

2021 年度青岛市科学技术奖推荐项目公示内容

一、项目名称

藻酸盐组织工程材料制备与产业化

二、推荐单位意见

海藻酸盐作为生物医用材料在组织工程支架，介入治疗栓塞剂及药物控释剂型等生物医学研究领域呈现显著优势。然而国际上仅美国杜邦公司供应组织工程级海藻酸盐，售价高昂，且对我国严格封锁。

该项目针对海藻酸盐纯化过程中杂质及热源难祛除的技术难题，首创了以吸附、膜分离、超速离心、选择性沉淀等方法为主，高效去除蛋白质、多酚、内毒素等杂质，建立了藻酸盐材料的分离纯化集成技术体系。完整的解决了组织工程级海藻酸盐制备及工程化生产等行业“卡脖子”关键共性难题，实现了组织工程级海藻酸盐的国产化，打破了超纯海藻酸钠供应长期受美国限制的窘状，有利于推动我国海藻酸盐在人体植介入材料及细胞移植等下游领域的发展，加快开发用于肿瘤、糖尿病、心力衰竭、尿失禁及急性肝衰竭等疾病治疗的高端医疗器械的进程，成果具有实用性和经济优势较强。

经审核，确认该项目的推荐材料的内容属实，申报单位与项目完成人员的排序无误；经在项目完成人所在单位、完成单位和推荐单位公示无异议。

推荐该项目为青岛市科学技术奖一等奖。

三、项目简介

该成果通过对藻酸盐组织工程材料的系列研究，建立了藻酸盐材料的分离纯化集成技术，以吸附、膜分离、超速离心、选择性沉淀等方法为主，高效去除蛋白质、多酚、内毒素等杂质，开发了技术优势显著的组织工程级海藻酸盐材料，实现了组织工程级海藻酸盐的国产化。该技术成果解决了超纯

海藻酸钠供应长期受美国限制的“卡脖子”窘状，打破国际海藻酸盐高端材料的封锁及垄断，填补了国内相关领域空白。

该项目的主要技术内容包括：

- 1、海藻酸钠材料中杂质成分去除技术
- 2、海藻酸钠古罗糖醛酸单元含量及分子量分布控制技术
- 3、海藻酸钠材料中杂质成分表征方法建立
- 4、材料分离纯化中试集成技术研究

该项目已获得3项国家发明专利授权：一种组织工程用海藻酸钠的制备方法（ZL200910010654.1）、一种体内植入用水溶性海藻酸盐的制备方法（ZL201911130613.6）、一种海藻酸钠及其制备方法和应用（ZL201711434751.4），拥有自主知识产权，对社会发展和科技进步有较大的推动作用。

开发出的组织工程级海藻酸盐：灰分 $\leq 27\%$ ，砷含量 $\leq 0.00015\%$ ，铅含量 $\leq 0.001\%$ ，蛋白含量 $< 0.1\%$ ，内毒素含量 $\leq 65\text{EU/g}$ ，微生物限度达到无菌，相关指标达到国家SFDA标准。

该成果成功应用于生产，已实现年产医药级海藻酸盐1500吨、组织工程级海藻酸盐200公斤的生产规模。青岛明月海藻集团有限公司累计实现销售收入31180万元、青岛明月藻酸盐组织工程材料有限公司累计实现销售收入30万元、青岛海伽生物科技有限公司累计实现销售收入3010万元，经济效益良好。苏州百迈生物医药有限公司、宁波迪创医疗科技有限公司分别使用该项目组织工程级海藻酸盐用于体内缓释药物研发生产和体内可注射水凝胶医疗制品研发生产，应用情况良好。

该成果以医药用关键原材料形式产出，有效推动海藻酸盐在人体植介入

材料及细胞移植等下游领域的发展，加快开发用于肿瘤、糖尿病、心力衰竭、尿失禁及急性肝衰竭等疾病治疗的高端医疗器械的进程。

四、客观评价

（一）科技成果评价

“藻酸盐组织工程材料制备与产业化”成果评价：由青岛明月海藻集团有限公司委托青岛本真科技信息咨询有限公司于2019年11月20日进行科技成果评价。

青岛本真科技信息咨询有限公司根据国家标准GB/T22900-2009《科学技术研究项目评价通则》和青岛市服务业标准规范DB3702/ FWKJ003-2017《科技成果标准化评价规范》，本着独立、客观、公正的原则，按照必要的程序对待评成果实施了调查与分析，并出具评价结论如下：

该成果通过对藻酸盐组织工程材料的一系列研究，建立了海藻酸盐材料的分离纯化集成技术，以吸附、膜分离、超速离心、选择性沉淀等方法为主，高效去除蛋白质、多酚、内毒素等杂质，纯化后的材料性能指标达到国家CFDA标准。开发了技术优势显著的组织工程级海藻酸盐材料产品，实现了组织工程级新材料领域的一批关键技术突破，推动我国海藻生物产业技术进步。有助于提升海藻行业技术水平及产品附加值，促进产业结构调整及产品升级。

该成果技术成熟度为9级，技术创新度为4级，技术先进度为6级，经济效益显著，该成果整体水平达到国际先进级水平。

（二）外检报告

组织工程级海藻酸钠检验报告：由中国科学院大连化学物理研究所委托中国食品药品检定研究院于2016年11月15日进行组织工程级海藻酸钠检验检测。

中国食品药品检定研究院出具了该项目产品组织工程级海藻酸钠的检测报告，检验结论为按YY/T0606.8-2008组织工程医疗产品第8部分：海藻酸钠检验，在样品状态正常和检测环境符合要求的情况下对产品的细菌内毒素、蛋白质含量、灰分、重金属含量、微生物限度等指标进行了检测，检测结果为各项指标均检测合格，符合产品指标要求。

五、主要完成人情况

姓名	马小军	排名	1
技术职称	研究员	行政职务	无
工作单位	中国科学院大连化学物理研究所	完成单位	中国科学院大连化学物理研究所
对本项目技术创造性贡献：			
<p>项目主要负责人,负责该项目的整体设计、合作组织实施和技术体系建立,对该项目的第1项主要创新点作出了创造性贡献。系统开展了基础研究和技术攻关,以吸附、膜分离、超速离心、选择性沉淀等方法为主,建立了海藻酸盐材料的分离纯化集成技术体系,并推动了相关技术的工程化和产品的产业化。</p>			

姓名	张德蒙	排名	2
技术职称	高级工程师	行政职务	经理
工作单位	青岛明月藻酸盐组织工程材料有限公司	完成单位	青岛明月藻酸盐组织工程材料有限公司
对本项目技术创造性贡献：			
<p>项目核心成员,负责该项目中海藻酸盐分离提取及纯化工艺研究。对该项目的第2、3项主要创新点作出了创造性贡献。从产品的小试研发,到中试工艺的设计,通过反复的论证,探索了真实有效的生产数据系统有效的完成了相关技术的工程化。</p>			

姓名	谢红国	排名	3
技术职称	副研究员	行政职务	无
工作单位	中国科学院大连化学物理研究所	完成单位	中国科学院大连化学物理研究所
对本项目技术创造性贡献：			

项目核心成员，负责该项目海藻酸盐纯化工程化工艺验证。对该项目的第 1 项主要创新点作出了创造性贡献。凭借过硬的专业技术水平，完成项目生产过程工程化和工艺验证。

姓名	于炜婷	排名	4
技术职称	研究员	行政职务	部长
工作单位	大连大学附属中山医院	完成单位	中国科学院大连化学物理研究所

对本项目技术创造性贡献：

项目核心成员，主要从事细胞微环境模拟、细胞三维培养与细胞间通讯的基础研究，负责该项目中纯化海藻酸盐生物安全性及临床转化研究。对该项目的第 1、2 项主要创新点作出了创造性贡献。多年从事技术创新工作，具备较高的理论水平和实践经验，构建起生物活性评价与质量控制体系。

姓名	王发合	排名	5
技术职称	高级工程师	行政职务	主任助理
工作单位	青岛明月海藻集团有限公司	完成单位	青岛明月海藻集团有限公司

对本项目技术创造性贡献：

项目骨干，负责该项目产品应用研究与工业化研究。对该项目的第 2 项主要创新点作出了创造性贡献。设计了项目产业化路线，制定了操作规程和生产规范。

姓名	张梦雪	排名	6
技术职称	中级工程师	行政职务	副经理
工作单位	青岛明月藻酸盐组织工程材料有限公司	完成单位	青岛明月藻酸盐组织工程材料有限公司

对本项目技术创造性贡献：

项目骨干，对该项目的第 2 项主要创新点作出了创造性贡献。负责该项目海藻酸盐产品检测及质量分析。

姓名	来永强	排名	7
技术职称	中级工程师	行政职务	副经理
工作单位	青岛明月藻酸盐组织工程材料有限公司	完成单位	青岛明月藻酸盐组织工程材料有限公司
对本项目技术创造性贡献：			
项目骨干，对该项目的第 2 项主要创新点作出了创造性贡献。负责该项目产业化设计、工程化运行和管理。			

姓名	谢威杨	排名	8
技术职称	高级工程师	行政职务	技术顾问
工作单位	青岛明月海藻集团有限公司	完成单位	中国科学院大连化学物理研究所
对本项目技术创造性贡献：			
项目骨干，主要从事化工工程工艺及细胞微胶囊技术相关的材料和设备研究工作，负责该项目中生产线工程过程控制、设备设计等研究。对该项目的第 1、2 项主要创新点作出了创造性贡献。不断研究国外产品技术，找准差距和原因，解决了制约该项目产品发展的关键。			

六、完成人合作关系说明

“藻酸盐组织工程材料制备与产业化”作为推荐项目参加 2021 年度青岛市科技进步奖评审，项目完成人青岛明月海藻集团有限公司：王发合、谢威杨，中国科学院大连化学物理研究所：马小军、谢红国，青岛明月藻酸盐组织工程材料有限公司：张德蒙、张梦雪、来永强，大连大学附属中山医院：于炜婷等组成技术团队，长期合作，联合攻关，共同完成该项目。

第一完成人马小军，作为项目负责人，负责整个项目的整体设计、合作组织实施和技术体系建立。获得“一种组织工程用海藻酸钠的制备方法”国家发明专利授权。完成青岛市科技成果评价“藻酸盐组织工程材料制备与产业化”。

第二完成人张德蒙，与**第一完成人**合作完成青岛市科技成果评价“藻酸

盐组织工程材料制备与产业化”。获得“一种体内植入用水溶性海藻酸盐的制备方法”、“一种海藻酸钠及其制备方法和应用”等国家发明专利授权 2 项。

第三完成人谢红国，与**第一完成人**共同获得“一种组织工程用海藻酸钠的制备方法”国家发明专利授权。与**第一完成人**合作完成青岛市科技成果评价“藻酸盐组织工程材料制备与产业化”。与**第二完成人**合作完成青岛市科技成果评价“藻酸盐组织工程材料制备与产业化”。

第四完成人于炜婷，与**第一完成人**共同获得“一种组织工程用海藻酸钠的制备方法”国家发明专利授权。与**第二完成人**共同获得“一种体内植入用水溶性海藻酸盐的制备方法”国家发明专利授权。与**第三完成人**共同获得“一种组织工程用海藻酸钠的制备方法”国家发明专利授权。

第五完成人王发合，与**第一完成人**合作完成青岛市科技成果评价“藻酸盐组织工程材料制备与产业化”。与**第二完成人**共同获得“一种体内植入用水溶性海藻酸盐的制备方法”国家发明专利授权。与**第二完成人**合作完成青岛市科技成果评价“藻酸盐组织工程材料制备与产业化”。与**第三完成人**合作完成青岛市科技成果评价“藻酸盐组织工程材料制备与产业化”。与**第四完成人**共同获得“一种体内植入用水溶性海藻酸盐的制备方法”国家发明专利授权。

第六完成人张梦雪，与**第一完成人**合作完成青岛市科技成果评价“藻酸盐组织工程材料制备与产业化”。与**第二完成人**共同获得“一种体内植入用水溶性海藻酸盐的制备方法”国家发明专利授权。与**第二完成人**合作完成青岛市科技成果评价“藻酸盐组织工程材料制备与产业化”。与**第三完成人**合作完成青岛市科技成果评价“藻酸盐组织工程材料制备与产业化”。与**第四完成人**共同获得“一种体内植入用水溶性海藻酸盐的制备方法”国家发明专利授权。与**第五完成人**共同获得“一种体内植入用水溶性海藻酸盐的制备方法”国家发明专利授权。与**第五完成人**合作完成青岛市科技成果评价“藻酸盐组织工程材料制备与产业化”。

第七完成人来永强，与**第一完成人**合作完成青岛市科技成果评价“藻酸盐组织工程材料制备与产业化”。与**第二完成人**共同获得“一种体内植入用水溶性海藻酸盐的制备方法”国家发明专利授权。与**第二完成人**合作完成青岛市科技成果评价“藻酸盐组织工程材料制备与产业化”。与**第三完成人**合作完成青岛市科技成果评价“藻酸盐组织工程材料制备与产业化”。与**第四完成人**共同获得“一种体内植入用水溶性海藻酸盐的制备方法”国家发明专利授权。与**第五完成人**共同获得“一种体内植入用水溶性海藻酸盐的制备方法”国家发明专利授权。与**第五完成人**合作完成青岛市科技成果评价“藻酸盐组织工程材料制备与产业化”。与**第六完成人**共同获得“一种体内植入用水溶性海藻酸盐的制备方法”国家发明专利授权。与**第六完成人**合作完成青岛市科技成果评价“藻酸盐组织工程材料制备与产业化”。

第八完成人谢威杨，与**第一完成人**共同获得“一种组织工程用海藻酸钠的制备方法”国家发明专利授权。与**第一完成人**合作完成青岛市科技成果评价“藻酸盐组织工程材料制备与产业化”。与**第二完成人**共同获得“一种体内植入用水溶性海藻酸盐的制备方法”国家发明专利授权。与**第二完成人**合作完成青岛市科技成果评价“藻酸盐组织工程材料制备与产业化”。与**第三完成人**共同获得“一种组织工程用海藻酸钠的制备方法”国家发明专利授权。与**第三完成人**合作完成青岛市科技成果评价“藻酸盐组织工程材料制备与产业化”。与**第四完成人**共同获得“一种组织工程用海藻酸钠的制备方法”、“一种体内植入用水溶性海藻酸盐的制备方法”等国家发明专利授权2项。与**第五完成人**共同获得“一种体内植入用水溶性海藻酸盐的制备方法”国家发明专利授权。与**第五完成人**合作完成青岛市科技成果评价“藻酸盐组织工程材料制备与产业化”。与**第六完成人**共同获得“一种体内植入用水溶性海藻酸盐的制备方法”国家发明专利授权。与**第六完成人**合作完成青岛市科技成果评价“藻酸盐组织工程材料制备与产业化”。与**第七完成人**共同获得“一种体内植入用水溶性海藻酸盐的制备方法”国家发明专利授权。与**第七完成人**合作完成青岛市科技成果评价“藻酸盐组织工程材料制备与产业

化”。

七、应用情况

主要应用单位情况表

序号	单位名称	应用的技术	应用对象及规模	应用起止时间	单位联系人/电话
1	青岛明月海藻集团有限公司	藻酸盐组织工程材料制备与产业化	年产医药级海藻酸盐 1500 吨	2018.01-2020.12	张宗培 /15265252425
2	青岛明月藻酸盐组织工程材料有限公司	藻酸盐组织工程材料制备与产业化	年产组织工程级海藻酸盐 200 公斤	2018.01-2020.12	徐超 /18669827113
3	青岛海伽生物科技有限公司	藻酸盐组织工程材料制备与产业化	以海藻酸盐为基础原料的医疗器械	2018.01-2020.12	李萍萍 /17667653077
4	苏州百迈生物医药有限公司	藻酸盐组织工程材料制备与产业化	组织工程级海藻酸盐 1.2 公斤	2020.01-2021.05	许欢 /13862137239
5	宁波迪创医疗科技有限公司	藻酸盐组织工程材料制备与产业化	组织工程级海藻酸盐 0.4 公斤	2020.01-2021.12	陈超 /15216777817

青岛明月海藻集团有限公司：该技术在青岛明月海藻集团有限公司已成功应用于生产，已实现年产医药级海藻盐钠 1500 吨的生产规模。2018 年 01 月至 2020 年 12 月，累计销售产品 3118 吨，累计实现销售收入 31180 万元、新增利税 9354 万元。应用证明技术成熟可靠，产品质量稳定。项目技术具有高收率、低能耗的特点，实现了较好的经济效益。

青岛明月藻酸盐组织工程材料有限公司：该技术在青岛明月藻酸盐组织工程材料有限公司已成功应用于生产，已实现年产组织工程级海藻酸盐 200 公斤的生产规模。2018 年 01 月至 2020 年 12 月，累计销售产品 1.5 公斤，累计实现销售收入 30 万元、新增利税 22.5 万元，应用状况良好。

青岛海伽生物科技有限公司：使用该项目产品医药级海藻酸盐，用于生产以海藻酸盐为基础原料的医疗器械，2018 年 1 月至 2020 年 12 月，累计新

增销售额 3010 万元、利税 1513 万元，应用情况良好。

苏州百迈生物医药有限公司：使用该项目产品组织工程级海藻酸盐，用于体内缓释药物研发生产，2020 年 1 月至 2021 年 5 月累计采购使用组织工程级海藻酸盐 1200 克。超纯海藻酸钠的国产化，打破了国外垄断，大大降低成本的同时将每公斤供货周期由国外 3-6 个月，缩短到 4 周内，为公司新产品开发提供了可靠的原材料保障。

宁波迪创医疗科技有限公司：使用该项目产品组织工程级海藻酸盐，用于体内可注射水凝胶医疗制品研发生产，2020 年 1 月至 2021 年 12 月累计采购超低内毒海藻酸钠 400 余克。该公司实现超纯海藻酸钠的国产化，打破了美国 IFF 旗下 Novamatrix 系列产品的长期垄断，大大提高了原料供应可靠性。关键指标细菌内毒素含量<50eu/g，优于 IFF 公司同类产品。该创新成果的产业化实现，为公司体内植入高端医疗产品的开发提供了可靠的原材料保障。

八、主要知识产权和标准规范等目录

知识产权（标准）类别	知识产权（标准）具体名称	国家（地区）	授权号（标准编号）	授权（标准发布）日期	证书编号（标准批准发布部门）	权利人（标准起草单位）	发明人（标准起草人）	发明专利（标准）有效状态
发明专利权	一种组织工程用海藻酸钠的制备方法	中国	ZL200910010654.1	2011.11.16	证书号第 864610 号	中国科学院大连化学物理研究所	马小军、朱静、谢威杨、于炜婷、谢红国、张英	有效
发明专利权	一种体内植入用水溶性海藻酸盐的制备方法	中国	ZL201911130613.6	2021.11.23	证书号第 4811026 号	青岛明月藻酸盐组织工程材料有限公司	张德蒙、张梦雪、于炜婷、谢威杨、王发合、来永强	有效
发明专利权	一种海藻酸钠及其制备方法和应用	中国	ZL201711434751.4	2019.07.26	证书号第 3469126 号	青岛明月海藻集团有限公司	王超、杨照悦、张德蒙、徐泽斌、张健、王鹏	有效

九、主要完成单位及创新推广贡献

单位名称	青岛明月海藻集团有限公司	排 名	1
<p>对本项目科技创新和应用推广情况的贡献：</p> <p>青岛明月海藻集团有限公司致力于利用海藻种类筛选，进行海藻酸盐分子量和 G 含量调控及分级精制。同时，作为推广应用示范单位，建立了年产 1500 吨医药级海藻酸盐生产线，解决了海藻生物行业产品应用技术水平低、消耗成本高等问题，提高了我国海藻生物产业技术水平，满足巨大的市场缺口，形成新的经济增长点。2018-2020 年，项目产品给企业带来了新增收入 31180 万元，新增利税 9354 万元，产品投入市场以来产生了显著的经济效益和社会效益。</p> <p>1、海藻酸盐生产工艺提升。</p> <p>利用钙化“二步法”工艺流程及流化床-微波组合干燥技术，降低海藻酸盐生产过程中的黏度损失，提高产品初始黏度。突破流化床-微波组合干燥技术，实现低温、高效去除多糖内部结合水分，海藻酸盐粘度下降率由 15%降低到 5%。应用定向裂解酶制剂，实现分子链精准切割，分子量分布均一，多分散系数控制在 2.0 以下，满足医药级、药用辅料及组织工程材料对海藻酸盐特性的不同需求。</p> <p>2、海藻酸盐定向裂合酶促反应动力学研究及分子量控制工艺优化。</p> <p>研究海藻酸钠初始分子量、G 含量及海藻酸钠裂合酶浓度、添加比例及酶解温度、时间对终产物分子量的影响。</p> <p>3、海藻原料中海藻酸盐 G 含量快速检测方法优化。</p> <p>海藻酸盐 G 含量测定通常为核磁法，该项目建立了 G 含量快速检测方法，利用不同分子片段的溶解度差异，无需生产，可直接快速测定海藻原料中的海藻酸 G 含量，结果稳定、可靠。</p>			

单位名称	中国科学院大连化学物理研究所	排 名	2
<p>对本项目科技创新和应用推广情况的贡献：</p> <p>中国科学院大连化学物理研究所致力于组织工程级海藻酸盐基础研究和攻关，以吸附、膜分离、超速离心、选择性沉淀等方法为主，高效去除蛋白质、多酚、内毒素等杂质，建立了海藻酸盐材料的分离纯化集成技术体系。</p> <p>1、杂蛋白、内毒素、杂多酚等杂质在不同溶剂体系中的溶解度研究。</p> <p>多组分梯度洗脱，集成膜分离、高速离心、凝胶态除杂、亲和吸附等分离纯化单元，其核心为溶质-溶剂扩散平衡与高校分离。明确杂质在溶剂中溶解度，可指导溶剂用量、溶出时间及分离方式的优化。</p> <p>2、利用正交设计法构建不同溶剂及配比彻底去除海藻酸盐中杂质的技术体系。</p> <p>海藻酸盐中杂质种类多样，主要为杂蛋白、内毒素及杂多酚，同时溶剂种类、配比也有多种选择，而纯化过程温度、压力、pH 等条件更有多种组合。不同杂质的去除需要对溶剂体系配比及纯化环境条件进行优化。</p> <p>3、完成纯化海藻酸盐理化特性分析及生物安全性评价。</p> <p>参考 SFDA 公布的组织工程级海藻酸钠(YY/T 0606. 8-2008)标准和国家组织工程级材料生物学评价要求，由国家药监局认证的 GLP 实验室完成材料生物安全性评价：细胞毒性反应≤1 级，原发性刺激指数(P II)≤0.4，无皮肤致敏反应，无急性全身毒性反应，溶血率≤5%，无遗传毒性，达到 SFDA 要求。</p>			

单位名称	青岛明月藻酸盐组织工程材料有限公司	排 名	3
<p>对本项目科技创新和应用推广情况的贡献：</p> <p>青岛明月藻酸盐组织工程材料有限公司致力于组织工程级海藻酸盐规模化制备，攻克纯化工艺规模化放大时，高粘度流体储存、输送、反应、过滤及干燥技术，过程无菌控制技术。开发高粘度液体适用的混合、反应、传输设备及工艺，在过程无菌且不降低黏度的前提下将组织工程级海藻酸盐纯化技术进行工程放大，实现规模化生产。海藻酸盐为天然高分子，可与环氧乙烷发生酯化反应，放射线照射或高温作用下分子链断裂降解，因此海藻酸盐灭菌不能采用常规的高压灭菌、放射线照射或环氧乙烷灭菌，而只能采用无菌过滤及过程无菌控制。</p> <p>同时，作为推广应用示范单位，建立了年产 200 公斤组织工程级海藻酸盐示范线，实现了组织工程级海藻酸盐国产化、规模化和绿色化制备生产，大幅度提高了我国海藻酸盐材料的产品品质，提高产品附加值。2018-2020 年，累计新增收入 30 万元，新增利税 22.5 万元。</p>			