

選択的レーザー焼結方式 3D プリンタの特性を生かした医薬品製剤設計

森本 愛優菜¹, 後藤 彩那¹, 山添 絵理子¹, 伊藤 貴章¹, 島田 泰拓^{1,2}, 田原 耕平^{1*}

Pharmaceutical Formulation Design Utilizing the Characteristics of a Selective Laser Sintering 3D Printer

Ayuna Morimoto¹, Ayana Gotoh¹, Eriko Yamazoe¹, Takaaki Ito¹, Yasuhiro Shimada^{1,2} and Kohei Tahara^{1*}

Received 2 June 2025; Accepted 3 September 2025

3D printing has emerged as a promising technology for the production of personalized medicines, enabling freeform design and on-demand manufacturing. Selective laser sintering (SLS) is a solvent-free powder bed fusion technique capable of simultaneously fabricating dosage forms and inducing drug amorphization. However, the optimization of printing parameters and the reuse of powder materials remain key challenges for pharmaceutical applications. In this study, printlets containing either acetaminophen or indomethacin were fabricated using an SLS 3D printer with Kollidon® VA64 as a thermoplastic polymeric excipient. The effects of SLS process parameters on printlet formability and drug dissolution were evaluated. The results demonstrated that printing temperature strongly influenced formability, with optimal values varying between formulations. Although the reuse of powder was not feasible due to physicochemical changes in the drug upon heat exposure, high manufacturing efficiency was achieved by maximizing the number of printlets produced per batch. Furthermore, indomethacin was successfully amorphized during the printing process, leading to a marked improvement in its dissolution behavior. These findings suggest that SLS 3D printing can serve as a one-step manufacturing platform for preparing amorphous solid dispersions and enabling flexible design of dosage forms for poorly water-soluble drugs.

Keywords: Selective laser sintering, Pharmaceutical printlets, Powder properties, Amorphous solid dispersions, Personalized medicine.

1. 緒言

3D プリンティング（3DP）は、航空宇宙、ロボット工学、電子機器、工業製品、食品産業、医療分野に至るまで、幅広い分野で活用されている積層造形技術である[1]。医薬品製造分野においては、材料を正確に分配できる 3D プリンティングの特性により、個別化された用量の薬剤や複数の医薬品有効成分を含む配合剤（ポリピル）の製造も可能となる[2–4]。さらに、各有効成分を異なる層に配置することで、時間差での放出設計も実現できる[5,6]。3D プリンティングは、高精度で自由な形状・サイズの造形物を成形可能であり、患者ごとのニーズに応じた

オーダーメイド医薬品の遠隔設計・製造・供給を支えるデジタル生産ツールとして期待されている[7–11]。たとえば、有効成分の含量を調整することで、高齢者や小児など特定患者群に最適化された個別化製剤の調製が可能となる[12,13]。なお、3D プリンティングで作製された製剤は、従来の打錠法による錠剤と区別するため、「print」と「tablet」を組み合わせた「プリントレット（printlet）」と呼ばれることがある[14]。

2015 年には、世界で初めて 3D プリンティングによる医薬品「Spritam®」が米国食品医薬品局（FDA）に承認された[15]。この製剤には、バインダージェッティング方式の 3D プリンティング技術が採用されており、液体バインダーまたは薬物溶液を粉末床上に選択的に滴下することで、粉末粒子を層ごとに結合させ、所望の造形物を製造する[16,17]。この方法で得られる造形物は高度な多孔性構造を有し、表面積の大幅な増加により、投与後の薬物の迅速な溶解および放出が可能となる[18,19]。一方で、多孔質構造に伴う機械的強度の低下や、製造後の乾燥工程による残留溶媒の除去といった課題も存在する[20]。

本研究で着目した選択的レーザー焼結（Selective Laser Sintering, SLS）方式の 3D プリンティングは、バインダー

1 岐阜薬科大学 薬物送達学大講座 製剤学研究室
(〒501-1196 岐阜市大学西 1-25-4)
Laboratory of Pharmaceutical Engineering, Gifu Pharmaceutical University
(1-25-4 Daigaku-Nishi, Gifu 501-1196, Japan)

2 株式会社パウダーアイントリジェンス
(〒501-1196 岐阜市大学西 1-25-4)
Powder Intelligence Co., Ltd
(1-25-4 Daigaku-Nishi, Gifu 501-1196, Japan)

* Corresponding Author tahara@gifu-pu.ac.jp

ジェッティング方式と同様に粉末を主原料とする粉末床融合法の一種であり、製薬分野において新たに注目されている技術である[1,2,21,22]。この方式では、レーザー照射により薬物と熱可塑性ポリマーを局所的に溶融させ、マトリックス構造を形成しながら錠剤を積層的に成形する[23]。溶融・固化（焼結）した薬物とポリマー粒子は、粒子間に強い凝集性を形成し、錠剤硬度が170 Nを上回る強固なプリントレットを作製できる。一方で、プロセス条件やポリマーの選択により、少量の水で4秒以内に崩壊する口腔内崩壊錠も作製可能で、目的に合わせて機械的強度を柔軟に調整できる[24]。また、SLS方式は応用範囲が高く、即時放出および徐放性製剤[1]、錠剤表面に点字が付され、視覚障がい者でも識別可能な点字錠剤[25]、ミニタブレット[2]など、多様な放出特性および形状の製剤が製造可能である。さらに、医薬品添加剤としてすでに認可された粉末原料をそのまま使用できる点や、無溶剤プロセスのため乾燥工程が不要であることから、3Dプリンタの中では比較的生産性の高い製造法としても期待されている[2,26,27]。

SLS方式では、粉体層における所定の造形箇所だけを、レーザーにより選択的に焼結させる。そのため、レーザーが照射されなかった部分の粉体は製品には使用されず、造形後に残ることになる。こうした未焼結の粉体は、見かけ上は使用前と変わらないように見えるが、実際には加熱環境に長時間さらされているため、物理的または化学的性質が変化している可能性がある。とくに医薬品製造においては、薬物や添加剤が熱や湿度、光に対して不安定なことも多く、再利用による品質への影響が懸念される[22]。そのため、SLS方式で残った原料粉体を再び使用できるかどうかについては、慎重な評価が必要とされているが、医薬品製造の観点から粉体の再利用に関する検討はほとんど行われていない。そこで、本研究においては、医薬品を含有した原料粉体の再利用性の可否について検討を実施した。原料の再利用が難しい可能性も踏まえ、1バッチあたりに造形可能な錠剤数を最大化することにより、造形効率の向上を図る取り組みも行った。

加えて、本研究では別の観点から、SLS技術の応用可能性についても検討を行った。SLS方式は高温下で造形を行うため、薬物の熱劣化リスクが懸念される[28]。この加熱プロセスを逆に利用し、レーザー照射によって薬物をアモルファス状態にすることで、難水溶性薬物の溶解性を高める固体分散体をワンステップで製造できる可能性も指摘されている[29]。一般に固体分散体化は難水溶性薬物の溶解性改善に有効とされるが、通常は錠剤化とは別の工程を必要とするため、製造効率の面で課題がある[30]。その点で、SLS方式のようにアモルファス化と成形を同時に実現できる技術は、製造プロセスの簡略化に資する可能性がある。本研究における二つ目のテーマとして、難水溶性薬物の製剤化におけるSLS技術の応用可能性を検討した。SLSプロセスによる固体分散体調製の可能性とそれが溶解性に与える影響を実証的に検討した。

2. 実験方法

2.1 使用物質

賦形剤としては、ビニルピロリドン／ビニルアセテート共重合体 (Kollidon[®] VA64, BASF ジャパン) を使用した。本ポリマーは熱可塑性ポリマーであり、ガラス転移温度 Tg [°C] (Glass transition temperature) は約 101°C とされている[31]。光吸収剤として黄色三二酸化鉄（癸已化成）を使用した。モデル薬物としてアセトアミノフェン（山本化学工業）およびインドメタシン（東京化成工業）を用いた。

2.2 SLS 方式 3D プリンタによる錠剤成形

処方粉体の混合に先立ち、原料粉末をあらかじめ篩別した。アセトアミノフェンは開口寸法 850 μm のふるいを、インドメタシン、Kollidon[®] VA64 (ビニルピロリドン／ビニルアセテート共重合体, Tg ≈ 101°C) および黄色三二酸化鉄は 500 μm のふるいを用いてそれぞれ篩別した。各処方に基づいて原料粉末を秤量し、乳棒および乳鉢を用いて手混合することで均一な混合粉末を調製した。アセトアミノフェン/Kollidon[®] VA64 = 5/94 および 10/89、インドメタシン/Kollidon[®] VA64 = 20/79 (いずれも w/w) の 3 種類の処方を作製し、それぞれ FA5, FA10, FI20 とした。なお、レーザー吸収剤として黄色三二酸化鉄を各処方に 1% 添加した (Table 1) [27]。

各処方の造形モデルは、3D CAD ソフトウェア (Fusion 360, バージョン 2.0.18961, Autodesk) を用いて、直径 10 mm、厚み 3.6 mm の円柱形状として設計し、STL 形式でエクスポートしたデータを 3D プリンタに転送して使用した (Fig. 1a)。

本研究で使用した SLS 方式 3D プリンタ (Sintratec Kit, Sintratec AG, Fig. 1b) は、粉末散布台、粉末床、レーザーシステムおよびリコーター（粉末スプレッダー）で構成されている (Fig. 1c, d)。造形開始前に原料粉末を造形領域に供給し、加熱された造形室内で予熱した後、設計された CAD データに基づいてレーザーが走査され、粉末層上に選択的にレーザーを照射することで粒子を溶融・固化（焼結）させた。その後、リコーターにより新たな粉末層を焼結層上に堆積（リコート）し、この工程を繰り返すことで三次元的な造形物を形成した[27]。本研究では、出力 2.3 W・波長 445 nm の青色ダイオードレーザーを搭載した本装置を用い、1バッチあたり 25錠を基本としてプリントレットを作製した (Fig. 1a～c)。主なプロセスパラメータは、印刷室内温度 ICT [°C] (Internal Chamber Temperature), 粉末表面温度 PST [°C] (Powder

Table 1 Formulation composition of printlets containing 5% or 10% acetaminophen or 20% indomethacin [w/w]

Formulation Code	Kollidon [®] VA64 [%]	Acetamino-phen [%]	Indomethacin [%]	Yellow iron oxide [%]
FA5	94	5	—	1
FA10	89	10	—	1
FI20	79	—	20	1

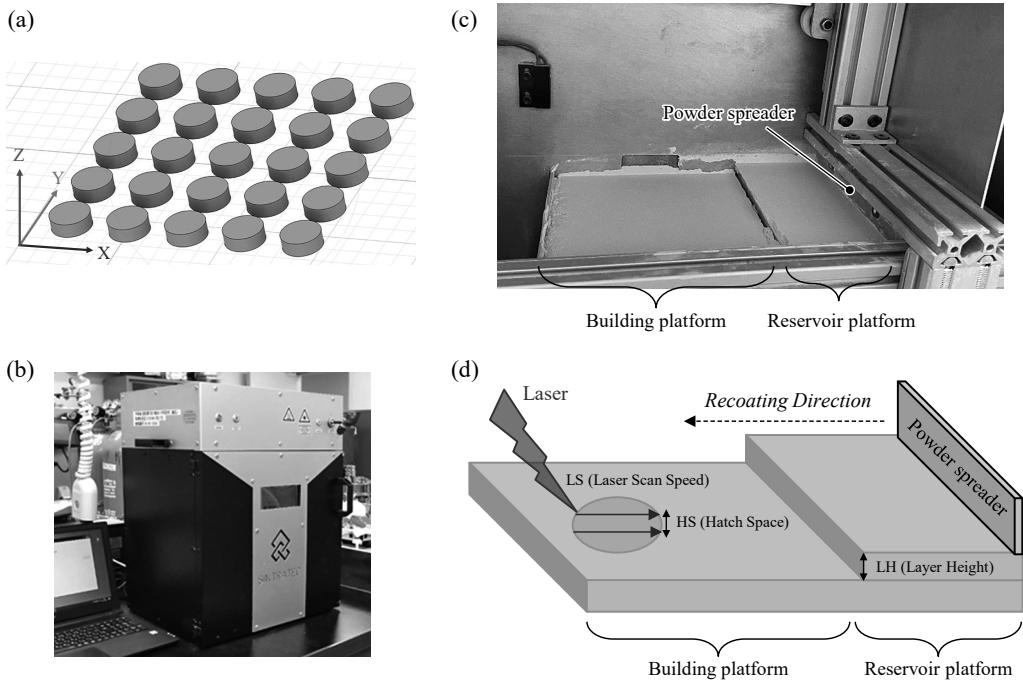


Fig. 1 Overview of the selective laser sintering (SLS) 3D printing system and process: (a) 3D CAD model of the cylindrical printlet (diameter: 10 mm, thickness: 3.6 mm) designed using Fusion 360, (b) External view of the SLS 3D printer (Sintratec Kit), (c) Internal view of the printer showing the powder spreader and powder bed, and (d) Schematic illustration of the main process parameters, including laser scan speed (LS), hatch spacing (HS), and layer height (LH)

Surface Temperature), レーザー出力 P [W] (Laser Power), レーザー走査速度 LS [mm/s] (Laser Scan Speed), 粉末層厚さ LH [mm] (Layer Height), およびハッチ間隔 HS [mm] (Hatching Space) である (Fig. 1d)。これらの条件に基づき, 以下の Eq. (1) により, 粉体 1 mm^3 あたりに照射されるエネルギー量の指標として電子レーザー密度 ELD [J/mm³] (Electron Laser Density) を算出した[29]。

$$\text{ELD} = P / (\text{LS} \times \text{LH} \times \text{HS}) \quad (1)$$

2.3 原料粉体の粉体物性評価

原料粉末の粒度分布は、レーザー回折式粒度分布測定装置 (LDSA-SPR 3500A, マイクロトラック・ベル, 焦点距離 100 mm) を用いて測定した。粉末の分散には乾式分散装置 (PD-10S) を用い, 空気圧 2.0 kgf/cm² の条件下で実施した。

粉体の流動性評価として, 粉体流動性分析装置 (FT-4, Malvern Panalytical) を用いて動的流動性試験 (Dynamic flow test) の 1 つである安定性試験 (Stability test) を実施した。この試験では, 粉体の流動に必要なエネルギーに基づき, 複数の評価指標を得ることができる。測定には, 直径 25 mm のガラス容器および直径 23.5 mm のステンレス製ブレードを使用した。測定前には, 試料の状態を均一に整えるため, コンディショニング処理を行い, その後, かさ密度 CBD [g/mL] (Conditioned Bulk Density) を測定した。なお, コンディショニング処理とは, ブレードが時計回りに回転しながらガラス容器に充填された粉体層中を穏やかに攪拌し, 余分な空気を取り除き均一に充填

された粉体層を形成する工程である[32]。本装置ではこのプロセスを通じ, 再現性のある低応力の充填状態を作り出すことで, 粉末の圧縮履歴や測定者の手技に試験結果が影響されないようにしている[33–35]。試験では, まずブレードが 100 mm/s の回転速度で反時計回りに回転しながら, 粉体中を垂直方向 (下向き) に移動する操作を 7 回繰り返し, 各回の流動エネルギー (粉体の攪拌に必要な力) を測定した[36]。ブレードがらせん状の軌道を描きながら粉体中を進む際にかかる回転トルクと垂直応力をそれぞれ測定し, これらの積分値を流動エネルギー (粉体流動に伴う総抵抗値) として定めた[34]。1 回目と 7 回目のエネルギーの比率を安定性指数 (Stability Index: SI) と定義し, SI が 0.9~1.1 の範囲であれば, 粉体は攪拌による影響を受けにくく, 流動性が安定していると判断される[36]。また, 7 回目のエネルギー値は, 基本流動性エネルギー BFE [mJ] (Basic Flowability Energy) として定義される。

次に, 同様のコンディショニング処理を行った粉体に対し, ブレードを上向きに移動させる操作を行い, 得られたエネルギー (上向きの移動にかかる流動抵抗値) をサンプル重量で除した値を比エネルギー SE [g/mJ] (Specific Energy) として算出した。SE は, 低応力環境下における粉体内部の摩擦特性を反映する指標である。

さらに, ブレードの回転速度を 100, 70, 40, 10 mm/s に低下させて流速変化試験 (Variable flow rate test) を実施し, 10 mm/s および 100 mm/s での流動エネルギー (各回転速度における粉体流動の抵抗値) の比から, 流動速度

指数 (Flow Rate Index: FRI) を算出した[34,35]。FRI が 1 に近い場合、粉体は流動速度の変化に対して安定した流動挙動を示す。

2.4 プリントレットの機械的特性評価

SLS 方式 3D プリンタによる造形完了後、造形台からプリントレットをスパーテルで慎重に回収し、表面に付着した未焼結粉末を除去した。回収したプリントレットは、シリカゲルを封入したアルミ袋に入れ、24 時間以上保存した後に各種評価に供した。

プリントレットの質量は分析天秤 (ML204T/00, メトラー・トレド) により測定した。直径 D [mm] (Diameter of tablet) および厚さ T [mm] (Thickness of tablet) は、ダイヤルシックネスゲージ (最小目盛 0.01 mm, SM-528, テクロック) を用いて測定した。錠剤の破碎荷重 F [N] (Crushing load) は、ポータブル硬度計 (PC-30, 岡田精工) を用いて測定した。

得られた F, D, T の各値を用いて、以下の Eq. (2) により引張強度 TS [MPa] (Tensile Strength) を算出した。

$$TS = 2F/(\pi DT) \quad (2)$$

なお、3D プリンタのように、錠剤が大きな機械的負荷を受けにくい少量生産の場合、引っ張り強度は 1 MPa あれば十分だとされる[37]。そこで本研究では、3D CAD での設計図 (D: 10 mm, T: 3.6 mm) に基づき、F の基準値を 60 N 以上とした。

2.5 SEM による形状観察

本研究で使用した原料粉末の粒子形状および作製したプリントレットの表面微細構造を観察するため、走査型電子顕微鏡 (SEM, JCM-7000 NeoScopeTM, 日本電子) を用いた。試料には、スパッタコーティング (DII-29010SCTR Smart Coater, 日本電子) を用いて金 (Au) コーティングを施した。

2.6 プリントレット中の薬物含量試験

プリントレット中に含有される薬物量は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC, EXTREMA HPLC System, 日本分光) により定量した。試料はプリントレットを粉碎後、各分析用の移動相に溶解させ、0.45 μm の PTFE フィルター (DISMIC[®]-13HP, 東洋漉紙) で濾過した後、HPLC に供した。

アセトアミノフェンを含む処方においては、移動相として 50 mM リン酸緩衝液 (pH 4.7) とメタノール (MeOH) を 4:1 (v/v) で混合した溶液を用いた。分析は 5C18-AR-II カラム (3.0 mm I.D. × 150 mm, ナカライトスク) に流量 1.0 mL/min, カラム温度 40°C, 注入量 10 μL の条件で行い、UV 検出器により 225 nm で測定した。

インドメタシンを含む処方では、移動相に 20 mM リン酸緩衝液 (pH 2.5) とメタノールを 3:7 (v/v) で混合した溶液を用いた。分析は 5C18-MS-II カラム (4.6 mm I.D. × 150 mm, ナカライトスク) に流量 1.0 mL/min, カラム温度 40°C, 注入量 20 μL の条件で実施し、280 nm で検出した。

2.7 結晶性評価

薬物原末、調製した混合粉末、およびプリントレットの結晶性を評価するため、粉末 X 線回折 (PXRD) および示差走査熱量分析 (DSC) を実施した。PXRD 測定には粉末 X 線回折装置 (D8 ADVANCE, Bruker AXS) を用い、 $\theta = 5\text{--}40^\circ$ の範囲で回折パターンを取得した。

DSC 測定には示差走査熱量計 (DSC 8000, PerkinElmer) を使用し、各試料約 10 mg をアルミニウムパンに封入した。昇温速度 10°C/min, 測定温度範囲 25~250°C, 窒素雰囲気下で熱挙動を測定した。

2.8 薬物溶出試験

薬物の溶出挙動を評価するため、第 18 改正日本薬局方 (JP18) に準拠したパドル法により溶出試験を実施した。試験には、溶解試験機 (NTR-6100, 富山産業) を用い、溶出媒体として蒸留水 900 mL を使用した。試験温度は $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 、回転速度は 50 rpm とした。プリントレットは水中で浮上する傾向があるため、ステンレス製の錠剤保持用シンカーに収容し、試験液中に静かに投入して沈降させた。アセトアミノフェンを含有する試料については 120 分間、インドメタシンを含有する試料については 360 分間の試験を行った。各時間点で 1 mL の試料液を採取し、0.45 μm の PTFE フィルターを用いて濾過後、HPLC により薬物濃度を定量した。

3. 実験結果および考察

3.1 SLS 方式 3D プリンタによるアセトアミノフェン錠剤成形

モデル薬物としてアセトアミノフェンを用い、SLS 方式 3D プリンタによるプリントレットの成形を検討した (Table 2)。造形条件が錠剤の成形性におよぼす影響を評価するため、各条件に対して三段階の成形判定を行った。「Fully printable」はすべてのプリントレットが欠陥なく造形されたことを示し、「Partially printable」は錠剤成形が可能であるものの、一部の層で粉体供給が不十分であるなど軽微な欠陥が見られたことを、「Unprintable」は焼結層のずれ・剥離あるいは原料粉末の固化といった重大な欠陥が生じ、成形不可能であったことを示す。

アセトアミノフェンを 5% 含有する処方 (FA5 シリーズ) において、FA5-1 の条件で成形されたプリントレットは非常に脆く、手でつまむことができないほどであった。レーザー走査速度 (LS) やハッチ間隔 (HS) を減少させた FA5-2 および FA5-3 では、錠剤硬度はやや改善したものの、焼結層のずれが観察された (Fig. 2a)。これは、レーザー照射後に熱収縮した焼結層が、上方にカールすることでリコーティングと接触し、造形中の焼結層が押し引きされて意図した位置からずれる現象である。結果として、前後の焼結層間の結合不良や位置ずれが発生する[38,39]。一方、粉末表面温度 (PST) を上昇させた FA5-3 では焼結層のずれが軽減されたため、さらに温度を上げた FA5-4 では、良好な硬度と成形性を有するプリントレットが得られた (Fig. 2b)。

成形性と PST の関係をより詳細に検討するため、アセ

Table 2 Effect of sintering process parameters on the printability of acetaminophen-containing printlets fabricated via selective laser sintering (SLS) 3D printing. The layer height was fixed at 0.1 mm

Formulation Code	Process parameters					Printability
	Powder Surface Temperature (PST, °C)	Internal Chamber Temperature (ICT, °C)	Laser Scan Speed (LS, mm/s)	Hatch Space (HS, mm)		
FA5-1	80.4	60.3	80	0.125		Unprintable
FA5-2	80.4	60.3	70	0.125		Unprintable
FA5-3	89.5	69.7	74	0.080		Unprintable
FA5-4	100.2	80.0	80	0.125		Fully printable
FA10-1	90.0	70.2	80	0.125		Unprintable
FA10-2	95.4	75.1	80	0.125		Fully printable
FA10-3	100.2	80.0	80	0.125		Partially printable
FA10-4	105.0	85.0	80	0.125		Unprintable

“Fully printable” indicates that all printlets in the batch were fabricated without defects. “Partially printable” refers to successful printing with minor issues such as insufficient powder supply in some layers. “Unprintable” means printing failed due to major defects such as layer shifting, delamination, or powder solidification.

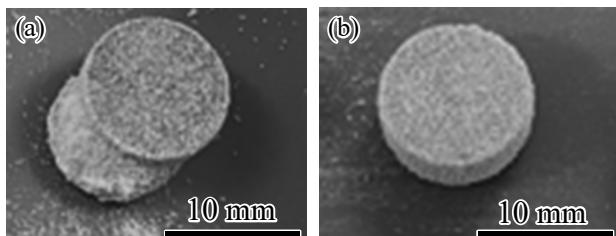


Fig. 2 Images of acetaminophen-containing printlets (formulation FA5 series, 5% w/w): (a) Printlet fabricated under the FA5-3 condition exhibiting visible layer shifting during sintering, (b) Printlet fabricated under the FA5-4 condition showing good printability and mechanical integrity

トアミノフェン含量を10%に増加させた処方において、PST条件を変化させたFA10-1～FA10-4を作製し、そのほかの印刷条件($LS = 80 \text{ mm/s}$, $HS = 0.125 \text{ mm}$, $LH = 0.1 \text{ mm}$)はFA5-4と同一とした。結果、最適な成形性が得られたのはFA10-2であった。これより低温条件(FA10-1)では、焼結層がカールしリコーターとの接触によってずれが生じ、層間結合が妨げられた。先行研究においても、PSTが低すぎるとレーザー照射により焼結層が反り返り、リコート時にリコーターと干渉することが報告されている[38,39]。低いPST下では粉末が十分に予熱されていないため、レーザー照射の局所的かつ急激な加熱により、焼結層と未焼結層との間に大きな熱勾配が発生することに起因すると考えられる。この熱勾配により、レーザー照射後に焼結層が急速に冷却されて収縮し、これがカール(反り)現象を引き起こす。結果として、焼結層がリコーターと接触・干渉し、造形中の層ずれや層間結合不良が発生すると考えられている[39,40]。

一方で、高温条件(FA10-3およびFA10-4)では、粉末の過度な加熱により未照射部まで凝集・硬化し、粉末供給の不均一化やリコート不能といった現象が生じた。これは、過剰加熱により粉末全体がブロック状に固化することが原因と考えられる[21,40]。

以上の結果から、印刷温度(PST)は錠剤成形性に大きく影響を与える要因であることが示された。成形性の向上は、賦形剤であるKollidon® VA64が熱可塑性非晶質ポリマーであることと密接に関係していると考えられる。一般にこの種のポリマーは、ガラス転移温度(T_g)以上で粘性が増し、焼結が促進される。Kollidon® VA64の T_g は約101°Cとされているが、アセトアミノフェンとの混合により T_g は低下することが報告されており[41]、これはアセトアミノフェンの可塑化作用によるものと考えられる。このことから、アセトアミノフェンの含量に応じて、最適なPSTが異なる可能性が示唆された[21,38–41]。

3.2 医薬品原料粉体の再利用性の評価と印刷効率化の検討

SLS方式では、粉体層のうちレーザー照射によって焼結されるのは一部に限られるため、造形に使用されない未照射粉体が多く残存し、原料ロスが問題となる。しかし、加熱を繰り返すことで、原料の熱劣化や粒子のサイズ・形状の変化が生じる可能性があり、SLS方式における粉体の再利用には多くの課題が伴う。特に医薬品分野では、再利用に関する報告はきわめて少ない[21]。そこで本研究では、アセトアミノフェンを10%含有する処方を用い、SLS造形前後における粉体特性の変化および再利用可能性を検討した。

まず、プリントレット造形後に残存した原料粉体(以下、リサイクル粉体)を回収し、未使用粉体との比較のために、レーザー回折式粒度分布測定およびSEMによる形態観察、FT-4による動的流動性評価を実施した(Table 3, Fig. 3)。

原料粉末の粒度分布測定結果より、アセトアミノフェンとKollidon® VA64の D_{50} 値はそれぞれ20.2 μm, 46.0 μmであり、文献値と近いことが確認された(Fig. 3a)[27,42]。混合粉末に関しては、未使用粉体と比較してリサイクル粉体の粒度分布には明確な変化は見られなかった(Fig. 3b)。さらに、SEM画像においても、未使用粉体とリサイクル粉体の粒子形状には大きな違いが見られなかった(Fig. 3c)。

Table 3 Flowability parameters of the physical mixture used in FA10 formulation, measured before and after selective laser sintering (SLS) 3D printing using a dynamic powder flow tester (FT4). Data are presented as mean \pm SD ($n = 3$)

	Basic Energy Flowability (BFE, mJ)	Stability Index (SI)	Flow rate index (FRI)	Specific Energy (SE, mJ/g)	Conditioned Bulk Density (CBD, g/mL)
Unprocessed powder	146.7 \pm 5.4	0.89 \pm 0.01	1.15 \pm 0.03	4.34 \pm 0.12	0.433 \pm 0.003
Recycled powder	123.0 \pm 10.4	0.96 \pm 0.05	1.14 \pm 0.06	4.03 \pm 0.10	0.399 \pm 0.002

“Unprocessed powder” refers to the fresh physical mixture prior to printing, and “recycled powder” refers to the powder collected after printing.

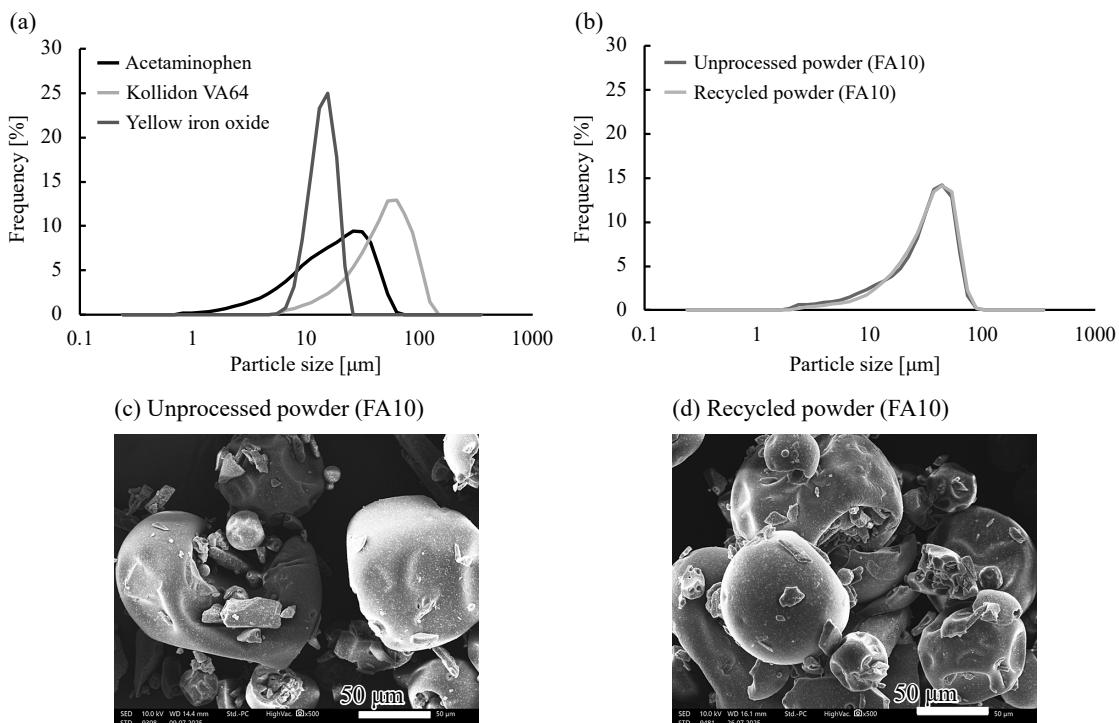


Fig. 3 Evaluation of physical mixtures (FA10 formulation) before and after selective laser sintering (SLS) 3D printing. (a, b) Particle size distributions of powder samples measured by laser diffraction. (a) Individual original powders of acetaminophen, Kollidon® VA64, and yellow iron oxide. (b) Physical mixtures of the FA10 formulation before and after SLS 3D printing. The plots represent mean values ($n = 3$). (c, d) SEM images of the powder surfaces: (c) unprocessed powder and (d) recycled powder. “Unprocessed powder” refers to the fresh physical mixture prior to printing, and “recycled powder” refers to the powder collected after printing

3c, d)。また、両サンプルのSEM画像中にアセトアミノフェンと思われる斜方状粒子が確認されたことから、SLS造形後も薬物の熱分解は生じていないと考えられた。FT-4による測定の結果、未使用粉体とリサイクル粉体の流動性指標（BFE, SI, FRI）および粒度分布には大きな差は見られなかった。ただし、SEについてはリサイクル粉体の値がわずかに低下する傾向を示した。これは、リサイクル粉体が高温環境下に長時間曝露されたことで、粒子表面に何らかの変化が生じた可能性を示唆するが、SEの変化が直接的に粒子間摩擦の低下を意味するとは限らず、因果関係は明確ではない。

一方、リサイクル粉体を用いて再度プリントレットの造形を試みたところ、リコート操作の初期段階において粉体が固化し、層形成ができず、造形は不可能であった。未照射領域であっても、SLS造形中は粉体が造形室内の高温環境に曝露されており、熱的ストレスを受けていた

と考えられる。これにより、加熱条件下での粉体流動性や熱応答性に変化が生じ、粉体供給が阻害された可能性がある。

この仮説を検証するため、未使用粉体およびリサイクル粉体についてDSCによる熱分析を実施し、その結果をFig. 4に示した。いずれのサンプルにおいてもアセトアミノフェンの融点付近（約168°C）に吸熱ピークが観察されたが、未使用粉体ではピーク面積が195.8 J/gであったのに対し、リサイクル粉体では53.2 J/gにまで減少していた。これは、リサイクル粉体中のアセトアミノフェンが部分的に非晶質化しており、結晶性が低下していることを示唆している。造形時に照射されたレーザー光は粉体層内で乱反射するため、未照射部の粉体であっても間接的な熱影響を受けたと推察される。

以上の結果から、粉体の流動性や粒度分布といったマクロな物性に顕著な変化は見られなかったものの、薬物の

結晶性低下を含むミクロな物性変化により、SLS 造形に必要な粉体挙動が損なわれていた可能性が高い。したがって、本研究で用いたアセトアミノフェンおよびKollidon® VA64 の組み合わせ、および本造形条件においては、原料粉体の再利用は困難であることが明らかとなった。一方で、薬物や添加剤の熱安定性、混合状態、造形条件によっては再利用が可能となる組み合わせも考えられ、今後の検討が望まれる。

再利用が困難な系（アセトアミノフェンおよびKollidon® VA64 を含む処方）においては、造形1回あたりの製造

効率を最大化することが重要である。そこで本研究では、1 バッチあたりに造形可能なプリントレットの数を増加させ、造形効率の向上を図る検討を行った。具体的には、X-Y 平面上に直径 10 mm の円柱形プリントレットを 42 個配置し、Z 方向には高さ 10 mm ごとに 3 層（Z = 10～30 mm）を積層させることで、合計 126 個のプリントレットを一括造形した（Fig. 5a）。なお、錠剤調製にはアセトアミノフェンを 10% 含有する处方を用いた。

造形後に得られた各プリントレットについて、質量および錠剤硬度、薬物含有率、表面形態（SEM 観察）、ならびに溶出挙動を評価した（Table 4, Fig. 5b～e）。その結果、各層間および全体を通じて、プリントレットの物理的性質や薬物含量に明確な差は認められず、いずれのプ

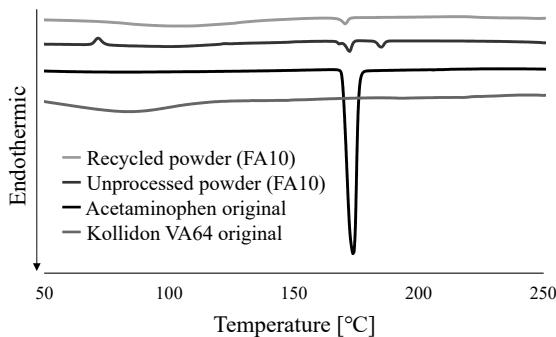


Fig. 4 Differential scanning calorimetry (DSC) thermograms of powder samples: unprocessed acetaminophen, unprocessed Kollidon® VA64, and physical mixtures of the FA10 formulation before (unprocessed powder) and after (recycled powder) selective laser sintering (SLS) 3D printing

Table 4 Physical properties and drug content of acetaminophen-containing printlets (formulation FA10) fabricated using different Z-plane positions ($Z = 10\text{--}30$) in selective laser sintering (SLS) 3D printing. Data are presented as mean \pm SD (printlet mass: $n = 42$, printlet hardness: $n = 10$, drug content: $n = 3$)

Z-plane position	Printlet mass [g]	Printlet hardness [N]	Drug content [% of theoretical]
$Z = 30$	0.2622 ± 0.0222	138 ± 33	102.1 ± 5.43
$Z = 20$	0.2594 ± 0.0200	140 ± 22	101.5 ± 3.77
$Z = 10$	0.2654 ± 0.0202	134 ± 33	98.97 ± 2.83

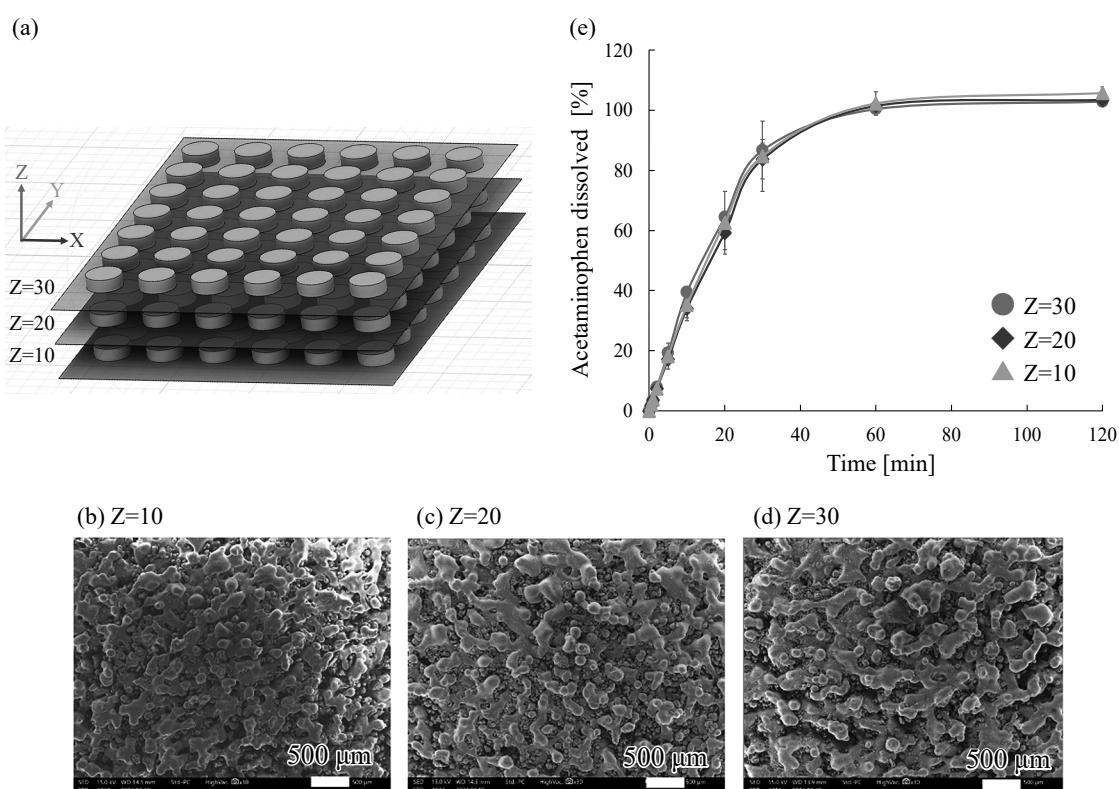


Fig. 5 Evaluation of printlets (formulation FA10) fabricated at different Z-plane heights using selective laser sintering (SLS) 3D printing. (a) 3D CAD model used for stacked fabrication with three layers ($Z = 10, 20$, and 30 mm), enabling the production of 126 printlets per batch. (b-d) SEM images of the printlet surfaces obtained from $Z = 10$ mm (b), $Z = 20$ mm (c), and $Z = 30$ mm (d). (e) Cumulative drug dissolution profiles of representative printlets from each Z-plane (mean \pm SD, $n = 3$)

リントレットにおいても目標値である 60 N を大きく上回る錠剤硬度が確認された (Table 4)。また、SEM 画像からも層による明確な形態差は観察されなかった (Fig. 5b ~d)。さらに、溶出試験においてもすべてのプリントレットが同様の溶出プロファイルを示し、造形位置によるばらつきは見られなかった (Fig. 5e)。

以上の結果から、SLS 方式においては、造形領域を最大限活用することで、一括で最大 126 個の均質なプリントレットを成形可能であることが示された。本手法は、再利用が困難な粉体系における製造効率の向上に有効なアプローチとなると考えられる。

3.3 SLS 方式 3D プリンタによる難水溶性薬物（インドメタシン）の錠剤設計と溶解性改善

前節では、造形後のプリントレット中で薬物の結晶性が低下する現象が確認された。これは一見すると望ましくない変化にも見えるが、難水溶性薬物に対してはアモルファス化が溶解性を大きく改善する有効な手法である。そこで本研究では、SLS 方式における熱処理効果を積極的に活用し、薬物のアモルファス化をワンステップで実現することにより、難水溶性薬物の溶出性を改善することを目的とした。

難水溶性薬物のモデルとして、インドメタシン (IND) を 20% 含有するプリントレットの調製を試みた。予備検討の結果、粉末表面温度 (PST) および印刷室内温度 (ICT) の最適組み合わせは、それぞれ 110.4°C および 90.3°C であった。

続いて、プリントレットの物理的性状とプロセス条件との関係を検討するため、一定の温度条件 (PST/ICT = 110.4/90.3°C) 下で、レーザー走査速度 (LS) および粉体層厚さ (LH) を段階的に変更して造形を行った (Table 5)。その結果、LS または LH を小さくする、すなわち電子レーザー密度 (ELD) を高めることで、プリントレットの質量、厚み、硬度はいずれも増加する傾向が認められた。

具体的には、FI20-1 ではもっとも低い ELD 条件であり、プリントレットの質量 (0.2553 g)、厚み (5.14 mm)、硬度 (52.5 N) ともにもっとも小さい値を示した。FI20-2 では FI20-1 よりも LS を低下させたことで硬度が約 20 N 上昇し (73.7 N)，基準値の 60 N を超える結果となった。さらに、LH を減少させた FI20-3 および FI20-4 では、質量および厚みが増加し、硬度もそれぞれ 74.4 N、75.5 N

と安定して高い値を示した。もっとも高い ELD である FI20-5 では、焼結がもっとも進行したと考えられ、硬度は 114.4 N に達した。これらの結果は、LS が小さいほどレーザーの照射時間が長くなり、また LH が薄いほどエネルギーが粉体層全体により均一に伝達されることで、粒子間の焼結が促進されるためと考えられる[21]。なお、以後の検討では、硬度が基準値 (60 N) を上回った FI20-2 から FI20-5 のプリントレットを対象として評価を行った。

次に、得られたプリントレット中のインドメタシンの結晶状態を、PXRD および DSC により評価した。PXRD では、物理混合物中においてインドメタシン由来の明瞭な回折ピークが観察されたのに対し、すべてのプリントレットではこれらのピークが消失し、アモルファス化を示唆するハローパターンが確認された (Fig. 6a)。データは示していないが、DSC においても、物理混合物ではインドメタシンの融解ピーク (約 138°C, ピーク面積 48.4 J/g) が確認された一方、プリントレットでは明確な吸熱ピークは認められず、結晶性の消失が裏付けられた。

Fig. 6b に示す溶出試験の結果からは、すべてのプリントレット (FI20-2～FI20-5) において、インドメタシン原末および物理混合物と比較して溶出性の改善が認められた。これは、レーザー照射によりインドメタシンがアモルファス状態となったことが、溶解性の向上に寄与したためと考えられる。一方、アモルファス化が確認されたにもかかわらず、FI20-5 はほかのプリントレット (FI20-2～FI20-4) と比較して溶出性が低く、かつばらつきも大きい傾向が見られた。これは、もっとも高い電子レーザー密度条件 (ELD = 2.6 J/mm³) により、薬物や基剤の局所的な熱変性や過度の焼結が生じ、溶出挙動に悪影響を与えた可能性がある。また、FI20-2～FI20-4 は溶出曲線に大きな差異はなく、いずれも原末と比較して溶出性が向上していることから、適度な電子レーザー密度の制御が製剤の溶出挙動にとって重要であることが示唆された。

以上の結果から、SLS 方式は難水溶性薬物を含む製剤において、造形中に薬物のアモルファス化を実現し、そのまま製剤化できるワンステップアモルファス化技術として有望であることが示された。さらに、薬物の前処理や溶媒を用いた工程を必要としない点からも、製造効率の向上およびプロセスの簡略化に貢献できる可能性がある。

Table 5 Physical properties of indomethacin-containing printlets (formulation FI20) fabricated under various sintering process conditions using selective laser sintering (SLS) 3D printing. All samples were fully printable. Data are presented as mean±SD (printlet mass and thickness: n = 25, printlet hardness: n = 10)

Formulation Code	Process parameters			Printlet Mass [g]	Printlet Thickness [mm]	Printlet Hardness [N]
	Laser scan speed (LS, mm/s)	Layer height (LH, mm)	Electron Laser Density (ELD, J/mm ³)			
FI20-1	72	0.2	1.3	0.2553±0.0162	5.142±0.237	52.5±11.5
FI20-2	60	0.2	1.5	0.2836±0.0220	5.527±0.291	73.7±17.0
FI20-3	72	0.15	1.7	0.3089±0.0266	5.842±0.352	74.4±20.9
FI20-4	60	0.15	2.0	0.3146±0.0338	5.844±0.342	75.5±15.8
FI20-5	72	0.1	2.6	0.3666±0.0409	6.703±0.578	114.4±32.7

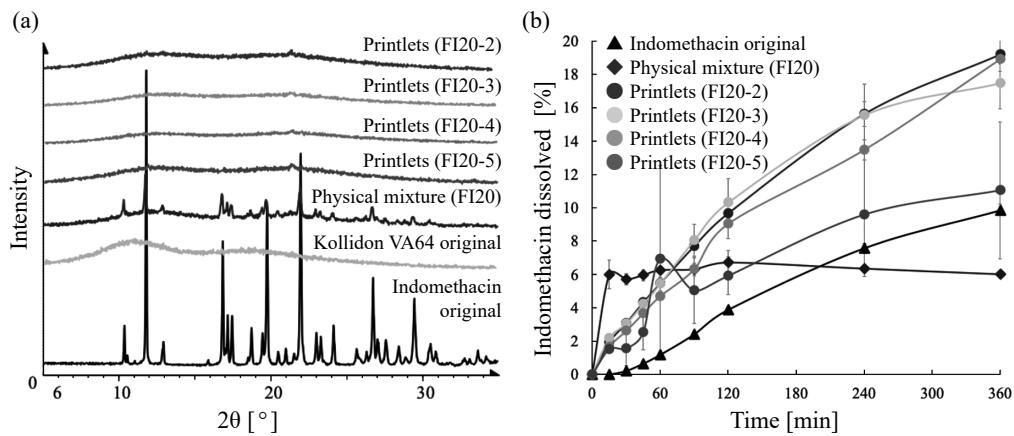


Fig. 6 Evaluation of drug crystallinity and dissolution behavior of indomethacin-containing printlets (formulation FI20). (a) Powder X-ray diffraction (PXRD) patterns of indomethacin, Kollidon® VA64, physical mixture (FI20), and printlets fabricated under the FI20-2, FI20-3, FI20-4, and FI20-5 conditions. (b) Drug dissolution profiles of indomethacin, the physical mixture (FI20), and printlets fabricated under the FI20-2, FI20-3, FI20-4, and FI20-5 conditions (mean±SD, n = 3)

4. 結 言

本研究では、選択的レーザー焼結 (SLS) 方式の 3D プリンティング技術を用いて、医薬品用プリントレットの製造に関する基礎的検討を行った。SLS 方式は、従来の打錠と同様の粉末材料を使用可能であり、溶媒を使用しない造形が可能なことから、固体製剤の新たな製造法として注目されている。

まず、熱可塑性ポリマーである Kollidon® VA64 とアセトアミノフェンの組み合わせを用いて、プリントレットの成形性に対する造形温度やプロセスパラメータの影響を検討した。その結果、適切な粉末表面温度は成形性に大きく影響し、ポリマーのガラス転移温度および薬物含量を考慮した温度制御が重要であることが示唆された。また、粉体の再利用は困難であったが、1 パッチあたりの造形数を最大化することで、製造効率の向上が可能であることも明らかとなった。

さらに、SLS 方式特有の熱プロセスを活用し、造形中に薬物を非晶質化することで、難水溶性薬物であるインドメタシンの溶解性改善を実現した。DSC および PXRD によってアモルファス化が確認され、プリントレット中の薬物は原薬や物理混合物と比較して高い溶出性を示した。

以上の結果より、SLS 方式は、製剤設計の自由度を高めるとともに、製造工程中に薬物のアモルファス化を達成可能な新しい製剤製造技術であることが示された。本技術は、今後、個別化医療や難溶性薬物の製剤化において有用な製造プラットフォームとしての応用が期待される。

[謝辞] 本研究は、JSPS 科研費（課題番号：JP23K06282）、知の拠点あいち重点研究プロジェクト第 III 期、ならびに粉体工学情報センターの研究助成を受けて実施されました。本研究に関連して、開示すべき利益相反はありません。

Nomenclature

Tg	: Glass transition temperature	[°C]	F	: Crushing load	[N]
ICT	: Internal Chamber Temperature	[°C]	TS	: Tensile Strength	[MPa]
PST	: Powder Surface Temperature	[°C]		Subscript	
P	: Laser Power	[W]	3DP	: 3-Dimensional Printing	
LS	: Laser Scan Speed	[mm/s]	SLS	: Selective Laser Sintering	
LH	: Layer Height	[mm]	LDSA	: Laser Diffraction Spray Analyzer	
HS	: Hatching Space	[mm]	SI	: Stability Index	
ELD	: Electron Laser Density	[J/mm ³]	FRI	: Flow Rate Index	
CBD	: Conditioned Bulk Density	[g/mL]	SEM	: Scanning electron microscope	
BFE	: Basic Flowability Energy	[mJ]	HPLC	: High performance liquid chromatography	
SE	: Specific Energy	[mJ/g]	PXRD	: Powder X-ray diffraction	
D	: Diameter of tablet	[mm]	DSC	: Differential scanning calorimetry	
T	: Thickness of tablet	[mm]			

References

- [1] F. Fina, A. Goyanes, S. Gaisford, A. W. Basit, Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines, *Int. J. Pharm.* 529 (2017) 285–293.
- [2] A. Awad, F. Fina, S. J. Trenfield, P. Patel, A. Goyanes, S. Gaisford, A. W. Basit, 3D printed pellets (Miniprintlets): A novel, multi-drug, controlled release platform technology, *Pharmaceutics* 11 (2019).
- [3] B. Arafat, N. Qinna, M. Cieszynska, R. T. Forbes, M. A. Alhnan, Tailored on demand anti-coagulant dosing, An in vitro and in vivo evaluation of 3D printed purpose-designed oral dosage forms, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 128 (2018) 282–289.
- [4] A. Maroni, A. Melocchi, F. Parietti, A. Foppoli, L. Zema, A. Gazzaniga, 3D printed multi-compartment capsular devices for two-pulse oral drug delivery, *J. Control. Release* 268 (2017) 10–18.
- [5] G. Verstraete, A. Samaro, W. Grymonpré, V. Vanhoorne, B. Van Snick, M. N. Boone, T. Hellemans, L. Van Hoorebeke, J. P. Remon, C. Vervaet, 3D printing of high drug loaded dosage forms using thermoplastic polyurethanes, *Int. J. Pharm.* 536 (2018) 318–325.
- [6] T. C. Okwuosa, B. C. Pereira, B. Arafat, M. Cieszynska, A. Isreb, M. A. Alhnan, Fabricating a shell-core delayed release tablet using dual FDM 3D printing for patient-centred therapy, *Pharm. Res.* 34 (2017) 427–437.
- [7] J. Fu, X. Yu, Y. Jin, 3D printing of vaginal rings with personalized shapes for controlled release of progesterone, *Int. J. Pharm.* 539 (2018) 75–82.
- [8] A. Goyanes, M. Scarpa, M. Kamlow, S. Gaisford, A. W. Basit, M. Orlu, Patient acceptability of 3D printed medicines, *Int. J. Pharm.* 530 (2017) 71–78.
- [9] V. M. Vaz, L. Kumar, 3D printing as a promising tool in personalized medicine, *AAPS PharmSciTech* 22 (2021) 49.
- [10] M. Trivedi, J. Jee, S. Silva, C. Blomgren, V. M. Pontinha, D. L. Dixon, B. Van Tassel, M. J. Bortner, C. Williams, E. Gilmer, A. P. Haring, J. Halper, B. N. Johnson, Z. Kong, M. S. Halquist, P. F. Rocheleau, T. E. Long, T. Roper, D. S. Wijesinghe, Additive manufacturing of pharmaceuticals for precision medicine applications: A review of the promises and perils in implementation, *Addit. Manuf.* 23 (2018) 319–328.
- [11] B. Arafat, M. Wojsz, A. Isreb, R. T. Forbes, M. Isreb, W. Ahmed, T. Arafat, M. A. Alhnan, Tablet fragmentation without a disintegrant: A novel design approach for accelerating disintegration and drug release from 3D printed cellulosic tablets, *Eur. J. Pharm. Sci.* 118 (2018) 191–199.
- [12] A. Goyanes, C. M. Madla, A. Umerji, G. Duran Pineiro, J. M. Giraldez Montero, M. J. Lamas Diaz, M. Gonzalez Barcia, F. Taherlali, P. Sanchez-Pintos, M. L. Couce, S. Gaisford, A. W. Basit, Automated therapy preparation of isoleucine formulations using 3D printing for the treatment of MSUD: First single-centre, prospective, crossover study in patients, *Int. J. Pharm.* 567 (2019) 118497.
- [13] K. Tahara, Pharmaceutical formulation and manufacturing using particle/powder technology for personalized medicines, *Adv. Powder Technol.* 31 (2020) 387–392.
- [14] A. Awad, F. Fina, A. Goyanes, S. Gaisford, A. W. Basit, 3D printing: Principles and pharmaceutical applications of selective laser sintering, *Int. J. Pharm.* 586 (2020) 119594.
- [15] L. K. Prasad, H. Smyth, 3D printing technologies for drug delivery: A review, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 42 (2016) 1019–1031.
- [16] S. Infanger, A. Haemmerli, S. Iliev, A. Baier, E. Stoyanov, J. Quodbach, Powder bed 3D-printing of highly loaded drug delivery devices with hydroxypropyl cellulose as solid binder, *Int. J. Pharm.* 555 (2019) 198–206.
- [17] Z. Wang, X. Han, R. Chen, J. Li, J. Gao, H. Zhang, N. Liu, X. Gao, A. Zheng, Innovative color jet 3D printing of levetiracetam personalized paediatric preparations, *Asian J. Pharm. Sci.* 16 (2021) 374–386.
- [18] S. Qi, D. Craig, Recent developments in micro- and nanofabrication techniques for the preparation of amorphous pharmaceutical dosage forms, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 100 (2016) 67–84.
- [19] K. Shi, D. K. Tan, A. Nokhodchi, M. Maniruzzaman, Drop-on-powder 3D printing of tablets with an anti-cancer drug, 5-fluorouracil, *Pharmaceutics* 11 (2019).
- [20] K. Vithani, A. Goyanes, V. Jannin, A. W. Basit, S. Gaisford, B. J. Boyd, An overview of 3D printing technologies for soft materials and potential opportunities for lipid-based drug delivery systems, *Pharm. Res.* 36 (2019).
- [21] Y. A. Gueche, N. M. Sanchez-Ballester, S. Cailleaux, B. Bataille, I. Soulairol, Selective laser sintering (SLS), a new chapter in the production of solid oral forms (SOFs) by 3D printing, *Pharmaceutics* 13 (2021).
- [22] N. A. Charoo, S. F. Barakh Ali, E. M. Mohamed, M. A. Kuttolamadom, T. Ozkan, M. A. Khan, Z. Rahman, Selective laser sintering 3D printing—an overview of the technology and pharmaceutical applications, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 46 (2020) 869–877.
- [23] A. Mazzoli, Selective laser sintering in biomedical engineering, *Med. Biol. Eng. Comput.* 51 (2013) 245–256.
- [24] F. Fina, C. M. Madla, A. Goyanes, J. Zhang, S. Gaisford, A. W. Basit, Fabricating 3D printed orally disintegrating printlets using selective laser sintering, *Int. J. Pharm.* 541 (2018) 101–107.
- [25] A. Awad, A. Yao, S. J. Trenfield, A. Goyanes, S. Gaisford, A. W. Basit, 3D printed tablets (Printlets) with braille and moon patterns for visually impaired patients, *Pharmaceutics* 12 (2020).
- [26] F. Fina, A. Goyanes, C. M. Madla, A. Awad, S. J. Trenfield, J. M. Kuek, P. Patel, S. Gaisford, A. W. Basit, 3D printing of drug-loaded gyroid lattices using selective laser sintering, *Int. J. Pharm.* 547 (2018) 44–52.
- [27] A. Gotoh, E. Yamazoe, T. Ito, Y. Koide, M. Yamada, Y. Shimada, K. Tahara, Effects of excipient properties on pharmaceutical printlet fabrication via selective laser sintering 3D printing, *Adv. Powder Technol.* 35 (2024).
- [28] E. Tikhomirov, V. Levine, M. Åhlén, N. D. Gallo, M. Strømme, T. Kipping, J. Quodbach, J. Lindh, Impact of polymer chemistry on critical quality attributes of selective laser sintering 3D printed solid oral dosage forms, *Int. J. Pharm.* 6 (2023).
- [29] D. A. Davis Jr., R. Thakkar, Y. Su, R. O. Williams 3rd, M. Maniruzzaman, Selective laser sintering 3-dimensional printing as a single step process to prepare amorphous solid dispersion dosage forms for improved solubility and dissolution rate, *J. Pharm. Sci.* 110 (2021) 1432–1443.
- [30] S. Huang, C. Mao, R. O. Williams, C. Yang, Solubility advantage (and disadvantage) of pharmaceutical amorphous solid dispersions, *J. Pharm. Sci.* 105 (2016) 3549–3561.

- [31] D. Strojewski, A. Krupa, Kollidon® VA 64 and Soluplus® as modern polymeric carriers for amorphous solid dispersions, *Polim. Med.* 52 (2022) 19–29.
- [32] T. Ono, E. Yonemochi, Evaluation of the physical properties of dry surface-modified ibuprofen using a powder rheometer (FT4) and analysis of the influence of pharmaceutical additives on improvement of the powder flowability, *Int. J. Pharm.* 579 (2020).
- [33] C. Hare, U. Zafar, M. Ghadiri, T. Freeman, J. Clayton, M. J. Murtagh, Analysis of the dynamics of the FT4 powder rheometer, *Powder Technol.* 285 (2015) 123–127.
- [34] M. Li, M. Leturia, K. Saleh, Analysis of the periodic motion in a powder rheometer and development of a new flowability testing method, *Kona Powder Part. J.* 35 (2018) 160–171.
- [35] X. Y. Lu, L. Chen, C. Y. Wu, H. K. Chan, T. Freeman, The effects of relative humidity on the flowability and dispersion performance of lactose mixtures, *Materials* 10 (2017).
- [36] A. Jüptner, R. Scherließ, Spray dried formulations for inhalation—meaningful characterisation of powder properties, *Pharmaceutics* 12 (2020).
- [37] D. Karalia, A. Siamidi, V. Karalis, M. Vlachou, 3D-printed oral dosage forms: Mechanical properties, computational approaches and applications, *Pharmaceutics* 13 (2021).
- [38] R. D. Goodridge, C. J. Tuck, R. J. M. Hague, Laser sintering of polyamides and other polymers, *Prog. Mater. Sci.* 57 (2012) 229–267.
- [39] Y. A. Gueche, N. Sanchez-Ballester, B. Bataille, A. Aubert, J. Rossi, I. Soulairol, A qbd approach for evaluating the effect of selective laser sintering parameters on printability and properties of solid oral forms, *Pharmaceutics* 13 (2021).
- [40] K. P. Mcalea, P. F. Forderhasse, R. B. Booth, US5817206A, 1998-10-06.
- [41] Y. A. Gueche, N. Sanchez-Ballester, B. Bataille, A. Aubert, L. Leclercq, J. Rossi, I. Soulairol, Selective laser sintering of solid oral dosage forms with copovidone and paracetamol using a CO₂ laser, *Pharmaceutics* 13 (2021).
- [42] K. A. van den Heuvel, A. Berardi, L. B. Buijvoets, B. H. J. Dickhoff, 3D-powder-bed-printed pharmaceutical drug product tablets for use in clinical studies, *Pharmaceutics* 14 (2022).