

从临床需求出发开展医用 生物材料研究

—转化理念与医药企业发展

第二军医大学附属长征医院

上海医用可吸收生物材料产业技术创新战略联盟

侯春林



前言

- ✓ 防病治病，提高人类健康是医学科学研究的唯一目的
- ✓ 现代医学科学的发展，已不再是单一方法和手术技术的改进，往往需要依靠医疗器械和材料科学的发展。
- ✓ 临床需求是推动生物医药产业发展的源动力



我国医疗器械产业

- 与国外竞争中长期处于被动局面
- 高端医疗产品明显缺乏竞争力

缺乏原创的自主品牌产品



现代医疗器械市场被外企抢占



医疗器械市场被占1/2

高档医疗器械市场被占80%





我国医疗器械制造业现状

医疗器械生产企业多达6000余家

❖ 规模小，占据低端产品市场

中国急需发展具有自主知识产权

❖ 利润薄，缺乏研发资金和力量

具有国际竞争力的医疗器械产业，

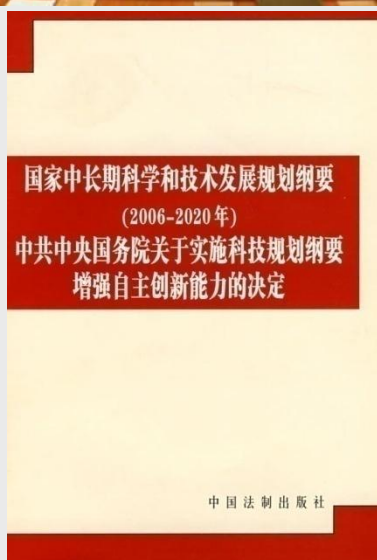
提供中国民众所能承受的现代医疗服务！

成为国外大公司的加工厂、装配厂

缺乏具有国际竞争力的医疗器械企业



国家中长期科学和技术发展规划纲要 (2006-2020年)



8. 人口与健康

稳定低生育水平，提高出生人口素质，**有效防治重大疾病**，是建设和谐社会的必然要求。控制人口数量，**提高人口质量和全民健康水平**，迫切需要科技提供强有力支撑。

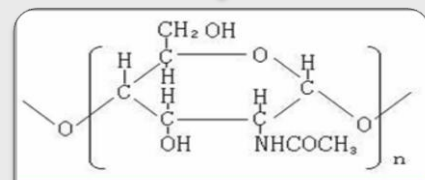
发展思路：

(4) 研制重大新药和先进医疗设备。攻克新药、大型医疗器械、医用材料和释药系统创制关键技术，加快建立并完善国家医药创制技术平台，**推进重大新药和医疗器械的自主创新**。

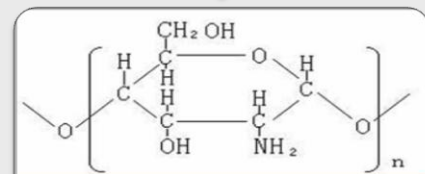


几丁糖——一种新型医用生物材料

- 我国海洋生物资源十分丰富，开发海洋资源是国家长期经济发展战略。
- 几丁质是从虾、蟹外壳中提纯的天然高分子化合物，脱乙酰基后衍生为壳聚糖。
- 但长期以来壳聚糖一直不能作为生物材料应用于体内。



几丁质



壳聚糖



问 题

几丁糖为
酸溶性，难溶于水

不适用于人体内

制备
技术

坚持医工结合20年

体内应用的新型生物材料

临床
需求

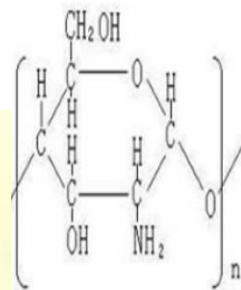
开发几丁糖医用制品



水溶性几丁糖专利技术

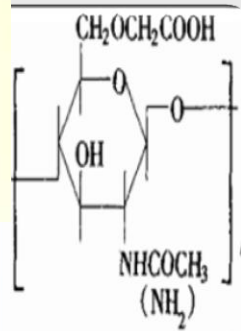
酸溶性几丁糖

传统工艺



深层过滤

水溶性医用几丁糖



水溶性几丁糖



医用几丁糖



医用几丁糖

生物学特性研究

对细胞
生长的
影响

抑菌
作用

止血
功能

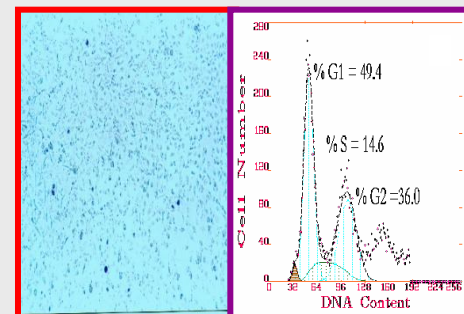
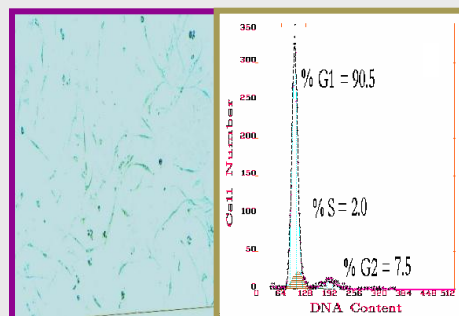
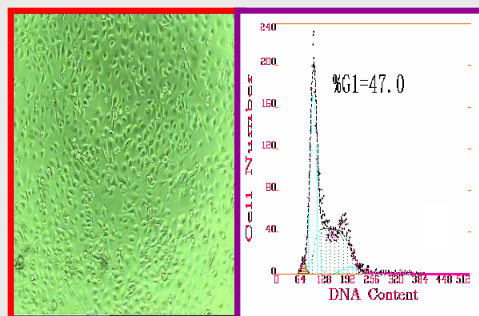
体内
降解

临床应用

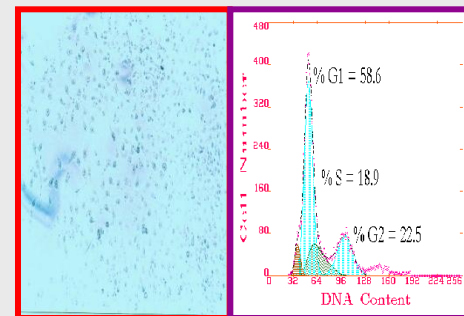
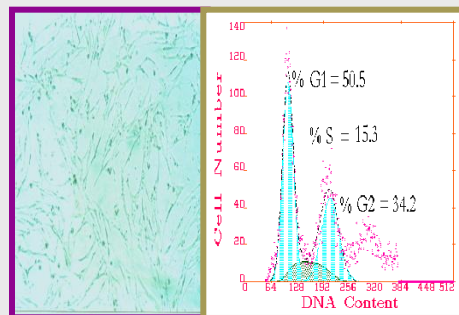
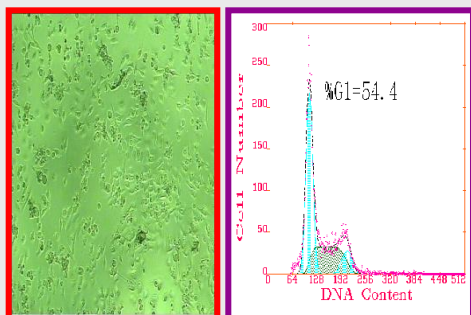


对细胞生长的实验研究

壳聚糖



对照组



上皮细胞

成纤维细胞

血管内皮细胞

国内最先报道：促进上皮细胞、血管内皮细胞生长，抑制成纤维细胞生长。



抑制细菌的实验研究

各管菌株在不同壳聚糖浓度下生长结果

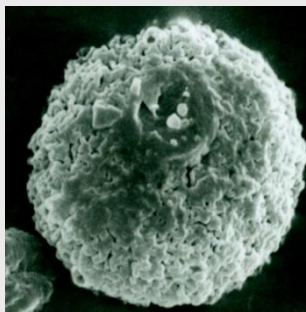
	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512	1/1024	0
表皮葡萄球菌	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
金黄色葡萄球菌	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
大肠艾希氏菌	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
绿脓假单胞菌	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
白色念珠菌	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

国内最先报道：壳聚糖具有广谱抑菌作用



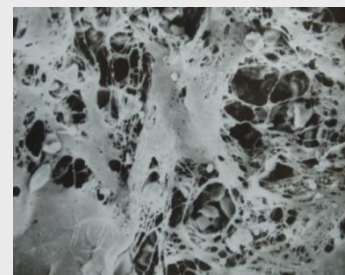
止血功能的实验研究

壳聚糖
微粒



+

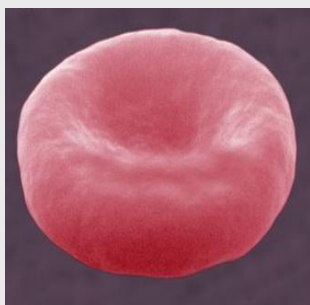
电荷作用



网络状纤维
蛋白形成

红细胞聚集

-

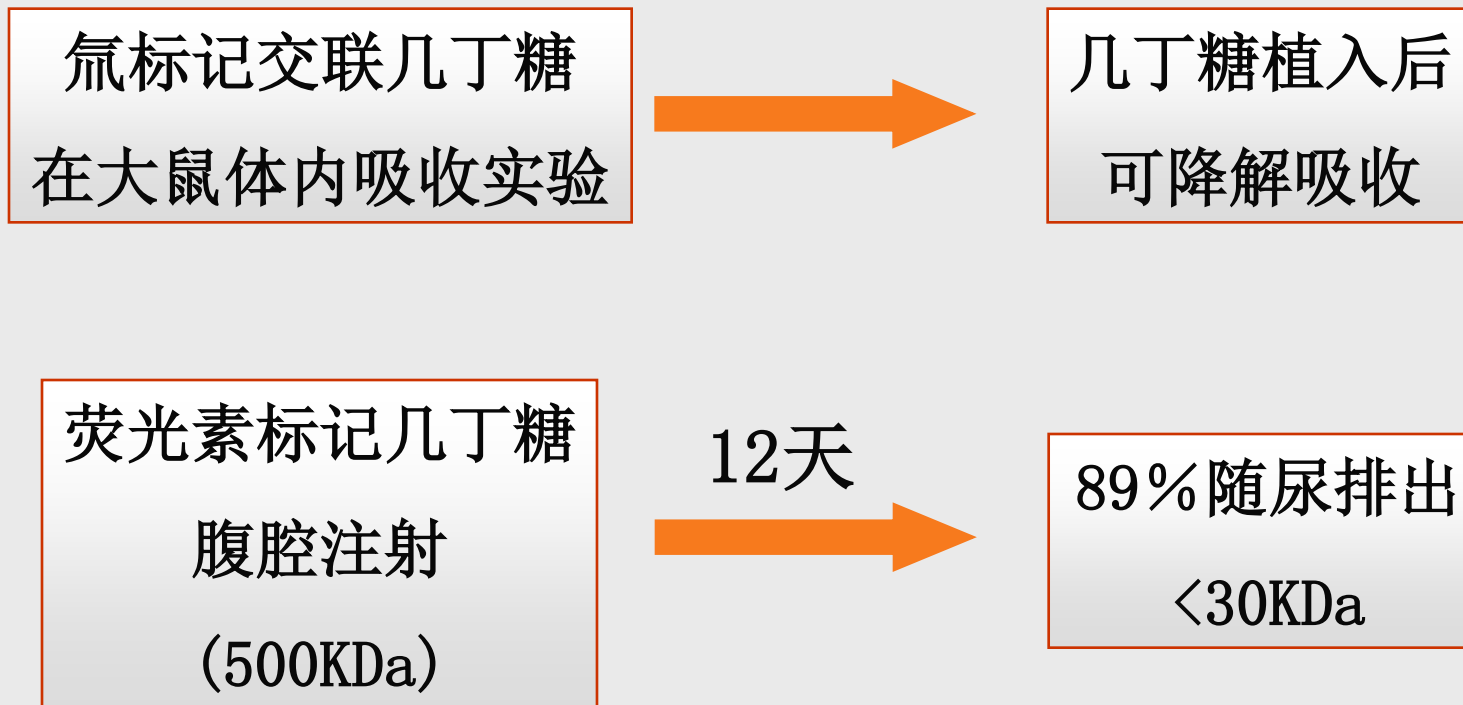


红细胞

- 壳聚糖具有良好止血功能
- 可用于凝血机制缺陷的病人



体内降解吸收的实验研究



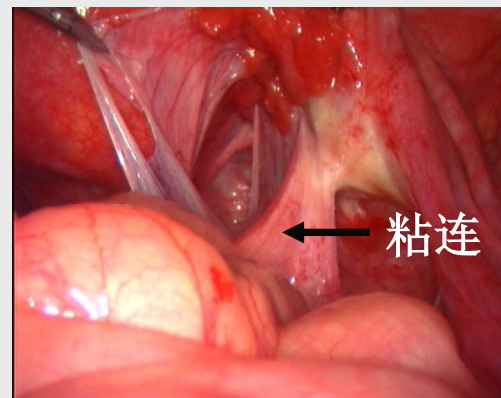
几丁糖在体内可降解吸收



临床需求一：如何有效预防术后组织粘连

粘连是外科共同面临的难题

发生率高达80%



战 伤
创 伤
外科手术



粘连



功能障碍

关节、肌腱、神经

腹腔、盆腔

- 粘连严重影响功能和生活质量
- 治疗费用高达几十亿美元（美国）



如何预防术后组织粘连

减少手术创伤——**精细的外科手术技术**

防粘连材料的应用——**研发新型防粘连材料**



医用几丁糖—— 一种新型防粘连生物材料

抑制成纤维细胞生长

止血作用

广谱抑菌作用

物理阻隔



预防
组织
粘连

肌腱

关节

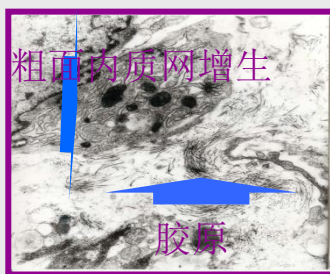
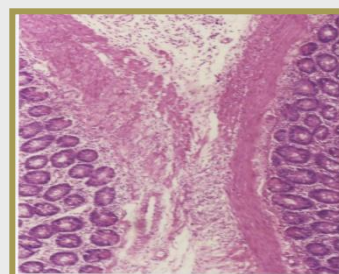
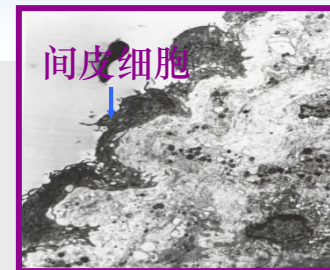
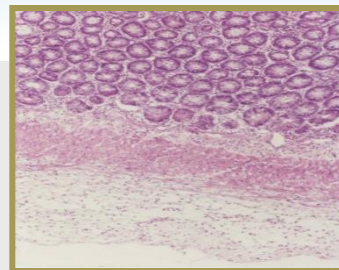
肠

神经



预防肠粘连的实验研究

鼠肠粘连 → 壳聚糖组
对照组

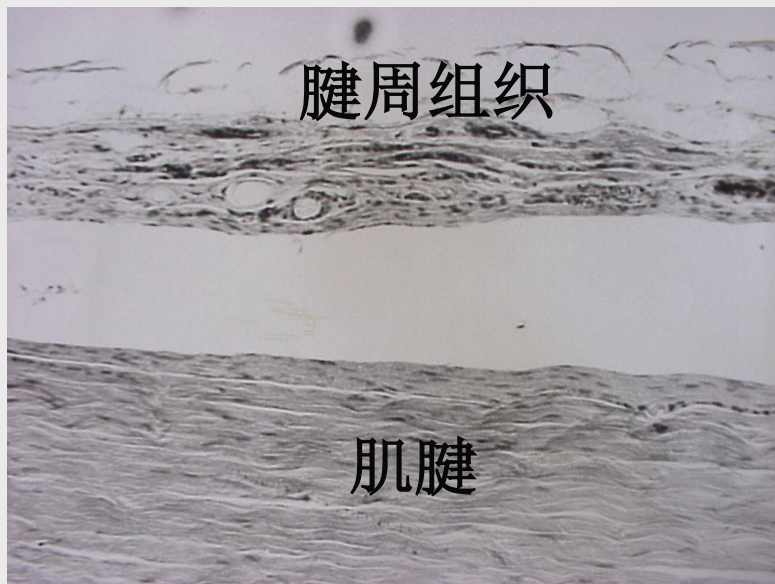
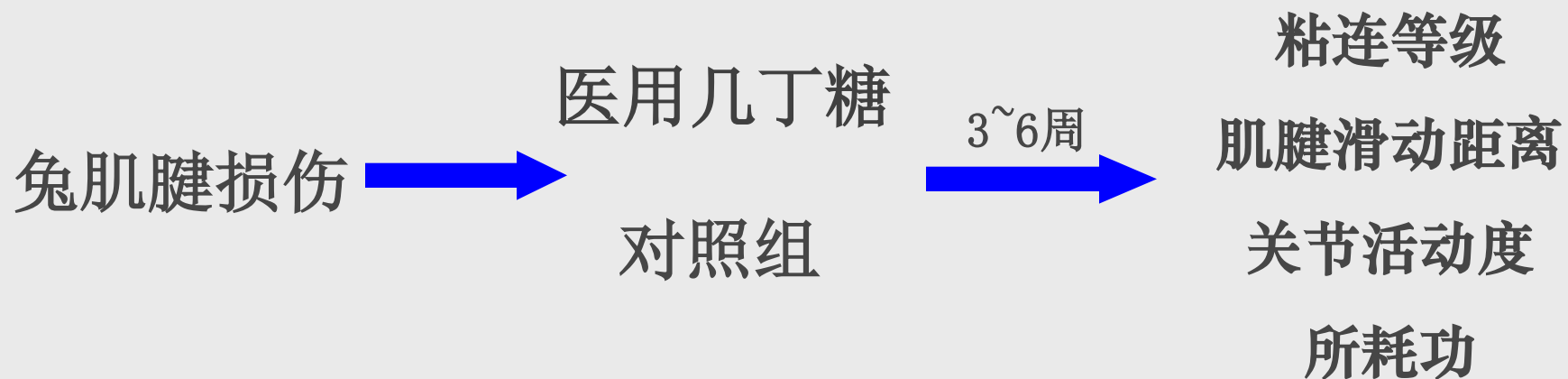


1993年，在国际首次报道：壳聚糖具有预防组织粘连作用。

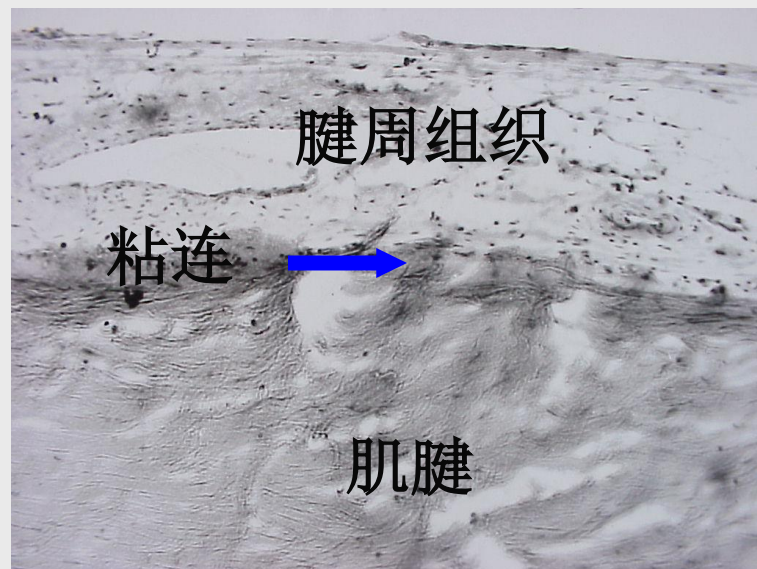
1996年，加拿大的Kennedy R. 也同样报道了壳聚糖的防粘连作用。



预防肌腱粘连的实验研究



医用几丁糖



对照组



几丁糖预防肌腱粘连的实验研究

各组生物力学测试值比较($\bar{X} \pm SD$)

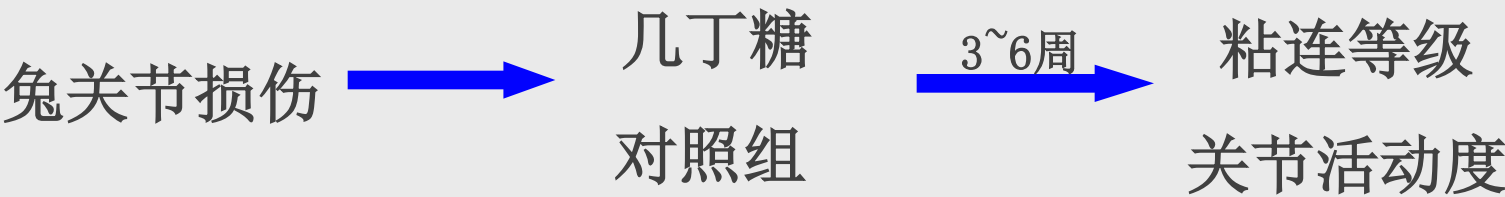
分组	例数	滑动距离 (mm)	转动角 (°)	耗功 (N)
正常	16	8.41 ± 0.61	99.81 ± 6.66	2.61 ± 0.35
A3	12	7.94 ± 1.50	83.31 ± 9.88	2.92 ± 0.24
B3	12	4.39 ± 0.62	55.71 ± 10.36	3.42 ± 0.41
A6	14	6.89 ± 0.94	74.25 ± 10.36	3.02 ± 0.27
B6	11	3.11 ± 2.00	36.08 ± 15.33	4.58 ± 1.07

A组（医用几丁糖）与B组（对照）： $P < 0.01$

医用几丁糖组肌腱滑动距离、关节活动度明显大于对照组，而所耗功小于对照组。



预防关节粘连的实验研究



膝关节粘连等级积分

	3周	6周
几丁糖	1.429 ± 0.535	1.875 ± 0.599
对照组	2.875 ± 0.639	3.870 ± 0.349

膝关节伸屈活动度

	3周	6周
几丁糖	110.625 ± 15.307	91.500 ± 8.646
对照组	43.250 ± 12.497	21.125 ± 12.160

P < 0. 01

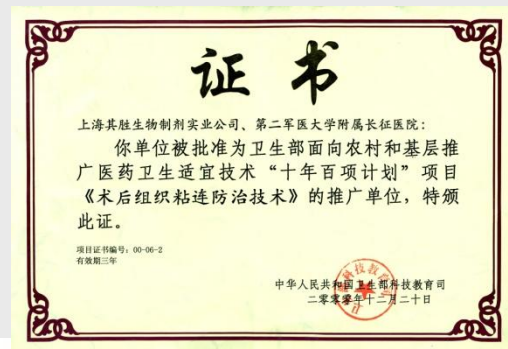
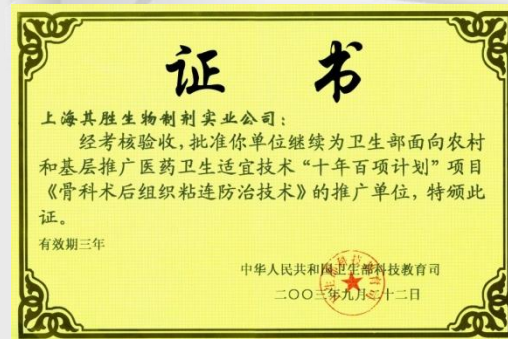
几丁糖组粘连程度和关节伸屈活动度明显好于对照组。



科技成果转化

- 成功开发世界首个几丁糖防粘连制品
- 两次入选卫生部“十年百项”推广项目
- 国内2000多家医院，应用150余万例，涉及骨科、普外科、妇产科等多个学科
- 国内数十家医院发表临床应用论文86篇
- 国内102家医院103,000例大样本调查

安全 有效



提高了临床疗效，减少并发症

上海华山医院 肌腱粘连二次手术率降低50%

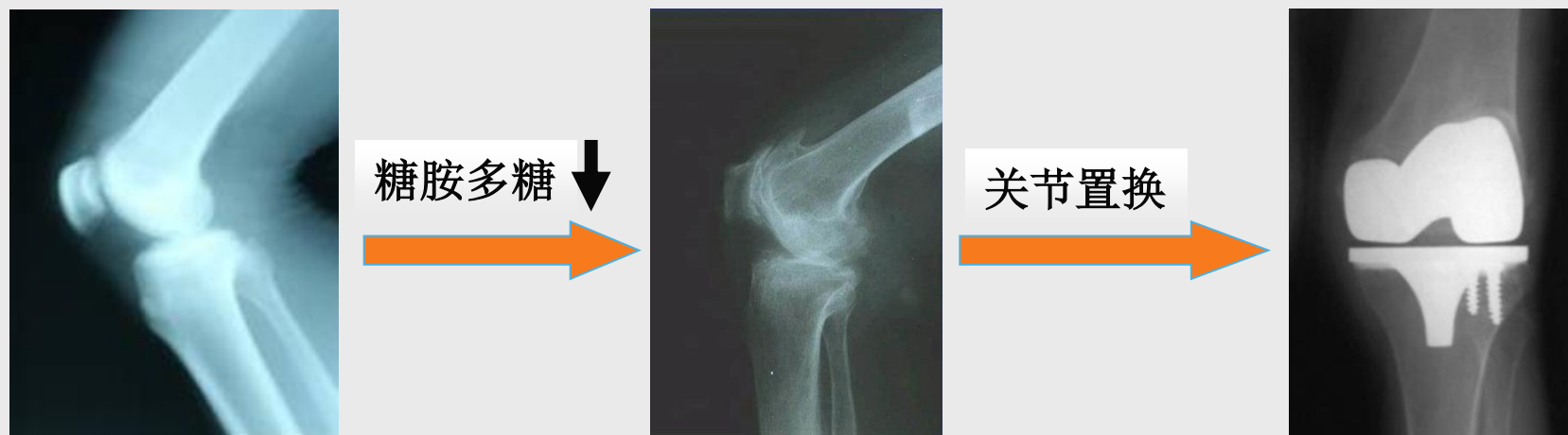
上海长征医院 肌腱粘连松解术后优良率提高29.5%

膝关节骨折后关节活动度增加21°



临床需求二：如何防治退变性骨关节炎

随着人口的老齡化，退变性骨关节炎病人逐年增多



几丁糖是一种直链多糖，是否具有保护关节软骨，防治退变性骨关节炎的作用？



研究结果



膝关节切开



暴露1小时

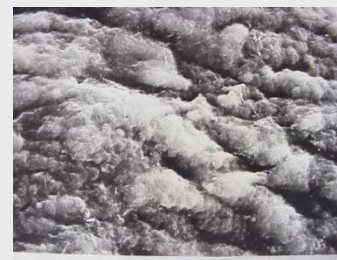
正常软骨



几丁糖组



生理盐水组



空气暴露组



国际首次报道：几丁糖具有保护关节软骨
防治退变性骨关节炎作用



科研成果转化——用于防治骨关节炎

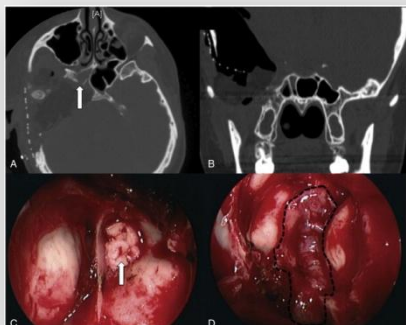


医疗器械注册登记表	
注册号：国食药监械(准)字2013第3640946号	
生产企业名称	上海其胜生物制剂有限公司
企业注册地址	上海市闵行区吴淞路1008号
生产地址	上海市闵行区吴淞路1008号
产品名称	医用几丁糖(关节腔内注射用) (商品名：奇特杰)
型号、规格	1mL、2mL、3mL
产品标准	YZB/国 4976-2012《医用几丁糖(关节腔内注射用)》
产品性能结构及组成	该产品中几丁糖浓度为12 mg/mL，氯化钠浓度为8 mg/mL，磷酸氢二钠浓度为0.5 mg/mL，磷酸二氢钠浓度为0.15 mg/mL。几丁糖是由虾壳提取的几丁质经羧甲基化后再经提纯制成的聚乙烯氨基葡萄糖。灭菌方式为过滤除菌加过程无菌。
产品适用范围	作为骨关节内的润滑剂，适用于防治外伤性或退变性骨关节炎。
产品禁忌症	见说明书
备注	注册后生产企业仍需完成以下工作：在取得上市许可后开展更为安全可靠灭菌方法的研究与验证工作，必要时修改完善灭菌工艺。

2013年获得注册批准，国内外唯一用于防治退变性骨关节炎的几丁糖制品。

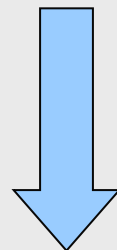


临床需求三：如何治疗脑脊液漏



脑脊液漏

神经外科和脊柱外科常见的并发症
易导致蛛网膜感染，
严重可威胁患者生命



如何封堵脑脊液漏——**开发脑脊液漏封闭剂**

如何修复硬脑（脊）膜缺损——**研制壳聚糖电纺纤维膜**



研制脑脊液漏封闭剂——二代几丁糖



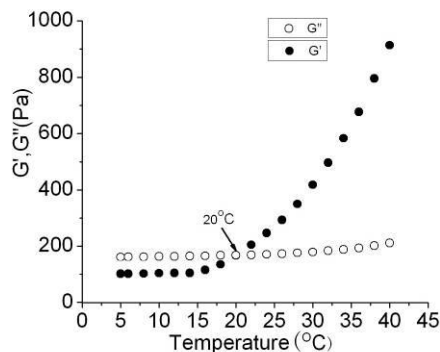
几丁糖



碱化几丁糖



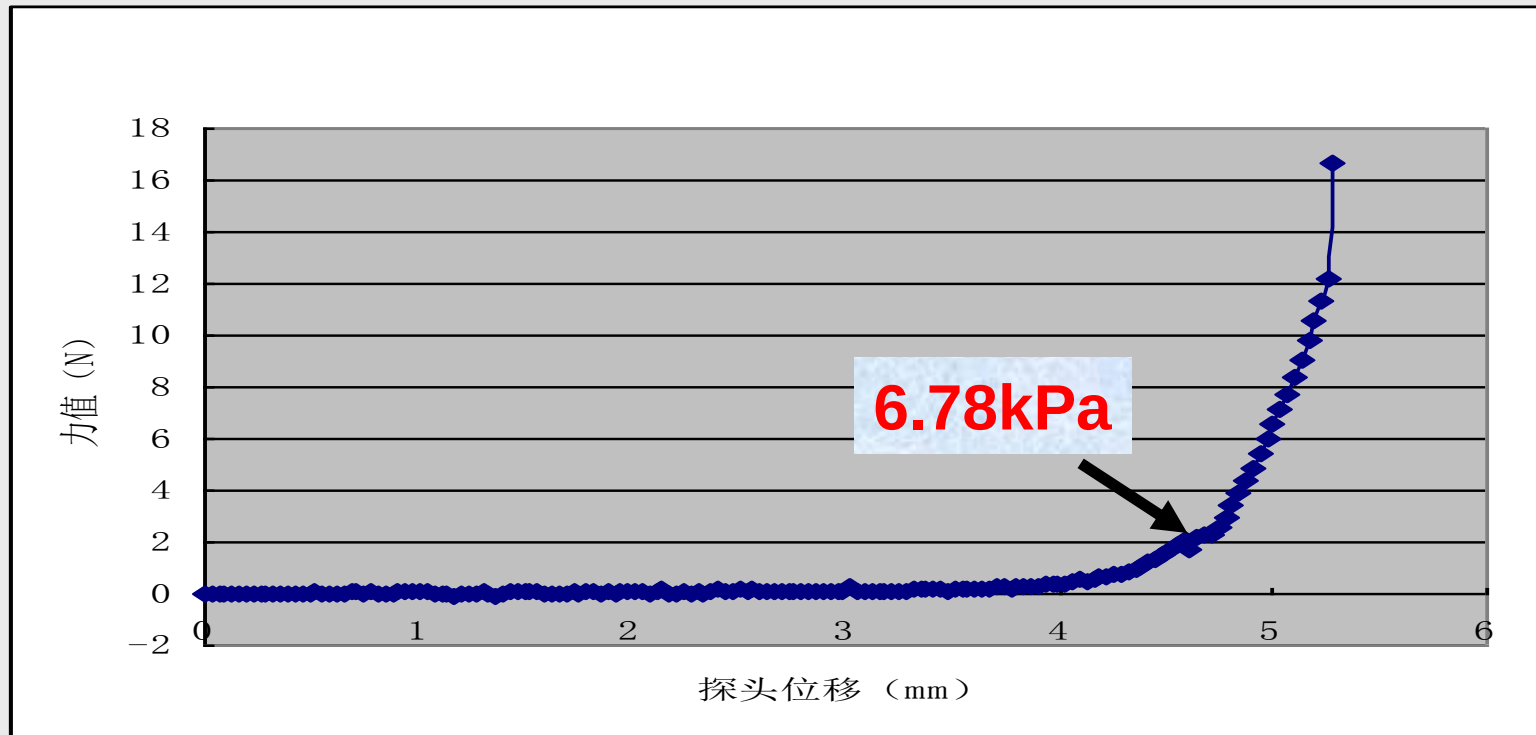
二代几丁糖



- 国内首次研制成功具有温敏特性的二代几丁糖
- 低温下为溶液, 37°C 体温下呈凝胶

A thermosensitive chitosan-based hydrogel barrier for post-operative adhesions' prevention. Biomaterials 2009

生物力学性能测定

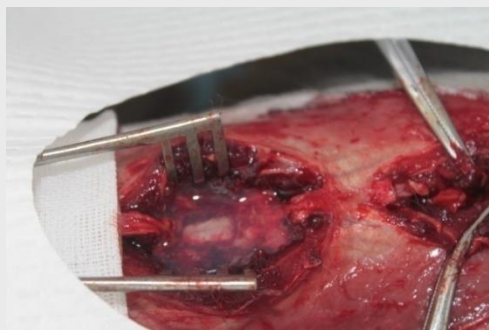


材料耐压远高于人脑脊液的1.76kPa，具有良好的封堵效果

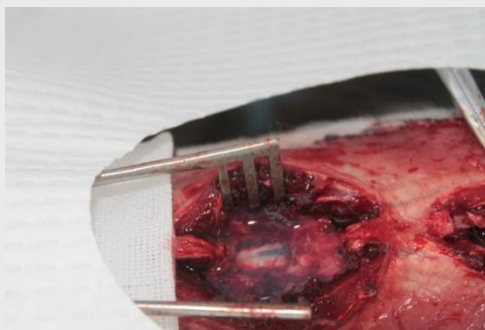


利用材料温敏特性用于封堵脑脊液漏

实验组



羟丁基几丁糖封堵
硬脊膜切口

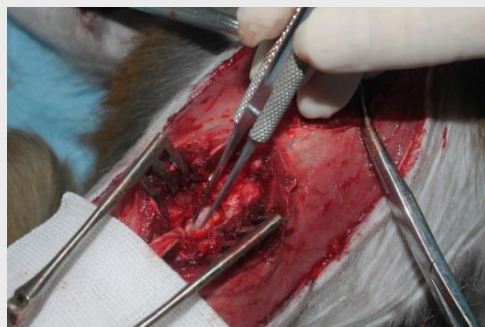


导管注入美蓝



美蓝无外渗

对照组



脑脊液漏



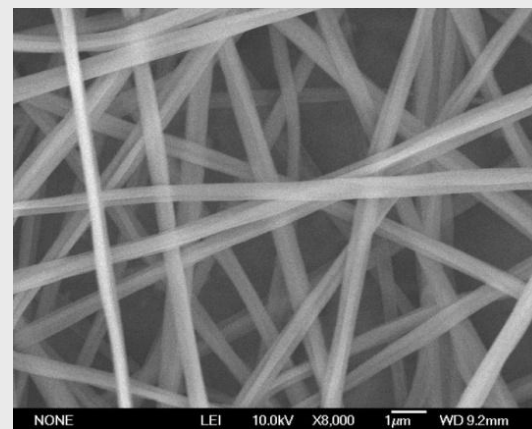
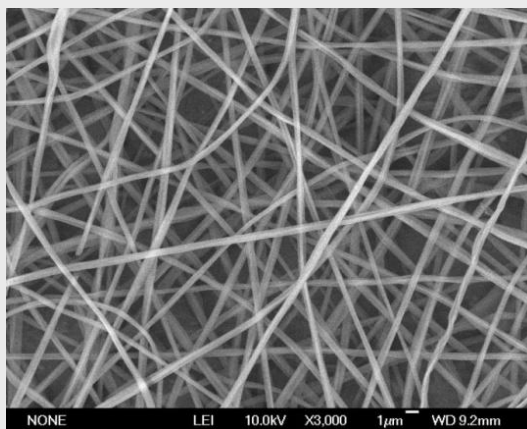
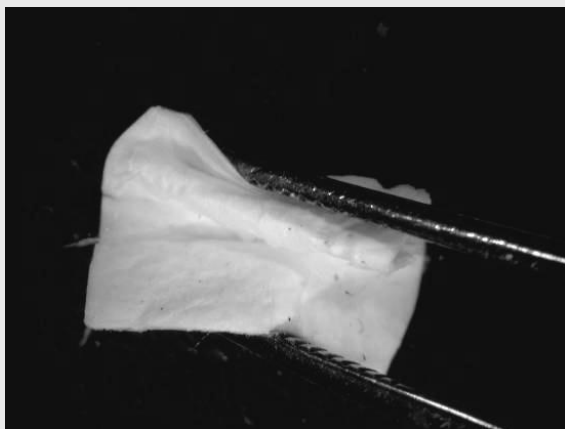
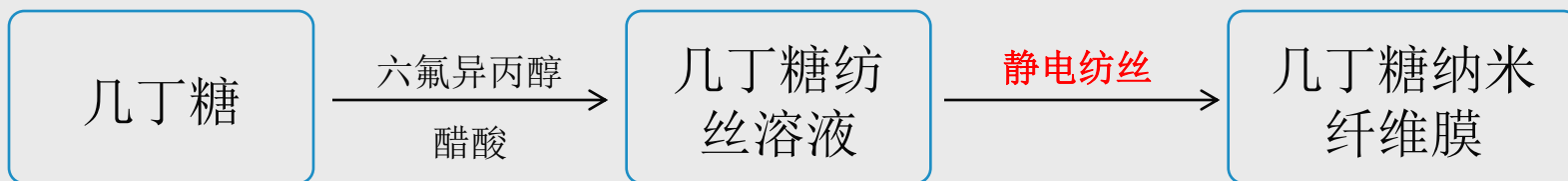
美蓝严重外渗



二代几丁糖预防脑脊液漏实验录像



研制几丁糖电纺纤维膜——用于修复硬脑膜缺损

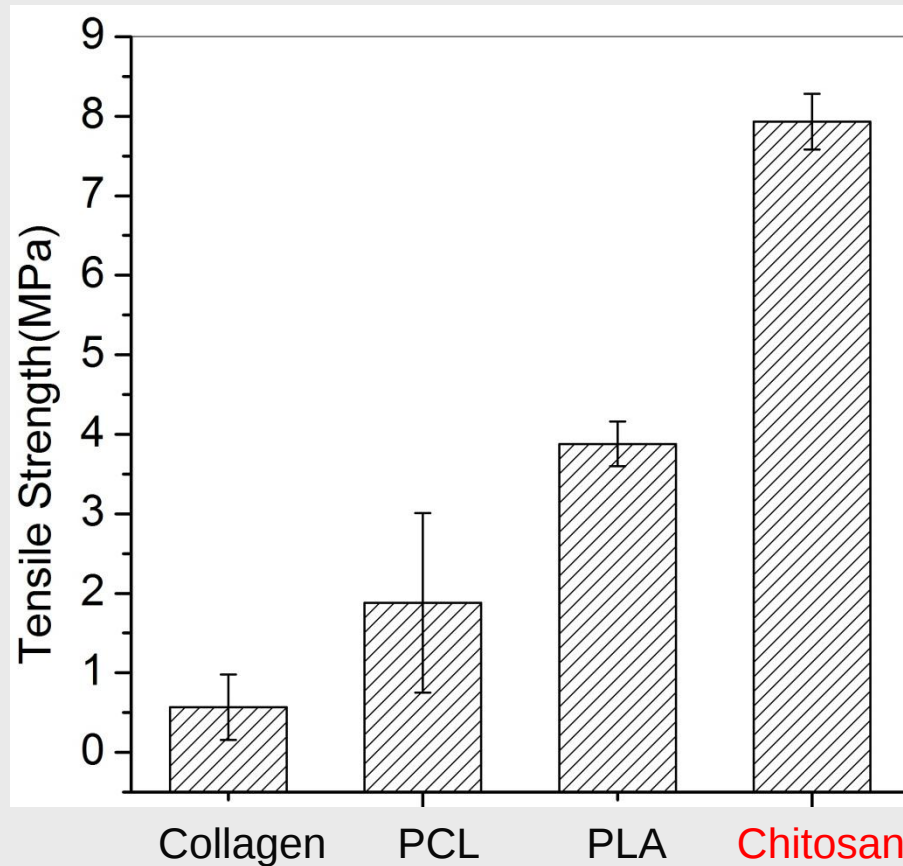


几丁糖纳米纤维膜的外观及扫描电镜形貌

专利申请号：201310176082.0



拉伸力学性能



几丁糖纳米纤维膜拉伸强度为 7.93 ± 0.35 MPa，远高于胶原蛋白、聚己内酯、聚乳酸等纳米纤维膜。



几丁糖纤维膜的术后远期修复效果



圆形骨窗，暴露硬脊膜



右侧剪去硬脑膜，覆盖几丁糖膜



术后8周膜样组织再生，无脑脊液漏



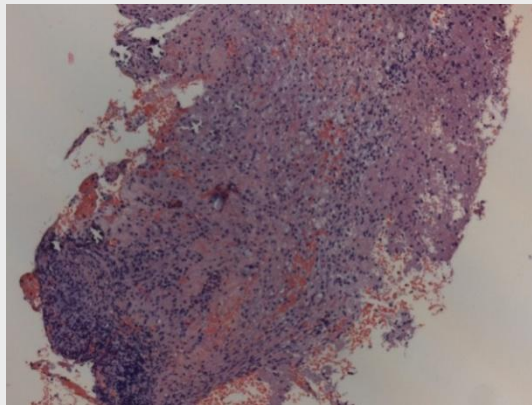
再生膜与脑组织无粘连

几丁糖膜可有效修复硬脑膜缺损

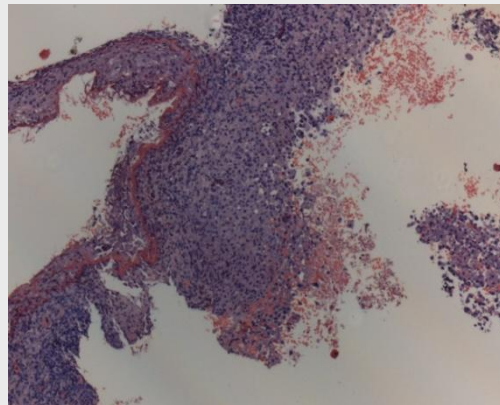


术后8周再生膜样组织与正常硬脑膜对比

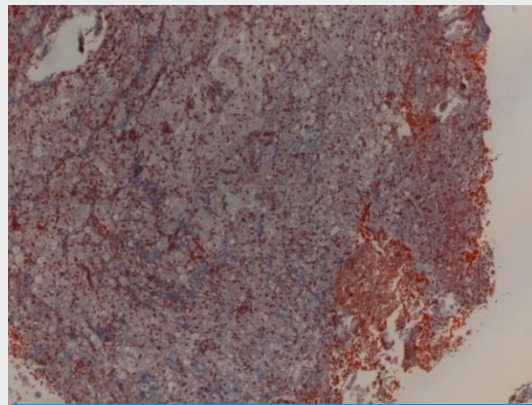
再生膜样组织



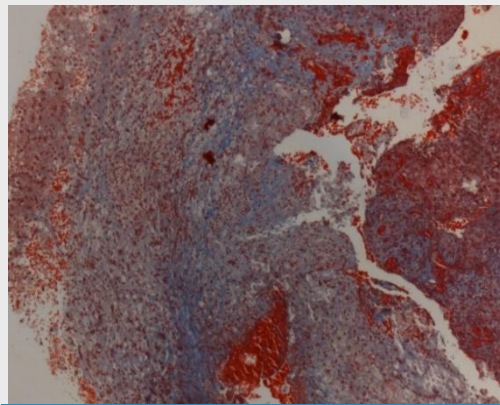
正常硬脑膜



HE染色



大量纤维素及胶原形成



纤维素及胶原排列整齐

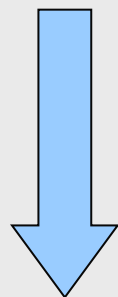
masson染色

再生膜样组织接近正常硬脑膜的组织学结构



科研成果转化——用于防治脑脊液漏

实验研究（已完成）



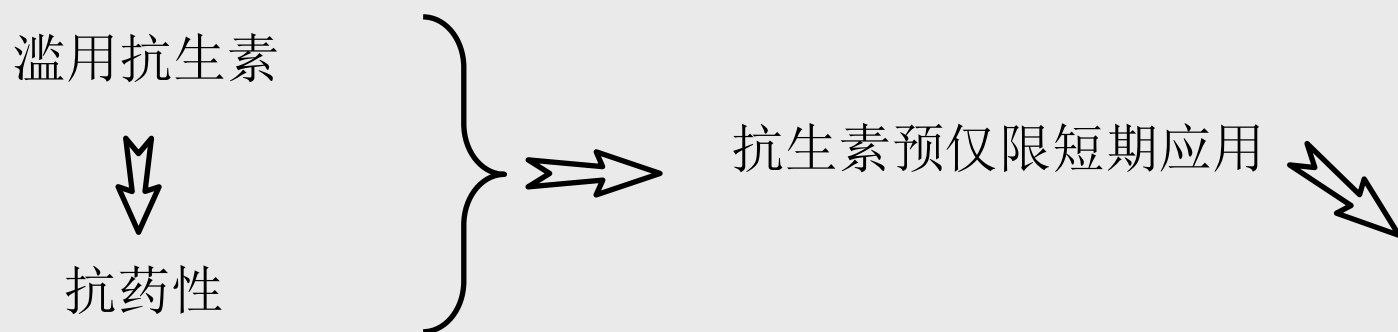
产业化开发

开发脑脊液漏封闭剂 —— 封堵脑脊液漏

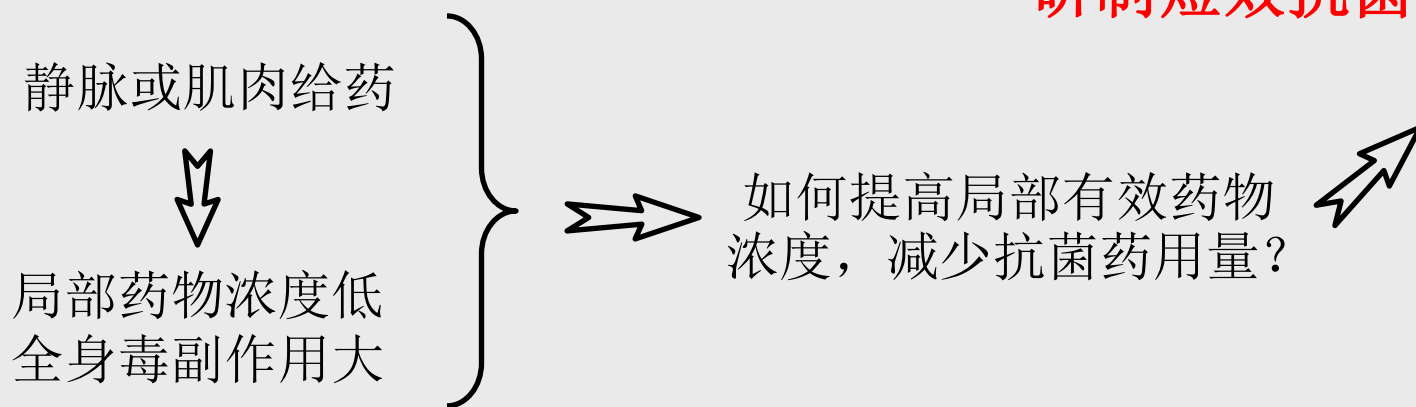
开发几丁糖电纺纤维膜 —— 修补硬脑（脊）膜缺损



临床需求四：如何减少抗菌素使用量



研制短效抗菌药缓释剂



几丁糖作为抗菌药载体的研制

CFH-几丁糖载药温敏胶制备



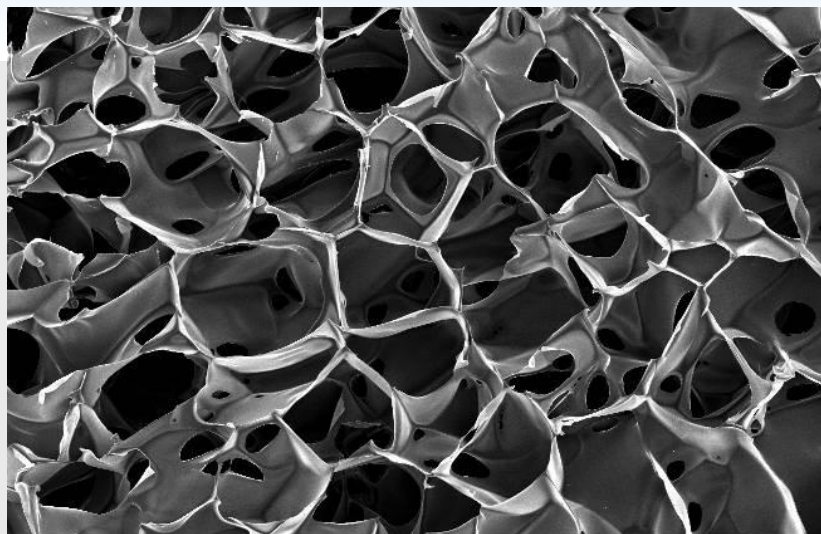
水溶性抗菌药
盐酸头孢替安
CFH

4°C低温
几丁糖呈液态

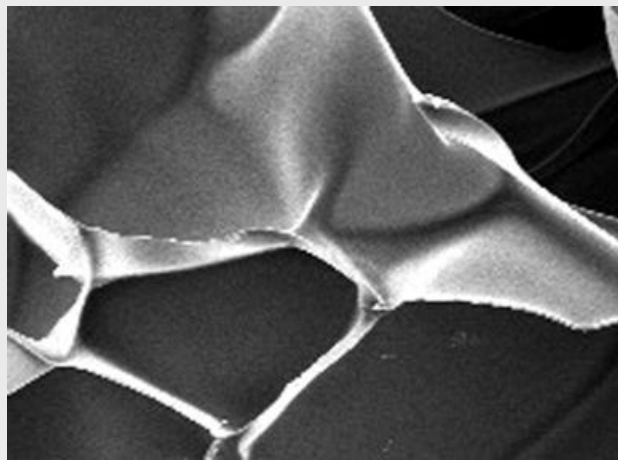
37°C生理温度
几丁糖呈凝胶



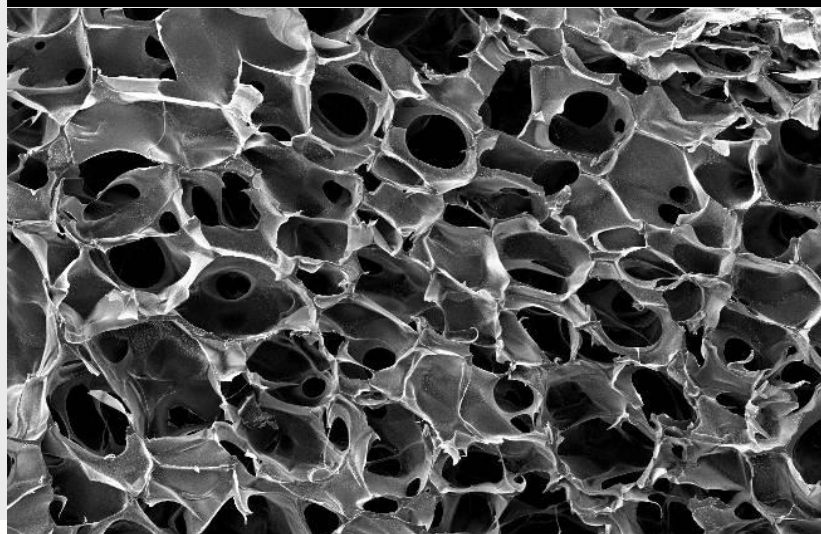
冻干载药温敏胶扫描电镜



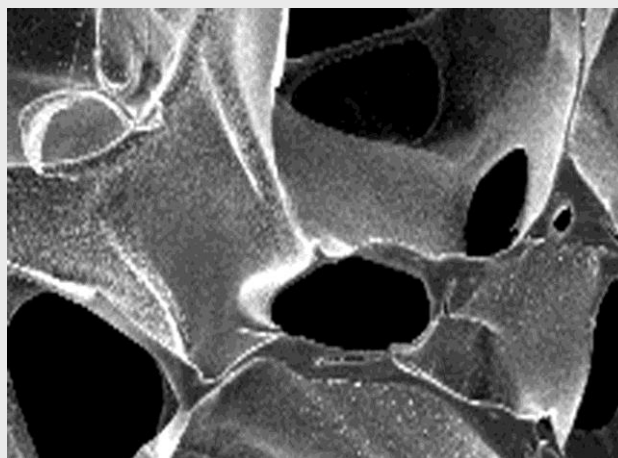
10kV X100 100μm 0002 10/JAN/11



几丁糖空白
温敏胶



10kV X100 100μm 0001 10/JAN/11

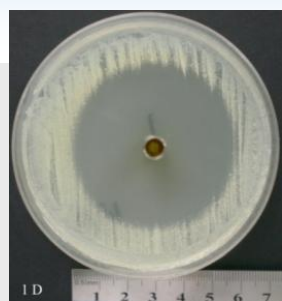


CFH-几丁糖
载药温敏胶

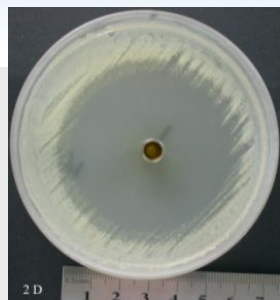
载药颗粒均匀分布在
冻干温敏胶表面



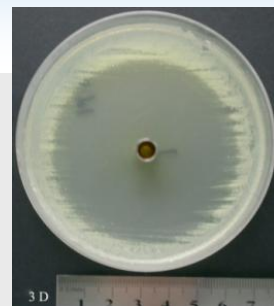
CFH-几丁糖载药温敏胶体外抑菌圈变化



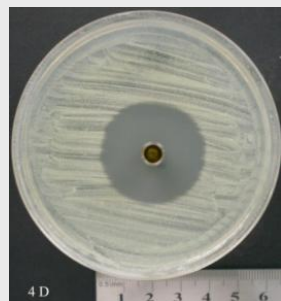
1D



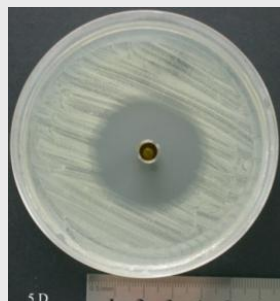
2D



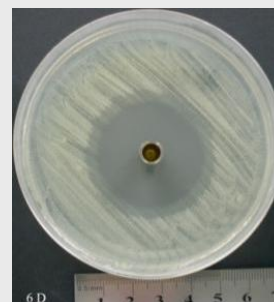
3D



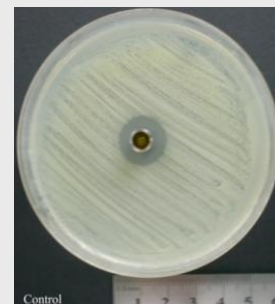
4D



5D



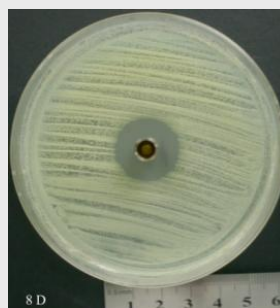
6D



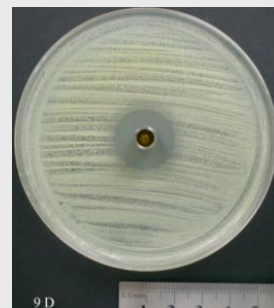
几丁糖空
白温敏胶



7D



8D



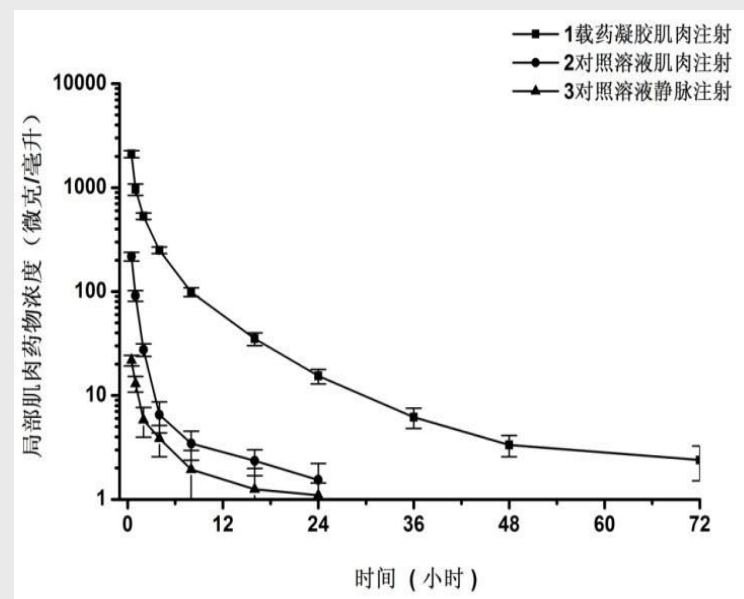
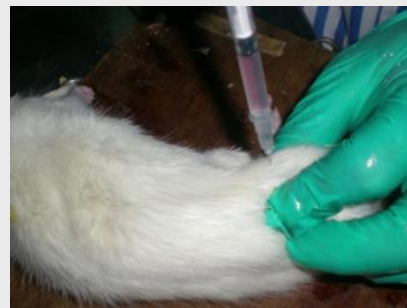
9D

抗菌药在温敏凝胶中仍保持良好抑菌作用



大鼠局部肌肉中CFH含量变化

时间	载药凝胶肌肉注射	对照溶液肌肉注射	对照溶液静脉注射
0.5	2106.52	217.7	21.81
1	926.83	91.52	12.98
2	530.77	27.57	5.82
4	250.75	6.52	3.87
8	99.03	3.45	1.94
16	35.18	2.35	1.25
24	15.39	1.54	1.1
36	6.18		
48	3.35		
72	2.39		
单位	μg/mL		



术后24h局部抗菌素有效浓度较静脉用药提高15倍
提示用1/15的静脉给药量就可达到同样的效果



科研成果转化——开发载药温敏凝胶

国际上首次研制成温敏性几丁糖抗菌药缓释系统，
具有短效释放抗菌药的功效，**有望用于临床预防
外科手术后感染，可明显减少抗生素用量。**

发明专利：公开号CN 102441171A



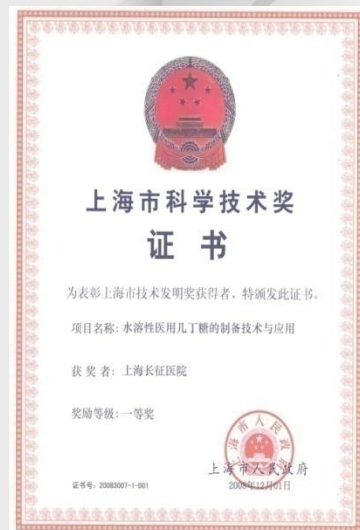
进一步研究——医用几丁糖衍生研究

- 创伤辅料的研制与开发
- 高性能止血材料的研制与开发
- 神经导管及仿生神经的研制与开发
- 仿生组织工程支架材料的研制与开发

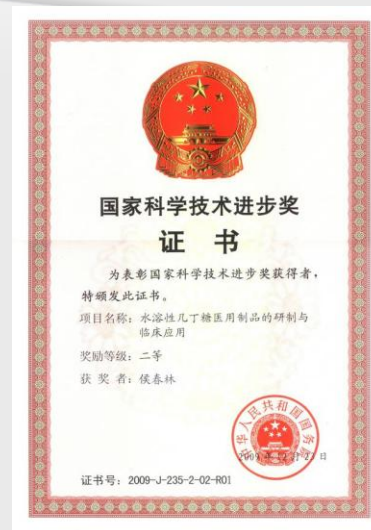


1988年以来，与企业合作，发挥各自优势，成功实现了科技成果转化

- 在国际上首次将几丁糖研制成可体内应用的医用生物材料
- 开发了国内外第一个医用几丁糖制品，已创产值4亿元
- 推动了国内医用几丁糖产业的发展



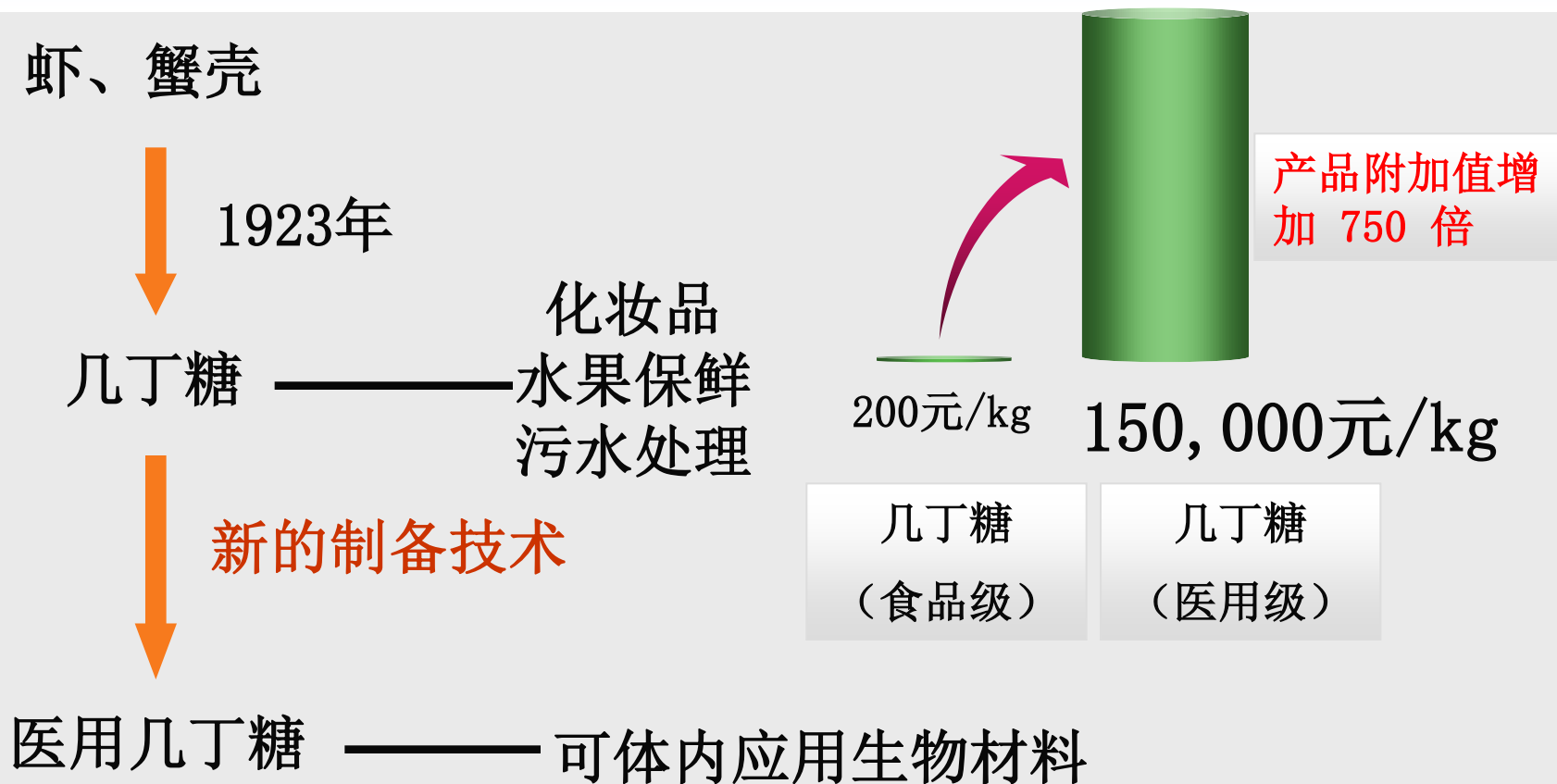
2008年



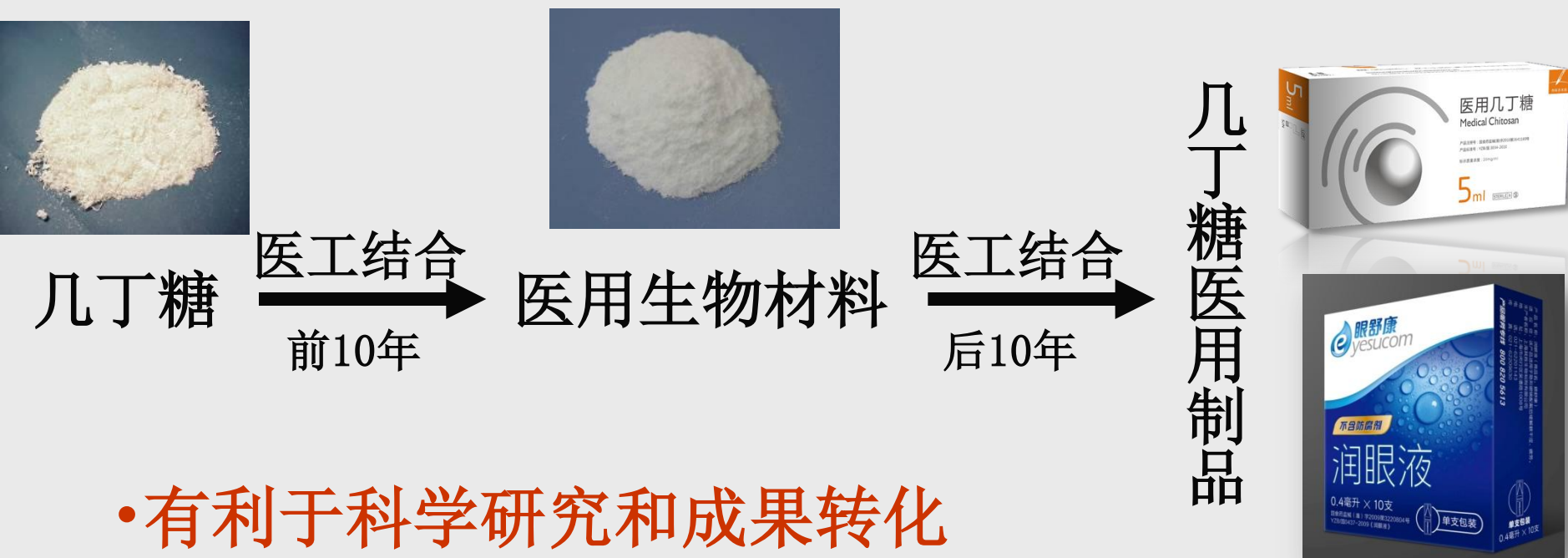
2009年



体会一：坚持走自主创新道路



体会二：坚持走医工结合道路



- 有利于科学研究和成果转化
- 有利于解决临床医学中存在的问题
- 有利于企业的创新性发展



体会三：医学研究要坚持转化医学模式



- 防病治病，提高人类健康是医学科学研究的唯一目的
- 医学科学研究成果只有转化为可供临床使用的新技术、新方法、新材料才有意义



小 结

- 医学科学研究的根本目的是为了人类健康，而人类健康需要更多更好的医用制品
- 在外科治疗中，预防手术后并发症的发生较发生并发症后的被动治疗更为重要
- 在政府大力支持下，坚持走自主创新和医工结合道路，一定能推动我国生物医药产业的发展



Thank You !

