

Перспективы фарминдустрии: аддитивное производство средств целевой доставки препаратов

Хессика Мансилья-де-ла-Круз

Научный сотрудник, jessica.mancruz@gmail.com

Марисела Родригес-Сальвадор

Профессор, marisrod@tec.mx

Школа технологических и естественных наук Монтеррейского технологического института (Tecnológico de Monterrey), Av. Eugenio Garza Sada 2501, Col. Tecnológico, Monterrey, N.L. C.P. 64849, México

Лаура Руис-Канту

Доцент, Центр аддитивных производственных технологий (Centre for Additive Manufacturing), инженерный факультет, Laura.Ruiz@nottingham.ac.uk

Университет Ноттингема (University of Nottingham), Nottingham NG7 2RD, United Kingdom

Аннотация

Аддитивное производство все чаще применяется в фармацевтической индустрии для разработки новых продуктов, прежде всего для реконфигурирования систем доставки лекарств и их тестирования. В статье предложена оригинальная методология конкурентной технологической разведки для изучения эволюции инновационных способов адресной терапии на основе лекарств, изготовленных с применением аддитивных технологий. Проанализированы научные статьи и патенты из баз данных Scopus и PatSnap за 2004–2019 гг.

Полученные результаты могут служить основой для принятия решений об освоении новых технологий,

таких как аддитивное производство. Наука и бизнес уделяют значительное внимание их внедрению в здравоохранении и фармацевтике.

Ожидается, что эти технологии способны обеспечить новые решения фундаментальных проблем здравоохранения на глобальном уровне. Авторы оценивают их текущее положение на эволюционной «кривой ажиотажа» и очерчивают перспективные направления для инвестиций в исследования и разработки, которые позволят в течение следующего десятилетия сформировать прочную основу для коммерциализации рассматриваемых технологий.

Ключевые слова: технологическая конкурентная разведка; аддитивные технологии; патентный анализ; цикл ажиотажа; 3D-печать; фармацевтика; адресная доставка лекарств; новые методы лечения

Цитирование: Mancilla-de-la-Cruz J., Rodriguez-Salvador M., Ruiz-Cantu L. (2020) The Next Pharmaceutical Path: Determining Technology Evolution in Drug Delivery Products Fabricated with Additive Manufacturing. *Foresight and STI Governance*, vol. 14, no 3, pp. 55–70. DOI: 10.17323/2500-2597.2020.3.55.70

The Next Pharmaceutical Path: Determining Technology Evolution in Drug Delivery Products Fabricated with Additive Manufacturing

Jessica Mancilla-de-la-Cruz

Research Assistant, jessica.mancruz@gmail.com

Marisela Rodriguez-Salvador

Full Professor, marisrod@tec.mx

Tecnologico de Monterrey, Av. Eugenio Garza Sada 2501, Col. Tecnológico, Monterrey, N.L. C.P. 64849, México

Laura Ruiz-Cantu

Transitional Assistant Professor, Centre for Additive Manufacturing, Faculty of Engineering,
Laura.Ruiz@nottingham.ac.uk

University of Nottingham, Nottingham NG7 2RD, United Kingdom

Abstract

Additive manufacturing (AM) is increasingly gaining a presence in the pharmaceutical industry, specifically in the reconfiguration of drug delivery systems wherein new products are being developed for administering pharmaceuticals inside the body, and drug testing systems wherein complex tissues are created to analyze medical treatments. This paper proposes a novel methodology of Competitive Technology Intelligence (CTI) to uncover the evolution of new drug delivery products where additive manufacturing is present. Using the multiple linear regression analysis and hype cycle model as a conceptual basis, we processed data from scientific papers and patents

indexed by Scopus and PatSnap for the period of 2004–2019. The outcomes of this study can create a relevant knowledge base for decision-making on introducing novel technologies such as AM. Industrial and academic communities are devoting important efforts toward the advancement of AM in the health industry, especially pharmaceuticals. It is expected that this technology will bring new solutions to address fundamental global health problems. However, this technology is still in its very early stage. Therefore, investments should focus on research and development (R&D) to build a solid foundation for commercialization in the next decade.

Keywords:

competitive technology intelligence; additive manufacturing; patent analysis; hype cycle; 3D printing; pharmacy; targeted drug delivery; new treatments

Citation: Mancilla-de-la-Cruz J., Rodriguez-Salvador M., Ruiz-Cantu L. (2020) The Next Pharmaceutical Path: Determining Technology Evolution in Drug Delivery Products Fabricated with Additive Manufacturing. *Foresight and STI Governance*, vol. 14, no 3, pp. 55–70. DOI: 10.17323/2500-2597.2020.3.55.70

Аdditивное производство (АП), известное как 3D-печать (быстрое создание прототипов и предметов произвольной формы), остается сравнительно новой технологией. Упомянутые термины получили широкое распространение, причем второй вне технологического контекста чаще используется как синоним первого. В 2015 г. Американское общество тестирования и материалов (American Society for Testing and Materials, АОТМ) определило АП как процесс синтеза материалов для изготовления деталей на основе трехмерных моделей, преимущественно послойно, в отличие от «субтрактивного» и «формативного» производства. Под 3D-печатью понимается изготовление объектов путем наслоения материала с помощью печатающей головки, сопла или другой технологии печати¹. Для затвердевания материалов в АП применяется тот или иной источник энергии (например, лазер), связующее вещество или электронный луч [Ching-Chiang, Yi-Fan, 2018]. АОТМ подразделяет АП на семь основных категорий: распыление связующего элемента, прямой подвод энергии, экструзия и распыление материала, плавление порошкового слоя, ламинирование листа и фотополимеризация в ванне. Каждая из них имеет свои особенности.

АП может способствовать развитию и изменению характера традиционного фармацевтического производства благодаря такому уникальному преимуществу, как возможность изготавливать кастомизированные сложные продукты [Liam et al., 2018]. Наглядным примером служит препарат Spritam (Aprecia Pharmaceuticals, Blue Ash, Огайо, США), разрешенный к применению Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (US Food and Drug Administration, FDA) в 2015 г. [Groll et al., 2018; Jamroz et al., 2018]. По прогнозам FDA и Министерства здравоохранения и социальных услуг США (U.S. Department of Health and Human Services), в ближайшие годы в медицине получат распространение персонализированные (прецизионные) услуги [Hamburg, 2013]. Персонализация предполагает адаптацию профилактических и терапевтических стратегий к индивидуальным физиологическим, биохимическим особенностям, образу жизни и генетике пациентов [Sadée, Dai, 2005]. Поворот к прецизионности в медицине обусловлен научно-технологическим прогрессом в ряде сложных областей (от геномики до искусственного интеллекта) и вариативностью реакции пациентов на те или иные препараты [Evans, Relling, 2004]. Персонализированные методы лечения позволяют удовлетворить растущий спрос на высокоэффективные средства доставки лекарств к участку действия, принесут значительный доход и преобразуют сферу здравоохранения [Jamroz et al., 2018].

Среди множества работ, посвященных характеристикам, способам применения и процессам АП в фармацевтической промышленности, лишь немногие затрагивают вопросы динамики научно-технологических результатов в данной области, особенно в части средств доставки лекарств. Кроме того, ввиду новизны

сфера АП постоянно меняется, даже в терминах базовой концепции. Настоящая статья вносит вклад в изучение направлений применения АП в фармацевтической отрасли, восполняет пробел, связанный с отсутствием исследований динамики разработки и производства средств доставки лекарств к участку действия (СДЛ) (*drug delivery systems*). Для решения этой задачи использовали методы конкурентной технологической разведки (КТР). Методология КТР включает сбор, анализ и обработку научной и технологической информации для формирования соответствующих знаний, которые применяются в ходе принятия решений в организации [Colakogly, 2011; Rodriguez et al., 2019]. Наш подход к КТР основан на модели «цикла ажиотажа» (*hype cycle*) для выявления СДЛ, изготовленных методами АП, определения стадии их разработки, а также на выполнении множественного линейного регрессионного анализа для идентификации основных технологий создания медицинской продукции методами АП. Была проанализирована научно-технологическая информация за период до октября 2019 г. (дата окончания сбора данных).

Контекст

Доставка препаратов к участку действия

СДЛ предназначены для контролируемого высвобождения активного вещества в организм человека. В ходе разработки СДЛ технологические процессы фармацевтической промышленности совершенствуются для повышения эффективности как лечения, так и доставки лекарств. В настоящее время стоит задача максимально повысить эффективность применения препаратов. Для этого разработаны методы их транспортировки по системе кровообращения через клетки и ткани. Появилось много новых способов применения лекарств, от имплантируемых устройств на основе проницаемых мембран до инъектируемых микросфер [Rajgor et al., 2011; Wang et al., 2017]. СДЛ используют девять способов введения препаратов в организм: пероральный, местный, ректальный, вагинальный, парентеральный, интрадермальный, ингаляционный, глазной и ушной [Liam et al., 2018].

С точки зрения фармацевтики АП обладает уникальными преимуществами. Ожидается, что эти технологии произведут революцию в разработке новых лекарств и методов их доставки [Jamroz et al., 2018, Goole, Amighi, 2016], особенно в следующих областях:

- *персонализированная медицина*: АП позволяет изготавливать персонализированные лекарства путем печати небольших партий [Liam et al., 2018; Goyanes et al., 2017; Palo et al., 2017; Trenfield et al., 2018] в соответствии с индивидуальными характеристиками пациента: генетическим профилем, метаболической активностью и тяжестью заболевания;
- *высвобождение действующего вещества*: гибкая печать лекарств с вариацией дозировки и геометрии (разные размеры, конструкция и уровень пористо-

¹ Режим доступа: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso-astm:52900:ed-1:v1:en>, дата обращения 08.10.2019.

сти) — ключевых характеристик, регулирующих высвобождение лекарств в организме [Goyanes et al., 2017; Palo et al., 2017; Sadia et al., 2016; Trenfield et al., 2018];

- *использование множественных активных фармацевтических элементов*: персонализированные продукты, содержащие несколько активных фармацевтических веществ (АФВ) в соответствии с потребностями конкретных пациентов, например «полипилюли». Такой «комбинаторный» подход дает существенные преимущества, прежде всего снижение медицинской нагрузки, связанной с потреблением разнообразных лекарств пожилыми людьми [Liam et al., 2018; Palo et al., 2017; Trenfield et al., 2018].

Наряду с этим, АП не только облегчает процесс производства (благодаря возможности доставлять необходимую дозу препарата), но и позволяет контролировать скорость его высвобождения и «прибытия» к конкретному участку организма².

Модель «цикла ажиотажа»

Подобная модель позволяет исследователям оценить ожидания в отношении той или иной технологии и ее зрелости. Она используется для поддержки принятия решений в области исследований и разработок (ИиР) с учетом затрат и результатов, связанных с ее созданием от начальной стадии до достижения высокого уровня зрелости [Dedehayir, Steinert, 2016; Gartner Research, 2018]. Концепция разработана в 1995 г. для Gartner Group, глобального исследовательского и консультационного агентства, которое предоставляет организациям услуги по оценке возможного эффекта тех или иных технологий в целях адаптации к ним и извлечения конкурентных преимуществ [Gartner Research, 2018; O'Leary, 2008]. «Цикл ажиотажа» иллюстрируется двумерным графиком, в котором ось Y показывает ожидания в отношении технологии или ее заметность, а ось X — время. Он разделен на пять фаз [Dedehayir, Steinert, 2016; Gartner Research, 2018; O'Leary, 2008; White, Samuel, 2019].

- «Старт инноваций» (*Innovation Trigger*). Обоснование концепции, основанной на результатах фундаментальных исследований, и начало разработки новой технологии. Осуществляются венчурные инвестиции для создания конкурентного преимущества «первопроходца». Внимание СМИ к технологии (первое освещение) может быть высоким.
- «Пик завышенных ожиданий» (*Peak of Inflated Expectation*). Информация о технологии и способах ее применения по-прежнему ограничена. Публикуемые в СМИ «истории успеха» порождают чрезмерный оптимизм. Инвестиционным стратегиям не хватает четкой стратегии и коммерческой обоснованности.
- «Впадина разочарования» (*Trough of Disillusionment*). Коммерческое использование технологии оказыва-

ется неудачным. Как следствие, неоправданные надежды корректируются в соответствии с реальной производительностью. Интерес СМИ падает ввиду неэффективного практического использования и низкой коммерческой жизнеспособности технологии.

- «Склон осознания» (*Slope of Enlightenment*). Технология становится более надежной, ее лучше понимают и принимают.
- «Плато производительности» (*Plateau of Productivity*). Начало массового внедрения технологии. Сфера ее применения продолжает расширяться, коммерческий потенциал растет. Риск снижается, организации внедряют технологию более уверенно.

Данная модель позволяет также оценить динамику темпов распространения технологии на протяжении всего цикла, учитывая уникальные характеристики каждой разработки. В этом отношении «цикл ажиотажа» можно разделить на пять периодов: 1) менее двух лет; 2) от двух до пяти лет; 3) от пяти до десяти лет; 4) более 10 лет и 5) устаревание до достижения плато [Gartner Research, 2018].

Множественная линейная регрессия

Метод предполагает наблюдение двух или более точек во времени для одной и той же ситуации или индивида. Он дополняет анализ «цикла ажиотажа», поскольку позволяет изучить динамику взаимосвязи между двумя или более зависимыми переменными и независимой переменной во времени³. В настоящем исследовании множественный линейный регрессионный анализ применялся для выявления базовых тенденций патентной активности на основе кодов Международной патентной классификации (МПК), которые широко известны и обеспечивают стандартную идентификацию патентов. Регрессия позволяет выявить независимую переменную, наиболее значимую для зависимой переменной, с помощью следующего уравнения:

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 x_{1t} + \beta_2 x_{2t} + \dots + \beta_p x_{pt} + \varepsilon_t \quad (1)$$

где Y — зависимая переменная; β_0 — точка, в которой плоскость регрессии пересекает ось y ; x — независимые переменные; β — угол их наклона, неизвестный коэффициент регрессии; t — время наблюдения; ε — остаточная ошибка каждого наблюдения⁴.

В нашем исследовании величина (Y) рассчитывалась как общее количество патентов с кодом МПК В33У80/00, опубликованных за год (этот код соответствует категории продуктов, изготовленных методами АП), а независимые переменные (X) — число патентов для предварительно выявленных первых (преобладающих) 99 кодов МПК. На следующем этапе в качестве независимых переменных анализировались патенты по кодам МПК, относящимся к категории медицинских наук.

² Режим доступа: <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/drug-delivery-systems>, дата обращения 25.10.2019.

³ Режим доступа: <https://data-flair.training/blogs/r-linear-regression-tutorial/>, дата обращения 14.05.2020.

⁴ Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/multiple-linear-regression-analysis>, дата обращения 14.05.2020.

Методология

Этап 1. Разработка стратегии поиска

Для получения релевантной научно-технологической информации важно правильно сформулировать поисковый запрос с использованием элементов, корректно определяющих изучаемый предмет. В ходе настоящего исследования анализировались научные статьи и патенты. Отметим, что АП характеризуется сложной и постоянно меняющейся терминологией. В результате была получена первая выборка подходящих кодов МПК и соответствующих терминов (ключевых слов).

В основе МПК лежит международная иерархическая система патентных записей. Мы проанализировали патенты с кодом МПК В33У80/00 «Продукты, изготовленные методами аддитивного производства». Ключевые слова выбирались по результатам углубленного анализа первичных и вторичных источников информации: мнений экспертов и научных публикаций, включенных в базу данных Scopus. Проводились консультации со специалистами по использованию АП и 3D-печати в фармацевтической промышленности из Университета Ноттингема. Сформированы две группы ключевых слов: одна для АП, другая для СДЛ. Полученные результаты приведены в табл. 1.

Этап 2. Сбор научно-технологической информации из документов

Для формирования массивов данных анализировались научные статьи и патенты. Публикации представляют

результаты исследований и индексируются престижными платформами, такими как Scopus. Патенты описывают технологические изобретения, поддержанные государственным органом, зарегистрировавшим исключительные права на них.

Надежными источниками информации об ИиР признаны базы данных Scopus⁵ и PatSnap⁶. Scopus использовалась для поиска научной литературы. В ней проиндексированы свыше 20 тыс. научных журналов, 370 книг и 5.5 млн материалов конференций, содержатся обширные данные, включая показатели цитирования с 1996 г. и аннотации документов. Scopus предоставляет мощные инструменты для анализа и графического отображения исследований по всему миру⁷.

Патентный поиск осуществлялся с помощью платформы PatSnap, предоставляющей доступ к базе данных с более 130 млн патентов в 128 юрисдикциях⁸.

Для обоих видов документов (статей и патентов) стратегия поиска предусматривала полный охват соответствующей базы данных (Scopus и PatSnap) до конца 2019 г. (дата окончания сбора информации). Сформированы три массива данных (табл. 2);

- первый предназначен для описания «цикла ажиотажа»: индексированные в Scopus научные статьи, которые описывают СДЛ, изготовленные методами АП; поиск осуществлялся по ключевым словам, указанным в табл. 1.
- второй массив сформирован для анализа «цикла ажиотажа», но из других документов: патентов

Табл. 1. Терминология аддитивного производства и средств доставки препаратов к участку действия

Группа	Ключевые слова	
АП	3D-печать, аддитивное производство, изготовление объектов произвольной формы, настольные производственные системы, изготовление твердых объектов произвольной формы, распыление связующего вещества, экструзия материала, прямой подвод энергии, струйное напыление, плавление порошкового слоя, листовое ламинирование, фотополимеризация в ванне, моделирование наплавки, изготовление плавной нити, микрошприцы повышенного давления, экструзия полутвердых материалов, экструзия произвольной формы, экструзионная основа произвольной формы, пневматическая экструзия, механическая экструзия, шнековая экструзия, шприцевая экструзия, капля по требованию, капля на каплю, капля на твердый материал, капля на порошок, селективное лазерное спекание, селективное лазерное плавление, стереолитография, цифровая обработка света, 2-фотонная полимеризация, жидкостный интерфейс непрерывного производства, непрерывная струйная печать	
СДЛ	Оральные	Пероральное введение лекарственного средства, пероральная дозировка, пероральная дозированная форма, пероральная скрининг-форма, контролируемое высвобождение при пероральном введении, пероральное высвобождение лекарственного вещества, пероральная доставка лекарственного вещества, таблетка, капсула, пилюля, полипилюля, оральная пленка, ородисперсная пленка
	Вагинальные и ректальные	Вагинальное или ректальное введение лекарств, вагинальные или ректальные лекарственные формы, вагинальные или ректальные скрининг-формы, контролируемое высвобождение при вагинальной или ректальной доставке, вагинальное или ректальное высвобождение лекарственного вещества, вагинальная или ректальная лекарственная форма, суппозиторий, вагинальный суппозиторий, DIU, ВМС, внутриматочное устройство, внутриматочное противозачаточное устройство
	Местные	Местное введение лекарства, местная дозировка, лекарственная форма для местного применения, форма для местного скрининга, местное контролируемое высвобождение, местное высвобождение лекарства, местная доставка лекарства, лицевая маска, перевязочные средства
	Интрадермальные	Интрадермальное введение лекарств, интрадермальная дозировка, интрадермальная лекарственная форма, интрадермальная скрининг-форма, контролируемое интрадермальное высвобождение, интрадермальное высвобождение лекарственного вещества, интрадермальная доставка лекарственного вещества, микроигла

Источник: составлено авторами.

⁵ Режим доступа: <https://www.elsevier.com/es-mx/solutions/scopus>, дата обращения 12.11.2019.

⁶ Режим доступа: <https://www.patsnap.com>, дата обращения 22.11.2019.

⁷ Режим доступа: https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/15534/c/10543/supporthu_b/scopus/, дата обращения 22.11.2019.

⁸ Режим доступа: <https://help.patsnap.com/hc/en-us/articles/360000299757-Search-And-Boolean-101>, дата обращения 22.11.2019.

Табл. 2. Основные характеристики сформированных массивов данных

Массив данных	Источник	Основа для поискового запроса	Количество выявленных документов	Тип документов	Метода анализа
1	Scopus	Ключевые слова	253	Научные статьи	«Цикл ажиотажа» Множественная линейная регрессия
2	PatSnap	Коды МПК и ключевые слова	81	Простые патентные семейства	
3		Коды МПК	5847		

Источник: составлено авторами.

на СДЛ, изготовленных с помощью аддитивных технологий, которые представлены на платформе PatSnap; поиск осуществлялся по коду МПК В33У80/00 («Продукты, изготовленные методами аддитивного производства») с использованием ключевых слов из табл. 1;

- третий набор данных стал основой для расчетов по методу множественной линейной регрессии в целях выявления всех патентов, относящихся к СДЛ на основе аддитивных производственных технологий. Мониторинг проводился на платформе PatSnap по коду МПК В33У80/00 («Продукты, изготовленные методами аддитивного производства»). На следующем этапе анализировались МПК из категории «Медицинские науки».

Первые два массива были подвергнуты очистке от некорректных или неполных сведений, не связанных с изучаемым предметом, или статей, не представляющих результаты конкретных исследований. Третий блок фильтрации не требовал, поскольку поиск выполнялся по конкретному коду МПК В33У80/00 («Продукты, изготовленные методами аддитивного производства»), непосредственно относящемуся к анализируемой области.

Поскольку организации нередко регистрируют патенты сразу в нескольких патентных ведомствах, информация, использованная для формирования второго и третьего массивов данных, отбиралась по простому патентному семейству. Иными словами, во избежание дублирования учитывалась только первая патентная заявка. При сборе информации для всех трех массивов особую роль сыграли знание соответствующей тематики и отзывы экспертов. В табл. 2 приведены характеристики массивов данных.

Этап 3. Анализ «цикла ажиотажа»

Этап начался с выявления компонентов для изучения «цикла ажиотажа», в данном случае способов доставки лекарственного вещества с помощью средств, изготовленных методами АП. Как и на предыдущих стадиях, первоочередное значение имели знание предмета, критический анализ отобранных документов и советы экспертов, в частности из Университета Ноттингема. Выявлены пять каналов доставки лекарств с помощью средств, изготовленных методами АП: пероральный, вагинальный, ректальный, местный и интрадермальный. Затем идентифицированы средства доставки для каждого канала. Результаты приведены в табл. 3.

Для каждой фазы «цикла ажиотажа» определены библиометрические показатели и критерии оценки. Упомянутые ранее пять фаз модели показывают, что технологии развиваются разными темпами. Для выявления конкретных стадий развития технологии все фазы «цикла ажиотажа» были дополнительно разделены на этапы, кроме последней — «консолидации технологии» (высокий уровень развития и подтвержденная коммерческая жизнеспособность). Учитывались принципы компании Gartner [Gartner Research, 2018] и результаты исследования информационных систем в контексте «цикла ажиотажа» [O’Leary, 2008].

Табл. 3. Выявление средств адресной доставки лекарств, изготовленных методами аддитивного производства

Массив данных	Канал доставки	Формат дозировки	Число документов
Научные статьи	Пероральный	Таблетки	129
		Капсулы	15
		Оральные пленки	23
	Вагинальный и ректальный	Т-образные внутриматочные устройства	5
		Формы для суппозиториев	2
		Вагинальные кольца	1
	Местный	Перевязочные материалы	31
		Лицевые маски	5
	Интрадермальный	Микроиглы	42
	Простые патентные семейства	Пероральный	Таблетки
Капсулы			13
Оральные пленки			0
Вагинальный и ректальный		Т-образные внутриматочные устройства	1
		Формы для суппозиториев	0
		Вагинальные кольца	2
Местный		Перевязочные материалы	9
		Лицевые маски	0
Интрадермальный		Микроиглы	15

Источник: составлено авторами.

После определения всех этапов были выбраны библиометрические индикаторы и критерии их оценки. Показатели цитирования статей, выявленных в Scopus, учитывались как библиографический источник для СМИ, поскольку они отражают степень распространения идей, высказанных авторами в других научных работах. Индикаторы «рыночной привлекательности», «охвата рынка» и «качества технологии» в отношении патентов, выявленных в базе данных PatSnap, служили мерой эффективности и рыночной привлекательности технологий. Платформа PatSnap оценивает эти показатели по шкале от 0 до 100; «рыночная привлекательность» иллюстрирует значимость патента на рынке, фактор «охвата рынка» — уровень присутствия патента на рынке, а «качество технологии» — степень инновационности, исходя из значимости запатентованной функции для продукта⁹. Выявленные фазы «цикла ажиотажа» и критерии их оценки представлены в табл. 4.

После завершения этой фазы и выявления стадий важно использовать оба показателя: количество цитирований в год для каждой научной статьи и оценки «рыночной привлекательности», «охвата рынка» и «ка-

чества технологии» для каждого патентного семейства. Как уже отмечалось, для первого массива данных уровень цитирования определялся с помощью инструментов Scopus, а для второго — посредством специального приложения PatSnap.

Этап 4. Множественный линейный регрессионный анализ

Регрессионный анализ кодов МПК патентов, включенных в третий массив данных, позволил выявить технологические тренды. Тенденции, влияющие на дальнейшую разработку продукции (применительно к настоящему исследованию — продуктов, изготовленных с помощью аддитивных производственных технологий), по мере возможности визуализировались с учетом идентифицированных основных технологических областей патентования.

Для выполнения этой задачи выбирались конкретные коды МПК, зависимые и независимые переменные. Анализировались патенты с кодом В33У80/00 («Продукты, изготовленные методами аддитивного производства»), опубликованные в период с 2004 г. по 31 ок-

Табл. 4. Фазы «цикла ажиотажа» и критерии их оценки

Фаза «цикла ажиотажа»	Библиометрический индикатор	Критерий оценки	Стадия	Описание стадии
1. «Старт инноваций»	Недостаток информации для оценки библиометрических индикаторов	Н/д	1	Начало разработки технологии, обоснование концепции как основы для научных исследований
	Число научных статей	Число опубликованных статей	2	Венчурные инвестиции. Повышенное внимание СМИ
2. «Пик завышенных ожиданий»	Число цитат	Рост числа цитат	3	Чрезмерный оптимизм и завышенные ожидания, порожденные публикацией «историй успеха» в СМИ
	Оценка патентов	29 ≥ среднее (оценки качества технологии и охвата рынка) ≥ 0	4	Недостаток детальной информации о технологии и способах ее применения. Отсутствие четкой стратегии, сомнения в коммерческой жизнеспособности продукции
3. «Впадина разочарования»	Число цитат	Число цитат снижается	5	Падение интереса со стороны СМИ вследствие неудач и других технологических проблем, в том числе с коммерческой жизнеспособностью
	Число научных статей	Число опубликованных статей снижается	6	Возможный провал коммерческого внедрения технологии ввиду завышенных ожиданий, которые трудно оправдать. Необходимость корректировки ожиданий и принятия реальных критериев производительности
4. «Склон осознания»	Оценка патентов	59 ≥ среднее (оценки качества технологии и охвата рынка) ≥ 30 29 ≥ среднее (оценка рыночной привлекательности) ≥ 0	7	«Созревание» технологии, расширение сферы ее применения и увеличение глубины понимания
	Оценка патентов	100 ≥ среднее (оценки качества технологии и охвата рынка) ≥ 60 59 ≥ среднее (оценка рыночной привлекательности) ≥ 30	8	Очевидность преимуществ технологии, обоснованность целей ее внедрения, рост коммерческой привлекательности
5. «Плато производительности»	Оценка патентов	100 ≥ среднее (оценки качества технологии и охвата рынка) ≥ 60 100 ≥ среднее (оценка рыночной привлекательности) ≥ 60	9	Расширение сферы применения и востребованности, усиление коммерческой жизнеспособности технологии

Источник: составлено авторами.

⁹ Режим доступа: <https://help.patsnap.com/hc/en-us/articles/360000299757-Search-And-Boolean-101>, дата обращения 22.11.2019.

Табл. 5. Независимые переменные

Независимые переменные	Код МПК	Число ППС	Независимые переменные	Код МПК	Число ППС	Независимые переменные	Код МПК	Число ППС
X1	B33Y10/00	3272	X34	A61C13/00	102	X67	B22C9/04	51
X2	B33Y70/00	1328	X35	A61L27/18	102	X68	B29C64/379	50
X3	B22F3/105	982	X36	B22F5/04	102	X69	A61F2/44	49
X4	B29C67/00	855	X37	A61F2/30	101	X70	G06T17/00	48
X5	B33Y30/00	812	X38	A61B34/10	99	X71	A61L27/20	47
X6	B33Y50/02	552	X39	B29K105/00	96	X72	A61L27/36	46
X7	B33Y50/00	427	X40	B29C64/00	93	X73	F01D9/04	45
X8	B33Y40/00	320	X41	B22C9/10	92	X74	A61L27/04	43
X9	B28B1/00	238	X42	A61L27/58	85	X75	B29C35/08	43
X10	B23K26/342	230	X43	F01D5/18	85	X76	A61L27/52	42
X11	B29C64/106	230	X44	B29C64/20	83	X77	B22C7/02	42
X12	B22F5/00	219	X45	B22F7/08	82	X78	A61B5/00	41
X13	B29C64/386	218	X46	B29C64/124	78	X79	B29C45/26	41
X14	B29C64/118	214	X47	G05B19/409	78	X80	A61B17/00	40
X15	B29C64/153	213	X48	A61L27/38	75	X81	A61C9/00	40
X16	B29C64/112	182	X49	B22F7/06	75	X82	A61L27/22	40
X17	B22F3/24	170	X50	B22F3/11	74	X83	A61N5/10	40
X18	B22F3/16	156	X51	A61C8/00	70	X84	B23K101/00	40
X19	A61L27/56	155	X52	B22F3/10	68	X85	B29C64/129	40
X20	B29C33/38	152	X53	B23K26/00	67	X86	G09B23/30	40
X21	B29C64/165	145	X54	B29C64/209	66	X87	A61C7/08	39
X22	B29C64/10	144	X55	B29D11/00	62	X88	A61F5/01	38
X23	B22F5/10	143	X56	F01D5/28	62	X89	A61L31/14	38
X24	B29C64/393	141	X57	A61L27/12	61	X90	B22F7/00	38
X25	A61L27/50	140	X58	B22C9/02	58	X91	B23K26/34	38
X26	B29L31/00	140	X59	A61B17/17	57	X92	C12M3/00	38
X27	A61L27/54	121	X60	C04B35/622	57	X93	C22C14/00	38
X28	B22F1/00	117	X61	A61C7/00	56	X94	A61B90/00	37
X29	B23K15/00	109	X62	B23K26/70	56	X95	B22F3/15	37
X30	B29C64/40	109	X63	B29C64/30	56	X96	B29C64/141	37
X31	A61F2/28	108	X64	B28B1/30	55	X97	C09D11/101	37
X32	B22F3/00	107	X65	B29C64/135	54	X98	F01D25/00	37
X33	G06F17/50	103	X66	F01D5/14	54	X99	F01D25/12	37

Примечание: в этой и последующих таблицах аббревиатура «ППС» означает: простые патентные семейства.

Источник: составлено авторами.

тября 2019 г. (дата окончания сбора данных). Выявлены 8603 патента. После применения фильтра, установленного для простых патентных семейств, число последних сократилось до 5847; по ним зарегистрированы более 1000 кодов МПК в дополнение к коду B33Y80/00, поскольку каждый патент может быть проиндексирован в базах данных с несколькими кодами МПК. В ходе множественного линейного регрессионного анализа учитывались первые 99 кодов МПК, преобладающих в простых патентных семействах, из более чем 1000 зарегистрированных. В качестве зависимой переменной (Y) использовалось общее количество патентов с кодом МПК B33Y80/00, опубликованных за год; независимые переменные (X) показывают количество патентов по первым 99 кодам МПК (табл. 5).

Приведенное выше уравнение рассчитывалось с помощью программного пакета R. Результаты показали, что только 10 кодов МПК являются значимыми для зависимой переменной. Шесть из них повлияли на уравнение положительно, а именно (см. бокс 1):

- B33Y10/00 — аддитивные производственные процессы;
- B33Y70/00 — материалы, специально адаптированные для АП;
- B33Y30/00 — аппараты для АП, их компоненты или принадлежности к ним;

- B33Y50/02 — контролирование или регулирование процессов АП;
- B33Y40/00 — вспомогательные операции или оборудование, например, для подготовки материалов;
- G06T17/00 — 3D-моделирование для компьютерной графики.

Полученные результаты не выявили кодов МПК, непосредственно связанных с СДЛ, изготовленными методами АП, что обусловлено относительной новизной области и двухлетним временным лагом, разделяющим подачу заявки и публикации патентов. Это подтвердил и анализ «цикла ажиотажа»: количество патентов, указывающих на применение аддитивных технологий для производства СДЛ, оказалось несущественным (см. результаты анализа второго массива данных в табл. 3).

Для дополнения оценок «цикла ажиотажа» выполнен второй раунд множественного линейного регрессионного анализа. В качестве зависимой переменной (Y) использовалось общее количество патентов с кодом МПК B33Y80/00, опубликованных в год, а в роли независимых переменных (X) — число патентов с первыми 99 кодами МПК из массива выявленных ранее, но относящихся исключительно к категории медицинских наук. Ввиду новизны СДЛ, изготовленных методами АП, соответствующего специального кода МПК пока нет. Фар-

Бокс 1. Первая итерация множественного линейного регрессионного анализа

Y (зависимая переменная) = общее количество патентов с кодом МПК В33У80/00, опубликованных в течение года.

X (независимые переменные) = первые 99 кодов МПК (преобладающих в простых патентных семействах).

Формула:

lm (formula = $Y \sim X1 + X2 + \dots + X99$, data = For_R).

Остаток:

1	-5.139e-27	9	9.076e-27
2	-2.421e-14	10	1.517e-27
3	4.483e-15	11	-2.057e-26
4	1.651e-14	12	-8.916e-28
5	-2.323e-26	13	7.965e-28
6	3.906e-15	14	-1.128e-28
7	-1.596e-15	15	-2.674e-28
8	-1.044e-27	16	1.996e-28

Коэффициенты (89 не определены ввиду сингулярности)

	Оценка	Стандартная ошибка	Значение t	Pr (> t)
(Перехват)	8.527e-14	5.470e-15	1.559e+01	1.97e-05***
X1	1.000e+00	1.447e-14	6.910e+13	< 2e-16***
X2	1.000e+00	1.447e-14	6.910e+13	< 2e-16***
X3	-4.120e+00	6.447e-13	-6.107e+12	< 2e-16***
X4	-7.492e-01	1.618e-13	-4.632e+12	< 2e-16***
X5	4.869e+00	8.243e-13	5.908e+12	< 2e-16***
X6	6.658e+00	3.489e-13	1.908e+13	< 2e-16***
X7	-3.780e-01	8.400e-13	-4.500e+11	< 2e-16***
X8	7.492e-01	1.556e-13	4.814e+12	< 2e-16***
X9	-7.656e+00	8.521e-13	-8.984e+12	< 2e-16***
X10	NA	NA	NA	NA
...				
X69	NA	NA	NA	NA
X70	1.000e+00	1.447e-14	6.910e+13	< 2e-16***
X71	NA	NA	NA	NA
...				
X99	NA	NA	NA	NA

Значимые коды: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 '.' 1

Остаточная стандартная ошибка: 1.34e-14 для пяти степеней свободы

Множественный R-квадрат: 1

Скорректированный R-квадрат: 1

F-статистика: 4.98e+33 на 10 и 5 DF

Значение P: < 2.2e-16

Как видно из предшествующих расчетов, имеется 10 независимых переменных: X1 – X9 и X70, значимых для зависимой переменной (Y); они описаны в следующей таблице.

Значимые независимые переменные	Код МПК	Описание кода	Эффект в отношении уравнения
X1	B33Y10/00	Аддитивные производственные процессы	Положительный
X2	B33Y70/00	Материалы, специально адаптированные для аддитивного производства	Положительный
X3	B22F3/105	Спекание исключительно с помощью электрического тока, лазерного излучения или плазмы	Отрицательный
X4	B29C67/00	Методы формовки, не включенные в другие группы	Отрицательный
X5	B33Y30/00	Аппараты для аддитивного производства, их компоненты или принадлежности к ним	Положительный
X6	B33Y50/02	Контролирование или регулирование процессов аддитивного производства	Положительный
X7	B33Y50/00	Сбор или обработка данных для аддитивного производства	Отрицательный
X8	B33Y40/00	Вспомогательные операции или оборудование, например, для подготовки материалов	Положительный
X9	B28B1/00	Изготовление фасонных изделий из материала	Отрицательный
X70	G06T17/00	3D-моделирование для компьютерной графики	Положительный

Табл. 6. Коды МПК из категории «Медицинские науки», вошедшие в число первых (преобладающих) 99 кодов в третьем массиве данных

№	Коды МПК	Описание кода	Число ППС
1	A61L27/56	Пористые или ячеистые материалы	155
2	A61L27/50	Материалы, характеризующиеся своими функциями или физическими свойствами	140
3	A61L27/54	Биологически активные материалы, например, лечебные вещества	121
4	A61F2/28	Искусственные заменители или суррогаты частей кости	108
5	A61C13/00	Зубные протезы	102
6	A61L27/18	Материалы, полученные иначе, чем в результате реакций с участием только углерода	102
7	A61F2/30	Суставные протезы	101
8	A61B34/10	Компьютерное планирование, симуляция или моделирование хирургических операций	99
9	A61L27/58	Материалы, хотя бы частично рассасывающиеся в организме	85
10	A61L27/38	Животные клетки (для использования в искусственной коже)	75
11	A61C8/00	Средства для фиксации на челюстной кости для закрепления естественных зубов или фиксации зубных протезов; зубные имплантаты; инструменты для имплантации	70
12	A61L27/12	Фосфорсодержащие материалы, например апатит	61
13	A61B17/17	Направляющие для сверл	57
14	A61C7/00	Ортодонтия, т. е. достижение или сохранение желаемого положения зубов, например, путем выпрямления, выравнивания или регулирования, а также исправление неправильного прикуса	56
15	A61F2/44	Протезы для позвоночника, например позвонки, позвоночные диски	49
16	A61L27/20	Полисахариды	47
17	A61L27/36	Материалы, содержащие компоненты неопределенного строения или продукты их реакции	46
18	A61L27/04	Металлы или сплавы	43
19	A61L27/52	Гидрогели или гидроколлоиды	42
20	A61B5/00	Измерения для диагностических целей; идентификация личности	41
21	A61B17/00	Хирургические инструменты, устройства или методы, например турникеты	40
22	A61C9/00	Методы оттиска, специально адаптированные для протезирования зубов; формы для такого оттиска	40
23	A61L27/22	Полипептиды или их производные	40
24	A61N5/10	Рентгенотерапия; гамма-терапия; терапия потоком частиц	40
25	A61C7/08	Мундштучные фиксаторы	39
26	A61F5/01	Ортопедические устройства, например, для долговременной иммобилизации или направления давления для лечения сломанных или деформированных костей (шины, слепки, скобы и т. п.)	38
27	A61L31/14	Материалы, характеризующиеся своими функциями или физическими свойствами	38
28	A61B90/00	Инструменты, приспособления или аксессуары, специально предназначенные для хирургии или диагностики, например для лечения вывихов или защиты краев раны	37

Источник: составлено авторами.

мацевтические продукты и средства доставки препаратов включены в категорию «Медицинские науки»¹⁰.

Согласно полученным результатам лишь 28 кодов МПК из первых 99 относятся к категории медицинских наук. Шесть преобладающих кодов МПК в ППС таковы (табл. 6):

- A61L27/56 — пористые или ячеистые материалы;
- A61L27/50 — материалы, характеризующиеся своими функциями или физическими свойствами;
- A61L27/54 — биологически активные материалы, например терапевтические вещества;
- A61F2/28 — искусственные заменители или суррогаты частей кости;
- A61C13/00 — зубные протезы;

- A61L27/18 — материалы, полученные иначе, чем в результате реакций с участием только углерода.

Производство продукции, связанной с медицинскими науками, растет быстрыми темпами. В связи с этим установлено, что патенты с кодами МПК A61L27/56 (пористые или ячеистые материалы) и A61L27/54 (биологически активные материалы, например терапевтические вещества) существенно и положительно повлияли на общее число патентов с кодом МПК B33Y80/00 (см. бокс 2). Эти два кода оказались главными факторами, определяющими тенденции патентования технологических продуктов, изготовленных методами АП и относящихся к категории медицинских наук.

¹⁰ Категория охватывает гигантский спектр кодов МПК, связанных с диагностикой, хирургией, стоматологией, ветеринарными инструментами, протезами, транспортировкой пациентов, аппаратами для физиотерапии, устройствами и способами доставки фармацевтических продуктов, контейнерами, специально адаптированными для медицинских или фармацевтических целей, устройствами для перорального введения пищи или лекарств, перевязочными материалами, способами или устройствами для стерилизации материалов, устройствами для введения тех или иных веществ в организм либо их наружного применения.

Бокс 2. Вторая итерация множественного линейного регрессионного анализа

Y (зависимая переменная) = общее количество патентов с кодом МПК В33У80/00, опубликованных в течение года.

X (независимые переменные) = первые 99 кодов МПК (преобладающих в простых патентных семействах), относящихся к категории «Медицинские науки».

Формула:

lm (formula = $Y \sim X19 + X25 + X27 + X27 + X31 + X34 + X35 + X37 + X38 + X42 + X48 + X51 + X57 + X59 + X61 + X69 + X71 + X72 + X74 + X76 + X78 + X80 + X81 + X82 + X83 + X87 + X88 + X89 + X94$, data = For_R).

Остаток:

Min = -0.40; 1Q = -0.40; Median = 0.00; 3Q = 0.15; Max = 0.60.

Коэффициенты (22 не определены ввиду сингулярности)

	Оценка	Стандартная ошибка	Значение t	Pr (> t)
(Перехват)	0.4000	0.1633	2.449	0.0368*
X19	65.2167	0.4557	143.099	< 2e-16***
X25	-31.0281	0.2274	-136.457	3.10e-16***
X27	102.3690	0.6779	151.018	< 2e-16***
X31	-55.4928	0.6705	-82.761	2.78e-14***
X34	-17.6598	0.1019	-173.229	< 2e-16***
X35	-44.2762	0.3473	-127.476	5.72e-16***
X37	NA	NA	NA	NA
X38	NA	NA	NA	NA
X42	NA	NA	NA	NA
X37	NA	NA	NA	NA
X48	NA	NA	NA	NA
X51	NA	NA	NA	NA
X57	NA	NA	NA	NA
X59	NA	NA	NA	NA
X61	NA	NA	NA	NA
X69	NA	NA	NA	NA
X71	NA	NA	NA	NA
X72	NA	NA	NA	NA
X74	NA	NA	NA	NA
X76	NA	NA	NA	NA
X78	NA	NA	NA	NA
X80	NA	NA	NA	NA
X81	NA	NA	NA	NA
X82	NA	NA	NA	NA
X83	NA	NA	NA	NA
X87	NA	NA	NA	NA
X88	NA	NA	NA	NA
X89	NA	NA	NA	NA
X94	NA	NA	NA	NA

Значимые коды: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 '.' 1

Остаточная стандартная ошибка: 0.5164 для девяти степеней свободы

Множественный R-квадрат: 1

Скорректированный R-квадрат: 1

F-статистика: 5.586e+06 на 6 и 9 DF

Значение P: < 2.2e-16

Как видно из второго расчета, выявлены шесть независимых переменных: X19, X25, X27, X31, X34 и X35, значимых для зависимой переменной (Y); они представлены в следующей таблице.

Значимые независимые переменные	Код МПК	Описание кода	Эффект в отношении уравнения
X19	A61L27/56	Пористые или ячеистые материалы	Положительный
X25	A61L27/50	Материалы, характеризующиеся их функциями или физическими свойствами	Отрицательный
X27	A61L27/54	Биологически активные материалы, например лечебные вещества	Положительный
X31	A61F2/28	Искусственные заменители или суррогаты частей кости	Отрицательный
X34	A61C13/00	Зубные протезы	Отрицательный
X35	A61L27/18	Материалы, полученные иначе, чем в результате реакций с участием только углерода	Отрицательный

Табл. 7. Стадии развития средств доставки лекарственных веществ, изготовленных методами аддитивного производства

Использование аддитивных технологий для производства средств доставки препаратов	«Цикл ажиотажа»									Результат
	«Старт инноваций»		«Пик завышенных ожиданий»		«Впадина разочарования»		«Склон осознания»		«Плато производительности»	
	Стадия 1	Стадия 2	Стадия 3	Стадия 4	Стадия 5	Стадия 6	Стадия 7	Стадия 8	Стадия 9	
Продукт										
Таблетки	N/A	V	V	V	X	X	X	X	X	Стадия 4
Капсулы	N/A	V	V	V	X	X	X	X	X	Стадия 4
Оральные пленки	N/A	V	V	X	X	X	X	X	X	Стадия 3
T-образные внутриматочные устройства	N/A	V	V	V	V	X	X	X	X	Стадия 5
Суппозитории	N/A	V	V	X	X	X	X	X	X	Стадия 3
Вагинальные кольца	N/A	V	V	V	X	X	X	X	X	Стадия 4
Перевязочные материалы	N/A	V	V	V	X	X	X	X	X	Стадия 4
Маски для лица	N/A	V	V	X	X	X	X	X	X	Стадия 3
Микроиглы	N/A	V	V	V	X	X	X	X	X	Стадия 4

Источник: составлено авторами.

Результаты и дискуссия

Терминология, связанная с АП, характеризуется повышенной сложностью и постоянным развитием. Как следствие, набор ключевых слов, использованных для разработки стратегии поиска информации, оказался весьма обширным. В ряде случаев подобрать необходимые термины было затруднительно, хотя терминологию, связанную с фармацевтическим применением СДЛ, удалось определить точнее. Средства доставки лекарств к участку действия, изготовленные методами АП (и их эволюция) выявлялись путем анализа «цикла ажиотажа» научных статей и патентов. Идентификация тенденций патентования опиралась на множественный линейный регрессионный анализ, однако оказалось, что, поскольку эти технологии находятся на ранней стадии развития, специальных классификационных кодов для них пока нет. Таким образом, для того чтобы расширить перспективу исследования и выявить соответ-

ствующие продукты, потребовалось учитывать коды МКБ, относящиеся к категории «Медицинские науки».

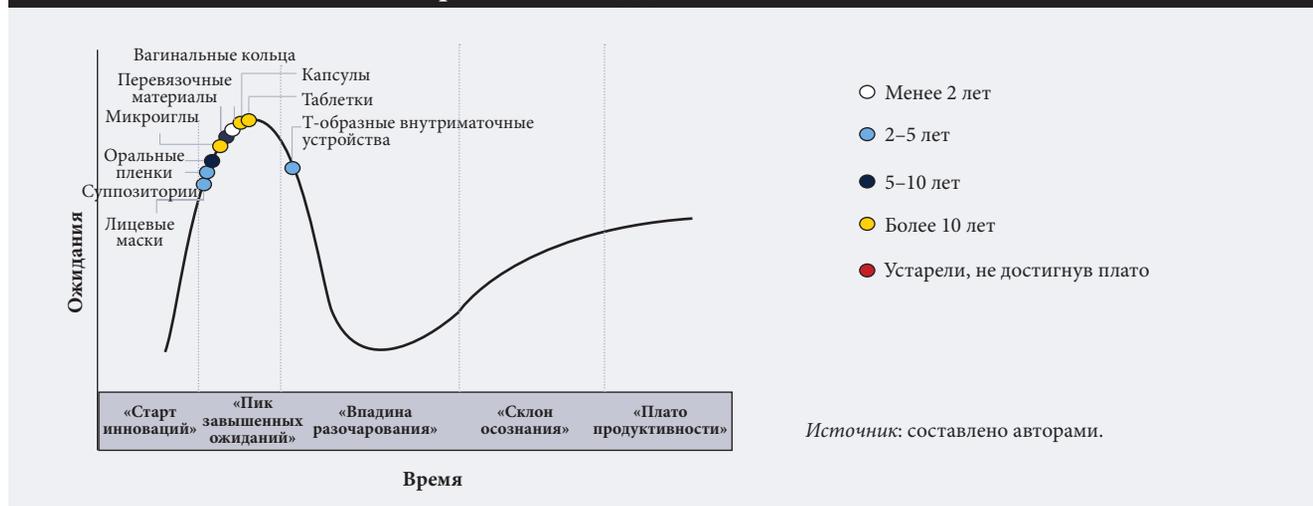
Средства доставки лекарств, изготовленных методами аддитивного производства

Использование аддитивных технологий для производства СДЛ оценивалось с помощью модели «цикл ажиотажа». Применялись критерии, указанные в табл. 4. Затем определялась стадия развития данных систем. Полученные результаты приведены в табл. 7.

На основе полученных результатов построен график «цикла ажиотажа» с учетом времени, необходимого для разработки соответствующих продуктов (рис. 1).

Выявлено, что СДЛ используют девять способов введения лекарств в организм: пероральный, местный, ректальный, вагинальный, парентеральный, интрадермальный, ингаляционный, глазной и ушной. Свидетельства применения АП для изготовления СДЛ были

Рис. 1. «Цикл ажиотажа» для средств доставки препаратов, изготовленных с применением аддитивных технологий



найжены только в отношении пяти способов: перорального, местного, ректального, вагинального и интрадермального. С помощью предложенной методологии для этих пяти групп СДЛ сделаны следующие выводы.

Оральные пленки, суппозитории и лицевые маски находятся на третьей стадии (фаза «Пик завышенных ожиданий»). Выявлено небольшое количество научных работ: 23 статьи по оральным пленкам, две по суппозиториям и пять по лицевым маскам. Однако в этих публикациях встречается большое число цитат: 495 по оральным пленкам, пять по суппозиториям и 90 по лицевым маскам. Соответствующих патентов найдено не было.

Таблетки, капсулы, вагинальные кольца, перевязочные материалы и микроиглы достигли стадии четвертой стадии (также в рамках фазы «Пик завышенных ожиданий»). Анализ массивов данных выявил значительное количество научных статей и патентов, которые позволяют оценить динамику применения АП для изготовления таблеток и капсул. Речь идет о таких аспектах, как:

- интеграция нескольких активных фармацевтических компонентов в одной таблетке [Trenfield et al., 2018];
- использование новых процессов АП [Mohammed et al., 2020];
- новые составы для быстрой, медленной и длительной доставки лекарств (биополимеры и т. д.) [Trenfield et al., 2018];
- новый дизайн таблеток для соблюдения норм педиатрии [Palekar et al., 2019].

Все эти разработки пока пребывают на ранней стадии и должны пройти клинические испытания до запуска в производство.

Т-образные внутриматочные устройства находятся на пятой стадии (соответствует фазе «Впадина разочарования»). Выявлены всего пять научных статей, посвященных таким устройствам, в которых представлены 159 цитат. Анализ патентной активности показал низкие результаты в отношении рыночной привлекательности (30/100), охвата рынка (46/100) и качества технологии (33.25/100). Следовательно, данный продукт не играет особой роли на рынке, а запатентованный функционал не слишком важен для продукта.

Технологические области медицинских продуктов, изготавливаемых методами АП

Преобладающие направления ИиР в этой сфере выявлены с помощью множественного линейного регрессионного анализа. За основу взят специальный массив данных, включающий 5847 простых патентных семейств с кодом МПК В33У80/00 «Продукты, изготовленные методами аддитивного производства», опубликованных с 2004 г. по октябрь 2019 г. Точнее, патенты с кодом МПК В33У80/00 служили зависимой переменной, а патенты с первыми 28 кодами МПК (в терминах максимального количества простых патентных семейств в категории «Медицинские науки» в третьем массиве данных (см. бокс 2)) использовались в качестве независимых пере-

менных. Полученные результаты свидетельствуют, что в области медицинских наук аддитивные технологии применяются преимущественно для производства пористых или ячеистых материалов (код МПК А61L27/56) и биологически активных материалов (А61L27/54), например лечебных веществ.

Для кода МПК А61L27/56 (пористые или ячеистые материалы) зарегистрированы 155 простых патентных семейств. Ячеистые материалы формируются на основе периодического или стохастического расположения ячеек открытого либо закрытого типа с двумерной (соты) или трехмерной полиэдральной конфигурацией (решетчатые структуры) [Mazur et al., 2017].

Материалы подобного типа высоко ценятся благодаря уникальным механическим свойствам, в частности низкому объемному проценту твердых частиц и малому размеру ячеек, что обеспечивает конструктору значительно больше свободы, чем твердые материалы [Mazur et al., 2017; Ulm, 2001; Leary, 2018]. Это особенно важно для АП. К тому же ряд исследований показали, что, поскольку такие периодические ячеистые структуры можно контролировать, открываются возможности для управляемого высвобождения лекарственного вещества [Mazur et al., 2017].

Для кода МПК А61L27/54 (биологически активные материалы) выявлено 121 простое патентное семейство, включающее материалы, которые при взаимодействии с другими вызывают специфический биологический отклик, что приводит к возникновению связи между материалом и тканями [Hench, 2005]. Они обеспечивают существенные преимущества при лечении ран, в том числе при использовании имплантируемых медицинских устройств и трансплантатов из синтетических тканей¹¹, что объясняет их важность для систем доставки лекарств, изготавливаемых методами АП.

За последние годы масштабы АП значительно возросли [Basiliere et al., 2018]. Его эволюция определяется в основном качеством материалов (чернил) и точностью процесса печати [Goyanes et al., 2019]. Последние технологические достижения открыли новые возможности для разработки широкого спектра продуктов [Lupeanu et al., 2010]. В частности, множественный линейный регрессионный анализ выявил новые направления разработки медицинских продуктов для изготовления с помощью аддитивных технологий: пористые или ячеистые материалы (код МПК А61L27/56) и биологически активные материалы (код МПК А61L27/54). Фармацевтические продукты и средства доставки препаратов включены в категорию медицинских наук. Соответственно оба типа материалов (пористые или ячеистые и биологически активные) также можно рассматривать как новые тенденции создания СДЛ для изготовления методами АП.

В табл. 8 приведены примеры патентов с одним из двух указанных выше кодов МПК, позволяющие составить более точное представление о применении аддитивных технологий для производства СДЛ. Они пользует-

¹¹ Режим доступа: <https://www.medtech.plus/en/trend-topics/biologically-active-materials>, дата обращения 23.11.2019.

Табл. 8. Использование аддитивных технологий для производства систем доставки лекарств: примеры патентов с кодами МПК А61L27/56 и IPC А61L27/54

Код МПК	Патент (организация, страна, год)	Аннотация патента
<i>Средства восстановления костей</i>		
A61L27/56	US20150150681A1 — устройства и каркасы для восстановления тканей (Нью-Йоркский университет (New York University), США, 2015)	Изобретение представляет собой многофазное, изготовленное методом трехмерной печати устройство для восстановления тканей или каркас, применимый для стимулирования роста костей и лечения переломов, дефектов либо неполной функциональности костей. Каркас имеет пористое пространство для врастания кости, образованное взаимосвязанными стойками, окруженными микропористой оболочкой. Центр каркаса может быть пустым и является потенциальным пространством для костного мозга. В пористую структуру для врастания можно ввести растворимый наполнитель или носитель, например, сульфат кальция, дополненный одним или несколькими антибиотиками, фактором роста, факторами дифференцирования, цитокином, лекарственным средством либо комбинацией этих веществ
A61L27/54	CN106729988A — изготовленная методом трехмерной печати скоба с антибактериальными свойствами для восстановления костей и способ подготовки скобы для восстановления костей к изготовлению методом трехмерной печати (Guangdong Taibao Medical Devices Technology Research Institute Co. Ltd., Китай, 2017)	Разработка относится к технологической области биомедицинской инженерии и в первую очередь предназначена для использования препаратов для обработки ран на коже. Это изготовленная методом трехмерной печати скоба для восстановления костей с антибактериальными свойствами и способ ее подготовки к изготовлению. Скоба имеет многослойную колоннообразную структуру и хорошую трехмерную пористую структуру; она состоит из поликапролактона, полидопамина и антибактериального пептида LL37. Скоба имеет высокий уровень биосовместимости, антибактериальных и остеогенных свойств, костной проводимости и стимулирует рост новой костной ткани на участках колломы кости
<i>Изобретения для транспортировки клеток</i>		
A61L27/56	US20190254959A1 — клеточные каркасы для доставки активных веществ (Австралийский фонд исследований диабета (Australian Foundation for Diabetes Research), Австралия, 2019)	Каркасы служат для повышения жизнеспособности клеток, имплантированных в кожный покров, так что клетка получает возможность высвобождать активное вещество. Каркас способен защитить клетку и обеспечивает адекватную доставку питательных веществ в область имплантации посредством васкуляризации внутри и вокруг него
A61L27/54	US10149897 — каркасы для трансплантации клеток (Гарвардский университет (Harvard University), США, 2018)	Устройство включает каркасную и биоактивную структуры, встроенные в каркасную структуру или нанесенные на нее таким образом, что каркасная и/или биоактивная структуры контролируют выход резидентной клетки либо ее потомства. Обеспечивает активное привлечение, модификацию и высвобождение клеток-хозяев из материала
Источник: составлено авторами.		

ются значительным спросом в сфере здравоохранения для регенерации костей, в том числе изготовления каркасов с функцией ввода антибиотиков и восстанавливающих скоб с антибактериальными свойствами, а также для транспортировки клеток, включая создание каркасов для имплантации клеток, выпускающих активные вещества, и матриц из биоактивных материалов, контролирующих высвобождение резидентной клетки.

Заключение

АП вызывает растущий интерес фармацевтической промышленности, в частности, для изменения конфигурации СДЛ к участку действия и систем их тестирования [Jamroz et al., 2018]. Ожидается, что АП приведет к серьезным изменениям и трансформирует фармацевтическую отрасль благодаря разработке новых продуктов, методов, способов применения, материалов и производственных процессов.

Конкурентная технологическая разведка является важной методологией анализа новых технологий для повышения качества стратегических решений в области ИиР и инновационной деятельности. В статье описано использование КТР для оценки зрелости СДЛ, к участку действия, изготовленных методами АП, и для

выявления основных направлений технологического развития в сфере медицинских продуктов, производимых с помощью аддитивных технологий. С этой целью были выполнены анализ «цикла ажиотажа» и множественный линейный регрессионный анализ научных статей и патентов, представленных на платформах Scopus и PatSnap.

Результаты анализа «цикла ажиотажа» показали, что оральные пленки, суппозитории и лицевые маски находятся на третьей стадии (фаза «Пик завышенных ожиданий»). Свидетельств патентной активности в отношении этих продуктов не обнаружено, технологическая информация остается ограниченной, количество посвященных им научных работ невелико. Они обладают хорошим потенциалом как средства доставки препаратов, но могут потребоваться дополнительные инвестиции в ИиР, особенно в отношении лицевых масок, которые служат для лечения шрамов. Возможно, недостаточные инвестиции в эти технологии отчасти обусловлены дефицитом информации о соотношении затрат и результатов и необходимостью их персонализации.

Таблетки, капсулы, вагинальные кольца, перевязочные материалы и микроиглы находятся на четвертой стадии (также относится к фазе «Пик завышенных ожиданий») — им посвящено наибольшее количество пуб-

ликаций и цитат из всех категорий. СМИ возлагают на них большие надежды. Однако такие технологии пока находятся на раннем этапе развития. На разработку фармацевтического препарата «от стенда до клиники» обычно требуется 10–15 лет [Freeman, Dervan, 2011]. В данной группе наибольшие ожидания возлагаются на таблетки, капсулы и перевязочные материалы, получившие наибольший исследовательский охват. Это важнейшие средства доставки лекарств, изготовленные методами АП. Крупные фармацевтические компании, такие как GlaxoSmithKline и Pfizer, уже участвуют в разработке подобных продуктов [Clark et al., 2017; Trenfield et al., 2018].

Т-образные внутриматочные устройства находятся на пятой фазе (соответствует фазе «Впадина разочарования»), когда следует скорректировать ожидания от продукта, чтобы привести их в соответствие стандартам производительности и коммерческой жизнеспособности. Поскольку большинство таких продуктов имеют стандартную конструкцию, усовершенствования в основном направлены на активные фармацевтические компоненты, включая процесс их производства.

В глобальном масштабе результаты анализа «цикла ажиотажа» показывают, что средства доставки препаратов преимущественно находятся в фазе «Пик завышенных ожиданий». Этот вывод, в частности, подтвержден в докладе компании Gartner [Basiliere et al., 2018]. АП существенно изменит традиционную фармацевтическую промышленность, поскольку обеспечивает уникальные преимущества: развитие персонализированной медицины, контролируемое высвобождение лекарств, выпуск продуктов с несколькими активными фармацевтическими элементами [Basiliere et al., 2018; Jamroz et al., 2018; Goole, Amighi, 2016]. При том что прогресс представляется весьма многообещающим, чтобы обеспечить достижение лучших результатов, соответствие стандартам, снижение цен и масштабный выход на рынок, СДП нуждаются в дальнейшем совершенствовании [Basiliere et al., 2018]. Ключевая проблема, которую предстоит решить, — отсутствие материалов, официально признанных FDA «безопасными согласно принятым нормам» (*generally recognized as safe*, GRAS) для использования в фармацевтических препаратах и 3D-печати. Кроме того, организация производства, его масштабирование, обеспечение стабильности процессов и цен требуют времени [Guzzi, Tibbitt, 2020].

Результаты анализа множественной линейной регрессии показывают, что продукты, изготовленные методами АП, относящиеся к категории медицинских наук и связанные с доставкой лекарственных веществ к участку действия, в первую очередь базируются на применении пористых или ячеистых материалов (код МПК А61L27/56), а также биологически активных материалов, например терапевтических веществ (код МПК А61L27/54). Обе эти группы крайне важны для разработки средств доставки препаратов. Хорошим примером являются таблетки, обеспечивающие контролируемое высвобождение активного элемента за счет пористости.

Детальный анализ выявленных научных статей и патентов и экспертиза полученных результатов продемонстрировали, что важнейшими аддитивными технологиями производства фармацевтической продукции являются фотополимеризация и экструзия материалов, включая моделирование методом послойного наплавления. Возможно, это связано с недавним истечением срока действия патента на данный метод, что позволяет многим компаниям разрабатывать и использовать принтеры для такой технологии по доступным ценам. Ячеистые и биологически активные материалы также играют важную роль в изготовлении фармацевтических продуктов методами АП.

Итак, средства доставки лекарственных веществ, изготовленные с помощью аддитивных технологий, имеют много преимуществ. Однако, как показал анализ «цикла ажиотажа», они пока находятся на стадии разработки. Научные статьи, патенты и экспертные оценки, изученные в ходе исследования, свидетельствуют, что дальнейшее развитие этих продуктов существенно зависит от качества используемых материалов и точности процессов печати. Первые клинические испытания персонализированных фармацевтических продуктов показали, что персонализация действительно обеспечивает ряд преимуществ [Goyanes et al., 2019]. Однако во многих случаях стандартные фармацевтические препараты оказываются адекватными для клинической практики. Таким образом, необходимость персонализации важно объективно оценивать.

Кроме того, ситуация с официальным регулированием применения аддитивных технологий для прецизионной медицины остается неясной. Материалы для изготовления устройств утверждаются в соответствии со стандартными правилами, но каким образом следует утверждать конечные устройства, пока менее очевидно. FDA и другие регулирующие органы опубликовали ряд рекомендаций о порядке утверждения АП, но полный цикл соответствующих процедур еще не определен. Это препятствует готовности компаний инвестировать в разработку подобных технологий.

Результаты нашего исследования дают представление о научно-технологической деятельности в инновационной области доставки лекарств к участку действия и об использовании аддитивных технологий в медицинской науке. Они помогут в принятии решений о внедрении и других новых технологий. Выявлен огромный интерес к подобным продуктам. ИИР в данной области активно развиваются, эти технологии пока находятся на ранней стадии и не достигли фазы «Впадина разочарования», что может иметь решающее значение для их массового внедрения.

Исследование выполнено при поддержке Школы технологических и естественных наук Монтеррейского технологического института и Национального совета по науке и технологиям (CONACYT) в рамках аспирантской стипендии, а также за счет средств гранта Научно-исследовательского совета по инженерным и физическим наукам EP/P031684/1.

Библиография

- Basiliere P, Berntz I, Burt M., Gupta A., Jones M., Kutnick D., Halpern M., Shanler M. (2018) Predicts 2019: 3D printing accelerates, while 4D printing is getting started. Stamford, CT: Gartner Research.
- Ching-Chiang Y., Yi-Fan C. (2018) Critical success factors for adoption of 3D printing // *Technological Forecasting and Social Change*. Vol. 132. P. 209–216.
- Clark E., Morgan R., Alexander, D., Irvine C., Roberts M., Wallace S., Jae Y., Richard J., Hague C., Wildman R. (2017) 3D Printing of Tablets Using Inkjet with UV Photoinitiation // *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 529. № 1–2. P. 523–530.
- Colakogly T. (2011) The problematic of competitive intelligence: How to evaluate and develop competitive intelligence? // *Procedia Social and Behavioral Sciences*. Vol. 24. P. 1615–1623.
- Dedehayir O., Steinert M. (2016) The hype cycle model: A review and future directions // *Technological Forecasting & Social Change*. Vol. 108. P. 28–41.
- Evans W., Mary V. (2004) Moving towards Individualized Medicine with Pharmacogenomics // *Nature*. № 429 (6990). P. 464–468.
- Freeman M.W., Dervan A.P. (2011) The path from bench to bedside: Considerations before starting the journey // *Journal of Investigative Medicine*. Vol. 59. № 5. P. 746–751.
- Gartner Research (2018) Understanding Gartner's Hype Cycle. Режим доступа: <https://www.gartner.com/en/documents/3887767>, дата обращения 15.11.2019.
- Goole J., Amighi K. (2016) 3D printing in pharmaceuticals: A new tool for designing customized drugs delivery systems // *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 499. № 1–2. P. 376–394.
- Goyanes A., Fina F., Martorana A., Sedough D., Gaisford S., Basit A.W. (2017) Development of modified release 3D printed tablets with pharmaceutical excipients using additive manufacturing // *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 527. № 1–2. P. 21–30.
- Goyanes A., Madla C.M., Umerji A., Duran G., Giraldez J.M., Lamas M.J., Gonzalez M., Taherali F., Sanchez-Pintos P., Couce M.L., Gaisford S., Basit A.W. (2019) Automated therapy preparation of isoleucine formulations using 3D printing for the treatment of MSUD: First single-centre, prospective, crossover study in patients // *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 567. Art. 118497. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31279771/>, дата обращения 12.04.2020.
- Groll J., Burdick J., Cho D., Derby B., Gelinsky M., Heilshorn S., Jungst T., Malda J., Mironov V., Nakayama K., Ovsianikov A., Sun W., Takeuchi S., Yoo J., Woodfield T. (2018) A definition of bioinks and their distinction from biomaterials inks // *Biofabrication*. Vol. 11. № 1. Art. 013001. DOI: 10.1088/1758-5090/aaec52. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30468151/>, дата обращения 10.02.2020.
- Guzzi E.A., Tibbitt M.W. (2020) Additive Manufacturing of Precision Biomaterials // *Advanced Materials*. Vol. 32. № 13. Art. 1901994. DOI: 10.1002/adma.201901994. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31423679/>, дата обращения 07.02.2020.
- Hamburg M. (2013) Paving the Way for Personalized Medicine: FDA's Role in a New Era of Medical Product Development. Washington, D.C.: US FDA.
- Hench L. (2005) Repair of skeletal tissues // *Biomaterials, Artificial Organs and Tissue Engineering* / Eds. L. Hench, J. Jones. Sawston (UK): Woodhead Publishing. P. 119–128.
- Jamroz W., Szafraniec J., Kurek M., Jachowicz R. (2018) 3D printing in pharmaceutical and medical applications — Recent achievements and challenges // *Pharmaceutical Research*. Vol. 35. P. 176–198.
- Leary M. (2018) Design of titanium implants for additive manufacturing // *Titanium in Medical and Dental Applications* / Eds. F.H. Froes, M. Qian. Sawston (UK): Woodhead Publishing. P. 203–224.
- Lente H., Spitters C., Peine A. (2013) Comparing technological hype cycles: Towards a theory // *Technological Forecasting and Social Change*. Vol. 80. P. 1615–1628.
- Liam S., Kathuria H., Yao J., Kang L. (2018) 3D printed drug delivery and testing systems — A passing fad or the future? // *Advanced Drug Delivery Reviews*. Vol. 132. P. 139–168.
- Lupeanu M., Neagu C., Neacsu A. (2010) Current trends in product development // *Proceedings of the 4th conference on European computing conference* / Eds. M. Grigoriu, V.M. Mladenov. Stevens Point: WI: World Scientific and Engineering Academy and Society (WSEAS). P. 94–99.
- Mazur M., Leary M., McMillan M., Sun S., Shidid D., Brandt M. (2017) Mechanical properties of Ti6Al4V and AlSi12Mg lattice structures manufactured by Selective Laser Melting (SLM) // *Laser Additive Manufacturing: Materials, Design, Technologies, and Applications* / Ed. M. Brandt. Sawston (UK): Woodhead Publishing. P. 119–161.
- Mohammed A., Elshaer A., Sareh P., Elsayed M., Hassanin H. (2020) Additive manufacturing technologies for drug delivery applications // *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 580. Art. 119245. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119245. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32201252/>, дата обращения 27.06.2020.
- O'Leary D. (2008) Gartner's hype cycle and information system research issue // *International Journal of Accounting Information Systems*. Vol. 9. P. 240–252.
- Palekar S., Nukala P.K., Mishra S.M., Kipping T., Patel K. (2019) Application of 3D printing technology and quality by design approach for development of age-appropriate pediatric formulation of baclofen // *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 556. P. 106–116.
- Palo M., Hollander J., Suominen J., Yliruusi J., Sandler N. (2017) 3D printed drug delivery devices: Perspectives and technical challenges // *Expert Review of Medical Devices*. Vol. 14. № 9. P. 685–696.
- Rajgor N., Bhaskar V., Patel M. (2011) Implantable drug delivery systems: An overview // *Systematic Reviews in Pharmacy*. Vol. 2. № 2. P. 91–95.
- Rodriguez M., Villarreal D., Alvarez M., Trujillo G. (2019) Analysis of the knowledge landscape of three-dimensional bioprinting in Latin America // *International Journal of Bioprinting*. Vol. 5. № 2–3. P. 16–22. DOI: 10.18063/ijb.v5i2.3.240.
- Sadée W., Dai Z. (2005) Pharmacogenetics/Genomics and Personalized Medicine // *Human Molecular Genetics*. Vol. 14. № 2. P. 207–214.
- Sadia M., Sosnicka A., Arafat B., Isreb A., Ahmed W., Kelarakis A., Alhnan M.A. (2016) Adaptation of pharmaceutical excipients to FDM 3D printing for the fabrication of patient-tailored immediate release tablets // *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 513. P. 659–668.
- Trenfield S.J., Awad A., Goyanes A., Gaisford S., Basit A.W. (2018) 3D printing pharmaceuticals: Drug development to frontline care // *Trends in Pharmaceutical Sciences*. Vol. 39. № 5. P. 440–451.
- Ulm F.-J. (2001) Construction: Cellular Materials. *Encyclopedia of Materials: Science and Technology* (2nd ed.) / Eds. K.H. Jürgen-Buschow, R.W. Cahn, M.C. Flemings, B. Ilshner, E.J. Kramer, S. Mahajan, P. Veysseyre. Amsterdam: Elsevier. P. 1570–1574. Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/B0-08-043152-6/00280-1>, дата обращения 17.05.2020.
- Wang P., Zhuo X., Chu W., Tang X. (2017) Exenatide-Loaded Microsphere/Thermosensitive Hydrogel Long-Acting Delivery System with High Drug Bioactivity // *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 528. № 1–2. P. 62–75.
- White G., Samuel A. (2019) Programmatic advertising: Forewarning and avoiding hype cycle failure // *Technological Forecasting and Social Change*. Vol. 144. P. 157–168.