技术发明奖公示样本:

|  |  |
| --- | --- |
| 项目名称 | 纳米淋巴靶向给药体系的构建与研究 |
| 提名者 | 专家姓名：王淑君工作单位：沈阳药科大学职称：教授学科专业：药剂学 |
| 提名意见 | 我单位认真审阅了该项目提名书及附件材料，确认全部材料真实有效，相关内容符合辽宁省科学技术奖的提名要求。该项目主要解决了制约我国肿瘤术中淋巴结可视化诊疗的瓶颈问题之一：临床上缺乏安全、快速、有效的淋巴示踪剂的问题。作为肿瘤术中诊疗 1 类新药，本项目质量及技术均达到国内领先水平，极大地促进了该领域的技术创新。首次将传统小分子抗肿瘤药物应用于肿瘤术中诊疗淋巴示踪，兼具抗癌和示踪的双重功能，克服了先前上市的淋巴示踪剂的缺陷，并在临床试验中展示出极佳的示踪效果。项目与企业签订了 2500 万的开发与技术研究委托协议，临床试验结果得到世界甲状腺癌大会的邀请和认可，并大有潜力改变部分肿瘤淋巴结清扫的临床指南。另外，本项纳米制剂技术应用在其它产品中，取得了巨大的经济效益。此外，本项目创新性地将纳米技术与淋巴靶向技术等相结合，探索了纳米晶系统的淋巴靶向机制，为研发新产品提供了先进理论和新方法。目前正在开展多个适应症的多中心临床试验，为医务人员解决肿瘤术中淋巴结识别清扫困难、器官误伤等问题，实现个体化淋巴结清扫，最大限度的保护患者正常组织器官，大大提高肿瘤患者的愈后并降低患者淋巴转移风险，延长肿瘤患者的生命，极大地促进和推动我国用于肿瘤术中淋巴结可视化诊疗药物制剂的研发和创新。本品在国内外均未上市，目前国内除胃癌外，所有市场均为空白，可见本品市场容量巨大，具有极强的市场竞争。我单位认真审阅了该项目提名书及附件材料，确认全部材料真实有效，相关内容符合辽宁省科学技术奖的提名要求。提名项目为辽宁省技术发明奖一等奖。 |
| 项目简介 | 1. **研发背景**

淋巴系统在肿瘤转移等重大疾病的诊断和治疗方面起到了关键的作用，**淋巴靶向作为靶向治疗中一个关键领域越来越受到重视**。但是淋巴系统靶向涉及到复杂的生理环境，而且靶向机制还有待进一步的阐明，因此淋巴靶向作为科研领域的研发热点，上市的产品屈指可数。本项目属于药学领域生物药剂学科，**立足解决制约我国肿瘤术中淋巴结可视化诊疗的瓶颈问题之一：临床上缺乏安全、快速、有效、多功能的淋巴示踪剂的问题。通过承担国家“重大新药创制”科技重大专项项目，以临床常用小分子抗肿瘤药物为突破口，在国内首次成功研制了新型淋巴示踪用注射液，兼具淋巴示踪和抗肿瘤的双重功效。成功申请临床批件，在肿瘤术中淋巴结成像Ⅰ期临床试验中，淋巴结染色率高达90%以上，平均示踪率高达100%，未出现不良事件以及严重不良事件。**试验结果表明，本项目研制注射液淋巴结染色性能好、示踪准确率高并且安全性高**。**随后对纳米载药体系靶向淋巴系统的机制等进行了深入研究。同时基于技术平台提高了难溶性药物及其可溶性盐的成药性，促进新产品的研发，并建立了纳米载药系统淋巴靶向机制的新理论和新方法。目前本项目对于淋巴示踪关键技术的研究处于国际领先地位。**该项目目前已经获得国家食品药品监督管理总局药物临床研究批件，为具有自主知识产权的国家一类新药。**获得甲状腺癌I期临床研究批件1项；乳腺癌I临床伦理批件1项；甲状腺癌II、III期临床伦理批件3项；申请国家发明专利3项；累积发表相关SCI学术论文6篇，影响因子累积达20.851。**（二）项目意义****1、保护脏器，辅助淋巴清扫****（1）甲状腺癌：**分化型甲状腺癌（DTC）占甲状腺恶性肿瘤的90%以上，**其颈部淋巴结转移有发生早、预后相对较好、中央区转移率高等特点，**目前，手术是甲状腺癌的首选治疗方式。**其中甲状腺切除手术和合理的淋巴结清扫术是治疗关键，**并决定了后续治疗方案。**而手术并发症——甲状旁腺损伤导致的术后甲状旁腺功能低下仍然是困扰甲状腺外科医师的难题。**在颈部淋巴结清扫的过程中，经常发生**误摘、漏摘**等现象，从而导致患者预后不良，甚至导致肿瘤转移和复发；对淋巴结识别不清导致**误摘甲状旁腺的损伤（误摘率）高达20%**，将直接导致患者甲状腺功能低下。**因此，淋巴示踪剂的使用大幅度提高了手术医务人员对甲状旁腺的有效辨识，提高手术的效率及质量；对患者甲状旁腺的保护起到较大作用，具有重要的社会价值及临床意义。****（2）乳腺癌：**乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一，**以淋巴转移为主要扩散方式，**且发病率呈逐年上升的趋势。乳腺癌传统手术治疗方法是病灶切除术加腋窝淋巴结清扫术，**对前哨淋巴结进行活检，可避免常规腋窝淋巴结清扫，减少手术并发症，提高病人生活质量。**但由于淋巴结与周围的组织对比不明显，为活检造成了一定困难。由此显现术中淋巴结示踪法的重要性：**安全有效地显示前哨淋巴结和淋巴系统能够避免大面积切除淋巴结，从而避免因破坏了腋窝的淋巴循环导致术后患者出现肩关节活动障碍以及患侧肢体淋巴水肿等严重的并发症。****（3）胃癌：**胃癌目前仍然是世界范围内癌症死亡的主要原因之一，淋巴结转移是最重要的预后预测因子。**临床上超过80%的胃癌患者术后将死于局部复发，而80-85%的复发患者是由于局部清除不彻底所致。**前哨淋巴结活检可以使外科医生获得肿瘤转移至邻近淋巴结的信息，从而采取个体化的淋巴结切除模式进行治疗。由于胃癌的区域淋巴结淋巴引流错综复杂，故前哨淋巴结的分布呈多向性和不确定性，**使用淋巴示踪用注射剂的意义在于当发现转移（微转移）时，可通过显色示踪及时更改原定的手术方式，及时清除转移淋巴结，从而大大降低肿瘤的残存率和复发率。由此可见，肿瘤术中诊疗淋巴示踪剂的应用能够改变以往手术的程序和方法，提高了淋巴结的摘除灵活性和准确性。****（4）肝胆肿瘤：**胰腺癌恶性程度高,预后不良,淋巴结转移是影响其预后的重要因素,**据报道胰头癌的淋巴结转移率可达73%，**因此对开展精确、有效、合理的淋巴结清扫意义重大,是目前胰腺外科手术领域研究的难点和热点。**合理使用淋巴示踪剂，在术中实时显示并准确判断胰腺癌周围淋巴结，对转移淋巴结进行示踪，随之进行有效、精确、合理的淋巴结清扫，降低手术清扫的盲目性、创伤性，使相关术后并发症就得到很好的控制，最终提高手术效果，延长病人总体生存期。****2、靶向定位，精准医疗时代****（1）精准定位：**肿瘤术中诊疗淋巴示踪用注射液的研制利用**利用毛细淋巴管和毛细血管的通透性不同，注射液于组织间隙给药后，基于纳米技术的淋巴示踪剂阻止了其通过毛细血管进入血液循环，从而只靶向淋巴组织，不易弥散。**淋巴结定位准确且不进入血液循环，既带来高度的淋巴靶向性，又减少全身毒副反应，具有良好的安全性。**I期临床试验结果显示，注射本品后淋巴示踪率为100% ，即全部染色部分皆为淋巴结，无误染周围肌肉组织。****（2）高效示踪**：本品在体内为纳米微晶，由于比纳米碳混悬液粒径更小，所以**播散性能更好，能够透过三级淋巴结；淋巴亲合性好、示踪性能更强**。创新性探索**渗透压与淋巴系统趋向性的关系，对药物渗透压进行调节，使其染色速度更快，染色时间更长。**弥补了现有淋巴示踪染料（异硫蓝、专利蓝、亚甲蓝、纳米炭等），具有或维持染色时间较短，需反复注射；或体内不代谢，价格昂贵等诸多缺陷。**I期临床试验结果显示，在试验过程中，示踪持续时间成功有效率达100% ，即在手术结束时均未褪色。****（3）淋巴化疗：近日研究证明，在小鼠模型中，淋巴结转移可能是远处转移癌细胞的来源。**鉴于淋巴结状态是许多癌重要的预后因素之一，手术中常采用大面积切除局部淋巴结的方式减少转移率。**但在追求精准医疗的时代，尤其是近年来临床试验显示，大面积、过多切除淋巴结可能在延长患者生存期方面徒劳无功。**针对恶性肿瘤常规治疗及手术盲目切除的缺陷，**区域淋巴组织靶向化疗成为近年出现的针对高淋巴转移倾向肿瘤的治疗方法，**此法常用抗肿瘤药物联合淋巴亲和性载体（示踪染料、纳米碳、放射性标记物等）实现，但具有效果欠佳、制备过程复杂、给药不便、毒副作用较大等缺陷。本技术巧妙地将二者联合，既可以抑制癌细胞的增殖，又具有良好的淋巴系统亲和性，是一种能够应用于淋巴化疗的理想制剂。**（4）广泛适用：**目前国内上市产品只有重庆莱美制药有限公司上市的纳米碳混悬液（仅可用于胃癌的淋巴示踪），具有体内永久不代谢、适应症狭窄、单只产品昂贵等缺陷。**本技术及产品具有安全可靠、物理稳定性好、制备简单、价格经济、适合大规模生产等优点。成为提高癌症患者生存质量、降低患者经济负担的新手段，填补了国内外该技术领域的空白。本品由于高效安全、价格经济的特点，且应用范围更广泛,适合各种癌症，故本品上市后具有极强的市场竞争力，预期经济效益巨大。****3、靶向理论，深入探索机制****本项目在立足开发新产品的同时，以淋巴系统为研究对象，完成了新型纳米主动淋巴靶向多功能载体的构建及机制研究，发展了针对淋巴引流途径纳米载药系统的构建及机制研究等多个重点科研项目。**开拓申请“可消除TPGS起昙现象的组合物及其在药物制剂中的应用”、“一种Fe3O4纳米磁粉淋巴示踪剂的制备方法及其应用”、“一种适用于水溶性蒽醌类药物的脂质体制备方法”等多个淋巴靶向方面的专利。首次针对具有特异性淋巴亲和性的受体，完成了透明质酸、肝素介导的主动靶向肿瘤转移淋巴结载药系统的构建，成果发表在《Carbohydratepolymers》上，影响因子4.843，发表以来他引27次。共发表6篇淋巴靶向制剂的SCI文章，影响因子累积达20.851。 |
| 客观评价 | 1. **北京协和医院I期临床试验证明及总结：**

淋巴示踪用注射液本身有的淋巴系统趋向性及其自身显深蓝色的特点，能将肿瘤附近淋巴结染色，将纳米结晶技术和渗透压技术应用到制剂中，使药物具有淋巴组织靶向特异性，加快靶向速度，减少全身毒副反应。I期临床前研究显示其有良好的安全性和有效性。2016年12月至2017年3月，在北京协和医院进行了I期临床试验。对于有效性指标，主要指标为淋巴示踪率和淋巴结染色率，次要指标为染色淋巴结分级比较和淋巴结染色程度。其中淋巴示踪率为 100% ，即全部染色部分皆为淋巴结，无误染周围肌肉组织。在试验过程中，示踪持续时间成功有效率达100% ，即在手术结束时，均未褪色。综上所述，试验药物具有良好的淋巴结染色性能，能够准确的对淋巴结进行示踪。并且该药局部注射后只有极微量进入血液循环，不会产生全身毒副作用，具有良好的耐受性和安全性。 **2、世界甲状腺癌症大会证明：**甲状旁腺损伤是甲状腺手术后常见的并发症。我们开发了一种新型的淋巴结示踪剂，基于一种临床上广泛使用的化疗药物，对于手术以及保护甲状旁腺显示出极大的帮助。在动物实验研究中，将少量示踪剂入甲状腺周围组织中，周围淋巴组织变成深紫色，而甲状旁腺未被染色，从而帮助医生更好地定位和保护甲状旁腺。临床试验中，对疑似甲状腺结节恶性肿瘤的患者进行手术治疗。所有病人签署书面知情同意书后，手术中局部注射淋巴示踪用注射液，按照手术计划进行了甲状腺切除和淋巴结清扫，而甲状旁腺也如期得到了保存。药物注射后采集患者血样以测量血药浓度。手术后按常规进行了病理研并对所有患者进行随访，观察可能出现的不良反应及术后并发症。选择15例患者为研究对象（其中3例为无药物注射对照组），结果显示，甲状腺附近的淋巴组织在1-3min分钟内被染色。所有甲状旁腺均显示原位保存。术后1天，2例患者出现异常，采取补充维生素D和钙，2周内症状缓解。所有患者的血浆样品中均未检测到药物。未观察到与药物有关的不良反应。综上所述，这是一种安全的淋巴结示踪剂可以帮助在甲状腺手术中保护甲状旁腺。 |
| 推广应用情况 | 1. 本项目已完成整体技术并投入科研应用。
2. 本项目已申请专利并获得授权，具有独立的知识产权。
3. 本项目已在多个适应症领域展开多中心、大规模的临床试验研究。随着临床试验研究的不断深入将进行更多适应症的研究。
4. 社会效益：淋巴示踪用注射液这一新药的临床研究也得到了社会国际研究人员的关注，在2017年举办的国际性癌症会议上做了报告，可见本项目极具创新性与可开发性，为促进我国药品改革创新、加快医药产业优化升级提供了方向标，具有重要的社会价值。
5. 间接经济效益：目前已上市的纳米碳混悬液（用于胃癌的淋巴示踪），其每支售价为2980元/支，临床用量为1-2支，即每次进行淋巴清扫术，淋巴示踪费用将达到6000元左右。本品成本每支不过百元，大大降低了肿瘤患者的经济负担。且本品在国内外均未上市，目前国内除胃癌外，所有市场均为空白，可见本品市场容量巨大。药品生产企业应用本研究成果，将极大提升企业产品质量和市场竞争力，预计累计经济效益可达几十亿元。

随着社会的发展，肿瘤的发病率逐年上升，肿瘤的淋巴转移是其最主要的致死原因之一，目前肿瘤的主要治疗方式是手术配合淋巴清扫术。在实施淋巴清扫术的过程中，盲目清扫或清扫不彻底导致的愈后不良给患者乃至整个社会带来了沉重的负担。因而，开发安全、有效的淋巴示踪剂，有效地对肿瘤引流区域淋巴结进行示踪，帮助医生识别与清除,是提高病人生存质量、延长病人寿命的重要手段。目前已开展甲状腺癌、乳腺癌等适应症的临床实验，其他适应症也将陆续拓展，预计上市后将弥补原有领域技术不足的缺陷。因此本项目的立项本着提高肿瘤患者的存活率和愈后生活质量，减轻患者的经济负担，同时迎合了医务工作者对淋巴示踪技术的需求的目的，项目的实施也将造福广大肿瘤患者，社会效益集中于满足当前医务工作者、肿瘤患者以及经济社会发展的需要。其技术可以有效提高药物的淋巴系统靶向性，是一个非常有效地进行创新药物研制的策略；同时为药学领域提供了一个改善传统小分子抗肿瘤药物淋靶向性的制剂新技术，为促进我国药品改革创新提供了方向标。。 |
| 主要知识产权证明目录（不超过10件） |
| 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 | 一种适合工业化生产的脂质体制备方法 | 中国 | ZL201110454185.X  | 2013-08-28  | 1263271  | 沈阳药科大学  | 王淑君 叶田田  | 有权 |
| 发明专利 | 米托蒽醌作为淋巴示踪剂的应用 | 中国 | ZL201110287535.8 | 2013.03.06 | 1144861 | 沈阳药科大学 | 王淑君王敏许文程菲  | 有权 |
| 发明专利 | 可消除TPGS起昙现象的组合物及其在药物制剂中的应用 | 中国 | ZL201210456014.5 | 2016-2-10 | 1950895 | 沈阳药科大学  | 邓意辉 商磊 程晓波 王春玲 王宇 付强 | 授权 |
| 发明专利 | 一种Fe3O4纳米磁粉淋巴示踪剂的制备方法及其应用 | 中国 | ZL201010186772.0 | 2013.07.31 | 1246719 | 沈阳药科大学 | 王淑君蒋艳霞支壮志葛贝尔  | 有权 |
| 完成人情况完成人情况 | 完成人姓名：王淑君排名：1行政职务：无技术职称：教授工作单位：沈阳药科大学完成单位：沈阳药科大学对本项目的贡献：完成人王淑君，沈阳药科大学药剂教研室教授，博士生导师，现任沈阳国家食品药品监督管理局外聘专家、辽宁省千百万工程计划百人层次。主持国家重大专项、国家重点项目等国家、省、市计划项目多项。全面负责本项目的研究工作，致力于淋巴靶向载药系统的构建和新药研发，建立了淋巴靶向递送技术平台，从基础研究、应用研究和教学研究三个角度出发，组建了重大科技研发团队。提出了淋巴靶向给药体系的构建思路，以及实现该目标的主要研究思路和研究方法，设计了本项目的具体研究内容和技术方案。完成人姓名：商磊排名：2行政职务：无技术职称：讲师工作单位：沈阳医学院完成单位：沈阳医学院对本项目的贡献：负责指导临床试验的伦理申报，分析试验计划的科学性和伦理的合理性，保证受试者尊严、安全和权益，帮助淋巴示踪用注射液临床试验科学、健康地开展。完成人姓名：叶田田排名：3行政职务：无技术职称：博士后工作单位：沈阳药科大学完成单位：沈阳药科大学对本项目的贡献：申请核心发明专利“一种适合工业化生产的脂质体制备方法”发明专利；负责本制剂的药剂学及药动学研究；拓展其他纳米制剂的淋巴靶向机制（包含脑内淋巴靶向）的研究；负责渗透压与淋巴系统靶向之间的机制研究；负责多种纳米系统的构建及其体内外评价工作等。共发表9篇纳米系统与淋巴靶相关的SCI文章。完成人姓名：邬琼排名：4行政职务：无技术职称：硕士研究生工作单位：沈阳药科大学完成单位：沈阳药科大学对本项目的贡献：负责药剂学及药代动力学研究，包括淋巴示踪用注射液的制备和理化性质研究；协助临床前药动学研究及淋巴结药物检测工作，参与临床试验血浆样品的检测工作。完成人姓名：姚慧敏排名：5行政职务：无技术职称：教授工作单位：通化师范学院完成单位：通化师范学院对本项目的贡献：负责体内外药物分析及制剂质量研究工作，发展了表征及检测药物体内外释药的的定量分析方法，包括液质联用、气相色谱方法和高通量测定方法。完成人姓名：张鹏排名：6行政职务：无技术职称：副教授工作单位：沈阳药科大学完成单位：沈阳药科大学对本项目的贡献：负责体内外药物分析及生物药剂学相关工作，重点在于提高蒽醌类药物及拓展其他难容性药物的局部生物利用度及其淋巴靶向性的新方法研究。 |
| 完成人合作关系说明 | 该项目共包括王淑君、商磊、叶田田、邬琼、姚慧敏、张鹏等6位完成人。来自于四个合作单位沈阳药科大学(王淑君、叶田田、邬琼、张鹏)、沈阳医学院（商磊）、通化师范学院（姚慧敏）。本项目首先来自于沈阳药科大学王淑君教授主持的“重大新药创制”科技重大专项2016年度课题，由王淑君教授指导并全权负责课题的总体设计、管理和协调，在本项目开展过程中及后期的研究过程中逐渐吸收叶田田、张鹏、邬琼等完成人对增强药物淋巴靶向能力的研究结果，包括纳米晶系统及渗透压对淋巴吸收增强作用的研究，对原处方工艺进行了一定的调整。为进一步加快新药产品的开发，沈阳药科大学王淑君教授沈阳医学院建立合作关系。由沈阳医学院商磊副讲师协助负责项目的伦理申报，分析试验计划的科学性和伦理的合理性，推广了项目的开发及应用。在项目生产及体内外实验样品分析的过程中，沈阳药科大学王淑君教授进一步与通化师范学院姚慧敏教授合作，开展了表征淋巴示踪用注射液的液质联用理论、气相色谱理论和高通量测定方法。 |