

## 附件 提供的相关证明材料

类别	序号	名称	页码
企业资质	1	企业营业执照正本	12
市、县级科技创新平台情况	2	市级工程技术研究中心证书	13
可获得优先支持情况	3	科技型中小企业证书	14-15
	4	江苏省高新技术企业证书	16
近三年联合承担的纵向和横向 3 项代表项目或合作成果	5	查尔酮-铂(IV)配合物类抗肿瘤产品开发合同和发票	17-34
	6	2023 年江苏省产学研项目批复证明、论文和发明专利申请	35-48
	7	多肽类彩色隔离霜的开发合同、发票和发明专利申请	49-64
企业研发机构及研发人员（团队）证书	8	徐红岩博士学位证书	65
	9	孙小文博士毕业和学位证书	66
	10	秦敬国硕士学位证书和发明专利授权证书	67-70
高校研发机构及研发人员（团队）证书	11	刘执坤博士毕业和学位证书、科技副总证明	71-74
	12	高晓燕博士毕业和学位证书	75
	13	游庆红教授硕士学位和教授职称证书	76-77
	14	袁君博士学位和副教授职称证书	78-79
	15	杨勇博士学位和副教授职称证书	80



编号 320922000202103160025

统一社会信用代码

91320913301968533R

# 营 业 执 照



扫描二维码登录“国家企业信用信息公示系统”了解更多登记、备案、许可、监管信息。

名称 江苏吉泰肽业科技有限公司

注册资本 1000万元整

类型 有限责任公司

成立日期 2014年05月06日

法定代表人 徐红岩

营业期限 2014年05月06日至2034年05月05日

经营范围 多肽产品、非天然氨基酸、药品研发及其技术转让、技术服务；药品生产（除危险化学品）；化工产品（除危险化学品）的批发、零售。（依法须经批准的项目，经相关部门批准后方可开展经营活动）  
许可项目：化妆品生产（依法须经批准的项目，经相关部门批准后方可开展经营活动，具体经营项目以审批结果为准）  
一般项目：化妆品批发；化妆品零售（除依法须经批准的项目外，凭营业执照依法自主开展经营活动）

住所 滨海县滨海医药产业园新安大道799-2号

登记机关



2021年03月16日

# 盐城市工程技术研究中心认定证书

**中心名称：**盐城市（吉泰）美妆肽工程技术研究中心

**承担单位：**江苏吉泰肽业科技有限公司

**统一编号：**YC2022573

(有效期三年)

二〇二二年十二月三十日



# 附件3-江苏省2022年第二批入库科技型中小企业名单

3,860	响水县天盈纺织有限公司	202232092100026014
3,861	江苏华彩纺织制衣有限公司	202232092200026015
3,862	盐城凯龙药业有限公司	202232092200026016
3,863	海森印刷科技滨海有限公司	202232092200026017
3,864	江苏尚莱特医药化工材料有限公司	202232092200026018
3,865	江苏吉泰肽业科技有限公司	202232092200026019
3,866	滨海县益彬新型建材有限公司	202232092200026020
3,867	滨海县广源纺织机械有限公司	202232092200026021
3,868	滨海联博电子有限公司	202232092200026022
3,869	滨海腾庆复合材料有限公司	202232092200026023
3,870	江苏沃源包装制品有限公司	202232092200026024
3,871	江苏惠聪科技有限公司	202232090208026025
3,872	江苏同正机械制造有限公司	202232090208026026
3,873	盐城市华建环保节能设备有限公司	202232090200026027
3,874	江苏哲哲建设工程有限公司	202232090300026028
3,875	江苏众一建设有限公司	202232090300026029
3,876	盐城市荣南机械制造有限公司	202232090304026030
3,877	盐城伯杰医疗科技有限公司	202232090300026031
3,878	江苏敬能电力设备有限公司	202232090300026032
3,879	江苏高倍智能装备有限公司	202232090300026033
3,880	江苏华制自动化科技有限公司	202232090300026034
3,881	江苏创科智能装备有限公司	202232090300026035
3,882	江苏云达信息科技有限公司	202232090300026036
3,883	盐城市景盛石化机械有限公司	202232090308026037
3,884	盐城市智成机械制造有限公司	202232090308026038
3,885	江苏亚隆环保设备有限公司	202232090300026039
3,886	江苏中远塑业有限公司	202232090300026040

# 江苏省科学技术厅

---

苏科高函〔2022〕206号

## 江苏省科技厅关于2022年第二批入库 科技型中小企业的公告

各有关单位：

根据《科技型中小企业评价办法》（国科发政〔2017〕115号）和《科技型中小企业评价服务工作指引》（国科火字〔2022〕67号）要求，现将江苏省2022年第二批12870家入库科技型中小企业名单（详见附件）予以公告。

附件：江苏省2022年第二批入库科技型中小企业名单



（此件主动公开）



# 高新技术企业 证书

企业名称：江苏吉泰肽业科技有限公司

证书编号：GR202332016010

发证时间：2023年12月13日

有效期：三年

批准机关：



合同编号：

## 技术开发（委托）合同

项目名称：查尔酮-铂(IV)配合物类抗肿瘤产品开发

委托方（甲方）：江苏吉泰肽业科技有限公司

受托方（乙方）：淮阴工学院

签订时间：2023年04月30日

签订地点：江苏盐城市

有效期限：2023年05月31日至2025年05月31日

中华人民共和国科学技术部印制





本合同甲方委托乙方研究开发“查尔酮-铂(IV)配合物类抗肿瘤产品开发”项目，并支付研究开发经费和报酬，乙方接受委托并进行此项研究开发工作。双方经平等协商，在真实、充分表达各自意愿的基础上，根据《中华人民共和国民法典》的规定，达成如下协议，并由双方共同恪守。

第一条 本合同研究开发项目的要求如下：

1. 技术目标：

(1) 基于靶向前药设计和药物拼合策略，将查尔酮与铂(IV)配合物相结合，合成系列功能型铂(IV)配合物作为供药化合物；

(2) 通过测试目标配合物的体外抗肿瘤活性和对正常细胞的毒副作用，筛选出低毒、抗耐药的优选配合物作为候选的肿瘤药物产品；

(3) 通过细胞水平实验、分子生物学实验和体内抗肿瘤实验，确定产品优选配合物在体内外是否具有诱导铁死亡和细胞凋亡的多重抗肿瘤功效以及是否具有协同逆转铂(II)药物耐药性的功效，从而最终确定适宜的查尔酮-铂(IV)配合物作为潜在的药物产品。

2. 技术内容：①完成化学合成并提供小试工艺及完整数据，开发系列查尔酮-铂(IV)配合物类抗肿瘤产品；②针对合成出来的系列查尔酮-铂(IV)配合物类抗肿瘤产品，完成体外抗肿瘤活性、毒副作用测试，确定两者的协同作用，并确定产品的药物活性和毒副作用；③基于合成出来的系列查尔酮-铂(IV)配合物类抗肿瘤产品，展开配合物克服铂(II)类药物耐药性筛选产品开发工作，得到耐药性低的查尔酮-铂(IV)配合物抗肿瘤产品；④进行产品体内抗肿瘤活性及安全性参数技术开发工作，确定产品的安全性能；⑤提供查尔酮-铂(IV)的合成工艺技术经济分析报告及项目科技报告各一份。

3. 技术方法和路线：①乙方进行查尔酮-铂(IV)配合物的合成、小试工艺优化，从而确定初步的技术路线；②体外抗肿瘤活性、毒副作用及协同作用测试进一步完善并形成成熟、可靠的合成工艺方案；③乙方组织人员进行查尔酮-铂(IV)配合物的工艺优化并按相关要求验证，验证

不同工况下有关数据；④乙方整理实验数据，协助指导甲方完成测试研究工作；⑤乙方整理各项工作成果，并协助甲方完成知识产权保护和科技成果发表等相关工作。

第二条 乙方应在本合同生效后 15 日内向甲方提交研究开发计划。研究开发计划应包括以下主要内容：

1. 研究开发及服务内容：研发查尔酮-铂(IV)配合物的合成（“技术内容”部分规定的内容），为甲方实施本项目进行技术指导工作；
2. 第一阶段，合成路线的确定与验证；第二阶段，体内外抗肿瘤活性，抗肿瘤耐药的测试；第三阶段，完成知识产权的保护和科技论文的发表。

第三条 乙方应按下列进度完成研究开发工作：

1. ①2023年12月31日前，合同签订后6个月内，提供合成方案并开始小试研究；②2024年5月31日前，合同签订一年内，展开合成工作，体内外抗肿瘤活性测试；③2024年12月31日前，乙方整理实验数据，协助指导甲方完成测试和研究工作；④2025年4月30日前，完成知识产权的保护和科技论文的发表。整个工作预计在2025年4月30日前完成。

本合同履行完毕后，上述技术资料按以下方式处理：各自存档保管。

第四条 甲方应按以下方式支付研究开发经费和报酬：

1. 研究开发经费和报酬总额为人民币陆拾万元整（600000元）。

其中：

- (1) 原、辅材料费共计人民币伍万元整（50000元）；
- (2) 差旅费/会议费/国际合作与交流费人民币拾万元整（100000元）；
- (3) 测试化验加工费人民币拾伍万元整（150000元）；
- (4) 劳务费/专家咨询费人民币拾伍万元整（150000元）；
- (5) 科研活动接待费人民币捌万元整（80000元）；
- (6) 其他支出人民币伍万捌仟元整（58000元）；

(7) 管理费人民币壹万贰仟元整 (12000 元)。

2. 研究开发经费由甲方分期 (一次、分期或提成) 支付乙方。具体支付方式和时间如下:

2023 年 5 月 30 日之前, 银行汇款向乙方支付人民币叁拾万元整 (300000 元);

2023 年 12 月 30 日之前, 银行汇款向乙方支付人民币叁拾万元整 (300000 元)。

乙方开户银行名称、地址和帐号为:

开户银行: 中国建设银行江苏省淮安市中北分理处

收款单位: 淮阴工学院

帐号: 3200 1724 2360 5145 1171

第五条: 乙方对于经费的预算:

负责项目经费的全部支出; 可根据项目进展和变化, 按照淮阴工学院相关管理文件进行项目预算调整。

第六条 本合同的研究开发经费由乙方以在合同约定的预算范围内, 符合学校财务规定的票证报销的方式使用。甲方有权以口头或书面的方式检查乙方进行研究开发工作和使用研究开发经费的情况, 但不得妨碍乙方的正常工作。

第七条 本合同的变更必须由双方协商一致, 并以书面形式确定。但有下列情形之一的, 一方可以向另一方提出变更合同权利与义务的请求, 另一方应当在 7 日内予以答复; 逾期未予答复的, 视为同意:

1. 主管技术的项目负责人变动;
2. 国家重大产业计划变动;
3. 研究开发的标的被第三人公开或显失公平等情形之一。

第八条 未经甲方同意, 乙方不得将本合同项目部分或全部研究开发工作转让第三人承担。但有下列情形之一的, 乙方可以不经甲方同意, 将本合同项目部分或全部研究开发工作转让第三人承担:

1. 不涉及和损害甲方技术权益、经济利益和商业秘密；
2. 主管技术的项目负责人变动；
3. 国家重大产业计划变动、显失公平等情况。

乙方可以转让研究开发工作的具体内容包括：工艺合成路线、测试数据等

第九条 在本合同履行中，因出现在现有技术水平和条件下难以克服的技术困难，导致研究开发失败或部分失败，并造成一方或双方损失的，双方按如下约定承担风险损失：①由于乙方技术方案设计的原因，无法达到技术目标的（本合同第一条之规定内容），乙方需协助甲方解决存在的问题；②其它未尽事宜，双方协商解决。

双方确定，本合同项目的技术风险按当事人约定几名专家确认的方式认定。认定技术风险的基本内容应当包括技术风险的存在、范围、程度及损失大小等。认定技术风险的基本条件是：

1. 本合同项目在现有技术水平条件下具有足够的难度；
2. 乙方在主观上无过错且经认定研究开发失败为合理的失败。

一方发现技术风险存在并有可能致使研究开发失败或部分失败的情形时，应当在7日内通知另一方并采取适当措施减少损失。逾期未通知并未采取适当措施而致使损失扩大的，应当就扩大的损失承担赔偿责任。

第十条 在本合同履行中，因作为研究开发标的的技术已经由他人公开（包括以专利权方式公开），一方应在7日内通知另一方解除合同。逾期未通知并致使另一方产生损失的，另一方有权要求予以赔偿。

第十一条 双方确定因履行本合同应遵守的保密义务如下：

甲方：

1. 保密内容（包括技术信息和经营信息）：①涉及本合同的技术文件、资料、经营信息和商业秘密；②未经乙方同意不得对外转让或泄露。
2. 涉密人员范围：直接和间接涉及本合同技术的有关人员。

3. 保密期限：自合同生效起5年内。

4. 泄密责任：依照国家法律法规承担责任。

乙方：

1. 保密内容（包括技术信息和经营信息）：甲方提供的相关资料、项目实施方、研究条件等。

2. 涉密人员范围：乙方参与本项目的所有人员（刘执坤、曹国秀、黄晓超、王萌、胡涛、周伟、吴彩金、徐海清、张孝杰、高晓艳、王松）。

3. 保密期限：自合同生效起5年内。

4. 泄密责任：依照国家法律法规承担责任。

第十二条 乙方应当按以下方式向甲方交付研究开发成果：

1. 研究开发成果交付的形式及数量：查尔酮-铂(IV)合成工艺报告、体内外测试数据、项目技术报告。电子版和纸质版，纸质版一式四份。

2. 研究开发成果交付的时间及地点：2025年4月30日前在江苏吉泰肽业科技有限公司交付。

第十三条 双方确定，按以下标准及方法对乙方完成的研究开发成果进行验收：甲方按照乙方提供的合成路线实施，活性测试并达到合同规定的指标，双方签字确认。

第十四条 乙方应当保证其交付给甲方的研究开发成果为自主研发。如发生第三人指控甲方实施的技术侵权，乙方应当提供自主研发的资料。

第十五条 双方确定，因履行本合同所产生的研究开发成果及其相关知识产权权利归属，按下列第2种方式处理：

1. 甲方享有申请专利的权利。

专利权取得后的使用和有关利益分配方式如下：甲方享有。

2. 按技术秘密方式处理。有关使用和转让的权利归属及由此产生的利益按以下约定处理：

(1) 技术秘密的使用权：甲方。

(2) 技术秘密的转让权：甲方。

(3) 相关利益的分配办法：甲方享有 50%，乙方享有 50%。

第十六条 乙方不得在向甲方交付研究开发成果之前，自行将研究开发成果转让给第三人。

第十七条 乙方完成本合同项目的研究开发人员享有在有关技术成果文件上写明技术成果完成者的权利和取得有关荣誉证书、奖励的权利。

第十八条 乙方利用研究开发经费所购置与研究开发工作有关的设备、器材、资料等财产，归乙方所有。

第十九条 双方确定，乙方应在向甲方交付研究开发成果后，根据甲方的请求，为甲方指定的人员提供技术指导和培训，或提供与使用该研究开发成果相关的技术服务。

1. 技术服务和指导内容：甲方技术人员和主要操作员掌握该技术成果，包括设计指导、技术指导、工艺方法指导、技术培训与授课讲座。

2. 地点和方式：甲方住所地，测试现场指导。

3. 费用及支付方式：本合同已包括其中费用。

第二十条 双方确定：任何一方违反本合同约定，造成研究开发工作停滞、延误或失败的，按以下约定承担违约责任：

1. 乙方违反本合同第二或三条约定，应当支付违约金 1 万元。

2. 乙方违反本合同第十二或十三条约定，应当按照合同总额 0.5% 赔偿支付。

3. 乙方违反本合同第八或十六条约定，应当按照合同总额 0.5% 赔偿支付。

第二十一条 双方确定，甲方有权利用乙方按照本合同约定提供的研究开发成果，进行后续改进。由此产生的具有实质性或创造性技术进步特征的新的技术成果及其权属，由甲方享有。具体相关利益的分配办如下：后续改进归完成者所有，他人无权分离，任何分享都是有偿的。

乙方有权在完成本合同约定的研究开发工作后，利用该项研究开发成果进行后续改进。由此产生的具有实质性或创造性技术进步特征的新的技

术成果，归乙方所有。具体相关利益的分配办法如下：后续改进归完成者所有，他人无权分享，任何分享都是有偿的。

第二十二條 双方确定在本合同有效期内，甲方指定秦敬国为甲方项目联系人，乙方指定刘执坤为乙方项目联系人。项目联系人承担以下责任：

1. 按照约定联系时间、联系方式和联系地点完成交办的相关工作；
2. 防止因人事变动而使本合同难以履行或无法履行。
3. 保证以适当的时间、方式、标准履行本合同。

一方变更项目联系人的，应当及时以书面形式通知另一方。未及时通知并影响本合同履行或造成损失的，应承担相应的责任。

第二十三條 双方确定，出现下列情形，致使本合同的履行成为不必要或不可能的，一方可以通知另一方解除本合同：

1. 因发生不可抗力或技术风险；
2. 技术风险指当事人努力履行，现有水平无法达到，有足够技术难度，同行专家认定为合理失败；
3. 在合同履行中，第三人公开相同的技术成果。

第二十四條：双方因履行本合同而发生的争议，应协商、调解解决。协商、调解不成的，确定按以下第2种方式处理：

1. 依法向盐城市中级人民法院起诉；
2. 依法向淮安市中级人民法院起诉。

第二十五條 双方约定本合同其他相关事项为：无。

第二十六條 本合同一式4份，具有同等法律效力。

第二十七條 本合同经双方签字盖章后生效。

甲方：江苏吉泰肽业科技有限公司（盖章）

法定代表人/委托代理人：刘执坤。（签名）

2023年4月30日

乙方：淮阴工学院（盖章）



法定代表人/委托代理人: 孙伟 (签名)

2023年4月30日

江苏省技术合同认定登记





附件5-项目发票1

## 江苏增值税电子普通发票



发票代码:032002100811

发票号码:89723823

开票日期:2023年09月19日

校验码:03092 42428 12194 11046

机器编号:889902410454

购 买 方	名称:江苏吉泰肽业科技有限公司				密 码 区	0356<7060/9496*>5+--+3/-899<<26<*/917>1*4874452762703<967+7*536-1+62>671<97*6*334>/32+2-></8*/<01270<191-9*372881		
	纳税人识别号:91320913301968533R					26<*/917>1*4874452762703<967+7*536-1+62>671<97*6*334>/32+2-></8*/<01270<191-9*372881		
货物或应税劳务、服务名称		规格型号	单位	数量	单价	金额	税率	税额
*研发和技术服务*技术开发				1	90000.00	90000.00	免税	***
合 计						¥90000.00		***
价税合计(大写)		⊗ 玖万圆整			(小写)¥90000.00			
销 售 方	名称:淮阴工学院				备 注			
	纳税人识别号:12320000466009787T							
地址、电话:淮安市清江浦区枚乘东路1号 0517-83559208								
开户行及账号:中国建设银行股份有限公司淮安市中北分理处 32001724236051451171								



收款人:周慧娟

复核:卜玉荣

开票人:叶曼

销售方:(章)

-27- 发票专用章



# 江苏增值税电子普通发票



发票代码:032002100811

发票号码:89723824

开票日期:2023年09月19日

校验码:11619 61398 15665 11447

机器编号:889902410454

购买方	名称:江苏吉泰肽业科技有限公司				密 码 区	03+<34<2/858>/01*+>5-1207839		
	纳税人识别号:91320913301968533R					<4-<*/4/-//32-6900-0669>39>8		
	地址、电话:					96>*-7>><>/ *2/+ -86>15>4<0578		
	开户行及账号:					*8/866443301270<19/064+*67-2		
	货物或应税劳务、服务名称	规格型号	单位	数量	单价	金额	税率	税额
	*研发和技术服务*技术开发			1	90000.00	90000.00	免税	***
	合 计					¥90000.00		***
价税合计(大写)		⊗ 玖万圆整			(小写)¥90000.00			
销售方	名称:淮阴工学院				备 注			
	纳税人识别号:12320000466009787T							
	地址、电话:淮安市清江浦区枚乘东路1号 0517-83559208							
	开户行及账号:中国建设银行股份有限公司淮安市中北分理处 32001724236051451171							

收款人:周慧娟

复核:卜玉荣

开票人:叶曼

销售方:(章)

发票专用章  
-28-



# 江苏增值税电子普通发票



发票代码:032002100811

发票号码:89723825

开票日期:2023年09月19日

校验码:08807 40028 35876 51020

机器编号:889902410454

购买方	名称:江苏吉泰肽业科技有限公司				密 码 区	03+3+90*5-5*+989478518<65>9> 0639348-91>+893<487/+4*7<50/ 302*5025<8130-*+/>8-42/>0912 3//>->*--401270<196<<0993-/9		
	纳税人识别号:91320913301968533R							
地址、电话:								
开户行及账号:								
货物或应税劳务、服务名称		规格型号	单位	数量	单价	金额	税率	税额
*研发和技术服务*技术开发				1	90000.00	90000.00	免税	***
合 计						¥90000.00		***
价税合计(大写)		⊗ 玖万圆整				(小写)¥90000.00		
销售方	名称:淮阴工学院				备 注			
	纳税人识别号:12320000466009787T							
地址、电话:淮安市清江浦区枚乘东路1号 0517-83559208								
开户行及账号:中国建设银行股份有限公司淮安市中北分理处 32001724236051451171								



收款人:周慧娟

复核:卜玉荣

开票人:叶曼

销售方:(章)

-29- 发票专用章



# 江苏增值税电子普通发票



发票代码:032002100811

发票号码:89723826

开票日期:2023年09月19日

校验码:02409 71013 43173 04520

机器编号:889902410454

购买方	名称:江苏吉泰肽业科技有限公司 纳税人识别号:91320913301968533R 地址、电话: 开户行及账号:			密 码 区	038093->>9-+8-21*021448/3405 3-92+35<7/<4*>6+3206-6037<*9 /-7-256240882**779392-5**6>7 3/5066939301270<19133*417603			
货物或应税劳务、服务名称 *研发和技术服务*技术开发		规格型号	单位	数量	单价	金额	税率	税额
				1	30000.00	30000.00	免税	***
合 计						¥30000.00		***
价税合计(大写)		⊗ 叁万圆整			(小写)¥30000.00			
销售方	名称:淮阴工学院 纳税人识别号:12320000466009787T 地址、电话:淮安市清江浦区枚乘东路1号 0517-83559208 开户行及账号:中国建设银行股份有限公司淮安市中北分理处 32001724236051451171			备 注	淮 阴 工 学 院 12320000466009787T			

收款人:周慧娟

复核:卜玉荣

开票人:叶曼

销售方:(章)

发票专用章

-30-



附件5-项目发票2

## 江苏增值税电子普通发票



发票代码:032002100811

发票号码:85786900

开票日期:2023年06月28日

校验码:13404 03599 86206 58294

机器编号:889902410454

购买方	名称:江苏吉泰肽业科技有限公司				密 码 区	03-2*<2-71<03799-45132>+>/0<--834848922**71<41*4556950<80*/92-<86++696+*-3>*10*176-53/4/>928>901070<197>12*<**32		
	纳税人识别号:91320913301968533R							
	地址、电话:							
	开户行及账号:							
	货物或应税劳务、服务名称	规格型号	单位	数量	单价	金额	税率	税额
	*研发和技术服务*技术开发			1	61386.13861386	61386.14	1%	613.86
	合 计					¥61386.14		¥613.86
	价税合计(大写)		⊗ 陆万贰仟圆整			(小写)¥62000.00		
销售方	名称:淮阴工学院				备 注			
	纳税人识别号:12320000466009787T							
	地址、电话:淮安市清江浦区枚乘东路1号 0517-83559208							
	开户行及账号:中国建设银行股份有限公司淮安市中北分理处 32001724236051451171							



收款人:周慧娟

复核:卜玉荣

开票人:叶曼

销售方:(章)

-31- 发票专用章



# 江苏增值税电子普通发票



发票代码:032002100811

发票号码:85786901

开票日期:2023年06月28日

校验码:00224 19323 71232 58339

机器编号:889902410454

购买方	名称:江苏吉泰肽业科技有限公司				密 码 区	03/>+70<7161>15/1<*538-8/5-3		
	纳税人识别号:91320913301968533R					237+41+1/64+6+5371+-310<+0>6		
	地址、电话:					10540-88<-890187>>47/57137<5		
	开户行及账号:					619-56+2/701070<19+5216425-*		
	货物或应税劳务、服务名称	规格型号	单位	数量	单价	金额	税率	税额
	*研发和技术服务*技术开发			1	90000.00	90000.00	免税	***
	合 计					¥90000.00		***
价税合计(大写)		⊗ 玖万圆整			(小写)¥90000.00			
销售方	名称:淮阴工学院				备 注			
	纳税人识别号:12320000466009787T							
	地址、电话:淮安市清江浦区枚乘东路1号 0517-83559208							
	开户行及账号:中国建设银行股份有限公司淮安市中北分理处 32001724236051451171							

收款人:周慧娟

复核:卜玉荣

开票人:叶曼

销售方:(章)

发票专用章  
-32-



# 江苏增值税电子普通发票



发票代码:032002100811

发票号码:85786902

开票日期:2023年06月28日

校验码:11044 01662 47211 90395

机器编号:889902410454

购买方	名称:江苏吉泰肽业科技有限公司				密 码 区	03**69<6523506-**-5<>69+-314		
	纳税人识别号:91320913301968533R					<7-61-53/1>026-3*>86*61+7<32		
	地址、电话:					866<474*3*14<14141>3**/>/08>		
	开户行及账号:					9*337/0>6001070<1913830<4447		
	货物或应税劳务、服务名称	规格型号	单位	数量	单价	金额	税率	税额
	*研发和技术服务*技术开发			1	90000.00	90000.00	免税	***
	合 计					¥90000.00		***
价税合计(大写)		⊗ 玖万圆整			(小写)¥90000.00			
销售方	名称:淮阴工学院				备 注			
	纳税人识别号:12320000466009787T							
	地址、电话:淮安市清江浦区枚乘东路1号 0517-83559208							
	开户行及账号:中国建设银行股份有限公司淮安市中北分理处 32001724236051451171							

收款人:周慧娟

复核:卜玉荣

开票人:叶曼

销售方:(章)

发票专用章

-33-



# 江苏增值税电子普通发票



发票代码:032002100811

发票号码:85786903

开票日期:2023年06月28日

校验码:01491 14010 06607 86560

机器编号:889902410454

购买方	名称:江苏吉泰肽业科技有限公司				密 码 区	035-0/*2912/>85>614963-+482/ 120*6*2/<**8238-+0-130*5<>-5 8887<50+47+7+62>/12/3+674-67 71293-0/5201070<196<2-+27272		
	纳税人识别号:91320913301968533R							
地址、电话:								
开户行及账号:								
货物或应税劳务、服务名称		规格型号	单位	数量	单价	金额	税率	税额
*研发和技术服务*技术开发				1	58000.00	58000.00	免税	***
合 计						¥58000.00		***
价税合计(大写)		⊗ 伍万捌仟圆整				(小写)¥58000.00		
销售方	名称:淮阴工学院				备 注			
	纳税人识别号:12320000466009787T							
地址、电话:淮安市清江浦区枚乘东路1号 0517-83559208								
开户行及账号:中国建设银行股份有限公司淮安市中北分理处 32001724236051451171								



收款人:周慧娟

复核:卜玉荣

开票人:叶曼

销售方:(章)

发票专用章

-34-



# 附件6-合作项目2-江苏省产学研项目立项清单

序号	设区市	项目名称	项目负责人	承担单位	合作企业	备注
416	盐城市	基于声发射技术的阀门内漏检测技术及系统研究	刘建利	盐城师范学院	江苏中伟机械制造有限公司	科技副总类
417	盐城市	轮胎冷喂料挤出机温度控制研究	杨流松	盐城工学院	江苏赛美特机械有限公司	科技副总类
418	盐城市	净化活性炭改性及其对VOCs废气吸附/脱附工艺的研发	赵赫	盐城工学院	盐城市西方科技有限公司	科技副总类
419	盐城市	基于混沌理论的数据加密系统研发	史雪荣	盐城师范学院	盐城英迈电子工程有限公司	科技副总类
420	盐城市	政绩考核管理信息化平台研发	孟凡淇	盐城师范学院	江苏新闻网络科技有限公司	科技副总类
421	盐城市	混凝土桥梁墩身涂装抗侵蚀性的施工工艺研发	房晨	盐城工学院	江苏迎凯涂装设备有限公司	科技副总类
422	盐城市	抗菌壳聚糖敷料的加工与工艺优化	叶静	盐城师范学院	盐城锦明药业有限公司	科技副总类
423	盐城市	适应多水源收集功能的雨水收集利用系统研发	周艳	盐城师范学院	江苏泽玮环保科技有限公司	科技副总类
424	盐城市	基于离子对载药技术克拉霉素注射液的研发	孔建飞	江苏医药职业学院	江苏祥瑞药业有限公司	科技副总类
425	盐城市	医用生物凝胶止血敷料技术开发	马振刚	盐城师范学院	江苏嘉文医疗用品有限公司	科技副总类
426	盐城市	知母功能性食品研发及机制研究	李晓毛	江苏食品药品职业技术学院	江苏求恒医疗器械有限公司	科技副总类
427	盐城市	基于农作废弃物制备功能性低聚糖饲料添加剂的开发研制	柳晓晨	盐城工学院	江苏天蓬饲料有限公司	科技副总类
428	盐城市	高耐磨自润滑复合轴套材料技术开发	张浩洋	淮阴师范学院	江苏钜淮精密机械有限公司	科技副总类
429	盐城市	鳕鱼肉松糖基化改性技术开发	魏明	盐城工学院	江苏费氏集团股份有限公司	科技副总类
430	盐城市	LNG装置液化天然气用超低温球阀关键技术研发	张琳	常州大学	江苏滨盛石化机械有限公司	科技副总类
431	盐城市	一种用于石油钻井平台甲板及舱壁等结构的复合夹芯板的研发	梁晓波	淮阴工学院	江苏雄越石油机械设备制造有限公司	科技副总类
432	盐城市	超高压压裂四通井口装置的研发	张涛	淮阴工学院	江苏腾龙石化机械有限公司	科技副总类
433	盐城市	查尔酮-铂(IV)配合物类抗肿瘤产品开发	刘执坤	淮阴工学院	江苏吉泰肽业科技有限公司	科技副总类
434	盐城市	高保酸力玻璃纤维隔板的研究	余虎力	盐城师范学院	滨海长兴新能源材料有限公司	科技副总类
435	盐城市	邻氨基三氟甲苯清洁生产技术开发	刘总堂	盐城师范学院	江苏丰华化学工业有限公司	科技副总类
436	盐城市	环保易降解塑料粒子的研发	孙英楠	盐城师范学院	普鑫特新材料科技滨海有限公司	科技副总类
437	盐城市	海蜇保鲜液的研发	张祥胜	盐城师范学院	江苏海苑食品有限公司	科技副总类
438	盐城市	泛酸钙分离纯化的工艺研究	陈立根	盐城工学院	江苏中正生化股份有限公司	科技副总类
439	盐城市	LNG工程用超低温阀门结构优化技术开发	何强	江苏科技大学	江苏天域阀业制造有限公司	科技副总类
440	盐城市	高效排污过滤器研究与开发	宋明	江苏科技大学	盐城市星火阀业制造股份有限公司	科技副总类
441	盐城市	除尘设备关键构件性能研究和新型构型开发	蔡玉飞	江苏科技大学	江苏鑫鸿运滤料有限公司	科技副总类

附件6-合作项目2-江苏省产学研项目立项表

2023 年江苏省产学研合作项目立项表

项目编号	BY20230433	主管部门	滨海县科技局、盐城市科技局	起止时间	2023-2024 年	项目负责人	刘执坤
项目名称	查尔酮-铂（IV）配合物类抗肿瘤产品开发			项目类型	技术开发项目	已投入经费	60 万元
承担单位	淮阴工学院			项目参加人员	曹国秀、黄晓超、王萌、秦敬国		
合作单位	江苏吉泰肽业科技有限公司						
项目内容和完成指标	<p>本项目旨在开发一种新型查尔酮-铂（IV）配合物，主要用于治疗癌症患者，以实现铂类药物高效、低毒的抗肿瘤效果。项目主要内容：（1）完成查尔酮-铂（IV）配合物的合成路线设计和优化。（2）完成查尔酮-铂（IV）配合物的抗肿瘤活性和毒副作用研究。（3）完成查尔酮-铂（IV）配合物在小鼠体内的抗肿瘤活性及安全性研究。主要完成指标：（1）开发出高效、低毒的优选配合物 2-3 个。（2）提供优选配合物抗肿瘤临床前测试报告 1 份。（3）申请专利 1-2 件。</p>						
备注	刘执坤入选 2023 年江苏省科技副总项目。						

2023 年江苏省产学研合作项目立项表

项目编号	BY20230434	主管部门	滨海县科技局、盐城市科技局	起止时间	2023-2024 年	项目负责人	余虎力
项目名称	高保酸力玻璃纤维隔板的研发			项目类型	技术开发项目	已投入经费	30 万元
承担单位	盐城师范学院			项目参加人员	董军、罗瑞、王远、张晨、朱震		
合作单位	滨海长兴新能源材料有限公司						
项目内容和完成指标	<p>本项目旨在研发一种高保酸力玻璃纤维隔板，主要用于蓄电池放电时对酸的供应，以提升电池功率和性能。项目主要内容：（1）利用不同直径的玻璃纤维制备具有分层结构的纤维隔板。（2）测试不通纤维层孔径梯度时隔板对酸的供应效率。（3）调节隔板成型时的纤维分布以提升隔板的保酸能力。主要完成指标：（1）研发出具有高保酸能力的蓄电池玻璃纤维隔板样品。（2）提供产品性能测试报告 1 份。（3）提供合作企业验收报告 1 份。（4）申请专利 1-2 件。</p>						
备注	余虎力入选 2023 年江苏省科技副总项目。						

# Ligustrazine-Derived Chalcones-Modified Platinum(IV) Complexes Intervene in Cisplatin Resistance in Pancreatic Cancer through Ferroptosis and Apoptosis

Meng Wang,<sup>#</sup> Guoxiu Cao,<sup>#</sup> Junjie Zhou, Jinyuan Cai, Xianjie Ma, Zhikun Liu,<sup>\*</sup> Xiaochao Huang,<sup>\*</sup> and Hengshan Wang<sup>\*</sup>



Cite This: *J. Med. Chem.* 2023, 66, 13587–13606



Read Online

ACCESS |



Metrics & More

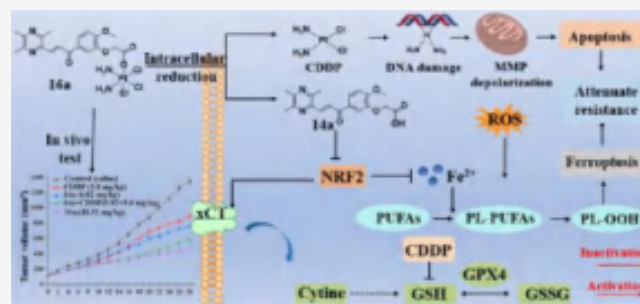


Article Recommendations



Supporting Information

**ABSTRACT:** Developing multitarget platinum(IV) prodrugs is an important strategy to attenuate cisplatin (CDDP) resistance in tandem with reduced toxicity. Herein, six novel ligustrazine-derived chalcones-modified platinum(IV) complexes were synthesized and evaluated for their anti-proliferative activities. Among them, **16a** displayed higher cytotoxicity toward the tested cancer cell lines and lower cytotoxicity toward the human normal cells than CDDP or the combined group. Mechanistic studies revealed that **16a** efficiently induced DNA damage and initiated a mitochondria-dependent apoptosis pathway. Besides, **16a** significantly triggered ferroptosis by down-regulating expression levels of nuclear factor erythroid 2-related factor 2, glutathione peroxidase 4, and solute carrier family 7 member 11. Further, **16a** obtained superior in vivo anti-tumor efficiency than CDDP in CDDP-resistant pancreatic cancer xenograft models but showed no significant side effects. In summary, our study suggested that **16a** acts via a different anti-cancer mechanistic pathway than CDDP and may therefore encompass a novel practical strategy for cancer treatment.



## INTRODUCTION

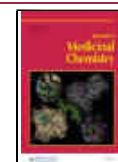
Pancreatic cancer (PC) is one of the most common malignancies to treat and is predicted to be the second leading cause of cancer-related mortality in western countries.<sup>1–3</sup> Despite significant progress in advancement of diagnostic strategies and novel targeted techniques, the 5-year survival rate had reached only to about 10%.<sup>4</sup> Currently, the use of classical anti-neoplastics remains one of the effective therapeutic strategies in the clinic for PC treatment. Platinum(II)-based anti-cancer agents, such as cisplatin (CDDP, Figure 1A) and its analogues, are important therapeutic tools used to treat various malignant tumors in the clinic, including PC.<sup>5,6</sup> However, CDDP is commonly hindered with undesirable moderate to severe toxicity toward various organs and resistance in its clinical application.<sup>7,8</sup> In general, a combination of drugs is usually used to intervene CDDP resistance, improve the efficacy, reduce toxicity, and so on but may fail to obtain expected clinical results owing to the unpredictable pharmacokinetic parameters and drug–drug interactions.<sup>9–11</sup> Therefore, it will be of great significance to develop novel platinum-based anti-cancer agents to delay or alleviate drug resistance in tandem with reduced toxicity in PC treatment.

It is well accepted that resistance to cisplatin is closely related to three molecular mechanisms: decreased accumulation, enhanced DNA repair, and drug inactivation.<sup>12–14</sup> To

overcome or alleviate these defects, more attention has been paid to develop multifunctional platinum(IV) prodrugs modified with bioactive molecules, profiting from their huge modification feasibility and intracellular reduction characteristics.<sup>15–17</sup> On one hand, these platinum(IV) prodrugs are kinetically more inert than platinum(II) drugs to minimize off-target reactions with biological substances. On the other hand, platinum(IV) prodrugs modified with axial molecules could obtain novel entities with desired pharmacological profiles, such as controllable pharmacokinetic parameters, enhanced cellular uptake, tumor-target properties, or complementary bioactivity. Numerous studies have shown that multifunctional platinum(IV) complexes, such as amlexanox-platinum(IV), BBI-608-platinum(IV), Evodiamine-platinum(IV), and Ketoprofen-platinum(IV) (Figure 1A), exhibited superior anti-cancer activity compared to CDDP in CDDP-sensitive or -resistant tumor xenograft models but displayed low toxicity toward main organs, such as liver and kidney.<sup>18–21</sup> Therefore,

Received: May 23, 2023

Published: September 28, 2023



# Novel Indole–Chalcone Derivative-Ligated Platinum(IV) Prodrugs Attenuate Cisplatin Resistance in Lung Cancer through ROS/ER Stress and Mitochondrial Dysfunction

Zhikun Liu,<sup>†</sup> Meng Wang,<sup>†</sup> Rizhen Huang, Tianhui Hu, Yi Jing, Xiaochao Huang, Weiwei Hu,\* Guoxiu Cao,\* and Hengshan Wang\*



Cite This: *J. Med. Chem.* 2023, 66, 4868–4887



Read Online

ACCESS |



Metrics & More

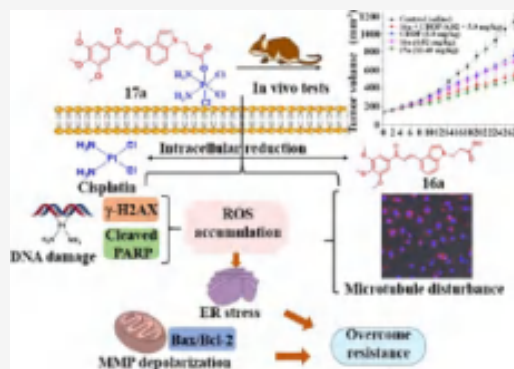


Article Recommendations



Supporting Information

**ABSTRACT:** Developing multifunctional platinum(IV) prodrugs via integrating bioactive pharmacophores into one entity is an attractive strategy to ameliorate the defects of platinum(II) drugs. Herein, a series of indole–chalcone derivative-ligated platinum(IV) complexes were synthesized and evaluated for their anticancer activities. Among them, optimal complex 17a exerted superior activity compared to that of cisplatin (CDDP) against the tested cells but showed lower cytotoxicity toward human normal lung cells. Detailed mechanisms demonstrated that 17a significantly enhanced intracellular accumulation, induced DNA damage, and inhibited migration in A549/CDDP cells. Furthermore, 17a efficiently disturbed the tubulin–microtubule system, initiated reactive oxygen species (ROS)-mediated endoplasmic reticulum stress, and activated a mitochondrion-dependent apoptosis signaling pathway. Besides, 17a was superior to free drugs or their combination in inhibiting cancer growth in A549/CDDP xenografts without inducing obvious side effects. The physical mixture of 16a and CDDP was almost identical to 17a but showed apparent systematic side effects. In summary, our studies may provide an efficient treatment regimen for CDDP resistance.



## INTRODUCTION

Cancer is a major cause of death worldwide, and chemotherapy remains one of the most effective therapies for cancer treatment.<sup>1,2</sup> Platinum(II) drugs, such as cisplatin (CDDP), carboplatin, and oxaliplatin (OXA), are successfully established as active antineoplastic agents against numerous types of cancer, including lung cancer, ovarian cancer, and liver cancer (Figure 1).<sup>3–5</sup> However, they have limited applications due to side effects caused by poor selectivity against tumor tissues and inherent or acquired resistance.<sup>6,7</sup>

To attenuate or overcome resistance to platinum(II) drugs and reduce side effects, researchers have focused on platinum(IV) complexes. As well accepted, platinum(IV) complexes achieve an octahedral configuration and can be easily modified with functional groups at axial positions to reinforce chemical inertness and prevent the unwanted side reactions.<sup>8,9</sup> In addition, platinum(IV) complexes functionalized with axial ligands can serve as prodrugs to release platinum(II) complexes and bioactive molecules in the presence of intracellular reductants (e.g., glutathione, ascorbic acid, or metallothioneines) and enrich the properties of prodrugs, including lipophilicity and multiple anticancer functionalities.<sup>10–12</sup> Besides, the reported novel platinum(IV) complexes modified with functional pharmacophores, such as BSO-OxMal, amlexanox-platinum(IV), DFX-platinum(IV), and

BBI-608-platinum(IV) (Figure 1), exhibited significantly antiproliferative potency in both CDDP-sensitive and -resistant cancer cells.<sup>13–16</sup> Therefore, platinum(IV) complexes are promising compounds for generating platinum-based anticancer agents.

The endoplasmic reticulum (ER) modifies secreted proteins and regulates their traffic and cellular response to stress and intracellular homeostasis.<sup>17,18</sup> ER stress occurs when unfolded or misfolded proteins accumulate and overwhelm the ER's capacity for protein folding.<sup>19</sup> Under normal physiological conditions, moderate ER stress normally promotes cell survival at a low level.<sup>20</sup> However, if induced in excess, severe ER stress can initiate apoptosis to remove unwanted cells.<sup>21,22</sup> ER stress has been implicated in the pathophysiology of cancer, and ER stress-induced apoptosis is considered a novel proapoptotic signaling pathway that enhances the sensitivity of cancer cells to chemotherapy.<sup>14,23,24</sup> Several conditions, including oxidative

Received: December 13, 2022

Published: March 22, 2023





Contents lists available at ScienceDirect

Bioorganic Chemistry

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/bioorg](http://www.elsevier.com/locate/bioorg)

## Antitumor activity and mechanisms of dual EGFR/DNA-targeting strategy for the treatment of lung cancer with EGFR<sup>L858R/T790M</sup> mutation

Lumei Dai<sup>a,1</sup>, Feng Qin<sup>c,1</sup>, Yuying Xie<sup>a</sup>, Bin Zhang<sup>b,\*</sup>, Zhijie Zhang<sup>a</sup>, Sijia Liang<sup>a</sup>, Fujia Chen<sup>a</sup>, Xiaochao Huang<sup>c,d,\*</sup>, Hengshan Wang<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> School of Biological and Food Engineering, Huanghuai University, Zhumadian 463000, China

<sup>b</sup> School of Chemistry and Pharmaceutical Engineering, Huanghuai University, Zhumadian 463000, China

<sup>c</sup> State Key Laboratory for the Chemistry and Molecular Engineering of Medicinal Resources, School of Chemistry and Pharmaceutical Sciences of Guangxi Normal University, Guilin 541004, China

<sup>d</sup> Jiangsu Key Laboratory of Regional Resource Exploitation and Medicinal Research, Huaiyin Institute of Technology, Huaian 223003, China

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

EGFR inhibitors  
Quinazoline  
Nitrogen mustard  
DNA damage  
Anticancer

### ABSTRACT

Dual- or multi-targeted EGFR inhibitors as single drugs can overcome EGFR inhibitor resistance and circumvent many disadvantages of combination therapy. In this work, fifteen 4-anilinoquinazoline derivatives bearing nitrogen mustard or hemi mustard moieties were designed and synthesized as dual EGFR-DNA targeting anticancer agents. Structures of target molecules were confirmed by <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR and HR-MS, and evaluated for their *in vitro* anti-proliferative activities using MTT assay. Compound **6g** emerged as the most potent derivative against mutant-type H1975 cells with IC<sub>50</sub> value of 1.45 μM, which exhibited 4-fold stronger potency than Chl/Gef (equimolar combination of chlorambucil and gefitinib). Kinase inhibition studies indicated that **6g** showed excellent inhibitory effect on EGFR<sup>L858R/T790M</sup> enzyme, which was 8.6 times more effective than gefitinib. Mechanistic studies indicated that **6g** induced apoptosis of H1975 cells in a dose-dependent manner and caused DNA damage. Importantly, **6g** could significantly inhibit the expression of p-EGFR and its downstream p-AKT and p-ERK in H1975 cells. Molecular docking was also performed to gain insights into the ligand-binding interactions of **6g** inside EGFR<sup>WT</sup> and EGFR<sup>L858R/T790M</sup> binding sites. Moreover, **6g** efficiently inhibited tumor growth in the H1975 xenograft model without side effects.

### 1. Introduction

Among the anticancer drugs, nitrogen mustard bifunctional DNA alkylating agents widely used clinically could cause DNA damage by blocking DNA biosynthesis [1–3]. The discovery of nitrogen mustard as an alkylating agent in 1942, opened a new era in the cancer chemotherapy. Mechlorethamine (Fig. 1) is one of the oldest synthetic anticancer drugs used in combination chemotherapy with other drugs [4]. The alkylating agent melphalan (Fig. 1) has been a key component in the treatment of multiple myeloma for several decades [5,6]. In addition, other derivatives, such as chlorambucil, cyclophosphamide and

estramustine (Fig. 1) [7–10], are well known to be useful in the treatment of clinical cancers. However, these derivatives suffer from a number of disadvantages, including low specificity to target the DNA of tumor cells, eventual loss of activity due to cellular DNA repair mechanisms, high chemical reactivity, and induced myelotoxicity [11,12]. To conquer these problems of nitrogen mustards, one of the effective strategies is to link alkylated pharmacophore with tumor-targeting moiety to improve the tumor specificity of the molecules [13].

Epidermal growth factor receptor (EGFR), a receptor tyrosine kinase, is known to be overexpressed in a wide variety of human cancers including non-small cell lung carcinoma (NSCLC) [14]. EGFR displays a

**Abbreviations:** AKT, Protein kinase B; DMF, N,N-Dimethylformamide; DMF-DMA, N,N-Dimethylformamide dimethyl acetal; EGFR, Epidermal growth factor receptor; ERK, Extracellular signal-regulated kinase; HPLC, High performance liquid chromatography; IC<sub>50</sub>, Half-maximum inhibitory concentration; SAR, Structure activity relationship.

\* Corresponding authors at: State Key Laboratory for the Chemistry and Molecular Engineering of Medicinal Resources, School of Chemistry and Pharmaceutical Sciences of Guangxi Normal University, Guilin 541004, China (X. Huang).

E-mail addresses: [zhbin308@163.com](mailto:zhbin308@163.com) (B. Zhang), [viphuangxc@126.com](mailto:viphuangxc@126.com) (X. Huang), [whengshan@163.com](mailto:whengshan@163.com) (H. Wang).

<sup>1</sup> These authors contributed equally to this work.

<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106510>

Received 23 December 2022; Received in revised form 27 March 2023; Accepted 28 March 2023

Available online 2 April 2023

0045-2068/© 2023 Elsevier Inc. All rights reserved.

# Novel NF- $\kappa$ B Inhibitor-Conjugated Pt(IV) Prodrug to Enable Cancer Therapy through ROS/ER Stress and Mitochondrial Dysfunction and Overcome Multidrug Resistance

Meng Wang,<sup>||</sup> Guimei Li,<sup>||</sup> Guiyang Jiang, Jinyuan Cai, Zhikun Liu, Rizhen Huang,\* Xiaochao Huang,\* and Hengshan Wang\*



Cite This: *J. Med. Chem.* 2024, 67, 6218–6237



Read Online

ACCESS |



Metrics & More

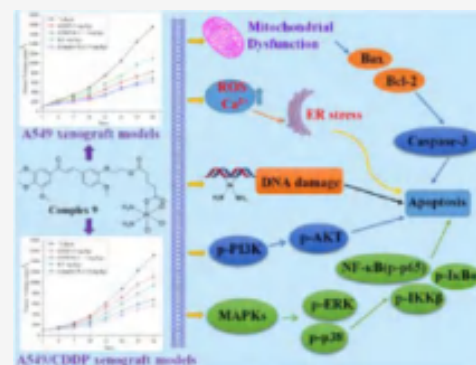


Article Recommendations



Supporting Information

**ABSTRACT:** Although cisplatin has been widely used for clinical purposes, its application is limited due to its obvious side effects. To mitigate the defects of cisplatin, here, six “multitarget prodrugs” were synthesized by linking cisplatin and NF- $\kappa$ B inhibitors. Notably, complex 9 demonstrated a 63-fold enhancement in the activity against A549/CDDP cells with lower toxicity toward normal LO2 cells compared to cisplatin. Additionally, complex 9 could effectively cause DNA damage, induce mitochondrial dysfunction, generate reactive oxygen species, and induce cell apoptosis through the mitochondrial pathway and ER stress. Remarkably, complex 9 effectively inhibited the NF- $\kappa$ B/MAPK signaling pathway and disrupted the PI3K/AKT signaling transduction. Importantly, complex 9 showed superior in vivo antitumor efficiency compared to cisplatin or the combination of cisplatin/4, without obvious systemic toxicity in A549 or A549/CDDP xenograft models. Our results demonstrated that the dual-acting mechanism endowed the complexes with high efficiency and low toxicity, which may represent an efficient strategy for cancer therapy.



## INTRODUCTION

Platinum(II) drugs, such as cisplatin (CDDP), as DNA damage anticancer drugs (Figure 1), are considered first-line chemotherapy agents and are usually employed for treating various solid tumors.<sup>1–3</sup> It is universally accepted that DNA-damage-causing platinum(II)-based agents have led to great progress against most solid cancers during the last few decades because of their low price, good curative effects, and broad applicability.<sup>4–6</sup> However, these DNA-damaging platinum(II)-based antitumor agents are restricted by their poor selectivity and some serious side effects (e.g., nephrotoxicity, ototoxicity, and myelosuppression) in addition to poor stability.<sup>7–9</sup> More unfortunately, in addition to the above shortcomings, the inherent or acquired drug resistance further limits their use in the clinic.<sup>10,11</sup> Therefore, it is important for researchers to pay close attention to the development of next-generation platinum-based antitumor agents to improve the antitumor efficiency, decrease defects, and reverse drug resistance.

Drug combination therapy, using platinum-based antitumor drugs in combination with different target cytotoxic drugs, is an effective strategy to enhance the anticancer efficacy and overcome the drug resistance of platinum drugs in tandem with reduced toxicity.<sup>12,13</sup> For example, the combination chemotherapeutic regimen of cisplatin with tubulin inhibitors (e.g., paclitaxel and docetaxel) was used for the treatment of several major solid tumors as a frontline agent in the clinic;<sup>14–16</sup> oxaliplatin in combination with folinic acid and 5-fluorouracil as

a three-component chemotherapy protocol was used to treat colorectal cancer.<sup>17</sup> However, this strategy of the concurrent use of two or more drugs remains a challenge because of unpredictable drug–drug interactions as each individual drug has its own pharmacokinetic profile as well as toxicity pattern. Another effective strategy is based on the well-known prodrug concept of synthesizing a single drug, which could be easily released in tumor cells or tumor tissues under certain physiological conditions in tandem with targeting two or more targets.<sup>18,19</sup> Recently, it has been widely believed that platinum(IV) complexes are emerging as the next-generation platinum antitumor drugs for overcoming resistance and alleviating side effects.<sup>20–22</sup> On the one hand, the kinetic stability of the octahedral platinum(IV) complexes is better than those of the corresponding platinum(II) drugs, resulting in enhanced chances of penetrating tumor cells or tumor tissue intact and reduced off-target effects.<sup>23,24</sup> On the other hand, not only do platinum(IV) complexes act as prodrugs for corresponding platinum(II) complexes, but desired functional groups (e.g.,

Received: November 21, 2023

Revised: March 6, 2024

Accepted: March 22, 2024

Published: April 4, 2024





Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Medicinal Chemistry

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ejmech](http://www.elsevier.com/locate/ejmech)

Research paper

## Dual-targeting tumor cells hybrids derived from Pt(IV) species and NF- $\kappa$ B inhibitors enables cancer therapy through mitochondrial dysfunction and ER stress and overcomes cisplatin resistance

Meng Wang<sup>a,b,1</sup>, Guimei Li<sup>a,1</sup>, Guiyang Jiang<sup>b</sup>, Jingyuan Cai<sup>b</sup>, Wentian Zhong<sup>a</sup>, Rizhen Huang<sup>c</sup>, Zhikun Liu<sup>b,\*\*</sup>, Xiaochao Huang<sup>a,b,\*\*\*</sup>, Hengshan Wang<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> State Key Laboratory for the Chemistry and Molecular Engineering of Medicinal Resources, Collaborative Innovation Center For Guangxi Ethnic Medicine, School of Chemistry and Pharmaceutical Sciences of Guangxi Normal University, Guilin, 541004, China

<sup>b</sup> Institute of Green Chemistry and Process Enhancement Technology, Jiangsu Key Laboratory of Regional Resource Exploitation and Medicinal Research, Huaiyin Institute of Technology, Huaian, 223003, China

<sup>c</sup> Guangxi Key Laboratory of Drug Discovery and Optimization, School of Pharmacy, Guilin Medical University, Guilin, 541199, China

## ARTICLE INFO

## Keywords:

Pt(IV) prodrugs  
NF- $\kappa$ B inhibitor  
DNA damage  
Apoptosis  
Antitumor

## ABSTRACT

To ameliorate the defects including serious side effects and drug resistance of Pt(II) drugs (e.g., cisplatin and oxaliplatin), here a novel of “dual-prodrug” by containing Pt(II) drugs and NF- $\kappa$ B inhibitors were synthesized and characterized. Among them, Pt(IV) complex **11** exhibited better cytotoxic activity than other Pt(IV) complexes and the corresponding Pt(II) drugs, with IC<sub>50</sub> values ranged from 0.31 to 0.91  $\mu$ M, respectively, and also displayed low toxicity toward two normal cells HL-7702 and BEAS-2B. More importantly, complex **11** significantly reversed cisplatin resistance in A549/CDDP cells, indicating that complex **11** was able to overcome multidrug resistance. Following mechanism studies demonstrated that complex **11** significantly induced DNA damage and ROS generation, arrest the cell cycle at the G2/M stage, suppressed cell migration and intrusion, and induced cell apoptosis through activated ER stress and mitochondrial apoptosis pathway in A549 cells. Moreover, complex **11** effectively suppressed the IKK $\beta$  phosphorylation, I $\kappa$ B $\alpha$  phosphorylation and NF- $\kappa$ B p65 phosphorylation and nuclear translocation, leading to blocked the NF- $\kappa$ B signal pathway in A549 cells. *In vivo* tests showed that the inhibitory rate in the complex **11** reached 69.2 %, which was much higher than that of oxaliplatin (55.6 %), **1a** (39.7 %) and the combination of oxaliplatin/**1a** (65.1 %), without causing loss in the body weight.

## 1. Introduction

Malignant tumor is one of the main leading causes of death globally. Until now, chemotherapy is one of the most effective method of cancer treatment owing to exhibit excellent anticancer activity and applicability [1,2]. It is well known that the classical Pt(II) antitumor agents (Fig. 1), such as cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin, are widely used chemotherapeutically against a range of cancers [3–5]. However, these Pt(II) agents exhibited poor selectivity of tumor cells or tissues, leading systemic toxicity including nephrotoxicity, neurotoxicity, ototoxicity,

nausea and vomiting and myelosuppression besides killing cancer cells [6–10]. In addition, drug resistance could significantly increase after several rounds of chemotherapy, resulting to failure of the treatment and limiting these Pt(II) antitumor drugs for further clinical applications.

In order to address the above drawbacks and increase the antitumor activity of Pt(II) complexes, many strategies aimed at development of novel small Pt(II)-based anticancer drugs with low toxicity, excellent anticancer activity and high selectivity, respectively. So far, as shown in Fig. 1, some of new Pt(II) antitumor drugs, such as lobaplatin, miriplatin, nedaplatin, dicycloplatin and heptaplatin, respectively, have

\* Corresponding author.

\*\* Corresponding author.

\*\*\* Corresponding author. State Key Laboratory for the Chemistry and Molecular Engineering of Medicinal Resources, Collaborative Innovation Center For Guangxi Ethnic Medicine, School of Chemistry and Pharmaceutical Sciences of Guangxi Normal University, Guilin 541004, China.

E-mail addresses: [ytdxliuzhikun1@163.com](mailto:ytdxliuzhikun1@163.com) (Z. Liu), [viphuangxc@126.com](mailto:viphuangxc@126.com) (X. Huang), [whengshan@163.com](mailto:whengshan@163.com) (H. Wang).

<sup>1</sup> Co-first author: These authors contributed equally to this work.

<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.116095>

Received 24 November 2023; Received in revised form 18 December 2023; Accepted 21 December 2023

Available online 25 December 2023

0223-5234/© 2023 Published by Elsevier Masson SAS.



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Medicinal Chemistry

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ejmech](http://www.elsevier.com/locate/ejmech)

Research paper

## Novel Platinum(IV) complexes intervene oxaliplatin resistance in colon cancer via inducing ferroptosis and apoptosis

Zhikun Liu<sup>a,1</sup>, Jinyuan Cai<sup>a,1</sup>, Guiyang Jiang<sup>a,1</sup>, Meng Wang<sup>a,b</sup>, Chuang Wu<sup>a</sup>, Kangning Su<sup>a</sup>, Weiwei Hu<sup>a</sup>, Yaxian Huang<sup>a</sup>, Chunhao Yu<sup>a</sup>, Xiaochao Huang<sup>a,b,\*\*</sup>, Guoxiu Cao<sup>a,\*\*\*</sup>, Hengshan Wang<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Green Chemistry and Process Enhancement Technology, National & Local Joint Engineering Research Center for Mineral Salt Deep Utilization, Huaiyin Institute of Technology, Huai'an, 223003, China

<sup>b</sup> State Key Laboratory for the Chemistry and Molecular Engineering of Medicinal Resources, Collaborative Innovation Center for Guangxi Ethnic Medicine, School of Chemistry and Pharmaceutical Sciences of Guangxi Normal University, Guilin, 541004, China

## ARTICLE INFO

Handling Editor: Dr. Z Liu

## Keywords:

Platinum(IV) complexes  
Ferroptosis inducer  
Overcoming oxaliplatin resistance  
Multi-functional antineoplastic

## ABSTRACT

Platinum-based chemotherapeutics are widely used for cancer treatment but are frequently limited because of dosage-dependent side effects and drug resistance. To attenuate these drawbacks, a series of novel platinum(IV) prodrugs (**15a–18c**) were synthesized and evaluated for anti-cancer activity. Among them, **17a** demonstrated superior anti-proliferative activity compared with oxaliplatin (OXA) in the cisplatin-resistant lung cancer cell line A549/CDDP and OXA-resistant colon cancer cell line HCT-116/OXA but showed a lower cytotoxic effect toward human normal cell lines HUVEC and L02. Mechanistic investigations suggested that **17a** efficiently enhanced intracellular platinum accumulation, induced DNA damage, disturbed the homeostasis of intracellular reactive oxygen molecules and mitochondrial membrane potential, and thereby activated the mitochondrion-dependent apoptosis pathway. Moreover, **17a** significantly induced ferroptosis in HCT-116/OXA via triggering the accumulation of lipid peroxides, disrupting iron homeostasis, and inhibiting solute carrier family 7 member 11 and glutathione peroxidase 4 axial pathway transduction by inhibiting the expression of the phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3 and nuclear factor erythroid 2-related factor 2. Moreover, **17a** exerted remarkable *in vivo* antitumor efficacy in the HCT-116/OXA xenograft models but showed attenuated toxicity. These results indicated that these novel platinum(IV) complexes provided an alternative strategy to develop novel platinum-based antineoplastic agents for cancer treatment.

### 1. Introduction

Cancer is a major public health problem and one of the crucial leading causes of death worldwide [1,2]. Despite rapid developments in the tumor diagnosis methods and therapeutic strategies, cancer recurrence and cancer-related mortality remain high. Chemotherapy remains one of the major approaches in cancer treatment, and mainly acts by inducing cell cycle arrest and cell death in cancer cells. However, tumors become heterogeneous during chemotherapeutic progression and acquire drug resistance [3–5]. When drug resistance occurs, cancer cells

gradually grow in the presence of the drug, causing dissatisfactory therapeutic outcomes and impeding cancer treatment. Indeed, drug resistance is frequently considered resistant to traditionally intrinsic or acquired apoptosis resistance [6–8]. Therefore, using non-apoptotic forms that regulate cell death in the development of novel antineoplastics may open up opportunities for cancer treatment.

Recently, ferroptosis has received considerable interest because of its contribution to cancer treatment and potent application to eradicate residual or resistant cancer cells [9,10]. Unlike the other modes of regulated cell death, such as apoptosis (characterized by chromatin

\* Corresponding author.

\*\* Corresponding author. Green Chemistry and Process Enhancement Technology, National & Local Joint Engineering Research Center for Mineral Salt Deep Utilization, Huaiyin Institute of Technology, Huai'an, 223003, China.

\*\*\* Corresponding author.

E-mail addresses: [viphuangxc@126.com](mailto:viphuangxc@126.com) (X. Huang), [CaoGuoxiu@126.com](mailto:CaoGuoxiu@126.com) (G. Cao), [whengshan@163.com](mailto:whengshan@163.com) (H. Wang).

<sup>1</sup> These authors contributed equally.

<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115968>

Received 19 September 2023; Received in revised form 12 November 2023; Accepted 14 November 2023

Available online 19 November 2023

0223-5234/© 2023 Published by Elsevier Masson SAS.



# Glycyrrhetic Acid as a Hepatocyte Targeting Ligand-Functionalized Platinum(IV) Complexes for Hepatocellular Carcinoma Therapy and Overcoming Multidrug Resistance

Xiaochao Huang,<sup>||</sup> Guimei Li,<sup>||</sup> Huifang Li, Wentian Zhong, Guiyang Jiang, Jinyuan Cai, Qingping Xiong, Chuang Wu, Kangning Su, Rizhen Huang, Shiliu Xu, Zhikun Liu,\* Meng Wang,\* and Hengshan Wang\*



Cite This: *J. Med. Chem.* 2024, 67, 8020–8042



Read Online

ACCESS |



Metrics & More

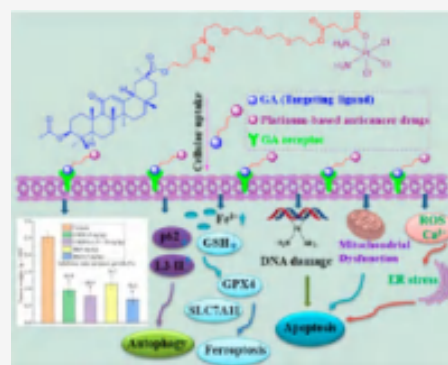


Article Recommendations



Supporting Information

**ABSTRACT:** Promising targeted therapy options to overcome drug resistance and side effects caused by platinum(II) drugs for treatment in hepatocellular carcinoma are urgently needed. Herein, six novel multifunctional platinum(IV) complexes through linking platinum(II) agents and glycyrrhetic acid (GA) were designed and synthesized. Among them, complex **20** showed superior antitumor activity against tested cancer cells including cisplatin resistance cells than cisplatin and simultaneously displayed good liver-targeting ability. Moreover, complex **20** can significantly cause DNA damage and mitochondrial dysfunction, promote reactive oxygen species generation, activate endoplasmic reticulum stress, and eventually induce apoptosis. Additionally, complex **20** can effectively inhibit cell migration and invasion and trigger autophagy and ferroptosis in HepG-2 cells. More importantly, complex **20** demonstrated stronger tumor inhibition ability than cisplatin or the combo of cisplatin/GA with almost no systemic toxicity in HepG-2 or A549 xenograft models. Collectively, complex **20** could be developed as a potential anti-HCC agent for cancer treatment.



## INTRODUCTION

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignancy characterized by high morbidity and mortality together with high recurrence rates and distant metastasis, resulting about a million cancer-related deaths every year.<sup>1–4</sup> In addition to hepatectomy and liver transplantation, chemotherapy is mainly used as a treatment option to date. It is well-known that platinum(II)-based antitumor agents, such as cisplatin (CDDP, Figure 1) and its analogues (e.g., oxaliplatin and carboplatin), have been administered in single or combination regimens used to treat various solid tumors in the clinic, including HCC.<sup>5,6</sup> However, the application of platinum(II)-based agents in clinical practice for treatment of patients with HCC has been largely limited owing to the high systemic toxicity and poor selectivity.<sup>7,8</sup> Unfortunately, the appearance of acquired drug resistance leads HCC patients to show a poor drug response, which is another important factor restricting its chemotherapy success.<sup>9,10</sup> Therefore, the development of a new valid therapeutic approach to improve therapeutic effect and conquer the off-target effects of cisplatin in addition to reverse multidrug resistance is extremely critical for HCC treatment.

Recently, in order to overcome the shortcomings and improve the curative effect, increasing attention has been paid to platinum(IV) complexes as potential antitumor agents.<sup>11–14</sup> It is widely believed that platinum(IV) complexes are often considered as prodrugs because they could be effectively

converted to the cytotoxic platinum(II) component through bioreduction in the presence of intracellular reductants.<sup>15–17</sup> Furthermore, platinum(IV) complexes are more stable kinetically than that of platinum(II)-based drugs owing to the low-spin  $d^6$  octahedral geometry center, preventing many side reactions with biological substances before attacking DNA double strands.<sup>18</sup> More importantly, the two axial ligands introduced in platinum(IV) complexes could be used to promote tumor-targeting ability or bioavailability and enhance cellular uptake, respectively.<sup>19,20</sup> Therefore, multifunctional platinum(IV) complexes are an effective strategy to enhance antitumor efficacy, overcome the drug resistance, and reduce the side effects of the conventional platinum(II)-based drugs because of the different mechanism of antitumor action. For example, multifunctional platinum(IV) complexes (Figure 1), such as CX-4945-platinum(IV),<sup>21</sup> chalcone-platinum(IV),<sup>22,23</sup> chlorambucil-platinum(IV),<sup>24</sup> BBI-608-platinum(IV),<sup>25</sup> pterostilbene-platinum(IV),<sup>26</sup> evodiamine-platinum(IV),<sup>27</sup> fenofibric acid-platinum(IV),<sup>28</sup> ketoprofen-platinum(IV),<sup>29</sup> PARPis-

Received: January 17, 2024

Revised: April 12, 2024

Accepted: April 25, 2024

Published: May 10, 2024



(19) 国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117384220 A

(43) 申请公布日 2024.01.12

(21) 申请号 202311274198.8

(22) 申请日 2023.09.28

(71) 申请人 淮阴工学院

地址 223413 江苏省淮安市涟水县海安路  
10号安东大厦8楼

(72) 发明人 刘执坤 蔡金元 黄晓超

(74) 专利代理机构 淮安市科文知识产权事务所  
32223

专利代理师 姜华

(51) Int. Cl.

C07F 15/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

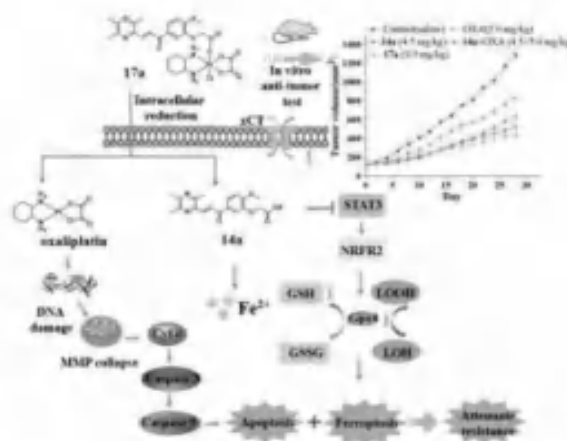
权利要求书3页 说明书13页 附图2页

(54) 发明名称

一种具有铁死亡诱导效应的铂(IV)前药及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明属于抗肿瘤药物研究技术领域,公开了一种具有铁死亡诱导效应的铂(IV)前药及其制备方法和应用,本发明利用铂(IV)前药特点,设计合成一种具有铁死亡诱导效应的铂(IV)前药,研究表明,该类铂(IV)前药具有显著的抗肿瘤活性,尤其是对结肠癌细胞,且对正常人细胞的毒性低。此外,本发明所述具有铁死亡诱导效应的铂(IV)前药能够较好克服结肠癌细胞奥沙利铂耐药性。可通过触发脂质过氧化物的积累、抑制磷酸化信号转导子和转录激活子3和核因子红系2-相关因子2表达,可通过抑制溶质载体家族7成员11和谷胱甘肽过氧化物酶4轴向通路转导,诱导铁死亡,体内有较好的抗结肠癌效果。表明该类顺铂(IV)前药具有潜在靶向治疗结肠癌用途。



CN 117384220 A

(19) 国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117384220 A

(43) 申请公布日 2024.01.12

(21) 申请号 202311274198.8

(22) 申请日 2023.09.28

(71) 申请人 淮阴工学院

地址 223413 江苏省淮安市涟水县海安路  
10号安东大厦8楼

(72) 发明人 刘执坤 蔡金元 黄晓超

(74) 专利代理机构 淮安市科文知识产权事务所  
32223

专利代理师 姜华

(51) Int. Cl.

C07F 15/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

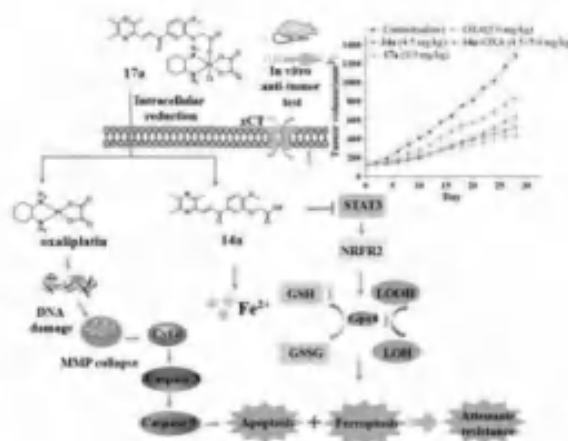
权利要求书3页 说明书13页 附图2页

(54) 发明名称

一种具有铁死亡诱导效应的铂(IV)前药及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明属于抗肿瘤药物研究技术领域,公开了一种具有铁死亡诱导效应的铂(IV)前药及其制备方法和应用,本发明利用铂(IV)前药特点,设计合成一种具有铁死亡诱导效应的铂(IV)前药,研究表明,该类铂(IV)前药具有显著的抗肿瘤活性,尤其是对结肠癌细胞,且对正常人细胞的毒性低。此外,本发明所述具有铁死亡诱导效应的铂(IV)前药能够较好克服结肠癌细胞奥沙利铂耐药性。可通过触发脂质过氧化物的积累、抑制磷酸化信号转导子和转录激活子3和核因子红系2-相关因子2表达,可通过抑制溶质载体家族7成员11和谷胱甘肽过氧化物酶4轴向通路转导,诱导铁死亡,体内有较好的抗结肠癌效果。表明该类顺铂(IV)前药具有潜在靶向治疗结肠癌用途。



CN 117384220 A

(19) 国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116675719 A

(43) 申请公布日 2023.09.01

(21) 申请号 202310625133.7

(22) 申请日 2023.05.30

(71) 申请人 淮阴工学院

地址 223005 江苏省淮安市经济技术开发区  
枚乘东路1号(72) 发明人 黄晓超 蔡金元 刘执坤 王萌  
周俊杰(74) 专利代理机构 淮安市科文知识产权事务所  
32223

专利代理师 姜华

(51) Int. Cl.

C07F 15/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

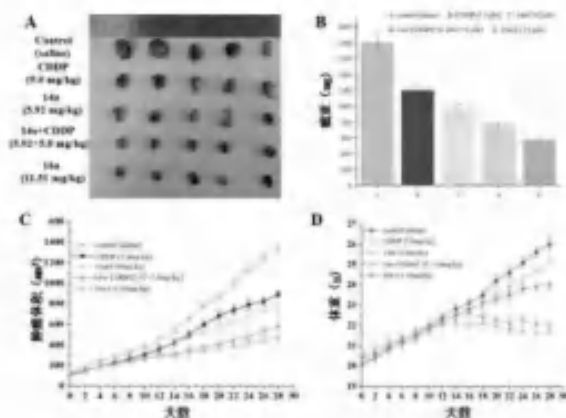
权利要求书2页 说明书11页 附图1页

(54) 发明名称

一种以川穹-查尔酮为配体的顺铂(IV)前药  
及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明属于药物化学技术领域,公开了一种以川穹-查尔酮为配体的顺铂(IV)前药及其制备方法和应用,本发明将川穹-查尔酮引入铂(IV)配合物轴向,制备了一种多功能铂(IV)前药,并对其结构进行优化。经研究表明,该类铂(IV)配合物具体外抗肿瘤增值效果显著,尤其是对胰腺癌细胞的活性优于顺铂,但对正常人细胞(如人脐静脉细胞系HUEVC和正常肝细胞系L02)的毒性较低。等剂量下,代表性产物在顺铂耐药型胰腺癌种移植模型中抗肿瘤效果优于顺铂,但没有显示出明显的毒副作用。因此,该类川穹-查尔酮为配体的顺铂(IV)前药具有潜在靶向治疗胰腺癌的用途。



CN 116675719 A

(19) 国家知识产权局



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117624250 A

(43) 申请公布日 2024.03.01

(21) 申请号 202311664425.8

A61K 31/282 (2006.01)

(22) 申请日 2023.12.06

A61K 33/243 (2019.01)

(71) 申请人 淮阴工学院

地址 223400 江苏省淮安市涟水县海安路  
10号安东大厦8楼(72) 发明人 黄晓超 蒋贵阳 王萌 蔡金元  
刘执坤 张静 杨勇 胡伟伟  
喻春皓(74) 专利代理机构 淮安市科文知识产权事务所  
32223

专利代理师 姜华

(51) Int. Cl.

C07F 15/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

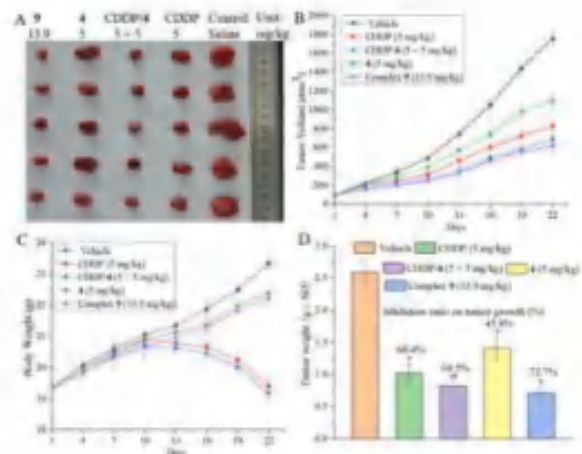
权利要求书4页 说明书12页 附图2页

## (54) 发明名称

一种以新型NF- $\kappa$ B抑制剂为配体的铂(IV)  
前药及其制备方法和应用

## (57) 摘要

本发明属于药物化学技术领域,具体公开了一种以新型NF- $\kappa$ B抑制剂为配体的铂(IV)前药及其制备方法和应用,本发明将一种新型NF- $\kappa$ B抑制剂引入铂(IV)配合物轴向位置,设计、合成了一类具有靶向性强、疗效高和毒性低的新型铂(IV)类抗肿瘤药物;本发明公开的类铂(IV)配合物具有良好的抗肺癌活性,且对人正常肝细胞L02细胞的毒性较低。此外,该前药对顺铂耐药细胞A549/CDDP表现出了良好的抑制作用。体外研究结果表明,该类铂(IV)前药具有潜在靶向性治疗肺癌的用途。



CN 117624250 A

(19) 国家知识产权局



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118184726 A

(43) 申请公布日 2024.06.14

(21) 申请号 202410151059.4

(22) 申请日 2024.02.02

(71) 申请人 淮阴工学院

地址 223005 江苏省淮安市经济技术开发区  
枚乘东路1号(72) 发明人 黄晓超 蒋贵阳 王萌 蔡金元  
刘执坤 李贵梅 吴闯 苏康宁  
杨勇 胡伟伟 喻春皓(74) 专利代理机构 淮安市科文知识产权事务所  
32223

专利代理师 姜华

(51) Int. Cl.

C07J 63/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

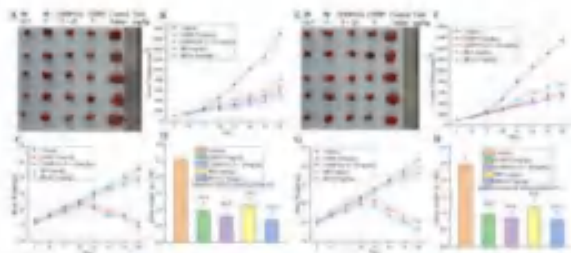
权利要求书3页 说明书12页 附图1页

## (54) 发明名称

一种以甘草次酸衍生物为配体的铂(IV)前药的制备方法和应用

## (57) 摘要

本发明属于药物化学技术领域,具体公开了一种以甘草次酸衍生物为配体的铂(IV)前药及其制备方法和应用,本发明将能够靶向甘草次酸受体的和自身具有抗癌活性的甘草次酸引入到铂(IV)配合物轴向位置,制备了系列多功能的铂(IV)前药。研究结果表明,该类铂(IV)配合物对所测试的癌细胞显示出了良好的抗增殖活性,尤其是对肝癌细胞HepG-2和A549的活性优于阳性药物,且对人正常肝细胞(HL-7702和L02细胞)的毒性低于顺铂。另外,代表性化合物能够有效抑制HepG-2和A549异种移植瘤模型中的肿瘤生长,且对小鼠体重影响不明显,显示出了低毒性和高疗效的特点。因此,该类基于靶向甘草次酸受体的甘草次酸-铂(IV)前药具有潜在靶向治疗人肝癌的用途。



合同编号：

## 技术开发（委托）合同

项目名称： 多肽类彩色隔离霜的开发

委托方（甲方）： 江苏吉泰肽业科技有限公司

受托方（乙方）： 淮阴工学院

签订时间： 2024.06.10

签订地点： 淮阴工学院化工学院

有效期限： 2024.06.10- 2026.06.30

中华人民共和国科学技术部印制

## 填 写 说 明

一、本合同为中华人民共和国科学技术部印制的技术开发（委托）合同示范文本，各技术合同认定登记机构可推介技术合同当事人参照使用。

二、本合同书适用于一方当事人委托另一方当事人进行新技术、新产品、新工艺或者新材料及其系统的研究开发所订立的技术开发合同。

三、签约一方为多个当事人的，可按各自在合同关系中的作用等，在“委托方”、“受托方”项下（增页）分别排列为共同委托人或共同受托人。

四、本合同书未尽事项，可由当事人附页另行约定，并可作为本合同的组成部分。

五、当事人使用本合同书时约定无需填写的条款，应在该条款处注明“无”等字样。

江苏省技术合同认定登记



# 技术开发（委托）合同

委托方（甲方）： 江苏吉泰肽业科技有限公司

住 所 地： 江苏省盐城市滨海县新安大道 799 号

法定代表人： 徐红岩

项目联系人： 秦敬国

联系方式： 13816538946

通讯地址： 江苏省盐城市滨海县新安大道 799 号

电 话： 0515-84130555 传 真： \_\_\_\_\_

电子信箱： info@gtaipeptide.com

受托方（乙方）： 淮阴工学院

住 所 地： 江苏省淮安市枚乘东路 1 号

法定代表人： 郑锋

项目联系人： 高晓燕

联系方式： 18252402362

通讯地址： 江苏省淮安市枚乘路 1 号淮阴工学院 26 号楼 506

电 话： 0517-83559056 传 真： 0517-83559056

电子信箱： gaoxiaoyan@hyit.edu.cn

本合同甲方委托乙方研究开发多肽类彩色隔离霜项目，并支付研究开发经费和报酬，乙方接受委托并进行此项研究开发工作。双方经过平等协商，在真实、充分地表达各自意愿的基础上，根据《中华人民共和国民法典》的规定，达成如下协议，并由双方共同恪守。

**第一条** 本合同研究开发项目的要求如下：

1. 技术目标：受甲方委托进行产品开发工作，研究开发一种多肽类彩色隔离霜，达到以下目标：

- 1) 膏体的在 25℃ pH 为 4.0~8.5；
- 2) 耐热、耐寒性符合标准；
- 3) 使用该产品后，8 小时内能持续抗皱。

2. 技术内容：多肽是 $\alpha$ -氨基酸以肽键连接在一起而形成的化合物，通常三个或三个以上氨基酸分子脱水缩合而成的化合物都可以成为叫多肽。多肽在美容方面主要的功效与作用有：（1）修复痘印痘坑，多肽具有较强的修复皮肤功能，能刺激肌肤的弹性蛋白合成，同时还能加速纤维细胞的增生和分裂，有修复痘印、痘坑的作用。（2）抗衰老，多肽能活化真皮层的纤维细胞，促进弹力纤维和胶原纤维搭建，使皮肤更加饱满有弹性，进而降低皱纹产生速率，且能提高皮肤代谢能力，起到抗衰老的作用。（3）修复红血丝，多肽能帮助肌肤修复角质层，使皮肤状态稳定，从而改善红血丝情况。隔离霜能提亮和修饰肤色，隔离紫外线和彩妆。将多肽类产品应用于隔离霜中能有效提高其抗衰老及修复功能，具有广阔的发展前景。本项目由甲方委托乙方进行新产品开发，主要内容包括：

- 1) 实验室条件下，多肽类彩色隔离霜制备工艺优化；
- 2) 多肽类彩色隔离霜制备工艺的中试放大研究，针对实验室优化条件下的工艺进行放大生产。

### 3. 技术方法和路线:

1) 乙方实验室条件下完成多肽类彩色隔离霜制备工艺的探索、优化及基本参数的确定;

2) 乙方提供可行的中试方案、工艺说明、基本参数等, 由双方讨论进行修改, 完成小试, 中试方案设计;

3) 甲方根据乙方要求在甲方生产基地设立中试装置, 双方共同进行中试试验, 验证不同条件下有关数据;

4) 乙方整理中试数据。

第二条 乙方应在本合同生效后 30 日内向甲方提交研究开发计划。研究开发计划应包括以下主要内容:

1. 前期工作概述 \_\_\_\_\_;
2. 项目概述 (工作内容, 参加人员, 目标任务等); \_\_\_\_\_;
3. 项目实施计划 (任务分解, 进度, 预算, 关键问题等) \_\_\_\_\_;
4. 支持条件 \_\_\_\_\_;

第三条 乙方应按下列进度完成研究开发工作:

1. 2024年12月31日前完成实验室小试工作 \_\_\_\_\_;
2. 2025年12月31日前完成中试工作 \_\_\_\_\_;
3. 2026年06月30日前完成技术报告 \_\_\_\_\_;

第四条 甲方应向乙方提供的技术资料及协作事项如下:

1. 技术资料清单: 甲方目前的研究进展。
2. 提供时间和方式: 合同生效后10日内。
3. 其他协作事项: 双方协商。

本合同履行完毕后, 上述技术资料按以下方式处理: 转交甲方处理

第五条 甲方应按以下方式支付研究开发经费和报酬:

1. 研究开发经费和报酬总额为人民币壹佰万元, 具体开支详见本合同第六条乙方对于经费的预算。

2. 研究开发经费由甲方 \_\_\_\_\_ 分期 \_\_\_\_\_ (一次、分期或提成) 支付乙

方。具体支付方式和时间如下：

2024年09月31日前；银行汇款支付壹拾万元。

2025年06月31日前；银行汇款支付肆拾万元。

2026年06月30日前；银行汇款支付伍拾万元。

乙方开户银行名称、地址和帐号为：

开户银行：中国建设银行江苏省淮安市中北分理处

收款单位：淮阴工学院

帐号：3200 1724 2360 5145 1171

第六条：乙方对于经费的预算：

材料费壹拾万元；测试化验加工费伍拾万元；交通费、差旅费等壹拾伍万元；劳务费贰拾万元；其他伍万元。

第七条 本合同的研究开发经费由乙方以按照实际支出的方式使用。甲方有权以有知情权的方式检查乙方进行研究开发工作和使用研究开发经费的情况，但不得妨碍乙方的正常工作。

第八条 本合同的变更必须由双方协商一致，并以书面形式确定。但有下列情形之一的，一方可以向另一方提出变更合同权利与义务的请求，另一方应当在约定15日内予以答复；逾期未予答复的，视为同意：

1. 无；

2. 无。

第九条 未经甲方同意，乙方不得将本合同项目部分或全部研究开发工作转让第三人承担。但有下列情形之一的，乙方可以不经甲方同意，将本合同项目部分或全部研究开发工作转让第三人承担：

1. 无；

2. 无。

乙方可以转让研究开发工作的具体内容包括：无

第十条 在本合同履行中，因出现在现有技术水平和条件下难以克服的技术困难，导致研究开发失败或部分失败，并造成一方或双方损失的，

双方按如下约定承担风险损失：在委托开发经费范围内，乙方可酌情退还甲方委托开发经费，其余损失乙方不承担。

双方确定，本合同项目的技术风险按双方组织有关人员会商的方式认定。认定技术风险的基本内容应当包括技术风险的存在、范围、程度及损失大小等。认定技术风险的基本条件是：

1. 本合同项目在现有技术水平条件下具有足够的难度；
2. 乙方在主观上无过错且经认定研究开发失败为合理的失败。

一方发现技术风险存在并有可能致使研究开发失败或部分失败的情形时，应当在15日内通知另一方并采取适当措施减少损失。逾期未通知并未采取适当措施而致使损失扩大的，应当就扩大的损失承担赔偿责任。

**第十一条** 在本合同履行中，因作为研究开发标的的技术已经由他人公开（包括以专利权方式公开），一方应在15日内通知另一方解除合同。逾期未通知并致使另一方产生损失的，另一方有权要求予以赔偿。

**第十二条** 双方确定因履行本合同应遵守的保密义务如下：

甲方：

1. 保密内容（包括技术信息和经营信息）：有关工艺设计方案、工艺参数、设备主要性能指标等。
2. 涉密人员范围：参与本项目的所有人员。
3. 保密期限：自合同生效起5年内。
4. 泄密责任：依照法律法规承担责任。

乙方：

1. 保密内容（包括技术信息和经营信息）：有关工艺设计方案、工艺参数、设备主要性能指标等。
2. 涉密人员范围：乙方参与本项目的所有人员（高晓燕、陈桂平、谭立强、王衍明、刘飞、胡涛、周伟、谷亚昕、金花、王成武、吴彩金、徐海清、张孝杰、张月红、王松、陶明涛、阿布、纳瓦子、莎布萝、胡光、闵丹丹、郭探、朱秀芳、Nisar Ali）。

3. 保密期限：自合同生效起5年内。

4. 泄密责任：依照法律法规承担责任。

第十三条 乙方应当按以下方式向甲方交付研究开发成果：

1. 研究开发成果交付的形式及数量：多肽类彩色隔离霜生产项目设计报告、多肽类彩色隔离霜产品检测报告、样品试用报告一份各一份。

2. 研究开发成果交付的时间及地点：2026年06月30日在委托方江苏吉泰肽业科技有限公司交付。

第十四条 双方确定，按以下标准及方法对乙方完成的研究开发成果进行验收：无

第十五条 乙方应当保证其交付给甲方的研究开发成果为自主研发。如发生第三人指控甲方实施的技术侵权，乙方应当提供与乙方技术转让有关的证据。

第十六条 双方确定，因履行本合同所产生的研究开发成果及其相关知识产权权利归属，按下列第2种方式处理：

1. 甲（甲、乙、双）方享有申请专利的权利。

专利权取得后的使用和有关利益分配方式如下：甲方所有

2. 按技术秘密方式处理。有关使用和转让的权利归属及由此产生的利益按以下约定处理：

（1）技术秘密的使用权：甲方所有。

（2）技术秘密的转让权：甲方所有。

（3）相关利益的分配办法：甲方所有。

双方对本合同有关的知识产权权利归属特别约定如下：无

第十七条 乙方不得自行将研究开发成果转让给第三人。

第十八条 乙方完成本合同项目的研究开发人员享有在有关技术成果文件上写明技术成果完成者的权利和取得有关荣誉证书、奖励的权利。

第十九条 乙方利用研究开发经费所购置与研究开发工作有关的设备、器材、资料等财产，归乙（甲、乙、双）方所有。

**第二十条** 双方确定，乙方应在向甲方交付研究开发成果后，根据甲方的请求，为甲方指定的人员提供技术指导和培训，或提供与使用该研究开发成果相关的技术服务。

1. 技术服务和指导内容：中试生产指导。

2. 地点和方式：②甲方住所地；④方式：双方合作进行。

3. 费用及支付方式：②本合同第五条已包括其中费用。

**第二十一条** 双方确定：任何一方违反本合同约定，造成研究开发工作停滞、延误或失败的，按以下约定承担违约责任：

任何一方违反本合同有关条约定，应当双方协商赔偿办法  
(支付违约金或损失赔偿额的计算方法)。

**第二十二条** 双方确定，甲方有权利用乙方按照本合同约定提供的研究开发成果，进行后续改进。由此产生的具有实质性或创造性技术进步特征的新的技术成果及其权属，由双（甲、乙、双）方享有。具体相关利益的分配办法如下：双方商定。

乙方有权在完成本合同约定的研究开发工作后，利用该项研究开发成果进行后续改进。由此产生的具有实质性或创造性技术进步特征的新的技术成果，归双（甲、乙、双）方所有。具体相关利益的分配办法如下：双方商定。

**第二十三条** 双方确定，在本合同有效期内，甲方指定秦敬国为甲方项目联系人，乙方指定高晓燕为乙方项目联系人。项目联系人承担以下责任：

1. 互相交流技术资料、项目进展等信息；

2. 转达双方要求，就合同中约定的内容互相联系。

一方变更项目联系人的，应当及时以书面形式通知另一方。未及时通知并影响本合同履行或造成损失的，应承担相应的责任。

**第二十四条** 双方确定，出现下列情形，致使本合同的履行成为不必要或不可能的，一方可以通知另一方解除本合同：

- 1. 因发生不可抗力或技术风险；
- 2. 违反商定的其他情况

第二十五条：双方因履行本合同而发生的争议，应协商、调解解决。

协商、调解不成的，确定按以下第2种方式处理：

- 1. 提交淮安仲裁委员会仲裁；
- 2. 依法向淮安市中级人民法院起诉。

第二十六条 双方确定：本合同及相关附件中所涉及的有关名词和技术术语，其定义和解释如下：

- 1. 无；
- 2. 无；

第二十七条 与履行本合同有关的下列技术文件，经双方确认后，无为本合同的组成部分：

- 1. 技术背景资料：无
- 2. 可行性论证报告：无
- 3. 技术评价报告：无
- 4. 技术标准和规范：无
- 5. 原始设计和工艺文件：无
- 6. 其他：无

第二十八条 双方约定本合同其他相关事项为：无

第二十九条 本合同一式伍份，具有同等法律效力。

第三十条 本合同经双方签字盖章后生效。

甲方：江苏吉泰肽业科技有限公司 (盖章)

法定代表人/委托代理人 秦敬国 (签名)

2024年6月10日

乙方：淮阴工学院 (盖章)

法定代表人/委托代理人 高晓燕 (签名)

2024年6月10日





印花税票粘贴处:

(以下由技术合同登记机构填写)

合同登记编号:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

1. 申请登记人: \_\_\_\_\_

2. 登记材料: (1) \_\_\_\_\_

(2) \_\_\_\_\_

(3) \_\_\_\_\_

3. 合同类型: \_\_\_\_\_

4. 合同交易额: \_\_\_\_\_

5. 技术交易额: \_\_\_\_\_

技术合同登记机构 (印章)

经办人:

年 月 日





+!

# '!到款发票

## 江苏增值税电子普通发票

发票代码:032002100811

发票号码:94654490

开票日期:2024年06月18日

校验码:10806 96924 22700 88806



机器编号: 889902410454

购买方	名称:江苏吉泰肽业科技有限公司				密 码 区	03>+*0826121>40322<-55>9669> <+6463723134//6394840/5-86+< 83405787*3--425/4-<7*79>6933 -9+<-><-++01472<198+4/47804*		
	纳税人识别号:91320913301968533R							
地址、电话:								
开户行及账号:								
货物或应税劳务、服务名称		规格型号	单位	数量	单价	金额	税率	税额
*研发和技术服务*技术开发				1	99009.9009901	99009.90	1%	990.10
合 计						¥99009.90		¥990.10
价税合计(大写)		⊗ 壹拾万圆整				(小写)¥100000.00		
销售方	名称:淮阴工学院				备 注			
	纳税人识别号:12320000466009787T							
地址、电话:北京北路89号 12320000466009787T								
开户行及账号:中国建设银行股份有限公司淮安市中北分理处 32001724236051451171								



收款人:周慧娟

复核:卜玉荣

开票人:叶曼

销售方:(章)

-60- 发票专用章

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113520935 A

(43) 申请公布日 2021.10.22

(21) 申请号 202110632814.7	A61K 8/63 (2006.01)
(22) 申请日 2021.06.07	A61K 8/92 (2006.01)
(71) 申请人 淮阴工学院	A61K 8/27 (2006.01)
地址 211700 江苏省淮安市盱眙县凹土科 技产业园都梁香兰大厦	A61K 8/25 (2006.01)
(72) 发明人 王雨星 高晓燕 倪伶俐 唐屿昕 刘希燃 谢尔尔 冯良东	A61Q 1/02 (2006.01)
(74) 专利代理机构 淮安市科文知识产权事务所 32223	A61Q 17/04 (2006.01)
代理人 廖娜 李锋	A61Q 19/00 (2006.01)
(51) Int. Cl.	A61Q 19/02 (2006.01)
A61K 8/9789 (2017.01)	A61Q 17/00 (2006.01)
A61K 8/60 (2006.01)	A61Q 19/08 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)
A61K 8/67 (2006.01)	

权利要求书1页 说明书5页

## (54) 发明名称

彩色多功能隔离霜及其制备方法

## (57) 摘要

本发明公开了一种彩色多功能隔离霜及其制备方法。本发明的彩色多功能隔离霜配方主要包括：洋甘菊提取液5~10份，甘草提取液5~10份，葡萄籽油5~10份，熊果苷5~10份，透明质酸1~5份，维生素E 1~5份，人参皂苷1~5份，乳木果油10~15份，表面改性的氧化锌/凹土基类玛雅蓝复合颜料5~10份，蒸馏水20~30份。本发明还提供了彩色多功能隔离霜的制备方法，制备出的隔离霜集着色、防晒于一体，具有保湿、美白、抗菌消炎、抗氧化、抗紫外功效，可配色、制备出不同颜色的隔离霜，适合不同化妆场合的需要。

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113416434 A

(43) 申请公布日 2021.09.21

- |   |                      |
|---|----------------------|
| (21) 申请号 202110632812.8                   | A61K 8/49 (2006.01)  |
| (22) 申请日 2021.06.07                       | A61K 8/41 (2006.01)  |
| (71) 申请人 淮阴工学院                            | A61K 8/26 (2006.01)  |
| 地址 223005 江苏省淮安市经济技术开发<br>区枚乘东路1号         | A61K 8/92 (2006.01)  |
| (72) 发明人 高晓燕 倪伶俐 姜孝武 张晨<br>徐正卿 刘希燃 谢尔尔 蒋励 | A61Q 17/04 (2006.01) |
| (74) 专利代理机构 淮安市科文知识产权事务所<br>32223         | A61Q 19/08 (2006.01) |
| 代理人 廖娜 李锋                                 | A61Q 1/02 (2006.01)  |
| (51) Int.Cl.                              |                      |
| C09C 1/42 (2006.01)                       |                      |
| C09C 3/08 (2006.01)                       |                      |
| C09C 3/06 (2006.01)                       |                      |
| A61K 8/29 (2006.01)                       |                      |

权利要求书1页 说明书4页

## (54) 发明名称

植物油改性的二氧化钛/类玛雅蓝复合颜料的制备方法及其应用

## (57) 摘要

本发明公开了一种植物油改性的二氧化钛/类玛雅蓝复合颜料的制备方法及其应用,该方法首先将有机颜料分子与凹土混合均匀,通过高温烘焙法制备出类玛雅蓝有机/无机杂化颜料;随后通过水热法在类玛雅蓝表面包覆一层二氧化钛,得到二氧化钛/类玛雅蓝复合颜料;最后通过表面改性法用天然植物油对复合颜料进行表面改性,制备出环保型彩妆颜料。本发明中所述的类玛雅蓝杂化颜料为安全环保、具有抗炎作用、颜色可配的凹土基颜料,二氧化钛层赋予彩妆防紫外线即防晒功能;天然植物油改善了颜料的表面性能,使其与皮肤具有良好的相容性,且赋予彩妆抗衰老性能,适用于粉底霜、眼影等彩妆领域。

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113509405 A

(43) 申请公布日 2021.10.19

(21) 申请号 202110632818.5

A61Q 3/02 (2006.01)

(22) 申请日 2021.06.07

A61P 29/00 (2006.01)

(71) 申请人 淮阴工学院

地址 223005 江苏省淮安市经济技术开发  
区枚乘东路1号(72) 发明人 高晓燕 王雨星 唐屿昕 赵萌  
倪伶俐 姜孝武 蔡鹏 冯良东(74) 专利代理机构 淮安市科文知识产权事务所  
32223

代理人 廖娜 李锋

(51) Int. Cl.

A61K 8/87 (2006.01)

A61K 8/58 (2006.01)

A61K 8/891 (2006.01)

A61K 8/26 (2006.01)

权利要求书2页 说明书5页

(54) 发明名称

环保型类玛雅蓝耐水指甲油的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及日用化妆品技术领域,公开了一种环保型类玛雅蓝耐水指甲油的制备方法,本发明通过原位聚合法将表面接枝氨基有机硅烷的类玛雅蓝颜料、氨基功能化的有机聚硅氧烷与异氰酸酯反应,类玛雅蓝颜料和氨基功能化的有机聚硅氧烷均与水性聚氨酯本体聚合形成嵌段结构,制备出不同颜色的凹土基类玛雅蓝改性的有机硅水性聚氨酯乳液。一方面解决了传统指甲油颜料分散性差及沉降问题;另一方面有机硅的加入提高了指甲油的耐水性。本发明主要成分为水性环保树脂,颜料来源为无毒环保型有色水性聚氨酯,不会伤害指甲,对人体非常温和,且凹土作为颜料载体,持效长久,具有抗炎活性,真正体现了绿色、环保和无毒的性能。

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113476345 A

(43) 申请公布日 2021.10.08

- (21) 申请号 202110632813.2 *A61K 8/30* (2006.01)
- (22) 申请日 2021.06.07 *A61Q 1/06* (2006.01)
- (71) 申请人 淮阴工学院 *A61Q 19/00* (2006.01)  
地址 211700 江苏省淮安市盱眙县凹土科  
技产业园都梁香兰大厦 *A61Q 17/00* (2006.01)
- (72) 发明人 唐屿昕 张晨 蒋励 高晓燕  
倪伶俐 徐正卿 任政
- (74) 专利代理机构 淮安市科文知识产权事务所  
32223  
代理人 廖娜 李锋

- (51) Int. Cl.  
*A61K 8/92* (2006.01)  
*A61K 8/67* (2006.01)  
*A61K 8/55* (2006.01)  
*A61K 8/25* (2006.01)

权利要求书1页 说明书4页 附图1页

## (54) 发明名称

类玛雅蓝口红及其制备方法

## (57) 摘要

本发明涉及化妆品领域,公开了一种类玛雅蓝口红及其制备方法,该口红由以下重量份配比的原料组成:白蜂蜡10~20份,棕榈蜡1~5份,小烛树蜡1~5份,乳木果油10~30份,鳄梨油10~20份,霍霍巴油10~20份,椰子油5~10份,磷酸酯甜菜碱改性凹土基类玛雅蓝有机/无机杂化颜料1~10份,橄榄油1~5份,维生素E 1~5份。与现有技术相比,该制备方法不需要添加任何防腐剂和抗氧化剂,安全健康;利用凹土基类玛雅蓝颜料为着色剂,避免颜料与唇部直接接触,凹土具有抗炎活性,可改善唇部起皮皴裂等现象;用于颜料表面改性的磷酸酯甜菜碱与唇部具有良好的相容性,赋予口红优异的涂抹性和杀菌性。



# Clark University

Worcester, Massachusetts

Know all persons by these presents that

**Hongyan Xu**

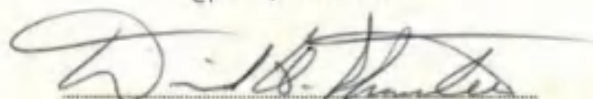
having complied with all conditions prerequisite thereto  
is admitted to the degree of

**Doctor of Philosophy**

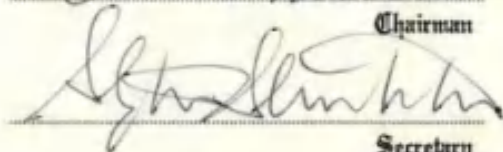
and is entitled to all the Honors, Rights and Privileges  
appertaining to that degree.

Given this **12th** day of **December** 19**94**

For the Trustees



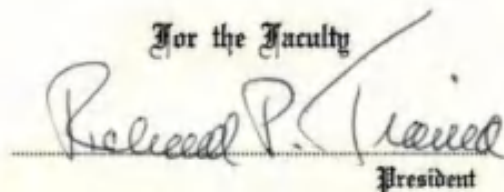
Chairman



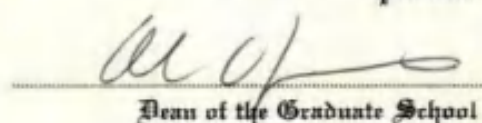
Secretary



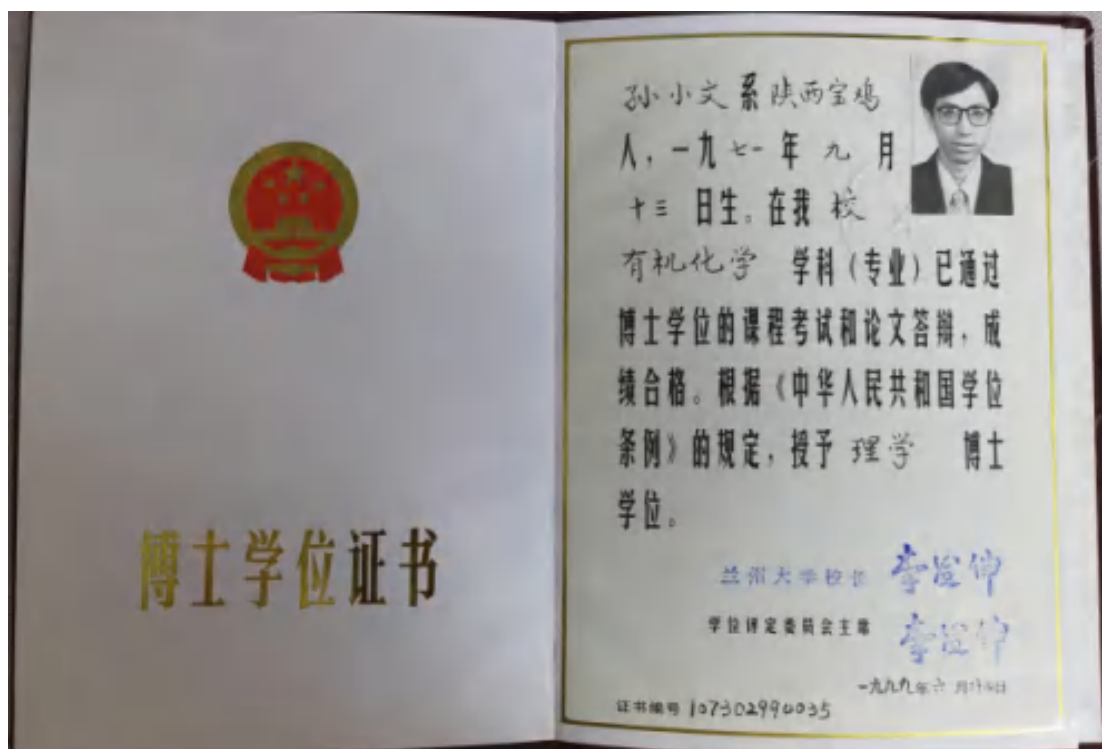
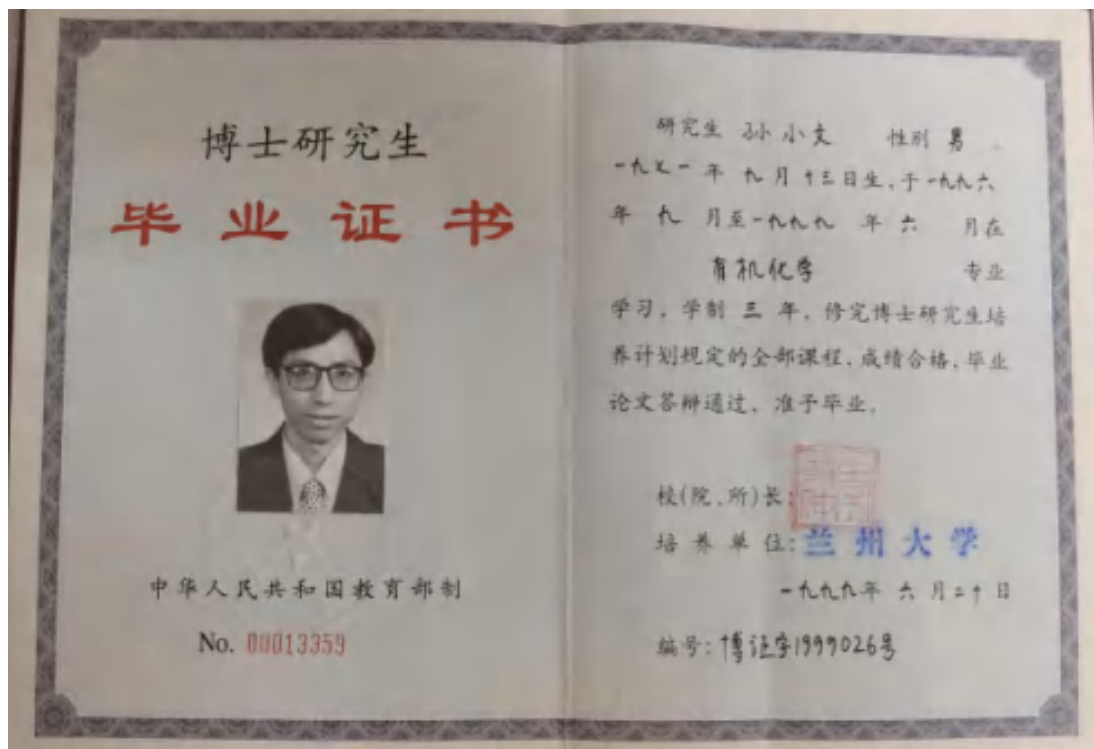
For the Faculty



President



Dean of the Graduate School







華東理工大學  
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY

# 硕士学位证书



秦敬国，男，1979年6月6日生，已完成制药工程领域工程硕士专业学位培养计划。

经华东理工大学学位评定委员会审议，授予其工程硕士学位。

校 长

学位评定委员会主席

曲景平

证书编号：1025132016200647

二〇一六年一月八日

证书号第 3062365 号



# 发明专利证书

发明名称：一种纯化阿拉瑞林的方法

发明人：徐红岩;秦敬国

专利号：ZL 2015 1 0218026.8

专利申请日：2015年05月04日

专利权人：吉尔生化（上海）有限公司;上海吉尔多肽有限公司

地址：200241 上海市闵行区紫月路 519 号

授权公告日：2018年09月07日

授权公告号：CN 104829695 B

本发明经过本局依照中华人民共和国专利法进行审查，决定授予专利权，颁发本证书并在专利登记簿上予以登记。专利权自授权公告之日起生效。

本专利的专利权期限为二十年，自申请日起算。专利权人应当依照专利法及其实施细则规定缴纳年费。本专利的年费应当在每年 05 月 04 日前缴纳。未按照规定缴纳年费的，专利权自应当缴纳年费期满之日起终止。

专利证书记载专利权登记时的法律状况，专利权的转移、质押、无效、终止、恢复和专利权人的姓名或名称、国籍、地址变更等事项记载在专利登记簿上。



局长  
申长雨

申长雨



证书号第 2685001 号



# 发明专利证书

发明名称：一种利用高效液相色谱法分离检测兰瑞肽的方法

发明人：徐红岩;秦敬国

专利号：ZL 2016 1 0189425.0

专利申请日：2016年03月30日

专利权人：吉尔生化（上海）有限公司;上海吉尔多肽有限公司

授权公告日：2017年12月15日

本发明经过本局依照中华人民共和国专利法进行审查，决定授予专利权，颁发本证书并在专利登记簿上予以登记。专利权自授权公告之日起生效。

本专利的专利权期限为二十年，自申请日起算。专利权人应当依照专利法及其实施细则规定缴纳年费。本专利的年费应当在每年03月30日前缴纳。未按照规定缴纳年费的，专利权自应当缴纳年费期满之日起终止。

专利书记载专利权登记时的法律状况。专利权的转移、质押、无效、终止、恢复和专利权人的姓名或名称、国籍、地址变更等事项记载在专利登记簿上。



局长  
申长雨

申长雨



证书号第2715776号



# 发明专利证书

发明名称：一种装填反相高效色谱柱的方法

发明人：秦敬国；徐红岩

专利号：ZL 2016 1 0824067.6

专利申请日：2016年09月13日

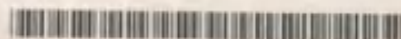
专利权人：吉尔生化（上海）有限公司

授权公告日：2017年11月28日

本发明经过本局依照中华人民共和国专利法进行审查，决定授予专利权，颁发本证书并在专利登记簿上予以登记。专利权自授权公告之日起生效。

本专利的专利权期限为二十年，自申请日起算。专利权人应当依照专利法及其实施细则规定缴纳年费。本专利的年费应当在每年09月13日前缴纳。未按照规定缴纳年费的，专利权自应当缴纳年费期满之日起终止。

专利证书记载专利权登记时的法律状况。专利权的转移、质押、无效、终止、恢复和专利权人的姓名或名称、国籍、地址变更等事项记载在专利登记簿上。



局长  
申长雨

申长雨



# 博士研究生 毕业证书



研究生 刘执坤 性别 男， 1990 年 10 月 05 日生，于  
2017 年 09 月至 2021 年 06 月在 化学工程与技术

专业 全日制 学习，学制 4 年，修完博士研究生培养计划规定的全部课程，  
成绩合格，毕业论文答辩通过，准予毕业。

培养单位： 东南大学

校 长：

张永军

证书编号： 102861202101090276

2021 年 06 月 15 日



東南大學  
SOUTHEAST UNIVERSITY

# 博士学位证书



刘执坤，男，1990年10月5日生。已通过  
化学工程与技术 学科（专业）  
博士学位的课程考试和论文答辩，成绩合格。  
根据《东南大学章程》的规定，授予  
工学 博士学位。

校 长  
学位评定委员会主席

A blue ink signature in cursive script, reading "张 Jian".

证书编号：1028622021000256

二〇二一年六月十六日

# 中共江苏省委人才工作领导小组办公室 江苏省科学技术厅 文件

苏科区发〔2023〕139号

## 关于确定2023年江苏省科技副总项目 人选对象的通知

各设区市委、县（市、区）委人才办，各设区市、县（市、区）科技局，各有关单位：

为深入推进新时代科技强省、人才强省建设，鼓励支持全国高校院所科技人才到江苏企业兼任科技副总，积极推动江苏企业科技创新和产业高质量发展，持续助力我省打造具有全球影响力的产业科技创新中心，根据《关于组织申报2023年江苏省科技副总项目的通知》（苏科区发〔2023〕49号）文件精神，经申报推荐、资格审查、信用审查、网上公示等工作程序，并经省委人才办、省科技厅研究，确定聂运中等1512名科技人才为2023年江苏省科技副总项目入选对象（即为江苏省选聘的第十一批科技副总）。请各地区、各有关单位主动做好各项服务保障工作，积极

项目编号	选聘地区	人才姓名	合作企业	派出单位
FZ20230767	淮安市	唐立	淮安开明未来教育科技有限公司	淮阴师范学院
FZ20230768	淮安市	朱文发	江苏苏益电器股份有限公司	上海工程技术大学
FZ20230769	淮安市	孙新国	淮安市博彦土木工程科学研究院有限公司	淮阴工学院
FZ20230770	淮安市	蒋金龙	江苏澳特邦非金属矿业有限公司	淮阴工学院
FZ20230771	淮安市	刘加朋	江苏儒豪精密机械有限公司	淮阴工学院
FZ20230772	淮安市	李桥	盱眙欧佰特粘土材料有限公司	淮阴师范学院
FZ20230773	淮安市	李彭	江苏龙诚农业发展有限公司	南京财经大学
FZ20230774	淮安市	张亚琴	江苏纳克生物工程有限公司	江苏食品药品职业技术学院
FZ20230775	盐城市	张涛	江苏腾龙石化机械有限公司	淮阴工学院
FZ20230776	盐城市	刘执坤	江苏吉泰肽业科技有限公司	淮阴工学院
FZ20230777	盐城市	余虎力	滨海长兴新能源材料有限公司	盐城师范学院
FZ20230778	盐城市	刘总堂	江苏丰华化学工业有限公司	盐城师范学院
FZ20230779	盐城市	孙英楠	普鑫特新材料科技滨海有限公司	盐城师范学院
FZ20230780	盐城市	张祥胜	江苏海苑食品有限公司	盐城师范学院
FZ20230781	盐城市	周天池	盐城美逸家纺有限公司	盐城工学院
FZ20230782	盐城市	鲁蔚锋	江苏华彩纺织制衣有限公司	南京邮电大学
FZ20230783	盐城市	张听伟	盐城盐聚电子有限公司	南京林业大学
FZ20230784	盐城市	朱金佗	江苏天行阀业有限公司	中国矿业大学
FZ20230785	盐城市	彭敏	江苏同裕阀门有限公司	中国矿业大学
FZ20230786	盐城市	朱文远	海森印刷科技滨海有限公司	南京林业大学
FZ20230787	盐城市	陈立根	江苏中正生化股份有限公司	盐城工学院
FZ20230788	盐城市	由飞飞	江苏泽昊新材料有限公司	盐城工学院







# 硕士学位证书

游庆红系江苏  
人，一九七六年四月  
十三日生。在我校



生物化工 学科(专业)已通过  
硕士学位的课程考试和论文答辩，成  
绩合格。根据《中华人民共和国学位  
条例》的规定，授予 工学 硕士  
学位。

南京工业大学

欧阳宇凯

学位评定委员会主席

二〇〇三 年 六 月 二十三日

证书编号 102913030082

# 江苏省高级专业技术资格 证书

此证表明持证人具有担任相应专业技术职务的任职资格

姓 名：游庆红

性 别：男

出生年月：1976-04-13

身份证号：321028197604130812

工作单位：淮阴工学院



评委会名称：江苏省淮阴工学院教师高级专业技术资格评审委员会

资格名称：教授

系列(专业)：高等学校教师

专业(学科)：食品科学与工程

证书号：233200004261120011

取得资格时间：2023-11-17

文件号：淮工人〔2023〕131号



在线证书信息

盖签发单位电子印章

附件14-袁君副教授职称证书

# 江苏省高级专业技术资格 证书

此证表明持证人具有担任相应专业技术职务的任职资格

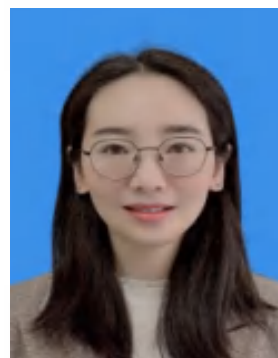
姓 名：袁君

性 别：女

出生年月：1987-12-29

身份证号：411322198712292047

工作单位：淮阴工学院



评委会名称：江苏省淮阴工学院教师高级专业技术资格评审委员会

资格名称： 副教授

系列(专业)：高校教师系列

专业(学科)：药学

证书号： 223200004261220031

取得资格时间： 2022-07-28

文件号： 淮工人〔2022〕106号



在线证书信息

盖签发单位电子印章



# 中国药科大学 博士学位证书

证书编号：1031622016000050



研究生 袁君 性别女，一九八七年

十二月二十九日生，在 生药学

专业已通过博士学位的课程考试和论文答辩，成绩合格。根据《中华人民共和国学位条例》的规定，授予 理学 博士学位。

二〇一六年 六月 三十日

校长：

朱戎法



附件15-杨勇博士学位和副教授职称证书



经江苏省淮阴工学院教师高级专业技术资格评审委员会于2020年8月10日评审,杨勇已具备副教授资格。

公布文号: 淮工院〔2020〕93号

