

**意大利利百健项目
意大利利百健产品介绍
及产品风险分析**

目录

第一部分，项目介绍

第二部分，项目主要应用范围

第三部分，产品的成熟度和国际认可度

第四部分，风险分析以及应对措施

第一部分：项目简介

细胞治疗是近几年兴起的疾病治疗新技术。它通过生物工程方法获取和/或体外扩增培养等特殊处理后，使细胞具有增强免疫、杀死病

原体和肿瘤细胞、促进组织器官再生和机体康复等治疗功效，从而达到治疗疾病的目的。细胞治疗以其良好的疗效，副作用小，更个体化、个性化等独特的优势，为一些难治疾病的治疗，提供了一种选择，有时甚至是最后的选择。在当前和今后很长的历史阶段，细胞治疗都将在临床治疗中担当重要的角色，二十一世纪将是细胞治疗发挥重要作用的时代。

利百健脂肪基质血管组分(SVF)是通过一次性装置（意大利）将人体脂肪吸出并筛分后的一组混合细胞群体。它不仅包含脂肪来源间充质干细胞 (MSC)、而且还含有造血干细胞 (HSC)、内皮祖细胞、周细胞 (Pericytes)、抗炎细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等其他细胞。目前在欧洲,澳洲,美国等世界各地, 利百健 SVF 已被广泛地用于肛肠科 (Coloproctology), 妇科 (Gynecology), 骨科 (Orthopedics), 耳鼻喉科 (Otolaryngology), 泌尿外科 (Urology), 创伤科 (Vulnology), 免疫病 (Immune Disease), 美容与整形(Plastic aesthetic and reconstructive surgery)等领域的临床或临床实验性的治疗中。

利百健 SVF 是由意大利的卡罗斯摩拉达医生(Dr. Carlo Tremolada) 在 2010 年发明。此发明于 2011 年申请并获得国际专利 (WO/2011/145075)。

利百健国际有限公司于 2010 在意大利成立。该公司团队有以下世界著名的科学家参与:

- 卡罗斯摩拉达博士医生(Dr. Carlo Tremolada; Milano-Italy): 利百健技术的发明者。曾经是佛罗伦萨大学整形外科和颌面外科

部门负责人，现在是意大利影像医疗水疗中心的首席医疗主任和美国迈阿密大学医学院兼职教授。

- 卡米洛里科尔迪博士医生(Dr. Camillo Ricordi; Miami - USA): 卡米洛里科尔迪博士医生是美国迈阿密大学糖尿病研究所细胞移植中心主任和国际细胞移植协会主席，被称为“胰岛细胞治疗糖尿病之父”。于 1988 年发明了使得人们有可能从人类胰腺分离大量的胰岛细胞 (产生胰岛素的细胞)的技术，并第一个成功地经由患者肝脏进行临床胰岛细胞移植,从而改善了糖尿病患者的生活质量。该临床胰岛细胞移植治疗糖尿病现正在世界各地广泛推广。
- 阿诺德 I.卡普兰博士(Dr. Arnold I. Caplan; Cleveland - USA):阿诺德卡普兰博士是美国克利夫兰凯斯西储大学的教授，被称为“间充质干细胞之父 (MSC)”。于 1991 年他首先命名非造血组织中的干细胞为间充质干细胞 (MSC)。有趣的是，卡普兰博士现在已经改“间充质干细胞的缩写(MSC)”为”医治信号细胞(MSC)”，因他认为干细胞的治疗特性不是直接关联到干细胞，而是通过其分泌强大的生物活性分子。
- 卡罗文图拉博士医生(Dr. Carlo Ventura; Bologna - Italy): 卡罗文图拉是意大利博洛尼亚大学医学院教授。他是分子生物学实验室主任和国家干细胞和细胞工程研究所的主任。文教授也是 cGMP 干细胞的培养生产和库存的负责人。文教授研究正常和

病理条件下的基本的心肌细胞稳态的分子机制及干细胞诱导心血管修复。他第一个发现物理刺激，包括磁场，无线电频率，和声音振动（纳米机械）能源，可显著地影响细胞的行为，包括无化学激动剂或病毒载体介导的基因传递。这些发现为组织细胞工程在梗死心肌再生的细胞治疗铺平了道路。

- 布鲁诺波尔博士(Dr. Bruno Peault; Edimburgh– UK and Los Angeles - USA): 布鲁诺波尔是英国爱丁堡再生医学中心和美国加州大学洛杉矶分校的教授。波尔教授研究干细胞在骨再生方面的应用，以临床应用干细胞骨再生帮助患者治疗难以用常规疗法治疗的骨科疾病。波尔教授第一个发现另一类的干细胞被称为周细胞参与了器官的再生(骨折的修补)。

间充质干细胞,无论来源于骨髓, 脂肪, 脐带, 或胎盘,都具有体外增生及多重分化的潜力,能运用于组织与器官的再生与修复。然而,间充质干细胞的体外扩增至少需要 2-3 周的时间,这不仅增加了细胞污染的几率,同时还增加了细胞在体外分化的可能。

什么样的细胞产品既能有间充质干细胞的功效又不需经过体外长时间培养扩增而直接参与局部组织与器官的再生与修复？脂肪的基质血管组分(SVF)。SVF 是混合干细胞群，含有亚全能干细胞，间充质干细胞，造血干细胞，血管前体干细胞，内皮祖细胞，脂肪干细胞等。SVF 可以做为自体生物填充剂直接参与局部组织与器官的再生与修复。以往研究证实，SVF 中的脂肪来源间充质干细胞 (MSC)

和 Treg 细胞均具有免疫抑制作用，因此认为，SVF 可用于自身免疫疾病治疗，如多发性硬化、风湿性关节炎等。

市面常规的 SVF 与利百健 SVF 区别：

- 市面常规的 SVF 是使用胶原酶或胰蛋白酶等对脂肪作比较强烈的消化，需要使用胎牛血清等来终止消化，获得的 SVF 含残留胶原酶、血清等对病人治疗不利的成分。此外,经过酶消化的 SVF，其中的细胞群都分开单一存在,没有三维生物支架，不能更大程度还原细胞生长的微环境，没有这种微环境不利于 SVF 中各种细胞各自释放细胞因子，如 VEGF、HGF、SDF-1 等，无法协同发挥促血管生成和促细胞再生作用，因而影响了疗效。
- 利百健 SVF 不使用胶原酶或胰蛋白酶等对脂肪作比较强烈的消化，不需要使用胎牛血清等来终止消化，获得的利百健 SVF 不含残留胶原酶、血清等对病人治疗不利的成分。此外,没有经过酶消化的利百健 SVF，其中的细胞群是相互连接,有三维生物支架存在，能更大程度还原细胞生长的微环境，这种微环境有利于利百健 SVF 中各种细胞各自释放细胞因子，如 VEGF、HGF、SDF-1 等，其协同发挥促血管生成和促细胞再生作用，从而提高了疗效。

利百健 SVF 产品的主要原理是通过一个一次性装置(利百健)用于吸脂，在无菌,无消化酶存在的封闭系统中，靠机械力量除去人体脂肪

中的血液，油脂，激活周细胞形成大量间充质干细胞的脂肪的基质血管组分(SVF)。利百健 SVF 产品看起来像细腻或乳糜状的脂肪小粒，可以直接将这利百健 SVF 局部注射注入患处回输给患者。

利百健 SVF 产品是一种用于自体局部组织与器官的再生和修复的非体外扩增培养的基质血管组分(SVF)构成的乳糜状的脂肪小粒。

SVF 广泛地存在于脂肪组织中,相对容易获取,不会对供区部位造成太大的损伤,同时避免了细胞培养,因而 SVF 被认为是一种促进创面愈合等局部组织与器官的再生与修复的良好细胞来源。发明者使用最简单,最安全的一次性装置(利百健)来获得最好产品(利百健 SVF),并将其回输给自体患者以取得最好的学术和临床效果。众所周知,自体移植细胞的存活率并不高。细胞迁移和组织再生需要一个合适的微环境。利百健 SVF,除了比市面常用的 SVF 含较高百分比的周细胞和间质干细胞外,还具有三维生物支架,能最大程度还原细胞生长的微环境,促血管生成和促细胞再生作用,提高自体移植细胞的存活率,从而拥有其独一无二的疗效,具有广泛推广的优势:

1. 分离器完全无菌密封。
2. 无消化酶,机械分离。
3. 使用过程快速并安全。(10-15 分钟)
4. 终产品不含血液,油脂和成熟的脂肪细胞。
5. 终产品含较高百分比的周细胞和间质干细胞。
6. 终产品非常细腻。

7. 终产品被认为是一种促进创面愈合等组织与器官的再生与修复的良好自体微组织产品。
8. 终产品具有三维生物支架,能最大程度还原细胞生长的微环境, 促血管生成和促细胞再生作用, 提高自体移植细胞的存活率, 从而拥有其独一无二的疗效。

第二部分：项目主要应用范围

目前，利百健 SVF 主要的临床或临床实验性的治疗应用领域是以下几方面：肛肠科 (Coloproctology), 妇科 (Gynecology), 骨科 (Orthopedics), 耳鼻喉科 (Otolaryngology), 泌尿外科 (Urology), 创伤科 (Vulnology), 免疫病 (Immune Disease), 美容与整形 (Plastic aesthetic and reconstructive surgery) 等。这里选取了几种已经有过临床测试治疗的常见性疾病来主要阐述。

1. 糖尿病足

2013 年 9 月份的《美国医学协会杂志》刊文称，一项针对中国 9.87 万名成年人进行的全国性糖尿病调查显示，中国糖尿病患者高达 1.14 亿，占中国成年人口的 11.6%，已超过美国 11.3% 的比例。这些糖尿病患者中大约有 2%-3% 的患者属于重度患者，糖尿病足是重度糖尿病患者的一种最常见的一种并发症。

根据世界卫生组织 (WHO) 定义：糖尿病足是指糖尿病患者由于合并神经病变及各种不同程度末梢血管病变而导致下肢感染、溃疡形成和 (或) 深部组织的破坏。在临床上，糖尿病患者由于长

期受到高血糖的影响，下肢血管硬化、血管壁增厚、弹性下降，血管容易形成血栓，并集结成斑块，而造成下肢血管闭塞、支端神经损伤，从而造成下肢组织病变。而“足”离心脏最远，闭塞现象最严重，从而引发水肿、发黑、腐烂、坏死，形成脱疽。糖尿病足是糖尿病一种严重的并发症，是糖尿病患者致残，甚至致死的重要原因之一，不但给患者造成痛苦，而且使其增添了巨大的经济负担。

糖尿病足作为糖尿病患者最常见的一种并发症，在一期和二期糖尿病病人身上都多有存在。目前医院大多采取消炎，清创等保守的方法进行治疗，大多糖尿病足患者的终极治疗方案就是截足。

利百健 SVF 产品治疗是通过对患者自身的脂肪抽取，分离提取其自身的 SVF，并将利百健 SVF 对患处进行局部注射，令其溃烂的部位慢慢自愈，这种治疗方案虽然不能对患者自身的糖尿病问题有根本性的治疗，但是避免了足部的进一步溃烂，从而避免了临床截足的可能性，大大提高了患者的生存质量。以下病例是利百健的发明人医生于 2013 年治疗糖尿病足患者的一个临床案例。

病人 H 女士，患糖尿病多年，并发展为糖尿病足，无法行走，并面临截足。

时间	病人情况
术前	病人的右足下处有多处溃烂，穿洞。溃

	烂处疼痛感强烈，足部麻木，无法行走
术后一周 2013.11.1	80%的穿洞处恢复，结痂，病人无痛感，患处无硬化，糖尿病足有明显改善
术后三周 2013.11.19	穿洞处完全恢复并结痂，病人无痛感，患处无硬化。糖尿病足有显著改善

黄姓患者通过利百健治疗的糖尿病足



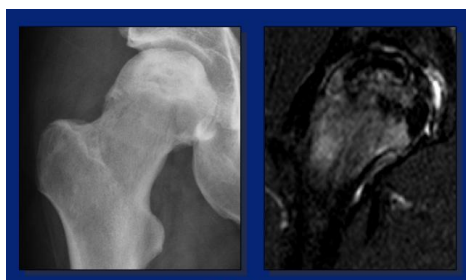


2. 关节炎

关节炎，是一种常见的疾病。患者人群从青年到中年一直到老年都存在。关节炎泛指发生在人体关节及其周围组织的炎性疾病，可分为数十种。全世界约有 3.55 亿关节炎患者，我国的关节炎患者有 1 亿以上，且人数在不断增加。临床表现为关节的红、肿、热、痛、功能障碍及关节畸形，严重者导致关节残疾、影响患者生活质量。目前临床科学中对于关节炎的治疗非常有限，基本无法解除患者的痛苦。利百健 SVF 对于关节炎，关节疼痛，股骨头坏死，网球肘等关节类疾病都有不错的疗效。其主要治疗方式是通过对患者自身的脂肪抽取，分离提取其自身的 SVF，并将利百健 SVF 注入患者有病变的关节。利百健 SVF 是一组混合细胞群体。它不仅包含脂肪来源间充质干细胞 (MSC)、而且还含有造血干细胞 (HSC)、内皮祖细胞、周细胞 (Pericytes)、抗炎细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等其他细胞。这群细胞的协同作用可以起到抗

炎症、修复和再生的临床效果，以解除患者的痛苦。以下病例是利百健的发明人医生提供的临床案例。

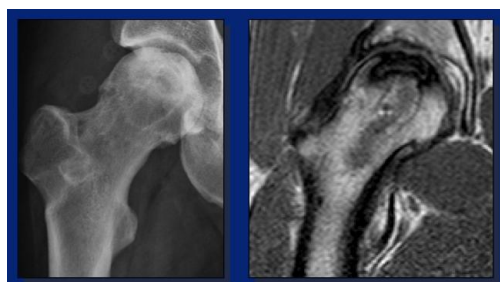
病人, 男性, 33 岁, 股骨头坏死多年, Ficat Stage IIB, 哈里斯髋得分 (HHS) 为 80, 关节积液极少. 术前靠激素和冲击波治疗止疼, 效果不好, 疼痛持续 4 年多, 需拐杖助行走。



术后 3 个月: 行走时无疼痛, 髋部转动不痛, 但髋关节弯曲轻度疼痛, T2-w 关节腔积液仍有限, 哈里斯髋得分 (HHS) 提升为 90。



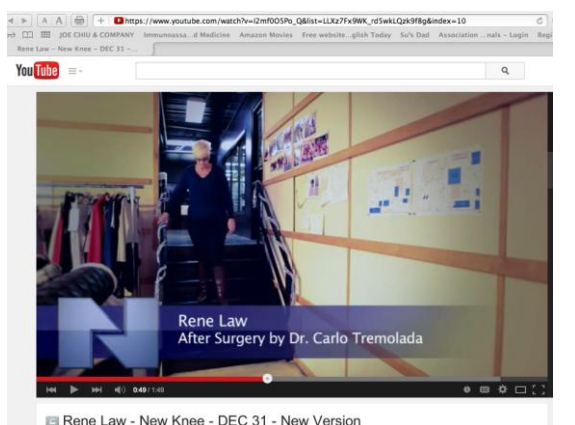
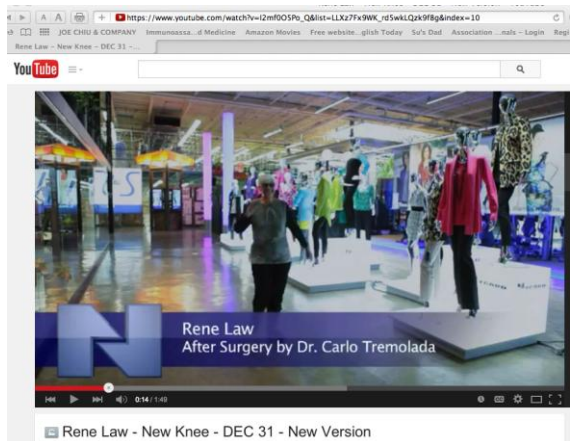
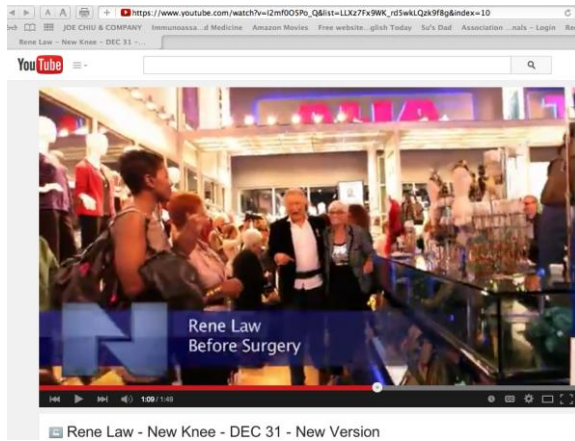
术后 12 个月: 行走时无疼痛, 髋部转动和髋关节弯曲不疼, 哈里斯髋得分 (HHS) 提升为 95。



阿诺德卡普兰博士是美国克利夫兰凯斯西储大学的教授，被称为“间充质干细胞之父 (MSC)”。他自己和他的太太也于 2013 年先后用利百健 SVF 治疗了他们的关节疾病，他在 YouTube (<https://www.youtube.com/watch?v=JOBrD2HxVR4>) 上公布了他的一次国际干细胞治疗前景的会议上讲话的内容提到此事。



另外，在 2013 年底 PETER NYGARD 送给他公司技术总监 Rene Law 一个意外的惊喜：安排 Rene Law 去意大利，让利百健发明医生用利百健 SVF 修复她的膝关节。她说 Peter Nygard 给了她一个全新的膝关节，她现在可以自己，走路没有疼痛。Rene Law 是一位 81 岁的老人，近几年她的膝关节疼痛，尤其近一年半，她已无法自己行走。术后的第一个星期，她在 Youtube (https://www.youtube.com/watch?v=l2mf0O5Po_Q&list=LLXz7Fx9WK_rd5wkLQzk9f8g&index=10) 上公开感谢 Peter Nygard 给了她一个全新的膝关节：每天早上醒来不再有疼痛，不但能自己走，还能上下台阶，感觉自己变成少女，邀请 Peter Nygard 与她一起在公司年终庆典会上跳舞。



3. 尿失禁以及大便失禁

1) 尿失禁

尿失禁是由于膀胱括约肌损伤或神经功能障碍而丧失排尿自控能力，使尿液不自主地流出。发生於中年以上肥胖女士，尤以曾分娩女性居多。 目前的治疗手段大多为手术，这类手术危险度较高，病人术后感染的可能性较高，用利百健治

疗尿失禁, 风险小, 只需将利百健 SVF 直接注射到患者的膀胱括约肌, 这群细胞的协同作用可以起到修复损伤的膀胱括约肌, 解决尿失禁, 给病人带来福音。以下病例是利百健的发明人医生于 2013 年在治疗尿失禁患者的一个临床案例。

病人 L 女士, 尿失禁二十几年, 没有一分钟自己是不漏尿的, 生活在极度痛苦中。术后三个月, 坐立行走已不漏尿, 只有在咳嗽时才有漏尿。

2) 大便失禁

大便失禁即肛门失禁是指每天至少 2 次或 2 次以上不能随意控制的排便和排气。大便失禁的发病率不高, 但非罕见。虽不直接威胁生命, 但造成病人身体和精神上的痛苦, 严重地干扰正常生活和工作。目前的治疗手段大多为手术, 这类手术危险度较高, 病人术后感染的可能性较高, 用利百健治疗大便失禁, 风险小, 只需将利百健 SVF 直接注射到患者的肛门括约肌及周边, 这群细胞的协同作用可以起到修复损伤的肛门括约肌, 解决尿失禁, 给病人带来福音。

4. 医学整容和整形

整形美容在世界市场范围内已经形成为新兴的产业, 美国、日本、韩国整形手术比例是中国的两倍左右。截至 2013 年, 中国整形美容人数达到 537 万左右, 预计 2015 年, 这一数字将

达到 743 万人次，到 2018 年可超过 1110 万人次。越来越多的人轻松地走进整形美容[医院](#)，尤以微整形渐成风气，如玻尿酸注射填充、肉毒素除皱瘦脸等，整形美容已经不再是少数人的事，会有更多人接受并普及，表现出低龄化、男性参与、综合整形、多次整形等特征。利百健 SVF 产品的优质性，在细胞美容与整容界形成了其独特的优势。利百健 SVF 产品看起来像细腻或乳糜状的脂肪小粒，比市面上的粗糙的脂肪能更好地展现微整的术后效果。手术后完全没有痕迹和肿胀现象，手感好、形态自然、线条流畅并富有弹性，术后时间越长越体现其在体内再生的优势，并避免了固体材料填充造成的表情生硬、呆板，及随年龄增长皮肤下垂引起假体移位等后顾之忧。

尤其是在，女性丰胸，抽脂，面部填充，除皱等领域，都有非常广泛的应用。以丰胸为例，目前市面上采取的大多数为硅胶填充，这种手术方式会引起，填充物移位，破裂等术后风险。另外一种目前广泛采用的方式是，自体脂肪填充，但是由于目前的抽脂技术所限，抽取物颗粒不均匀，造成术后，效果不尽如意。而且由于抽取物中相当一部分的细胞丧失了再生功能，所以在术后一段时间内，由于自体的吸收，造成术后效果萎缩。而利百健产品由于颗粒细腻，而且所含的 SVF 细胞群体再生能力强，所以术后效果和传统方式对比，有明显优势。





到 2013 年 12 月止, 利百健 SVF 总案例共有 1708,
其中 1029 例是美容手术, 579 例是其他领域的临床应用。

第三部分：产品的成熟度和国际认可度

1. 专利

利百健 2011 年申请并获得国际专利 (WO/2011/145075)

Pub. No.:	WO/2011/145075	International Application No.:	PCT/IB2011/052204
Publication Date:	24.11.2011	International Filing Date:	20.05.2011
IPC:	C12M 3/08 (2006.01), A61K 35/36 (2006.01)		
Applicants:	TREMOLADA, Carlo (IT/IT); (IT) (For US Only), LIPOGEMS INTERNATIONAL SRL (IT/IT); Via Santa Maria alla Porta n.9 I-20100 Milano (IT) (For All Designated States Except US)		
Inventors:	TREMOLADA, Carlo; (IT)		
Agent:	KARAGHIOSSOFF, Giorgio A.; c/o Studio Karaghiossoff e Frizzi Srl via F.Baracca 1R I-17100 Savona (IT)		
Priority Data:	GE2010A000057 20.05.2010 IT		
Title:	(EN) DEVICE AND METHOD FOR PREPARING TISSUE, PARTICULARLY ADIPOSE TISSUE (FR) DISPOSITIF ET PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DE TISSU, NOTAMMENT DE TISSU ADIPEUX, POUR LA TRANSPLANTATION À PARTIR DE GRAISSE LOBULAIRE EXTRAITE PAR LIPOSUCCION		
Abstract:	(EN) A device and a method for preparing adipose tissue for transplantation from lobular fat extracted, for instance by liposuction, said fat consisting of a fluid component comprising an oily component, a blood component and/or sterile solutions and a solid component comprising cell fragments, cells and one or more cell macroagglomerates of heterogeneous size, wherein said device is composed of at least one washing and separating container (1) having a washing chamber (101), which container (1) has an inlet (102) and an outlet (103) for the liposuctioned material to enter the washing chamber (101) through the inlet (102) and for at least part of said material, to exit said chamber (101) through the outlet (103), said washing chamber (101) including stirring means for forming an emulsion of fluid components. (FR) La présente invention concerne un dispositif et un procédé de préparation de tissu adipeux pour transplantation à partir de graisse lobulaire extraite, par exemple par liposuction, ladite graisse étant constituée par un composant fluide comprenant un composant huileux, un composant sanguin et/ou des solutions stériles et un composant solide comprenant des fragments de cellules, des cellules et un ou plusieurs macro-agglomérats cellulaires de taille hétérogène, ledit dispositif étant composé d'au moins un récipient de lavage et de séparation (1) ayant une chambre de lavage (101) destinée à laver le matériau liposucé, ledit récipient (1) ayant un orifice d'entrée (102) et un orifice de sortie (103) pour que le matériau liposucé entre dans la chambre de lavage (101) par l'orifice d'entrée (102) et pour qu'au moins une partie dudit matériau, notamment le composant fluide, sorte de ladite chambre (101) par l'orifice de sortie (103), ladite chambre de lavage (101) comprenant des moyens pour former une émulsion de composants.		

(FR) La présente invention concerne un dispositif et un procédé de préparation de tissu adipeux pour transplantation à partir de graisse lobulaire extraite, par exemple par liposuccion, ladite graisse étant constituée par un composant fluide comprenant un composant huileux, un composant sanguin et/ou des solutions stériles et un composant solide comprenant des fragments de cellules, des cellules et un ou plusieurs macro-agglomérats cellulaires de taille hétérogène, ledit dispositif étant composé d'au moins un récipient de lavage et de séparation (1) ayant une chambre de lavage (101) destinée à laver le matériau liposucé, ledit récipient (1) ayant un orifice d'entrée (102) et un orifice de sortie (103) pour que le matériau liposucé entre dans la chambre de lavage (101) par l'orifice d'entrée (102) et pour qu'au moins une partie dudit matériau, notamment le composant fluide, sorte de ladite chambre (101) par l'orifice de sortie (103), ladite chambre de lavage (101) comprenant des moyens pour former une émulsion de composants fluides. La présente invention concerne en outre un procédé de traitement de déficiences en volume du corps et du visage, d'amélioration du trophisme cutané et/ou de stimulation biologique par le tissu adipeux obtenu par ledit dispositif et ledit procédé, ledit tissu étant adapté à être utilisé en tant que source de cellules telles que des chondrocytes, des ostéocytes, des adipocytes.

Designated States:

AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
African Regional Intellectual Property Org. (ARIPO) (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW)
Eurasian Patent Organization (EAPO) (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
European Patent Office (EPO) (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR)
African Intellectual Property Organization (OAPI) (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publication Language:

English (EN)

Filing Language:

Italian (IT)

以上信息可在世界知识产权组织网站得到确认 <http://www.wipo.int/portal/en/index.html>

WO/2011/145075 国际专利在 2011 年 5 月 20 日注册成功。专利覆盖的国家有: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

African Regional Intellectual Property Org. (ARIPO) (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW)

Eurasian Patent Organization (EAPO) (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)

European Patent Office (EPO) (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR)

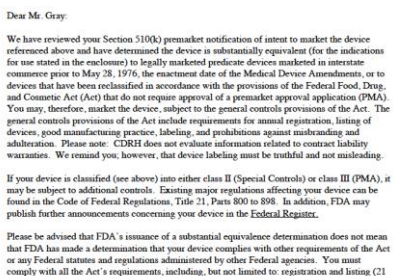
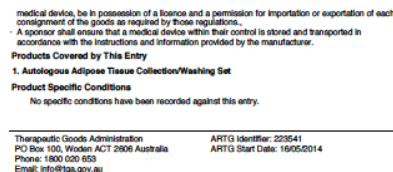
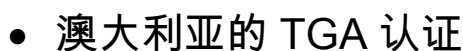
African Intellectual Property Organization (OAPI) (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

除此之外，还有下列专利正在申请之中。

Lipogems International Srl - BREVETTI		
STATUS	PATENT NUMBER	APPLICATION NUMBER
Issued	IT 0001400069	
Pending		US 13636572
Pending		US 13698400
Pending		AU 2011254198
Pending		BR PI 1120120293761
Pending		CA 2799901
Pending		CN 2011800348512
Pending		EP 117272948
Pending		EP 121979256
Pending		IN 2833MUMNP2012
Pending		JP 2013510718
Pending		IT GE 2012A000102
Pending		WO PCT IB 2013059621
Pending		IT GE 2012A000034
Pending		WO PCT IB 2013052462
Pending		IT GE 2012A000073
Pending		WO PCT IB 2013055989
Pending		IT GE 2012A000084
Pending		IT GE 2014A000027

2. 已获的批文

- 欧洲的 CE 认证



3. 医学杂志发表过的与利百健技术相关联的科学文章

- Adipocyte transplantation and stem cells: Plastic surgery meets regenerative medicine. Tremolada C, Palmieri G, Ricordi C Cell Transplantation. 2010, 19: 1217-1223

脂肪细胞移植与干细胞：整形外科满足再生医学 -----发表在高影响因子的<<细胞移植>>杂志

- A new nonenzymatic method and device to obtain a fat tissue derivative highly enriched in pericyte-like elements by mild mechanical forces from human lipoaspirates. Bianchi F, Maioli M, Leonardi E, Olivi E, Pasquinelli G, Valente S, Mendez A, Ricordi C, Raffaini M, Tremolada C, Ventura C. Cell Transplantation. 2013, 22: 2063-2077

一种全新的独创：无酶消化的机械装置可以刺激脂肪组织产生富含周细胞的产品 ----- 发表在高影响因子的<<细胞移植>>杂志。这篇文章是利百健技术的核心。

- Human Stem Cell Exposure to Developmental Stage Zebrafish Extracts: a Novel Strategy for Tuning Stemness and Senescence Patterning. Bianchi F., Olivi E., Baldassarre M., Giannone F. A., Laggetta M., Valente S., Cavallini C., Tassinari R., Canaider S., Pasquinelli G., Tremolada C., Ventura C. CellR4. 2014 February.

人类干细胞与发展阶段斑马鱼提取物共培养：一种新的战略调整和衰老模式----- 发表<<细胞修复更新再生和重新编

程>>杂志。

- Characteristics and Properties of Mesenchymal Stem Cells Derived from Micro-fragmented Adipose Tissue. [Carelli S](#), [Messaggio F](#), [Canazza A](#), [Hebda DM](#), 在 [Caremoli F](#), [Latorre E](#), [Grimoldi MG](#), [Colli M](#), [Bulfamante G](#), [Tremolada C](#), [Giulio AM](#), [Gorio A](#). Cell Transplantation. 2014, May

微小分散颗粒的脂肪组织的间充质干细胞的定性和特征-----
-- 发表在高影响因子的<<细胞移植>>杂志。

- Micro Fractured and Purified Adipose Tissue Graft (Lipogems®) Can Improve the Orthognathic Surgery Outcomes Both Aesthetically and in Postoperative Healing. Raffaini M., [Tremolada C](#). CellR4. 2014 July

微裂缝和纯化脂肪组织移植 (Lipogems®) 可以提高正颌外科美观和术后治疗。----- 发表<<细胞修复更新再生和重新编程>>杂志。

- Lipogems, a New Modality of Fat Tissue Handling to Enhance Tissue Repair in Chronic Hind Limb Ischemia. Bianchi F., Olivi E., Baldassarre M., Giannone F. A., Laggetta M., Valente S., Cavallini C., Tassinari R., Canaider S., Pasquinelli G., Tremolada C., Ventura C.[CellR4](#). 2014 December

利百健:脂肪组织的创新处理方法，可以对下肢慢性缺血增强组织修复----- 发表<<细胞修复更新再生和重新编程>>杂志。

- Dermal adipocytes protect against invasive Staphylococcus aureus skin infection

Ling-juanZhang,Christian F. Guerrero-Juarez, TissaHata, Sagar P. Bapat,

Raul Ramos, Maksim V. Plikus,Richard L. Gallo.Science347, 67 (2015)

真皮脂肪细胞可以防止侵入性金黄色葡萄球菌皮肤感染-----
-- 发表在最高影响因子的<<科学>>杂志。

第四部分：风险分析以及应对措施

风险 1：医疗安全

利百健产品目前在海外已经操作了近 2000 例。全部案例无一病人感染。远远低于中国卫生部颁发的《医院管理评价指南》中对于普外手术感染率等于或者低于 1.5%的要求，前文提过利百健脂肪的基质血管组分(SVF)是一组混合细胞群体，其细胞群体中含有抗炎细胞，所以，此类手术的风险极低。从医疗安全角度来分析风险可控。通俗的说，手术失败的最严重后果也就是，病人对此治疗手段无效，而不会给病人带来任何身体上的伤害或者危险。

风险 2：审批程序

由于目前利百健产品已经在美国 FDA 得到 510K,也就是相当于中国

二类医疗器械的许可，在此之前也得到了澳大利亚，意大利等发达国家的许可。

但此产品必须得到中国相关部门许可后才能被在中国广泛使用。

风险 3：同类技术的市场应用。

干细胞技术目前是一个比较热门的技术，众多机构纷纷斥资进行研究。此项目的风险之一为是否未来或者目前现有技术可以达到相同的治疗效果。

针对此项风险，我们将利百健产品和国内众多的干细胞产品进行了广泛比对，发现利百健产品和其他市面上存在的技术或者产品主要存在两大差异：

- 1) 为自体干细胞，而非脐带血，或其他来源。也就意味着对于患者来说，使用自体干细胞将完全没有“排异”的问题。
- 2) 完全为物理操作，没有任何化学添加，目前市面上很多所谓的脂肪干细胞，实际上是抽脂后，通过实验室的加酶培育，将其原来的细胞诱导称为干细胞，再对人体进行应用，此类技术目前无论是国际上还是国内都严格控制。而利百健产品为完全物理操作，在体外仅进行分离，无任何其他物质添加，整个过程耗时短，术后效果明显。

由此看来，利百健产品和市场相似产品进行比对，拥有非常明显的优势。而且此项技术对于其他疾病的运用，在未来十非常广泛