

藥品量身立體印製

鄭匡善

醫生可針對患者身體現況和罹病特性規劃適當的藥品，再委由藥師利用立體印表機印製，這藥品就可憑藉特殊外形和內部結構，在患者體內適時釋放出最佳劑量以產生最佳的療效。

立體印藥的便利

「啥？擅用立體印表機印製藥可能被罰錢甚至坐牢！」先前世界各地媒體都大肆報導，全球第一款利用「立體印表機」印製的「癲癇」用藥錠已獲美國官方核准，於西元 2016 年初上市，部分媒體甚至喧嚷患者可以在家「自己做」。其實，限於各國法令，這一夢想恐難實現。但就算法令許可，以「自己做」的方式印藥也有諸多技術上的困難，恐非想像中的簡易。

根據各種不同領域專家的研究，提出了所謂「個人化醫學」的概念，那就是：適當的醫療必須先對患者的基因等個人化特質詳加診斷，再針對所罹疾病的特性給予不同劑量甚至不同種類的藥品。

為此，世界各地的研發團隊投資了大量的時間和金錢研發立體印表機印藥的技術，期盼能夠印製特殊結構和成分的藥錠，使其適用於患者的性別、年齡、體重和基因，以及疾病的種類和「期程」的個體差異。簡單說，就是希望能印製出為每一個患者量身打造的「個人化藥品」。



全球首例以立體印表機印製，並已獲得美國官方核准上市的癲癇口服藥錠的外觀。（圖片來源：Associate Press, FDA approves first 3-D printed drug, New York Post, 2015/08/03, <http://nypost.com/2015/08/03/fda-approves-first-3-d-printed-drug/>）

研發立體印表機印藥的技術，
是希望能印製出為每一個患者量身打造的「個人化藥品」。



藥品的「劑型」種類繁多，如藥水、藥粉、藥錠等。（圖片來源：種子發）

藥錠的優點

藥品的「劑型」有許多種類，如直接注射的針劑，或者口服的藥水、藥粉、藥錠等。

倘採用的劑型是藥水或藥粉，後者因容易受潮而不便保存，至於前者服用時，患者必須目測藥瓶或量杯的刻度小心飲用，也很不方便。因此最便捷可靠的方式，還是用機器把適量的藥品製作成藥錠吞服。

藥效釋放速率

藥錠的成分含有具療效的主成分和不具療效的輔助成分，主成分由「活性劑」構成，副成分由「賦形劑」構成。藥錠進入體內後，活性劑要先從錠體分離，並且被身體吸收與輸送進入血液中成為「游離型式」或「自由型式」以發揮藥效。賦形

劑包括各種無療效的副成分：如藥錠表面著色以協助使用者分辨的「著色劑」、遮掩活性劑或賦形劑令人不快的氣味或口味以利患者服用的香料或「甘味劑」、黏結藥錠各組成成分的「黏結劑」、促進藥錠在患者體內的「崩解」以釋放活性劑發揮藥效的「崩解劑」等。

適當調整賦形劑的組成比例，例如崩解劑、黏著劑等，會影響藥錠進入患者體內後釋放活性劑的速率。此外，藥錠的形狀和「表面紋理」或「表面粗糙度」也會影響活性劑在患者體內的釋放速率。

藥錠由口腔進入人體消化道，在不同部位如胃袋、腸道等，其表面會與各種消化液接觸而崩解。顯然，和消化液接觸的總表面積越大，釋出活性劑的速率越快，而表面越粗糙的藥錠會有較大的接觸總面積。

立體印表機易於設定以印製各種特殊結構、形狀和表面紋理的藥錠。

印製的藥錠

立體印表機因易於設定以印製各種特殊結構、形狀和表面紋理的藥錠，使立體印表機印製的藥錠藥效優於傳統方式所製者。

以立體印表機印藥的過程 操作人員可以根據設計規格在承載盒內鋪上一層「粉末」，再用「壓錕」桿平粉末表面。然後利用可進行二維移動的「噴射頭」，根據藥錠的設計移動到粉末表面設定的位置，再噴射含有藥劑和黏結劑的混合液體，並使粉末膠結為固體。

在完成粉末表面所有指定位置的噴膠凝結動作後，裝載粉末的平台會再下移一指定的距離，使承裝粉末的承載盒空出和先前粉末層同樣高度的空間，再補上新的一層粉末。接下來，重複先前噴射頭噴膠的過程，直到整個立體藥錠黏結完成。

製造含各種成分的藥錠且能著色 一般印表機都能印出各種色彩的平面圖案，而其中一種技術就是利用噴射頭噴射不同色彩的墨水在紙面上，同樣的設計思維也引用到立體印表機的印藥過程中。

立體印表機裝設有多個噴射頭，可讓不同的噴射頭噴灑含有不同活性劑的藥水至粉末進行膠結，使印製的藥錠可以內含不只一種活性劑，藥錠因而具有多種療效。相同地，藥錠除了活性劑以外的多種賦形劑，也可以利用多噴射頭的方式由同一台立體印表機透過相同的製程添入藥錠。至於色彩，只要在噴射的藥水中添加適當的著色劑就可以了。

製造各種外形和結構的藥錠 從前述製藥程序可見，藥錠的「內部」結構在印製過程中其實是暴露在外面的，隨著印製逐步完成，才逐漸被藥粉構成體所覆蓋。這就是為什麼立體印藥技術比傳統製藥技術更容易製造具有複雜內部構造的藥錠的原因。

就藥錠的藥效而言，內部具有特殊構造的藥錠能在患者體內產生遠比傳統製法的藥錠更為複雜多變的活性劑釋放速率。因為藥錠在表面初時逐漸崩蝕之際，其內部就會露出成為新的表面。藥錠表面不同的細緻結構能影響其崩解速率，從而影響活性劑的釋放速率。因此，以立體印表機印製的藥錠不但可透過表面紋理影響崩解速率，更可透過內部細緻結構對崩解速率持續產生影響。

雖然傳統製藥方法也有各種技巧可以加工藥錠表面產生紋理，但是對藥錠內部的精細構造就較難著手了。這點可從雕塑藝術品做直觀的比對而理解，要對一整塊木頭或石頭的表面雕花，雖比較費工，卻並非不可能，但是雕花要雕到整塊木頭或石頭內部，就有點難度了。大家可以由博物館、美術館，或者珠寶精品店裡所看到的立體雕工「美術品」甚至「藝術品」得到證實。

但把這類精工技術用在為治病而服用的藥錠上就不太實際了。一口吞吃一顆「藝術品」藥錠，聽起來很浪漫，但是一則恐怕製藥成本降不下來，再則恐怕打造一顆「藝術品」藥錠所耗的時間甚久，會使患者等不及。

立體印藥技術相對於傳統製藥技術，更容易製造具有複雜內部構造的藥錠。



老年人肝臟的代謝解毒功能會因老化而減低，適用藥品劑量的多寡也會因人而異。（圖片來源：種子發）

立體印藥可酌量給藥

根據常識，男人和女人的生理代謝情況不一樣，特別是孕婦，在藥品的服用上更需要特別小心。不同年齡的患者對於藥品的敏感度也有差異，例如，嬰幼兒對增加心肌收縮力以改善心臟衰竭的毛地黃類的藥品敏感性較低，而老年人對嗎啡等中樞神經系統抑制劑的敏感性就較高。

另外，由於遺傳特性的差異，不同的人罹患同樣的疾病，痊癒的速率也有快慢之分。就算是同一父母所生的兄弟姊妹，也會因為基因不同而有不同的抵抗能力。

基於同樣的理由，不同的人服用同樣的藥品，藥品進入體內後被代謝與輸送到身體各處的狀況有所不同，而把藥品排出體外避免累積的能力也不同。例如，老年人肝臟的代謝解毒功能會因老化而減低，腎臟也隨年齡增加而導致把藥品排出體外

的能力降低，凡此都會影響不同患者罹患同一種疾病時適用藥品劑量的多寡。

何況同一患者的病況也會隨著治療而變化，最好的情形當然是病況日漸減輕而趨向痊癒。在痊癒的過程中，對於藥品的劑量也許會有逐漸減輕的需求。然而，傳統藥廠印製藥錠時，必須先根據設定好的藥錠大小與外形打造製藥所需的模具，然後根據標準化流程製造。顯然，這種傳統製藥方式不可能彈性地根據患者的需求而印製恰當藥量的藥錠。

或許有人會說，藥廠製藥時做大顆一點就好了，這樣給病人使用的時候，只要從藥錠掰下適用的量。問題是，要想徒手準確地掰下需要的藥量並不容易。即使是透過工具輔助切割，恐怕也不是容易的事。為了解決前述種種麻煩和困擾，就有利用立體印表機準確地針對每個患者印製適合其需要的個人化藥錠的利基產生。



藥錠有容易保存、準確定量等優點，但有些患者可能受疾病影響而有吞嚥障礙。（圖片來源：種子發）

醫師在診察患者個人特性和病況之後，可以變化處方箋彈性調整活性劑和賦形劑的比例，再由藥師依循處方箋操作立體印表機印製藥錠，並交予患者和指導用藥。罹患相同疾病的不同患者在領到的個人化藥錠外觀上可能看不出差異，藥錠的總重量可能也相同，但其實藥錠內活性劑含量可能不同。

指定特殊藥效釋放效果

吃藥治病有賴藥劑發揮藥效，但並非藥劑吞入口中後隨即生效就是最好的，仍需經醫師診察及視個別患者病況需求而定。因此對患者個人化藥錠的成分、形狀等進行特定的設計，便可以產生諸多變化。以下介紹幾種實用的藥錠設計。

易吞嚥的速溶藥錠 固然藥錠有容易保存、準確定量等優點，但有些患者可能受疾病影響而有吞嚥障礙。此外，有些年齡較小的患者對吞嚥藥錠並不熟練。倘若藥錠不需吞嚥而僅含在口腔內，諸如舌下部位，就可迅速崩解而釋放活性劑，則對前述類型的患者是功德一件。

前面已提到藥錠釋出的活性劑速率與許多因素有關，如賦形劑內含的崩解劑和黏結劑的百分比、藥錠表面紋理和粗糙度、藥錠形狀等。

最近廣為全球新聞報導的，以立體印表機列印且已得美國官方核准上市的癲癇口服藥錠，就是特別針對兒童、老人和「吞嚥失常」的患者設計的。這種藥錠表面較一般更為「毛糙」，因為和外界有更大的接觸表面積，所以更易溶解。

抵抗胃酸治療胃病 學術界常以氫離子的濃度估計「酸鹼值」，由於有胃酸分泌，因此胃部的酸鹼值約為 1.5 ~ 2.0。在這強烈的酸性環境中，許多物質會受到嚴重的侵蝕；當胃部有毛病而須以藥品治療時，就需確保藥錠有足夠的「胃部持續性」，以使其在離開胃部之前能發揮足夠的療效。不過，若藥錠未能被胃部消化或吸收殆盡，還須避免它們在胃部之後的消化道如小腸和大腸中才被吸收和釋放藥效，而不當地影響到患者的健康。

除了胃以外，其他消化道的酸鹼值，口腔約為 6.3 ~ 6.8、小腸約為 6.9 ~ 8.5、大腸約為 5.5 ~ 6.8。因此，醫師可選用特別容易和胃液反應而崩解的賦形劑，讓藥錠適時在胃部達到療效。

醫藥界還發現，增加藥錠在胃液的「浮力」，也有助於延長其滯留於胃部以持續發揮療效的時間。對此，以立體印藥術製造的藥錠除了能像傳統製藥般在藥錠中添加有助浮力的成分外，尚可印製多孔的疏鬆錠體以增加浮力。

延遲生效醫療腸道 若患者大腸（或稱結腸）需要治療，但是藥錠從口腔服用後，需要經過咽喉、食道、胃和小腸才能抵達患部。若在抵達大腸之前，藥錠就釋放出活性劑，不需治療的部位就會吸收了一堆藥劑，等到了真正需要治療的大腸部位時，剩下的劑量恐怕就不足以治病了。

當然，患者或許可以多吃幾顆藥，或者吃大顆一點的藥錠，就能確保還有足量的藥劑。可是，藥劑是有毒性的，沒病的部位暴露在不必要的藥劑之下，難保不受傷害，且暴露的量越多，受害程度恐怕越大，遑論體內負責解毒的肝臟與排泄器官的腎臟會因而承受更大的工作量與潛在毒害。

欲使藥錠抵達結腸才發揮療效的一個方式，是在設計藥錠的成分時考慮到消化道各部位的酸鹼值差異。另外，可以利用立體印表機印製有「夾心」結構的藥錠，並選用適當種類和厚度的賦形劑包覆活性劑，使藥錠內藏的活性劑在抵達大腸時才釋放並發揮藥效。

因為立體印表機能夠根據設計而印製具備各種成分以及有特殊內部結構與外部造型的藥錠，醫師若能善用這一特性，於診察患者特定遺傳特質和病況特性之後，設計傳統製藥技術無法或難以製成的特殊個人化藥錠，將使患者獲得更好的醫療利益。

鄭匡善

《醫學物理》期刊副編輯
