3D 打印药物的进展

通过 3D 打印，我们有希望根据每个患者的需求量身定制药物——然而，3D 打印制药的发展依然停滞不前。目前，3D 打印药物还只是一个未来的愿景，如何实现它的广泛应用？有许多大型药企和科技创新公司都正在探索这个问题的答案。

文 /Anke Geipel-Kern

2015 年，美国食品药品监督管理局（FDA）批准了第一款 3D 打印药物 Spritam，用于癫痫病的治疗，这引起了巨大的反响。毕竟用打印机制造药物听起来如此诱人：它可以按实际需求为每个患者单独提供合适的药物。曾有市场观察人士预测，制药生产将就此迎来巨大的转变。GPP Support 公司的管理合伙人 Patrick van Oirshot 也曾在国际制药联合会的一次线上会议上表示，预计到 2021 年 10 月，市场上将会有更多获批的 3D 打印药物出现。然而，多年过去了，3D 打印药物的繁荣并未如期到来。

为什么 3D 打印制药还没有开始?

为什么曾经备受赞誉的新技术没有像预测的那样发展壮大呢？它遇到了哪些障碍？3D 打印在制药行业究竟都有哪些值得应用的领域?

这些问题的答案，默克公司在德国达姆施塔特市的专家非常清楚。制药行业是一个受到高度监管的行业，对于 3D 打印这样一种陌生的技术，监管机构一般持谨慎态度，并会提出很高的要求。Simon Geissler 博士是默克公司的药物交付和创新总监。他领导了一个团队，研究新型药物制造技术的适用性，他们将 3D 打印视为未来最有前景的技术之一。

他的同事 Thomas Kipping 博士是默克公司的一名药剂师，也是药物载体方面的负责人，他的团队正在研究可以将药物运输到作用部位的技术和助剂。他解释了为什么在很长一段时间内 3D 打印制药进展缓慢：“与传统的药品生产不同，在 3D 打印领域我们无法接触到很多的设备供应商，一开始能够合作的伙伴就是有限的。因此我们同时要在公司的内部以及外部建立起一套专有的技术知识体系。”所有这些都需要制药企业和技术供应商付出相当大的开发投入。然而他们中的一些公司仍处于初创阶段，主要由风险投资提供资金。

所以，截至目前为止，Spritam 仍是唯一一种获得上市许可的 3D 打印药物。它引起的轰动很容易让人忘记，这种癫痫药物与定制药物本身其实并无关系。Aprecia 公司的初衷是研制出一种能在口腔中迅速分散并含有高浓度活性成分的药物。在 Spritam 生产中运用的专有的 ZipDose 技术是一种“粉末结合工艺”。在这种工艺中，粉末颗粒在 3D 打印机中层层堆积，最终成型。Aprecia 在官网上宣传的这种商业化的工艺是药物生命周期管理框架内的一种替代制药方式。

3D 打印制药的先驱：Aprecia 和三迭纪

位于中国南京的三迭纪医药科技有限公司（简称“三迭纪”）也在探索新的制药技术。这家成立于 2015 年的公司开发了热熔挤出沉积（MED）工艺。三迭纪在官网上解释说，通过使用这种 3D 打印技术，他们可以开发出传统剂型难以实现的新配方。

目前，FDA 已批准三迭纪对 3 种药物进行临床试验。它们分别是用于治疗类风湿性关节炎的 T19、用于心血管疾病治疗的 T20 以及治疗溃疡性结肠炎的 T21。三迭纪正在大力推进其 MED 工艺，自 2022 年夏天以来一直与礼来中

本文作者系本刊德文版副主编。

国保持合作，以研究助剂和工艺参数对药物稳定性和释放行为的影响等重要课题。

Patrick van Oirshot 评价说，Aprecia 和三迭纪两家公司的努力肯定会有助于让 3D 打印为监管机构所接受。

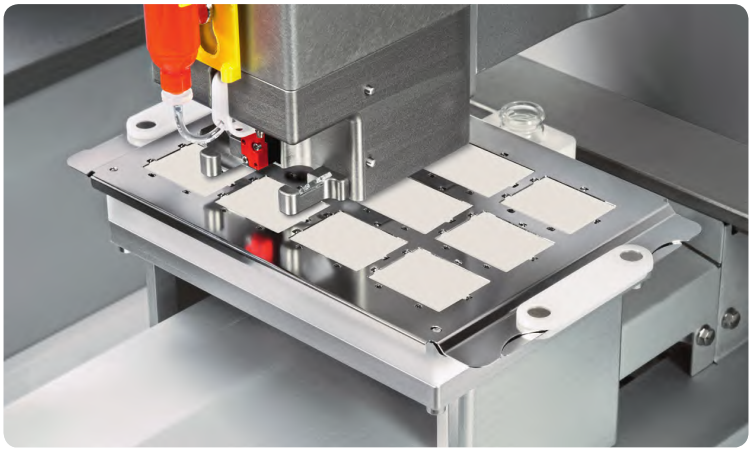
谨慎的制药行业

总体来说，制药行业对 3D 打印持谨慎态度。相关的研究活动和合作信息流传得很少。不过达姆施塔特市的默克公司还是对这一技术表现出了浓厚的兴趣。药剂师 Thomas Kipping 解释道：“我们发现药物 3D 打印具有不小的应用潜力。因此我们正在密切关注这项技术。”自 2017 年以来，达姆施塔特的工作人员一直致力于 3D 打印的研究，他们正在从两个方面切入研究。一方面，Thomas Kipping 已经开发出一种新的药物助剂。它可以通过优化分子的两亲性来提高难溶活性物质的溶解度，并提高聚合物的两亲性能。因此，它非常适合 3D 打印的热挤压工艺。另一方面，Simon Geissler 对 3D 打印的一些实际应用更感兴趣。例如，在临床试验中用 3D 打印药物可以获得更大的灵活性，使药物形式和给药间隔能够更快速地适应研究设计。

不过以上这些技术还是存在局限性。Thomas Kipping 认为 3D 打印必须很明确地确定其应用领域，并且充分发挥出它的附加值。两位专家一致表示，溶解度显然是一个突破口。因为研发管线中的大多数活性物质表现出相当低的溶解度。但仅凭这个原因，3D 打印制药还不足以得到进一步的发展。

制药行业正向着去中心化、定制化、可持续性以及数字化的趋势发展。而 3D 打印药物具有按需制造的可能性和在当地分散制造的潜力，因此受到了 Thomas Kipping 的特别关注。目前，整个行业正在积极探索新的制药生产方案，3D 打印制药是其中一个比较有竞争力的候选者。然而，尽管人们对未来充满憧憬，但总体态度还是比较谨慎的。

广告



Dihesys 制药打印机：图中是 2D 打印的口服分散薄膜

积极的科创公司

不过，也有为数不多的致力于 3D 打印的科技创新公司抱持着更为积极的态度。2017 年成立的总部位于德国耶拿市的初创公司 Laxxon Medical 正在探索更好、更快、更具成本效益的解决方案。由首席医疗官 Achim Schneeberger 领导的团队开发了一种 3D 丝网印刷工艺。该工艺生产的药物以英文缩写“SPID”命名，进行营销，适用于研发中的小批量生产。

总部位于德国乌尔姆市的初创公司 Di-hesys 的负责人 Markus Dachtler 也坚信 3D 打印技术具有颠覆性的力量，并希望通过这一新技术围绕患者建立一个完整的生态系统。此外，拥有 3D 打印机“M3DoMaker”的英国公司 FabRx 也在参与 3D 打印制药的研发。该公司在西班牙圣地亚哥德孔波斯特拉大学医院进行了可行性研究，证明了其适用性。

德国海德堡大学附属医院的首席药剂师 Torsten Hoppe Tichy 博士是 3D 打印的先驱之一。他对这项技术充满热情，但依然做出了较为冷静的分析：“我们目前了解到的每一种 3D 打印工艺都经过了制药公司的测试。我们必须非常清楚地告诉大家，所有这些工艺都仍处于起步阶段。”

3D 打印的真正潜力在医院显现

Torsten Hoppe Tichy 更为关注的是 3D 打印技术给患者就医体验带来的改善，而不是它对制药行业和商业模式的颠覆。这是因为医院药房的压力很大。他解释道，在海德堡的 140 名员工每年需要生产多达 90 000 种细胞抑制制剂，约 60 000 粒胶囊和经常用于儿童的口服溶液。并且有个别患者，尤其是儿童需要量身定制的特殊配方。

“所有这些都需要花费大量的时间，并且负责生产的制药技术助理也越来越稀缺。因此，我们正在非常仔细地考虑在哪里以及如何实现自动化。”Torsten Hoppe Tichy 解释道。因此，对他来说，3D 打印制药是达到目的的一种手段。他的目标之一是在海德堡建立一个打印中心。该中心不仅在德国全国范围内联网，打印用于面部和颌面外科的假肢，以及在剂量和摄入量上适应小众患者需求的药物。这一计划已经开始在实行了，自 2021 年以来，海德堡大学附属医院购置了一台来自初创公司 Dihesys 的制药打印机，其工作原理类似于喷墨打印机。“墨水”中含有溶解的药物成分。它会由制药印刷机涂抹在跟邮票一样薄的薄片上。该薄片会自行溶解在患者口腔中，因此被称为口服分散膜。

研究表明：可行

Torsten Hoppe Tichy 说，2D 打印工艺在口腔分散膜的生产上应用得非常好。2022 年秋天，海德堡团队发表了一项研究。他们首次研究了 2D 打印生产的安眠药咪达唑仑的药代动力学基础。口服分散膜是否能够作为一种给药形式？药物通过口腔黏膜的吸收情况如何？它有多少进入了血液？可用的最小剂量是多少？研究结果解答了这些疑问。

正如研发中经常出现的那样，危险潜伏于细节之中：“墨水”的粘度必须与打印头相匹配。口服分散膜只能吸收有限剂量的活性成分，所以两者必须协调一致。活性物质必须是可溶的，即不得超过规定的分子大小。因此，Torsten Hoppe Tichy 预计需要为不同的个体患者制剂准备不同的打印方法。“没有一部打印机可以适用于所有情况。”他总结道，“每种方法都有其优点和缺点，因此保证技术的开放性极为重要。”

这些技术什么时候可以投入大规模应用？默克公司的两位专家认为，传统片剂生产并不会很快面临竞争。而海德堡的药剂师 Torsten Hoppe Tichy 的目标是在三年后——他退休之前——在医院药房投入一台可以提供少量药物的 3D 打印机。