



InnovUS Tegnologie Oordrag (Edms) Bpk • Universiteit Stellenbosch
 InnovUS Technology Transfer (Pty) Ltd • Stellenbosch University
 De Beerstraat 15 • Stellenbosch / 15 De Beer Street • Stellenbosch • 7600
 Posbus / P O Box 3135 • Matieland • 7602
 Suid-Afrika / South Africa
 Tel: +27 (0) 21 808 3826 • Faks / Fax: +27 (0) 21 808 3913
 E-pos / E-mail: info@innovus.co.za

技术应用营销推广材料：

研发院校	南非斯坦陵布什大学（Stellenbosch University 网址： www.sun.ac.za ）
合作类型	授权许可证/开发合作伙伴
技术名称	SYNSURF 合成肺表面活性剂
简要说明	<p>“肺表面活性剂”是一种表面活性的具有亲水性和疏水性的脂蛋白复合体。表面活性剂通过吸附在肺泡的空气水分界面，有利于气体交换，从而也减少了分界面的表面张力。因此，肺泡表面活性剂对于呼吸过程以及肺泡内的氧吸收特别重要。表面活性剂可用来治疗呼吸系统疾病，避免呼吸功能减弱。</p> <p>本发明是一种人工合成的表面活性剂配方，由方便获得的磷脂和合成肽（可以液体或物化/烟雾化形式配制）组成。相比现有的表面活性剂，该活性剂具备多项优势。</p>
问题陈述	<p>目前大部分市售的表面活性剂含有表面活性蛋白，这些活性蛋白对患者的治疗效果不同。另外，绝大多数表面活性蛋白提取自动物。</p> <p>动物源性表面活性蛋白的制造相对来说较为昂贵，它需要多次净化过程，蛋白质提取效率从而受到影响，表面活性剂的制造费用也随之增加。动物源性表面活性蛋白的使用也增加了动物疾病潜在性传染给人类的风险。</p> <p>与市售的表面活性剂相关的另一个挑战是，这些表面活性剂主要应用于早产儿肺透明膜病（HMD）或呼吸窘迫综合征（RDS）治疗，因此应用范围常受到限制。</p>
关键词	非动物源性，合成，表面活性剂，慢性阻塞性肺病，哮喘，肺透明膜病/呼吸窘迫综合征
目标市场	呼吸系统疾病影响到世界人口的很大部分。一些复杂疾病如呼吸窘迫综合

	<p>征（RDS）对患者具有严重的影响，可危及生命。一些复杂疾病如呼吸窘迫综合征主要对早产儿（约占提前出生 32 周婴儿的 50%）造成影响；而急性呼吸窘迫综合征（ARDS 或肺损伤）则会影响婴幼儿，儿童和成人。</p> <p>斯坦陵布什大学研发的新型表面活性剂“SYNSURF”可能会被用于治疗 RDS、哮喘、慢性阻塞性肺疾病（COPD）、成人呼吸综合征、艾滋病毒/艾滋病相关的肺部疾病（肺囊虫肺炎 PJP 感染）、肺结核、严重的急性呼吸窘迫综合征、近乎淹溺和碳氢化合物中毒。</p> <p>此外，“Synsurf”也可在肺药品配药中作为活性药物成分（如免疫抑制剂、糖皮质激素、血管扩张剂、β-拟交感神经药、抗生素、短干扰核糖核酸和单克隆抗体）的载体发挥重要作用。</p>
<p>价值定位/优点</p>	<p>“Synsurf”是一种完全人工合成的配方，它模仿自然界产生表面活性蛋白的行为。这种产品的优点在于：</p> <ul style="list-style-type: none"> •与引领市售的表面活性剂相比，它显示出表面活性剂的卓越疗效，在临床试验中也显示了优良的氧合值； •因其配方包含现成可用成分，制造成本低廉； •因其不依赖提纯和非动物源性，制造相对简单； •减少动物源性病原体的传播风险； •因其成分的非动物源性，降低了过敏反应的潜在性； •可借助雾化器或喷雾器装置服用； •可用作潜在的药物载体和/或各种活性药物成分（API's）的促渗剂。
<p>独特性</p>	<p>“Synsurf”的独特性在于：</p> <ul style="list-style-type: none"> •完全人工合成，避免了潜在的动物蛋白污染，消除了动物相关疾病传播的可能性； •被辅以扩散剂和多肽，模仿硼酸钠（SPB）功用； •允许变批量生产； •产品中含有简单市售多肽，此多肽会在活体内形成一种重要的模仿表面活性蛋白的肽复合物，以增强肺功能； •具有优异的表面张力消减能力； •具有显而易见的药物载体能力。
<p>技术说明</p>	<p>Synsurf 由一种脂质载体和肽复合物（“多聚赖氨酸”与“聚天门冬氨酸或这类肽的药学可接受盐”的混合物）组成。</p> <p>多聚赖氨酸主要带正电荷，聚-L-谷氨酸主要带负电荷。多聚赖氨酸长于聚-L-谷氨酸，这意味着当两者被允许化合时，它们形成一种包含大量中性电</p>

荷和正电荷区域的肽复合物。肽复合物包含大量中性电荷的区域因此可与脂质载体相互作用，而包含大量正电荷的区域则能与水和/或极性环境相互作用。

此外，该产品配方包含药用辅料，适合以液态形式或通过雾化进行肺科用药。

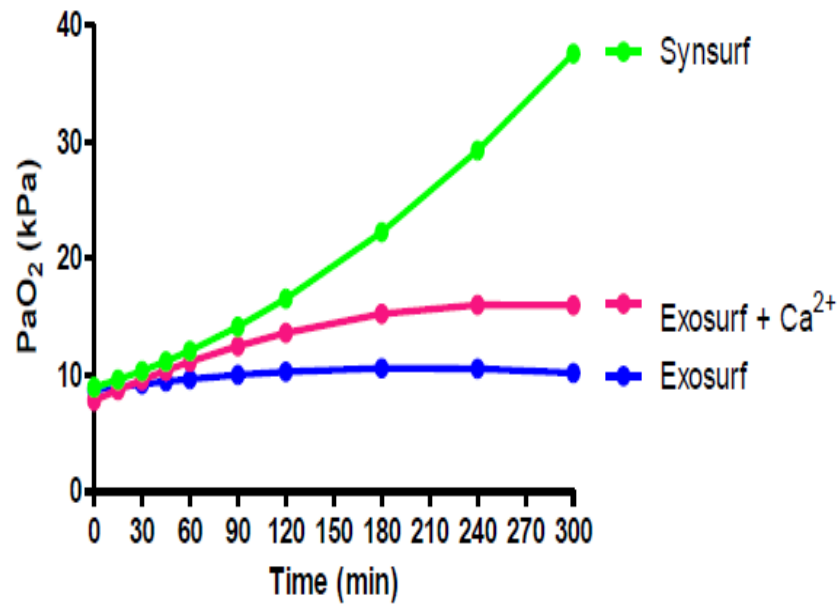
合成物进入肺部后暂时替代天然肺表面活性物质。表面活性剂降低肺泡界面的表面张力，从而促进肺泡空间的扩展。

创新产品现状

“Synsurf”的疗效已经得到证明，其也被应用于动物和人体组织标本的体内和体外渗透性研究。

三组体内试验目前已经完成。第一组体内试验选取成年兔，实验前对对象作了反复肺灌洗以造成其表面活性剂缺乏。试验表明，使用本创新产品的一组动物其氧合和肺组织得到改善，效果远优于使用市售表面活性剂治疗的一组。

动脉氧压力对比图

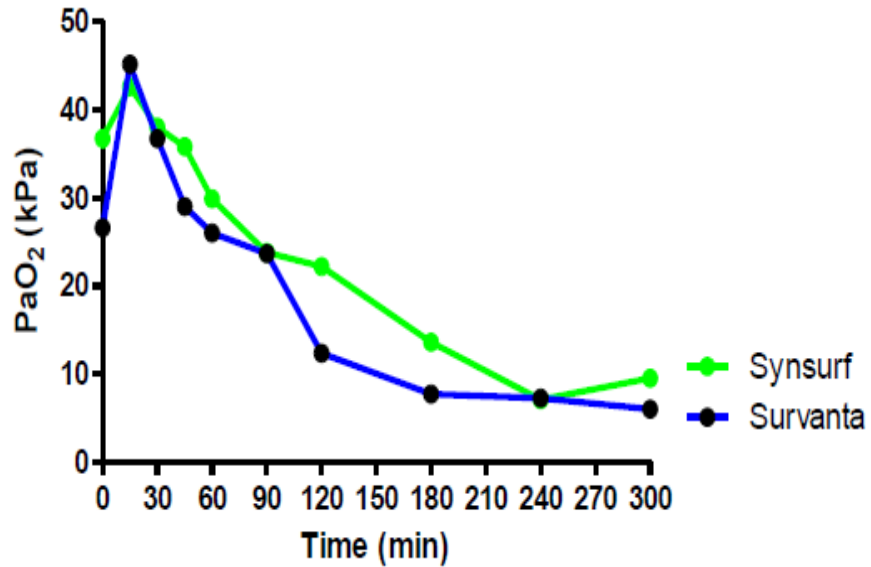


第二组体内试验选取早产的羔羊。该实验的目的是评估本创新产品与牛源性表面活性剂对 HMD/RDS 的早期救助治疗效果。该研究的主要目标是对比早产羔羊出生 30 分钟后服下“Synsurf”或其它牛源性表面活性剂后全身性氧合和呼吸力学的不同。

基于肺组织气体交换和动态呼吸顺应性的试验结果显示，两种产品间的差别很难区分，这意味“Synsurf 表面活性剂”完全能和其它牛源性表面活性

剂相竞争。

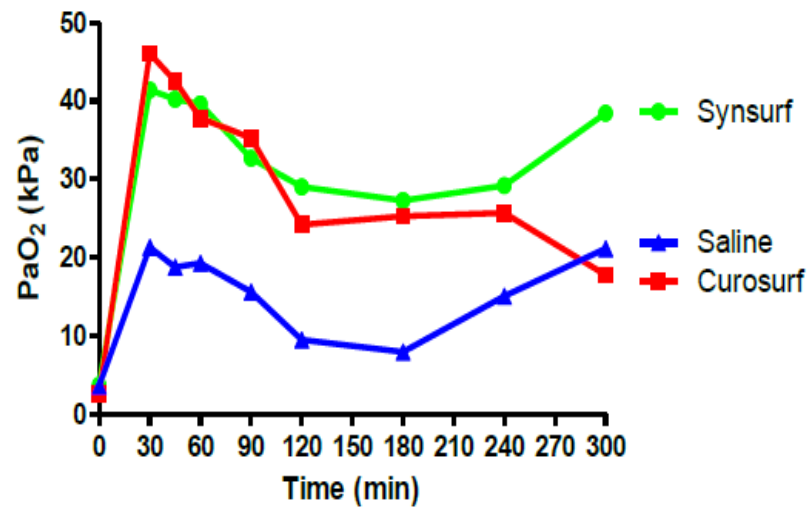
动脉氧压力对比图



第三组研究采取随机性，选取早产羔羊第一次呼吸前对其进行“Synsurf”和猪源性表面活性剂试验。

在对早产羔羊灌注含有“Synsurf”或“猪源性肺表面活性剂的生理盐水”（对照组）过程中，我们对早产羔羊的全身氧合和呼吸力学进行评估。使用两种产品的羔羊都表现出了显著的氧合改善，但相比猪源性表面活性剂，使用“Synsurf”的羔羊氧合过程在5个多小时持续性更长。

动脉氧压力对比图



在体外热力学方面，我们对“Synsurf”和其它两种哺乳动物源性表面活性

剂进行了“失活”和“界面流变学”的研究。研究表明，对实验的三种类型的表面活性剂而言，作为吸附行为指示器的平衡表面压力对浓度和温度的依赖性相似。三种表面活性剂的平衡表面压力值在 30mN/m 至 40mN/m 之间不等；三种表面活性剂的希尔系数（表面活性剂分子吸附行为中协同结合的度量单位）在 1.24 和 4.6 之间。

表面活性剂类型	表面活性剂浓度	表面压力	
		23°C	37°C
Survanta[®]	400 µl	19	-
	800 µl	21	-
	1600 µl	23	43.2
	4.44 X 10 ⁻⁴ ml/ml	-	40
Curosurf[®]	50 µl	27.5	-
	200 µl	32	-
	400 µl	41	39.7
	4.44 X 10 ⁻⁴ ml/ml	-	40
Synsurf[®]	400 µl	19.5	-
	800 µl	24.5	-
	1600 µl	29.5	30.6
	4.44 X 10 ⁻⁴ ml/ml	-	30

为观察上述三种表面活性剂处在呼吸循环过程中的行为，我们进行了压缩膨胀实验（模仿了“兰牟而水槽”，对其表面面积作了变动），所有三种表面活性剂的吸附速度都很慢。Curosurf[®]和 Survanta[®]均达到了约 40mN/m 的表面压力，而 Synsurf[®]的表面压力值约为 30mN/m。从动力学方面考虑，Curosurf[®]（含有 1%-2%的表面蛋白-B 和表面蛋白-C）的吸附速度最快，其次是 Survanta[®]（含~1%的表面蛋白-B），最后是 Synsurf[®]（含~4%蛋白质）。所有三种用作研究的表面活性剂具有类似的表面压力面积等温线。

对于所有三种表面活性剂而言，在病变时释放到肺泡中的且与表面活性剂分子的“重扩机制”相抵触的白蛋白，抑制了这些制剂的活力。此外，试验还表明，胆固醇（在诸如急性呼吸窘迫综合征条件下会升高）将所有三种表面活性剂的表面压力稳定在~51mN/m。但是，用作研究的每种活性剂的稳定速率不同，“Synsurf”的速率最慢。为在肺泡内保留表面活性剂，就得要求这些混合物在较高的表面压力下具备相当高的粘度，低表面压力下则相反。这有利于组成分子被压缩后的“重展”。为评估活性剂在空气水界面的“流变性能”，需要测量这些制剂单层表面活性剂的剪切粘度和弹性。总的来说，体外研究证明本产品所表现的物理化学行为并不低劣，甚至有时比哺乳动物源性表面活性剂表现的还卓越。

目前尚未进行监管的可接受的毒性研究，为使产品进一步实现商业化，毒性研究应该尽快展开。本表面活性剂的组成部分都是现成的，这些成分在其他产品中已得到食品药品监督管理局（FDA）或同等机构的批准。该产品是“专利合作条约”（PCT）国际专利申请 WO2011/104621 的主体。上述所有实验表明临床疗效试验已经实施，试验结果表明了本产品作为表

	面活性剂的有利性以及/或作为药物载体的潜在性。毒性试验研究仍未完成，需要与商业合作伙伴一起实施。
主要研究员	Johan Smith 教授（斯坦陵布什大学·儿科学和儿童健康学系·TYGERBERG 儿童医院） Johan van Zyl 教授（斯坦陵布什大学·健康科学学院·医学系·药理学部） Pieter van der Bijl 教授（斯坦陵布什大学·健康科学学院·药理系前系主任）
联系方式	联系人：Anita Nel 电话：+27 21 808 3826 电子邮箱： ajnel@sun.ac.za 获取更多关于此改进型合成肺表面活性剂信息，请访问 ISIS Innovation 网站： http://www.isis-innovation.com/licensing/

InnovUS 技术转让（控股）有限公司是斯坦陵布什大学（Stellenbosch University）全资拥有的技术转让公司。

联系人：Anita Nel（InnovUS 首席执行官）

联系电话：+27 (0) 21 808 3826

获取更多信息请发送电子邮件至：ajnel@sun.ac.za