

- **项目名称:** 多给药途径抗肿瘤中药新型递药系统的构建
- **完成人:** 陈彦, 瞿鼎, 李慧(中国中医科学院中药研究所), 张振海, 刘聪燕, 刘玉萍, 黄萌萌
- **项目简介:** 本项目属于中药制剂领域, 应用基础研究。

本项目针对中药抗肿瘤新型递药系统面临的中医药特色不明显, 靶向递送不精准, 药效提升不显著等瓶颈问题, 历经十余年的系统研究, 将传统中药制剂学与新型递药系统的优势进行系统集成创新, 构建了以口服、注射、吸入、透皮等不同给药途径的新型递药系统, 涵盖了以“促体内吸收”、“药辅合一”、智能“靶向-释药”及“仿生趋化”为特征的四代新型递药系统, 实现了中药多组分协同递送和肿瘤精准靶向释药, 提升了抗肿瘤中药“减毒增效”的作用, 对中药高端制剂的研发及抗肿瘤疗效的提高具有重大的科学意义及应用价值。

主要科技创新如下:

#### 1. 口服抗肿瘤中药新型递药系统的创新

①构建了以穿膜肽修饰的雷公藤红素纳米结构脂质载体等为代表的第一代中药纳米递药系统, 旨在主动增强难溶性药物的口服吸收及口服肝靶向性。②首次提出基于“功能组分”的“药辅合一”理念, 成功构建了以“灵薏方”多组分微乳等为代表的第二代多组分纳米递药系统, 进一步解决现有纳米制剂载药成分单一、载药量低等问题。最终实现了口服中药多组分纳米递药系统“高载药量、高吸收、低辅料”的设计初衷, 更好地体现了中医药特色, 为中药复方多组分递药系统的构建提供了新思路与新方法。

#### 2. 注射抗肿瘤中药新型递药系统的创新

①根据“肿瘤微环境特异性”设计可控释中药组分递药系统, 构建了以酸敏藤黄酸自组装胶束为代表的一类控释纳米制剂, 提高药物在肿瘤部位的聚集, 实现增效减毒。②构建了以丹参酮 IIA-雷公藤红素脂质复合物系统为代表的可智能“靶向-释药”的第三代中药多组分递药系统, 从纳米粒子尺寸自调控和肿瘤微环境正常化的角度解决药物在肿瘤部位同时聚集与深层渗透的难题, 显著提高了中药多组分协同抗肿瘤疗效。③设计构建了以大蒜素含药外泌体为代表的第四代“仿生趋化”新型递药系统, 具备精准“靶向-干预”肿瘤转移的功能。上述系统的设计与构建为中药精准靶向制剂的研发提供了全新的模式。

#### 3. 肺部吸入抗肿瘤中药新型递药系统的创新

基于肺部肿瘤的生理和病理学特性, 采用“药物-载体乳糖-微粉化乳糖”三元混合技术, 首次将干粉吸入剂应用于蟾皮-蟾酥系列活性成分/组分的抗肺部肿瘤治疗中, 以实现药物在肺部的定点聚集和增效减毒, 为肺癌的治疗提供了新的给药途径。

#### 4.透皮抗肿瘤中药新型递药系统的创新

以姜黄素等为代表，以天然/合成的固液态脂质为载体材料，设计构建可透皮给药的脂质体凝胶与脂质纳米粒，探索与表征难吸收、易代谢等抗肿瘤成分以经皮给药方式在治疗皮肤癌中表现出的“增效减毒”、“可控释放”等优势。

本项目共发表论文 118 篇，其中 SCI 收录 44 篇，累计被引用 1878 篇次，累计被下载 41230 篇次；申请发明专利 36 项，已获授权 30 项；相关技术被企业推广应用近 3 年已累计获得新增产值近 1 亿余元；培养了一支以博硕士为主体的科研团队，产生了良好的经济效益和社会效益。

#### ● 主要知识产权目录：

序号	知识产权类别	知识产权具体名称	国家(地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人
1	发明专利	中药组分微乳纳米递送系统及其制备方法与在制备药物制剂中的应用	中国	ZL 201410149584.9	2016.01.20	1891387	江苏省中医药研究院	陈彦, 瞿鼎, 刘聪燕
2	发明专利	具有抗肿瘤作用的中药多组分微乳组合物、其制备方法及其在制备口服抗肿瘤药物中的应用	中国	ZL 201210552211.7	2015.02.11	1582565	陈彦	陈彦, 贺俊杰
3	发明专利	穿膜肽修饰雷公藤红素纳米结构脂质载体及在制备前列腺癌、肺癌、乳腺癌药的应用	中国	ZL 201210132494.x	2013.09.18	1272113	江苏省中医药研究院	陈彦, 周蕾, 张振海, 袁菱
4	发明专利	由肿瘤微环境控制粒径大小及药物释放的多组分脂质复合系统、其制备方法与应用	中国	ZL 201610882317.1	2019.02.12	2019012200749550	江苏省中医药研究院	陈彦, 瞿鼎, 黄萌萌, 刘玉萍
5	发明专利	一种蟾皮提取物干粉吸入剂及其制备方法、应用	中国	ZL201110147809.3	2013.04.17	1176087	陈彦	陈彦, 张振海, 贾晓斌, 王晋艳, 贺俊杰
6	发明专利	一种蟾酥脂溶性提取物干粉吸入剂及其制备方法、应用	中国	ZL 201110147767.3	2013.01.23	1128014	陈彦	陈彦, 张振海, 贾晓斌, 吴青青, 周蕾

7	发明专利	一种蟾蜍噻啉干粉吸入剂及其制备方法、应用	中国	ZL 201110147782.8	2013.03.13	1150637	陈彦	陈彦, 张振海, 贾晓斌, 周蕾, 吴青青
8	发明专利	一种脂蟾毒配基干粉吸入剂及其制备方法、应用	中国	ZL 201110147758.4	2013.05.15	1197789	江苏省中医药研究院	陈彦, 贾晓斌, 张振海, 王晋艳, 吴青青
9	发明专利	一种蟾毒它灵干粉吸入剂及其制备方法、应用	中国	ZL 201110147785.1	2013.03.13	1150572	陈彦	陈彦, 张振海, 贾晓斌, 杜萌, 刘璇
10	发明专利	一种雷公藤红素纳米结构脂质载体及其制备方法和用途	中国	ZL 201110163678.8	2013.03.13	1150522	江苏省中医药研究院	陈彦, 张振海, 周蕾, 吴青青

● 代表性论文论著目录:

序号	论文论著名称 /刊名/作者	影响因子	年卷页码 (XX 年 XX 卷 XX 页)	发表时间 (年月日)	通讯作者	第一作者	SCI 他 引 次 数	他 引 总 次 数	是否 国 内 完 成
1	Effect of cell-penetrating peptide-coated nano-structured lipid carriers on the oral absorption of tripterine/ International Journal of Nanomedicine/ Yan Chen, Ling Yuan, Lei Zhou, Zhen-hai Zhang; Wei Cao, Qingqing Wu	4.37	2012, 7: 4581-4591.	2012.8.20	Yan Chen	Yan Chen	30	31	是
2	Preparation of Curcumin-Loaded Liposomes and evaluation of their skin permeation and pharmacodynamics/ Molecules/ Yan Chen, Qingqing Wu, Zhenghai Zhang, Ling Yuan, Xuan Liu, Lei Zhou	3.098	2012 17: 5972-87	2012.3.18	Yan Chen	Yan Chen	86	95	是
3	Triterpene-loaded micro-emulsion using <i>Coix lacryma-jobi</i> seed extract as oil phase for enhanced antitumor efficacy: preparation and in vivo evaluation/ International Journal of Nanomedicine/ Ding Qu, Junjie He, Congyan Liu, Jing Zhou, YanChen	4.37	2014, 9: 109-119.	2013.12.19	Yan Chen	Ding Qu	12	13	是

4	Solid dispersion of berberin-phospholipid complex/TPGS 1000/SiO <sub>2</sub> : preparation, characterization and in vivo studies/ International Journal of pharmaceuticals/ Zhenhai Zhang, Yan Chen, Jin Deng, XiaobinJia, Jianping Zhou, Huixia Lv	3.862	2014,25;465(1-2):306-316.	2014.4.25	Huixia Lv	Zhenhai Zhang, Yan Chen	44	46	是
5	Microemulsion-based synergistic dual-drug codelivery system for enhanced apoptosis of tumor cells/ International Journal of Nanomedicine/ Ding Qu, Yihua Ma, Wenjie Sun, Yan Chen, Jing Zhou, Congyan Liu, Mengmeng Huang	4.37	2015, 10: 1173-1187.	2015.2.5	Yan Chen	Ding Qu	8	10	是
6	Formulation, characterization, and evaluation of in vitro skin permeation and in vivo pharmacodynamics of surface-charged tripterine-loaded nanostructured lipid carriers/ International Journal of Nanomedicine/ Yan Chen, Lei Zhou, Ling Yuan, Zhenhai Zhang, Qingqing Wu	4.37	2012,7: 3023-3033	2012.6.19	Yan Chen	Yan Chen	26	26	是
7	Bitargeted microemulsions based on coix seed ingredients for enhanced hepatic tumor delivery and synergistic therapy/ International Journal of Pharmaceuticals/ Ding Qu, Wenjie Sun, Mingjian Liu, Yuping Liu, Jing Zhou, Yan Chen	3.862	2016, 503: 90-101	2016.4.30	Yan Chen	Ding Qu	3	3	是
8	Non-ionic surfactant vesicles simultaneously enhance antitumor activity and reduce the toxicity of cantharidin/ International Journal of Nanomedicine / Wei Han, Shengpeng Wang, Rixin Liang, Lan Wang, Meiwan Chen, Hui Li, Yitao Wang	4.37	2013, 8:2187-96.	2013.6.14	Hui Li, Meiwan Chen	Wei Han, Shengpeng Wang	11	11	是

## ● 推广应用情况:

### 1、主要论文及他人正面引用情况

发表与交流相关论文 118 篇，其中 SCI 共收录 44 篇，累计被引用 1878 篇次，累计被下载 41230 篇次。其中代表性的 8 篇 SCI 论文分别发表在国外权威药理学杂志上，他引 235 篇次，SCI 数据库他引 220 篇次，本研究成果已受到国内外药学等相关领域专家与企业的广

泛关注。

#### **②研究成果应用于企业的产品研究与开发**

本项目建立了多给药途径抗肿瘤中药新型递药系统的关键技术，所建立的口服微乳技术、微乳/脂质体透皮技术和形成的研发思路已成功地应用于相关企业产品的研发，获得了较好的经济效益。

#### **③研究成果促进了抗肿瘤中药新型递药系统的平台建设**

本研究团队历经十余年时间，依托于国家中医药管理局中药口服释药系统重点研究室和中国中医科学院中药制剂研究室，共建了抗肿瘤中药新型递药系统的研发平台。

#### **④研究成果促进了国际与国内学术交流**

本研究团队有关中药抗肿瘤纳米递药系统构建的研究成果多次在国际药剂学会议上做大会报告和海报交流，在世界范围内，推广本研究团队在中药抗肿瘤新型递药系统方面的最新研究成果，促进中药制剂的现代化和国际化。

#### **⑤研究成果促进了人才培养**

在项目实施期间培养了一支多学科交叉融合、专业从事中药抗肿瘤新型递药系统方面的研究队伍。其中，江苏省有突出贡献的中青年专家 1 名，国家卫生计生突出贡献中青年专家 1 名；江苏省“333 高层次人才培养工程”中青年科技领军人才 1 名，江苏省第一批卫生领军人才 1 名，江苏省中医药领军人才 1 名，江苏省科教强卫医学重点人才 1 名，江苏省科教强卫医学青年人才 1 名。