

肝靶向含锰铁氰纳米MRI对比剂(简称柯艾)产业化

普及性用于肝癌高危人群MRI早筛, 每半年检1次, 可及时发现超早期肝癌( $\leq 5\text{mm}$ ), 总体检出率 $\geq 95\%$ , 肝癌总体5年生存率 $\geq 93\%$

时间



扫描

238

人次/日

# 现有临床肝脏造影对比剂在肝癌早筛中的短板<sup>[1]</sup>

肝脏造影对比剂，有两大类(附件1)：一类为血池对比剂(MRI/CT)，只存于血液，病灶与肝组织依血供差别形成对比度较弱，肝癌检出限较大 $\geq 1.2\text{cm}$ ，半年检1次(长速 $\geq 2\text{cm}$ )， $\leq 2\text{cm}$ 肝癌总体检出率 $\leq 28\%$ (错过率 $\geq 67\%$ )，临床统计 $\leq 2\text{cm}$ 肝癌预后5年生存率 $\leq 76\%$ <sup>[2]</sup>，肝癌总体5年生存率 $\leq 21\%$ ，反映此早诊的治疗效果很低；

另一类为肝靶向对比剂(MRI)，唯钆塞酸二钠(普美显)在用(其余被淘汰)，富集于肝组织(不存于肝癌组织)直接形成较强对比度，肝癌检出限 $\geq 3\text{mm}$ ，半年检1次(长速 $\leq 2\text{mm}$ )， $\leq 5\text{mm}$ 肝癌错过率为零，预期检出率91%)，但早筛严格受限<sup>[3]</sup>，总体检出率仅44%，临床统计 $\leq 5\text{mm}$ 肝癌术后5年生存率 $\geq 98.5\%$ <sup>[4]</sup>，肝癌总体5年生存率升至43%<sup>[5]</sup>(预期为90%)。

表1 肝癌病程与不同类型对比剂检出肝癌病灶能力及其对治疗效果的具体分析

病程(病灶大小))	超早期( $\leq 5\text{mm}$ )	时间(月)	早期(2cm)	时间(月)	中晚期(5-10cm)
病灶特征及生长速度	无症状，单灶，未转移，肝癌生长速度 $\leq 0.3\text{mm}/\text{月}$	$> 15$	无症状，多病灶，可能转移，肝癌生长速度 $4\text{mm}/\text{月}$	$< 7$	有症状，已转移
对比剂早筛技术 检出限/检出窗口期 单体检出率/术后5年生存率 早筛频率，总体错过率/总体检出率 单体/总体5年生存率	肝靶向对比剂普美显MRI检测技术 $3\text{mm}/(\leq 5\text{mm}$ 肝癌病灶) $6.7$ 个月 $91\%/98.5\%$ <sup>[4]</sup> 半年检1次， $\geq 52\%/ \leq 44\%$ $\leq 90\%/ \leq 43\%$ <sup>[5]</sup>	$> 15$	非肝靶向(血池)对比剂超声/CT/MRI检测技术 $1.2\text{cm}/(\leq 2\text{cm}$ 肝癌病灶) $2$ 个月 $46-85\%/76\%$ <sup>[2]</sup> 半年检1次， $\geq 67\%/ \leq 28\%$ (每季检1次， $\geq 39\%/ \leq 57\%$ ) $\leq 71\%/ \leq 21\%$ ( $43\%$ )	$< 7$	无需对比剂增强造影 - - - 存活期 $< 3-12$ 个月
存在的问题	早筛需连续数10年检测直到检出，有钆累积致命风险 不适合高危人群早筛，除非改进对比剂安全性		血池对比剂检出病灶尺寸大，发展到中晚期仅需7个月 隔半年检1次，80%肝癌患者一经检出即为中晚期		药疗维持1年生存期 药费在30-60万元

**检出窗口期：**(检出特定肝癌病灶尺寸-特定方法肝癌病灶检出限尺寸) $\div$ 肝癌生长速度。普美显检出 $\leq 5\text{mm}$ 肝癌窗口期 $(5-3) \div 0.3=6.7$ 个月，可半年检1次；血池对比剂检出 $\leq 2\text{cm}$ 肝癌窗口期 $(20-10) \div 4=2.5$ 个月；

**早筛总体错过率：**血池对比剂早筛，肝癌总体(整个肝癌群体)错过率 $=1-$ 早筛窗口期 $\div$ 早筛间隔期，半年检1次，肝癌总体错过率 $=1-2 \div 6=67\%$ 、肝癌总体检出率 $(1-\text{总体错过率}) \times \text{单体(单个肝癌患者)检出率}$  $(1-0.67) \times 0.85=28\%$ ；

\*日本MRI、CT设备可将其肝癌高危人群早筛频率提高到每季度早筛1次，血池对比剂每季早筛贡献+普美显特殊情况早筛贡献，日本肝癌总体5年生存率 $43\%=(1-\text{总体错过率}) \times \text{单体检出率} \times \text{肝癌术后5年生存率}$ ，以此计算：普美显半年早筛总体错过率为 $52\%=1-0.43 \div (0.91 \times 0.985)$ ，总体检出率 $44\%=(1-0.52) \times 0.91$ ；血池对比剂每季早筛总体错过率为 $39\%=1-0.43 \div (0.93 \times 0.76)$ ，总体检出率 $57\%=(1-0.41) \times 0.93$ 。

[1]中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会等. 原发性肝癌的分层筛查与监测指南(2020版), 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(2): 83-99

[2]许贇等, 极早期肝癌的治疗现状, 中国微创外科杂志2015年8月第15卷第8期, 739-743页

[3]德国拜耳钆塞酸二钠(普美显)说明书(附件2)

[4]中国卫健委, 原发性肝癌诊疗指南[2024], 中国实用外科杂志, 2024年4月, 第44卷, 第4期, 361-386页

[5]Masatoshi Kudo, Surveillance, Diagnosis, Treatment, and Outcome of Liver Cancer in Japan, Liver Cancer 2015;4:39-50, 43, fig.4.

# 肝靶向含锰铁氰纳米MRI对比剂(简称柯艾)优势及其临床价值

## 肝靶向含锰铁氰纳米MRI对比剂(简称柯艾)对比上述肝脏造影对比剂(包括普美显)的优势:

- (1) 用**锰取代钆**作MRI效应元素，**锰**可被人体利用和消化，**无类似普美显的钆残留致命风险**，可普及性用于肝癌高危人群早筛(可用于肝癌高危人群中每一个人累积数十年每年多次早筛)；
- (2) 选用铁氰纳米材料，**肝靶向**是普美显近2倍，肝癌与正常肝组织对比度更高，检出病灶更小，检出率更高；**肝胆期可定性**，上机时间短至2分钟，大幅(10倍)提高MRI造影设备用于早筛的人数；
- (3) 选用铁氰纳米材料，不但具备普美显的T1造影功能，同时还具备普美显没有的**T2造影功能**，**肝癌与正常肝组织影像对比度T2远高于T1(附件3，黑暗之星)**，检出准确性更高；
- (4) 选用铁氰纳米材料，**化学稳定性**优于其他纳米材料，如含锰氧化铁、氧化铁等纳米材料，**游离锰极低，无肝肠循环**，易排出排除体外，安全性更高；
- (5) 铁氰纳米材料制备成本低于其他对比剂，**临床使用价格**可低于400元/支，是其他对比剂1200元/支的三分之一，且检出肝癌的性能更优，极易普及性推广使用；
- (6) 0.5cm肝癌长到1.2cm需12个月以上，每年检1次， $\leq 1.2\text{cm}$ 肝癌总体(同单体)检出率为 $\geq 98\%$ ，依据临床 $\leq 1.2\text{cm}$ 肝癌预后5年生存率 $\geq 92\%$ ，则肝癌总体5年生存率可达 $\geq 90\%$ 的可治愈水平(以此类推)。

## 柯艾的临床价值:

克服了普美显用于肝癌高危人群早筛受严格限制的短板，可普及到每一位高危人群，每半年检1次， $\leq 5\text{mm}$ 肝癌总体检出率从普美显的44%提高到 $\geq 95\%$ ，依据临床统计数据， $\leq 5\text{mm}$ 肝癌术后5年生存率 $\geq 98.5\%$ ，肝癌总体5年生存率由14-43%的非治愈水平提高到 $\geq 94\%$ 的高度可治愈水平；柯艾MRI早筛技术的普及亦可阻断中晚期肝癌的发生。

表2 柯艾与普美显用于肝癌高危人群早筛的安全性、对比度增强值、肝癌患者总体 $\leq 5\text{mm}$ 肝癌检出率的定量对比分析:

对比剂商品名	对比剂材料	水中稳定常数 反复累积使用风险	用于肝癌高危人群 $\leq 5\text{mm}$ 肝癌早筛	肝靶向%	T1对比度增强倍数/ T2对比度增强倍数	推断检出人 最小病灶尺寸	推断人 $\leq 5\text{mm}$ 肝癌 总体检出率%	推断肝癌 总体5年生存率%	上机时间min/ 注射后等待时间min	临床价格 元/支
普美显	含钆络合物	23/有钆累积而致命	严格受限	50**	1.93** <sup>[6]</sup> / 1.00**	$\approx 3\text{mm}$ **	$\leq 44\%^{***}$ / (单体 $\geq 91\%^{***}$ )	43**(单体 $\geq 90$ )	20**/0	1200
柯艾	含锰铁氰纳米	23/锰可消化无累积	不受限	85*	1.85*-3.33*/2.71*-3.07* <sup>[7]</sup>	$\leq 2\text{mm}$ ***	$\geq 95\%^{***}$ / (单体 $\geq 95\%^{***}$ )	$\geq 94\%^{***}$ (单体 $\geq 94$ )	2*** <sup>[8]</sup> / 30-60	400

注: \*大鼠; \*\*人用; \*\*\*预判人的结果。大鼠肝癌病灶与肝组织对比度增强与人的相当，由柯艾大鼠试验结果可预判柯艾用于人的对比度优于普美显，则柯艾检出人的最小肝癌病灶及检出率优于普美显。

[6]梁亮, 曾蒙苏等, 肝胆特异性对比剂钆塞酸二钠在肝脏局灶性病变诊断中的应用研究, 放射学实践, 2012年7月, 第27卷第7期, 765-770

[7]徐耀, 范国华, 铁氰化锰钾纳米对比剂对大鼠肝脏MR成像T2WI增强效应分析及其病理基础研究, 苏州大学附属第二医院硕士学位论文, 2017年5月, 30。静注后30min可测, 60min对比度增强达峰值。

[8]Wei Sun, Wentao Wang, Kai Zhu, Cai-zhong Chen, Xi-Xi Wen, Meng-su Zeng, Sheng-Xiang Rao. Feasibility of Compressed Sensing Technique for Isotropic Dynamic Contrast-enhanced Liver Magnetic Resonance Imaging[J]. European Journal of Radiology, 2021, 139: 109729: 联影医疗产uMR77或78型MRI设备完成全肝扫描仅需16秒, 分辨率为1.1mm。

# 柯艾制备进展：已完成中试规模原料药的制备工艺(待安评验证和临床验证)

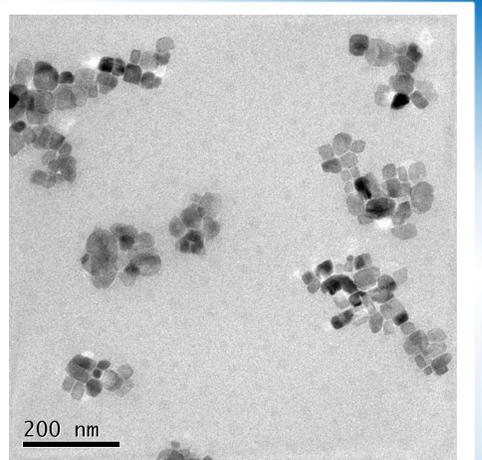
## 柯艾肝癌( $\leq 5\text{mm}$ )MRI早筛技术的核心：肝靶向含锰铁氰纳米MRI对比剂(柯艾)原料药的产业化制备技术 (项目进展：已初步完成中试制备、安全性实验和造影效果研究，还需进行专项临床前安评验证，再进入临床试验)

含锰铁氰纳米材料制备相关技术已申请相关发明专利保护。目前已申请发明专利14项(附件4)，其中涉及含锰铁氰纳米材料主要成分之一的化合物专利1项，组合物及其用途专利多项。14项专利审查均具备新颖性，因纳米材料的创造性存在不同看法而进入复审，至少无专利侵权风险，在专利授权前已具有**先发保护作用**。

已完成中试(5000瓶/批)制备工艺研究，正在进行产品质量标准的制定工作，放大到**生产规模制备无技术风险**；本诊断药品每支含锰元素20mg，**500-1000万支**使用含锰铁氰纳米材料约700-1400公斤，按90%收率，需处理废物70-140公斤，处理废物量少，工艺简单，**无环保风险**。

电镜  
粒径

TEM形貌专一，尺寸集中20-25nm，





# 项目信息

要素	说明	要素	说明
项目基地形态	新项目 (*****)	项目基地形态	*** (重点关注*****)优势)
项目负责人信息	<ol style="list-style-type: none"> <li>姓名: *****</li> <li>项目主要联系人: *****</li> <li>毕业院校所在地: ****</li> <li>工作单位所在地: **,****</li> </ol>	项目主要团队简介	团队人数: *人 团队构成: **** 创始人, ****, *****研发产业化专家, **年前开始从事***项目, 具有上市公司管理经验。
项目当前运行状况	<ol style="list-style-type: none"> <li>已设立分公司/办事处区域: **,**</li> <li>上一年营收: ****万元</li> <li>合作案例: *****</li> </ol>	拟投资计划	<ol style="list-style-type: none"> <li>拟投资额: ****万元</li> <li>预计年产值: ****万元</li> <li>近三年发展规划:</li> </ol>
融资情况	<ol style="list-style-type: none"> <li>已融资: ****万元</li> <li>计划融资需求: ****万元</li> </ol>	项目基地需求	<ol style="list-style-type: none"> <li>物理空间需求: ***平研发生产场地</li> <li>政策支持需求: ***政策支持</li> </ol>

剩余70% 未加载

联系客服, 获得完整BP与对接服务