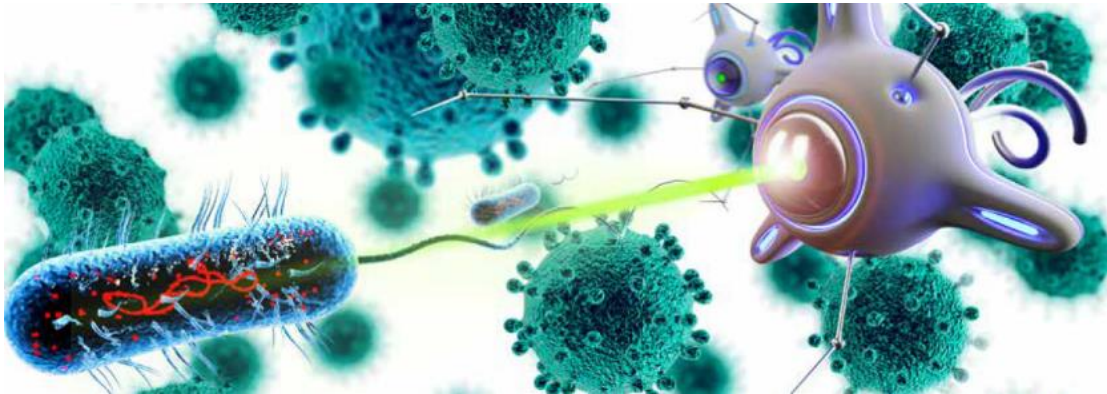


Nanotechnology 奈米科技

奈米科技如何影響醫療器材行業的未來？



在基礎科學方面，奈米科技現在已經是一門成熟的學科。20年前在創業募資時許多人聲稱的目標，現在已在大多數的應用領域實現，尤其在醫學和醫療保健領域的應用。但在過去15年裡，受限於法規、專業和公眾的接受度、以及公共和私人投資等方面，還是歷經了一些教訓。

首先，我們先定義「奈米科技」一詞。就尺寸而言，這意味著至少一個或多個維度是涉及1至100nm之間的尺寸。採用這種尺寸是出於實用原因而非純粹的科學原因。隨著尺寸的縮小，材料會逐漸顯現其光學、電學和機械的新性能。材料表面的原子數相對於內部的原子數增加，而且小型粒子通常更具反應性。由於尺寸遠小於細胞，因此也可能出現新的生物功能，進而出現令人興奮的新醫療應用。

那麼，未來幾年的情況又會如何發展呢？為了說明，我們將醫療器材分為五個主要類別並逐一檢視之：醫學影像增強；藥物輸送載體；用於功能性塗層的奈米材料；利用其小尺寸和特性的醫療用奈米材料；以及運用奈米微粒的生物感測器。雖然每個類別都有一些新問題，但也有一些適用於所有領域的共同主題。以下摘要描述這些共同主題、觀點和各領域裡的機會。

第1部分：醫療器材行業的未來發展

A. 醫學影像增強 (Medical image enhancement)

奈米微粒可以設計來增強各種成像方式的對比度。例如，奈米微粒可以與特定疾病的分子結合，進而附著在要觀察的細胞和組織上。因此，可以使用高原子序材料製成的奈米微粒來增強 X 光影像的對比；以超順磁性粒子 (superparamagnetic particles) 來增強 MRI 影像的對比；以螢光奈米粒子或表面電漿子共振粒子 (surface plasmon resonance particles) 來增強光學影像；或以奈米微氣泡來增強超音波影像。要實現以上效果的基礎，是在良好控制的條件下製備粒子，並透過適當的設計連結奈米微粒和所要觀察的疾病狀態。

B. 藥物輸送載體 (Drug delivery vehicles)

使用前面敘述的方法，也可能將藥物精確定位到特定部位。在這種情況下，有許多可能的方法能讓奈米微粒攜帶有效的藥劑量。藥物可以包含在微脂體 (liposome) 中，並在到達目標位置時才釋放出來；藥物分子可以含在奈米二氧化矽或聚合物的多孔基質內，並直接滲入目標位置；藥物也可以包附在奈米微粒周圍，引導到目標位置後再以某種方式 (可能使用磁場或電場) 觸發。在這個領域裡，有兩個特別具有挑戰性的議題。其一，與高滲透長滯留 (EPR) 效應有關，可以將奈米微粒設計成合適的尺寸，以便它們進入並滯留於腫瘤中 (被腫瘤的滲漏脈管捕獲) ；但這種新的標靶方法也引發科學家對其捕獲率或「粘附率」的普遍質疑。其二，是設計出能穿過血腦屏障的藥物和治療神經疾病藥物的可能性。

C. 用於功能性塗層的奈米材料 (Nanomaterials for functional coatings)

奈米微粒在診斷或治療的新應用中，「功能性塗層」扮演著關鍵角色。植入物 (implants) (例如導管) 即使只是暫時性的植入人體也可能引發許多問題，例如生物不相容、感染、機械磨損等。現在，我們可以設計奈米塗層材料來降低大多數的風險。例如，可以設計用於導管和支架等的主動和被動抗菌塗層；可以用奈米塗層來保護假肢關節和活動部件，以減少摩擦和磨損；和設計可以被再吸收到軟組織或硬組織中的塗層。在更實用的層面上，越來越多的證據顯示：具有抗菌性能的奈米微粒可以設計成表面塗層，使用於長板凳、手把握柄、鍵盤等，並且可以立即應用於診所和醫院。

D. 醫療用奈米微粒 (Therapeutic nanoparticles)

在不直接施用藥物的情況下，我們也可以設計有醫療效果的粒子。大多數採用的方法是，讓這些粒子在局部範圍產生自由基或高能電子來殺死特定類型的細胞。這其實是現在用於治療皮膚癌的光動力療法 (photodynamic therapy) 的延伸。但將這些粒子局部注射到腫瘤中，並使用 X 光來刺激活化

自由基，就可以大大提高放射療法的功效。另外一種治療病變組織的可能方法是，將奈米微粒設計成可以在無線射頻場 (radiofrequency fields) 或紅外線下升溫，進而產生局部熱量，來破壞病變組織。

E. 使用奈米微粒的非原位生物感測器 (Ex situ biosensors that use nanoparticles)

這類應用的廣泛程度遠超過許多人的認知。例如，眾所周知的妊娠試驗裝置現在可以使用金奈米微粒，儘管較早期的試驗裝置是以藍色乳膠微粒為基礎。還有幾種類型的光學感測器也依靠奈米微粒來「捕獲」分子，並透過折射率、光學吸收或拉曼增強 (Raman enhancement) 的變化來偵測它們。更有一些類型的電化學和電阻抗感測器，也透過奈米微粒高表面積的氧化還原或電阻抗行為來捕獲和檢測特定的分析物。

第 2 部分：奈米材料、標準和歐盟醫療器材法規

前面所描述的大多數概念都需要我們對人體內粒子的命運和構成粒子的成分有深入的了解。在這方面，我們還需要做一些研究；不過，在過去已有一些詳細的材料試驗幫我們建立了相當紮實的基礎。目前，人們對化學成分和粒子在體內的排泄和留存已經有相當的了解，雖然還欠缺某些重要知識，特別是關於奈米微粒的捕獲、留存與粒子尺寸的關聯性，以及表面化學。當附著於細胞和組織時，後者對粒子的行為具有深遠的影響。要能應用前面概述的許多令人興奮的新概念還有賴詳細和精心設計的試驗。目前科學家覺得，如果他們能夠設計出奈米微粒來攜帶已經受批准的藥物，那麼就能適用「醫療器材」的監管規則，而不是採用更嚴格的新藥試驗。但是，這種觀點很值得懷疑！因為監管機構希望看到新應用已經被充分了解的證據，特別是藥物載體在使用後會發生的種種情況。目前，有兩個主要監管機構正在處理這些問題。在美國，食品藥物管理局 (FDA) 會隨著新證據的出現，不斷更新和發布其指南於 <https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/Nanotechnology/ucm301114.htm>。在歐洲，歐洲藥品管理局也採用了類似的方法；顯然，他們與美國有很多共識，所以採行的方法也就大同小異。歐洲藥品管理局的最新政策公布於：<http://www.enatrans.eu/public/services/ecosystem-of-nanomedicine/ecosystem-for-nanomedicine>。

現在，新醫療科技的設計者更需要結合多門學科，並與擅長在符合優良製造規範 (GMP) 的條件下擴展新產品的工程師合作。現在也已經可以為此領域的創新定義出明確的路線圖，並在發展的早期階段就鑑別出未知的風險。這些都有助於定義標準和協定，以供奈米科技應用於醫學和醫療保健之需要。

在這裡我們想傳達的主要觀點是，奈米醫學所承諾的「革命」不會像許多學術界的科學家所希望或所預測的那麼快速降臨。整個過程需要相當長的時間，可能得至少花上 10 到 15 年。

歐盟 MDR 和 IVDR

2017/745 歐盟醫療器材法規 (MDR) 於 2017 年 5 月 25 日發布，在 2020 年 5 月 26 日正式實施前有三年的過渡期。由於醫療器材使用奈米材料的風險和益處仍有「科學不確定性」，所以對此提出了比較具體和具規範性的要求。MDR 中奈米材料的定義與 2011/696 / EU 的定義是一致的；但是，第 3 條允許根據技術和科學的進步來修改定義。MDR (第 2 條) 還包括奈米微粒 (nanoparticles)、奈米粒子團 (nanoagglomerates) 和奈米聚合體 (nanoaggregates) 的定義，並與 PAS 71:2011 一致。

MDR 的附錄 I「一般安全和性能要求」(general safety and performance requirements, GSPR) 第 10.6 項包含了製造商必須解決的與化學、物理和生物特性相關的特定要求，同時對於其尺寸為可在病患或使用者的體內釋放的粒子，特別是奈米材料，製造商必須透過設計和製造流程來降低相關風險。含有奈米材料的醫療器材需要將此要求納入風險管理的過程中，同時，在臨床前評估時也需要驗證與此 GSPR 相關的風險控制。

MDR 中還有一個新的分類規則 (附件 VIII 中的規則 19)，涵蓋採用奈米材料或由奈米材料組成的醫療器材，分類元則取決於內部暴露的風險高低：

- 第 III 類：高/中等暴露可能性 (Class III High/medium potential of exposure)
- 第 IIb 類：中等暴露可能性 (Class IIb Medium potential of exposure)
- 第 IIa 類：可忽略的暴露可能性 (Class IIa Negligible potential of exposure)

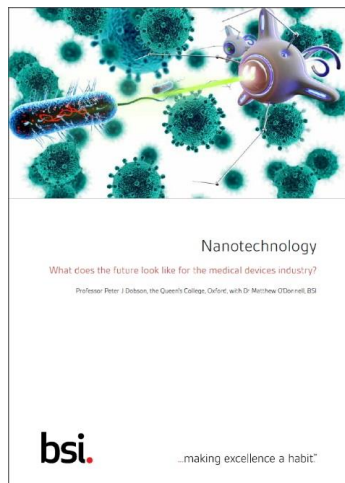
這些暴露層級都需要製定指南、標準和/或通用規範來定義之，以使製造商能夠對含有奈米材料的醫療器材進行分類。

» 摘要

- 奈米科技可用來設計新型醫療器材
- 使用奈米微粒是實現醫學影像增強的新方法，以提升影像對比度

- 可以開發出藥物輸送、治療和抗菌作用的新方法
- 塗層可以經過設計來改善生物相容性
- 市場上有許多含奈米材料的醫療器材（涵蓋所有分類和技術）
- 全球各地的監管機構已意識到含奈米材料的醫療器材已越來越普遍，正在評估其風險並制定相關法規
- 針對包含/產生奈米材料的器材，需要考慮和評估其風險
- 現有「最先進」用於宏觀材料（macro materials）的材料性質與特性量測技術（化學、物理、生物）可能不適合納米材料

» 完整內容詳見 BSI 白皮書：



《Nanotechnology：奈米科技如何影響醫療器材行業的未來？》

本白皮書由英國牛津大學皇后學院的 Peter Dobson 教授和 BSI 牙骨科技術團隊經理 Matthew O'Donnell 博士共同撰寫，探討奈米材料在醫療器材行業的應用。文中將醫療器材分為五個主要類別並逐一檢視：醫學影像增強；藥物輸送載體；用於功能性塗層的奈米材料；利用其小尺寸和特性的醫療用奈米材料；以及運用奈米微粒的生物感測器。雖然每個類別都有一些新問題，但也有一些適用於所有領域的共同主題。以下摘要描述這些共同主題、觀點和各領域裡的機會。

[點此下載白皮書>](#)

BSI 專家 Matthew O'Donnell 博士也曾在[網絡研討會 \(webinar\)](#) 分享奈米材料應用在醫療器材中的重要性。更多資訊請造訪 [BSI 官網奈米材料專頁](#)。

- [洽詢 BSI](#) | [稽核驗證](#)、[產品測試](#)、[BSI 訓練學苑](#)、[VerifEye 認證平台](#)、[BSOL 標準資料庫](#)