



客户端:青岛观



客户端:观海新闻

青岛日报 聚焦

主编 赵波 美编 李飞 审读 王岩 排版 王慧芬

BG136启动临床试验,是国际首个进入临床试验的免疫抗肿瘤海洋多糖类药物,青岛已初步建立了海洋药物和生物制品研发技术体系

向海问药,打造中国“蓝色药库”

□青岛日报/观海新闻记者 李勋祥



■“蓝色药库”系列产品。
李勋祥 摄



■BG136原料药。



■聚大洋研发的海藻多糖
空心胶囊。韩星 摄

发现能力： 海洋天然产物发现能力全国居首

2010年,一辆装载各种海洋生物资源的货车抵达青岛聚大洋藻业集团有限公司。这批资源是中国海洋大学订购的,目的是通过调查来自全球各地的海洋生物资源,发现具有开发潜力的海洋天然产物并开展海洋药物研究。就是在这批资源中,科研人员发现了一种南极褐藻,其天然产物结构独特,具有极强的抗肿瘤药性,这就是后来研发BG136的原料来源。

为什么要发现海洋天然产物研发海洋药物?“这是因为海洋天然产物大多具有结构新颖、活性显著的特点,能为研发创新药物提供众多优良的活性物质。”BG136项目总负责人、中国海洋大学医药学院教授、青岛海洋生物医药研究院(简称“海药院”)首席科学家于广利解释说,海洋生物资源丰富,生物量约占地球生物总量的87%,已知的海洋物种超过25万。同时,众多海洋生物生活在高盐、低温、缺氧等特殊海洋环境中,能够产生结构与活性独特的天然产物,远比陆地生物活性要高,以此研发海洋药物潜力巨大。

BG136就颇具说服力,其主要成分为Beta-1,3/1,6-葡聚糖。自20世纪80年代以来,日本、美国等国家纷纷以啤酒酵母、香菇、灰树花等陆地生物中的Beta-1,3/1,6-葡聚糖开发抗肿瘤药物,目前研发的10余个免疫抗肿瘤多糖药物均处于Ⅰ期到Ⅲ期临床研究阶段。而BG136是国际上首次将海藻来源的Beta-1,3/1,6-葡聚糖应用于肿瘤的免疫治疗。前期研究证明,BG136的质量稳定性、安全性更优,免疫抗肿瘤活性更强。

青岛能在茫茫大海中筛选出具有抗肿瘤药性的海洋天然产物,并非朝夕之功。基于10余年探索、研究,2005年,中国海洋大学管华诗院士团队通过收集并构建海洋来源的各种多糖、寡糖及其衍生物的化学结构信息,构建了海洋糖库,其中的海洋寡糖化合物有70%是世界范围内首次发现。此后,他们建立了糖芯片技术、海洋智能药物发现技术体系等一批关键技术,为海洋天然产物的快速发现奠定了坚实基础。

“利用糖芯片技术,我们可以一次性针对大量海洋生物样品开展活性评价,高效筛选并发现活性海洋天然产物。利用该技术,最终发现了具有抗肿瘤药性的南极褐藻,成为研发BG136的物质基础。”于广利说。

2016年以来,管华诗倡导发起中国“蓝色药库”开发计划,加快开发海洋中孕育的药用资源。BG136是“蓝色药库”最新成果,其启动临床试验,彰显了青岛海洋天然产物发现的能力、打造中国“蓝色药库”的底气。

“青岛发现海洋天然产物、开展海洋药物研究具有科考优势、科研优势、人才优势、产业优势等众多优势。例如,青岛可以联合聚大洋等企业获得众多海洋生物资源,为海洋药物研究提供基础原料。”国际欧亚科学院院士、中国海洋大学“蓝药人才”技术总师、海药院院长杜冠华表示。近年来,我国海洋天然产物挖掘的成果快速增加,新发现数量每年占全球一半左右。而青岛海洋天然产物发现能力位居全国第一,发现的海洋天然产物约占全国三分之一。

研发实力： 建立海洋创新药物研发技术优势

2018年,BG136进入加速研发期。但在当时,去除BG136中的微量杂质成为一大难题。从海洋药物研发的流程来说,如果去不掉杂质,就无法制备原料药。没有原料药,后续的毒性研究等工作都无法开展。“当杂质迟迟去不掉的时候,我们面临特别大的压力。”中国海洋大学教授赵峡回忆说,当时内部出现了一些质疑声音,认为“他们如果不跟外界合作,自己根本解决不了这个问题”。

海洋药物研发,不仅面临海洋生物采样困难、海洋天然产物发现难等问题,而且由于众多海洋天然产物结构相对复杂,存在分离、纯化工序繁杂等难题。早在20世纪60年代末,国际上就曾掀起“向海问药”(drugs from the sea)的热潮。但是,因为存在上述种种难题,受当时科研条件限制,许多研究工作停滞不前。21世纪之前,全球上市的海洋创新药物只有5个,这时期的海洋药物研发,更多关注于海洋天然产物的发现。步入21世纪,随着研究的深入,全球进入了发现海洋天然产物和开发海洋创新药物并举的新时期,海洋创新药物增加了11个,总数达到16个。

青岛是我国现代海洋药物研发的始源地之一。20世纪60年代末,我国为解决碘缺乏的问题,开始了海带提碘产业

化研究。70年代,该研究完成后,为解决海带提碘同时产生的褐藻胶等附带产品的应用问题,开始了“海带提碘联产品褐藻胶、甘露醇再应用研究”项目。这两项工作均由青岛主导完成,奠定了我国海洋药物研究的基础。截至目前,国际公认的16个上市海洋创新药物(全新分子结构的海洋药物)中有两个(PSS、GV-971)来自中国,都来自青岛。国内上市的大部分海洋药物,如蔗糖酯,也都来自青岛。可以说,青岛

海洋是资源宝库,从海洋中寻找药用资源,以此研发海洋药物和生物制品,已成为国际竞争的一个高地。

青岛是我国现代海洋药物研发的始源地之一。前不久,青岛宣布自主研发的海洋一类新药“注射用BG136”(简称“BG136”)正式启动临床试验,再次彰显了在海洋药物和生物制品产业领域的领先优势。

打造中国的“蓝色药库”,青岛是这个梦想的发源地。BG136作为“蓝色药库”新成员,从基础研究到启动临床试验已历经近20年,是国际首个进入临床试验的免疫抗肿瘤海洋多糖类药物。BG136启动临床试验,迈出了新药上市的重要一步,未来有望成为全球第17个海洋创新药物。但对青岛来说,它的意义不仅限于此。在长期研发BG136的过程中,青岛初步建立了中国特色海洋药物和生物制品研发技术体系,为后续的“蓝色药库”开发筑牢了根基。因着这份执着与专注,青岛在向海问药、谋海济国的新征程上将走得更深更远。



■管华诗(左一)在指导科研人员展开工作。



■正大制药(青岛)有限公司拥有国内唯一的国家级海洋药物中试基地。



褐藻胶由甘露糖醛酸(英文简称“M”)和古罗糖醛酸(英文简称“G”)两个单糖片段组成。通过对M段进一步降解,获得了更低分子量的寡糖,该类寡糖可以通过重塑肠道菌群平衡改善肠道代谢,降低神经炎症,以此研制出了GV-971,治疗阿尔兹海默症。

海洋原料药制备工艺与质量控制技术是青岛具备的另一个技术优势。在BG136研发过程中,为去除微量杂质,科研人员不断调整制备工艺,并根据BG136结构、药效质量的细微变化再开展工艺优化,最终有效解决了杂质的去除问题。“当终于拿到合格的BG136原料药时,那种愉悦的感觉是难以描述的。”赵峡表示,青岛多年来积累的相关技术,为后续海洋药物的开发积累了丰富经验,必将提供强有力支撑。

转化动力： 在海洋药物产学研转化方面形成示范

BG136由海药院、中国海洋大学、正大制药(青岛)有限公司联合研发。2019年,BG136转到正大制药(青岛)有限公司联合孵化,正式开展BG136原料药生产,从实验室走向了生产车间。正大制药(青岛)有限公司能够成为“联合研发者”之一的原因在于,它拥有国内唯一的国家级海洋药物中试基地,每年拿出销售收入的8%作为研发费用开展海洋药物研究;在生产上市PSS、蔗糖酯等多个海洋药物基础上,近年来大力支持“蓝色药库”成果转化,成为青岛开展海洋药物产学研合作的关键平台。

开发“蓝色药库”,是一项复杂漫长的系统工程,具有高投入、高风险、回报周期长等特点,需要高校、科研院所和企业开展更为紧密的合作。多年来,青岛对于海洋药物的不断布局,以及开展BG136研发,已在海洋药物产学研合作方面形成了一定示范。

这样一段历史,可以直观感受到青岛“向海问药”的前瞻布局。1980年,中国海洋大学在国内率先成立海洋药物研究室,在我国高校中最早开展海洋药物研究;1994年,设计筹建青岛北海制药厂,开展PSS等海洋药物的生产;1996年,以海大海洋药物研究室和青岛北海制药厂为依托,在国内率先组建了山东省海洋药物工程技术研究中心;1999年,以山东省海洋药物工程技术研究中心为依托,组建国家海洋药物工程技术研究中心,该中心是我国唯一一个国家级的海洋药物工程中心;2005年,中国海洋大学在海洋药物研究室基础上成立医药学院;2013年,在国家海洋药物工程技术研究中心和海大医药学院的基础上,成立海药院,加速海洋生物医药领域科技成果孵化开发和技术转移转化。

坚实的平台支撑,为青岛海洋药物研发汇聚了人才、提供了舞台。近年来,青岛加快打造中国的“蓝色药库”,集聚了中国海洋大学、海药院等高校科研院所力量,从事海洋药物与生物制品研究的科研人员数量位居国内第一。

“这些平台、人才,是青岛开展海洋药物产学研合作的关键力量。”海药院执行院长张栋华说,以BG136为例,该项目是海药院开展熟化孵化的第一个海洋药物项目,为系统推进该药物研发,海药院设立了BG136项目总负责人,以及药学研发小组、药理药效研发小组、药剂学小组与药代小组等多个小组,项目总成员近80人,多学科融合,多技术嫁接,有力推进了BG136孵化转化。

除了海药院等科研单位外,青岛还拥有正大制药(青岛)有限公司、聚大洋等一批海洋药物与生物制品企业,为“蓝色药库”开发提供了更广阔的空间。今年6月,“蓝色药库”寡糖产业化基地投产,该基地由海药院、聚大洋、青岛博智汇力海洋生物科技有限公司三方共建,是国内最大规模的寡糖制备基地,其建成投产,拉开了海洋寡糖规模化生产的序幕,将为“蓝色药库”开发提供系列寡糖原料支撑。

回头来看,BG136的基础研究可以追溯到2004年国家自然科学基金“具有抗癌活性真菌糖肽链细微结构研究”项目,到2023年启动临床试验,研发已经长达19年。未来,当我们用更长的时间尺度来衡量BG136,会发现它不仅是一个海洋药物,更是青岛着力打造中国“蓝色药库”的一个符号和象征。

当前,“蓝色药库”已经形成了“聚集开发、梯次产出”发展态势。BG136是先行者,也是奠基者。多年来,青岛通过聚力开展BG136研发,在海洋天然产物发现、海洋创新药物研发、海洋药物产学研转化方面深化布局,不仅初步建立了中国特色海洋药物和生物制品研发技术体系,而且在破解海洋药物转化难方面发挥了一定的示范作用。可以预见,不久的将来会有越来越多的“BG136”出现,为解决人类健康问题带来新的希望和海的答案。