

【助成 39-31】

医薬品製造用 3D プリンターに関する萌芽研究

代表研究者 名古屋市立大学 大学院薬学研究科 准教授 田上辰秋

〔研究の概要〕

3D プリンターは、産業分野においてもものづくりをする工作機械として広く知られており、近年では医療分野までその裾野を広げてきている。薬学分野(製薬業界)では、2015年に Binder jet 方式 3D プリンターで製造された錠剤(Spritam、精神薬)が米国で認可されており、新しい製造様式を活用した革新的な医薬品の誕生が期待されている。これまでに筆者は、3D プリンター錠剤に関する論文を報告し、「3D プリンターに関する医薬品のものづくり研究」を推進してきた。医薬品製造に特化した材料押し出し方式の 3D プリンターが論文報告されているものの、まだ成功・普及していないのが現状である。生産能力を改善し、精度の高い材料押し出し方式 3D プリンターの製作と、最適なプリンター条件とインク組成を予測する機械学習モデルを構築することを本研究の最終的な目的とし、これまでに得られた結果について報告する。

〔研究経過および成果〕

3D プリンターで医薬品を作製する場合、熔融したプリンターインク(熔融する前は、ポリマーフィラメント、ペースト状、粉末状などの製剤組成であり様々)を押し出す工程が非常に重要であり、どのような方式で押し出すことが適しているかについて、検討が必要であることがわかった。また筆者は、大量生産型の 3D プリンターよりはむしろ、医療従事者が医療機関で少量バッチのオーダーメイド医薬品を製造することを想定しており、生産の目的・目標によっても得られる最終的な 3D プリンターのモデルが異なるといえる。

医薬品製造用 3D プリンター(材料押し出し方式)について、押し出すためのノズルがこれまでに検討されており、ポリマーのペレットや、マイクロペレット、粉末状のポリマー・原薬を加熱熔融することのできるエクストルーダーをノズル部分に装着した 3D プリンターが各分野で開発されている。製剤分野では、二軸エクストルーダーを用いて、難溶性薬物を水溶性が

リマーに分散させた製剤技術(固体分散体という。薬物の溶解度が向上する)が検討されており、経験的に受容されやすい。また熱熔融積層方式(通称: FDM 方式)を比較してもあらかじめフィラメント状のポリマーを作製する工程を必要とせず、その点でもエクストルーダーの導入は有用である。またエクストルーダーの過程は、混合熔融の過程をリアルタイムで確認する技術(IR 測定)を導入することで、製造管理することが可能である。しかしながら、そのようなノズルは巨大であり、今回のように限られたスペースで少量スケールのもを製造することには適していない。

以上のことを踏まえるとエクストルーダーによる製剤組成の熔融・混合工程を現場で行うよりは、あらかじめカートリッジなどに製剤組成を充填し、ノズルにセットしてから加熱熔融して使用方法が、品質管理面においても有用であると考えに至った。筆者が想定するモデルに最も類似しているものとしては、チョコレート造形するタイプの 3D プリンターが比較的

いと考え(大量生産のためには、ノズルを増やすなどの工夫が必要である)、現在は、カートリッジ(シリンジ)をセットし、直接加熱して材料を押し出す方式のものを採用している。

当初の計画にも示したように、プリンターインクの特性から 3D プリンターによって意図した形状のものが造形できるかどうか予測するモデルについて構築を行っている(現在も継続中)。下図に示すように材料押し出し 3D プリンターを用いて、目的の条件のもの(錠剤)を造形する場合、非常に多くの条件設定が存在し、造形に影響する。プリンター条件では、プリンター温度、プリンター速度、層ごとの厚さ、そして押し出し量(%)を設定する必要がある。ノズル(シリンジ)からインクを押し出す工程に着目すると各温度におけるインクの粘度と押し出す力と量に影響する。

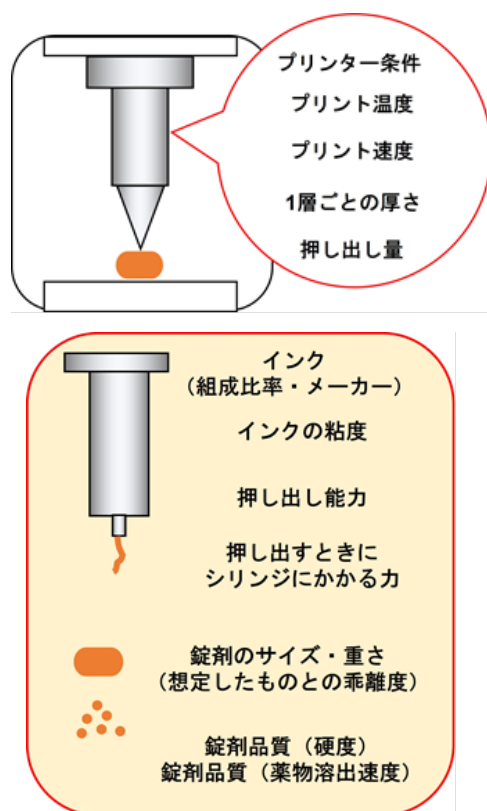


図:材料押し出し方式 3D プリンターの模式図と造形に必要となるパラメーターの例。

インクが加温により融けだしたものを射出して造形することを想定した場合、インクの溶融の程度が流動性に影響し、インクの押し出し量に影響する。低温で流動性が低いインクは、押し出し量が低く、造形できない一方、流動性が高すぎると、容易に押し出されたとしても、インクが適切に固まらないので積層されず、錠剤の形状が得られないといった結果につながる。従って複数の要因が造形に影響することから、材料押し出し方式における従来の 3D プリンティングは、実施者による試行錯誤の過程を経て最適な条件が設定される。筆者は、それぞれの製剤組成において最適な 3D プリンティング条件を試行錯誤によって探索し、それらの知見をデータベースとし、最適な 3D プリンティング条件を機械学習によるモデルにより予測するモデルを構築している。

また今回は、ゼラチンを含むチュアブルな錠剤をモデル医薬品として調製した。ある程度の弾力のあるグミ様の錠剤であるが、水分量が製剤品質に大きく影響し、錠剤の硬度や薬物放出パターンに影響することが想定された。このため、意図する硬さや体内吸収を示す最適な錠剤を調製するため、同様に機械学習による予測モデルが有用であり構築の必要がある。

予測するためにはある程度のサンプル数が必要であるため、現在、データを蓄積している過程であるが、将来は、組成を入力するだけで、最適な 3D プリンティング条件が出力されるようなウェブアプリケーションを公開したいと考えている。

最後になりましたが、本研究を遂行するにあたり、ご助力頂きました貴財団に深く感謝申し上げます。