

2020 年度自治区科技奖励提名项目公示信息 (科技进步奖)

一、项目名称

羔羊胃总蛋白质与多肽有效部位的制备工艺关键技术及其临床应用

二、提名单位

中国科学院新疆分院

三、提名单位(专家)意见

项目针对羔羊胃提取物制剂具有较好的临床应用效果,但其药效物质基础和作用机制不清,缺少效价验证的标准物质等难题,综合天然药物化学、生物有机化学、临床药理学与药效学研究领域的技术和方法,开展羔羊胃提取物蛋白质与多肽生物活性成分分离分析与结构鉴定及体内外活性筛选的研究,研制了羔羊胃凝乳酶标准品制备方法及工艺,为揭示羔羊胃提取物的药效物质基础成分、提升产品质量标准和发现可能的新适应症提供了技术支撑,为提高国内外市场竞争力和开发拥有自主知识产权的新型生物制品药物奠定基础。该药品填补我国消化领域药品的空白,通过羔羊胃提取物维 B₁₂ 胶囊用于治疗慢性萎缩性胃炎的 IV 期临床研究以及治疗中重度慢性萎缩性胃炎的前瞻性研究,证实该药品是治疗萎缩性胃炎的备选药物。项目自主创新程度高。项目共发表研究论文 6 篇,其中 SCI 收录 3 篇;申请国家发明专利 5 项,其中 2 项获得授权。培养博士研究生 1 名。项目对推动行业科技进步的作用及应用程度大。社会效益较大,项目整体水平达到国内领先水平。应用该成果中相关技术的药品在 2017-2019 年间总销售额达到 27689 万元,累计新增销售额 27689 万元,新增利润 5611 万元,促进了地方经济可持续发展,为生物药的创新发展起到了良好的示范作用。

提名该项目为自治区科技进步一等奖。

四、项目简介

羔羊胃提取物是以羔羊第四胃为原料提取的生物活性物质,现代临床应用表

明该提取物制剂可用于治疗各种慢性胃炎所引起的上腹部不适、胀满、食欲不振等，以及婴儿吐奶和消化不良性腹泻。针对新疆特色生物药羔羊胃提取物存在化学药效物质基础不明确、有效成分制备工艺与相应生物制品羔羊胃提取物质量控制体系存在提升空间、以及临床应用价值需要进一步的评价等关键问题。该成果开展了羔羊胃提取物中蛋白及多肽类成分药效物质与标准化关键技术与应用研究，首次利用响应面分析优化法建立了羔羊胃提取物中有效部位的超声波提取和蛋白质酶解制备多肽的工艺，通过动物体内模型活性评价实验首次发现羔羊皱胃含多种酶部位能够平衡多巴胺、五羟色胺、肾上腺素等单胺类神经递质浓度，从而起到减轻焦虑的作用；运用现代生物分离纯化技术和 LC-MS/MS、MALDI-TOF 高分辨质谱和 Edman 降解等分析技术，明确了羔羊胃提取物中主要功效蛋白质及多肽类成分的分子量范围与氨基酸序列，确认了其主要的药效物质基础构成，并以其中特征成分凝乳酶为靶标，建立了标准物质分离制备关键技术，获得企业标准物质证书；在羔羊胃提取物维 B12 产品用于治疗慢性萎缩性胃炎（CAG）的 IV 期临床研究中，通过全国 17 个消化学研究中心、治疗时间为半年的随机双盲临床试验，研究结果表明：该产品对慢性萎缩性胃炎有效率为 50.61%，粘膜萎缩逆转率为 19.96%，以组织学改善效果较好，对慢性萎缩性胃炎、肠化组织学有效，尤其对肠化效果更好，并可有效逆转肠上皮化生，治疗肠上皮生化有效率 62.24%，逆转率达到 47.86%；通过动物模型与细胞模型实验进一步阐述了该产品对 CAG 的治疗作用及潜在制剂。项目执行期间共培养了 1 名博士，培养给企业 2 名科技骨干，申请 2 项国家发明专利，发表论文 6 篇，其中 SCI 收录 3 篇，3 篇会议论文，申报企业标准 5 件，获取生产许可证 1 件。应用该成果中相关技术的药品在 2017-2019 年间总销售额达到 27689 万元，累计新增销售额 27689 万元，新增利润 5611 万元，促进了地方经济可持续发展，为生物药的创新发展起到了良好的示范作用。

五、推广应用情况

该成果中羔羊胃凝乳酶标准品的研制及其效价验证的有效部位制备工艺对

提升和保证羔羊胃提取物维 B12 制剂质量和产品安全发挥了重要作用；在羔羊胃提取物维 B12 胶囊用于治疗慢性萎缩性胃炎的Ⅳ期临床研究中，通过全国 17 个消化学研究中心、治疗时间为半年的随机双盲临床试验，研究结果表明：该产品对慢性萎缩性胃炎有效率为 50.61%，粘膜萎缩逆转率为 19.96%，并可有效逆转肠上皮化生，治疗肠上皮生化有效率 62.24%，逆转率达到 47.86%；从 2016 年起在该产品对治疗中重度慢性萎缩性胃炎的前瞻性、多中心登记性的研究中，西安中心已有 173 人完成治疗，其中 86 例逆转，45 例有效，逆转发生率 49.7%，总有效率 75.7%。应用该成果中相关技术的药品在 2017-2019 年间总销售额达到 27689 万元，累计新增销售额 27689 万元，新增利润 5611 万元，促进了地方经济可持续发展，为生物药的创新发展起到了良好的示范作用。

六、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	羔羊胃提取物维 B12 制剂组方	中国	ZL200710087046.1	2011.07.06	805229	新疆生化药业有限公司	赵新民	有效
发明专利	羔羊胃提取物及其制剂的制备方法	中国	ZL200710087047.6	2011.04.27	768424	新疆生化药业有限公司	赵新民	有效
发明专利	一种羔羊第四胃有效成分提取物的制备方法及用途	中国	申请号：201610431827.7	申请日：2016.06.17		中国科学院新疆理化技术研究所	阿布力米提·伊力，阿吉艾克拜尔·艾萨，刘冰	实审
发明专利	羊雏胃有效成分提取物在制备预防和治疗应激性胃溃疡的药物中的用途	中国	申请号：201710895850.6	申请日：2017.09.28		中国科学院新疆理化技术研究所	阿布力米提·伊力，刘冰	实审

七、主要完成人情况

公示姓名	排名	行政职务	技术职称	工作单位	完成单位	对本项目技术创造性贡献
阿布力米提·伊力	1	实验室主任	研究员	中国科学院新疆理化技术研究所	中国科学院新疆理化技术研究所	本项目中为项目总体设计、主要完成人，对羔羊胃蛋白质与多肽研究进展进行全面的调研后，制定了该项目中的研究内容，设计了其技术方案，组织协调各部门，保障该项目的顺利实施。共申请国家发明专利 3 项，发表相关 SCI 论文 3 篇。
赵新民	2	董事长	高级工程师	新疆生化药业有限公司	新疆生化药业有限公司	本项目主要完成人，项目中所涉及的产品设计、销售和临床治疗作用研究及推广的总体设计师；主要推动与完成羔羊胃提取物维 B12 胶囊用于治疗慢性萎缩性胃炎的 IV 期临床研究。共授权国家发明专利 2 项。
时永全	3	副主任	主任医师	空军军医大学西京消化病医院	新疆生化药业有限公司	项目主要完成人，在羔羊胃提取物维 B12 胶囊用于治疗慢性萎缩性胃炎、中重度慢性萎缩性的临床研究中做出了贡献。
高彦华	4	无	助理研究员	中国科学院新疆理化技术研究所	中国科学院新疆理化技术研究所	项目主要完成人，收集材料起草与完善报奖提名书，对项目中羔羊胃凝乳酶标准品研制效价验证实验，凝乳酶标准品的原料选择、制备方法、标定方法等实验工作做出了贡献。
李辉	5	技术总监	工程师	新疆生化药业有限公司	新疆生化药业有限公司	项目主要完成人，羔羊胃提取物制剂（仿制）药物最早提出者与产品开发实践者、奠基人，积累了大量羔羊胃提取物制备工艺的经验与羔羊胃药物首次临床应用适应症的效果等方面的资料，为本项目的设立与产品应用价值市场的开拓做出早期非常关键的、开创性的贡献。
刘冰	6	无	博士生	中国科学院新疆理化技术研究所	中国科学院新疆理化技术研究所	项目主要完成人，对羔羊胃提取物中蛋白及多肽类成分药效物质及提取工艺、体外药理学活性等研究做出了贡献，共发表 Sci 收录文章 3 篇，申请发明专利 3 项。

方新生	7	生产厂长	工程师	新疆生化药业有限公司	新疆生化药业有限公司	项目主要完成人，在羔羊胃提取物及其制剂的制备工艺研究方面做出了创造性贡献，该药品的上市填补我国消化领域药品的空白。
白杨	8	副主任	主任医师	南方医科大学南方医院	新疆生化药业有限公司	项目主要完成人，在羔羊胃提取物维 B12 胶囊用于治疗慢性萎缩性胃炎的治疗作用及潜在机制的药理学的做出了贡献。
艾合米丁·外力	9	无	助理研究员	中国科学院新疆理化技术研究所	中国科学院新疆理化技术研究所	项目主要完成人，对羔羊胃提取物中蛋白及多肽类成分的 HPLC 分离分析及结构鉴定，和凝乳酶及胃蛋白酶 HPLC 分析等做出了贡献。
鲁春芳	10	无	副研究员	中国科学院新疆理化技术研究所	中国科学院新疆理化技术研究所	项目主要完成人，对项目中羔羊胃凝乳酶标准品研制效价验证实验，凝乳酶标准品的原料选择、制备方法、标定方法等实验工作做出了贡献。
阿米娜·艾尔肯	11	无	硕士生	中国科学院新疆理化技术研究所	中国科学院新疆理化技术研究所	项目主要完成人，对羔羊胃提取物中蛋白及多肽类成分药效物质分离分析以及以其中特征成分凝乳酶为靶标，建立了凝乳酶标准物质分离制备关键技术等研究做出了贡献。
排合尔丁·穆太力甫	12	无	博士生	中国科学院新疆理化技术研究所	中国科学院新疆理化技术研究所	项目主要完成人，对羔羊胃提取物中凝乳酶标准物质分离制备关键技术的研究做出了贡献。

八、主要完成单位及创新推广贡献

单位名称	中国科学院新疆理化技术研究所				
排 名	1	法定代表人	蒋同海	所 在 地	新疆乌鲁木齐
单位性质	事业	传 真	0991-3838957	邮政编码	830011
通讯地址	新疆乌鲁木齐市北京南路 40-1 号				
联 系 人	盖敏强	单位电话	0991-3832304	移动电话	18709919732
电子邮箱	gaimq@ms.xjb.ac.cn				
对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：					

是项目的主要主持单位，主要完成羔羊胃提取物中蛋白及多肽类成分药效物质研究，首次利用响应面分析优化法建立了羔羊胃提取物中有效部位的超声波提取和蛋白质酶解制备多肽的工艺，通过动物体内模型活性评价实验首次发现羔羊皱胃含多种酶部位能够平衡多巴胺、五羟色胺、肾上腺素等单胺类神经递质浓度，从而起到减轻焦虑的作用；运用现代生物分离纯化技术和 LC-MS/MS、MALDI-TOF 高分辨质谱和 Edman 降解等分析技术，明确了羔羊胃提取物中主要功效蛋白质及多肽类成分的分子量范围与氨基酸序列，确认了其主要的药效物质基础构成，并以该成果中羔羊胃凝乳酶标准品的研制及其效价验证的有效部位制备工艺对提升和保证羔羊胃提取物维 B12 制剂质量和产品安全发挥了重要作用；发表研究论文 6 篇，其中 SCI 收录 3 篇，申请国家发明专利 3 项。

声明：本单位同意完成单位排名，遵守《自治区科学技术奖励条例》及其实施细则的有关规定，承诺遵守评审工作纪律，保证所提供的有关材料真实有效，且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》和《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如有材料虚假或违纪行为，愿意承担相应责任并接受相应处理。如产生争议，保证积极配合调查处理工作。

法定代表人签名：

单位（盖章）

年 月 日

年 月 日

单位名称	新疆生化药业有限公司				
排 名	2	法定代表人	赵新民	所 在 地	新疆乌鲁木齐
单位性质	民营	传 真	0991-3969606	邮政编码	830032
通讯地址	新疆乌鲁木齐市头屯河区工业园沙坪西街 61 号				
联 系 人	汲建强	单位电话	0991-3969607	移动电话	18509914234
电子邮箱	545480952@qq.com				

对本项目科技创新和推广应用情况的贡献：

是项目的主要完成单位，主要完成在羔羊胃提取物维 B12 胶囊用于治疗慢性萎缩性胃炎的 IV 期临床研究中，通过全国 17 个消化学研究中心、治疗时间为半年的随机双盲临床试验，研究表明：该产品对慢性萎缩性胃炎有效率为 50.61%，粘膜萎缩逆转率为 19.96%，并可有效逆转肠上皮化生，治疗肠上皮生化有效率 62.24%，逆转率达到 47.86%；从 2016 年起在该产品对治疗中重度慢性萎缩性胃炎的前瞻性、多中心登记性的研究中，西安中心已有 173 人完成治疗，其中 86 例逆转，45 例有效，逆转发生率 49.7%，总有效率 75.7%。该药品填补我国消化领域药品的空白。应用该成果中相关技术的药品在 2017-2019 年间总销售额达到 27689 万元，累计新增销售额 27689 万元，新增利润 5611 万元，促进了地方经济可持续发展，为生物药的创新发展起到了良好的示范作用。

声明：本单位同意完成单位排名，遵守《自治区科学技术奖励条例》及其实施细则的有关规定，承诺遵守评审工作纪律，保证所提供的有关材料真实有效，且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》和《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如有材料虚假或违纪行为，愿意承担相应责任并接受相应处理。如产生争议，保证积极配合调查处理工作。

法定代表人签名：

单位（盖章）

年 月 日

年 月 日

九、完成人合作关系说明

阿布力米提·伊力是本项目的负责人，高彦华、艾合米丁·外力、鲁春芳是该项目的主要骨干，刘冰作为博士生参与羔羊胃蛋白活性成分的分离纯化、结构鉴定及动物模型药理活性等方面研究工作，阿米娜·艾尔肯作为硕士生与博士生排合尔丁·穆太力甫共同参与了羔羊胃提取物中蛋白及多肽类成分药效物质分离分析以及以其中特征成分凝乳酶为靶标，建立了凝乳酶标准物质分离制备关键技术等研究工作。赵新民作为新疆生化药业有限公司董事长在 2002 年接手该企业，经过十年的积累，获得“羔羊胃提取物维 B12 制剂组方”国家发明专利，并获得该药品国药准字号。在竞争激烈的市场环境中，企业元老级学者与董事长虽然对该产品寄予了厚望，但仍然意识到产品所存在的薄弱环节，为了提升药品的质量标准 and 药效物质基础分析以及临床应用价值评价等研究工作分别与天然药物化学研究团队和消化学临床主任医师合作开展了羔羊胃总蛋白质与多肽有效部位的制备工艺关键技术及其临床应用的研究。第一完成单位中国科学院新疆理化技术研究所与第二完成单位新疆生化药业有限公司在前期一直进行羊皱胃来源的生物制品药物的有效成分分离分析等相关研究的合作。在羔羊胃提取物中蛋白及多肽类成分药效物质与标准化研究方面，阿布力米提·伊力带领的团队首次利用响应面分析优化法建立了羔羊胃提取物中有效部位的超声波提取和蛋白质酶解制备多肽的工艺，通过动物体内模型活性评价实验首次发现羔羊皱胃含多种酶部位能够平衡多巴胺、五羟色胺、肾上腺素等单胺类神经递质浓度，从而起到

减轻焦虑的作用；此外，运用现代生物分离纯化技术和 LC-MS/MS、MALDI-TOF 高分辨质谱和 Edman 降解等分析技术，明确了羔羊胃提取物中主要功效蛋白质及多肽类成分的分子量范围与氨基酸序列，确认了其主要的药效物质基础构成。结合企业存在缺少由原研单位提供的用于药品质量标准效价评价标准物质的问题，在企业已有产品质量标准的基础上，以其中特征成分凝乳酶为靶标，建立了标准物质分离制备关键技术，获得企业标准物质证书。羔羊胃提取物维 B₁₂ 制剂是新疆生化药业在全国范围内销售的独家产品，企业带头人一直期望能够建立该企业所拥有的专属科技研力量，为天山羔羊产业化全面提供药物研究开发及技术服务与支持，推动产学研深度融合。中国科学院新疆理化技术研究所科研团队拥有天然药物研究与开发的工作基础和技术平台，借助地缘关系和双方相互的信赖，双方计划在今后的合作项目中主要以羊脏器综合利用与开发的科研工作中展开更深入的合作。

对于本项目中所使用的专利和论文中的人员均已进行了知情告知。