



高雄醫學大學
KAOHSIUNG MEDICAL UNIVERSITY



精準研發成果之實務經驗分享

報告人：王志光 教授/產學長

高雄醫學大學 產學營運處

日期：2022年10月21日



高雄醫學大學
醫藥暨應用化學系
Kaohsiung Medical University
Department of Medicinal and Applied Chemistry



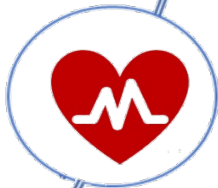
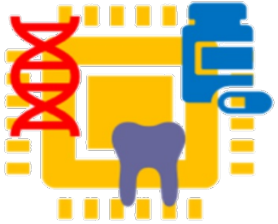
簡報大綱



1. 什麼是研究發展



2. 加入經濟部學界科專整合型計畫，提出
ideal解決醫師的臨床問題



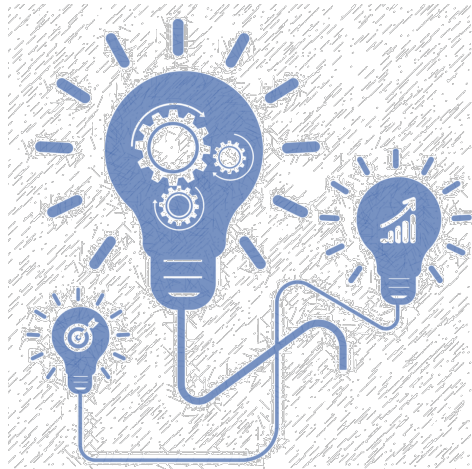
3. 新技術研發與精進，尋求臨床為滿足需求



4. 以終為始得精準研發



1. 什麼是研究發展



R&D

研究(Research)是一項系統性的工作，以尋找新知識或新想法，無論是否有特定目的(i.e. Basic or Applied)。



Basic Science

Applied Science

Why is this important?



How can I use this?





發展(Development)是利用研究成果、科學知識或新思想來實現新材料、商品、服務、流程、系統、方法或對現有產品的重大改進的系統性工作。

“研究將金錢轉化為知識.....技術發展轉讓將知識轉化為金錢”

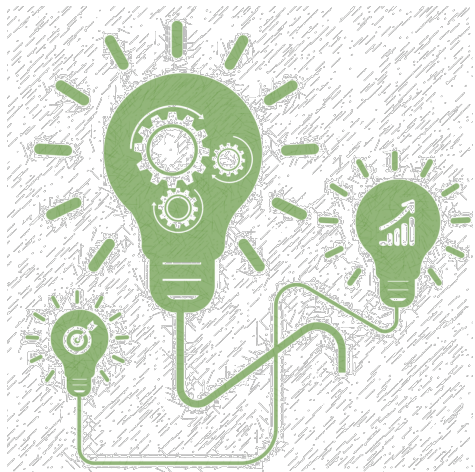
Research transforms money into knowledge ... technology transfer transforms knowledge into money.”

Geoffrey Nicholson, father of the Post-It





2. 加入經濟部學界科專整合型計畫，提出ideal解決醫師的臨床問題

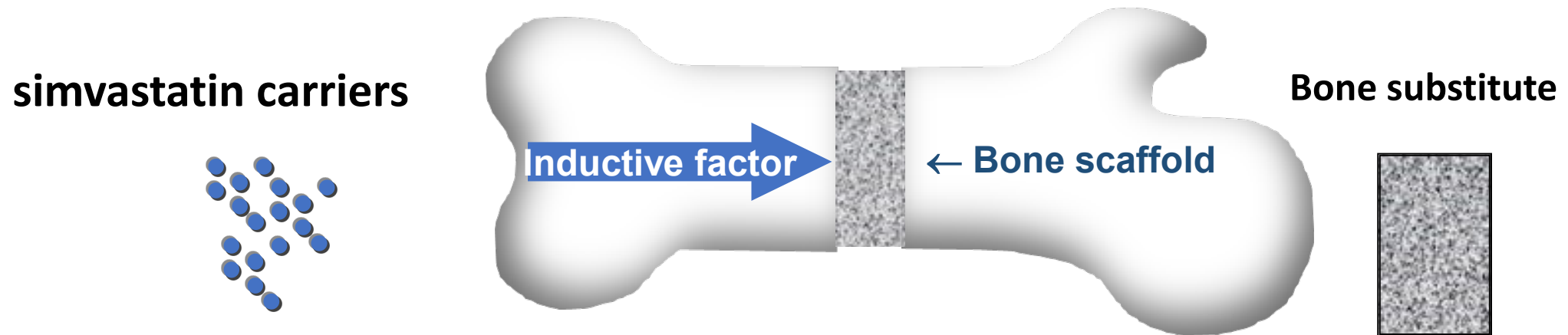


2003~2015 年從國科會發展出微米藥物載體系統(PLGA/HAp microsphere)加入高醫骨研中心的合作的學界科專計劃，完成技術移轉!

How to achieve a similar autograft function?

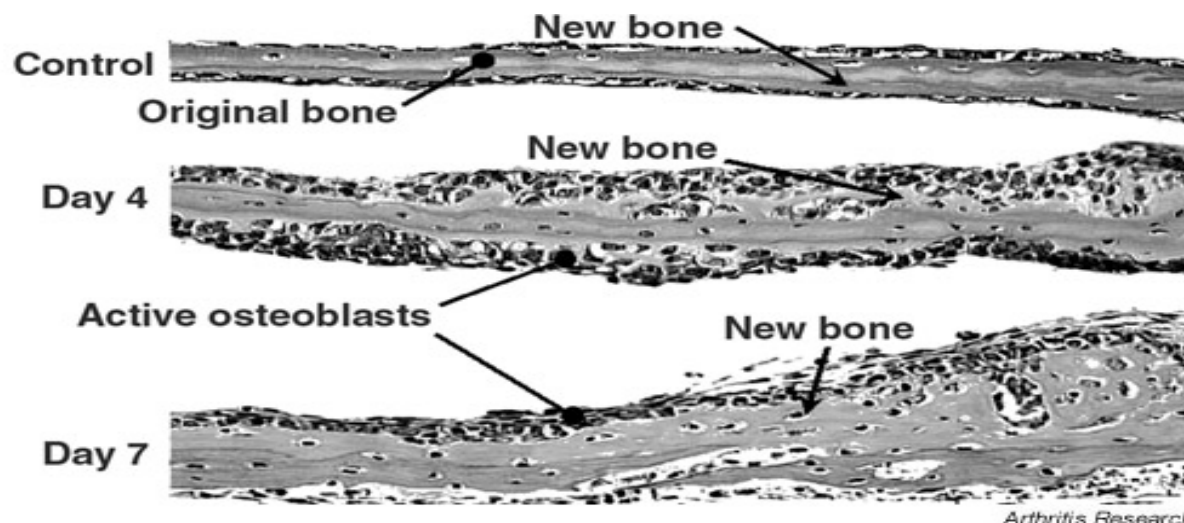
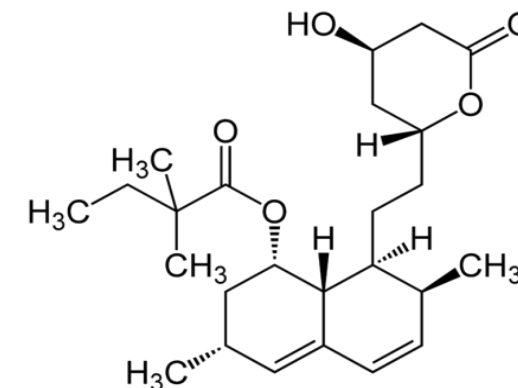
An ideal bone-graft substitute must provide

- ① **Growth factors for osteoinduction**
- ② **Scaffold for osteoconduction**
- ③ **Progenitor cells (BMSCs) for osteogenesis**



Simvastatin can regulate BMP-2 growth factor

1. Simvastatin is lipid-lowering drug.
2. Simvastatin can induce myopathies such as muscle weakness and rhabdomyolysis
3. Simvastatin also can induce expression of BMP-2 and stimulate bone formation, with the **effective concentration between 1 μ M and 0.1 μ M**)



Arthritis Research

Science, 1999: Vol. 286 pp. 1946-1949

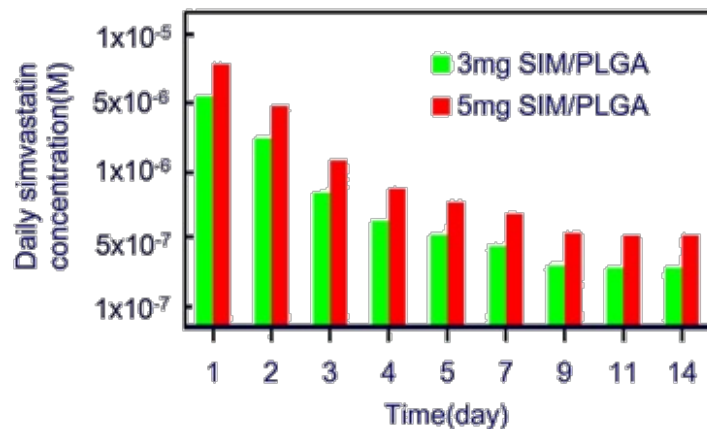
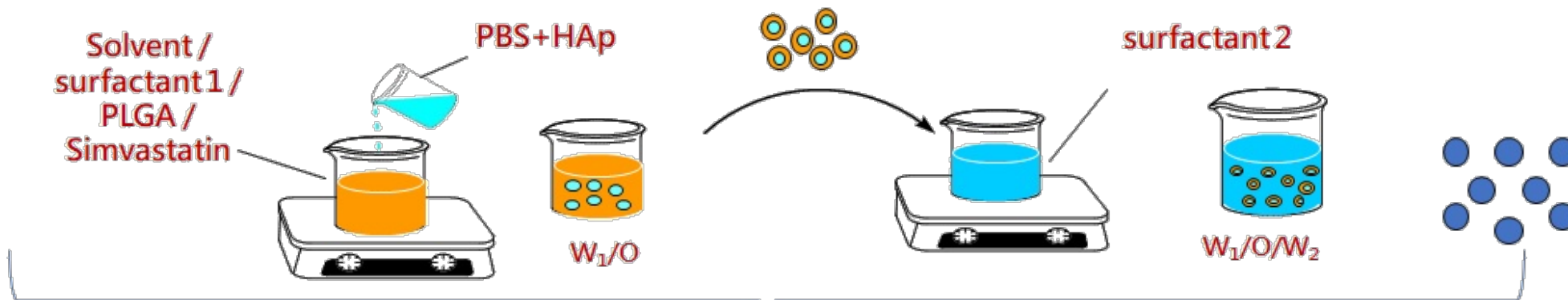
Arthritis. Res. 2002, 4, 237-240



經濟部學界科專計畫

成果委外製作GMP-like (台灣東洋製藥)

二次乳化法進行simvastatin藥物包覆GMP-like規範之CMC製作



In vitro
←
Release profile

製程放大



SIM/PLGA 微小球1g/瓶，共100瓶/批

3mg SIM/PLGA microsphere (A) daily release $2.5 \times 10^{-7} \text{ M} \sim 3.7 \times 10^{-6} \text{ M}$
 5mg SIM/PLGA microsphere (B) daily release $4.2 \times 10^{-7} \text{ M} \sim 6.2 \times 10^{-6} \text{ M}$
 Therapeutic concentration is $10^{-8} \text{ M} \sim 5 \times 10^{-6} \text{ M}$



相關論文發表(一)

- 1) Optimized bone regeneration based on sustained release from three-dimensional fibrous PLGA/HAp composite scaffolds loaded with BMP-2, *Biotech & Bioeng*, 99: 996-1006, 2008. (IF: 4.530, 2021)
- 2) Controlled release carrier of BSA made by W/O/W emulsion method containing PLGA and hydroxyapatite, *J Control Release*, 128: 142-148, 2008. (IF: 11.467, 2021)
- 3) Preparation of porous bioceramics using reverse thermo-responsive hydrogels in combination with *rhBMP-2* carriers: *In Vitro* and *In Vivo* evaluation, *J Mechani Behav Biomed Mater*, 27:64-76, 2013. (IF: 3.902, 2021)
- 4) Local delivery of controlled-release simvastatin/PLGA/HAp microspheres enhances bone repair, *Internat J Nanomed*, 8:3895-3905, 2013.) (IF: 7.033, 2021)



相關專利現況(二)

(12) **United States Patent**
Fu et al.

(10) Patent No.: **US 8,663,677 B2**
(43) Date of Patent: **Mar. 4, 2014**

(54) **CONTROLLED RELEASE SYSTEM AND MANUFACTURING METHOD THEREOF**

(75) Inventors: **Yiu-Chih Fu, Kaohsiung (TW); Chih-Kuang Wang, Hsinchu (TW); Gwo-Jaw Wang, Taipei (TW); Mei-Ling Ho, Kaohsiung (TW); Hsin-Yang Chen, Tainan (TW); Ji-Kuan Chang, Kaohsiung (TW); Cheng-Chyi Tseng, Kaohsiung (TW)**

(73) Assignee: **Kaohsiung Medical University, Kaohsiung (TW)**

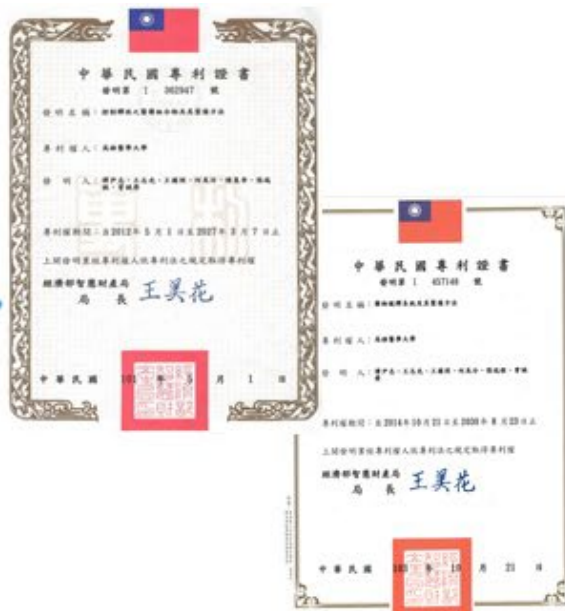
(*) Notice: Subject to any disclaimer, the terms of this patent in extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 9 days.

(21) Appl. No.: 13206,233
(22) Filed: Aug. 12, 2013
(30) Prior Publication Data



US 8,663,677, 2014
US 9,314,503 B2, 2016

美國發明專利
已獲證：2項



中華民國發明專利
已獲證：2項

(20) **United States Patent Application Publication**
Fu et al.

(10) Pub. No.: **US 2011/0052691 A1**
(43) Pub. Date: **Mar. 3, 2011**

(54) **SUSTAINED RELEASE SYSTEMS AND PREPARATION METHOD THEREOF**

(75) Inventors: **Yiu-Chih Fu, Kaohsiung (TW); Chih-Kuang Wang, Hsinchu (TW); Gwo-Jaw Wang, Kaohsiung (TW); Mei-Ling Ho, Kaohsiung (TW); Ji-Kuan Chang, Kaohsiung (TW); Cheng-Chyi Tseng, Kaohsiung (TW)**

(73) Assignee: **KAHSIUNG MEDICAL UNIVERSITY, Kaohsiung (TW)**

(21) Appl. No.: 12832,248
(22) Filed: Jul. 8, 2010

Related U.S. Application Data
(60) Provisional application No. 61/237,694, Filed on Aug. 28, 2009.

(52) Int. CL: **A61K 9/70 (2006.01); A61K 38/02 (2006.01); A61K 38/16 (2006.01); A61K 31/5085 (2006.01); A61P 1/02 (2006.01); A61P 41/00 (2006.01)**

(52) U.S. CL: **424/484; 514/1.1; 514/7.6; 514/34 R**

(57) **ABSTRACT**
The present invention relates to a hydrophilic drug and β-cyclodextrin phosphate (β-CDP) coating on a surface area of biopolymer matrix to form a sustained release system. The present invention also provides a method for preparing a sustained release system, comprising providing a surface area of biopolymer matrix coated with a hydrophilic drug and β-CDP.



研發成果：技轉 含Simvastatin 控放型骨引導藥物醫材

團隊
研發

廠商
媒合

國科會+學界科專計畫+
產學計畫(92~105年)

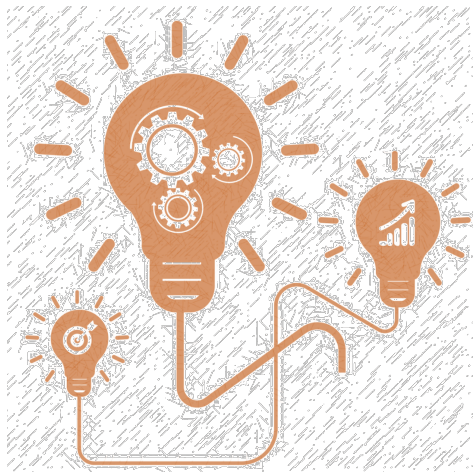
105年技轉和康
650萬

產品
開發

共同執行「A+企業創新研發淬鍊計畫」，預計112年申請人體臨床實驗。



3. 新技術研發尋求臨 床未滿足需求



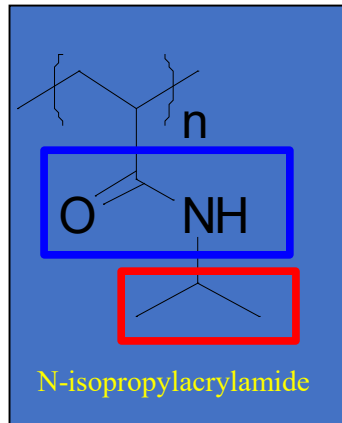
2009~2022 年國科會專題、高醫計畫、國科會積層製造專案計畫、育苗計畫等資源投入負溫感水膠陶瓷漿料製作3D生物陶瓷骨材之開發。



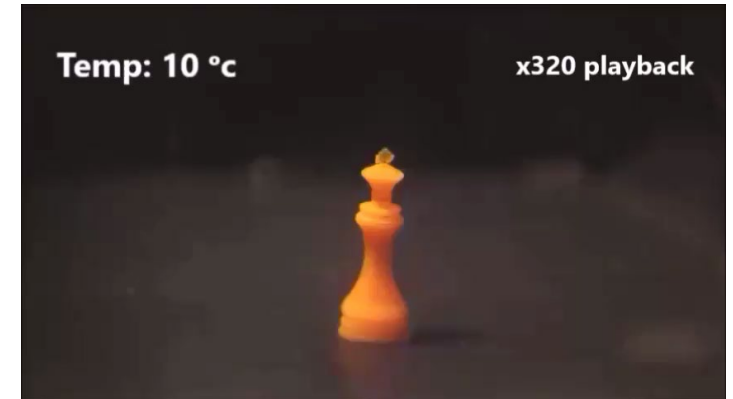
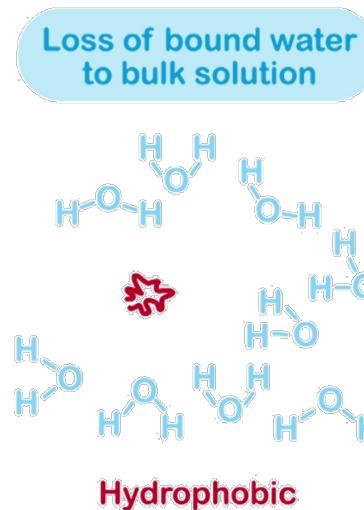
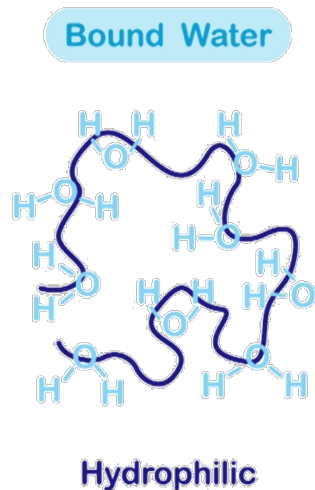
負溫感水凝膠製造陶瓷元件的原理(1)

- * Representative negative thermo-responsive polymer
- * Lower critical solution temperature (LCST) about 32°C

p(NIPAAm) Base hydrogel



Chem. Soc. Rev. **2005**, 34, 276-285

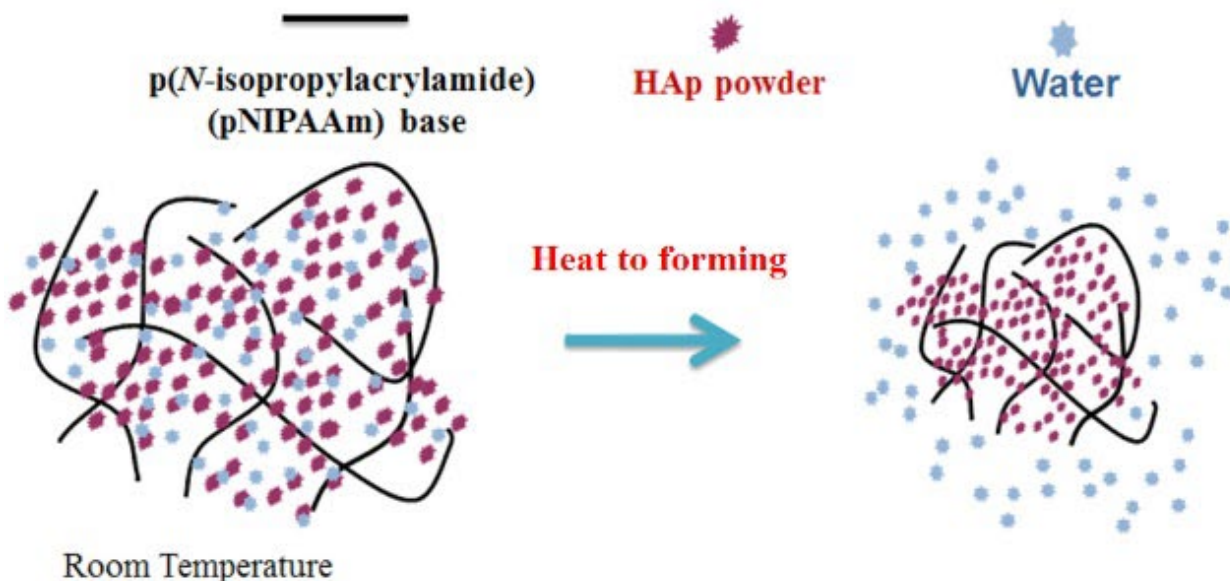


Scientific Reports | (2018) 8:1963 |
DOI:10.1038/s41598-018-20385-2



負溫感水凝膠製造陶瓷元件的原理(2)

2009年起 國科會專題



Negative Thermo-Responsive Hydrogel;
NTR-Hydrogel

(A)
Casting methods
灌模成型



Sintering

(B)
3D Printing by
Deposition Modeling
擠出積層製造





技術創新性 (innovation)

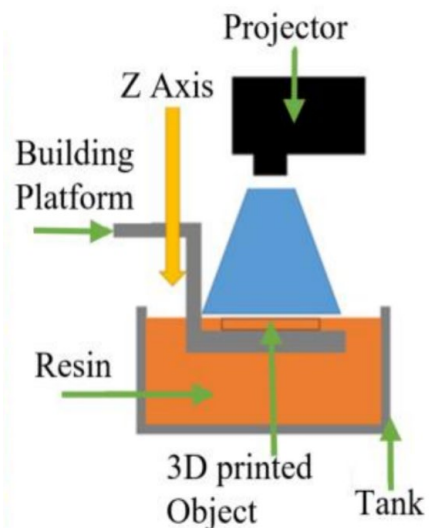
採**負溫感與光敏固化雙重特性**之專利陶瓷漿料系統，於高精度商用數位光固化機台，展現高機械力與3D精密雕刻自由形體陶瓷元件能力。



或來自臨床上CT、MRI等
重組3D影像之逆向工程



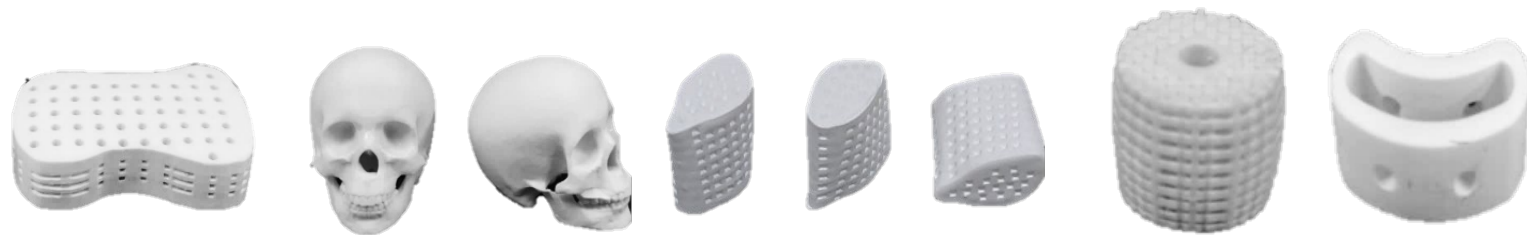
下沉式數位光投影成型： 積層製造生醫陶瓷應用材料



IEEE/SICE International Symposium on System Integration (SII),
2017, 108-114



氧化鋯牙科材料



磷酸鈣骨移植材料



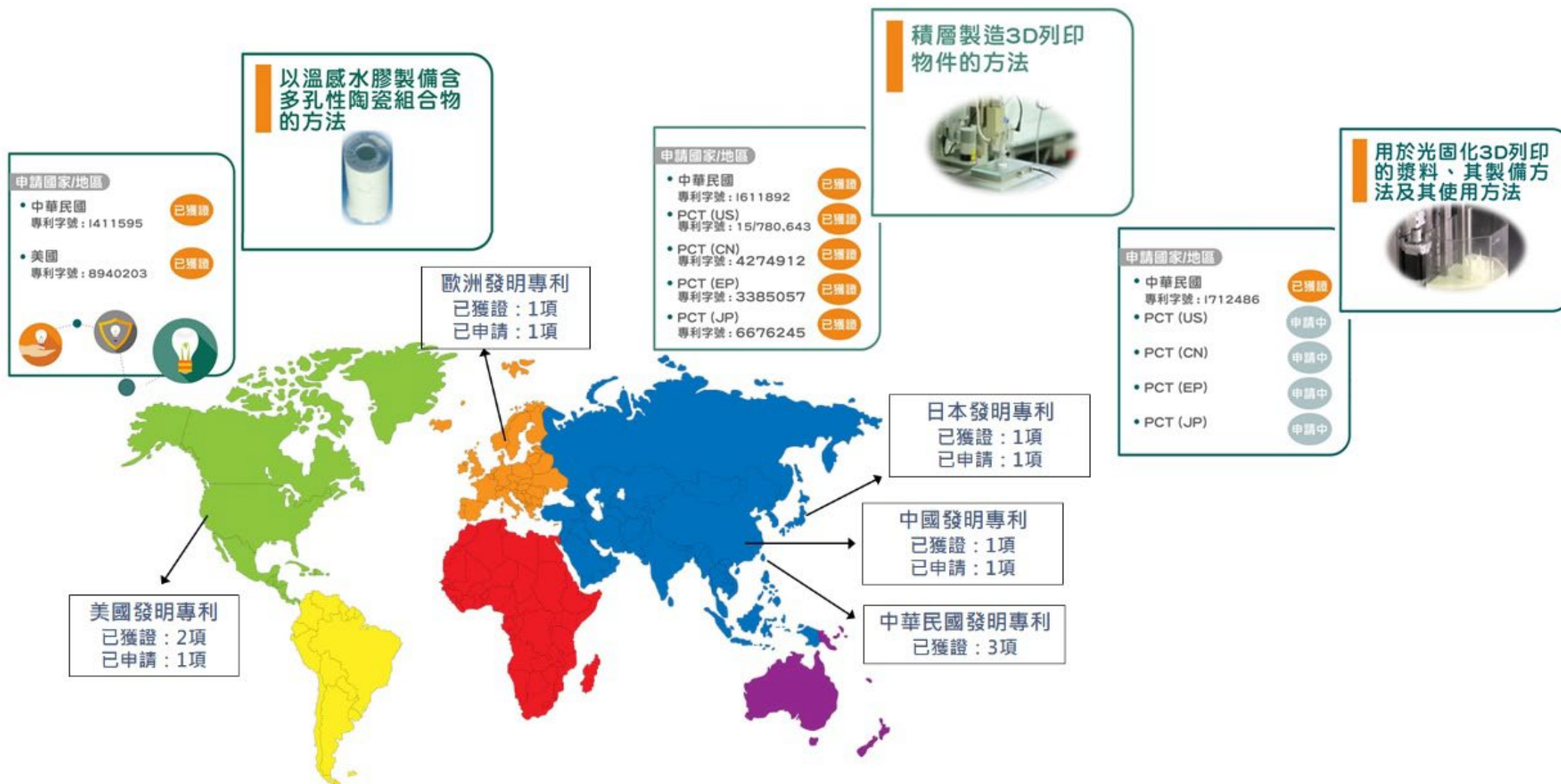


相關學術論文發表(二)

- 1) Preparation of porous bioceramics using reverse thermo-responsive hydrogels in combination with rhBMP-2 carriers: *In Vitro* and *In Vivo* evaluation, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 27:64-76, 2013. (IF:4.042 at 2021)
- 2) Combination of bioceramic scaffold and simvastatin nanocarriers as a synthetic alternative to autologous bone grafting, *International Journal of Molecular Sciences*, 19: 4099-4118, 2018. (IF:6.208 at 2021)
- 3) 3D bioceramic scaffolds fabricated using negative thermo-responsive hydrogels for promoting bone formation in calvarial defect, *Ceramics International*, 47, 5464-5476, 2021. (IF:5.16 at 2021)



相關專利現況(二)





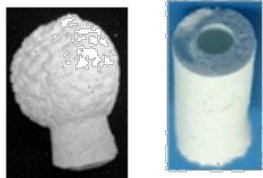
發展歷程與獲獎紀錄

102年-107年

2013-16
專利佈局

以溫感水膠製備含多孔性陶瓷組合物的方法 (TW, US)

積層製造 3D 列印物品的方法 (TW、EP、JP)



2016
榮獲獎項

第13屆
國家新創獎
學研新創獎



2018
榮獲獎項

台灣創新技術
博覽會-創新發明獎



高雄醫學大學
第七屆校園創業競賽第二名



商化輔導

KMU SPARK
培訓團隊

108年-109年

2019, 2020
榮獲獎項

FITI
創業傑出獎



第16、17屆 國家新創獎
新創精進獎



專利佈局

用於光固化3D列印的漿料、其製備方法及其使用方法 (TW、PCT)

110年-111年

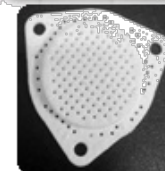
➢ 2021年U-start創新創業計畫

➢ 科技部 育苗計畫

➢ 2021年11月

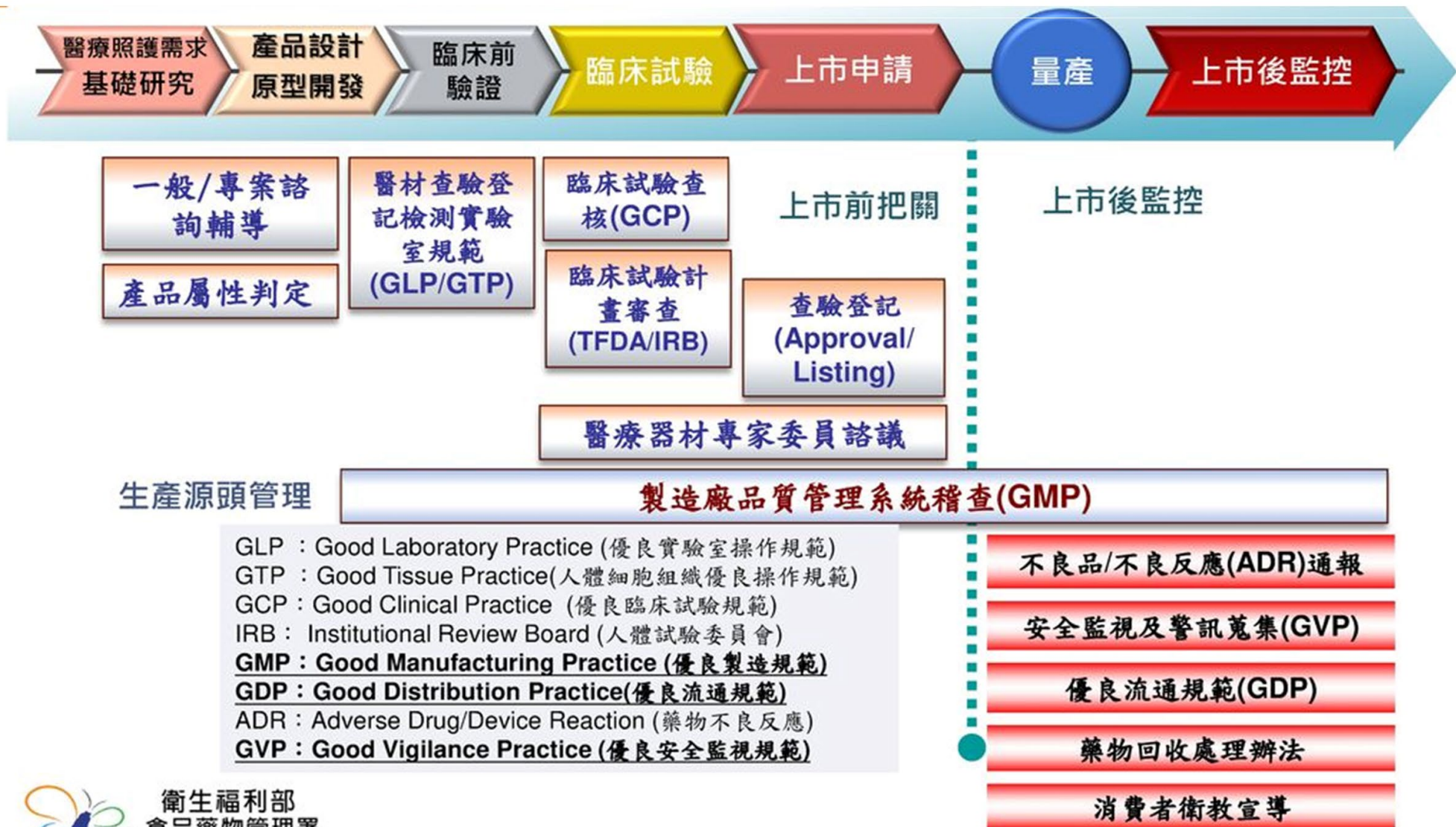
第一期獲850萬元經費補助

➢ 預定2023年衍生新創公司 (學校技術作價到新創公司)





醫療器材法規與全生命週期管理



2022BTC 生醫產業發展的關鍵因素

人才：培育並延攬人才，加強經理、創新關鍵技術、智慧財產保護。

資金：加強初、中、後期產品研發、資金連結、國際臨床試驗投資。

法規環境與時俱進、連結國際、掌握供應鏈、確保永續發展：

產業國際化：FDA/EMA、生技醫藥條例、科技基本法、再生醫療法、技術移轉、產學合作、健保大數據、人體生物資料庫、整合上下游發展供應鏈。

醫療保險跟上生醫發展趨勢：

讓病人有選擇創新產品的機會：生物製劑、抗體、細胞、基因治療。

健全股市發展：防止利用興櫃及新創平台炒作、強化股市分析師品質。

造成學界研發成果轉譯商品化的鴻溝

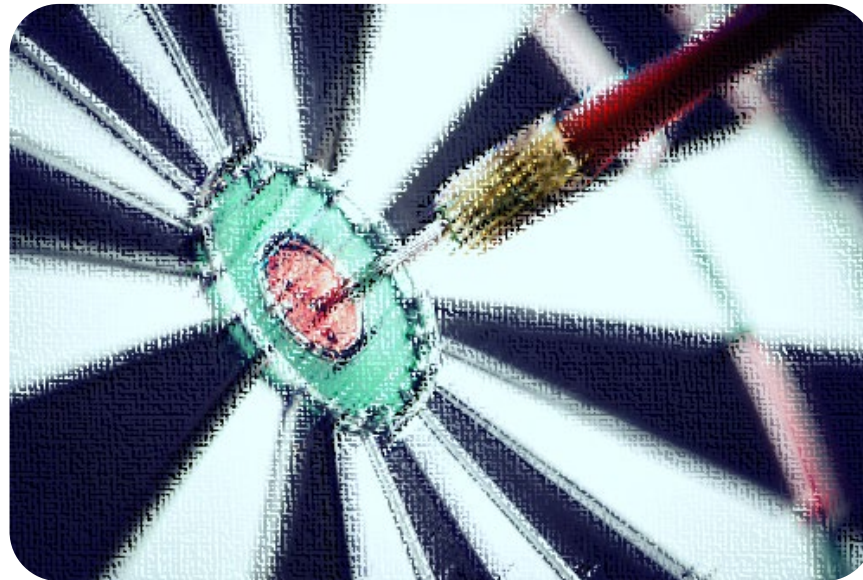
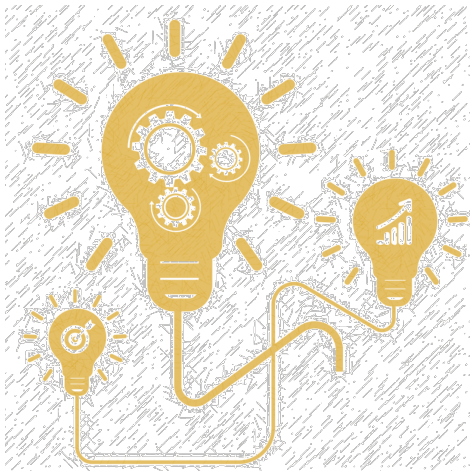


資金





4. 以終為始的精準 研發





Design Thinking Program → 精準研發

“設計思考”的五個階段過程即是從「以終為始」的觀點來看! 這套「精準研發」所產生的新產品模式，才有機會逐漸進化到商品化階段。

1.同理心 (需求)

觀察使用者的真實需求。

EMPATHIZE

2.定義問題

定義核心問題！以人為本。

DEFINE

3.形塑創意

發想創意策略，各種解決方案。

IDEATE

4.製作原型

實驗階段，找出最佳解決方案。

PROTOTYPE

5.測試階段

測試與驗證在使用者身上，或發現新問題。

TEST

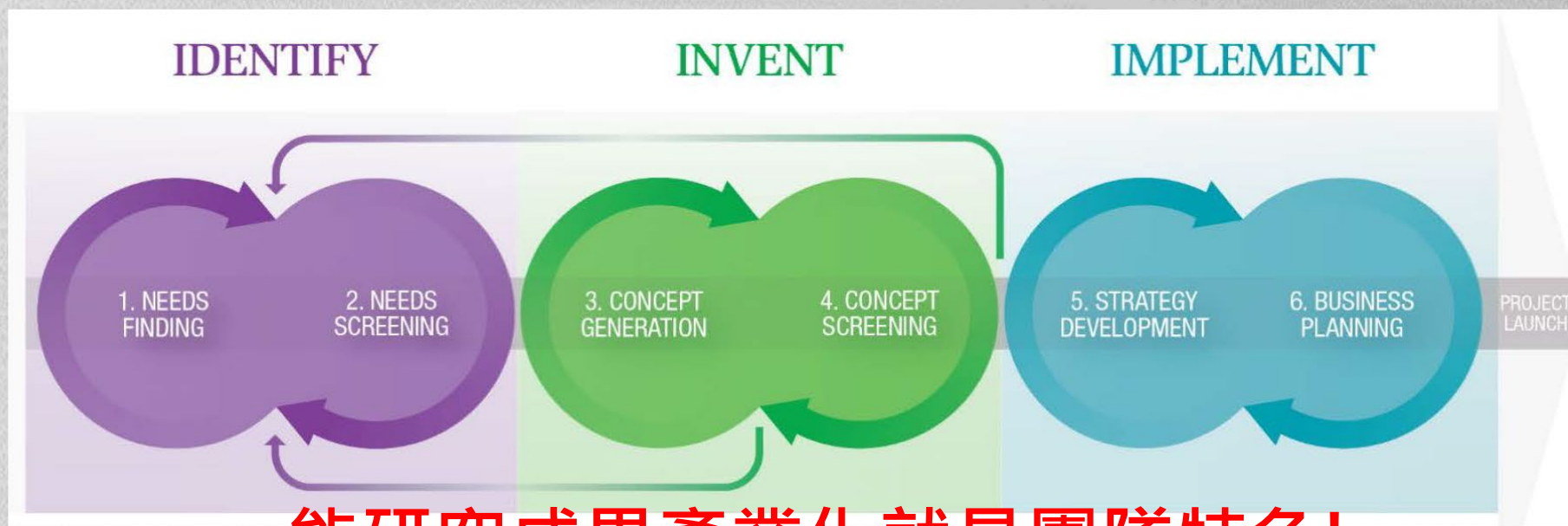
五個階段通常不會是step-by-step的線性流程，可能會同時進行。



生醫領域 Design Thinking → Biodesign

To deal with this complexity...

培養跨域團隊共同解決臨床未滿足的需求!



能研究成果產業化就是團隊特色!

“The Biodesign Process”

National Academy of Engineering (NAE) 2018 Annual Meeting/ Paul Yock



— 具有完善生醫**加**值轉譯**商**品化平台 → 加速生醫技術精**準**研發

提供一條龍服務



- 案源形成
 - 跨校團隊
 - 校內團隊
 - **Biodesign**團隊
- 追蹤輔導
 - 團隊形成
 - 智權協議



培訓&輔導

- Pre-SPARK輔導
 - 專利性評估
 - 市場性評估
 - 法規途徑評估
- KMU SPARK培訓
 - 商化經費
 - 法規輔導
 - 商業輔導
 - 英語培訓

成果加**值**

- 技術推廣
 - 參與競賽
 - 國內外展覽
 - 技術媒合
- 輔導申請計畫
 - 科創計畫
 - 價創計畫
 - 育苗計畫
- 輔導成立公司
 - 協助技術鑑價
 - 股權結構輔導

成功出**場**

- 1** 成功銜接大型計畫
- 2** 完成技術移轉
- 3** 成立衍生新創公司





謝謝聆聽

Thank You!



財團法人私立高雄醫學大學