**项目名称：银杏二萜内酯强效应组合物的发明及制备关键技术与应用**

**提名者：**中华中医药学会

**提名意见：**

我单位认真审阅了该项目推荐材料，确认全部材料真实有效，相关栏目均符合填写要求。

该项目（1）从银杏叶中发现了强活性的新化合物银杏二萜内酯K，具有显著的拮抗PAF诱导的血小板聚集和促进神经修复作用；发明了效应最佳的银杏二萜内酯A、B、K三个成分组合比例范围，为银杏二萜内酯及其制剂的研制奠定了技术基础；（2）发明了银杏二萜内酯A、B、K组合物的选择性提取精制工艺，充分富集有效部位并去除影响产品安全性的成分，定向选择性制备二萜内酯成分最佳比例范围组合；建立了各成分全程、精确的上下限质量标准和安全性控制体系，保证了产品的质量稳定均一、安全、有效；（3）以PAF受体为靶点发明研制了上市新药--银杏二萜内酯及其注射液。多项临床研究、人体药代等研究证实，治疗缺血性脑卒中高效、安全，与现有银杏叶提取物注射剂相比，成分明确、机制清晰、疗效更优、药物经济学价值更高。

该项目相关技术已获得11件中国发明专利授权。2012年，银杏二萜内酯及其注射液获批新药证书和生产批件，为缺血性脑卒中的治疗提供了同时具有抗血小板和神经保护效应的创新药物，且未发现增加出血风险，被评为“2012年中国十大重磅处方药”首位，2014年被评为“国家重点新产品”， 2017年作为创新药谈判品种列入国家医保目录，获2017年度中华中医药学会科技进步一等奖，取得了显著的社会和经济效益。

提名该项目为国家技术发明奖二等奖。

**项目简介**

血小板活化因子（PAF）是血小板聚集的第三条途径，同时，PAF还可引起卒中后炎症级联反应，造成继发性损伤。因此，拮抗PAF受体对缺血性脑卒中的治疗具有显著的临床意义。

银杏二萜内酯类成分一直被认为是强效的天然PAF受体拮抗剂，国内外均开展了深入研究和新药研发，但由于各成分的药效作用强弱及成分协同作用等问题尚不明确，以及缺乏效应最佳二萜内酯类成分组合的制备工艺等原因，在本项目产品获批上市前，尚无银杏二萜内酯药物上市。

针对以上难题，项目组对银杏二萜内酯及其制备关键技术进行了长期、系统的研究，完成了系列的技术创新与发明，成功研制上市了创新药物银杏二萜内酯及其注射液。

1. 在国际上首次发现了强活性的新化合物银杏二萜内酯K，具有显著的拮抗PAF诱导的血小板聚集和促进神经修复作用；从拮抗PAF受体改善脑血循环与神经保护双重效应出发，**发明了效应最佳的银杏二萜内酯A、B、K三个成分组合比例范围，为银杏二萜内酯及其制剂的研制奠定了技术基础。**

2. **发明了银杏二萜内酯A、B、K组合物的选择性提取精制工艺**，充分富集有效部位并去除影响产品安全性的成分，定向选择性制备二萜内酯成分最佳比例范围组合，银杏二萜内酯A、B、K总含量高于98%，且比例范围基本固定，同时最大限度地去除了毒性成分-银杏酸（低于0.03ppm）；**建立了各成分全程、精确的上下限质量标准和安全性控制体系**，解决了银杏叶中三种成分含量参差不齐以及制备过程中转移率不同、难以重现最佳比例范围的难题，**保证了产品的质量稳定均一、安全、有效**。

3. **以PAF受体为靶点研制发明了上市新药--银杏二萜内酯及其注射液**。系统阐明了银杏二萜内酯最佳比例范围组合物治疗缺血性脑卒中双靶点、多通路的分子机制，并全面解析了其缺血状态脑内暴露量高、体内不易蓄积、联合用药风险低等体内作用特点；多项临床研究、人体药代等研究证实**，治疗缺血性脑卒中高效、安全，与现有银杏叶提取物注射剂相比，成分明确、机制清晰、疗效更优、药物经济学价值更高。**

项目相关技术已获得11件中国发明专利授权。2012年，银杏二萜内酯及其注射液获得了新药证书和生产批件，为缺血性脑卒中的临床治疗提供了同时具有抗血小板和神经保护效应的创新药物，且未发现增加出血风险；在广州第68届全国药交会上被评为“2012年中国十大重磅处方药”首位；2014年被评为“国家重点新产品”；2017年作为创新药谈判品种列入国家医保目录；2017年销售额突破3亿元，累计销售4.37亿元；是现代中药的创制的一个成功范例，对中药有效部位新药的研制和基于靶点的中药新药创制具有示范意义。此外，依托项目成果，还研制开发了滴丸、粉针等系列剂型，将更好地造福广大患者。

**客观评价**

围绕科技创新点的创造性、先进性、应用效果和对行业科技进步的作用的客观评价：

**1.** 为进一步评价银杏二萜内酯葡胺注射液上市后扩大用药人群范围对缺血性脑卒中患者的临床安全性，于2013年6月至2014年12月北京中医药大学东直门医院、南京大学医学院附属鼓楼医院等82家临床单位组织开展了6300例上市后临床安全性再评价研究，**临床研究结果由项目负责人**北京中医药大学东直门医院**高颖教授发表于《中国中药杂志》2017年第24期**，研究结果为：共发生29例不良反应，**ADR发生率为0.46%，其中86.21%为轻度一过性**，停药后可自行恢复，其中有4339例与抗血小板药物联用，**未见出血风险增加。**整体不良反应发生率较低且风险可控。

**2.** 为评价银杏二萜内酯葡胺注射液与银杏叶提取物注射液（金纳多®）治疗缺血性脑卒中的经济性， 2013年7月至2014年4月天津中医药大学第一附属医院组织哈尔滨、天津、成都等10个城市14 所医院完成了1000 例药物经济学评价研究，**临床研究结果由北京大学中国卫生经济研究中心刘国恩教授发表于《中国药物经济学》2017年第12期**，研究结果为：银杏二萜内酯葡胺注射液在改善患者 NIHSS 评分，提高改良 Rankin 评分 0～1 分患者的比例，降低抑郁障碍、焦虑障碍发生率，以及 QALYs 方面，**均优于金纳多注射液**，且增量成本-效用比低于世界卫生组织（WHO）所建议的三倍人均 GDP 的阈值，**更具有药物经济学价值。**

**3.** 2016年5月，**工信部国家重大科技成果转化项目“缺血性中风治疗药物银杏二萜内酯葡胺注射液的研制开发及产业化”项目通过验收，验收意见认为：**“项目实施过程中对产品进行了研究，在药品质量、物质基础、作用机制等方面进行全面深入的研究，获得了银杏二萜内酯葡胺注射液新药证书和生产批件，为**最新一代银杏内酯类注射液，具有示范性和引领性。整体技术水平处于国内外领先水平**，具有良好的经济效益和社会效益。”

**4.** 2017年11月，**中国中医药文献检索中心南京分中心项目****查新结论**（报告编号：N03K1711157）认为：“国内外未见研究与本委托课题相同的银杏二萜内酯效应组合物的发明及制备关键技术与应用的文献报道。”；“除本委托课题外，**国内外均未见研究GA、GB、GK成分组合协同增效的最佳比例范围的文献报道；未见研究银杏二萜内酯成分组合物的选择性制备工艺，建立了质量控制标准的文献报道；未见研究银杏二萜内酯及其注射液新药的文献报道**。”

**5.** 2017年11月，中华中医药学会鉴于“缺血性脑卒中治疗创新药物银杏二萜内酯葡胺注射液的研制及产业化”项目在“中医药科学技术创新，应用推广先进科学技术成果”等方面作出的突出贡献（来源：《中华中医药学会科学技术奖奖励办法》），**授予该项目2017年度中华中医药学会科技奖一等奖**。

**6.** 2018年1月，“银杏二萜内酯强效应组合物的发明及制备关键技术与应用”项目通过江苏省经济和信息化委员会新技术鉴定，并受到陈凯先院士为主任委员的与会专家的高度评价，鉴定意见认为：“该项目在中药药效成分发现和新药创制上实现了多项创新，**在国际上处于领先水平**，**为缺血性脑卒中的治疗提供了同时具有抗血小板和神经保护效应的创新药物，未发现增加出血风险**，**是创新中药研制的一个成功范例，对中药有效部位新药的研制和基于靶点的中药新药创制具有示范意义**，具有良好的推广应用前景和较大的社会经济效益。”。

**推广应用情况**

2012年，经CFDA批准，银杏二萜内酯及其注射液获得了新药证书和生产批件，为缺血性脑卒中的临床治疗提供了同时具有抗血小板和神经保护效应创新药物，且未发现增加出血风险。在广州第68届全国药交会上评为“2012年中国十大重磅处方药”首位，2014年被评为“国家重点新产品”。

2013年—2017年，银杏二萜内酯葡胺注射液列入江苏、四川、山西3省医保目录，列入河北省新农合目录，2017年进入国家医保目录（创新药谈判品种），已在全国199个城市，1000余家二、三级医院临床应用，为脑卒中的治疗发挥了重要作用，2017年销售突破3亿元，累计实现销售4.37亿元。

**主要知识产权证明目录**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 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 | 发明专利有效状态 |
| 发明  专利 | 银杏内酯K及其复合物及其制备方法与用途 | 中国 | ZL201010528887.3 | 2013-7-17 | 1234493 | 江苏康缘药业股份有限公司 | 肖伟、戴翔翎、凌娅、李明慧、丁岗、章晨峰 | 有效 |
| 发明  专利 | 一种银杏内酯注射液的质量控制方法 | 中国 | ZL200810130821.1 | 2014-1-15 | 1336126 | 江苏康缘药业股份有限公司 | 肖伟、戴翔翎、凌娅、王振中、毕宇安、尚强、邹艳萍、章晨峰 | 有效 |
| 发明  专利 | 一种银杏内酯药物制剂的质量控制方法 | 中国 | ZL200810130827.9 | 2012-5-23 | 953557 | 江苏康缘药业股份有限公司 | 肖伟、戴翔翎、凌娅、王振中、毕宇安、尚强、邹艳萍、章晨峰 | 有效 |
| 发明  专利 | 银杏内酯化合物及其制备方法和含有该化合物的药物组合物 | 中国 | ZL02128965.4 | 2006-5-31 | 266382 | 江苏康缘药业股份有限公司 | 楼凤昌、肖伟、王颖、戴翔翎、盛龙生、凌娅、李明慧、毕宇安 | 有效 |
| 发明  专利 | 含有银杏内酯的制剂及其制备工艺 | 中国 | ZL02128962.X | 2006-10-18 | 289101 | 江苏康缘药业股份有限公司 | 楼凤昌、肖伟、戴翔翎、凌娅、李明慧、王颖、毕宇安 | 有效 |
| 发明  专利 | 银杏内酯原料的指纹图谱质量检测方法 | 中国 | ZL200610086424.X | 2008-7-9 | 410571 | 江苏康缘药业股份有限公司 | 楼凤昌、肖伟、戴翔翎、王颖、凌娅、李明慧、毕宇安 | 有效 |
| 发明  专利 | 一种药物组合物滴丸及其制备方法和质量检测方法 | 中国 | ZL200710176784.3 | 2011-5-4 | 772321 | 江苏康缘药业股份有限公司 | 萧伟、戴翔翎、凌娅、王振中、吴云、章晨峰 | 有效 |
| 发明  专利 | 一种药物组合物滴丸及其制备方法和质量检测方法 | 香港 | HK09108080.5 | 2011-8-2 | HK1129069 | 江苏康缘药业股份有限公司 | 萧伟、戴翔翎、凌娅、王振中、吴云、章晨峰 | 有效 |
| 发明  专利 | 一种银杏内酯B的分离纯化方法 | 中国 | ZL201410195200.7 | 2017-5-17 | 2490470 | 江苏康缘药业股份有限公司 | 萧伟、王振中、李雪峰、徐振秋、章晨峰、徐丰果、于丹 | 有效 |
| 发明  专利 | 一种注射用银杏二萜内酯的含量测定方法 | 中国 | ZL201410235580.2 | 2017-7-25 | 2562925 | 江苏康缘药业股份有限公司 | 萧伟、王振中、毕宇安、孙永成、万琴、伍清龙、于丹 | 有效 |

**主要完成人情况**

姓名：肖伟

排名：1

行政职务：董事长

技术职称：研究员

工作单位：江苏康缘药业股份有限公司

完成单位：中国药科大学

对本项目贡献：发明了效应最佳的GA、GB、GK三个成分组合及其比例范围（发明点一）；发明了选择性提取精制工艺，并指导建立了生产全过程的质控体系（发明点二）；组织完成了Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期等多项临床研究、作用机制、体内药代特征等基础研究以及产业化放大研究（发明点三）。发表论文26篇，其中SCI论文9篇，获中华中医药学会科技进步一等奖1项。

姓名：楼凤昌

排名：2

行政职务：无

技术职称：教授

工作单位：中国药科大学

完成单位：中国药科大学

对本项目贡献：在国内率先建立并应用LC/DAD/ESI/MS分析法，对银杏内酯提取物中的微量化学成分进行分析与结构鉴定，发现了新的银杏二萜内酯类化合物银杏内酯K和L，其中银杏内酯K具有显著的拮抗PAF诱导的血小板聚集作用（发明点一）；研制了低成本、无污染的工艺流程，制备高纯度的银杏总内酯原料，指导银杏二萜内酯原料及其注射液的质量标准研究（发明点二）；在国内率先开展了银杏总内酯用于缺血性脑卒中防治的应用研究（发明点三）。发表论文3篇，获授权发明专利3件。

姓名：凌娅

排名：3

行政职务：副董事长

技术职称：研究员

工作单位：江苏康缘药业股份有限公司

完成单位：江苏康缘药业股份有限公司

对本项目贡献：参与完成新化合物银杏内酯K的发现工作（发明点一）；负责完成产业化工艺和质量标准研究（发明点二）； 协助组织完成了产品的临床研究（发明点三）。发表论文2篇，获授权发明专利8件。

姓名：阿基业

排名：4

行政职务：支部书记

技术职称：研究员

工作单位：中国药科大学

完成单位：中国药科大学

对本项目贡献：采用多成分整合药代动力学特征探索技术、生理-病理模型药代特征比对技术、病理模型代谢组学辨析等技术，阐明了银杏二萜内酯葡胺注射液体内无蓄积、主要有效成分在缺血状态脑内暴露水平更高从而改善体内能量代谢等药代特征，为制定临床用法用量提供了实验基础（发明点三）。发表学术论文3篇。

姓名：胡刚

排名：5

行政职务：校长

技术职称：教授

工作单位：南京中医药大学

完成单位：南京医科大学

对本项目贡献：明确了银杏内酯K对脑缺血再灌注损伤的保护作用，并阐明了银杏内酯K的作用靶点与机制，明确了银杏二萜内酯葡胺注射液对大鼠缺血性脑卒中损伤具有保护作用（发明点三）。发表学术论文1篇、指导学位论文1篇。

姓名：马舒伟

排名：6

行政职务：教学主管

技术职称：副教授

工作单位：浙江医药高等专科学校

完成单位：齐齐哈尔大学

对本项目贡献：完成银杏二萜内酯各成分的转运方式研究，完成银杏内酯K对脑缺血的保护作用研究，以及对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用研究（发明点一）。发表论文7篇，其中SCI论文5篇。

**完成人合作关系说明**

“银杏二萜内酯强效应组合物的发明及制备关键技术与应用”项目申报2018年度国家技术发明奖，根据项目贡献大小，完成人及排序如下：肖伟（中国药科大学）、楼凤昌（中国药科大学）、凌娅（江苏康缘药业股份有限公司）、阿基业（中国药科大学）、胡刚（南京医科大学）、马舒伟（齐齐哈尔大学）。

1、项目第一完成人为肖伟，建立了融合基础研究、新药开发和上市后深入研究的多学科交叉研究团队，作为项目负责人主持完成了与本项目成果直接相关的2项863计划项目和1项国家重大科技成果转化项目，发明了效应最佳的银杏二萜内酯A、B、K三个成分组合及其比例范围；发明了选择性提取精制工艺，建立了生产全过程的质控体系，并组织完成了Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期临床等多项临床研究，为银杏二萜内酯及其注射液通过CFDA药品注册和获批上市做出了最直接的贡献；产品获批上市后又分别联合本项目其他完成人，组织开展了多项基础研究，阐明了其作用机制和药代特征，为临床用药提供了重要支撑。先后发表论文26篇，其中SCI论文9篇，获授权发明专利8件，获中华中医药学会科技进步一等奖1项。

2、项目第二完成人楼凤昌教授，在国内率先建立并应用LC/DAD/ESI/MS分析法，对银杏内酯提取物中的微量化学成分进行分析与结构鉴定，发现了新的银杏二萜内酯类化合物银杏内酯K和L，其中银杏内酯K具有显著的拮抗PAF诱导的血小板聚集作用；研制了低成本、无污染的工艺流程，制备高纯度的银杏总内酯，为银杏二萜内酯的工艺研究奠定了基础；与第一完成人肖伟和第三完成人凌娅共同完成了银杏二萜内酯原料及其注射液的制备工艺和质量标准研究；先后发表论文3篇，获授权发明专利3件。

3、项目第三完成人凌娅研究员，是银杏二萜内酯原料及其注射液产业化工艺和质量标准研究的具体负责人，在第一完成人肖伟研究员和第二完成人楼凤昌教授的共同或分别指导下，完成了银杏二萜内酯原料及其注射液的制备工艺和质量标准研究；协助第一完成人肖伟研究员组织完成了银杏二萜内酯葡胺注射液的临床研究；在第二完成人楼凤昌教授的指导下，参与了新化合物银杏内酯K的发现工作；先后发表论文2篇，获授权发明专利8件。

4、项目第四完成人阿基业教授，与肖伟研究员团队在中药复杂体系的药代动力学领域开展了多年合作，在本项目中采用了多成分整合药代动力学特征探索技术、生理-病理模型药代特征比对技术、病理模型代谢组学辨析等技术，阐明了银杏二萜内酯葡胺注射液液体内无蓄积、主要有效成分在缺血状态脑内暴露水平更高从而改善体内能量代谢等药代特征，为制定临床用法用量提供了实验基础，发表SCI论文3篇。

5、项目第五完成人胡刚教授，与肖伟研究员团队在银杏二萜内酯的药效和作用机制上开展了深入合作，在银杏二萜内酯对缺血再灌注损伤的保护作用，银杏内酯K对脑缺血再灌注损伤的保护作用，银杏内酯K的作用靶点与机制等方面均有合作。通过相关基础研究解析了银杏二萜内酯的作用特点及机制，发表学术论文1篇、指导学位论文1篇。

6、项目第六完成人马舒伟副教授，致力于中药小分子化合物独特的作用机制研究，在肖伟研究员及其团队的协助下，对银杏二萜内酯各成分的转运方式、银杏内酯K对脑缺血的保护作用以及对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用进行了深入研究，发表论文7篇，其中SCI论文5篇。