**项目名称：**银杏内酯重大新药创制与产业化关键技术研究

**提名者：**国家中医药管理局

**提名意见：**

该项目聚焦国家重大疾病防治需求和和重大产业化目标，在国家重大新药创制专项、国家科技型中小企业技术创新基金、四川省重大成果转化等资助下，以中国特产的银杏有效部位提取物——银杏内酯为原料，通过系统的新药筛选发现、物质基础与作用机理、制备工艺与质量标准、药效学、毒理学评价和临床试验及上市后再评价研究等综合创新，成功创制国际上第一个用于急性期脑梗死和恢复期脑梗死的银杏萜类内酯注射剂，具有重要临床价值和完全自主知识产权中药新药，成为心脑血管疾病治疗药物中的重磅炸弹药物。

该项目攻克了银杏内酯重大新药创制与产业化多个关键技术难题，在银杏内酯注射液新药发现与创制、银杏DNA条形码标准序列、叶绿体基因组和分子鉴别标准、高纯度银杏内酯产业化关键技术、原药材（银杏叶）-原料药（银杏内酯）-成药（银杏内酯注射液）全产品链生产过程质控体系等方面取得多项世界领先的突破性成果，本项目共申请国内外专利89件（国内63件，国际19件及PCT 7件），获得专利授权专利23件（其中中国发明专利15件，欧洲、美国等发达国家发明专利8件），并先后获得四川省科学技术进步奖一等奖、中国十大重磅处方药第一位、中国医药创新品牌最具临床价值创新中药、中国专利优秀奖、国家重点新产品以及四川省中医药优势产品、四川省名牌产品、四川创制药械名优产品、四川省地方名优产品推荐目录等殊荣。现已覆盖全国20余个省市自治区，1700余家医院，用药患者超过100万人，临床应用超过500万人次，累计销售收入超过20亿元，具有重大临床应用价值而受益人群风险较低，整体居于国内领先水平和国际先进水平，兼具显著的社会效益、经济效益和生态效益。

提名该项目为国家科学技术进步奖 二 等奖。

**项目简介：**

该项目以中国特产的传统中药材银杏的有效部位提取物——银杏内酯为原料，通过新药筛选发现、物质基础与作用机理、制备工艺与质量标准、药效学、毒理学评价和临床试验及上市后再评价研究等系统创新，突破中药注射剂有效性、安全性和质量控制等关键技术难题，成功创制适用于急性期脑梗死和恢复期脑梗死、具有重要临床价值和完全自主知识产权中药新药——银杏内酯注射液，实现了预定的国家重大疾病防治需求和和重大产业化目标。

主要内容与关键技术包括：（1）首次对原药材开展了银杏DNA条形码标准序列和分子鉴定标准、银杏叶绿体基因组系统研究，并基于《药用植物全球产地生态适宜性信息系统（GMPGIS）》绘制了银杏全球最大生态相似度区域分布图，科学建立了银杏叶规范化种植基地和原药材质量保障可溯源体系。（2）破解高纯度银杏内酯产业化关键技术难题，其有效成分银杏内酯（白果内酯、银杏内酯A、银杏内酯B、银杏内酯C）含量超过99%，同时基因毒性杂质总银杏酚酸小于3ppm，制备工艺实现全程数字化控制和所用有机溶媒零排放，提取纯化工艺效率和原料药产品质量居世界领先水平。（3）攻克中药注射剂有效性、安全性和质量控制等新药创制关键技术难题，于2011年成功创制国际上首个银杏有效部位注射剂并获准上市，经过严格的风险效益评估而批准上市的适用于急性期脑梗死和恢复期脑梗死、具有重要临床价值和完全自主知识产权中药新药。（4）遵循国际QbD的要求，建立了原药材（银杏叶）-原料药（银杏内酯）-成药（银杏内酯注射液）全产品链生产过程质控体系，按照标准最高的美国FDA及欧盟cGMP管理组织生产，终端产品质量控制在国家现有中药注射剂质量控制要求基础上，采用专有的微小毒性（Microtox）生物质量控制新方法，确保上市药品的有效、安全、质量可控和产品的一致性。

本项目共申请国内外专利89件（国内63件，国际19件及PCT 7件），获得专利授权专利23件（其中中国发明专利15件，欧洲、美国等发达国家发明专利8件）。银杏内酯注射液获批上市当年即被评为中国十大重磅处方药第一位，并先后获得四川省科学技术进步奖一等奖、中国医药创新品牌最具临床价值创新中药、中国专利优秀奖、国家重点新产品以及四川省中医药优势产品、四川省名牌产品、四川创制药械名优产品、四川省地方名优产品推荐目录等殊荣，并纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2017年版）》乙类范围。迄今已经覆盖全国20多个省市自治区，1700家医院，用药患者超过100万人，临床应用超过500万人次，累计销售收入超过20亿元，具有重大临床应用价值而受益人群风险较低。项目整体居于国内领先水平，在银杏DNA条形码标准序列、叶绿体基因组和分子鉴别标准、高纯度银杏内酯产业化关键技术、原药材（银杏叶）-原料药（银杏内酯）-成药（银杏内酯注射液、银杏滴丸）全产品链生产过程质控体系等达到国际领先水平，兼具显著的社会效益、经济效益和生态效益。

**客观评价：**

与国内外相关技术的客观比较：（1）银杏内酯注射液于2011年获得CFDA中药新药生产批件和新药证书；（2）高纯度银杏内酯产业化提取纯化工艺效率和原料药产品质量世界领先；（3）遵循国际化QbD设计理念，建立原药材（银杏叶）-原料药（银杏内酯）-成药（银杏内酯注射液、银杏滴丸）全产品链生产过程质控体系。

国家相关部门正式作出的技术检测报告、验收意见、鉴定结论：（1）银杏内酯注射液百裕制药的拳头产品，2011年获得国家食品药品监督管理局颁发的新药证书1件（国药证字Z20110014），生产批件1件（国药准字Z20110035）。获批当年即被评为中国十大重磅处方药第一位，先后荣获国家重点新产品、最具临床价值创新药。该产品上市6年以来，经过国家药监局专业省级药品检验部门多次检验，均符合相关标准要求；（2）项目承担相关主要科技项目均已通过验收，并获得专家的高度认可；（3）四川省科技成果查新咨询服务中心科分院分中心科技查新报告及四川西部国际技术转移中心科学技术成果评价报告均显示银杏内酯注射液在萃取分离、DNA条形码药典标准和DNA分子鉴别标准、规范化种植、全产品链生产过程质控体系、应用微毒（Microtox）技术对银杏内酯注射液终端产品进行质量控制等方面整体居于国际/国内领先水平，具有良好的社会、经济和生态效益。

国内外重要科技奖励，国内外同行在重要学术刊物、学术专著和重要国际学术会议公开发表的学术性评价意见：（1）本项目先后获得国家专利优秀奖、四川省科技进步一等奖等殊荣；（2）本项目共申请国内外专利89件（国内63件，国际19件及PCT7件），获得发明专利授权专利23件（其中国内发明专利15件，国际专利8件），表明银杏内酯注射液新药创制及多项关键技术具有原创性和独立自主知识产权，居国际领先水平；（3）相关政府媒体及权威专家均对银杏内酯注射液给予了高度评价。

**应用情况：**

银杏内酯注射液作为国家中药现代化和重大新药创制专项标志性产品，获批当年即被评为中国十大重磅处方药第一位，推广应用情况良好。已经覆盖全国20余个省市自治区，1700余家医院，用药患者超过100万人，临床应用超过500万人次，并经严格的上市后大规模再评价、主动监测和巢式病例对照研究临床风险早期发现与预测，充分证明其对瘀血阻络所致的缺血性中风病中经络，急性期脑梗死和恢复期脑梗死的有效性和重要的临床应用价值，系统阐释银杏内酯抗缺血性脑卒中作用机制，在使这类患者获得重大临床效益的同时而风险极低。上市六年来，累计销售收入超过20亿元。

**主要知识产权和标准规范等目录：**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 知识产权（标准）类别 | 知识产权（标准）具体名称 | 国家（地区） | 授权号（标准编号） | 授权（标准发布）日期 | 证书编号（标准批准发布部门） | 权利人（标准起草单位） | 发明人（标准起草人） | 发明专利（标准）有效状态 |
| 发明专利 | 一种银杏内酯的药物组合物 | 中国 | ZL200610103626.0 | 2009-07-29 | 529957 | 成都百裕制药股份有限公司 | 孙毅 | 有效 |
| 国家新药证书 | 银杏内酯注射液 | 中国 | 国药证字Z20110014 | 2011-11-21 | 国药证字Z20110014 | 成都百裕制药股份有限公司 | 成都百裕制药股份有限公司 | 有效 |
| 发明专利 | 一种快速检测中药注射剂综合毒性的生物测试方法 | 中国 | ZL201310210195.8 | 2016-12-28 | 2324143 | 四川省中医药科学院 | 赵军宁、鄢良春、郑晓秋 | 有效 |
| 发明专利 | 银杏内酯注射液及含量测定方法 | 中国 | ZL201310172831.2 | 2014-12-10 | 1535602 | 成都百裕金阁莱药业有限公司 | 孙毅、朱永红、童正兵、王婕 | 有效 |
| 发明专利 | 一种银杏内酯的提取分离方法 | 美国 | US9084755B2 | 2015-07-21 | US9084755B2 | 成都百裕制药股份有限公司 | 孙毅、朱永红、童正兵、王婕 | 有效 |
| 发明专利 | 一种银杏内酯的提取分离方法 | 日本 | 5940212 | 2016-05-27 | 5940212 | 成都百裕制药股份有限公司 | 孙毅、朱永红、童正兵、王婕 | 有效 |
| 发明专利 | 一种银杏内酯的提取分离方法 | 欧盟 | EP2842957B1 | 2017-03-15 | EP2842957B1 | 成都百裕制药股份有限公司 | 孙毅、朱永红、童正兵、王婕 | 有效 |
| 发明专利 | 银杏内酯注射液及其制备方法 | 新加坡 | 11201405423P | 2017-02-04 | 11201405423P | 成都百裕制药股份有限公司 | 孙毅、朱永红、童正兵、王婕 | 有效 |
| 发明专利 | 白果内酯的分离纯化制备方法 | 中国 | ZL201210457118.8 | 2015-03-18 | 607374 | 成都百裕金阁莱药业有限公司 | 朱永红、孙毅 | 有效 |
| 发明专利 | 一种银杏内酯的药物组合物 | 中国 | ZL200610103625.6 | 2009-03-04 | 474505 | 成都百裕制药股份有限公司 | 孙毅 | 有效 |

**主要完成人情况**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **序号** | **姓　名** | **排名** | **行政职务** | **技术职称** | **工作单位** | **完成单位** | **对本项目贡献** |
| 1 | 赵军宁 | 1 | 院长 | 研究员 | 四川省中医药科学院 | 四川省中医药科学院 | 新药研发技术路线总体设计、项目整体技术指导、方案设计、药理学研究及质量生物评价研究。 |
| 2 | 孙 毅 | 2 | 董事长、总经理 | 高级工程师 | 成都百裕制药股份有限公司 | 成都百裕制药股份有限公司 | 项目整体技术指导及产业化实施。 |
| 3 | 王保和 | 3 | 副院长 | 主任医师 | 天津中医药大学第二附属医院 | 天津中医药大学第二附属医院 | 临床研究及应用。 |
| 4 | 梁茂植 | 4 | GCP中心主任 | 研究员 | 四川大学华西医院 | 四川大学华西医院 | 临床研究及应用。 |
| 5 | 董 强 | 5 | 科主任 | 教授、主任医师 | 复旦大学附属华山医院 | 复旦大学附属华山医院 | 银杏内酯注射液等临床研究及应用。 |
| 6 | 杨思进 | 6 | 院长 | 教授 | 西南医科大学附属中医医院 | 西南医科大学附属中医医院 | 临床研究及应用。 |
| 7 | 鄢良春 | 7 | 副所长 | 研究员 | 四川省中医药科学院 | 四川省中医药科学院 | 药理学及质量生物评价研究。 |
| 8 | 田阿娟 | 8 | 副总裁 | 中级 | 成都百裕制药股份有限公司 | 成都百裕制药股份有限公司 | 药学研究、药理研究及临床相关研究工作。 |
| 9 | 李慧琴 | 9 | 药理中心总监 | 助理研究员 | 成都百裕制药股份有限公司 | 成都百裕制药股份有限公司 | 临床研究、药理药效及机制研究、适应症探索性研究 |
| 10 | 向 丽 | 10 | 无 | 副研究员 | 中国中医科学院中药研究所 | 中国中医科学院中药研究所 | 银杏全球产地适宜区划，银杏DNA条形码标准，银杏转录组，银杏叶绿体基因组等研究。 |

**主要完成单位及创新推广贡献**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **序号** | **主要完成单位** | **创新推广贡献** |
| 1 | 成都百裕制药股份有限公司 | 作为项目牵头单位，根据行业产业发展需要进行选题立项，对本项目的研究及产业化进行全面实施。同时组织四川省中医药科学院、中国中医科学院中药研究所、四川大学华西医院等进行产学研合作，攻克了中药注射剂有效性、安全性和质量可控等技术难题。 |
| 2 | 四川省中医药科学院 | 作为本项目研究的主要负责单位，负责项目总体设计、技术把关、药理学及质量生物评价研究。 |
| 3 | 四川大学华西医院 | 作为本项目的参研单位，承担银杏内酯的I期临床试验等。 |
| 4 | 天津中医药大学第二附属医院 | 本单位为项目的实施提供必要的硬件条件及人员保障，顺利完成临床试验工作。并在本单位对项目成果进行推广使用，获得较好的社会和经济效益。 |
| 5 | 中国中医科学院中药研究所 | 建立银杏全球产地适宜区划，为银杏基地选地标准化建立指导；制定银杏DNA条形码标准，为银杏产品可溯源体系提供支撑；开展银杏转录组，及银杏叶绿体基因组工作，为银杏内酯生源合成阐明机制。 |
| 6 | 西南医科大学附属中医医院 | 银杏内酯注射液临床研究及应用。 |
| 7 | 成都百裕金阁莱药业有限公司 | 在成都高新西区投资3.1亿建成了符合美国FDA及欧盟cGMP要求的银杏内酯小容量注射液生产车间，生产车间年产能1.5亿支/年，为银杏内酯产业化提供了保障。 |

**完成人合作关系说明：**

完成人孙毅、田阿娟、李慧琴为成都百裕制药股份有限公司职工；完成人赵军宁、鄢良春为四川省中医药科学院科研人员；完成人王保和为天津中医药大学第二附属医院教学科研人员；完成人梁茂植为四川大学华西医院教学科研人员；完成人董强为复旦大学附属华山医院科研人员；完成人杨思进为西南医科大学附属中医医院科研人员；完成人向丽为中国中医科学院中药研究所科研人员。

本项目第一完成人赵军宁长期从事重大新药创制与产业化及中药注射剂生物质量控制研究。受成都百裕制药股份有限公司邀请对本项目的新药研发路线进行总体设计、技术把关、药理学研究并建立了银杏内酯注射液生物质量控制方法。赵军宁2015年与中国中医科学院中药研究所等单位联合，承担了国家科技部重大新药创制项目－“符合中药特点的安全用药风险评控关键技术－中药安全风险早期发现与控制关键技术研究－基于Microtox(微毒)测试的中药安全性快速检测、质量控制与风险预警新技术研究(2015ZX09501004)”，运用Microtox技术对银杏内酯注射液进行质量控制研究。技术团队中鄢良春进行了大量的实验研究，建立了银杏内酯注射液生物质量控制方法。本项目第二完成人孙毅，2005年开始率领百裕的研发团队具体实施了银杏内酯注射液和银杏内酯滴丸产品的研究和开发，其重要成果银杏内酯注射液于2011年底获获得国家中药新药生产批件实现产业化。田阿娟、李慧琴为成都百裕制药股份有限公司及本项目技术核心人员，主要围绕本项目开展了上市后产品临床再评价研究、产品机制靶点探索性研究、临床应用技术推广，并开展了本项目在研究中拓展银杏内酯注射液临床适应症研究、产品工艺质量技术提升再研究及相关口服制剂研究等。

王保和作为“十二五”重大新药创制专项的主要研究者，组织完成了银杏内酯注射液的Ⅳ期临床研究。

梁茂植受成都百裕制药股份有限公司委托，组织团队完成了银杏总内酯滴丸的I期临床人体耐受性试验。

董强作为负责人，牵头实施了《银杏内酯注射液治疗大动脉粥样硬化性缺血性脑卒中临床试验（GISAA）》随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究，N=942。

杨思进作为合作项目负责人主要开展银杏内酯注射液临床应用研究。

向丽参与建立银杏全球产地适宜区划，为银杏基地选地标准化建立指导；建立银杏DNA条形码分子身份证，为银杏规范化生产体系溯源提供依据；开展银杏转录组，及银杏叶绿体基因组工作，为银杏内酯生源合成阐明机制。

**承诺：**赵军宁作为项目第一完成人，对本项目完成人合作关系及上述内容的真实性负责，特此声明。