

超临界纳米技术：药物递送领域的创新“宠儿”

——访蝉联两届中国创新创业大赛(广东赛区)一等奖的普萃超临界公司创始人胡勇刚

■本报记者 朱汉斌

深秋的羊城，碧天云淡，繁花似锦。11月1日，广东科学中心岭南厅，经过3天的激烈角逐，第十二届中国创新创业大赛(广东赛区)暨第十一届“珠江天使杯”科技创新大赛总决赛揭晓。普萃超临界(广东)高新技术有限公司(以下简称普萃超临界)等10家企业分获初组和成长组一等奖。

这是普萃超临界继2022年斩获该赛事初组一等奖后，再获成长组一等奖；同时，连续两年获中国创新创业大赛组委会颁发的“优秀企业”牌匾(初组、成长组)。

从两届大赛近万名对手中脱颖而出，蝉联赛事桂冠，普萃超临界这个充满了科技感的企业名字，吸引了社会各界的关注。

为此，《中国科学报》记者继两年前专访普萃超临界创始人胡勇刚，初步认识这家极具发展潜力的企业后，近日再次走进普萃超临界，了解企业的创新历程，倾听他们与客户共生、共享、共创的故事。

锚定国际 勇立潮头

这是一家充满了无限发展空间的科技企业。淡雅的蓝色与洁净的白色完美适配，映衬着灵动设计的办公区与展厅，从员工到高管，每个细节都透着十足的国际范儿。

2021年，普萃超临界诞生于广州，聚焦纳米药物递送装备技术研发和生产。

凭借领先的超临界纳米结晶产业化技术，归国创业的教授级高级工程师胡勇刚带领团队直接锚定国际，将新生企业对超临界制药装备行业的国际同行。

“再次获得中国创新创业大赛(广东赛区)一等奖，既是压力又是动力，说明我们的创新与经营得到了政府和社会各界的认可与高度评价，也激励着我们继续前行。”胡勇刚对记者说。

高度决定眼界，眼界决定格局。

“我国制药设备规模大约占全球市场的1/5，其中，高端制药设备份额不到1/30。A股上市制药设备企业能够自主创新的仅几家，导致国内制药企业在505b2改良型新药和一类创新药开发过程中受到了很大限制，甚至很多药企搞不清楚原研药需用什么设备，更不了解制药设备需要定制。”胡勇刚眼中不仅有高端制药设备国际同行，而且能清晰认识到我国制药行业的“短板”。

因为清楚行业痛点，胡勇刚团队从创业之初，就在产品研发与生产上确立了领先优势。两个率先，足以证明其雄厚的实力：它是在中国率先成功应用超临界纳米结晶技术进行难溶药物制剂生产的企业，也是中国目前率先在医药和食品行业应用超临界纳米干燥技术和装备的企业，并于公司成立当年就实现产品出口，赢得国内外客户的一致好评。

对于普萃超临界来说，如果视掌握自主超临界纳米结晶核心技术是企业发展的不竭动力的话，那么跻身全球5家提供超临界结晶设备(涵盖实验室、小试、中试到商业化生产)的行业领头羊之列，无疑是其核心竞争力，令国际对手不敢小觑。短短两年，普萃超临界在技术创新与应用上迈出的每一步，都引得国内外业界瞩目。

“最近，阿斯利康(AZ)已获得美国Nanoform公司的全球在线许可，可以利用其超临界结晶技术平台STARMAP人工智能(AI)技术筛选纳米药物的晶型控制。”胡勇刚介绍了国际制药巨头在全球率先应用超临界结晶技术的新进展，这无疑对国内外药企的新技术应用起到风向标作用。

据悉，Nanoform公司的STARMAP平台基于超临界结晶技术，能够直接从溶液中产生API纳米颗粒，这使得IND阶段的研究能够决定哪些分子应该纳米化。

“国际上，超临界纳米结晶技术在制药行业的应用非常广，但是国内制药行业对这项技术知之甚少。众多咨询者大都拥有国际企业的工作经验，见识过超临界纳米技术的应用。不过更多国内企业仍错误地把超临界萃



▲胡勇刚在第十五届化学制药国际峰会-亚洲学术会议上发言。

▲2023年11月，普萃超临界荣获第十二届中国创新创业大赛(广东赛区)成长组一等奖。图为普萃超临界创始人胡勇刚(左四)上台领奖。

取等同于超临界结晶技术。”胡勇刚介绍。

记者了解到，普萃超临界基于自主的国际特色Separex超临界纳米工程技术平台，借助其超临界流体技术产业链的核心技术平台、专业的核心研发团队、9000平方米医药标准的GMP万级智能制造车间，服务于药物产业、材料领域、特医、高端健康营养等行业。

其中，为全球制药产业，特别是为药物制剂企业和合同研究组织(CRO)提供超临界流体在药物制剂方面的解决方案，成为普萃超临界的主业之一。

目前，普萃超临界凭借自主研发的超临界纳米结晶技术、超临界干燥、超临界色谱分离，以及超临界联合分离技术平台，成为亚太地区领先的利用超临界结晶技术进行难溶药物制剂生产的技术方案及设备提供商。

“我们提供的制药工程解决方案既有独立设备，也有成套装置。同时，我们的工程师和技术专家可为药物研发与制造行业客户量身定制药物工业过程控制的系统，以满足药物制剂和给药系统的需求。”胡勇刚在接受《中国科学报》采访时说。

普萃超临界所提供的系统解决方案，完全站在客户角度，以协同创新的合作模式，与客户共生共享、共同创造价值。例如，毫无保留地为客户提供设备构成系统、软件维护和设备安全压力保养计划，以及详细的设备操作说明，包括系统设备原理、组成、操作方法、故障分析、日常维护、耗材更换等。

普萃超临界在为客户每年提供半年一次设备维护的同时，“还会利用药物脂质体技术的优势，免费协助客户进行药物的工艺研发”。胡勇刚说。

这对于以505b2改良型新药为主的国内外制药企业而言，无疑是一个福音。多年来，绝大多数国内外505b2改良型新药企业仅仅掌握了药物配方和生产流程，对于药物的关键工艺、过程控制等只是略知皮毛，结果导致很多仿制药、创新药的临床效果不佳。

普萃超临界以协同创新为客户创造价值的理念，正深入人心。短短两年间，全球超过35家试验工厂的鼎力支持，夯实了普萃超临界在国际制药行业的应用基础。可以说，它已跻身世界领先的超临界制药装备设计与制造商行列。

破茧成蝶 成就价值

普萃超临界的创始人胡勇刚是湖北宜昌人，中共党员，毕业于同济大学，具有生物医学工程、工程管理双博士学位，曾在美国普林斯顿大学从事纳米药物递送相关的博士后研

究，在药学、生物工程、化工机械等专业领域浸染多年。

作为超临界流体技术专家，胡勇刚对工程学交叉融合的深度融合，让其在超临界流体技术制备，尤其是在药物研发与生产制备领域赢得先机，成为业内翘楚。

普萃超临界的创新实践正在弥合我国在超临界流体技术与世界先进企业之间的鸿沟。胡勇刚与普萃超临界赋能民族医药产业技术进步，使国内药企应用国际领先的流体控制、干燥、灭菌等技术，争得了与外企同台竞技的机会。

“我国高端制药装备的关键技术长期依赖进口，攻克‘卡脖子’难题自然深受国家鼓励。我们提出‘M+E+C(AI)’策略全品类布局，打造四大领域一体化，提供量身定制、从进料到成药的‘交钥匙工程’一站式服务。”胡勇刚介绍。

普萃超临界自主研发的超临界结晶设备操作温度低($\leq 40^{\circ}\text{C}$)，生成的颗粒粒径小且分布均匀，适用于热敏性、易氧化的药物。

普萃超临界的设备生产现场采用触摸屏PLC或DCS控制系统，而控制室则采用工控，双路控制确保设备与指令安全无误。数字化管理进料与出料、大数据管理与分析全流程运行、全自动CIP在线清洗、SIP在线灭菌，实现了全程无菌化生产。

全数字化生产助力普萃超临界结晶设备的技术居国际领先水平，粒径、晶习、晶型、表面能、包封率等指标可控，可广泛应用于制药行业的载药脂肪乳分散、纳米胶束/脂质体制备、长效微球注射剂制备，以及固体脂质的微粒化制备、吸入制剂的微粒化制备、核酸类药物的LNP制备等。

当前，人们对我国医疗卫生健康事业的更高要求，倒逼医药行业必须加快发展步伐。以创新为驱动力的制药装备行业迎来新的春天。

“我们对国家未来纳米药物的发展充满信心，对高端制药装备的发展也有更高期待。从目前临床价值来看，纳米递送药物的临床价值已经显现，人们已看到高端制剂行业的广阔前景，而超临界纳米结晶设备让客户多一个选择，在纳米递送制剂领域有非常大的竞争优势。”胡勇刚自信地说。

在国外，超临界结晶纳米制剂技术在制药领域已于10年前实现商业化应用。但在国内，只有几所高校申请立项研究，且基本停留在综述阶段；进口国外设备不超过10台，几乎全部为超临界萃取装备，没有超临界结晶纳米制剂装备。

可喜的是，在胡勇刚团队的不努力下，我国药企应用此项技术已见曙光。

在制药行业，难溶性药物的口服制剂吸收及注射剂制备都是难题。这些难题在纳米科技面前迎刃而解。应用普萃超临界的纳米结晶技术，不仅能提高纳米粒溶出度、溶解度，还能增加黏附性，形成亚稳晶型或无定形，以及消除粒子大小差异产生的过饱和现象等。因此，改善难溶性药物的口服吸收是纳米混悬剂的首选用途。

据介绍，普萃超临界用于超临界流体结晶的设备，客户适用范围广，涵盖了产研和商业生产，包括药物创新可行性研究、小量样品处理、工艺开发与优化及大型工业生产。

资料显示，普萃超临界的纳米结晶设备采用模块化、开放式平台设计，可用于超临界流体的不同应用，如高压流体合成反应、高压流体水氧化等。

“公司全系列产品均为PLC或DCS控制系统，可以远程协助解决问题。用户可以设定工艺参数，实时观察参数变化，进行云存储，而且参数可以独立保存，方便编辑。”一位普萃超临界的工程师介绍。

从无到有，从“纸上谈兵”到商业化应用，普萃超临界不仅凭借技术和服务的优势给客户吃下定心丸，而且以进口设备售价1/5、冻干成本1/3的超高性价比，为纳米干燥技术打开了广泛应用的巨大空间。

药物递送 使命必达

不仅是全球技术领先的超临界纳米科技公司，也是国内领先的药物和疫苗递送系统解决方案供应商，普萃超临界拥有生物聚合物递送系统、表面活性剂纳米递送系统和脂质纳米递送系统三大产品线，在研药品管线超过25项，合作研发的药品和疫苗有30个。

药物递送系统，就是在恰当的时机将适量的药物递送到正确的位置，从而提高药物利用效率，增强疗效，降低成本，减少毒副作用。

国际制药业有个“双10定律”，即一款新药需要10年花费10亿美元才能研发成功。沿袭传统的研发手段，凭经验开发药物，不仅周期长、费用高，而且成功率低。

“传统的药物制剂开发手段，更像是手工艺活，而超临界结晶技术结合AI驱动新药制剂开发，有助于直观了解药物递送本质以及原理和性质，能进一步大幅提升药物开发效率。”胡勇刚说。

胡勇刚在接受《中国科学报》采访时，形象地将这一过程比喻成生活中的“物流快递”。既要按时准确地送达包裹，又要确保包裹在旅途中没有受损，“原封不动”地交到客户手中。

创新脂质体，无疑是当今世界最好的药物“打包”技术，而这也是普萃超临界的核心竞争力之一，拥有完全自主知识产权。

与传统对比，创新脂质体主要在于其对粒径和药物的包封率要求更高，例如LNP粒径必须在100纳米左右，药物包封率必须达到100%。1995年，美国食品药品监督管理局批准了世界第一个临床应用的长循环脂质体Doxil。近30年过去，创新脂质体的应用与发展进入快车道。

不容乐观的是，对于这种高端制剂技术，我国仍处于探索阶段，面临脂质体科研人员缺乏、研发成功案例极少，且设备的核心部件依赖进口的“卡脖子”难题。国内制药业脂质体药物研发之路，任重道远。

目前国内药企对药物递送的理解依然比较片面，影响了临床效果。擅长药物递送技术的普萃超临界，针对制药企业的痛点，利用超临界技术在复杂注射剂，包括创新脂质体以及吸入式给药方面的明显优势，提出了一系列解决方案。很多客户看到实验样品时发出阵阵惊叹。

“超临界结晶技术不一定能解决所有药物的纳米化和递送问题，但对客户来说是一个新的选择，也是一个新的机会。”胡勇刚表示。

协同创新 共赴未来

普萃超临界是一家立足大湾区、面向全球的国际化纳米颗粒装备技术公司。“对标国际公司，他们能做的我们都能做，而且我们还有自己的优势。”胡勇刚告诉《中国科学报》。

普萃超临界脂质体(创新脂质体)产品有四大优势：

一是粒径均一。产品粒径分布在20-30纳米。

二是高稳定性。无论是实验室里小试，还是工厂生产，各项指标稳定。

三是高生物利用度。脂质体药物的渗透扩散性好，左右着临床治疗效果。

四是成本优势。工艺简单，综合成本低。纳米递送复杂制剂的另一个难点是工艺参数变化对药物质量的影响非常大，而工艺

参数的精准控制与所用设备息息相关。与普通固体或液体制剂相比，复杂纳米递送药物对设备功能和控制精度的要求往往较高，因此在复杂纳米递送药物开发过程中，制药设备起着决定性作用，而这恰恰是制药公司被“卡脖子”的关键所在。

中试转化配套性设备更是支撑复杂制剂转化的必要条件。纳米递送的复杂制剂研究大多停留在实验室、论文或专利层面，缺乏精细化和系统性的深度研究，技术成熟度低。这与缺乏相关配套设备直接相关。

不可否认，技术落后的国内制药设备阻碍了纳米复杂制剂的仿制和创新。而超临界纳米结晶技术的应用使解决上述问题多了一个选择。据普萃超临界工程师介绍，普萃超临界脂质体设备应用范围广，涵盖了实验室、小试、中试到大型商业化生产，制备工艺中不含任何赋形剂或添加剂，用于吸入制剂的无载体DPI配方。

深谙国内外制药行业规则，胡勇刚自然十分了解企业创新和药物研发的“痛点”所在。

“很多企业工艺知识熟练，工程知识却欠缺。研发新项目小试是100%，上机试产就不行了。这是因为工艺思路和工程思路有很大差异。对于产业化项目来说，选择设备及生产方式，既有工艺要求，也要符合工程要求，如清洗、灭菌与验证。”

胡勇刚强调，脂质体设备不仅是一台设备，更是一套系统。药企在给新项目的生产设备设计或选型时，必须将设备与具体项目作为一个整体进行统一考虑。

“将所有标准设备视为非标设备，一切以实际、具体、特定的需求为依据。”以脂质体药物生产为例，虽然脂质体技术有相似性，但是不同的脂质体品种，或同一个品种在不同的项目中都有其特殊性。

然而，现实中产学研合作，在做脂质体项目的过程中会发生很多矛盾。比如，甲方(委托方)往往抛开过程中具体参数不谈，而要求乙方(设备及方案解决供应商)直接提供完善的生产设备；乙方只以设备相关参数为验收标准，却不愿介入甲方的产品生产标准，也拿不到甲方的真实工艺及产品数据。

也就是说，合作双方并没有在项目实施过程中成为“一家人”，反而使项目出现各种风险。这不仅严重影响项目进度，也阻碍了创新目标的实现。

时代呼唤协同创新，期许科技成果迸发新的生产力。这种模式亦为创新药物提供了合作难题的破局利器。“协同创新下，不能再简单定义甲方乙方，我们与甲方的关系应该是深度合作者。”胡勇刚说。

这种以目标为导向、整合解决问题能力的合作模式，正是普萃超临界的未来方向，而且在实践经营中已经得到国内外药企客户的认可与支持。

尽管中国已跻身全球第二大医药市场，但大而不强仍是不争的事实。2022年，国家相继出台若干关于制药企业发展和改革的政策，引导国内制药企业逐渐具备创新驱动和国际接轨的能力，促进企业高质量发展。

工信部等九部门联合印发《“十四五”医药工业发展规划》明确提出，“十四五”期间全行业研发投入年均增长10%以上；到2025年，创新产品新增销售额占全行业营业收入增量的比重进一步增加；形成一批研发生产全球化布局、国际销售比重高的大型制药企业。

宏伟蓝图描绘普萃超临界的未来指明了前行方向，也呼唤着更多制药企业一路同行。

记者手记

这是一家令人印象深刻的高科技企业，专注而务实。

无论是前台、会议室还是展示区，企业愿景和价值观融进每一个细节。

与国内许多张扬传奇经历、绚丽文化的企业不同，普萃超临界创始人和员工“讲故事”的功夫实在是欠缺。于是，我在一项项专利、一件件资质证书前，在数字化模拟生产现场前，探寻着普萃超临界的企事业精神与文化图腾。

立足中国、面向世界，不是口号，而是胡勇刚和同事正在做的事情，不是将来时，而是现在进行时。

对此，中国颗粒学会高度评价：“胡勇刚博士领导的研究团队整合全国优质科技资源，长期集中投入，定点高效突破，形成独特的超临界纳米颗粒制备技术优势。”今年4月，普萃超临界被中国颗粒学会授予“杰出团体会员单位”称号；同年7月，胡勇刚当选中国化学工业超临界流体专业委员会第二届委员会委员。

普萃人用智慧与预见专注于超临界流体技术的研发与应用，不断突破“卡脖子”技术，无愧于新时代国家与民族的期许。



普萃超临界总部位于广州市番禺区。

本版图片均由普萃超临界提供