

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7012641号

(P7012641)

(45)発行日 令和4年1月28日(2022.1.28)

(24)登録日 令和4年1月20日(2022.1.20)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 2 3 L	33/00 (2016.01)	A 2 3 L	33/00
A 6 1 K	47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/34 (2017.01)	A 6 1 K	47/34
B 2 9 C	64/118 (2017.01)	B 2 9 C	64/118

請求項の数 22 (全50頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-522534(P2018-522534)
 (86)(22)出願日 平成28年10月31日(2016.10.31)
 (65)公表番号 特表2018-533584(P2018-533584 A)
 (43)公表日 平成30年11月15日(2018.11.15)
 (86)国際出願番号 PCT/GB2016/053376
 (87)国際公開番号 WO2017/072536
 (87)国際公開日 平成29年5月4日(2017.5.4)
 審査請求日 令和1年10月1日(2019.10.1)
 (31)優先権主張番号 1519128.1
 (32)優先日 平成27年10月29日(2015.10.29)
 (33)優先権主張国・地域又は機関 英国(GB)

(73)特許権者 518031088
 ユニヴァーシティ・オブ・セントラル・ランカシャー
 イギリス・ランカシャー・PR1・2H E・プレストン・(番地なし)
 (74)代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74)代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉
 (74)代理人 100133400
 弁理士 阿部 達彦
 (72)発明者 モハメド・アルベッド・アラナン
 イギリス・ランカシャー・PR1・2H E・プレストン・(番地なし)・ユニヴァーシティ・オブ・セントラル・ランカ
 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 固形剤およびその調製方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

医薬組成物、栄養医薬組成物、または食品サプリメント組成物の経口投与用固形製剤であって、前記固形製剤の本体および表面を介して延在する複数のチャネルを含み、各チャネルが、独立して、前記チャネルの長さの少なくとも一部に沿って延在する特定のチャネル断面によって特徴付けられ、かつ前記断面の最短寸法(D_{min})が0.2mm以上であり、前記チャネルの少なくとも1つが前記固形製剤の外部に結合されるように、前記チャネルの前記少なくとも1つが少なくとも1つの開口端部または開口側部を有する、固形製剤。

【請求項2】

前記断面の最短寸法(D_{min})が0.4mm以上である、請求項1に記載の固形製剤。

【請求項3】

前記チャネル断面の最長寸法(D_{max})が2.0mm以下である、請求項1または2に記載の固形製剤。

【請求項4】

前記チャネルが前記固形製剤の前記本体内の空隙空間の連続領域または延在領域である、請求項1から3のいずれか一項に記載の固形製剤。

【請求項5】

前記チャネルが、前記固形製剤内のグループ、トレンチ、またはスライスである、請求項1から4のいずれか一項に記載の固形製剤。

【請求項 6】

前記チャンネルの対向側部間にクロスリンクまたはブリッジを含む、請求項 5 に記載の固形製剤。

【請求項 7】

前記チャンネルが、グループであって、その深さが前記グループの特定の方向において前記固形製剤の全深さの 50 % 以上を占める、グループである、請求項 5 または 6 に記載の固形製剤。

【請求項 8】

複数の相互接続された投与サブユニットを含み、近接するサブユニットが、1 つ以上の介在する脆弱クロスリンクまたはブリッジによって相互接続される、請求項 5 から 7 のいずれか一項に記載の固形製剤。

【請求項 9】

前記投与サブユニットが少なくとも 0.4 mm のギャップによって離間されている、請求項 8 に記載の固形製剤。

【請求項 10】

前記投与サブユニットが多くとも 2 mm のギャップによって離間されている、請求項 8 または 9 に記載の固形製剤。

【請求項 11】

前記クロスリンクおよび前記固形製剤が、崩壊／溶出媒体との接触時に複数の分離された投与サブユニットに破壊される、請求項 8 から 10 のいずれか一項に記載の固形製剤。

【請求項 12】

前記固形製剤が複数の相互接続された投与サブユニットを含む即時放出固形製剤であり、前記投与サブユニットが 0.4 – 2 mm のギャップによって離間されるように、近接するサブユニットが前記固形製剤の前記本体を介して延在する空隙空間のチャンネルを横切る 1 つ以上の介在する脆弱クロスリンクまたはブリッジによって相互接続され、

前記空隙空間のチャンネルが前記固形製剤の外部に結合する空隙空間のスライスであり、個別サブユニットが個別のブロック、シート、またはディスクであり

前記空隙空間のスライスが前記スライスの方向において前記固形製剤の全深さの 70 % 以上を占める深さを有し、

前記固形製剤が 3 つ以上の空隙空間のチャンネルを含み、

前記クロスリンクおよび前記固形製剤が崩壊／溶出媒体との接触時に複数の分離された投与サブユニットに破壊され、前記クロスリンクが前記サブユニット自体よりも迅速に破壊または溶解する、請求項 11 に記載の固形製剤。

【請求項 13】

複数の実質的に平行なチャンネルを含む、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の固形製剤。

【請求項 14】

30 ~ 200 °C のガラス転移温度を有する、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の固形製剤。

【請求項 15】

前記固形製剤の本体内に 10 wt % 以上の担体材料を含み、前記担体材料が少なくとも 10,000 の分子量を有する、請求項 14 に記載の固形製剤。

【請求項 16】

前記担体材料がポリマーまたはコポリマーである、請求項 15 に記載の固形製剤。

【請求項 17】

前記担体材料が、アミン含有モノマー単位を任意選択的に含む（任意選択的にアルキル）アクリレート、メタクリレート、またはエタクリレートのポリマーまたはコポリマー、ポリビニルピロリドンまたはポリビニルピロリドン誘導体化ポリマーまたはコポリマー、およびポリアルキレングリコールまたはポリアルキレングリコール誘導体化ポリマーまたはコポリマーからなる群から選択されるポリマーまたはポリマーの混合物である、請求項 1

10

20

30

40

50

6に記載の固形製剤。

【請求項 18】

3Dプリント固形製剤、好適には溶融フィラメント造形（FFF）3Dプリント固形製剤である、請求項1から17のいずれか一項に記載の固形製剤。

【請求項 19】

請求項1から18のいずれか一項に記載の固形製剤をプリントするための固形製剤プリント装置であって、

3Dプリンターと、

前記固形製剤をプリント可能な構築プラットフォームと、

担体材料を含む本体プリント組成物またはフィラメントと、

前記3Dプリンターを制御するためのコンピューターと

を含み、

前記3Dプリンターが、専用固形製剤プリントソフトウェアに基づいて、かつまた任意選択的に1つ以上のデータベースに基づいて実行される前記コンピューターを介して動作可能であり、前記コンピューターが、複数のチャンネルを含む固形製剤を製造するために前記プリント組成物またはフィラメントのプリンティングおよび／または押出しを含むプロセスにより、前記構築プラットフォームで前記固形製剤をプリントするように前記3Dプリンターを動作させるように構成され、前記チャンネルが、空隙空間および／またはチャンネル材料を含む、固形製剤プリント装置。

【請求項 20】

前記3Dプリンターが溶融フィラメント造形3次元プリンターである、請求項19に記載の固形製剤プリント装置。

【請求項 21】

請求項1から18のいずれか一項に記載の固形製剤を調製またはプリントするコンピューター実装方法であって、

a) 固形製剤プリント装置を提供する工程であって、前記装置が、

3Dプリンターと、

前記固形製剤をプリント可能な構築プラットフォームと、

1つ以上の追加成分と任意選択的に混合された担体材料を含む本体プリント組成物と、

専用固形製剤プリントソフトウェアに基づいて、かつまた任意選択的に1つ以上のデータベースに基づいて実行される、前記3Dプリンターを制御するためのコンピューターとを含む、工程、

b) 以下：

i i) 前記本体プリント組成物をプリントして、および／または押し出して、前記固形製剤の本体またはその一部を形成する工程と、

i i i) 前記固形製剤の前記本体または表面内に空隙空間のチャンネルを残す工程と

を含むコンピューター実装プロセスにより、前記構築プラットフォーム上に前記固形製剤をプリントするように、前記コンピューターを介して前記3Dプリンターを動作させる工程、または

c) 任意選択的に、1つ以上のさらなる処理工程を行う工程

を含むコンピューター実装方法。

【請求項 22】

コンピュータープログラムであって、前記コンピュータープログラムがコンピューターで実行されると、請求項21に記載のコンピューター実装方法を実施する固形製剤プリントソフトウェアコードを含むコンピュータープログラム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、固形剤、特に固形製剤（たとえば、医薬組成物、栄養医薬組成物、または食品サプリメント組成物に基づく）、より特定的には3Dプリント即時放出固形製剤に関する

10

20

30

40

50

。発明はまた、固形製剤、治療に用いられる固形製剤、関連するソフトウェアおよびハードウェア（たとえば、コンピューター実装方法を実行するように構成されたまたはそのように動作可能なシステム）と共にコンピューター実装方法を含む固形剤または固形製剤の調製（またはプリント）方法、ならびにかかる方法から得ることができる固形剤に関する。

【背景技術】

【0002】

固形製剤（たとえば、錠剤、植込み剤など）の医薬、栄養医薬、および食品サプリメント（本明細書ではまとめて「ヘルスケア製剤」という）の生産量および消費量は、健康志向が高まりつつある社会において、国民ヘルスサービスなどにより、かかる製品に対する信頼性が高まっていることが特に影響して、増加の一途をたどっている。可能であれば、固形製剤は、投与が容易であることにより（すなわち、通常、経口投与）、より良好な患者コンプライアンス、貯蔵性、および輸送性（省スペース要件および包装容易性）、高い安定性（より長い寿命、すなわちより少ない劣化）をもたらすことから、他の製剤（たとえば、注射用液状製剤）と比べて最も好ましい傾向にある。しかしながら、固形製剤には他の製剤よりも優れた有意な利点があるにもかかわらず、その製造はより厄介であることが多く（成分数および処理工程数の両方に関して）、一般に大規模生産が費用効果的であるにすぎないため、通常、精巧な装置を備えた大型製造設備が必要になる。こうした製造上の制限は、たとえば、従来の製造技術により所与の医薬を多様な異なる投与量で大量生産することが非実用的かつ非費用効果的であるため、ヘルスケア製剤の消費者選択および／またはカスタマイズ性に有害な影響を及ぼす。したがって、消費者（たとえば、患者）およびヘルスケア専門家（たとえば、医師、薬剤師）は、消費者ニーズではなく、供給業者により決定される入手可能な限られたさまざまな投与量を最大限に活用しなければならない。

【0003】

1980年代前半に3次元（3D）プリンティングが出現して以来、多くの研究者は、ヘルスケア固形製剤を造形するために3Dプリント技術を実用的に使用しようと試みてきた。たとえば、10年をはるかに超えて、MITおよびTherics, Inc. は、insituで固形医薬製剤をプリントするために3Dプリンターを利用する実用的丸剤プリント機を共同開発してきた。この技術では、微細粉末の薄層上に液状薬剤溶液を正確な用量でプリントした後、次いでさらなる層（たとえば、さらなる粉末、バインダーなど）を適用する工程を含む多層3Dプリントプロセスにより丸剤が形成される。かかるプロセスの例は、各種の構造および薬剤放出プロファイルを有する固形製剤の製造が特に記載されている国際公開第95／11007号パンフレット（MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY）および国際公開第03／092633号パンフレット（THERICS, Inc.）などの先願公開に開示されている。しかしながら、かかる3D薬剤プリントシステムは、規制当局の承認（たとえば、FDAまたはMHRAによるもの）が依然として達成困難な状態であり、関連するインク溶液中への多くの薬剤の溶解性が限られていることもあり、差し当たり低用量製剤のみに好適であるにすぎない。このため、特別に調整される治療を提供する際の医師または薬剤師の選択肢と同様に、患者の選択は依然として非常に限られた状態であろう。さらに、固形製剤の溶出および形状は、依然として課題として残っている。しかしながら、こうした先行技術の3Dプリントシステムに関連する特定の課題として、実用的製剤を製造するのに多数の異なる成分（したがって異なるプリントカートリッジなど）が必要とされるため、高度に複雑になると共にユーザーアンフレンドリーになり、したがって製造誤差、機械の故障および誤動作、品質管理のバラツキ、ならびに実用性の規制の可能性が増加することが挙げられる（すなわち、FDAは、製剤の品質に影響を与えるおそれのある変数があまりにも多い傾向にある薬剤プリントシステムを承認する可能性が低い）。さらなる課題は、液状インク配合物中でのいくつかの薬剤物質の安定性が劣っていることである。これは薬剤源の貯蔵寿命を厳しく制限して大きい規制およびコストの課題をもたらす可能性がある。

【0004】

本出願人は、同時係属出願の国際出願第 P C T / 英国特許出願公開第 2 0 1 5 / 0 5 2 5 9 5 号明細書（2 0 1 5 年 9 月 0 8 日出願）（参照により本明細書に組み込まれる）に例示される先行技術に固有の上述した問題の 1 つ以上に対処するために、3 D プリント技術、より具体的には熔融フィラメント造形（F F F）技術を開発した。かかる問題に対処する場合、本出願人は、固形製剤の 3 D プリンティングにおいて 3 D プリント可能フィラメントを配置する。かかるフィラメントは、たとえば、プリントプロセス時自体でも、それにより製造された固形製剤内でも有効成分を担持する手段として機能する担体材料を一般に含有する。かかる担体材料は、一般的には、フィラメントおよびその形成方法、3 D プリントプロセス、ならびに所望の固形製剤を補完する特性（たとえば、分子量）を有するポリマーである。しかしながら、フィラメントおよびプリントプロセスに有利な特性が最終固形製剤の崩壊および／または溶出に最適でない場合があることを本出願人は見出した。即時放出製剤などの特定の製剤では、崩壊および／または溶出プロファイルは、調節コンプライアンスに特に重要である。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0 0 0 5】

【文献】国際公開第 9 5 / 1 1 0 0 7 号パンフレット

国際公開第 0 3 / 0 9 2 6 3 3 号パンフレット

国際出願第 P C T / 英国特許出願公開第 2 0 1 5 / 0 5 2 5 9 5 号明細書（2 0 1 5 年 9 月 0 8 日出願）

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 6】

したがって、本発明の目的は、上述した問題の少なくとも 1 つ以上を解決することである。本発明の特定の目的は、3 D プリント固形剤の崩壊および／または溶出が最適でないという問題の解決策を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0 0 0 7】

本発明の態様によれば、好適には本明細書に定義されるように、固形剤が提供される。かかる固形剤は、固形剤の本体および／またはその表面内にかかわらず、好適にはその中に（またはそれを介して — これらの用語は同義である）1 つ以上のチャンネルを含む。

30

本発明のさらなる態様によれば、好適には本明細書に定義されるように、固形製剤が提供される。

【0 0 0 8】

本発明のさらなる態様によれば、好適には本明細書に定義されるように、医薬組成物、栄養医薬組成物、または食品サプリメント組成物の固形製剤が提供される。

【0 0 0 9】

本発明のさらなる態様によれば、好適には本明細書に定義されるように、治療に用いられる（または医薬の製造に用いられる）固形製剤が提供される。

【0 0 1 0】

40

本発明のさらなる態様によれば、好適には本明細書に定義されるように、固形剤（たとえば、本明細書に定義される固形製剤）の調製方法が提供される。

【0 0 1 1】

本発明のさらなる態様によれば、好適には本明細書に定義されるように、固形剤（たとえば、本明細書に定義される固形製剤）のコンピューター実装調製方法が提供される。

【0 0 1 2】

本発明のさらなる態様によれば、好適には本明細書に定義されるように、固形剤の調製方法（またはコンピューター実装調製方法）によって得ることができる、それによって得られる、またはそれによって直接得られる固形剤（たとえば、本明細書に定義される固形製剤）が提供される。

50

【0013】

本発明のさらなる態様によれば、好適には本明細書に定義されるように、固形剤プリント装置が提供される。

【0014】

本発明のさらなる態様によれば、好適には本明細書に定義されるように、固形剤プリント装置を動作させるコンピューターが提供される。

【0015】

本発明のさらなる態様によれば、コンピュータープログラムであって、コンピュータープログラムがコンピューターで実行されると、本明細書に定義されるコンピューター実装方法を実施する固形剤プリントソフトウェアコードを含むコンピュータープログラムが提供される。

10

【0016】

本発明のさらなる態様によれば、ソフトウェアコードがコンピューターで実行されると、本明細書に定義されるコンピューター実装方法をコンピューターに実施させるように実行可能な固形剤プリントソフトウェアコードを含むコンピューター可読媒体が提供される。

【0017】

本発明のさらなる態様によれば、好適には本明細書に定義されるように、固形剤の使用が提供される。

【0018】

任意選択的な、好適な、および好ましい特徴を含めて本発明の任意の特定の態様との関連で記載された任意の特徴はまた、任意選択的な、好適な、および好ましい特徴を含めて本発明の任意の他の態様の特徴でもあり得る。

20

【0019】

本発明をより良く理解するために、またその実施形態がどのように実施されるかを示すために、次に例として以下の概略図を参照する。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】さまざまな長さ寸法 ($L = 6、9、12、14、16、18\text{ mm}$) の標準製剤化チャンネルなし3DプリントEudragit E PO系錠剤のin vitro溶出試験に基づく時間に対する%薬剤（ヒドロクロロチアジド）放出プロファイルを示す。

30

【図2】漸増正方形チャンネル ($0.2、0.4、0.6、0.8、$ および 1.0 mm) の9個のビルトイン長チャンネルを備えた錠剤（同一全体積 $X = 17.185、Y = 6.805、Z = 6.249$ を有する）の（a）写真図および（b）レンダリング図を示す。

【図3】中実対照と比較して図2のチャンネル付き3DプリントEudragit E PO系錠剤のin vitro溶出試験に基づく時間に対する%薬剤（ヒドロクロロチアジド）放出プロファイルを示す。

【図4】漸増正方形チャンネル ($0.2、0.4、0.6、0.8、$ および 1.0 mm) の18個のビルトイン短チャンネルを備えた錠剤（同一全体積 $X = 17.185、Y = 6.805、Z = 6.249$ を有する）の（a）写真図および（b）レンダリング図を示す。

【図5】中実対照と比較して図4のチャンネル付き3DプリントEudragit E PO系錠剤のin vitro溶出試験に基づく時間に対する%薬剤（ヒドロクロロチアジド）放出プロファイルを示す。

40

【図6】漸増サイズ長方形チャンネル ($0.2、0.4、0.6、0.8、$ および 1.0 mm) の3個のビルトイン長チャンネルを備えた錠剤（実質的に同一の全体積 $X = 17.185、Y = 6.805、Z = 6.249$ を有する）の（a）写真図および（b）レンダリング図を示す。

【図7】中実対照と比較して図6のチャンネル付き3DプリントEudragit E PO系錠剤のin vitro溶出試験に基づく時間に対する%薬剤（ヒドロクロロチアジド）放出プロファイルを示す。

【図8】漸増サイズ長方形チャンネル ($0.2、0.4、0.6、0.8、$ および 1.0 mm) の3個のビルトイン短チャンネルを備えた錠剤（実質的に同一の全体積 $X = 17.185、Y = 6.805、Z = 6.249$ を有する）の（a）写真図および（b）レンダリング図を示す。

50

m) の6個のビルトイン短チャンネルを備えた錠剤（実質的に同一の全体積 $X = 17.185$ 、 $Y = 6.805$ 、 $Z = 6.249$ を有する）の (a) 写真図および (b) レンダリング図を示す。

【図9】中実対照と比較して図8のチャンネル付き3DプリントEudragit E PO系錠剤の *in vitro* 溶出試験に基づく時間に対する%薬剤（ヒドロクロロチアジド）放出プロファイルを示す。

【図10】8個の0.6mmサイズビルトイン深溝形チャンネル（すなわち最短寸法＝チャンネル／グループの幅）を備えた錠剤（実質的に同一の全体積 $X = 18$ 、 $Y = 7.13$ 、 $Z = 6.548$ を有する）の (a) 写真図および (b) レンダリング図を示す。

【図11】中実対照と比較して図8のチャンネル付き3DプリントEudragit E PO系錠剤（ただし、1.0mmサイズのチャンネルを有する）の *in vitro* 溶出試験に基づく時間に対する%薬剤（ヒドロクロロチアジド）放出プロファイルを示す。

【図12】(a) 弱ブリッジクロスリンクを有する7個の深溝形チャンネルを含む錠剤設計の側面断面図および (b) スライスチャンネルを弱ブリッジクロスリンクが横切る錠剤設計の側面断面図を示す。

【図13】中実対照と比較して0.6mmサイズのチャンネルを有する図12のチャンネル付き3DプリントEudragit E PO系錠剤の *in vitro* 溶出試験に基づく時間に対する%薬剤（テオフィリン）放出プロファイルを示す。

【図14】3ds Maxソフトウェアを用いてレンダリングした「ギャブレット」錠剤の骨格構造を示す。

【図15】さまざまな所定の空間：0、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、および1.2mmをもたせて3ds Maxソフトウェアから得られたさらなる設計画像を示す。これらの錠剤は、左から右に漸増間隔でそれぞれ0、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、および1.2mmの空間を有する1.0mmの厚さのブロックを有していた。

【図16】左から右に漸増空間（0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、および1.2mm）を有する一連の1.0mm（上側）～1.5mm（下側）のブロック錠剤を示す。漸増間隔でFDM 3Dプリンティングを用いて、1.0および1.5mmの両方のブロックで錠剤をプリントすることが可能であった。

【図17】0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、および1.2mmに設定された介在間隔を有する1mmブロック錠剤間の弱ジョイントのSEM画像を示す。

【図18】さまざまなブロック間間隔でa) 1.0mmブロックおよびb) 1.5mmブロックのテオフィリン放出プロファイルを示す。

【図19】(a) 一連の間隔（0～1.2mm）に対して1mmブロック型錠剤の平均破壊／崩壊時間（分単位）を報告する棒グラフ、(b) 0間隔（すなわち完全ブロック）を有するブロック錠剤の溶出試験時に得られた緑色レーザー光画像（上側セット）、および(c) 1mm空間で1.0mmブロックから作製された錠剤の溶出試験時に得られた緑色レーザー光画像（下側セット）を示す。

【図20】1.2mm間隔の1.0mmブロックでブリッジ変更を行った錠剤について時間に対するテオフィリン放出プロファイルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0021】

定義

特に明記されていない限り、本明細書および特許請求の範囲で用いられる下記の用語は、以下に定められる下記の意味を有する。

【0022】

本明細書の説明および特許請求の範囲全体を通じて、「含む」および「含有する」という語ならびにそれらの変化形は、「限定されるものではないが～を含む」を意味し、他の部分、追加、成分、整数、または工程を除外すること意図するものではない（除外しない）。本明細書の説明および特許請求の範囲全体を通じて、単数形は、文脈上、特に必要とされない限り、複数形を包含する。特に不定冠詞が用いられる場合、本明細書では、文脈上

10

20

30

40

50

、特に必要とされない限り、単数だけでなく複数も企図するものと理解すべきである。

【0023】

本発明の特定の態様、実施形態、または実施例との関連で記載される特徴、整数、特性、化合物、化学部分、または基は、特に互いに矛盾しない限り、本明細書に記載の任意の他の態様、実施形態、または実施例に適用可能であるものと理解すべきである。本明細書に開示される特徴はすべて（任意の添付の請求項、要約、および図面を含めて）、かつ／またはそのように開示される任意の方法もしくはプロセスの工程はすべて、かかる特徴および／または工程の少なくとも一部が相互に排他的である組合せを除いて、任意の組合せで組み合わせ得る。本発明は、決して以上の実施形態の詳細に限定されるものではない。本発明は、本明細書に開示される特徴（任意の添付の請求項、要約、および図面を含めて）の任意の新規な1つもしくは任意の新規な組合せ、またはそのように開示される任意の方法もしくはプロセスの工程の任意の新規な1つもしくは任意の新規な組合せに拡張される。

10

【0024】

本明細書との関連で本明細書と同時にまたはそれよりも前に申請されて本明細書と共に公衆の閲覧に供されるすべての書類および文献（かかる書類および文献の内容はすべて参照により本明細書に組み込まれる）に読者の注意が向けられる。

【0025】

疑義を避けるため、本明細書の「背景」という見出しの下で先に開示された情報は、本発明に関連するものであり、本発明の開示の一部として読むべきであることが本明細書によって明記される。

20

【0026】

特に明記されていない限り、本明細書において「熔融」という用語（またはその派生語）の参照はいずれも、特にフィラメントの熔融との関連では、好適にはその押出し（たとえば、ノズルを介して）を可能にするように、好適には所与の材料のガラス転移または軟化を含む。しかしながら、「熔融」という用語は、物質の「融点」の定義との関連では、当技術分野で定義される通り、固体から液体への相転移を指す。

【0027】

本明細書では、「ガラス転移温度」または「 T_g 」の参照は、好適には、材料が軟化する（たとえば、その押出しを可能にする）温度を意味する。好適には、本明細書に記載の材料のガラス転移温度（ T_g ）は、標準的試験方法により、好適には動的機械的分析を用いて決定し得る。好適な試験は、ASTM E1640により規定された試験プロトコルを含む。示差走査熱量測定（DSC）も利用し得る。たとえば、ガラス転移温度は、ASTM E1356およびASTM D7426に示されるプロトコルを用いて識別し得る。特定の温度範囲内に含まれる特定の材料のガラス転移温度の本明細書での参照は、前記材料（複数のガラス転移温度を有していても有していなくてもよい）の少なくとも1つのガラス転移温度が前記温度範囲内に含まれることを意味することが意図されることは、当業者であれば理解するであろう。好適には、「ガラス転移温度」の無条件の参照は、少なくとも1つのガラス転移温度を意味し、好適には、最も低いガラス転移温度を意味し、好適には、最も多くの熱エネルギーを吸収する（または最も吸熱的な）ガラス転移温度を意味し得る。当業者に自明である重要なことは、前記材料の十分な軟化が特定の一連の状況下で起こることである（たとえば、プリントプロセス時に押し出した後に再凝固または再硬化が起こり得るようにフィラメントを軟化させる必要があるプリントノズルにおいて）。

30

40

【0028】

特に明記されていない限り、本明細書で用いられる「粘度」という用語は、欧州薬局方（Ph. Eur.）2.2.10または米国薬局方（USP）<912>方法I Iにより規定された試験プロトコルに従ってブルックフィールド粘度計（ULアダプター／30 rpm／20℃）により決定される粘度を意味する。

【0029】

特に明記されていない限り、「平均（average）」値の本明細書での参照はいずれも、平均（mean）値に関することが意図される。

50

【0030】

組成物が複数の規定の成分を含むと記されている場合（任意選択的に規定の濃度で）、前記組成物は、規定された以外の追加成分を任意選択的に含み得る。しかしながら、特定の実施形態では、複数の規定の成分を含むと記されている組成物は、実際には、すべての規定の成分から本質的になり得るかまたはそれらからなる得る。

【0031】

本明細書では、組成物が特定の成分「から本質的になる」と記されている場合、前記組成物は、好適には少なくとも70wt%、好適には少なくとも90wt%、好適には少なくとも95wt%、最も好適には少なくとも99wt%の前記成分を含む。好適には、特定の成分「から本質的になる」と記されている組成物は、1種以上の痕跡不純物を除いて前記成分からなる。

10

【0032】

所与の組成物の特定の成分の量または濃度が重量パーセント（wt%または%w/w）で特定される場合、前記重量パーセントは、組成物全体の全重量を基準にした前記成分の重量パーセントを意味する。組成物のすべての成分の重量パーセントの和が合計100wt%になることは、当業者であれば理解するであろう。しかしながら、すべての成分が列挙されているとは限らない場合（たとえば、組成物が1つ以上の特定の成分を「含む」と記されている場合）、重量パーセントの残部を不特定成分（たとえば、水などの希釈剤または本質的ではないが好適な他の添加剤）により任意選択的に構成して100wt%とし得る。

20

【0033】

本明細書では、特に明記されていない限り、複数の成分（ingredients）／成分（components）との関連で用いられるときの「部」（たとえば、重量部pbw）という用語は、前記複数の成分（ingredients）／成分（components）間の相対比を意味する。2つ、3つまたはそれを超える成分のモル比または重量比の表現は、前述の効果をもたらす（たとえば、x、y、およびzのモル比は、それぞれ $\times 1 : y 1 : z 1$ であるか、または $\times 1 \sim \times 2 : y 1 - y 2 : z 1 - z 2$ の範囲である）。多くの実施形態では、組成物内の個々の成分の量を「wt%」値として与え得るが、代替実施形態では、多成分組成物を規定するためにかかるwt%値のいずれかまたはすべてを重量部（または相対比）に変換し得る。こうしたことが行われるのは、本発明の液状医薬組成物では成分間の相対比が、それらの絶対濃度よりも重要であることが多いからである。本発明の利点は、各成分の絶対量または濃度ではなく、それらの相対比に由来するため、複数の成分を含む組成物を重量部のみで記述した場合（すなわち成分の相対比のみを示す）、前記成分の絶対量または濃度を規定する必要はない（全体であるか個別であるかにかかわらず）。しかしながら、特定の実施形態では、かかる組成物は、規定の成分と希釈剤（たとえば、水）とから本質的になるかまたはそれらからなる。

30

【0034】

「モルパーセント」（すなわちmol%）という用語は、当業者に十分に理解されており、特定の成分のmol%は、特定の成分の量（モル単位で表される）をすべての成分（特定の成分を含む）の全量で除算してパーセントに変換したものを意味する（すなわち100を乗算することにより）。mol%の概念は、モル分率に直接関連付けられる。

40

【0035】

「実質的にフリー」という用語は、組成物（たとえば、「化合物Xが実質的にフリーである液状医薬組成物」）の所与の成分との関連で用いられる場合、前記成分が本質的にまったく添加されていない組成物を意味する。組成物の所与の成分が「実質的にフリー」である場合、前記組成物は、好適には0.001wt%以下の前記成分、好適には0.0001wt%以下の前記成分、好適には0.00001wt%以下、好適には0.000001wt%以下、最も好適には0.0000001wt%以下、最も好適には0.0001十億分率以下（重量基準）の前記成分を含む。

【0036】

50

「完全にフリー」という用語は、組成物（たとえば、「化合物 X が完全にフリーである液状医薬組成物」）の所与の成分との関連で用いられる場合、前記成分をまったく含有しない組成物を意味する。

【0037】

好適には、特に明記されていない限り、圧力および／または温度に依存し得るパラメーター（たとえば、 pH 、 pK_a など）または材料の状態（たとえば、液体、気体など）が参照された場合、好適にはさらなる明確化を行わずに、かかる参照は、標準の周囲温度および周囲圧力（SATP）における前記パラメーターを意味する。SATPとは、 298.15 K （ 25°C 、 77°F ）の温度および 100 kPa （ 14.504 psi 、 0.987 atm ）の絶対圧力である。

【0038】

本明細書では、「粒子サイズ」または「細孔サイズ」という用語は、それぞれ所与の粒子または細孔の最長寸法の長さを意味する。粒子サイズおよび細孔サイズは、レーザー粒子サイズアナライザーおよび／または電子顕微鏡（たとえば、透過電子顕微鏡TEMまたは走査電子顕微鏡SEM）をはじめとする当技術分野で周知の方法を用いて測定し得る。

【0039】

本明細書では、特に明記されていない限り、「平行」または「実質的に平行」という用語の範囲は、関連技術分野の当業者であれば容易に理解されるものであろう。好適には、「平行」という用語は、いかなる定量的尺度もいずれの関連する測定のスケールおよび確度にも依存するであろうことを特に考慮して、定量的特徴ではなく、定性的特徴である。しかしながら、2つ以上のエンティティは、前記エンティティが完全に平行な配置からの $\pm 10^\circ$ 、より好適には完全に平行な配置からの $\pm 5^\circ$ 、より好適には完全に平行な配置からの $\pm 1^\circ$ である場合、平行であるとみなし得る。

【0040】

本明細書では、特に明記しない限り、固形剤内の「チャンネル」の参照は、好適には、空隙空間、さもなければ固形剤を有する周囲材料に（好適には組成および／または性質、特に溶解性が）類似していない材料のいずれかによって特徴付けられる、固形剤の本体内の連続領域または延在領域を意味する。このため、固形剤は、空隙空間または識別可能な材料のいずれかの管状通路、トレンチ、またはグループによって特徴付けられるチャンネルを含み得る。かかるチャンネルは、開口端部もしくは閉鎖端部および／または開口側部もしくは閉鎖側部であり得るが、好適には、かかるチャンネルの少なくとも一部は、固形剤の外部に結合される（さもなければその外部に流入する）。チャンネルは、本体内に明確に規定された通路である。内部に均一に分散されたあるパーセントの空隙空間によって特徴付けられる本体（たとえば、単により低密度の形態の本体）は、チャンネルを有する本体を構成しない。さらに、中空錠剤（外側シェル付き）内の空隙コアもチャンネルを構成しない。しかしながら、前述の本体が本体を介する／本体内の1つ以上の離散チャンネル内に局在化された%空隙空間を有する場合（すなわち、空隙空間が結合されて1つ以上の連続チャンネルを形成する場合）、これはチャンネル付き本体を構成可能であろう。好適には、チャンネルは、最小の幅または直径を有するものとして規定し得る。

【0041】

本明細書では、特に明記されていない限り、任意の特定のエンティティの最短または最長の寸法（たとえば、固形剤、チャンネルの断面）の参照は、当業者であれば状況に応じて十分に理解するであろう。任意の特定の形状またはエンティティの「寸法」（たとえば、 x 、 y 、 z 、または長さ、幅、深さ）を前記形状またはエンティティに対して任意に割り当て得るが、一般的には、当業者であれば対称性に基づいて寸法を割り当てるであろう。たとえば、最大の対称性の中心（たとえば、正方形、長方形、円、楕円、立方体、直方体、球、楕円体などの中心）に原点（たとえば、 $x = 0$ 、 $y = 0$ 、 $z = 0$ ）を割り当てるであろう。かかる慣例によれば、より良好に最短寸法の指定が可能になる。その場合、この寸法は、任意の所与の形状またはエンティティの一方および他方の側（または面）の間の最短通路を保持する寸法とみなし得る。最長寸法はその逆であり得る。

【0042】

本明細書では、特に明記されていない限り、「即時放出」の参照は、医薬技術分野の当業者により理解される通常の意味を有する。好適には、「即時放出」は、米国薬局方（USP）規格および食品医薬品局（FDA）規格に沿って定義し得るため、標準溶出試験（たとえば、USP第711章）に沿って試験し得る。好適には、即時放出とは、活性医薬成分（API）の少なくとも75%が45分以内に溶解することを意味するが、それだけでなく迅速放出（APIの $\geq 85\%$ が30分以内に溶解する）および極迅速放出（APIの $\geq 85\%$ が15分以内に溶解する）も包含する。当業者は、さらに詳細について、European Pharmacopoeia 8.0 Strasbourg, France : Council of Europe ; European Directorate for the Quality of Medicine ; 2014を参照し得る。

10

【0043】

本発明に関連する一般的特徴および利点

本発明は、一般的には、固形剤、特に3Dプリント固形剤（たとえば、溶融フィラメント造形（FFF）法などの3Dプリント技術を用いてプリントしたもの）、たとえば、医薬、栄養医薬、または食品サプリメントの固形製剤に関する。かかる固形剤は、好適には、その中に1つ以上のチャンネルを含む。かかるチャンネルは、好適には、適切な媒体中において固形剤の全体的崩壊および／または溶出を促進し、即時放出医薬固形剤の場合、関連する媒体は、好適にはGI管、好ましくは上側GI管の流体である。

【0044】

かかるチャンネルは、3Dプリント固形剤の溶出の促進に特に有用である。この製剤は、プリントプロセスのパラメーターに基づいて、チャンネルがなければ崩壊および／または溶出を阻害する可能性のある担体材料および／または賦形剤を一般に含むであろう。たとえば、FFF 3Dプリンティングは、一般に、3Dプリンティングに適したガラス転移温度（T_g）のフィラメントが含浸された担体材料を含むフィラメントを用いてプリントする工程を含む（すなわち、フィラメントは、3Dプリンター内を搬送するのに十分な程度に剛性かつロバストでなければならないが、それだけでなくプリンティング時にプリントノズル内で十分な軟化が可能でなければならない）。そうした剛性と可撓性とのバランスは、十分に高い分子量を有する担体材料（たとえば、ポリマー）を活用することにより一般に達成されるが、一方で即時放出用途に適さない崩壊および溶解の性質を有する固形剤をもたらす可能性がある。本発明は、特に3Dプリント固形剤との関連でそうした問題の認識と、特に迅速溶解性が必要とされる場合、かかる固形剤の崩壊および溶解の特性を向上させるためにチャンネルの賢明な使用を含む解決策とを含む。

20

【0045】

かかる問題は、有効な3Dプリンティングに必要とされる崩壊および溶解阻害性担体材料を利用しない従来の製造技術（たとえば、標準的顆粒化および圧縮法による錠剤形成）により調製される固形剤では一般に生じない。

30

【0046】

このため、本発明は、3Dプリント固形剤、特に3Dプリント即時放出医薬固形剤の技術分野への本出願人らによるさらなる寄与を提示する。

40

【0047】

固形剤

本発明は、固形剤を提供する。固形剤は、好適には、1つ以上のチャンネルを含む。チャンネルは、好適には、固形剤の本体（すなわちバルク）および／または表面の内部にかつ／またはそれを介して延在する。チャンネルは、空の空間を含み得るかまたはそれから本質的になり得るため、中空チューブ（たとえば、固形剤の本体内を通るもの）および／または固形剤の1つ以上の表面内のグループもしくは陥入に類似し得る。かかるチャンネルは、好適には、対象媒体中で固形剤の崩壊および／または溶出を促進する。このため、空の空間の代わりにまたはそれに追加して、チャンネルは、好適には、対象媒体中で崩壊および／または溶解のプロセス時に空の空間を含むチャンネルが得られるように、好適には、対象媒体中

50

で崩壊および／または溶解する（好適には、固形剤の他の部分またはバルクよりも速い速度で）材料を含み得るかまたはそれから本質的になり得る。

【0048】

固形剤は、好適にはプリント固形剤、最も好適には3Dプリント固形剤（すなわち、3Dプリント技術を用いてプリントされた固形3次元物体）である。3Dプリント固形剤は、好適には、溶融フィラメント造形（FFF）プリンティングによりプリントされた固形剤である。このため、3Dプリント固形剤は、好適には、本明細書に定義されるフィラメント組成物を含む。好適には、前記フィラメント組成物またはフィラメントは、本明細書に定義されるガラス転移温度を有する。好適には、固形剤は、本明細書に定義されるガラス転移温度（好適には、任意の対応するプリント／フィラメント組成物と同一のT_gであり得る）を有する。

10

【0049】

崩壊性および／または溶出性が最大の課題となり得るのは、プリント固形剤との関連である。

【0050】

原理的には、固形剤は任意の固形物体であり得るが、好適には、固形剤は、好適には体液内（たとえば、胃腸管内）で、好適には流体（好ましくは液体）媒体中、好適には水性媒体中に崩壊および／または溶解するように設計される。

【0051】

固形剤は、好適には少なくとも1つ、好適には少なくとも2つの対称面を有する。

20

【0052】

実施形態では、固形剤は、医薬、栄養医薬、または食品サプリメントの固形製剤である。特定の実施形態では、固形剤は医薬固形製剤（たとえば、錠剤）である。最も好適には、固形剤は即時放出固形製剤である。即時放出固形製剤は、好適には45分間以内に有効成分の少なくとも75%を放出し、好適には30分間以内に有効成分の少なくとも85%を放出し、好適には15分間以内に有効成分の少なくとも85%を放出し得る。当業者は、さらに詳細については、European Pharmacopoeia 8.0 Strasbourg, France: Council of Europe; European Directorate for the Quality of Medicine; 2014を参照し得る。好適には、即時放出固形製剤は、比較固形製剤よりも迅速に崩壊および／または溶解する。この場合、比較固形製剤は、即時放出固形製剤と同一の質量およびバルク組成を有するが、チャネルフリーである（すなわち、比較固形製剤は完全に中実である）。好適には、比較固形製剤は、即時放出固形製剤として認定されないものであろう。

30

【0053】

本発明の固形製剤は、化学分析および／または顕微鏡分析により一般に識別可能である。好適には、これにより、固形製剤が、たとえば交互積層方式で押出しフィラメントにより、3Dプリントされたか否かが明らかになるであろう。

【0054】

本発明の固形製剤は、経口投与に好適である。固形製剤の例としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、粉末剤、ビーズ剤、およびマイクロカプセル剤が挙げられる。最も好適には、固形製剤は、錠剤または植込み剤であり、最も好適には、医薬錠剤または医療用植込み剤（たとえば、有効成分の持続放出および／または制御放出を可能にする植込み剤）である。

40

【0055】

本発明の固形製剤は、有利には、活性成分の投与のタイプ／性質、固形製剤中の有効成分の用量（1固形製剤当たりの絶対用量または製剤中の活性成分の濃度）、固形製剤の質量／体積（典型的には、製剤中の活性成分の濃度を変化させることなく活性成分の絶対用量を変化させるように適合理化可能である）、活性成分の放出プロファイル（適切な賦形剤の賢明な使用および／または分布により、たとえば、遅延放出用または持続放出用のコアー

50

シェル構成により変化させ得る)、または形状および外観(特定の患者の投薬コンプライアンスを奨励するのに役立ち得る新規な形状、色、およびパターンを含む)に関してカスタマイズ可能である。

【0056】

固形剤の最長寸法(D_{max})(たとえば、実施例に示されるX、Y、Zパラメーターの最長のもの)は、好適には3mm以上、好適には5mm以上、好適には8mm以上、好適には10mm以上、好適には12mm以上である。固形剤の最長寸法は、好適には30mm以下、好適には25mm以下、好適には20mm以下、好適には15mm以下である。

【0057】

固形剤の最短寸法(D_{min})(すなわち、必ずしも最薄部分とは限らず、最薄寸法の最大長さまたは実施例に示されるX、Y、Zパラメーターの最短長さ)は、好適には3mm以上、好適には5mm以上、好適には8mm以上、好適には12mm以上、好適には10mm以上である。固形剤の最短寸法は、好適には30mm以下、好適には25mm以下、好適には20mm以下、好適には15mm以下である。

【0058】

好適には、固形剤の全チャンネル包含体積(V_{tot})(いずれのチャンネルの体積も含む)は、50mm³以上、好適には100mm³以上、好適には300mm³以上、好適には500mm³以上である。好適には、固形剤の全チャンネル包含体積は、5000mm³以下、好適には3000mm³以下、好適には1000mm³以下である。全チャンネル包含体積(V_{tot})を評価する目的で、固形剤の表面のいかなるチャンネル開口も、いずれのかかるチャンネル開口も横切るように固形剤のプロファイルを外挿することにより形成される「最良当てはめ表面」により仮想的に閉じられ得る。当業者であれば、仮想表面がカーブしているかまたは実質的にフラットであるかにかかわらず、チャンネル開口を覆う「最良当てはめ表面」を決定可能である。これはまた、チャンネルなし固形剤の形状に対しても、平滑化関数および正規化関数によりまたは元の「ブループリント」(たとえば、CAD設計)を参照して計算により決定し得る。

【0059】

好適には、固形剤の実体積(V_{sol})(すなわち、いずれのチャンネルも除いた体積)は、50mm³以上、好適には100mm³以上、好適には300mm³以上、好適には400mm³以上である。好適には、固形剤の実体積(V_{sol})は、3000mm³以下、好適には2000mm³以下、好適には800mm³以下である。実体積(V_{sol})は、当技術分野で周知の技術により決定し得る。たとえば、全チャンネル包含体積(V_{tot})からチャンネル体積を減算することにより計算し得る。これはまた、チャンネルなし固形剤およびチャンネル付き最終設計の形状に対して、元の「ブループリント」(たとえば、CAD設計)を参照して計算により決定し得る。

【0060】

好適には、固形剤の全表面積(A_{tot})(固形剤の内表面および外表面を含み、そのため、チャンネルを含み、そのためチャンネルにより導入されたいずれの追加の表面積も含み、したがってチャンネルの導入により失われたいずれの前の外表面積も除く)は、前記表面積が露出表面積または露出可能表面領域のいずれかに基づく場合(たとえば、空隙空間の代わりにチャンネルが実際には空隙化可能材料たとえば可溶性材料である場合)は、100mm²以上、好適には200mm²以上、好適には400mm²以上、好適には600mm²以上、好適には800mm²以上である。好適には、固形剤の全表面積(A_{tot})は、5000mm²以下、好適には3000mm²以下、好適には2000mm³以下、好適には1000mm³以下である。

【0061】

固形剤の実体積(V_{sol})(すなわち、いずれのチャンネル体積も除く)に基づく「実体積に基づく表面積密度」(dA_{sol})は、

【数1】

10

20

30

40

50

$$d_{Asol} = \frac{A_{tot}}{V_{sol}}$$

(式中、以上に記載したように、 A_{tot} は全表面積であり、かつ V_{sol} は実体積のみである)

として表し得る。

【0062】

好適には、「実体積に基づく表面積密度」(d_{Asol})は、 0.8 mm^{-1} 以上、好適には 1.0 mm^{-1} 以上、好適には 1.2 mm^{-1} 以上、好適には 1.5 mm^{-1} 以上、好適には 1.7 mm^{-1} 以上である。好適には、「実体積に基づく表面積密度」(d_{Asol})は、 3.0 mm^{-1} 以下、好適には 2.5 mm^{-1} 以下、好適には 2.0 mm^{-1} 以下、好適には 1.9 mm^{-1} 以下である。

10

【0063】

好適には、チャンネル(V_{chan})は、固形剤の全チャンネル包含体積(V_{tot})の少なくとも2%、好適には少なくとも5%、好適には少なくとも10%、好適には少なくとも15%、好適には少なくとも20%、好適には少なくとも25%を占める。このため、パーセントチャンネル体積は、

【数2】

$$\frac{V_{chan}}{V_{tot}} \times 100$$

20

として表し得る。

【0064】

好適には、チャンネルは、固形剤の全チャンネル包含体積の最大で40%、好適には最大で30%、好適には最大で25%、好適には最大で20%を占める。

【0065】

好適には、固形剤は、50mg以上、好適には80mg以上、好適には250mg以上、好適には500mg以上、好適には1.0g以上、好適には1.5g以上の質量を有する。好適には、固形剤は、5.0g以下、好適には3.0g以下、好適には2.0g以下、好適には1.5g以下の質量を有する。

30

【0066】

固形剤のチャンネル

固形剤は、好適には1つ以上のチャンネル、より好適には固形剤の本体(すなわちバルク)内および／または表面内に延在する複数のチャンネルを含む。好適には、固形剤は、3つ以上、好適には5つ以上、好適には8つ以上のチャンネルを含む。各個別のチャンネルは、好適には連続延在領域として特徴付けられ、空隙空間または他の(チャンネル以外の)周囲材料と異なる「チャンネル材料」を含むもしくはそれから本質的になる管状通路、コリドー、ベイン、トレンチ、またはグループの形態であり得る。固形剤は、好適には、空隙空間を含むチャンネルであるかまたはチャンネル材料を含むチャンネルであるかを問わず、1つのタイプのチャンネルを含む。しかしながら、いくつかの実施形態では、固形剤は、チャンネルタイプの混合物を含み得る。たとえば、一部のチャンネルは空隙空間を含み得るが、他のチャンネルは、チャンネル材料、好適には容易に崩壊するチャンネル材料を含み得る。チャンネル材料の使用は、よりロバストな構造を固形剤に付与することに役立ち得ると共に、崩壊および／または溶出を促進する「弱ポイント」を提供することにも役立ち得る。しかしながら、代替的に、かかる「弱ポイント」は、製剤の迅速な崩壊および／または溶出を可能にするために構造的に十分に弱い(たとえば、薄い)ものである以外は固形剤の本体(またはバルク)と同一の材料または組成を含み得る。いくつかの実施形態では、1つ以上(好適には2つ以上)のチャンネルは、「弱ポイント」が固形剤の本体の脆弱(または崩壊可能)部分(

40

50

すなわち、固形剤の本体と同一の材料で作製されたもの）であるかまたはチャンネル材料（好適には崩壊可能および／または溶解可能なもの）のチャンネルであるかにかかわらず、好適には弱ポイントで、ブリッジし得る。

【0067】

固形剤の本体を介して延在するチャンネルは、好適には管状通路またはベインであるが、固形剤の表面内に延在するチャンネルは、好適にはトレンチまたはグループである（ただし、特にチャンネルが空隙空間ではなくチャンネル材料によって特徴付けられる場合、「ベイン」も対象となり得る）。かかるグループは、いくつかの実施形態では、たとえばラジエーター様構造を提供するように、任意選択的にブリッジされた深溝であり得る。

【0068】

好適には、このチャンネルまたは各チャンネルは、特定の断面（「チャンネル断面」）によって特徴付けられる。好適には、このチャンネル断面または各チャンネル断面は、任意選択的に長さに沿って存在し得るいずれのクロスリンクまたはクロスブリッジであるかを問わず、関連するチャンネルの長さの少なくとも一部分（好適には大部分、好適には全部）に沿って延在し、かつ実質的に保存される（好適には形状および／または寸法に関して）。好適には、かかるブリッジの断面は、関連するチャンネル断面よりも小さいか（前記チャンネルをブロックしたり閉鎖したりしないように）、またはかかるブリッジは、脆弱、崩壊可能、もしくは溶解可能ないずれかである（たとえば、チャンネル材料もしくは固形剤本体材料の脆弱部分のいずれかの弱ポイント）。固形剤の本体を介して延在するチャンネルの断面は、好適には、関連するチューブ断面により識別可能であり、一方、表面チャンネルの断面は、仮想の「最良当てはめ表面」でいずれの開口表面／側部も埋めることにより推定し得る（全チャンネル包含体積に関する計算に関連して以上に記載した通り）。好適には、チャンネル断面の形状は、その長さに沿って実質的に均一である。好適には、チャンネル断面の寸法（たとえば、深さ、外周、直径）は、その長さに沿って実質的に均一である。好適には、チャンネル断面の不均一性は、平滑変化または連続変化である（連続数学関数に基づく）。好適には、チャンネル断面の不連続性はいずれも、前記識別可能なチャンネルが不連続点で相互接続されているとしても、異なるチャンネル間の境界とみなされる。

【0069】

好適には、チャンネル内のクロスブリッジはいずれも、前記チャンネルの最短寸法をクロスブリッジする。

【0070】

チャンネル断面は、好適には、2次元形状により定義される（好適には、最大対称性の点または形状内の中心点を原点としてx軸およびy軸に沿って定義されるが、いずれにせよ慣例的に最も適用可能なものとする）。

【0071】

好適には、チャンネル断面の最短寸法（ D_{min} ）は、0.2 mm以上、好適には0.4 mm以上、好適には0.5 mm以上、好適には0.6 mm以上、好適には0.7 mm以上、好適には0.75 mm以上である。好適には、チャンネル断面は、0.2 mm以上、好適には0.4 mm以上、好適には0.5 mm以上、好適には0.6 mm以上、好適には0.7 mm以上、好適には0.75 mm以上の直径を有する円を取り囲み得る。

【0072】

好適には、チャンネル断面の最長寸法（ D_{max} ）は、5.0 mm以下、好適には4.0 mm以下、好適には2.0 mm以下、好適には1.2 mm以下である。

【0073】

チャンネル断面は、好適には、円、楕円、および規則的または不規則的な多角形（たとえば、六角形、五角形、正方形、長方形、または三角形）からなる群から独立して選択される。好適には、多角形チャンネル断面はいずれも、正多角形さもなければ長方形である。固形剤は、2つ以上の異なるチャンネル断面（変化が形状および／または寸法であるかを問わず）を有する複数のチャンネルを含み得る。

【0074】

チャンネルは、開口端部または閉鎖端部であり得る。しかしながら、好適には、固形剤の本体内のチャンネルはいずれも、（関連する媒体中で、たとえば、水中または胃腸液などの体液中で）固形剤の本体よりも迅速に崩壊および／または溶解する少なくとも1つの開口端部または少なくとも1つの閉鎖端部を有する。

【0075】

チャンネルは、開口側部（すなわち、固形剤の表面内のチャンネルによる）または閉鎖側部であり得る。さらに、チャンネルは、好適には、固形剤内の（深い）グループ、トレンチ、またはスライスにより、任意選択的に、その対向側部間のクロスリンクまたはブリッジによって特徴付けられ得る。かかる（深い）グループまたはスライスの深さ（端部間の長さまたは側部間の幅により区別される）は、グループまたはスライスの特定の方向に固形剤の全深さの20%以上、好適には固形剤の全深さの40%以上、好適には固形剤の全深さの50%以上、好適には、好適には固形剤の全深さの70%以上を占め得る。

【0076】

好適には、チャンネルは、固形剤の外部（または外表面）に流体連通するか（たとえば、チャンネルが空隙空間を含む場合）、さもなければ、固形剤の外部（または外表面）に至る通路によって特徴付けられる（たとえば、チャンネルがチャンネル材料を含むかまたはそれから本質的になる場合）。しかしながら、いくつかの実施形態では、いくつかの内部チャンネルは、完全に閉鎖し得るが、好適には、固形剤の本体のチャンネル材料または「弱ポイント」（すなわち脆弱部分）による固形剤の外部への通路によって特徴付けられる。

【0077】

好適には、固形剤は、複数の（実質的に）平行なチャンネルを含む。好適には、固形剤は、複数の（実質的に）等しく離間したチャンネルを含む（好適には、平均間隔の平均値 $\pm 10\%$ 、好適には $\pm 5\%$ 、好適には $\pm 2\%$ 、好適には $\pm 1\%$ で等しい）。好適には、チャンネルは、等しく離間すると共に平行でもある。

【0078】

好適には、チャンネルは、実質的に線形、直線形、またはフラットである。

【0079】

好適には、固形剤は、固形剤の本体全体を介して延在するチャンネルを含む（すなわち、一方の表面から他方の表面まで形成され、好適には、開口を有するダブル開口端部であるか、または両端部にチャンネル材料のベインを観測可能である）。いくつかの実施形態では、かかるダブル開口端部の構造はまた、シングル開口側部を有し得る（たとえば、深溝により形成されたラジエーター様構造による）。代替的に、固形剤は、好適には、シングル開口端部を有するチャンネルを含む（すなわち、固形剤の本体全体を貫通して延在しない）。

【0080】

好適には、この1つ以上のチャンネル（またはその少なくともいくつか）は、前記チャンネルが前記寸法の全長またはその一部のみにわたり延在するかを問わず、固形剤の最短寸法にわたり延在する。他の実施形態では、この1つ以上のチャンネル（またはその少なくともいくつか）は、前記チャンネルが前記寸法の全長またはその一部のみにわたり延在するかを問わず、固形剤の最長寸法にわたり延在する。

【0081】

特定の実施形態では、固形剤は、固形剤の本体全体（好適にはその最長寸法）を介して延在する複数の（好適には正方形または長方形の断面の）チャンネルを有する、医薬、栄養医薬、または食品サプリメントの固形剤である。好適には、前記チャンネルの断面の最短寸法は、少なくとも0.4 mm、好適には少なくとも0.6 mmである。好適には、チャンネルは、管状、好適にはダブル開口端部、かつ好適には閉鎖側部である。

【0082】

特定の実施形態では、固形剤は、固形剤の最短寸法の本体全体を介して延在する複数の（好適には正方形または長方形の断面の）チャンネルを有する、医薬、栄養医薬、または食品サプリメントの固形剤である。好適には、前記チャンネルの断面の最短寸法は、少なくとも0.4 mm、好適には少なくとも0.6 mmである。好適には、チャンネルは、管状、

10

20

30

40

50

好適にはダブル開口端部、かつ好適には閉鎖側部である。

【0083】

特定の実施形態では、固形剤は、固形製剤の本体全体（またはその一部）（好適にはその最短寸法）を介して延在する複数の（好適には長方形断面／グループの）チャンネルを有する、医薬、栄養医薬、または食品サプリメントの固形製剤である。好適には、前記チャンネルの断面の最短寸法は、少なくとも0.4mm、好適には少なくとも0.6mmである。好適には、チャンネルは、グループ（またはスライス）であり、好適にはダブル開口端部であり、好適には1つの開口側部／面を有する。好適には、チャンネルは、ラジエーター型構造に類似している。

【0084】

チャンネルは最も好適には空隙空間を含み、より好適には空隙空間から本質的になるが（前記チャンネルの長さに沿って介在ブリッジがあったとしても）、チャンネル材料が（たとえば、関連する媒体中で）容易に崩壊可能さもなければ溶解可能であれば、「チャンネル材料」のチャンネルを用いて本発明の有益性を依然として実現し得る。チャンネル材料を用いた場合、好適には、かかる材料は崩壊および／または溶解して、空隙空間を含むもしくはそれから本質的になる一過的に存在するチャンネルを残すかまたは固形剤の崩壊を促進するかのいずれかである。チャンネル材料は、対象用途に依存し得ると共に、好適には関連する媒体に依存する。たとえば、即時放出が意図される本発明に係る固形製剤は、好適には、上側G I管内で崩壊および／または溶解するチャンネル材料のチャンネルを含むであろう。したがって、選択されるチャンネル材料は、好適には酸性pHで、好適にはpH0～pH5のpHで崩壊および／または溶解し得る。

【0085】

好適には、チャンネルが空隙空間を含むかまたはそれから本質的になる場合、かかるチャンネルは、好適には、固形剤を崩壊および／または溶解させることが意図される関連する媒体を浸透可能である。このため、チャンネルおよびその対応する断面の形状およびサイズは、それを介するかかる媒体の通過を促進するように賢明に選択し得る。したがって、流体力学的流動は重要な要件であり得るが、その要件は表面積要件とのバランスをとり得る。好適には、チャンネルは、前記チャンネルの存在なしで露出されるよりも大きい固形剤表面積を露出する。

【0086】

好適には、固形製剤は、複数の相互接続投与サブユニット（たとえば、固形製剤のサブパーツ）を含み得る。好適には、各投与サブユニットは、1つ以上の近接サブユニット、好適には1または2つの近接サブユニットに接続される。好適には、投与サブユニットは、クロスリンクまたはブリッジにより、好適には、脆弱、崩壊可能（容易に崩壊する）、および／または溶解可能クロスリンクにより、相互接続される。このため、クロスリンクまたはブリッジは「弱ポイント」とみなし得ると共に、好適には、全固形製剤のより迅速な崩壊および／または溶出を促進する。たとえば、かかる相互接続サブユニットを含む固形製剤が崩壊／溶解媒体（たとえば、胃液）に接触すると、弱ポイント（またはクロスリンク）は好適には破壊されて複数の分離された投与サブユニットを放出し得ると共に、その場合、相互接続されたままのときよりも速い崩壊／溶出プロファイルを呈し得る。好適には、投与サブユニットの各相互接続ペアは、それらの間の1つ以上のクロスリンクにより、好適にはそれらの間の1つのクロスリンクにより接続される。

【0087】

投与サブユニットは、互いに（実質的に）同一または異なる組成物、最も好適には同一の組成物を有し得る。好適には、各投与サブユニットは、独立して、本明細書に定義される固形製剤組成物を含む。

【0088】

好適には、クロスリンクまたはブリッジは、それらが接続される投与サブユニットの少なくとも1つ（好ましくは両方またはすべて）と同一の材料を含むかまたはそれから本質的になる。

【0089】

サブユニットは、任意の形状またはサイズであり得る。好適には、個別サブユニットは、個別のブロック、シート、ディスクなどである。好適には、各個別のサブユニットは、全体にわたり実質的に均一な厚さ（たとえば、±5%）である。好適には、複数のサブユニットの一部または全部は、互いに実質的に同一の厚さ（たとえば、±5%）である。

【0090】

クロスリンクは、サブユニット上の任意の点でそれらの対応するサブユニットと交差し得る（最も好適には実質的に垂直に）。いくつかの実施形態では、クロスリンクは、それらが接続されるサブユニットの（実質的に）中心で（またはいずれの縁部もしくは側部から少なくとも離れて）交差し得る。しかしながら、好適には、クロスリンクは、サブユニットの底部、縁部、または側部で交差し得る。いくつかの実施形態では、交差構成の混合物は、固形製剤全体にわたり優先し得る。特定の実施形態では、固形製剤は、ラジエーター様構造に類似しており、たとえば、それらの底部－縁部で互いに相互接続された（実質的に）平行なシート列である。代替的に、固形製剤は、固形製剤の中心を介して延在する（すなわち、実質的にセンターでサブユニットを相互接続する）クロスリンクロッドにより（実質的に）同軸状に相互接続された複数の（実質的に）平行なブロック、シート、またはディスクを含み得る。固形製剤は、1つ以上のブリッジエレメントにより相互連結された一連の空間サブユニットを有する骨格構造に類似し得る。

【0091】

定義によれば、固形製剤のかかる実施形態は、近接サブユニット間に前述の所定のチャンネルを含む。かかるチャンネルは、好適には、サブユニット間の所定のギャップまたは空隙空間領域である。このため、固形サブユニットは「カプレット」であり得ると共に、それらの間の空間は「ギャプレット」であり得る。好適には、カプレット間の間隔はいずれも、チャンネル寸法との関連で本明細書に開示された寸法に整合し得る。

【0092】

好適には、かかる相互接続サブユニットに基づく固形製剤は、関連する溶出媒体中で迅速に崩壊および／または溶解し得る。好適には、クロスリンク（または好適にはサブユニット自体よりも迅速／容易に破壊または溶解する「弱ポイント」）は、いずれの関連する有効成分の速放プロファイルも可能にするように個別サブユニット（たとえば、シート）の分離を促進する。

【0093】

固形製剤の実施形態では、製剤は、所定の空間（「ギャプレット」）を間に有して一連のブリッジエレメントにより相互連結された所定の形状（たとえば、ディスク形）の複数の個別のミニ製剤またはミニ投与ブロック（「カプレット」）を含む。かかる固形製剤は、好適には、同様にミニ製剤であり得る端部キャップで各端部がキャップされる。かかる端部キャップは嚥下を促進し得る。各個別のブリッジエレメントは、好適には、固形製剤を介してまたはそれを横切って、好適には、製剤の2つの対向側部の1つに沿っておよび／または実質的に同軸状に製剤の中間を介して、延在する1つ以上の長手方向ブリッジの部材である。

【0094】

好適には、上述した実施形態のいずれでも、近接サブユニットは、少なくとも0.4 mmのギャップで離間する。好適には、通常、厚さであるサブユニットの最小寸法（好適には、いずれの端部キャップも除外する）は、少なくとも0.4 mm、好適には少なくとも0.6 mm、好適には最大で2.0 mm、好適には最大で1.5 mm、好適には約1.0 mmである。

【0095】

最も好適には、本発明の固形剤は、チャンネルなし比較固形剤よりも速く崩壊および／または溶解する。

【0096】

固形剤の組成

固形剤は、好適には、担体材料たとえば担体ポリマーを含む。好適には、担体材料は、固形剤の1つ以上の他の成分に対する媒体または担体（たとえば、医薬媒体または担体）、たとえば、医薬活性成分などの活性成分に対する担体である。このため、固形剤はまた、好適には、活性成分も含み得る。加えて、固形剤は、用途に依存してさまざまな他の成分を含み得る。たとえば、固形剤が医薬固形製剤である場合、固形剤は、1つ以上の追加の医薬賦形剤および／または担体を含み得る。

【0097】

担体材料

担体材料は、好適には、3Dプリンティングに使用するのに好適である、特にFFF 3Dプリンティング用のフィラメント中のプリント可能（好適には溶融可能／軟化可能）担体成分として好適な担体材料である。好適には、3Dプリンティングを促進する担体材料の特性は、本発明により十分に対処される最終固形剤の崩壊および／または溶解の問題の原因である。

【0098】

1つ以上のチャンネルが通る固形剤または固形剤の少なくとも一部分は、好適には10wt%以上、好適には20wt%以上、好適には30wt%以上、好適には50超のwt%、好適には79wt%以上の担体材料（好適にはいずれの可塑剤（s）も除外する）を含む。好適には、本発明の固形剤は、99wt%以下、好適には90wt%以下、好適には80wt%以下、好適には60wt%以下の担体材料（好適にはいずれの可塑剤も除外する）を含む。特定の実施形態では、固形剤は、40～60wt%、好適には45～55wt%の担体材料を含む。

【0099】

担体材料は、好適には少なくとも2,000、より好適には少なくとも5,000、より好適には少なくとも10,000、より好適には少なくとも20,000、より好適には少なくとも35,000、より好適には少なくとも45,000、好適には少なくとも100,000、000g/molの分子量を有する1種以上の化合物を有するかまたは含む。分子量は、好適にはg/mol単位で列挙される。好適には、分子量は、特にポリマーが対象になり得る場合、平均分子量である。

【0100】

担体材料は、好適には、以下の表に基づく標準USP定義（したがってUSPに定義される標準試験）に準拠して、微溶性、難溶性、極難溶性、実質上不溶性、または不溶性の1種以上の化合物であるかまたはそれらを含む。

【0101】

【表1】

記述語	1部の溶質に必要とされる 溶媒の部数
極易溶性	1未満
易溶性	1～10
可溶性	10～30
微溶性	30～100
難溶性	100～1000
極難溶性	1000～10000
実質上不溶性, または 不溶性	10,000以上

【0102】

担体材料は、好適には、以上の表に基づく標準USP定義に準拠して、極難溶性、実質上不溶性、または不溶性の1種以上の化合物であるかまたはそれらを含む。好適には、担体材料は、好適には、以上の表に基づく標準USP定義に準拠して、実質上不溶性または不

溶性の1種以上の化合物であるかまたはそれらを含む。

【0103】

担体材料自体は、好適には140～250℃、より好適には150～200℃、最も好適には155～175℃の融点を有する。

【0104】

好適には、担体材料は、0.1～1、最も好適には0.3～0.5 cal/g℃の比熱を有する。

【0105】

担体材料は、好適には1.1～1.6、最も好適には1.2～1.4 g/mLの密度を有する。

【0106】

担体材料は、特に即時放出固形製剤が望まれる場合、好適には50 mPa・s以下、好適には30 mPa・s以下、好適には10 mPa・s以下の粘度を有する、ただし、好適には少なくとも1 mPa・sの粘度、最も好適には2～8 mPa・sの粘度を有する、担体（好適にはカチオン性ポリマーまたは中性ポリマーまたはコポリマー）から選択される。担体材料は、特に即時放出固形製剤が望まれる場合、好適には少なくとも2,000 g/mol、より好適には少なくとも5,000、より好適には少なくとも10,000、より好適には少なくとも20,000、より好適には少なくとも35,000、より好適には少なくとも45,000の分子量、ただし、好適には1,000,000 g/mol未満、より好適には100,000 g/mol未満、最も好適には35,000～65,000 g/molの分子量を有する担体から選択される。担体材料は、特に即時放出固形製剤が望まれる場合、好適には最大で100℃、好適には最大で80℃、好適には最大で50℃のガラス転移温度(Tg)、ただし、好適には少なくとも-10℃、より好適には少なくとも30℃、より好適には少なくとも35℃、最も好適には30～60℃のTgを有する担体から選択される。いくつかの実施形態では、担体材料は、軟化が依然として起こり得ることが観測されるのであれば、そのようなガラス転移温度を有していなくてもよい。担体材料は、特に即時放出固形製剤が望まれる場合、好適には2～8 mPaの粘度を有する、好適には35,000～65,000 g/molの分子量を有する、および/または好適には30～60℃のTgを有する、好適には（任意選択的にアルキル、好適にはメチルまたはエチル）アクリレート、メタクリレート、および/またはエタクリレートのコポリマー（好適にはアミン含有モノマー単位を含む）である。特定の実施形態では、関連するコポリマーは、好適には1:2:1（比の各モル値に対して±5%）のそれぞれのモノマーモル比のポリ（ブチルメタクリレート-co-（2-デメチルアミノエチル）メタクリレート-co-メチルメタクリレート）である。担体材料は、好適には、Eudragit EまたはEudragit E POである。

【0107】

いくつかの実施形態では、特に対象可溶化媒体への活性成分の溶解性が限られている場合（たとえば、体内で）、ポリビニルピロリドンポリマーまたはポリビニルピロリドン誘導体化ポリマーなどの担体材料は利用し得る。かかるポリマーは、さもなければ限られた溶解性を呈し得る活性成分の溶出を促進可能である。特定の実施形態では、PVP K29-32（ポビドン）を使用し得る。存在する場合、好適には、PVPまたはPVP系の担体は、20～80 wt%の濃度、好適には40～60 wt%、好適には45～55 wt%の濃度で（たとえば、フィラメント中、固形製剤中、またはコア中に）存在する。PVPおよびPVP系の担体ポリマーは、1種以上の充填材と共に、任意選択的に可塑剤などの他の成分と共に使用し得る。異なるPVPまたはPVP系の担体の混合物も追加的または代替的に使用し得る（たとえば、異なる分子量のPVP）。

【0108】

いくつかの実施形態では、ポリアルキレングリコールポリマーおよびポリアルキレングリコール誘導体化ポリマーは、担体材料などの担体ポリマーとして利用し得る。特定の実施形態では、ポリアルキレングリコール担体ポリマーまたはポリアルキレングリコール誘導

10

20

30

40

50

体化担体ポリマーは、ポリエチレングリコール（PEG）担体ポリマーまたはポリエチレングリコール誘導体化担体ポリマーである。好適には、PEGまたはPEG系の担体ポリマーを利用する場合、PEGまたはPEG系の担体ポリマーの少なくとも一部分は、少なくとも100,000ただし好適には最大で1,000,000の分子量を有する。しかしながら、異なるポリアルキレングリコールポリマーおよびポリアルキレングリコール誘導体化ポリマー（たとえば、PEGまたはPEG系の担体ポリマー）の混合物をフィラメントおよび／または対応する製剤に組み込み得る。たとえば、性質の最適バランスを達成するために比較的低い分子量のPEGと共に高分子量PEGを使用し得る。より高い分子量のPEGおよびPEG系のポリマー（たとえば、 $M_w \geq 80,000$ ）は、担体分子として機能し得るが、より低い分子量のPEGおよびPEG系のポリマー（たとえば、 $M_w 200 \sim 20000$ ）は、可塑剤および／または溶解促進剤として機能し得る。より低い分子量のPEGの割合を増加させると、得られるフィラメントの T_g はおそらく低下するであろう。さらに、より低い M_w のPEGの割合を増加させると、薬剤放出の加速に有利である。好適には、PEGまたはPEG系の担体ポリマーはいずれも、1種以上の充填材と共に使用されるが、かかるポリマーは、非融解成分と共にまたはそれなしで使用し得る。

【0109】

担体材料は、好適には、アミン含有モノマー単位を任意選択的に含む（任意選択的にアルキル）アクリレート、メタクリレート、またはエタクリレートのポリマーまたはコポリマー、ポリビニルピロリドンまたはポリビニルピロリドン誘導体化ポリマーまたはコポリマー、およびポリアルキレングリコールまたはポリアルキレングリコール誘導体化ポリマーまたはコポリマーからなる群から選択されるポリマーまたはポリマーの混合物である。

【0110】

固形剤は、好適には、3Dプリント固形剤（たとえば、フィラメント源または適切なインク源を用いてプリントされたもの）であるため、好適には、固形剤は、1種以上のプリント可能組成物（どの程度多くのフィラメント組成物またはインク組成物を固形剤のプリンティングに使用するかに依存する）、たとえばフィラメント組成物を含む。好適には、固形剤は、1種以上のプリント可能組成物から本質的になるかまたは好適にはそれからなる。特定の実施形態では、固形剤は、シングルプリント可能組成物を含むかまたはそれから本質的になる。

【0111】

好適には、プリント可能組成物（したがって固形剤）は上述した担体材料を含む。好適には、担体材料は、溶融可能成分であるかまたはそれを含む。好適には、「溶融可能」成分とは、プリント組成物またはフィラメントを処理するように構成された任意の対応する3Dプリンター押しノズルの指定動作温度で溶融する（またはガラス転移を起こすことにより軟化する）成分である。好適には、「溶融可能」成分は、混合物（たとえば、担体ポリマーと可塑剤との混合物）としてまとめて溶融またはガラス転移を起こして一体化する成分の混合物であり得る。好適には、溶融可能成分は、 220°C 以下、好適には 150°C 以下、好適には 100°C 以下、好適には 80°C 以下、好適には 60°C 以下の融点（または T_g ）を有する。好適には、溶融可能成分は、 20°C 以上、好適には 30°C 以上、好適には $30 \sim 65^\circ\text{C}$ 、好適には $30 \sim 35^\circ\text{C}$ の融点（または T_g 、すなわち少なくとも1つの T_g ）を有する。

【0112】

以上に説明したように、「溶融可能」成分の参照は、特定の温度で「溶融」する代わりに成分が「軟化」する「軟化可能」成分を包含する。このため、これとの関連で融点の参照は、追加的または代替的にガラス転移温度に関連する。かかるガラス転移は、熱可塑性成分に特に適用可能である。このため、「溶融可能」成分は、好適にはガラス転移温度（熱可塑性成分が溶融するのではなく軟化する温度）が、（たとえば、プリンティング時に）前記成分が暴露される温度未満である熱可塑性成分であり得る。

【0113】

たとえば、典型的には、融解成分は、担体材料などの担体ポリマーであり、3Dプリンテ

ィング時に溶融またはガラス転移を起こすように好適に選択される。好適には、この特徴的ガラス転移温度は、本明細書および他に記載の周知の技術を用いて測定可能であり、成分の組合せの結果である。

【0114】

固形剤は、担体材料または溶融可能成分を各種濃度で含み得る。好適には、担体材料（または溶融可能成分）と固形剤の他の（潜在的に非溶融可能）成分との重量比は、1：10～10：1、より好適には3：7～7：3、好適には4：6～6：4であり、この場合、好適には、溶融可能成分は、すべての関連する溶融可能成分（たとえば、担体ポリマー、可塑剤など）をまとめて含み、他の成分（非溶融可能成分）は、すべての関連する非溶融可能成分（たとえば、充填材、滑沢剤、活性成分など）を含む。好適には、活性成分自体は非溶融可能成分である。

10

【0115】

好適には、本発明の固形剤は、10wt%以上、好適には20wt%以上、好適には30wt%以上、好適には50wt%超、好適には79wt%以上の担体材料（好適にはいずれの可塑剤も除外する）を含む。好適には、本発明の固形剤は、99wt%以下、好適には90wt%以下、好適には80wt%以下、好適には60wt%以下の担体材料（好適にはいずれの可塑剤も除外する）を含む。特定の実施形態では、固形剤は、40～60wt%、好適には45～55wt%の担体材料を含む。

【0116】

好適には、本発明の固形剤は、0.1wt%以上、好適には1wt%以上、好適には4wt%以上、好適には9wt%超の可塑剤を含む。好適には、本発明の固形剤は、50wt%以下、好適には30wt%以下、好適には15wt%以下、好適には11wt%以下の可塑剤を含む。

20

【0117】

好適には、担体材料と可塑剤との組合せ濃度は、固形剤の30～80wt%、好適には40～60wt%、最も好適には45～55wt%である。

【0118】

好適には、本発明の固形剤は1種以上の充填材を含み、好適には、充填材はいずれの担体材料とも異なる成分である。1種以上の充填材は、好適には有機または無機の化合物、好適には少なくとも150℃、好適には少なくとも200℃、好適には少なくとも500℃、好適には少なくとも1000℃の融点を有する化合物から選択される。1種以上の充填材は、好適には医薬および／または栄養医薬で使用が承認された充填材であるか、または少なくともGRASに承認されたものである。好適には、1種以上の充填材は、固形製剤の非溶融成分または非溶融可能成分を構成するかまたはその一部を形成する（すなわち、好適には支配的な3Dプリント条件下における成分の溶融性が対象となる）。好適には、固形剤（および／またはフィラメント）は、少なくとも10wt%、好適には少なくとも25wt%、好適には少なくとも40wt%の充填材を含む。好適には、固形剤は、70wt%以下、好適には60wt%以下の充填材を含む。充填材の存在は、フィラメントなどのプリント組成物、さらには任意の得られるプリント固形剤の構造を有意に向上させ得ると共に、特に充填材が加熱押しノズル内で非溶融性である場合（または何らガラス転移を起こさない場合）、プリンティング自体も支援し得る。

30

【0119】

活性成分はいずれも、好適には、担体材料（または溶融可能成分）内に（実質的に）均一に分布する。

【0120】

固形剤自体は、好適には20～200℃、好適には45℃～165℃、好適には-10℃～165℃のガラス転移温度（ T_g ）を有する。好適には、固形剤は30～65℃のガラス転移温度（ T_g ）を有する。実施形態では、固形剤は30～35℃のガラス転移温度を有する。

40

【0121】

50

好適には、固形剤の組成は、押出しに必要とされる対応するノズル動作温度を最小化する所望の T g および／または融点を有する適切なプリント組成物（たとえば、フィラメント）の使用を可能にするように担体材料の適切な割合およびタイプを用いて賢明に調整される。

【0122】

活性成分

本発明は、任意の活性成分を含む固形製剤の使用に好適に適用可能である。

【0123】

活性成分は、最も好適には、医薬剤物質（任意の好適な医薬化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、もしくは多型体）である。このため、活性成分含有プリントフィラメントまたは実際に対応する固形製剤の製造時に使用し得る任意のさらなるプリントフィラメントで使用される、担体、希釈剤、および／または賦形剤はいずれも、好適には、薬学的に許容可能な担体、希釈剤、および／または賦形剤である。

10

【0124】

活性成分は、好適には、活性成分が承認製剤中に存在するときと同一の形態である。活性成分は、好適には、フィラメントに組み込む前の活性成分と同一の形態である（かつ実質的に同一の純度を有する）。

【0125】

特定の実施形態では、活性成分は、溶解性に関する標準 USP（米国薬局方）定義に準拠して、極易溶性、易溶性、または可溶性である。他の実施形態では、活性成分は、溶解性に関する標準 USP 定義に準拠して、微溶性、難溶性、または極難溶性である。

20

【0126】

特定の実施形態では、活性成分は、溶解性に関する標準 USP 定義に準拠して、極易溶性である。

【0127】

特定の実施形態では、活性成分は、溶解性に関する標準 USP 定義に準拠して、易溶性である。

【0128】

特定の実施形態では、活性成分は、溶解性に関する標準 USP 定義に準拠して、可溶性である。

30

【0129】

いくつかの実施形態では、活性成分は、標準 USP 定義に準拠して、微溶性である。

【0130】

いくつかの実施形態では、活性成分は、標準 USP 定義に準拠して、難溶性である。

【0131】

いくつかの実施形態では、活性成分は、標準 USP 定義に準拠して、極難溶性である。

【0132】

いくつかの実施形態では、活性成分は、標準 USP 定義に準拠して、実質上不溶性である。

【0133】

活性成分は、好適には、固形剤の融点またはガラス転移温度（軟化温度）よりも高い融点を有する。

40

【0134】

活性成分は、好適には、担体材料の融点またはガラス転移温度（軟化温度）よりも高い融点を有する。

【0135】

好適には、活性成分は、150℃以上、より好適には190℃以上、より好適には250℃以上の融点を有する。

【0136】

固形製剤が栄養医薬または食品サプリメントの固形製剤である場合、前述のパラメーターが好適に適用される。

50

【0137】

固形剤の用途

本発明の固形剤はさまざまな形態をとり得るが、最も好適には固形剤は固形製剤であり、最も好適には、医薬組成物、栄養医薬組成物、または食品サプリメント組成物の固形製剤である。

【0138】

特定の実施形態では、固形製剤は医薬組成物である。

【0139】

特定の実施形態では、固形製剤は医薬の製造に用いられる固形製剤である。好適には、固形製剤は治療に用いられる固形製剤である。

【0140】

本発明はまた、かかる治療を必要とする対象において、疾患、病態、または障害を治療する方法を提供する。本方法は、好適には、治療有効量の固形製剤を対象に投与する工程を含む。好適には、対象は、動物対象またはヒト対象、最も好適にはヒト被験者である。

【0141】

最も好適には、固形剤は経口投与用即時放出医薬固形製剤である。

【0142】

固形剤の調製方法および関連するプリント装置

本発明は、固形剤をプリントするための固形剤プリント装置であって、

3Dプリンターと、

固形剤をプリント可能な（すなわち固形剤を構築し得る）構築プラットフォームと、担体材料（好適には本明細書に定義される通り）を含む本体プリント組成物またはフィラメントと、

任意選択的に、チャンネル材料（好適には本明細書に定義される通り）を含むチャンネルプリント組成物またはフィラメントと、

3Dプリンター、さらには任意選択的に構築プラットフォームを制御するためのコンピューターと

を含む装置を提供する（ただし、3Dプリンターは、好適には、1つ以上のチャンネルを含む固形剤を製造するために関連する組成物またはフィラメントのプリンティングおよび／または押出しを含むプロセスにより、構築プラットフォームで固形剤をプリントするように、好適にはコンピューターにより、好適には、専用固形剤プリントソフトウェアに基づいて、さらには任意選択的に1つ以上のデータベースに基づいて実行されるコンピューターを介して動作可能であり、チャンネルは、空隙空間および／またはチャンネル材料を含む）。

【0143】

プリント装置は、好適には、熔融フィラメント造形（FFF）による固形製剤（たとえば、錠剤または植込み剤）のプリンティングを可能にする。装置は、好適には、熔融フィラメント造形3次元プリンター（FFF 3Dプリンター）を含む。かかるプリンターは、多くの場合、造形堆積モデリング（商標）（FDM）3Dプリンターと呼ばれる。

【0144】

好適には、装置は、プリント組成物またはフィラメント（もしくはその一部）を押出し可能な少なくとも1つの押出しノズルを含む。好適には、この押出しノズルまたは各押出しノズルは、加熱押出しノズル、好適には可変温度制御付き加熱押出しノズル（たとえば、押出しノズルにより選択的に所望の温度で加熱できるようにするために）である。このため、装置は、好適には、関連する組成物もしくはフィラメントまたはその一部を熔融、軟化、さもなければ液化するように押出しノズルを加熱するための、押出しノズル加熱エレメントを含み得る。好適には、装置は、1種以上の組成物またはフィラメントにそれぞれ割り当て得る複数の上述した押出しノズルを含み得る。

【0145】

好適には、プリント装置は、少なくとも1つの押出しノズルにおよび／またはそれを介してプリント組成物またはフィラメントを搬送するためのコンベヤーを含む。

【0146】

好適には、関連するプリント組成物および／またはフィラメントが通る押出しノズルの動作温度は、押出しを可能にするように十分に高いが、関連するフィラメント供給速度でいずれの関連する活性成分もおよび／またはいずれの賦形剤も許容できない劣化が回避されるように十分に低い（本発明のプリントプロセスで一般に見られるように熱暴露時間が短ければ活性成分は一般により高い温度に耐えることは、当業者であれば分かるであろう）。好適には、関連するプリント組成物および／またはフィラメントが通る押出しノズルの動作温度は、90～220℃、より好適には120～190℃、好適には165～190℃である。しかしながら、押出しノズルの動作温度は、特に低融点の担体ポリマー（たとえば、PEG）または低ガラス転移温度のポリマーを利用するシステムでは、65℃程度に低くし得る。最も好適には、押出しノズル温度は、少なくとも65℃、より好適には少なくとも70℃に設定される。特定の実施形態では、ノズル温度は、70～220℃、好適には100～160℃、好適には130～150℃、好適には135～145℃である。

10

【0147】

好適には、各押出しノズルは、入力開口（フィラメントが供給される）と出力開口（熔融フィラメントが堆積される）とを含む。出力開口は、好適には入力開口よりも小さい。入力開口は、好適には、対応するプリント組成物またはフィラメントを受容するように寸法決めされる。好適には、入力開口は、1.0～2.5mm、より好適には1.5～2.0mm、最も好ましくは約1.75mmの直径を有する。出力開口は、好適には、熔融した組成物またはフィラメントを堆積させるように（たとえば、構築プラットフォーム上に）、対応するプリント組成物またはフィラメントの性質に合わせて寸法決めされる。好適には、出力開口は、50～400μm、より好適には100～300μm、より好適には150～250μm、最も好適には約200μmの直径を有する。実施形態では、ノズルは、直径200～500μmの出力開口を有する。

20

【0148】

好適には、このノズルまたは各ノズルは、構築プラットフォーム上（またはその上にプリントされて部分的に形成された固形製剤上）の異なる位置にフィラメントを押し出すように移動可能であり得る（好適には、自動でまたはコンピューター制御方式でまたはコンピューターからの指示に基づいてプリンターにより）。ノズルは、X、Y、およびZ方向のいずれかまたはすべてに移動可能であり得るが、いくつかの実施形態では（たとえば、構築プラットフォームがZ方向にすなわちノズルに対して上下に移動可能な場合）、XおよびY方向にのみ移動させるように制限される。

30

【0149】

好適には、この押出しノズルまたは各押出しノズルは、押出し時に50～150mm/s（すなわち、ノズルが「オン」のとき、これはノズル押し出し速度であり得る）、より好適には70～110mm/s、より好適には80～100mm/sの速度で移動するように動作可能である。好適には、この押出しノズルまたは各押出しノズルは、非押出し時に100～200mm/s（すなわち、ノズルが「オフ」のとき、これはノズル移動速度であり得る）、より好適には120～180mm/s、より好適には140～160mm/sの速度で移動するように動作可能である。

40

【0150】

このノズル、各ノズル、または任意のノズルは、こうした性質をプリントするように構成された対応するフィラメントに合わせるように適合化し得ることは、当業者であれば理解するであろう。ノズルの性質／設計およびフィラメントの性質／組成は、好適にはノズルの閉塞または障害を何ら伴うことなく、かつ好適にはプリントプロセス時のプリント組成物またはフィラメントの成分の許容できない劣化を何ら伴うことなく、前記フィラメントの制御押出しを支援するように（連続的であるか間欠的であるかを問わず、たとえば、2つ以上のフィラメントを固形剤のプリンティングに使用する場合）、好適には互いに補完しあう。

【0151】

50

好適には、プリンティング時（たとえば、関連するプリンティング動作温度で）、固形製剤をプリントする構築プラットフォームの表面は、プリンティング時に生成する固形剤の移動を防止するのに十分な程度に固形剤に接着する（または少なくともその層は構築プラットフォームに接触する）。しかしながら、好適には、プリンティング後（たとえば、任意選択的にプリント動作温度と異なる温度で）、プリント固形剤を損傷させることなく構築プラットフォームから取り出し得る（たとえば、構築プラットフォームは、固形剤を取り出せる程度に十分に非接着性であるか、またはたとえば、動作温度を変化させることにより、固形製剤を取り出せるように選択的に調整可能である）。このため、構築プラットフォームの表面は、所要の表面の性質（たとえば、接着性であるが、固形剤が永久的に接着されるほど接着性が強くない）を付与する表面コーティングまたは表面テープを含み得る。

10

【0152】

好適には、構築プラットフォームは、プリンティング時に表面温度（すなわち、固形製剤に接触する表面に対して）を50℃以下、好適には40℃以下、好適には30℃以下、好適には5℃以上、好適には15℃以上に維持するように構成されるか、またはそのように動作可能である。他の実施形態では、構築プラットフォームは、150℃以下、好適には100℃以下、好適には15℃以上に表面温度を維持するように動作可能である。これは、構築プラットフォームの表面に関連付けて（たとえば、その下に置いて）加熱エレメントおよび／または冷却エレメントの選択的動作を行うことにより達成し得る。特定の実施形態では、構築プラットフォームは、20～90℃、好適には20～60℃、好適には30～50℃、最も好適には約40℃の表面温度を維持するように動作可能であるか、または好ましくはそのように動作される。

20

【0153】

構築プラットフォームは、構築プラットフォーム上への関連するフィラメントの押出しの位置または高さを制御するように移動可能であり得る（好適には、自動でまたはコンピューター制御方式でまたはコンピューターからの指示に基づいてプリンターにより）。構築プラットフォームは、X、Y、およびZ方向のいずれかまたはすべてに移動可能であるが、いくつかの実施形態では、構築プラットフォームは、z方向にのみすなわち上下に移動可能である。z方向の移動は、プリントプロセス全体にわたりノズルとプリントポイントとの間のギャップ（または高さ）を実質的に一定で維持することにより積層の一貫性を維持する。

30

【0154】

好適には、コンピューターは、空隙空間および／またはチャネル材料の一方または両方のチャネルを残す方式で固形剤をプリントするように構成される（好適には、本発明の固形剤プリントソフトウェアに基づいて実行する場合）。したがって、コンピューターは、所定の固形剤設計パターンに基づいて3Dプリンターを動作するように構成し得る。

【0155】

従来のFFF 3Dプリンターは当技術分野で周知であり、一般に本発明に使用するのに好適であるが、固形製剤のプリンティングを最適化するように本明細書に概説された原理に基づいて賢明に変更し得る。当業者の参照用として、次の研究論文には、FFF 3Dプリンターの実用的な動作が記載されている。すなわち、S. H. Masood, “Application of fused deposition modelling in controlled drug delivery devices”, *Assembly Automation*, 27/3 (2007), p. 215–221およびKhaled et al, “Desktop 3D printing of controlled release pharmaceutical bilayer tablets”, *International Journal of Pharmaceutics*, 461 (2014), p. 105–111には、FFF 3Dプリンターを用いたフィラメントのプリンティングが記載されているが、プリントされるフィラメントには活性成分が入っていない（薬剤化合物は後の段階で注入される）。好適には、本発明では、薬剤化合物は、

40

50

プリント組成物またはフィラメントに配合されて、固形製剤として直接プリントされる。

【0156】

本発明は、固形剤の調製（またはプリント）する方法であって、

a) 固形剤プリント装置を提供する工程であって、装置が、

3Dプリンター（好適にはFFF 3Dプリンター）、

固形剤をプリント可能な構築プラットフォーム、

1つ以上の追加成分（たとえば、医薬活性成分）と任意選択的に混合された担体材料を含む本体プリント（インクまたはフィラメント）組成物、

任意選択的に、1つ以上の添加成分（たとえば、医薬活性成分）と任意選択的に混合されたチャンネル材料を含むチャンネルプリント（インクまたはフィラメント）組成物、

任意選択的に、3Dプリンター、さらには任意選択的に構築プラットフォームを制御するためのコンピューター

を含む、工程、

b) 以下：

i) 本体プリント組成物をプリントして（および／または押し出して）、固形剤の本体またはその一部を形成し、かつ

Ⅰ．固形剤の本体内部または表面内に空隙空間のチャンネルを残すか、または

Ⅱ．任意選択的に、チャンネルプリント組成物をプリントして（および／または押し出して）、固形剤の本体内部または表面内にチャンネル材料のチャンネルを形成するか

のいずれかを行う工程を含むプロセス（好適にはコンピューター実装方法）により、構築プラットフォーム上に固形剤をプリントするように3Dプリンターを動作させる工程、

c) 任意選択的に、1つ以上のさらなる処理工程（3Dプリンターを用いてまたは用いずに、たとえば、固形剤の被覆または他に固形剤の表面、形状もしくは性質の改変）を行う工程

を含む方法を提供する。

【0157】

本発明はまた、好適には本明細書に規定されるように、固形剤をプリントする方法を提供する。好適には、本方法は、前述の装置を使用する方法である。好適には、固形剤は、好適にはコンピューターソフトウェアにより、コンピューターにアップロードされた所定の設計に基づいてプリントされる。

【0158】

本発明はまた、好適には以上に記載されるように、固形剤の調製プロセス（またはコンピューター実装方法）によって得ることができる、それによって得られる、またそれによって直接得られる固形剤（たとえば、本明細書に定義される固形製剤）を提供する。

【0159】

本方法は、好適には、（好適にはFFF 3Dプリンターを含めて、装置の他の部分をコンピューターにより制御および調整できるように）関連するプリント装置に好適に接続された（有線方式であるか無線方式であるかを問わず）またはその装置内にあるコンピューターを介してプリント装置を動作させて、固形剤のプリンティングを行う工程を含む。

【0160】

プリントされる固形剤の形状および寸法に依存して、犠牲支持体またはラフト（これらは、固形製剤の造形後、たとえばプリンティング後に溶解させることにより除去可能である）をプリンティング時に使用し得る。かかる犠牲支持体またはラフト自体は、好適には、対応するフィラメントからプリントされる。しかしながら、好ましい実施形態では、かかる支持体またはラフトは必要とされない。

【0161】

本発明のさらなる態様によれば、固形剤プリント装置、熔融フィラメント造形（FFF）3Dプリンター、またはプリント装置を動作させるためのコンピューターであって、

（好適には、前述の装置をコンピューターが制御しかつ／または動作させることができるようにするために）固形剤プリント装置、熔融フィラメント造形（FFF）3Dプリンタ

一、またはプリント装置にまたはそれらの装置内にコンピューターを接続するか、またはそうした接続を可能にするインターフェース（無線であるか有線であるかを問わず）を含み、以下：

i) プリントされる固形剤に適用される1つ以上のパラメーター（たとえば、活性成分、活性剤充填／用量、形状、放出プロファイルなど）に関する情報を得る工程（マニュアルユーザー入力により、または1つ以上のデータベースを介して、任意選択的に患者の名前などのユーザー入力参照に応じて）、

ii) プリントされる固形剤の質量および／または体積を工程（i）で得られた情報に基づいて計算する工程、

iii) 工程（i）で得られた情報および工程（ii）で行われた計算に基づいて、

a. 本体プリント組成物のプリンティング、堆積、および／または押出しを制御する工程、
b. 任意選択的に、チャンネルプリント組成物のプリンティング、堆積、および／または押出しを制御する工程、

c. 任意選択的に、1つ以上のさらなる処理工程の性能を制御する工程

により、固形剤のプリンティングおよび固形剤中の（すなわち、固形製剤を構成する）成分の相対比率を制御する工程

を行うようにコンピューターを構成する固形剤プリントソフトウェア（さらには任意選択的に1つ以上のデータベース）に基づいて実行される、コンピューターが提供される。

【0162】

本発明のさらなる態様によれば、固形剤プリント装置、溶融フィラメント造形（FFF）3Dプリンター、または本明細書に定義されるプリント装置を動作させるコンピューター実装方法であって、以下：

i) プリントされる固形剤に適用される1つ以上のパラメーター（たとえば、活性成分、活性剤充填／用量、形状、放出プロファイル、形状、色など）に関する情報を得る工程（マニュアルユーザー入力により、または1つ以上のデータベースを介して、任意選択的に患者の名前などのユーザー入力参照に応じて）、

ii) プリントされる固形剤の質量および／または体積を工程（i）で得られた情報に基づいて計算する工程、

iii) 工程（i）で得られた情報および工程（ii）で行われた計算に基づいて、

a. 本体プリント組成物のプリンティング、堆積、および／または押出しを制御する工程、
b. 任意選択的に、チャンネルプリント組成物のプリンティング、堆積、および／または押出しを制御する工程、

c. 任意選択的に、1つ以上のさらなる処理工程の性能を制御する工程

により、固形剤のプリンティングおよび固形剤中の（すなわち、固形剤を構成する）成分の相対比率を制御する工程

を行うように、固形剤プリントソフトウェア（さらには任意選択的に1つ以上のデータベース）に基づいて動作するコンピューター（有線であるかまたは無線であるかを問わず、関連するプリント装置への好適なデータ接続を有する）を動作させる工程

を含む方法が提供される。

【0163】

プリント装置に関連付けられたまたは他の形でそれに接続されたコンピューターは、好適にはコンピューターで実行される関連するソフトウェアによる解釈に基づいて、所与の固形製剤データファイル（たとえば、CADまたはSTLファイル）に示される固形剤設計および／または固形剤パラメーター（たとえば、成分の相対量および併用、チャンネルなど）に従って、関連するプリント組成物またはフィラメントのプリンティングを好適に制御する。

【0164】

特定の実施形態では、特にプリント装置が医薬、栄養医薬、または食品サプリメントの固形製剤をプリントするように構成される場合、プリント装置は、ローカルコンピューターを含むかまたはそれに接続され、プリント装置およびローカルコンピューターは両方とも

10

20

30

40

50

、調剤室の現場に、最も好適には専用のプリント領域またはプリント室（好適には、規制当局の承認を有し得る）に配置される。

【0165】

好適には、前記固形製剤プリントソフトウェアに基づいて動作するコンピューターは、得られた情報に基づいて、プリントされる固形製剤の質量および／または体積を計算するように構成される。好適には、コンピューターがすべての必要情報を入手したら（ユーザーによりマニュアル入力された情報であるか、自動インポートされた情報であるか、または両者の組合せであるかを問わず）、コンピューターによりプリンティングを制御する前に計算を行ってプリント命令の最終決定を可能にするように構成される。この段階でさらなる入力が必要とされたり要求されたりすることもある（たとえば、ユーザーインターフェースにより）。たとえば、任意選択的に、寸法および／または形状の変更を選択し得る。計算は、典型的には、1製剤当たりの所与の活性剤投与量を提供するのに必要なとされる所与の固形製剤の質量および／または体積に関する。所与の活性剤の濃度を他の成分（たとえば、賦形剤）に対して増加させることが可能であり得るが、典型的には、製剤は最適化されて相対比率が固定／事前設定される。一方で、成分の同一相対比率を保持しつつ全質量／体積を変化させ得る。

10

【0166】

コンピューターまた、固形製剤の本体内部または表面内へのチャンネルのプリンティング（または残留）をカスタマイズするために所与の固形剤の崩壊および／または溶解の性質に基づいて計算を行うように構成し得る。

20

【0167】

本発明のさらなる態様によれば、コンピュータープログラムであって、コンピュータープログラムがコンピューターで実行されると、本明細書に定義されるコンピューター実装方法を実施する固形剤プリントソフトウェアコードを含むコンピュータープログラムが提供される。

【0168】

本発明のさらなる態様によれば、ソフトウェアコードがコンピューターで実行されると、本明細書に定義されるコンピューター実装方法をコンピューターに実施させるように実行可能な固形剤プリントソフトウェアコードを含むコンピューター可読媒体が提供される。

30

【実施例】

【0169】

1.1 材料および装置

Eudragit E POは、Evonik Industries (Darmstadt, Germany) により与された。トリエチルシトレート (TEC) およびヒドロクロロチアジドは、Sigma-Aldrich (UK) により供給された。Scotchブルーペインターテープ50mmは、3M (Bracknell, UK) により供給された。

【0170】

MakerBot Replicator (登録商標) 2X実験用3Dプリンター (MakerBot Industries, LLC, New York, USA) を利用して、関連する錠剤をすべてプリントした。3Dプリンターは、適宜、以下に記載されるように変更した。

40

【0171】

実施例1 - Eudragit E PO担体ポリマー内に担持したヒドロクロロチアジド活性成分に基づくFFF 3Dプリント可能フィラメントの一般的作製手順

本発明者により行われた事前の実験では、特に種々の異なる充填材を用いてフィラメントを製造することにより、3Dプリンターでさまざまな賦形剤を使用する実現可能性を調べた。最初に、かかるフィラメントをHAAKE MiniCTW (Karlsruhe, Germany) に通して押し出した。フィラメントは、最初に特定の比のポリマー／可塑剤および充填材を含有していた。特定の比を決定してから薬剤をフィラメントに組み込

50

んだ。

【0172】

最初に、粉末を正確に秤量して混合し、その後、成分をすべて均一に一体化させるようにカウンターフロー二軸スクリュースystemに供給した。フィラメントの作製に使用したパラメーターは、粉末熔融および混合では90rpm、その後、押出し前に100℃であった。押出し温度は、作製されるフィラメントの性質に影響を及ぼすため、混合温度および供給温度よりも10℃低く維持した。ダイノズルサイズは、フィラメントの直径、したがって3Dプリンターとの適合性に影響を及ぼすため、製剤および含まれる賦形剤に応じて変化させた。しかしながら、標準直径は、フィラメントと3Dプリンターとが適合性が明らかにされた1.25mmであった。押出しのためのトルク制御は0.8Nmであった。フィラメントの作製後、シールされたプラスチックバッグ中に保持して後に3Dプリンターで使用するようにした。ポリマー、可塑剤、および充填材の使用比を最適化してから、薬剤を含有するフィラメントをさまざまな薬局方の規格で試験した。

【0173】

ホットメルト押出しプロセスにより3Dプリント可能フィラメントを作製した。このプロセスは、一般的には、最初に混合物を適合化して（すなわち、流体混合を可能にして）実質的に均一な混合物を与えるように、関連する成分（たとえば、薬剤、担体、および任意選択的な可塑剤）を適切な温度（ T_1 —混合温度）においてホットメルト押出し機内で混合する工程を含んでいた。次いで、その後、対象の混合物を適合化すると共に望ましいトルクを達成するように、混合物を適切な温度（ T_2 —処理温度）で加熱フィラメント形成ノズル（所望のサイズ／直径 N_1 を有する）に通して押し出した。所望の性質を有するフィラメントを得るのに適した速度で回転するカウンターフロー押出し機を用いて、フィラメントをフィラメント形成ノズルから押し出した。典型的には、フィラメントをTeflon（登録商標）被覆表面上にディスペンスして、3Dプリンティングに使用する前にプラスチックバック内に保存した。

【0174】

一般的には、たとえば、以下の比を達成するように、約7g（全調製質量）の調製物を正確に秤量した。

【0175】

【表2】

薬剤	Ca.Tri.ホスフェート	EPO	TEC	フィラメント直径
モデル薬剤 12.5%	37.5%	46.75%	3.25%	1.25mm

モデル薬剤はヒドロクロロチアジドであった、Ca.Ti.ホスフェートは第三リン酸カルシウムであり、EPOはEudragit E PO（担体ポリマー）であり、そしてTECはトリエチルシトレートである（可塑剤）。

【0176】

次いで、得られた秤量調製物を手動でHAAKE MiniCTWホットメルト押出し機に充填し、そこで混合物を適合化するように適切な混合温度（ T_1 —典型的には100℃）で調製物を混合し、かつ押出し前に少なくとも5分間実質的なホモジナイゼーションを行った。カウンターフロー押出し機の回転速度は90rpmに設定した。適正に混合したら、約0.6Nm／スクリュースのトルクを達成するのに好適な押出し温度（ T_2 —典型的には100℃）で混合物を加熱フィラメント形成ノズルから押し出した（押出し温度 T_2 は、典型的には調製温度 T_1 よりも10低い—すなわち $T_1 - T_2 = 20 \sim 30$ ）。押出しは、0.6Nm／スクリュースのトルク制御を用いてさまざまなノズルサイズ（0.5～2.0mm、これらの実験では1.25mmを使用した）を用いて行った。押出し物をテフ

ロン（登録商標）（Teflon）被覆搬送ベルト上に受容して、フィラメントとして3Dプリンティングに使用されるまで、プラスチックバッグ中に保存した。

【0177】

Eudragit（登録商標）EPOでは、HMEの動作温度は一般に100°～℃（ほとんどの場合105°）に設定される。

【0178】

薬剤が存在する場合、得られるフィラメントは、一般に、担体／ポリマーマトリックス内で薬剤の実質的に均一な分布を示す。フィラメント内の薬剤充填率は、一般に10wt%以上かつ一般に60wt%以下であった。

【0179】

フィラメントの目標直径（すなわちその厚さ）は約1.75mmであった。なぜなら、この直径は、使用される3Dプリンターに最も適合し得るからである。

【0180】

ポリマーをフィラメント状にホット押し出しした後、それを錠剤の3Dプリンティングのためのフィラメント（インク）として使用した。

【0181】

フィラメントおよびプリント製剤の両方に関連する具体例および結果を以下に示す。しかしながら、以下の成分は前述のフィラメントの形成で利用したものであった。

【0182】

【表3】

薬剤	Ca.Tri.ホスフェート	EPO	TEC	直径
モデル薬剤 12.5%	37.5%	46.75%	3.25%	1.25mm

【0183】

実施例2 - 錠剤設計

本明細書に詳述される錠剤は、Autodesk（登録商標）3ds Max（登録商標）Design 2012ソフトウェアバージョン14.0（Autodesk, Inc., USA）を用いて設計し、STL形式で保存した。

【0184】

設計を3DプリンターソフトウェアMakerWareバージョン2.4.0.17（Makerbot Industries, LLC., USA）にインポートした。一連の錠剤を設計の所定の寸法を用いてプリントした：長さ×幅×高さ（L、H、W）。各種モデル研究に関連する次元について以下でさらに説明する。

【0185】

ヒドロクロロチアジドおよびEudragit EPOを含有する一連の錠剤をチャンネル付きおよびチャンネルなしでプリントした。

【0186】

実施例3 - 3Dプリンターの一般的変更

プリントソフトウェアのデフォルト設定は、次の通りであった。プリンターのタイプ：Replicator 2X、フィラメントのタイプ：PLA、分解能：標準、ノズルの温度：135℃、構築プレートの温度：20℃、押し出し機の数 押し出し時90mm/sおよびを移動時150mm/s、充填率：100%、層の高さ：200μm、シェルの数：2。支持体またはラフトはプリントプロセスに利用しなかった。さらなる変更は実行しなかった。

【0187】

錠剤をプリントする前、3Dプリンターの以下の変更を行った。

- a) デフォルトK a p t o nテープ層は、構築プラットフォームへの設計物の劣った接着を提供した。したがって、表面層への接着を向上させるために、このテープは、構築プラットフォームの表面に適用されたブルーS c o t c hペインターテープと置き換えた。
- b) 押出しノズル内へのフィラメント供給の上流（すなわち前）に可塑化ステーションを導入するように3Dプリンターに変更を加えた。テオフィリン充填錠剤のプリンティングを可能にするために、次の設定変更を行った：ノズルの温度：135℃、構築プレートの温度：40℃。押出し速度を同一に維持してより詳細な設定を加えた：ブリッジプリント速度：40mm/s、第1の層のプリント速度：30mm/s、インフィルプリント速度：90mm/s、インセットプリント速度：90mm/s、アウトライン：40mm/s。フィラメントのタイプ、分解能、充填率、層の高さは変更しなかった。

10

【0188】

実施例4 - 溶出研究の一般的手順

750mlのHClおよび50rpmの回転速度を用いてUSP II溶出装置によりで錠剤の溶出パターンを観測した。完全薬剤溶解が視覚的に観測された時点に基づいて溶出時間を記録した。

【0189】

実施例5 - 崩壊研究の一般的手順

崩壊試験は、一般に、錠剤が所定の時間で崩壊するかを調べるために行った。検査は、英国薬局方に準拠して行った。錠剤の崩壊試験は、内側に6つの円筒を有するバスケットラックアセンブリーで行った。750mlの体積の0.1M HClを各円筒に入れた。時間および温度をそれぞれ37℃および15分間に設定した。試験前の錠剤を正確に秤量した。錠剤が崩壊した正確な時間を記録した。薬剤の崩壊試験はそれぞれ6つの錠剤を用いて行った。

20

【0190】

結果および実験

1. E u d r a g i t E系錠剤の溶出速度の同定

錠剤の溶出速度は錠剤のサイズに依存することが分かった。また、特定の状況および特定の錠剤サイズでは、即時放出に対するUSPおよび他の薬局方の要件が満たされないことがあることを認識した。図1に示されるように、本研究に供するために製剤化された長さが12mmよりも長い錠剤は、即時放出の要件には程遠いであろう。

30

【0191】

図1は、さまざまな長さ寸法（L = 6、9、12、14、16、18mm）の標準製剤化チャンネルなし3DプリントE u d r a g i t E P O系錠剤のin vitro溶出試験に基づく時間に対する%薬剤（ヒドロクロロチアジド）放出プロファイルを示す。

【0192】

2. 錠剤設計を変更して錠剤の溶出速度を向上させるために最初に提案されたモデル研究固形薬剤設計で薬剤放出を加速する試みで、以下の戦略を採用した。

- ・ D 1（設計戦略I）：さまざまなサイズの正方形チャンネルを備えた錠剤。
- ・ D 2（設計戦略II）：さまざまなサイズの長方形チャンネルを備えた錠剤。
- ・ D 3（設計戦略III）：さまざまなサイズのラジエーター様チャンネルを備えた錠剤。
- ・ D 4（設計戦略IV）：弱ジョイント構造を含む錠剤。

40

【0193】

D 1：さまざまなサイズの正方形チャンネルを備えた錠剤

この戦略は、錠剤の長辺内へのさまざまなサイズの9個の正方形チャンネルの導入を含むものであったが、錠剤の短辺内へのさまざまなサイズの18個の正方形チャンネルの導入を含むように拡張した。以下の表1は、錠剤の寸法（X、Y、Z寸法）（mm単位で）、mm³単位の関連する実体積V_{sol}（すなわち、いずれのチャンネルの体積も除く中実部の体積）、mm²単位の関連する表面積（A_{tot}）、mm⁻¹単位の計算された表面積／

50

体積比 (S/V) または「実体積に基づく表面積密度」、および関連するチャンネルサイズ (mm) を示し、チャンネルサイズはチャンネルの短寸法の長さ (すなわち、この場合、関連するチャンネル断面を特徴付ける正方形の辺の長さ) である。

【0194】

【表4】

表1 - さまざまなコリドーサイズの正方形チャンネル錠剤での錠剤の寸法、体積、表面積、および S/V 。

錠剤	X(mm)	Y(mm)	Z(mm)	体積(mm ³)	表面積(mm ²)	s/v (mm ⁻¹)	チャンネルサイズ (mm)
内孔無し	17.185	6.805	6.249	553.81	377.8	0.68218342	
9個の長チャンネル	17.185	6.805	6.249	548.02	493.34	0.90022262	0.2
9個の長チャンネル	17.185	6.805	6.249	530.46	607.59	1.1454021	0.4
9個の長チャンネル	17.185	6.805	6.249	501.38	718.64	1.43332403	0.6
9個の長チャンネル	17.185	6.805	6.249	460.95	825.89	1.79171277	0.8
9個の長チャンネル	17.185	6.805	6.249	408.25	934.75	2.28965095	1
18個の長チャンネル	17.185	6.805	6.249	549.07	471.19	0.85816016	0.2
18個の長チャンネル	17.185	6.805	6.249	534.81	561.53	1.04996167	0.4
18個の長チャンネル	17.185	6.805	6.249	511.19	647.5	1.26665232	0.6
18個の長チャンネル	17.185	6.805	6.249	478.44	728.17	1.52196723	0.8
18個の長チャンネル	17.185	6.805	6.249	436.91	802.4	1.83653384	1

【0195】

図2は、漸増正方形チャンネル (0.2、0.4、0.6、0.8、および1.0 mm) の9個のビルトイン長チャンネルを備えた錠剤 (同一全体積 $X=17.185$ 、 $Y=6.805$ 、 $Z=6.249$ を有する) の (a) 写真図および (b) レンダリング図を示す。

【0196】

図3は、図2のチャンネル付き3DプリントEudragit E PO系錠剤の *in vitro* 溶出試験に基づく時間に対する%薬剤 (ヒドロクロロチアジド) 放出プロファイルを示す。

【0197】

図4は、漸増正方形チャンネル (0.2、0.4、0.6、0.8、および1.0 mm) の18個のビルトイン短チャンネルを備えた錠剤 (同一全体積 $X=17.185$ 、 $Y=6.805$ 、 $Z=6.249$ を有する) の (a) 写真図および (b) レンダリング図を示す。

【0198】

図5は、図4のチャンネル付き3DプリントEudragit E PO系錠剤の *in vitro* 溶出試験に基づく時間に対する%薬剤 (ヒドロクロロチアジド) 放出プロファイルを示す。

【0199】

チャンネル付き設計は、固形錠剤 (対照) よりも高い溶出速度を有すると思われる。溶出速度は、9個の長チャンネルおよび18個の短チャンネルの両方で0.8および1.0 mmチャンネルのときが最高であった。

【0200】

D2: さまざまなサイズの長方形チャンネルを備えた錠剤

この戦略は、錠剤の長辺内へのさまざまなサイズの3個の長方形チャンネル (またはコリドー) の導入を含むものであったが、錠剤の短辺内へのさまざまなサイズの6個の長方形チャンネルの導入を含むように拡張した。以下の表2は、錠剤の寸法 (X、Y、Z寸法) (mm単位で)、mm³単位の関連する実体積 (V_{sol}) (すなわち、いずれのチャンネルの体積も除く中実部の体積)、mm²単位の関連する表面積 (A_{tot})、mm⁻¹単位の計算された表面積/体積比 (S/V) または「実体積に基づく表面積密度」、および関連するチャンネルサイズ (mm) を示し、チャンネルサイズはチャンネルの短寸法の長さ (すなわち、この場合、関連するチャンネル断面を特徴付ける長方形の短辺の長さ) である。

【0201】

【表5】

表2-さまざまなコリドーサイズの錠剤の寸法、体積、表面積、およびS/V。

錠剤	X(mm)	Y(mm)	Z(mm)	体積(mm ³)	表面積(mm ²)	s/v (mm ⁻¹)	チャネル サイズ (mm)
内孔無し	18	7.13	6.548	637.29	414.87	0.65099091	
3個のコリドー	18	7.13	6.548	606.16	742.65	1.22517157	0.2
3個のコリドー	18	7.13	6.548	575.04	758.98	1.3198734	0.4
3個のコリドー	18	7.13	6.548	543.94	774.94	1.42467919	0.6
3個のコリドー	17.185	6.805	6.249	512.9	790.79	1.54180152	0.8
3個のコリドー	17.185	6.805	6.249	481.91	806.51	1.67356975	1
6個のコリドー	18	7.13	6.548	611.73	679.85	1.11135632	0.2
6個のコリドー	18	7.13	6.548	586.17	689.22	1.17580224	0.4
6個のコリドー	18	7.13	6.548	560.61	698.59	1.24612476	0.6
6個のコリドー	17.185	6.805	6.249	535.05	707.96	1.32316606	0.8
6個のコリドー	17.185	6.805	6.249	509.49	717.32	1.40791772	1

【0202】

図6は、漸増サイズ長方形チャネル（0.2、0.4、0.6、0.8、および1.0mm）の3個のビルトイン長チャネルを備えた錠剤（実質的に同一の全体積 $X=17.185$ 、 $Y=6.805$ 、 $Z=6.249$ を有する）の（a）写真図および（b）レンダリング図を示す。

【0203】

図7は、図6のチャネル付き3DプリントEudragit E PO系錠剤のin vitro溶出試験に基づく時間に対する%薬剤（ヒドロクロロチアジド）放出プロファイルを示す。

【0204】

図8は、漸増サイズ長方形チャネル（0.2、0.4、0.6、0.8、および1.0mm）の6個のビルトイン短チャネルを備えた錠剤（実質的に同一の全体積 $X=17.185$ 、 $Y=6.805$ 、 $Z=6.249$ を有する）の（a）写真図および（b）レンダリング図を示す。

【0205】

図9は、図8のチャネル付き3DプリントEudragit E PO系錠剤のin vitro溶出試験に基づく時間に対する%薬剤（ヒドロクロロチアジド）放出プロファイルを示す。

【0206】

3個のビルトインコリドー付き設計は、特に0.8～1.0mmサイズのチャネルで溶出の有意な向上を示す6個のビルトインコリドー付き設計よりも溶出に対する効果がかなり低いと思われる。

【0207】

D3：さまざまなサイズの深溝付きラジエーター様チャネルを備えた錠剤
この戦略は、錠剤の短辺内へのさまざまなサイズの8個の深溝形チャネル（またはラジエーター様チャネル）の導入を含むものであった。以下の表3は、錠剤の寸法（X、Y、Z寸法）（mm単位で）、mm³単位の関連する実体積（V_{sol}）（すなわち、いずれのチャネルの体積も除く中実部の体積）、mm²単位の関連する表面積（A_{tot}）、mm⁻¹単位の計算された表面積／体積比（S/V）または「実体積に基づく表面積密度」、および関連するチャネルサイズ（mm）を示し、チャネルサイズはチャネルの短寸法の長さ（すなわち、この場合、グループの幅であるか、または各点で関連するチャネル断面を特徴付ける実質的に長方形の短辺の幅）である。

【0208】

【表6】

表3 - さまざまなコリドーサイズの錠剤の寸法、体積、表面積、および S/V。

錠剤	X	Y	Z	体積	表面積	s/v	コリドーサイズ (mm)
内孔無し	18	7.13	6.548	637.29	414.87	0.65	内孔無し
下側底部	18	7.13	6.548	479.58	896.99	1.87	0.6

10

【0209】

図10は、8個の0.6mmサイズビルトイン深溝形チャネル（すなわち、最短寸法＝チャネル／グループの幅）を備えた錠剤（実質的に同一の全体積 $X=18$ 、 $Y=7.13$ 、 $Z=6.548$ を有する）の（a）写真図および（b）レンダリング図を示す。

【0210】

図11は、図8のチャネル付き3DプリントEudragit E PO系錠剤（ただし、1.0mmサイズのチャネルを有する）の *in vitro* 溶出試験に基づく時間に対する%薬剤（ヒドロクロロチアジド）放出プロファイルを示す。

20

【0211】

ラジエーター様構造は対照よりも有意に速い溶出を有すると思われる。

【0212】

D4：深溝付きおよび弱ポイント付きの錠剤

この戦略は、ブリッジクロスリンク（弱ポイント）と共に、錠剤の短辺内に7個の深溝形チャネル（またはD3のものに類似したラジエーター様チャネル）の導入を含むものであった。

【0213】

図12は、（a）弱ブリッジクロスリンクを有する7個の深溝形チャネルを含む錠剤設計の側面断面図および（b）スライスチャネルを弱ブリッジクロスリンクが横切る錠剤設計の側面断面図を示す。

30

【0214】

図13は、0.6mmのチャネルを用いた図12（a）のチャネル付き3DプリントEudragit E PO系錠剤の *in vitro* 溶出試験に基づく時間に対する%薬剤（テオフィリン）放出プロファイルを示す。

【0215】

以下の表4は以上に基づいて寸法（mm単位で）を示す。

【0216】

【表7】

40

表4 - さまざまなコリドーサイズの錠剤の寸法、体積、表面積、および S/V

錠剤	X	Y	Z	体積	表面積	s/v	空間幅 (mm)
内孔無し	18	7.13	6.548	637.29	414.87	0.65	内孔無し
中間接続	18	7.13	6.548	479.17	908.58	1.896	0.6

【0217】

50

ブリッジ付き設計は、対照の中実構造よりも速い溶解性を呈した。

【0218】

さらなる実施例

図14に示されるように、共通の骨格構造に基づいて一連のさらなる製剤を調製した。以上の実施例2に従って、最初にAutodesk（登録商標）3ds Max（登録商標）Design 2012ソフトウェアバージョン14.0（Autodesk, Inc., USA）を用いて製剤を設計した。

【0219】

図14は、3ds Maxソフトウェアを用いてレンダリングした「ギャブレット」錠剤の骨格構造を示す。

【0220】

分かるであろうが、製剤（10）は、まとめて（経口投与により）摂取することが意図されるカプセル様形状によって特徴付けられる。しかしながら、製剤（10）自体は、端部キャップ（18）により各端部がキャップされて一連のブリッジエレメント（16）により所定の空間（14）を間に有して相互連結された所定の形状（たとえば、ディスク）を有する複数の個別のミニ製剤または投与ブロック（12）を本質的に含む。エッジブロック（16）は嚥下を容易にする。これらの実施形態では、すべての中実エレメントが同一の材料から形成される。

【0221】

この実施例では、各個別のブリッジエレメントは、製剤の2つの対向側部の1つに沿ってまたは実質的に同軸状に製剤の中間を介して延在する3つの長手方向ブリッジ（16）の1つの部材である。3Dプリンティング時の錠剤の位置に基づいて、ブリッジはまた、上側、中間、および底側のブリッジと呼ぶことが可能である。

【0222】

ブリッジの数の変更を行った。これには、上側ブリッジなし錠剤、中間ブリッジなし錠剤、および2つのブリッジ（上側と中間）なし錠剤をプリントすることが含まれていた。ブリッジの数を減少するとブロック間の接続が弱くなるため、溶出試験で錠剤の破壊が促進されると予想された。

【0223】

図15は、さまざまな所定の空間：0、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、および1.2mmをもたせて3ds Maxソフトウェアから得られたさらなる設計画像を示す。これらの錠剤は、左から右に漸増間隔でそれぞれ0、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、および1.2mmの空間を有する1.0mmの厚さのブロックを有していた。

【0224】

本明細書にこれまでに提示された実施例のいくつかによれば、かかる製剤は、*in situ*で（すなわち嚥下後に）マルチユニットに破壊されてマトリックス錠剤からの薬剤放出の加速を引き起こし、即時放出製品に関するUSP基準のコンプライアンスを可能にする。

【0225】

所定の寸法：長さ×幅×高さ（L、H、W）に従って一連の錠剤をプリントするために、設計を3DプリンターソフトウェアMakerWareバージョン2.4.0.17（Makerbot Industries, LLC, USA）にインポートした。各種モデル研究に関連する次元について以下でさらに説明する。

【0226】

これ以降の実験では、錠剤構造内に空間を形成する影響、特に1）ブロックの厚さ、2）ブロック間の空間、3）ブロック間のブリッジ数の影響を例示し、破壊および溶出時間へのその影響を示す。

【0227】

実施例6 — フィラメントの作製

以上の実施例1に記載のものに類似した方法により、3D FFFプリンティングに使用

10

20

30

40

50

されるフィラメントを作製した。テオフィリンをモデル薬剤として使用し、HPCをモデルポリマーとして使用した。

【0228】

薬剤とポリマーと他の成分とを含む約12gの配合物を正確に秤量し、次いで乳鉢で混合した。スクリーを回転させながらブレンドを押し出し機の加熱バレルに徐々に充填した。回転速度を80rpmに設定した。組成物を約5分間ホモジナイズして成分を均一に熔融分散させた。HMEによるフィラメントの造形のためのおよび熔融堆積モデル3Dプリンティングのための動作パラメーターは、Pietrzakらの方法により得た。プロセスの最適化および単純化のためにホットメルト押し出し工程の温度を変更した。フィラメントの均一性（バッチ内およびバッチ間）には温度の持続が有利であった。適用パラメーターを表5に詳述する。

【0229】

【表8】

表5 - ホットメルト押し出しおよびFDM 3Dプリンティングの処理パラメーター。

ホットメルト押し出し			FDM 3D プリンティング		
充填- 混合温度(℃)	押し出し温度(℃)	ノズル 直径 (mm)	構築プレート 温度(℃)	押し出し温度(℃)	ノズル 直径 (mm)
120	120	1.7	160	60	0.4

【0230】

ホモジナイズ後、組成物を円筒形ダイノズルに通して押圧した。押し出し力は、二軸スクリー回転に由来し、材料をバレルから流出させる。加熱バレルを出た後、熔融材料は室温で凝固し、円形断面フィラメントを形成する。これらの工程に続いて、調製量のコンパウンドから2つのバッチを作製した。

【0231】

ノズルの直径を選択することによりフィラメントの厚さを決定する。HPC系フィラメントをFDM 3Dプリンターに適用できるようにするために、その厚さは 1.75 ± 0.05 mmを超えないようにすべきである。

【0232】

実施例7 - 錠剤のFFF（またはFDM）3Dプリンティング

以上の実施例1～4に示されたプリント装置および方法を用いて前述の骨格構造に基づく錠剤をプリントした。

【0233】

コンピューター支援設計(CAD)ソフトウェア、すなわち3ds Maxソフトウェアバージョン2015(Autodesk Inc.)を用いて、製品設計のプロトタイプを開発した。得られたファイルをプリンター可読形式に変換し、STL形式(MakerBot Desktopバージョン3.9.1)でプリンターのソフトウェアにインポートした。

【0234】

実施例8 - モルフォロジー試験

EF-S 18～55mmレンズを備えたCanon(商標)EOS 100Dデジタルカメラを用いて、3Dプリント錠剤のデジタル写真を取得した。錠剤外表面の画像を得るために走査電子顕微鏡法を実施した。イメージング用のプリント錠剤を調製するために金コーティングを施した。アルミニウムスタブ上に適用された接着カーボントブ上にサン

ブルを直接配置した。サンプル付きスタブをJFC-1200ファインコーター（日本電子株式会社、日本国東京）に挿入し、真空下において金で2分間被覆した。その後、真空かつ高電圧（20 kV）下でQuanta-200 SEM顕微鏡を用いてサンプル表面を走査した。

【0235】

実施例9 – 溶出試験プロトコル

米国薬局方要件に準拠した溶出試験パドル装置（Erweka GmbH, Germany）を用いて、3Dプリント錠剤からの薬剤放出速度を評価した。各試験錠剤の溶出研究は、900 mlの0.1 M塩酸（pH 1.2）中、 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 、および50 rpmのパドル速度で行った。これらの条件は、ヒト胃で支配的な条件を模倣したものである。UV/VIS分光測光器（PG Instruments Limited, UK）により272 nmの波長で試験溶液の濾過部分の吸光度を5分ごとに2時間にわたり自動測定した。各錠剤中のテオフィリンの含有量は30 mgを超えていたため、この実験で選択された分光測光器セルは1 mmの経路長を有していた。IDISソフトウェア（Automated Lab, 2012）を用いてデータを収集した後、Microsoft Office Excelで放出薬剤量を計算した。USP要件によれば、薬剤の少なくとも85%が30分以内に放出された場合、即時放出錠剤は速溶解性であるとみなされる。

【0236】

結果および考察

図16は、左から右に漸増空間（0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、および1.2 mm）を有する一連の1.0 mm（上側）～1.5 mm（下側）のブロック錠剤を示す。

【0237】

漸増間隔でFDM 3Dプリンティングを用いて、1.0および1.5 mmの両方のブロックで錠剤をプリントすることが可能であった（図16）。

【0238】

図17は、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、および1.2 mmに設定された介在間隔を有する1 mmブロック錠剤間の弱ジョイントのSEM画像を示す。

【0239】

これらのブロック間の空間は所望の範囲内で残存することがこれらのSEM画像から示唆された。

【0240】

錠剤設計は、表面積対体積比および表面積対質量比の増加をもたらした（表6および7）。しかしながら、かかる増加自体では、溶出速度を劇的に増加させる可能性は低いであろう。

【0241】

図18は、さまざまなブロック間間隔でa) 1.0 mmブロックおよびb) 1.5 mmブロックのテオフィリン放出プロファイルを示す。

【0242】

ブロック間に空間を導入すると1.0 mmおよび1.5 mmの両方のブロックシリーズで溶出速度の有意な増加がもたらされ、1.0 mmブロックシリーズは即時放出溶出のUSP基準を満たすことが図18から示唆される。

【0243】

質量／体積比を変化させることにより薬剤放出の加速をかるうじて増加させ得るが、より重要なことに、骨格弱ポイントを含む設計にすると、溶出試験の画像化から明らかのように、錠剤をより小さいユニットに分解することが可能になる（図19）。

【0244】

図19は、（a）一連の間隔（0～1.2 mm）に対して1 mmブロック型錠剤の平均破壊／崩壊時間（分単位）を報告する棒グラフ、（b）0 間隔（すなわち完全ブロック）を有するブロック錠剤の溶出試験時に得られた緑色レーザー光画像（上側セット）、および（c）1 mm空間で1.0 mmブロックから作製された錠剤の溶出試験時に得られた緑色

レーザー光画像（下側セット）を示す。

【0245】

ブロックおよび2mm空間は破壊されなかったが、弱ジョイント設計の錠剤は、溶出試験開始の5～12分後に破壊された。この系からの薬剤放出を加速するには、 ≥ 0.4 の最小間隔距離が必要であることがこうした結果から示唆される。

【0246】

ブロック間のブリッジ数を最適化するために、1つ以上のブリッジを除去することにより設計を調整した。下側ブリッジは、設計の健全性に役に立つ可能性があるため、試験した実施例のすべてで維持した。ブリッジ数の低減は溶出速度の向上に寄与しないことが図20から示唆された。

【0247】

図20は、1.2mm間隔の1.0mmブロックでブリッジ変更を行った錠剤について時間に対するテオフィリン放出プロファイルを示す。

【0248】

【表9】

表 6. 3ds Max ソフトウェアから得られた錠剤の特性および錠剤の平均質量。

ブロック厚さ (MM)	空間 (MM)	錠剤寸法 (MM)			体積 (MM ³)	表面積 (MM ²)	平均質量 $\pm$ SD (MG)
		X	Y	Z			
1.5	0.0	13.50	6.55	7.13	158.93	853.81	583.15 $\pm$ 23.92
1.5	0.2	15.03	6.55	7.13	467.39	917.54	532.08 $\pm$ 53.62
1.5	0.4	16.64	6.55	7.13	470.14	929.52	529.20 $\pm$ 52.21
1.5	0.6	18.20	6.55	7.13	472.74	942.10	556.63 $\pm$ 21.20
1.5	0.8	19.80	6.55	7.13	475.38	956.15	531.94 $\pm$ 33.66
1.5	1.0	21.42	6.55	7.13	478.09	971.35	541.33 $\pm$ 40.80
1.5	1.2	23.06	6.55	7.13	480.67	986.67	534.25 $\pm$ 48.98
1.0	0.0	9.93	6.55	7.13	23.47	691.23	323.18 $\pm$ 24.26
1.0	0.2	11.52	6.55	7.13	328.96	839.98	320.56 $\pm$ 26.21
1.0	0.4	13.16	6.55	7.13	331.75	852.34	316.77 $\pm$ 21.53
1.0	0.6	14.71	6.55	7.13	334.37	864.31	326.86 $\pm$ 12.02
1.0	0.8	16.50	6.55	7.13	337.49	879.41	325.10 $\pm$ 12.67
1.0	1.0	18.01	6.55	7.13	339.90	893.50	337.29 $\pm$ 16.18
1.0	1.2	19.48	6.55	7.13	342.30	907.37	341.89 $\pm$ 19.84

【0249】

10

20

30

40

50

【表 10】

表 7. (表面積: 体積) 比 および (表面積: 平均質量) 比

ブロック厚さ (MM)	空間 (MM)	(表面積: 体積) 比	(表面積: 平均質量) 比
1.5	0.0	5.37	1.46
1.5	0.2	1.96	1.72
1.5	0.4	1.98	1.76
1.5	0.6	1.99	1.69
1.5	0.8	2.01	1.80
1.5	1.0	2.03	1.79
1.5	1.2	2.05	1.85
1.0	0.0	29.45	2.14
1.0	0.2	2.55	2.62
1.0	0.4	2.57	2.69
1.0	0.6	2.58	2.64
1.0	0.8	2.61	2.71
1.0	1.0	2.63	2.65
1.0	1.2	2.65	2.65

【0250】

結論

FDM 3Dプリンターを利用して錠剤、特にセルロース系錠剤からの薬剤放出の加速を達成することが可能であった。錠剤製剤に崩壊剤を組み込むことが可能であったが、この方法は、一般に、FDMプリント錠剤からの薬剤放出を有意に向上させなかった。しかしながら、「ギャブレット」錠剤（所定の空間をその間に有してブロックに分割された錠剤）は、崩壊および溶出試験できわめて良好な性能を示した。「ギャブレット」錠剤は、セルロースマトリックスからの即時薬剤放出を精巧に行えるようにする易破壊ポイントを有する。ブロック間の間隔を増加させると、間隔なし錠剤と比較して錠剤の（表面積／質量）比がわずかに増加するが、加速放出プロファイルのきわめて重要な原因は、溶出媒体中で錠剤の破壊を引き起こす弱ポイントである。

【0251】

さらなる実施形態

本発明は、以下の番号付き項目のいずれか一項目に従って規定し得る。

【0252】

1. 医薬組成物、栄養医薬組成物、または食品サプリメント組成物の経口投与用固形製剤であって、その固形製剤の本体（すなわちバルク）および／または表面を介して延在する1つ以上のチャンネル、好ましくは複数のチャンネルを含む固形製剤。

【0253】

2. 3Dプリント固形製剤、好適には溶融フィラメント造形（FFF）3Dプリント固形製剤である、項目1に記載の固形製剤。

【0254】

3. 1つ以上のチャンネルの存在が、前記1つ以上のチャンネルなしの均等な固形製剤と比較して固形製剤のより速い崩壊および／または溶出を促進する、項目2に記載の固形製剤。

【0255】

4. 即時放出固形製剤である、項目2～3のいずれか一項目に記載の固形製剤。

【0256】

5. 即時放出固形製剤が即時放出錠剤である、項目4に記載の固形製剤。

【0257】

6. 1つ以上のチャンネルが空隙空間を含む、項目2～5のいずれか一項目に記載の固形製剤。

【0258】

7. チャンネル（V c h a n）が固形剤の全チャンネル包含体積（V t o t）の少なくとも5%かつ最大で40%を構成する、項目2～6のいずれか一項目に記載の固形製剤。

【0259】

8. 1つ以上のチャンネルがそれぞれチャンネル断面を有し、かつチャンネル断面の最短寸法（D m i n）が0.4 mm以上かつ4.0 mm以下である、項目2～7のいずれか一項目に記載の固形製剤。

10

【0260】

9. チャンネル断面の最短寸法（D m i n）が0.6 mm以上かつ2.0 mm以下である、項目8に記載の固形製剤。

【0261】

10. 1つ以上のチャンネルが独立して管状通路またはグループである、項目8または9に記載の固形製剤。

【0262】

11. 1つ以上のチャンネル断面の形状が、円、楕円、六角形、五角形、正方形、長方形、および三角形からなる群から独立して選択され、かつ1つ以上のチャンネルが任意選択的に開口側部である、項目10に記載の固形製剤。

20

【0263】

12. 1つ以上のチャンネルの少なくとも1つが少なくとも1つの開口端部または開口側部を有する、項目10または11に記載の固形製剤。

【0264】

13. 1つ以上のチャンネルの少なくとも1つがその長さに沿って1つ以上のクロスブリッジを含む、項目12に記載の固形製剤。

【0265】

14. チャンネル内のいずれかのクロスブリッジが前記チャンネルの最短寸法をクロスブリッジする、項目13に記載の固形製剤。

【0266】

15. 複数の実質的に平行なチャンネルを含む、項目2～13のいずれか一項目に記載の固形製剤。

30

【0267】

16. 固形製剤の本体全体を介して延在する複数のダブル開口端部管状正方形断面または長方形断面チャンネルを含み、かつ前記チャンネルの断面の最短寸法が少なくとも0.4 mmである、項目2～15のいずれか一項目に記載の固形製剤。

【0268】

17. 固形製剤の本体全体の最短寸法を介して延在する複数の管状チャンネルを含む、項目2～16のいずれか一項目に記載の固形製剤。

【0269】

18. 固形製剤の本体の少なくとも一部を介して延在する複数の溝付きチャンネルを含む、項目2～17のいずれか一項目に記載の固形製剤。

40

【0270】

19. 複数の相互接続された投与サブユニットを含み、近接するサブユニットが、好適には溶出媒体との接触時に破壊されて、複数の分離された投与サブユニットを放出する1つ以上の介在する脆弱クロスリンク（たとえば、「弱ポイント」）によって相互接続される、項目2～18のいずれか一項目に記載の固形製剤。

【0271】

20. 固形製剤の本体内に10 wt %以上の担体材料含み、担体材料が少なくとも10,000の分子量を有する、項目2～19のいずれか一項目に記載の固形製剤。

50

【0272】

21. 担体材料が、標準USP定義に準拠して微溶性、難溶性、極難溶性、実質上不溶性、または不溶物の化合物である、項目20に記載の固形製剤。

【0273】

22. 30～200℃のガラス転移温度を有する、項目18～21のいずれか一項目に記載の固形製剤。

【0274】

23. 担体材料がポリマーまたはコポリマーである、項目18～22のいずれか一項目に記載の固形製剤。

【0275】

24. 担体材料が、アミン含有モノマー単位を任意選択的に含む（任意選択的にアルキル）アクリレート、メタクリレート、またはエタクリレートのポリマーまたはコポリマー、ポリビニルピロリドンまたはポリビニルピロリドン誘導体化ポリマーまたはコポリマー、およびポリアルキレングリコールまたはポリアルキレングリコール誘導体化ポリマーまたはコポリマーからなる群から選択されるポリマーまたはポリマーの混合物である、項目23に記載の固形製剤。

【0276】

25. 1.0mm⁻¹以上の「実体積に基づく表面積密度」（ d_{Asol} ）を有し、「実体積に基づく表面積密度」（ d_{Asol} ）が、式：

【数3】

$$d_{Asol} = \frac{A_{tot}}{V_{sol}}$$

（式中、

A_{tot} は、いずれの内表面および外表面も含めた固形製剤の全表面積であり、かつ
 V_{sol} は、いずれのチャンネルの体積も除いた実体積のみであり、かつ300mm³以上である）

によって定義される、項目2～24のいずれか一項目に記載の固形製剤。

【0277】

26. 項目1～25のいずれか一項目に記載の固形製剤をプリントするための固形製剤プリント装置であって、

3Dプリンターと、

固形剤をプリント可能な構築プラットフォームと、

担体材料（好適には項目23～25のいずれか一項目に記載のもの）を含む本体プリント組成物またはフィラメントと、

任意選択的に、チャンネル材料（好適には本明細書に定義される通り）を含むチャンネルプリント組成物またはフィラメントと、

3Dプリンターを制御するためのコンピューターと

を含み、

3Dプリンターが、専用固形製剤プリントソフトウェアに基づいて、かつまた任意選択的に1つ以上のデータベースに基づいて実行されるコンピューターを介して動作可能であり、コンピューターが、1つ以上のチャンネルを含む固形製剤を製造するためにプリント組成物またはフィラメントのプリンティングおよび／または押出しを含むプロセスにより、構築プラットフォームで固形製剤をプリントするように3Dプリンターを動作させるように構成され、チャンネルが、空隙空間および／またはチャンネル材料を含む、固形製剤プリント装置。

【0278】

27. 3Dプリンターが溶融フィラメント造形3次元プリンター（FFF 3Dプリンター）である、項目26に記載の固形製剤プリント装置。

【0279】

28. 項目1～25のいずれか一項目に記載の固形製剤を調製（またはプリント）するコンピュータ実装方法であって、

a) 固形剤プリント装置を提供する工程であって、装置が、

3Dプリンター（好適にはFFF 3Dプリンター）と、

固形剤をプリント可能な構築プラットフォームと、

1つ以上の追加成分（たとえば、医薬活性成分）と任意選択的に混合された担体材料を含む本体プリント（インクまたはフィラメント）組成物と、

任意選択的に、1つ以上の添加成分（たとえば、医薬活性成分）と任意選択的に混合されたチャンネル材料を含むチャンネルプリント（インクまたはフィラメント）組成物と、

専用固形製剤プリントソフトウェアに基づいて、かつまた任意選択的に1つ以上のデータベースに基づいて実行される、3Dプリンターを制御するためのコンピュータと

を含む、工程、

b) 以下：

i) 本体プリント組成物をプリントして（および／または押し出して）、固形剤の本体またはその一部を形成し、かつ

Ⅰ. 固形剤の本体内部または表面内に空隙空間のチャンネルを残すか、または

Ⅱ. チャンネルプリント組成物をプリントして（および／または押し出して）、固形剤の本体内部または表面内にチャンネル材料のチャンネルを形成するか

のいずれかを行う工程を含むコンピュータ実装プロセスにより、構築プラットフォーム上に固形製剤をプリントするようにコンピュータを介して3Dプリンターを動作させる工程、

c) 任意選択的に、1つ以上のさらなる処理工程（3Dプリンターを用いてまたは用いずに、たとえば、固形剤の被覆または他に固形剤の表面、形状もしくは性質の改変）を行う工程

を含む方法。

【0280】

29. 項目28に記載のコンピュータ実装方法によって得ることができる固形製剤。

【0281】

30. コンピュータープログラムであって、コンピュータープログラムがコンピューターで実行されると、項目28に記載のコンピュータ実装方法を実施する固形製剤プリントソフトウェアコードを含むコンピュータープログラム。

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1】

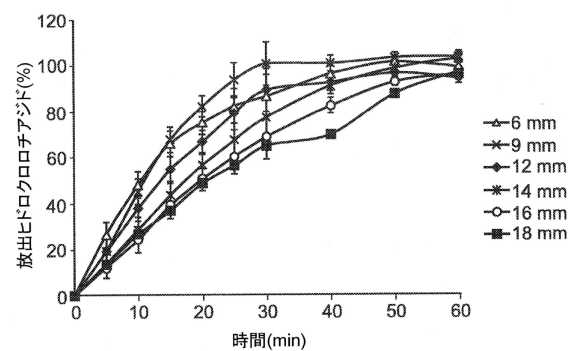
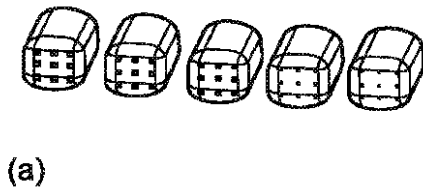


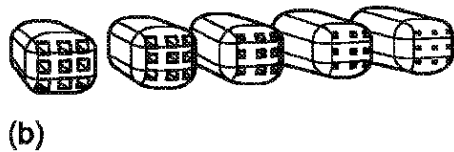
図 1

【図 2 (a)】



10

【図 2 (b)】



【図 3】

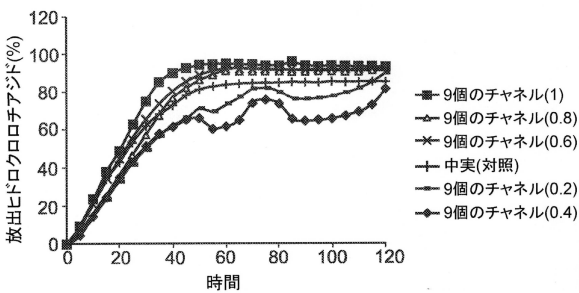


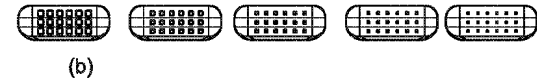
図 3

20

【図 4 (a)】



【図 4 (b)】



30

40

50

【図 5】

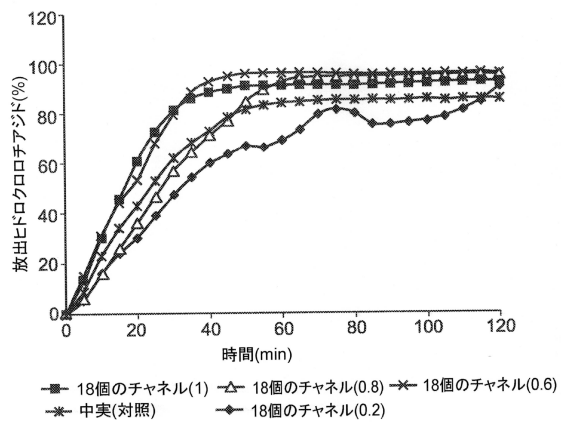


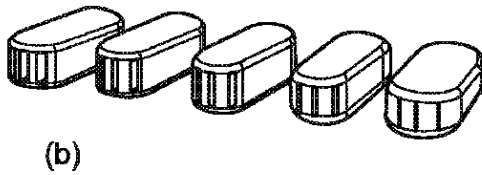
図 5

【図 6 (a)】



10

【図 6 (b)】



【図 7】

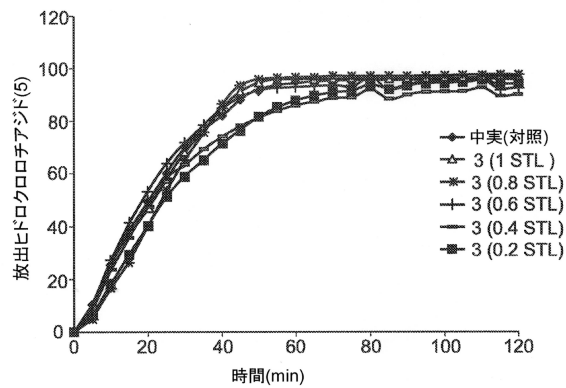


図 7

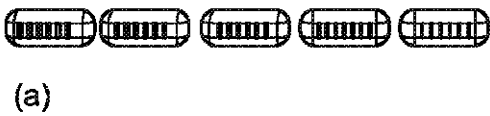
20

30

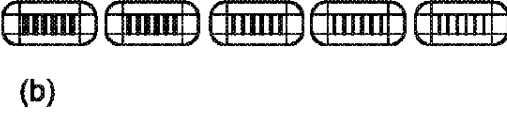
40

50

【図 8 (a) 】



【図 8 (b) 】



【図 9】

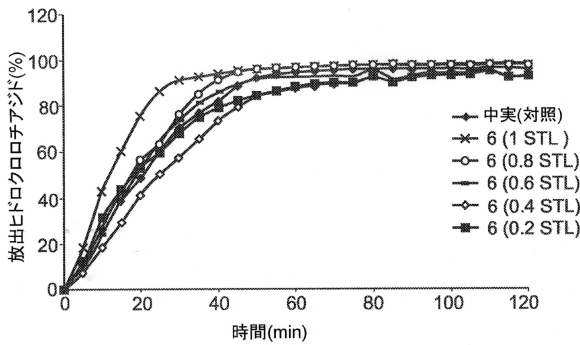
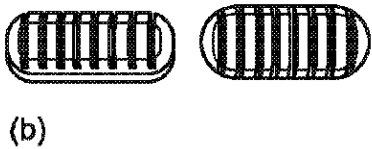


図 9

【図 10 (a) 】



【図 10 (b) 】



【図 11】

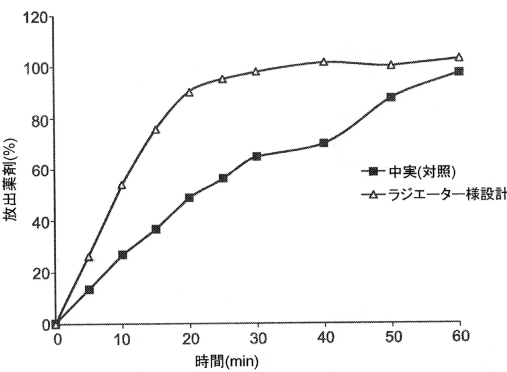


図 11

10

20

30

40

50

【図 1 2】

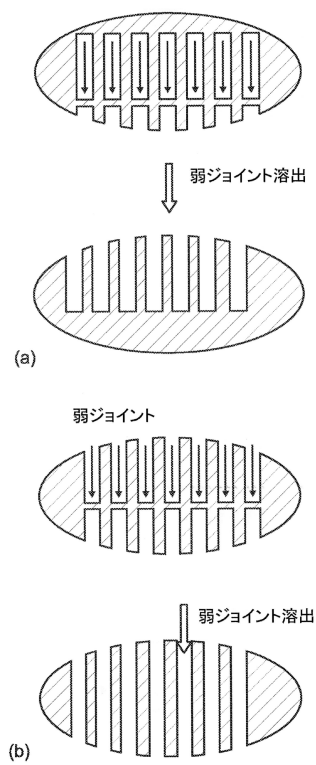


図12

【図 1 3】

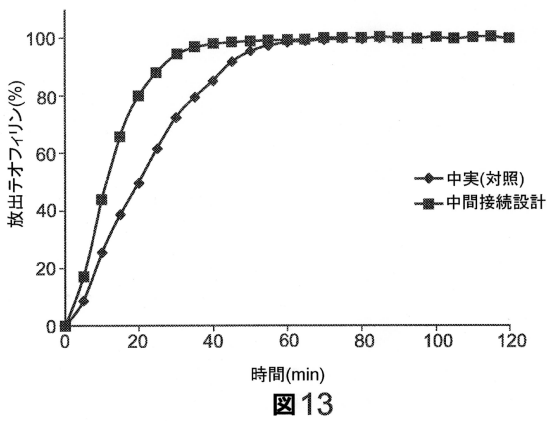


図13

【図 1 4】

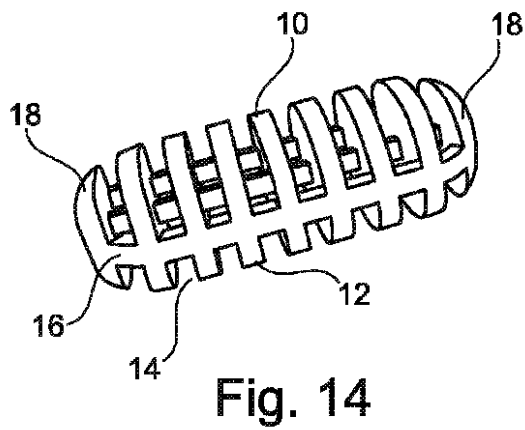


Fig. 14

【図 1 5】



Fig. 15

10

20

30

40

50

【図 16】

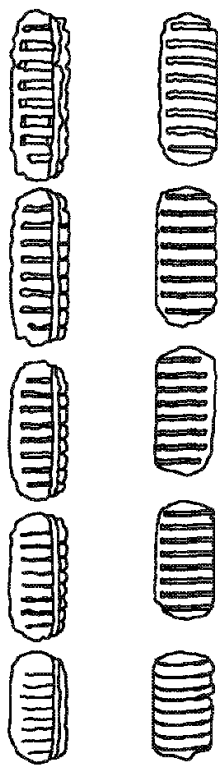


Fig. 16

【図 17】

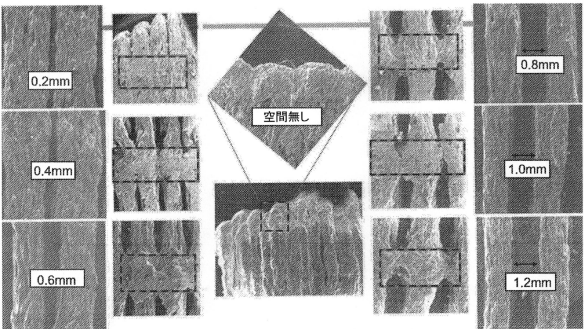


図17

【図 18】

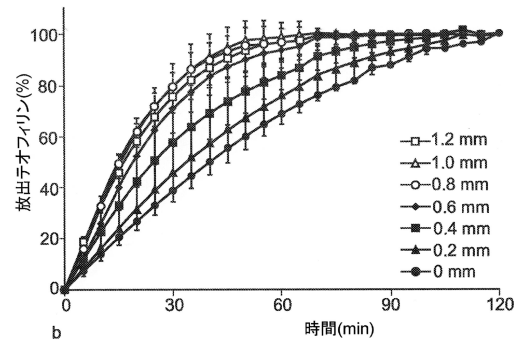
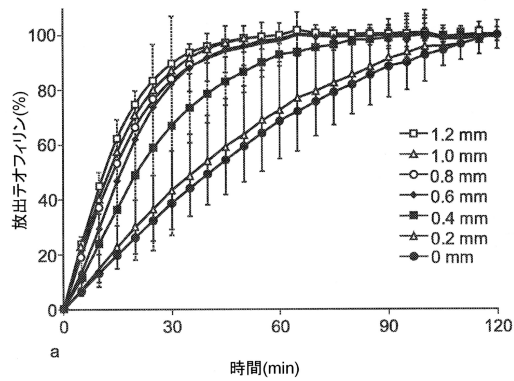


図18

【図 19】

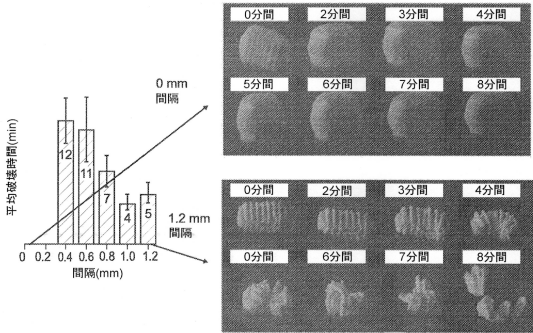


図19

10

20

30

40

50

【図 20】

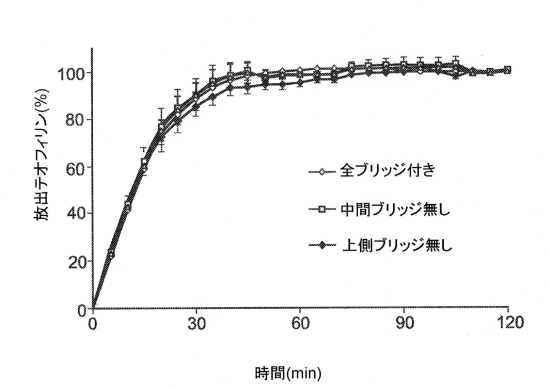


図 20

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

B 3 3 Y 30/00 (2015.01)**B 3 3 Y 30/00****B 3 3 Y 50/02 (2015.01)****B 3 3 Y 50/02****B 3 3 Y 80/00 (2015.01)****B 3 3 Y 80/00**

シャー内

審査官 梅田 隆志

(56)参考文献

特表 2 0 0 5 - 5 2 4 7 0 2 (J P , A)

米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 2 5 9 0 1 0 (U S , A 1)

中国実用新案第 2 0 4 4 2 8 4 6 0 (C N , U)

GOYANES, A. et al., International Journal of Pharmaceutics, 2014年, Vol.476, No.1-2, p.88-92.

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

A 6 1 K 9 / 2 0**A 2 3 L 3 3 / 0 0****A 6 1 K 4 7 / 3 2****A 6 1 K 4 7 / 3 4****B 2 9 C 6 4 / 1 1 8****B 3 3 Y 3 0 / 0 0****B 3 3 Y 5 0 / 0 2****B 3 3 Y 8 0 / 0 0**