

# 中国发明协会 发明创新奖

## 公 示 材 料

提名者： 任国宾

项目名称： 药物特定固体形态制备关键共性技术  
及产业化应用

完成人 任国宾，齐明辉，洪鸣凰

## 项目简介

1. 在药物特定固体形态的发现过程中增加外源物理场辅助诱导结晶技术，在充分考察药物固体形态形成的分子内部控制因素（官能团效应、化学键、结构自由能等）与外部控制因素（溶剂、温度等）的条件下，可获得药物的特定固体形态。药物固体形态的成因极为复杂，受控于结晶过程中的多种因素。除温度和溶剂分子等外部因素会对结晶动力学和热力学造成影响，产生不同的固体形态，药物分子内部因素如静电、范德华、氢键等非键相互作用也十分关键。药物分子之间通过这些作用发生吸引和聚集，并从结构互补和能量匹配上分辨和选择合适的相互作用位点，进一步，体系会挑选出稳定的堆积模式进行分子组装、成核和生长。由此可见，药物固体形态的形成受控于分子识别、热力学、动力学等多种因素，这要求我们深入关注药物分子在微观水平的多种性质。本项目提出同时考察外部结晶条件和分子内部结构因素的影响，利用外源物理场进行药物特定固体形态的筛查实验。如利用超声场可产生声能，结晶过程中晶格通过涡流吸收一部分声能，这可能会影响晶格中氢键的形成，从而导致新型固体形态的产生；分子在磁场中会表现出抗磁各向异性，在磁场中易产生较高的磁化率，从而获得导向作用，另外，化合物分子中都含有羟基、羧基、酰胺基等极性基团和亚甲基等非极性基团，磁场的作用将导致构成晶格的各官能团中偶极子发生变化，发生结构要素的重新定位，影响晶格中氢键的形成情况，这些因素都可能导致特定固体形态的产生。实验表明，应用外源物理场进行药物特定固体形态筛查实验，能够更全面地获得该药物的潜在固体形态。

2. 首次提出相变前超分子组装调控以及晶核微环境控制的理念，结合过程分析技术，实现药物特定固体形态制备技术的开发及产业化应用。在外源物理场诱导下，基于数字化计算的分子堆积与量子化学能量计算结果，进一步调控体系流体力学、溶剂与溶质分子作用；利用分子间的相互作用力作为工具（包括氢键、范德华力、 $\pi-\pi$ 堆积作用以及静电作用等），把活性药物分子按照一定的方式组装成新的固体形态，以此维系分子在空间的稳定排列，从而控制传统意义上“不稳定”晶胚的形成；结合过程分析技术，如在线红外、在线拉曼、在线粒度、聚焦光束反射测量技术等，监测晶核微环境的变化，亦即溶质分子簇因相互极化作

用而发生形状的改变，主要是分子的共振结构变化、某些共价键的旋转、键长变化和键角的微小扭曲等，对特定固体形态药物进行点、线、面的过程控制，从而实现特定固体形态药物的新工艺开发和产业化应用，在提高效率的同时减少质量降低的风险，缩短生产周期。目前已突破多个特定固体形态药物生产技术难题。

3. 基于相变推动力和相界面传热传质及表面反应机制，应用计算机分子对接与分子动力学模拟，确定粒子组装的稳定结构和结合机理，开发制备特定功能和性质的药物固体形态技术，并实现产业化应用。本项目提出应用计算机分子对接与分子动力学模拟，确定粒子组装的稳定结构和结合机理，基于相变推动力和相界面传热传质及表面反应机制，控制结晶产品的形貌、粒度分布、流动性等宏观粉体学性质，开发制备特定功能和性质的药物固体形态技术，并实现产业化应用。与单纯的药物活性组分（API）结晶不同，根据临床治疗和制剂加工的需要，制剂处方中存在多种辅料组份。而且这些成份会伴随药物分子完成临床应用的整个生命周期，其影响也需全面考虑。在这些组份的存在下，可能会存在弱的相互作用形成超分子体系，从而影响药物的结晶过程。建立超分子体系与确定粒子组装的稳定结构和结合之间的关系，也能够制备特定功能和性质的药物固体形态。