MEDICILON
美迪西

TPD&RIPTAC研发服务平台

• PROTAC　　• 分子胶　　• RIPTAC

靶向蛋白降解（TPD）技术是一种利用细胞内蛋白酶体或溶酶体系统清除致病蛋白的新型治疗策略。与传统治疗方法相比，TPD具有作用于“不可成药”靶点、克服耐药性及高选择性等优势。其中，PROTAC和分子胶是TPD的代表性技术，在E3连接酶拓展、接头设计及递送系统等方面均取得重大进展。PROTAC与分子胶不仅能够靶向关键癌蛋白、克服耐药，还可通过调节免疫反应发挥治疗作用，展现出广阔的临床应用前景。

美迪西解决方案

美迪西TPD药物研发服务平台汇总了当前流行的热门的靶标蛋白配体；建立了广泛的热门靶向蛋白高度亲和力小分子及小分子片段化合物库，广泛的E3连接酶高度亲和力的小分子及小分子片段；建立了PROTAC Linker库。平台覆盖PROTAC、分子胶等新型靶向蛋白降解分子。这些积累的化合物库可以帮助客户快速高效地合成大量高活性PROTAC分子，极大地加速采用PROTAC技术进行的药物研发进程。除了快速合成之外，美迪西可以为客户提供PROTAC体内外药效评价、药代动力学研究和安全性评价等服务。截至2026年9月，美迪西已成功助力**8**个PROTAC药物获批临床，另外有多个TPD药物项目在研。

设计合成

美迪西有着多年的PROTAC合成经验，拥有300余名专业化学家团队，具备10年以上PROTAC与分子胶研发经验，并已开展RIPTAC等新型双功能分子相关研究。美迪西汇总了当前热门的多种POI配体，不同组织类型的E3 Ligase配体，并且建立了含800余种先进连接分子的Linker库；E3连接酶配体库涵盖200余种配体，包括Cereblon、VHL、MDM2、IAP等。已设计并合成多个新型E3连接酶配体，设计新型母体杂环结构，增加化合物的细胞渗透性和口服生物利用度，同时降低潜在的心脏毒性。此外，美迪西成熟的计算机辅助药物设计技术平台，大大提高设计合成质量和效率。

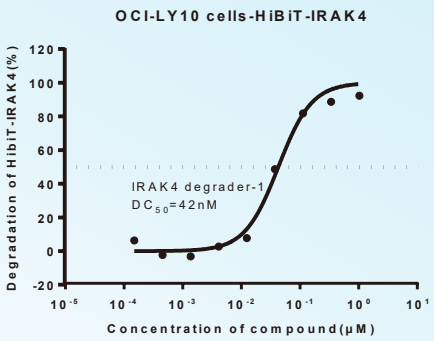
美迪西已经验证的靶点有：

IRAK4, AR, ER, IKZF1, IKZF2, IKZF3, BTK, EGFR, BRD4, BCL-xL, CDK4, CDK6, CDK9, PLK1, CDK1/2, SMARCA2, SMARCA4, AKT, ALK, STAT3, SHP2, FGFR1, FGFR2, KRAS G12C, KRAS G12D, NTRK, TRK, GSPT1, RSK, AURKA/MYC等。

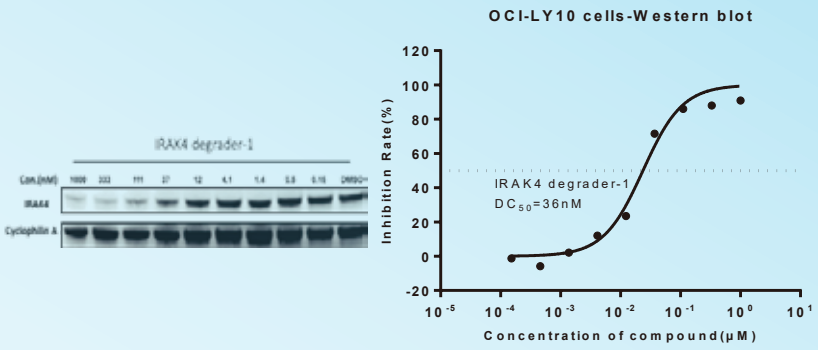
体外药理药效研究——

案例分享

HiBiT-标签-POI 稳转细胞株高通量筛选：利用基因敲入技术构建的“内源蛋白-HiBiT”稳转株细胞，对PROTAC分子进行高通量筛选，计算DC_{50}值。

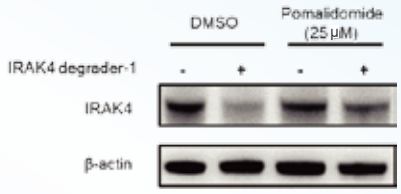


Percentage degradation of HiBiT-IRAK4 in HiBiT-IRAK4 overexpression OCI-LY10 cells.

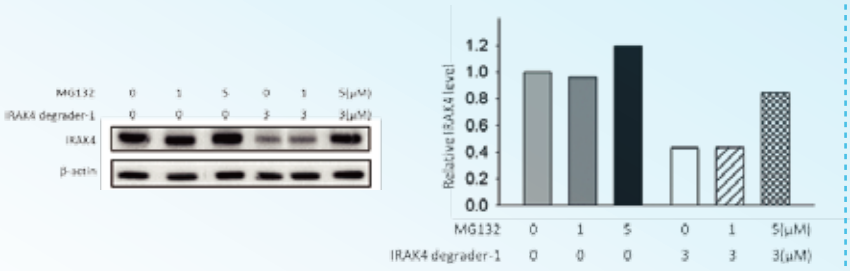


Western blot of anti-IRAK4 on OCI-LY10 cells treated with IRAK4 degrader-1.

Western Blot或者In-cell Western：通过WB实验检测初筛到的PROTAC分子对靶标蛋白的降解能力，分析DC_{50}值。

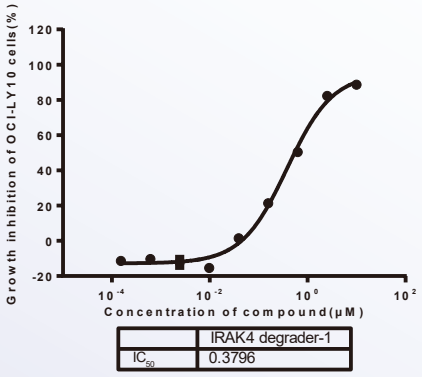


Pomalidomide (CRBN binder) competition experiment show that IRAK4 degrader-1 degrades IRAK4 through CRBN.

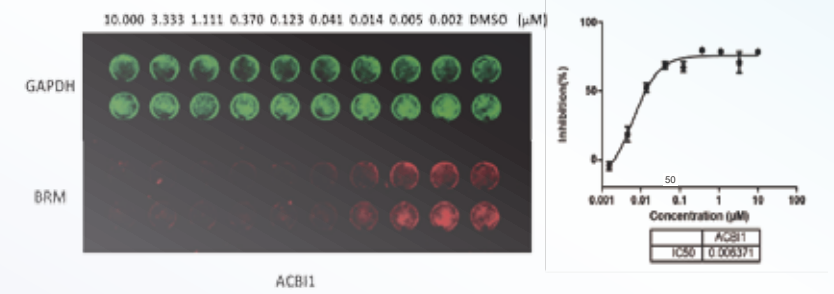


MG132 inhibition experiment show that IRAK4 degrader-1 degrades IRAK4 through proteasome pathway.

细胞毒性实验（CCK-8或CTG法）：检测上述筛选到PROTAC对癌细胞增殖抑制能力，分析IC_{50}值。



Growth inhibition effect of IRAK4 degrader-1 on OCI-LY10 cells.

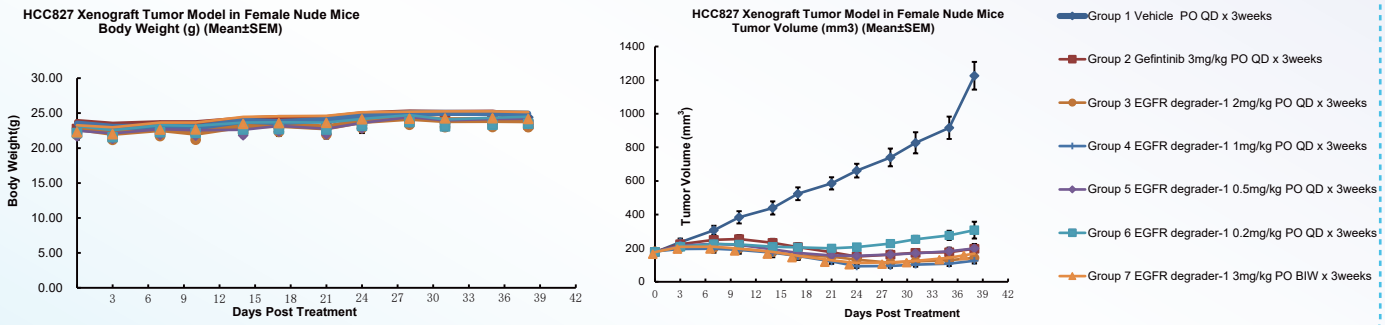


In cell Western of BRM show that ACBI1 (BRM degrader) degrades BRM in dose response manner.

美迪西 TPD & RIPTAC 研发服务平台

体内药理药效研究

美迪西药理药效部紧跟行业发展与市场需求，不断完善创新，经过多年的经验累积，多方验证和长期实践考验，建立了完善的动物模型库，可根据客户的需求提供各种有效的动物模型，用来检测药物的有效性。实验动物有非人灵长类动物、犬、大小鼠、兔、豚鼠、小型猪等种类。**美迪西已建立近1100种药效评价模型，其中肿瘤模型约800种，非肿瘤模型约300种，为多种创新疗法赋能。**



In vivo efficacy study of HCC827 model (PROTAC EGFR degrader-1 & positive control Gefitinib)

药代动力学评价

美迪西DMPK团队，通过TPD技术原理，结合研发案例，利用完善的体外 ADME、体内PK测试平台，在小分子化合物研究基础上，建立起一套关于TPD药物的筛选和IND评价体系，关注药物的溶解度、渗透性、代谢稳定性、代谢产物鉴定与体内PK研究等，帮助客户快速推进TPD药物的研发。

案例分享

ARD-2051 是密歇根大学王少萌教授团队报道的一种口服有效的雄激素受体 (AR) PROTAC 降解剂。**美迪西为该研究提供了体外 ADME 评价（包括肝微粒体稳定性、血浆稳定性、血浆蛋白结合和 CYP 抑制）以及小鼠、大鼠和犬的药代动力学研究服务。**

体外数据显示，ARD-2051 在五个种属（人、小鼠、大鼠、犬、猴）中均表现出优异的肝微粒体和血浆稳定性（$T_{1/2}$分别 >60 min 和 >120 min），血浆蛋白结合率为 99.1%-99.3%，且在最高 10 μM 浓度下对测试的 CYP 亚型均无显著抑制。

	Liver Microsomal Stability	Hepatocyte Stability	Plasma Stability	Plasma Protein Binding
Species	$T_{1/2}$ (minutes)			(%)
Mouse	>60	>120	>120	99.2
Rat	>60	>120	>120	99.1
Dog	>60	>120	>120	99.3
Monkey	>60	>120	>120	99.2
Human	>60	>120	>120	99.1

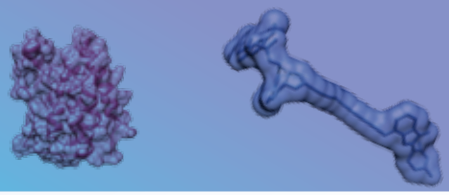
Liver Microsome Metabolic Stability, Plasma Stability, & Plasma Protein Binding in 5 Species[1]

体内 PK 数据显示，ARD-2051 在小鼠、大鼠和犬中均具有良好的口服暴露，口服生物利用度分别为 53%、82% 和 46%。

	Route	Dose (mg/kg)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (h*mg/ml)	Cl (ml/min/kg)	Vss (L/kg)	Route	Dose	$T_{1/2}$ (h)	C_{max} (mg/ml)	AUC_{0-t} (h*mg/ml)	F(%)
Male ICD Mouse	IV	2	5	8846	3.7	1.3	PO	5	4.9	1476	11684	53
Male SD Rat	IV	1	2.1	1563	10.2	1.3	PO	10	3.9	1473	12781	82
Male Beagle Dog	IV	1	8.9	3235	4.6	2.8	PO	3	3.4	294	4464	46

Summary of PK Data for ARD-2051 in Mouse, Rat, and Dog[1]

美迪西 TPD & RIPTAC 研发服务平台



案例分享

ERD-3111 是密歇根大学王少萌教授团队报道的一种口服有效的雌激素受体 (ERα) PROTAC 降解剂。**美迪西为该研究提供了大鼠、小鼠和犬的药代动力学研究服务，以及 CYP 酶抑制和 Caco-2 渗透性评价服务。**

CYP 抑制实验显示，ERD-3111 在最高 10 μM 浓度下对测试的 CYP 亚型均无显著抑制。

liver microsomal stability $T_{1/2}$ (min)		hERG inhibition	CYP inhibition IC_{50} (μM)		
human	rat	IC_{50}(μM)	1A2/2C8/2C9/2C19/2D6	3A4 (Midazolam)	3A4 (Testosterone)
>60	>60	>30	>10	>10	>10

Metabolic Stability and Safety Profiling of ERD-3111[2]

PK 数据显示，ERD-3111 在大鼠、小鼠和犬中均表现出低清除率、良好的口服暴露和较高的口服生物利用度：大鼠清除率为 7.4 mL/min/kg，口服生物利用度为 20%；小鼠清除率为 5.7 mL/min/kg，口服生物利用度为 42%；犬清除率为 11.0 mL/min/kg，口服生物利用度为 66%。在大鼠中，相同 3 mg/kg 口服剂量下，ERD-3111 的 C_{max} 和 AUC 分别为 ARV-471 的 3 倍和 5.4 倍。

Compound	Species	IV/PO (mg/kg)	V_{ss} (L/kg)	Cl (mL/min/kg)	$T_{1/2}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC (h*ng/mL)	F (%)
ERD-3111	rat	1/3	1.3	7.4	4.0	141.1	1317	20
	mouse	1/3	3.2	5.7	6.4	260	3366	42
	dog	0.5/1	5.2	11.0	7.9	87	937	66
ARV-471	rat	1/3	2.4	18.6	4.0	46.5	244	10
	mouse	1/3	1.8	21.9	2.5	156.3	684	31

Summary of the PK Profiles for ERD-3111 and ARV-471[2]

总结

美迪西TPD药物研发服务平台不仅包含设计合成PROTAC和进行PROTAC的体外活性研究，还能对PROTAC进行动物体内药效检测、药代动力学研究和安全性评价等，并汇总实验结果和材料进行IND申报，以助力客户加快PROTAC药物的研发进程。在分子胶领域，美迪西已构建覆盖分子胶药物临床前研发的服务平台，支持分子胶等TPD药物关键中间体的合成优化与应用，持续推进靶向蛋白降解药物在多靶点、多适应症领域的研发。公司将“新型分子胶蛋白降解技术研究与应用”列为重点研发项目，持续完善分子胶发现引擎建设，集成虚拟筛选、表型筛选与基于亲和力的质谱筛选等方法。此外，平台同时覆盖RIPTAC等新型双功能分子。RIPTAC通过诱导靶蛋白与必需蛋白形成三元复合物，抑制必需蛋白功能，进而诱导细胞死亡。美迪西已支持约10个RIPTAC研发项目。

美迪西助力项目举例 ——

GT818
标新生物
FDA/NMPA approval
Advanced cancer, Solid tumor

GT929
标新生物
FDA/NMPA approval
Non-Hodgkin Lymphoma, Hematologic Neoplasms

XNW34017
信诺维
NMPA approval
Liver Cancer, mCRPC

GT919
标新生物
FDA/NMPA approval
POEMS Syndrome, Multiple Myeloma, Hematologic Neoplasms

CG001419
睿跃生物
NMPA approval
Solid tumor, Brain metastases, Hepatocellular Carcinoma

上海美迪西生物医药股份有限公司

地址：上海市浦东新区川大路585号　　电子邮箱：marketing@medicilon.com
电话：+86 (21) 5859-1500　　服务热线：400-780-8018　　网址：www.medicilon.com.cn