疗的新时代，与挽救性化疗相比，吉列替尼单药治疗能够显著延长伴 FLT3 突变的复发/难治性（R/R）AML 患者总生存（9.3 个月对 5.6 个月），越来越多的患者从吉列替尼的使用中受益。且有多个联合使用吉列替尼的研究正在进行。富马酸吉列替尼临床作用重要且目标市场巨大。

目前进度

已完成富马酸吉列替尼的实验室小试工艺，正在申请工艺专利。

合作方式

联合开发。

77. 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，已申请中国发明专利。

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。

78. 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，已获得中国发明专利授权。

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。

79. 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 β_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 β_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 β_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 β 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。

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。

80. 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-HT_{1A} 和 5-HT_{2A} 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。

81. 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，也可减轻与精神分裂症有关的情感症状。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。

82. KZSDB 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。

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，延缓和减轻并发症的发生和程度，还能缓解帕金森病伴发的抑郁症状，作用持久，用药较为安全，毒副作用小，市场前景较好。

83. 盐酸普拉克索片（化学药品注册分类 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。

84. 叶酸片 0.4mg（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。

85. 西甲硅油乳剂(化学药品注册分类4)

适应症

用于对症治疗与气体相关的胃肠道疾病;作为腹部区域诊断的辅助工具;作为表面活性剂中毒的消泡剂

项目简介

随着现代技术的发展,人们生活水平的提高,消化系统的疾病也越来越引起人们的关注。临床中比较常见的就是以胃肠胀气为主要表现症状的胃肠道紊乱。据研究,多数胃肠道疾病以及肝、胆、胰等疾病都可引起胃肠道胀气;其次就是食用大量容易引起胃肠道胀气的产气食品。目前治疗胃肠胀气的方法有:(1)通过中医的辨证施治,缓解病情。(2)临床上应用新斯的明双侧足三里穴注射治疗术后胃肠胀气。(3)有机硅消泡剂治疗胃肠胀气。常用的就是含二甲硅油或西甲硅油的制剂。

86. 泊沙康唑口服混悬液(化学药品注册分类4)

适应症

预防侵袭性曲霉菌和念珠菌感染:本品适用于13岁和13岁以上因重度

免疫缺陷而导致这些感染风险增加的患者。这些患者包括接受造血干细胞移植（HSCT）后发生移植物抗宿主病（GVHD）的患者或化疗导致长时间中性粒细胞减少症的血液系统恶性肿瘤患者。

治疗口咽念珠菌病，包括伊曲康唑和/或氟康唑难治性口咽念珠菌病：本品适用于治疗口咽念珠菌病，包括伊曲康唑和/或氟康唑难治性口咽念珠菌病。

项目简介

泊沙康唑是广谱三唑类抗真菌药物，可以对移植领域、血液肿瘤领域等高危患者起到预防侵袭性真菌感染的作用，目前混悬液已在全球 70 多个国家、地区获批，并在美国、欧盟等 40 多个国家、地区上市。

体外活性试验表明，泊沙康唑具有广谱抗真菌活性，对曲霉属、念珠菌属（包括耐氟康唑的白色念珠菌、光滑念珠菌）、隐球菌属、丝状真菌（包括接合菌、镰刀菌和部分暗色霉）及一些地方真菌（包括球孢子菌、组织胞浆菌和皮炎芽生菌）均具有抗菌活性。研究表明，泊沙康唑对毛霉菌的活性强于其他唑类药物，且与其他抗真菌药物联用时表现出协同作用。

市场及经济效益预测

泊沙康唑于 2005 年首次在欧洲（德国）上市的第二代三唑类抗真菌药。商品名为 NOXAFIL。目前已在全球 70 多个国家、地区获批，并在美国、欧盟等 40 多个国家、地区上市。其口服混悬液、肠溶片和注射液分别于 2005、2013 和 2014 年经美国食品药品监督管理局批准先后上市。在我国，泊沙康唑口服混悬液成功上市，有助于扩大抗真菌药的市场规模；进入市场后份额占比大，销售量和销售价格是经济效益的助力。

口服混悬液于 2005 年被欧盟和美国 FDA 批准上市，并于 2013 年在中国获准上市销售，该剂型主要在胃部溶解、十二指肠吸收。其对于许多真菌病的治愈率、预防复发和再感染效果显著提高，降低患病率与致死率。口服混悬液对于不能服用片剂的患者仍然是一个重要的治疗选择。研究以表明，泊沙康唑口服混悬液对 ≥13 岁急性髓系白血病或骨髓增生异常综合征化疗后中性粒细胞减少患者和移植瘤合并移植物抗宿主病后的 IFI 预防有效且一般耐受性良好。

87. 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 B₁₂ 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 B₁₂,是存在于人体内最多且活性最高的一种维生素 B₁₂ 的形式,又称为内源性辅酶型维生素 B₁₂,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 B₁₂)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。

88. 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。

89. 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。

90. 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, Harna1 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,方

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，因此产品的附加值很高。

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 α 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。

91. 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。

92. 龙花颗粒（中药注册分类 1.1）

功能主治

祛风化痰，行瘀通络。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，行瘀通络。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。

93. 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。

94. 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。

95. 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。

96. 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。

97. 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。

98. 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。

99. 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。

100. 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。

101. 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。

102. 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。

103. 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。

104. 抗帕金森中药 WDZ（中药注册分类 1.1）

适应症

帕金森病

项目简介

帕金森病(PD)是一种退行性神经变性疾病，该病具有病程长、不可自愈、并发症多等特点，随着近年来人口老龄化问题的加剧，帕金森患病率逐年增加，在一定程度上威胁了老年群体的身心健康。但是迄今为止，并未发现治愈PD的特异性疗法。西医临床常采用替代疗法，通过口服美多巴进行治疗，该药疗效较好，但长期使用后会引发严重的并发症，降低患者生存质量，甚至减少患者生存期。中药在治疗慢性疾病方面具有很好的优势，对传统中药组方进行组方调整和剂型改进，进行规范的药效研究，研制新的药物，对帕金森病治疗具有重要意义。

本研究拟采用计算机辅助药物设计和现代化药理学研究手段筛选得到新型的中药复方药物组合用于帕金森的治疗，采用现代化制药技术，通过脑靶向来实现对帕金森的精准治疗。拟开发制剂为中药1类，该脑靶向中药复方制剂的开发有望成为一种新的有前景的帕金森治疗药物，给帕金森患者带来新的治疗希望，具有巨大的经济效益和社会效益。本项目在延长病人寿命、提高病人生存质量这一关键问题的解决方面将做出巨大贡献，从而造福人类，具有良好的社会效益并产生深远的社会影响。

市场及经济效益预测

据统计，目前我国有超过300万的帕金森病患者，约占全世界帕金森病患者总数的50%，其发病率还在逐年增高，预计到2030年全球将有900-1000万帕金森病患者。根据最新市场研究报告：到2022年，世界帕金森病治疗剂市场预计将从2017年的42.4亿美元增长到2022年的56.9亿美元，年复合增长率为6.1%。拟开发制剂为中药1类，该脑靶向中药复方制剂的开发有望成为一

种新的有前景的帕金森治疗药物，给帕金森患者带来新的治疗希望，具有巨大的经济效益和社会效益。本项目在延长病人寿命、提高病人生存质量这一关键问题的解决方面将做出巨大贡献，从而造福人类，具有良好的社会效益并产生深远的社会影响。

105. 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 岁以上成人肠道疾病发病率高达 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。

106. 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。

107. 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。

108. 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。

109. 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。

110. 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。

111. 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。

112. 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试验，初步临床试验表明，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。

113. 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。

114. 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 β 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。

115. 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 (Rannunculaceae) 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。

116. 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、菲类及联苕类、生物碱类等化学成分[1]。现代药理研究表明，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。

117. 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。

118. 桃红四物颗粒（中药注册分类3.1）

适应症

血虚血瘀证。症见妇女月经不调，血多有块，色紫质粘，腹痛腹胀等。类风湿性关节炎等痹症。

项目简介

桃红四物汤出自清代柴得华所著《妇科冰鉴》，由酒当归、酒地黄、酒红花、酒白芍、燀桃仁及川芎组成，功效为活血祛瘀、养血调经。其临床应用广泛，对月经不调、痛经、骨折、术后血栓等具有显著疗效。将经典名方开发为口服液，可推动经典名方的传承与发展，便于临床使用与推广。

119. 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 μM。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 μM；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。

120. 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 γ -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。

121. 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 在体外具有强抗细菌生物膜的效果，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，修复创面表现状态、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,抗细菌生物膜,是治疗耐药菌感染的有利竞争品,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。