



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 112839637 B

(45) 授权公告日 2025. 05. 06

(21) 申请号 201980066847.0	(73) 专利权人 中央兰开夏大学
(22) 申请日 2019.08.13	地址 英国兰开夏郡
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 112839637 A	(72) 发明人 穆罕默德·阿比德·阿尔南
(43) 申请公布日 2021.05.25	(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司 11332
(30) 优先权数据 1813186.2 2018.08.13 GB	专利代理师 刘明海 胡彬
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2021.04.09	(51) Int.Cl. A61K 9/20 (2006.01) B33Y 10/00 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/GB2019/052279 2019.08.13	(56) 对比文件 W0 2017134418 A1,2017.08.10 W0 2018035511 A1,2018.02.22 CN 101384250 A,2009.03.11
(87) PCT国际申请的公布数据 W02020/035680 EN 2020.02.20	审查员 张铮
权利要求书2页 说明书111页 附图13页	

(54) 发明名称
固体剂型生产

(57) 摘要
本发明提供了使用挤出和3D打印制备固体剂型,特别是药物剂型的方法,以及固体剂型本身、用于制备所述固体剂型的组合物、固体剂型的用途以及在其制备中使用的容器。

1. 一种制备能够口服施用的药物、营养食品或食品补充剂片剂的方法,所述方法包括:
 - i. 提供设备,其包括容器和挤出喷嘴;
 - ii. 在所述容器内提供固体可挤出组合物,所述固体可挤出组合物包含:
可挤出载体;和
至少一种药物、营养食品或食品补充剂活性成分;
 - iii. 在所述容器内将所述固体可挤出组合物与水混合,并将混合物加热以提供可挤出流体,所述可挤出流体包含:
至少20重量%的可挤出载体;
至少一种药物、营养食品或食品补充剂活性成分;以及
5-30重量%的水;
 - iv. 在挤出前,将所述容器加热到一定温度,以使所述可挤出流体在所述容器内保持在流体状态;
 - v. 通过直接3D打印将所述可挤出流体通过所述挤出喷嘴挤出以形成所述片剂,任选地与一种或多种辅助元件相关联;
 - vi. 从片剂中除去至少50重量%的水;其中除去或部分除去水包括将片剂加热和/或保持在减压下;
其中:
所述固体可挤出组合物以粉末、颗粒或多种可挤出压缩形式,或压缩整料提供,前提是所述固体可挤出组合物不是长丝形式。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述可挤出流体是从注射器打印的,其中当对注射器施加压力时,使得所述可挤出流体从注射器流出。
3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述可挤出流体通过活塞或柱塞从容器分配。
4. 根据权利要求1所述的方法,其中形成所述可挤出流体包括将混合物加热至60℃至140℃的温度。
5. 根据权利要求1所述的方法,其中挤出所述可挤出流体在60℃至140℃的挤出温度进行。
6. 根据权利要求1所述的方法,其中挤出以逐层方式实施。
7. 根据权利要求1所述的方法,其中在已加热的注射器中提供所述可挤出流体。
8. 根据权利要求1所述的方法,其中所述可挤出组合物以多种可挤出压缩形式提供,其中所述多种压缩形式是微型片剂。
9. 根据权利要求8所述的方法,其中每个微型片剂的最长尺寸为0.5mm至10mm。
10. 根据权利要求8或9所述的方法,其中每个微型片剂的重量为10至100mg。
11. 根据权利要求1所述的方法,其中所述可挤出组合物以整料可挤出压缩形式提供,合适地以压缩粉末或压缩颗粒的整料的形式提供。
12. 根据权利要求1所述的方法,其还包括以下步骤:将至少一种其他赋形剂和/或至少一种其他活性成分掺入所述片剂中,合适地用所述至少一种其他赋形剂和/或所述至少一种活性成分包围所述片剂。
13. 根据权利要求1所述的方法,其中所述辅助元件选自壳、涂层或芯。
14. 一种片剂,其通过根据前述权利要求中任一项所述的方法获得。

15. 根据权利要求14所述的片剂在制备药物中的用途。

固体剂型生产

[0001] 引言

[0002] 本发明涉及生产固体剂型(在某些情况下,更一般地为固体制品)的方法,特别是使用挤出和/或沉积生产的方法。本发明还涉及固体剂型(或固体制品)本身、用于制备固体剂型的前体组合物,以及用于生产固体剂型的设备及其操作方法。本发明还涉及通过这样的方法和装置可获得的固体剂型,固体剂型包装,用于制备固体剂型的相关材料和组合物(及其制造方法),用于控制相关制备过程的计算机(以及与之连接的软件和计算机实施方法),以及用于收集与固体剂型生产过程有关的数据的系统(以及与之相关的数据库)。

背景技术

[0003] 固体剂型(例如片剂、植入物等)的药物、营养食品、和食品补充剂(在本文统称为“医疗保健剂型”)的生产和消费不断增加,尤其是因为在越来越注重健康的社会中,国民健康服务等对这些产品的依赖性增加。在可能的情况下,相对于其他配制品(例如可注射液配制品),由于固体剂型易于给药(即通常口服),其倾向于是最优选的,这导致更好的患者依从性、可储存性和可运输性(低空间需求以及易于包装)、高稳定性(更长的生命期-更少的崩解)。然而,尽管与其他剂型相比具有显著的优势,但固体剂型的制造通常更加繁重(就成分和加工步骤两者的数量而言)并且通常只有大规模生产才具有成本效益,这意味着通常需要具有尖端的装备的大型制造设备。这些制造局限性对消费者选择和/或医疗保健剂型的自定义性具有有害影响,因为例如经由常规制造技术针对给定药物大量生产各种不同剂量是不切实际和无成本效益的。消费者(例如患者)和医疗保健专业人员(例如医生、药师)因此必须根据供应商的指示而不是消费者的需要来充分利用有限种类的可用剂量。

[0004] 自从20世纪80年代早期出现3维(3D)打印以来,许多研究人员已经尝试使用3D打印技术来制造医疗保健固体剂型。例如,十多年来,MIT与Therics公司合作开发了可行的药丸打印机,其利用3D打印机原位打印固体药物剂型。该技术经由多层3D打印过程形成药丸,该3D打印过程涉及在应用另外的层(例如,另外的粉末、黏合剂等)之前将液体药物溶液的剂量精确地打印到薄的细粉末层上。此类方法的实例在早期的出版物(如WO 95/11007(麻省理工学院)和WO 03/092633(THERICS公司))中披露,这些出版物特别描述了具有各种结构和药物释放曲线的固体剂型的生产。然而,对于此类3D药物打印系统的监管批准(例如通过FDA或MHRA)仍然难以捉摸,并且目前所述系统仅适用于低剂量药物产品,部分原因是在相关墨水溶液中许多药物的溶解度有限。因此,患者的选择仍然非常有限,医生或药师在提供特别定制治疗方面的选择也是如此。此外,固体剂型的分辨率和形状仍然是个问题。现有技术3D打印系统的一个特殊问题是在打印固体剂型本身和/或在制备打印过程中使用的长丝中使用高温。在打印固体剂型的生产中使用高温会导致固体剂型的某些组分热降解。因此,利用高温的打印工艺不适合与热敏组分,例如热敏活性成分,和/或高负载水平的热敏组分一起使用。这可能严重限制3D打印固体剂型的应用,因为只能使用热稳定的组分,和/或只能制备低剂型。生物活性成分,例如单克隆抗体,特别容易热降解。

[0005] 申请人先前的工作在W02016/038356(中央兰开夏大学)中概述,主要致力于在3D

打印中使用含药的FDM长丝,旨在解决一个或多个上述问题。但是,仍然需要替代解决方案。例如,尽管W02016/038356提供了各种创新选择来降低含药长丝的熔化/软化温度,但是对于某些药物(尤其是那些分解温度较低的药物)而言,长丝的打印温度仍然可能太高,并且在打印过程中可能发生分解。这样的药物分解也可能发生在长丝本身的制备过程中,特别是对于通过热熔挤出生产的长丝,热熔挤出涉及在挤出之前对预挤出的组合物进行分批加热。此外,在W02016/038356中描述的技术在剂型的形成中利用了大量的热塑性塑料,这可能是不希望的并且限制了最大药物载量。期望例如通过允许更大范围的输入材料,来扩展W02016/038356中描述的3D打印技术的适用范围。例如,包含多肽、蛋白质和其他生物制药的固体剂型的3D打印被认为是可取的,虽然它们存在稳定性挑战。此外,期望能够提供具有立即、肠溶和/或延长释放性质的固体剂型。

[0006] 因此,本发明的目的是提供生产固体剂型的改进的和/或替代的方法,并合适地解决现有技术中固有的至少一个问题。

发明内容

[0007] 根据本发明的第一方面,提供了一种制备挤出制品的方法,该方法包括:

[0008] i. 提供可挤出组合物,所述可挤出组合物包含可挤出载体;以及

[0009] ii. 将所述可挤出组合物挤出成所需形式,任选地与一种或多种辅助元件(例如壳、涂层、芯)相关联;

[0010] 其中:

[0011] 所述可挤出组合物最初包含临时增塑剂,所述临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地,在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合);并且

[0012] 所述方法还包括通过汽化去除或部分去除所述临时增塑剂。

[0013] 一方面,提供了一种制备药物、营养食品或食品补充剂固体剂型的方法,所述方法包括:

[0014] i) 提供可挤出组合物,所述可挤出组合物包含可挤出载体;以及

[0015] ii) 将所述可挤出组合物挤出成所需形式,任选地与一种或多种辅助元件(例如壳、涂层、芯)相关联;

[0016] 其中:

[0017] 所述可挤出组合物最初包含临时增塑剂,所述临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地,在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合);并且

[0018] 所述方法还包括通过汽化去除或部分去除所述临时增塑剂。

[0019] 根据本发明的另一方面,提供了一种制备挤出制品的方法,该方法包括:

[0020] i. 将可挤出组合物挤出成所需形式,其中所述可挤出组合物如本文所定义。根据本发明的另一方面,提供了一种制备挤出制品的方法,该方法包括:

[0021] i. 提供本文定义的可挤出组合物;

[0022] ii. 任选地,进一步处理来自步骤i的混合物,从而形成:

[0023] a. 可挤出流体;

- [0024] b.可挤出压缩形式;或者
- [0025] c.可挤出元件;以及
- [0026] iii.将步骤i (或步骤ii,适用的话)的可挤出组合物挤出成所需形式。
- [0027] 根据本发明的另一方面,提供了一种制备挤出制品的方法,该方法包括:
- [0028] i.将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起;以及
- [0029] ii.任选地,进一步处理来自步骤i的混合物,从而形成:
- [0030] a.可挤出流体;
- [0031] b.可挤出压缩形式;或者
- [0032] c.可挤出元件。
- [0033] iii.将由步骤i (或步骤ii.,如果适用)获得的可挤出组合物挤出成所需形式。
- [0034] 根据本发明的另一个方面,提供了一种可以通过如本文所定义的制备挤出制品的方法获得、通过其获得的或直接获得的挤出制品。
- [0035] 根据本发明的另一方面,提供了一种挤出制品,其包括:
- [0036] i.可挤出载体;和
- [0037] ii.任选地,临时增塑剂。
- [0038] 根据本发明的另一方面,提供了用于治疗 (或用于制造药物) 的挤出制品,合适地,如本文所定义的。
- [0039] 根据本发明的另一方面,提供了挤出制品的用途,合适地,如本文所定义的。
- [0040] 在另一方面,提供了一种制备可挤出组合物的方法,该方法包括:
- [0041] i.将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起;以及
- [0042] ii.任选地,进一步处理来自步骤i的混合物,从而形成:
- [0043] a.可挤出流体;
- [0044] b.可挤出压缩形式;或者
- [0045] c.可挤出元件。
- [0046] 根据本发明的另一个方面,提供了一种可以通过如本文所定义的制备可挤出组合物的方法获得、通过其获得的或直接获得的可挤出组合物。
- [0047] 根据本发明的另一方面,提供了一种可挤出组合物,其包括:
- [0048] i.可挤出载体;和任选地
- [0049] ii.临时增塑剂。
- [0050] 如上所述,可挤出组合物可以以多种形式提供,可选地作为可挤出流体,可选地作为可挤出压缩形式,和/或可选地作为可挤出元件 (例如3D可印刷的长丝)。尽管可以将任何形式的可挤出组合物转换成另一种形式,但是所得产物仍可以认为是可挤出组合物。
- [0051] 根据本发明的另一方面,提供了一种加工可挤出组合物以产生可挤出流体的方法,该方法包括使可挤出组合物熔融或软化 (合适地通过加热)。
- [0052] 根据本发明的另一方面,提供了一种加工可挤出组合物以产生可挤出压缩形式的方法,该方法包括压缩所述可挤出组合物。
- [0053] 根据本发明的另一方面,提供了一种加工可挤出组合物以生产可挤出元件的方法,该方法包括将可挤出组合物挤出或模塑成可挤出元件。
- [0054] 根据本发明的另一方面,提供了一种将可挤出流体转换成可挤出压缩形式的方

法。

[0055] 根据本发明的另一方面,提供了一种将可挤出流体转换成可挤出元件的方法。

[0056] 根据本发明的另一方面,提供了一种将可挤出压缩形式转换成可挤出流体的方法。

[0057] 根据本发明的另一方面,提供了一种将可挤出压缩形式转换成可挤出元件的方法。

[0058] 根据本发明的另一方面,提供了一种将可挤出元件转换成可挤出压缩形式的方法。

[0059] 根据本发明的另一方面,提供了一种将可挤出元件转换成可挤出流体的方法。

[0060] 根据本发明的另一方面,提供了一种挤出设备,其包含挤出机,并且合适地还包含本文所定义的可挤出组合物。

[0061] 根据本发明的另一方面,提供了一种生产挤出制品包装的方法,所述方法包括:包装本文所定义的一种或多种挤出制品,其中所述一种或多种挤出制品任选地相同或不同。

[0062] 根据本发明的另一方面,提供了一种可以通过如本文所定义的生产挤出制品包装的方法获得、通过其获得的或直接获得的挤出制品包装。

[0063] 根据本发明的另一方面,提供了一种挤出制品包装,其包括:如本文所定义的一种或多种挤出制品,其中所述一种或多种挤出制品在包装内任选地相同或不同。

[0064] 根据本发明的另一方面,提供了一种生产可挤出组合物包装的方法,所述方法包括:包装本文所定义的一种或多种可挤出组合物,其中所述一种或多种可挤出组合物任选地相同或不同。

[0065] 根据本发明的另一个方面,提供了一种可以通过如本文所定义的生产可挤出组合物包装的方法获得、通过其获得的或直接获得的可挤出组合物包装。

[0066] 根据本发明的另一方面,提供了一种可挤出组合物包装,其包括:

[0067] i. 本文定义的可挤出组合物;和

[0068] ii. 容器(例如墨盒或注射器),其中所述容器包含所述可挤出组合物。

[0069] 根据本发明的另一方面,提供了一种可挤出组合物包装,其包括:如本文所定义的一种或多种可挤出组合物,其中所述一种或多种可挤出组合物在包装内任选地相同或不同。

[0070] 使用挤出设备的方法及其恰当的变体可以(合适地)应用于本文定义的任何挤出设备,此外,操作挤出设备的方面可以应用于本文定义的本发明的方法。

[0071] 在本发明的另一方面,提供了一种制备嵌入制品的方法,该方法包括:

[0072] i. 提供流体或半流体形式的可固化体物质;

[0073] ii. 在所述可固化体物质内嵌入可嵌入物质;

[0074] iii. 使其中具有可嵌入物质的可固化体物质固化。

[0075] 在本发明的另一个方面,提供了一种可以通过如本文所定义的制备嵌入制品的方法获得、通过其获得的或直接获得的嵌入制品。

[0076] 根据本发明的另一方面,提供了一种嵌入制品,其包括可固化体物质内的可嵌入物质。

[0077] 根据本发明的另一方面,提供了用于治疗(或用于制造药物)的嵌入制品,合适地,

如本文所定义的。

[0078] 根据本发明的另一方面,提供了嵌入制品的用途,合适地,如本文所定义的。

[0079] 根据本发明的另一方面,提供了一种嵌入设备,其包括嵌入器,并且合适地还包括可嵌入物质和可固化体物质。

[0080] 根据本发明的另一方面,提供了一种生产嵌入制品包装的方法,所述方法包括:包装如本文所定义的一种或多种嵌入制品,其中所述一种或多种嵌入制品任选地相同或不同。

[0081] 根据本发明的另一个方面,提供了一种可以通过如本文所定义的生产嵌入制品包装的方法获得、通过其获得的或直接获得的嵌入制品包装。

[0082] 根据本发明的另一方面,提供了一种嵌入制品包装,其包括:如本文所定义的一种或多种嵌入制品,其中所述一种或多种嵌入制品在包装内任选地相同或不同。

[0083] 根据本发明的另一方面,提供了一种可固化体物质套件,其包括填充有如本文所定义的可固化体物质的墨盒。

[0084] 根据本发明的另一方面,提供了一种可嵌入物质套件,其包括填充有如本文所定义的可嵌入物质的墨盒。

[0085] 根据本发明的另一方面,提供了一种可嵌入和可固化体物质套件,其包括填充有如本文所定义的可嵌入物质和可固化体物质的墨盒。

[0086] 根据本发明的另一方面,提供了一种可嵌入和可固化体物质套件,其包括填充有如本文所定义的可嵌入物质的墨盒,和填充有如本文所定义的可固化体物质的墨盒。

[0087] 使用嵌入设备的方法及其恰当的变体可以(合适地)应用于本文定义的任何嵌入设备,此外,操作嵌入设备的方面可以应用于本文定义的本发明的方法。

[0088] 描述的涉及本发明的任何具体方面的任何特征(包括任选的、合适的、和优选的特征)也可以是本发明的任何其他方面的特征(包括任选的、合适的和优选的特征)。

附图说明

[0089] 为了更好地理解本发明,并且为了显示如何实施本发明的实施例,现在通过实例的方式参考以下示意图,其中:

[0090] 图1:挤出的长丝、可3D打印的长丝(干燥1小时)和可3D打印的长丝(干燥4小时)的DSC热分析图

[0091] 图2:粉末混合物(对照)、挤出的长丝、在100℃下干燥1小时的挤出的长丝和3D打印的片剂的水含量。

[0092] 图3:在以下条件下打印的负载有茶碱的PVA片剂的照片a). 210℃、不含水, b). 150℃、含水,以及在以下条件下打印的负载有氢化可的松的PVA片剂的照片c). 210℃、不含水, d). 150℃、含水。

[0093] 图4:负载有二水赖诺普利、吲达帕胺、瑞舒伐他汀钙和氨氯地平以及多药片(单基质(unimatrix))的3D打印片剂的照片。

[0094] 图5:含有赖诺普利、吲达帕胺、瑞舒伐他汀和氨氯地平的单独片剂在胃液中的体外药物释放分析。

[0095] 图6:通过TASFEX 3D打印生产的长丝的照片

- [0096] 图7:通过TASFEX 3D打印生产的片剂的照片
- [0097] 图8:通过TASFEX打印生产的囊形片剂的体外药物释放分析
- [0098] 图9:通过TASFEX 3D打印生产的负载茶碱的PVA圆柱形片剂的照片和SEM图像
- [0099] 图10:通过TASFEX打印生产的负载茶碱的PVA圆柱形片剂的体外释放分析。
- [0100] 图11:在pH 1.2介质中10%氢化可的松负载片剂的体外释放分析。
- [0101] 图12:嵌入设备的示意图。
- [0102] 图13:含有布洛芬的咀嚼片在肠介质中的体外释放分析。
- [0103] 图14:示意图显示了嵌入式3D打印的潜在应用:用于剂量调整 (dose titration) (1), 剂量个性化 (2), 结合两种活性成分 (3) 以及在多药改良释放系统中依次释放药物。
- [0104] 图15:照片显示了双FDM 3D打印机的改良,以容纳液体分配器(右)与FDM3D打印头(左)的组合。
- [0105] 图16:用于明胶铸模的模具照片。
- [0106] 图17:图片显示了嵌入制品中扑热息痛剂量与所打印的设计的百分比的关系。
- [0107] 图18:照片显示了所打印图案的百分比。
- [0108] 图19:照片显示了一个嵌入制品,其中可固化体物质内打印(嵌入)了300%的图案。
- [0109] 图20:照片显示了使用50.00mm/min、60.00mm/min、65.00mm/min和70mm/min的打印速度生产的嵌入制品。
- [0110] 图21:用于墨水直写打印的打印机示意图。
- [0111] 图22:使用各种不同填充剂(乳糖、甘露醇和山梨糖醇)的时程药物(茶碱)释放曲线。
- [0112] 图23:使用各种不同浓度的填充剂/增塑剂(山梨糖醇)的时程药物(茶碱)的释放曲线。
- [0113] 图24:使用各种不同等级的PVA聚合物的时程药物(茶碱)释放曲线。
- [0114] 图25:使用不同类型的PVA聚合物(PVP K29-32)的时程药物(茶碱)释放曲线。

具体实施方式

[0115] 定义

[0116] 除非另有说明,说明书和权利要求书中使用的以下术语具有以下陈述的以下含义。

[0117] 贯穿本说明书的描述部分和权利要求,词语“包含”和“含有”以及它们的变化意指“包括但不限于”,并且它们并不旨在(并且并不)排除其他部分、添加剂、组分、整数或步骤。贯穿本说明书的描述和权利要求,除非上下文另有要求,否则单数涵盖复数。具体地说,当使用不定冠词时,除非上下文另有要求,否则本说明书应被理解为考虑到复数以及单数。

[0118] 结合本发明的具体方面、实施例或者实例一起描述的特征、整数、特性、化合物、化学部分或基团应被理解为可适用于本文所描述的任何其他方面、实施例或实例,除非与之不相容。在本说明书中所披露的所有特征(包括任何所附权利要求书、摘要以及附图)和/或如此披露的任何方法或过程的所有步骤可以按任何组合的形式组合,这类特征和/或步骤中的至少一些相互排斥的组合除外。本发明并不限于任何前述实施例的细节。本发明扩展

到本说明书(包括任何所附权利要求书、摘要以及附图)中所披露的特征的任何新颖特征或任何新颖组合,或扩展到如此披露的任何方法或过程的步骤的任何新颖步骤或任何新颖组合。

[0119] 读者的关注点是针对与本说明书同时或在本说明书之前与本申请结合提交并且与本说明书一起开放以供公众检验的所有论文和文献,并且所有这类论文和文献的内容以引用的方式并入本文。

[0120] 为了避免疑问,特此声明,在本说明书标题“背景技术”下先前披露的信息与本发明相关并且应该被理解为本发明的披露的一部分。

[0121] 除非另有说明,否则本文中对术语“熔体”(或其衍生物)的任何提及,特别是在熔融可挤出组合物(例如长丝、微型片剂、共混物)的上下文中,均合适地包括玻璃化转变或软化给定的材料,合适地以允许其挤出(例如,通过喷嘴)。然而,在物质的定义的“熔点”的上下文中的术语“熔化”是按照本领域所定义的从固体到液体的相变。

[0122] 本文中,提及“玻璃化转变温度”或“T_g”合适地是指材料软化(例如以允许其挤出)的温度。合适地,本文描述的材料玻璃化转变温度(T_g)可以通过标准测试方法确定,合适地使用动态力学分析合适的测试,包括由ASTM E1640定义的测试方案。也可以使用差示扫描量热法(DSC)。例如,可以使用列于ASTM E1356和ASTM D7426中的方案来辨别玻璃化转变温度。本领域技术人员将理解的是,本文中提及落入某个温度范围内的特定材料的玻璃化转变温度旨在意指所述材料的至少一个玻璃化转变温度(其可以具有或不具有多个玻璃化转变温度)落入所述温度范围内。对“玻璃化转变温度”的合适地无限定的提及意指至少一个,合适地意指最低的玻璃化转变温度,并且可合适地意指吸收最多热能(或最吸热)的玻璃化转变温度。对本领域技术人员来说不言而喻的关键是,在一组特定情况下(例如,在打印喷嘴处,在需要将长丝软化以便在打印过程中被挤出,之后可能发生再固化或再硬化的情况下),所述材料发生充分的软化。

[0123] 除非另有说明,否则本文所用的术语“粘度”是指根据Ph.Eur.[欧洲药典]2.2.10或USP<912>方法II定义的测试方案通过Brookfield粘度计(UL适配器/30rpm/20°C)确定的粘度。

[0124] 除非另有说明,否则本文中对“平均(average)”值的任何提及旨在涉及平均(mean)值。

[0125] 在据说组合物/制品包含多种规定的成分(任选地以规定量的浓度)时,所述组合物/制品可以任选地包括除了那些规定的之外的另外的成分。然而,在某些实施例中,据说包含多种规定成分的组合物/制品可能实际上基本上由所有规定成分组成或由其组成。

[0126] 本文中,在据说组合物“基本上由特定组分组成”时,所述组合物合适地包含至少70wt%的所述组分,合适地至少其90wt%、合适地至少其95wt%、最合适地至少其99wt%。合适地,据说“基本上由特定组分组成”的组合物由除了一种或多种微量杂质之外的所述组分组成。

[0127] 在给定组合物的特定组分的数量或浓度以重量百分比(重量%、wt%或%w/w)指定时,所述重量百分比是指相对于作为整体的组合物总重量的所述组分的重量百分比。本领域技术人员将理解,组合物的所有组分的重量百分比总和将总计为100wt%。然而,在并非所有组分都列出的情况下(例如在据说组合物“包含”一种或多种特定组分的情况下),重

量百分比余量可以任选地由未指定的成分(例如稀释剂(如水)、或其他非基本但合适的添加剂)补足至100wt %。

[0128] 本文中,除非另有说明,当涉及多种成分/组分使用时,术语“份数”(例如重量份,pbw)是指所述多种成分/组分之间的相对比例。表达两种、三种或更多种组分的摩尔或重量比产生相同的效果(例如x、y、和z的摩尔比分别为 $x_1:y_1:z_1$,或范围 $x_1-x_2:y_1-y_2:z_1-z_2$)。尽管在许多实施例中,组合物中单个组分的量可以作为“wt %”值给出,但在可替代的实施例中,可以将任何或所有此类wt %值转换成重量份(或相对比率)以定义多组分组合物。之所以如此,是因为在本发明的组合物(例如,固体剂型,如挤出制品/嵌入制品和/或用于制备所述固体剂型的混合物,如可挤出组合物/可嵌入物质/可固化体物质)中,组分之间的相对比例通常比其绝对浓度更重要。在包含多种成分的组合物单独以重量份来描述时(即仅指示成分的相对比例),没有必要规定所述成分的绝对量或浓度(无论是全部还是个别地),因为本发明的优点可以源自各个成分的相对比例而不是其绝对量或浓度。然而,在某些实施例中,此类组合物基本上由所规定的成分和稀释剂(例如水)组成或由其组成。

[0129] 术语“摩尔百分数”(即mol %)是本领域技术人员所充分理解的,并且特定组分的摩尔%意指特定组成的量(以摩尔表示)除以所有组成的总量(包括特定的组成)并转换成百分比(即,通过乘以100)。mol %的概念与摩尔分数直接相关。

[0130] 当涉及组合物的给定组分使用时(例如“基本上不含化合物X的液体药物组合物”),术语“基本不含”是指基本上不存在所述组分的组合物。当组合物“基本上不含”给定组分时,所述组合物合适地包含不超过0.001wt %的所述组分、合适地不超过0.0001wt %的所述组分、合适地不超过0.00001wt %、合适地不超过0.000001wt %、合适地不超过0.0000001wt %,最合适地(按重量计)每十亿不超过0.0001份数。

[0131] 当涉及组合物的给定组分(例如“完全不含化合物X的液体药物组合物”)使用时,术语“完全不含”是指不含所有所述组分的组合物。

[0132] 合适地,除非另有说明,在提及参数(例如pH、pKa等)或材料的状态(例如液体、气体等)(其可以取决于压力和/或温度)的情况下,合适地在不存在进一步阐明下,此类参考是指所述参数在标准环境温度和压力下(SATP)。SATP是298.15K (25°C、77°F)的温度以及100kPa (14.504psi、0.987atm)的绝对压力。

[0133] 合适地,除非另有说明,否则当提及组分的沸点、熔点或玻璃化转变(软化)温度时,这种提及是指在标准环境压力下测量的所述参数。标准环境压力是100kPa (14.504psi, 0.978atm)的绝对压力。

[0134] 与本发明有关的一般观点和优点

[0135] 本发明在可挤出组合物中使用临时增塑剂。所述可挤出组合物用于制备挤出制品,和/或用于生产另一种形式的可挤出组合物。与不存在(或较少)临时增塑剂相比,临时增塑剂(暂时)降低了挤出可挤出组合物所需的温度。有利地,临时增塑剂的使用特别适合于对热敏感的可挤出组合物的组分,例如活性成分,例如药物、营养食品和/或食品补充剂活性成分,它们在加热时易于降解。因此,在可挤出组合物和相应的挤出制品中,有可能具有更高的热敏成分的负载量。

[0136] 与不含(或较低含量)临时增塑剂的等效组合物相比,使用临时增塑剂可使可挤出组合物在较低的温度下挤出。挤出后,可以除去(或部分除去)临时增塑剂,以便使挤出制品

的组成(或可挤出成分的替代形式,例如3D可打印长丝)类似于挤出的等效组成,但是由于能够使用较低的挤出温度,因此在挤出制品中观察到的热降解水平较低。

[0137] 有利地,临时增塑剂降低了可挤出组合物的玻璃化转变(或软化)温度。另外,在挤出后或挤出过程中,临时增塑剂被除去或部分除去。这导致所得产物的玻璃化转变(或软化)温度升高,从而改变所得产物的物理性质。例如,降低挤出制品的柔韧性。

[0138] 本发明采用挤出来生产挤出制品,特别是药物剂型,但是本领域技术人员将容易理解,本发明的原理易于适用于营养食品和食品补充剂。挤出类型包括3D打印机,包括熔融长丝制造(Fused Filament Fabrication,FFF)3D打印。

[0139] 标准挤出组件可包括挤出喷嘴(例如,喷嘴,例如3D打印(例如熔融FFF3D打印)中使用的那些喷嘴),以及允许将可挤出组合物打印(通常以顺序分层的方式)到表面上的任何相关输送和/或加热方式。

[0140] 本发明的方法克服了挤出工艺的许多缺点。例如,常用的可挤出载体聚乙烯醇(PVA)只能在高于180℃的温度下挤出。使用永久增塑剂(例如山梨糖醇)可以将PVA的挤出温度降低至约140℃。然而,使用水作为临时增塑剂可以进一步将PVA和山梨糖醇混合物的挤出温度降低至约90℃。有利地,可以在挤出产品(例如挤出制品和/或可挤出元件)挤出之后或期间,去除或部分去除临时增塑剂。这意味着可以将临时增塑剂的含量降低到适合于挤出制品的预期用途的含量,例如适合用于药物、营养食品或食品补充剂产品的含量。作为替代方案,和/或附加地,临时增塑剂的水平可以在挤出产品(例如,挤出制品和/或可挤出元件)中被去除或部分去除,从而降低挤出产品的任何组分与临时增塑剂反应的可能性。最后,临时增塑剂的去除或部分去除会改变挤出产品(例如,挤出制品和/或可挤出元件)的物理性质,例如,提高所述制品的玻璃化转变(软化)温度。这导致挤出产品的物理性质,例如脆性/柔韧性,被改变。因此,可以根据所述制品的预期用途(即,用作药物(例如,挤出制品)或用于制备挤出制品(例如,可挤出元件))来优化挤出产品的物理和化学性质。

[0141] 本发明将挤出(包括3D打印)的适用性扩展到更宽范围的物理形式,从而允许在挤出组分(包括可挤出载体和/或活性成分)时,所述组分的热降解最小。

[0142] 不过,在开发挤出制品时,必须考虑临时增塑剂和可挤出组合物的其他组分(例如,可挤出载体、活性成分(如果存在的话)、永久增塑剂(如果存在的话)、和其他组分(如果存在的话))之间的化学和物理相容性。

[0143] 本发明将可嵌入物质嵌入可固化体物质中。有利地,制备嵌入制品的方法在环境温度下进行,或需要加热至相对较低的温度,例如至40℃。这样,制备嵌入制品的方法特别适合与热敏感性成分一起使用,例如,热敏感性活性成分,例如生物活性成分(即蛋白质、氨基酸、肽等)。有利地,可嵌入物质在可固化体物质内可以呈液体样状态(例如液体、溶液、半固体(合适地为凝胶或可胶凝物质)、乳剂、固体或悬浮液)。这可以导致嵌入制品与多种活性成分具有广泛的适用性。

[0144] 合适地,可嵌入物质的每个部分的嵌入步骤是数字控制的,即通过计算机。有利地,将可嵌入物质分部分地嵌入使得在嵌入过程中分配的可嵌入物质的量的变化较小,因此导致可嵌入物质在嵌入制品内的剂量更精确。

[0145] 本发明采用嵌入(合适地使用3D打印机)来生产嵌入制品,特别是药物剂型,但是本领域技术人员将容易理解,本发明的原理易于适用于营养食品和食品补充剂。

[0146] 本发明的挤出制品和嵌入制品可以“按需”生产,并且以个性化和定制的方式生产以适合特定消费者(即患者)的需求,从而避免某些不希望的医疗妥协(例如,由于所提供的大批量生产的剂型范围有限,患者获得的剂量并不完美)。

[0147] 期望本发明将在药物产品的生产、分配和消费方面对本领域做出重大贡献,并且这将对所有有关方面产生积极的健康影响。

[0148] 应当理解,尽管本文相对于固体剂型(特别是药物剂型)描述了本发明的技术,但是该技术可更普遍地应用,并且可以有效地用于生产各种形状和尺寸的固体制品,无论是挤出制品还是嵌入制品。此外,该技术的开发可以超越3D打印和/或热熔挤出的限制,并且可以在工业规模上使用,例如在大规模的制造便利中,无论是批量生产、连续流动生产,还是其组合。

[0149] 应当理解,术语固体剂型包括剂型,其可以在剂型本体内填充流体状物质(即,液体、溶液、乳液、悬浮液或半固体如凝胶),且剂型本体提供剂型的结构。例如,包含液体可嵌入物质的嵌入制品应被视为固体剂型。

[0150] 应理解,术语固体剂型还包括半固体剂型,例如包含明胶作为可固化体物质的嵌入制品。

[0151] 制备可挤出组合物的方法

[0152] 本发明提供了制备合适地如本文所定义的可挤出组合物的方法。

[0153] 该方法合适地包括:

[0154] i. 将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起;以及

[0155] ii. 任选地,进一步处理来自步骤i的混合物,从而形成:

[0156] a. 可挤出流体;

[0157] b. 可挤出压缩形式;或者

[0158] c. 可挤出元件。

[0159] 合适地,提供了一种制备可挤出组合物的方法,该方法包括:

[0160] i. 将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起;以及

[0161] ii. 任选地,进一步处理来自步骤i的混合物,从而形成:

[0162] a. 可挤出流体;

[0163] b. 可挤出压缩形式;或者

[0164] c. 可挤出元件;

[0165] 其中临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地,在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合)。

[0166] 合适地,通过剪切混合将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起。

[0167] 合适地,以大于或等于10rpm、25rpm、50rpm、75rpm、100rpm、125rpm、150rpm、175rpm、200rpm、250rpm、300rpm、400rpm或500rpm的混合速率将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起。合适地,以小于或等于500rpm、400rpm、300rpm、200rpm或100rpm的混合速率将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起。合适地,以10至500rpm的混合速率将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起。

[0168] 合适地,可挤出载体和临时增塑剂的混合在室温下进行。合适地,可挤出载体和临时增塑剂的混合在大于或等于10℃、20℃、25℃、30℃、40℃、50℃、60℃、70℃、80℃、90℃或

100℃的温度下进行。合适地,可挤出载体和临时增塑剂的混合在小于或等于100℃、90℃、80℃、70℃、60℃、50℃、40℃、30℃、25℃、20℃或10℃的温度下进行。合适地,可挤出载体和临时增塑剂的混合在10-100℃的温度下进行。

[0169] 合适地,可挤出载体和临时增塑剂的混合在低于临时增塑剂的沸点的温度下进行。合适地,可挤出载体和临时增塑剂的混合在高于临时增塑剂的熔点的温度下进行。合适地,可挤出载体和临时增塑剂的混合在临时增塑剂的沸点和熔点之间的温度下进行。

[0170] 合适地,该方法还包括在混合步骤期间,将临时增塑剂喷涂到可挤出载体上。

[0171] 合适地,该方法还包括进一步处理步骤i.的混合物,以形成可挤出流体。合适地,可挤出流体是可挤出半流体。合适地,可挤出流体是熔融的可挤出组合物。合适地,可挤出流体具有适合直接用于挤出的性质。有利地,可挤出流体可用于制备挤出制品的过程中,而无需进一步处理可挤出组合物,即,可挤出流体可以被挤出,而无需操纵可挤出组合物的物理性质,例如,通过(进一步)加热可挤出组合物。

[0172] 合适地,通过将步骤i.的混合物加热到大于或等于混合物的熔点或玻璃化转变(软化)温度,合适地大于或等于20℃、30℃、40℃、50℃、60℃、70℃、80℃、90℃、100℃、110℃或120℃,来获得可挤出流体。合适地,通过将步骤i.的混合物加热到小于或等于200℃、180℃、160℃、150℃、140℃、130℃、120℃、110℃或100℃的温度,来获得可挤出流体。合适地,通过将步骤i.的混合物加热到20至200℃的温度,来获得可挤出流体。

[0173] 有利地,可以用可挤出组合物填充容器,例如注射器或墨盒。合适地,该方法还包括用可挤出组合物填充容器,例如注射器或墨盒。合适地,该方法还包括用步骤i的混合物填充容器,例如注射器或墨盒,任选地,随后对步骤i的混合物进行进一步处理,例如通过加热容器,从而在容器中形成可挤出流体。合适地,该方法包括:将容器(例如注射器)加热至高于步骤i形成的混合物的玻璃化转变(或软化)温度。合适地,该方法包括将容器(例如注射器)加热到大于或等于25℃、30℃、40℃、50℃、60℃、70℃、80℃、90℃或100℃的温度。合适地,该方法包括将容器(例如注射器)加热到25-100℃的温度。合适地,该方法进一步包括用可挤出流体填充容器,例如合适地用可挤出流体填充注射器。合适地,可挤出流体被优化用于注射器递送,例如,当向注射器施加压力时,可挤出流体的粘度允许流体从注射器流出。有利地,注射器可用于挤出可挤出组合物。在一个实施方案中,容器是金属注射器,

[0174] 合适地,该方法进一步包括将来自步骤i.的混合物进一步加工以形成可挤出压缩形式,例如一种片剂或多种片剂,例如(一种或多种)微型片剂。合适地,通过压缩来自步骤i.的混合物而形成可压缩的形式。合适地,压缩步骤利用冲压工具。合适地,打孔工具的直径为1至10mm,2至8mm,4至7mm,5至7mm或约6mm。合适地,打孔工具是圆形、椭圆形、正方形或矩形。

[0175] 合适地,每个可挤出压缩形式是通过,对每个可挤出压缩形式而言,压缩10至100mg、20至80mg、30至70mg、40至60mg,或约50mg的步骤i的混合物而形成的。

[0176] 合适地,每种可挤出压缩形式的重量为10至100mg,20至80mg,30至70mg,40至60mg或约50mg。

[0177] 合适地,该方法还包括进一步处理步骤i.的混合物,以形成可挤出元件。合适地,可挤出元件是长丝。合适地,该方法包括将来自步骤i.的混合物挤出以形成可挤出元件。合适地,挤出温度大于或等于来自步骤i.的混合物的玻璃化转变(软化)温度,例如,合适地大

于或等于-50℃、-30℃、-10℃、0℃、10℃、20℃、30℃、40℃、50℃、60℃、70℃、80℃、90℃、100℃、110℃或120℃。合适地,挤出温度小于或等于200℃、180℃、160℃、140℃、130℃、120℃、110℃、100℃或90℃。合适地,挤出温度在-50℃至200℃,60℃至100℃,65℃至95℃或70℃至90℃之间。

[0178] 合适地,挤出步骤使用热熔挤出机。合适地,热熔挤出机包括挤出喷嘴。合适地,挤出喷嘴包括输出开口。输出开口的尺寸适合于相应的可挤出组合物的性质,以允许可挤出组合物从其中沉积(例如,沉积到构建平台上)。合适地,输出开口具有50至2000 μm 、100至1500 μm 、200至1500 μm 、500至1500 μm 、750至1250 μm 或约1000 μm 的直径。在实施方案中,喷嘴具有输出开口,该输出开口具有在750 μm 和1250 μm 之间的直径。

[0179] 合适地,可挤出元件(例如,长丝)的厚度(即,直径或最大厚度)为0.1mm至5mm,0.5mm至2mm,0.5mm至1.5mm,或0.8mm至1.2mm。在一个特定的实施方案中,长丝的厚度为约1mm。然而,可以调节厚度以适合将要通过其挤出的挤出喷嘴(特别是其各个开口的尺寸/直径)。

[0180] 合适地,在挤出步骤期间,将步骤i.的混合物以大于或等于10rpm、25rpm、35rpm、50rpm、75rpm、100rpm、125rpm、150rpm、175rpm、200rpm、250rpm、300rpm、400rpm或500rpm的混合速率混合。合适地,将步骤i.的混合物以小于或等于500rpm、400rpm、300rpm、200rpm或100rpm的混合速率混合。合适地,在挤出步骤期间,将步骤i.的混合物以10至500rpm的混合速率混合。

[0181] 合适地,该方法还包括用润滑剂和/或助流剂涂覆可挤出元件。合适的润滑剂可包括二氧化硅;脂肪,例如蔬菜甘油硬脂酸酯(vegetable stearin);硬脂酸镁或硬脂酸;和/或滑石粉。合适的助流剂可包括气相二氧化硅、滑石粉、碳酸镁和/或胶体二氧化硅。润滑剂在制备挤出制品期间促进可挤出元件流过挤出机。

[0182] 合适地,形成可挤出元件的挤出步骤可以任选地进一步包括通过汽化除去或部分除去临时增塑剂的步骤。合适地,通过加热可挤出元件和/或将可挤出元件保持在真空下来去除或部分去除临时增塑剂。合适地,将可挤出元件加热和/或保持在真空下,直到可挤出元件的性质(例如柔韧性)适合用于制备挤出制品(例如固体剂型)的方法中。合适地,将可挤出元件加热和/或保持在真空下,直到可挤出元件的玻璃化转变(软化)温度为-50℃至100℃、-40℃至80℃、-40℃至75℃、-40℃至60℃、-40℃至50℃、-40℃至30℃、-20℃至50℃、-35℃至25℃、-30℃至25℃、-25℃至25℃、-20℃至25℃、-20℃至20℃、-20℃至15℃、-20℃至10℃、-20℃至5℃、-20℃至0℃、-20℃至-5℃、-15℃至-5℃、-15℃至-10℃或-12℃至-8℃。合适地,将可挤出元件加热和/或保持在真空下,直到可挤出元件的玻璃化转变(软化)温度小于或等于70℃、60℃、50℃、40℃、30℃、20℃、10℃、5℃、0℃、-5℃、-10℃、-15℃或-20℃。合适地,将可挤出元件加热和/或保持在真空下,直到可挤出元件的玻璃化转变(软化)温度为约-10℃或约15℃。

[0183] 合适地,将可挤出元件加热和/或保持在真空下,直到临时增塑剂小于或等于20%、16重量%、14重量%、12重量%、10重量%、8重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1%、0.5%、0.1%或0.05重量%或直到基本上没有临时增塑剂。合适地,将可挤出元件加热和/或保持在真空下,直到临时增塑剂为0-20重量%。

[0184] 合适地,将可挤出元件加热和/或保持在真空下,直到可挤出组合物的临时增塑剂

含量降低了至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、或90%。

[0185] 合适地,将可挤出元件加热和/或保持在真空下大于或等于10分钟、20分钟、30分钟、40分钟、50分钟、60分钟、90分钟或120分钟。合适地,将可挤出元件加热和/或保持在真空下小于或等于120分钟、100分钟、80分钟或60分钟。合适地,将可挤出元件加热和/或保持在真空下10-120分钟。

[0186] 合适地,将可挤出元件加热。合适地,将可挤出元件加热至低于可挤出元件的熔点的温度。合适地,将可挤出元件加热至大于或等于30℃的温度,合适地,大于或等于40℃、50℃、60℃、70℃、80℃、90℃或100℃的温度。合适地,将可挤出元件加热至小于或等于200℃的温度,合适地,小于或等于180℃、160℃、140℃、130℃、120℃、110℃、100℃、90℃或80℃的温度。合适地,将可挤出元件加热至30-200℃的温度。

[0187] 合适地,将可挤出元件保持在减压下,合适地保持在真空下。合适地,真空的压力小于大气压,合适地小于或等于90kPa、10kPa、5kPa、1kPa、0.5kPa、0.1kPa、0.05kPa、0.01kPa或0.005kPa。合适地,真空的压力为0.005-90kPa。

[0188] 合适地,通过将可挤出元件暴露于小于环境相对湿度(RH),合适地小于或等于60%RH、50%RH、40%RH、30%RH、20%RH、10%RH或约0%RH的相对湿度下,来除去或部分除去临时增塑剂。合适地,通过将可挤出元件暴露0至60%RH的相对湿度下,来除去或部分除去临时增塑剂。

[0189] 合适地,提供了一种加工可挤出组合物以产生可挤出流体的方法,该方法包括使可挤出组合物熔融或软化(合适地通过加热)。

[0190] 合适地,提供了一种加工可挤出组合物以产生可挤出压缩形式的方法,该方法包括压缩所述可挤出组合物。

[0191] 合适地,提供了一种加工可挤出组合物以生产可挤出元件的方法,该方法包括将可挤出组合物挤出或模塑成可挤出元件。

[0192] 合适地,提供了一种将可挤出流体转换成可挤出压缩形式的方法。

[0193] 合适地,提供了一种将可挤出流体转换成可挤出元件的方法。

[0194] 合适地,提供了一种将可挤出压缩形式转换成可挤出流体的方法。

[0195] 合适地,提供了一种将可挤出压缩形式转换成可挤出元件的方法。

[0196] 合适地,提供了一种将可挤出元件转换成可挤出压缩形式的方法。

[0197] 合适地,提供了一种将可挤出元件转换成可挤出流体的方法。

[0198] 合适地,进一步的处理步骤包括将可挤出流体转换成可挤出压缩形式。合适地,进一步的处理步骤包括将可挤出流体转换成可挤出元件。合适地,进一步的处理步骤包括将可挤出压缩形式转换成可挤出流体。合适地,进一步的处理步骤包括将可挤出压缩形式转换成可挤出元件。合适地,进一步的处理步骤包括将可挤出元件转换成可挤出压缩形式。合适地,进一步的处理步骤包括将可挤出元件转换成可挤出流体。

[0199] 合适地,进一步的处理步骤包括将可挤出流体转换成可挤出压缩形式,随后将可挤出压缩形式转换成可挤出元件。合适地,进一步的处理步骤包括将可挤出流体转换成可挤出元件,随后将可挤出元件转换成可挤出压缩形式。合适地,进一步的处理步骤包括将可挤出压缩形式转换成可挤出流体,随后将可挤出流体转换成可挤出元件。合适地,进一步的处理步骤包括将可挤出压缩形式转换成可挤出元件,随后将可挤出元件转换成可挤出流

体。合适地,进一步的处理步骤包括将可挤出元件转换成可挤出压缩形式,随后将可挤出压缩形式转换成可挤出流体。合适地,进一步的处理步骤包括将可挤出元件转换成可挤出流体,然后将可挤出流体转换成可挤出压缩形式。

[0200] 合适地,转化步骤包括加热、压缩、干压缩、湿压缩、模制和/或挤出。合适地,通过加热将可挤出组合物转换成可挤出流体的形式。合适地,通过挤出将可挤出组合物转换成可挤出元件的形式。合适地,通过压缩、干压缩和/或湿压缩将可挤出组合物转换成可挤出压缩形式。

[0201] 合适地,将可挤出组合物的可挤出压缩形式转换成可挤出流体的形式,合适地通过加热进行。

[0202] 合适地,将可挤出组合物的可挤出压缩形式转换成可挤出元件的形式,例如用于3D打印的长丝,合适地通过挤出进行。

[0203] 合适地,进一步的处理步骤包括通过挤出可挤出压缩形式,将可挤出压缩形式(例如,片剂)转换成可挤出元件(例如,用于3D打印的长丝)。

[0204] 合适地,进一步的加工步骤包括通过加热可挤出压缩形式,将可挤出压缩形式(例如片剂)转换成可挤出流体。

[0205] 合适地,进一步的处理步骤包括通过挤出可挤出流体,将可挤出流体转换成可挤出元件(例如,用于3D打印的长丝)。

[0206] 合适地,进一步的处理步骤包括通过加热可挤出元件,将可挤出元件(例如用于3D打印的长丝)转换成可挤出流体。

[0207] 合适地,该方法包括压缩可挤出组合物,以形成可挤出压缩形式。

[0208] 合适地,该方法包括将可挤出组合物的组分混合,然后压缩在一起以形成可挤出压缩形式。

[0209] 合适地,该方法包括将可挤出组合物的组分压缩在一起,以形成可挤出压缩形式,然后将压缩形式挤出,以形成可挤出元件(例如用于3D打印的长丝)。

[0210] 合适地,该方法包括将可挤出组合物的组分混合,然后压缩在一起以形成可挤出压缩形式,然后将压缩形式挤出,以形成可挤出元件。

[0211] 将理解的是,可以在有或没有包含临时增塑剂(或与临时增塑剂混合)的情况下实现任何上述方面和实施方式,并且这些方面和实施方式也被认为在本发明的范围内。例如,本发明提供了一种制备可挤出组合物的方法,该方法包括:

[0212] i. 提供可挤出载体,其任选地与药物或活性物质混合;以及

[0213] ii. 任选地,进一步处理来自步骤i的混合物,从而形成:

[0214] a. 可挤出流体;

[0215] b. 可挤出压缩形式;或者

[0216] c. 可挤出元件。

[0217] 在这样的方面中,步骤ii可以例如包括软化、熔化或以其他方式使初始可挤出组合物(其最初合适地为固体形式)流通,以产生可挤出流体,所述初始可挤出组合物例如是可挤出粉末、可挤出颗粒、可挤出压缩形式(整料或者多种压缩形式,例如微型片剂)。初始可挤出组合物的这种流通化可包括加热所述组合物,合适地在分配器(例如注射器,合适地,是带有加热夹套的金属注射器)内原位加热,从而可以将所述组合物挤出成为可挤出元

件(例如长丝),或直接挤出成为挤出制品(例如片剂,合适地通过墨水直写(direct ink)3D打印)。

[0218] 作为替代方案,在这样的方面,步骤ii可以例如包括压缩初始可挤出组合物(合适地为颗粒或粉末组合物),以形成可挤出压缩形式。可以将所述可挤出压缩形式反馈到所述方法中,以产生可挤出流体、可挤出元件或者甚至是可挤出的制品(例如通过墨水直写3D打印),其中可以添加或不添加临时增塑剂或与临时增塑剂混合。

[0219] 作为替代方案,在这样的方面,步骤ii可以例如包括将初始的可挤出组合物(其可以是可挤出粉末、可挤出颗粒、(一种或多种)可挤出压缩形式的形式)挤出成为可挤出元件。

[0220] 合适地,每当本发明在不使用临时增塑剂的情况下进行时,合适地任何挤出物都在40至120℃的温度下进行,合适地在60至100℃的温度下进行。

[0221] 除非在给定的上下文中不相容,否则上文和下文中涉及使用临时增塑剂的方面或实施方案的所有可选特征均等同地适用于没有临时增塑剂的方面或实施方案。

[0222] 制备挤出制品的方法

[0223] 本发明提供了制备合适地如本文所定义的挤出制品的方法。

[0224] 该方法合适地包括:

[0225] i.提供可挤出组合物,所述可挤出组合物包含可挤出载体;以及

[0226] ii.将所述可挤出组合物挤出成所需形式,任选地与一种或多种辅助元件(例如壳、涂层、芯)相关联;

[0227] 其中:

[0228] 所述可挤出组合物最初包含临时增塑剂,所述临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地,在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合);并且

[0229] 所述方法还包括通过汽化去除或部分去除所述临时增塑剂。

[0230] 该方法合适地包括:

[0231] i.提供可挤出组合物,所述可挤出组合物包含可挤出载体;以及

[0232] ii.将所述可挤出组合物挤出成所需形式,任选地与一种或多种辅助元件(例如壳、涂层、芯)相关联;

[0233] 其中:

[0234] 所述可挤出组合物最初包含大于或等于5重量%的临时增塑剂,所述临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地,在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合);并且

[0235] 所述方法还包括通过汽化去除或部分去除所述临时增塑剂。

[0236] 合适地,该方法合适地包括:

[0237] i.提供可挤出组合物,所述可挤出组合物包含可挤出载体;以及

[0238] ii.将所述可挤出组合物3D打印成所需形式,任选地与一种或多种辅助元件(例如壳、涂层、芯)相关联;

[0239] 其中:

[0240] 所述可挤出组合物最初包含临时增塑剂,所述临时增塑剂是能够在150℃或低于

150℃的温度(合适地,在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合);并且

[0241] 所述方法还包括通过汽化去除或部分去除所述临时增塑剂。

[0242] 合适地,所需形式是固体剂型,合适地是固体口服剂型。合适地,挤出制品是药物、营养食品或食品补充剂固体剂型。合适地,挤出制品包含至少一种活性成分,合适地,至少一种药物、营养食品或食品补充剂活性成分。最合适地,活性成分是药物活性成分。

[0243] 提供了一种制备药物、营养食品或食品补充剂固体剂型的方法,所述方法包括:

[0244] i) 提供可挤出组合物,所述可挤出组合物包含可挤出载体;以及

[0245] ii) 将所述可挤出组合物挤出成所需形式,任选地与一种或多种辅助元件(例如壳、涂层、芯)相关联;

[0246] 其中:

[0247] 所述可挤出组合物最初包含临时增塑剂,所述临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地,在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合);并且

[0248] 所述方法还包括通过汽化去除或部分去除所述临时增塑剂。

[0249] 合适地,提供了一种制备药物、营养食品或食品补充剂固体剂型的方法,所述方法包括:

[0250] i) 提供可挤出组合物,所述可挤出组合物包含可挤出载体;以及

[0251] ii) 将所述可挤出组合物挤出成所需形式,任选地与一种或多种辅助元件(例如壳、涂层、芯)相关联;

[0252] 其中:

[0253] 所述可挤出组合物最初包含临时增塑剂,所述临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地,在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合);并且

[0254] 所述方法还包括通过汽化去除或部分去除所述临时增塑剂。

[0255] 合适地,提供了一种制备药物、营养食品或食品补充剂固体剂型的方法,所述方法包括:

[0256] i) 提供可挤出组合物,所述可挤出组合物包含可挤出载体;以及

[0257] ii) 通过3D打印,将所述可挤出组合物挤出成所需形式,任选地与一种或多种辅助元件(例如壳、涂层、芯)相关联;

[0258] 其中:

[0259] 所述可挤出组合物最初包含临时增塑剂,所述临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地,在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合);并且

[0260] 所述方法还包括通过汽化去除或部分去除所述临时增塑剂。

[0261] 合适地,可挤出组合物如本文所定义。合适地,可挤出组合物最初包含大于或等于0.1重量%、0.2重量%、0.5重量%、0.8重量%、1重量%、2重量%、3重量%、4重量%、5重量%、6重量%、7重量%、8重量%、9重量%、10重量%、12重量%、15重量%、18重量%、20重量%、25重量%或30重量%的临时增塑剂。合适地,可挤出组合物最初包含0.1至25重量%

的临时增塑剂。

[0262] 该方法合适地包括操作挤出设备,通过将其中的挤出制品挤出,合适地在构建平台上生产挤出制品。合适地,这种生产是通过计算机实施的过程进行的(即,挤出是由连接到或可连接到该设备或在该设备内的计算机控制并合适地启动的,以有线或无线方式)。

[0263] 合适地,挤出设备包括用于在挤出步骤之前容纳可挤出组合物的容器,以及用于在挤出步骤期间分配可挤出组合物的喷嘴,其中将容器加热至一定温度以将可挤出组合物保持在(基本上)流体状态。

[0264] 该方法合适地涉及将可挤出组合物挤出到构建平台上。这样的挤出合适地涉及3D打印,优选FFF 3D打印。这样,挤出可包括用一种或多种可挤出组合物挤出。可挤出组合物(或其前体)合适地通过本发明的挤出设备的挤出喷嘴挤出。

[0265] 将可挤出组合物挤出到构建平台上合适地通过挤出机(例如3D打印机)进行,合适地用一种或多种可挤出组合物。这样的(一种或多种)可挤出组合物合适地通过本文所述的挤出喷嘴挤出。

[0266] 最初,可挤出组合物(或其前体)合适地驻留在设备内的存储位置,合适地在诸如长丝线轴之类的墨盒内。可挤出组合物合适地经由一个或多个输送机(例如辊)输送至挤出喷嘴。然后将可挤出组合物通过挤出喷嘴挤出(合适地,当可挤出组合物继续从储存位置朝着挤出喷嘴输送时)。通过挤出喷嘴挤出合适地包括将可挤出组合物熔融和/或软化,以使其沉积在构建平台上,合适地以逐层方式。合适地,相关的可挤出组合物在沉积到构建平台上或沉积到已经挤出到构建平台上的层上之后固化。合适地,根据预定的蓝图,通过明智的沉积以逐层的方式构造3D形状。合适地,在挤出之后或期间,去除或部分去除临时增塑剂。合适地,通过将挤出的可挤出组合物暴露于高于环境温度和/或真空的条件下,将临时增塑剂除去或部分除去。

[0267] 将挤出喷嘴合适地在如本文所述的操作温度下加热,以促进可挤出组合物的熔融和/或软化。喷嘴合适地以本文所述的一种或多种操作速度挤出可挤出组合物。

[0268] 在挤出期间,使挤出喷嘴合适地沿X、Y、Z方向中的任何一个或全部合适地移动。

[0269] 一旦被挤出,将挤出制品合适地搁置在构建平台上,合适地类似于固体剂型。

[0270] 合适地,将多个挤出制品打印在构建平台上。

[0271] 本领域技术人员将理解,可以调整所述、每个或任何挤出喷嘴以使其适合于被构造造成向其挤出的相应可挤出组合物的性质。喷嘴的性质/设计和可挤出组合物的性质合适地互补,以有利于控制所述组合物的挤出(连续或间断,例如在挤出制品的挤出中使用不止一种可挤出组合物的情况下),合适地没有任何喷嘴阻塞或阻抗,并且合适地在挤出过程中在可挤出组合物中没有任何不可接受的成分降解。

[0272] 在一个实施方案中,与用于制备挤出制品的可挤出组合物相比,挤出制品的组合物包含较少的临时增塑剂。

[0273] 挤出步骤

[0274] 合适地,挤出步骤在高于可挤出组合物的玻璃化转变温度的温度下进行。合适地,挤出步骤在大于或等于-50℃、-30℃、-10℃、0℃、10℃、20℃、30℃、40℃、50℃、60℃、70℃、80℃、90℃、100℃、110℃、120℃、130℃、140℃或150℃的温度下进行。合适地,挤出步骤在小于或等于200℃、180℃、160℃、150℃、140℃、130℃、120℃、110℃、100℃或90℃的温度下

进行。合适地,挤出步骤在-50至200℃的温度下进行。

[0275] 合适地,挤出步骤使用挤出机。合适地,挤出机是3D打印机。合适地,3D打印机是FFF 3D打印机。合适地,挤出步骤使用墨水直写印刷。合适地,挤出步骤使用注射器,合适地,使用加热的注射器。合适地,注射器或加热的注射器包含可挤出组合物,合适地,可挤出组合物是混合物或可挤出流体。

[0276] 合适地,挤出步骤包括挤出可挤出组合物,以形成挤出制品的第一层,并且任选地随后挤出可挤出组合物,以形成随后的层。合适地,每个层的厚度为10至1000 μm 、20至800 μm 、30至500 μm 、40至300 μm 、50至200 μm 、100至200 μm 、125至200 μm 、140至190 μm 、155至175 μm 、250至350 μm 、750至850 μm 、约166 μm 、约300 μm 或约800 μm 。合适地,挤出制品的每一层可以具有相同的厚度,或者每一层可以具有不同的厚度。有利的是,第一层(即,与构建平台接触的层)较厚可导致挤出制品在其生产期间的粘附性更大。

[0277] 合适地,挤出步骤使用100%内部填充。合适地,挤出步骤使用同心填充图案。

[0278] 该方法包括通过汽化去除或部分去除所述临时增塑剂。合适地,在挤出步骤之前(从可挤出组合物,如可挤出元件中)、期间和/或之后,从挤出制品中去除或部分去除临时增塑剂。合适地,在挤出步骤期间和/或之后,从挤出制品中去除或部分去除临时增塑剂。合适地,在挤出步骤之后,从挤出制品中去除或部分去除临时增塑剂。合适地,至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的临时增塑剂被去除。合适地,10%至90%的临时增塑剂被除去。合适地,除去或部分除去临时增塑剂,直到挤出制品中的临时增塑剂小于或等于20重量%、16重量%、14重量%、12重量%、10重量%、8重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%、0.5重量%或0.1重量%。合适地,挤出制品基本上不含临时增塑剂。合适地,挤出制品完全不含临时增塑剂。合适地,将临时增塑剂除去或部分除去,直到挤出制品中的临时增塑剂的重量为0至20%。

[0279] 合适地,除去或部分除去临时增塑剂的步骤包括将可挤出组合物(合适地,是可挤出元件)和/或挤出制品(在挤出制品形成期间,或在挤出制品已经形成之后)加热和/或保持在减压下,例如真空。合适地,将可挤出组合物和/或挤出制品加热至大于或等于30℃、40℃、50℃、60℃、70℃、80℃、90℃或100℃的温度。合适地,将可挤出组合物和/或挤出制品加热至小于或等于200℃、180℃、160℃、140℃、130℃、120℃、110℃、100℃、90℃或80℃的温度。合适地,将可挤出组合物和/或挤出制品加热至30至200℃的温度。合适地,将可挤出组合物和/或挤出制品保持在减压下,例如在真空下。合适地,真空的压力小于大气压,合适地小于或等于90kPa、10kPa、5kPa、1kPa、0.5kPa、0.1kPa、0.05kPa、0.01kPa或0.005kPa。合适地,真空的压力为0.005-90kPa。

[0280] 合适地,可挤出组合物如本文所定义。

[0281] 合适地,步骤i.还包括将可挤出组合物挤出到构建平台上。合适地,将构建平台保持在低于挤出温度的温度下。合适地,将构建平台保持在小于或等于100℃,合适地小于或等于90℃、80℃、70℃、60℃、50℃、40℃或30℃的温度。合适地,将构建平台保持在0至100℃,例如30到100℃的温度。有利地,使构建平台的温度小于挤出温度有助于在形成挤出制品时使其固化。另外,使构建平台的温度高于环境温度有助于去除或部分去除临时增塑剂。

[0282] 合适地,通过构建平台加热挤出制品,直到挤出制品包含小于或等于20重量%、16重量%、14重量%、12重量%、10重量%、8重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重

量%、1重量%、0.5重量%或0.1重量%的临时增塑剂,或者基本不含临时增塑剂,或者完全不含临时增塑剂。合适地,通过构建平台加热挤出制品,直到挤出制品包含0至20重量%的临时增塑剂。

[0283] 合适地,通过构建平台加热挤出制品,直到相对于可挤出组合物的临时增塑剂含量,挤出制品的临时增塑剂含量降低了至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。合适地,通过构建平台加热挤出制品,直到挤出制品基本上没有或完全没有临时增塑剂。合适地,通过构建平台加热挤出制品,直到相对于可挤出组合物的临时增塑剂含量,临时增塑剂含量降低了10至100%,例如10至90%。

[0284] 合适地,挤出机包括挤出喷嘴。合适地,挤出喷嘴包括输入开口(可挤出组合物进料到其中)和输出开口(熔融的可挤出组合物从中沉积出来)。合适地设定输入开口的尺寸,从而接收通过其中的可挤出组合物(例如,可挤出元件、可挤出组合物组分的共混物、可挤出流体或可挤出压缩形式)。合适地,输入开口的直径为0.1至100mm、0.2至10mm、0.5至5mm、0.5至1.5mm、1.0至2.5mm、1.5至2.0mm、0.75至1.25mm、约1.75mm或约1mm。输出开口的尺寸适合于相应的挤出制品的性质,以允许熔融的可挤出组合物从其中沉积(例如,沉积到构建平台上)。合适地,输出开口的直径为0.01至10mm、0.05至5mm、0.1至1mm、0.1至0.8mm、0.2至0.6mm或约0.4mm。在一个实施方案中,喷嘴具有直径在0.3mm至0.5mm之间的输出开口。

[0285] 如本文其他地方所述,通过输送机(或辊)合适地促进将(一种或多种)可挤出组合物进料到并通过它们各自的(一个或多个)挤出喷嘴。这种输送机合适地沿着可挤出组合物的路径放置,合适地在可挤出组合物源(例如,长丝线轴或墨盒)和挤出喷嘴之间,其中给定的挤出组合物被分配流向和流经所述挤出喷嘴。

[0286] 合适地,在挤出步骤之前,可挤出组合物为以下形式或转换成以下形式:

[0287] a. 可挤出流体;

[0288] b. 可挤出压缩形式;或者

[0289] c. 可挤出元件。

[0290] 合适地,该方法包括挤出可挤出压缩形式,以形成挤出制品。合适地,该方法包括挤出可挤出流体,以形成挤出制品。合适地,该方法包括挤出可挤出元件,以形成挤出制品。

[0291] 可挤出流体、可挤出压缩形式和可挤出元件如本文所定义。

[0292] 合适地,在挤出步骤之前,可挤出组合物为可挤出流体的形式,或者被转换成可挤出流体的形式,合适地通过加热进行,并且随后将可挤出组合物以流体状态直接挤出。

[0293] 合适地,在挤出步骤之前,可挤出组合物为可挤出压缩形式的形式,或者被转换成可挤出压缩形式的形式,合适地是多种片剂的形式。

[0294] 合适地,在挤出步骤之前,将可挤出组合物的可挤出压缩形式转换成可挤出流体的形式,合适地通过加热进行,并且随后将可挤出组合物以流体状态直接挤出。

[0295] 合适地,在挤出步骤之前,将可挤出组合物的可挤出压缩形式转换成可挤出元件的形式,例如用于3D打印的长丝,合适地通过挤出进行,并且随后将可挤出元件直接挤出,合适地,通过3D打印喷嘴作为长丝挤出。

[0296] 从分配器中挤出

[0297] 合适地,该方法包括提供填充有可挤出组合物的分配器,然后将可挤出组合物挤出成所需形式,其中可挤出组合物如本文所定义。

[0298] 合适地,该方法包括提供填充有可挤出流体的分配器。合适地,该方法包括提供填充有一种可挤出压缩形式或多种可挤出压缩形式的分配器。合适地,该方法包括提供填充有可挤出元件的分配器。

[0299] 合适地,该方法包括从分配器输送可挤出组合物并穿过挤出机。合适地,从分配器到(并穿过)挤出喷嘴。

[0300] 合适地,分配器是容器,例如墨盒,合适地是3D打印机墨盒。

[0301] 合适地,容器是装有长丝的长丝线轴。

[0302] 合适地,容器是注射器。合适地,注射器填充有可挤出流体。

[0303] 合适地,该方法进一步包括用可挤出流体填充容器,合适地用可挤出流体填充注射器。

[0304] 合适地,通过加热填充有可挤出组合物的组分的容器(例如注射器),原位形成可挤出流体。合适地,该方法包括将容器(例如注射器)加热到大于或等于25℃、30℃、40℃、50℃、60℃、70℃、80℃、90℃或100℃的温度。合适地,该方法包括将容器(例如注射器)加热到25至100℃的温度。

[0305] 合适地,将可挤出流体从注射器中挤出(即,注射器充当挤出机)。合适地,可挤出流体被优化用于注射器递送,例如,当向注射器施加压力时,可挤出流体的粘度允许流体从注射器流出。有利地,可挤出流体的挤出在单个过程中进行。例如,可以将可挤出组合物的组分添加到注射器中,将注射器加热以形成可挤出流体,然后直接挤出以形成挤出制品。这种直接挤出降低了可挤出组合物在高温下的总体暴露,例如,相比之下,当使用可挤出元件(例如长丝)来制备挤出制品时,首先在制备元件的过程中将可挤出组合物的组分暴露于高温,然后在制备挤出制品的过程中暴露于高温。

[0306] 其他方法步骤

[0307] 该方法可以在任何前述步骤之前、之中和/或之后包括一个或多个其他步骤。可以通过挤出另外的层或部分层,或者通过本领域公知的其他涂覆技术,对挤出制品的(一个或多个)表面进行预处理或后处理。

[0308] 合适地,该方法包括结合一种或多种辅助元件,将可挤出组合物挤出成所需形式。合适地,辅助元件包括壳、涂层和/或核。

[0309] 合适地,该方法还包括以下步骤:将至少一种其他赋形剂和/或至少一种其他活性成分掺入所述挤出制品中,合适地用所述至少一种其他赋形剂和/或所述至少一种活性成分包围所需形式。合适地,所需形式是挤出制品。

[0310] 可以随后以各种方式处理通过本发明的方法生产的挤出制品,以提供进一步加工的挤出制品。合适地,该方法还包括涂覆由挤出步骤获得的产品。合适地,在本文中描述了涂层。例如,可以通过本领域已知的标准肠溶衣处理,来对挤出制品进行肠溶包衣。同样,可以通过进一步处理赋予挤出制品其他控制释放的性能。

[0311] 最合适地,所有步骤(包括任何其他加工步骤)由挤出设备执行。合适地,所有步骤(包括进一步的处理步骤)都由同一台计算机控制。

[0312] 方法的计算机实施

[0313] 制备挤出制品的方法合适地是计算机实施的方法,合适地如本文所定义。

[0314] 该方法合适地包括提供挤出设备,合适地如本文所定义的挤出设备,以及操作所

述设备以挤出可挤出组合物,从而形成挤出制品。合适地,挤出设备包括计算机或以其他方式连接到计算机。操作挤出设备合适地包括操作计算机,该计算机合适地与相关挤出设备连接或连接在相关挤出设备内(以有线或无线方式)(从而使计算机可以控制和协调挤出设备的其他部分,包括挤出机),以使可挤出组合物挤出以形成挤出制品和/或可挤出元件。

[0315] 由本发明的挤出设备组成或与之相关联的计算机可以合适地称为挤出控制计算机。挤出控制计算机可以起到与本文中提到的其他“计算机”,例如监视计算机和分析计算机,不同的功能(并且可以是不同的实体),但是单个计算机可以执行这些计算机中任何一个或多个组合的(一种或多种)功能。挤出控制计算机合适地控制可挤出组合物通过挤出喷嘴挤出,以及任选地进一步的加工步骤,例如在挤出后涂覆形成的制品。只要使用不同的计算机来实现这些操作中的每一项,所述计算机就会被合适地协调,并因此可被认为是一个整体计算机的一部分。

[0316] 挤出(一种或多种)可挤出组合物以形成(一种或多种)挤出制品和/或(一种或多种)可挤出元件合适地由根据挤出软件运行的计算机控制,合适地基于用户输入提供给计算机的信息(药物类型、药物剂量水平)、数据库(例如患者数据库和/或挤出制品数据库)和/或数据文件(例如设计和/或参数文件),如本文所述。合适地,挤出设备被配置为根据计算机提供的指令通过以下方式挤出:以合适的间隔和/或合适的速率将(一种或多种)可挤出组合物进料到并通过它们各自的(一个或多个)挤出喷嘴;在(一种或多种)适当的温度下将(一个或多个)相关挤出喷嘴加热适当的时间;以及根据获得的相关信息和计算机进行的计算,移动(一个或多个)挤出喷嘴和/或构建平台以实现系统的逐层挤出。

[0317] 所述(一个或多个)挤出喷嘴合适地由计算机根据与挤出制品有关的“所获得的信息”(例如,设计和/或其他参数)控制。挤出喷嘴被合适地控制以将给定的可挤出组合物挤出在构建平台上(或在构建平台上部分构建的挤出制品上)形成由“所获得的信息”预定义的图案。这样,可以根据预定义的计划控制所述或每个挤出喷嘴“打开”和“关闭”,以在挤出制品的构造中传递所需的图案。可以通过使输出开口打开、通过调节挤出喷嘴的工作温度(例如提高挤出温度,以使相关可挤出组合物熔化)、通过操作输送机以使可挤出组合物通过喷嘴或上述任何一种或全部的组合,来将挤出喷嘴调节为“打开”。自然地,可以通过使输出开口关闭、通过调节挤出喷嘴的工作温度(例如将其降低到不会引起相关可挤出组合物熔化的温度)、通过操作输送机以限制或停止通过挤出喷嘴进料可挤出组合物或上述任何一种或全部的组合,来将挤出喷嘴调节为“关闭”。如本文其他地方所描述的,根据所讨论的可挤出组合物的性质,由计算机合适地设置和控制挤出喷嘴的温度。合适地,可挤出组合物通过的挤出喷嘴的工作温度为50至220℃、60至150℃或70至120℃。但是,挤出喷嘴的工作温度可能会更低,例如低于50℃,特别是在使用具有低玻璃化转变温度的可挤出组合物的系统中。合适地,将挤出喷嘴的温度设定为至少65℃,更合适地为至少70℃。在一个特定的实施方案中,挤出喷嘴温度为50-130℃、60-120℃、70-110℃或80-100℃。合适地,为给定可挤出组合物分配的挤出喷嘴的工作温度低于相应的具有较低水平的(即基本不含)临时增塑剂的可挤出组合物。

[0318] 构建平台合适地由计算机根据与挤出制品有关的“所获得的信息”(例如,设计和/或其他参数)控制,合适地如本文其他地方所述。这可以包括控制构建平台的操作温度,尤其是构建平台的表面的操作温度。合适地,在挤出过程中,构建平台或其表面的操作温度基

本保持恒定,合适地保持在 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 的恒定温度。这种温度控制可以促进临时增塑剂的去除或部分去除、沉积后的(一种或多种)可挤出组合物的冷却和/或硬化,从而确保挤出制品被挤出时的结构完整性。这样的温度控制可以促进在挤出过程中展现的挤出制品粘附到构建平台的表面。这样的温度控制可以促进挤出后挤出制品的释放(即,不粘)(例如,可以合适地加热或冷却构建平台的表面,以减少(一种或多种)挤出制品在其上的粘附)。在挤出期间,构建平台被合适地配置或可操作以维持小于或等于 100°C ,合适地小于或等于 90°C 、 80°C 、 70°C 、 60°C 、 50°C 、 40°C 或 30°C 的表面温度(即,用于与挤出制品接触的表面)。在挤出期间,构建平台被合适地配置或操作以维持 $30-100^{\circ}\text{C}$ 的表面温度(即,用于与挤出制品接触的表面)。

[0319] 将理解的是,可以在使用或不使用或者有或没有包含临时增塑剂(或与临时增塑剂混合)的情况下实现任何上述方面和实施方式,并且这些方面和实施方式也被认为在本发明的范围内。例如,本发明提供了一种制备挤出制品的方法,该方法包括:

[0320] i. 提供可挤出组合物,所述可挤出组合物包含可挤出载体,以及任选地药物或活性物质;以及

[0321] ii. 将所述可挤出组合物挤出成所需形式,任选地与一种或多种辅助元件(例如壳、涂层、芯)相关联。

[0322] 在这样的方面中,提供可挤出组合物可涉及提供如上文所述的可挤出的固体形式(例如粉末、颗粒、微型片剂、整料),但优选地涉及提供如本文所述的可挤出流体、可挤出压缩形式或可挤出元件。特别优选的是可挤出压缩形式,合适地以多个压缩单元(例如,微型片剂)或压缩整料(例如,例如预压缩的固体物质)的形式。

[0323] 在这样的方面中,将可挤出组合物挤出成所需形式(例如口服剂型)合适地包括从分配器(例如注射器)中分配可挤出组合物,合适地在充分地流动化(mobilisation)(例如通过加热熔化)之后,合适地在注射器内原位进行,以便进行墨水直写3D打印。

[0324] 除非在给定的上下文中不相容,否则上文和下文中涉及使用临时增塑剂的方面或实施方案的所有可选特征均等同地适用于没有临时增塑剂的方面或实施方案。

[0325] 制备可挤出组合物和挤出制品的方法

[0326] 根据本发明的另一方面,提供了一种制备挤出制品的方法,该方法包括:

[0327] i. 将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起;以及

[0328] ii. 任选地,进一步处理来自步骤i的混合物,从而形成:

[0329] a. 可挤出流体;

[0330] b. 可挤出压缩形式;或者

[0331] c. 可挤出元件;

[0332] iii. 将步骤i(或者步骤ii,如果适用)获得的所述可挤出组合物挤出成所需形式,任选地与一种或多种辅助元件(例如壳、涂层、芯)相关联;

[0333] 其中:

[0334] 所述可挤出组合物最初包含临时增塑剂,所述临时增塑剂是能够在 150°C 或低于 150°C 的温度(合适地,在标准环境压力例如 100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合);并且

[0335] 所述方法还包括通过汽化去除或部分去除所述临时增塑剂。

[0336] 在一个实施方案中,提供了一种制备挤出制品的方法,该方法包括:

[0337] i. 将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起;以及

[0338] ii. 任选地,进一步处理来自步骤i的混合物,从而形成:

[0339] a. 可挤出流体;

[0340] b. 可挤出压缩形式;或者

[0341] c. 可挤出元件;

[0342] iii. 将步骤i (或者步骤ii, 如果适用) 获得的所述可挤出组合物3D打印成所需形式, 任选地与一种或多种辅助元件 (例如壳、涂层、芯) 相关联;

[0343] 其中:

[0344] 所述可挤出组合物最初包含临时增塑剂, 所述临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度 (合适地, 在标准环境压力例如100kPa) 下汽化的可汽化物质 (或可汽化物质的组合); 并且

[0345] 所述方法还包括通过汽化去除或部分去除所述临时增塑剂。

[0346] 方法步骤的特征在本文其他地方描述。例如, 在上文分别描述了方法步骤i. 和ii. 以及方法步骤iii。

[0347] 将理解的是, 可以在使用或不使用或者有或没有包含临时增塑剂 (或与临时增塑剂混合) 的情况下实现任何上述方面和实施方式, 并且这些方面和实施方式也被认为在本发明的范围内。例如, 本发明提供了一种制备挤出制品的方法, 该方法包括:

[0348] i. 提供可挤出组合物, 所述可挤出组合物包含可挤出载体, 以及任选地药物或活性物质; 以及

[0349] ii. 任选地, 进一步处理来自步骤i的混合物, 从而形成:

[0350] a. 可挤出流体;

[0351] b. 可挤出压缩形式; 或者

[0352] c. 可挤出元件;

[0353] iii. 将步骤i (或者步骤ii, 如果适用) 获得的所述可挤出组合物挤出成所需形式, 任选地与一种或多种辅助元件 (例如壳、涂层、芯) 相关联。

[0354] 除非在给定的上下文中不相容, 否则上文和下文中涉及使用临时增塑剂的方面或实施方案的所有可选特征均等同地适用于没有临时增塑剂的方面或实施方案。

[0355] 用于制备挤出制品的挤出设备以及相关设备和软件

[0356] 本发明提供了一种用于制备 (例如打印) 挤出制品 (例如固体剂型, 如片剂) 的挤出设备, 合适地如本文所定义, 并且合适地还包含如本文所定义的可挤出组合物。挤出设备可合适地操作以通过挤出可挤出组合物 (合适地逐层) 来形成挤出制品 (例如固体剂型) 从而生产挤出制品。

[0357] 合适地, 挤出设备包括可挤出元件。合适地, 挤出设备包括可挤出流体。合适地, 挤出设备包括可挤出压缩形式。

[0358] 挤出设备适合于挤出可挤出组合物以形成挤出制品, 其中所述可挤出组合物和所述挤出制品包含至少一种活性成分。

[0359] 合适地, 挤出设备包括用于容纳可挤出组合物的容器, 以及用于分配可挤出组合物的喷嘴, 其中容器是可加热的。合适地, 容器可加热至25至300℃, 25至250℃, 25至200℃

或25至150℃的温度。

[0360] 挤出机

[0361] 挤出设备合适地包括挤出机。合适地,挤出机是3D打印机。合适地,3D打印机是熔丝制造(FFF)3D打印机。此类打印机通常称为fabrication deposition modellingTM(FDM)3D打印机。挤出设备合适地包含熔丝制造3维打印机(FFF3D打印机)。

[0362] 常规挤出机(包括3D打印机,包括FFF 3D打印机)在本领域中是公知的,并且通常适用于与本发明一起使用,尽管可以根据本文概述的原则对其进行明智的修改以优化挤出制品的挤出。对于技术人员的参考,以下研究论文描述了FFF 3D打印机的可行操作S.H.Masood,“Application of fused deposition modelling in controlled drug delivery devices[融合沉积模型在受控药物递送装置中的应用]”,装配自动化(Assembly Automation),27/3(2007),第215-221页,以及Khaled等人,“Desktop 3D printing of controlled release pharmaceutical bilayer tablets[受控释放药物双层片剂的桌面3D打印]”,International Journal of Pharmaceutics[国际药剂学杂志],461(2014),第105-111页描述了使用FFF 3D打印机进行长丝打印,尽管打印的长丝内没有包含活性成分(药物化合物在稍后阶段注入)。此外,本申请的PCT公开W02016/038356(其通过引用并入本文)也描述了适用于本发明的合适的设备。

[0363] 适用于本发明的挤出机一般包括已加热的/可加热的挤出机喷嘴,该喷嘴以逐层方式使熔融的可挤出组合物熔化/软化并沉积(合适地沉积到构建平台上)。沉积的熔融组合物在沉积后合适地迅速硬化。保持构建平台表面温度相对较低可促进这种冷却/硬化,以改善正在打印的固体剂型的最终结构,而保持构建平台表面温度大于环境温度可促进临时塑化剂的去除或部分去除。挤出机还合适地包括一个或多个喷嘴加热器(合适地,每个喷嘴关联一个喷嘴加热器,但可选地,一个喷嘴加热器服务于多个喷嘴)和合适地一个或多个输送机(合适地,每个长丝和/或喷嘴关联一个输送机),如本文所定义的。合适地,挤出机包括一个或多个长丝线轴区域(或长丝线轴附接点),用于保持(一个或多个)相关长丝线轴。

[0364] 合适地,在本发明中,将药物化合物配制在(一种或多种)可挤出组合物中,并直接打印为挤出制品。

[0365] 合适地,挤出机使用如本文所定义的长丝。合适地,挤出设备采用(一种或多种)预制的长丝,这些长丝以逐层打印工艺被选择性地挤出并沉积以生产挤出制品。

[0366] 本发明的挤出设备可以包括一个或多个其他组件,可选地挤出、打印或分配旨在形成挤出制品的一部分的材料。例如,挤出制品可以涂覆有涂层。

[0367] 挤出喷嘴

[0368] 合适地,挤出设备包含至少一个挤出喷嘴,通过以及从该挤出喷嘴可以挤出可挤出组合物(或其部分)。合适地,该或每个挤出喷嘴可以是加热的挤出喷嘴,合适地是具有可变温度控制(例如,以允许挤出喷嘴在所希望的温度下选择性加热)的加热挤出喷嘴。因此,挤出设备可以包含挤出喷嘴加热元件,合适地用于加热挤出喷嘴以熔化、软化或以其他方式液化该相关组合物或其部分。合适地,挤出设备可以包含多个前述的挤出喷嘴,每个挤出喷嘴可以被分配给一种或多种可挤出组合物。合适地,这种挤出喷嘴是挤出机的一部分。

[0369] 这(一个或多个)喷嘴的温度合适地由计算机控制。

[0370] 合适地,该挤出设备包含用于将(一种或多种)可挤出组合物输送到和/或穿过至

少一个挤出喷嘴的输送机。

[0371] 合适地,输送机通过自身将可挤出组合物(例如通过抓取长丝)朝向和/或穿过相关挤出喷嘴进料。合适地,控制输送机以适合于提供所需的挤出制品的速率和/或间隔输送可挤出组合物。输送机或其一部分(例如“进料器”)(优选到达挤出喷嘴的一部分)可以被加热,合适地经由与其相关联的加热元件,任选地经由从与挤出喷嘴相关的任何加热元件中分离出的和/或可单独控制的加热元件。如果挤出设备包括一个以上的喷嘴,则合适地挤出设备包括一个以上的进料器,每个挤出喷嘴关联一个进料器。

[0372] 这(一个或多个)挤出喷嘴的温度合适地由计算机控制。合适地,这(一个或多个)喷嘴被配置为在60至350℃、80至300℃、100至220℃或120至190℃的温度下运行。

[0373] 合适地,(一种或多种)相关可挤出组合物通过的挤出喷嘴的工作温度足够高,以使得能够挤出,但是足够低,以避免在相关的长丝进料速率下,任何组分,例如(一种或多种)活性成分的不可接受的降解。合适地,(一种或多种)相关可挤出组合物通过的挤出喷嘴的工作温度为50至220℃、60至150℃或70至120℃。但是,挤出喷嘴的工作温度可能会更低,例如低于50℃,特别是在使用具有低玻璃化转变温度的可挤出组合物的系统中。最合适地,该挤出喷嘴温度设定为至少65℃,更合适地至少70℃。在一个特定的实施方案中,喷嘴温度为50至130℃、60至120℃、70至110℃或80至100℃。

[0374] 合适地,每个挤出喷嘴包括输入开口(可挤出组合物进料到其中)和输出开口(熔融的可挤出组合物从中沉积出来)。合适地,输出开口小于输入开口。合适地设定输入开口的尺寸,从而接收通过其中的可挤出组合物(例如,可挤出元件、共混物、可挤出流体或可挤出压缩形式)。合适地,输入开口的直径为0.1至100mm、0.2至10mm、0.3至5mm、0.3至3mm、0.3至2mm、0.4至1.5mm、1.5至2.0mm、1.5至2.0mm、0.75至1.25mm、约1mm、0.2至0.6mm、约1.75mm或约0.4mm。输出开口的尺寸适合于相应的挤出制品的性质,以允许可挤出组合物从其中沉积(例如,沉积到构建平台上)。合适地,输出开口的直径为0.01至10mm、0.05至5mm、0.1至1mm、0.1至0.8mm、0.2至0.6mm或约0.4mm。在一个实施方案中,喷嘴具有直径为0.3至0.5mm的输出开口。

[0375] 合适地,该或每个喷嘴可以移动(合适地以自动化方式,或以由计算机控制的方式或由根据计算机指令的挤出机控制的方式)以在构建平台上的不同位置处(或者在其上挤出的部分成型的挤出制品上)挤出可挤出组合物。虽然在一些实施例中(例如,构建平台在Z方向上可移动,即相对于喷嘴上下移动)喷嘴被约束仅在X和Y方向移动,但是喷嘴可以沿X、Y和Z方向中的任一个或全部方向移动。

[0376] 合适地,在挤出时(即当喷嘴“开启”时—这可以是喷嘴挤出速度),该或每个挤出喷嘴可操作,从而以1mm/s至150mm/s之间,合适地70mm/s至110mm/s之间,更合适地80mm/s至100mm/s之间,合适地1至10mm/s之间,合适地约4mm/s的速度移动。合适地,在不挤出时(即,当喷嘴是“关闭”这可以是喷嘴的行进速度),该或每个挤出喷嘴可操作以在100mm/s和200mm/s之间,更合适地在120mm/s和180mm/s之间,更合适地在140mm/s和160mm/s之间的速度移动。

[0377] 合适地,挤出时挤出速度是恒定的(即,材料流量恒定)。

[0378] 本领域技术人员将理解,每个或任何喷嘴都可以被调整以适合被配置为在其上挤出的可挤出组合物(例如长丝)的性质。喷嘴的性质/设计和可挤出组合物的性质合适地互

补,以有利于控制所述组合物的挤出(连续或间断,例如在挤出制品的挤出中使用不止一种可挤出组合物的情况下),合适地没有任何喷嘴阻塞或阻抗,并且合适地在挤出过程中在可挤出组合物中没有任何不可接受的成分降解。

[0379] 构建平台

[0380] 挤出设备合适地包括构建平台(或构建板),可挤出组合物可在其上挤出(即,可在其上构建挤出制品)。构建平台合适地提供(基本上平坦的)表面,该表面在整个挤出过程中支撑正在成形的和已经成形的挤出制品。在一个特定的实施方案中,构建平台包括表面、胶带层(即,在表面上有一层胶带)或表面涂层,其在挤出过程中促进挤出制品与构建平台的粘附(即,促进待挤出的挤出制品的第一层粘附在构建板上,合适地在第一层冷却硬化之后),不过合适地,挤出制品在生产后可以从构建平台上(方便地)移除。

[0381] 合适地,在挤出期间(例如在相关的挤出操作温度下),将构建平台的表面粘附至挤出制品(或至少粘附至其与构建平台接触的层),足以预防在挤出过程中展现的制品的移动。然而,合适地,在挤出之后(例如,任选地在与挤出操作温度不同的温度下),(一个或多个)挤出制品可以从构建平台移除,而不被损坏(例如,构建平台的粘附性不足以允许移除(一个或多个)挤出制品,或者可以选择性地对其进行调节,例如,通过改变操作温度,以允许从中移除(一个或多个)挤出制品)。因此,构建平台的表面可以包含表面涂层或表面胶带,该表面涂层或表面胶带赋予所需的表面性质(例如粘合的但不是太粘合以致挤出制品不永久粘附)。

[0382] 构建平台被合适地配置或可操作以在挤出期间维持表面温度(即,用于与挤出制品接触的表面)小于或等于150℃、100℃、90℃、80℃、70℃、60℃、50℃、40℃或30℃。合适地,表面温度大于或等于5℃、15℃、30℃或40℃。这可以通过选择性地操作与建造平台的表面相关联(例如位于其下方)的加热和/或冷却元件来实现。在具体实施方案中,构建平台是可操作的,并且优选地被操作以维持表面温度为5至150℃、20至110℃、20至100℃、约90℃或约40℃。有利地,构建平台被合适地配置或操作以维持有利于临时增塑剂的去除或部分去除的表面温度。合适地,表面温度约为临时增塑剂的沸点,例如约80℃或约100℃。合适地,表面温度小于挤出温度。合适地,表面温度小于或等于临时增塑剂的沸点。

[0383] 构建平台可以是可移动的(合适地以自动化方式,或以由计算机控制的方式或由根据计算机指令的挤出机控制的方式)以控制在构建平台上挤出的位置或高度。虽然在一些实施例中,构建平台仅在Z方向上可移动,即上下移动,但是构建平台可以沿X、Y和Z方向中的任一个或全部方向移动。Z方向的移动允许喷嘴和挤出点之间的间隙(或高度)在整个挤出过程中基本保持恒定以保持逐层的一致性。

[0384] 分配器

[0385] 挤出设备合适地包括分配器。合适地,分配器包括储存容器,例如加料斗。储存容器合适地包含可挤出组合物或其前体。合适地,储存容器包括可挤出元件。合适地,储存容器包括可挤出流体。合适地,储存容器包括可挤出压缩形式。储存容器合适地被密封。储存容器可以是特别适于与本发明的设备兼容的容器(如本文所定义,例如,墨盒或注射器)的形式。储存容器合适地具有出口(例如阀操作龙头,可选地与强制分配装置(例如增压器或搅拌器)结合使用),可以通过其并由其分配其内容物,或者具有采样口,可以通过外部采样元件从其提取内容物。

[0386] 分配器合适地包括一个或多个分配容器。合适地,这样的分配容器被配制成从储存容器接收一定量的可挤出组合物(或其前体),合适地直接地或经由输送装置。合适地,所述一个或多个分配容器可接收预定剂量的可挤出组合物(或其前体)。

[0387] 分配器合适地包括定量组件,例如测定重量的或测定体积的组件。这种定量组件合适地称重或以其他方式定量要分配的可挤出组合物(或其前体)的每个剂量。合适地,分配器可操作以将一定量的可挤出组合物(或其前体)从储存容器输送到定量部件或与定量部件交互的分配容器。合适地,放置一个或多个分配容器,使得(一个或多个)定量组件可以定量由(一个或多个)分配容器接收的可挤出组合物的量。作为替代方案,定量组件可以与储存容器相关联,并由此在从中分配可挤出组合物(或其前体)时测量质量降低。可以按重量和/或按体积进行定量。

[0388] 分配器合适地包括流量控制组件,其合适地控制和计量从储存容器到一个或多个分配容器的可挤出组合物(或其前体)的分布。流量控制组件可以例如包括受控的进料机构,并且可以合适地包括阿基米德螺杆、阀、搅拌器(例如,振动器、龙头或摇杆)。作为替代方案或附加地,流量控制组件可以包括采样探针,该采样探针可操作以从储存容器采样(估计)量的可挤出组合物(或其前体)。

[0389] 分配器合适地包括排出机构,该排出机构用于从采样探针或分配容器中排出定量的可挤出组合物(或其前体)。这样的排出机构可以合适地包括释放装置(例如,龙头、阀、真空释放器或其他这样的机构,例如,其可以将内容物从分配容器中朝目标分配点倾斜)。替代地或附加地,排出机构可包括排出装置,例如,加压器、搅拌器、螺杆、活塞或柱塞,其将可挤出组合物(或其前体)从(一个或多个)分配容器中压出,从而分配可挤出组合物。

[0390] 在一个实施方案中,分配器包括料斗和可移动的计量元件(例如,往复板),其可相对于料斗移动并且包括固定尺寸或可调节尺寸的计量腔/容器。计量腔的大小决定了每个剂量的大小。可移动的计量元件可被操作以从料斗接收一定量的可挤出组合物,然后将其计量的量封装在空腔内,移动到分配点,并从计量空腔中分配可挤出组合物。

[0391] 技术人员将意识到,在材料,特别是固体如颗粒状固体的计量分配中面临某些挑战。有利于流出的力(例如重力、压力和/或螺旋力,例如阿基米德螺杆的力)通常会被不利于流出的力所抵消,例如:颗粒间的粘附力、对分配器部件(例如分配器的壁和/或分配出口)的粘附力、磨损、摩擦、不稳定的流动(例如,漏斗化时形成鼠洞(rathole)或拱形轮廓)、压缩系数(不可压缩的固体流动性更好)、出口限制(例如,出口的口径)、漏斗化的休止角(优选小于或等于 35° 的角度)、外部压力(外部真空有帮助)等。颗粒的流出特别受颗粒本身的影响,在颗粒形状、颗粒大小、颗粒密度、颗粒的化学性质、表面粗糙度和水分含量方面。颗粒的流动性可以通过明智的颗粒工程来改善,包括诸如颗粒扩大(例如造粒)、减少内聚力、平滑/圆滑、优化水分含量、共磨(例如形成增强流动性的纳米涂层)等技术。为确保更好的颗粒流动性,可压缩性指数在0-25%之间,合适地小于或等于25%,优选地小于或等于15%,优选10%。此外,颗粒尺寸在10和 $200\mu\text{m}$ 之间,合适地大于或等于 $10\mu\text{m}$ 、 $50\mu\text{m}$ 或 $100\mu\text{m}$ 通常对最佳的颗粒流动是优选地。因此,小颗粒尺寸,包括纳米颗粒(例如小于或等于100nm),可能更好地以悬浮液,例如纳米悬浮液的形式分配。

[0392] 合适地,分配器的部件是计算机控制的,并且合适地,任何阀或增压器都是电子控制的。

[0393] 合适地,可以在分配器内并入一个夹阀,以控制诸如颗粒之类的粒子的分配流。

[0394] 合适地,分配器可以进一步包括混合器。合适地,混合器是剪切混合。合适地,混合器可配置为以大于或等于10rpm、25rpm、50rpm、75rpm、100rpm、125rpm、150rpm、175rpm、200rpm、250rpm、300rpm、400rpm或500rpm的混合速率运行。合适地,混合速率小于或等于500rpm、400rpm、300rpm、200rpm或100rpm。合适地,混合器可配置为以10至500rpm的混合速率运行。

[0395] 计算机接口和计算机

[0396] 挤出设备(包括挤出机(和任选地构建平台))可合适地通过计算机进行操作,合适地计算机根据专业的挤出软件运行,并且任选地还根据一个或多个数据库运行,以挤出可挤出组合物并由此在构建平台上形成挤出制品,合适地通过涉及挤出可挤出组合物的方法。

[0397] 本领域技术人员将容易理解,构建平台、可挤出组合物和/或计算机和/或其任何部分中的任何一个或多个可以合适地集成在嵌入器中或形成挤出机的一部分。在一个实施方案中,挤出设备实质上是挤出机、3D打印机(包括FFF 3D打印)或打印设备。

[0398] 合适地,挤出设备包括计算机接口(用于有线或无线连接至可操作以控制挤出机的计算机)。

[0399] 挤出设备合适地包括用于控制挤出机的计算机。计算机可以可选地控制构建平台(例如其位置、高度等)。因此,计算机可以被配置为根据预定的挤出制品设计图案来操作挤出机(例如3D打印机)。

[0400] 挤出机合适地包括计算机或以其他方式连接到计算机。挤出机通过接口(合适地是数字接口)合适地连接到计算机,该接口可以是有线的(例如,通过适当的数据导线进行端口到端口的连接,例如USB线),或者是无线的。计算机可以位于挤出机的位置(即本地计算机)。然而,本发明同样适用于相关计算机(或多台计算机)远离相关挤出机位置的情况,但是挤出机和远程计算机都包括或以其他方式连接到各自的通信器,从而允许远程计算机和挤出机彼此通信。以这种方式,可以使远程计算机操作挤出机。在特定实施方案中,挤出机可以连接到网络,使得多个远程计算机(和/或本地计算机)可以与其通信,以引起挤出机的操作。

[0401] 与挤出机相关联或以其他方式连接的计算机合适地根据给定挤出制品数据文件(例如,CAD或.STL文件)中列出的挤出制品设计和/或挤出制品参数(例如,成分的相对量和并置)控制(一种或多种)相关可挤出组合物的挤出,合适地给定挤出制品数据文件由计算机运行所依据的相关软件解释。

[0402] 在特定实施方案中,挤出设备包括或连接到本地计算机,并且挤出设备和本地计算机都位于药房的现场,最合适的是在目的建造挤出区域或房间内(合适地获得监管机构的批准)。

[0403] 合适地,该方法和/或挤出设备包括根据挤出软件(以及可选地一个或多个内部和/或外部数据库)运行的计算机。

[0404] 合适地,依照所述挤出软件运行的计算机被配置为获得关于与待挤出的挤出制品有关的一个或多个参数(可选地包括诸如形状的物理设计参数)的信息(例如,是从用户手动输入的信息,或者从其他数据源自动获取的信息)。合适地,依照所述挤出软件的计算机

被配置为经由用户界面(例如,键盘/屏幕)请求关于与待挤出的挤出制品有关的一个或多个参数的手动用户输入。例如,可以要求用户(可以是根据患者和/或医生的指示行事的药剂师)输入有关患者姓名、患者参考编号(例如医疗保健编号)和/或其他参考姓名或编号的信息,之后,计算机可以(通过与之相关的相关通信器)与一个或多个数据库(本地或远程,有线或无线,例如,通过互联网等网络)进行通信,以自动调用与所述姓名或参考对应的其他信息和/或选项(例如,个人患者数据、用药史、重复处方、与要挤出的挤出制品有关的数据或部分数据,例如包含设计和/或其他相关参数的挤出制品数据文件)。之后,可以要求用户手动输入或手动选择其他信息(例如,药物、药物剂量、释放曲线等)和/或选项,以使计算机能够获取与打印挤出制品形式有关的所有相关信息。作为替代方案或附加地,可以要求用户手动输入或调用与涉及挤出制品的一个或多个特定参数有关的信息(例如,药物名称/参考、药物剂量、药物释放要求、颜色、大小、形状、溶解度、包装标签信息等)。合适地,可以记录和/或存储任何用户输入,以供将来参考或重复处方等。

[0405] 有多种方式可以将计算机配置为获取相关信息以允许挤出挤出制品,但是很可能可以使用多种预设信息(例如,某些批准的用于生产给定挤出制品的配方/长丝组合)。这样,计算机可以合适地与挤出制品数据库(合适地是可以通过诸如互联网的网络访问的中央数据库)相关联或可以与其连接/可连接,挤出制品数据库提供所有必要的预设信息(例如,与挤出制品有关的数据文件,以及可变参数(例如药物剂量水平/限值)的详细信息)。

[0406] 合适地,可以将用于挤出的挤出制品设计(以及可选地与之连接的参数)记录在挤出制品数据文件中,该文件可以由根据挤出软件运行的计算机读取。

[0407] 合适地,根据所述挤出软件运行的计算机被配置为基于获得的信息来计算待挤出的挤出制品的质量和/或体积。合适地,一旦计算机已经获得了所有需要的信息(由用户手动输入的信息、自动输入的信息或两者的组合),其被配置以进行计算以在计算机控制挤出之前允许最终确认挤出指令。在这个阶段,可以需要或请求另外的输入(例如通过用户界面),例如可以任选地选择一个或多个尺寸和/或形状修改。计算通常涉及为每个挤出制品(例如,在挤出制品的情况下)提供给定活性剂量所需的给定挤出制品的质量和/或体积)。尽管相对于其他成分(例如赋形剂)而言,增加给定活性成分的浓度是可能的,但是典型地配制品被优化并且相对比例固定/预设,而总质量/体积可以变化,同时保持成分的相同的相对比例。

[0408] 合适地,根据所述挤出软件运行的计算机被配置为控制挤出制品内的相对比例的成分的挤出,合适地基于所获得的信息并且合适地基于所执行的计算来控制。合适地,“控制挤出”包括启动挤出和终止挤出以及其间的任何或所有挤出操作。

[0409] 合适地,在挤出期间,收集操作数据(可选地由一个或多个本地和/或远程计算机和/或数据库)并合适地存储(最合适地,在可分析此类数据的中央计算机处,例如用于质量控制监控、监视故障、监视批次、监视分配给给定患者的剂型等)。合适地,挤出设备包括一个或多个操作传感器(例如,喷嘴温度传感器、可挤出组合物进料速度传感器或输送机传感器、整体温度传感器、构建平台传感器等,构建平台传感器例如可以监控表面温度和/或挤出后冷却的速率)或以其他方式与之相关联,所述一个或多个操作传感器,在每个挤出制品的挤出过程中,将与挤出设备及其相关联的元件的操作有关的操作参数/信息反馈给计算机、数据库或数据存储设备。最优选地,将这样的操作数据收集、存储和/或以其他方式传输

到中央计算机或数据库,以使得能够独立审核任何给定的挤出设备。这对于保持质量控制和维护适当的记录从而保持对任何给定挤出系统的监管认可可能很重要。

[0410] 合适地,根据所述挤出软件运行的计算机被配置为控制一个或多个其他处理步骤的执行。

[0411] 软件和数据文件

[0412] 操作挤出设备的计算机合适地按照挤出软件运行(并且可选地还按照一个或多个数据库运行)。如本文所述,该软件可以配置计算机以获取信息并执行计算,然后再配置计算机以经由与挤出设备的接口来控制挤出。

[0413] 一旦计算机获得了相关信息并进行了相关计算,合适地,软件就会配置计算机以控制可挤出组合物的挤出,从而形成挤出制品,合适地,基于与包含在一个或多个挤出制品数据文件中的与所述挤出制品有关的设计(形状和尺寸、纹理、层结构、内部结构、孔隙率、颜色等)和/或参数(成分的相对量,例如药物剂量)形成挤出制品。挤出制品数据文件可以包括设计文件(例如,包含与挤出制品的物理设计有关的数据和/或图像,包括其尺寸、形状、分层结构、核-壳结构等)和/或参数文件(例如,包含与挤出制品的化学组成有关的数据,包括药物类型、(一种或多种)赋形剂类型、药物剂量水平、控制药物释放的赋形剂等)。单个挤出制品数据文件可能包含与物理设计和化学组成有关的所有数据。然而,可以按照在用户输入之后获得的信息,来修改物理设计和化学组成。

[0414] 在一些实施方案中,设计文件可以是描绘挤出制品的CAD文件。但是,这种文件格式可能需要转换为与挤出设备兼容的文件格式。特别地,3D打印机通常以.STL格式读取设计文件。这样,设计文件合适地是描述挤出制品(或至少其物理设计)的.STL设计文件。

[0415] 设计文件可以包括包含化学组成细节的参数文件或与之链接,或者两者可以是独立的。作为替代方案,可以不存在这样的参数文件,而是例如可以响应于用户输入(例如,患者参考或药物参考等)从数据库中调用相关参数信息。

[0416] 该软件可以附加地配置计算机以在挤出期间收集、存储和/或传输(例如,至中央数据库)从挤出设备(例如3D打印机)反馈给计算机的操作数据。软件可以配置计算机以检测和/或响应预期操作数据中的任何(或预设水平)偏差(例如,如果喷嘴温度超过最大预设温度水平),例如警告用户/操作员或任何其他相关方发生了故障,应处置或以其他方式测试在故障挤出期间生产的挤出制品。

[0417] 数据库

[0418] 挤出设备和/或与其相关联的(一台或多台)计算机可以被配置为(例如,通过挤出软件)与一个或多个挤出制品数据库和/或患者数据库通信(合适地,经由(一个或多个)相关通信器,并且合适地,经由诸如互联网的网络),以获得有关与待制备的挤出制品有关的一个或多个参数的信息。例如,可以响应于用户输入(例如,患者参考编号)来查询这样的(一个或多个)数据库,以向计算机提供相关信息(或由进一步的用户输入来补充的相关信息),以使得能够进行计算和挤出。

[0419] 举例来说,包括多个患者的患者记录的患者数据库(该记录可以包括例如患者姓名、患者参考编号、医学数据、病史等)合适地包含有关要为每个患者挤出的挤出制品的信息(可能只是与驻留在另一个数据库(例如挤出制品数据库)中的信息有关的交叉引用或参考号)。如果“信息”是对挤出制品数据库的交叉引用,则可以向该挤出制品数据库查询有关

挤出制品的更多信息。该信息可以是本文定义的任何信息,但是可以任选地指示挤出设备或与其相关的(一台或多台)计算机(例如,通过用户界面),从而在计算和/或挤出之前修改信息(例如,药物剂量水平)。这些数据库中的任何一个都可以被相关方访问,最好是安全地访问(以维护某些数据的机密性),以使相关信息(置于患者数据库、挤出制品数据库或两者中)可以根据需要进行检索和/或修改(例如,如果患者需要增加挤出制品中的剂量或不同的主动释放曲线)。合适地,可以经由诸如因特网的网络,来无线地访问这样的(一个或多个)数据库。这样的数据库架构在本领域中是众所周知的。

[0420] 该或每台挤出设备或与其相关的(一台或多台)计算机可以被配置为(例如,通过挤出软件)与一个或多个挤出设备监视数据库通信(合适地,经由(一个或多个)相关通信器,并且合适地,经由诸如互联网的网络),该一个或多个挤出设备监视数据库被配置为将在每次挤出操作过程(即,每次挤出设备挤出时)中收集的操作数据传输到并存储在所述数据库中。如本文所述,这样的操作数据合适地由与每个给定挤出设备相关联的传感器获得/传递,合适地,传感器与挤出设备的关键部件相关联,这些部件可能会影响最终挤出制品的质量。可以在挤出之后,将操作数据实时传输到所述数据库,或者在任何合适的时间(例如,在晚上以避免工作期间不必要的通信网络过载)。这样的挤出设备监视数据库可以利用每个挤出设备的记录来组织,并且可以在每次操作所述挤出设备时合适地维护操作数据的日志。合适地,每组操作数据与给定患者交叉引用挤出制品,合适地从而使得如果任何操作数据被认为是有故障的,则可以提醒相关的相关方。以这种方式,可以监视每个挤出设备(无论是实时还是其他方式,无论是自动还是以其他方式),并定期提交数据以满足法规要求。而且,中央挤出设备监视数据库可以触发对给定挤出设备的任何感知到的故障的响应。此外,可以触发响应,该响应阻止相关的故障挤出设备被使用,直到其性能可以重新验证为止。

[0421] 再次,相关方可以访问一个或多个挤出设备监视数据库中的任何一个,最好是安全地访问(以维护某些数据的机密性),以使相关信息能够根据需要进行检索和/或分析(例如,监管机构是否希望检查给定挤出设备在给定时间内是否处于良好状态,或者是否需要使用数据来诊断问题以恢复给定挤出设备性能的机器维护专业人员)。合适地,可以经由诸如因特网的网络,来无线地访问这样的(一个或多个)数据库。这样的数据库架构在本领域中是众所周知的。

[0422] 可挤出组合物

[0423] 本发明提供了可挤出组合物。所述可挤出组合物可以是可通过如本文所定义的制备可挤出组合物的方法获得的、通过其获得的或直接获得的可挤出组合物。

[0424] 本发明提供了一种可挤出组合物,其包含:

[0425] i. 可挤出载体;和任选地

[0426] ii. 临时增塑剂。

[0427] 本发明提供了一种可挤出组合物,其包含:

[0428] i. 可挤出载体;和

[0429] ii. 临时增塑剂。

[0430] 合适地,可挤出组合物是临时增塑剂和可挤出载体、活性成分(如果存在)、永久增塑剂(如果存在)和其他组分(如果存在)的共混物。

[0431] 合适地,大多数可挤出组合物在挤出温度下处于熔融状态。熔融状态是指可挤出组合物可以在挤出温度下挤出;不一定意味着可挤出组合物的所有组分都必须处于熔融状态。例如,可挤出载体和临时增塑剂的混合物在挤出温度下处于熔融状态。

[0432] 在一个实施方案中,可挤出组合物是自由流动的共混物。有利地,自由流动的共混物是通过混合例如剪切混合将可挤出组合物的组分共混而制备的。

[0433] 在一个实施方案中,可挤出组合物是一种可挤出压缩形式(或多种可挤出压缩形式),例如(一种或多种)片剂,例如(一种或多种)微型片剂。有利地,压缩可挤出组合物允许在制备挤出制品之前进行可挤出压缩形式的制备。例如,可挤出压缩形式可以在与挤出机现场相同或不同的位置预先制备,和/或存储一段时间,直到需要它。另外,通过使可挤出组合物处于压缩形式,可以防止可挤出组合物的各个组分随着时间的流逝发生物理分离,从而潜在地减少了在挤出过程中的任何可变性。此外,在挤出过程中使用可挤出压缩形式,例如微型片剂,有利地意味着该过程可以连续地运行(即,通过向挤出机提供可挤出压缩形式的连续进料),从而使该过程能够更有时间和成本效益地运行。

[0434] 合适地,每种可挤出压缩形式的重量为10至1000mg、20至800mg、20至500mg、40至300mg、50至250mg、100至200mg、20至80mg、30至70mg、40至60mg或约50mg。

[0435] 合适地,每个可挤出压缩形式的直径为1至10mm、2至8mm、4至7mm、5至7mm或约6mm。

[0436] 在一个实施方案中,可挤出组合物是可挤出流体,合适地是可挤出半流体,例如熔融组合物。合适地,可挤出流体在室温下是流体。合适地,可挤出流体在环境温度下是流体,或者在大于或等于30℃、40℃、50℃、60℃、70℃、80℃或90℃的温度下是流体。合适地,可以在小于或等于200℃、180℃、150℃、120℃或100℃的温度下,将可挤出组合物挤出。合适地,可以在30至200℃,合适地30至150℃的温度下,将可挤出组合物挤出。应当理解,流体是指可挤出组合物可以在所述温度下被挤出(即,要挤出的合适的粘度)。

[0437] 在一个实施方案中,可挤出组合物是可挤出元件。合适地,可挤出元件是长丝。有利地,可挤出组合物可以在被挤出之前第一次挤出(形成可挤出元件,例如长丝),在制备挤出制品的过程中第二次挤出。特别地,在3D打印技术中使用长丝是成熟的,例如在熔融长丝制造(FFF)技术中。临时增塑剂使形成可挤出元件(如长丝)的工艺中的挤出温度低于没有临时增塑剂时的温度,因此使该工艺非常适用于对热敏感的可挤出组合物。随后从可挤出元件中部分或全部去除临时增塑剂,可以产生具有适合于在制备挤出制品的工艺中使用的物理特性的可挤出组合物。例如,可以在初始时使用临时增塑剂,通过降低用于制备可挤出元件的可挤出组合物的玻璃化转变(软化)温度,来降低用于形成可挤出元件的挤出温度。由于玻璃化转变(软化)温度较低,物理性质可能不是后续加工的最佳状态,例如,所产生的可挤出元件可能过于柔韧,无法用于FFF3D打印。部分去除临时增塑剂会导致可挤出元件的玻璃化转变(软化)温度升高,这样一来,可挤出组合物的柔韧性就会降低。去除(从而增加玻璃化转变(软化)温度)的临时增塑剂的量可以被优化,以使可挤出元件具有最佳的物理性质(例如柔韧性),以用于形成挤出制品的工艺。

[0438] 技术人员将理解,可挤出元件也可以是挤出制品。因此,适用于挤出制品的特征可以适用于可挤出元件。

[0439] 形成可挤出元件的工艺使可挤出元件的组分暴露在升高的温度下的时间比从可挤出元件形成挤出制品的工艺长。这是由于与挤出(例如3D打印)可挤出元件(例如长丝)时

相比,在挤出机中的停留时间更长。有利的是,临时增塑剂的水平导致用于制备可挤出元件和/或挤出制品的挤出温度较低。有利的是,可以使第一挤出温度(即,用于制备可挤出元件的温度)低于(即,当临时增塑剂含量处于最高时)从可挤出元件制备挤出制品的温度(即,其中临时增塑剂已经在可挤出元件的生产过程中或在所述制品的物理性质(例如柔韧性/脆性)的优化过程中,从可挤出元件中去除或部分除去,以用于挤出(即3D打印)该挤出制品)。因此,可以通过降低用于形成可挤出元件的挤出温度,并具有较短的停留时间和/或降低用于形成挤出制品的挤出温度来最小化热降解的程度。

[0440] 合适地,可挤出元件基本上不含临时增塑剂。合适地,长丝基本上不含临时增塑剂。合适地,可挤出元件完全不含临时增塑剂。合适地,长丝完全不含临时增塑剂。

[0441] 合适地,长丝的厚度(即,直径或最大厚度)为0.1mm至5mm,0.5mm至2mm,0.5mm至1.5mm,或0.8mm至1.2mm。在一个特定的实施方案中,长丝的厚度为约1mm。然而,可以调节长丝厚度以适合将要通过其挤出的挤出喷嘴(特别是其各个开口的尺寸/直径)。

[0442] 合适地,长丝能够绕线轴缠绕(或盘绕),合适地,线轴的毂直径为约25cm、约20cm、约15cm、约12cm、约10cm、约8cm、约6cm、约5cm、约4cm、约2.5cm或约1cm。合适地,毂直径允许长丝绕线轴缠绕(或盘绕)而不会断裂和/或拉伸。

[0443] 可挤出组合物合适地具有小于或等于30重量%、25重量%、20重量%、18重量%、16重量%、14重量%、12重量%、10重量%、8重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%或1重量%的临时增塑剂。合适地,可挤出组合物包含大于或等于5%、10%、15%或20%的临时增塑剂。合适地可挤出组合物包含1至25%的临时增塑剂。

[0444] 合适地,可挤出组合物的玻璃化转变(软化)温度(T_g)为-50℃至100℃、-40℃至80℃、-40℃至75℃、-40℃至60℃、-40℃至50℃、-40℃至30℃、-20℃至50℃、-35℃至25℃、-30℃至25℃、-25℃至25℃、-20℃至25℃、-20℃至20℃、-20℃至15℃、-20℃至10℃、-20℃至5℃、-20℃至0℃、-20℃至-5℃、-15℃至-5℃、-15℃至-10℃或-12℃至-8℃。合适地,可挤出组合物的玻璃化转变温度为约-15℃或约-10℃。合适地,可挤出组合物的玻璃化转变(软化)温度(T_g)小于或等于70℃、60℃、50℃、40℃、30℃、20℃、10℃、5℃、0℃、-5℃、-10℃、-15℃或-20℃。

[0445] 合适地,将可挤出组合物合适地调整成具有适当比例和类型的成分,其中用于制备挤出制品的挤出温度被最小化。

[0446] 合适地,可挤出载体、临时增塑剂、以及永久增塑剂(如果存在的话)形成可挤出组合物的可熔融组分的一部分或全部。可挤出组合物可进一步包含不可熔化的组分以减轻喷嘴的气泡。合适地,“可熔化”组分是在配置为加工所述可挤出组合物的任何挤出设备喷嘴(例如3D打印机)的指定操作温度下熔化(或发生玻璃化转变,从而软化)的组分,而“不可熔化”组分适合地是在相同温度下不熔化(或不经历玻璃转化)的组分。合适地,“可熔化”组分是组分的混合物,其作为混合物(例如可挤出载体和临时增塑剂)共同地熔化或一起经受玻璃化转变。但是,“不可熔”组分更可能是具有不同熔点或玻璃化转变温度的单个组分。合适地,可熔化组分的熔点(或 T_g)等于或低于220℃、150℃、100℃、80℃或60℃。合适地,可熔化组分的熔点(或 T_g -即至少一个 T_g)大于或等于20℃,合适地,大于或等于30℃。合适地,可熔化组分的熔点(或 T_g -即至少一个 T_g)为20至220℃、30至200℃、30至150℃、30至65℃或30至35℃。合适地,不可熔组分的熔点(或 T_g)等于或高于150℃、200℃、500℃或1000℃。

[0447] 合适地,可熔组分的玻璃化转变温度低于活性成分的熔点,合适地低至少20℃,低至少40℃,或低至少50℃。

[0448] 如上所述,对“可熔化”和“不可熔化”组分的提及分别涵盖“可软化”和“不可软化”组分,其中组分在特定温度下“软化”而非“熔化”,从而允许在所述温度下挤出。因此,在上下文中对熔点的提及可以附加地或可替代地涉及玻璃化转变温度。将此类玻璃化转变具体地应用至一个或多个热塑性组分。因此,“可熔化”组分可以是热塑性组分,合适地其玻璃化转变温度(热塑性组分软化而不是熔化的温度)低于所述组分暴露的温度(例如在挤出过程中)。

[0449] 本文所述的各种成分中的每一种均合适地是可熔融的或不可熔融的组分(不同时是两者)。例如,可挤出载体和临时增塑剂的混合物合适地是可熔融的组分,并且被合适地选择为在挤出期间经历熔融或玻璃化转变。相反,填料(例如三碱式磷酸钙、滑石粉等)合适地是不可熔化的组分,并且合适地选择以便在挤出过程中保持固体。尽管各种成分具有不同的熔融/玻璃化转变性能,但可挤出组合物(例如长丝)本身具有特征性的玻璃化转变温度。合适地,此特征玻璃化转变温度可以使用本文和其他地方描述的熟知的技术测量,并且是成分组合的结果。可熔组分:不可熔组分的各种浓度(wt%)比率可以提供用于挤出(例如3D打印)的可行的可挤出组合物。合适地,可熔化:不可熔化组分的比率在1:10至10:1之间,更合适地在3:7至7:3之间,合适地在4:6至6:4之间,其中合适地(一个或多个)可熔化组分包括所有相关的可熔融组分(例如可挤出载体、临时增塑剂、永久增塑剂等),不可熔融组分包括所有相关的不可熔融组分(例如填料、润滑剂等)。

[0450] 可挤出组合物(例如可挤出元件)合适地足够硬,以使其能够(以恒定的速率)被可行地进料到并穿过挤出设备内的相应的挤出喷嘴。可挤出组合物合适地足够硬,以避免在打印过程中可挤出组合物(例如可挤出元件)被拉伸。但是,可挤出组合物(例如,可挤出元件)不宜太硬以至于挤出长丝所需的喷嘴操作温度将使成分的含量降级(例如,导致组成变化大于或等于1wt%)。

[0451] 在一个实施方案中,可挤出组合物,例如可挤出元件,例如长丝,具有足够的柔韧性和/或足够软,以使其能够从挤出设备内的相应挤出喷嘴中(以恒定的速率)挤出。在一个实施方案中,可挤出元件合适地具有足够的柔韧性和/或足够软,以允许可挤出组合物,例如可挤出元件,例如长丝,能够绕长丝线轴缠绕/盘绕。

[0452] 通常,如果可挤出组合物(即可挤出元件,例如长丝)具有太高的玻璃化转变温度(T_g),则对于挤出机而言,它可能太脆(例如,无法卷绕到长丝线轴上)而难以操作(即,不使长丝断裂),和/或可能需要如此高的挤出喷嘴操作温度,以致于在制备挤出制品的过程中会发生可挤出组合物中成分的降解。相反,在可挤出组合物的玻璃化转变温度太低的情况下,可挤出组合物(即长丝)对于挤出机来说,可能太软和/或太柔软而不能操作,对于一致的挤出来说太扭曲,在制备挤出制品的过程中,形状控制不佳,挤出制品不连贯。可挤出组合物(例如,长丝)合适地既不会太脆(并且在打印/卷绕期间不易碎),也不会太柔韧性(使其不能通过挤出设备输送)。使用本公开中教导的原理,可以明智地改变可挤出组合物的尺寸(例如,长丝的厚度),以获得最佳的结构。

[0453] 合适地,可挤出组合物包含至少一种活性成分,合适地,如本文所定义的药物、营养食品或食品补充剂活性成分。最合适地,所述至少一种活性成分是药物活性成分。

[0454] 合适地,可挤出组合物包含本文定义的永久增塑剂。

[0455] 合适地,可挤出组合物包含一种或多种本文所定义的其他组分。

[0456] 可挤出组合物的许多优选特征在本文其他地方描述。例如,关于生产可挤出组合物的方法所描述的特征可以合适地反映可挤出组合物本身的特征(例如长丝直径)。

[0457] 挤出制品

[0458] 本发明提供了一种挤出制品。所述挤出制品可以是可通过如本文所定义的制备挤出制品的方法获得的、通过其获得的或直接获得的挤出制品。

[0459] 挤出制品合适地由可挤出组合物形成,因此挤出制品合适地是或包含可挤出组合物。这样,本文中关于可挤出组合物的任何定义本身都可以等同地适用于挤出制品。

[0460] 本发明提供了包括可挤出载体和临时增塑剂的挤出制品。

[0461] 最合适地,与可挤出组合物相比,挤出制品的组成包含较少量(包括基本上不含和完全不含)的临时增塑剂。在一个实施方案中,挤出制品包含低水平的临时增塑剂,例如,小于或等于30重量%、20重量%、10重量%、8重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%、0.5重量%、0.2重量%或0.1重量%。合适地,挤出制品基本上不含临时增塑剂,或完全不含临时增塑剂。合适地,挤出制品包含0至30%的临时增塑剂。合适地,与用于制备所述制品的可挤出组合物相比,挤出制品的临时增塑剂少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或98%。

[0462] 本发明的(一种或多种)挤出制品通常可通过化学和/或显微镜分析来辨别,这将合适地揭示挤出制品是否已经被挤出,例如被3D打印,例如通过逐层方式挤出可挤出组合物。合适地,挤出制品包括多个层。合适地,每个层的厚度为10至1000 μm 、20至800 μm 、30至500 μm 、40至300 μm 、50至200 μm 、100至200 μm 、125至200 μm 、140至190 μm 、155至175 μm 、250至350 μm 或750至850 μm 。合适地,每个层的厚度为约166 μm 、约300 μm 或约800 μm 。合适地,挤出制品的每一层可以具有相同的厚度,或者每一层可以具有不同的厚度。合适地,各层之间没有间隙。

[0463] 本发明的(一种或多种)挤出制品适合用于口服施用。这种挤出制品的实例是片剂、胶囊、颗粒、粉末、珠和微胶囊。最合适地,挤出制品是片剂或植入物,最合适地的是药物片剂或医疗植入物(例如允许活性成分持续释放和/或控制释放的植入物)。

[0464] 本发明的(一种或多种)挤出制品可有利地根据以下定制:活性成分的类型/性质、挤出制品内活性成分的剂量(为每个挤出制品的绝对剂量,或挤出制品内的活性成分的浓度)、挤出制品的质量/体积(其通常适于改变活性成分的绝对剂量,而不改变挤出制品中活性成分的浓度)、活性成分释放曲线(其可通过明智地使用和/或分配适当的赋形剂而变化)、或形状和外观(包括新颖形状、颜色和图案,如可能有助于特定患者的医疗依从性的那些)。

[0465] 合适地,挤出制品是长丝。

[0466] 合适地,挤出制品是药物、营养食品或食品补充剂固体剂型,例如片剂。合适地,挤出制品是药物固体剂型,例如,片剂。合适地,挤出制品为速释剂型、延迟释放剂型(例如具有肠溶包衣或壳)或持续释放剂型。

[0467] 合适地,挤出制品是固体口服剂型,最合适地,是速释固体剂型。

[0468] 立即释放固体剂型在45分钟期间内合适地释放至少75%的一种或多种活性成分,

合适地在30分钟期间内释放至少85%的一种或多种活性成分,并且可以合适地在15分钟期间内释放至少85%的一种或多种活性成分。技术人员可以参考欧洲药典8.0斯特拉斯堡,法国:欧洲理事会;欧洲医学质量理事会;2014年,以获得进一步详情。

[0469] 挤出制品的最长尺寸($D_{\max}$) (例如,无论X、Y或Z哪一方向上) 合适地大于或等于3mm、5mm、8mm、10mm或12mm。挤出制品的最长尺寸合适地小于或等于30mm、25mm、20mm或15mm。

[0470] 挤出制品的最短尺寸($D_{\min}$) (即,不一定是薄的部分,而是最薄尺寸的最大长度,或者X、Y或Z中的最短者) 合适地大于或等于0.1mm、0.5mm、1mm、3mm、5mm、8mm、10mm或12mm。挤出制品的最短尺寸合适地小于或等于30mm、25mm、20mm、15mm、10mm、8mm、5mm或2mm。合适地,挤出制品的最短尺寸($D_{\min}$) 在0.1mm与30mm之间。

[0471] 挤出制品的体积合适地大于或等于 3mm^3 、 5mm^3 、 10mm^3 、 50mm^3 、 100mm^3 或 200mm^3 。挤出制品的体积合适地小于或等于 500mm^3 、 300mm^3 、 250mm^3 、 150mm^3 或 50mm^3 。合适地,挤出制品的体积在3至 500mm^3 之间。

[0472] 合适地,挤出制品的重量大于或等于1mg,合适地大于或等于5mg、10mg、50mg或80mg。合适地,挤出制品的重量小于或等于1000mg,合适地小于或等于500mg、250mg或100mg。合适地,挤出制品的重量为1至1000mg。

[0473] 合适地,挤出制品是药物、营养食品或食品补充剂固体剂型。合适地,挤出制品包含至少一种活性成分,合适地,如本文所定义的药物、营养食品或食品补充剂活性成分。最合适地,所述至少一种活性成分是药物活性成分。

[0474] 合适地,挤出制品包含本文定义的永久增塑剂。

[0475] 合适地,挤出制品包含一种或多种本文所定义的其他组分。

[0476] 挤出制品的许多优选特征在本文其他地方描述。例如,关于生产挤出制品的方法所描述的特征可以合适地反映挤出制品本身的特征(例如层高)。合适地,挤出制品包含由其形成中使用的(一种或多种)可挤出组合物提供的成分,并且可以被认为包含相关的可挤出组合物。

[0477] 可挤出组合物和挤出制品中的组分

[0478] 下文所描述的组分适用于本文所述的方法、装置、包装和应用。

[0479] 可挤出载体

[0480] 可挤出载体合适地为适用于挤出(例如3D打印)的可挤出材料,并且特别合适的作为用于FFF 3D打印的长丝内的可打印(并且合适地可熔化/可软化)的载体成分。合适地,可以使用任何合适的(一种或多种)聚合物。

[0481] 所述(一种或多种)可挤出载体合适地选自粘度小于或等于 $300\text{mPa}\cdot\text{s}$ 、 $200\text{mPa}\cdot\text{s}$ 、 $100\text{mPa}\cdot\text{s}$ 、 $80\text{mPa}\cdot\text{s}$ 、 $65\text{mPa}\cdot\text{s}$ 、 $50\text{mPa}\cdot\text{s}$ 、 $30\text{mPa}\cdot\text{s}$ 或 $10\text{mPa}\cdot\text{s}$ 的聚合物(合适地为阳离子聚合物或中性聚合物或共聚物),但合适地粘度为至少 $1\text{mPa}\cdot\text{s}$ 。合适地,聚合物的粘度为1至 $300\text{mPa}\cdot\text{s}$ 。

[0482] 所述(一种或多种)可挤出载体合适地具有或包含一种或多种化合物,所述化合物的分子量为至少 $2,000\text{g/mol}$ 、 $5,000\text{g/mol}$ 、 $10,000\text{g/mol}$ 、 $15,000\text{g/mol}$ 、 $20,000\text{g/mol}$ 、 $35,000\text{g/mol}$ 、 $45,000\text{g/mol}$ 或 $100,000\text{g/mol}$ 。合适地,分子量为 $2,000$ 至 $500,000\text{g/mol}$ 或 $2,000$ 至 $100,000\text{g/mol}$ 。分子量合适地以 g/mol 引用。合适地,分子量是平均分子量,特别是在其可

能是指聚合物的情况下。

[0483] 根据标准USP定义(以及因此在USP中定义的标准测试),按照以下表,一种或多种可挤出载体合适地是或包含一种或多种化合物,所述一种或多种化合物是略微可溶的、微溶的、极微溶的、几乎不溶的、或不溶的:

[0484]	描述性术语	1份溶质所需的溶剂的份数
	极易溶的	小于1
	易溶的	从1至10
	可溶的	从10至30
	略微可溶的	从30至100
	微溶的	从100至1000
	极少溶的	从1000至10000
	几乎不溶的、或不溶的	大于或等于10000

[0485] 根据标准USP定义,按照以上表,一种或多种可挤出载体合适地是或包含一种或多种化合物,所述一种或多种化合物是极微溶的、几乎不溶的、或不溶的。合适地,根据标准USP定义,按照以上表,一种或多种可挤出载体合适地是或包含一个或多个化合物,所述一个或多个化合物是几乎不溶的、或不溶的。

[0486] 可挤出载体本身的熔点合适地在140至250℃之间,合适地在160至250℃之间,或在170至230℃之间。

[0487] 可挤出载体的熔点(或玻璃化转变温度)合适地低于活性成分,合适地低至少20℃、40℃或50℃。可挤出载体的熔点合适地在140至250℃之间、在150至200℃之间或在155至175℃之间。

[0488] 可挤出载体本身的玻璃化转变温度合适地为大于或等于0℃、10℃、20℃、25℃、40℃、50℃、60℃、70℃、80℃、90℃、100℃、120℃、140℃、160℃、180℃或200℃。可挤出载体本身的玻璃化转变温度为0℃至250℃,合适地为0℃至200℃。在一些实施方案中,尽管可观察到的软化仍可能发生,但可挤出载体本身不具有这样的玻璃化转变温度。

[0489] 合适地,可挤出载体的玻璃化转变温度低于活性成分的熔点,合适地低至少20℃,低至少40℃,或低至少50℃。

[0490] 合适地,可挤出载体的比热为0.1至1cal/g℃,最合适地为0.3至0.5。

[0491] 可挤出载体的密度合适地为1.1至1.6g/mL,最合适地为1.2至1.4。

[0492] 可以使用任何合适的可挤出载体。在药物的上下文中,可挤出载体通常用于固体剂型如片剂和胶囊剂的配合。

[0493] 所述(一种或多种)可挤出载体,特别是在需要立即释放固体剂型的情况下,合适地选自具有以下粘度的载体(合适地,阳离子聚合物或中性聚合物或共聚物):不超过50mPa.s,合适地不超过30mPa.s,合适地不超过10mPa.s,但合适地粘度为至少1mPa.s-合适地粘度为1至50mPa.s,合适的为1至25mPa.s,合适地为2至8mPa.s。所述(一种或多种)可挤出载体,特别是在需要立即释放固体剂型的情况下,合适地选自具有以下分子量的载体:至少20,000g/mol,合适地至少35,000,合适地至少45,000,但合适地小于1,000,000g/mol,合适地小于100,000g/mol-合适地分子量为20,000至1,000,000g/mol,合适地为35,000至65,000g/mol。所述(一种或多种)可挤出载体,特别是在需要立即释放固体剂型的情况下,合适

地选自具有以下玻璃化转变温度(Tg)的载体:最高100℃,合适地最高80℃,合适地最高50℃,但合适地至少-10℃,合适地至少35℃-合适地,Tg为-10至100℃,合适地为30至60℃。在一些实施方案中,尽管可观察到的软化仍可能发生,但可挤出载体本身可能不具有这样的玻璃化转变温度。所述(一种或多种)可挤出载体,特别是在立即释放固体剂型是所希望的情况下,合适地是(任选地烷基-,合适地甲基-或乙基-)丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯和/或乙基丙烯酸酯共聚物(合适地包括含胺的单体单元),合适地具有在2mPa和8mPa之间的粘度,合适地具有在35,000g/mol和65,000g/mol之间的分子量,和/或合适地具有在30℃和60℃之间的Tg。在具体实施方案中,相关共聚物是聚(甲基丙烯酸丁酯-共-(2-二甲基氨基乙基)甲基丙烯酸酯共-甲基丙烯酸甲酯),合适地,各自单体摩尔比为1:2:1(对于该比例的每个摩尔值+/-5%)。可挤出载体合适地是EudragitE。

[0494] 所述(一种或多种)可挤出载体,特别是在需要延长释放固体剂型的情况下,合适地选自具有以下粘度的载体:不超过30mPa.s、20mPa.s或16mPa.s,但合适地粘度为至少1mPa.s-合适地粘度为1至30mPa.s,合适的为1至15mPa.s。所述(一种或多种)可挤出载体,特别是在需要延长释放固体剂型的情况下,合适地选自具有以下分子量的载体:至少10,000g/mol、250000g/mol或30,000g/mol,但合适地小于100,000g/mol,合适地小于40,000g/mol-合适地,分子量在10,000至100,000g/mol之间,合适地在29,000至35,000g/mol之间。所述(一种或多种)可挤出载体,特别是在需要延长释放固体剂型的情况下,合适地选自具有以下玻璃化转变温度(Tg)的载体:最高100℃,合适地最高80℃,合适地最高70℃,但合适地至少40℃,更合适地至少50℃-合适地,Tg在50至100℃之间,合适地在55至70℃之间。在一些实施方案中,尽管可观察到的软化仍可能发生,但可挤出载体本身可能不具有这样的玻璃化转变温度。所述(一种或多种)可挤出载体,特别是在延长释放固体剂型是所希望的情况下,合适地是(任选地烷基-,合适地甲基-或乙基-)丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯和/或乙基丙烯酸酯共聚物(合适地包括含胺的单体单元),合适地具有1至15mPa.的粘度,合适地具有29,000至35,000g/mol的分子量,和/或合适地具有55至70℃的Tg。在具体实施方案中,相关共聚物是聚(丙烯酸乙酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸三甲基铵乙酯氯化物),合适地,各自单体摩尔比为1:2:0.2(对于该比例的每个摩尔值+/-5%)。可挤出载体合适地是Eudragit RL。

[0495] 所述(一种或多种)可挤出载体,特别是在需要延迟释放固体剂型的情况下,合适地选自具有以下粘度的载体:至少20mPa.s,合适地至少40mPa.s,合适地至少50mPa.s,但合适地粘度不超过300mPa.s,合适地不超过210mPa.s-合适地粘度为20至300mPa.s,合适地40至210mPa.s。所述(一种或多种)可挤出载体,特别是在需要延迟释放固体剂型的情况下,合适地选自具有以下分子量的载体:至少10,000g/mol,合适地至少15,000,但合适地小于400,000g/mol-在一个特定的实施方案中,分子量为10,000至400,000g/mol之间,合适地为10,000至25,000g/mol,而在其他实施方案中,分子量为100,000至350,000g/mol。所述(一种或多种)可挤出载体,特别是在需要延迟释放固体剂型的情况下,合适地选自具有以下玻璃化转变温度(Tg)的载体:至少80℃,合适地至少90℃,合适地至少100℃,尽管合适地最高200℃,合适地最高160℃-合适地,Tg在50至200℃之间,合适地在90至160℃之间。在一些实施方案中,尽管可观察到的软化仍可能发生,但所述(一种或多种)活性成分载体本身可能不具有这样的玻璃化转变温度。可挤出载体,特别是在需要延迟释放固体剂型的情况下,合

适地选自：

[0496] • (任选地,烷基-,合适地甲基-或乙基-)丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯和/或乙基丙烯酸酯聚合物或共聚物(合适地,不含任何含胺的单体单元),合适地粘度在90至210mPa.s之间,合适地分子量在100,000至350,000g/mol之间,和/或合适地玻璃化转变温度在90至140℃之间;其中相关的聚合物或共聚物合适地选自:聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯),合适地,各单体摩尔比为1:1(对于该比例的每个摩尔值,+/-5%);聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯),合适地,各单体摩尔比为1:1(对于该比例的每个摩尔值,+/-5%);聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯),合适地,各单体摩尔比为2:1(对于该比例的每个摩尔值,+/-5%);或

[0497] • 纤维素或纤维素衍生物,合适地是羟丙基甲基纤维素(HPMC)衍生物,最合适地是羟丙基甲基纤维素(HPMC)琥珀酸乙酸酯(HPMCAS),合适地分子量在10,000至25,000g/mol之间,和/或合适地玻璃化转变温度在100和145℃之间(或合适地在100和165℃之间);其中相关的HPMCAS合适地选自Aqoat LG、Aqoat MG、和/或Aqoat HG。然而,合适地,HPMC衍生物还可包括羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP),例如其HP-50、HP-55和HP-55S等级。

[0498] 原则上,可以使用任何合适的(一种或多种)可挤出载体,包括选自以下的任何一种或多种:(任选地,烷基-,合适地甲基-或乙基-)丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯和/或乙基丙烯酸酯共聚物(合适地,包括含胺的单体单元);(任选地,烷基-,合适地甲基-或乙基-)丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯和/或乙基丙烯酸酯聚合物或共聚物(合适地,不含任何含胺的单体单元);纤维素或纤维素衍生物;聚乙烯醇(PVA);聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA);和/或任何合适的药学上可接受的载体。

[0499] 在支持高载量的活性成分方面,(任选地,烷基-,合适地甲基-或乙基-)丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯和/或乙基丙烯酸酯聚合物或共聚物特别有利。

[0500] 所述(一种或多种)可挤出载体合适地选自Eudragit E、Eudragit NE、HPC SSL、Eudragit RS、Eudragit RL、HPC SL、HPC M、HPC H、Eudragit L100-55、Eudragit L100、Eudragit S100、Aqoat LG、Aqoat MG、Aqoat HG和/或聚乙烯醇(PVA)或上述任何一种的任意组合。

[0501] 在一些实施方案中,特别是当活性成分在目标增溶介质中(例如在主体内)具有有限溶解度时,可以使用一种或多种可挤出载体(如聚乙烯吡咯烷酮聚合物或聚乙烯吡咯烷酮衍生的聚合物)。此类聚合物可以促进可能以其他方式呈现有限溶解度的活性成分的溶出。在具体的实施例中,可以使用PVP K29-32(聚维酮)。当存在时,合适地,PVP或PVP基的载体(例如在可挤出组合物中)以以下浓度存在:在20wt%和80wt%之间、合适地在40wt%和60wt%之间的浓度、合适地45wt%-55wt%。PVP或PVP基的载体聚合物可以与一种或多种填充物一起使用,并且任选地与其他成分(如一种或多种增塑剂)一起使用。也可以或可替代地使用不同的PVP或PVP基的载体的混合物(例如不同分子量的PVP)。

[0502] 在一些实施方案中,可以将聚亚烷基二醇和聚亚烷基二醇衍生的聚合物用作可挤出载体。在具体的实施例中,聚亚烷基二醇或聚亚烷基二醇衍生的载体聚合物是聚乙二醇(PEG)或聚乙二醇衍生的载体聚合物。合适地,在部署PEG或PEG基的载体聚合物的情况下,至少部分的PEG或PEG基的载体聚合物具有至少100,000的分子量,尽管合适地至多1,000,

000,合适地在100,000至1,000,000之间。然而,可以将不同的聚亚烷基二醇和聚亚烷基二醇衍生的聚合物(例如PEG或PEG基的载体聚合物)的混合物并入长丝和/或相应剂型中。例如,可以将高分子量PEG与相对低分子量PEG一起使用以实现性能的最优平衡。较高分子量的PEG或PEG基的聚合物(例如 $M_w \geq 80,000$)可用作载体分子,而较低分子量的PEG或PEG基的聚合物(例如 M_w 200-20000)可以用作增塑剂和/或溶解促进剂。增加较低分子量PEG的比例可能会降低所得长丝的 T_g 。而且,增加较低 M_w PEG的比例也有利于加速药物释放。合适地,将任何PEG或PEG基的载体聚合物与一种或多种填充物一起使用,尽管此类聚合物可以与或不与非熔融组分一起使用。

[0503] 合适地,可挤出载体是药学上可接受的聚合物(或GRAS批准的聚合物)。可挤出载体可以包含一种或多种热塑性塑料。可挤出载体可包含一种或多种选自以下的药学上可接受的聚合物:(任选地烷基-)丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯或乙基丙烯酸酯聚合物或共聚物,任选地包括含胺的单体单元、硅酮、聚氨酯、聚烯烃(例如聚苯乙烯)、聚亚烷基二醇、聚亚烷基二醇衍生的聚合物或共聚物、聚乙烯吡咯烷酮或聚乙烯吡咯烷酮衍生的聚合物或共聚物、聚乙烯醇、聚酰胺、丙烯腈丁二烯苯乙烯(ABS)、聚乳酸(PLA)、聚乙交酯、尼龙和/或共聚物或其混合物。该列表绝不是详尽无遗的。合适地,可挤出载体是聚乙烯醇。

[0504] 合适地,本发明的可挤出组合物包含按重量计大于或等于10%,20%,30%,40%,50%,60%,70%或80%重量的可挤出载体。合适地,可挤出组合物包含按重量计小于或等于99%,95%,90%,80%或60%的可挤出载体。合适地,可挤出组合物包含10至95重量%的可挤出载体。

[0505] 合适地,本发明的挤出制品包含大于或等于10重量%,20重量%,30重量%,40重量%,50重量%,60重量%,70重量%或80重量%的可挤出载体。合适地,挤出制品包含小于或等于99重量%,95重量%,90重量%,80重量%或60重量%的可挤出载体。合适地,挤出制品包含10至95重量%的可挤出载体。

[0506] 可以使用一种以上的可挤出载体(任选地如本文所定义)。

[0507] 临时增塑剂

[0508] 临时增塑剂通过降低可挤出组合物的玻璃化转变(或软化)温度(即降低形成挤出制品和/或可挤出元件所需的挤出温度),使可挤出组合物在较低温度下挤出。有利地,这允许热敏性组分和/或组分用于可挤出组合物和挤出制品中。例如,热敏活性成分。另外,这允许使用具有低熔点,例如相对于可挤出载体具有较低熔点的活性成分和/或其他组分。

[0509] 合适地,临时增塑剂可导致改变挤出制品和/或可挤出元件的物理性能,例如降低挤出制品和/或可挤出元件的玻璃化转变温度。这可能导致挤出制品和/或可挤出元件的物理性能对于随后的处理不是最佳的,例如,如果挤出制品和/或可挤出元件的玻璃化转变温度太低,则挤出制品和/或可挤出元件可以非常柔韧。有利的是,临时增塑剂可以在制备挤出制品和/或可挤出元件的方法期间,例如在挤出期间或之后,被去除或部分去除。这可能导致改变挤出制品和/或可挤出元件的物理性质,这取决于去除了多少临时增塑剂,例如,挤出制品和/或可挤出元件的玻璃化转变温度升高,从而导致挤出制品和/或可挤出元件的柔韧性更低。因此,可通过改变其中所包含的临时增塑剂的含量,来控制可挤出元件和/或挤出制品的物理性质。

[0510] 合适地,临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地,在标准环境压力

例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合)。合适地,该或每种可汽化物质是液体,合适地是溶剂或水。合适地,溶剂是药学、营养食品或食品补充剂可接受等级的溶剂。合适地,临时增塑剂的沸点小于或等于150℃,例如小于或等于140℃、130℃、120℃、110℃、105℃或100℃(适合地,在标准环境压力(例如100kPa)下)。合适地,临时增塑剂的沸点在25至150℃之间(适合地,在标准环境压力(例如100kPa)下)。在一个实施方案中,临时增塑剂是可药用等级的溶剂或水(例如蒸馏水)。合适地,可药用等级的溶剂是ICH 3类溶剂(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Guideline; Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C(R6))。合适地,临时增塑剂是乙醇。合适地,临时增塑剂是水。

[0511] 可挤出组合物和/或挤出制品的其他组分可包含残留水平的临时增塑剂,例如可挤出载体中残留有水。应当理解,在本文中定义的可挤出组合物和挤出制品中存在的临时增塑剂的量可以包括来自存在的其他组分的任何贡献。

[0512] 合适地,可挤出组合物包含按重量计大于或等于0.1%、0.2%、0.5%、0.8%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、12%、15%、18%、20%、25%或30%的临时增塑剂。合适地,可挤出组合物包含按重量计小于或等于50%、40%、30%、20%、15%、10%、5%、4%、3%或2%的临时增塑剂。合适地,可挤出组合物包含0.1至50%的临时增塑剂。

[0513] 合适地,挤出制品包含按重量计大于或等于0.1%、0.2%、0.5%、0.8%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%或30%的临时增塑剂。合适地,挤出制品包含按重量计小于或等于50%、40%、30%、20%、15%、10%、5%、4%、3%或2%的临时增塑剂。合适地,挤出制品包含0.1至50%的临时增塑剂。

[0514] 合适地,与用于制备挤出制品的可挤出组合物相比,挤出制品的临时增塑剂的含量更低,合适地,低10%、20%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%。

[0515] 可以使用一种以上的临时增塑剂(任选地如本文所定义)。

[0516] 在特定的实施方案中,可挤出组合物可用于形成可挤出元件,例如可3D打印的长丝。尽管这种可挤出元件的组成可以与本文中关于可挤出组合物的组成相符,但是在一些实施方案中,这种可挤出元件可以包含比用于生产可挤出元件的可挤出组合物更低的临时增塑剂浓度,并且在一些实施方案中可以基本上不含或不含临时增塑剂。合适地,可挤出元件仍然获得本发明的益处,例如,通过在比用于制备可挤出元件的前体可挤出组合物中不存在临时增塑剂的情况更低的温度下形成。

[0517] 永久增塑剂

[0518] 在一个实施方案中,可挤出组合物和/或挤出制品还包含永久增塑剂。永久增塑剂是在制备挤出制品和/或可挤出组合物的制造过程中不除去的增塑剂。永久增塑剂能够降低可挤出组合物的玻璃化转变(或软化)温度,从而导致在形成挤出制品或形成可挤出元件时使用较低的挤出温度。相对于单独使用,同时使用永久增塑剂和临时增塑剂允许使用更低的挤出温度。在这些情况下,本发明的可挤出组合物和挤出制品可以与对热特别敏感的其他组分例如活性成分结合使用。

[0519] 合适地,永久增塑剂是药学上可接受的增塑剂。本领域已知许多药学上可接受的增塑剂用于形成药物挤出制品(即,固体剂型)。

[0520] 合适地,永久增塑剂的熔点低于可挤出载体的熔融熔体。合适地,永久增塑剂的熔

点小于或等于140℃,合适地小于或等于130℃、120℃、110℃或100℃。合适地,永久增塑剂的熔点在0至140℃之间,合适地在50至140℃之间。

[0521] 合适地,永久增塑剂的玻璃化转变(软化)温度低于可挤出载体的玻璃化转变(软化)温度。合适地,永久增塑剂的玻璃化转变(软化)温度小于或等于100℃、90℃、80℃、70℃、60℃、50℃、40℃、30℃、20℃、10℃、0℃或-10℃。合适地,永久增塑剂的玻璃化转变(软化)温度为-10至100℃。

[0522] 合适地,永久增塑剂是药学、营养食品或食品补充剂可接受等级的赋形剂。

[0523] 合适地,永久增塑剂可以选自以下中的一种或多种:柠檬酸三乙酯(TEC)、甘油、蓖麻油、油酸、甘油、tryacetin、聚亚烷基二醇(例如聚乙二醇或聚丙二醇,例如PEG400)和通式为 $\text{HOCH}_2(\text{CHOH})_n\text{CH}_2\text{OH}$ 的糖醇,其中n为2至12。合适地,糖醇选自乙二醇、甘油、赤藓糖醇、苏糖醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、核糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、半乳糖醇、果糖醇、艾杜糖醇、肌醇、庚七醇、异麦芽糖醇、麦芽糖醇和麦芽三糖醇。合适地,永久增塑剂是山梨糖醇或柠檬酸三乙酯。

[0524] 某些永久增塑剂可能比其他永久增塑剂更合适,这取决于特定的可挤出载体、临时增塑剂、活性成分(如果存在)和其他组分(如果存在)。

[0525] 合适地,可挤出组合物和/或挤出制品按重量计包含至少或等于1%,2%,4%,5%,8%或10%的永久增塑剂。合适地,所述可挤出组合物和/或挤出制品包含按可挤出组合物和/或挤出制品的总重量计1%至50%,合适地1%至25%,合适地1%至10%的永久增塑剂。

[0526] 可以使用一种以上的永久增塑剂(任选地如本文所定义)。

[0527] 活性成分

[0528] 所述至少一种活性成分合适地是药用的药品(其可以是任何合适的药物化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物(包括水合物)、前药或多晶型物)。因此,可挤出组合物中的任何可挤出载体、临时增塑剂、永久增塑剂和/或其他组分是药学上可接受的可挤出载体、临时增塑剂、永久增塑剂和/或其他组分。

[0529] 所述至少一种活性成分合适地呈与在批准的药物产品中的活性成分相同的形式(并具有基本相同的纯度)。

[0530] 在具体的实施例,根据对于溶解度的标准USP(美国药典)定义,所述至少一种活性成分是极易溶的、易溶的、或可溶的。在另一个实施例,根据对于溶解度的标准USP定义,所述至少一种活性成分是略微可溶的、微溶的、或极微溶的。

[0531] 在具体的实施方案中,根据对于溶解度的标准USP定义,所述至少一种活性成分是极易溶的。

[0532] 在具体的实施例,根据对于溶解度的标准USP定义,所述至少一种活性成分是易溶的。

[0533] 在具体的实施例,根据对于溶解度的标准USP定义,所述至少一种活性成分是可溶的。

[0534] 在具体的实施例,根据对于溶解度的标准USP定义,所述至少一种活性成分是略微可溶的。

[0535] 在具体的实施例,根据对于溶解度的标准USP定义,所述至少一种活性成分是微

溶

[0536] 在具体的实施例中,根据对于溶解度的标准USP定义,所述至少一种活性成分是极微溶的。

[0537] 在具体的实施例中,根据对于溶解度的标准USP定义,所述至少一种活性成分是几乎不溶的。

[0538] 在一个特定的实施方案中,所述至少一种活性成分是热敏感的。在一个实施方案中,在本文所定义的制备挤出制品和/或可挤出元件的方法过程中,在高于可挤出组合物将暴露于的温度的温度下,所述至少一种活性成分易于热降解。在一个实施方案中,所述至少一种活性成分在大于或等于90℃、100℃、110℃、120℃、130℃、140℃、150℃、160℃、180℃或200℃的温度下易于热降解。合适地,所述至少一种活性成分在90至200℃的温度下易于热降解。这种热降解可通过本领域已知的技术例如DSC合适地辨别。

[0539] 合适地,活性成分是小分子活性成分。合适地,活性成分是生物活性成分,例如蛋白质或肽。

[0540] 在一个特定的实施方案中,可挤出组合物和/或挤出制品包含一种活性成分。在另一个实施方案中,可挤出组合物和/或挤出制品包含两种活性成分。

[0541] 合适地,本发明的挤出制品包含大于或等于0.5wt%、1wt%、5wt%、10wt%、20wt%或40wt%的活性成分。合适地,本发明的挤出制品包含小于或等于60wt%、50%wt或30%wt的活性成分。合适地,本发明的挤出制品包含0.5至50%wt的活性成分。

[0542] 合适地,本发明的(一种或多种)可挤出组合物包含大于或等于0.5wt%、1wt%、5wt%、10wt%、20wt%或40wt%的活性成分。合适地,本发明的(一种或多种)可挤出组合物包含小于或等于60wt%、50%wt或30%wt的活性成分。合适地,本发明的(一种或多种)可挤出组合物包含0.5%wt至60wt%的活性成分。

[0543] 其他组分

[0544] 在一个特定的实施方案中,可挤出组合物和/或挤出制品还包含一种或多种其他组分。其他组分可以合适地包括一种或多种赋形剂、赋形剂载体和/或稀释剂,所有这些可以包含在挤出制品中。

[0545] 特别地,可挤出组合物和/或挤出制品中的一种或多种其他组分可以选自一种或多种填充剂/稀释剂、抗粘剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、调味剂、防腐剂、甜味剂、着色剂和包衣。

[0546] 填充剂/稀释剂、抗粘剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、调味剂、防腐剂、甜味剂、着色剂和包衣在药物、营养食品和食品补充剂领域中是已知的,并且可以在适合或需要药物、营养食品和食品补充剂的情况下使用其中的任何一种。

[0547] 合适地,填充剂/稀释剂、抗粘剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、调味剂、防腐剂、甜味剂、着色剂和包衣基本上是惰性的,和/或合适地与挤出制品和/或可挤出组合物的(一种或多种)其他组分的相互作用极小或没有相互作用。

[0548] 合适的抗粘剂可以包括硬脂酸镁。合适的稀释剂/填充剂可包括植物纤维素、磷酸二元钙、植物油脂、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇、山梨糖醇、碳酸钙、硬脂酸镁和/或微晶纤维素。合适的粘合剂可包括糖;多糖/其衍生物,例如淀粉、纤维素或改性纤维素,例如微晶纤维素和纤维素醚,例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素及其衍生物;糖醇,例如木糖醇、

山梨糖醇或麦芽糖醇;合成聚合物,例如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙二醇(PEG))。合适的崩解剂可包括交联聚乙烯吡咯烷酮(交联维酮)、交联羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、改性淀粉钠和/或淀粉羟乙酸酯。合适的润滑剂可包括二氧化硅;硬脂富马酸钠;脂肪,例如蔬菜甘油硬脂酸酯(vegetable stearin);硬脂酸镁或硬脂酸;和/或滑石粉。合适的助流剂可包括气相二氧化硅、滑石粉、碳酸镁和/或胶体二氧化硅。合适的包衣可包括片剂包衣,以保护片剂成分免受空气中水分的侵蚀,并使大块或难吃的片剂更易于吞咽(例如,纤维素醚羟丙基甲基纤维素(HPMC)薄膜包衣;合成聚合物、虫胶、玉米蛋白玉米朊或其他多糖、明胶;肠溶包衣,例如包括脂肪酸、蜡、虫胶、塑料、植物纤维)。合适的着色剂可包括姜黄素、核黄素、5'-磷酸核黄素、酒石黄、喹啉黄、日落黄FCF、胭脂红、偶氮红碱、苋菜红、丽春红4R、赤藓红、诱惑红AC、专利蓝V(patent blue V)、靛蓝、亮蓝FCF、叶绿素、叶绿素的铜络合物、绿色S、普通焦糖、苛性亚硫酸焦糖、氨焦糖、亚硫酸氨焦糖、亮黑色BN、植物碳、棕色HT、胡萝卜素、果红、辣椒粉提取物、番茄红素、 β -apo-8'-胡萝卜素、叶黄素、角黄素、甜菜根红、花青苷、碳酸钙、二氧化钛、氧化铁和氢氧化铁、铝、银、金和/或立索尔宝红BK(litholrubine BK)。赋形剂的一般类别是本领域技术人员众所周知的。

[0549] 可以设计固体口服剂型以在胃肠道中释放制剂的活性部分,在胃肠道中生物利用度最大并且体循环前降解最小。可以包括至少一种另外的试剂以促进本公开的活性物和/或任何另外的治疗剂的吸收。在这种固体剂型中,通常将活性化合物与至少一种惰性的、药学上可接受的赋形剂或载体(例如乳糖、柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或一种或多种以下物质混合:a)填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸;b)粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;c)保湿剂,例如甘油;d)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或塔帕克淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;e)缓溶剂,例如石蜡;f)吸收促进剂,例如季铵化合物;g)润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;h)吸收剂,例如高岭土和膨润土,以及i)润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。类似类型的固体组合物也可以用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂,例如,使用诸如乳糖或高分子量聚乙二醇的赋形剂。

[0550] 可以选择这样的赋形剂以适合于挤出制品的性质、可挤出组合物的性质或两者,或两者之间的明智折衷。例如,就挤出制品(即固体剂型)而言,可以选择(一种或多种)赋形剂以便于通过预期途径向(一个或多个)目标患者人群给药;改进剂量依从性;药物生物利用度的一致性和控制;提高生物利用度;改善活性成分的稳定性,包括防止降解;确保坚固耐用且可重复生产的实物产品。就可挤出组合物(例如用于3D打印的长丝)而言,可以选择(一种或多种)赋形剂以优化可挤出组合物的物理形式和/或稳定性;确保坚固耐用且可重复生产的实物产品;可挤出组合物的柔韧性和刚度(希望长丝的柔韧性和刚性之间具有一个最佳的平衡,以确保长丝能够成功地被输送到挤出喷嘴,然后很容易从喷嘴中挤出);生产最佳的挤出制品(例如,根据上述要点)。

[0551] 合适地,挤出制品包括涂层。合适地,涂层保护挤出物的内部内容物免受光、湿气和/或空气(即氧气)的影响。合适地,涂层是如本文所定义的润滑剂。

[0552] 挤出制品的应用

[0553] 本发明的挤出制品可以采取多种形式,尽管最合适地,挤出制品是固体剂型,最合适地,药物、营养食品和/或食品补充剂固体剂型的固体剂型。

- [0554] 在一个具体的实施方案中,挤出制品是药物固体剂型。
- [0555] 在一个具体的实施方案中,挤出制品是用于制造药物的挤出制品。
- [0556] 本发明还提供在需要此类治疗的受试者中治疗和/或预防疾病、病症、或失调的方法。该方法合适地包括向受试者给予治疗有效量的挤出制品。合适地,受试者是动物或人类受试者,最合适地是人类受试者。合适地,提供了用作药物的挤出制品。
- [0557] 合适地,挤出制品是用于口服给药的立即释放药物固体剂型。
- [0558] (一种或多种)可挤出组合物的包装
- [0559] 本发明的(一种或多种)可挤出组合物可以通过本领域众所周知的多种方法中的任何一种进行包装。例如,可以将(一种或多种)可挤出组合物预装在用于挤出机的墨盒中。有利地,可以在与挤出机所处位置不同的位置处制备墨盒,并且可以在需要时将其插入到挤出机中。因此,当挤出机位于不同位置时,挤出设备的使用者,例如药剂师,可以选择合适的(一种或多种)可挤出组合物包装,将所述(一种或多种)包装插入挤出设备中,并使用所述可挤出组合物和挤出机制备挤出制品。
- [0560] 合适地,提供了一种可挤出组合物包装,其包含:
- [0561] i. 可挤出组合物,其包含可挤出载体和临时增塑剂;和
- [0562] ii. 容器,其中所述容器包含所述可挤出组合物。
- [0563] 合适地,提供了一种可挤出组合物包装,其包含:
- [0564] i. 可挤出组合物,其包含可挤出载体和临时增塑剂;和
- [0565] ii. 注射器,其中所述注射器包含所述可挤出组合物。
- [0566] 合适地,提供了一种可挤出组合物包装,其包含:
- [0567] i. 可挤出组合物,其包含可挤出载体和临时增塑剂;和
- [0568] ii. 墨盒,其中所述墨盒包含所述可挤出组合物。
- [0569] 合适地,容器适于装配到挤出设备中,合适地从而使得可以将容器的内容物(例如,可挤出组合物)输送穿过挤出机。在一个实施方案中,调整容器,使得容器的内容物(例如可挤出组合物)可以被输送至挤出机的挤出喷嘴。
- [0570] 在一实施方案中,容器包括挤出喷嘴。
- [0571] 合适地,容器是墨盒,合适地是3D打印机墨盒。合适地,墨盒容纳可挤出组合物,其中可挤出组合物为长丝形式。合适地,墨盒容纳可挤出组合物,其中可挤出组合物为多个微型片剂的形式。合适地,墨盒容纳可挤出组合物,其中可挤出组合物为可挤出流体的形式。
- [0572] 合适地,容器是注射器,并且可挤出组合物是可挤出流体。
- [0573] 合适地,容器是可加热的注射器。有利地,注射器可以被加热以原位形成可挤出流体。
- [0574] 有利地,当容器是注射器并且填充有可挤出流体(直接添加到注射器中或通过加热原位形成)时,该注射器可以用作挤出机,例如,可以使用该注射器来进行墨水直写。
- [0575] 合适地,提供了一种可挤出组合物包装,其包括:如本文所定义的一种或多种可挤出组合物,其中所述一种或多种可挤出组合物在包装内任选地相同或不同。
- [0576] 合适地,提供了一种生产可挤出组合物包装的方法,所述方法包括:包装本文所定义的一种或多种可挤出组合物,其中所述一种或多种可挤出组合物任选地相同或不同。
- [0577] 合适地,提供了一种可以通过如本文所定义的生产可挤出组合物包装的方法获

得、通过其获得的或直接获得的可挤出组合物包装。

[0578] (一种或多种)挤出制品的包装

[0579] 本发明的(一种或多种)挤出制品可以通过本领域众所周知的多种方法中的任何一种进行包装。例如,当通过位于药房中的挤出设备生产根据本发明的药物固体剂型时(例如,为患者提供按需定制的药物),药剂师可以以多种方式包装挤出制品(例如固体剂型),包括装在片剂瓶中,或者甚至在受监视的给药系统中,然后可以将其分发给医院、护理院等,以最终分配给患者。

[0580] 合适地,提供了一种生产挤出制品包装的方法,所述方法包括:包装本文所定义的一种或多种挤出制品,其中所述一种或多种挤出制品任选地相同或不同。

[0581] 合适地,提供了一种可以通过如本文所定义的生产挤出制品包装的方法获得、通过其获得的或直接获得的挤出制品包装。

[0582] 合适地,提供了一种挤出制品包装,其包括:如本文所定义的一种或多种挤出制品,其中所述一种或多种挤出制品在包装内任选地相同或不同。

[0583] 在一些实施方案中,包装可以通过相同或不同的挤出设备形成。在一些示方案中,包装和挤出制品可以同时生产,由此挤出操作利用与挤出制品有关的一种或多种可挤出组合物,以及与包装有关的一种或多种可挤出组合物,并且包装可以在挤出过程中围绕(一种或多种)挤出制品构建。

[0584] 制备长丝

[0585] 合适地通过W02016/038356中描述的任何一种方法(本申请人)制备长丝。然而,由于例如在长丝的热熔挤出过程中可以采用较低的温度,因此这种方法通过在长丝的生产中利用含临时增塑剂的可挤出组合物来获得本发明的益处。

[0586] 挤出制品的具体实施方案

[0587] 合适地,提供了一种可挤出组合物,其包含:

[0588] i.可挤出载体;和

[0589] ii.临时增塑剂。

[0590] 合适地,提供了一种可挤出组合物,其包含:

[0591] i.可挤出载体;和

[0592] ii.临时增塑剂,所述临时增塑剂的沸点小于或等于120℃。

[0593] 合适地,提供了一种可挤出组合物,其包含:

[0594] i.可挤出载体;和

[0595] ii.临时增塑剂;

[0596] 其中所述临时增塑剂的含量为可挤出组合物总重量的大于或等于5重量%。

[0597] 合适地,提供了一种可挤出组合物,其包含:

[0598] i.可挤出载体;和

[0599] ii.临时增塑剂;

[0600] 其中所述临时增塑剂的含量为可挤出组合物总重量的大于或等于10重量%。

[0601] 合适地,提供了一种可挤出组合物,其包含:

[0602] i.可挤出载体;和

[0603] ii.临时增塑剂;

- [0604] 其中所述临时增塑剂的含量为可挤出组合物总重量的大于或等于15重量%。
- [0605] 合适地,提供了一种可挤出组合物,其包含:
- [0606] i.可挤出载体;
- [0607] ii.临时增塑剂;和
- [0608] iii.至少一种活性成分。
- [0609] 合适地,提供了一种可挤出组合物,其包含:
- [0610] i.可挤出载体;
- [0611] ii.临时增塑剂;
- [0612] iii.至少一种活性成分;和
- [0613] iv.永久增塑剂。
- [0614] 合适地,提供了一种可挤出组合物,其包含:
- [0615] i.可挤出载体;
- [0616] ii.临时增塑剂;
- [0617] iii.至少一种活性成分;
- [0618] iv.永久增塑剂;和
- [0619] v.一种或多种其他组分,合适地是赋形剂、赋形剂载体和/或稀释剂。
- [0620] 合适地,提供了一种可挤出组合物,其包含:
- [0621] i.可挤出载体;
- [0622] ii.临时增塑剂;
- [0623] iii.至少一种活性成分;
- [0624] iv.永久增塑剂;和
- [0625] v.着色剂。
- [0626] 合适地,提供了一种可挤出组合物,其包含:
- [0627] i.至少20重量%的可挤出载体;
- [0628] ii.大于或等于1%重量的临时增塑剂;和
- [0629] iii.至少一种活性成分;
- [0630] 其中重量是相对于可挤出组合物的总重量。
- [0631] 合适地,提供了一种可挤出组合物,其包含:
- [0632] i.至少20重量%的可挤出载体;
- [0633] ii.大于或等于1%重量的临时增塑剂;
- [0634] iii.至少一种活性成分;和
- [0635] iv.至少1重量%的永久增塑剂;
- [0636] 其中重量是相对于可挤出组合物的总重量。
- [0637] 合适地,提供了一种可挤出组合物,其包含:
- [0638] i.至少20重量%的可挤出载体;
- [0639] ii.大于或等于1%重量的临时增塑剂;
- [0640] iii.至少一种活性成分;和
- [0641] iv.至少10重量%的永久增塑剂;
- [0642] 其中重量是相对于可挤出组合物的总重量。

- [0643] 合适地,提供了一种可挤出组合物,其包含:
- [0644] i.至少20重量%的可挤出载体;
- [0645] ii.大于或等于1%重量的临时增塑剂;
- [0646] iii.至少一种活性成分;
- [0647] iv.至少10重量%的永久增塑剂;和
- [0648] v.一种或多种其他组分,合适地是赋形剂、赋形剂载体和/或稀释剂;
- [0649] 其中重量是相对于可挤出组合物的总重量。
- [0650] 合适地,提供了一种可挤出组合物,其包含:
- [0651] i.可挤出载体,选自:(任选地烷基-)丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯或乙基丙烯酸酯聚合物或共聚物,任选地包括含胺的单体单元、硅酮、聚氨酯、聚烯烃(例如聚苯乙烯)、聚亚烷基二醇、聚亚烷基二醇衍生的聚合物或共聚物、聚乙烯吡咯烷酮或聚乙烯吡咯烷酮衍生的聚合物或共聚物、聚乙烯醇、聚酰胺、丙烯腈丁二烯苯乙烯(ABS)、聚乳酸(PLA)、聚乙交酯、尼龙和/或共聚物或其混合物;
- [0652] ii.临时增塑剂,所述临时增塑剂的沸点小于或等于120℃;
- [0653] iii.至少一种活性成分;和
- [0654] iv.永久增塑剂。
- [0655] 合适地,提供了一种可挤出组合物,其包含:
- [0656] i.聚乙烯醇;
- [0657] ii.临时增塑剂,选自乙醇或水;
- [0658] iii.至少一种活性成分;和
- [0659] iv.山梨糖醇。
- [0660] 合适地,提供了一种可挤出元件,其包含:
- [0661] i.可挤出载体;和
- [0662] ii.临时增塑剂。
- [0663] 合适地,提供了一种可挤出元件,其包含:
- [0664] i.可挤出载体;和
- [0665] ii.临时增塑剂;
- [0666] 其中所述临时增塑剂的含量为可挤出组合物总重量的大于或等于1重量%。
- [0667] 合适地,提供了一种可挤出元件,其包含:
- [0668] i.可挤出载体;和
- [0669] ii.临时增塑剂;
- [0670] 其中可挤出元件的玻璃化转变温度为-50℃至100℃。
- [0671] 合适地,提供了一种可挤出元件,其包含:
- [0672] i.可挤出载体;和
- [0673] ii.临时增塑剂;
- [0674] 其中可挤出元件的玻璃化转变温度为-15℃至-10℃。
- [0675] 合适地,提供了一种可挤出元件,其包含:
- [0676] i.可挤出载体;和
- [0677] ii.临时增塑剂;

- [0678] 其中可挤出元件是长丝。
- [0679] 合适地,提供了一种可挤出元件,其包含:
- [0680] i.可挤出载体;
- [0681] ii.临时增塑剂;和
- [0682] iii.至少一种活性成分;
- [0683] 其中可挤出元件是长丝。
- [0684] 合适地,提供了一种可挤出元件,其包含:
- [0685] i.可挤出载体;
- [0686] ii.临时增塑剂;
- [0687] iii.至少一种活性成分;和
- [0688] iv.永久增塑剂
- [0689] 其中可挤出元件是长丝。
- [0690] 合适地,提供了一种可挤出压缩形式,其包括:
- [0691] i.可挤出载体;和
- [0692] ii.临时增塑剂。
- [0693] 合适地,提供了一种可挤出压缩形式,其包括:
- [0694] i.可挤出载体;和
- [0695] ii.临时增塑剂;
- [0696] 其中可挤出压缩形式是片剂或多种片剂。
- [0697] 合适地,提供了一种可挤出压缩形式,其包括:
- [0698] i.可挤出载体;
- [0699] ii.临时增塑剂;和
- [0700] iii.至少一种活性成分;
- [0701] 其中可挤出压缩形式是片剂或多种片剂。
- [0702] 合适地,提供了一种可挤出压缩形式,其包括:
- [0703] i.可挤出载体;
- [0704] ii.临时增塑剂;
- [0705] iii.至少一种活性成分;和
- [0706] iv.永久增塑剂;
- [0707] 其中可挤出压缩形式是片剂或多种片剂。
- [0708] 合适地,提供了一种可挤出压缩形式,其包括:
- [0709] i.可挤出载体;和
- [0710] ii.临时增塑剂;
- [0711] 其中可挤出压缩形式的重量为10至100mg。
- [0712] 合适地,提供了一种可挤出流体,其包括:
- [0713] i.可挤出载体;和
- [0714] ii.临时增塑剂。
- [0715] 合适地,提供了一种可挤出流体,其包括:
- [0716] i.可挤出载体;

- [0717] ii.临时增塑剂;和
- [0718] iii.至少一种活性成分。
- [0719] 合适地,提供了一种可挤出流体,其包括:
- [0720] i.可挤出载体;
- [0721] ii.临时增塑剂;
- [0722] iii.至少一种活性成分;和
- [0723] iv.永久增塑剂。
- [0724] 合适地,提供了一种可挤出流体,其包括:
- [0725] v.可挤出载体;和
- [0726] vi.临时增塑剂;
- [0727] 其中可挤出流体在环境温度下是流体。
- [0728] 合适地,提供了一种可挤出流体,其包括:
- [0729] i.可挤出载体;和
- [0730] ii.临时增塑剂;
- [0731] 其中可挤出流体在升高的温度下是流体。
- [0732] 合适地,提供了一种可挤出流体,其包括:
- [0733] i.可挤出载体;和
- [0734] ii.临时增塑剂;
- [0735] 其中可挤出流体在大于或等于80℃的温度下是流体。
- [0736] 合适地,提供了一种挤出制品,其包括:
- [0737] i.可挤出载体;和
- [0738] ii.临时增塑剂。
- [0739] 合适地,提供了一种挤出制品,其包括:
- [0740] i.可挤出载体;
- [0741] ii.临时增塑剂;和
- [0742] iii.至少一种活性成分。
- [0743] 合适地,提供了一种挤出制品,其包括:
- [0744] i.可挤出载体;和
- [0745] ii.临时增塑剂;
- [0746] 其中所述临时增塑剂的含量为挤出制品总重量的大于或等于1重量%。
- [0747] 合适地,提供了一种挤出制品,其包括:
- [0748] i.可挤出载体;
- [0749] ii.临时增塑剂;和
- [0750] iii.至少一种活性成分;
- [0751] 其中所述临时增塑剂的含量为挤出制品总重量的大于或等于1重量%。
- [0752] 合适地,提供了一种挤出制品,其包括:
- [0753] i.可挤出载体;
- [0754] ii.临时增塑剂;
- [0755] iii.至少一种活性成分;和

- [0756] iv.永久增塑剂;
- [0757] 其中所述临时增塑剂的含量为挤出制品总重量的大于或等于1重量%。
- [0758] 合适地,提供了一种药物、营养食品或食品补充剂固体剂型,其包含:
- [0759] i.可挤出载体;
- [0760] ii.临时增塑剂;和
- [0761] 其中所述临时增塑剂的含量为挤出制品总重量的大于或等于1重量%。
- [0762] 合适地,提供了一种药物、营养食品或食品补充剂固体剂型,其包含:
- [0763] i.可挤出载体;和
- [0764] ii.临时增塑剂;
- [0765] 合适地,提供了一种药物、营养食品或食品补充剂固体剂型,其包含:
- [0766] i.可挤出载体;
- [0767] ii.临时增塑剂;
- [0768] iii.至少一种活性成分;和
- [0769] iv.永久增塑剂;
- [0770] 其中所述临时增塑剂的含量为挤出制品总重量的大于或等于1重量%。
- [0771] 合适地,提供了一种挤出制品,其包括:
- [0772] i.可挤出载体;
- [0773] ii.临时增塑剂;
- [0774] iii.至少一种活性成分;和
- [0775] iv.永久增塑剂;
- [0776] 其中所述临时增塑剂的含量为挤出制品总重量的大于或等于5重量%;并且其中所述挤出制品是固体剂型。
- [0777] 合适地,提供了一种挤出制品,其包括:
- [0778] i.至少20重量%的可挤出载体;
- [0779] ii.大于或等于1%重量的临时增塑剂;
- [0780] iii.至少一种活性成分;和
- [0781] iv.至少10重量%的永久增塑剂;
- [0782] 其中重量相对于挤出制品的总重量。
- [0783] 合适地,提供了一种挤出制品,其包括:
- [0784] i.至少20重量%的可挤出载体;
- [0785] ii.大于或等于5%重量的临时增塑剂;
- [0786] iii.至少一种活性成分;和
- [0787] iv.至少10重量%的永久增塑剂;
- [0788] 其中重量相对于挤出制品的总重量。
- [0789] 合适地,提供了一种挤出制品,其包括:
- [0790] i.可挤出载体;
- [0791] ii.临时增塑剂;
- [0792] iii.至少一种活性成分;和
- [0793] iv.永久增塑剂;

[0794] 其中所述临时增塑剂的含量为挤出制品总重量的大于或等于1重量%；并且其中所述挤出制品是包含多个层的固体剂型，其中每层的厚度为10至1000 μm 。

[0795] 合适地，提供了一种挤出制品，其包括：

[0796] i. 可挤出载体；

[0797] ii. 临时增塑剂；

[0798] iii. 至少一种活性成分；

[0799] iv. 永久增塑剂；和

[0800] v. 涂料

[0801] 其中所述临时增塑剂的含量为挤出制品总重量的大于或等于1重量%；并且其中所述挤出制品是固体剂型。

[0802] 合适地，提供了一种挤出制品，其包括：

[0803] i. 可挤出载体，选自：(任选地烷基-)丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯或乙基丙烯酸酯聚合物或共聚物，任选地包括含胺的单体单元、硅酮、聚氨酯、聚烯烃(例如聚苯乙烯)、聚亚烷基二醇、聚亚烷基二醇衍生的聚合物或共聚物、聚乙烯吡咯烷酮或聚乙烯吡咯烷酮衍生的聚合物或共聚物、聚乙烯醇、聚酰胺、丙烯腈丁二烯苯乙烯(ABS)、聚乳酸(PLA)、聚乙交酯、尼龙和/或共聚物或其混合物；

[0804] ii. 临时增塑剂，所述临时增塑剂的沸点小于或等于120 $^{\circ}\text{C}$ ；

[0805] iii. 至少一种活性成分；和

[0806] iv. 永久增塑剂；

[0807] 其中所述临时增塑剂的含量为挤出制品总重量的大于或等于1重量%；并且其中所述挤出制品是固体剂型。

[0808] 合适地，提供了一种制备可挤出组合物的方法，该方法包括：

[0809] i. 将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起；以及

[0810] ii. 进一步处理来自步骤i的混合物，从而形成：

[0811] a. 可挤出流体；

[0812] b. 可挤出压缩形式；或者

[0813] c. 可挤出元件。

[0814] 合适地，提供了一种制备可挤出组合物的方法，该方法包括：

[0815] i. 将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起；以及

[0816] ii. 任选地，进一步处理来自步骤i的混合物，从而形成：

[0817] a. 可挤出流体；

[0818] b. 可挤出压缩形式；或者

[0819] c. 可挤出元件；

[0820] 其中所述可挤出组合物具有至少20重量%的可挤出载体；小于或等于30重量%的临时增塑剂；并且其中重量相对于可挤出组合物的总重量。

[0821] 合适地，提供了一种制备可挤出组合物的方法，该方法包括：

[0822] i. 将可挤出载体、临时增塑剂和至少一种活性成分混合；以及

[0823] ii. 任选地，进一步处理来自步骤i的混合物，从而形成：

[0824] a. 可挤出流体；

- [0825] b.可挤出压缩形式;或者
- [0826] c.可挤出元件;
- [0827] 其中所述可挤出组合物具有至少20重量%的可挤出载体;小于或等于30重量%的临时增塑剂;并且其中重量相对于可挤出组合物的总重量。
- [0828] 合适地,提供了一种制备可挤出组合物的方法,该方法包括:
- [0829] i.将可挤出载体、临时增塑剂、至少一种活性成分和永久增塑剂混合;以及ii.任选地,进一步处理来自步骤i的混合物,从而形成:
- [0830] a.可挤出流体;
- [0831] b.可挤出压缩形式;或者
- [0832] c.可挤出元件。
- [0833] 合适地,提供了一种制备可挤出组合物的方法,该方法包括:
- [0834] i.将可挤出载体、临时增塑剂、至少一种活性成分和永久增塑剂混合;以及ii.任选地,进一步处理来自步骤i的混合物,从而形成:
- [0835] a.可挤出流体;
- [0836] b.可挤出压缩形式;或者
- [0837] c.可挤出元件;
- [0838] 其中所述可挤出组合物具有至少20重量%的可挤出载体;小于或等于30重量%的临时增塑剂;至少10重量%的永久增塑剂;并且其中重量相对于可挤出组合物的总重量。
- [0839] 合适地,提供了一种制备可挤出组合物的方法,该方法包括:
- [0840] i.将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起。
- [0841] 合适地,提供了一种制备可挤出组合物的方法,该方法包括:
- [0842] i.将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起;以及
- [0843] ii.进一步处理来自步骤i的混合物,从而形成:
- [0844] a.可挤出流体。
- [0845] 合适地,提供了一种制备可挤出组合物的方法,该方法包括:
- [0846] i.将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起;以及
- [0847] ii.进一步处理来自步骤i的混合物,从而形成:
- [0848] a.可挤出压缩形式。
- [0849] 合适地,提供了一种制备可挤出组合物的方法,该方法包括:
- [0850] i.将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起;以及
- [0851] ii.进一步处理来自步骤i的混合物,从而形成:
- [0852] a.可挤出元件。
- [0853] 合适地,提供了一种制备可挤出组合物的方法,该方法包括:
- [0854] i.将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起;以及
- [0855] ii.任选地,进一步处理来自步骤i的混合物,从而形成:
- [0856] a.可挤出流体;
- [0857] b.可挤出压缩形式;或者
- [0858] c.可挤出元件;
- [0859] 其中混合是剪切混合。

- [0860] 合适地,提供了一种制备可挤出组合物的方法,该方法包括:
- [0861] i.将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起;以及
- [0862] ii.任选地,进一步处理来自步骤i的混合物,从而形成:
- [0863] a.可挤出流体;
- [0864] b.可挤出压缩形式;或者
- [0865] c.可挤出元件;
- [0866] 其中混合是剪切混合,其中混合在大于或等于10℃的温度下进行。
- [0867] 合适地,提供了一种制备可挤出组合物的方法,该方法包括:
- [0868] i.将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起;以及
- [0869] ii.任选地,进一步处理来自步骤i的混合物,从而形成:
- [0870] a.可挤出流体;
- [0871] b.可挤出压缩形式;或者
- [0872] c.可挤出元件;
- [0873] 其中混合是剪切混合,并且在混合步骤中将临时增塑剂喷涂到可挤出载体上。合适地,提供了一种制备可挤出组合物的方法,该方法包括:
- [0874] i.将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起;以及
- [0875] ii.进一步处理来自步骤i的混合物,从而形成:
- [0876] a.可挤出流体;
- [0877] 其中可挤出流体在环境温度下是流体。
- [0878] 合适地,提供了一种制备可挤出组合物的方法,该方法包括:
- [0879] i.将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起;以及
- [0880] ii.进一步处理来自步骤i的混合物,从而形成:
- [0881] b.可挤出流体;
- [0882] 其中可挤出流体在升高的温度下是流体。
- [0883] 合适地,提供了一种制备可挤出组合物的方法,该方法包括:
- [0884] i.将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起;以及
- [0885] ii.用步骤i中的混合物填充容器。
- [0886] 合适地,提供了一种制备可挤出流体的方法,该方法包括:
- [0887] i.将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起;
- [0888] ii.用步骤i中的混合物填充容器;以及
- [0889] iii.加热容器。
- [0890] 合适地,提供了一种制备可挤出流体的方法,该方法包括:
- [0891] i.将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起;
- [0892] ii.用步骤i中的混合物填充容器;以及
- [0893] iii.加热容器;
- [0894] 其中容器是注射器。
- [0895] 合适地,提供了一种制备可挤出流体的方法,该方法包括:
- [0896] i.将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起;
- [0897] ii.用步骤i中的混合物填充容器;以及

- [0898] iii.将容器加热至高于步骤i形成的混合物的玻璃化转变(或软化)温度。合适地,提供了一种制备可挤出流体的方法,该方法包括:
- [0899] i.将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起;
- [0900] ii.用步骤i中的混合物填充容器;以及
- [0901] iii.将容器加热至高于步骤i形成的混合物的玻璃化转变(或软化)温度;其中容器是注射器。
- [0902] 合适地,提供了一种制备可挤出组合物的方法,该方法包括:
- [0903] i.将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起;以及
- [0904] ii.进一步处理来自步骤i的混合物,从而形成:
- [0905] a.可挤出压缩形式。
- [0906] 合适地,提供了一种制备可挤出组合物的方法,该方法包括:
- [0907] i.将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起;以及
- [0908] ii.进一步处理来自步骤i的混合物,从而形成:
- [0909] a.可挤出压缩形式;
- [0910] 其中压缩形式是片剂或多种片剂。
- [0911] 合适地,提供了一种制备可挤出元件的方法,该方法包括:
- [0912] i.将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起;以及
- [0913] ii.将步骤i.的混合物挤出;以及
- [0914] iii.从步骤ii的产品中除去或部分除去临时增塑剂。
- [0915] 合适地,提供了一种制备可挤出元件的方法,该方法包括:
- [0916] i.将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起;以及
- [0917] ii.将步骤i.的混合物挤出;以及
- [0918] iii.从步骤ii的产品中除去或部分除去临时增塑剂;
- [0919] 其中可挤出元件是长丝。
- [0920] 合适地,提供了一种制备可挤出元件的方法,该方法包括:
- [0921] i.将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起;以及
- [0922] ii.将步骤i.的混合物挤出;以及
- [0923] iii.从步骤ii的产品中除去或部分除去临时增塑剂,使得挤出元件的玻璃化转变(软化)温度在-50℃至100℃之间。
- [0924] 合适地,提供了一种制备可挤出元件的方法,该方法包括:
- [0925] i.将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起;以及
- [0926] ii.将步骤i.的混合物挤出;以及
- [0927] iii.从步骤ii的产品中除去或部分除去临时增塑剂,使得挤出元件的玻璃化转变(软化)温度在-15℃至-10℃之间。
- [0928] 合适地,提供了一种制备可挤出元件的方法,该方法包括:
- [0929] i.将可挤出载体和临时增塑剂混合在一起;以及
- [0930] ii.将步骤i.的混合物挤出;以及
- [0931] iii.通过加热步骤ii的产品和/或将步骤ii的产品保持在减压条件下,从而除去或部分除去临时增塑剂,直到挤出元件的玻璃化转变(软化)温度在-15℃

[0932] 至-10℃之间。

[0933] 合适地,提供了一种制备挤出制品的方法,该方法包括:

[0934] i.将可挤出组合物挤出成所需形式,其中所述可挤出组合物如本文所定义,任选地与一种或多种辅助元件(例如壳、涂层、芯)相关联;

[0935] 其中:

[0936] 所述可挤出组合物最初包含临时增塑剂,所述临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地,在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合);并且

[0937] 所述方法还包括通过汽化去除或部分去除所述临时增塑剂。

[0938] 合适地,提供了一种制备挤出制品的方法,该方法包括:

[0939] i.将可挤出组合物挤出成所需形式,其中所述可挤出组合物包含可挤出载体

[0940] 和临时增塑剂,任选地与一种或多种辅助元件(例如壳、涂层、芯)相关联;其中:

[0941] 临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地,在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合);并且

[0942] 所述方法还包括去除或部分去除所述临时增塑剂。

[0943] 合适地,提供了一种制备挤出制品的方法,该方法包括:

[0944] i.将可挤出组合物挤出成所需形式,其中所述可挤出组合物包含可挤出载体

[0945] 和临时增塑剂,任选地与一种或多种辅助元件(例如壳、涂层、芯)相关联;其中:

[0946] 临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地,在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合);并且

[0947] 所述方法还包括通过汽化去除或部分去除所述临时增塑剂。

[0948] 合适地,提供了一种制备挤出制品的方法,该方法包括:

[0949] i.将可挤出组合物挤出成所需形式,其中所述可挤出组合物包含至少20重量%的可挤出载体和小于或等于30重量%的临时增塑剂,任选地与一种或多种辅助元件(例如壳、涂层、芯)相关联;

[0950] 其中:

[0951] 重量相对于可挤出组合物的总重量;

[0952] 临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地,在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合);并且

[0953] 所述方法还包括通过汽化去除或部分去除所述临时增塑剂。

[0954] 合适地,提供了一种制备挤出制品的方法,该方法包括:

[0955] i.将可挤出组合物挤出成所需形式,其中所述可挤出组合物包含可挤出载体、临时增塑剂和至少一种活性成分,任选地与一种或多种辅助元件(例如壳、涂层、芯)相关联;

[0956] 其中:

[0957] 临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地,在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合);并且

[0958] 所述方法还包括通过汽化去除或部分去除所述临时增塑剂。

[0959] 合适地,提供了一种制备挤出制品的方法,该方法包括:

[0960] i.将可挤出组合物挤出成所需形式,其中所述可挤出组合物包含至少20重量%的

可挤出载体、小于或等于30重量%的临时增塑剂和至少一种活性成分,任选地与一种或多种辅助元件(例如壳、涂层、芯)相关联;

[0961] 其中:

[0962] 重量相对于可挤出组合物的总重量;

[0963] 临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地,在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合);并且

[0964] 所述方法还包括通过汽化去除或部分去除所述临时增塑剂。

[0965] 合适地,提供了一种制备挤出制品的方法,该方法包括:

[0966] i.将可挤出组合物挤出成所需形式,其中所述可挤出组合物包含至少20重量%的可挤出载体、小于或等于30重量%的临时增塑剂和至少一种活性成分,任选地与一种或多种辅助元件(例如壳、涂层、芯)相关联;

[0967] 其中:

[0968] 所述挤出制品是药物、营养食品或食品补充剂固体剂型;

[0969] 重量相对于可挤出组合物的总重量;

[0970] 临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地,在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合);并且

[0971] 所述方法还包括通过汽化去除或部分去除所述临时增塑剂。

[0972] 合适地,提供了一种制备挤出制品的方法,该方法包括:

[0973] i.将可挤出组合物挤出成所需形式,其中所述可挤出组合物包含可挤出载体、临时增塑剂、至少一种活性成分和永久增塑剂,任选地与一种或多种辅助元件(例如壳、涂层、芯)相关联;

[0974] 其中:

[0975] 临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地,在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合);并且

[0976] 所述方法还包括通过汽化去除或部分去除所述临时增塑剂。

[0977] 合适地,提供了一种制备挤出制品的方法,该方法包括:

[0978] i.将可挤出组合物挤出成所需形式,其中所述可挤出组合物包含至少20重量%的可挤出载体、小于或等于30重量%的临时增塑剂、至少一种活性成分和至少10%重量的永久增塑剂,任选地与一种或多种辅助元件(例如壳、涂层、芯)相关联;

[0979] 其中:

[0980] 所述挤出制品是药物、营养食品或食品补充剂固体剂型;

[0981] 重量相对于可挤出组合物的总重量;

[0982] 临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地,在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合);并且

[0983] 所述方法还包括通过汽化去除或部分去除所述临时增塑剂。

[0984] 合适地,提供了一种制备挤出制品的方法,该方法包括:

[0985] i.将可挤出组合物挤出成所需形式,其中所述可挤出组合物包含可挤出载体

[0986] 和临时增塑剂,任选地与一种或多种辅助元件(例如壳、涂层、芯)相关联;其中:

[0987] 所述挤出制品是药物、营养食品或食品补充剂固体剂型;

- [0988] 挤出制品包含的临时增塑剂的量低于可挤出组合物；
- [0989] 临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地,在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合);并且
- [0990] 所述方法还包括通过汽化去除或部分去除所述临时增塑剂。
- [0991] 合适地,提供了一种制备挤出制品的方法,该方法包括:
- [0992] i.将可挤出组合物挤出成所需形式,其中所述可挤出组合物包含至少20重量%的可挤出载体和小于或等于30重量%的临时增塑剂,任选地与一种或多种辅助元件(例如壳、涂层、芯)相关联;
- [0993] 其中:
- [0994] 所述挤出制品是药物、营养食品或食品补充剂固体剂型;
- [0995] 挤出制品包含的临时增塑剂的量低于可挤出组合物;
- [0996] 重量相对于可挤出组合物的总重量,并且其中临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地,在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合);并且
- [0997] 所述方法还包括通过汽化去除或部分去除所述临时增塑剂。
- [0998] 合适地,提供了一种制备挤出制品的方法,该方法包括:
- [0999] i.将可挤出组合物挤出成所需形式,其中所述可挤出组合物包含至少20重量%的可挤出载体、小于或等于30重量%的临时增塑剂和至少一种活性成分,任选地与一种或多种辅助元件(例如壳、涂层、芯)相关联;
- [1000] 其中:
- [1001] 所述挤出制品是药物、营养食品或食品补充剂固体剂型;
- [1002] 挤出制品包含的临时增塑剂的量低于可挤出组合物;
- [1003] 重量相对于可挤出组合物的总重量;
- [1004] 临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地,在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合);并且
- [1005] 所述方法还包括通过汽化去除或部分去除所述临时增塑剂。
- [1006] 合适地,提供了一种制备挤出制品的方法,该方法包括:
- [1007] i.将可挤出组合物挤出成所需形式,其中所述可挤出组合物包含至少20重量%的可挤出载体、小于或等于30重量%的临时增塑剂、至少一种活性成分和至少10%重量的永久增塑剂,任选地与一种或多种辅助元件(例如壳、涂层、芯)相关联;
- [1008] 其中:
- [1009] 所述挤出制品是药物、营养食品或食品补充剂固体剂型;
- [1010] 挤出制品包含的临时增塑剂的量低于可挤出组合物;
- [1011] 重量相对于可挤出组合物的总重量;
- [1012] 临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地,在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合);并且
- [1013] 所述方法还包括通过汽化去除或部分去除所述临时增塑剂。
- [1014] 合适地,提供了一种制备挤出制品的方法,该方法包括:
- [1015] i.将可挤出组合物挤出成所需形式,其中所述可挤出组合物包含至少20重量%的

可挤出载体、小于或等于30重量%的临时增塑剂、至少一种活性成分和至少10%重量的永久增塑剂,任选地与一种或多种辅助元件(例如壳、涂层、芯)相关联;

[1016] 其中:

[1017] 所述挤出制品是药物、营养食品或食品补充剂固体剂型;

[1018] 挤出制品中临时塑化剂的含量比可挤出组合物少10%;

[1019] 重量是相对于总重量的;

[1020] 临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地,在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合);并且

[1021] 所述方法还包括通过汽化去除或部分去除所述临时增塑剂。

[1022] 合适地,提供了一种制备挤出制品的方法,该方法包括:

[1023] i.将可挤出组合物挤出成所需形式,其中所述可挤出组合物如本文所定义;其中:

[1024] 所述挤出制品是药物、营养食品或食品补充剂固体剂型;

[1025] 所述可挤出组合物最初包含临时增塑剂,所述临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地,在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合);并且

[1026] 所述方法还包括通过汽化去除或部分去除所述临时增塑剂。

[1027] 合适地,提供了一种制备挤出制品的方法,该方法包括:

[1028] i.将可挤出元件(任选地其与一种或多种辅助元件(例如壳、涂层、芯)相关联)挤出成所需形式,其中所述可挤出元件如本文所定义;

[1029] 其中:

[1030] 所述可挤出元件最初包含临时增塑剂,所述临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地,在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合);并且

[1031] 所述方法还包括通过汽化去除或部分去除所述临时增塑剂。

[1032] 合适地,提供了一种制备挤出制品的方法,该方法包括:

[1033] i.将可挤出压缩形式挤出成所需形式,其中所述可挤出压缩形式如本文所定义;

[1034] 其中:

[1035] 所述可挤出压缩形式最初包含临时增塑剂,所述临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地,在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合);并且

[1036] 所述方法还包括通过汽化去除或部分去除所述临时增塑剂。

[1037] 合适地,提供了一种制备挤出制品的方法,该方法包括:

[1038] i.将可挤出流体挤出成所需形式,其中所述可挤出流体如本文所定义;

[1039] 其中:

[1040] 所述可挤出流体最初包含临时增塑剂,所述临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地,在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合);并且

[1041] 所述方法还包括通过汽化去除或部分去除所述临时增塑剂。

[1042] 合适地,提供了一种制备挤出制品的方法,该方法包括:

[1043] i. 将可挤出组合物挤出成所需形式到构建平台上, 其中所述可挤出组合物如本文所定义;

[1044] 其中:

[1045] 所述可挤出组合物最初包含临时增塑剂, 所述临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地, 在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合); 并且

[1046] 所述方法还包括通过汽化去除或部分去除所述临时增塑剂。

[1047] 合适地, 提供了一种制备挤出制品的方法, 该方法包括:

[1048] i. 将可挤出组合物挤出成所需形式, 其中所述可挤出组合物如本文所定义; 以及

[1049] ii. 加热步骤i的所需形式和/或将步骤i的所需形式保持在减压条件下, 从而除去或部分除去临时增塑剂;

[1050] 其中:

[1051] 所述可挤出组合物最初包含临时增塑剂, 所述临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地, 在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合)。

[1052] 合适地, 提供了一种制备挤出制品的方法, 该方法包括:

[1053] i. 将可挤出组合物挤出成所需形式, 其中所述可挤出组合物如本文所定义; 以及

[1054] ii. 加热步骤i的所需形式和/或将步骤i的所需形式保持在减压条件下, 从而除去至少10重量%的临时增塑剂;

[1055] 其中:

[1056] 所述可挤出组合物最初包含临时增塑剂, 所述临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地, 在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合)。

[1057] 合适地, 提供了一种制备挤出制品的方法, 该方法包括:

[1058] i. 将可挤出组合物挤出成所需形式, 其中所述可挤出组合物如本文所定义, 并且其中所需形式是逐层建立的;

[1059] 其中:

[1060] 所述可挤出组合物最初包含临时增塑剂, 所述临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地, 在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合); 并且

[1061] 所述方法还包括通过汽化去除或部分去除所述临时增塑剂。

[1062] 合适地, 提供了一种制备挤出制品的方法, 该方法包括:

[1063] i. 提供可挤出组合物, 所述可挤出组合物包含可挤出载体; 以及

[1064] ii. 将所述可挤出组合物挤出成所需形式, 任选地与一种或多种辅助元件(例如壳、涂层、芯)相关联;

[1065] 其中:

[1066] 所述可挤出组合物最初包含临时增塑剂, 所述临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地, 在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合); 并且

[1067] 该方法还包括在挤出步骤之前、之中或之后,通过汽化从挤出制品中除去或部分除去临时增塑剂。

[1068] 合适地,提供了一种制备药物、营养食品或食品补充剂固体剂型的方法,所述方法包括:

[1069] i.提供可挤出组合物,所述可挤出组合物包含可挤出载体;以及

[1070] ii.将所述可挤出组合物挤出成所需形式,任选地与一种或多种辅助元件(例如壳、涂层、芯)相关联;

[1071] 其中:

[1072] 所述可挤出组合物最初包含临时增塑剂,所述临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地,在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合);并且

[1073] 该方法还包括在挤出步骤之前、之中或之后,通过汽化从挤出制品中除去或部分除去临时增塑剂。

[1074] 合适地,提供了一种制备挤出制品的方法,该方法包括:

[1075] i.提供填充有可挤出组合物的容器,所述可挤出组合物包含可挤出载体;

[1076] ii.将所述可挤出组合物挤出成所需形式,任选地与一种或多种辅助元件(例如壳、涂层、芯)相关联;

[1077] 其中:

[1078] 所述可挤出组合物最初包含临时增塑剂,所述临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地,在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合);

[1079] 合适地,通过加热容器使可挤出组合物原位转化,或以可挤出流体的形式提供;并且该方法还包括在挤出步骤之前、之中或之后,通过汽化从挤出制品中除去或部分除去临时增塑剂。

[1080] 合适地,提供了一种制备挤出制品的方法,该方法包括:

[1081] i.提供可挤出组合物,所述可挤出组合物包含可挤出载体;

[1082] ii.通过挤出机将所述可挤出组合物挤出成所需形式,任选地与一种或多种辅助元件(例如壳、涂层、芯)相关联;

[1083] 其中:

[1084] 所述可挤出组合物最初包含临时增塑剂,所述临时增塑剂是能够在150℃或低于150℃的温度(合适地,在标准环境压力例如100kPa)下汽化的可汽化物质(或可汽化物质的组合);

[1085] 挤出机包括可加热的构建平台;

[1086] 该方法还包括在挤出步骤之中或之后,通过将构建平台加热到高于环境温度,通过汽化从挤出制品中除去或部分除去临时增塑剂。

[1087] 在一个实施方案中,通过墨水直写3D打印可挤出压缩形式来生产可挤出的制品,其中所述可挤出压缩形式合适地是多个压缩单元(例如,微型片剂)或压缩整料(例如,压缩粉末或压缩颗粒组合物)。可挤出组合物可任选地包含或在3D打印之前与临时增塑剂混合,但是在某些实施方案中,可挤出组合物不含或不与临时增塑剂混合。合适地,在这样的实施

例中,每个微型片剂的最长尺寸在0.5mm至10mm之间,合适地在1mm至8mm之间,合适地在3mm至7mm之间,最合适地在5mm至7mm之间。合适地,每个可挤出压缩形式重10至100mg,20至80mg,30至70mg,40至60mg或约50mg。合适地,通过将10至100mg,20至80mg,30至70mg,40至60mg或约50mg的在其他不同情况下为粉末状或颗粒状的可挤出组合物压缩来形成每种可挤出压缩形式。

[1088] 合适地,本文定义的任何可挤出组合物都包含合适地如本文所定义的临时和/或永久增塑剂中的任一个或两者。每当使用临时增塑剂时,合适地,在加工成所需形式(例如挤出制品)后,最终将其除去或部分除去。每当使用永久增塑剂时,合适地,它仍保留在它所加工成的最终所需形式中。

[1089] 嵌入制品

[1090] 制备嵌入制品的方法

[1091] 本发明提供了制备合适地如本文所定义的嵌入制品的方法。

[1092] 提供了一种制备嵌入制品的方法,该方法包括:

[1093] i. 提供流体或半流体形式的可固化体物质;

[1094] ii. 在所述可固化体物质内嵌入可嵌入物质;

[1095] iii. 使其中具有可嵌入物质的可固化体物质固化。

[1096] 合适地,嵌入制品如本文所定义。

[1097] 该方法合适地包括操作嵌入设备以通过将可嵌入物质嵌入在可固化体物质内,而在嵌入设备上,合适地在构建平台上,产生嵌入固体。

[1098] 合适地,这种生产是通过计算机实施的过程进行的(即,嵌入是由连接到或可连接到该设备或在该设备内的计算机控制并合适地启动的,以有线或无线方式)。

[1099] 可嵌入物质合适地驻留在设备内的存储位置,合适地驻留在容器内,例如墨盒。合适地将可嵌入物质输送到沉积喷嘴,合适地,通过一个或多个输送机(例如泵或注射器)。沉积喷嘴合适地穿透所提供的可固化体物质或穿过可固化体物质的一部分的表面,然后使可嵌入物质通过沉积喷嘴进入可固化体物质中或可固化体物质的一部分的表面上(合适地,当可嵌入物质继续从存储位置朝着沉积喷嘴输送时)。可嵌入物质在可固化物质之内/之上沉积至少一层,合适地单层或多层中。如果将可嵌入物质沉积在可固化体物质的表面上,则将可固化体物质的另一部分放置在第一部分上,从而将可嵌入物质嵌入在可固化体物质中。合适地,以每层连续的方式(例如,线)或非连续的方式(例如,点或图案的可连接或分离的部分)沉积可嵌入物质。合适地,在可固化体物质内的每一层上形成可嵌入物质的图案。由于可嵌入物质与可固化体物质的不混溶性,可嵌入物质保留在沉积在可固化体物质中的位置,也就是说,在制造嵌入制品的过程中,可嵌入物质在可固化体物质中没有明显的迁移。合适地,在嵌入制品的保质期内,可嵌入物质在可固化体物质中没有明显的迁移。合适地,在生产嵌入制品之后至少1小时,合适地至少2小时,4小时,8小时,12小时,24小时,48小时,72小时,7天,14天,1个月,2个月,3个月,4个月,6个月,8个月,10个月,12个月,18个月或24个月,可嵌入物质在可固化体物质中没有明显的迁移。合适地,在生产嵌入制品之后1小时至24个月内,可嵌入物质在可固化体物质中没有明显的迁移。术语“没有明显的迁移”应理解为没有迁移,或迁移不会影响嵌入制品用于其预期用途(即作为剂型)的适当性。技术人员将知道本领域中的技术,这些技术可以确定可嵌入物质在可固化物质中的迁移水平,

例如,通过肉眼或显微镜观察、使用光谱法监测嵌入制品中可嵌入物质的浓度分布。

[1100] 在嵌入步骤中,使沉积喷嘴合适地沿X、Y、Z方向中的任何一个或全部合适地移动。

[1101] 可固化体物质合适地驻留在设备内的储存位置,合适地驻留在容器内,例如墨盒。合适地将可固化体物质输送到沉积喷嘴,合适地,通过一个或多个输送机(例如泵或注射器)。沉积喷嘴通过向模具填充可固化体物质来合适地提供可固化体物质。

[1102] 本领域技术人员将理解,可以调整所述、每个或任何沉积喷嘴,以使特性适合于配置成嵌入/提供于其上的相应可嵌入物质/可固化体物质。喷嘴特性/设计和可嵌入物质特性/可固化体物质合适地相互补充,以利于所述组合物的受控嵌入/提供(连续的或者间歇的,例如,使用一种以上的可嵌入物质/可固化体物质的情况),合适地,没有任何沉积喷嘴堵塞或阻抗,并且合适地,在嵌入/提供步骤期间没有可嵌入物质物/可固化体物质中的成分发生任何不可接受的降解。

[1103] 合适地,该方法包括在可固化体物质已经固化之后,将可嵌入物质嵌入到可固化体物质中。例如,将可固化体物质固化,然后将可嵌入体物质嵌入(即,通过使用将固化体物质切成碎片的针进行打印)到固化体物质中,从而将可嵌入体物质掺入到固化体物质中。

[1104] 合适地,该方法包括通过固化一部分可固化体物质将可嵌入物质嵌入到可固化体物质中,将可嵌入物质提供到固化体物质的表面上(即,通过直接打印在顶表面上),将剩余的可固化体物质提供在固化体物质的顶部,以及将可固化体物质的剩余部分固化,从而将可嵌入物质嵌入在体物质的两个部分之间。

[1105] 提供可固化体物质

[1106] 合适地,可固化体物质如本文所定义。

[1107] 合适地,提供步骤在高温下进行,合适地在大于或等于环境温度的温度下进行。合适地,在大于或等于25℃、30℃、40℃、50℃、60℃、70℃或80℃的温度下。合适地,提供步骤在25至80℃进行。

[1108] 合适地,可固化体物质处于大于或等于环境温度的温度,合适地处于大于或等于25℃、30℃、40℃、50℃、60℃、70℃或80℃的温度。合适地,可固化体物质处于25至80℃的温度。

[1109] 合适地,在步骤i中加热可固化体物质。合适地,将可固化体物质加热到大于或等于环境温度的温度。合适地,在大于或等于25℃、30℃、40℃、50℃、60℃、70℃或80℃的温度下。合适地,在步骤i中将可固化体物质加热至25至80℃的温度。

[1110] 合适地,提供步骤包括用可固化体物质填充或部分填充模具。合适地,设定模具的尺寸和形状,以产生如本文所定义的尺寸和形状的嵌入制品。合适地,将可固化体物质倒入模具中。

[1111] 合适地,将模具保持在大于或等于环境温度的温度,合适地保持在大于或等于25℃、30℃、40℃、50℃、60℃、70℃或80℃的温度。合适地,将模具保持在25至80℃的温度。

[1112] 合适地,在高于模具温度的温度提供可固化体物质。合适地,在比模具的温度高至少10℃,合适地高至少15℃、20℃、25℃或30℃的温度提供可固化体物质。

[1113] 合适地,在提供可固化体物质的步骤中,使用一种以上的可固化体物质。

[1114] 嵌入步骤

[1115] 合适地,可嵌入物质如本文所定义。

[1116] 合适地,在嵌入步骤中,使用一种以上的可嵌入物质。

[1117] 合适地,嵌入步骤包括将可嵌入物质嵌入在可固化体物质内的至少一层或部分层中。合适地,存在一层可嵌入物质,合适地为多层,合适地为两层。

[1118] 合适地,所述可嵌入物质包含至少一种活性成分。合适地,每一层可包含一种或多种活性成分。合适地,如果存在不止一层,则每一层可包含不同的活性成分。合适地,如果存在不止一层,则每一层可以相同或不同。

[1119] 合适地,每一层是连续层或非连续层。合适地,每一层可以是直的、弯曲的或间断的层(例如虚线层)的形式。合适地,每个层可以是连续线的形式,合适地是连续的直线,合适地是包括弯曲和/或弧度的连续线的形式。

[1120] 合适地,嵌入步骤使用打印机,合适地为3D打印机,合适地为嵌入式3D打印机。合适地,打印机包括打印板。合适地,嵌入制品在打印板上形成,合适地在打印板上的模具内形成。

[1121] 合适地,嵌入步骤使用至少一个注射器。合适地,注射器填充有可嵌入物质。

[1122] 合适地,嵌入步骤在小于或等于60℃,合适地小于或等于50℃、40℃、30℃或25℃的温度下进行。合适地,嵌入步骤在0至50℃,例如25至50℃的温度下进行。有利地,在嵌入步骤期间,可嵌入物质不暴露于非常高的温度。这对于包含热敏组分,例如热敏活性成分,例如生物活性成分,即蛋白质或肽的可嵌入物质特别有用。

[1123] 合适地,每个嵌入步骤是连续的。

[1124] 合适地,所述可嵌入物质以至少一层或至少一部分层存在于所述可固化体物质中。

[1125] 合适地,所述方法包括两个或更多个嵌入步骤,每个嵌入步骤均包括:在所述可固化体物质内嵌入可嵌入物质,其中在每个嵌入步骤中使用的可嵌入物质相同或不同。合适地,每个嵌入步骤均在可固化体物质内形成不同层的可嵌入物质。合适地,每个嵌入步骤形成可固化体物质内的可嵌入物质的同一层的一部分。

[1126] 合适地,每个嵌入步骤将一部分可嵌入物质嵌入在可固化体物质中。合适地,嵌入步骤包括将一部分可嵌入物质嵌入在可固化体物质内,然后嵌入可嵌入物质的至少另一部分。合适地,这些部分是相同或不同的。合适地,嵌入步骤包括将一部分可嵌入物质嵌入在可固化体物质内,然后嵌入其他三部分。合适地,每个部分将约25%的可嵌入物质嵌入在可固化体物质内。例如,将约25%的可嵌入物质嵌入在可固化体物质内,随后是另一部分约25%,随后是另一部分约25%,最后是另一部分约25%。可嵌入物质的这些部分可以在可固化体物质内结合或不结合。合适地,嵌入步骤包括将可嵌入物质的第一层或其部分嵌入在可固化体物质内,然后将可嵌入物质的第二层或其部分嵌入在可固化体物质内。合适地,第一层和第二层与可固化体物质不同(即,各层被可固化体物质分开)或彼此接触。

[1127] 合适地,可嵌入物质的每个部分的嵌入步骤是数字控制的,即通过计算机。有利地,将可嵌入物质分部分地嵌入使得在嵌入过程中分配的可嵌入物质的量的变化较小,因此导致可嵌入物质在嵌入制品内的剂量更精确。

[1128] 合适地,嵌入步骤使用针。合适地,针的尺寸控制嵌入在可固化体物质中的可嵌入物质的量。合适地,针的尺寸为1至1.6mm。

[1129] 合适地,嵌入在可固化体物质中的可嵌入物质的量由嵌入器的嵌入速度控制。合

适地,嵌入速度在40至80mm/min之间,例如在50至70mm/min之间,合适地为大约50mm/min,合适地为大约60mm/min,合适地为大约65mm/min,合适地为大约70mm/min。

[1130] 合适地,将可嵌入物质嵌入在可固化体物质中以产生图案,合适地产生患者的个性化图案。

[1131] 合适地,将可嵌入物质嵌入在可固化体物质中,从而当施用,合适地口服施用嵌入制品时,允许可嵌入物质从嵌入制品中相继释放。合适地,嵌入两种可嵌入物质,以允许相继释放可嵌入物质。

[1132] 合适地,将可嵌入物质嵌入在可固化体物质中,从而当施用,合适地口服施用嵌入制品时,允许从嵌入制品剂量滴定(dose titration)可嵌入物质。

[1133] 固化步骤

[1134] 合适地,固化步骤包括UV固化、加热、冷却和/或提供交联剂。

[1135] 合适地,固化步骤包括加热可固化体物质,合适地将可固化体物质加热到高于环境温度,合适地将可固化体物质加热到大于或等于25℃、30℃、40℃、50℃、60℃、70℃、80℃、90℃或100℃。合适地,固化步骤包括将可固化体物质加热至小于或等于200℃、150℃、120℃或100℃。合适地,固化步骤包括将可固化体物质加热至25至200℃。

[1136] 合适地,固化步骤包括冷却可固化体物质,合适地将可固化体物质冷却至比先前步骤中使用的温度低的温度。合适地,固化步骤包括将可固化体物质冷却至低于环境温度的温度,合适地冷却至大于或等于-20℃、-10℃、0℃、10℃或20℃的温度。合适地,固化步骤包括将可固化体物质冷却至小于或等于40℃、30℃、20℃或10℃的温度。合适地,固化步骤包括将可固化体物质冷却至-20至40℃之间的温度。

[1137] 合适地,固化步骤包括UV固化,合适地通过将可固化体物质暴露于UV光源。合适地,曝光时间为至少1分钟,合适地为至少5分钟,10分钟,20分钟,30分钟或60分钟。合适地,固化步骤包括将可固化体物质暴露于紫外线1至60分钟。合适地,紫外线光源是紫外线灯。

[1138] 合适地,固化步骤还包括提供如本文定义交联剂。合适地,交联剂使可固化体物质固化。技术人员将理解,存在许多可以充当交联剂的试剂和许多可以充当可固化体物质的试剂。两种试剂的选择将取决于试剂彼此之间以及嵌入制品中其他组分的兼容性,以及它们在制备嵌入制品的方法中使用的适合性以及嵌入制品的所需属性。

[1139] 合适地,可固化体物质包含至少一种活性成分。

[1140] 其他方法步骤

[1141] 该方法可以在任何前述步骤之前、之中和/或之后包括一个或多个其他步骤。可以通过嵌入另外的层或部分层,或者通过本领域公知的其他涂覆技术,对嵌入制品的(一个或多个)表面进行预处理或后处理。

[1142] 可以随后以各种方式处理通过本发明的方法生产的嵌入制品,以提供进一步加工的嵌入制品。合适地,该方法还包括涂覆由嵌入步骤获得的产品。合适地,在本文中描述了涂层。例如,可以通过本领域已知的标准肠溶衣处理,来对嵌入制品进行肠溶包衣。同样,可以通过进一步加工赋予嵌入制品其他控制释放的性能。

[1143] 最合适地,所有步骤(包括任何其他加工步骤)由嵌入设备执行。合适地,所有步骤(包括进一步的加工步骤)都由同一台计算机控制。

[1144] 方法的计算机实施

[1145] 制备嵌入制品的方法合适地是计算机实施的方法,合适地如本文所定义。

[1146] 该方法合适地包括提供嵌入设备,合适地如本文所定义的挤出设备,以及操作所述设备以制备嵌入制品。合适地,嵌入设备包括计算机或以其他方式连接到计算机。操作嵌入设备合适地包括操作计算机,该计算机合适地与相关嵌入设备连接或连接在相关嵌入设备内(以有线或无线方式)(从而使计算机可以控制和协调嵌入设备的其他部分,包括打印机)。

[1147] 由本发明的嵌入设备组成或与之相关联的计算机可以合适地称为嵌入控制计算机。嵌入控制计算机可以起到与本文中提到的其他“计算机”,例如监视计算机和分析计算机,不同的功能(并且可以是不同的实体),但是单个计算机可以执行这些计算机中任何一个或多个组合的(一种或多种)功能。嵌入控制计算机合适地控制嵌入制品的制备,例如,通过沉积喷嘴将可嵌入物质嵌入在可固化体物质内,以及可选地控制其他处理步骤,例如涂覆所形成的制品。只要使用不同的计算机来实现这些操作中的每一项,所述计算机就会被合适地协调,并因此可被认为是一个整体计算机的一部分。

[1148] 制备嵌入制品合适地由根据软件运行的计算机控制,合适地基于用户输入提供给计算机的信息(药物类型、药物剂量水平)、数据库(例如患者数据库和/或挤出制品数据库)和/或数据文件(例如设计和/或参数文件),如本文所述。合适地,根据计算机提供的指令来配置嵌入设备:以适当的间隔和/或适当的速率将(一种或多种)可嵌入物质进料和/或将(一种或多种)可固化体物质进料到它们各自的(一个或多个)沉积喷嘴并穿过;以及移动(一个或多个)沉积喷嘴和/或构建平台,以根据获得的相关信息和计算机进行的计算,将可嵌入物质系统地嵌入固化体物质中。

[1149] 所述(一个或多个)沉积喷嘴合适地由计算机根据与嵌入制品有关的“所获得的信息”(例如,设计和/或其他参数)控制。沉积喷嘴被合适地控制,从而通过“获得的信息”将给定的可嵌入物质嵌入到可固化体物质内,形成预先定义的图案。这样,可以根据预定义的计划控制所述或每个沉积喷嘴“打开”和“关闭”,以在嵌入制品的构造中传递所需的图案。可以通过使输出开口打开而将沉积喷嘴调为“打开”。

[1150] 构建平台合适地由计算机根据与嵌入制品有关的“所获得的信息”(例如,设计和/或其他参数)控制,合适地如本文其他地方所述。这可以包括控制构建平台的操作温度,尤其是构建平台的表面的操作温度。合适地,在制备嵌入制品的过程中,根据该过程的特定阶段的要求,构建平台或其表面的操作温度基本保持恒定,合适地保持在 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 的恒定温度。例如,在用可固化物质填充或部分填充模具期间,可以将构建平台保持在第一温度。在固化阶段,构建平台可以保持在第二温度。在嵌入阶段,构建平台可以保持在第三温度。取决于可固化体物质的固化方式,第一温度可以高于第二温度和/或第三温度(例如,通过冷却来固化),反之亦然(例如,通过加热来固化)。合适地,第一、第二和第三温度可以相同,例如当通过暴露于紫外线和/或交联进行固化时。另外,这样的温度控制可以促进在其形成过程中显像的嵌入制品粘附到构建平台的表面。这样的温度控制可以促进在其形成后嵌入制品的释放(即,不粘)(例如,可以合适地加热或冷却构建平台的表面,以减少(一种或多种)嵌入制品在其上的粘附)。在制备嵌入制品的过程中,构建平台被合适地配置或可操作以维持表面温度(即,与嵌入制品接触的表面,或在其中形成嵌入制品的模具)小于或等于 100°C ,合适地小于或等于 90°C 、 80°C 、 70°C 、 60°C 、 50°C 、 40°C 、 30°C 或 25°C 。合适地,表面温度大于或

等于0℃,合适地大于或等于0℃、20℃、25℃、30℃、40℃、50℃或60℃。合适地,表面温度在10至100℃之间。

[1151] 嵌入制品

[1152] 本发明提供了一种可以通过如本文所定义的制备嵌入制品的方法获得、通过其获得的或直接获得的嵌入制品。

[1153] 嵌入制品合适地由可固化物质和可嵌入物质形成。这样,本文中关于可固化物质和可嵌入物质的任何定义本身都可以等同地适用于嵌入制品。

[1154] 提供了一种嵌入制品,其包括可固化体物质内的可嵌入物质。合适地,嵌入制品包括一种或多种可嵌入物质,合适地一种可嵌入物质,合适地两种可嵌入物质。合适地,每种可嵌入物质可包含相同或不同的组分,即,每种可嵌入物质可包含相同或不同的活性成分。合适地,嵌入制品可以包括多种可固化体物质,合适地,包括两种可固化体物质。合适地,每种可固化体物质可以相同或不同。

[1155] 合适地,嵌入制品按重量计包含大于或等于0.1%、0.5%、1%、5%、10%、15%、20%、25%或30%的可嵌入物质,合适地按重量计1至30%。合适地,嵌入制品按重量计包含大于或等于10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的可固化体物质,合适地0.1至90%。

[1156] 合适地,嵌入制品是实体。合适地,嵌入制品是半固体。合适地,嵌入制品是固体或半固体,合适地包括固体或半固体(由可固化体物质形成)和在体内的可嵌入物质。合适地,可嵌入物质是液体、溶液、乳液、悬浮液、固体或半固体(合适地,是凝胶)。合适地,可嵌入物质是凝胶。

[1157] 本发明的(一种或多种)嵌入制品可有利地根据以下定制:活性成分的类型/性质、嵌入制品内活性成分的剂量(为每个嵌入制品的绝对剂量,或嵌入制品内的活性成分的浓度)、嵌入制品的质量/体积(其通常适于改变活性成分的绝对剂量,而不改变嵌入制品中活性成分的浓度)、活性成分释放曲线(其可通过明智地使用和/或分配适当的赋形剂而变化)、或形状和外观(包括新颖形状、颜色和图案,如可能有助于特定患者的医疗依从性的那些)。

[1158] 合适地,嵌入制品包含至少一种活性成分,合适地一种活性成分,合适地多种活性成分,合适地两种活性成分。

[1159] 合适地,所述可嵌入物质包含至少一种活性成分。合适地,可固化体物质包含至少一种活性成分。合适地,可固化体物质包括至少一种活性成分,并且可嵌入物质包括至少一种活性成分,其中可嵌入体物质和可固化体物质中的活性成分相同或不同。

[1160] 合适地,嵌入制品是固体剂型,合适地是药物、营养食品或食品补充剂固体剂型,合适地是片剂。合适地,片剂是可咀嚼的片剂。合适地,嵌入制品是固体口服剂型,最合适地,是速释固体剂型。合适地,嵌入制品是延长释放剂型或延迟释放剂型。合适地,本发明的嵌入制品用于口服。

[1161] 合适地,口服给药时,所述嵌入制品具有立即、延长或延迟释放的特性。

[1162] 合适地,当口服施用所述嵌入制品时,可固化体物质为可嵌入物质提供胃保护。

[1163] 立即释放固体剂型在45分钟期间内合适地释放至少75%的一种或多种活性成分,合适地在30分钟期间内释放至少85%的一种或多种活性成分,并且可以合适地在15分钟期

间内释放至少85%的一种或多种活性成分。技术人员可以参考欧洲药典8.0斯特拉斯堡,法国:欧洲理事会;欧洲医学质量理事会;2014年,以获得进一步详情。

[1164] 合适地,可嵌入物质完全在可固化体物质内。合适地,该(一种或多种)可嵌入物质是可固化体物质内的层或层的一部分,合适地是单层(或其部分),合适地是多层(或其部分),合适地是两层(或其部分)。合适地,该层(或其部分)是连续的或不连续的。合适地,可嵌入物质在层中以直线、曲线和/或间断(即不连续)存在。合适地,每一层可包含一种可嵌入物质或多种嵌入物质。合适地,每一层可包括至少一部分。合适地,如果存在两个或更多个层,则这些层是接触的或不接触的,即,可固化体物质将层或层的一部分分开。

[1165] 合适地,可嵌入物质的每一层的厚度在10至1000 μm 之间,合适地在20至800 μm 之间,30至600 μm 之间,40至500 μm 之间,50至400 μm 之间,或60至300 μm 之间。合适地,如果存在一层以上,则嵌入制品内的可嵌入物质的每一层可以具有相同的厚度,或者每一层可以具有不同的厚度。

[1166] 合适地,嵌入制品的形状是长方体、立方体或圆柱体。

[1167] 合适地,嵌入制品的体积合适地大于或等于3 mm^3 、5 mm^3 、10 mm^3 、50 mm^3 、100 mm^3 或200 mm^3 。嵌入式固体的体积合适地小于或等于500 mm^3 、300 mm^3 、250 mm^3 、150 mm^3 或50 mm^3 。合适地,嵌入制品的体积在5至500 mm^3 之间。

[1168] 嵌入制品的最长尺寸(D_{max}) (例如,无论X、Y或Z哪一方向上) 合适地大于或等于3mm、5mm、8mm、10mm或12mm。嵌入制品的最长尺寸合适地小于或等于30mm、25mm、20mm或15mm。嵌入制品的最长尺寸合适地在3至30mm之间。

[1169] 嵌入制品的最短尺寸(D_{min}) (即,不一定是薄的部分,而是最薄尺寸的最大长度,或者X、Y或Z中的最短者) 合适地大于或等于0.1mm、0.5mm、1mm、3mm、5mm、8mm、10mm或12mm。嵌入制品的最短尺寸合适地小于或等于30mm、25mm、20mm、15mm、10mm、8mm、5mm或2mm。嵌入制品的最短尺寸合适地在0.1至30mm之间。

[1170] 合适地,嵌入制品的重量大于或等于1mg,合适地大于或等于5mg、10mg、50mg或80mg。合适地,嵌入制品的重量小于或等于1000mg,合适地小于或等于500mg、250mg或100mg。合适地,嵌入制品的重量为1-1000mg。

[1171] 嵌入制品的许多优选特征在本文其他地方描述。例如,关于生产嵌入制品的方法所描述的特征可以合适地反映嵌入制品本身的特征(例如可嵌入物质的层数)。合适地,嵌入制品包括由(一种或多种)可固化物质和在其形成中使用的(一种或多种)可嵌入物质提供的成分,并且可以被认为包括相关的可固化体物质和可嵌入物质。

[1172] 合适地,可嵌入物质没有迁移到可固化体物质中。合适地,至少在制品嵌入制品的过程中没有迁移,合适地至少直到最终用户使用嵌入制品(例如,患者施用嵌入制品)之前,都没有迁移。

[1173] 合适地,嵌入制品包含至少一种活性成分,合适地为两种活性成分。

[1174] 合适地,嵌入制品按重量计包含0.01至50%、0.1至50%、0.1-40%、1-30%、5-25%、5-20%、5-15%、8-12%、或约10%的活性成分。合适地,嵌入制品按重量计包含小于或等于80%、60%或50%的活性成分。合适地,嵌入制品按重量计包含大于或等于1%、2%或5%的活性成分。

[1175] 合适地,将可嵌入物质布置在嵌入制品中,从而在将嵌入制品施用于患者,合适地

口服施用于患者时,允许可嵌入物质相继释放。

[1176] 合适地,将可嵌入物质布置在嵌入制品中,从而在将嵌入制品施用于患者,合适地口服施用于患者时,允许对可嵌入物质进行剂量滴定。合适地,可嵌入物

[1177] 可固化体物质

[1178] 提供了一种可固化体物质。合适地,可固化体物质是当暴露于高温、低于环境温度、紫外线和/或交联剂时固化的物质。

[1179] 合适地,可固化体物质在环境温度和/或升高的温度下,合适地在大于或等于25℃、30℃、40℃、50℃、60℃或70℃的温度下,为流体或半流体形式。合适地,可固化体在25至70℃的温度下为流体或半流体形式。

[1180] 合适地,当暴露于升高的温度时,合适地当暴露于高于环境温度的温度时,合适地当暴露于大于或等于25℃的温度时,合适地当暴露于30℃、35℃、40℃、50℃、60℃、70℃、80℃、90℃或100℃时,可固化体物质固化。合适地,当暴露于小于或等于200℃、150℃、120℃或100℃的温度时,可固化体物质固化。合适地,当暴露于25至200℃之间的温度时,可固化体物质固化。

[1181] 合适地,当暴露于低于环境温度的温度时,合适地暴露于大于或等于-20℃、-10℃、0℃、10℃或20℃的温度时,可固化体物质固化。合适地,当暴露于小于或等于40℃、30℃、20℃或10℃的温度时,可固化体物质固化。合适地,当暴露于-20至40℃的温度时,可固化体物质固化。

[1182] 合适地,当暴露于紫外线时,可固化体物质固化。

[1183] 合适地,存在可固化体物质固化的交联剂。合适的交联剂选自二丙烯酸乙二醇酯、二丙烯酸二(乙二醇)酯、二丙烯酸四(乙二醇)酯、二甲基丙烯酸乙二醇酯、二甲基丙烯酸二(乙二醇)酯、二甲基丙烯酸三(乙二醇)酯、N,N'-亚甲基双丙烯酰胺、N,N'-(1,2-二羟基乙烯)双丙烯酰胺、N-(1-羟基-2,2-二甲氧基乙基)丙烯酰胺和二乙烯基苯。此列表并不详尽。技术人员将理解,可获得其他交联剂,并且试剂的选择取决于所选择的可固化体物质以及该物质与嵌入制品中存在的其他组分的相容性。

[1184] 合适地,可固化体物质是凝胶。合适地,可固化体物质是明胶基质。合适地,明胶基质包括明胶、甘油和/或水。合适地,可固化体物质包括明胶、甘油和水。合适地,可固化体物质包括10-40%w/v,合适地20-30%w/v,合适地约25%w/v的明胶。合适地,可固化体物质包括15-45%w/v,合适地25-35%w/v,合适地约30%w/v的甘油。合适地,可固化体物质包括30-60%w/v,合适地40-50%w/v,合适地约45%w/v的水。合适地,可固化体物质包括10-40%w/v的明胶、15-45%w/v的甘油和30-60%w/v的水。

[1185] 合适地,可固化体物质包含至少一种活性成分。合适地,可固化体物质包含一种活性成分。合适地,可固化体物质包含多种活性成分。合适地,活性成分是药物、营养食品或食品补充剂活性成分。合适地,活性成分是热敏感的,例如,合适地,活性成分是生物制剂,合适地是药物生物学制剂。合适地,生物制剂是蛋白质或肽。合适地,活性成分是小分子,合适地是药物活性小分子。合适地,活性成分在可固化体物质中是稳定的,例如,从制备可固化体物质时起,在制备嵌入制品的过程中,至少到使用嵌入制品时为止,活性成分在可固化体物质中是稳定的。适合的是,稳定是指在上述时间范围内,例如1小时、1天、1周、1个月、3个月、6个月或大于6个月,活性成分的变化小于或等于0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、3%、

4%或5%。

[1186] 合适地,可固化体物质按重量计包含0.01至50%、0.1至50%、0.1-40%、1-30%、5-25%、5-20%、5-15%、8-12%、或约10%的活性成分。合适地,可固化体物质按重量计包含小于或等于80%、60%或50%的活性成分。合适地,可固化体物质按重量计包含大于或等于1%、2%或5%的活性成分。

[1187] 合适地可固化体物质还包含一种或多种其他组分。其他组分可以合适地包括一种或多种赋形剂、赋形剂载体和/或稀释剂,所有这些可以包含在可固化体物质中。

[1188] 填充剂/稀释剂、抗粘剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、调味剂、防腐剂、甜味剂、着色剂和包衣在药物、营养食品和食品补充剂领域中是已知的,并且可以在适合或需要药物、营养食品和食品补充剂的情况下使用其中的任何一种。

[1189] 合适地,填充剂/稀释剂、抗粘剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、调味剂、防腐剂、甜味剂、着色剂和包衣基本上是惰性的,和/或与嵌入制品的(一种或多种)其他组分的相互作用极小或没有相互作用。

[1190] 合适的抗粘剂可以包括硬脂酸镁。合适的稀释剂/填充剂可包括植物纤维素、磷酸二元钙、植物油脂、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇、山梨糖醇、碳酸钙、硬脂酸镁和/或微晶纤维素。合适的粘合剂可包括糖;多糖/其衍生物,例如淀粉、纤维素或改性纤维素,例如微晶纤维素和纤维素醚,例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素及其衍生物;糖醇,例如木糖醇、山梨糖醇或麦芽糖醇;合成聚合物,例如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙二醇(PEG)。合适的崩解剂可包括交联聚乙烯吡咯烷酮(交联维酮)、交联羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、改性淀粉钠和/或淀粉羟乙酸酯。合适的润滑剂可包括二氧化硅;硬脂富马酸钠;脂肪,例如蔬菜甘油硬脂酸酯(vegetable stearin);硬脂酸镁或硬脂酸;和/或滑石粉。合适的助流剂可包括气相二氧化硅、滑石粉、碳酸镁和/或胶体二氧化硅。合适的包衣可包括片剂包衣,以保护片剂成分免受空气中水分的侵蚀,并使大块或难吃的片剂更易于吞咽(例如,纤维素醚羟丙基甲基纤维素(HPMC)薄膜包衣;合成聚合物、虫胶、玉米蛋白玉米朊或其他多糖、明胶;肠溶包衣,例如包括脂肪酸、蜡、虫胶、塑料、植物纤维)。合适的着色剂可包括姜黄素、核黄素、5'-磷酸核黄素、酒石黄、喹啉黄、日落黄FCF、胭脂红、偶氮红碱、苋菜红、丽春红4R、赤藓红、诱惑红AC、专利蓝V(patent blue V)、靛蓝、亮蓝FCF、叶绿素、叶绿素的铜络合物、绿色S、普通焦糖、苛性亚硫酸焦糖、氨焦糖、亚硫酸氨焦糖、亮黑色BN、植物碳、棕色HT、胡萝卜素、果红、辣椒粉提取物、番茄红素、 β -apo-8'-胡萝卜素、叶黄素、角黄素、甜菜根红、花青苷、碳酸钙、二氧化钛、氧化铁和氢氧化铁、铝、银、金和/或立索尔宝红BK(litholrubine BK)。赋形剂的一般类别是本领域技术人员众所周知的。

[1191] 可嵌入物质

[1192] 合适地,可嵌入物质是液体、溶液、半固体(合适地,是凝胶)、乳液、固体或悬浮液。合适地,半固体是凝胶。

[1193] 有利地,这导致可以使用嵌入式3D打印来制备嵌入制品。特别地,可以在不将可嵌入物质暴露于高温的情况下制备嵌入制品。当可嵌入物质包含热敏感成分,例如热敏感活性成分,如生物活性成分,例如蛋白质或肽时,这特别有用。

[1194] 合适地,所述可嵌入物质包含至少一种活性成分。合适地,可嵌入物质包含一种活性成分。合适地,可嵌入物质包含多种活性成分。合适地,活性成分是药物、营养食品或食品

补充剂活性成分。合适地,活性成分是热敏感的,例如,合适地,活性成分是生物制剂,合适地是药物生物制剂。合适地,生物制剂是蛋白质或肽。合适地,活性成分是小分子,合适地是药物活性小分子。合适地,活性成分在可嵌入物质中是稳定的,例如,从制备可嵌入物质时起,在制备嵌入制品的过程中,至少到使用嵌入制品时为止,活性成分在可嵌入物质中是稳定的。适合的是,稳定是指在上述时间范围内,例如1小时、1天、1周、1个月、3个月、6个月或大于6个月,活性成分的变化小于或等于0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、3%、4%或5%。

[1195] 合适地,可嵌入物质按重量计包含0.01至50%、0.1至50%、0.1-40%、1-30%、5-25%、5-20%、5-15%、8-12%、或约10%的活性成分。合适地,可嵌入物质按重量计包含小于或等于80%、60%或50%的活性成分。合适地,可嵌入物质按重量计包含大于或等于1%、2%或5%的活性成分。

[1196] 合适地,可嵌入物质包括凝胶形成剂、悬浮液形成剂、乳液形成剂或溶液形成剂。

[1197] 悬浮液形成剂是活性成分在其中溶解度差的液体,例如活性成分的溶解度小于0.5mg/mL,合适地小于0.1mg/mL、0.05mg/mL或0.01mg/mL。

[1198] 溶液形成剂是活性成分在其中可溶的液体,例如,活性成分在溶液形成剂中的溶解度大于或等于0.5mg/mL,合适地大于或等于1mg/mL、2mg/mL、5mg/mL、10mg/mL、50mg/mL或100mg/mL。合适地,活性成分在溶液形成剂中的溶解度为0.5至10mg/mL。

[1199] 乳液形成剂包括两种液体,其中这两种液体不能彼此混溶。合适地,一种液体是疏水液体,而另一种液体是亲水液体。合适地,疏水液体是植物来源的油,例如大豆油。合适地,亲水性液体是水性体系,例如水。

[1200] 用于本文的凝胶形成剂可以是通常用于口服递送的药物、营养食品或食品补充剂领域中通常使用的任何胶凝剂。如本文所用,术语“胶凝剂”意指用于使液体溶媒变成果冻状溶媒的化合物。通过举例但不限于此,示例性胶凝剂包括合成高分子、纤维素衍生物(例如羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素)和天然胶质(例如黄蓍胶、海藻酸钠或黄原胶)。合成高分子包括卡波姆(如卡波姆910、934、934P、940、941和1342),它们是与蔗糖和/或季戊四醇的烯丙基醚交联的丙烯酸的高分子量水溶性聚合物。卡波姆根据其聚合物成分的不同,具有不同的粘度。本发明的胶凝剂可以选自合成或半合成高分子材料、聚丙烯酸酯共聚物、纤维素衍生物和聚甲基乙烯基醚/马来酸酐共聚物中的任何一种。本发明优选使用天然胶质。合适地,凝胶形成剂是藻酸钠或黄原胶。

[1201] 合适地,可嵌入物质还包含水。合适地,可嵌入物质还包含碱。合适地,碱是氢氧化钠。

[1202] 合适地,可嵌入物质包括藻酸钠、水和氢氧化钠。合适地,可嵌入物质包含1-20% w/v的海藻酸钠,合适地为2-15% w/v、6-10% w/v或约8% w/v。合适地,可嵌入物质包含0.1-5% w/v,合适地为0.5-5% w/v、1-3% w/v或约2% w/v。

[1203] 合适地,可嵌入物质还包含一种或多种其他组分。其他组分可以合适地包括一种或多种赋形剂、赋形剂载体和/或稀释剂,所有这些可以包含在可嵌入物质中。

[1204] 调味剂、防腐剂、甜味剂和着色剂在药物、营养食品和食品补充剂领域中是已知的,并且可以在适合或需要药物、营养食品和食品补充剂的情况下使用其中的任何一种。

[1205] 合适地,调味剂、防腐剂、甜味剂和着色剂基本上是惰性的,和/或合适地与嵌入制品的(一种或多种)其他组分的相互作用极小或没有相互作用。

[1206] 合适的着色剂可包括姜黄素、核黄素、5'-磷酸核黄素、酒石黄、喹啉黄、日落黄FCF、胭脂红、偶氮红碱、苋菜红、丽春红4R、赤藓红、诱惑红AC、专利蓝V(patent blue V)、靛蓝、亮蓝FCF、叶绿素、叶绿素的铜络合物、绿色S、普通焦糖、苛性亚硫酸焦糖、氨焦糖、亚硫酸氨焦糖、亮黑色BN、植物碳、棕色HT、胡萝卜素、果红、辣椒粉提取物、番茄红素、 β -apo-8'-胡萝卜素、叶黄素、角黄素、甜菜根红、花青苷、碳酸钙、二氧化钛、氧化铁和氢氧化铁、铝、银、金和/或立索尔宝红BK(litholrubine BK)。赋形剂的一般类别是本领域技术人员众所周知的。

[1207] 合适地,可嵌入物质与可固化体物质不互溶。合适地,在制备嵌入制品的过程中,合适地,在嵌入制品的使用寿命期间(例如直到被终端用户(例如患者),例如1小时,1天,1周,1个月,3个月,6个月或大于6个月,可嵌入物质与可固化体物质不混溶。

[1208] 制备嵌入制品的嵌入设备

[1209] 提供了一种嵌入设备,其包括嵌入器,并且合适地还包括可固化体物质(合适地,如本文所定义的可固化体物质)和/或可嵌入物质(合适地,如本文所定义的可嵌入物质)。嵌入设备可以被合适地操作以通过本文所述的方法形成嵌入制品。

[1210] 合适地,嵌入设备包括可嵌入物质。

[1211] 合适地,嵌入设备包括可固化体物质。

[1212] 合适地,嵌入设备包括可固化体物质和可嵌入体物质。

[1213] 合适地,嵌入设备包括模具。模具可以是可拆卸的或可更换的模具。

[1214] 嵌入设备适于将嵌入物质嵌入在可固化体物质中,以形成嵌入固体制品,其中所述可嵌入物质和嵌入制品包括至少一种活性成分。

[1215] 嵌入器

[1216] 嵌入设备合适地包括嵌入器。合适地,嵌入器是3D打印机。合适地,3D打印机是嵌入式3D打印机。嵌入式3D打印机在本领域中是公知的,并且通常适用于与本发明一起使用,尽管可以根据本文概述的原则对其进行明智的修改以优化嵌入制品的制备。

[1217] 适用于本发明的嵌入器通常具有沉积喷嘴(可选地已加热/可加热),该沉积喷嘴将可嵌入物质沉积到可固化体物质中(和之内)或一部分可固化体物质的表面上。合适地,沉积喷嘴还可以将可固化体物质沉积到构建平台上或模具中,其中模具在构建平台上。

[1218] 嵌入器还合适地包括一个或多个沉积喷嘴加热器(合适地,每个沉积喷嘴关联一个沉积喷嘴加热器,但可选地,一个沉积喷嘴加热器服务于多个沉积喷嘴)和合适地一个或多个输送机(合适地,每个沉积喷嘴和/或每个可嵌入物质/固化体物质关联一个输送机),如本文所定义的。

[1219] 合适地,嵌入器包括已加热的/可加热的构建平台。合适地,可固化体物质直接或通过模具间接地与构建平台接触。合适地,模具与构建平台直接接触。

[1220] 合适地,嵌入器使用如本文所定义的容器。合适地,嵌入设备采用(一个或多个)预先填充的容器。

[1221] 本发明的嵌入设备可以包括一个或多个其他组件,可选地嵌入、打印或分配旨在形成嵌入制品的一部分的材料。例如,嵌入制品可以涂覆有涂层。

[1222] 沉积喷嘴

[1223] 合适地,嵌入设备包括至少一个沉积喷嘴,可通过其从中沉积可嵌入物质(或其一

部分)和/或固化体物质(或其一部分)。合适地,该或每个沉积喷嘴可以是加热的沉积喷嘴,合适地是具有可变温度控制(例如,以允许沉积喷嘴在所希望的温度下选择性加热)的加热沉积喷嘴。因此,嵌入设备可以包含沉积喷嘴加热元件,合适地用于加热沉积喷嘴以熔化、软化或以其他方式液化该相关物质或其部分。合适地,嵌入设备可以包含多个前述的沉积喷嘴,每个挤出喷嘴可以被分配给一种或多种物质。合适地,这种沉积喷嘴是嵌入器的一部分。

[1224] 这(一个或多个)沉积喷嘴的温度合适地由计算机控制。

[1225] 合适地,该嵌入设备包含用于将(一种或多种)固化体物质和/或(一种或多种)可嵌入物质输送到和/或穿过至少一个沉积喷嘴的输送机。

[1226] 合适地,输送机通过自身将(一种或多种)固化体物质和/或(一种或多种)可嵌入物质输送给和/或穿过相关的沉积喷嘴。合适地,控制输送机,从而以适于提供所需嵌入制品的速率和/或间隔,来输送(一种或多种)固化体物质和/或(一种或多种)可嵌入物质。输送机或其一部分(例如“进料器”)(优选到达沉积喷嘴的一部分)可以被加热,合适地经由与其相关联的加热元件,任选地经由从与沉积喷嘴相关的任何加热元件中分离出的和/或可单独控制的加热元件。如果嵌入设备包括一个以上的沉积喷嘴,则合适地嵌入设备包括一个以上的进料器,每个沉积喷嘴关联一个进料器。

[1227] 这(一个或多个)沉积喷嘴的温度合适地由计算机控制。合适地,所述(一个或多个)沉积喷嘴被配置为在0至350℃,合适地25至300℃,80至300℃,100至220℃或120至190℃的温度下运行。

[1228] 合适地,每个沉积喷嘴包括输入口((一种或多种)固化体物质和/或(一种或多种)可嵌入物质被进料到其中)和输出口((一种或多种)固化体物质和/或(一种或多种)可嵌入物质从中沉积出来)。合适地,输出开口小于输入开口。输出开口的尺寸适合于(一种或多种)固化体物质和/或(一种或多种)可嵌入物质的特性,以允许(一种或多种)固化体物质和/或(一种或多种)可嵌入物质从中沉积(例如,沉积到构建平台上/可固化体物质中)。

[1229] 合适地,该或每个沉积喷嘴可以是可移动的(合适地以自动方式或由计算机或嵌入器根据计算机的指令控制的方式),从而将(一种或多种)固化体物质和/或(一种或多种)可嵌入物质沉积在构建平台上或可固化体物质中的不同位置。虽然在一些实施方案中(例如,构建平台在Z方向上可移动,即相对于沉积喷嘴上下移动),沉积喷嘴被约束仅在X和Y方向移动,但是喷嘴可以沿X、Y和Z方向中的任一个或全部方向移动。

[1230] 合适地,该或每个沉积喷嘴可操作以在沉积(即当沉积喷嘴“开启”时—这可以是沉积喷嘴速度)时以50至150mm/min的速度移动,合适地为50至110mm/min,合适地为55至75mm/min,合适地为60至70mm/min。合适地,该或每个沉积喷嘴可操作以在不沉积(即当沉积喷嘴“关闭”时—这可以是沉积喷嘴行进速度)时以100至200mm/s的速度移动,合适地为120至180mm/s,更合适地为140至160mm/s。

[1231] 本领域技术人员将理解,每个或任何沉积喷嘴都可以被调整以适合被配置为在其上沉积的(一种或多种)固化体物质和/或(一种或多种)可嵌入物质的性质。沉积喷嘴的性质/设计和(一种或多种)固化体物质和/或(一种或多种)可嵌入物质的性质合适地互补,以有利于控制所述(一种或多种)物质的挤出(连续或间断,例如在使用不止一种固化体物质和/或可嵌入物质的情况下),合适地没有任何沉积喷嘴阻塞或阻抗,并且合适地在沉积过

程中在(一种或多种)固化体物质和/或(一种或多种)可嵌入物质中没有任何不可接受的成分降解。

[1232] 构建平台

[1233] 嵌入设备合适地包括构建平台(或构建板),(一种或多种)固化体物质沉积在其上(直接或沉积在模具中,其中模具与构建平台接触)。构建平台合适地提供(基本上平坦的)表面,该表面在整个形成嵌入制品的过程中支撑正在成形的和已经成形的嵌入制品。

[1234] 合适地,在构建平台的表面上提供模具。

[1235] 合适地,在固化物质的沉积过程中,要在其上沉积嵌入固体的构建平台或模具的表面与嵌入制品(或至少与构建平台或模具接触的层)充分粘附,以防止展现的制品在沉积过程中移动。然而,合适地,在沉积之后(例如,任选地在与沉积操作温度不同的温度下),(一个或多个)嵌入制品可以从构建平台或模具移除,而不被损坏(例如,构建平台或模具的粘附性不足以允许移除(一个或多个)嵌入制品,或者可以选择性地对其进行调节,例如,通过改变操作温度,以允许从中移除(一个或多个)嵌入制品)。因此,构建平台或模具的表面可以包含表面涂层或表面胶带,该表面涂层或表面胶带赋予所需的表面性质(例如粘合的但不是太粘合以致嵌入制品不永久粘附)。

[1236] 构建平台(和模具,如果存在的话)被合适地配置或可操作以维持表面温度(即,用于与嵌入制品接触的表面)小于或等于150℃、100℃、90℃、80℃、70℃、60℃、50℃、40℃或30℃。合适地,构建平台(和模具,如果存在的话)被合适地配置或操作以维持表面温度(即,用于与嵌入制品接触的表面)大于或等于5℃、15℃、30℃或40℃。构建平台(和模具,如果存在的话)被合适地配置或操作以维持表面温度(即,用于与嵌入制品接触的表面)为5-150℃。这可以通过选择性地操作与建造平台(和模具,如果存在的话)的表面相关联(例如位于其下方)的加热和/或冷却元件来实现。在具体实施方案中,构建平台(和模具,如果存在的话)是可操作的,并且优选地被操作以维持表面温度在20至110℃之间,合适地在20至100℃之间,合适地约40℃。

[1237] 构建平台可以是可移动的(合适地以自动化方式,或以由计算机控制的方式或由根据计算机指令的嵌入器控制的方式)以控制在构建平台上形成嵌入制品的位置或高度。虽然在一些实施例中,构建平台仅在Z方向上可移动,即上下移动,但是构建平台可以沿X、Y和Z方向中的任一个或全部方向移动。

[1238] 分配器

[1239] 嵌入设备合适地包括分配器。合适地,分配器包括储存容器。储存容器合适地包括可嵌入物质和/或固化体物质或其前体。储存容器合适地被密封。储存容器可以是特别适于与本发明的设备兼容的容器(如本文所定义,例如,墨盒或注射器)的形式。储存容器合适地具有出口(例如阀操作龙头,可选地与强制分配装置(例如增压器或搅拌器)结合使用),可以通过其并由其分配其内容物,或者具有采样口,可以通过外部采样元件从其提取内容物。

[1240] 分配器合适地包括一个或多个分配容器。合适地,这样的分配容器被配制成从储存容器接收一定量的固化体物质和/或可嵌入物质(或其前体),合适地直接地或经由输送装置。合适地,所述一个或多个分配容器可接收预定剂量的固化体物质和/或可嵌入物质(或其前体)。

[1241] 分配器合适地包括定量组件,例如测定重量的或测定体积的组件。这种定量组件

合适地称重或以其他方式定量要分配的固化体物质和/或可嵌入物质(或其前体)的每个剂量。合适地,分配器可操作以将一定量的固化体物质和/或可嵌入物质(或其前体)从储存容器输送到定量部件或与定量部件交互的分配容器。合适地,放置一个或多个分配容器,使得(一个或多个)定量组件可以定量由(一个或多个)分配容器接收的固化体物质和/或可嵌入物质的量。作为替代方案,定量组件可以与储存容器相关联,并由此在从中分配可挤出组合物(或其前体)时测量质量降低。可以按重量和/或按体积进行定量。

[1242] 分配器合适地包括流量控制组件,其合适地控制和计量从储存容器到一个或多个分配容器的固化体物质和/或可嵌入物质(或其前体)的分布。流量控制组件可以例如包括受控的进料机构,并且可以合适地包括阿基米德螺杆、阀、搅拌器(例如,振动器、龙头或摇杆)。作为替代方案或附加地,流量控制组件可以包括采样探针,该采样探针可操作以从储存容器采样(估计)量的固化体物质和/或可嵌入物质(或其前体)。

[1243] 分配器合适地包括排出机构,该排出机构用于从采样探针或分配容器中排出定量的固化体物质和/或可嵌入物质(或其前体)。这样的排出机构可以合适地包括释放装置(例如,龙头、阀、真空释放器或其他这样的机构,例如,其可以将内容物从分配容器中朝目标分配点倾斜)。替代地或附加地,排出机构可包括排出装置,例如,加压器、搅拌器、螺杆、活塞或柱塞,其将固化体物质和/或可嵌入物质(或其前体)从(一个或多个)分配容器中压出,从而分配固化体物质和/或可嵌入物质。

[1244] 合适地,分配器的部件是计算机控制的,并且合适地,任何阀或增压器都是电子控制的。

[1245] 计算机接口和计算机

[1246] 嵌入设备(包括嵌入器(和任选地构建平台))可合适地通过计算机进行操作,合适地计算机根据专业软件运行,并且任选地还根据一个或多个数据库运行,任选地将固化体物质沉积到构建平台上,以将可嵌入物质嵌入固化体物质中(注入可固化体物质的一部分中或打印到其表面上),从而在构建平台上形成嵌入固体,合适地通过涉及将可嵌入物质嵌入固化体物质中的方法。

[1247] 本领域技术人员将容易理解,构建平台、(一种或多种)固化体物质、(一种或多种)可嵌入物质和/或计算机和/或它们的任何部分中的任何一个或多个可以合适地集成在嵌入器中或形成嵌入器的一部分。在一个实施方案中,嵌入设备本质上是3D打印机,合适地是嵌入3D打印机。

[1248] 合适地,嵌入设备包括计算机接口(用于有线或无线连接至可操作以控制嵌入器的计算机)。

[1249] 嵌入设备合适地包括用于控制嵌入器的计算机。计算机可以可选地控制构建平台(例如其位置、高度等)。因此,计算机可以被配置为根据预定的嵌入制品设计图案来操作嵌入器(例如3D打印机)。

[1250] 嵌入器合适地包括计算机或以其他方式连接到计算机。嵌入器通过接口(合适地是数字接口)合适地连接到计算机,该接口可以是有线的(例如,通过适当的数据导线进行端口到端口的连接,例如USB线),或者是无线的。计算机可以位于嵌入器的位置(即本地计算机)。然而,本发明同样适用于相关计算机(或多台计算机)远离相关嵌入器位置的情况,但是嵌入器和远程计算机都包括或以其他方式连接到各自的通信器,从而允许远程计算机

和嵌入器彼此通信。以这种方式,可以使远程计算机操作嵌入器。在特定实施方案中,嵌入器可以连接到网络,使得多个远程计算机(和/或本地计算机)可以与其通信,以引起嵌入器的操作。

[1251] 与嵌入器相关联或以其他方式连接的计算机合适地根据给定嵌入制品数据文件(例如,CAD或.STL文件)中列出的嵌入制品设计和/或嵌入制品参数(例如,成分的相对量和并置)控制(一种或多种)相关可嵌入物质和/或(一种或多种)固化体物质的沉积,合适地给定嵌入制品数据文件由计算机运行所依据的相关软件解释。

[1252] 在特定实施方案中,嵌入设备包括或连接到本地计算机,并且嵌入设备和本地计算机都位于药房的现场,最合适的是在目的建造区域或房间内(合适地获得监管机构的批准)。

[1253] 合适地,该方法和/或嵌入设备包括根据嵌入软件(以及可选地一个或多个内部和/或外部数据库)运行的计算机。

[1254] 合适地,依照所述嵌入软件运行的计算机被配置为获得关于与待制备的嵌入制品有关的一个或多个参数(可选地包括诸如形状的物理设计参数)的信息(例如,是从用户手动输入的信息,或者从其他数据源自动获取的信息)。合适地,依照所述嵌入软件的计算机被配置为经由用户界面(例如,键盘/屏幕)请求关于与待制备的嵌入制品有关的一个或多个参数的手动用户输入。例如,可以要求用户(可以是根据患者和/或医生的指示行事的药剂师)输入有关患者姓名、患者参考编号(例如医疗保健编号)和/或其他参考姓名或编号的信息,之后,计算机可以(通过与之相关的相关通信器)与一个或多个数据库(本地或远程,有线或无线,例如,通过互联网等网络)进行通信,以自动调用与所述姓名或参考对应的其他信息和/或选项(例如,个人患者数据、用药史、重复处方、与要挤出的嵌入制品有关的数据或部分数据,包括包含设计和/或其他相关参数的嵌入制品数据文件)。之后,可以要求用户手动输入或手动选择其他信息(例如,药物、药物剂量、释放曲线等)和/或选项,以使计算机能够获取与制备嵌入制品形式有关的所有相关信息。作为替代方案或附加地,可以要求用户手动输入或调用关于与嵌入制品有关的一个或多个参数的信息(例如,药物名称/参考、药物剂量、药物释放要求、颜色、大小、形状、溶解度、包装标签信息等)。合适地,可以记录和/或存储任何用户输入,以供将来参考或重复处方等。

[1255] 有多种方式可以将计算机配置为获取相关信息以允许制备嵌入制品,但是很可能可以使用多种预设信息(例如,某些批准的(一种或多种)可嵌入物质和(一种或多种)可固化体物质组合,以生产给定的嵌入制品)。这样,计算机可以合适地与嵌入制品数据库(合适地是可以通过诸如互联网的网络访问的中央数据库)相关联或可以与其连接/可连接,嵌入制品数据库提供所有必要的预设信息(例如,与嵌入制品有关的数据文件,以及可变参数(例如药物剂量水平/限值)的详细信息)。

[1256] 合适地,可以将嵌入制品设计(以及可选地与之连接的参数)记录在嵌入制品数据文件中,该文件可以由根据嵌入软件运行的计算机读取。

[1257] 合适地,根据所述嵌入软件运行的计算机被配置为基于获得的信息来计算待制备的嵌入制品的质量和/或体积。合适地,一旦计算机获得了所有必需的信息(是用户手动输入的信息、自动导入的信息或两者的组合),它就被配置为执行计算,以最终确定制备指令,然后计算机控制可嵌入物质和/或可固化体物质的沉积。在此阶段,可能需要或请求进一步

的输入(例如,经由用户界面),例如,可以可选地选择(一个或多个)尺寸和/或形状修改。计算通常涉及为每个嵌入制品提供给定活性剂量所需的给定嵌入制品的质量和/或体积。尽管可以增加给定活性成分相对于其他成分(例如赋形剂)的浓度,但通常优化配方并固定/预设相对比例,而可以变化总质量/体积,同时保持相同的相对比例成分。

[1258] 合适地,根据所述嵌入软件运行的计算机被配置为控制嵌入固体制品内的相对比例的成分的沉积,合适地基于所获得的信息并且合适地基于所执行的计算来控制。合适地,“控制沉积”包括启动可固化体物质和/或可嵌入物质的沉积以及终止沉积及其之间的任何或所有操作。

[1259] 合适地,在沉积期间,收集操作数据(可选地由一个或多个本地和/或远程计算机和/或数据库)并合适地存储(最合适地,在可分析此类数据的中央计算机处,例如用于质量控制监控、监视故障、监视批次、监视分配给给定患者的剂型等)。合适地,嵌入设备包括一个或多个操作传感器(例如,沉积喷嘴温度传感器、用于可嵌入物质和/或可固化体物质的进料速度传感器或输送机传感器、总体温度传感器、构建平台传感器等,构建平台传感器例如可以监控表面温度和/或构建平台(和模具,如果存在)的冷却/加热速率)或与之相关联,所述一个或多个操作传感器,在每个嵌入制品的制备过程中,将与嵌入设备及其相关联的元件的操作有关的操作参数/信息反馈给计算机、数据库或数据存储设备。最优选地,将这样的操作数据收集、存储和/或以其他方式传输到中央计算机或数据库,以使得能够独立审核任何给定的嵌入设备。这对于保持质量控制和维护适当的记录从而保持对任何给定系统的监管认可可能很重要。

[1260] 合适地,根据所述嵌入软件运行的计算机被配置为控制一个或多个其他处理步骤的执行。

[1261] 软件和数据文件

[1262] 操作嵌入设备的计算机合适地按照嵌入软件运行(并且可选地还按照一个或多个数据库运行)。如本文所述,该软件可以配置计算机以获取信息并执行计算,然后再配置计算机以经由与嵌入设备的接口来控制沉积。

[1263] 一旦计算机获得了相关信息并进行了相关计算,合适地,软件就会配置计算机以控制可嵌入物质和/或可固化体物质的沉积,从而形成嵌入制品,合适地,基于与包含在一个或多个嵌入制品数据文件中的与所述嵌入制品有关的设计(形状和尺寸、纹理、层结构、内部结构、孔隙率、颜色等)和/或参数(成分的相对量,例如药物剂量)形成嵌入制品。嵌入制品数据文件可以包括设计文件(例如,包含与嵌入制品的物理设计有关的数据和/或图像,包括其尺寸、形状、分层结构、核-壳结构等)和/或参数文件(例如,包含与嵌入制品的化学组成有关的数据,包括药物类型、(一种或多种)赋形剂类型、药物剂量水平、控制药物释放的赋形剂等)。单个嵌入制品数据文件可能包含与物理设计和化学组成有关的所有数据。然而,可以按照在用户输入之后获得的信息,来修改物理设计和化学组成。

[1264] 在一些实施方案中,设计文件可以是描绘嵌入制品的CAD文件。但是,这种文件格式可能需要转换为与嵌入设备兼容的文件格式。特别地,3D打印机通常以.STL格式读取设计文件。这样,设计文件合适地是描述嵌入制品(或至少其物理设计)的.STL设计文件。

[1265] 设计文件可以包括包含化学组成细节的参数文件或与之链接,或者两者可以是独立的。作为替代方案,可以不存在这样的参数文件,而是例如可以响应于用户输入(例如,患

者参考或药物参考等)从数据库中调用相关参数信息。

[1266] 该软件可以附加地配置计算机以在制备嵌入制品期间收集、存储和/或传输(例如,至中央数据库)从嵌入设备(例如3D打印机)反馈给计算机的操作数据。软件可以配置计算机以检测和/或响应预期操作数据中的任何(或预设水平)偏差(例如,如果构建平台温度超过最大预设温度水平),例如警告用户/操作员或任何其他相关方发生了故障,应处置或以其他方式测试在故障期间生产的嵌入制品。

[1267] 数据库

[1268] 嵌入设备和/或与其相关联的(一台或多台)计算机可以被配置为(例如,通过嵌入软件)与一个或多个嵌入制品数据库和/或患者数据库通信(合适地,经由(一个或多个)相关通信器,并且合适地,经由诸如互联网的网络),以获得有关与待制备的嵌入制品有关的一个或多个参数的信息。例如,可以响应于用户输入(例如,患者参考编号)来查询这样的(一个或多个)数据库,以向计算机提供相关信息(或由进一步的用户输入来补充的相关信息),使可嵌入物质和/或可固化体物质的计算和沉积得以执行。

[1269] 举例来说,包括多个患者的患者记录的患者数据库(该记录可以包括例如患者姓名、患者参考编号、医学数据、病史等)合适地包含有关要为每个患者制备的嵌入制品的信息(可能只是与驻留在另一个数据库(例如嵌入制品数据库)中的信息有关的交叉引用或参考号)。如果“信息”是对嵌入制品数据库的交叉引用,则可以向该嵌入制品数据库查询有关嵌入制品的更多信息。该信息可以是本文定义的任何信息,但是可以任选地指示嵌入设备或与其相关的(一台或多台)计算机(例如,通过用户界面),从而在计算和/或沉积之前修改信息(例如,药物剂量水平)。这些数据库中的任何一个都可以被相关方访问,最好是安全地访问(以维护某些数据的机密性),以使相关信息(置于患者数据库、嵌入制品数据库或两者中)可以根据需要进行检索和/或修改(例如,如果患者需要增加嵌入制品中的剂量或不同的主动释放曲线)。合适地,可以经由诸如因特网的网络,来无线地访问这样的(一个或多个)数据库。这样的数据库架构在本领域中是众所周知的。

[1270] 该或每台嵌入设备或与其相关的(一台或多台)计算机可以被配置为(例如,通过嵌入软件)与一个或多个嵌入设备监视数据库通信(合适地,经由(一个或多个)相关通信器,并且合适地,经由诸如互联网的网络),该一个或多个嵌入设备监视数据库被配置为将在每次操作过程(即,每次设备沉积物质)中收集的操作数据传输到并存储在所述数据库中。如本文所述,这样的操作数据合适地由与每个给定嵌入设备相关联的传感器获得/传递,合适地,传感器与嵌入设备的关键部件相关联,这些部件可能会影响最终嵌入制品的质量。可以在制品嵌入制品之后,将操作数据实时传输到所述数据库,或者在任何合适的时间(例如,在晚上以避免工作期间不必要的通信网络过载)。这样的嵌入设备监视数据库可以利用每个嵌入设备的记录来组织,并且可以在每次操作所述嵌入设备时合适地维护操作数据的日志。合适地,每组操作数据与给定患者交叉引用嵌入制品,合适地从而使得如果任何操作数据被认为是有故障的,则可以提醒相关的相关方。以这种方式,可以监视每个嵌入设备(无论是实时还是其他方式,无论是自动还是以其他方式),并定期提交数据以满足法规要求。而且,中央嵌入设备监视数据库可以触发对给定嵌入设备的任何感知到的故障的响应。此外,可以触发响应,该响应阻止相关的故障嵌入设备被使用,直到其性能可以重新验证为止。

[1271] 再次,相关方可以访问一个或多个嵌入设备监视数据库中的任何一个,最好是安全地访问(以维护某些数据的机密性),以使相关信息能够根据需要进行检索和/或分析(例如,监管机构是否希望检查给定嵌入设备在给定时间内是否处于良好状态,或者是否需要使用数据来诊断问题以恢复给定嵌入设备性能的机器维护专业人员)。合适地,可以经由诸如因特网的网络,来无线地访问这样的(一个或多个)数据库。这样的数据库架构在本领域中是众所周知的。

[1272] 嵌入制品的应用

[1273] 本发明的嵌入制品可以采取多种形式,尽管最合适地,嵌入制品是固体剂型,最合适地,药物、营养食品和/或食品补充剂固体剂型的固体剂型。

[1274] 在一个具体的实施方案中,嵌入制品是药物固体剂型。

[1275] 在一个具体的实施方案中,嵌入制品是用于制造药物的嵌入制品。

[1276] 合适地,嵌入制品是用于治疗嵌入制品。本发明还提供在需要此类治疗的受试者中治疗和/或预防疾病、病症、或失调的方法。该方法合适地包括向受试者给予治疗有效量的嵌入制品。合适地,受试者是动物或人类受试者,最合适地是人类受试者。合适地,提供了用作药物的嵌入制品。

[1277] 合适地,嵌入制品是用于口服给药的立即释放药物固体剂型。

[1278] (一种或多种)可固化体物质和可嵌入物质的包装

[1279] 本发明的(一种或多种)可固化体物质和/或(一种或多种)可嵌入物质可以通过本领域众所周知的多种方法中的任何一种进行包装。例如,可以将(一种或多种)可固化体物质和/或(一种或多种)可嵌入物质预装在用于嵌入装置中的墨盒中。有利地,可以在与嵌入设备所处位置不同的位置处制备墨盒,并且可以在需要时将其插入到嵌入设备中。因此,当嵌入设备位于不同位置时,嵌入设备的使用者,例如药剂师,可以选择适当的(一种或多种)可固化体物质包装、(一种或多种)可嵌入物质包装和/或(一种或多种)可固化体物质及可嵌入物质包装,将所述(一种或多种)包装插入嵌入设备中,并使用所述(一种或多种)包装来制备使用所述可固化体物质和/或可嵌入物质的嵌入制品。

[1280] 合适地,提供了一种可固化体物质包装,其包括填充有可固化体物质的容器。

[1281] 合适地,提供了一种可嵌入物质包装,其包括填充有可嵌入物质的容器。

[1282] 合适地,提供了一种可固化体物质和可嵌入物质包装,其包括填充有可固化体物质和可嵌入物质的容器。

[1283] 合适地,容器适于装配到嵌入设备中,合适地从而使得可以将容器的内容物(例如,可嵌入物质和/或可固化体物质)输送穿过嵌入设备180°C。在一个实施方案中,调整容器,使得容器的内容物(例如可嵌入物质和/或可固化体物质)可以被输送至嵌入设备的沉积喷嘴。

[1284] 在一实施方案中,容器包括沉积喷嘴。

[1285] 合适地,容器是墨盒,合适地是打印机墨盒,合适地是嵌入设备墨盒,例如3D打印机墨盒。合适地,容器容纳可嵌入物质,其中可嵌入物质为凝胶形式。

[1286] 合适地,提供了一种可嵌入物质包装,其包括:如本文所定义的一种或多种可嵌入物质,其中所述一种或多种可嵌入物质在包装内任选地相同或不同。

[1287] 合适地,提供了一种可固化体物质包装,其包括:如本文所定义的一种或多种可固

化体物质,其中所述一种或多种可固化体物质在包装内任选地相同或不同。

[1288] 合适地,提供了一种生产可嵌入物质包装的方法,所述方法包括:包装本文所定义的一种或多种可嵌入物质,其中所述一种或多种可嵌入物质任选地相同或不同。

[1289] 合适地,提供了一种生产可固化体物质包装的方法,所述方法包括:包装本文所定义的一种或多种可固化体物质,其中所述一种或多种可固化体物质任选地相同或不同。

[1290] 合适地,提供了一种可以通过如本文所定义的生产可嵌入物质包装的方法获得、通过其获得的或直接获得的可嵌入物质包装。

[1291] 合适地,提供了一种可以通过如本文所定义的生产可固化体物质包装的方法获得、通过其获得的或直接获得的可固化体物质包装。

[1292] (一种或多种)嵌入制品的包装

[1293] 本发明的(一种或多种)嵌入制品可以通过本领域众所周知的多种方法中的任何一种进行包装。例如,当通过位于药房中的嵌入设备生产根据本发明的药物固体剂型时(例如,为患者提供按需定制的药物),药剂师可以以多种方式包装嵌入制品(例如固体剂型),包括装在片剂瓶中,或者甚至在受监视的给药系统中,然后可以将其分发给医院、护理院等,以最终分配给患者。

[1294] 合适地,提供了一种生产嵌入制品包装的方法,所述方法包括:包装本文所定义的一种或多种嵌入制品,其中所述一种或多种嵌入制品任选地相同或不同。

[1295] 合适地,提供了一种可以通过如本文所定义的生产嵌入制品包装的方法获得、通过其获得的或直接获得的嵌入制品包装。

[1296] 合适地,提供了一种嵌入制品包装,其包括:如本文所定义的一种或多种嵌入制品,其中所述一种或多种嵌入制品在包装内任选地相同或不同。

[1297] 嵌入制品的具体实施方案

[1298] 提供了一种嵌入制品,其包括可固化体物质内的可嵌入物质。

[1299] 合适地,提供了一种嵌入制品,其包括可固化体物质内的可嵌入物质,其中所述嵌入制品包含0.01至50重量%的至少一种活性成分。

[1300] 合适地,提供了一种嵌入制品,其包括可固化体物质内的0.1至90重量%的可嵌入物质。

[1301] 合适地,提供了一种嵌入制品,其包括可固化体物质内的可嵌入物质,其中所述可嵌入物质包含至少一种活性成分。

[1302] 合适地,提供了一种嵌入制品,其包括可固化体物质内的可嵌入物质,其中所述可嵌入物质包含0.01至50重量%的至少一种活性成分。

[1303] 合适地,提供了一种嵌入制品,其包括可固化体物质内的可嵌入物质,其中所述可嵌入物质包含至少一种活性成分;并且其中,嵌入制品是药物、营养食品或食品补充剂固体剂型。

[1304] 合适地,提供了一种嵌入制品,其包括可固化体物质内的可嵌入物质;其中所述可嵌入物质包含至少一种活性成分;其中,嵌入制品是药物、营养食品或食品补充剂口服固体剂型;并且其中口服固体剂型是可咀嚼的片剂。

[1305] 合适地,提供了一种嵌入制品,其包括可固化体物质内的可嵌入物质;其中所述可嵌入物质包含至少一种活性成分;并且其中所述可嵌入物质在所述可固化体物质中以单层

存在。

[1306] 合适地,提供了一种嵌入制品,其包括可固化体物质内的可嵌入物质;其中所述可嵌入物质包含至少一种活性成分;并且其中所述可嵌入物质在所述可固化体物质中以至少两层存在。

[1307] 合适地,提供了一种嵌入制品,其包括可固化体物质内的可嵌入物质;其中所述可嵌入物质包含至少一种活性成分;并且其中所述可嵌入物质在所述可固化体物质中以连续层存在。

[1308] 合适地,提供了一种嵌入制品,其包括可固化体物质内的可嵌入物质,其中所述可嵌入物质包含至少一种活性成分;其中所述可嵌入物质在所述可固化体物质中以连续层存在;并且其中所述可嵌入物质与所述层以连续线存在。

[1309] 合适地,提供了一种嵌入制品,其包括可固化体物质内的可嵌入物质;其中所述可嵌入物质包含至少一种活性成分;并且其中所述可嵌入物质以线的形式存在于所述可固化体物质内的层中。

[1310] 合适地,提供了一种嵌入制品,其包括可固化体物质内的可嵌入物质;其中所述可嵌入物质包含至少一种活性成分;并且其中可嵌入物质是溶液、半固体、乳液或悬浮液。

[1311] 合适地,提供了一种嵌入制品,其包括可固化体物质内的可嵌入物质;其中所述可嵌入物质包含至少一种活性成分;并且其中可嵌入物质是溶液、凝胶、乳液或悬浮液。

[1312] 合适地,提供了一种嵌入制品,其包括可固化体物质内的可嵌入物质;其中所述可嵌入物质包含至少一种活性成分;并且其中可嵌入物质是凝胶。

[1313] 合适地,提供了一种嵌入制品,其包括可固化体物质内的可嵌入物质;其中所述可嵌入物质包含至少一种活性成分;并且其中可嵌入物质是凝胶,所述凝胶包含黄原胶和/或海藻酸钠。

[1314] 合适地,提供了一种嵌入制品,其包括可固化体物质内的可嵌入物质;其中所述可嵌入物质包含至少一种活性成分;并且其中可嵌入物质是凝胶,所述凝胶包含黄原胶、藻酸钠、水和/或碱。

[1315] 合适地,提供了一种嵌入制品,其包括可固化体物质内的可嵌入物质;其中所述可嵌入物质包含至少一种活性成分;并且其中所述可固化体物质包括明胶基质。

[1316] 合适地,提供了一种嵌入制品,其包括可固化体物质内的可嵌入物质;其中所述可嵌入物质包含至少一种活性成分;其中所述可固化体物质包括明胶基质;并且其中可嵌入物质是凝胶。

[1317] 合适地,提供了一种嵌入制品,其包括可固化体物质内的可嵌入物质;其中所述可嵌入物质包含至少一种活性成分;其中所述可固化体物质包括明胶基质;并且其中可嵌入物质是凝胶,所述凝胶包含黄原胶和/或海藻酸钠。

[1318] 合适地,提供了一种制备嵌入制品的方法,该方法包括:

[1319] i. 提供流体或半流体形式的可固化体物质;

[1320] ii. 在所述可固化体物质内嵌入可嵌入物质;

[1321] iii. 使其中具有可嵌入物质的可固化体物质固化。

[1322] 合适地,提供了一种制备嵌入制品的方法,该方法包括:

[1323] i. 提供流体或半流体形式的可固化体物质;

- [1324] ii.在所述可固化体物质内嵌入可嵌入物质,其中所述可嵌入物质包含至少一种活性成分;
- [1325] iii.使其中具有可嵌入物质的可固化体物质固化。
- [1326] 合适地,提供了一种制备嵌入制品的方法,该方法包括:
- [1327] i.通过向模具填充可固化体物质来提供流体或半流体形式的可固化体物质;ii.在所述可固化体物质内嵌入可嵌入物质;
- [1328] iii.使其中具有可嵌入物质的可固化体物质固化。
- [1329] 合适地,提供了一种制备嵌入制品的方法,该方法包括:
- [1330] i.通过在高于环境温度的温度下,向模具填充可固化体物质来提供流体或半流体形式的可固化体物质;
- [1331] ii.在所述可固化体物质内嵌入可嵌入物质;
- [1332] iii.使其中具有可嵌入物质的可固化体物质固化。
- [1333] 合适地,提供了一种制备嵌入制品的方法,该方法包括:
- [1334] i.提供流体或半流体形式的可固化体物质;
- [1335] ii.在所述可固化体物质内嵌入可嵌入物质;
- [1336] iii.通过UV固化、加热、冷却和/或提供交联剂来使其中具有可嵌入物质的可固化体物质固化。
- [1337] 合适地,提供了一种制备嵌入制品的方法,该方法包括:
- [1338] i.通过向模具填充可固化体物质来提供流体或半流体形式的可固化体物质;ii.在所述可固化体物质内嵌入可嵌入物质;
- [1339] iii.通过UV固化、加热、冷却和/或提供交联剂来使其中具有可嵌入物质的可固化体物质固化。
- [1340] 合适地,提供了一种制备嵌入制品的方法,该方法包括:
- [1341] i.通过在高于环境温度的温度下,向模具填充可固化体物质来提供流体或半流体形式的可固化体物质;
- [1342] ii.在所述可固化体物质内嵌入可嵌入物质;
- [1343] iii.通过UV固化、加热、冷却和/或提供交联剂来使其中具有可嵌入物质的可固化体物质固化。
- [1344] 合适地,提供了一种制备嵌入制品的方法,该方法包括:
- [1345] i.通过在高于环境温度的温度下,向模具填充可固化体物质来提供流体或半流体形式的可固化体物质;
- [1346] ii.在所述可固化体物质内嵌入可嵌入物质;
- [1347] iii.通过冷却使其中具有可嵌入物质的可固化体物质固化。
- [1348] 合适地,提供了一种制备嵌入制品的方法,该方法包括:
- [1349] i.通过在高于环境温度的温度下,向模具填充可固化体物质来提供流体或半流体形式的可固化体物质;
- [1350] ii.在所述可固化体物质内嵌入可嵌入物质;
- [1351] iii.通过冷却至环境温度,使其中具有可嵌入物质的可固化体物质固化。
- [1352] 合适地,提供了一种制备嵌入制品的方法,该方法包括:

- [1353] i.提供流体或半流体形式的可固化体物质;
- [1354] ii.使用打印机,在所述可固化体物质内嵌入可嵌入物质;
- [1355] iii.使其中具有可嵌入物质的可固化体物质固化。
- [1356] 合适地,提供了一种制备嵌入制品的方法,该方法包括:
- [1357] i.提供流体或半流体形式的可固化体物质;
- [1358] ii.在所述可固化体物质内嵌入可嵌入物质,其中所述可嵌入物质在所述可固化体物质内的一层中;
- [1359] iii.使其中具有可嵌入物质的可固化体物质固化。
- [1360] 合适地,提供了一种制备嵌入制品的方法,该方法包括:
- [1361] i.提供流体或半流体形式的可固化体物质;
- [1362] ii.在所述可固化体物质内嵌入可嵌入物质,其中所述可嵌入物质包含至少一种活性成分,并且其中所述可嵌入物质在所述可固化体物质内的一层中;iii.使其中具有可嵌入物质的可固化体物质固化。
- [1363] 合适地,提供了一种制备嵌入制品的方法,该方法包括:
- [1364] i.通过向模具填充可固化体物质来提供流体或半流体形式的可固化体物质;ii.在所述可固化体物质内嵌入可嵌入物质,其中所述可嵌入物质包含至少一种活性成分,并且其中所述可嵌入物质在所述可固化体物质内的一层中;
- [1365] iii.通过UV固化、加热、冷却和/或提供交联剂来使其中具有可嵌入物质的可固化体物质固化。
- [1366] 合适地,提供了一种制备嵌入制品的方法,该方法包括:
- [1367] i.通过向模具填充可固化体物质来提供流体或半流体形式的可固化体物质;ii.使用打印机,在所述可固化体物质内嵌入可嵌入物质,其中所述可嵌入物质包含至少一种活性成分,并且其中所述可嵌入物质在所述可固化体物质内的一层中;
- [1368] iii.通过UV固化、加热、冷却和/或提供交联剂来使其中具有可嵌入物质的可固化体物质固化。
- [1369] 合适地,提供了一种嵌入设备,其包括嵌入剂、可固化体物质(合适地,如本文所定义的可固化体物质)和/或可嵌入物质(合适地,如本文所定义的可嵌入物质)。
- [1370] 合适地,提供了一种嵌入设备,其包括嵌入器、可固化体物质(合适地,如本文所定义的可固化体物质)和可嵌入物质(合适地,如本文所定义的可嵌入物质)。
- [1371] 合适地,提供了一种嵌入设备,其包括嵌入器和可固化体物质,以及可嵌入物质;其中所述可嵌入物质包含至少一种活性成分。
- [1372] 合适地,提供了一种嵌入设备,其包括嵌入器、可固化体物质和可嵌入物质;其中所述可嵌入物质包含至少一种活性成分,并且其中嵌入器是打印机。
- [1373] 合适地,提供了一种嵌入设备,其包括嵌入器、可固化体物质和可嵌入物质;其中所述可嵌入物质包含至少一种活性成分;并且其中嵌入器是包含构建平台的打印机。
- [1374] 合适地,提供了一种嵌入设备,其包括嵌入器、可固化体物质和可嵌入物质;其中所述可嵌入物质包含至少一种活性成分;并且其中嵌入器是打印机,所述打印机包括构建平台,所述构建平台被配置为或可操作为维持表面温度低于或等于150℃。
- [1375] 合适地,提供了一种嵌入设备,其包括嵌入器、可固化体物质和可嵌入物质;其中

所述可嵌入物质包含至少一种活性成分;其中嵌入器是包含构建平台的打印机;并且其中在构建平台的表面上提供有模具。

[1376] 合适地,提供了一种嵌入设备,其包括嵌入器、可固化体物质和可嵌入物质;其中所述可嵌入物质包含至少一种活性成分;并且其中嵌入器是打印机,其中打印机包括沉积喷嘴。

[1377] 合适地,提供了一种嵌入设备,其包括嵌入器、可固化体物质和可嵌入物质;其中所述可嵌入物质包含至少一种活性成分;并且其中嵌入器是打印机,其中打印机包括沉积喷嘴和搭建平台。

[1378] 合适地,提供了一种嵌入设备,其包括嵌入器、可固化体物质和可嵌入物质;其中所述可嵌入物质包含至少一种活性成分;其中嵌入器是打印机;并且其中打印机包括沉积喷嘴、构建平台和分配器。

[1379] 合适地,提供了一种嵌入设备,其包括嵌入器、可固化体物质和可嵌入物质;其中所述可嵌入物质包含至少一种活性成分;并且其中嵌入器是打印机,其中打印机包括沉积喷嘴、构建平台、分配器和计算机接口。

[1380] 合适地,提供了一种嵌入设备,其包括嵌入器、可固化体物质和可嵌入物质;其中所述可嵌入物质包含至少一种活性成分;并且其中嵌入器是打印机,其中打印机包括沉积喷嘴、构建平台、分配器和用于控制嵌入器的计算机。

[1381] 实施例

[1382] 二水赖诺普利、吲达帕胺、苯磺酸氨氯地平 and 瑞舒伐他汀钙购自Kemprotec Ltd (Cumbria,UK)。茶碱(无水,99%以上)购自ACROS Organics (德国)。二氧化钛获自Sigma-Aldrich, Inc. (Gillingham,UK)。HPLC梯度级乙腈和甲醇购自Fisher Scientific Ltd (Loughborough,UK)。聚(乙烯醇)Parateck MXP是一种为热熔挤出而开发的聚合物,也被美国食品和药物管理局公认是安全的(GRAS),并且符合美国、欧洲和日本药典对赋形剂的要求。所有其他材料均为分析纯,可商购。

[1383] 实施例1:制备可挤出元件的组合物和条件的优化

[1384] 在该实施例中,制备了一系列的长丝。优化了PVA(可挤出载体)与山梨糖醇(永久增塑剂)和水(临时增塑剂)的比例,以便将长丝用于熔融沉积建模(FDM)3D打印机头。

[1385] 使用Thermo Scientific HAAKE MiniCTW热熔挤出机(德国卡尔斯鲁厄)来制备长丝。将挤出的长丝在FD240粘合剂加热箱(德国图特林根)中在100℃和0%RH下干燥1小时。

[1386] 使用配备有0.4mm喷嘴并由Simplify 3D 4.0版软件(美国俄亥俄州辛辛那提)控制的Makerbot 2x 3D打印机(美国纽约州Makerbot Industries)进行打印。按照同心填充图案和100%内填充打印片剂,厚度为166μm。

[1387] 阶段1:改变PVA:山梨糖醇比例;存在非熔融成分

[1388] 制剂1:

[1389] 组成:50%w/w PVA(Merck的**Parateck®**SI 200)和50%w/w山梨糖醇

[1390] 热熔挤出(HME)参数:挤出温度为150℃;挤出混合速度120rpm;挤出速度为35rpm;1.5mm喷嘴。

[1391] 结果:长丝太柔韧,无法用于FDM 3D打印机头。3D打印机的齿轮无法将其向下传递到喷嘴。

[1392] 制剂2:

[1393] 组成:67 %w/w PVA (默克公司的**Parateck®**SI 200) 和33 %w/w山梨糖醇

[1394] HME参数:挤出温度为170℃;挤出混合速度120rpm;挤出速度为35rpm;1.5mm喷嘴。

[1395] 结果:长丝的柔韧性不如制剂1的长丝,但仍然太柔韧,无法用于FDM 3D打印机头。

[1396] 制剂3:

[1397] 组成:50 %w/w茶碱、35 %w/w PVA (默克公司的**Parateck®**SI 200) 和15 %w/w山梨糖醇。

[1398] HME参数:挤出温度为180℃;挤出混合速度为90rpm;挤出速度为35rpm;1.7mm喷嘴。

[1399] 结果:在挤出形成长丝的过程中,茶碱不熔化(非熔化组分)。所产生的长丝具有适合3D打印的柔韧性,可以喂料到FDM 3D打印机。长丝可以在210℃的温度下打印。对于热敏活性成分,该温度可能太高。一般而言,非熔融组分的存在降低了长丝的柔韧性并且另外增加了流动阻力,导致需要更高的挤出温度。

[1400] 结论:这些实验表明,改变PVA与山梨糖醇的比例不会显著降低所需的挤出温度,而存在非熔融组分时所需的挤出温度增加了。挤出制剂1、2和3的组合物所需的挤出温度为至少150℃。如果存在热敏成分,则该值可能会太高。研究了降低挤出温度的替代方法。

[1401] 第二阶段:优化水量(临时增塑剂)

[1402] 制剂4:

[1403] 组成:66.5 %w/w PVA、28.5 %w/w山梨糖醇和5 %w/w蒸馏非离子水

[1404] HME参数:挤出温度为90℃;挤出混合速度为90rpm;挤出速度为35rpm;1.7mm喷嘴。

[1405] 结果:获得了柔性长丝。在烘箱中干燥长丝(70℃,2小时)后,失去了柔韧性。长丝变得非常脆,不适合3D打印。

[1406] 制剂5:

[1407] 组成:63 %w/w PVA、27 %w/w山梨糖醇和10 %w/w蒸馏非离子水

[1408] HME参数:挤出温度为90℃;挤出混合速度为90rpm;挤出速度35rpm;1.7mm喷嘴。

[1409] 结果:获得了柔性白色长丝。即使在烘箱中将长丝干燥后(70℃,2小时)也保持了柔韧性,这使得可以将长丝喂料到FDM 3D打印机中,并在150℃的打印温度下打印长丝。

[1410] 制剂6:

[1411] 56 %w/w PVA、24 %w/w山梨糖醇和20 %w/w蒸馏非离子水。

[1412] HME参数:挤出温度为80℃;挤出混合速度为90rpm;挤出速度为35rpm;1.7mm喷嘴。

[1413] 结果:获得了柔性白色长丝,在干燥后(70℃,2小时)具有适当柔韧性。

[1414] 结论:这些实验表明,通过使用临时增塑剂可以降低挤出温度。临时增塑剂随后可以在挤出后部分除去,以产生长丝,该长丝具有适合在3D打印机中使用的柔韧性。

[1415] 第三阶段:挤出后长丝干燥时间的优化

[1416] 第1部分:

[1417] 如下所述制备了两种长丝(制剂7和8)。

[1418] 制剂7:

[1419] 组成:66.5 %w/w PVA、28.5 %w/w山梨糖醇和5 %w/w蒸馏非离子水

[1420] HME参数:挤出温度为150℃;挤出混合速度为90rpm;挤出速度为35rpm;1.7mm喷

嘴。

[1421] 制剂8:

[1422] 组成:63%w/w PVA、27%w/w山梨糖醇和10%w/w蒸馏非离子水

[1423] HME参数:挤出温度为120℃;挤出混合速度为90rpm;挤出速度为35rpm;1.7mm喷嘴。

[1424] 称重这些长丝的部分(制剂7和8),并在烘箱中在50℃下干燥2小时15分钟。在烘箱中1小时、2小时、2小时15分钟后,称重长丝,以评估重量损失。

[1425] 结果:

[1426] 制剂7:

[1427]	时间点	初始	1小时	2小时	2小时15分钟
	重量(g)	1.4061	1.3607	1.3507	1.3511
[1428]	重量损失%	-	3.23	3.94	3.91

[1429] 制剂8:

[1430]	时间点	初始	1小时	2小时	2小时15分钟
	重量(g)	1.6597	1.5812	1.5693	1.5672
	重量损失%	-	4.73	5.45	5.57

[1431] 第2部分:

[1432] 使用制剂9,使用70℃的烘箱温度进行第二次干燥实验。

[1433] 制剂9:

[1434] 组成:100:20比例的干燥成分:蒸馏非离子水。干燥成分组成为50%w/w茶碱、35%w/w PVA、15%w/w山梨糖醇。

[1435] 将长丝分成两部分9a和9b,并分别干燥1小时和2小时。

[1436] 结果:

[1437] 部分9a:

	部分9a	初始重量	最终重量(在70℃干燥1小时后)
[1438]	重量(g)	1.2237	1.091
	重量损失%	-	10.84

[1439] 部分9b:

[1440]	部分9b	初始重量	最终重量（在70° C干燥1小时后）
	重量（g）	1.3421	1.1931
	重量损失%	-	11.10

[1441] 干燥后的长丝部分9a具有适合用于3D打印的柔韧性。

[1442] 结论:对于PVA、山梨糖醇、茶碱和水组合物,固/水含量的最佳比例为100:20,从而允许在相对较低的温度下挤出。对干燥时间和温度进行优化,从而使残留水含量达到4%,使T_g达到-10℃。

[1443] 实施例2:制备含PVA的长丝和负载茶碱和氢化可的松的片剂

[1444] 方法:

[1445] 使用热熔挤出(HME)制备长丝

[1446] 生产了包含不同浓度的单独药物的长丝,以获得每种模型药物的单独目标剂量。使用Thermo Scientific HAAKE MiniCTW热熔挤出机(德国卡尔斯鲁厄)制备长丝。通过用研钵和研棒将10g干燥成分(根据表I的组成)与另外2g的蒸馏水(临时增塑剂)(表I)混合,来制备空白(不含药物)和单独药物负载的长丝。然后将该混合物在90℃下进料到热熔挤出机中,以100rpm混合,喷嘴尺寸为1.5mm。将长丝在相同温度下以35rpm挤出。将挤出的长丝在FD240粘合剂加热箱(德国图特林根)中在100℃和0%RH下干燥1小时。为了进行比较,还以180℃的挤出温度和100rpm的混合速率在不加水的情况下挤出了长丝。

[1447] 表I包含茶碱和氢化可的松(热敏药物)的基于HME的长丝的成分。

长丝	成分					喷嘴尺寸	
	茶碱	氢化可的松	PVA	山梨糖醇	TiO ₂	磷酸三钙	寸
[1448] 空白长丝 (不含药)			70%	30%	1	-	1.7
茶碱长丝	50	-	35	15	-	-	1.5
氢化可的松长丝	-	1	35	15	1	48	1.5

[1449] 片剂设计和3D打印

[1450] 使用Autodesk® 3ds Max Design 2016 18.0版软件(美国Autodesk公司)设计了打印的片剂。然后将设计以立体光刻(STL)格式导入计算机软件。挤出的长丝通过配备有0.4mm喷嘴并由Simplify 3D 4.0版软件(美国俄亥俄州辛辛那提)控制的Makerbot 2x 3D打印机(美国纽约州Makerbot Industries)进行打印。分别使用150和40℃的喷嘴和构建板温度进行打印。按照同心填充图案和100%内填充打印片剂,层厚度为166μm。为了进行比较,按照与上述相同的设置打印片剂(不加水),但喷嘴温度为210℃。

[1451] 热分析

[1452] 通过差示扫描量热法(DSC)和热重分析(TGA)分析原料、载药长丝和3D打印片剂的样品。使用TGA Q500(TA Instruments,Elstree,Hertfordshire,UK)分析每种材料约10mg。将样品以10℃/min的速率从25℃加热到500℃,氮气吹扫分别为40ml/min(对于样品)和60ml/min(对于加热炉)。另外,使用DSC Q2000(TA Instruments,Elstree,UK)来评估上述样品的热行为。使用10℃/min和50ml/min的氮气吹扫,在50℃至200℃扫描约5mg的样品(密封在40μL铝盘中(带针孔))。使用TA Universal分析软件(v 4.5A,TA Instruments,Elstree,UK)对在TGA和DSC中收集的数据进行分析。

[1453] 使用新鲜挤出的长丝、干燥1小时的长丝和干燥4小时的长丝,研究了水对挤出长丝中聚合物可塑性(Tg)的影响。一式三份进行测量。

[1454] HPLC方法

[1455] 氢化可的松HPLC方法:

[1456] 在35℃下使用配备有Synergi Polar柱(250x 4.6mm,粒径4μm)(Phenomenex,

Macclesfield,UK)的Agilent 1260系列UV-HPLC (Agilent Technologies,Germany)进行HPLC分析。在以下条件进行分析:检测波长为254nm,流速为1mL/min,进样量为100 μ L,且运行时间为4分钟。流动相由溶剂A(乙腈)和溶剂B(水)的1:1混合物组成。

[1457] 茶碱HPLC方法:

[1458] 对于茶碱,使用与上文对氢化可的松详述的相同的UV-HPLC系统和柱。流动相由10mM醋酸铵缓冲液、甲醇和乙腈(86:7:7)溶液组成。在以下条件进行分析:波长为272nm,温度为40 $^{\circ}$ C,流速为1mL/min,进样量为5 μ L,且运行时间为7分钟。

[1459] 样品制备:

[1460] 为了检查热熔挤出(HME)和FDM 3D打印对活性药物成分(API)的完整性的影响,分析了载有API的长丝在干燥后以及在3D打印片剂中的API含量。精确称量样品(载有API的长丝或片剂),并在超声处理下置于250mL的1:1的水:乙腈混合物中2小时。将溶液通过0.22 μ m Millex-GP注射器式过滤器(Merck Millipore,USA)过滤,并准备进行HPLC分析。

[1461] 结果:

[1462] PVA的T_g为45 $^{\circ}$ C,并且DSC中的吸热事件对应于该聚合物的半结晶基质内的晶体熔化。为了确保聚合物长丝的顺利挤出,必须在>180 $^{\circ}$ C的温度下挤出PVA。可以使用增塑剂来降低挤出温度。例如,可以使用山梨糖醇将挤出温度降低至140 $^{\circ}$ C ((Grymonpré W, De Jaeghere W, Peeters E, Adriaenssens P, Remon JP, Vervaet C. The impact of hot-melt extrusion on the tableting behaviour of polyvinyl alcohol. International Journal of Pharmaceutics. 2016; 498(1):254-262),但达到此挤出温度所需的增塑剂的量导致PVA:山梨醇长丝太柔韧,因此与FDM 3D打印工艺不兼容。70:30的PVA:山梨糖醇混合物(T_g为55 $^{\circ}$ C)可与FDM 3D打印兼容,但是此组合物需要较高的加工温度(挤出温度为180 $^{\circ}$ C, FDM 3D打印温度为200 $^{\circ}$ C)。加水(干燥成分:水的比例为100:20)使PVA/山梨醇长丝(不含药)的挤出温度显著降低,为90 $^{\circ}$ C。长丝的T_g下降到约-15 $^{\circ}$ C(图1)造成了具有高柔韧性的长丝,事实证明它与FDM 3D打印机的喷嘴不兼容。但是,当将最终的长丝在100 $^{\circ}$ C下干燥1小时后,含水量降低了14.15 $\pm$ 0.07% (参见图2),并恢复了用于FDM 3D打印的长丝的理想柔韧性(T_g值为-10 $^{\circ}$ C;图1)。所得的长丝被认为适用于在150 $^{\circ}$ C进行FDM 3D打印,并且产生的3D打印片剂的残留水含量为4.28 $\pm$ 0.05% (图2)。

[1463] 图3显示了含有茶碱和氢化可的松的片剂,它们是在组合物中存在和不存在水的情况下打印的。

[1464] 对在有水和无水存在下制备的含茶碱和氢化可的松的长丝和片剂的HPLC分析表明,高温对所述长丝和片剂中氢化可的松的测定有不利影响(氢化可的松是热敏的)。表II表明,在不添加临时增塑剂的情况下制备的长丝中(挤出温度为180 $^{\circ}$ C),仅回收了20%的氢化可的松,而当由包含临时增塑剂的组合物制备长丝时(挤出温度为90 $^{\circ}$ C),回收率为100%。但是,在由含氢化可的松和水的长丝3D打印片剂时(打印温度为150 $^{\circ}$ C),发现了氢化可的松的降解(回收率为48.6%)。相比之下,如果没有临时增塑剂,则需要210 $^{\circ}$ C的打印温度(回收率为3.02%)。在有或没有临时增塑剂的情况下,都成功制备了含茶碱的长丝和片剂。该数据表明,使用临时增塑剂能够制备长丝和片剂,并降低在长丝成型过程和3D打印过程中观察到的热敏活性成分的降解量。

[1465] 表II:在HME和FDM 3D打印后,打印温度对药物效力的影响。(使用临时增塑剂的方

法使用90℃进行HME,然后使用150℃进行3D打印。不使用临时增塑剂的方法使用180℃进行HME,然后使用210℃进行3D打印)

[1466]	茶碱残留百分比		氢化可的松残留百分比	
	临时增塑剂	无临时(增塑剂)	临时增塑剂	无临时(增塑剂)
长丝	100%±0.046	100.61%±0.39	100.9%±0.1	19.98%±1.13
片剂	100.2%±1.1	100.53%±0.33	48.6%±1.8	3.02%±3.45

[1467] 实施例3:证明该体系适用于不同的活性药物成分。

[1468] 制备了具有目标成分浓度的长丝,如表III所示。用研钵和研棒将10g干燥成分(重量百分比,根据表III)与2g蒸馏非离子水(临时增塑剂)混合。将得到的共混物在90℃下进料到热熔挤出机中,并以100rpm混合。使用Thermo Scientific HAAKE MiniCTW热熔挤出机(德国卡尔斯鲁厄)制备长丝。将长丝在干燥加热室(Binder Inc., series ED, Tuttlingen, Germany)中在100℃干燥1小时,然后使用实例2中所描述的方法(即喷嘴温度为150°)用于3D打印。

[1469] 表III:负载有单独药物或组合的长丝的组成

[1470]

长丝	成分 (重量%)						
	赖诺普利	氨氯地平	吲达帕胺	瑞舒伐他汀	PVA	山梨糖醇	TiO ₂
赖诺普利长丝	20	-	-	-	56	23	1
苯磺酸氨氯地平长丝	-	10	-	-	63	27	-
吲达帕胺长丝	-	-	5	-	66.5	27.5	1
瑞舒伐他汀钙长丝	-	-	-	20	56	23	1
单基质长丝	5	2.5	1.25	5	60.35	25.9	-

[1471] 通过高效液相色谱HPLC方法分析药物含量

[1472] 开发了HPLC方法并进行了验证,以评估对挤出的长丝和3D打印的片剂中的活性物质的测定。精确称量每个样品(约5mg),将其置于1000ml容量瓶中,并溶于水:乙腈:甲醇(80:10:10)的混合物中。然后将溶液通过Econoflitr 0.2 μ m注射器(Agilent Technologies Ltd., Cheshire, UK)过滤,并通过HPLC分析。

[1473] 在50℃的温度下,使用配备有协同最大色谱柱(250x4.6mm,粒径4 μ m)的Agilent UV-HPLC 1260系列(Agilent Technologies, Germany)评估了二水赖诺普利、吲达帕胺、瑞舒伐他汀钙和氨氯地平的含量。在以下条件进行分析:210nm波长,流速1mL/min,进样量为100 μ l,运行时间为35分钟。流动相由表IV中梯度的乙腈(A)和缓冲液pH3(B)(通过用磷酸调节蒸馏水的pH值来制备)组成。基于每一层对应于片剂的相等部分这一假设,评估了多层多药片(polypill)I(由单基质制得)的药物测定。

[1474] 表IV:HPLC梯度条件

[1475]	时间	乙腈 %	pH3缓冲液 %
	0	17	83
	4	17	83
	6	20	80
	32	90	10
	32.01	10	90
	35	10	90

[1476] 溶出度研究

[1477] 使用具有桨的USP II型设备在900mL模拟胃液中以50rpm的转速分析了速释3D打印片剂的释放曲线。为了进行苯磺酸氨氯地平的溶出度测试,将桨叶用胶带覆盖,以避免药物与不锈钢发生相互作用。实验在 $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 的溶解介质中一式三份进行。使用Econoflitr 0.2 μm 注射器 (Agilent Technologies Ltd., Cheshire, UK) 以5、10、15、20、30、45、60、90和120分钟的溶解时间手动收集等分试样 (5mL)。通过先前描述的HPLC方法分析样品。

[1478] 结果:

[1479] 图4显示了所制备的五种片剂以及多药片 (由单基质长丝制备) 的照片,这五种片剂负载有二水赖诺普利、吲达帕胺、瑞舒伐他汀钙和氨氯地平。

[1480] 图5显示了含有赖诺普利、吲达帕胺、瑞舒伐他汀或氨氯地平的单独片剂在胃介质中的体外释放。测试的片剂均在45分钟内溶解,并符合英国药典关于即释产品的标准。

[1481] 制备的片剂的尺寸及其重量均匀性列于表V中,以及长丝和片剂中活性成分的回收百分比。

[1482] 表V

[1483]

片剂	尺寸			重量均匀度 $\pm \text{SD (mg)}$	长丝中的药物含量				片剂中的药物含量			
	X	Y	Z		赖诺普利	氨氯地平	吲达帕胺	瑞舒伐他汀	赖诺普利	氨氯地平	吲达帕胺	瑞舒伐他汀
二水赖诺普利	12.88 ± 0.12	7.98 ± 0.08	0.59 ± 0.07	49.4 $\pm$ 5.6	93.9 $\pm$ 1.66				87.8 $\pm$ 1.5			
苯磺酸氨氯地平	12.89 ± 0.09	7.89 ± 0.1	0.62 ± 0.03	51.58 $\pm$ 1.6		97.89 $\pm$ 1.94				90.68 $\pm$ 2.28		
吲达帕胺	12.99 ± 0.18	7.92 ± 0.15	0.55 ± 0.09	51 $\pm$ 3.2			93.32 $\pm$ 1.67				96.06 $\pm$ 2.06	
瑞舒伐他汀钙	13.12 ± 0.08	8.1 $\pm$ 0.09	0.53 ± 0.04	51.2 $\pm$ 0.75				98.2 $\pm$ 1.09				95.4 $\pm$ 2.37
多药片 (单基质)	12.99 ± 0.07	8.17 ± 0.08	1.95 ± 0.05	199.03 $\pm$ 6.81	99.2 $\pm$ 2.9	92.8 $\pm$ 8.1	95.4 $\pm$ 5.2	92.1 $\pm$ 2.8	100.6 $\pm$ 2.81	87.54 $\pm$ 0.32	96.3 $\pm$ 1.92	88.93 $\pm$ 3.94

[1484] 实施例4:温度和溶剂促进挤出 (TASFEX) 3D打印

[1485] 墨水直写是一种增材制造技术。将组合物从移动的喷嘴挤出到平台上。通过逐层写入所需的形状来获得对象。这种3D打印的墨水直写方式已用于制药业。但是,墨水直写有许多缺点;包括组织来自非牛顿流体的流体 (悬浮液)、高含量的溶剂残留、剂型的收缩以及需要额外的干燥步骤。

[1486] 另一方面,通过将长丝用作热喷嘴的进料,FDM 3D打印提供了剂型制造的替代方案。但是,这种方法面临许多挑战,例如将高温热工艺用于热熔挤出和FDM 3D打印,这可能

会导致该多步工艺中药物显著降解。对长丝作为预产品的需求可能会增加生产成本。

[1487] 在该新提出的方法中,提供了墨水直写的组合,该组合通过以下方法改善:1) 升高注射器的温度,2) 添加蒸馏非离子水(作为临时增塑剂)3) 蒸发使用高温板。

[1488] 该方法能够在单一过程中,在相对较低的温度(90℃)下,通过直接挤出材料来生产片剂。

[1489] 制剂4a:使用TASFEX打印制备基于PVA的长丝和片剂

[1490] 使用刀片混合器将以下组分混合在一起两分钟,然后用于生产长丝和片剂。

[1491] 3.5g聚乙烯醇(PVA)Partech MXP

[1492] 1.5g山梨糖醇

[1493] 4.5g茶碱(模型药物)

[1494] 0.5g硬脂富马酸钠(PRUV)

[1495] 2g蒸馏非离子水

[1496] 通过将共混物(12g)挤出(挤出温度为95-100℃,G18喷嘴,板温度为70-75℃),来生产光滑的白色长丝(图6)。

[1497] 使用配备有KRA-15喷嘴头的Hyrel M30 3d打印机包装另一种共混物(12g;与上述成分相同),制成片剂。使用了以下设置(表VI):

[1498] 表VI

	打印机	Hyrel 3D 打印机
	软件	Slic3r
[1499]	注射器	Krakatoa (主体) Volcano (实际注射器)
	针 (Tip)	16 规格

[1500]

加热	100°C 保持 30min
机头温度	100°C
板温度	50°C until RT
层厚度	0.3 mm
第 1 层厚度	0.8 mm
内填充/周长重叠	100 %直线型
外部周长	50%
内填充	4 mm/s
行进	15 mm/s
第 1 层	4 mm/s
所有其他	2 mm/s
速度	2 mm/min
Go-G1 Tag	1500
挤出倍率	1
喷嘴直径	1 mm
长丝直径	1 mm

[1501]	旋转*	700
	片剂尺寸	X = 17.19 mm Y = 6.81 mm Z = 6.25 mm

[1502] 图7显示了通过TASFEX 3D打印获得的片剂。

[1503] 制剂4b:基于PVA的片剂(囊形片剂和圆柱形片剂)的制备

[1504] 将以下组分混合在一起,随后用于生产两种不同设计的片剂;囊形片剂和圆柱形片剂。

[1505] 40%w/w茶碱

[1506] 35%w/w PVA

[1507] 20%w/w山梨糖醇

[1508] 5%w/w硬脂富马酸钠 (PRUV)

[1509] 20%w/w蒸馏非离子水

[1510] 使用配备有KRA-15喷嘴头的Hyrel M30 3d打印机,将共混物(每种形式12g)用于直接生产囊形片剂和圆柱形片剂。使用了以下设置(表VII):

[1511] 表VII

[1512]	打印机	Hyrel 3D 系统 30M
	分成处理软件	Slic3r
	主软件	Repetrel
	模块化机头	VOL-25 (Volcano)

[1513]

针		18 规格
加热		100°C 保持 30min
机头温度		90°C
板温度		50°C
层厚度		0.3 mm
第 1 层厚度		0.5 mm
内填充/周长重叠		100 %直线型
速度	外部周长	50%
	内填充	9 mm/s
	行进	15 mm/s
	第一层	4 mm/s
	其他 (All over)	7 mm/s
Go-G1 Tag		1500
挤出倍率		1
喷嘴直径		0.838 mm
长丝直径		0.838 mm

	喷嘴直径	0.838 mm
	Z 层	0.3 mm
	脉冲/nL	2.28
	物料流量倍率	0.9
[1514]	囊形片剂设计尺寸	X = 17.19 mm Y = 6.81 mm Z = 6.25 mm
	圆柱形片剂设计尺寸	半径 = 10 mm 高度 = 3 mm

[1515] 方法:

[1516] 扫描电子显微镜 (SEM)

[1517] 使用CM-6000plus NeoScope™显微镜 (Jeol, Tokyo, Japan) 以10kV评估片剂的形态和横截面。所有样品均使用JFC-1200Fine Coater (Jeol, Tokyo, Japan) 镀金。使用Image J软件 (v 1.2.0., Tokyo, Japan) 收集图像。

[1518] 体外溶出度测试

[1519] 在AT-70Smart溶出度USP II仪器 (Sotax, Switzerland) 中进行体外溶出度测试。将溶解介质保持在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 并以50rpm的转速旋转。在750mL酸性相 (0.1M HCl, pH 1.2) 中测试片剂2小时。通过UV/vis分光光度计 (PG Instruments Ltd., UK), 以272nm的波长, 和1mm的路径长度, 以5分钟的间隔确定释放的茶碱的百分比。使用IDISis软件 (Automated Lab, UK) 分析数据。

[1520] 结果:

[1521] 图8显示了通过TASFEX 3D打印生产的囊形片剂的体外药物释放。

[1522] 所生产的片剂 (圆柱形片剂) 显示出光滑的表面和相对高的分辨率, 如通过SEM图像所证实的 (图9)。

[1523] 图10显示了通过TASFEX 3D打印生产的圆柱形片剂的体外测试。

[1524] 结论:

[1525] 该实施例表明, 有可能在单一过程中使用相对低的95-100°C的打印温度, 由组分的共混物直接生产片剂。

[1526] 实施例5:活性成分的降解取决于存在的活性成分的水平

[1527] 氢化可的松是热敏感分子,其在160℃以上易于热降解。在使用FDM 3D打印的生产片剂的过程中,分子两次暴露于高温。首先,在使用HME制备长丝期间,其次,在FDM 3D打印长丝期间。

[1528] 使用Thermo Fisher Haake MiniCTW复合机根据表VIII中的配方复合长丝。挤出机速度设定为35rpm,温度设定为90℃。

[1529] 表VIII

[1530]	配方	重量%
	氢化可的松	1、5或10
	Eudragit EPO	46.75
	磷酸三钙	48、43或38
	柠檬酸三乙酯	3.25
	TiO ₂	1

[1531] 使用配备有0.4mm喷嘴尺寸的商用FDM 3D打印机,用预先制备的长丝构建片剂。使用Autodesk 3ds Max 1 Design 2012软件版本14.0(Autodesk, Inc., USA),将用于打印片剂的模板设计为囊形。设计以立体光刻(.stl)文件格式保存,并导入到3D软件MakerWare版本3.9.1.1143(Makerbot Industries, LLC., USA)中。使用针对PLA的软件修改设置来打印片剂:如下:打印机类型:Replicator 2X;分辨率:标准;挤出时的挤出机速度为90mm/秒,行进时的挤出机速度为150mm/秒;内填充:100%;层的高度:200mm。没有使用支撑物或底筏。3D打印机的喷嘴和构建板的温度分别为135℃和60℃。将Blue Scotch painter的胶带应用到构建平台上,以促进FDM 3D打印过程中打印对象的粘附。

[1532] HPLC分析:

[1533] 在以下条件下使用HPLC评估氢化可的松的含量:

[1534] 流动相:水:乙腈1:1。

[1535] 固定相: **Phenomenex®**色谱柱Synergi Polar RP色谱柱,粒径4μm,孔长80Å,

[1536] 长度250mm

[1537] 柱温:35℃。

[1538] 进样量:10μL。

[1539] 流速:1mL/min

[1540] 检测:UV, 254nm

[1541] 氢化可的松的保留时间=约4分钟。

[1542] 用于制造挤出的长丝的共混物、挤出的长丝和打印的片剂的分析。

[1543] 将共混物粉末、挤出的长丝或打印的片剂与HCl一起放入500mL容量瓶中。将烧瓶超声处理30分钟,然后将溶液冷却至室温(约30分钟)。在10mL注射器中装入所得溶液。将过滤器添加到注射器中;丢弃前5mL,后5mL用于填充HPLC小瓶。

[1544] 结果:

[1545] 在该实施例中,令人惊讶地注意到,残留药物的百分比随药物载量增加而增加,如表IX所示。

[1546] 表IX:

[1547]	药物浓度	长丝中的药效, 平均值 ±SD (n=3)	FDM 3D 打印中的药效, 平均值±SD (n=3)
	1%	85.97±0.14 %	75.13±0.62%
	5%	92.25± 0.21%	95.4±4.3%
	10%	99±0.34%	98.2±0.45%

[1548] 与使用较低的药物浓度结合广泛的抗氧化剂添加剂(筛选出了20种不同的添加剂,例如维生素C、EDTA和柠檬酸)相比,增加药物负载在减少氢化可的松的降解方面更为有效。

[1549] 图11显示了10%氢化可的松片剂在pH 1.2介质中的体外释放测试。所用的体外溶出方法如实施例2中所述,使用上述氢化可的松HPLC方法。

[1550] 制剂4c

[1551] 将以下组分混合在一起,随后用于生产长丝。

[1552] 50%w/w Eudragit L100-55

[1553] 47.5%w/w茶碱

[1554] 2.5%w/w硬脂酸钠富马酸乙酯 (PRUV)

[1555] 30%w/w水

[1556] 使用以下条件制备长丝(表X)。

[1557] 表X

[1558] 打印机	Hyrel 3D 系统 30M
------------	-----------------

[1559]

分成处理软件		Slic3r
主软件		Repetrel
模块化机头		VOL-25 (Volcano)
针		18 规格
加热		100°C 保持 30 分钟
机头温度		90°C
板温度		50°C
层厚度		0.3 mm
第 1 层厚度		0.5 mm
内填充/周长重叠		100%直线型
速度	外部周长	50%
	内填充	9 mm/s
	行进	15 mm/s
	第 1 层	4 mm/s
	其他	7 mm/s
Go-G1 Tag		1500

[1560]

挤出倍率		1
喷嘴直径		1.194 mm
长丝直径		1.194 mm
机头设置	喷嘴直径	1.194 mm
	Z 层	0.3 mm
	脉冲/nL	2.28
	物料流量倍率	0.9
囊形片剂设计尺寸		X = 17.19 mm Y = 6.81 mm Z = 6.25 mm
圆柱形片剂设计尺寸		半径 = 10 mm 高度 = 3 mm

[1561] 结果:

[1562] 已证明Eudragit L100-55与该技术兼容,并且使用水作为临时增塑剂使其在90℃下可以挤出。但是,Eudragit L100-55不会粘在板上。可以使用低打印速度(4mm/s)以获得对板的粘附力。

[1563] 实施例6:长丝的连续生产

[1564] 在该实施例中,通过使用微型片剂的连续进料证明了长丝的连续生产。这是通过两个步骤实现的:

[1565] 步骤1:微型片剂的生产

[1566] 使用剪切混合器将50g的粉末混合物(表XI)混合在一起,然后使用配备有6mm多冲模工具的Riva MIniPress压片机压缩。每个所得片剂的平均重量为约51mg。

[1567] 表XI

[1568]	配方	%
	氢化可的松	1
	EPO	46.75
	磷酸三钙	48
	TEC	3.25
	TiO ₂	1

[1569] 步骤2:长丝的生产

[1570] 通过使用Haake MiniCTW挤出机(Thermo Fisher)以0.5g/30sec的速率连续添加微型片剂,实现了长丝的连续生产,并由转速为2.5的传送带接收。

[1571] 实施例7:可挤出组合物和挤出制品中存在的其他赋形剂

[1572] 该制剂与实施例5相似,但是将硬脂富马酸钠以4%的比例添加到该制剂中。事实证明,它在视觉上促进了片剂的崩解。该制剂组成根据表XII。

[1573] 表XII

[1574]	配方	%
	氢化可的松	10
	Eudragit EPO	46.75
	磷酸三钙	35
	富马酸钠硬脂酸钠	4
	TEC	3.25
[1575]	TiO ₂	1

[1576] 实施例8:使用嵌入式3D打印制作嵌入制品

[1577] 通过将以下组分与根据表XIII的组合物混合来制备可嵌入物质。使用杵和臼在室温下手动进行混合。

[1578] 表XIII

[1579]	物质	量	在1mL中(一个剂量)
	布洛芬	10g(粉末)	0.1g
	NaOH	2g(粉末)	0.02g
	海藻酸钠(Manucol)	8g(粉末)	0.08g
	水	100mL	1.0mL

[1580] 通过在70℃下将以下物质混合在一起以形成明胶基质来制备可固化体物质(表XIV)。

[1581] 表XIV

[1582]	物质	% (w/v)
	明胶	25g (粉末)
	甘油	30mL
	水	45mL

[1583] 将可固化体物质(明胶溶液;10-12mL)倒入(一步或两步)到加热至40℃的模板中。然后,使用3D打印将可嵌入物质(布洛芬凝胶)嵌入可固化体物质中。随后将所得结构冷却至室温,以使可固化体物质固化。

[1584] 图12中提供了3D打印设备的示意图。该图的A部分显示了嵌入式3D打印的示意图,其中将液体介质注入3D打印的模板中,并通过计算机控制的软件嵌入药物溶液。此图的B部分显示了一张照片,照片中的药物(红色线条)装在以Lego®砖块形式制成的明胶基可咀嚼片剂中。

[1585] 体外溶出度测试方法:

[1586] 使用具有桨的USP II型设备在900mL模拟胃液中以50rpm的转速分析了速释3D打印片剂的释放曲线。为了进行苯磺酸氨氯地平的溶出度测试,将桨叶用胶带覆盖,以避免药物与不锈钢发生相互作用。实验在37℃±5℃的溶解介质中一式三份进行。通过UV/vis分光光度计(PG Instruments Ltd.,UK),以221nm的波长,和1mm的路径长度,以5分钟的间隔确定释放的活性物的百分比。使用IDISis软件(Automated Lab,UK)分析数据。

[1587] HPLC方法:

[1588] 使用Agilent 1200系统检测扑热息痛和布洛芬,该系统配备了Kinetex 3.5μmXB-C18 Size-LC Column 100x4.6mm。流动相是0.1%磷酸pH2.2:ACN(35:65)。进样量为2μL,流速为0.5ml/min。柱温为45℃。在210nm的波长下进行检测。扑热息痛的保留时间为1.9分钟,布洛芬的保留时间为4.2分钟。

[1589] 结果:

[1590] 图13显示了含有布洛芬的可咀嚼片剂在肠介质中的药物释放模式。

[1591] 图14显示了嵌入式3D打印的潜在应用。例如,用于剂量滴定(1),剂量个性化(2),结合两种活性成分(3)以及多药改良释放系统中依次释放药物。实施例9:展示两种制备嵌入制品的方法,以及如何改变挤出机参数以控制嵌入制品中的活性成分剂量

[1592] 测试了两种不同的生产嵌入制品的方法,并改变了挤出机的倍率和打印模式,以了解它们如何影响可固化体物质中嵌入了多少可嵌入物质,以及随后嵌入制品中活性成分的剂量。

[1593] 3D打印机设置:

[1594] 为了设计嵌入制品的全自动制造,对Makerbot Replicator Experimental 2×dual FDM 3D打印机(MakerBot Industries,New York,USA)进行了改良。打印机有两个FDM喷嘴头。如图15所示,双3D打印机的右挤出机/喷头用基于注射器的液体分配器替代。分配器的设计是从开源设计(Thingiverse,2017)中获得的,不同的零件是使用M2 Makergear FDM 3D打印机和ABS长丝(MakerGear LLC,Ohio,USA)通过3D打印生产的。组装分配器头,并

配备2或10mL注射器。使用默认的外壳连接器将Nema17 1.5A 4引线步进电机(MakerBot Industries, New York, USA) 连接到主板。

[1595] 喷嘴直径0.40mm

[1596] 挤出机倍率10.00

[1597] 打印速度55.0mm/min

[1598] 喷嘴直径0.4mm

[1599] 轮廓线0

[1600] 内填充100%

[1601] 用于明胶铸模的模具

[1602] 打印了基于乐高设计的模板, 尺寸为44×28×8mm空间, 参见图16。该模板使用FDM 3D打印机和PLA长丝打印。请注意, 模板可以是任何形状和容量。在这种情况下, 模板的容量约为12mL。

[1603] 展示了两种不同的嵌入式打印方式。

[1604] 方法I: 单步嵌入式3D打印

[1605] 在这种方法中, 在70℃下, 用明胶溶液(组成见表XIV) 完全填充模板。然后将注射器的尖端校准为4mm高(8mm高的中间高度)。使用计算机控制的注射器在70℃下将药物悬浮液涂在明胶中。但是, 在打印嵌入制品时, 使用当前设置发现无法获得规则图案, 并且剂量存在显著变化(请参见表XV)。

[1606] 方法:

[1607] 所使用的可嵌入物质: 40g扑热息痛和60g(刺槐胶2%), 即60g中2%的重量为刺槐胶, 其余为水

[1608] 所使用的可固化体物质根据表XIV。

[1609] 打印速度: 55mm/min

[1610] 针G16

[1611] 挤出倍率10

[1612] 结果:

[1613] 表XV

	剂量(mg)		
	嵌入制品中对乙酰氨基酚的平均重量	标准偏差 (n=3)	标准偏差 %
[1614]			
	147.8	17.9	12.1

[1615] 方法II: 两步嵌入式3D打印

[1616] 在该方法中,在70℃下用明胶溶液(如表XIV所示)部分填充模板,并冷却直至固化。然后使用计算机控制的注射器,施加单层或多层药物悬浮液的打印图案。最后,在第二阶段施加第二层明胶,温度为70℃,将嵌入制品冷却,直到所有明胶固化。

[1617] 以下实验(改变挤出机倍率,改变针头尺寸-实验组1和组2,改变打印图案和改变打印速度)使用了两步嵌入式3D打印工艺。

[1618] 改变挤出机倍率

[1619] 通过将以下组分混合在一起制备可嵌入物质:

[1620] 40g扑热息痛

[1621] 60g(刺槐胶2%),即60g中2%的重量为刺槐胶,其余为水

[1622] 在该实验期间,改变挤出机倍率。将挤出机倍率设置为3.0、5.0和10.0进行实验(每个挤出机倍率三个实验)。使用G16长丝以55mm/min的速度打印可嵌入物质。

[1623] 结果:

[1624] 如表XVI所示,可以通过改变挤出倍率的设定来控制活性成分(扑热息痛)的剂量。

[1625] 表XVI

挤出机倍率	剂量(mg)		
	嵌入制品中对乙酰氨基酚的平均重量	标准偏差 [n=3]	标准偏差 %
3.0	45.8	0.9	2.0
5.0	73.0	2.6	3.5
10.0	104.1	7.2	7.0

[1628] 结论:

[1629] 如单步和两步嵌入式3D打印的实施例所示,与一步法相比,两步嵌入式3D打印的剂量变化明显更低。

[1630] 改变针头尺寸-实验组1

[1631] 通过在室温下在杵和臼中将以下成分混合在一起制备可嵌入物质:

[1632] 40g扑热息痛

[1633] 60g(刺槐胶2%),即60g中2%的重量为刺槐胶,其余为水

[1634] 所使用的可固化体物质如表XIV中所详述。

[1635] 在该实验期间,改变针头尺寸。每个针头尺寸为G17(0.042"/1.06mm)、G16

((0.053"/1.35m)和G15(0.06"/1.52mm),进行了三次实验。使用5.0挤出机倍率和55mm/min打印可嵌入物质。

[1636] 结果:

[1637] 可以通过改变针头的尺寸,来控制活性成分(扑热息痛)的剂量,如表XVII所示。

[1638] 表XVII

[1639]	针	剂量(mg)		
		嵌入制品中对乙酰氨基酚的平均重量	标准偏差 n=3	标准偏差 %
[1640]	G17	28.7	0.7	2.3
	G16	116.6	7.0	6.0
	G15	171.2	6.0	3.5

[1641] 改变针头尺寸-实验组2

[1642] 通过在室温下在杵和臼中将以下成分混合在一起来制备可嵌入物质:

[1643] 28g布洛芬

[1644] 72g(刺槐胶2%),即72g中2%的重量为刺槐胶,其余为水

[1645] 所使用的可固化体物质如表XIV中所详述。

[1646] 在该实验期间,改变针头尺寸。使用针头尺寸G16和G15进行实验(每个针头尺寸进行三个实验)。使用10挤出机倍率和55mm/min打印可嵌入物质。

[1647] 结果:

[1648] 可以通过改变针头的尺寸,来控制活性成分(布洛芬)的剂量,如表XVIII所示。

[1649] 表XVIII

针	剂量(mg)		
	平均值	标准偏差 n=3	标准偏差 %
[1650] G16	57.5	1.1	1.9
G15	72.0	1.4	2.0

[1651] 改变打印图案

[1652] 通过在室温下在杵和臼中将以下成分混合在一起来制备可嵌入物质:

[1653] 40 g扑热息痛

[1654] 60 g(刺槐胶2%),即60 g中2%的重量为刺槐胶,其余为水

[1655] 所使用的可固化体物质如表XIV中所详述。

[1656] 在该实验期间,改变打印图案的百分比(25%,50%,75%,100%,150%,200%,300%和400%,其中100%是完整设计,25%是四分之一设计,200%是打印了两次设计)。使用5.0挤出机倍率、55 mm/min和针头尺寸G17打印可嵌入物质。

[1657] 结果和结论:

[1658] 通过改变打印图案,可以控制活性成分(扑热息痛)的剂量,参见图17、图18和图19(打印300%的图案)。

[1659] 改变打印速度

[1660] 使用表XIV中详述的可固化体物质和如下详述的可嵌入物质,使用上述关于一步嵌入打印描述的方法,制备嵌入制品:

[1661] 40 g扑热息痛

[1662] 60 g(刺槐胶2%),即60 g中2%的重量为刺槐胶,其余为水

[1663] 测试了四种不同的打印速度;50.00、60.00、65.00和70 mm/min。

[1664] 结果:

[1665] 所得到的嵌入制品如图20所示。打印速度越慢,打印图案的限制越少。

[1666] 实施例10-用临时增塑剂墨水直写打印的其他实施例

[1667] 材料

[1668] 茶碱购自Acros Organics(英国)。聚(乙烯醇)(**Parteck**[®] MXP)由Merck(Darmstadt,Germany)捐赠。硬脂富马酸钠(PRUV)购自JRS(德国),山梨醇(Merck Parteck SI,Germany)。D-甘露醇、乳糖、HPLC梯度级乙腈购自FisherScientific Ltd(Loughborough,UK)。

[1669] 进料的制备

[1670] 精确称量模型药物(茶碱)和聚合物(PVA 20-30K、Parteck[MXP,k75]或PVP 83K)

以及其他成分,并使用Krupps F20342研磨机(德国)通过剪切混合将其充分混合。选择山梨糖醇作为主要增塑剂和结构增强剂,选择硬脂富马酸钠(**PRUV®**)作为润滑剂。共混物的重量比为茶碱:聚合物:山梨糖醇:硬脂富马酸钠(40:35:20:5)。将大约10g的每种混合物,另外的2g的去离子水添加到每种配方中,并再混合30秒。

[1671] 为了评估填料的影响,将山梨糖醇替换为等量的D-甘露糖醇或乳糖。为了评估增塑剂浓度(15%、20%和25%w/v)的影响,进行了评估。

[1672] 表XIX

[1673]

制剂	聚合物	增塑剂	茶碱	润滑剂	临时增塑剂 (水)	挤出温度(℃)	板温(℃)
PVA- 山梨糖醇 25%	Parteck	山梨糖醇 (25%)	40%	PRUV® (5%)	2g	100	50
	MXP						
	(30%)						
PVA- 山梨糖醇 20%	Parteck	山梨糖醇 (20%)	40%	PRUV (5%)	2g	100	50
	MXP						
	(35%)						
PVA- 山梨	Parteck	山梨糖醇	40%	PRUV	2g	100	50

[1674]	糖醇 15%	MXP (40%)	(15%)		(5%)			
	PVA-乳糖 20%	Parteck MXP (35%)	乳 糖 (20%)	40%	PRUV (5%)	2g	90	无加热
	PVA—D- 甘 露 醇 20%	Parteck MXP (35%)	D- 甘 露 醇 (20%)	40%	PRUV (5%)	2g	90	40
	PVA 20-30K-乳 糖 20%	PVA 20K-30K (35%)	乳 糖 (20%)	40%	PRUV (5%)	2g	65	35
	PVA 83K- 乳糖 20%	PVA 8-88 (35%)	乳 糖 (20%)	40%	PRUV (5%)	2g	100	60
	PVP K28-K31 乳糖 20%	PVP K28-K31 (35%)	乳 糖 (20%)	40%	PRUV (5%)	1g	90	无加热

[1675] 片剂设计和TASFEX 3D打印

[1676] 使用Autodesk®3ds Max Design 2019(Autodesk, Inc., USA)将药片设计为圆柱形(图21)。然后将设计以立体光刻(STL)格式导入到Slic3r 1.3版软件中,并使用以下指定设置将其转换为.gcode文件:层厚度0.3mm,第一层厚度0.5mm,速度周长50%,内填充速度7mm/秒,行进15mm/秒第一层为7mm/秒。喷嘴直径为1.194mm,长丝直径为1.194mm。

[1677] 使用装备有VOL-25(Volcano)模块化机头和16号不锈钢尖端的Hyrel System 30M(Hyrel 3D, Atlanta, USA)来制造用于该项目的片剂。将默认的玻璃板替换为丙烯酸板,以更好地粘合到构建板上。在Repetier软件(版本3.083)中为打印头插入的设置为:喷嘴直

径:1.194,z层:0.3,脉冲/nL 2.3,材料流量倍增为1.2mm。

[1678] 图21示出了用于墨水直写打印的打印机。打印机具有一个垂直方向的轴(10),其上安装有步进电机(20),连接至变速箱(30),最终具有一个旋转轴(40),其适合作为柱塞(施加压力以引起挤出)放入被加热套(60)包围的金属注射器(50)中,加热套(60)与柱塞(40)共同操作,以通过注射器喷嘴(70)将可挤出组合物挤出到温度可控的平台(80)上,以产生3D打印的片剂(90)。

[1679] 溶解度、崩解度、重量均一性

[1680] 使用装备有桨叶的Erweka DT 700溶出度仪(Heusenstamm,Germany)以50rpm的旋转速度评估3D打印片剂的体外溶出度。在最初的2小时内,在 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的750mL 0.1M HCl (pH 1.2)中进行测试,以模拟胃介质。2小时后,加入250mL 0.1M磷酸三钠钠溶液,最终pH为6.8。

[1681] 以下实施例证明了本发明对各种不同的填料、增塑剂浓度、PVA分子量和其他聚合物(例如PVP K29-32)的适用性。

[1682] 图22显示了使用各种不同的填充剂(乳糖、甘露醇和山梨糖醇)的时程药物(茶碱)释放曲线。这些结果表明,本发明与作为填充剂的各种不同的糖兼容。

[1683] 图23显示了使用各种不同浓度的填充剂/增塑剂(山梨糖醇)的时程药物(茶碱)释放曲线。这些结果表明,本发明与各种不同浓度的填料和增塑剂兼容。

[1684] 图24显示了使用各种不同等级的PVA聚合物的时程药物(茶碱)释放曲线。这些结果表明,本发明耐受各种聚合物分子量和水解特性,以实现立即释放和延长释放。

[1685] 图25显示了使用不同类型的PVA聚合物(PVP K29-32)的时程药物(茶碱)释放曲线。这些结果表明,本发明耐受各种不同的聚合物。

[1686] 实施例11-直接打印而不使用临时增塑剂

[1687] 实施例1的制剂1至3可以被制备成粉末或小型片剂(通过压片机压制)。同样,实施例6的微型片剂的组合物可以如实施例6中所述制备为粉末或微型片剂。

[1688] 在实施例1(对于制剂1至3)和实施例6(对于微型片剂)中的每一个中,用于生产长丝的热熔挤出工艺可以等同地应用于实施例4中所述的墨水直写打印工艺中,通过充分升高注射器的温度以促进通过直接挤出来生产片剂。可以开发出熔体粘度较低、熔体温度较低、例如可以在60至 100°C 的温度下挤出的组合物,以减轻温度引起的药物降解,并且这种组合物还可以包含高载药量,以更好地保护药物免受降解影响。

[1689] 在该实施例中描述的相同方法可以应用于颗粒状形式。可选地,在上述工艺中可以使用整料,例如以压缩粉末或压缩颗粒状组合物的形式,可以选择将其提供在一次性或可重复使用的墨盒、预装注射器或其他易于安装并从墨水直写打印机中移除的合适容器。然而,就目前描述的过程(例如,向注射器装载融体)而言,微型片剂在存储、运输、质量保证和易用性(例如流动性)方面特别方便,但微型片剂也可以提供在上述一次性或可重复使用的墨盒、预装注射器,或其他合适的容器中。如果需要,可以将临时增塑剂(例如水)添加到装有上述粉末、微型片剂、整料或颗粒的同一注射器(或上述墨盒/容器)中,例如,以进一步降低熔融温度,从而有利于片剂或其他此类口服剂型的直接打印。

[1690] 当包括诸如水的临时增塑剂时,可以进行随后的干燥过程。如果将打印区域,或至少将在其上打印片剂的板,合适地封装在可以抽空的基本上密封的容器内,则可以在减压

下原位进行干燥。

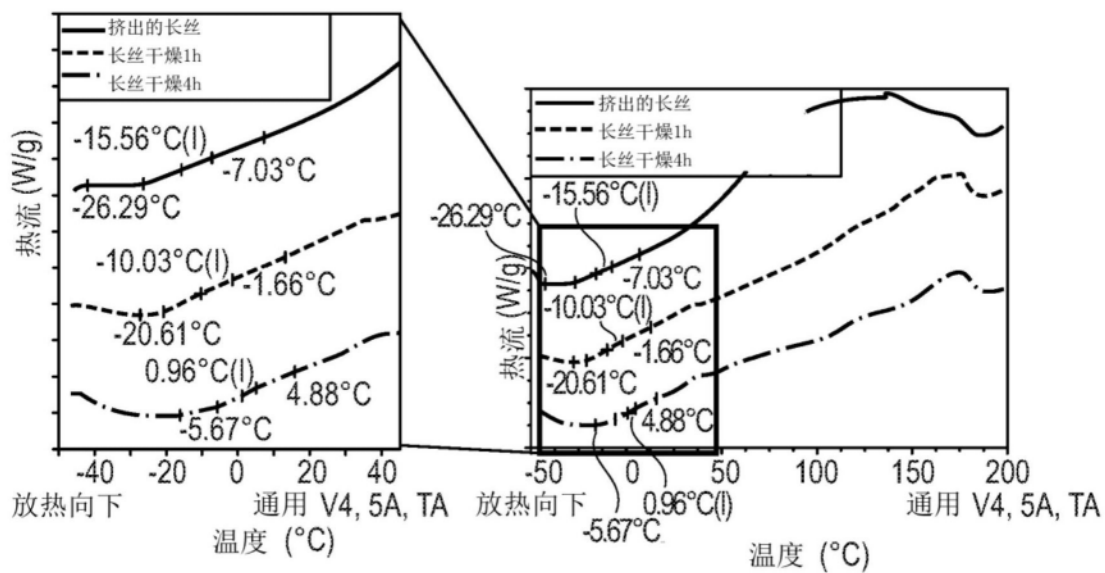


图1

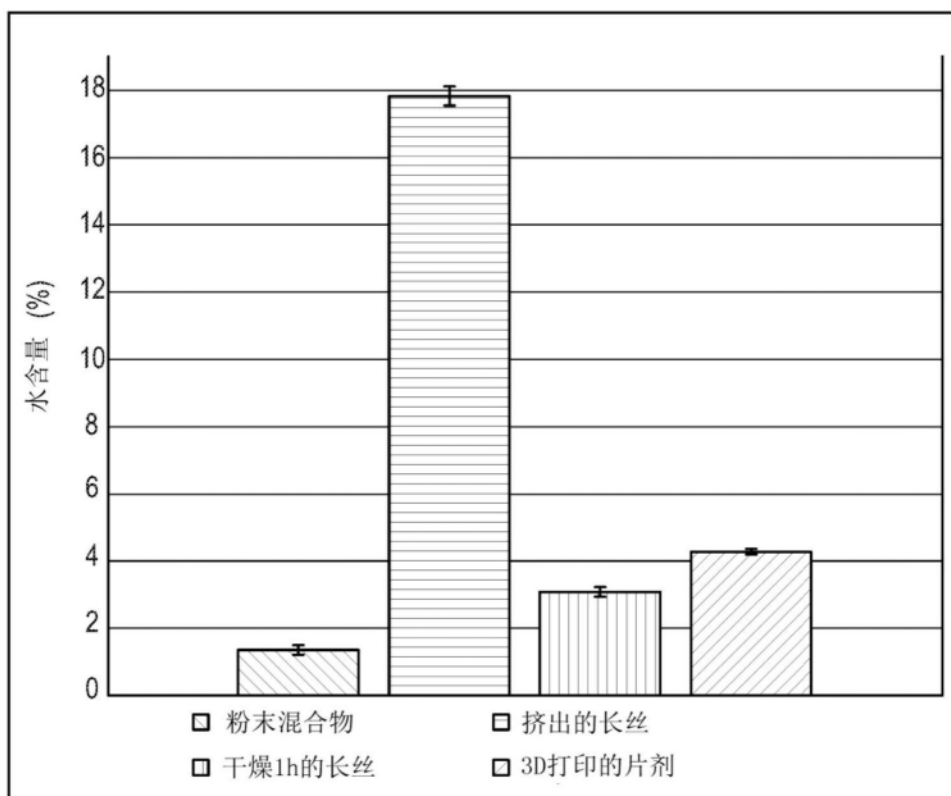


图2

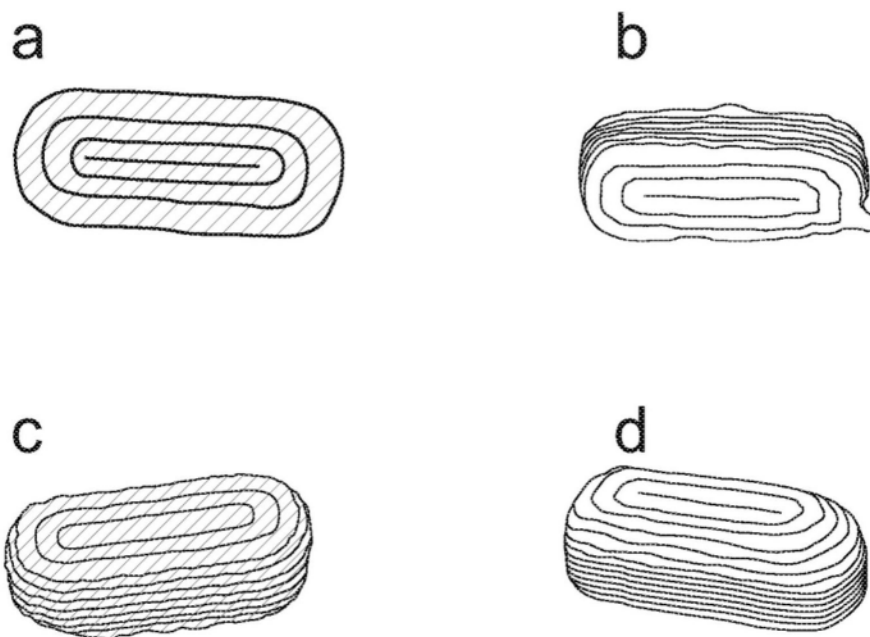


图3

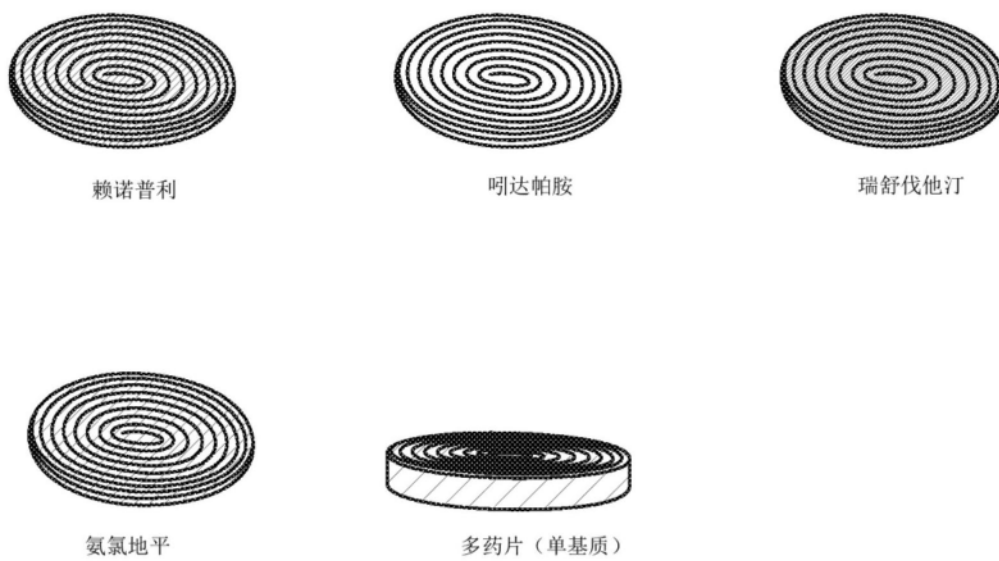


图4

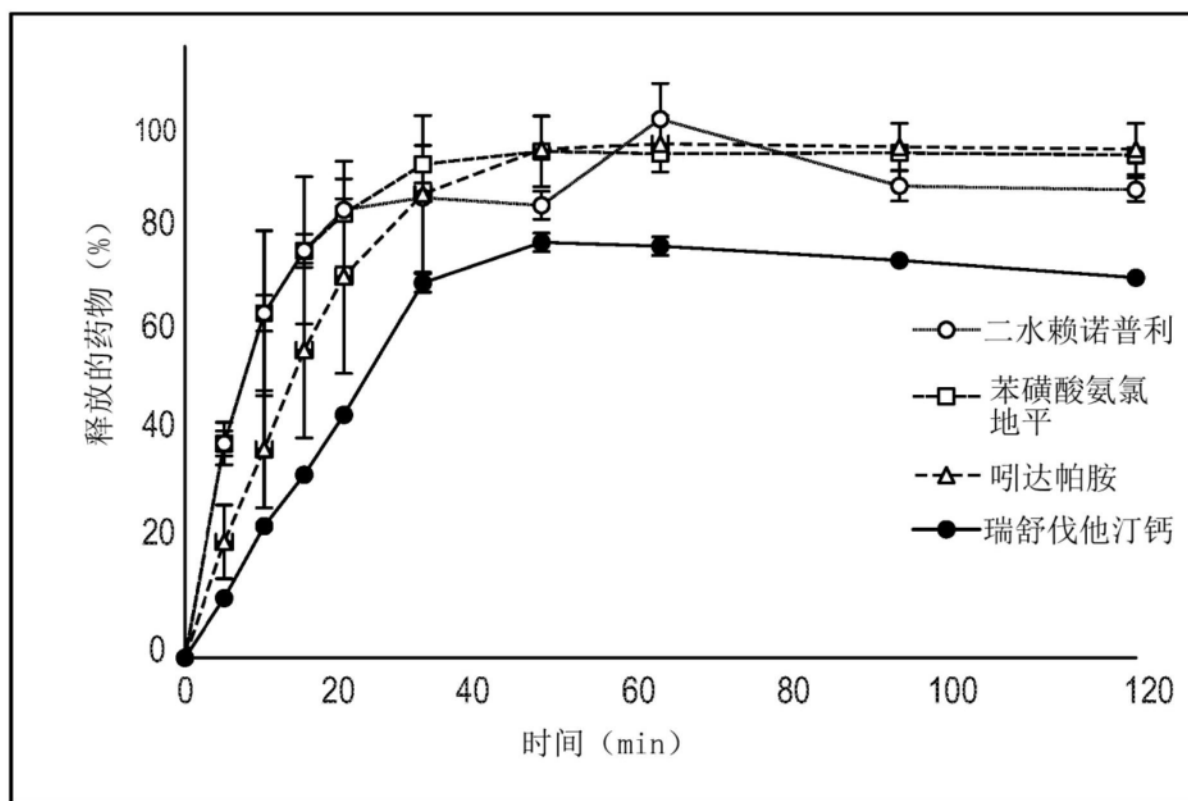


图5

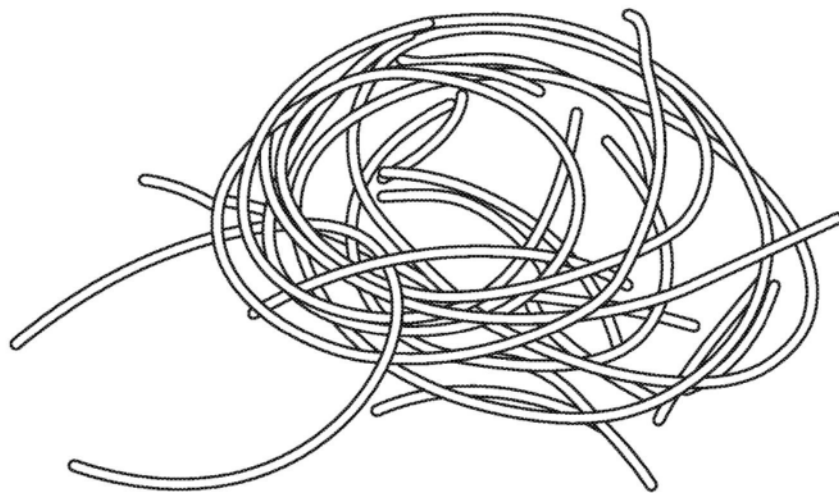


图6

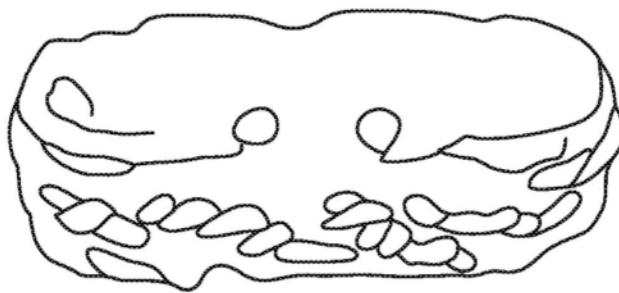


图7

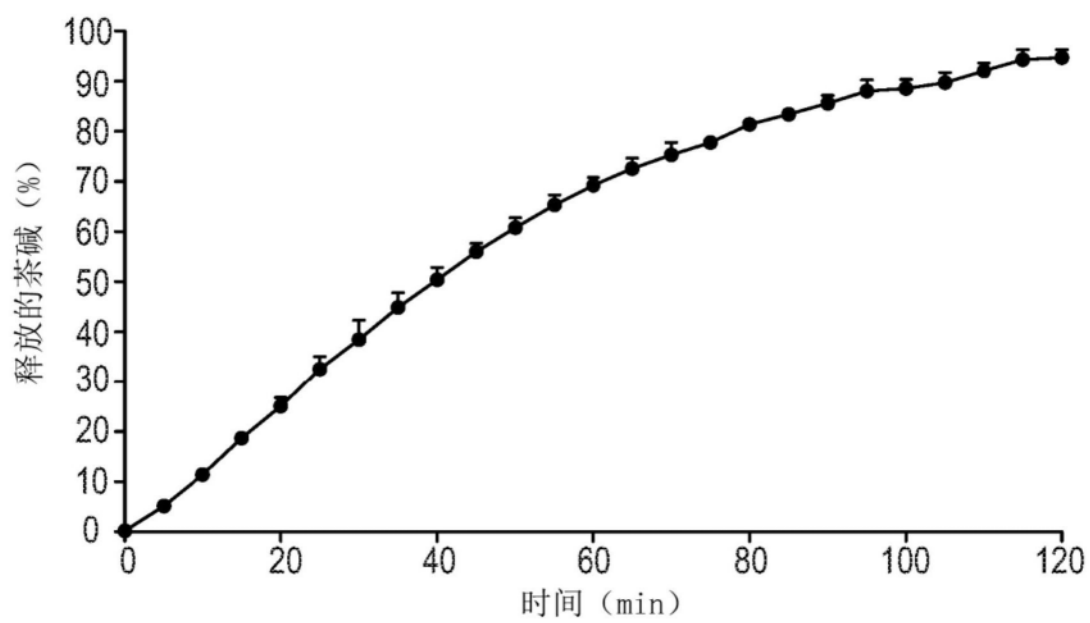


图8

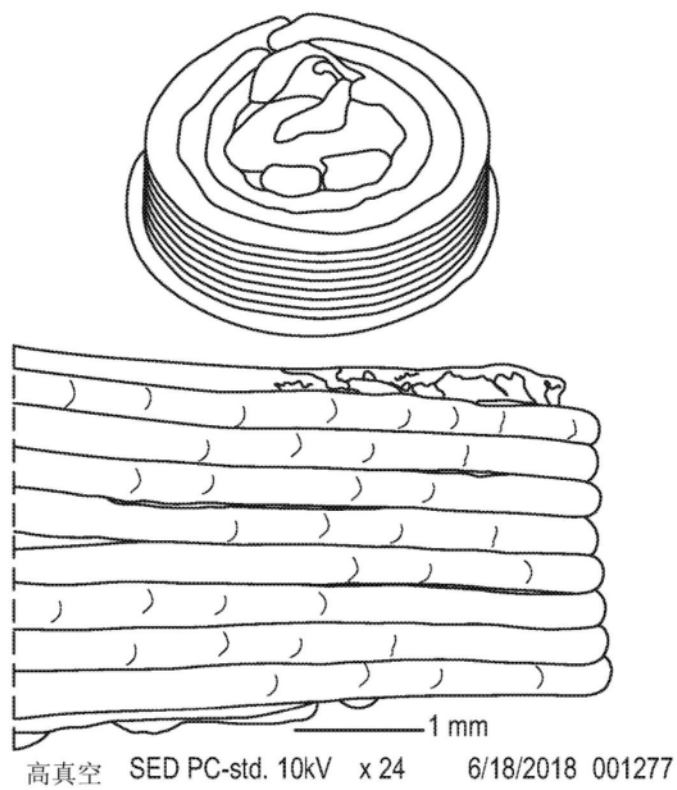


图9

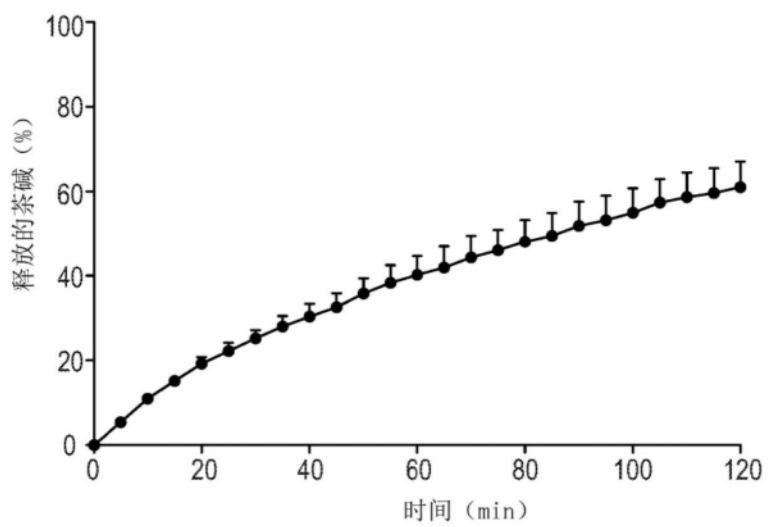


图10

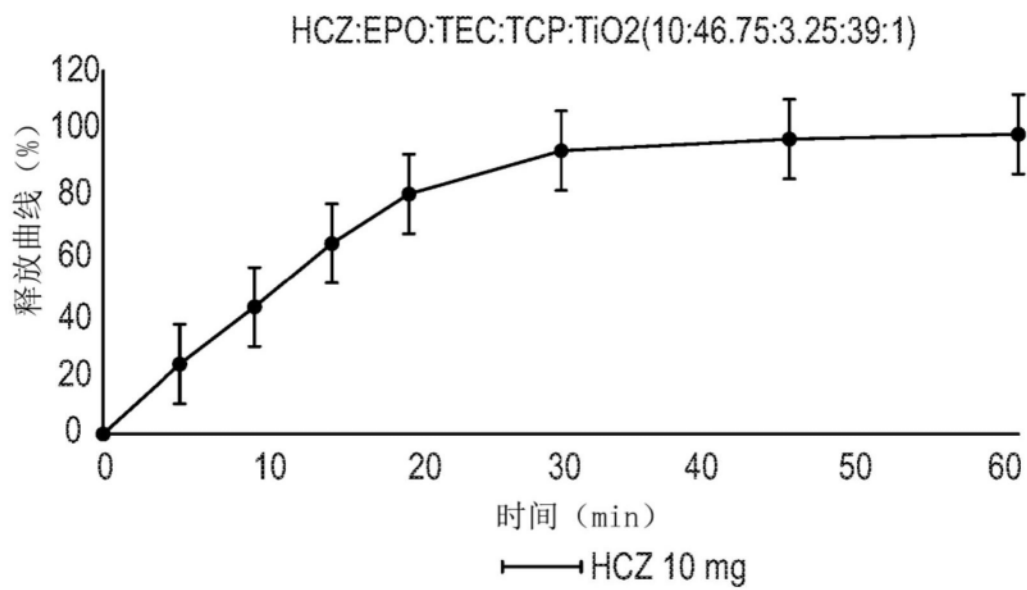


图11

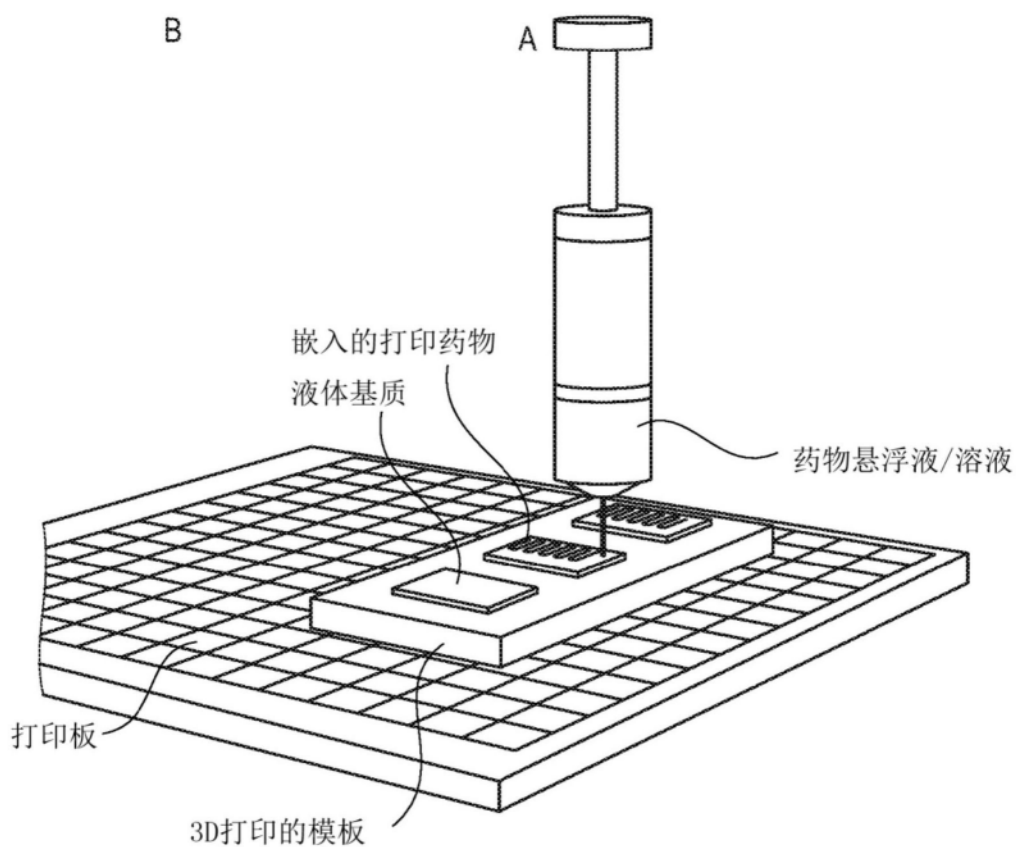


图12

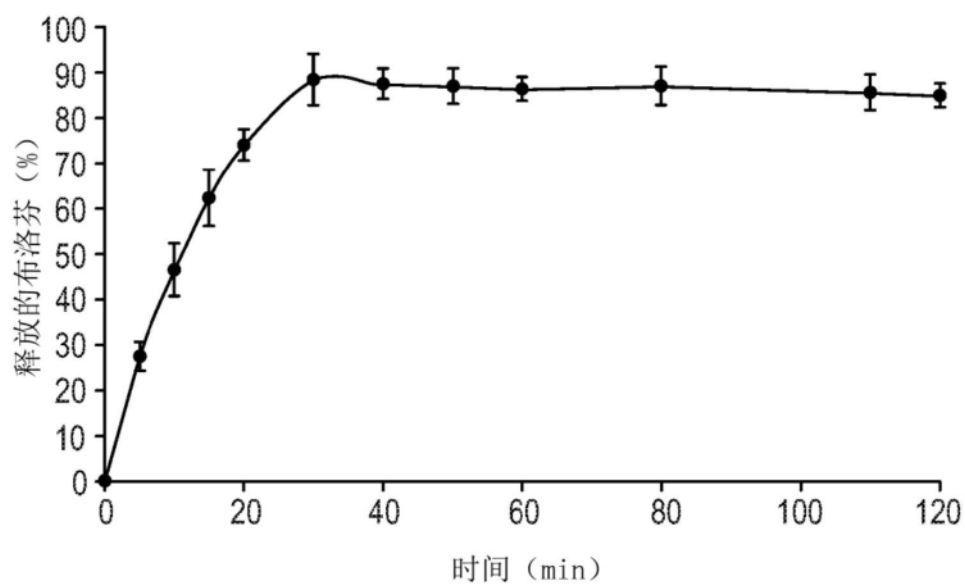


图13

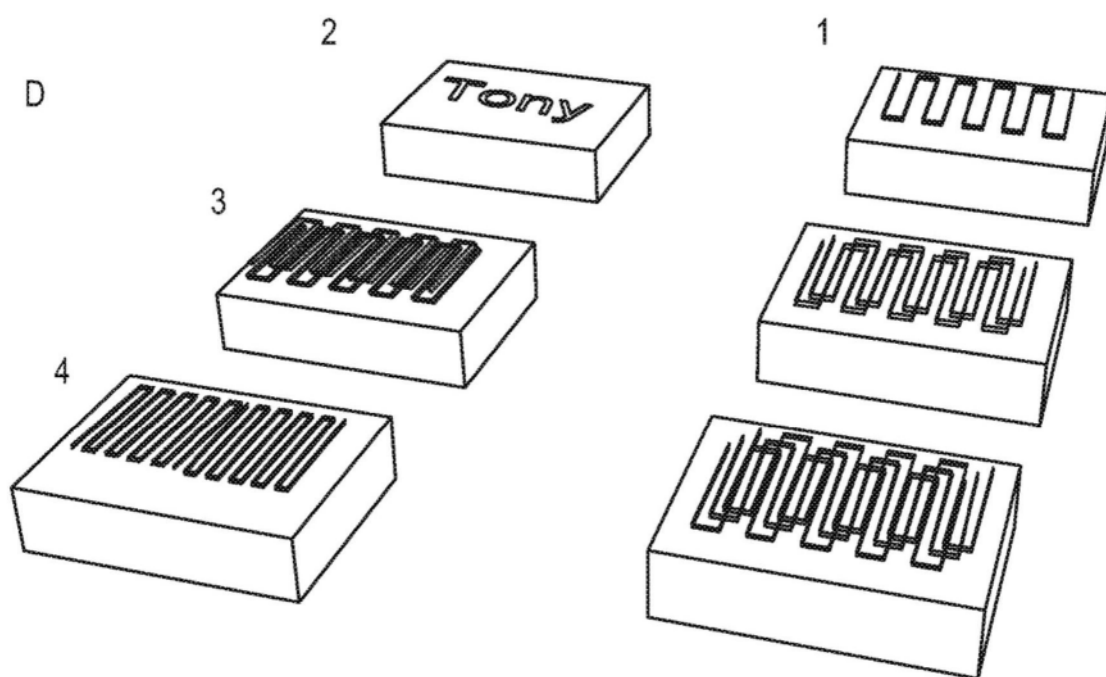


图14

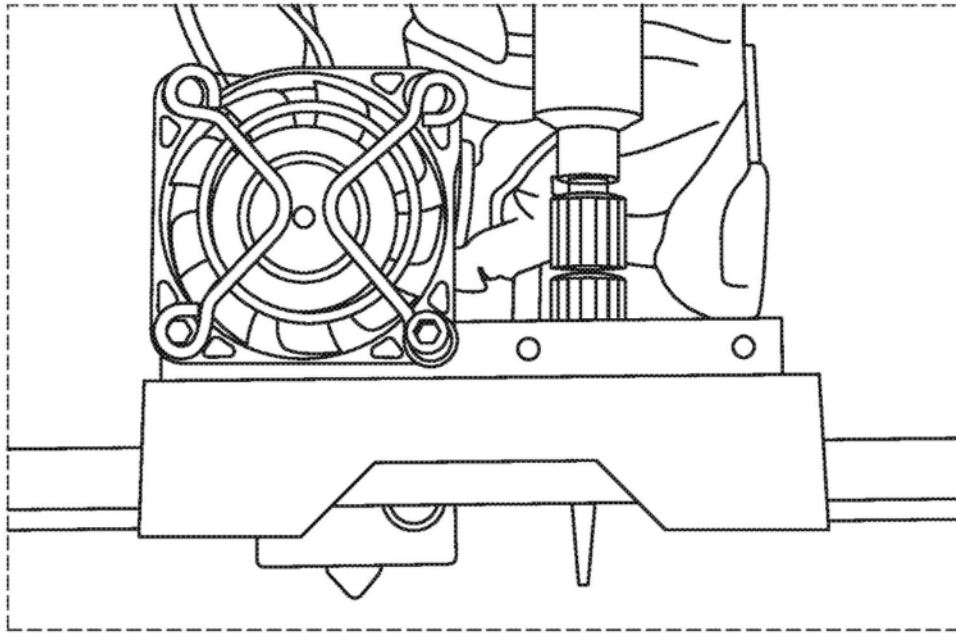


图15

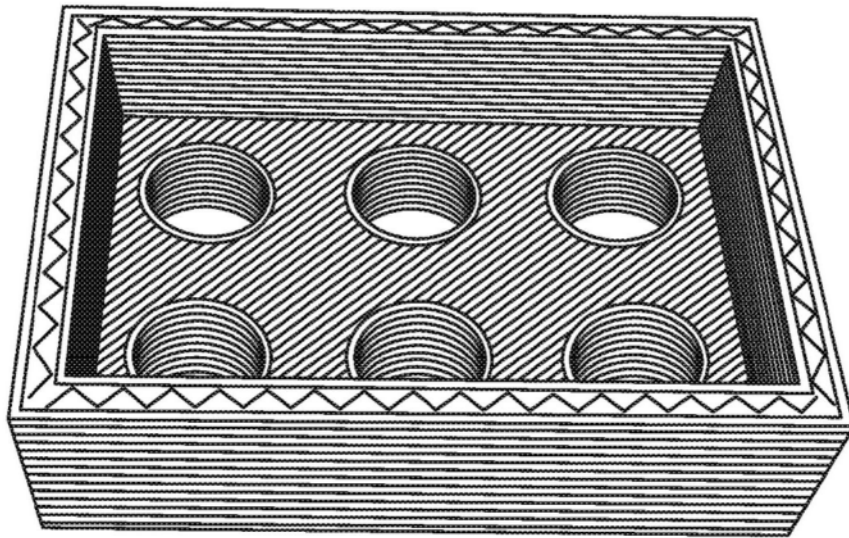


图16

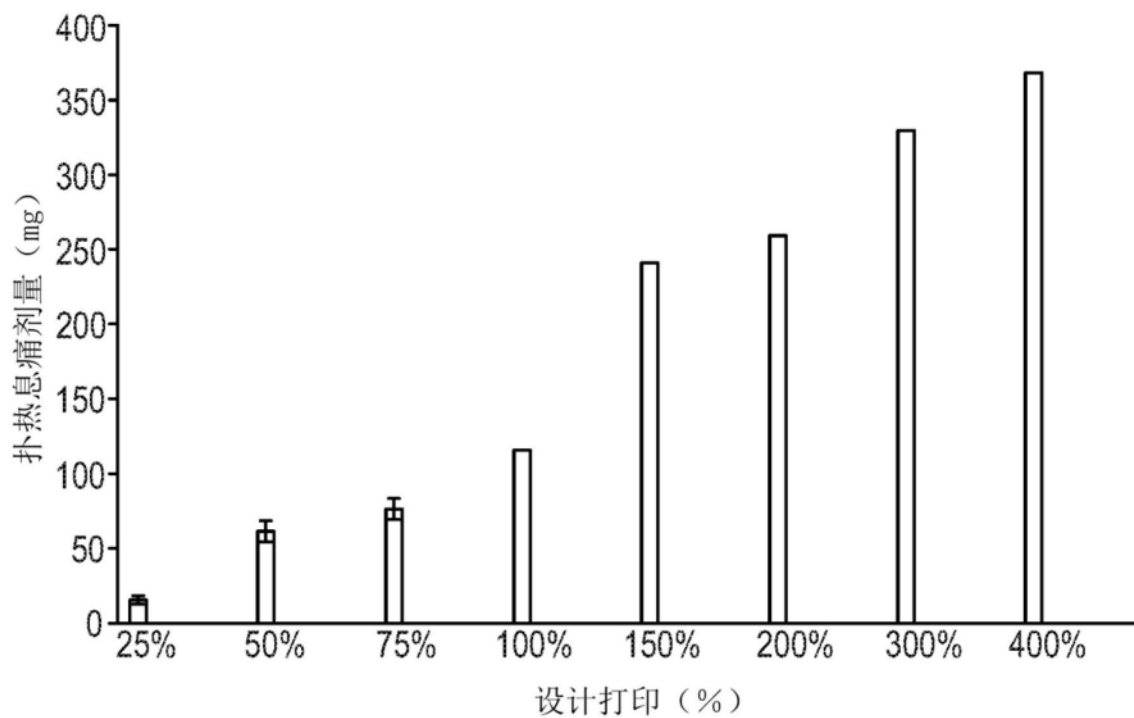


图17

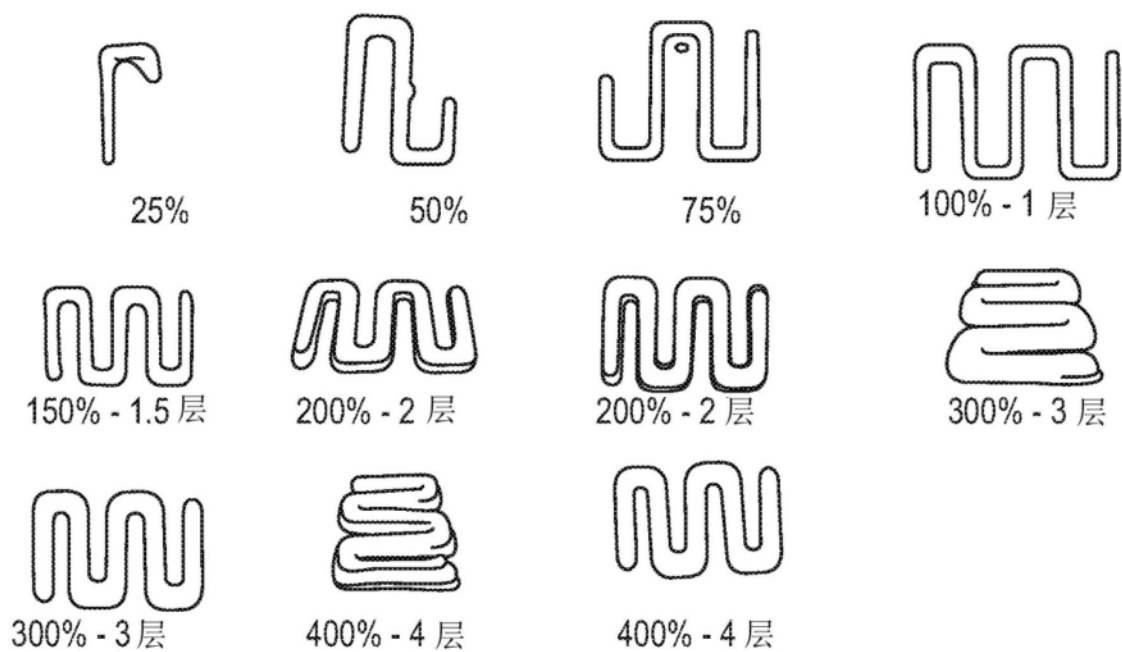


图18

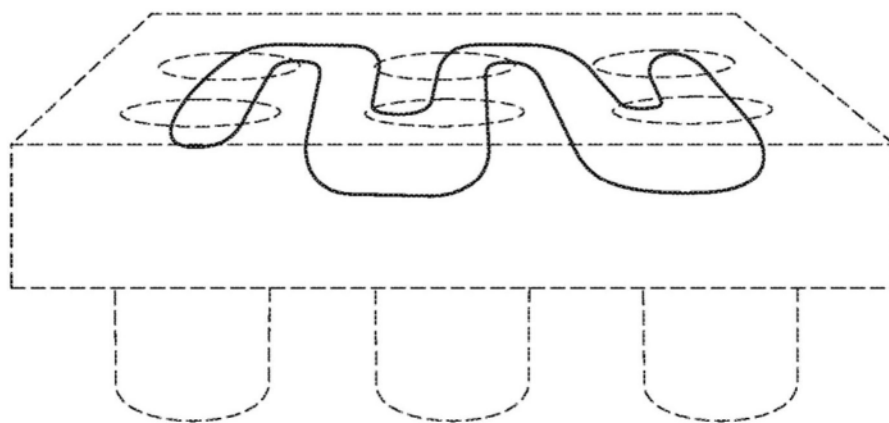


图19

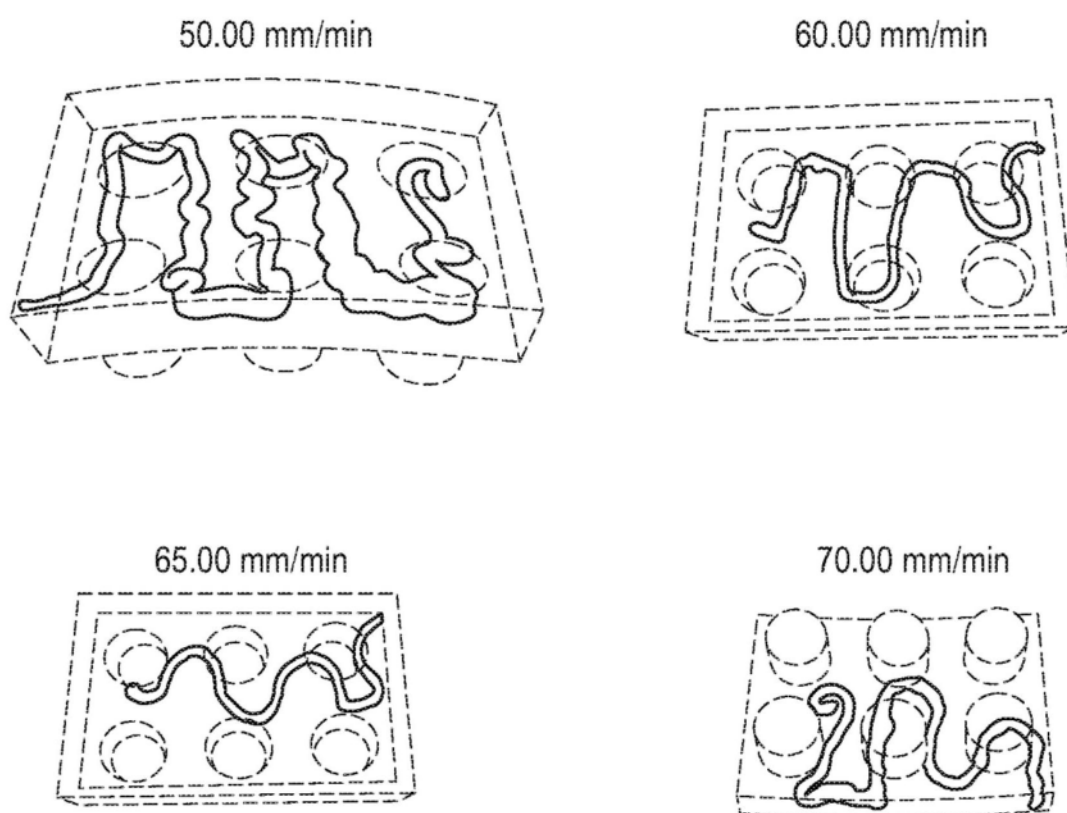


图20

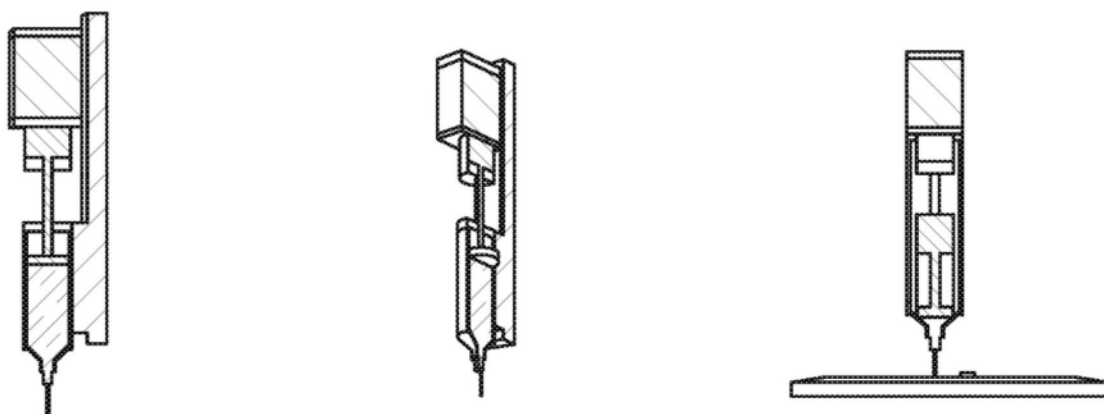
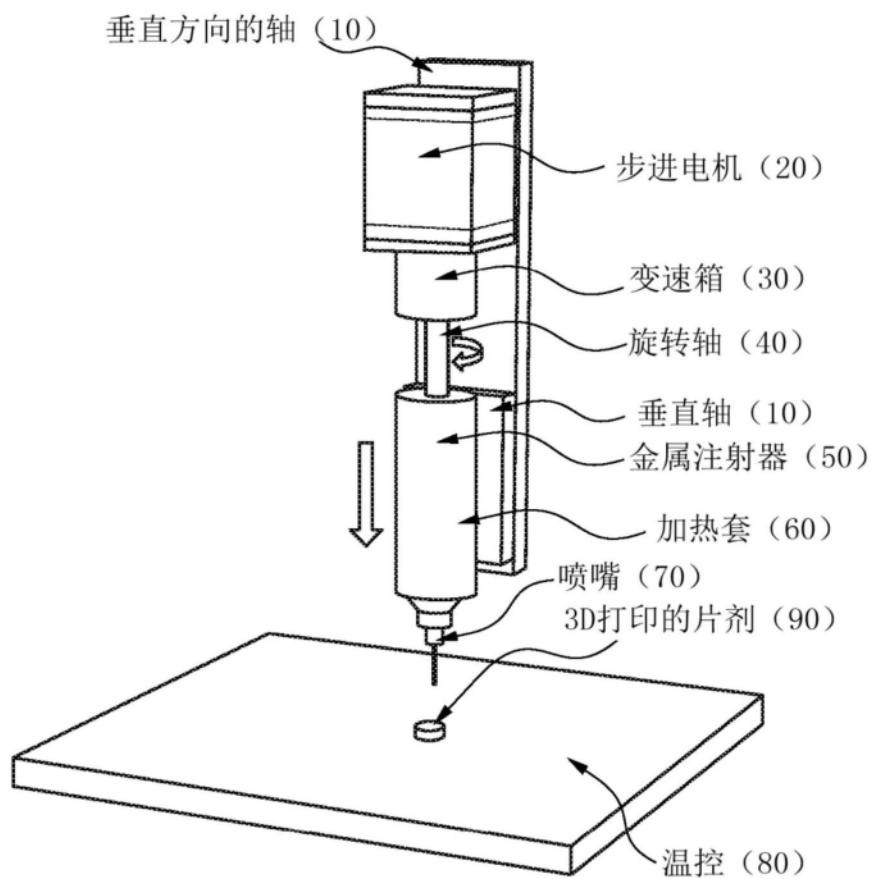


图21

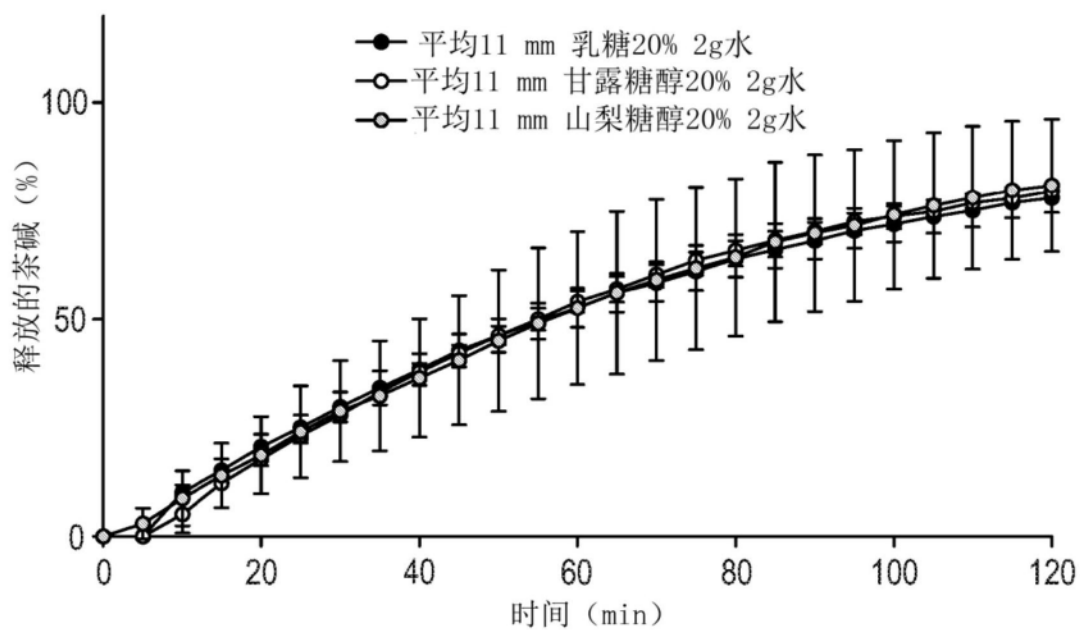


图22

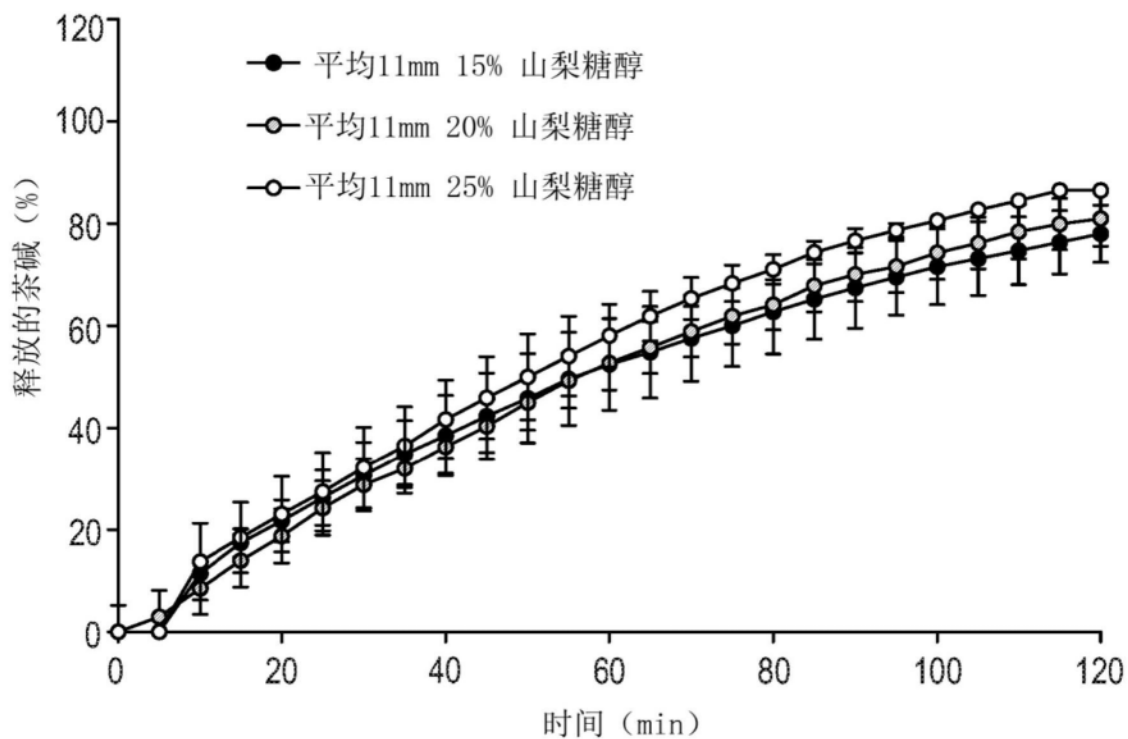


图23

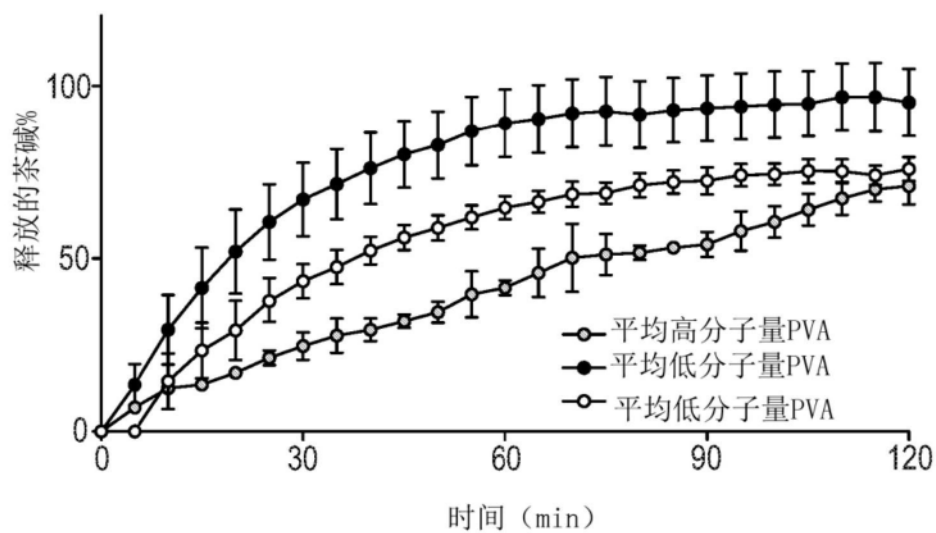


图24

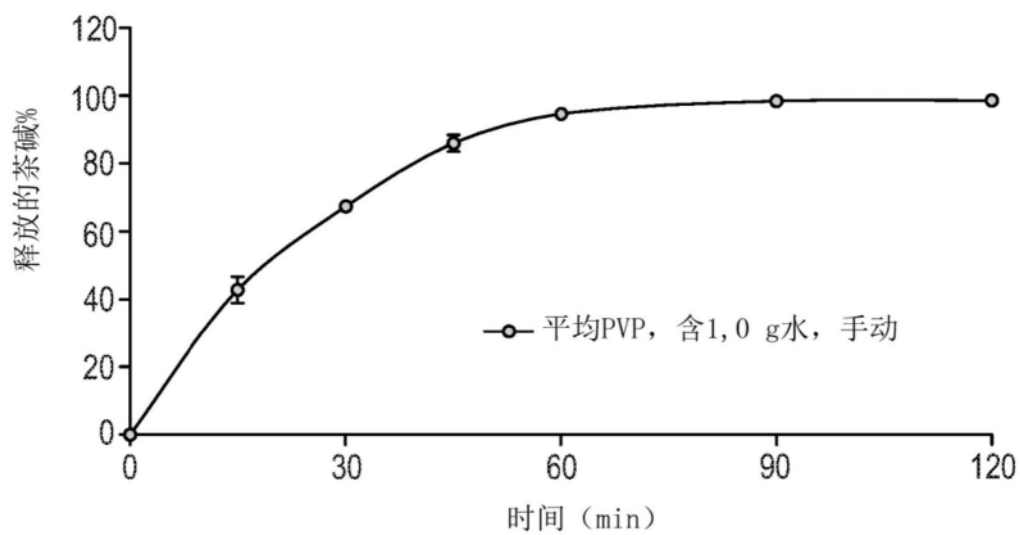


图25