

视觉中国供图



传统制药技术不具备良好的微观精确控制与空间精准调控能力,药物和辅料在产品中的分布几乎完全通过混合或包衣来控制,难以设计复杂的剂型。而3D打印技术的出现,用数字化设计,为药物速释剂、改良型制剂以及复方制剂的开发提供了新思路。

孙敏捷

中国药科大学药学院博导、教授



三迭纪 T19 或将成世界第二款 3D 打印药物

3D 打印在三维空间重塑药品“灵魂”

◎本报记者 金凤

3D打印牙齿、3D打印关节、3D打印心脏模型……自3D打印技术进入医疗领域,这项技术已

为人类带来诸多惊喜。不久的将来,3D打印药物或许也将走进我们的生活。1月24日,记者从南京三迭纪医药科技有限公司(以下简称三迭纪)获悉,该公司首个3D打印药物产品T19已向美国食品和药物管理局(FDA)提交新药临床试验申请。

原材料的进料、混匀、3D打印和包装全过程中,监测药片的尺寸、结构、重量和含药均匀度,对关键工艺参数、中间体和最终产品进行全过程的实时监测和生产反馈控制。

简洁又灵活的生产工艺,也让降低新药研发成本成为可能。郑敏说,对于部分制药企业来说,大成本的投入,往往未必能获得想要的候选药物。而3D打印技术,可以在创新药的研发早期,快速开发小批量的具有不同释药机理的处方,有助于探索创新药的作用机理并快速筛选出最有效

的剂型。

郑敏介绍,目前默克、阿斯利康、默沙东等国际制药巨头,都在尝试用3D打印技术进行新药研发。

全新的药物剂型结构和制备方法,也给药品的知识产权保护带来了机遇。郑敏表示,在原研药的专利保护失效前,可以通过3D打印技术改进剂型工艺,迭代新的剂型,提高药物产品的疗效、降低副作用,从而延长药物产品的生命周期,在药物专利过期后仍享有市场优势。

数字化设计为药物开发提供新思路

“传统制药技术不具备良好的微观精确控制与空间精准调控能力,药物和辅料在产品中的分布几乎完全通过混合或包衣来控制,难以设计复杂的剂型。而3D打印技术的出现,用数字化设计,为药物速释剂、改良型制剂以及复方制剂的开发提供了新思路。”中国药科大学药学院博导、教授孙敏捷说,3D打印在制药行业的应用,提高了该行业加工流程的灵活性。

“传统的药物加工,要先将粉末制成颗粒再压片。这一过程涉及很多机器、生产线,一条生产线往往几万元,一旦形成了固定的工艺流程,再更换设备,成本很高。但3D打印可以更换模块和程序,原则上每一片药都可以不同。”郑敏说。

3D打印技术适合打印哪些药物?在郑敏看来,“那些需要程序化地控制药性释放,以达到更好疗效的药物更适合3D打印。”

而在孙敏捷看来,需要个性化给药以及对成本不敏感的药物,也比较适合3D打印。

MED技术仅是3D打印药物技术的冰山一角。目前,应用于制药行业的3D打印技术还有黏结剂喷射技术、立体光固化成型技术等。但由于制备方法的特殊性,原材料、过程参数、知识产权等领域还面临技术挑战。

孙敏捷告诉科技日报记者,就材料而言,目前应用于药物制剂的3D打印材料多为聚乙烯醇、聚

乙烯、聚丙烯、聚己内酯、聚乙二醇等经过FDA批准用于临床的材料,但这不能充分满足制剂设计需求,需要通过对材料改性或开发新型材料才能更好地实现个性化要求。

“另外不同技术原理的3D打印机对材料的要求也不同,例如熔融沉积技术需要使用热塑性聚合物挤压的形式制造产品,而立体光固化成型技术的打印材料仅限于光敏聚合物。”孙敏捷说。

药物3D打印时代,如何确保原研药的知识产权也是孙敏捷关心的焦点。“原研药在专利保护期过后,利用3D打印药物可以对原研药进行快速仿制,但目前3D打印技术专利被大公司垄断,层出不穷的3D打印创新发明,是否会让药物知识产权的保护变得更加困难和复杂?”

不过,在郑敏看来,3D打印药物是制药行业未来的发展方向之一。他说:“从整个3D打印药物行业来看,可实现规模化量产的3D打印药物技术依旧是最值得期待的突破。近几年默克和阿斯利康等跨国药企也纷纷开始与3D打印设备公司及高校合作,探索使用3D打印技术制备临床试验药物样品及进一步商业化生产的可行性。”

“目前来看,短期内,3D打印技术要想完全取代传统制药技术是不可能的,但3D打印技术在工业药剂领域的应用有效地推动了给药系统的发展,必将成为未来研究的重要推力。”孙敏捷说。

延伸阅读

引入“替代者”或能使心脏功能恢复

心衰终末阶段的患者其本身的心脏几乎是不会工作的,但在临床上观察到一部分患者在接受人工心脏植入后,自身的心脏可以重新恢复功能。

“这被称为心脏功能逆转性恢复,若患者在植入人工心脏后自身心脏得到康复,医生可将其植入的人工心脏取出,患者自身的心脏将重新开始工作。目前全球这种康复的发生率在10%左右。”王文艳说。

至于为什么会发生这种现象,王文艳告诉记者举了个简单例子:“人的腿骨折了不能行走,可以先用拐杖辅助行走,或许哪天伤骨就会慢慢恢复,而人工心脏就起到了拐杖的辅助功能。原理虽是这样,但心脏是极其复杂的器官,只有少数患者的心脏才会有这样的潜在恢复功能。”

果。”三迭纪创新中心经理郑敏博士告诉科技日报记者,想达到这种效果,需要通过设计药片的三维结构,让药物成分在特定的时间精准释放。

如何让药物在恰当的时机发挥药效,这取决于药物的起始释放时间和释放速率。“起始释放时间可通过调整包覆在药芯外的可溶蚀材料的厚度来控制,而药物的释药速率则可通过改变药芯的几何形状和暴露面积来调节。比如高血压、关节炎等病症,早晨是症状最严重的时期,我们就控制药片的结构,让药物释放后达峰的时间,刚好与发病高峰期吻合。另外,通过一个药片里多个独立腔室的设计,我们可以将不同的释药方式灵活组合,也可以实现复方。”郑敏说,不同的结构设计,可以让药物快速起效并持续发挥作用,提高药物疗效或降低副作用,也可以让患者服药变得更便利,例如原本一天吃3次的药,就可能减少为一天一次。

降低创新药研发成本

将肉眼看不到的各种药物成分变成“听指挥”的精灵指哪打哪,幕后的“魔法师”就是3D打印技术,而“热熔挤出沉积”(以下简称MED)是三迭纪3D打印技术的核心。

“简单地说,就是将粉末状的原料药和高分子辅料混合并软化或熔化成可流动的半固体,通过对温度和压力的准确控制,从喷嘴精密挤出,成为可准确定量的半固体药丝。计算机控制打印平台的三维运动,将挤出的药丝逐层堆积,形成预先

设计好的具有内部三维结构的药。”郑敏说, MED打印机包含多个打印站,每个打印站负责打印药片结构中的一个组分,通过多个打印站的协同配合实现多材料打印,生产出具有特定内部结构的药片。

“从进料到打印成型平均耗时2—6分钟,日产能可达3万片。每个打印站含有多个打印头,目前已经建立了含有32个打印头的打印站。”郑敏说,他们还设计了数据采集与监视控制系统,可以在

“如果要进一步治疗,只有做心脏移植手术。”四川省人民医院心衰中心主任医师王文艳表示,但是目前我国心脏供体稀缺,如果患者想要等到心脏移植或是提高自身生活质量,只能考虑使用“人工心脏”。

人工心脏就像一台抽水机

王文艳告诉记者,在人工心脏移植手术过程中,需要完成开胸、体外循环建立、心尖开口、左室血液泵置入、出入血管对接、血液泵启动转动和泵连接固定等高难度操作。而在心尖上开一个“通道”连接外部,可谓是复杂又凶险。“心脏是有肌肉组织的一个密闭的容器,要把心脏里的血液用泵抽出来,必须要有人工血管插进心脏。在人工心脏移植手术过程中,医生会在患者的心尖开口,孔有4平方厘米的大小。”她说。

“人工心脏实际上就是一个金属机器,它像一台抽水机。抽水机可以把水从这一头抽到那一头,人工心脏的功能与其类似。”王文艳介绍,人工心脏能把患者的血液从心室里抽出来,让其通过管路流向患者的升主动脉,再由主动脉灌溉到全身,从而恢复患者全身的血液循环。

“心脏要维持跳动,需要随时随地都有能量供应,人工心脏也是如此。要保证人工心脏有足够的能量,在患者体内植入电池目前还实现不

了。”王文艳说,人工心脏必须靠外源性的电源供给能量。

人工心脏移植并不是真“换心”

“人工心脏只是替代了心脏供血的功能,并不是把患者的心脏换掉。”王文艳说,与其他的脏器不一样的是,心脏除了泵血功能,还连接着人体内的主动脉、上下腔静脉、肺动脉、肺静脉等,所以它是绝不可能离开患者身体的。

与起搏器、心脏支架不同的是,人工心脏植入患者体内,患者需对其进行特殊管理。

前面提到,人工心脏必须靠外源性的电源供给能量。因此患者需要打开“遥控器”来操作人工心脏。

“‘遥控器’会有部分参数,若患者的文化程度低,不能阅读阿拉伯数字或者字母是绝对不行的。”王文艳说,同时患者要像“侦察员”一样,及时把数据记录下来传递给医务人员,最终由医务人员进行现场判断并根据患者的情况进行相关调整。

那么人工心脏有无使用年限呢?王文艳表示,人工心脏是金属材料所制,而体内的生理变化是千变万化的,放在体内自然也会有耗损的过程。“所以说人工心脏的使用寿命取决于该设备本身材料以及病人自身状态。目前已正式上市的这款人工心脏最长带机记录是10年。”

医疗新干线

我国自主研发新技术 让冠心病诊断实现无创

◎本报记者 付丽丽

冠心病是人类健康的头号杀手,致死率、发病率居高不下。“冠心病之所以致死率高,是因为没有无创、方便、快捷的检测金标准,患者不能实时关注自己的冠脉血管健康,也就不能发现身体异常,及时就医。”1月20日,深圳市阅影科技有限公司创始人张超博士在接受科技日报记者采访时透露,中国是世界上心脑血管病发病率最高的国家,心脑血管疾病患者已达1.6亿人,并且每年还在以400万人的速度增加,平均每分钟就有30人突发心肌梗死。

在美国约翰霍普金斯大学读博期间,张超所在实验室的主研方向就是关于心脏的,他负责的是基于CT影像对心脏和冠脉血管进行血流动力学以及功能学的仿真和判断。这个经历让他看到了冠心病诊断的现实需求。

目前,冠心病的诊断标准为冠状动脉造影显示管腔狭窄50%及以上。但越来越多的临床证据显示,单纯依靠管腔狭窄程度判断心肌是否存在缺血并不可靠。

张超介绍,现阶段冠心病的确诊手段包括数字减影血管造影(DSA造影)、CT造影(CT血管成像/CTA)、冠状动脉血流储备分数测量(FFR测量)等。其中,仅有CT造影为无创检查手段,操作方法简便、安全,但由于图像偶尔会出现伪影,造成偏差;DSA造影虽然对血管形态判断精准,但是一种有创手术,价格昂贵,且无法获得功能学判断的指标;FFR测量是指冠状动脉存在狭窄病变时,血管的最大血流量与假设不存在狭窄病变时所能获得的最大血流量之比,它通过有创手术,把压力导丝送到狭窄病变远端,注射腺苷后测量获得。当FFR小于0.75,则提示存在狭窄导致血管远端血流障碍的情况。

“随着图像处理技术和计算流体力学的发展,无需有创手术,仅仅通过CT造影模型重构,血流动力学仿真FFR值确诊冠心病已经成为现实。”张超说,为此,他和团队研发了CT-FFR技术,兼具冠脉CT造影的无创、简单、安全与FFR值测量的高精度,目前相关临床试验已接近尾声。

首都医科大学附属北京安贞医院心内科主任医师曾勇认为,该技术可以让医生不再需要手动标注,依靠个人经验判断病人血管狭窄程度,而且实现了全自动化,几分钟之内就可以完成检测,对均衡医疗资源、提升区域医疗水平意义重大。

云南开出首张 全国三甲医院运动门诊处方



昆明医学院第一附属医院开出首张全国三甲医院运动医学门诊处方 受访单位供图

科技日报讯(记者赵汉斌)记者1月15日从昆明医学院第一附属医院(以下简称昆医大附一院)了解到,经中华运动康复教育学院批准,中华运动康复教育学院云南分院在该院成立。当天上午,医院启动了医体融合中心及运动健康门诊,并开出首张全国三甲医院运动医学门诊处方。

这名被开方的患者心肺耐力和平衡能力稍差,肥胖,运动不足。门诊专家建议他每次慢走5分钟做热身运动,然后连续快走30分钟,再做5—10分钟的减速慢走、拉伸等整理运动,恢复至平静呼吸和心率。如此每周运动5—6次,前四周的活动为中等强度下限,靶心率为每分钟126—140次。

中华运动康复教育学院副院长、昆医大附一院运动医学科主任李彦林教授介绍,为落实《“健康中国2030”规划纲要》,主动适应人民健康需求,中华运动康复教育学院云南分院决定在昆医大附一院率先成立“医体融合中心及运动健康门诊”,围绕“健康中国”主题,融合体育科学的理念与现代医学理念、运动处方与医学治疗、体能测试技术方法,打造“医体融合”新型健康管理示范模式,推动体育产业与健康产业对接融合。

李彦林表示,在医院里有一种处方开的是药,开的是运动方式,明确如何运动、运动多长时间,旨在用健康的运动方式来防治疾病。通过一系列运动相关检测,由运动医学专家解读结果并制定个性化运动处方。临床医生根据参加运动者的体能水平和健康状况,以处方形式确定其活动强度、时间、频率和运动方式,故称为运动处方。

运动处方主要解决糖尿病、肥胖、骨质疏松症、高血压、癌症等广大患者因运动不足产生的“富贵病”“文明病”,使这些疾病通过适当运动得到有效缓解和治疗,其作用在国际上已得到公认。



国内首例商用人工心脏 受访单位供图

国内首例商用人工心脏 受访单位供图