

博士論文

糖アルコール及びポリビニルアルコールを用いた  
熱溶解積層法による速放性経口固形製剤の設計

Design of fast-dissolving oral dosage forms by fused deposition modeling  
using sugar alcohol and poly(vinyl alcohol)

2023年3月

静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府

薬科学専攻 創剤工学講座

池田 宙瞳

博士論文

糖アルコール及びポリビニルアルコールを用いた熱溶解積層法による  
速放性経口固形製剤の設計

Design of fast-dissolving oral dosage forms by fused deposition modeling  
using sugar alcohol and poly(vinyl alcohol)

本論文は静岡県立大学大学院薬食生命科学総合学府

博士論文である

2023年3月

March 2023

池田 宙瞳

Sorato Ikeda

## 略語表

本論文では以下の略語を用いた.

AAALAC	The Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care (国際実験動物ケア評価認証協会)
ABS	Acrylonitrile butadiene styrene (アクリロニトリルブタジエンスチレン)
AUC <sub>0-24h</sub>	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours (0時間から24時間までの血中濃度-時間曲線下面積)
CAD	Computer-aided design (コンピュータ支援設計)
CG	Computer graphics (コンピュータグラフィックス)
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration (最高血漿中濃度)
FDM	Fused deposition modeling (熱溶解積層法)
FDA	Food and Drug Administration (アメリカ食品医薬局)
GMP	Good manufacturing practice (医薬品の製造管理及び品質管理の基準)
HME	Hot melt extrusion (溶融混練)
HPMC	Hydroxypropyl methyl cellulose (ヒドロキシプロピルメチルセルロース)
HPLC	High performance liquid chromatography (高速液体クロマトグラフィー)
Inkjet 3DP	Powder bed-Inkjet 3D printing (粉末固着積層法)
ODS	Octadecylsilane (オクタデシルシラン)
PCL	Polycaprolactone (ポリカプロラクトン)
PEGDA	Poly(ethylene glycol) diacrylate (ポリエチレングリコールジアクリレート)
PEGDMA	Poly(ethylene glycol) dimethacrylate (ポリエチレングリコールジメタクリレート)
pHEMA	Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) (ポリ2ヒドロキシエチルメタクリレート)
PK	Pharmacokinetics (薬物速度論)
PLA	Poly(lactic acid) (ポリ乳酸)
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (独立行政法人医薬品医療機器総合機構)
PVA	Poly(vinyl alcohol) (ポリビニルアルコール)
PVAc	Poly(vinyl acetate) (ポリ酢酸ビニル)
PVP	Poly(vinylpyrrolidone) (ポリビニルピロリドン)

RSD	Relative standard deviation (相對標準偏差)
SD	Standard deviation (標準偏差)
SLA	Stereolithography (光造形法)
SLS	Selective laser sintering (粉末燒結積層造形法)
TEC	Triethyl citrate (クエン酸トリエチル)
$T_{\max}$	Time to reach maximum plasma concentration (最高血漿中藥物濃度到達時間)

## 目次

序論.....	1
第1章 マルチトールを添加した PVA フィラメントの調製ならびに経口固形製剤の三次元造形検討 .....	7
1.1 緒言.....	7
1.2 実験材料及び実験方法.....	9
1.2.1 実験材料.....	9
1.2.2 フィラメントの調製.....	9
1.2.3 3D プリンターを用いた経口固形製剤の三次元造形.....	11
1.2.4 溶出試験.....	11
1.3 結果及び考察.....	12
1.3.1 薬物含有 PVA フィラメントの調製.....	12
1.3.2 マルチトール含有 PVA フィラメントの調製.....	14
1.3.3 薬物・マルチトール含有 PVA フィラメントの調製.....	17
1.3.4 薬物・マルチトール含有 PVA フィラメントを用いた三次元造形.....	18
1.3.5 三次元造形した経口固形製剤からの薬物溶出性.....	22
1.3.6 三次元造形物の形状変更が溶出速度に与える影響評価.....	23
1.4 小括.....	27
第2章 三次元造形物からの溶出性改善ならびに糖アルコールの選択.....	28
2.1 緒言.....	28

2.2	実験材料及び実験方法.....	30
2.2.1	実験材料.....	30
2.2.2	フィラメントの調製.....	30
2.2.3	3D プリンターを用いた経口固形製剤の三次元造形.....	31
2.2.4	溶出試験.....	32
2.2.5	粘弾性測定.....	32
2.3	結果及び考察.....	33
2.3.1	各種糖アルコール含有フィラメントの調製.....	33
2.3.2	各種糖アルコール含有フィラメントを用いた経口固形製剤の三次元造形.....	37
2.3.3	各種糖アルコール含有経口固形製剤からの薬物溶出性.....	38
2.3.4	マルチトール添加量の異なるフィラメントの調製.....	41
2.3.5	マルチトール添加量が異なるフィラメントを用いた三次元造形.....	43
2.3.6	マルチトール添加量が溶出速度に与える影響.....	44
2.3.7	三次元造形物の表面積が溶出速度に与える影響.....	45
2.3.8	粘弾性測定.....	48
2.4	小括.....	49
第3章	FDMにて造形した経口固形製剤と速放性錠剤の経口吸収性評価.....	50
3.1	緒言.....	50
3.2	実験材料及び実験方法.....	50
3.2.1	実験材料.....	50

3.2.2	マルチトール 55%含有フィラメントを用いた三次元造形.....	50
3.2.3	溶出試験 .....	51
3.2.4	フィラメント中の薬物含量の定量 .....	51
3.2.5	イヌ経口吸収性評価 .....	52
3.3	結果および考察.....	54
3.3.1	三次元造形物の調製.....	54
3.3.2	三次元造形物及び速放性錠剤からの薬物溶出性 .....	55
3.3.3	三次元造形物のイヌ経口吸収性.....	55
	総括.....	59
	謝辞.....	62
	参考文献 .....	63

## 序論

三次元造形は 3D プリンティング，積層造形，付加製造，学術的には Additive manufacturing 等と呼ばれ，コンピュータ上で三次元コンピュータ支援設計 (3D CAD) や三次元コンピュータグラフィクス (3D CG)等の三次元ソフトウェアを用いて作成された三次元モデルを基に，立体物を造形する技術である．1980 年代に技術の発端は遡るが基本特許の保護期間が終了した 2000 年代後半ごろを起点に徐々に注目を浴びるようになった．三次元データに基づき任意の形状の立体造形物を短時間で作成できることに加え，小ロットの製品やパーツを，必要な時に必要な数だけ三次元造形することにより在庫を削減可能な点など種々のメリットが生まれることから，様々な製造業で急速に普及が進んでいる技術である．医療業界においても活用は進み，医療用ギプスや義肢などの医療器具に始まり，人工骨や人工気管支などの治療用インプラントが患者毎に適した形状となるように三次元造形された事例がある [1,2]．歯科領域では，患者の歯形に応じた形状のクラウンを造形し，歯を削った部位に使用するといった治療法も実現している [3]．

医療器具，治療用インプラントの製造技術としてだけでなく，医薬品製造技術としての三次元造形の活用も検討が進んでいる．2015 年には三次元造形により製造される初の経口固形製剤である Spritam<sup>®</sup>がアメリカ食品医薬品局 (FDA) の認可を取得した．Spritam<sup>®</sup>は抗てんかん薬のレベチラセタムを含有する経口剤であり，Aprecia 社の ZipDose<sup>®</sup> Technology という三次元造形技術が適用されている [4-6]．その他にも，2020 年には Merck 社と AMCM/EOS 社が三次元造形による経口剤の医薬品の製造管理及び品質管理の基準 (GMP) 下での製造を目指したパートナーシップを締結したことを発表するなど [7]，三次元造形は医薬品製造の分野でも注目を集めている．

三次元造形は任意の形状の立体物を造形できる点が大きな特徴である．三次元造形を製剤調製に活用することにより，製剤の形状の自由度は上がる [8-10]．形状を自由に変えられるという特性は，外観の変化に留まらず，薬物含量の調節や，薬物の溶出速度制御にも繋がることから，製剤の機能設計において新たなアプローチが可能となる [9,11,12]．任意の形状・含量の製剤を臨床現場で簡便に調製するという活用法も想定されることから [11,13,14]，三次元造形は個別化医療製剤の発展に大きく貢献する可能性を秘めている．

こうした背景から，三次元造形の経口固形製剤製造としての応用を目的とした研究が積極的に展開されている．一口に三次元造形と言ってもその造形手法は多岐にわたる [15]．その中でも，経口固形製剤の造形によく用いられる手法として，Stereolithography

(SLA), Selective Laser Sintering (SLS), Powder bed-Inkjet (Inkjet 3DP), Fused Deposition Modeling (FDM) の4つが挙げられる [16,17].

SLAは液体樹脂の入った槽にUVレーザーを照射し、1層ごとに目的の部分を変化させながら立体物を成形する手法である。光架橋性高分子である Poly(ethylene glycol) diacrylate (PEGDA) や Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) (pHEMA), Poly(ethylene glycol) dimethacrylate (PEGDMA) などが基剤として用いられる。薬物を液体樹脂槽に添加した上で、UV照射により樹脂を変化させることで、薬物を含有した経口固形製剤を造形する。薬物は変化した樹脂から溶出することになるため、主に調製された三次元造形物は徐放性の薬物溶出プロファイルを示す [18-20].

SLSは粉末に対してレーザーを照射し、粉末を焼結させることで三次元造形する手法である。レーザーとして可視光レーザー、炭酸ガスレーザー、近赤外光レーザーなど様々なレーザーが用いられる [21]. 均一に敷き詰めた粉末にレーザーを照射し、目的の部位を焼結させたのち、その上に2層目の粉末を均一に敷き詰める。再度レーザーを照射し2層目の必要部分を焼結させる。このように粉末層を1層ずつ積み重ねながら焼結する工程を繰り返すことで造形物を得る [22]. 粉末の層は Powder bed と言われ、Powder bedの中に立体物が成形されることとなる。経口固形製剤の三次元造形への応用する際には Eudragit<sup>®</sup>, Ethyl cellulose, Hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) 等の医薬品として使用前例のある高分子添加剤を粉末基剤として使用することが可能である [16,23,24].

Inkjet 3DPはSLSと同様、Powder bedを基盤とした技術である。インクジェットプリンターのように微小な液滴を粉末部位に噴霧することにより粉末を固め成形するという点がSLSとは異なる。液滴が接触した粉末中の粒子の一部が溶解することにより粒子同士が付着した結果、粉末が固まる。Polyvinylpyrrolidone (PVP) 水溶液や HPMC 水溶液など製剤分野では結合剤と呼ばれる基剤の溶液を噴霧することにより粒子同士を付着させ、粉末を固めることもできる [25]. その際、結合剤溶液は粉体粒子間の隙間に入り込み、液体架橋を形成することで、粒子同士の凝集、接着を促す [26]. 粉末層には Mannitol, Eudragit<sup>®</sup>, Ethyl cellulose 及び HPMC など経口製剤に汎用される添加剤や Polylactic acid (PLA) など医薬品として使用実績のある添加剤を用いることができる [27]. Eudragit<sup>®</sup> や PLA などの水不溶性の粉末基剤に対しては、エタノールやアセトンなどの有機溶媒が噴霧される。有機溶媒の液滴と接触した粉末粒子の部位が溶解し、隣接する粒子と付着した後、溶媒の揮発に伴い粉末同士が固着することにより三次元造形が可能となる [27]. 本造形方式では、薬物は粉末側、噴霧する液滴側のどちらにも添加可能である。先述の

Spritam®も Inkjet 3DP 方式にて製造されている。Inkjet 3DP に大別される ZipDose® technology により三次元造形された経口固形製剤は、口腔内崩壊時間が著しく短い (15 秒以下) という特徴と、薬物を 1 g まで含有可能という特徴を併せ持つ [28]。圧縮成形が必要な従来の錠剤に対して、圧縮成形を伴わない本手法は、多孔性構造を持つ経口固形製剤を三次元造形できることから、高用量の薬物を含有する口腔内崩壊錠という新しい価値を生み出したと言える [29]。

FDM は経口固形製剤の造形手法として最も研究事例が多く、2020 年までに発表された経口固形製剤の造形に関する研究の 4 分の 3 が FDM を用いた研究であるとの報告もある [17,30]。一般的な FDM 方式の 3D プリンターの模式図を Figure 1 に示す [31]。熱可塑性ポリマーからなるフィラメントと呼ばれる棒状の樹脂 (Fig.1a) を、一定速度で三次元造形装置 (3D プリンター) の造形ノズル (Fig.1b) に供給する。造形ノズルの先端 (Fig.1c) で、樹脂は加熱溶融され射出される。射出された溶融物は造形プレート (Fig.1d) 上で冷えて固まる。1 層分の造形が終われば、固まった造形物の上に次の一層が更に造形される。この工程を繰り返すことで三次元造形物が成形される。

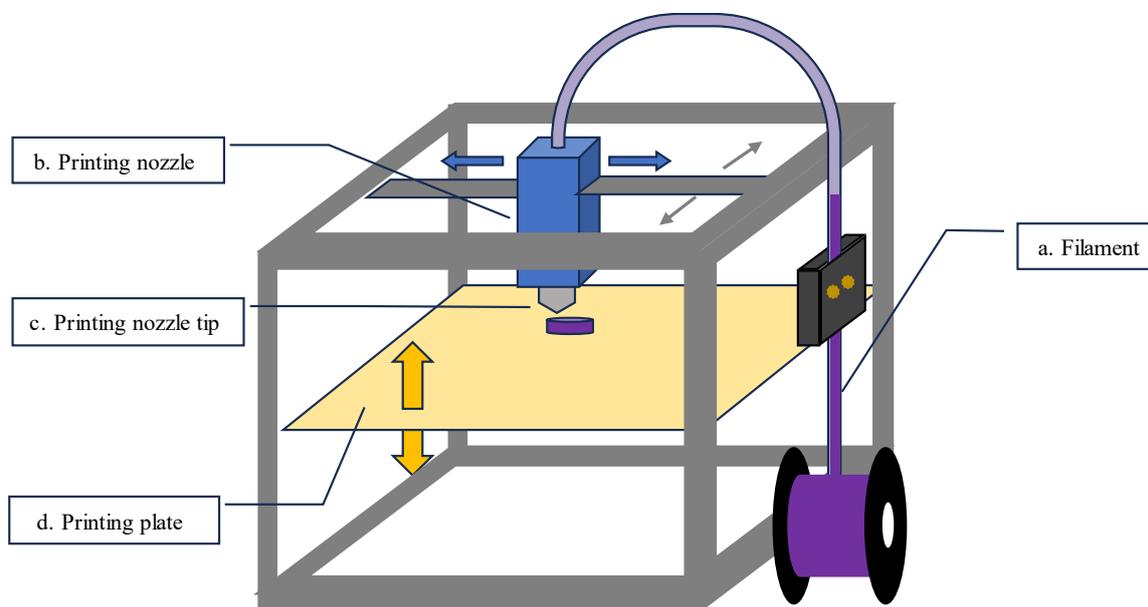


Figure 1. Schematic illustration of fused deposition modeling. (a) filament, (b) printing nozzle, (c) Printing nozzle tip, and (d) printing plate.

SLA, SLS 及び Inkjet 3DP は主基剤が十分に充填された槽内で目的の立体物を成形する造形手法である。槽内に充填された基剤は全て使用されるわけではなく、目的の立体物を得るために余剰の粉体もしくは溶液を準備する必要がある。Inkjet 3DP では噴霧液滴に薬物を含有することも可能だが、薬物を主基剤と共に槽内に充填する場合、薬物や基剤の利用率低下が製品原価の増大につながるため、多くの余剰基剤を必要とする製法は望ましくない。一方、FDM は基剤をフィラメント状に加工する必要があるが、他の造形手法と比較すると発生する余剰基剤は少ない。加えて、熱可塑性ポリマーが主な構成成分となることから、比較的強度の高い造形物が作成可能であることもメリットである。

一般的に FDA や PMDA のガイダンスにおいて「15 分で 85%以上、溶出する製剤」が優れた薬物溶出速度を示す速放性製剤として定義されており [32, 33]、錠剤の多くは速放性製剤である。一方、FDM で造形された製剤からの薬物溶出は遅く [34]、速放性製剤の調製が難しいため、適用可能な薬物が限定されるという課題がある。その主たる理由は FDM に用いられる主基剤にある。一般に FDM 方式の 3D プリンターに材料として供給するフィラメントは熱可塑性ポリマーが主な構成成分として用いられる。最も汎用性の高い材料は Acrylonitrile butadiene styrene (ABS) 樹脂であり、ABS は家庭用 3D プリンターに使用可能なフィラメント調製の樹脂である。しかしながら、水に不溶かつ非生分解性であるため、医療分野での活用は限定的である [35,36]。一方、ABS と同じく非水溶性ではあるが、生分解性基剤である PLA や Polycaprolactone (PCL) は医療分野、特に再生医療用のスキャフォールドやステントなどの医療デバイスの試作研究に用いられる他、薬物を担持させた薬物徐放デバイスなど様々な研究に活用されている [37-40]。水溶性のフィラメントに使用される基剤は Poly(vinyl alcohol) (PVA) が挙げられる [35]。PVA は FDM においては目的とする三次元造形物の構造を支持する構造体の造形基剤として用いられることがある。FDM 方式では、3D プリンターの造形ノズルから加熱熔融により適度な粘度で射出されたポリマーが、造形プレート上および一層下の造形物の上で冷えて固まることによって立体物が形成される。射出後のポリマーが冷えて固まるまでには少なからず時間を要するため、下層が存在しない場所には造形はできず、空間構造を持つ立体物の形成は難しい。そこで空間となる部位には PVA で立体物を支持する構造体を造形しながら、その上に目的の立体物を造形していく。最終的に PVA で造形した部分を水で溶解し除去することで、空間構造を持った立体物が完成する。このように立体物の支持体を造形する際に、PVA を主成分とした水溶性フィラメントが用いられる。水溶性フィラメントとして PVA が最も使用されていることから、PVA は三次元造形に優れた基剤で

あると考えられる [16,41]. このような背景に加え, PVA は錠剤のコーティング [42] や薬物を可溶化するための固体分散体の担体など [43], 医薬品添加剤として使用されている添加剤であることから, PVA を主な構成成分として用いた経口固形製剤の三次元造形に関する研究事例が多く報告されている [16,35]. しかしながら, PVA は水溶性ではあるが溶解速度は決して速くないため, 徐放性の経口固形製剤の三次元造形に関する報告例が多数を占めている [44-47].

このように FDM による速放性の経口固形製剤の事例は少ないが, FDM は簡便かつ安価な三次元造形手法として広く普及していることから [14], FDM を用いた速放性製剤の三次元造形技術を確立することは, 三次元造形による製剤調製の臨床現場への展開可能性を高めることができ, 意義深いと考えられる. そこで, 本研究では FDM で造形可能な速放性経口固形製剤の技術確立を目指した.

溶出速度を改善するため, フィラメントの処方に着目した. 熱可塑性ポリマーの一部を溶解速度の速い添加剤で代替するアプローチを考えた. 糖アルコールは熱を加えることで軟化し, 冷却により固化する性質を持つ. 加えて, 水溶性も高いことから, 三次元造形における成形性を維持しつつ三次元造形物の溶出速度の改善が可能な添加剤になり得ると考えた. PVA は成形性に優れた熱可塑性ポリマーであり, 水溶性フィラメントとして市販されていることから, 主成分の熱可塑性ポリマーとして選択した. 樹脂熔融時の流動性改善を目的として糖アルコールをポリマーに添加した事例 [13] はあるが, 溶出改善を目的として熱可塑性ポリマーに糖アルコールを添加しフィラメントを調製する報告はこれまでにないことから, 本研究では, PVA と糖アルコールからなる経口固形製剤の三次元造形手法の構築ならびに三次元造形物からの薬物溶出速度の検証を実施した.

第 1 章では糖アルコールとしてマルチトールを選択し, マルチトールを添加した PVA フィラメントの調製方法ならびにフィラメントを用いた経口固形製剤の三次元造形手法を開発した. 加えて, 溶出試験により経口固形製剤からの薬物の溶出速度を評価することで, 糖アルコールの添加による溶出速度改善のコンセプトを検証した.

第 2 章では, 溶出速度改善検討を実施した. 主に 1) 糖アルコールのスクリーニング, 2) 糖アルコールの添加量の検討という処方面からのアプローチに加え, 三次元造形の特徴である 3) 形状工夫の 3 つのアプローチを試みた. フィラメントの調製は Hot melt extrusion (HME) にて混合物を熔融混練する工程を含む. HME においては熱溶解物の溶

融粘度が操作に影響を及ぼすため、ポリマーと糖アルコールの混合物の熔融粘度を粘弾性測定にて評価し、PVAとマルチトールがHMEに適した組合せであるかを検証した。

第3章では三次元造形物のイヌでの経口吸収性の評価を実施した。第1章及び第2章における検討で見出された処方を用いて経口固形製剤を三次元造形し、一般的なフィルムコーティング錠と共にイヌに経口投与した。三次元造形物とフィルムコーティング錠投与後の血中濃度プロファイルを比較することで、三次元造形した経口固形製剤が一般的な経口固形製剤と同等のバイオアベイラビリティを示すことを検証した。本論文の以下の各章において、これらの知見を詳述する。

## 第 1 章 マルチトールを添加した PVA フィラメントの調製ならびに経口固形製剤の三次元造形検討

### 1.1 緒言

第 1 章では糖アルコールを添加した PVA フィラメントの調製方法ならびにフィラメントを用いた経口固形製剤の三次元造形手法を検討した。PVA は工業的には酢酸ビニルモノマーを重合し得られたポリ酢酸ビニル (PVAc) に対して、アセチル基をヒドロキシル基に置換することで製造される。アセチル基からヒドロキシル基に置換する反応をけん化反応といい、全てを置換した“完全けん化 PVA”もあれば、一部をけん化した“部分けん化 PVA”があり、ヒドロキシル基の割合をけん化度という。PVA の水溶性は主に分子量 (重合度) とけん化度の影響で変化する [48]。部分けん化型 PVA で低分子量の PVA は水溶性が高い [49]。そのため、本研究では分子量 6,000 の部分けん化型 PVA (けん化度 80%) を選択した。

糖アルコールについては、比較的水溶性が高く、融点の高いマルチトール [50] をコンセプト検証用として選択した。

フィラメントに薬物を含有する手法は、フィラメントを薬液に浸し薬物を含浸させる手法とフィラメント調製時に薬物を含有させる手法に大別される。前者の手法は市販のフィラメントを利用できることから簡便な手法だが、搭載可能な薬物量は最大 5%程度と低い [34,47,51]。そこで、本研究では、フィラメント調製時に薬物を含有させる手法を採用した。

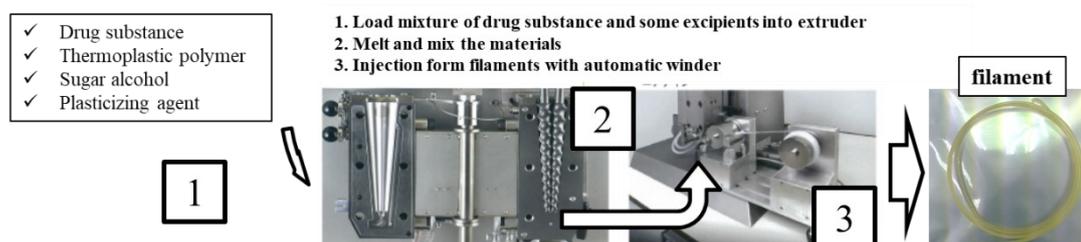
フィラメント調製は大きく分けて 2 つの Step で実施した。1<sup>st</sup> Step では、Hot melt extrusion (HME) 法により PVA とマルチトールを含む混合物を熔融混練し、均一な熔融物を調製する。HME 法は、難溶性薬物の可溶化やフィルム製剤化を目的とした固体分散体の調製に用いられる手法の 1 つである [52,53]。HME では Extruder と呼ばれる押し出し成形装置が用いられるが、混練性や製造性の観点から、2 つの Screw が並行して並ぶ Twin screw extruder が一般的に用いられる [54]。しかしながら、Twin screw extruder はスケールアップが容易な反面、最小製造スケールは比較的大きく、ラボスケールで行う処方スクリーニングには不向きである [55]。そのため、小スケールのサンプル調製が可能な Conical twin screw extruder を本研究では採用した。Conical twin screw extruder は小スケールでのサンプル調製が可能であることに加え、サンプルをバレル内で循環させながら熔融混練を実施することが可能な閉鎖系の熔融混練システムである。

2<sup>nd</sup> step では、Extruder から溶融物を一定速度で射出し、室温で冷却しながらフィラメント状に成形を行う。均一な太さになるように溶融物を引き延ばしながら冷却硬化させることで目的のフィラメントを得る。溶融物を引き延ばす手法としてベルトコンベアを用いる方法 [56] や、巻き取り機を用いる方法 [57] があるが、本研究では巻き取り機を用いてフィラメントの調製を実施した。

フィラメント調製後、調製したフィラメントを 3D プリンターに設置し、経口固形製剤の造形を試みた。フィラメントの調製から 3D プリンターを用いた三次元造形プロセスを Figure 2 に図示する。

三次元造形した経口固形製剤からの薬物溶出プロファイルを溶出試験にて評価し、糖アルコールの添加により溶出速度改善のコンセプトを検証した。その結果を本章に記述する。

(a) Prepare filament by conical twin screw extruder and winding unit



(b) 3D-Print oral dosage form by FDM with the prepared filament according to 3D CAD design

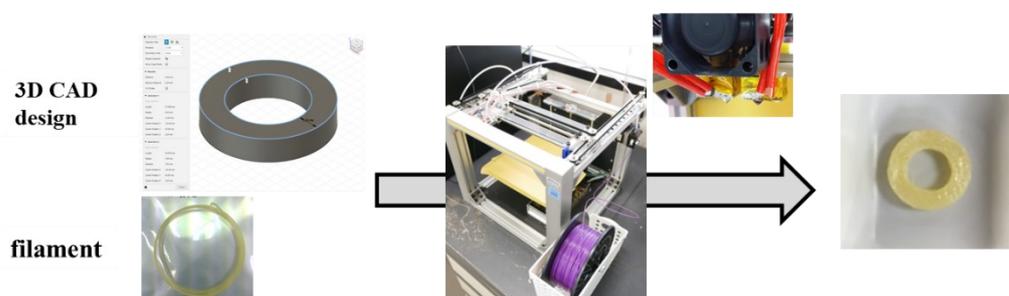


Figure 2. Process scheme from (a) filament preparation by conical twin screw extruder and winding unit to (b) 3D printing by FDM with the prepared filament.

## 1.2 実験材料及び実験方法

### 1.2.1 実験材料

PVA (Poly(vinyl alcohol), MW 6000, 80% hydrolyzed) は Polysciences, Inc. (Warrington, USA) より購入した。マルチツール (SweetPearl P200) は Roquette Japan K.K. (東京, 日本) より購入した。クエン酸トリエチル (Triethyl citrate (TEC)) は東京化成工業 (東京, 日本) より購入した。モデル薬物である N2-[(2E)-3-(4-クロロフェニル)-2-プロペノイル]-N-[2-オキソ-2-(4-([6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]オキシ)ピペリジン-1-イル)エチル]-3-ピリジン-2-イル-L-アラニンアミド (化合物 A) はアステラス製薬株式会社 (東京, 日本) にて合成した。

### 1.2.2 フィラメントの調製

フィラメントの調製は Conical twin screw extruder である Xplore Conical Twin Screw Extruder (Model MC15; Xplore Instruments 社, Sittard, The Netherlands) を用いた。混合物は決められた組成比、重量となるように各種添加剤をポリエチレン袋に添加し、袋混合することで調製した。TEC は液体であるため、TEC 以外の添加剤を予備混合した後、規定量の TEC を少量ずつ粉末に滴下しながら混合物に添加した上で、袋混合を実施した。

15 g の混合物を Extruder 上部のフィーダー孔から添加した。50 rotation per minute (rpm) の Screw 回転数の条件下で混合物の添加を実施し、その後、回転数を 100 rpm に上げ熔融混練を実施した。熔融物をバレル内で循環させながら熔融混練を実施し、バレル温度や熔融混練時間は処方に応じて調整した。

熔融混練後、Figure 3 に示すように射出した熔融物を巻き取り機 (Micro fibre line: FL; Xplore Instruments 社, Sittard, The Netherlands) にて引き延ばしながら巻き取り成形し、フィラメントを調製した。フィラメントの直径が 1.75 mm 程度になるように巻き取り機の手速度を調整した。

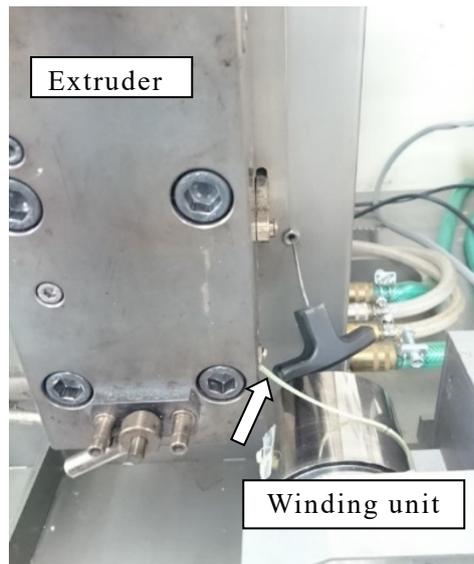


Figure 3. Winding process after hot melt extrusion; extrudate (arrow) was stretched and wound using a winding unit.

### 1.2.3 3Dプリンターを用いた経口固形製剤の三次元造形

FDM方式の3DプリンターとしてEagleed (レイズエンタープライズ社, 和歌山, 日本)を用いた。3D CADデータはAutodesk 123D (Autodesk社, San Francisco, USA)を用いて作成した。三次元造形ソフトウェアはCura (Ultimaker社, Utrecht, The Netherlands)を用いた。調製したフィラメントは、ノズル先端を加温した状態でノズル先端に設置した。Curaのソフトウェアを起動後、3D CADデータを読み込み、造形パラメータを設定した上で、三次元造形を実施した。

### 1.2.4 溶出試験

三次元造形した経口固形製剤からの化合物Aの溶出プロファイルを評価するため、日本薬局方の溶出試験法パドル法に従って溶出試験を実施した。試験液として日本薬局方溶出試験第1液 (pH 1.2) 900 mLを使用した。37 °Cの恒温水槽中に設置されたベッセルに試験液を添加し、試験液を37 °Cに加温した。三次元造形した試料を試験液に投入し、パドル回転数 50 revolution per minute (rpm) にて評価を実施した。試験開始後5分毎に30 μmの異物除去が可能なファインフィルター (F72, 富山産業株式会社, 大阪, 日本)を通して試験液をサンプリングした後、速やかに紫外可視吸光光度計 (UV-1800, 株式会社島津製作所, 京都, 日本) にて285 nmの波長の吸光度を測定することで化合物Aの濃度を算出した。パドル回転数 250 rpm にて1時間攪拌することで薬物は完全に試験液中に溶解することを予備的に検証した上で、溶出試験開始後6時間経過後、パドル回転数を250 rpmに変更し1時間経過後に測定した化合物Aの濃度を100%として溶出率を算出した。

### 1.3 結果及び考察

PVA とマルチツールを用いてフィラメントの調製条件を検討した。まずは PVA を主成分とし薬物を含むフィラメントの調製可否を検証した。次に、PVA を主成分とし、マルチツールを添加したフィラメントの調製可否を検証し、最後に、薬物ならびにマルチツールを添加した PVA フィラメントの調製を試みた。

#### 1.3.1 薬物含有 PVA フィラメントの調製

Table 1 に示す処方混合物を Conical twin screw extruder にて熔融混練、射出し、巻き取り機にてフィラメントを調製した。混合物を Extruder に供給する際のパレル温度ならびに熔融混練時のパレル温度はどちらも 160 °C に設定し、熔融混練は 3 分間実施した。

20%の化合物 A、80%の PVA を含有した処方にてフィラメントが調製可能であることを確認した。直径 10 cm 程度の巻き取り機を用いて射出した樹脂を引き延ばしながら巻き取り成形するため、成形後のフィラメントは直径 10 cm 程度の円弧を描いた形状となる。Figure 4 に示す通り、3D プリンターのノズル先端にフィラメントを供給するためには、先端へとつながるチューブの中にフィラメントを挿入する必要がある。その際、直径 10 cm に丸まったフィラメントを伸ばしながらチューブに挿入することになるが、処方#1 の処方にて調製したフィラメントを伸ばす過程で折れてしまい、チューブに挿入することができなかった。フィラメントの可塑性が不足していたことが原因と推察されたため、可塑剤である TEC を処方中に添加し、フィラメントへの可塑性の付与を試みた (処方#2 - #4)。

具体的には、化合物 A と PVA を 20/80 の比率で予め混合しておいた混合物に対して、TEC を少量ずつ添加し、TEC 添加量の異なる混合物を調製し、それらを用いてフィラメントの調製を実施した。TEC を 1%添加することでフィラメントの可塑性は改善傾向が見られた。処方#2 のフィラメントは、常温では伸ばす過程で折れてしまうが、フィラメントをドライヤーで少し加温することで伸ばすことができるようになり、3D プリンターのチューブに挿入することが可能となった。5%以上添加した処方#3、#4 においては加温することなくフィラメントをチューブに挿入することが可能だった。よって以降の検討ではフィラメント処方中に 5%の TEC を添加することとした。

Table 1. Formulation for the PVA-filaments containing the model drug substance.

Formulation (g/batch)	#1	#2	#3	#4
PVA	16	16	16	16
Compound A	4	4	4	4
TEC	-	0.2 (1%)	1 (5%)	2 (9%)
Total	20	20.2	21	22

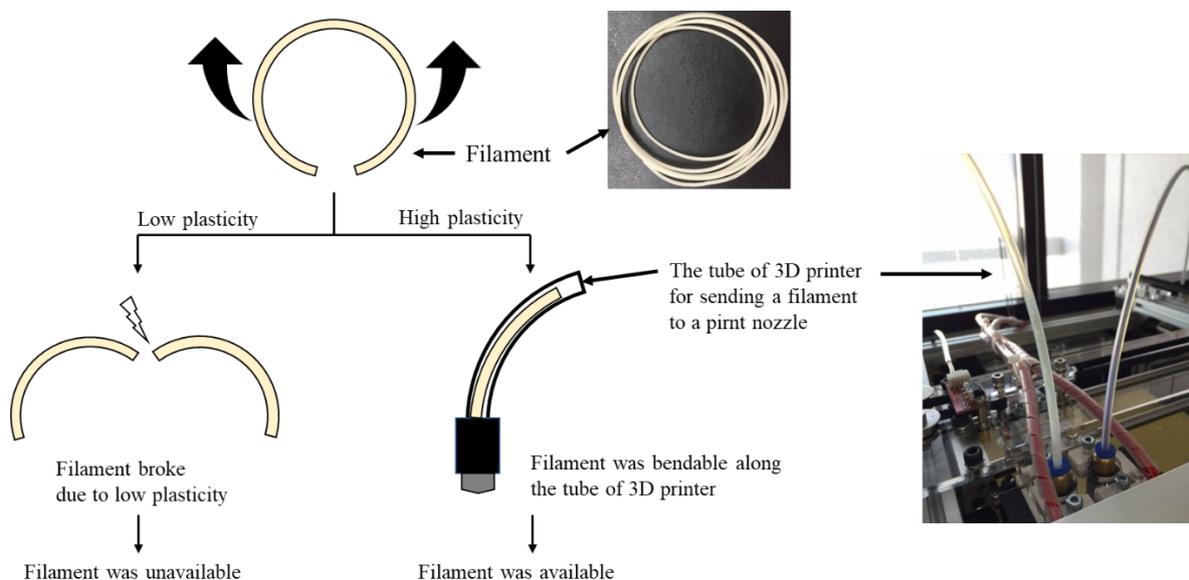


Figure 4. Illustrate image to show the reason why filament plasticity is needed to use for FDM printing. Filament should have flexibility to be set along the tube of the printer.

### 1.3.2 マルチトール含有 PVA フィラメントの調製

次にフィラメント中の PVA の一部をマルチトールに置換可能か検証するために Table 2 に示す処方にてフィラメント調製を試みた。1.3.1 項と同様に Conical twin screw extruder にて熔融混練を実施した。十分に熔融した状態で熔融混練を開始するため、マルチトールの融点 (約 150 °C) [58,59]を考慮し、バレル温度が 170 °C の条件下で混合物を Extruder に供給し、熔融混練後に、フィラメントの成形を試みた。しかしながら、熔融物は射出直後に垂れ、巻取り成形ができないことが明らかとなった。マルチトールの融点が射出温度の 170 °C から 20 °C 低く、室温での冷却固化に時間を要することが原因と考えられる。一方で、射出時の温度を極端に下げることによって熔融物の粘度が上がり、Extruder からの熔融物の射出が安定しない現象も確認された。つまり、射出後速やかに熔融物が巻取り成形に十分な程度に固化するが、射出時の粘度が高くなりすぎない射出温度条件を見出す必要がある。Extruder からの射出が安定し、フィラメントの巻取り可能な温度を探索した結果、本処方は 140 °C の射出温度にてフィラメント調製が可能であることを見出した。

最終的に以下の工程にてフィラメントの調製を実施した。

- 1) バレル温度 170 °C にて混合物を供給
- 2) 供給後、バレル温度設定を 140 °C に変更
- 3) 熔融物が 140 °C に到達し、温度が安定したことを確認した後、熔融物を射出
- 4) 巻取り機にて熔融物を引き延ばしながらフィラメントを成形

フィラメント調製時、Figure 5 に示すように Screw 上部 (Barrel top) ならびに Screw 下部 (Barrel bottom) の 2 点の温度を計測した。加えて、処方の粘度を把握する指標になると考え、Screw にかかる負荷 (Force) を計測した。Extruder に添加してから射出するまでの時間ごとの各温度と Force の計測値を Table 3 に示す (Screw 上部の温度を T1, Screw 下部の温度を T2 とした)。これら計測は Extruder 装置に備わった機能を利用して実施した。

検討の結果、上述の調製条件において処方#5-7 でフィラメントを調製することができた。しかしながら、マルチトールを 65% 添加した処方#8 では Extruder からの射出が安定せず、表面に凹凸ができるなど、均一なフィラメントの調製ができなかった。不均一であることに加え、フィラメントも脆い性状を示したことから、マルチトールの添加量の増加に伴い PVA 添加量が減少したことで成形性が低下したことが原因と推察する。また、

処方#5-7では溶融物の温度低下に伴い、Force値の増大が見られた。マルチトールの融点付近もしくは10℃程度低い温度でForce値の上昇が見られたのは、温度低下に伴うPVAの粘度増加の影響が表れたものと推察する。一方、#8の処方では一定の値を示しており、Force値の上昇は見られなかった。PVAの特性の影響が表れにくくなったと考えられ、この観点からもマルチトールの添加は60%までが好ましいと言える。

Table 2. Formulation for the PVA-filament containing maltitol.

Formulation (w/w%)	#5	#6	#7	#8
Maltitol	50	55	60	65
PVA	45	40	35	30
TEC	5	5	5	5
Total	100	100	100	100

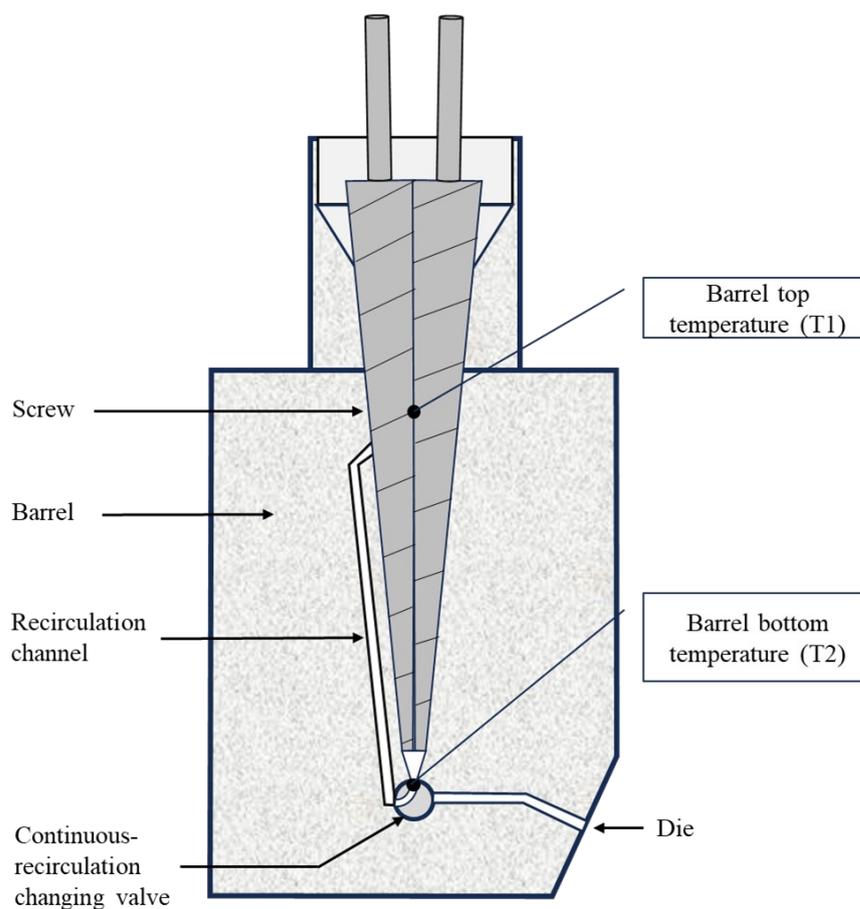


Figure 5. The illustration of a conical twin screw extruder and measurement points of barrel top and bottom temperature [55].

Table 3. Measured value of barrel top (T1) and bottom (T2) temperature with screw force of each temperature.

Extrusion time (min)	#5 (maltitol 50%)			#6 (maltitol 55%)		
	T1 (°C)	T2 (°C)	Force (N)	T1 (°C)	T2 (°C)	Force (N)
0	160	175	370	162	174	483
1	154	167	715	156	165	558
2	148	161	838	153	162	598
3	146	157	933	149	157	678
4	145	152	1063	147	153	753
5	141	148	1175	144	149	863
6	140	145	1285	141	145	978
7	137	141	1565	140	142	1070
8	135	138	2118	138	141	1168

Extrusion time (min)	#7 (maltitol 60%)			#8 (maltitol 65%)		
	T1 (°C)	T2 (°C)	Force (N)	T1 (°C)	T2 (°C)	Force (N)
0	165	174	358	155	172	173
1	156	166	288	147	164	243
2	n.d.	n.d.	n.d.	141	157	278
3	149	158	388	138	153	305
4	n.d.	n.d.	n.d.	135	148	318
5	144	150	528	133	145	303
6	144	146	660	130	140	293
7	n.d.	n.d.	n.d.	136	142	293
8	n.d.	n.d.	n.d.	138*	143	283
9	144	144	1228			
10	145	144	1300			

n.d.: no data.

\*: Extrusion of #8 was conducted for 8 min.

### 1.3.3 薬物・マルチトール含有 PVA フィラメントの調製

最後に、薬物及びマルチトール、PVA、TEC の 4 成分からなるフィラメントの調製検討を実施した。処方を Table 4 に示す。1.3.2 項の結果と PVA が成形性に優れた基剤である点、化合物 A の成形性に関する情報が不明であるという点を踏まえて、マルチトールの一部を化合物 A に置換することとした。また、1.3.2 項でマルチトールの添加量の増加に伴い可塑性が低下する傾向が確認されたことから、PVA の添加量を 40%として、フィラメント調製を試みた。

1.3.2 項同様、バレル温度 170 °C にて混合物を供給した。射出温度の検討の結果、145 °C にて射出成形することで 3D プリンターに供することの可能なフィラメントを得た (data not shown).

Table 4. Formulation for the PVA-filament containing the model drug substance and maltitol.

Formulation (w/w%)	#9
Compound A	20
Maltitol	35
PVA	40
TEC	5
Total	100

### 1.3.4 薬物・マルチツール含有 PVA フィラメントを用いた三次元造形

処方#1 と#9 のフィラメントを用いて、経口固形製剤の三次元造形を実施した。

Figure 6 に示す円筒形状の 3D CAD データを作成し、両処方にて本形状の三次元造形物を調製した。

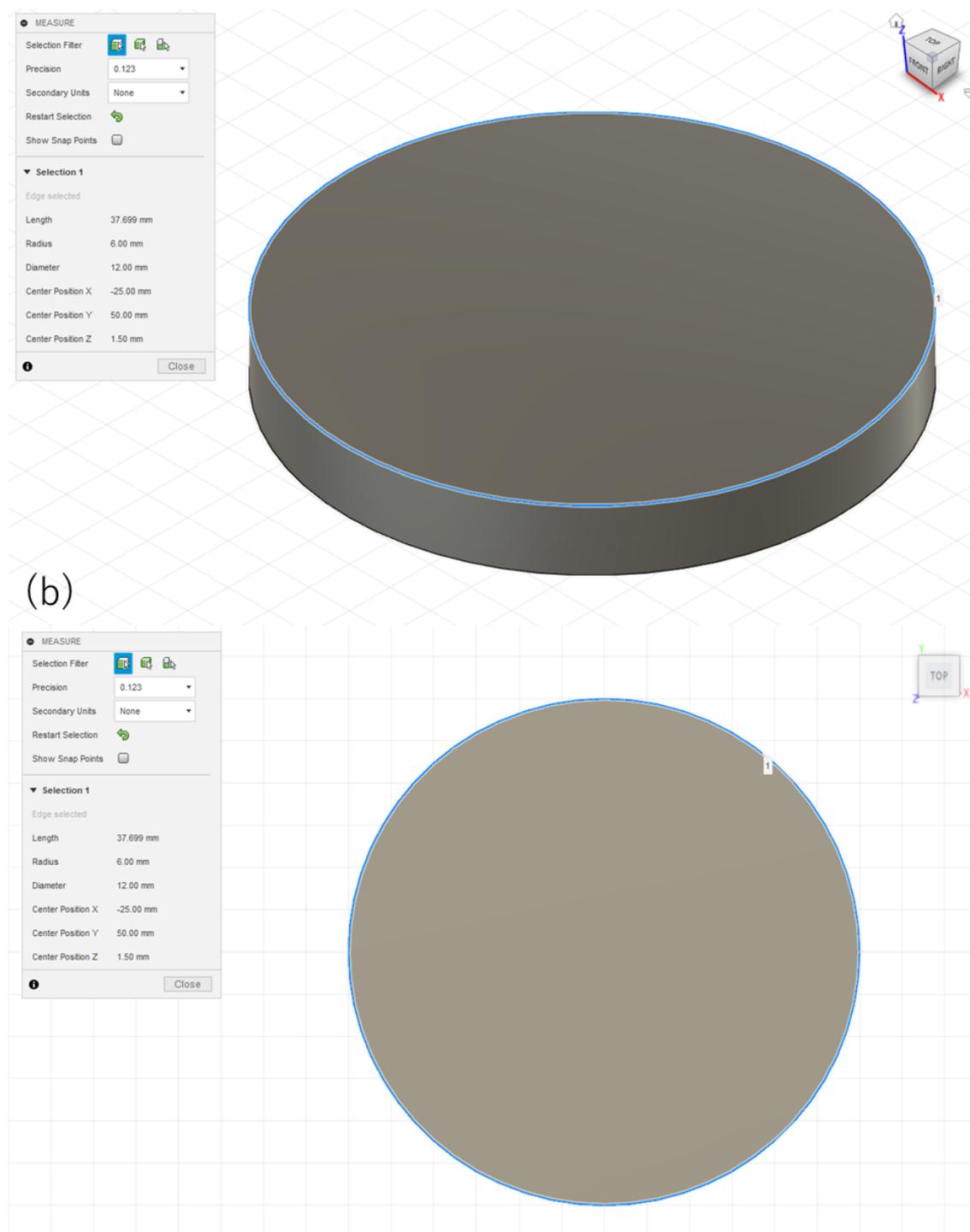


Figure 6. 3D CAD design of cylindrical shape. (a) Perspective view and (b) top view (12 mm diameter and 1.5 mm height.)

三次元造形の際に設定する造形パラメータは種々あるが、特に 1) Layer height, 2) Print speed, 3) Printing temperature, そして 4) Flow の 4 つのパラメータが重要であると考えられる。以下に各パラメータについて簡単に説明する。

1) Layer height は 1 層の厚みを表しており、積層ピッチともいう。1 層の厚みが小さい程、造形物は滑らかになる。しかし、同じ構造物を造形する際に 1 層の厚みを半分にするると造形時間は理論的に 2 倍になり、1 層の厚みが小さくなる程、1 つの立体物を造形するのに必要な時間は増加する。使用した 3D プリンターでは 0.05 mm から設定可能であるが、造形速度、造形物表面の滑らかさのバランスを考慮し、0.1 mm で造形を実施した。

2) Print speed は、造形ノズル (3D プリンターによっては、造形ノズルではなく造形プレートが動くタイプもあり、その場合は造形プレート) の動く速度である。速度が速い程、造形に要する時間は短い。構造物の形状に応じてノズルはストップ & ゴーを繰り返すため、速度が速い程、一旦停止時に生じる僅かなずれが造形不良の原因となる他、物理的な振動も発生しやすくなる。一方、造形速度を低速にすることでノズルの移動に伴う慣性力などの影響を受けにくくなり、造形は安定する。本研究では、予備検討の結果、構造物に影響を及ぼさないことが確認できた 50 mm/s の速度で造形を実施した。

3) Printing temperature は、ノズル先端の温度である。ノズル先端まで送り出されたフィラメントは熱溶解しノズル先端から吐出される。温度が低く溶解物の粘度が高すぎる状態では、ノズル先端から吐出されない。もしくは吐出されるが吐出量が少なくなり、フィラメントとして供給される樹脂量が過多になり、ノズル上部への溶解物の逆流が生じる。ノズル上部は熱せられていないため、ノズル上部で逆流した溶解物は冷え固まりノズルが詰まる原因となる。一方、温度が高く溶解物の粘度が低くなりすぎた場合には、ノズルからの自重による樹脂垂れや、吐出後に硬化が遅れたりなどすることで造形不良につながる。以下に示す手順に従い、Printing temperature の至適値を探索した。

- I. ノズル先端が設定した温度に達したことを確認した後、フィラメントを設置する。
- II. 一定速度でフィラメントをノズルに供給し、ノズル先端から溶解した樹脂が安定して吐出されるのを確認する。
- III. フィラメントの供給を止めた際に、樹脂の吐出が止まることを確認する。樹脂垂れは、至適な造形温度よりノズル温度が高く溶解物の粘度が低いことで生じる現象である。樹脂垂れが生じる場合は温度を下げる。
- IV. 温度を下げ、樹脂垂れが起きない条件を見出したら、次はフィラメント供給停止時のノズルからの吐出挙動を確認する。樹脂の吐出量が少ない状況は至適な造形温度

より温度が低いときに生じる。供給した樹脂よりも少量の樹脂がノズルから吐出されることになるため、ノズル内の圧力は上昇し、フィラメントの供給を止めた後もその圧によりノズルから樹脂が少しずつ押し出されることになる。このような吐出挙動が確認された場合は、ノズル温度を上げる。

V. 必要に応じて III と IV のプロセスを繰り返しながら、至適なノズル温度を探索する。

上記の手順にてノズル温度の至適値を探索した結果、マルチトール非添加のフィラメント (処方#2) ではノズル温度を 190 °C に、マルチトール 35% 添加処方 (処方#9) ではノズル温度を 165 °C に設定し三次元造形を実施することで、安定した造形が可能になることを見出した。

4) Flow はフィラメントのノズルへの供給速度もしくは吐出量と読み替えることができる。一般的な 1.75 mm の径のフィラメントを用いた際に Layer height や Print speed の値に応じて、必要量のフィラメントがノズルに供給されるようなフィラメントの供給速度を算出しその速度を Flow 100% としている。その速度を基準に Flow を 110% と設定するとフィラメントの供給速度は 1.1 倍となり、90% と設定すれば供給速度は 0.9 倍になる。フィラメントの供給速度は一定の場合でも、フィラメントの太さや密度が異なれば、実際にノズルに供給される樹脂量は変化するため、フィラメントに応じて適切な量の樹脂がノズルから吐出されるように Flow を調整した上で三次元造形を実施する。

上述の 4 種のパラメータ以外のパラメータについても簡単に説明する。“Enable cooling fan” はノズルの背後に備わっている空冷ファンの On/Off を選択するためのものである。吐出された樹脂を空冷し、樹脂の硬化をサポートするもので、基本的には On にすることが推奨される。本研究でも空冷ファンは稼働させた状態で造形した。“Fill Density” は、造形物内部の充填密度を表す。Fill Density 100% の条件では内部に空洞の無い造形物が成形されるが、70% に設定した場合は 30% の空隙を持つ内部構造をソフトウェアが自動的に算出した上で、そのように造形物が成形される。Fill Density の違いが造形物からの薬物溶出速度に及ぼす影響を評価した研究がいくつか報告されている [46,47,60,61]。“Shell Thickness” ならびに “Bottom/Top thickness” はどちらも構造物の最外層の厚みを指すが、前者は構造物の側面の最外層を、後者は上面と底面の厚みを指す。

予備検討の末、Table 5 に記載した条件にて三次元造形が可能であることを見出し、目的とする円筒形状の経口固形製剤を得た。造形物の重量と厚みを Table 6 に示す。高さ 1 mm 辺りの重量は同一処方のサンプル間においては同程度の値を示したが、処方間を比較

するとマルチトールを添加した処方では増加しており，マルチトール添加により造形物の密度が増加する結果となった．熔融時の流動性が増加したことにより，隙間の少ない構造物が造形されたためと推察する．

Table 5. Printing process parameter for FDM and printing condition of each formulation.

	#2 (maltitol 0%)	#9 (maltitol 35%)
Layer height (mm)	0.1	0.1
Print speed (mm/s)	50	50
Printing temperature (°C)	190	165
Flow (%)	100	105
Enable cooling fan (On or Off)	On	On
Fill Density (%)	100	100
Shell thickness (mm)	0.5	0.5
Bottom/Top thickness (mm)	0.5	0.5

Table 6. Weight and thickness of 3D printed objects in cylindrical shape. Two samples were prepared per formulation.

	#2 (maltitol 0%)		#9 (maltitol 35%)	
	Sample-1	Sample-2	Sample-1	Sample-2
Weight (mg)	208	208	226	252
Thickness (mm)	1.58	1.60	1.45	1.67
Weight / Thickness (mg/mm)	132	130	156	151

### 1.3.5 三次元造形した経口固形製剤からの薬物溶出性

1.3.4 項で得られた経口固形製剤からの薬物の溶出特性を評価した。試験液には日本薬局方溶出試験第1液 (pH1.2) 900 mLを使用した。化合物 A の酸性条件下 (pH1.2) での溶解度は 5 mg/mL である。試験開始から 5 分毎の化合物 A の溶出率を測定した結果を Figure 7 に示す。マルチトール非含有処方 (処方#2) にて三次元造形した経口固形製剤は徐放性の薬物溶出プロファイルを示した。これは PVA フィラメントを用いた他の研究事例とも一致する結果である [44-46,62]。マルチトールを添加していない経口固形製剤 (処方#2) は 15 分で 15% (n=2, 平均値) の溶出率を示したのに対し、マルチトールを添加した経口固形製剤 (処方#9) は 15 分で 27% (n=2, 平均値) の溶出率を示した。85%以上の溶出率に到達時間は、マルチトール非添加処方が 100 分であるのに対し、マルチトール添加処方では 55 分であることから、マルチトールの添加により溶出速度が向上することが確認された。速放性錠剤の多くは、錠剤の崩壊に伴い薬物の溶出が加速する。本検討にて三次元造形した経口固形製剤は溶出試験中に製剤の崩壊は見られず、製剤が表面から徐々に溶解するにつれて薬物を溶出する溶解型の溶出挙動を示した。この場合、製剤表面の基剤の溶解速度が薬物の溶出速度に影響するが、PVA は水に溶解すると粘性を示すことから徐放性の溶出プロファイルを示し、マルチトールの添加により製剤表面の基剤の溶解が促進された結果、薬物の溶出速度が向上したと推察する。

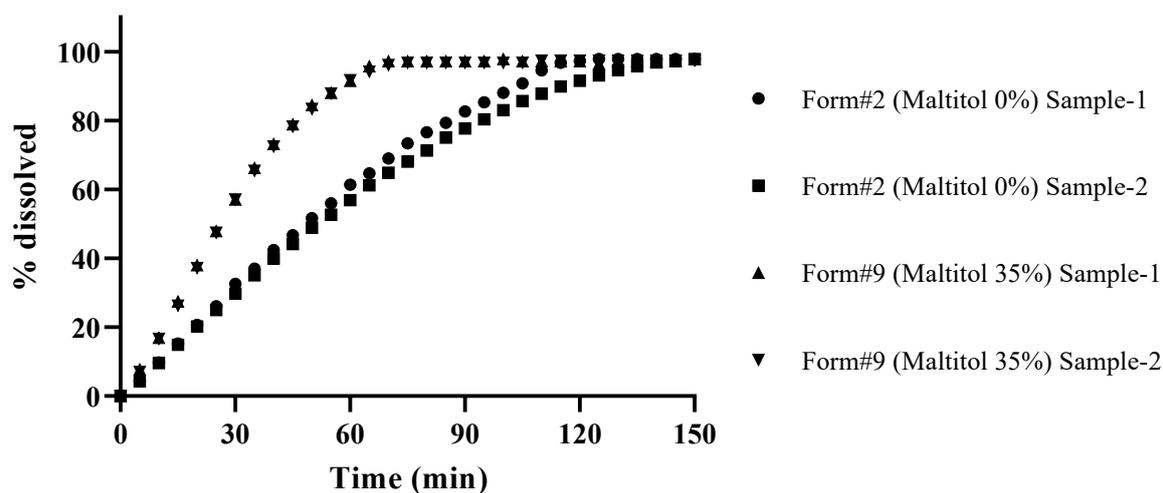


Figure 7. Dissolution profiles of the oral dosage forms printed using the PVA-based filament without maltitol (● and ■) and filament with maltitol (▲ and ▼) in the 1st Fluid for dissolution test, pH 1.2, n=2.

### 1.3.6 三次元造形物の形状変更が溶出速度に与える影響評価

三次元造形した経口固形製剤は溶解型の溶出挙動を示した。溶出速度は薬物と溶液の接する部分の表面積に比例する [63]。本製剤は崩壊を伴わず、製剤の表面からの溶解にのみ薬物溶出が進行するため、薬物の溶出は製剤の表面積と比例すると考えられる。溶出速度制御を目的として、三次元造形物の形状を変更するアプローチについての研究報告もあることから [8,64]、三次元造形物の表面積を増加させることで、マルチツールを添加した三次元造形物からの薬物溶出速度の更なる改善を試みた。形状として側面の表面積の増大が可能となるリング形状に着目した。Figure 8 に示す外径 12 mm, 内径 7.6 mm, 高さ 2.5 mm のリング形状の 3D CAD データを作成し、Table 4 に示すマルチツールを 35% 含有する処方#9 にて製したフィラメントを用いて三次元造形物を調製した。三次元造形は 1.3.4 項と同じプロセス、条件にて実施し、目的の造形物を得た。Table 7 に造形物の重量と厚みを示す。

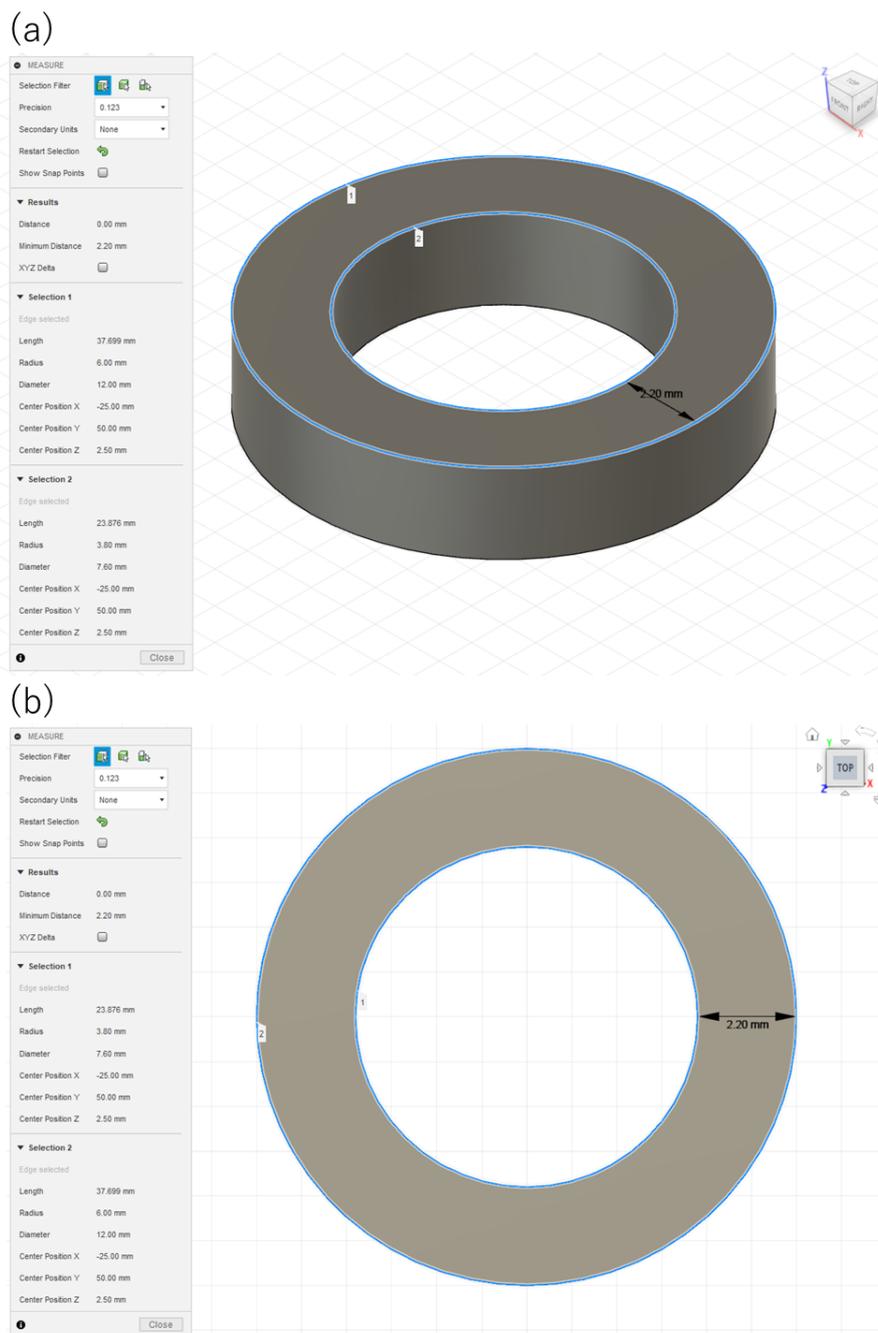


Figure 8. 3D CAD design of ring shape. (a) Perspective view and (b) top view (diameter of the outer circle is 12 mm, diameter of the inner circle is 7.6 mm, and 2.5 mm height.)

Table 7. Weight and thickness of 3D printed oral dosage form in ring shape with formulation #9.

	#9 (maltitol 35%)
Weight (mg)	246
Thickness (mm)	2.62

Data represent mean, n=3

調製した三次元造形物からの薬物の溶出速度を 1.3.5 項と同様に評価した。その結果を Figure 9 に示す。円筒形状の三次元造形物の 15 分の溶出率は 27%であったのに対し、リング形状の三次元造形物では 49%の溶出率を示し、リング形状の三次元造形物からの薬物の溶出速度は向上した。Table 8 に 3D CAD データを基に算出した円筒形状、リング形状それぞれの体積、表面積の理論値を示す。リング形状と円筒形状の製剤重量を等しくするため、体積が同等となるように設計した。リング形状は内側に空間を持つため、側面の表面積が円筒形状 56.5 mm<sup>2</sup>に対し、リング形状 153.9 mm<sup>2</sup>と増加している。溶出試験中、三次元造形物は試験液中を浮遊や移動することなくベッセルの底に滞留しているため、製剤のベッセル接地面からの溶出は限定的であり、底面積を除く表面積が薬物溶出に影響を及ぼす有効表面積と考えられる。円筒形状からリング形状では有効表面積が 169.6 mm<sup>2</sup>から 221.6 mm<sup>2</sup>と増加しており、有効表面積を増加させる形状工夫を施すことで、三次元造形物からの薬物溶出速度の向上が可能であることを支持する結果である。

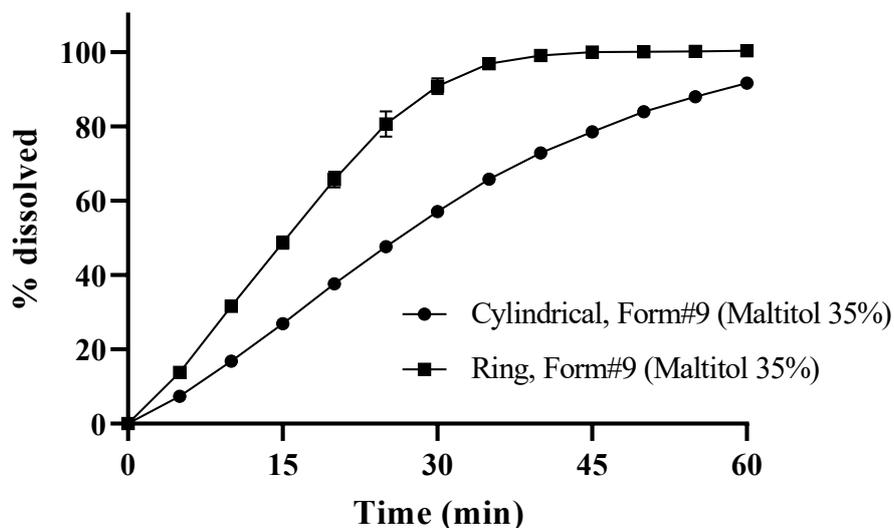


Figure 9. Dissolution profiles of the 3D printed oral dosage form in the cylindrical shape (●) and ring shape (■) in the 1st Fluid for dissolution test, pH 1.2. Data for the cylindrical shape represent the mean, n=2; data for the ring shape represent the mean ± standard deviation (SD), n=3.

Table 8. Theoretical volume, surface area and side area of cylindrical shape and ring shape.

	Cylindrical shape	Ring shape
Outer diameter (mm)	12	12
Inner diameter (mm)	-	7.6
Height (mm)	1.5	2.5
Volume (mm <sup>3</sup> )	169.6	169.2
Side area (mm <sup>2</sup> )	56.5	153.9
Surface area (mm <sup>2</sup> )	282.6	289.3
Surface area excluding bottom area (mm <sup>2</sup> )	169.6	221.6

## 1.4 小括

第1章ではフィラメントの調製手法ならびに調製したフィラメントを用いて FDM 方式による経口固形製剤の三次元造形手法を確立した。可塑剤の TEC を 5%添加することでフィラメントに可塑性を付与し、PVA を主成分とした薬物含有三次元造形物の調製が可能となることを明らかにした。溶出試験にて薬物の溶出特性を評価した結果、先行研究と同様、PVA を主成分とした三次元造形物は徐放性の薬物溶出プロファイルを示すことを確認した。マルチトールの添加による溶出速度の改善が可能であることを検証するため、マルチトール、PVA、TEC を用いてフィラメントの調製検討を実施した。マルチトールは最大で 60% (PVA 35%, TEC5%) 添加可能なことを確認したが、マルチトールの添加による可塑性の低下が観察されたことから、PVA を 40%、マルチトールを 35%、モデル薬物である化合物 A を 20%添加したフィラメントを調製することとし、円筒形状の経口固形製剤を三次元造形し、マルチトールの添加による溶出速度への影響を評価した。三次元造形物からの薬物溶出速度を溶出試験にて評価した結果、マルチトールの添加により 15 分の薬物溶出率は 15%から 27%へと向上した。溶出試験の結果、三次元造形物は崩壊の伴わない溶解型の溶出挙動を示したため、表面積増加による溶出速度の向上が期待できると考え、表面積増加による溶出速度への影響を検証した。円筒形状からリング形状に変更し、有効表面積を増加させることで三次元造形物の溶出速度の向上が見られ、リング形状の三次元造形物は 15 分で 49%の薬物溶出率を示した。マルチトールを添加した際にも三次元造形が可能であること、マルチトールの添加が溶出速度改善に有効なアプローチであることを実証できた。しかしながら、目標とする 15 分で 85%以上の溶出率を示すには至らなかったことから、次章では溶出速度の更なる向上を目指した検討を実施した。

## 第2章 三次元造形物からの溶出性改善ならびに糖アルコールの選択

### 2.1 緒言

第1章では、フィラメントの調製法ならびにフィラメントを用いた経口固形製剤の三次元造形法を構築した。PVA を主としたフィラメント処方成分へのマルチトールの添加や、三次元造形物の形状工夫による造形物の薬物溶出プロファイルへの影響を評価した結果、マルチトール添加ならびに三次元造形物の表面積増加により溶出速度の改善を示唆する結果を得た。しかしながら、目標値である15分で85%の溶出率を示す製剤は得られていないことから、溶出速度の更なる改善を目的とし以下3つの検討を実施し、溶出速度への影響を検証した。本章ではその結果を示す。

#### 1) 糖アルコールの種類の見直し

第1章にて使用したマルチトールの他に、代表的な糖アルコールにはマンニトール、キシリトール、ラクチトール、エリスリトール、ソルビトール、イソマルトが挙げられる[50,65]。それぞれの糖アルコールの水への溶解度は異なるため[59]、溶解度の違いによりマルチトール以外の糖アルコールが、高い溶出速度改善効果を示すことを期待し、糖アルコールのスクリーニングを実施した。

#### 2) 糖アルコール添加量の検討

第1章では薬物含有PVAフィラメントを調製した際のマルチトールの添加量を35%に固定して検討を実施した。糖アルコールの添加量を増やすことで溶出速度の向上が期待できるため、異なる添加量の薬物含有PVAフィラメントを調製し、糖アルコールの添加量が溶出速度に及ぼす影響を評価した。

#### 3) 三次元造形物の表面積増加を目的とした形状の見直し

第1章では表面積の増加に伴い溶出速度が改善されることが示唆された。本章では表面積のより大きな形状の造形物を調製し、表面積が溶出速度に及ぼす影響を評価した。

更に本章ではPVAと糖アルコールの混合物の粘弾性評価の結果を記述する。非晶質担体の調製など医薬品製造の際に一般的に用いられるExtruderは、本研究で用いた閉鎖系で処理するConical Twin Screw型のExtruderとは異なり、2本のScrewがバレル内に並行して設置され、連続的に熔融混練を実施する非閉鎖系のTwin screw型Extruderである。

混合物はバレルに供給されたのち、Screwの回転に伴い射出孔へと輸送される。その過程で、混合物は徐々に加熱され、熔融混練が進行する。熔融混練では基剤の融点、ガラス転移点に加えて、熔融粘度を考慮する必要がある。熔融粘度が高すぎる場合Screwに対する負荷は過剰となり、熔融粘度が低すぎる場合には混練効率が低下することから、熔融粘度として1,000 - 10,000 Pa·sが至適値とされている [54]。

将来的にフィラメントを製造する場合、連続的に熔融混練可能なTwin screw型のExtruderの使用が想定されることから、粘弾性測定によりフィラメント処方混合物の熔融粘度を評価することで、本研究で見出したフィラメントの処方が熔融混練に適切かを検証した。

## 2.2 実験材料及び実験方法

### 2.2.1 実験材料

PVA, マルチトール, TEC, 及び化合物 A は 1.2.1 項に記載したものと同一のものを使用した。キシリトール, ラクチトール (ラクチトール-水和物), スクロースは富士フィルム和光純薬株式会社 (東京, 日本) より購入した。エリスリトール (エリスリトール 100M) は物産フードサイエンス株式会社 (東京, 日本) より購入した。ソルビトールは関東化学株式会社 (東京, 日本) より購入した。イソマルト (Galen IQ720) は BENEOPalatinit GmbH (Mannheim, Germany) より購入した。マンニトール (Pearlitol 200SD) は Roquette Japan K.K. (東京, 日本) より購入した。

### 2.2.2 フィラメントの調製

1.2.2 項に記載した方法でフィラメントの調製を実施した。熔融混練は, バレル温度 170 °C にて 5 分混練を実施した後, 処方毎にフィラメントを巻取り成形可能な射出温度となるようにバレル温度設定を変更し, 設定温度に到達した時点で射出, 巻取り成形を実施した。Extruder に混合物が供給完了した時点から射出開始までの時間を熔融混練時間とした。

### 2.2.3 3Dプリンターを用いた経口固形製剤の三次元造形

1.2.3 項に記載した方法で経口固形製剤の三次元造形を実施した。1.2.3 項に記載した造形パラメータのうち、Printing temperature 及び Flow は各フィラメントに応じた値を設定し、それ以外のパラメータについては 1.2.3 項と同様、Table 9 に示す値にて三次元造形を実施した。

Table 9. Printing parameter to print oral dosage form with filament contains each sugar alcohol.

Printing parameter	Value
Layer height (mm)	0.1
Print speed (mm/s)	50
Enable cooling fan (On or Off)	On
Fill Density (%)	100
Shell thickness (mm)	0.5
Bottom/Top thickness (mm)	0.5

#### 2.2.4 溶出試験

1.2.4 項に記載した方法で溶出試験を実施し，溶出特性の評価を行った．

#### 2.2.5 粘弾性測定

粘弾性測定装置 (HAAKE Mars 40 rheometer, Thermo Fischer Scientific 株式会社, 東京, 日本) を用いて PVA と糖アルコールとの混合物の粘弾性特性を評価した．PVA と糖アルコールを 55/35 の比率にて混合した混合物を直径 25 mm の平行プレート上に添加した．上下のプレート間の隙間が 1 mm となるように混合物を充填した．充填後，プレートを 200 °C まで加熱することで混合物を熔融状態にした上で，3 °C/min で降温させながら評価した．1%のせん断歪を試料に与え，周波数 1 Hz にて振動測定を行い，歪に 응답して発生するせん断応力ならびに応答の位相のずれ (位相角,  $\delta$ ) を 5 °C 温度が低下する毎に測定した．取得したせん断応力，位相角の値から式 1, 2 の計算式に基づき，複素弾性率ならびに複素粘度を算出した．

$$G^* = \tau / \gamma \quad (\text{式 1})$$

$$|\eta^*| = |G^*| / \omega \quad (\text{式 2})$$

$G^*$ : 複素弾性率 (Pa)

$\tau$ : せん断応力 (Pa)

$\gamma$ : せん断歪

$\eta^*$ : 複素粘度 (Pa·s)

$\omega$ : 角周波数 (rad/s)

## 2.3 結果及び考察

### 2.3.1 各種糖アルコール含有フィラメントの調製

溶出速度の改善を目的とし、糖アルコールのスクリーニングを実施した。マンニトール、キシリトール、ラクチトール、エリスリトール、ソルビトール、イソマルトの糖アルコールに加え、糖であるスクロースを用いて Table 10 に示す処方にてフィラメントの調製を試みた。

袋混合にて製した混合物をバレル温度 170 °C に設定した Extruder に供給した。射出後、フィラメントの巻取り成形が可能な温度を探索し、フィラメントの調製を試みた結果、全ての糖アルコールにおいてフィラメント調製を可能とする条件を見出した。

1.3.2 項で述べた通り、フィラメントの調製可否は溶融物の射出時の温度設定が重要である。射出時の設定温度、溶融混練時間ならびに溶融混練開始時の温度 (170 °C) における Screw Force 及び射出時の温度における Screw Force の値を Table 11 に示す。スクロース添加処方 (処方#16) では、Extruder 供給時のバレル温度である 170 °C から温度を下げることなく、フィラメントを調製することができた。その他、ラクチトール (処方#12)、イソマルト (処方#15) 添加処方においても高い温度 (160 °C) で巻取り成形が可能であることを確認した。巻取り工程は Extruder から射出された溶融物を張力にて引き延ばし 1.75 mm 程度の直径のフィラメントとなるように調整しつつ、自然冷却しフィラメントを成形する作業である。ラクチトールは 170 °C でも巻取り成形自体は可能であった。しかし溶融物が射出された時点で既にフィラメント径は 1.6 mm を示し、目標よりも細いフィラメントが調製された。Extruder からの射出時の溶融物の流動性が高いことが原因と推察されたことから、射出時の温度設定を 10°C 下げ、再度調製を実施した。その結果、目的とする直径のフィラメントを得ることができた。イソマルトを添加した処方についても 170 °C にて巻取り成形自体は可能であった。巻取り成形中に自重でわずかに垂れる様子が確認され、フィラメント径の調整が不可能であったため、射出時の温度設定を 10 °C 下げ、フィラメントの調製を実施した。

- 1) ラクチトールとイソマルトでは 170 °C の温度で巻取り成形自体は可能であり、170 °C の Force 値はそれぞれ 420 N と 493 N を示した。
- 2) ラクチトールとイソマルト以外の糖アルコール添加処方では、バレル温度 170 °C では巻取り成形が難しく、その際の Force 値は 165 - 325 N の値を示した。
- 3) 巻取り成形時の射出温度における各処方の Force 値は 480 N 以上であった。

以上の3点を踏まえ、本装置においてフィラメントを調製する場合は、Force 値が 420 N 以上を示す温度を射出時のバレル温度の目安とし、その温度付近もしくはその温度以下で巻取り成形可能な温度を探索することにより効率的な条件検討が可能になると推察する。ただし、Force 値は装置の構造に依存する値であり、同機種 of 装置を用いた際に参考にできる数値であると考えられる。Force 値は原理上、熔融物の粘弾性と関連性があることから、熔融物の粘弾性を評価することで、巻取り成形に適した温度の把握が可能になると期待できる。

Table 10. Formulation of filament containing each sugar alcohol.

Formulation (w/w%)	#9	#10	#11	#12	#13	#14	#15	#16
Compound A	20	20	20	20	20	20	20	20
Maltitol	35							
Xylitol		35						
Mannitol			35					
Lactitol				35				
Erythritol					35			
Sorbitol						35		
Isomalt							35	
Sucrose								35
PVA	45	45	45	45	45	45	45	45
TEC	5	5	5	5	5	5	5	5
Total	100	100	100	100	100	100	100	100

Table 11. Barrel temperature for winding process of each sugar alcohol and extrusion time, and measured value of screw force at 170 °C and barrel temperature for winding and extrusion time.

Formulation	Barrel temp for winding (°C)	Extrusion time (min)	Force at 170 °C (N)	Force at barrel temp for winding (N)
#9	145	8	253	1380
#10	150	10	248	490
#11	140	10	325	828
#12	160	8	420	565
#13	140	10	165	480
#14	150	9	303	530
#15	160	8	493	600
#16	170	8	735	615

フィラメント径の均一性を評価するために、フィラメントの直径をデジタルノギスにて計測した。各フィラメント径をランダムに 10 点計測した平均値と相対標準偏差 (RSD) を Table 12 に示す。フィラメント径は平均 1.57 - 1.83 mm と 3D プリンターに設置することが可能な値を示した。RSD は 9%以下の値を示した。フィラメントは一定速度で 3D プリンターに供給されるため、3D プリンターに供給される樹脂の量を一定とするためにも RSD の値は小さいほど望ましい。調製したフィラメントの外観を Figure 10 に示す。フィラメントの末端は巻取り機に固定したため均一な棒状ではないが、末端部以外には目立った凹凸はなく、コンセプト検証用に使用可能なフィラメントであると判断した。

Table 12. The diameters and the RSD value of each filament (average of 10 measurements in a filament).

<b>Formulation</b>	<b>#9</b>	<b>#10</b>	<b>#11</b>	<b>#12</b>	<b>#13</b>	<b>#14</b>	<b>#15</b>	<b>#16</b>
Diameter (mm)	1.68	1.57	1.76	1.83	1.77	1.69	1.64	1.70
RSD (%)	5.4	7.5	7.4	5.4	4.6	8.9	6.2	6.3

(a)

Formulation	#9 (Maltitol 35%)	#10 (Xylitol 35%)	#11 (Mannitol 35%)	#12 (Lactitol 35%)
Appearance				
Formulation	#13 (Erythritol 35%)	#14 (Sorbitol 35%)	#15 (Isomalt 35%)	#16 (Sucrose 35%)
Appearance				

(b)



Figure 10. The appearance of (a) filament contains each sugar alcohol and (b) the enlarged view of the filament contains maltitol (Formulation #9).

### 2.3.2 各種糖アルコール含有フィラメントを用いた経口固形製剤の三次元造形

2.3.1 で製した各種糖アルコールを含有したフィラメントを用い、三次元造形物の調製を実施した。形状は第1章で作成したリング形状 (Figure 8) とした。1.3.4 に記載したプロセスと同様の検討を経て、各フィラメントにおける三次元造形が可能なノズル温度 (Printing temperature) を見出した。各処方を作成した際のノズル温度を Table 13 に示す。フィラメント径が場所によって増減するため、Flow は造形物の重量を確認しながら適宜調整した。調製した三次元造形物の重量及び厚みを Table 14 に示す。

Table 13. Printing temperature for the filament contains each sugar alcohol.

Formulation	#9	#10	#11	#12	#13	#14	#15	#16
Printing temperature (°C)	165	150	140	155	140	155	150	180

Table 14. The weight and thickness of 3D printed oral dosage form using filament contains each sugar alcohol.

Formulation	#9	#10	#11	#12	#13	#14	#15	#16
Weight (mg)	246	263	262	238	256	263	248	261
Thickness (mm)	2.62	2.66	2.73	2.40	2.65	2.51	2.69	2.56

Data represent mean, n=3.

### 2.3.3 各種糖アルコール含有経口固形製剤からの薬物溶出性

1.3.5 項に記載の溶出試験法にて 2.3.2 項で製した経口固形製剤からの薬物の溶出特性を評価した。Figure 11 に溶出プロファイルを、Table 15 に溶出率の平均値と標準偏差の値を示す。糖アルコール間で溶出プロファイルに大きな差はなく、糖アルコールの種類による溶出速度への影響は小さいことが明らかとなった。

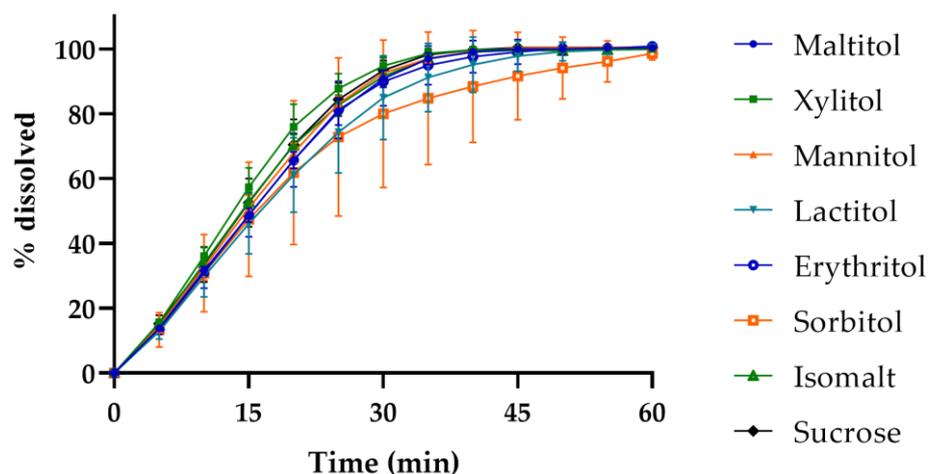


Figure 11. Dissolution profiles of 3D printed oral dosage forms in a ring shape, which printed with filament containing the respective sugar alcohol. Data represent mean  $\pm$  SD, n=3.

Table 15. The individual values and SD of the dissolution rate, n=3.

Time (min)	#9 (maltilol)		#10 (xylytol)		#11 (mammitol)		#12 (lactitol)		#13 (erythritol)		#14 (sorbitol)		#15 (isonalt)		#16 (sucrose)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	14	0.5	16	1.2	14	2.0	13	2.5	14	1.7	13	5.3	15	0.8	15	2.6
10	32	1.3	36	2.7	33	3.9	30	6.2	31	4.8	31	12.0	34	1.8	34	5.5
15	49	2.1	57	6.0	51	4.0	46	9.3	49	6.7	47	17.6	53	3.0	53	7.4
20	66	2.6	76	7.0	68	3.0	61	11.5	66	8.2	62	22.2	70	3.4	70	7.8
25	81	4.2	88	4.6	83	2.4	74	12.5	81	8.8	73	24.4	83	3.2	84	5.2
30	91	2.7	95	2.6	93	2.2	85	13.0	90	7.4	80	22.8	92	2.7	93	3.1
35	97	1.9	99	1.6	97	1.3	91	10.6	95	6.0	85	20.5	97	1.2	98	1.6
40	99	1.0	100	0.6	99	0.7	95	8.6	98	5.0	88	17.2	99	0.5	100	0.9
45	100	0.0	100	0.0	100	0.3	98	4.7	99	3.8	92	13.5	100	0.4	100	0.0
50	100	0.5	100	0.3	100	0.3	99	2.9	100	2.0	94	9.5	99	0.3	100	0.0
55	100	0.3	100	0.0	100	0.4	100	1.4	100	1.0	96	6.3	100	0.3	100	0.0
60	100	0.3	100	0.0	100	0.3	101	0.5	101	0.4	99	2.0	100	0.3	100	0.3

各種糖アルコールの物理化学特性を Table 16 に示す [59] (ラクチトールは一水和物を使用しており，ラクチトール一水和物の融点は 150 °C である [66]). 用いた糖アルコールの中でも溶解度の高いソルビトールを添加することで溶出速度の改善を期待したが，期待した効果は得られなかった．融点，粘度，吸湿性の特性値も溶出特性と関連性を示すデータは得られなかった．溶出速度の有意な差は糖アルコール間で観察されなかったが，ソルビトールを添加した処方において溶出率のばらつきが大きい傾向が観察された．高濃度の PVA 水溶液は低温で放置するとしだいに粘度が高まりゲル化することが知られており，水溶液の粘度は経時的に増加することも報告されている [67]. ソルビトールは臨界相対湿度が 50%と他の糖アルコール (60%以上) に比べて低いため [68-70]，ソルビトールが吸湿したことによりフィラメントもしくは造形物中の一部の PVA がゲル化したことが，溶出速度ばらつきの一つの要因である考えられる．

Table 16. Physicochemical properties of sugar alcohols [59].

	Molecular weight	Melting point (°C)	Viscosity at 25 °C	Hygroscopicity	Solubility (% w/w at 25°C)	Critical relative humidity (%)
Maltitol	344	150	medium	medium	60	90 [68]
Xylitol	152	94	very low	medium	64	60 [69]
Mannitol	182	165	low	low	22	90 [69]
Lactitol	344	94	very low	low	57	85 [68]
Erythritol	122	121	very low	very low	37	90 [70]
Sorbitol	182	97	medium	high	235	50 [69]
Isomalt	344	167	high	low	25	85 [68]

#### 2.3.4 マルチトール添加量の異なるフィラメントの調製

マルチトール以外の糖アルコールを用いた場合でも、溶出速度に大きな差がないことが確認されたことから、第1章同様、糖アルコールとしてマルチトールを選択しマルチトールの添加量が溶出速度に及ぼす影響を評価した。1.3.2 項の結果に基づき、Table 17 に示す処方にてマルチトール添加量の異なるフィラメントを調製した。射出時の設定温度、熔融混練時間ならびに熔融混練開始時の温度 (170 °C) における Screw Force 及び射出時の温度における Screw Force の値を Table 18 示す。2.3.1 項に示す Table 11 の処方#9 (マルチトール添加量 35%) を用いたフィラメント調製の結果も踏まえると、マルチトール添加量の増加に伴い、Force 値が低下することから、マルチトールを添加することにより熔融物の粘度が低下することを示唆する結果と考える。

処方#17 (マルチトール 20%添加処方) では 170 °C における Force 値は 1458 N を示した。2.3.1 項では、検討結果より 420 N 以上の Force 値を示すバレル温度であれば巻取り成形が可能であると推測したが、実際に処方#17 を 170 °C で巻取り成形した際に熔融物は垂れ、成形できないことが分かった。再度、巻き取り成形可能な温度を探索し、150 °C では熔融物の垂れは発生せず、フィラメントの調製が可能であることを確認した。Force 値は熔融物の粘度と相関し、巻き取り成形時の温度の目安となり得るが、熔融物が射出後に外気で冷却される過程での垂れ性を予測することは難しい。熔融物は粘弾性体であるため、冷却過程でのレオロジー特性を評価することにより射出成型時の温度予測が可能になると推察する。

Table 17. Formulation of maltitol-PVA-based filament with different addition rates of maltitol.

Formulation (w/w%)	#17	#18
Compound A	20	20
Maltitol	20	55
PVA	55	20
TEC	5	5
Total	100	100

Table 18. Barrel temperature for winding process, extrusion time, and measured value of screw force at 170 °C and barrel temperature for winding.

Formulation	Barrel temp for winding (°C)	Extrusion time (min)	Force at 170 °C (N)	Force at barrel temp for winding (N)
#17 (20% maltitol)	150	9	1458	2468
#18 (55% maltitol)	140	8	93	783

### 2.3.5 マルチトール添加量が異なるフィラメントを用いた三次元造形

2.3.4 項で調製したフィラメントを用いて、マルチトール 20%及び 55%含有した三次元造形物を調製した。ノズル温度 165 °C にて造形物の調製が可能であることを確認した。造形物の重量及び厚みを Table 19 に示す。

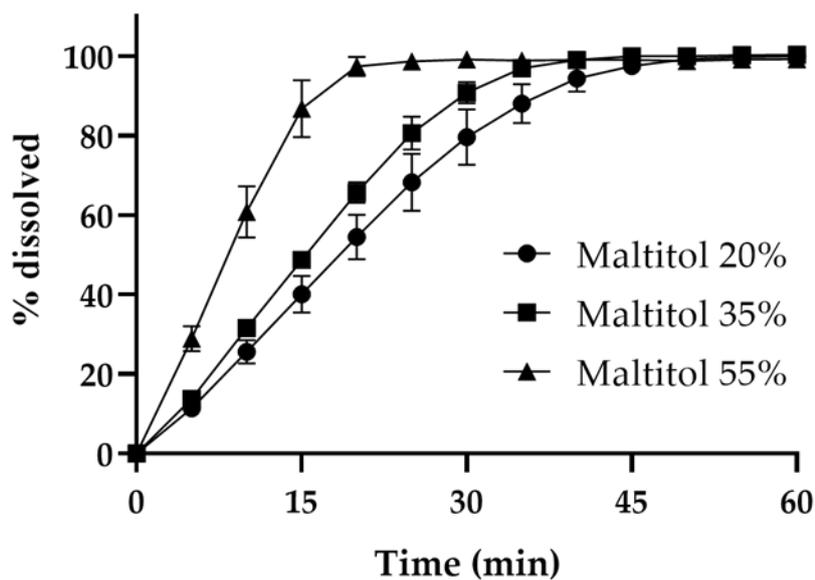
Table 19. The weight and thickness of 3D printed oral dosage form using filament contains 20% maltitol and 55% maltitol.

	#17 (20% maltitol)	#18 (55% maltitol)
Weight (mg)	246	263
Thickness (mm)	2.62	2.66

Data represent mean, n=3.

### 2.3.6 マルチトール添加量が溶出速度に与える影響

1.3.5 項に記載の溶出試験法にて 2.3.5 項で製した三次元造形物からの薬物溶出特性を評価した。Figure 12 に溶出プロファイルを示す。マルチトール添加量の増加に伴う溶出速度の向上を確認した。マルチトール 55%含有した三次元造形物は 15 分で 86.8%の薬物溶出率を示し、目標である 15 分で 85%以上の薬物溶出率を達成した。



**Figure 12.** Dissolution profiles of 3D printed oral dosage form in a ring shape printed using a filament containing 20% (●), 35% (■) and 55% (▲) of maltitol. Data represent mean  $\pm$  SD, n=3.

### 2.3.7 三次元造形物の表面積が溶出速度に与える影響

1.3.6 項では、造形物の形状を円筒形状からリング形状にすることで、表面積増加に伴い溶出速度が向上する結果が得られた。本項では、体積一定の条件下でリングの個数を 2 つ及び 3 つに増やした形状にすることで表面積の大きい製剤の三次元造形を試みた。具体的には Figure 13 に図示した形状 (リング 1 つを Single ring とし、リング 2 つを Double ring、3 つを Triple ring と以降表記する) の 3D CAD データを基に三次元造形物を造形し、リング形状の三次元造形物との溶出速度を比較した。フィラメントは 2.3.4 項で製した処方#18 (マルチトール 55%) 添加処方 of フィラメントを用いた。

各形状にて製した造形物の重量ならびに厚みを Table 20 に示す。体積一定の 3D CAD データに基づいて造形された製剤の重量は同程度の値を示した。

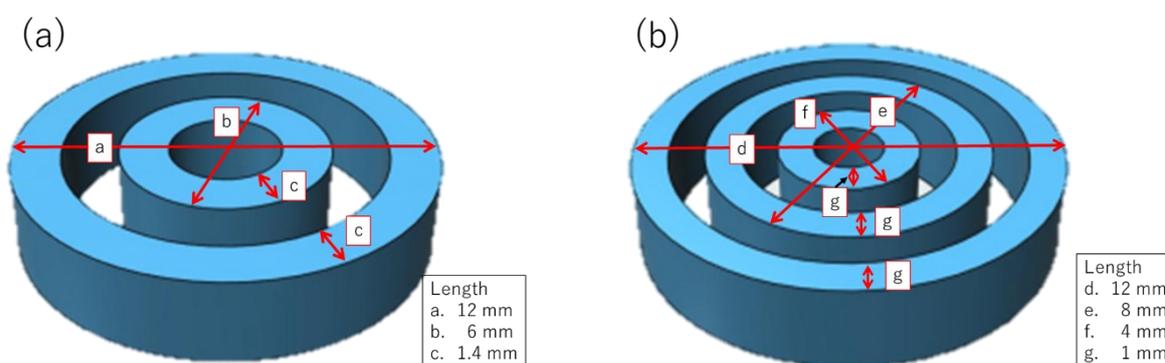


Figure 13. Perspective view of (a) double ring (a: diameter of outer ring, b: diameter of inner ring, c: ring thickness) and (b) triple ring shape (d: diameter of outer ring, e: diameter of middle ring, f: diameter of inner ring, g: ring thickness). Height of both objects are 2.5 mm.

Table 20. The weight and thickness of 3D printed oral dosage form in double ring and triple ring shape, n=2.

	Double ring		Triple ring	
	Sample-1	Sample-2	Sample-1	Sample-2
Weight (mg)	275	260	280	263
Thickness (mm)	2.45	2.49	2.56	2.57

各形状の製剤の溶出プロファイルを図 14 に示す。Single ring, Double ring, Triple ring 間で溶出プロファイルに大きな差はない。各形状の体積、表面積の理論値を図 21 に示す。Single, Double から Triple ring になるにつれて表面積は増加するが、表面積増加に伴う溶出速度への影響は見られなかった。溶出試験中の試料を観察すると、試料は膨潤し Double ring, Triple ring 両製剤においてリングとリングの隙間が埋まることが確認された。隙間が埋まることでリングの最外側面以外の側面は溶出に寄与せず最外側面と上面のみが溶出に寄与したと想定される。最外側面と上面の表面積を有効表面積とし算出すると Double ring で  $161 \text{ mm}^2$ , Triple ring で  $160 \text{ mm}^2$  となる (Table 21)。Single ring の  $170 \text{ mm}^2$  と比べ同程度の値であり、溶出試験結果を反映した値と考える。

本仮説を更に検証するため、3つのリングを予め分割し、3つのリングが完全に溶出試験ベッセル中で分かれた状態で溶出試験を実施した。Figure 14 に Divided triple ring として溶出プロファイルを示したが、他形状の試料と比較し、溶出速度が向上している。有効表面積を増加させることで溶出速度が向上することを支持しており、試料の膨潤を考慮し、有効表面積が溶解中も維持可能な製剤形状の設計が重要である。

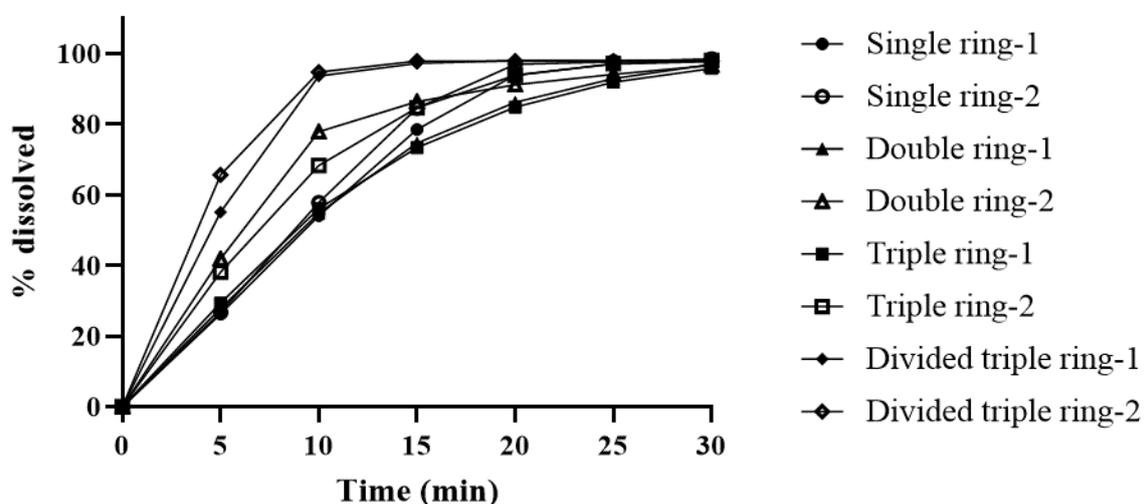


Figure 14. Dissolution profile of 3D printed oral dosage form containing 55% maltitol in each shape, single ring (circle), double ring (triangle), triple ring (square), and divided triple ring (diamond). Divided triple ring means the object is manually divided three parts from 3D printed object in triple ring shape before dissolution test, n=2.

Table 21. Theoretical volume, surface area and available surface are of each shape. The divided triple ring means the object is manually divided into three parts from 3D printed object in triple ring shape before dissolution test.

Shape	Volume (mm <sup>3</sup> )	Surface area (mm <sup>2</sup> )	Available surface area (mm <sup>2</sup> )
Single ring	169	289	170
Double ring	167	372	161
Triple ring	165	462	160
Divided triple ring	165	462	462

### 2.3.8 粘弾性測定

将来的にフィラメント製造は、医薬品製造に使われる Twin screw extruder を用いて実施されると想定される。Twin screw extruder での製造を視野に入れて、マルチトールと PVA の混合物の粘弾性測定を実施した。比較例としてマルチトールと融点の近いラクチトール-水和物もしくはソルビトールと PVA の混合物ならびに PVA のみの粘弾性測定を実施した。溶融物の温度を X 軸に、算出した複素粘度の値を Y 軸にプロットしたグラフを Figure 15 に示す。ソルビトールと PVA の混合物の溶融粘度は他の混合物に比べ低い値を示しており、複素粘度が 1,000 - 10,000 Pa·s の値を示すのは 90 - 115 °C であった。マルチトールとラクチトール-水和物の融点はそれぞれ 150 °C、148 °C と近い値を示すが、複素粘度が 1,000 - 10,000 Pa·s を示すのがラクチトールでは 100 - 135 °C であったのに対し、マルチトールは 100 - 150 °C と温度域が広い。PVA の融点は 230 - 240 °C [71]、130 °C 以上で複素粘度が 10,000 Pa·s 以下となることを考えると、より高い温度で、そしてより幅広い温度範囲で処理が可能になると考えられるマルチトールは Twin screw extruder による HME に適した糖アルコールであると示唆される。

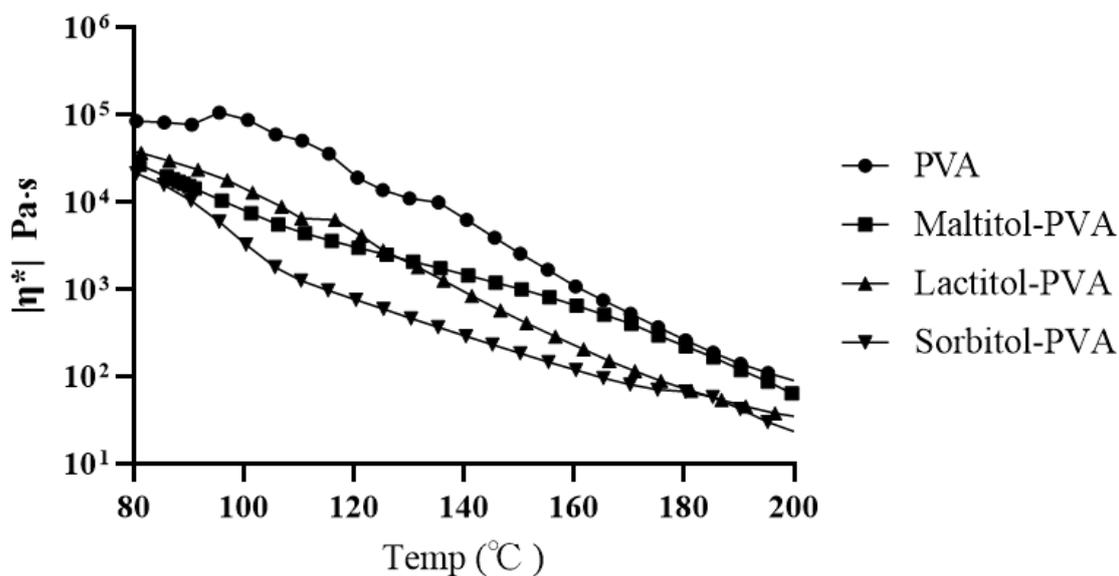


Figure 15. Complex viscosity data of each powder mixture; PVA only (●), maltitol/PVA = 35/55 (■), lactitol/PVA = 35/55 (▲) and sorbitol/PVA = 35/55 (▼), n=1.

## 2.4 小括

三次元造形物からの溶出速度の改善を目的とし、1) 糖アルコールのスクリーニング、2) マルチトール添加量の検討、3) 表面積増加のための形状工夫の3つのアプローチを検証した。

1) 糖アルコールのスクリーニング結果、マルチトールと同様、キシリトール、マンニトール、ラクチトール、エリスリトール、ソルビトール、イソマルト及びスクロースを用いたフィラメントの調製及び三次元造形が可能であることを明らかとした。しかし、糖アルコール間で溶出速度に差は見られなかった。

2) マルチトール添加量の検討では、マルチトール添加量の増加に伴い溶出速度が向上することを示唆する結果を得た。55%のマルチトールを添加したリング形状の三次元造形物は溶出試験開始15分で87%の薬物溶出率を示し、*in vitro* で速放性を示す経口固形製剤のFDM方式による三次元造形を達成した。

3) 三次元造形物の表面積増加を目的とし、リングの個数を2つ及び3つに増やした三次元造形物を調製した。基剤の膨潤により、リング間の隙間が失われたことにより、意図していた側面積の増加が起こらず、溶出速度の改善は見られなかった。3つのリング形状の三次元造形物を予め分割し、膨潤による影響を受けない状態で、溶出速度を評価した結果、溶出速度のさらなる改善が見られ、表面積の増加は溶出速度の改善に有効な手法であることが示唆された。

溶出速度の改善検討に加え、マルチトールとPVAの粘弾性測定を実施した。複素粘度がTwin screw extruderでのHMEの至適粘度範囲を示す温度はマルチトールとPVAの混合物で100 - 150 °C となり、比較例として実施したラクチトール、ソルビトールに対して広い温度域を示すことが明らかとなった。

本研究で使用したConical twin screw extruderでは閉鎖系であるため基剤の融点に近い温度で処理することで、融点の異なる基剤を配合した混合物の混練が可能である。一方、Twin screw extruderでは、バレルに供給された混合物がScrewの回転に伴い射出孔へと輸送される過程で、徐々に加熱され、熔融混練と輸送が連続的に進行する。従って混合物中に融点が高い基剤がある場合には、低融点の基剤が先に液化し分離するなどの現象も起こりうるため、融点が高い基剤を選択するもしくは低融点基剤の添加を少量に留めることが望ましい。この観点からも、融点の高いマルチトールは有用であると考えられる。

## 第3章 FDMにて造形した経口固形製剤と速放性錠剤の経口吸収性評価

### 3.1 緒言

第1章，第2章における検討の結果，マルチトールを55%添加した処方にて三次元造形したリング形状の経口固形製剤は *in vitro* で速放性を示すことが確認された．三次元造形物は従来の速放性錠剤とは異なり崩壊を伴わない溶解型の製剤である．臨床応用を実現させるためには，*in vitro* に加え，*in vivo* においても速放性を示す経口固形製剤の三次元造形が必要不可欠である．そこで第3章では，*in vitro* で速放性を示した三次元造形物の *in vivo* 経口吸収性を評価した．三次元造形物と速放性錠剤をそれぞれイヌに経口投与し，Pharmacokinetics (PK) パラメータを算出することで，従来の速放性錠剤と同等の経口吸収性を三次元造形物が示すか検証した．

### 3.2 実験材料及び実験方法

#### 3.2.1 実験材料

PVA，マルチトール，TEC，及び化合物Aは1.2.1項に記載したものと同一のものを使用した．化合物Aを100 mg含有する速放性錠剤はアステラス製薬株式会社（東京，日本）で調製された．HPLCの移動相調製に使用したリン酸二水素カリウム，炭酸ナトリウム，炭酸水素ナトリウム，リン酸水素二カリウム，リン酸，アセトニトリル，メタノール，ジエチルエーテル，ベンゾフェノン は関東化学株式会社（東京，日本）より購入した．また，ペンタガストリンはシグマアルドリッチジャパン合同会社（東京，日本）より購入した．

#### 3.2.2 マルチトール55%含有フィラメントを用いた三次元造形

2.2.2項に記載した方法にてマルチトール55%含有フィラメント（処方#18）を調製した．フィラメント射出時のバレル温度は140 °Cとした．調製したフィラメントを用いて1.3.6項に示したリング形状（Figure 8）の三次元造形物の高さを3次元ソフトウェア上で変更し，100 mg含量の三次元造形物を調製した．三次元造形は2.2.3項に記載の方法にて実施し，三次元造形時のノズル温度は165 °Cとした．

### 3.2.3 溶出試験

1.2.4 項に記載した方法で溶出試験を実施し、溶出特性の評価を行った。

### 3.2.4 フィラメント中の薬物含量の定量

イヌへの薬物投与量を正確に把握するため、調製したフィラメント中の薬物含量を測定した。フィラメント 250 mg を 50 mL の褐色メスフラスコに採取し、希釈液 (水/アセトニトリル混液 (1/1)) 40 mL を加え、20 分間振とうした。希釈液を加えて、正確に 50 mL の液量とした後、小型冷却遠心機 (CF702, 日立製作所, 東京, 日本) を用いて 25°C, 1,630×g で 10 分間遠心分離した。上澄み液 2 mL を 20 mL のメスフラスコに精密に量りとり、希釈液を加えて 20 mL としたものを試料溶液とした。

以下に示す条件にて試料溶液中の化合物 A の濃度を High performance liquid chromatography (HPLC) にて測定した。

#### HPLC 条件

装置：	Alliance e2695 セパレーションモジュール (Waters Co, Milford, USA)
検出器：	紫外吸光光度計
測定波長：	254 nm
移動相：	20 mM リン酸塩緩衝液 (pH 6.5) /アセトニトリル混液 (1/1)
希釈液：	水/アセトニトリル混液 (1/1)
カラム：	YMC-Pack ODS-AM (5 μm, 250 × 4.6 mm I.D., 株式会社ワイエムシィ, 京都, 日本)
カラム温度：	40 °C
流速：	1.1 mL/min
注入量：	10 μL

### 3.2.5 イヌ経口吸収性評価

全ての *in vivo* 試験は AAALAC (The Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care) の認証を取得したアステラス製薬株式会社において、動物実験委員会の審査及び承認を受け、関連法令や基準の順守ならびに 4R の原則 (Replacement: 代替法の利用, Refinement: 苦痛の低減, Reduction: 動物数の削減, Responsibility: 実験者の責任) の遵守状況の確認、評価、監視の下で実施した。

試験動物はビーグル犬 (雄, 体重 10.0 - 12.2 kg) 4 頭を用いた。投与は 7 日間の休薬期間を設け 2 回に分け実施することで、三次元造形物と錠剤の経口吸収性を同じ 4 頭にて評価した。投与前 16 時間から投与後 8 時間まで絶食とし、投与 30 分前から投与 2 時間後までは絶水とした。ヒト絶食条件下における胃内 pH 環境に近づけるため、投与 30 分前及び投与後 30 分ならびに 90 分にペントガストリン (0.015 mg/kg) [72] を筋肉内投与した。

少量の水道水を用いて試料 (100 mg/body) を経口投与し、投与後速やかにカテーテルで総投与液量が 50 mL となるように水道水を投与した。投与後 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 時間の 8 時点で、前肢の静脈からヘパリン処理を施した注射筒とシリンジを用いて約 2.5 mL 採血した。血液は取得後速やかに 1,870×g で 15 分間遠心分離をし、血漿を分離、回収した。得られた血漿は分析時まで -20°C で保存した。

血漿中の化合物 A 濃度の測定は HPLC (Alliance e2695, Waters Co., Milford, USA) を使用した。血漿サンプル 500 µL に内部標準物質のベンゾフェノン溶液 (100 µg/mL) 50 µL 及びメタノール 50µL を添加し、ボルテックスミキサーにて混合した。混合液に希釈液 (100 mM 炭酸水素ナトリウム緩衝液 (pH 10.0) ) 500 µL とジエチルエーテル 4 mL を添加し、水平往復式強力振とう機 (レシプロシェーカー SR-1, タイテック株式会社, 埼玉, 日本) で 20 分間振とうした。小型冷却遠心機 (CF702, 日立製作所, 東京, 日本) を用いて 25°C, 1,630×g にて 20 分間遠心分離を実施した。遠心分離後、ドライアイスで冷却したメタノール中にて水層を凍結させた。上層の有機相を回収し、43 °C の湯浴にて有機相を揮発させた後、移動相 500 µL を加え、ボルテックスミキサーにて混合、抽出物を再溶解させた。上清中の化合物 A の濃度を次ページに示す条件下で HPLC にて測定した (検量線濃度範囲: 0.2 - 20 µg/mL)。

### HPLC 条件

装置： Alliance e2695 セパレーションモジュール (Waters Co, Milford, USA)  
検出器： 紫外吸光光度計  
測定波長： 280 nm  
移動相： 20 mM リン酸二水素カリウム溶液/アセトニトリル混液 (45/55)  
希釈液： 100 mM 炭酸水素ナトリウム緩衝液 (pH 10.0)  
カラム： Inertsil ODS-3 (5  $\mu$ m, 150  $\times$  4.6 mm I.D., ジーエルサイエンス株式会社,  
東京, 日本)  
カラム温度： 30  $^{\circ}$ C  
流速： 1.9 mL/min  
注入量： 50  $\mu$ L

血漿中薬物濃度プロファイルより Phoenix WinNonlin (Certara, Princeton, USA) を用いてノンコンパートメント解析にて PK パラメータとして  $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$  及び  $AUC_{0-24\text{ h}}$  を算出した。

### 3.3 結果および考察

#### 3.3.1 三次元造形物の調製

マルチトール 55%含有フィラメントを用いて三次元造形物を調製した。比較対象である速放性錠剤の化合物 A の含量は 100 mg である。1 章, 2 章では薬物含量 50 mg を目標に経口固形製剤の三次元造形を実施した。Unit 毎の含量を揃えるため, 化合物 A を 100 mg 含有する三次元造形物の調製を試みた。含量調製は三次元造形物の形状変更にて実施することとした。リング形状の外径, 内径は変更せず, 高さ (製剤の厚み) のみ変更し 100 mg 製剤を調製した。厚みは Cura のソフトウェア上で設定値を入力することで容易に変更可能である。5.2 mm を高さの設定値としてリング形状の造形物を調製した。造形した 100 mg 含量の経口固形製剤と, 比較対象として高さ 2.5 mm を設定値として造形した 50 mg 含量の製剤の重量及び厚みの値を Table 22 に示す。設定値 2.1 倍に対して, 製剤重量は 1.8 倍, 製剤の厚みは 1.7 倍となった。厚みに応じた製剤重量の変更が可能であり, 形状変更による簡便な含量調節の可能性を示した結果である。立体物の三次元ソフトウェアの設定値の変化率と製剤の重量変化率が同等となることが理想である。フィラメント径はコンセプト検証用として使用可能な範囲のばらつきに収まるフィラメントを調製しているが, Table 12 に示した通り, フィラメント径のばらつきがある。フィラメントは一定の速度でノズルに輸送されるため, フィラメント径のばらつきは, ノズルから射出される熔融物のばらつきへと繋がり, 最終的には造形物の重量ばらつきを生む。このばらつきが, 三次元ソフトウェアの設定値の変化率と製剤重量の変化率が同等とならなかった原因と推察する。よって, 将来的にフィラメント径のばらつきが低い均一なフィラメントを調製し, 使用することで, 理想とする精度の高い造形物の重量調節が可能になることが期待される。

Table 22. The weight and thickness of 100 mg and 50 mg of oral dosage form printed by filament containing 55% maltitol.

	100 mg printed oral dosage form	50 mg printed oral dosage form
Weight (mg)	464	263
Thickness (mm)	4.59	2.66

Data represent mean, n=2.

### 3.3.2 三次元造形物及び速放性錠剤からの薬物溶出性

三次元造形物及び化合物 A を含有した速放性錠剤からの溶出特性を溶出試験にて評価した。Figure 16 (a) に各製剤の外観を、Figure 16 (b) に溶出プロファイルを示す。錠剤はフィルムコーティングを施した異形錠であり、溶出プロファイルは 5 分で 85%以上の溶出率を示しており、速放性錠剤であることを確認した。一方、100 mg 含量の三次元造形物の 15 分の溶出率は 80%を示し、目標とする 85%に到達しなかった。形状工夫による溶出速度制御に関する研究事例では、表面積を体積で除した値と溶出速度に相関があることが報告されている [73]。100 mg 含量の三次元造形物の製剤重量 (体積) は 1.8 倍となった。体積が 1.8 倍になると、表面積は理論値で 1.4 倍増加し、底面積を除いた表面積 (有効表面積) は 1.6 倍の増加となる。単位体積当たりの有効表面積が 0.89 倍となった結果、溶出速度の低下が生じたと考えられる。

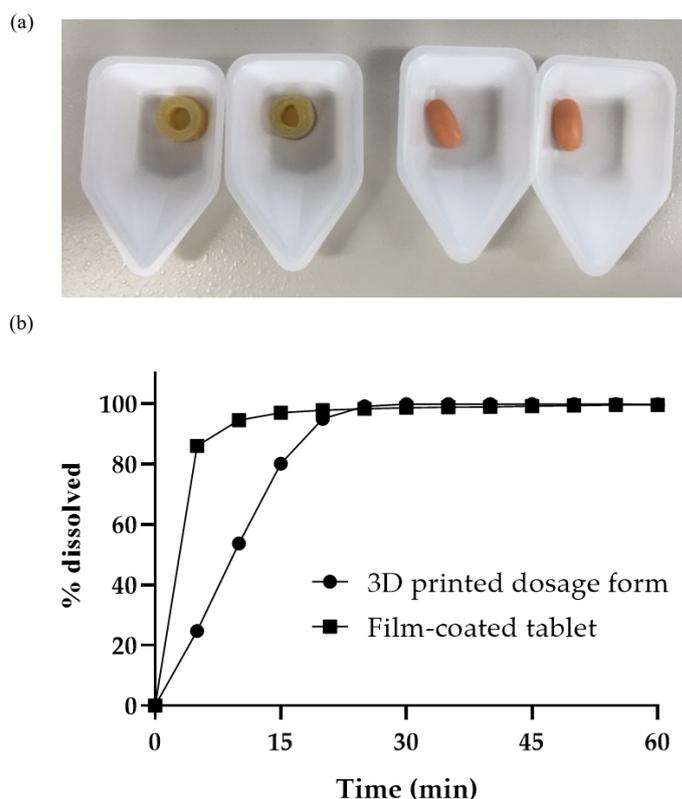


Figure 16. Comparison of dissolution profiles between 3D printed oral dosage form and film-coated tablet. (a) Appearance of the 3D printed oral dosage forms (left) and film-coated tablets (right). (b) Dissolution profiles of the 100 mg 3D printed oral dosage form (●) and film-coated tablet (■). Data represent mean, n=2.

### 3.3.3 三次元造形物のイヌ経口吸収性

*In vitro* で速放性を示した三次元造形物が生体で同様の速放性を示すことを確認する目的で、三次元造形物のイヌへの経口投与を実施した。3.3.1 項の結果、化合物 A 100 mg 含量の三次元造形物は 15 分で 85% の溶出率を示すに至らなかったが、本造形物と速放性錠剤の PK パラメータを比較することにより、三次元造形物の *in vivo* での薬物溶出性の推察は可能であると考え、マルチトール 55% 添加した処方#18 のフィラメントを調製し、*in vivo* 試験用の試料を造形した。フィラメントの調製は 3 回のバッチに分けて実施した。HPLC にてフィラメント中の薬物含量を定量した。各バッチ毎にフィラメントから三箇所をサンプリングし、それぞれの薬物含量を測定した結果を Table 23 に示す。理論値 100% に対して 6 - 8% 低い含有率を示したが、定量値の RSD は 0.31 - 0.69% であり、溶融物が均一に混練されていることを示す結果であると考えられる。2 バッチ目のフィラメントを用いて、製剤重量 530 mg、誤差 5% 以内を目標として三次元造形物を調製した。

調製した三次元造形物ならびに 3.3.2 項で速放性が確認された錠剤を、100 mg/body の投与量でイヌに経口投与した。投与した三次元造形物の重量及び厚みの個々値を Table 24 に示す。経口投与後の化合物 A の血漿中薬物濃度プロファイルを Figure 17 に示す。血漿中薬物濃度プロファイルより算出した  $C_{max}$ 、 $T_{max}$  及び  $AUC_{0-24 h}$  を Table 25 に示す。三次元造形物と錠剤で  $T_{max}$  及び  $AUC_{0-24 h}$  は同程度の値を示した。三次元造形した製剤において  $C_{max}$  の増加が見られたが、統計的に有意な差ではない ( $p=0.40$ )。本結果から、マルチトールを 55% 含有した三次元造形物は *in vitro* と同様 *in vivo* においても速放性を示すことが明らかとなった。

Table 23. Drug content rate of filament containing 55% maltitol.

Drug content (%)	1 <sup>st</sup> batch	2 <sup>nd</sup> batch	3 <sup>rd</sup> batch
Sample-1	18.3	19.0	18.8
Sample-2	18.4	18.8	18.9
Sample-3	18.3	18.8	18.8
Mean, n=3	18.3	18.9	18.8
RSD (%)	0.31	0.69	0.34

Table 24. The weight, thickness and drug amount of each printed oral dosage form administrated to dogs. Drug amount is calculated by the weight and drug content value of filament.

Samples	1	2	3	4
Weight (mg)	519.5	517.8	522.8	521.2
Thickness (mm)	4.58	4.54	5.2	4.82
Drug amount* (mg)	98.0	97.7	98.6	98.3

\*: Calculated by weight value and drug content of filament

Table 25. Pharmacokinetic parameters in the oral absorption study in dogs, n=4.

Samples	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{max}$ (hr)	$AUC_{0-24\text{ h}}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )
Film-coated tablet	$4.2 \pm 2.2$	$1.4 \pm 0.6$	$34.0 \pm 11.1$
3D printed oral dosage form	$5.6 \pm 1.8$	$1.2 \pm 0.8$	$35.1 \pm 15.6$

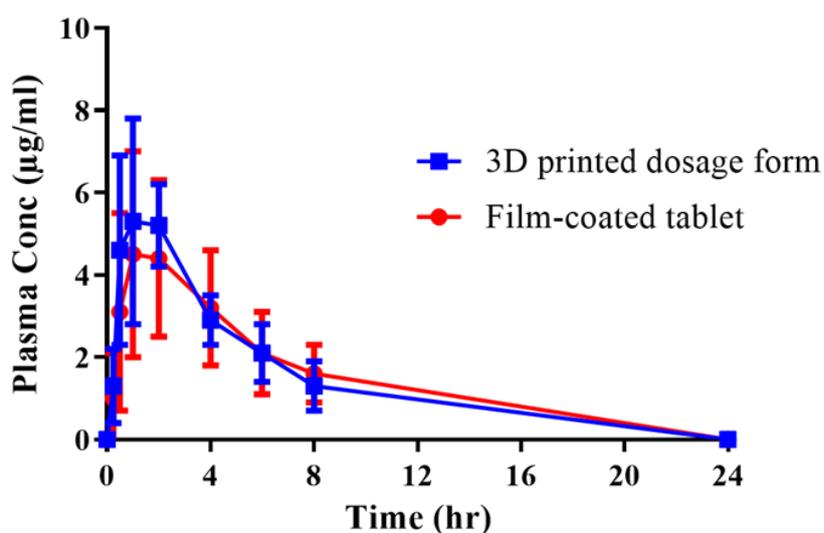


Figure 17. Plasma drug concentrations after oral administration of the 3D printed oral dosage form (■) or the film-coated tablet (●) to beagle dogs. Data represent mean  $\pm$  SD, n=4.

### 3.4 小括

*In vitro* で速放性を示した処方 of 三次元造形物のイヌ経口吸収性を評価した。比較対象として化合物 A を 100 mg 含有する速放性錠剤を用いた。第 1 章、第 2 章では 50 mg の化合物 A を含有する三次元造形物を調製、評価を実施したが、比較対象の錠剤は 100 mg 含量の製剤であることから、イヌに投与する製剤の Unit 数を等しくするため、100 mg の化合物 A を含有する三次元造形物を調製した。製剤重量を 1.8 倍としたマルチトール 55% 含有三次元造形物は、溶出試験の結果、15 分で 80% の薬物溶出率を示した。第 2 章で示した溶出率 (87%) より低い結果だが、これは単位体積当たりの有効表面積が減少したことにより起ると推察する。

マルチトール 55% 含有三次元造形物と溶出試験にて速放性を示した化合物 A 含有錠剤のイヌ経口吸収性を評価した。両製剤をイヌに経口投与した後、PK プロファイルから算出した PK パラメータを比較したところ、 $T_{max}$ 、 $AUC_{0-24h}$  が両製剤間で同程度の値を示した。また、 $C_{max}$  は三次元造形物においてわずかに増加傾向が見られたが、有意な差ではなかった。三次元造形物は速放性錠剤と同様の経口吸収性を示唆する結果であり、*in vitro* 同様 *in vivo* でも速放性を示す三次元造形物の処方、調製法を見出した。

## 総括

三次元造形は三次元ソフトウェアを用いて作成された三次元モデルをもとに任意の立体物を造形する技術である。短時間で様々な形状の試作品・製品を造形できることから製造業において活用事例が増えている。医療業界においても医療器具や治療用インプラントに三次元造形が活用されている。医薬品製造技術としての活用も始まっており 2015 年には三次元造形により製造される初の経口固形製剤である Spritam®が FDA の承認を受けた。三次元造形を製剤調製に活用することにより、製剤の形状の自由度は上がる。形状変化は製剤の外観変化に留まらず、含量調節や薬物の溶出速度制御にも繋がることから、三次元造形は個別化医療用製剤の発展に大きく貢献する可能性を秘めている。

経口固形製剤の調製には、SLA, SLS, Inkjet 3DP 及び FDM の 4 つの三次元造形手法が用いられるが中でも Inkjet 3DP と FDM の報告例が多い。FDM は家庭用 3D プリンターとしても広く普及している簡便な三次元造形手法であるが、熱可塑性ポリマーが主基剤であり、経口固形製剤の調製に適用した場合、その三次元造形物からの薬物溶出速度は遅く、速放性製剤の調製は難しい。速放性製剤を FDM 方式で調製する技術を確立することで、三次元造形による製剤調製の臨床応用はより現実的になると考え、本研究ではフィラメントの処方を検討することにより、FDM で造形可能な速放性経口固形製剤の開発を目指した。

熱可塑性ポリマーである PVA の一部を糖アルコールで置換するアプローチで速放性の経口製剤の三次元造形を目指すこととし、第 1 章では、フィラメントの調製手法及び FDM による三次元造形手法を確立すると共に、マルチツールによる溶出速度改善効果を検証した。検討の結果、化合物 A, PVA, マルチツール, 可塑剤の TEC からなる混合物を Conical twin screw extruder にて熔融混練し、Extruder から射出し、熔融物を引き延ばしながら巻取り成形することにより、フィラメントの調製が可能であることを確認した。加えて、TEC を処方中に 5% 添加することで、フィラメントが 3D プリンターに設置可能な可塑性を示すことや、マルチツールを添加した処方においては、Extruder 射出時の温度を適切に設定する必要があることを明らかにした。

三次元造形検討からは、造形ノズルの温度がキーパラメータであることを確認し、ノズル温度を適切に設定の上、フィラメントの供給速度を調整することで目的の三次元造形物が得られることを確認した。糖アルコールの添加による溶出速度改善のコンセプト検証用に化合物 A を 20%, PVA を 40%, マルチツールを 35%, TEC を 5% 含有したフィ

ラメントを用いて円筒形状の三次元造形物を調製し、溶出特性を評価した。その結果、マルチトール添加により溶出速度が向上することが明らかとなった。加えて、円筒形状からリング形状に造形物の形状を変更することで、三次元造形物からの薬物溶出速度は向上し、溶出に寄与する有効表面積を増加させることは溶出速度改善に有効なアプローチであることを示唆する結果を得た。

マルチトールによる溶出速度改善効果は確認できたが、15分以内に85%の溶出率には到達しなかったことから、第2章では溶出速度の改善を目的として、1) 糖アルコールのスクリーニング、2) 糖アルコールの添加量の検討ならびに3) 製剤の形状工夫の3つのアプローチを試みた。1) 糖アルコールのスクリーニング検討の結果、マルチトールだけではなく、用いた全ての糖アルコールでフィラメントの調製ならびに三次元造形が可能であることを明らかにした。しかしながら、溶出速度の改善効果は糖アルコールによらず同程度であることが確認されたことから、2) マルチトールの添加量の溶出速度への影響を評価した。検討の結果、20%ならびに55%マルチトールを添加した際にもフィラメントが調製できること、三次元造形物の調製が可能であることを明らかにした。溶出特性を評価した結果、マルチトール55%含有した三次元造形物は15分で86.8%の薬物溶出率を示し、目標である15分85%以上の薬物溶出率を達成した。3) 製剤の形状工夫の検討では、リングの数を2つ及び3つにすることで、更なる側面積の増加による溶出速度改善を試みた。しかしながら、製剤の膨潤により、リング間の隙間が埋まることが確認され、期待した効果が得られなかった。予めリングを分離し、隙間が埋まらない状態で評価した結果、期待した溶出改善効果が見られたことから、基剤の膨潤も考慮に入れつつ、有効な表面積を投与後にも維持可能な形状工夫ができれば、更なる溶出速度の改善が可能と期待する。また、第2章では、粘弾性測定によりマルチトールとPVA混合物の熔融粘度を評価した。その結果、ラクチトールやソルビトールと比較しマルチトールは広い温度域(100 - 150 °C)で熔融混練時の熔融粘度の至適値を取り、特に150 °Cまで1,000 Pa·s以上の粘度を示した。よってマルチトールは融点の高いPVAと組合せる糖アルコールとして適していると判断した。

第3章では *in vitro* において速放性を示した三次元造形物が *in vivo* でも同様に速放性を示すか検証するため、化合物 A を含有した三次元造形物及び速放性錠剤のイヌ経口吸収性を評価した。三次元造形物は従来の速放性錠剤と同程度の経口吸収性を示したことから、生体内においても速やかな溶出性を維持していることが示唆された。また検討の

過程で、三次元ソフトウェア上で製剤の厚みの設定値を変えることで簡便に製剤重量の調節を実施できる可能性を示す知見が得られた。

以上、本研究ではフィラメントの調製手法ならびに三次元造形手法を確立し、三次元造形物の溶出速度の改善を試みた結果、マルチトールの添加量及び形状工夫により速放性を示す三次元造形物が調製可能であることを見出した。三次元造形した製剤は *in vivo* においても速放性を維持していることを示唆する結果を得た。PVA を構成成分とする三次元造形物が *in vivo* においても *in vitro* 同様に速放性を発揮することを示唆する本知見は、FDM による経口固形製剤の三次元造形の技術の発展に有益な知見となることが期待される。加えて、形状変更による溶出速度制御ならびに含量調節を行うことが可能であることを示唆する結果も得られた。以上より、広く普及している FDM 方式の 3D プリンターにて速放性製剤の三次元造形が可能であることを明らかにした本研究の知見は、三次元造形による製剤調製の臨床応用の実現ならびに個別化医療の促進に貢献するものと期待する。

## 謝辞

本研究に際し，終始，ご指導ご鞭撻を賜り，本稿のご校閲を頂きました静岡県立大学薬学研究院 近藤啓 教授に深甚なる謝意を表します。

本研究を進めるにあたり，種々のご指導，ご協力を賜りました静岡県立大学 薬学研究院 金沢貴憲 准教授，照喜名孝之 助教に深く感謝致します。

本論文作成にあたり，ご助言，ご校閲を賜りました静岡県立大学 薬学研究院 賀川義之 教授，橋本博 教授，ならびに 尾上誠良 教授に心より感謝致します。

本研究の遂行にあたり，協働していただきました静岡県立大学 薬学研究院 青木荘賢氏に感謝の意を表します。

本研究の機会を与えて頂き，温かいご配慮，ご指導を賜りましたアステラス製薬株式会社 製剤研究所 箱守正志 元所長，小島宏行 所長，小林直樹 元室長，吉田高之 室長，小林正範 主管研究員ならびに製剤研究所員の皆様に深く感謝致します。

最後に，研究遂行中及び論文執筆中に支えてくれた家族，お世話になった皆様に心より感謝致します。

2023年3月

池田 宙瞳

## 参考文献

1. Saijo, H.; Kanno, Y.; Mori, Y.; Suzuki, S.; Ohkubo, K.; Chikazu, D.; Yonehara, Y.; Chung, U.I.; Takato, T. A novel method for designing and fabricating custom-made artificial bones. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2011, 40, 955-960, doi:10.1016/j.ijom.2011.03.018.
2. Morrison, R.J.; Hollister, S.J.; Niedner, M.F.; Mahani, M.G.; Park, A.H.; Mehta, D.K.; Ohye, R.G.; Green, G.E. Mitigation of tracheobronchomalacia with 3D-printed personalized medical devices in pediatric patients. *Science Translational Medicine* 2015, 7, 285ra264, doi:10.1126/scitranslmed.3010825.
3. Tian, Y.; Chen, C. A Review of 3D Printing in Dentistry: Technologies, Affecting Factors, and Applications. *Scanning Technology in Dental Science*, 2021, 9950131, doi:10.1155/2021/9950131.
4. First 3D-printed pill. *Nature Biotechnology* 2015, 33, 1014-1014, doi:10.1038/nbt1015-1014a.
5. Di Prima, M.; Coburn, J.; Hwang, D.; Kelly, J.; Khairuzzaman, A.; Ricles, L. Additively manufactured medical products - the FDA perspective. *3D Printing in Medicine* 2016, 2, 1, doi:10.1186/s41205-016-0005-9.
6. Cho, H.; Jammalamadaka, U.; Tappa, K. Nanogels for Pharmaceutical and Biomedical Applications and Their Fabrication Using 3D Printing Technologies. *Materials* 2018, 11, doi:10.3390/ma11020302.
7. News Release from Merck group, "Merck and AMCM/EOS Cooperate in 3D Printing of Tablets", <https://www.merckgroup.com/press-releases/2020/feb/en/Merck-EOS-AMT-EN.pdf>. 2020, Dec 2022, accessed.
8. Goyanes, A.; Robles Martinez, P.; Buanz, A.; Basit, A.W.; Gaisford, S. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. *International Journal of Pharmaceutics* 2015, 494, 657-663, doi:10.1016/j.ijpharm.2015.04.069.
9. Tracy, T.; Wu, L.; Liu, X.; Cheng, S.; Li, X. 3D printing: Innovative solutions for patients and pharmaceutical industry. *International Journal of Pharmaceutics* 2022, 631, 122480, doi:10.1016/j.ijpharm.2022.122480.
10. Scoutaris, N.; Ross, S.A.; Douroumis, D. 3D Printed "Starmix" Drug Loaded Dosage Forms for Paediatric Applications. *Pharmaceutical Research* 2018, 35, 34, doi:10.1007/s11095-017-2284-2.
11. Skowyra, J.; Pietrzak, K.; Alhnan, M.A. Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing. *European journal of pharmaceutical sciences* 2015, 68, 11-17, doi:10.1016/j.ejps.2014.11.009.
12. Cui, M.; Li, Y.; Wang, S.; Chai, Y.; Lou, J.; Chen, F.; Li, Q.; Pan, W.; Ding, P. Exploration and Preparation of a Dose-Flexible Regulation System for Levetiracetam Tablets via Novel Semi-Solid Extrusion Three-Dimensional Printing. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2019, 108, 977-986, doi:10.1016/j.xphs.2018.10.001.
13. Nukala, P.K.; Palekar, S.; Patki, M.; Patel, K. Abuse Deterrent Immediate Release Egg-Shaped Tablet (Egglets) Using 3D Printing Technology: Quality by Design to Optimize Drug Release and Extraction. *AAPS PharmSciTech* 2019, 20, 80, doi:10.1208/s12249-019-1298-y.

14. Afsana; Jain, V.; Haider, N.; Jain, K. 3D Printing in Personalized Drug Delivery. *Current Pharmaceutical Design* 2018, 24, 5062-5071, doi:10.2174/1381612825666190215122208.
15. Konta, A.A.; García-Piña, M.; Serrano, D.R. Personalised 3D Printed Medicines: Which Techniques and Polymers Are More Successful? *Bioengineering* 2017, 4, 79, doi:10.3390/bioengineering4040079.
16. Okafor-Muo, O.L.; Hassanin, H.; Kayyali, R.; ElShaer, A. 3D Printing of Solid Oral Dosage Forms: Numerous Challenges With Unique Opportunities. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2020, 109, 3535-3550, doi:10.1016/j.xphs.2020.08.029.
17. Brambilla, C.R.M.; Okafor-Muo, O.L.; Hassanin, H. 3DP Printing of Oral Solid Formulations: A Systematic Review. *Pharmaceutics* 2021, 13, 358, doi:10.3390/pharmaceutics13030358.
18. Wang, J.; Goyanes, A.; Gaisford, S.; Basit, A.W. Stereolithographic (SLA) 3D printing of oral modified-release dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics* 2016, 503, 207-212, doi:10.1016/j.ijpharm.2016.03.016.
19. Martinez, P.R.; Goyanes, A.; Basit, A.W.; Gaisford, S. Influence of Geometry on the Drug Release Profiles of Stereolithographic (SLA) 3D-Printed Tablets. *AAPS PharmSciTech* 2018, 19, 3355-3361, doi:10.1208/s12249-018-1075-3.
20. Robles-Martinez, P.; Xu, X.; Trenfield, S.J.; Awad, A. 3D Printing of a Multi-Layered Polypill Containing Six Drugs Using a Novel Stereolithographic Method. *Pharmaceutics* 2019, 11, 274, doi:10.3390/pharmaceutics11060274.
21. Thakkar, R.; Jara, M.O. Impact of Laser Speed and Drug Particle Size on Selective Laser Sintering 3D Printing of Amorphous Solid Dispersions. *Pharmaceutics* 2021, 13, 1149, doi:10.3390/pharmaceutics13081149.
22. Kumar, S. Selective laser sintering: a qualitative and objective approach *The Journal of The Minerals* 2003, 55, 43-47, doi:https://doi.org/10.1007/s11837-003-0175-y.
23. Fina, F.; Madla, C.M.; Goyanes, A.; Zhang, J.; Gaisford, S.; Basit, A.W. Fabricating 3D printed orally disintegrating printlets using selective laser sintering. *International Journal of Pharmaceutics* 2018, 541, 101-107, doi:10.1016/j.ijpharm.2018.02.015.
24. Leong, K.F.; Chua, C.K.; Gui, W.S.; Verani. Building Porous Biopolymeric Microstructures for Controlled Drug Delivery Devices Using Selective Laser Sintering. *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology* 2006, 31, 483-489, doi:10.1007/s00170-005-0217-4.
25. Yu, D.G.; Branford-White, C.; Yang, Y.C.; Zhu, L.M.; Welbeck, E.W.; Yang, X.L. A novel fast disintegrating tablet fabricated by three-dimensional printing. *Drug development and industrial pharmacy* 2009, 35, 1530-1536, doi:10.3109/03639040903059359.
26. Goole, J.; Amighi, K. 3D printing in pharmaceutics: A new tool for designing customized drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics* 2016, 499, 376-394, doi:10.1016/j.ijpharm.2015.12.071.
27. Yu, D.G.; Yang, X.L.; Huang, W.D.; Liu, J.; Wang, Y.G.; Xu, H. Tablets with material gradients fabricated by three-dimensional printing. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2007, 96, 2446-2456, doi:10.1002/jps.20864.
28. Aprecia Pharma Website, <https://www.apreacia.com/technology/zipdose>, White paper, Dec 2022 accessed.

29. Thomas G. West, T.J.B. 3D Printing: A Case of ZipDose® Technology - World's First 3D Printing Platform to Obtain FDA Approval for a Pharmaceutical Product. 3D and 4D Printing in Biomedical Applications: *Process Engineering and Additive Manufacturing* 2018, Chapter 3.
30. Prasad, L.K.; Smyth, H. 3D Printing technologies for drug delivery: a review. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2016, 42, 1019-1031, doi:10.3109/03639045.2015.1120743.
31. Araújo, M.R.P.; Sa-Barreto, L.L.; Gratieri, T.; Gelfuso, G.M.; Cunha-Filho, M. The Digital Pharmacies Era: How 3D Printing Technology Using Fused Deposition Modeling Can Become a Reality. *Pharmaceutics* 2019, 11, 128, doi:10.3390/pharmaceutics11030128.
32. FDA. Guidance for Industry Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on Biopharmaceutics Classification system 3. <https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/UCM070246.pdf>, Jan 2023 accessed.
33. 医薬品医療機器総合機構, 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン. <https://www.pmda.go.jp/files/000234565.pdf>, Jan 2023 accessed.
34. Thanawuth, K.; Sutthapitaksakul, L.; Konthong, S.; Suttiruengwong, S. Impact of Drug Loading Method on Drug Release from 3D-Printed Tablets Made from Filaments Fabricated by Hot-Melt Extrusion and Impregnation Processes. *Pharmaceutics* 2021, 13, 1607, doi:10.3390/pharmaceutics13101607.
35. Long, J.; Gholizadeh, H.; Lu, J.; Bunt, C.; Seyfoddin, A. Application of Fused Deposition Modelling (FDM) Method of 3D Printing in Drug Delivery. *Current Pharmaceutical Design* 2017, 23, 433-439, doi:10.2174/1381612822666161026162707.
36. McCullough, E.J.; Yadavalli, V.K. Surface modification of fused deposition modeling ABS to enable rapid prototyping of biomedical microdevices. *Journal of Materials Processing Technology* 2013, 213, 947-954, doi:10.1016/j.jmatprotec.2012.12.015.
37. Grémare, A.; Guduric, V.; Bareille, R.; Heroguez, V.; Latour, S.; L'Heureux, N.; Fricain, J.C.; Catros, S.; Le Nihouannen, D. Characterization of printed PLA scaffolds for bone tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A* 2018, 106, 887-894, doi:10.1002/jbm.a.36289.
38. Guerra, A.J.; Cano, P.; Rabionet, M. 3D-Printed PCL/PLA Composite Stents: Towards a New Solution to Cardiovascular Problems. *Materials* 2018, 11, 1679, doi:10.3390/ma11091679.
39. Hutmacher, D.W.; Cool, S. Concepts of scaffold-based tissue engineering-the rationale to use solid free-form fabrication techniques. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2007, 11, 654-669, doi:10.1111/j.1582-4934.2007.00078.x.
40. Li, R.; Song, Y.; Fouladian, P.; Arafat, M. Three-Dimensional Printing of Curcumin-Loaded Biodegradable and Flexible Scaffold for Intracranial Therapy of Glioblastoma Multiforme. *Pharmaceutics* 2021, 13, 471, doi:10.3390/pharmaceutics13040471.
41. Prasad, L.K.; Smyth, H. 3D Printing technologies for drug delivery: a review. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2016, 42, 1019-1031, doi:10.3109/03639045.2015.1120743.

42. Koo, O.M.; Fiske, J.D.; Yang, H.; Nikfar, F.; Thakur, A.; Scheer, B.; Adams, M.L. Investigation into stability of poly (vinyl alcohol) -based Opadry® II films. *AAPS PharmSciTech* 2011, 12, 746-754, doi:10.1208/s12249-011-9630-1.
43. Umemoto, Y.; Tanaka, S.; Kambayashi, A.; Sugimoto, K.; Kashiwagura, Y.; Namiki, N.; Uchida, S. Gummi Formulations Comprising Amenamevir Solid Dispersions with Polyvinyl Alcohol. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 2021, 69, 862-871, doi:10.1248/cpb.c21-00278.
44. Macedo, J.; Samaro, A.; Vanhoorne, V.; Vervaet, C.; Pinto, J.F. Processability of poly(vinyl alcohol) Based Filaments With Paracetamol Prepared by Hot-Melt Extrusion for Additive Manufacturing. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2020, 109, 3636-3644, doi:10.1016/j.xphs.2020.09.016.
45. Goyanes, A.; Buanz, A.B.; Hatton, G.B.; Gaisford, S.; Basit, A.W. 3D printing of modified-release aminosaliclylate (4-ASA and 5-ASA) tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2015, 89, 157-162, doi:10.1016/j.ejpb.2014.12.003.
46. Goyanes, A.; Buanz, A.B.; Basit, A.W.; Gaisford, S. Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. *International Journal of Pharmaceutics* 2014, 476, 88-92, doi:10.1016/j.ijpharm.2014.09.044.
47. Tagami, T.; Fukushige, K.; Ogawa, E.; Hayashi, N.; Ozeki, T. 3D Printing Factors Important for the Fabrication of Polyvinylalcohol Filament-Based Tablets. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 2017, 40, 357-364, doi:10.1248/bpb.b16-00878.
48. DeMerlis, C.C.; Schoneker, D.R. Review of the oral toxicity of polyvinyl alcohol (PVA) . *Food and chemical toxicology* 2003, 41, 319-326, doi:10.1016/s0278-6915(02) 00258-2.
49. Kuraray Co., L. Basic Physical Properties of PVOH Resin. [https://www.kuraray-poval.com/fileadmin/technical\\_information/brochures/poval/kuraray\\_poval\\_basic\\_physical\\_properties\\_web.pdf](https://www.kuraray-poval.com/fileadmin/technical_information/brochures/poval/kuraray_poval_basic_physical_properties_web.pdf), 22-24. Dec 2022 accessed.
50. A Rapaille, J.G., M Heume. SUGAR ALCOHOLS. *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition* 2003, 5665-5671, doi:10.1016/B0-12-227055-X/01164-0.
51. Shaqour, B.; Samaro, A.; Verleije, B.; Beyers, K.; Vervaet, C.; Cos, P. Production of Drug Delivery Systems Using Fused Filament Fabrication: A Systematic Review. *Pharmaceutics* 2020, 12, 517, doi:10.3390/pharmaceutics12060517.
52. Hörmann, T.R.; Jäger, N.; Funke, A.; Mürb, R.K.; Khinast, J.G.; Paudel, A. Formulation performance and processability window for manufacturing a dual-polymer amorphous solid dispersion via hot-melt extrusion and strand pelletization. *International Journal of Pharmaceutics* 2018, 553, 408-421, doi:10.1016/j.ijpharm.2018.10.035.
53. Lang, B.; McGinity, J.W.; Williams, R.O., 3rd. Hot-melt extrusion--basic principles and pharmaceutical applications. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2014, 40, 1133-1155, doi:10.3109/03639045.2013.838577.
54. K. Kolter, M.K., A.Gryczke. Hot-Melt Extrusion with BASF Pharma Polymers - Extrusion Compendium (2nd ed). BASF SE Pharma Ingredients & Services, Ludwigshafen, Germany 2012. Dec 2022 accessed.

55. Sakai, T.; Thommes, M. Investigation into mixing capability and solid dispersion preparation using the DSM Xplore Pharma Micro Extruder. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2014, 66, 218-231, doi:10.1111/jphp.12085.
56. Gottschalk, N.; Bogdahn, M.; Harms, M.; Quodbach, J. Brittle polymers in Fused Deposition Modeling: An improved feeding approach to enable the printing of highly drug loaded filament. *International Journal of Pharmaceutics* 2021, 597, 120216, doi:10.1016/j.ijpharm.2021.120216.
57. Ponsar, H.; Wiedey, R.; Quodbach, J. Hot-Melt Extrusion Process Fluctuations and their Impact on Critical Quality Attributes of Filaments and 3D-printed Dosage Forms. *Pharmaceutics* 2020, 12, 511, doi:10.3390/pharmaceutics12060511.
58. Roquette Pharma, PRODUCT SPECIFICATIONS SHEETS\_SweetPearl P200, <https://www.roquette.com/innovation-hub/pharma/product-profile-pages/sweetpearl-p200>, Dec 2022 accessed.
59. Grembecka, M. Sugar Alcohols. *Encyclopedia of Food Chemistry* 2019, 265-275, doi:10.1016/B978-0-08-100596-5.21625-9.
60. Thakkar, R.; Pillai, A.R.; Zhang, J.; Zhang, Y.; Kulkarni, V.; Maniruzzaman, M. Novel On-Demand 3-Dimensional (3-D) Printed Tablets Using Fill Density as an Effective Release-Controlling Tool. *Polymers* 2020, 12, 1872, doi:10.3390/polym12091872.
61. Korte, C.; Quodbach, J. 3D-Printed Network Structures as Controlled-Release Drug Delivery Systems: Dose Adjustment, API Release Analysis and Prediction. *AAPS PharmSciTech* 2018, 19, 3333-3342, doi:10.1208/s12249-018-1017-0.
62. Ibrahim, M.; Barnes, M.; McMillin, R.; Cook, D.W.; Smith, S.; Halquist, M.; Wijesinghe, D.; Roper, T.D. 3D Printing of Metformin HCl PVA Tablets by Fused Deposition Modeling: Drug Loading, Tablet Design, and Dissolution Studies. *AAPS PharmSciTech* 2019, 20, 195, doi:10.1208/s12249-019-1400-5.
63. Itai, S. 固形製剤の溶出過程における有効表面積の経時変化について. *粉体工学会誌* 1987, 24, 89-100, doi: <https://doi.org/10.4164/sptj.24.89>.
64. Gorkem Buyukgoz, G.; Soffer, D.; Defendre, J.; Pizzano, G.M.; Davé, R.N. Exploring tablet design options for tailoring drug release and dose via fused deposition modeling (FDM) 3D printing. *International Journal of Pharmaceutics* 2020, 591, 119987, doi:10.1016/j.ijpharm.2020.119987.
65. Grembecka, M. Sugar alcohols-their role in the modern world of sweeteners: a review. *European Food Research and Technology* 2015, 241, 1-14, doi:10.1007/s00217-015-2437-7.
66. 富士フイルム和光純薬株式会社. 安全データシート. 2021, 2.01. <https://labchem-wako.fujifilm.com/sds/W01W0112-0409JGHEJP.pdf>, Dec 2022 accessed.
67. Matsuzawa, S.; Sakurada, I. ポリビニルアルコール水溶液粘度の放置による変化. *高分子化学* 1958, 15, 735-739, <https://doi.org/10.1295/koron1944.15.735>
68. 杏林製薬株式会社. 内田浩, 後藤貴裕, 柴田瑞穂. カプセル製剤. 特許第 6062422号. 2017.01.18.
69. 医薬品医療機器総合機構. 医薬品インタビューフォーム “キシリトール注射液 キシリトール注 10%, 20%「フソー」”. [https://www.fuso-pharm.co.jp/cnt/seihin/parts/021/021\\_i.pdf](https://www.fuso-pharm.co.jp/cnt/seihin/parts/021/021_i.pdf), Jan 2023 accessed.
70. Yasunaga, T.; Kimura, Y.; Momohara, S.; Minoda, K.; Tochio, T.; Ogawa, N.; Yamamoto, H. Design of Erythritol Granules for Direct Tableting by Improving

- Compressibility. *Journal of the Society of Powder Technology, Japan* 2022, 59, 11-16, doi:10.4164/sptj.59.11
71. Material Safety Data Sheet. Polysciences, Inc. Website 2013, <https://www.polysciences.com/india/awfile/index/attach/file/22225.pdf/>, Dec 2022 accessed.
  72. Mori, C.; Kondo, H. Effect of gastric acidity regulation on the gastrointestinal transit time and secretion of gastric fluids in beagle dogs. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2006, 16, 467-472, doi:10.1016/s1773-2247 (06) 50089-9.
  73. Khaled, S.A.; Alexander, M.R.; Irvine, D.J.; Wildman, R.D.; Wallace, M.J.; Sharpe, S.; Yoo, J.; Roberts, C.J. Extrusion 3D Printing of Paracetamol Tablets from a Single Formulation with Tunable Release Profiles Through Control of Tablet Geometry. *AAPS PharmSciTech* 2018, 19, 3403-3413, doi:10.1208/s12249-018-1107-z.