生技產品上市流程

張立德 組長

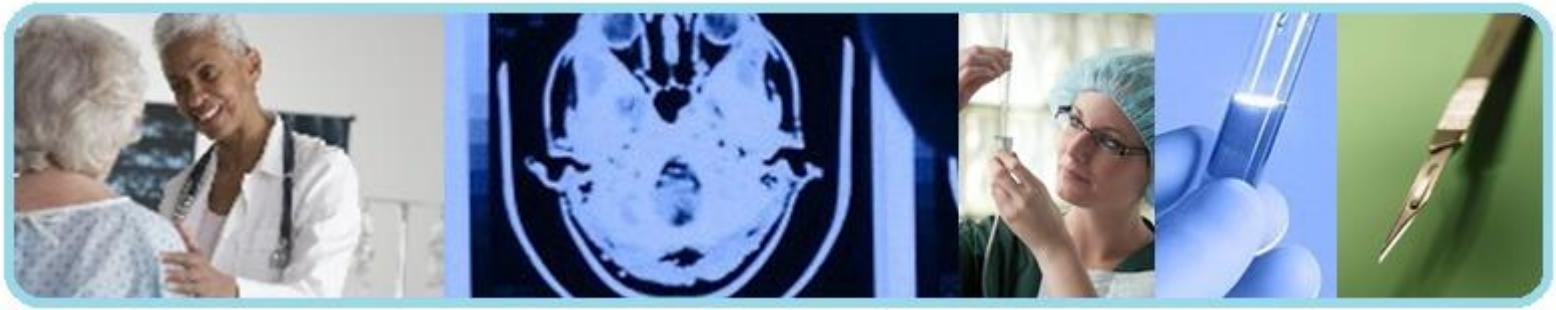
2015/10/12

財團法人塑膠工業技術發展中心
Plastics Industry Development Center

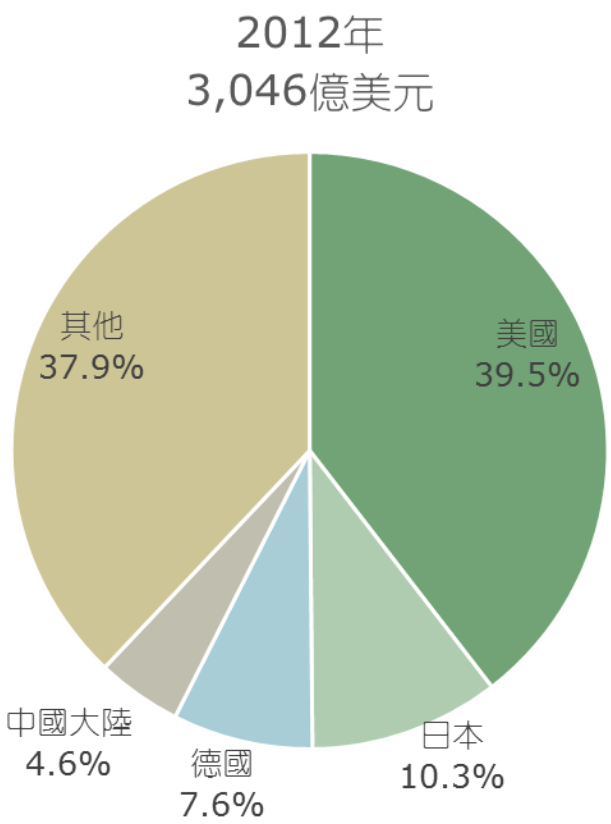
提綱

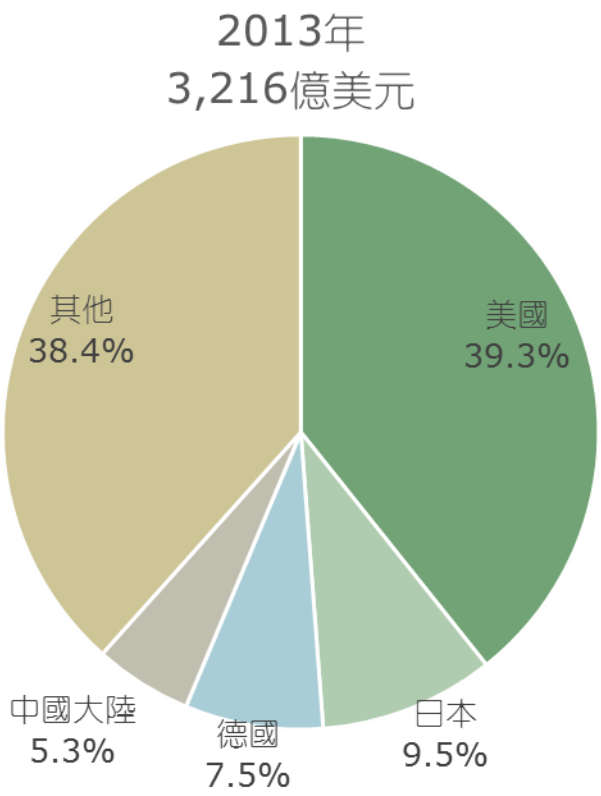
- 全球高分子醫療器材市場趨勢
- 血液淨化領域高分子醫材
- 急重症高分子醫材
- 醫療矽膠醫材
- 高階高分子醫材應用趨勢概要

全球高分子醫療器材市場趨勢



各國醫療器材市場佔全球市場比例分析

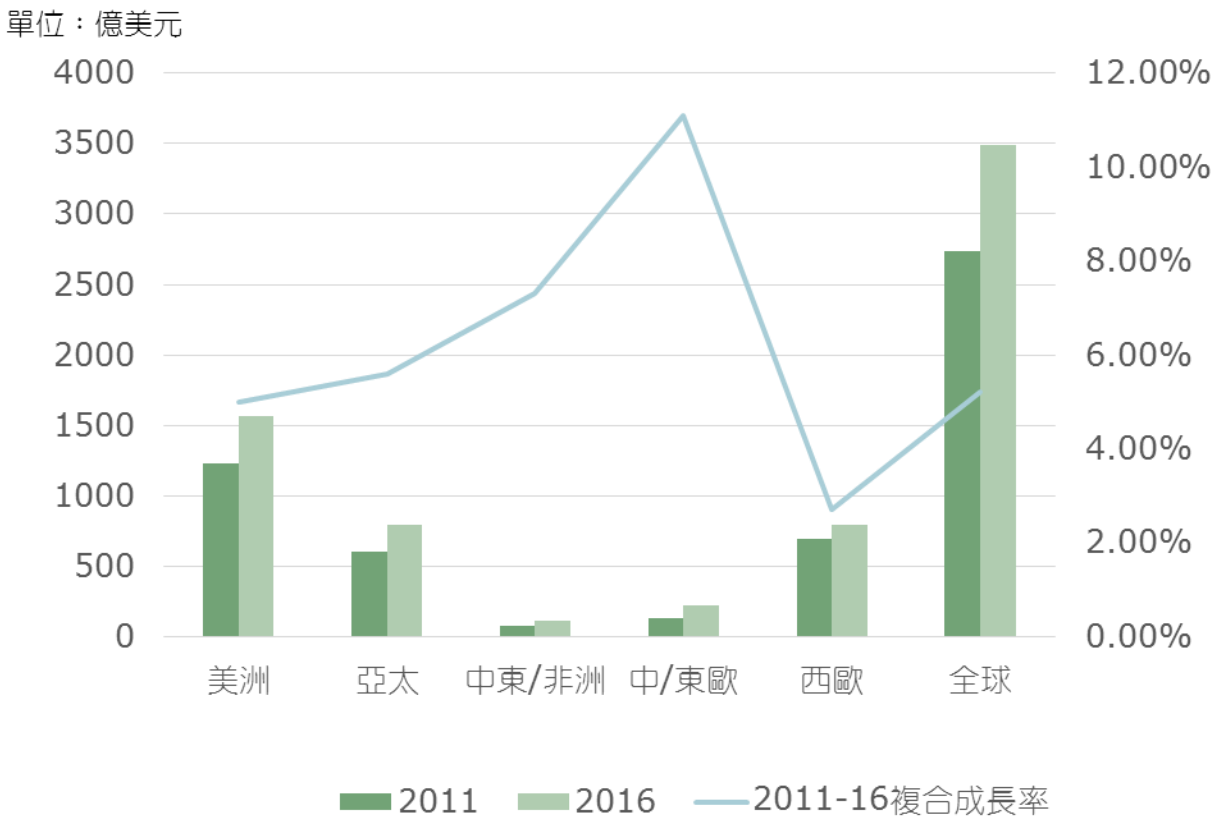




中國大陸及新興市場比例明顯提昇

資料來源：BMI Espicom (2013/05)；工研院IEK(2013/05)

2011~2016 年全球醫療器材市場分布預測分析

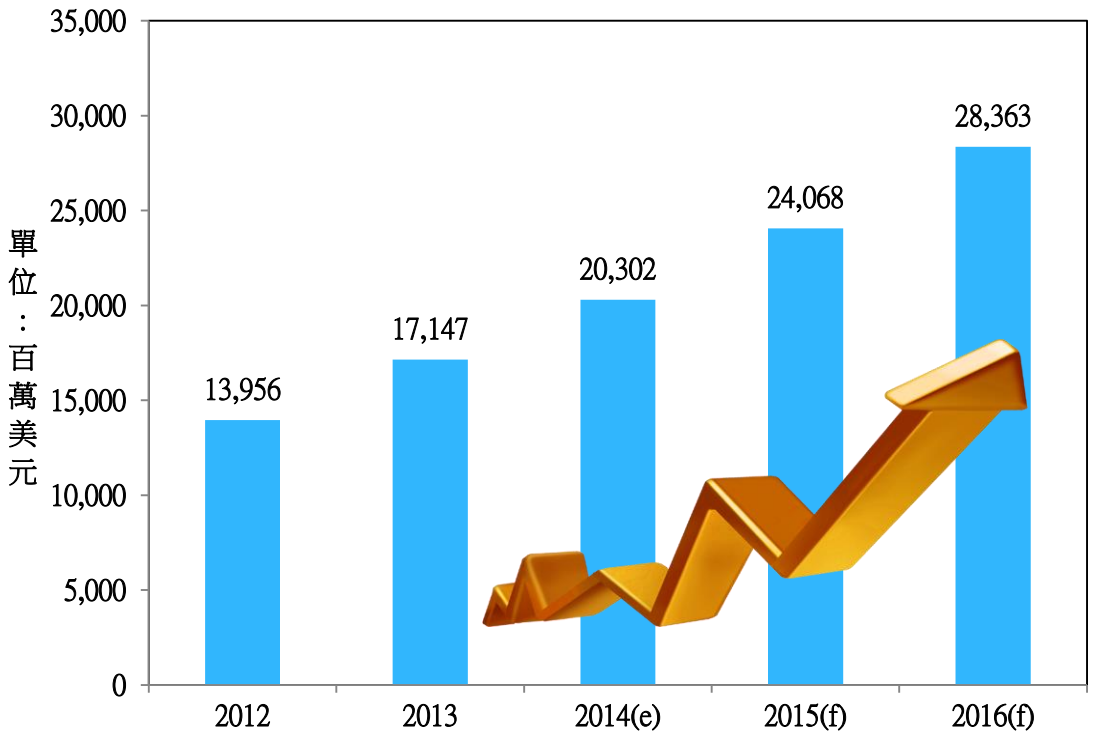


2016年：亞太區醫療器材市場規模將超越歐洲

資料來源：Espicom (2012/01)；工研院IEK(2011/04)

中國大陸醫療器材成長動能

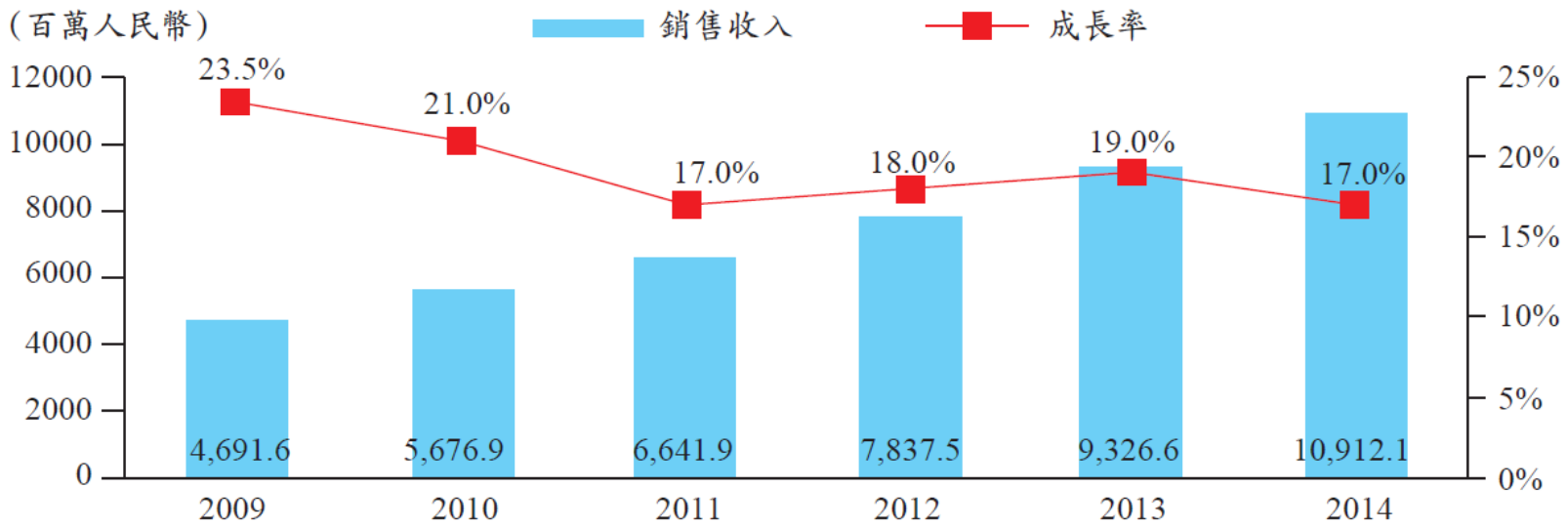
2012-2016年中國大陸醫療器材市場預測



- 2013-2016中國大陸醫療器材成長率約維持在高成長動能
- 2014年中國十二五規劃中要求：提高衛生和醫療服務的基礎設施、發展醫療器材創新的支援、慢性病的預防及控制、展健康數位照顧服務
- 對醫療器材的需求增長強勁

資料來源：工研院 IEK (2014/05)

中國大陸醫用高分子聚合物及製品市場規模



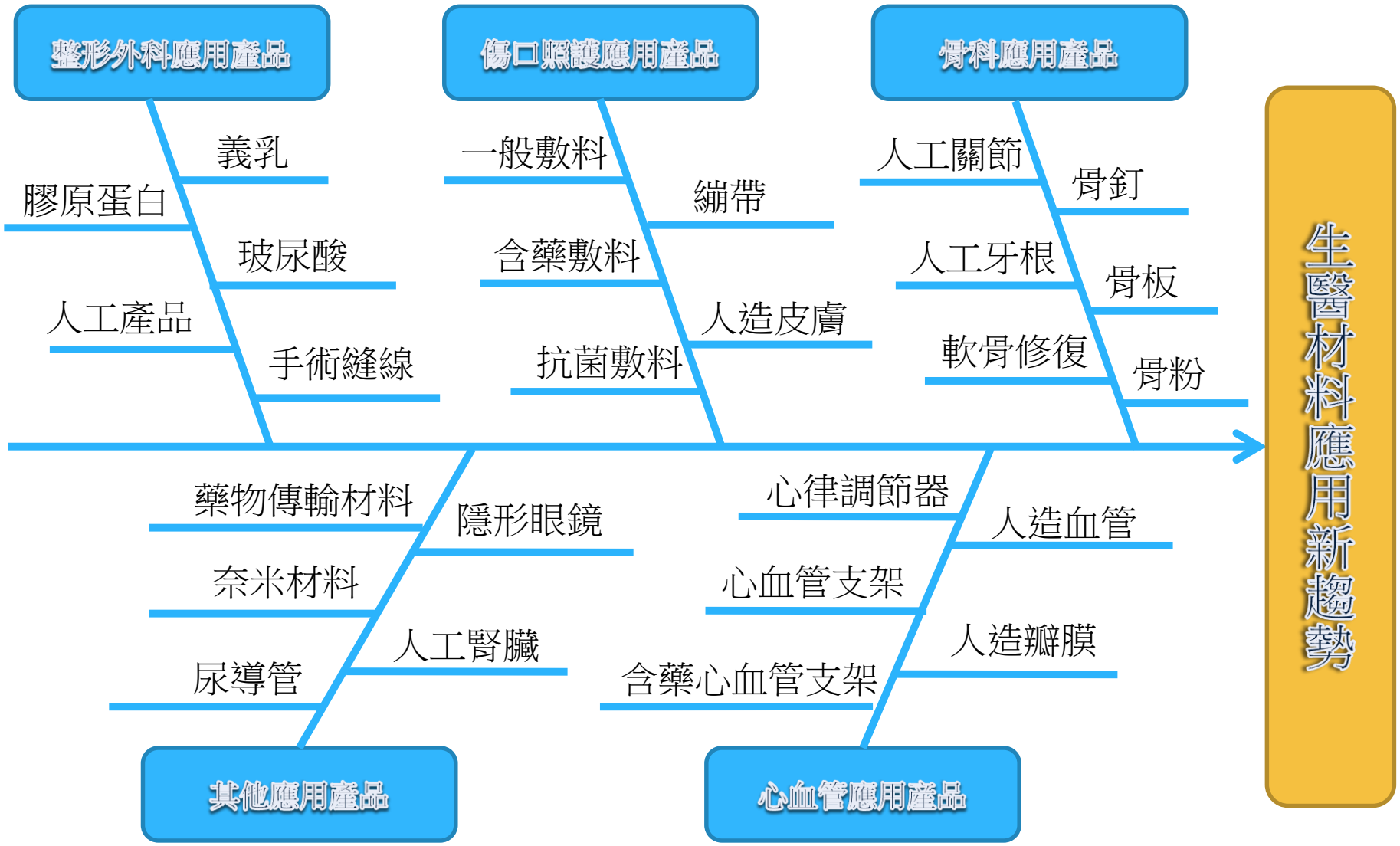
中國大陸自十一五規劃起， 即大力支持高階生物技術研發領域，均明確要求對生物醫用材料及植入醫療器材相關領域的研發和產業化給予鼓勵和支持。隨著境內醫療器材行業的發展和經濟成長、人口增加，也帶動中國大陸醫用高分子聚合物在材料和製品的市場成長。

資料來源:2010~2015年中國醫用高分子材料及製品市場深度評估及投資前景預測報告; IEK (2013)

常見生醫材料分類

金屬類原料	陶瓷類原料	高分子聚合物原料	天然類原料
純金屬: 鈦、白金、銀、金、鈮、鉭、鋯 醫用合金: 醫用不銹鋼、碳鈷鉻合金、醫庸鈷基合金、醫用鈦合金、醫用形狀記憶合金	生物惰性: 氧化鋁、氧化鋯及氮化矽 生物活性: 生物玻璃 生物可分解: 氫氧基磷灰石、磷酸鈣骨水泥	常見聚合物: 聚氯乙烯(PVC)、聚乙烯(PE)、聚丙烯(PP) 泛用聚合物: 尼龍(Nylon)、矽膠(Silicone)、聚酯(PET)、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、聚乙二醇(PEG)等 新穎聚合物: 聚乳酸(PLA)、環烯烴類共聚物(COC)、聚醚醚酮(PEEK)	天然聚合物: 膠原蛋白基質原料、纖維素、甲殼素、藻酸鹽、玻尿酸、明膠、透明質酸等

生醫材料產業應用新趨勢

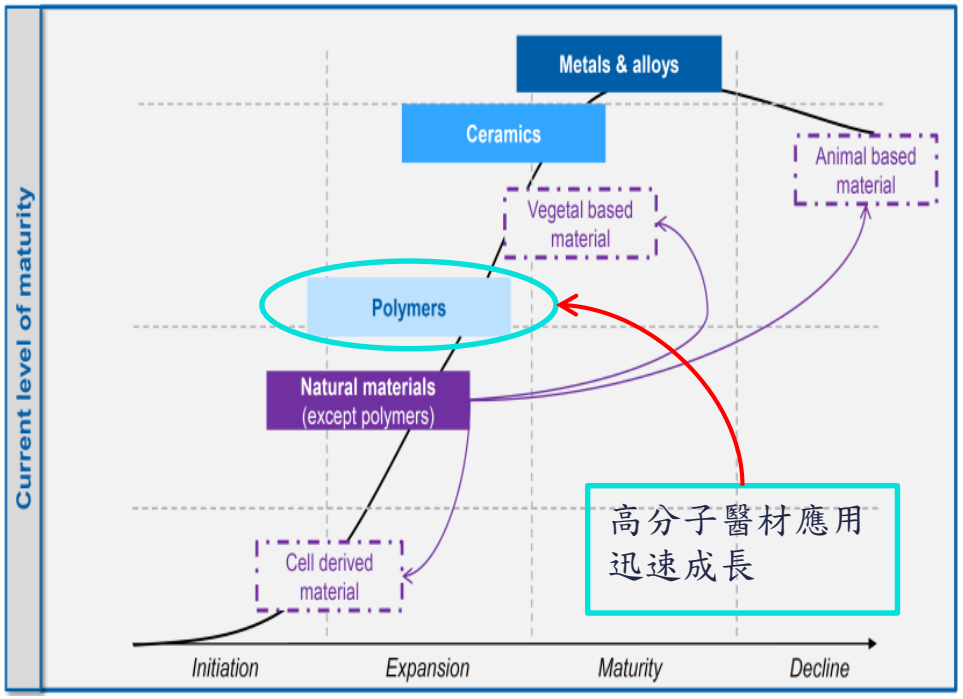


全球生醫材料產業市場現況

■全球高分子生醫材料近年成長相當快速，除了產品不斷創新外，並導入微創手術耗材應用，目前以心導管支架、手術導管、導管移植爲最主要產品，約占心血管應用市場的50.4%。

■ 醫療用合成高分子材料具高成長潛力：由於重量輕、成本低、易加工，具有良好的彈性和非鐵金屬的特性，及優異的生物相容性較其他生醫材料具有更高的成長潛力。

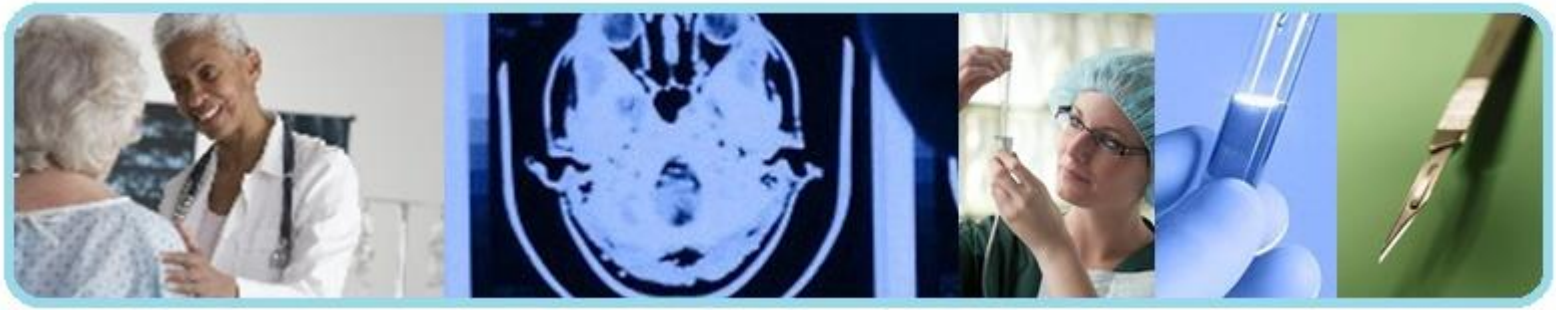
■ 高分子醫材為台灣第一大醫材出口類別：2013年關貿總署統計資料，高分子醫療器材類出口總值達到211億元。



ALCIMED 2011

資料來源:：MarketsandMarkets,

血液淨化領域高分子醫材



血液淨化高分子醫材常見應用

血液淨化包含下列治療方式：

- 血液透析 Hemodialysis, HD
- 腹膜透析Peritoneal Dialysis, PD
- 血液濾過 Hemofiltration, HF
- 血液透析濾過 Hemodiafiltration, HDF
- 血漿置換 Plasma Exchange by Filtration, TPE/PEX
- 血漿雙重濾過 Double Filtration Plasmapheresis(cascade), DFPP
- 血漿吸附 Plasma Adsorption

  a. 免疫吸付 Immunoadsorption, IA

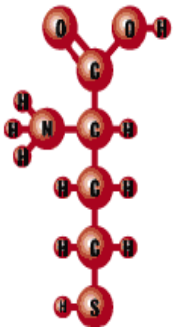
  b. 血液灌流 Hemoperfusion

  c. 血漿濾過吸附配對血漿濾過吸附（Couple Plasma Filtration Adsorption，CPFA）
- 聯合濾過-吸附系統（Molecular Aadsorbent Recycling System，MARS）
- 病毒分離用中空纖維膜
- 未來的應用（C型肝炎, HIV 清除等等）

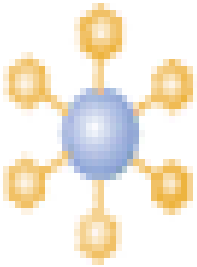
尿毒癥毒素

- 長期以來，腎臟病學、病理生理學領域的學者一直在研究ESRD的發病機制，尿毒癥毒素是其中研究最多的內容之一。
- 各種毒素的積聚是引起尿毒癥維持性血透患者各種并發症的主要原因。

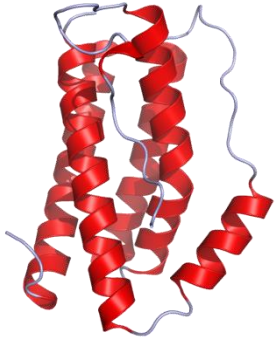
Hcy



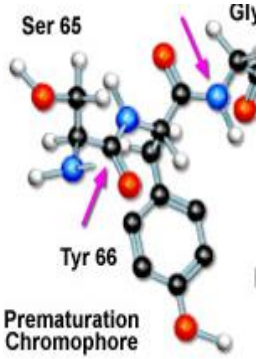
AGE



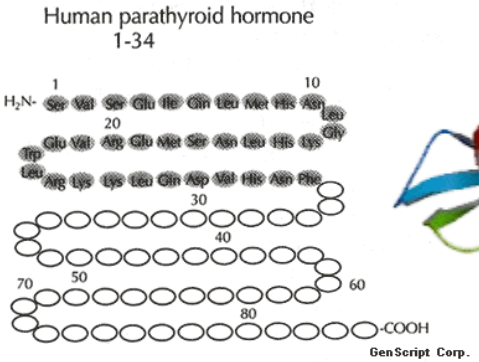
IL – 6



AOPP



PTH



β2-MG

腎臟替代治療

尿毒癥毒素

分子水溶性化合物

相對分子量 < 500

代表物質有尿素、肌酐等；

容易被透析所清除。

中分子化合物

相對分子量 > 500

代表物質有β_2-MG瘦素等；

常規透析清除速率遠小于其產生速率

蛋白質結合化合物

大多相對分子量小

代表物質有同型半胱氨酸、酚類等；

大多數透析手段難以清除。

腎臟替代治療

尿毒癥毒素	相關并發症
甲狀旁腺激素PTH	腎性骨病，异位鈣化
β2微球蛋白	澱粉樣變及腕管綜合症
瘦素	營養不良
終末氧化蛋白產物	動脈粥樣硬化
終末期糖基化產物	澱粉樣變及動脈粥樣硬化
同型半胱氨酸	心血管併發症
腎素、血管緊張素	頑固性高血壓
白細胞介素、CRP	微炎症狀態
甲酚、對甲酚	肝細胞毒性
吲哚	腎小球硬化
馬尿酸	胰島素抵抗、糖耐量异常

尿毒癥患者體內毒素

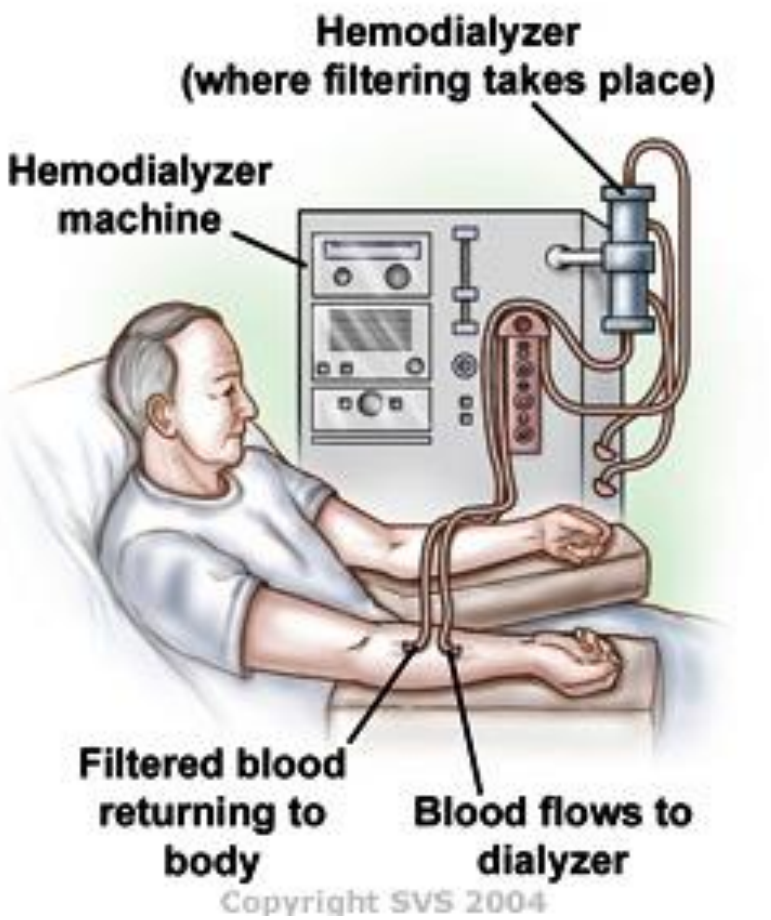
溶質種類	分子量	是否與蛋白結合	目前已鑒定種數
小分子溶質	＜ 500Da	否	68
中大分子溶質	500Da～65000Da	否	22
小分子蛋白結合類溶質	＜ 500Da	是	25

資料來源：歐洲尿毒癥毒素工作組（European Uremic Toxin Work Group. EUTox）

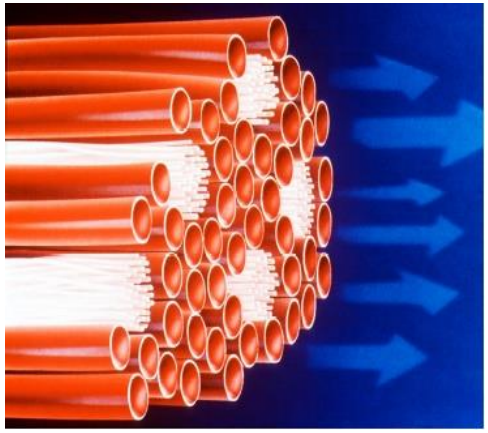
清除各種溶質的常用血液淨化技術

溶質種類	分子量	與蛋白結合情況	血液淨化方式	主要影響因素
小分子溶質	‹ 500D	--	常規血液透析	血流量 透析液流量 透析膜面積 透析時間
中大分子溶	500Da— 65000Da	--	高通量透析 血液濾過 血液透析濾過	透析膜孔徑 置換液量
小分子蛋白 結合類溶質、	‹ 500Da	+++	血液灌流	樹脂或活性碳吸附柱

生物相容性-透析器的生命綫



一名透析患者透析15年

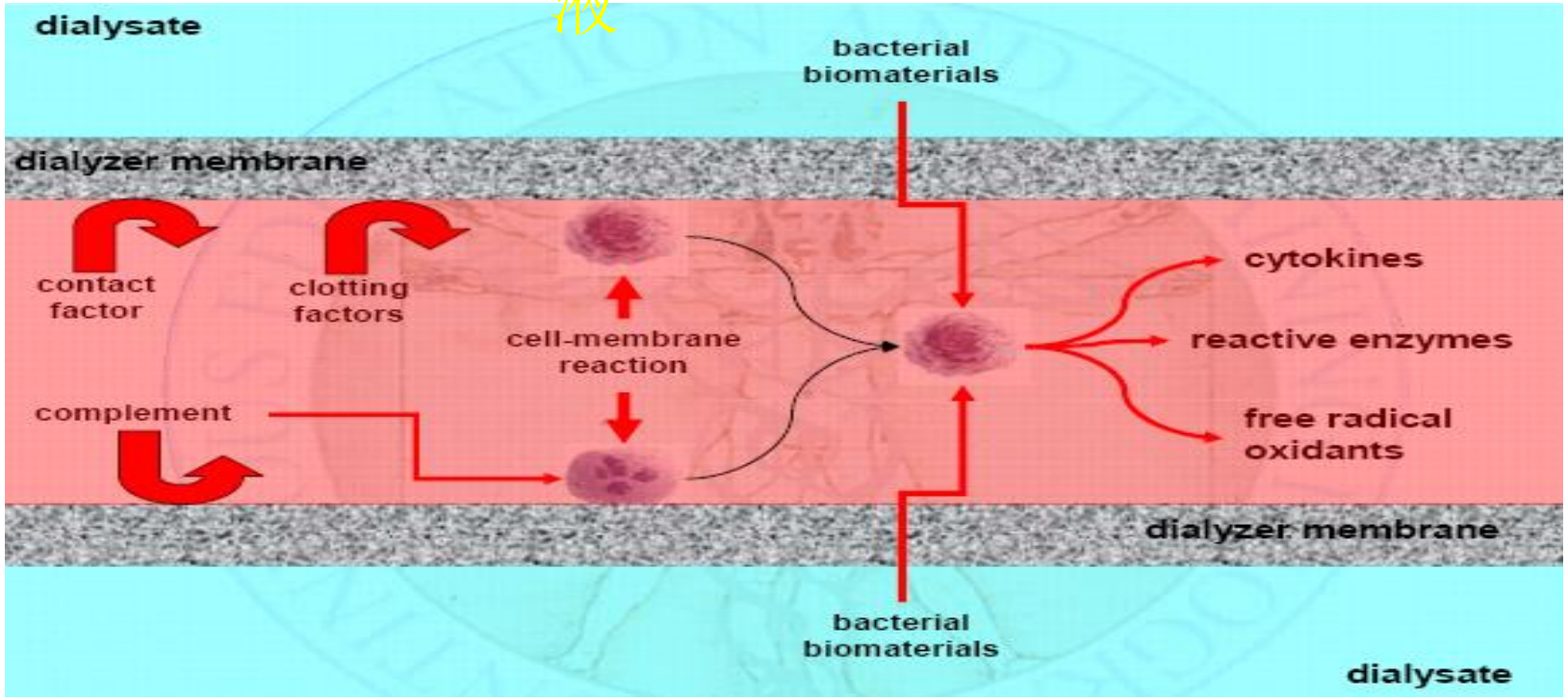


近4000m^{2}的膜面積

由血一膜反應引起的生物不相容最爲關鍵與重要!!!

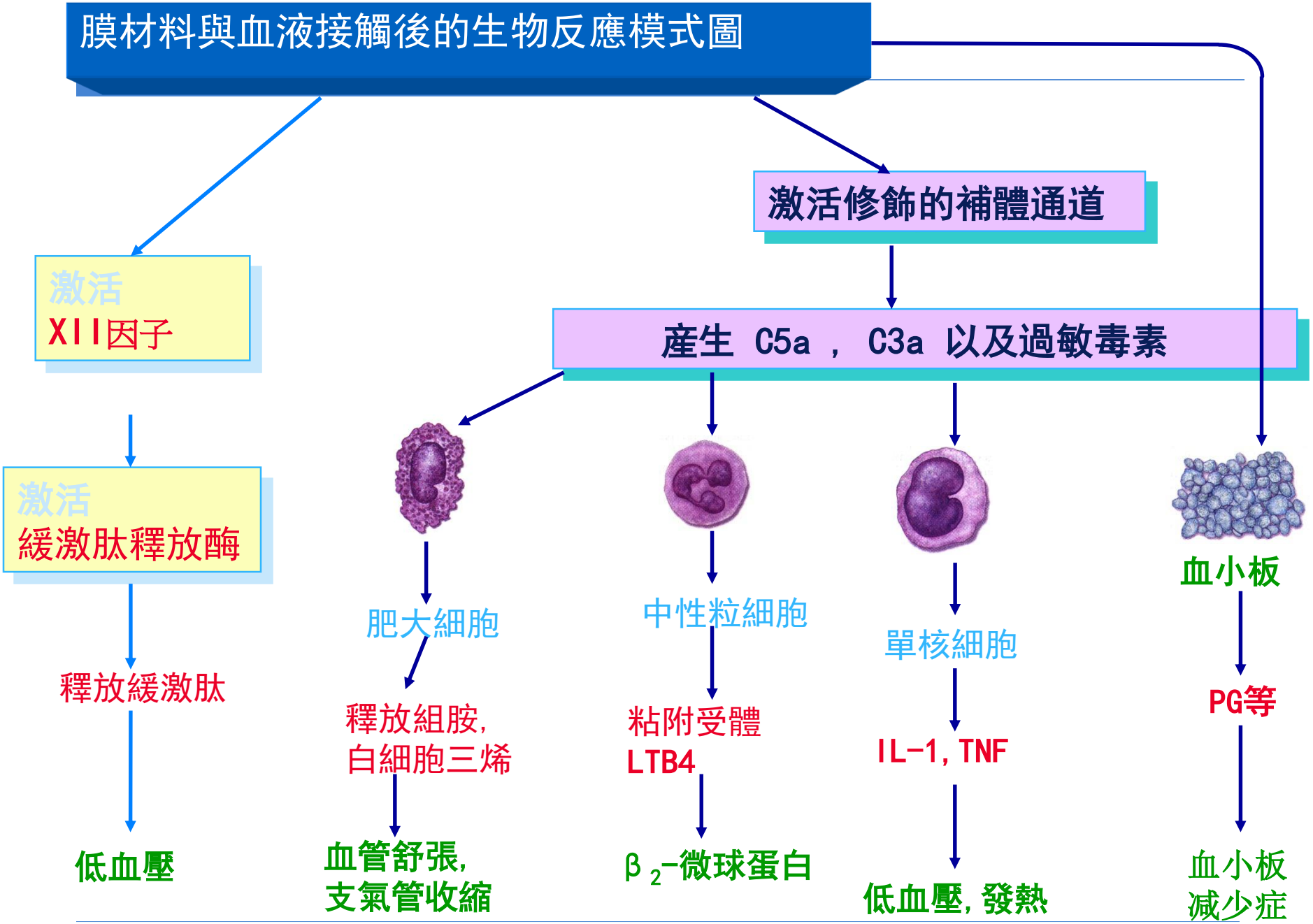
血液透析中造成生物不相容性的因素

穿刺針 血路管內表面 透析器膜 透析液

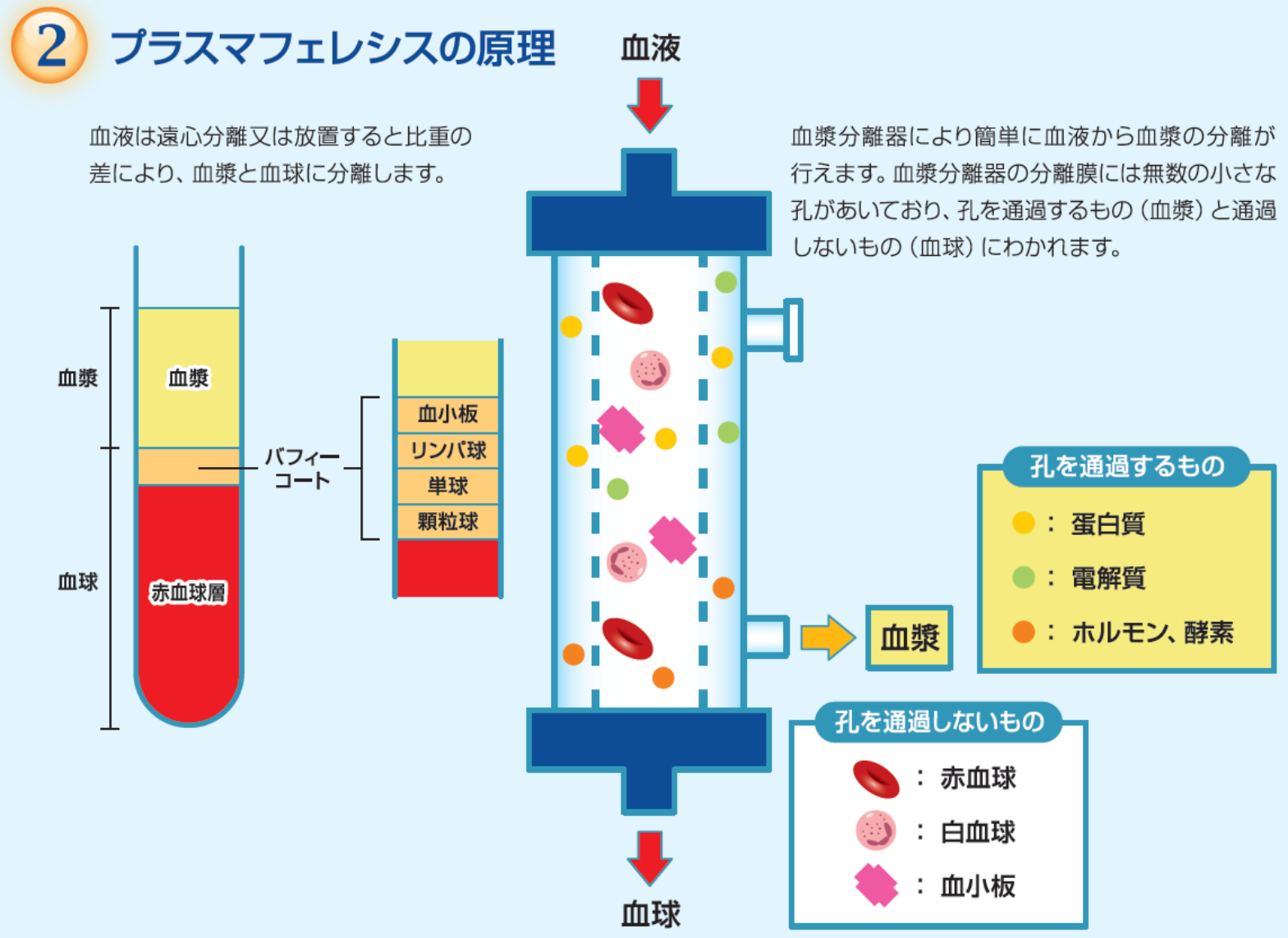


- 激活激肽釋放酶系統（Kallikrein System）
- 激活補體系統
- 激活凝血系統

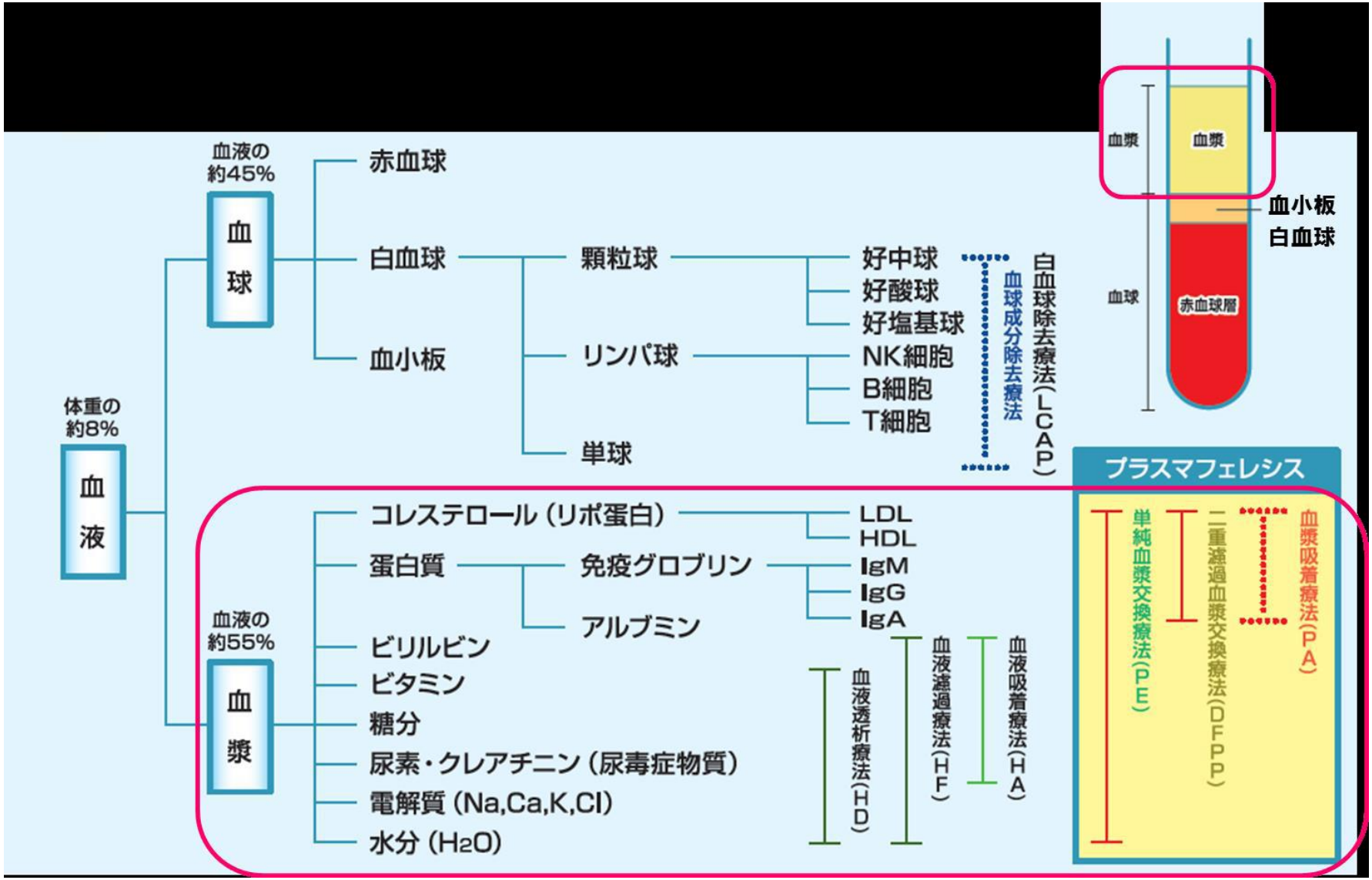
膜材料與血液接觸後的生物反應模式圖



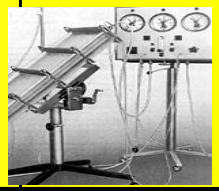
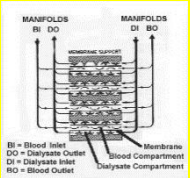
血漿濾過原理


2 プラスマフェレシスの原理
血液は遠心分離又は放置すると比重の差により、血漿と血球に分離します。
血漿
血球
血漿
バフィーコート
赤血球層
血小板
リンパ球
単球
顆粒球
血液
血漿分離器により簡単に血液から血漿の分離が行えます。血漿分離器の分離膜には無数の小さな孔があいており、孔を通過するもの（血漿）と通過しないもの（血球）にわかれます。
血漿
血球
孔を通過するもの
：蛋白質
：電解質
：ホルモン、酵素
孔を通過しないもの
：赤血球
：白血球
：血小板

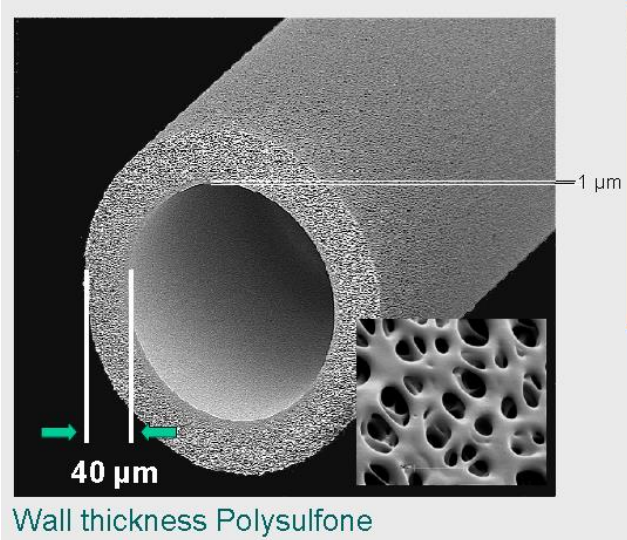
血漿濾過之適用方法


血液の
約45%
血球
赤血球
白血球
血小板
顆粒球
リンパ球
単球
好中球
好酸球
好塩基球
NK細胞
B細胞
T細胞
血球成分除去療法
白血球除去療法(LCAP)
体重の
約8%
血液
血液の
約55%
血漿
コレステロール(リポ蛋白)
LDL
HDL
蛋白質
免疫グロブリン
IgM
IgG
IgA
アルブミン
ビリルビン
ビタミン
糖分
尿素・クレアチニン(尿毒症物質)
電解質(Na,Ca,K,Cl)
水分(H2O)
血液透析療法(HD)
血液濾過療法(HF)
血液吸着療法(HA)
血漿
血小板
白血球
血球
赤血球層
プラスマフェレシス
単純血漿交換療法(PE)
二重濾過血漿交換療法(DFPP)
血漿吸着療法(PA)

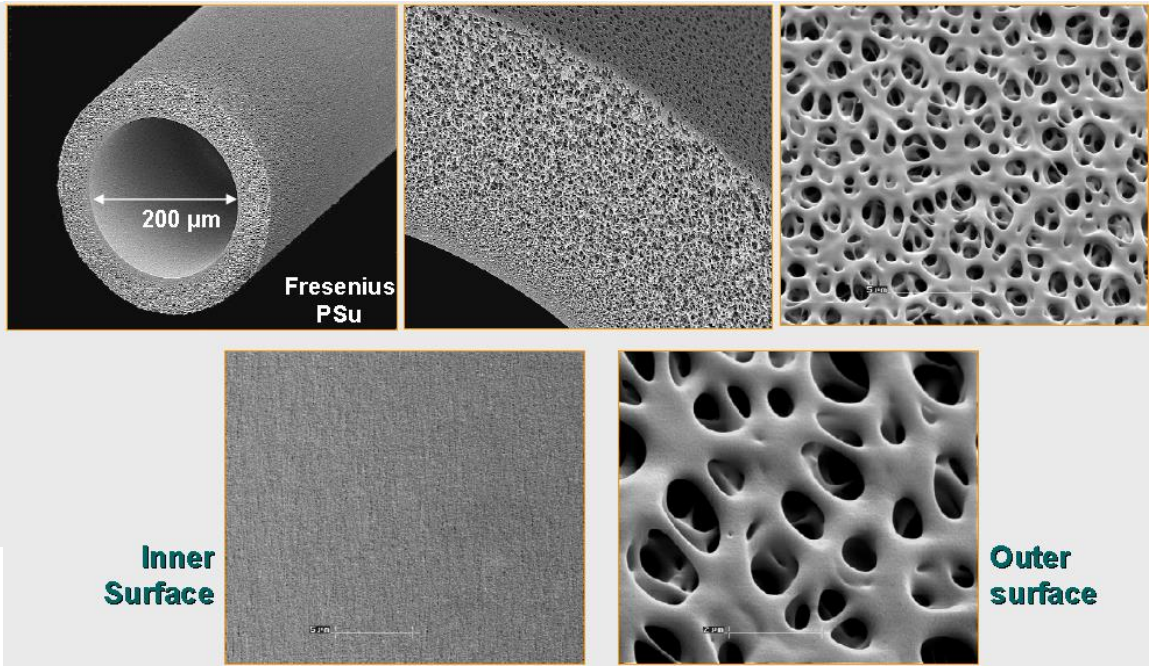
透析器膜的歷史

	1940	50s	60s	70s	80s	90s	2000之後
膜形狀	蟠管型 “旋轉式鼓桶”	平板型 “金屬板”	平板型 “盤卷”	空心纖維 透析器			
膜材料	 纖維素 	 	 	醋酸 纖維素 PAN	三醋酸 纖維素 FMC 低通量 聚碸膜 其他 合成膜	修飾 纖維素	
治療方式	低通量 血液透析			血液 - 濾過	血液 - 透析濾過	聯機 血液 - 透析濾過 高通量 血液透析	

以聚碸材質的中空纖維薄膜為例，其結構分為兩層，薄膜分離層之厚度約為1μm

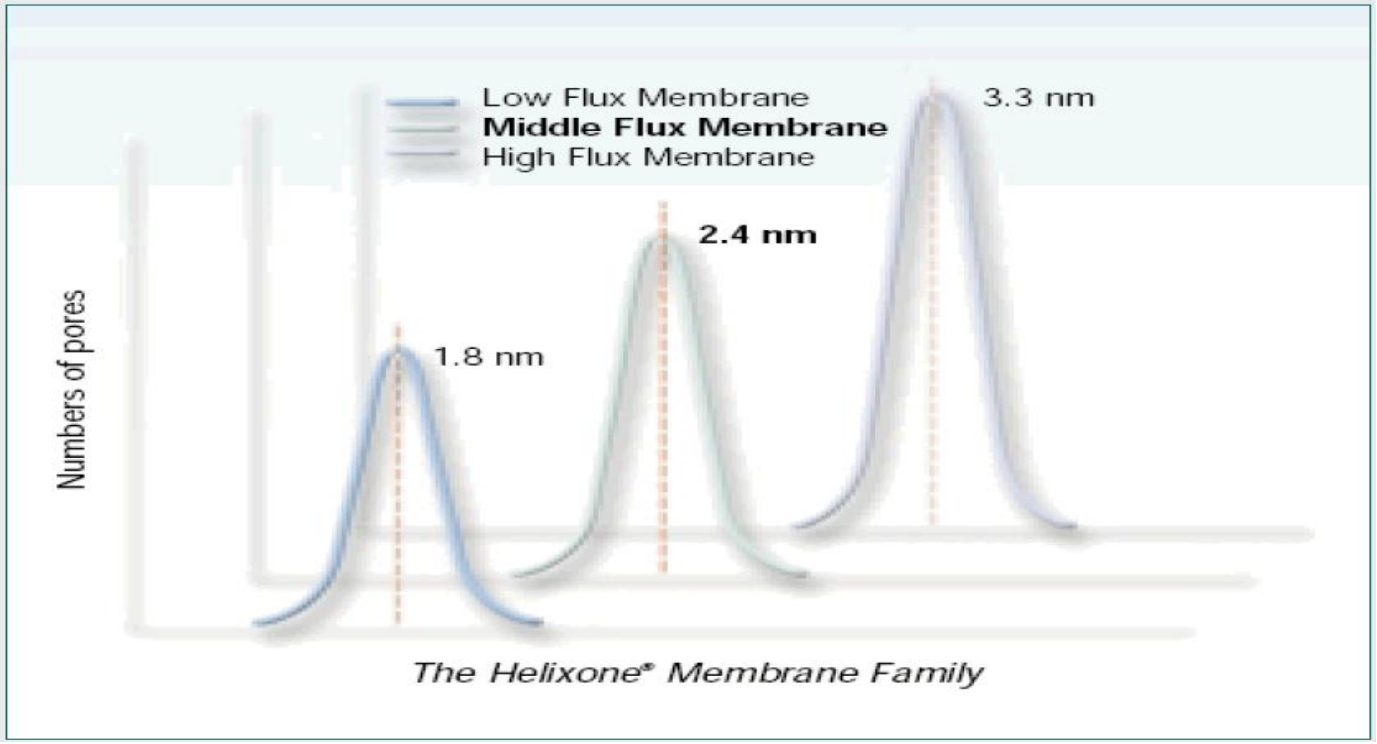


Wall thickness Polysulfone



圖及資料來源：Alpha Plan GmbH, FMC

不同孔徑薄膜在血液透析產品的應用



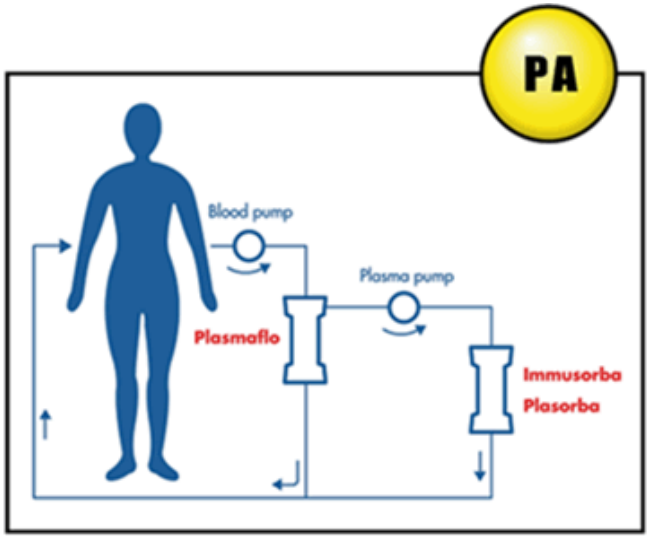
1. 目前業界需要的是可以量產的薄膜孔徑控制技術
2. 孔徑越大，生產條件越嚴格，製造難度越高
3. 孔徑的分佈需要更狹窄的範圍

1.8nm	2.4nm	3.3nm
清除尿素、肌酐等小分子毒素（共約68種）	清除少量B2-微球蛋白等中大分子毒素（22種）	除去大部分B2-微球蛋白等中大分子毒素
超濾（排水）量較低	超濾量一般	超濾量佳

圖及資料來源：Alpha Plan GmbH, FMC

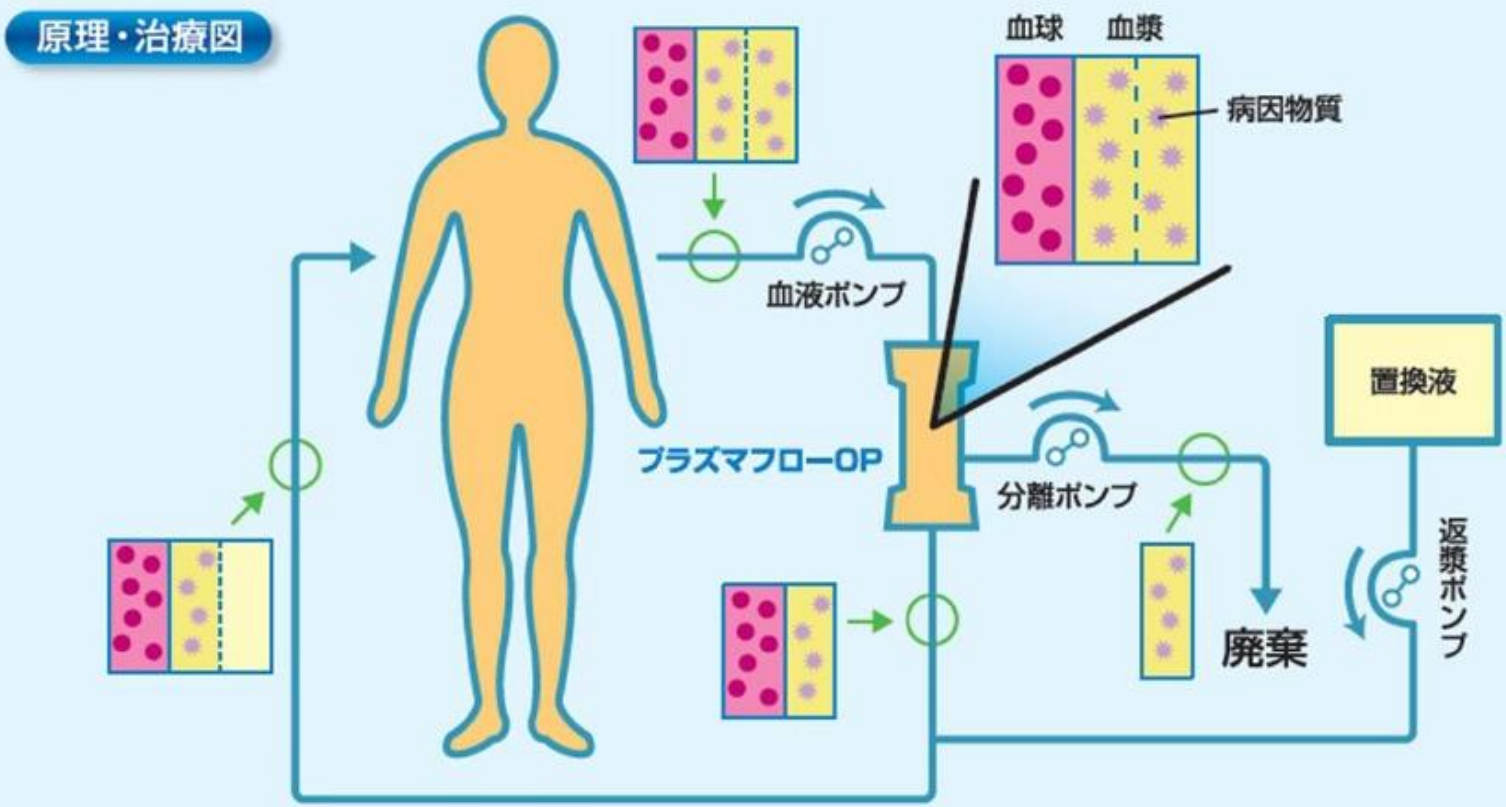
較大孔徑薄膜在血液淨化/急重症領域的應用

- 更大孔徑的技術（30~200nm）可以應用在血漿分離器上
- 不同孔徑的血漿分離器用于分離血漿或是有害的致病因素如：
  異常抗體成分、免疫複合物、LDL、肝臟毒性物質、氨基酸、氨等肝昏睡物質和各種自身抗體
- 血漿分離裝置也可以合幷血液吸附柱應用于MARS系統中

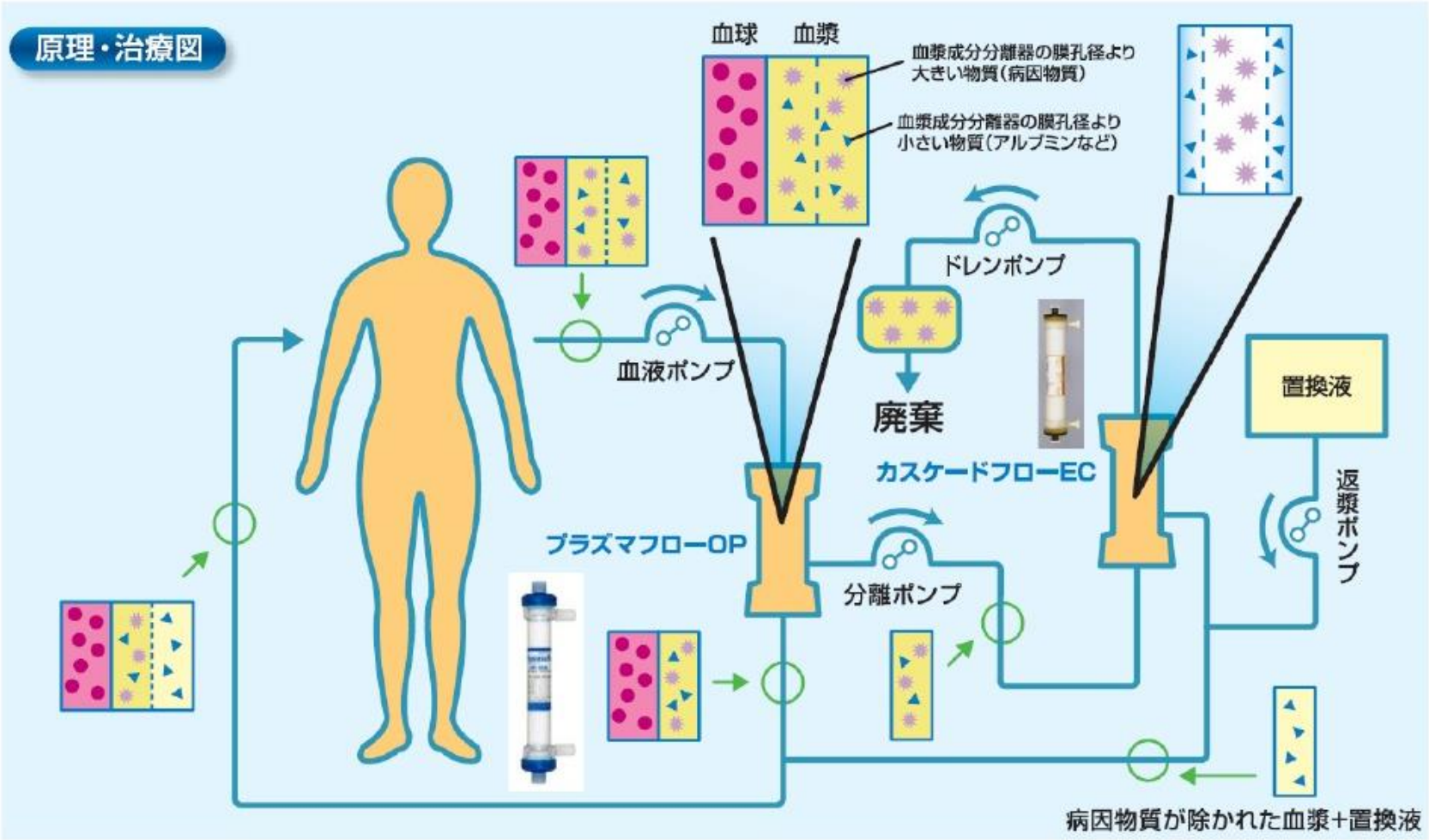


單純血漿置換療法（PF）

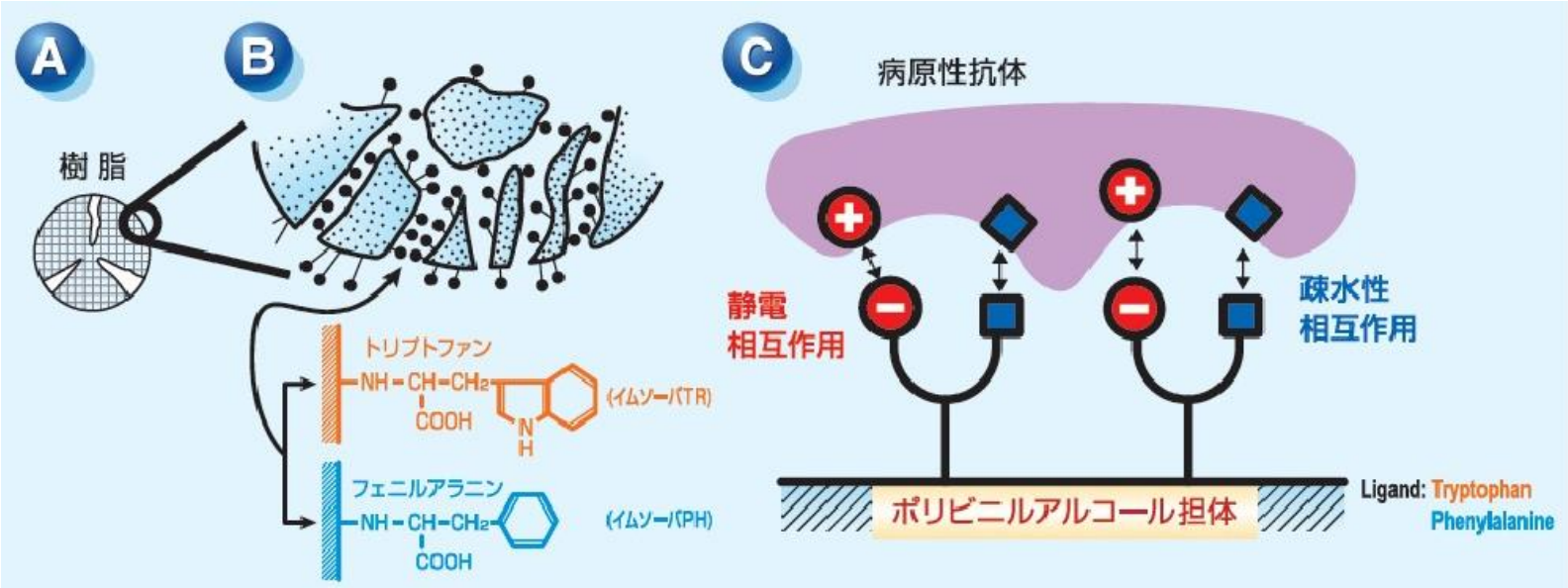
単純血漿交換療法は、体内より取り出した血液を血漿分離器（膜型血漿分離器　プラズマフローOP）により、赤血球、白血球、血小板のような血球と血漿に分離し、分離された病因物質を含む血漿をすべて廃棄することにより病因物質を除去し、失った血漿を血液製剤などの置換液で等量置換する治療法です。

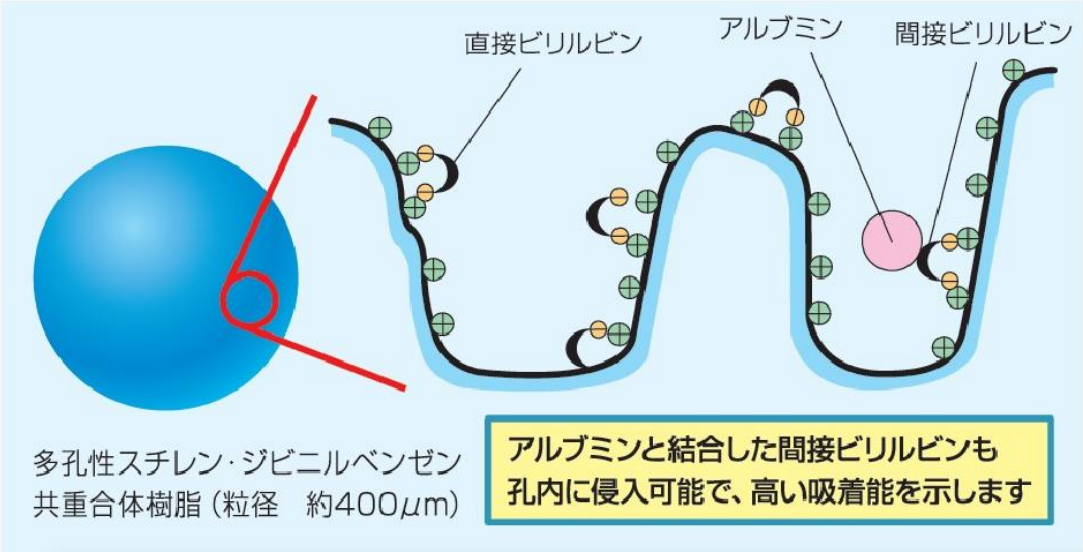


二重濾過血漿交換法（DFPP）



血漿吸附原理

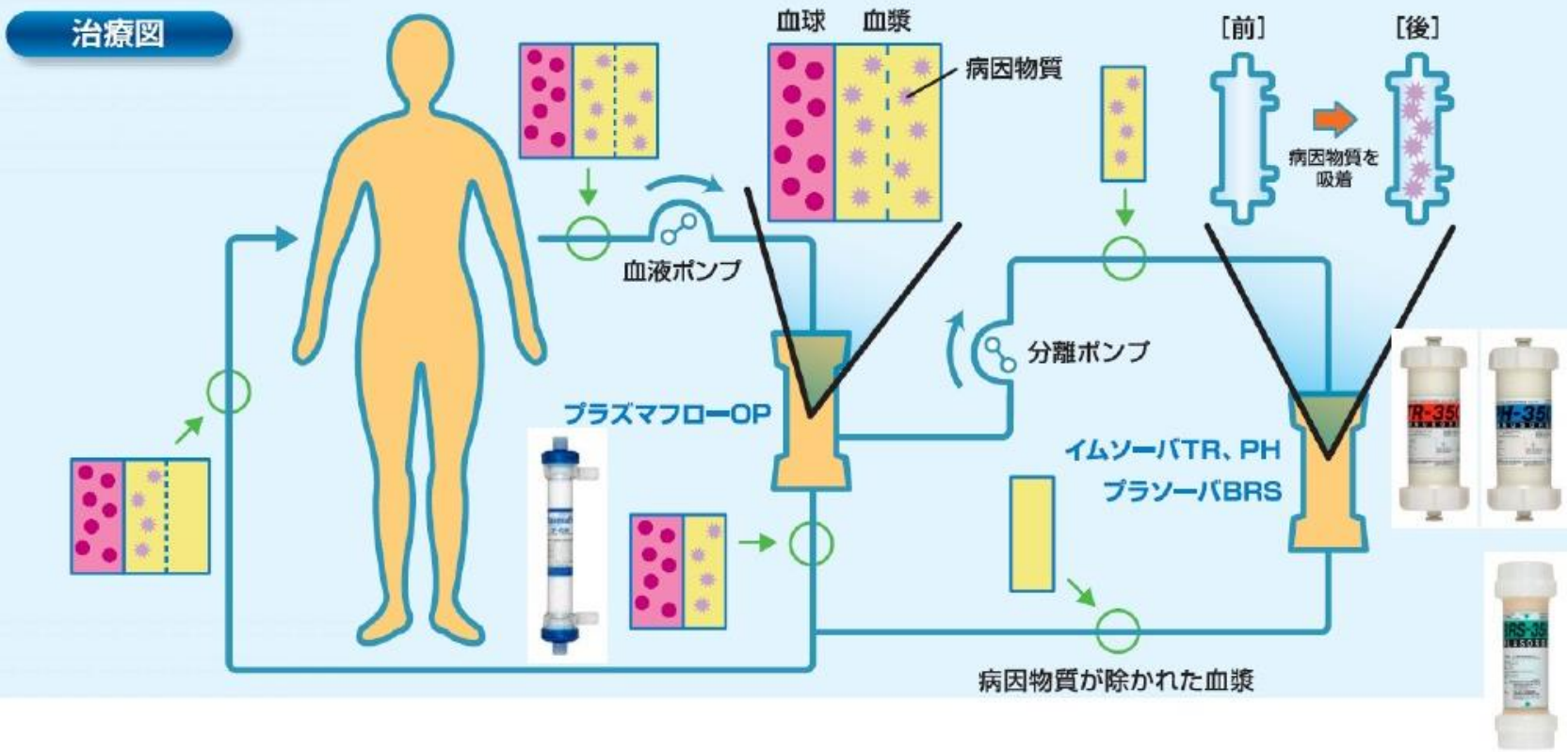

A
B
C
樹 脂
トリプトファン
NH-CH-CH2
COOH
N
H
(イムソーバTR)
フェニルアラニン
NH-CH-CH2
COOH
(イムソーバPH)
病原性抗体
静電
相互作用
疎水性
相互作用
ポリビニルアルコール担体
Ligand: Tryptophan
Phenylalanine


直接ビリルビン
アルブミン
間接ビリルビン
多孔性スチレン·ジビニルベンゼン
共重合体樹脂（粒径　約400μm）
アルブミンと結合した間接ビリルビンも
孔内に侵入可能で、高い吸着能を示します

血漿吸附療法（PA）

血漿吸着療法（PA：Plasma Adsorption）

血漿吸着療法は血漿分離器（膜型血漿分離器 プラズマフローOP）で血液を血球と血漿に分離し、さらに分離された病因物質を含む血漿を血漿吸着器（選択式血漿成分吸着器イムソーバTRまたは、イムソーバPHまたは、プラソーバBRS）に通すことにより、病因物質を除去する治療法です。
血漿吸着器内の吸着剤の種類により、病因物質の選択的な除去が可能となるため通常補充液は不要です。



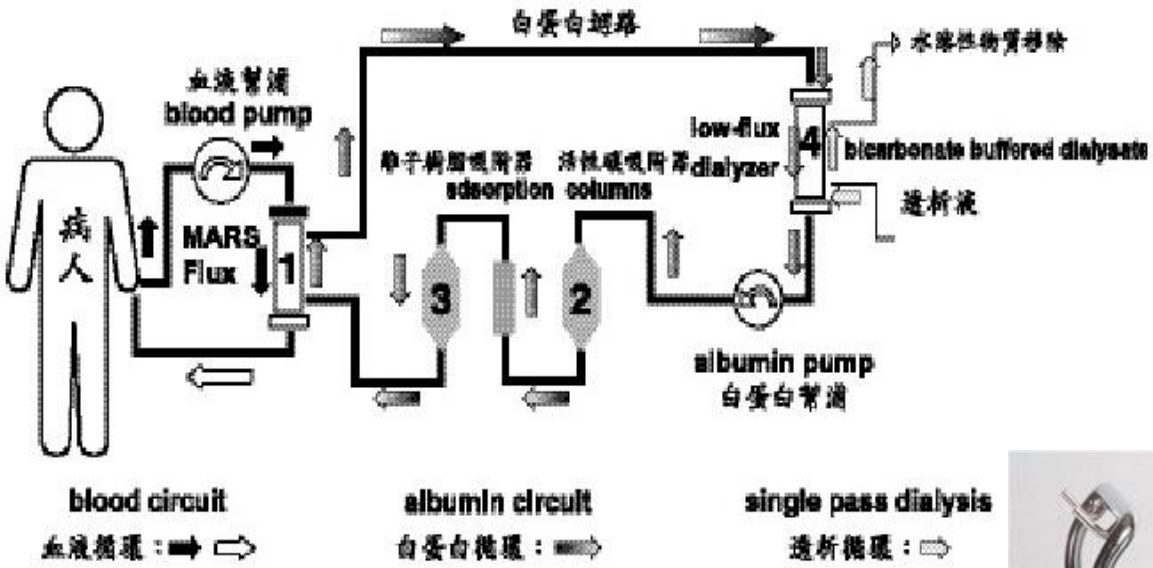
MARS（人工肝）臨床治療

1. 慢性肝衰竭致急性惡化。
2. 猛暴性肝衰竭。
3. 肝臟移植後肝功能延遲恢復。
4. 肝臟手術後引起的肝衰竭。

MARS的治療效果

1. 清除芳香類氨基酸。
2. 有效的移除脂肪酸、膽酸(bile acid)、膽紅素 (bilirubin)、色氨基酸(tryptophan)、酚類、細胞素等。
3. 移除氨(ammonia)，改善肝性腦病變，同時移除水溶性與白蛋白結合的毒性物質，4. 藉由移除白蛋白結合毒素或改善血流情況而改善腎功能。
5. 移除氧化氮
6. 增加對有毒代謝物質的結合能力
7. 移除醛類酯醇(Aldosterone)與其他血管活性激素。

MARS(人工肝系統)


白蛋白迴路
水溶性物質移除
血液幫浦
blood pump
low-flux
dialyzer
bicarbonate buffered dialysate
透析液
病人
MARS
Flux
1
3
2
4
adsorption columns
albumin pump
白蛋白幫浦
blood circuit
albumin circuit
single pass dialysis

血液製劑

Sepacell

Sepacell
Pure RC

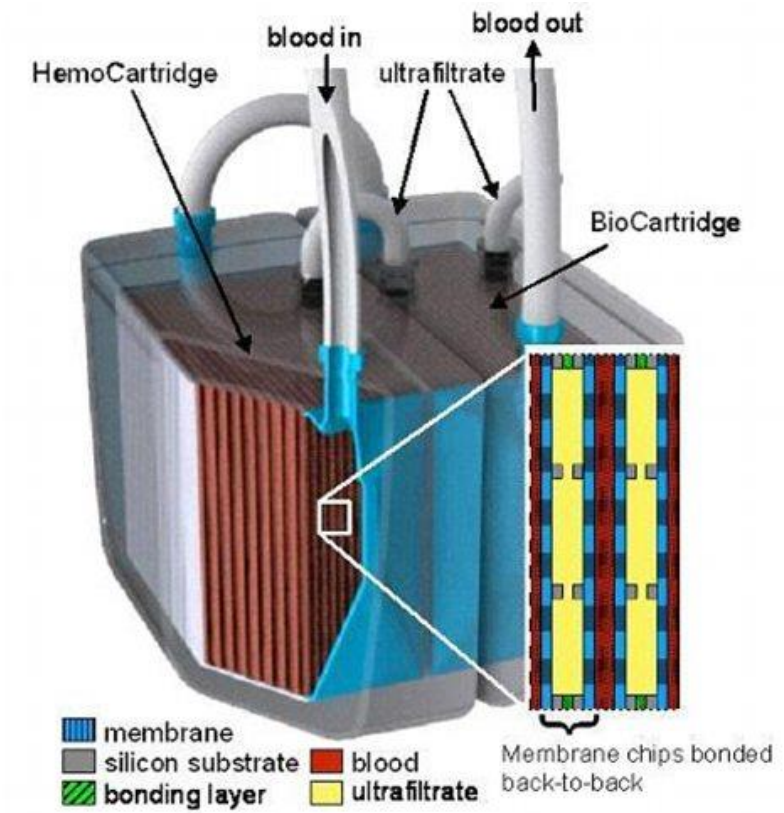
Plasma Xpress
450 SAG-M
Plasma-Bag

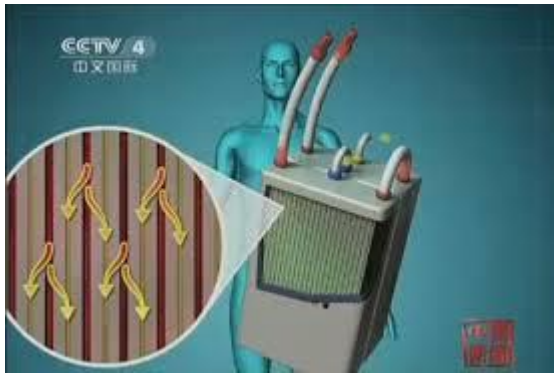
WAK

重量：3-4公斤，電池驅動
利用吸附器（Sorbents）將少量的透析液再生重複使用
每次透析需要更換3-4次吸附罐
產品及市場成熟約需15年-20年

What is the next?

植入式人工腎臟





組織工程學-以特殊矽製造技術及活體腎臟細胞來培養腎小管細胞

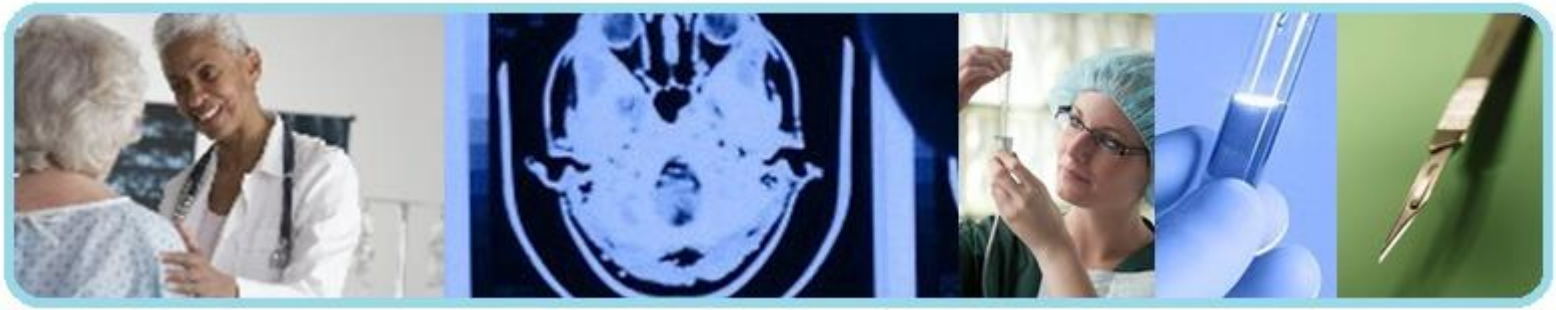
數千個微型合成過濾膜和生物反應器結合（生物膜屏蔽技術）

無需泵和任何電力供應

獲得美國國家健康研究所225萬美元的研究經費

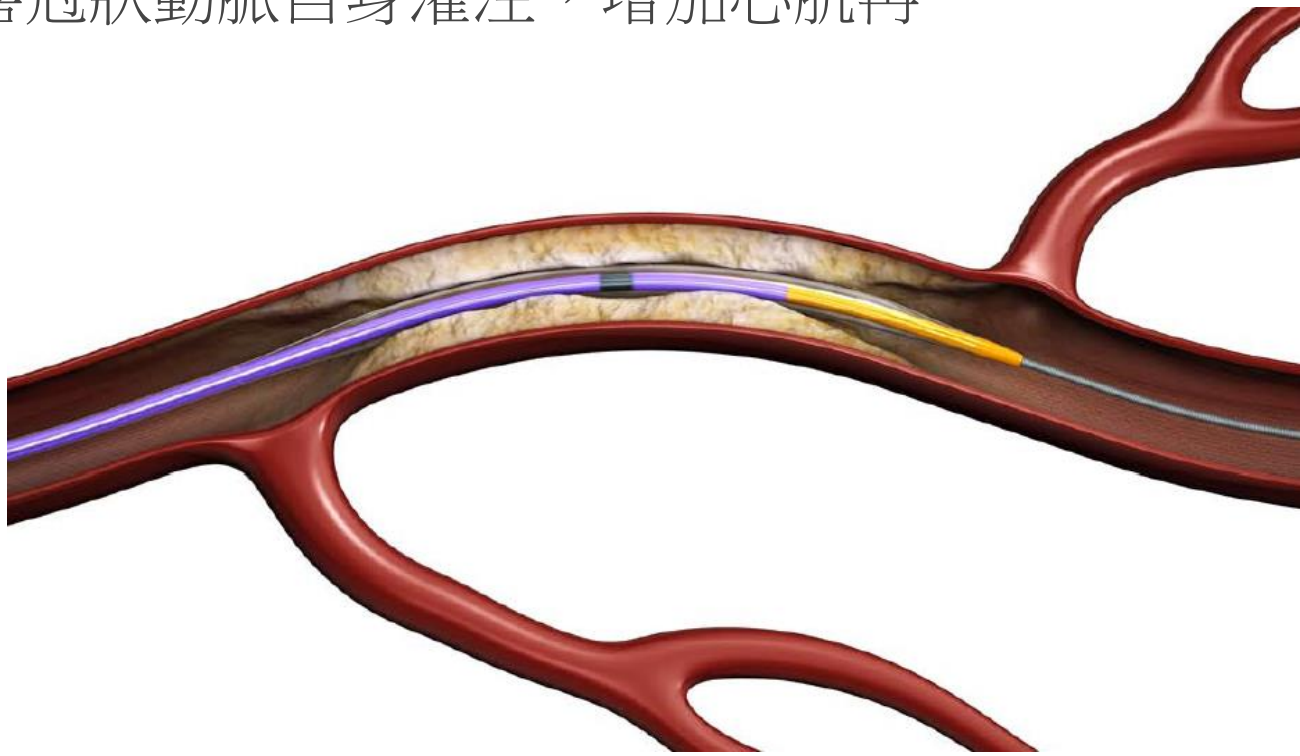
產品及市場成熟約需30年～40年

心血管治療領域高分子醫材



冠狀動脈球囊擴張導管的應用

在冠狀動脈旁路移植術中應用球囊導管擴張吻合口近端和遠端狹窄，以及多支血管無法進行吻合的狹窄病灶，可以改善冠狀動脈自身灌注，增加心肌再血管化程度。



Single marker on all 6 mm lengths and 1.20 – 1.50 mm diameters (all lengths). Dual markers on all other sizes.

通過病變時哪些性能重要: 輸送性和通過性

- 輸送性
  - 跟踪性
    - 球囊擴張導管和導絲的相互作用（越小越好）
    - 受內腔和頭端的影響
  - 推送性
    - 當醫生在近端推送時傳遞至遠端的力量（越大約好）
    - 受推送杆設計的影響
- 通過性
  - 通過病變的能力，無論病變挑戰與否
  - 外徑小，材質軟

當通過病變後哪些性能重要：可視性和擴張精確集中

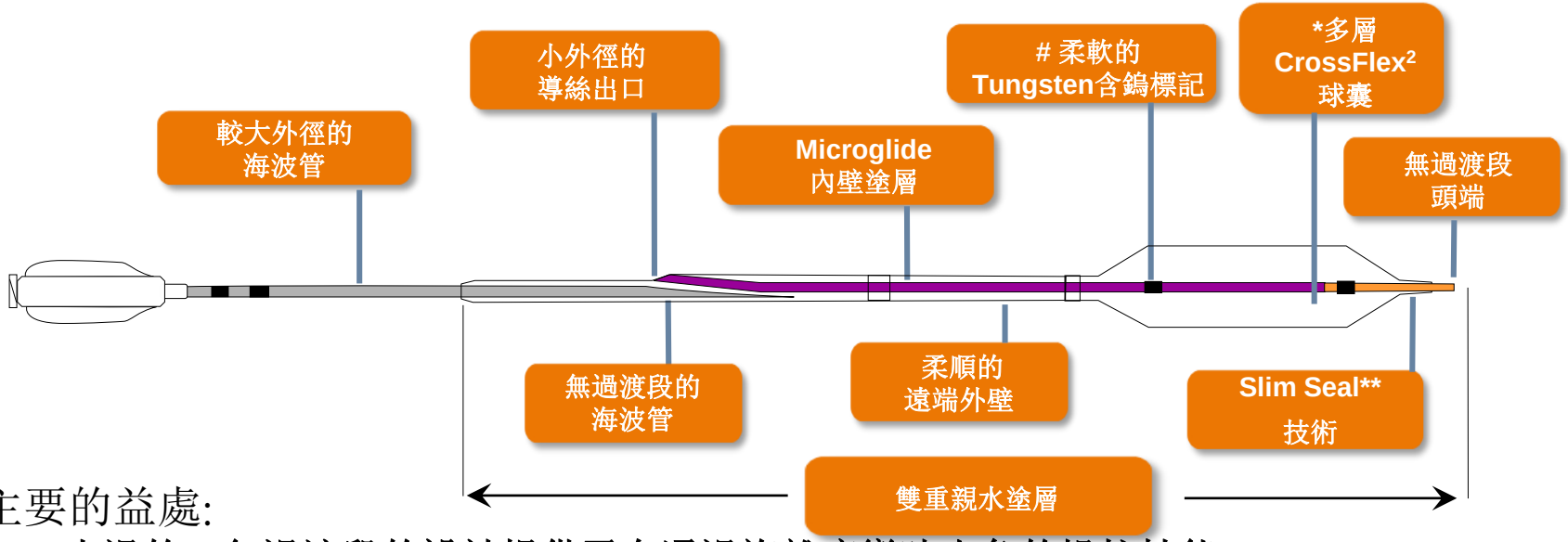
- 可視性
  - 透視下標記可見的能力
  - 用來確定病變的長度和球囊擴張導管的精確定位
- 擴張集中
  - 減少治療區域外的損傷的能力
  - 精確的標記定位和短小的過渡段是關鍵
  - 保持所命名的尺寸
- 再通過
  - 球囊擴張導管再次通過病變或支架的能力
  - 最佳的再折疊，柔軟的球囊材質和頭端都能影響再通過

球囊擴張導管技術的進步

- 能够治療更遠端的病變
- 能够治療更複雜的病變
- 與其它技術兼容（例如支架和藥物洗脫支架）
- 增加技術和手術成功率
- 改善臨床預後

從頭端到基座的10個創新

TREK是一個從頭端到基座的全新設計球囊. 極小的通過外徑和無過渡段的設計，提供了在狹窄血管內出色的通過性

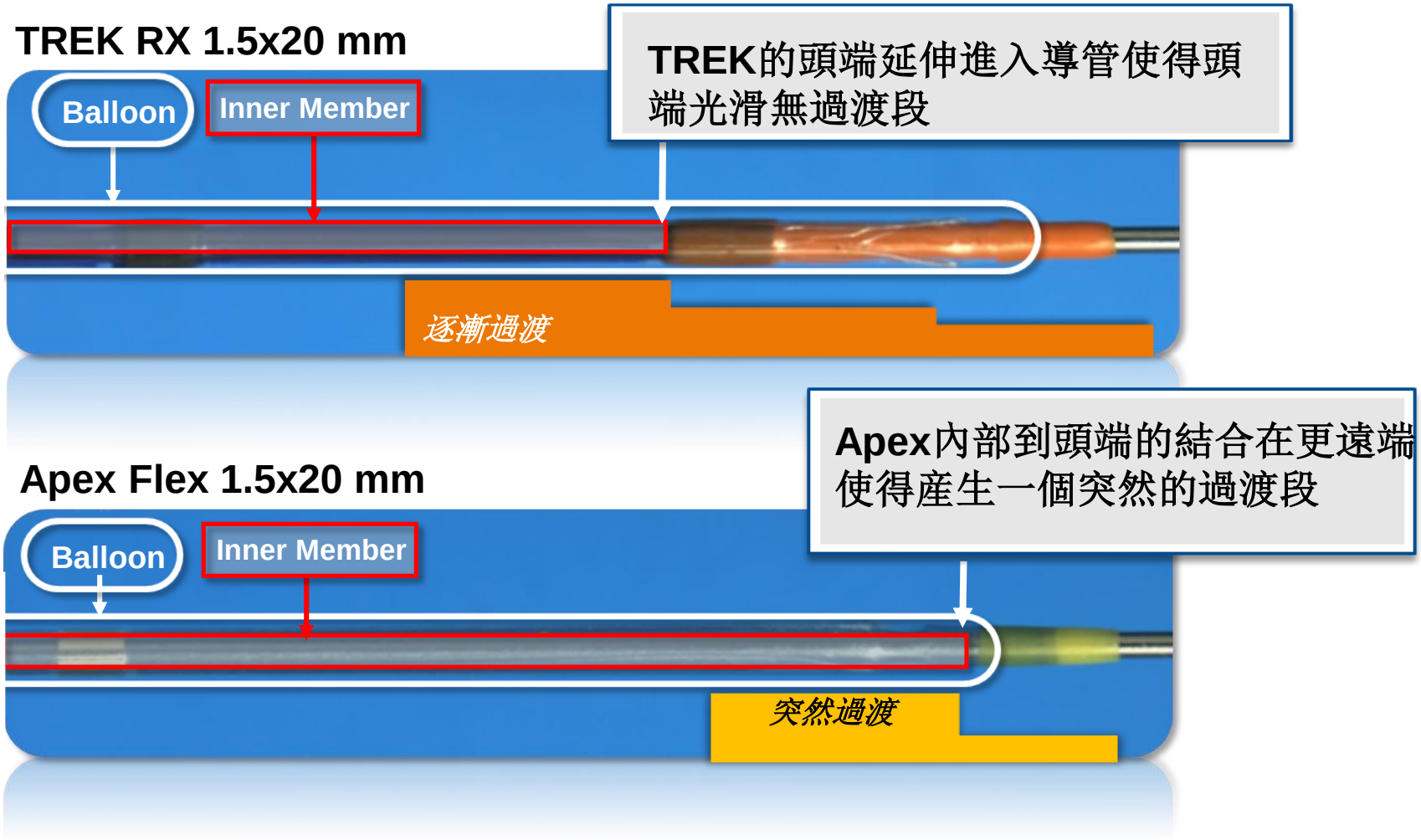


- 主要的益處:
  - 光滑的、無過渡段的設計提供了在通過複雜病變時出色的操控性能
  - 極小的通過外徑，提供出色的通過性能
  - 獨特的海波管， 提供出色的觸覺反饋和推送性能

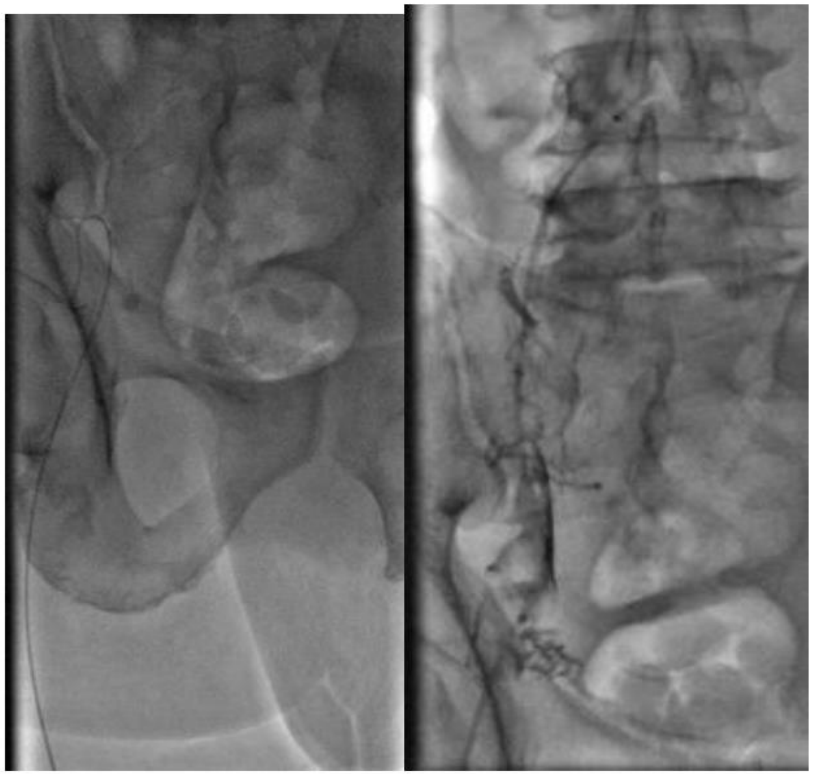
Single marker on all 6 mm lengths and 1.20-1.50 mm diameters. Dual markers on all other sizes.
*CrossFlex² technology available on 2.25 - 5.0 mm balloon sizes. Slim Seal** technology available on balloon sizes 2.00 to 3.75 mm.

Tests performed by and data on file at Abbott Vascular

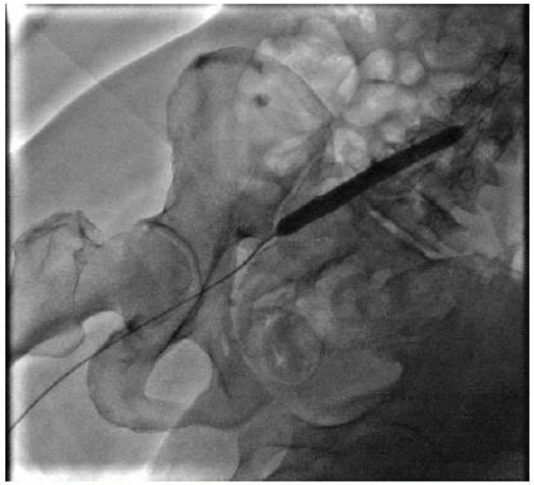
柔軟無過渡段頭端在複雜病變中具有傑出的輸送性能



直接經導管血栓治療(catheter directed thrombolytic therapy)簡介



接著利用細軟鐵絲將infusion catheter(注入導管)放在血塊內。

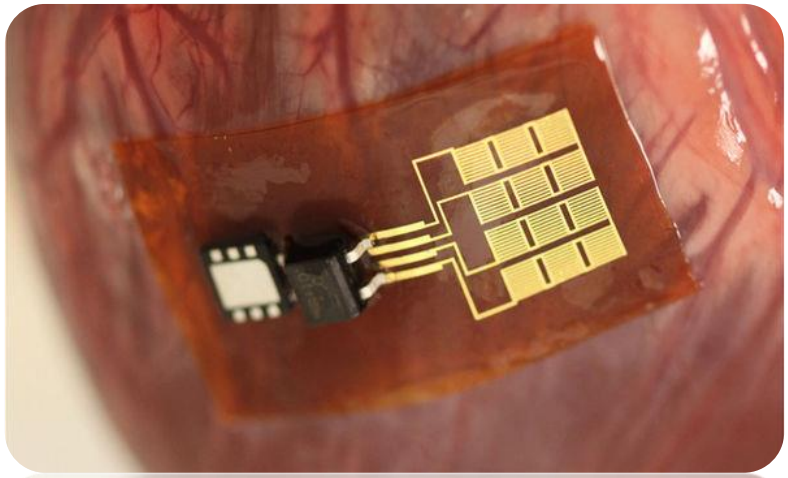


利用氣球導管將血塊碾碎。

利用導管將血塊吸出。

最新發展：血栓溶解藥物輔助清除血栓並排除血栓

生醫材料產業範疇-心血管應用產品



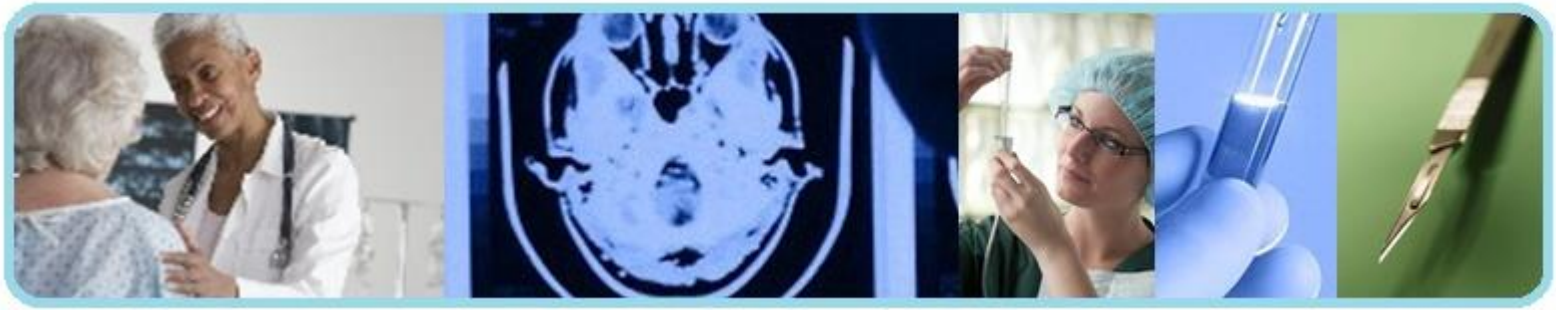
心律器

人工心臟瓣膜

心血管支架

含藥型心血管支架

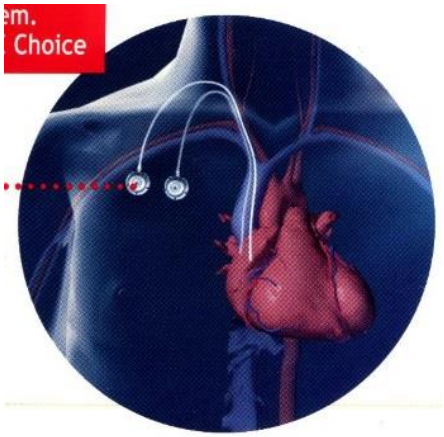
急重症領域高分子醫材



急重症領域常見應用

包含下列治療方式：

- 心血管相關：心肌、冠狀動脈、腫瘤及瓣膜相關急重症應用之醫材，如：AED急救設備、心肺復蘇輔助器材、人造血管、心血管造影導管、球囊導管等
- 胸腔外科：胸腔、食道、腦和脊髓手術器械，如：PICCO加壓袋、動脈熱稀釋導管、喉罩、鼻胃管、傷口保護器、口部濕潤器等
- 神經外科：以腦瘤、腦血管疾病、高位脊髓損傷及嚴重頭部外傷器械爲主，如：神經導管、腦大池引流管等
- 小兒急重症：鼻類管通條、兒童用喉罩等



PICCO監測技術

從中心靜脈內快速(4s內)注入適量(根據體表面積測得)零度冰鹽水，測量單次心輸出量，計算機通過溫度傳感器的熱敏電阻測量溫度的變化，進而可以將整個熱稀釋過程畫出熱稀釋曲綫，并自動對該曲綫波形進行分析。

結合PiCCO導管測得股動脈壓力波形，從而持續監測：

心排量(CO)

心排血指數(CI)

體循環血管阻力(SVR)

總舒張末期容量指數(GEDVI)

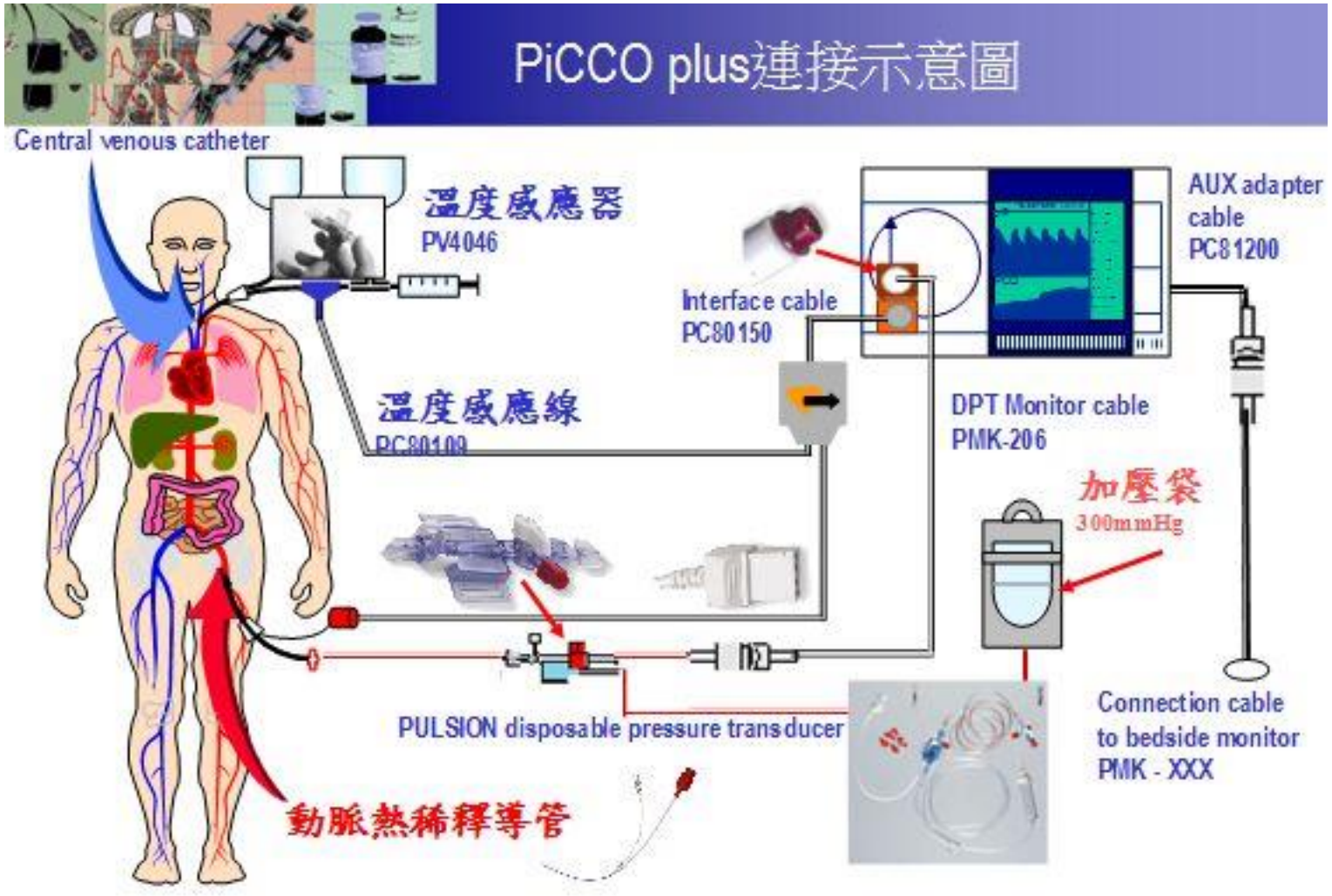
血管外肺水指數(EVLWI)

胸腔內總血容量(ITBV)

每搏變異指數(SVV)等

并根據情況進行液體復蘇，8h測定1次。

急重症領域應用試例：PICCO監測技術



圖及資料來源：網路

急重症相關醫材範例：AED自動體外電擊器

AEDPLUS®

操作步驟1

打開AED

在發現心臟突然停止，
把電源打開。
按下紫色的電源按鈕，
打開AED開始操作。

ZOLL®
Advancing Resuscitation. Today.™

圖及資料來源：Asahi Kasei Group - ZOLL Medical Corporation

急重症相關醫材範例：AED自動體外電擊器

AEDPLUS®

操作步驟10

保持打開呼吸道

如果患者有呼吸，
可使用AED的上蓋或
壓額頭抬下巴保持呼吸道暢通。

下一步

ZOLL®
Advancing Resuscitation. Today.™

圖及資料來源：Asahi Kasei Group - ZOLL Medical Corporation

急重症相關醫材範例：CPR輔助器材

圖及資料來源：Advanced Circulatory

急重症相關醫材範例：CPR輔助器材

明尼蘇達大學醫學院的研究人員2011年1月19日發表于「*Lancet*」期刊，進行為期五年的CPR醫療器材系統臨床試驗，與原有方法相較，使用此系統可以在維持良好腦功能的情況下，增進長期存活率約50%

雖然目前的CPR方法已拯救了無數生命，但美國每年有近30萬人在醫院外心臟驟停，其整體存活率平均只有5%。 如此低存活率的原因之一是標準CPR本質上是低效率，僅能提供心臟和大腦正常血液流量的不到25%。

這項新技術在標準的壓胸法上引入了可增加血液循環的兩個裝置， 研究發現引入此系統，可使心臟和大腦較標準CPR每周期接收多近3倍的血流量，不僅可以增加存活率，更可以大幅增進心臟驟停後腦功能恢復的水準。

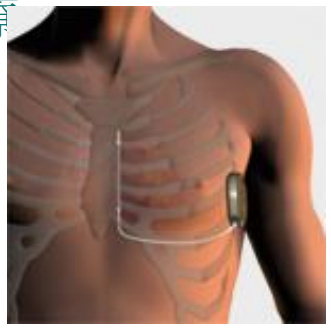
圖及資料來源：Advanced Circulatory

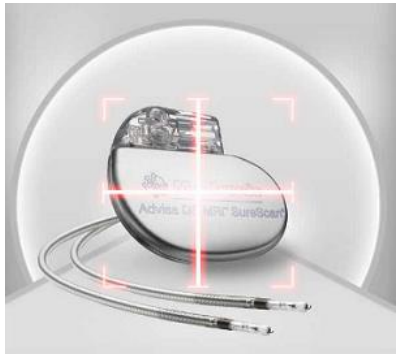
急重症相關醫材範例： S-ICD®系統

在美國，每年有大約350,000人死於心源性猝死（SCD）。植入式心律轉複除顫器（ICD）對由急發性心律失常導致的心源性猝死具有良好的防治效果。傳統的經靜脈ICD需要將電極導線直接植入心臟，而S-ICD®系統則完全置于皮下，無需將電極導綫安置到心臟上，因而不會接觸心臟或血管。近期美國心臟協會官方雜誌《Circulation》發表的一份研究證明瞭S-ICD® 系統的安全性與有效性均超過了美國食品藥品管理局（FDA）對新上市醫療器械的評價標準[2]。

採用無導線技術的皮下植入式心律轉複除顫器。無需任何接觸心臟的導線即可為存在心搏驟停（SCA）風險的患者提供治療

Boston Scientific 新一代的S-ICD系統比前一代厚薄減少20%。使用壽命增加40%，且具備無線遠端健康管理模式。





Medtronic之植入去顫氣則具備MRI相容設計，病患可允許進入MRI進行掃描。

Before implant, record a 3-lead surface ECG to assess the appropriateness of surface signals that correlate with device detection.

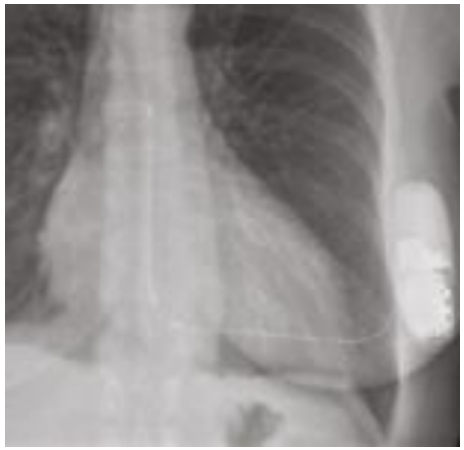
Once the patient has been properly prepped and draped, an incision is made to place the pulse generator at the mid-axillary line between the 5th and 6th intercostal spaces.

The electrode is positioned through two subcutaneous tunnels from the pocket to the xiphoid

incision and from the xiphoid to the superior incision.

Optimal Placement

Post-implant X-rays show optimal placement of the pulse generator and subcutaneous electrode.



Excellent Cosmetic Outcome

Post-op 30 days

Post-op 30 days

Post-op 60 days

治療頑固性高血壓的新突破-射頻燒灼腎交感神經阻斷術

全球成年人口高血壓盛行率約有20~50%，超過60%的腦血管病變以及約50%的心臟病都與高血壓有關。國人男性高血壓患者能治療達標的比率僅為21%， 女性為29%。

即使經過更詳盡的診療或改善藥效之後，估計仍至少有約15%的患者血壓控制不良，屬于所謂的頑固性高血壓（resistant hypertension）病患（使用三種以上包含利尿劑的降壓藥幷已采用最高耐受劑量，仍無法達到目標血壓值）。

這類病人發生心血管事件或其他重要器官傷害的風險也最高，需要更有效的治療方式。

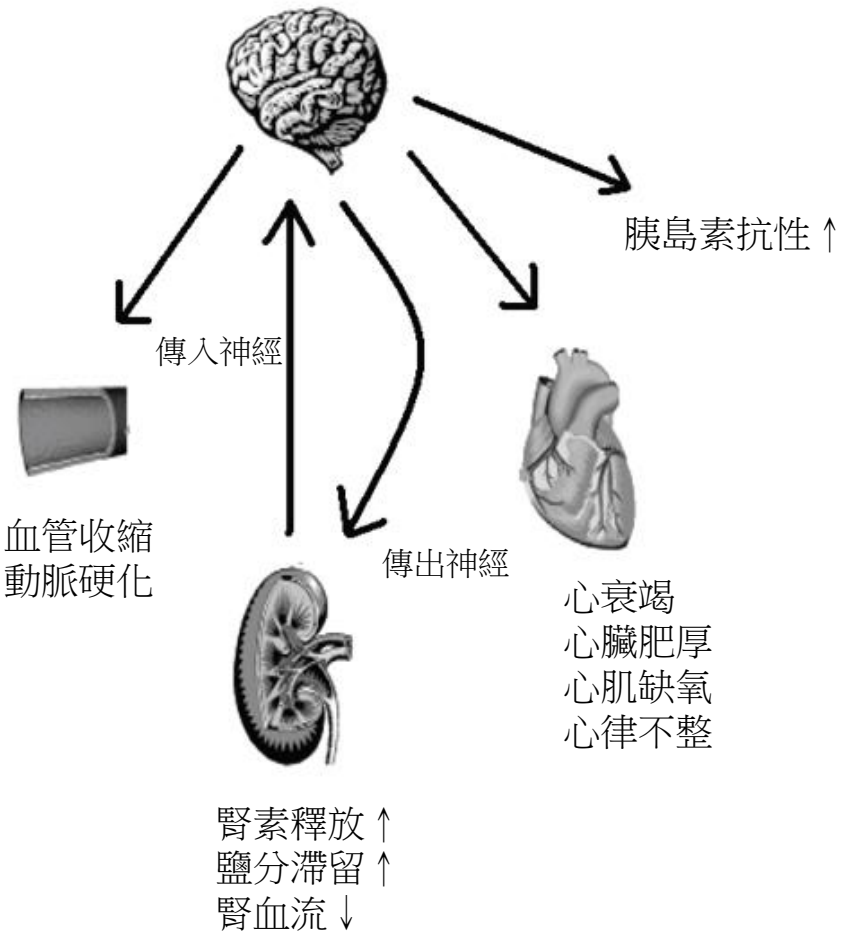
治療頑固性高血壓的新突破-射頻燒灼腎交感神經阻斷術

腎臟的自主神經分布主要是交感神經，研究顯示，刺激腎交感傳出神經會增加正腎上腺素(norepinephrine)分泌，而將其支配阻斷則明顯減少約95%的正腎上腺素。當腎交感神經活化，腎素(renin) 分泌透過ß1 腎上腺素受器作用而增加，α1 腎上腺素受器則提高鈉的再吸收及引發腎血管收縮，造成腎血流減少。腎素- 血管張力素- 醛固酮系統(renin-angiotensin-aldosterone system) 在原發性高血壓的病生理機轉扮演極重要的角色，也是當今許多降壓藥物作用的目標。

動物實驗曾發現刺激神經頻率的高低會造成腎交感神經作用的差異。當刺激頻率較低，首先觀察到腎素分泌的改變；如果刺激頻率越高，鈉的再吸收接著開始發生。最後更高頻率則刺激腎血管收縮，減少腎臟血流。

而在人體實驗中則利用下肢不同程度的負壓誘導不同程度的交感神經刺激，結果先出現正腎上腺素和腎素活性的增加，更強的神經作用則促進鈉再吸收。這些現象都在腎血流及腎絲球濾過率尚未受影響時即發生，顯示功能的變化更早于血流動力學的改變。

腎交感神經生理學

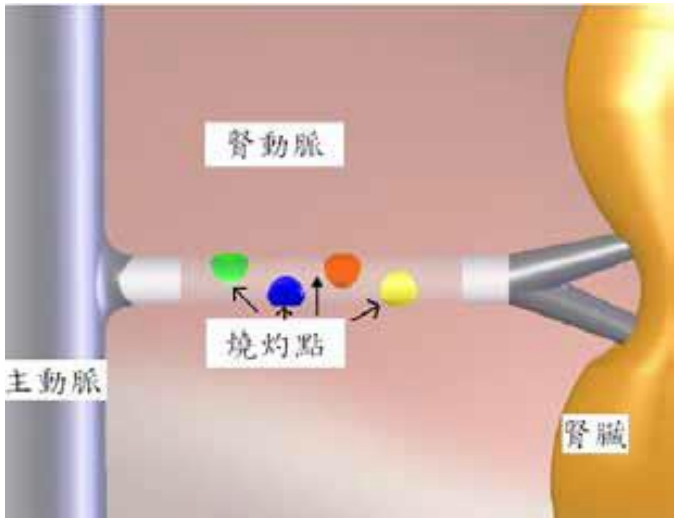


資料來源：內科學誌 2011：22：383-391

射頻燒灼腎交感神經阻斷術的實施

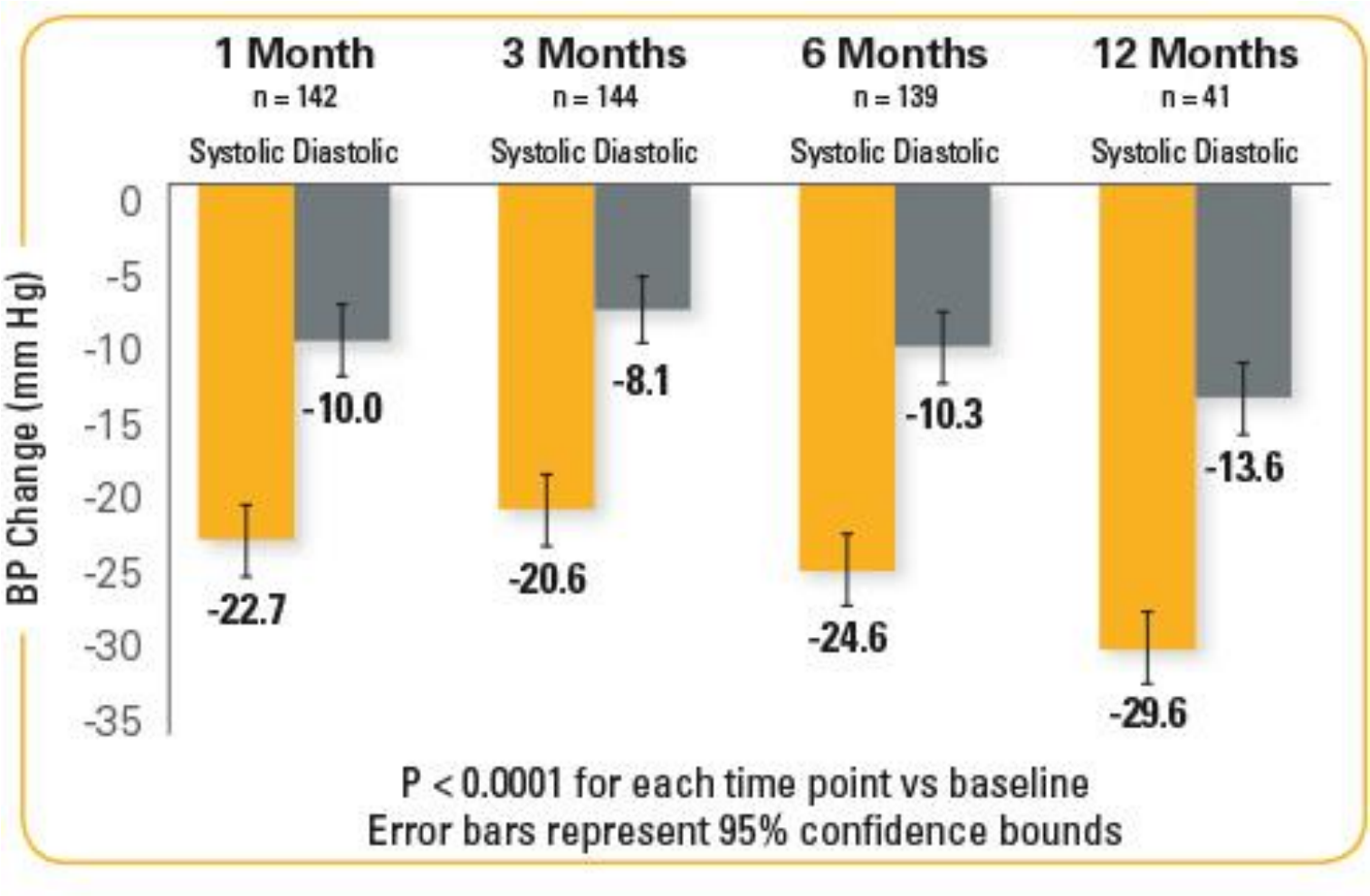
交感傳出神經是沿著腎動脈外膜走向進入到腎臟實質，經皮施行腎交感神經阻斷術的概念爲使用特製的導管，由股動脈進入體內到達腎動脈主幹，管端接觸血管內壁後，經由操作者控制可釋放射頻能量，以相同心律不整燒灼術的原理產生熱能來破壞神經末梢。

因爲血管呈圓形構造，通常單側需在4~6個不同點間隔至少5 毫米進行螺旋狀燒灼，以完全阻斷神經的傳導幷避免過度集中的燒灼導致腎動脈傷害



資料來源：內科學誌 2011：22：383-391

射頻燒灼腎交感神經阻斷術之效果

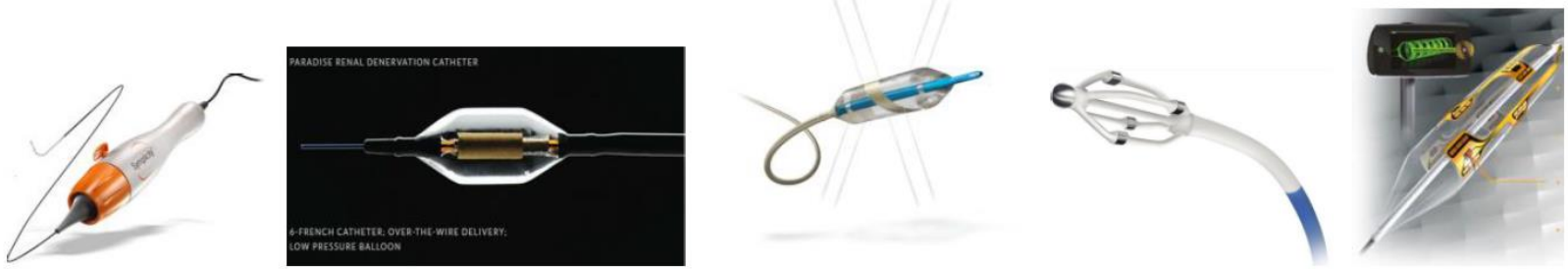


資料來源：Medtronic web site

射頻燒灼腎交感神經阻斷術醫材

目前已經取得CE Mark 的神經阻斷醫材有以下五件

(A) (B) (C) (D) (E)



圖二：(A) Medtronic Symplicity 系統導管、(B) ReCor Medical Paradise 系統導管、(C) Covidien OneShot 系統導管、(D) St Jude Medical EnligHTN 系統導管、(E) Boston Scientific Vessix V2 系統導管。

(資料來源： http://www.medtronicrdn.com/; http://www.recormedical.com/; http://www.covidien.com/; http://www.recormedical.com/; http://www.bostonscientific.com/)

1. 已取得台灣上市許可，於2014年3月大規模臨床試驗顯示：安全性符合、預期效果不符。終止於美國已暫停之第四期臨床。在包括心房顫動，慢性腎臟疾病，心臟衰竭等領域之持續研究。
2. 超音波及降溫系統：第一、二期臨床通過
3. 市場不如預期：終止
4. 2014五月公布之EnligHTN III臨床試驗結果顯示通過
5. 目前僅有 First-in-man 以及Post-Market Study 結果良好

相關資料引用：財團法人醫藥品查驗中心-當代醫藥法規月刊 20150204

肺靜脈隔離術器械 (Pulmonary vein isolation, PVI)

研究發現近90%誘發的心房顫動(AF)的異位興奮灶在肺靜脉。肺靜脈隔離治療急陣發性AF是近年較熱門的研究。

- 治療方法有以下幾種：
- 導管射頻消融：造成肺靜脈所在的左房後壁部分心肌,發生灶性凝固性變性壞死,喪失心電活動能力,使之不能產生或傳導起源于肺靜脈的異常電活動,從而達到有效的治療目的。
- 內視鏡輔助雷射球囊消融術（ ELBAS ）：臨床研究顯示 ELBAS 術中 PVI 急性成功率較高，達 90% 以上，肺靜脈形態不影響 PVI 的成功率，有良好的遠期效果。但皆伴有副作用，且操作不易。
- Arctic Front Advance 心臟冷凍消融導管（Arctic Front Advance Cardiac CryoAblation Catheter）：經過驗證，其治療（AF）的功效明顯且併發症風險較低。在世界各地400多個臨床中心已有超過35,000名患者進行治療。

Arctic Front Advance 心臟冷凍消融導管

簡單的四步過程

步驟1：訪問目標靜脈

第2步：充氣和位置確認

步驟3：造影劑確認位置並進行吸留和消融

第4步：評估PVI

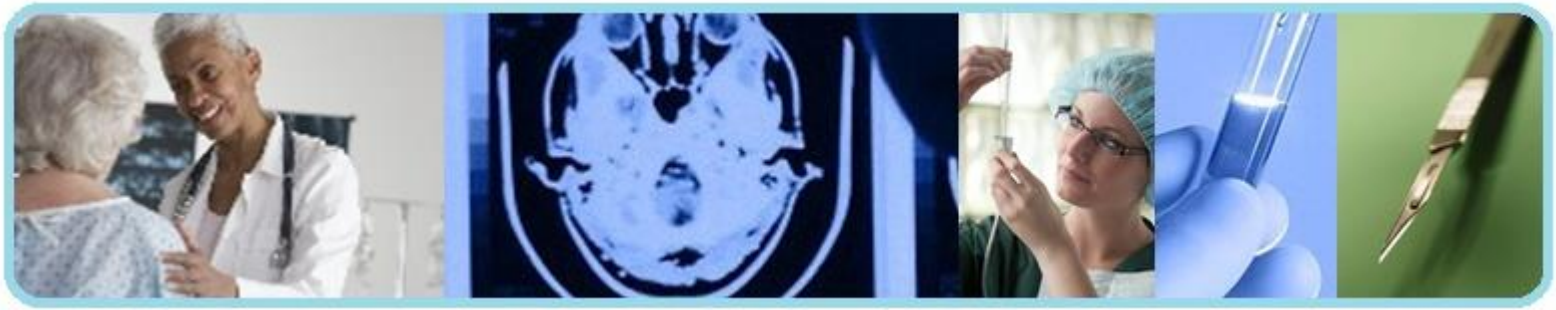
優點：
冷凍貼附時提高接觸和穩定性，減少氣的使用量

保留了細胞外基質和內皮完整性

減少血栓形成的風險

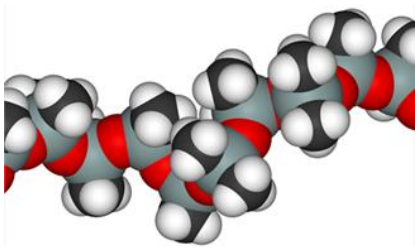
易於示範及劃定病變區域

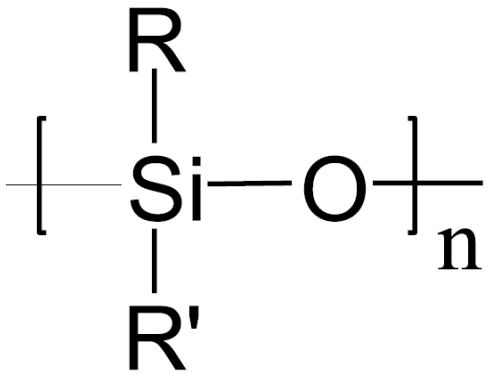
醫療用矽膠類應用

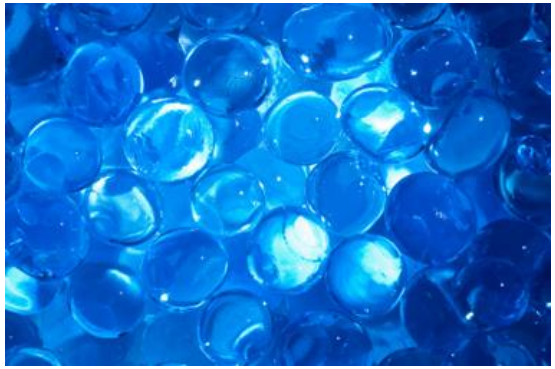


醫療用高分子-矽膠

矽膠(silicone)是一種高活性吸附材料，屬非晶態物質，其化學式為$mSiO_2 \cdot nH_2O$







由於矽膠的化學組成及物理結構，使其擁有其他種類材料難以取得的特性，如吸附性高、透氣性、熱穩定性好、化學性質穩定、較高機械強度等。

醫療用高分子-矽膠

矽膠的分類:

- 矽膠原材料按物理性質來分可以分成固態矽膠及液態矽膠兩種形式。
- 固態矽膠主要用于壓模成型的產品。如:矽膠套、矽膠餐具、矽膠按鍵等。
- 液態矽膠主要用於射/押出成型產品，如矽膠奶嘴、矽膠管、矽膠墊片 。

矽膠材料在醫療器材的應用-醫療導管

- 於醫療器材使用常需高純度和高潔度的原料，常見的製程方式是以過氧化物硫化進行矽膠的成型，此一製程缺點為氧化物硫化矽膠需要二次硫化以除去酸性的副產物，其可萃出物的含量較高，不利於使用醫療器材上。
- 在貴金屬（如鉑）的催化下，成交聯反應在室溫時就相當快速，因此必需在膠中加入阻聚劑，使鉑催化劑在室溫時活性降低，以延緩室溫時不必要的硫化。
- 阻聚劑是與鉑催化劑的親合性大於聚矽氧烷分子中的乙烯物質，如過氧化物、水合過氧化物、炔類衍生物等。
- 溫度提高後，阻聚劑被驅走，催化劑恢復催化交聯反應的功能。加成硫化的矽膠必須在乾淨的環境中加工，最好與其它有機材料的加工區分開。通常，鉑催化的矽膠在使用前是以雙組份的形式供應的。當此兩組份混合後，鉑催化矽膠可使用的時間較短，所以這種材料通常需要在混合後的幾小時內擠出並硫化。
- 以鉑催化技術最新的進展，單組份的加成硫化矽膠已經被開發出來了。這種材料以一種“即取即用”的形式供應給製造商，催化劑和阻聚劑被預先混合在矽膠中，所以不需要在使用前先進行混合。這種有效期通常為3個月的單組份加成硫化矽膠給製造商提供了“即取即用”的方便，也降低了製造商的成本。

矽膠材料在醫療器材的應用-醫療導管

- 以前，醫療器件用的矽膠管件是通過連續擠出形成圓環狀截面的管子，然後切成一定長度以適用於特定的器件，但是這種連續的擠出工藝還是會導致管子圓環體的某些偏差。
- 液體注射成型，在高溫下模壓成型。與擠出成型工藝相比，模壓成型工藝可以生產出形狀複雜、尺寸精密的 產品。液體注射成型矽膠會在未來許多新穎的醫療器件中有更廣泛的應用。
- 鉑催化矽膠具有高藥物相容性可廣泛用於醫藥產品上。
- 鉑催化矽膠製成的蠕動泵可以達到過氧化物硫化矽膠的性能。這些新型的矽膠材料具有原有的低可萃物含量、不含過氧化物的副產物、以及具有光滑表面等優點。而且，它們具有良好的彈性記憶、低彈性滯後、低永久壓縮變形率，提高了蠕動泵管的壽命和流速的精確度。

矽膠材料在醫療器材的應用-抗菌矽膠

- 抗菌機理：
  目前，在材料中使用的抗菌添加劑包括：銀離子化合物、殼聚糖、二氧化鈦、二苯醚類生物滅殺劑、凝血劑、抗生素等。其中，銀離子被認為具有相對廣譜的抗菌作用，其抗菌範圍包括：革蘭氏染色陽性細菌，革蘭氏染色陰性細菌，真菌類等。其在低濃度下就能起到有效的殺菌作用，對人體毒性小，抗菌作用持久。

- 文獻中已有銀離子對多種微生物的抗菌效果和機理的研究：銀離子帶有很強的正電荷，因此與生物大分子中帶電負性的基團具有強大的吸引力；這種吸引力使分子結構發生改變，導致此生物大分子對細胞失去了應有的功能性；這種反應在生物大分子中電負性的基團上同時發生，阻止了細胞的正常運作，如細胞壁的生長、膜滲透功能、核糖核酸的合成與運輸、蛋白質的複製等，從而阻止了細菌/微生物的生長。

矽膠材料在醫療器材的應用-抗菌矽膠

- 抗菌型有機矽膠，就是以銀離子作為抗菌主體，把具有抗菌能力的銀離子加入到矽膠的聚合物網路中，並在材料與細菌接觸時起到上述的殺菌作用，從而提高此矽膠材料在醫療領域應用時的安全性。

- 由於醫院獲得性感染的頻繁發生，使具有抗菌作用的醫療器械具有很大的潛在應用價值。而抗菌型醫用矽膠，利用銀離子的抗菌作用，添加到矽膠聚合物網路中，有良好、高效、持久的抗菌能力，並保持了矽膠原有的物理、化學和加工性能，為設計新型的抗菌型醫療器械提供了可能性。

疤痕矽膠片

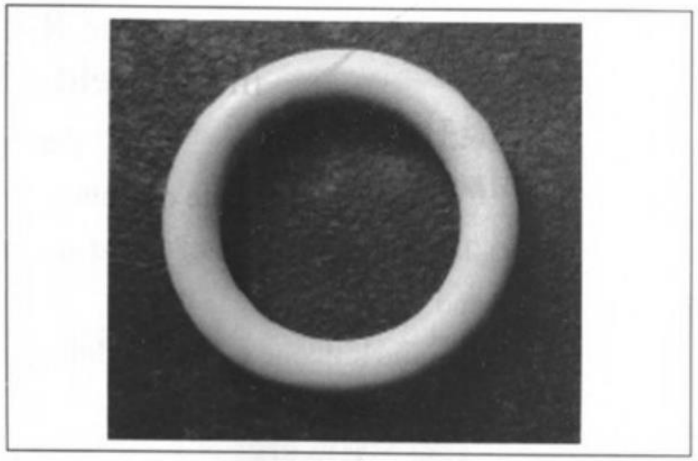
溫和剝離矽膠帶

矽膠材料在醫療器材的應用-醫療電極板

- 由於電極板是與人體接觸的元件，要求膠料柔軟舒適，呈現生理惰性，對人體無毒、對皮膚無刺激，透氣性能要好。在使用過程中，要能承受多次高溫高壓，醫用酒精或高錳酸鉀溶液的消毒而不影響性能。矽膠正好適應了這些要求，作為基材極為合適。
- 製成導電矽膠，既保持了矽膠本身具有的特性，又具有導電性，在醫療器械、電子電器領域中是用量最大的導電橡膠，是導電矽膠基材的首選。

矽膠材料在醫療器材的應用-藥物緩釋載體

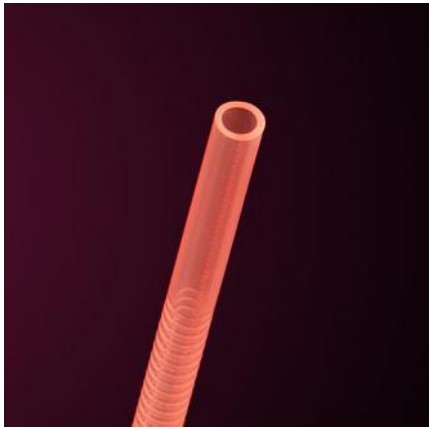
- 矽膠於藥物緩載體應用主要產品有:
- 液態矽膠可製成微球，通過這種釋藥載體能將藥物(如前列腺素、抗生素、鎮定劑、安眠藥、抗癌藥、麻醉劑)緩慢的擴散到體內
- 例1:將調理腸胃pH值的Prednisolone與醫療及矽膠及其他助劑混合加工製成矽膠微球，藥物通過此微球緩慢釋放，達到控制腸胃酸鹼度目的。
- 例2:矽膠陰道環，利用矽膠作為藥物載體，將左旋18甲基炔諾酮(LNG)作為藥物釋放制劑，釋放活性類固醇，達到控制生育的作用。



矽膠陰道環

矽膠押出之技術趨勢

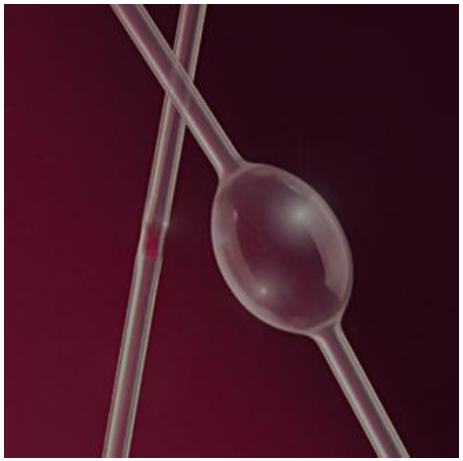
不同硬度材質共押出
不同顏色共押出
兩種不同材質共押出
多種材料（三種以上）之複合押出
金屬鑲嵌押出
矽膠發泡押出
雙層材質（不同密度）發泡矽膠共押出
押出螺紋（螺旋）設計



押出成形矽膠產品趨勢

防彎折管

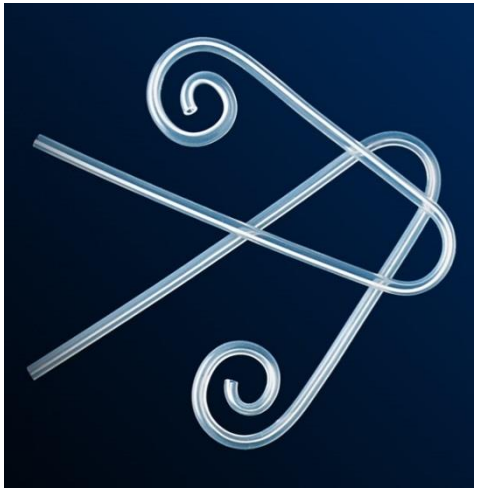
异徑雙腔管



球囊管

雙螺旋內腔管

多腔异徑管



共押出彎曲管

醫用矽膠產品-應用層面

常用的醫用矽膠製品簡要介紹如下：

1. 顱腦外科製品

矽膠製品用於顱腦外科的主要有：人工顱骨、矽鈦複合修補材料、腦積水分流裝置、腦室外引流管等。

人工矽膠鼻梁

2. 五官科人工植入物製品

包括：人工鼻梁、人工下巴、下頜骨、人工耳、中耳炎通氣管、泪道探通裝置、泪道栓、鼻孔支架、止鼾器、鼻腔止血氣囊、眼科用鞏膜環等。已廣泛地應用于醫療與美容治療中。

人工矽膠下巴

人工耳

鼻孔支架

淚道栓

腦外引流管

參考資料：史文紅、趙成如等

醫用矽膠產品-應用層面

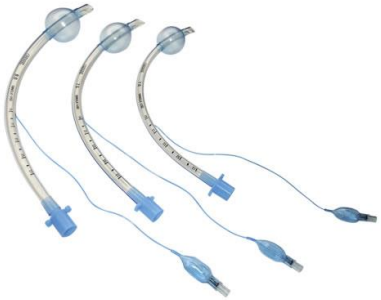
3. 麻醉科製品

包括：氣管插管、氣管支架、人工呼吸機波形管、人工呼吸器、呼吸機球囊、呼吸機面罩、喉罩、氣管切開套管、人工喉。

人工喉

4. 消化系統製品

主要有：胃管、十二指腸管、雙腔腸套管、營養管、食道靜脈曲張硬化療法套件、四腔雙囊止血導管、胃減壓管、胃造廔管、洗胃管、灌腸器、術中腸管洗淨套管、經肛門插入腸梗阻導管、經鼻插入腸梗阻導管、肛門封堵器、胃減容球、胃束帶等。



氣管插管

胃造廔管

矽膠喉罩

氣切管

呼吸面罩

參考資料：史文紅、趙成如等

醫用矽膠產品-應用層面

5. 心外科製品

用于心外科的矽膠製品有體外迴圈機泵管、胸腔引流管、人工肺矽膠膜、胸腔隔離膜、人工心臟球型二尖瓣等。

6. 腹外科製品

主要有：腹膜透析管、腹腔引流管、T 型管、Y 型管、TY 型管、毛細引流管、多孔引流管、腹腔引流裝置、負壓引流器、負壓引流球、异型管、腸外廔治療用矽膠堵漏片等。

7. 泌尿和生殖系統製品

這類產品種類繁多，包括：單腔導尿管、雙腔球囊導尿管、三腔球囊導尿管、彎頭雙腔導尿管、梅花型導尿管、膀胱造廔管、腎盂造廔管、鍍銀造廔管、陰莖假體、人工尿道括約肌、人工肛門括約肌、人工睪丸、前列腺炎治療導管、接尿器等。

腹膜透析導管

多孔引流管

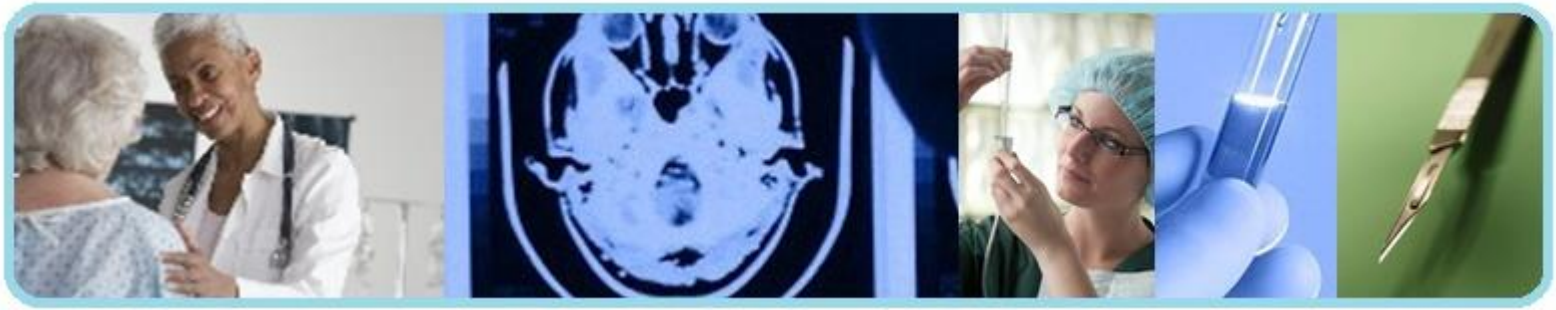
負壓引流球

人工睪丸

抗菌型導尿管

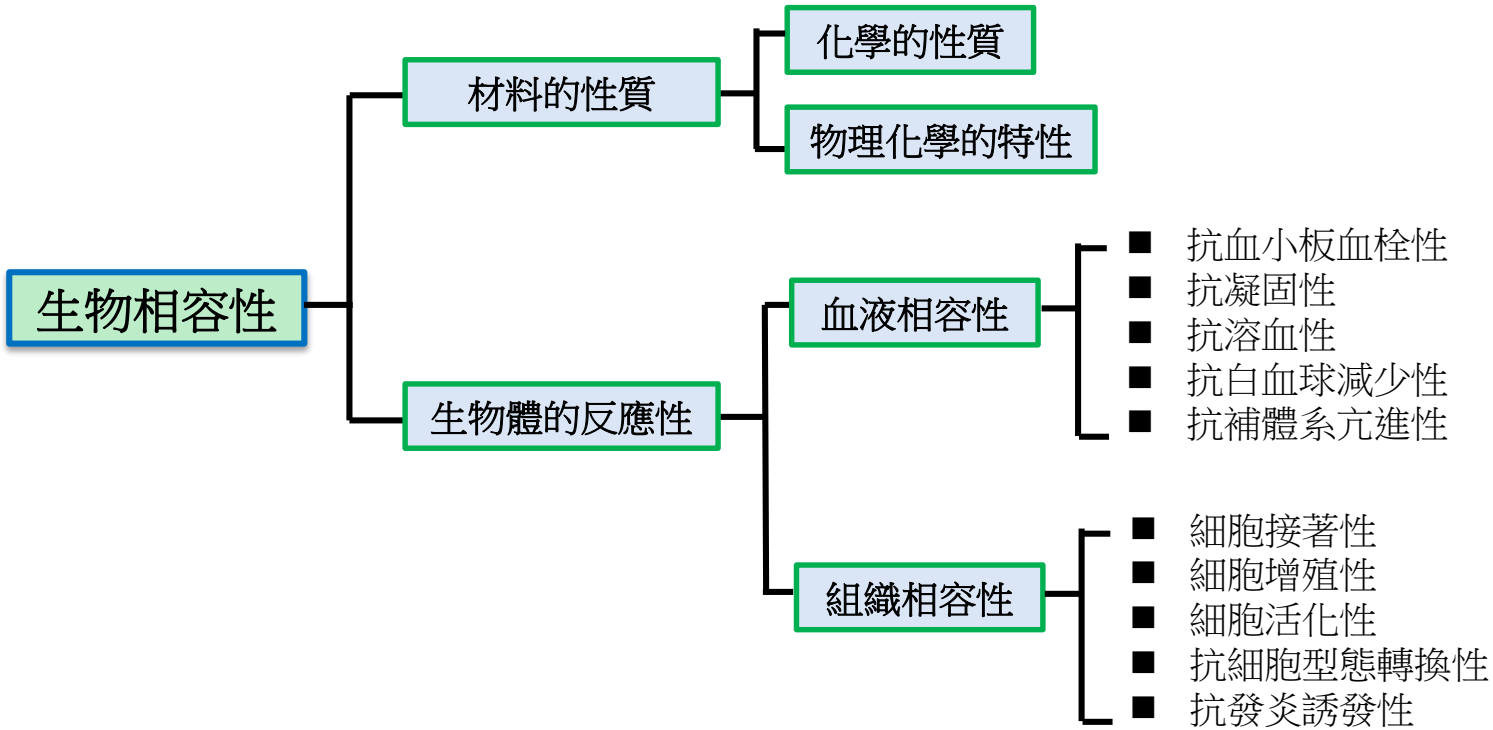
參考資料：史文紅、趙成如等

高分子醫材應用趨勢概要



趨勢一：生物相容性材料

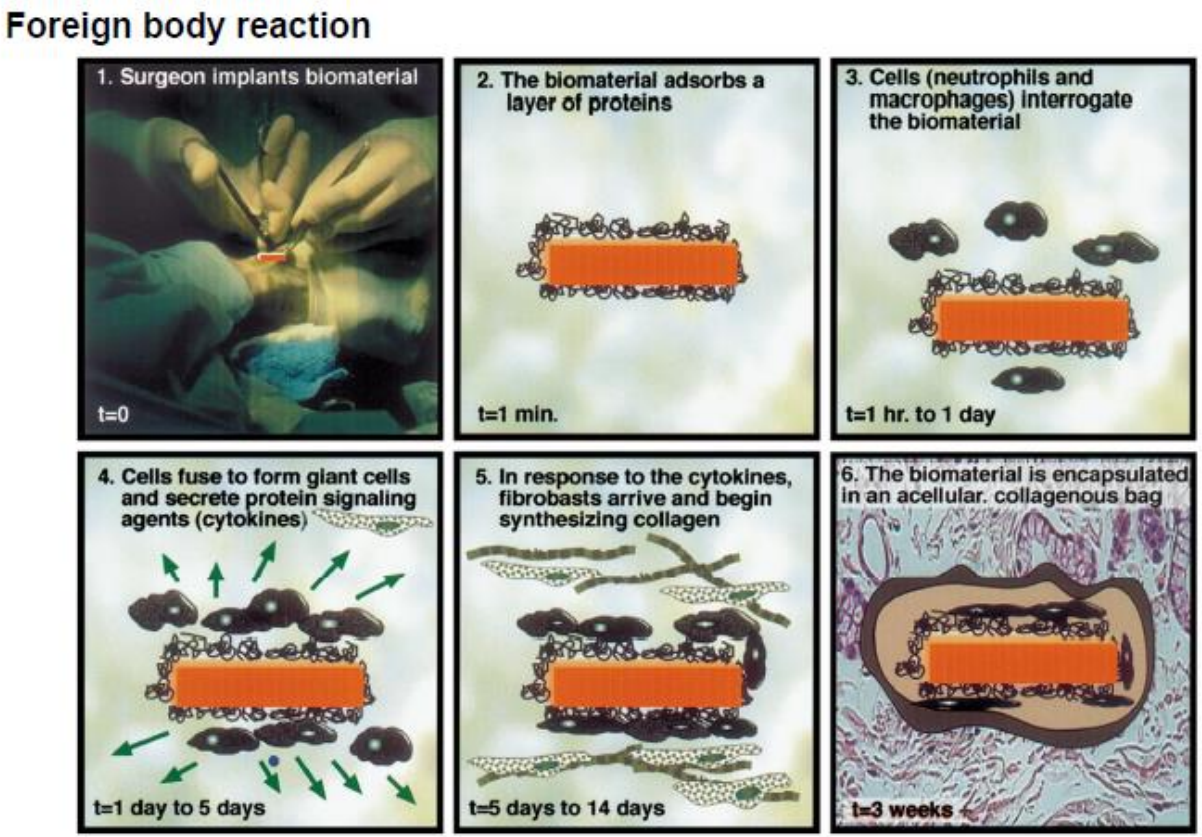
- 生物相容性(Biocompatibility)：對生物體而言，生醫材料為外來異物，因此會產生血液凝固、免疫性排斥、致癌性等組織反應。將這些反應抑制到最小限度，使材料能與生物體相容的性質。



材料與生物體的界面處理

□ 材料與生物體相接觸反應：

異物面接觸→蛋白質吸附→細胞貼附→細胞聚集形成巨噬細胞→纖維蛋白吸附形成膠原蛋白→材料表面產生無細胞內膜化失去功能性

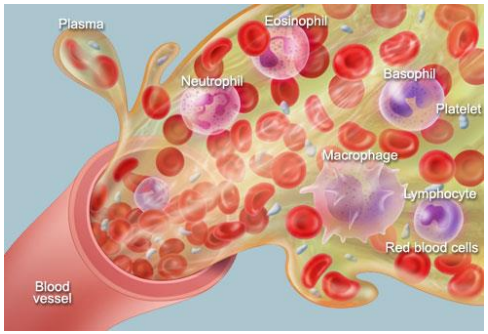


材料與生物體的界面現象

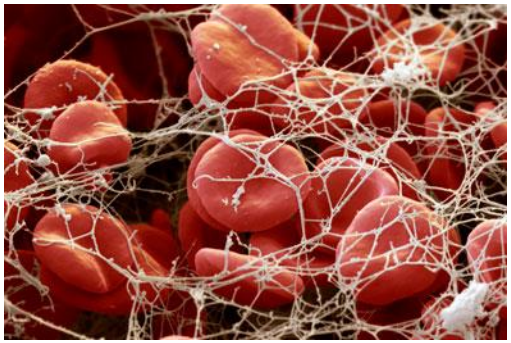
□ 材料與血液相接觸

在正常情況下，血液於生物體內的流動不會產生凝結及阻塞的現象，但當植入的材料與血液相接觸時，材料為外來入侵物，而材料與血液間可能會開始產生一連串複雜的反應。

Biomaterials contact with human blood

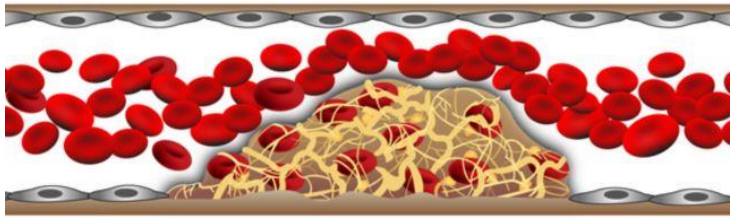


General Surface



Blood Clotting & Thrombogenic Reaction

Clinical Problems



Vascular Occlusion

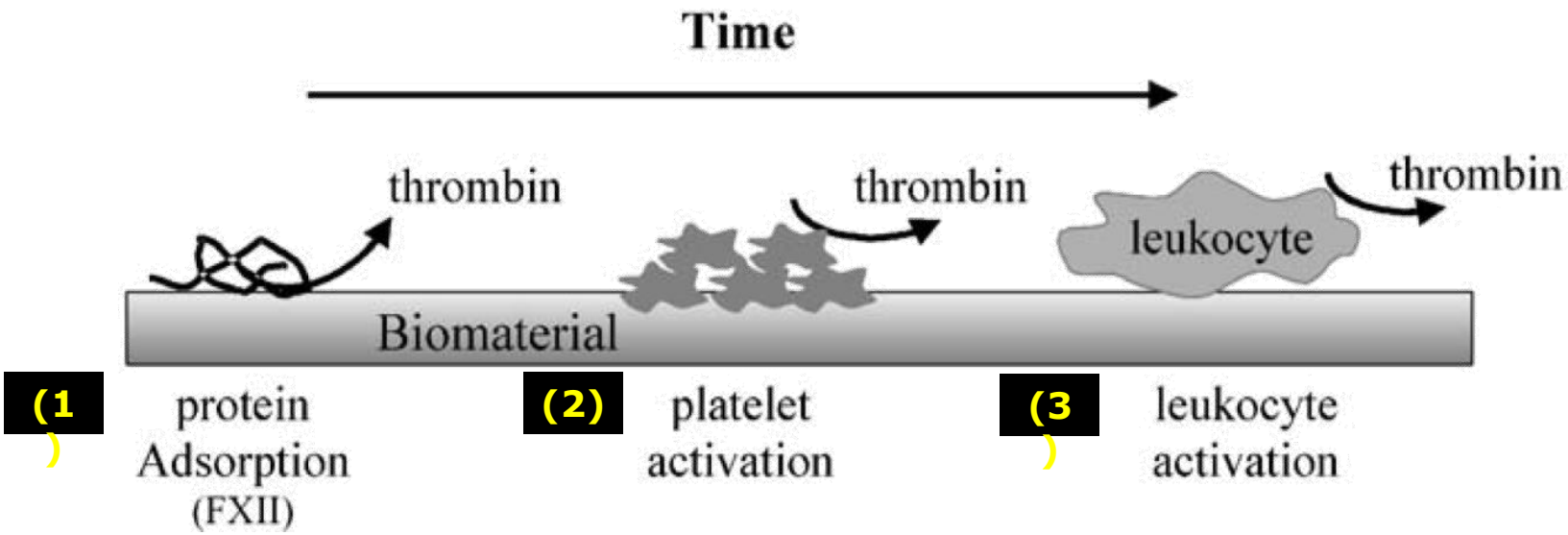
材料與生物體的界面現象

□ 材料表面之血栓形成

(1) 蛋白質吸附→凝血因子活化

(2) 血小板貼附→血小板凝集

(3) 血球貼附→血栓形成



材料與生物體的界面現象

□ 蛋白質與材料表面之吸附機制

1. 疏水作用力

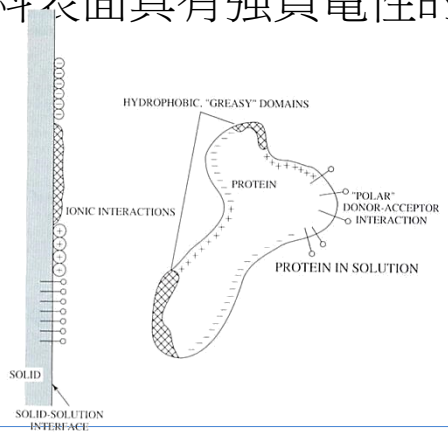
當帶有疏水片段的蛋白質與具疏水性的材料表面接觸時，會產生強大的疏水作用力，造成蛋白質變形，而使蛋白質單層吸附於材料表面上。

2. 靜電作用力

因蛋白質由不同胺基酸所組成，基於不同胺基酸帶有不同帶電側鏈，使蛋白質表面具帶電性。

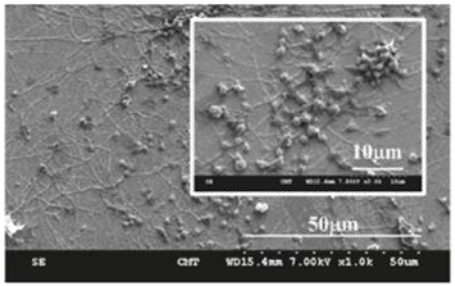
3. 氫鍵作用力

氫鍵作用力主要與材料表面的化學組成有關，因蛋白質為胺基酸所組成(N、O、Cl)，而當材料表面具有強負電性的原子，如N、O、Cl、H鍵，彼此間形成氫鍵鍵結。

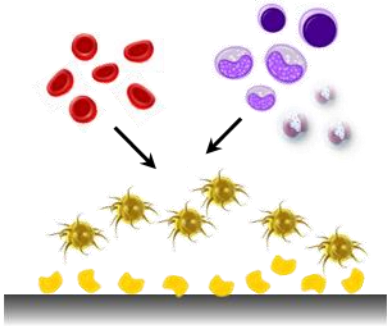


生物相容性材料設計

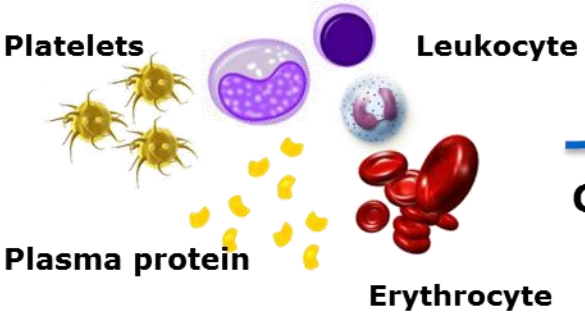
General Surface



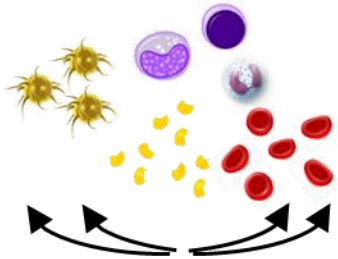
Nature



Human blood cells

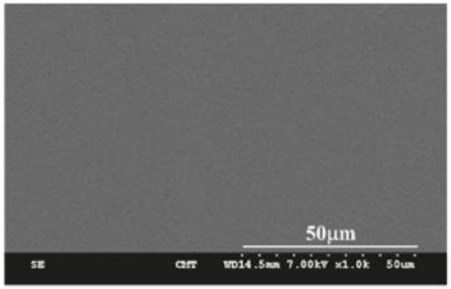


Controllable interface



Anti-fouling surface

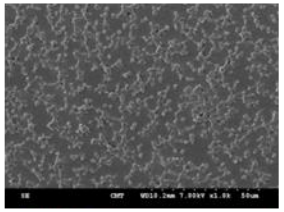
Designed Surface

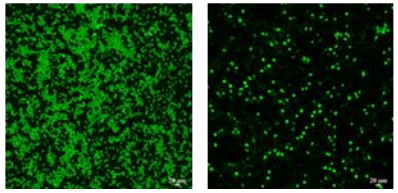


Controllable interface

Specific adsorption surface

Designed Surface

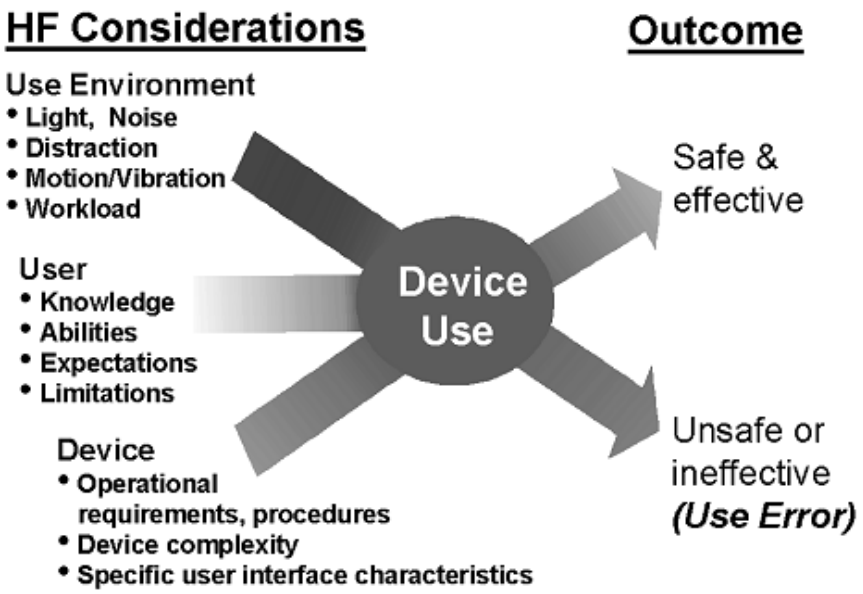




趨勢二：人因工程設計（可用性分析可用嗎？）

人因工程（可用性分析）的具體優點如下：

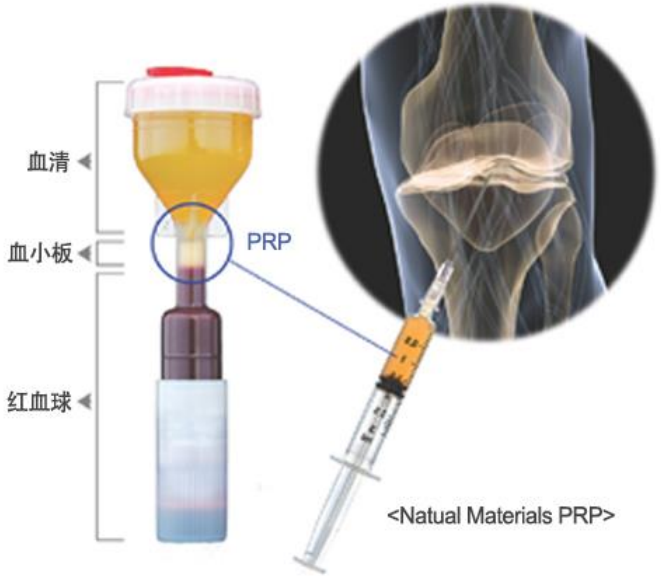
- 降低使用錯誤（use error）造成的相關風險
- 使用者能更了解設備及操作的狀態
- 使用者能更了解病患所需的醫療條件
- 設計更易於使用、更直覺的器材
- 降低器材使用者所需要的訓練時數
- 降低器材使用者對使用手冊的依賴程度
- 設計容易判讀的顯示介面
- 更安全的連接設備
(如電源線、導線及管線等)
- 更有效的警報系統
- 更簡易的保養與維修方式

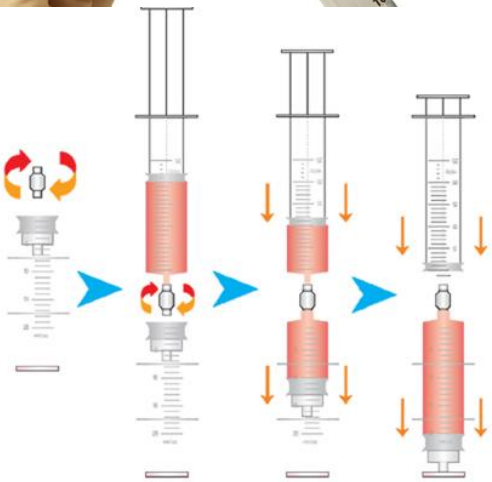


當人因工程變成專利！

血小板濃厚液（PRP套組）

各種特殊的設計讓醫療人員更方便的取得血小板濃厚液





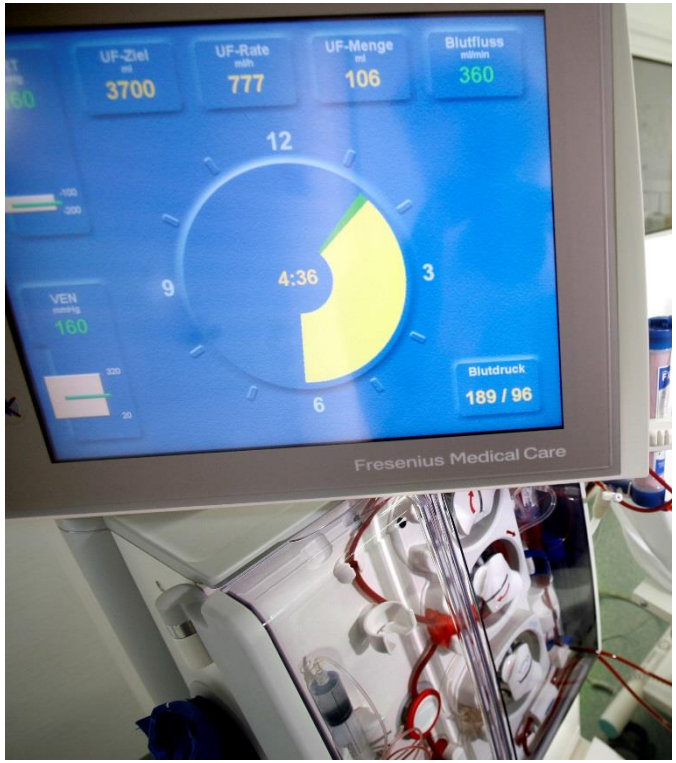
a. Remove cap from 20cc syringe (I) containing blood and Anticoagulant
b. Place transfer (C) in 20cc syringe (I)
c. Remove cap (B) from YES PRP Cylinder (A)-do not discard
d. Connect 20cc syringe (I) filled with blood to the YES PRP Cylinder (A) by using the transfer connector
e. Move the drawn blood and Anticoagulant to the YES PRP Cylinder (A) by pushing down the upper 20cc syringe's (I) push rod
f. This figure shows the final appearance after the blood has been transferred to the YES PRP Cylinder (A)

當人因工程變成專利！

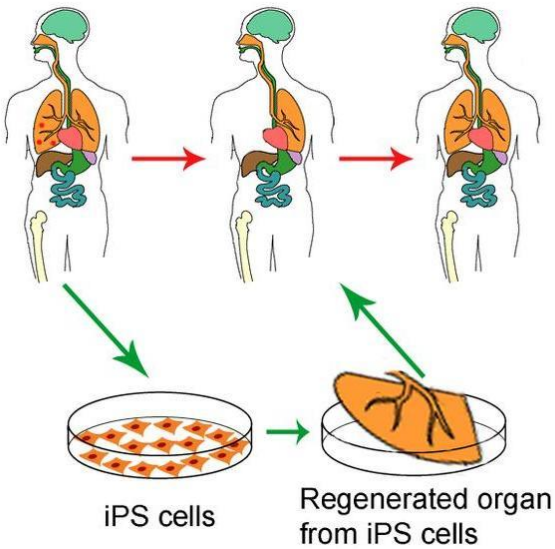
無針系統及安全針

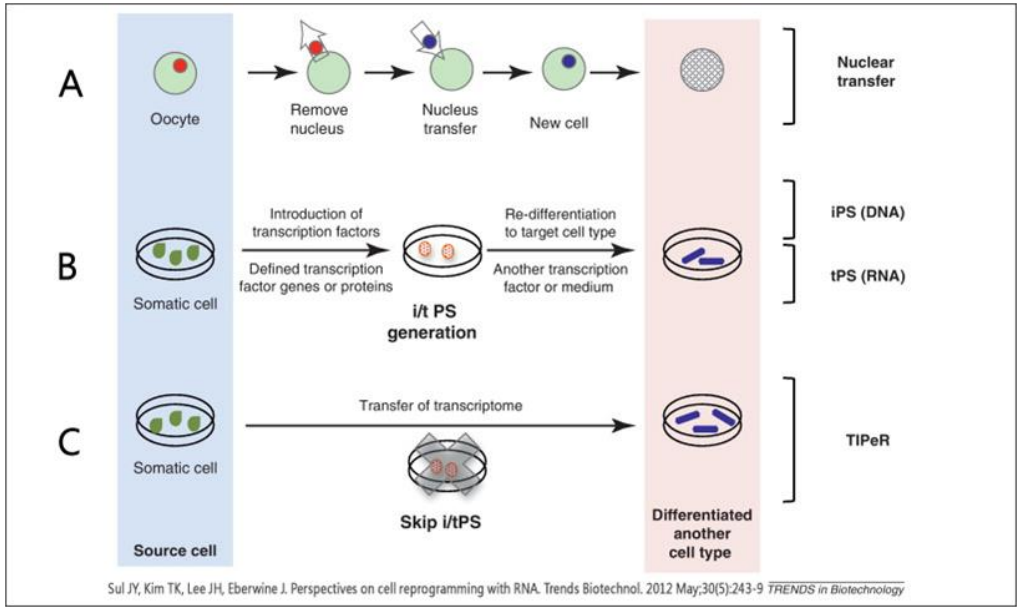
當人因工程變成專利！

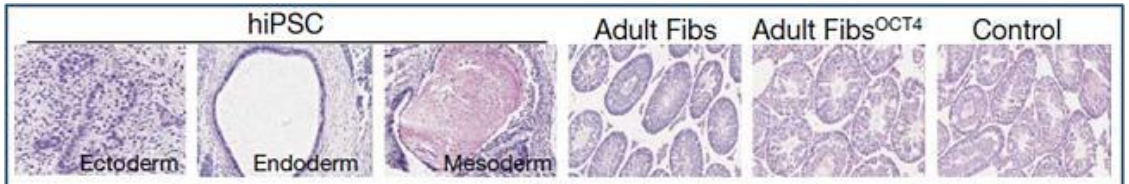
血液透析系統的專利保護



趨勢三：再生醫學的應用日漸廣泛



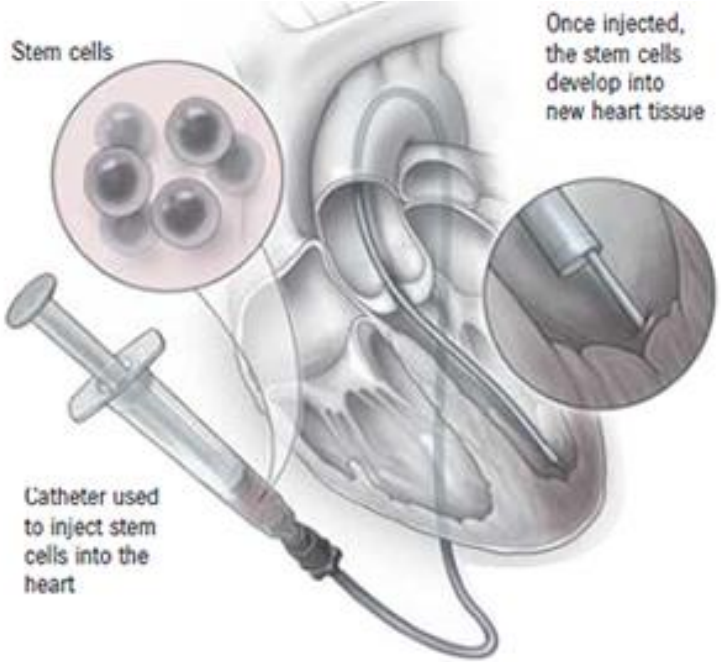


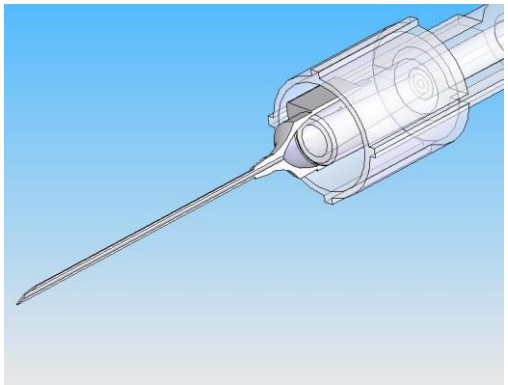


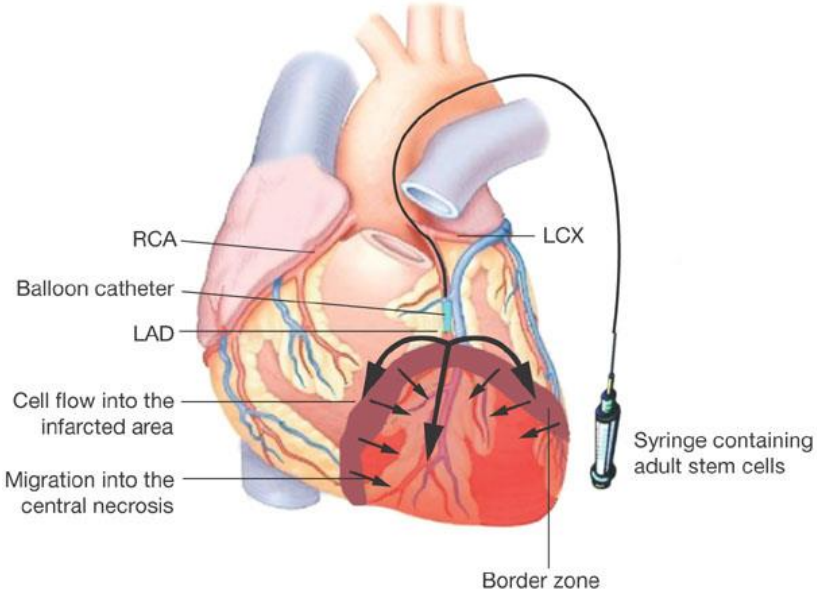
圖一：OCT4 轉導（OCT4-transduced）或未轉導之纖維母細胞不同於完全再程序化的人類誘導式萬能性幹細胞（hiPSC），在注射於免疫缺乏小鼠後，不會形成含有3種胚胎層的畸胎瘤。

資料來源：網路圖片

趨勢三：再生醫學的應用日漸廣泛







謝謝