



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 105050604 B

(45) 授权公告日 2021. 10. 26

| | |
|---|---|
| (21) 申请号 201480014727.3 | (72) 发明人 J·雅各布斯 K·卡普托 M·吉略特 K·J·苏尔茨鲍 T·G·韦斯特 |
| (22) 申请日 2014.03.14 | |
| (65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 105050604 A | (74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司 72002 代理人 黄歆 过晓东 |
| (43) 申请公布日 2015.11.11 | |
| (30) 优先权数据 61/791,726 2013.03.15 US | (51) Int.Cl. A61K 31/55 (2006.01) |
| (85) PCT国际申请进入国家阶段日 2015.09.14 | (56) 对比文件 W0 2006070406 A1,2006.07.06 W0 9836738 A1,1998.08.27 CN 101336105 A,2008.12.31 |
| (86) PCT国际申请的申请数据 PCT/US2014/028125 2014.03.14 | |
| (87) PCT国际申请的公布数据 W02014/143935 EN 2014.09.18 | 审查员 焦士勇 |
| (73) 专利权人 阿普雷奇亚制药有限责任公司 地址 美国俄亥俄州 | 权利要求书10页 说明书24页 附图3页 |

(54) 发明名称
奥卡西平的快速分散剂型

(57) 摘要
本发明提供奥卡西平的高剂量口分散剂型。奥卡西平的含药物颗粒包含在多孔结合基质内。所述剂型在唾液或水中于短于15秒的时间内分散,并且其具有足够的硬度以经受处理和存储。其可以用来治疗对奥卡西平或其衍生物治疗上应答的疾病或病症。

1. 一种快速分散的固体剂型,其包含多孔的未被压制的三维打印的结合基质,所述基质包含:

多个工程化的含药物团聚物,其具有平均、中值或中间尺寸,每个含药物团聚物包含第一等级的奥卡西平颗粒、第二等级的奥卡西平颗粒、至少一种第一崩解剂、至少一种表面活性剂和至少一种水溶性、含水流体可溶性、部分水溶性或部分含水流体可溶性第一粘合剂,所述第一等级的奥卡西平颗粒具有平均、中值或中间第一奥卡西平粒径,所述第二等级的奥卡西平颗粒具有平均、中值或中间第二奥卡西平粒径,所述第一粘合剂用于将所述含药物团聚物内的第一等级的奥卡西平颗粒和第二等级的奥卡西平颗粒粘合在一起;

至少一种第二崩解剂;以及

至少一种水溶性、含水流体可溶性、部分水溶性或部分含水流体可溶性第二粘合剂,所述第二粘合剂用于将所述基质内的含药物团聚物粘合在一起;

其中当置于15ml含水流体中时,所述剂型在15秒或更短的时间内分散;

所述含药物团聚物的平均、中值或中间尺寸与所述第一等级的奥卡西平颗粒的平均、中值或中间尺寸的比例为1:1-5:1;

所述含药物团聚物的平均、中值或中间尺寸与所述第二等级的奥卡西平颗粒的平均、中值或中间尺寸的比例为20:1-50:1;

在所述含药物团聚物内,所述第二等级的奥卡西平颗粒包含75-100% (重量) 的奥卡西平;

基于所述基质的重量,所述第一等级的奥卡西平颗粒和所述第二等级的奥卡西平颗粒的共同含量为35-60% (重量);

基于所述剂型的重量,所述至少一种表面活性剂的含量为0.5-7.0% (重量);

基于所述剂型的重量,所述至少一种第一粘合剂和所述至少一种第二粘合剂的共同含量为5-15% (重量);

基于所述剂型的重量,所述至少一种第一崩解剂和所述至少一种第二崩解剂的共同含量为10-30% (重量);

基于所述剂型的重量,所述含药物团聚物的含量为55-85% (重量);以及

所述含药物团聚物的平均、中值或中间尺寸为50-400微米,

其中所述第一崩解剂为粉状纤维素,

所述表面活性剂选自十二烷基硫酸钠、聚山梨酯或其组合,

所述第一粘合剂选自羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基-甲基纤维素、山梨醇、甘露醇、木糖醇、乳糖醇、赤藓醇、改性淀粉和阿拉伯半乳聚糖,

所述第二崩解剂为粉状纤维素,

所述第二粘合剂选自羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基-甲基纤维素、山梨醇、甘露醇、木糖醇、乳糖醇、赤藓醇、改性淀粉和阿拉伯半乳聚糖。

2. 权利要求1的快速分散的固体剂型,其中所述第一崩解剂为微晶纤维素、两个等级的微晶纤维素的组合、交联羧甲基纤维素或其组合。

3. 权利要求1的快速分散的固体剂型,其中所述第二崩解剂为微晶纤维素、交联羧甲基纤维素或其组合。

4. 权利要求1的快速分散的固体剂型,其中所述改性淀粉为预胶凝淀粉。

5. 一种快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其包含:

多个工程化的含药物团聚物,其具有平均、中值或中间尺寸,所述含药物团聚物包含:

第一等级的奥卡西平颗粒,所述第一等级的奥卡西平颗粒具有平均、中值或中间第一奥卡西平粒径;

第二等级的奥卡西平颗粒,所述第二等级的奥卡西平颗粒具有平均、中值或中间第二奥卡西平粒径;

至少一种水溶性、含水流体可溶性、部分水溶性或部分含水流体可溶性第一粘合剂,所述第一粘合剂用于将所述含药物团聚物内的第一等级的奥卡西平颗粒和第二等级的奥卡西平颗粒粘合在一起,

至少一种甜味剂,

至少一种第一崩解剂,

至少一种表面活性剂,

至少一种助流剂;

至少一种第二崩解剂;以及

至少一种水溶性、含水流体可溶性、部分水溶性或部分含水流体可溶性第二粘合剂,所述第二粘合剂用于将所述基质内的含药物团聚物粘合在一起;其中

所述基质在15ml体积的含水流体中于短于15秒的时间内分散;

基于所述基质的重量,所述第一等级的奥卡西平颗粒和所述第二等级的奥卡西平颗粒的共同含量为35-60% (重量);

所述含药物团聚物的平均、中值或中间尺寸与所述第一等级的奥卡西平颗粒的平均、中值或中间尺寸的比例为1:1-5:1;

所述含药物团聚物的平均、中值或中间尺寸与所述第二等级的奥卡西平颗粒的平均、中值或中间尺寸的比例为20:1-50:1;

基于所述含药物团聚物的重量,所述至少一种表面活性剂的含量至多为10% (重量);

基于所述含药物团聚物的重量,所述至少一种第一粘合剂的含量至多为10% (重量);

基于所述含药物团聚物的重量,所述至少一种第一崩解剂的含量至多为30% (重量);

基于所述基质的重量,所述含药物团聚物的含量为55-85% (重量);以及

所述含药物团聚物的平均、中值或中间尺寸为50-400微米,

其中所述第一粘合剂选自羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基-甲基纤维素、山梨醇、甘露醇、木糖醇、乳糖醇、赤藓醇、改性淀粉和阿拉伯半乳聚糖,

所述甜味剂选自甘草酸衍生物、三氯蔗糖及其组合,

所述第一崩解剂为粉状纤维素,

所述表面活性剂选自十二烷基硫酸钠、聚山梨酯或其组合,

所述助流剂为气相二氧化硅,

所述第二崩解剂为粉状纤维素,

所述第二粘合剂选自羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基-甲基纤维素、山梨醇、甘露醇、木糖醇、乳糖醇、赤藓醇、改性淀粉和阿拉伯半乳聚糖。

6. 权利要求5的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中所述第一崩解剂为微晶纤维素、两个等级的微晶纤维素的组合、交联羧甲基纤维素或其组合。

7. 权利要求5的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中所述第二崩解剂为微晶纤维素、交联羧甲基纤维素或其组合。

8. 权利要求5的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中所述改性淀粉为预胶凝淀粉。

9. 权利要求1-4中任一项所述的快速分散的固体剂型或权利要求5-8中任一项所述的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中:

a) 所述第一等级的奥卡西平颗粒或所述第二等级的奥卡西平颗粒中的至少一种具有双峰或多峰粒径分布;

b) 所述含药物团聚物具有单峰、双峰或多峰粒径分布;或

c) 上述一种或多种的组合。

10. 权利要求1-4中任一项所述的快速分散的固体剂型或权利要求5-8中任一项所述的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中:

a) 基于所述基质的重量,所述至少一种表面活性剂的含量为0.5-7.0% (重量);

b) 基于所述基质的重量,所述至少一种甜味剂的含量为0.01-2.0% (重量);

c) 基于所述基质的重量,所述至少一种第一粘合剂和所述至少一种第二粘合剂的共同含量为5-15% (重量);

d) 基于所述基质的重量,所述至少一种第一崩解剂和所述至少一种第二崩解剂的共同含量为10-30% (重量);和/或

e) 基于所述基质的重量,所述至少一种助流剂的含量至多为2% (重量)。

11. 权利要求1-4中任一项所述的快速分散的固体剂型或权利要求5-8中任一项所述的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中:

a) 所述基质的硬度为1千克力-7千克力;

b) 当置于15ml水或唾液中时,所述基质在10秒或更短的时间内分散;

c) 通过用于形成所述基质的打印流体将至少一种第二粘合剂引入所述基质;

d) 通过用于形成所述基质的松散粉末将所述至少一种第二粘合剂引入所述基质;

e) 所述基质包含150mg-600mg的奥卡西平;和/或

f) 所述基质包含10-40个三维打印的增量层。

12. 权利要求11的快速分散的固体剂型或快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中所述基质的硬度为1千克力-3千克力。

13. 权利要求1-4中任一项所述的快速分散的固体剂型或权利要求5-8中任一项所述的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中所述含药物团聚物还包含至少一种甜味剂和/或至少一种调味剂。

14. 权利要求1-4的快速分散的固体剂型或权利要求5-8的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中:

a) 基于所述基质的重量,所述含药物团聚物的含量为55-85% (重量);

b) 基于所述含药物团聚物的重量,所述第一等级的奥卡西平颗粒和所述第二等级的奥卡西平颗粒的共同含量为55-85% (重量);

c) 基于所述含药物团聚物的重量,所述第一崩解剂的含量为1-15% (重量);

d) 基于所述含药物团聚物的重量,所述第一粘合剂的含量为1-7% (重量);

- e) 基于所述含药物团聚物的重量,所述表面活性剂的含量为1-5% (重量);和/或
f) 所述含药物团聚物是通过湿法制粒制备的颗粒物。

15. 权利要求14的快速分散的固体剂型或快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中基于所述基质的重量,所述含药物团聚物的含量为60-80% (重量)。

16. 权利要求14的快速分散的固体剂型或快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中基于所述基质的重量,所述含药物团聚物的含量为65-70% (重量)。

17. 权利要求14的快速分散的固体剂型或快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中基于所述含药物团聚物的重量,所述第一等级的奥卡西平颗粒和所述第二等级的奥卡西平颗粒的共同含量为60-80% (重量)。

18. 权利要求14的快速分散的固体剂型或快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中基于所述含药物团聚物的重量,所述第一等级的奥卡西平颗粒和所述第二等级的奥卡西平颗粒的共同含量为65-70% (重量)。

19. 权利要求14的快速分散的固体剂型或快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中基于所述含药物团聚物的重量,所述第一崩解剂的含量为2-5% (重量)。

20. 权利要求14的快速分散的固体剂型或快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中基于所述含药物团聚物的重量,所述第一粘合剂的含量为2-5% (重量)。

21. 权利要求14的快速分散的固体剂型或快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中基于所述含药物团聚物的重量,所述表面活性剂的含量为1.4-4.2% (重量)。

22. 权利要求1-4中任一项所述的快速分散的固体剂型或权利要求5-8中任一项所述的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中所述基质包含150mg-1200mg的奥卡西平。

23. 权利要求1-4中任一项所述的快速分散的固体剂型或权利要求5-8中任一项所述的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中所述基质包含150mg、300mg、450mg、600mg、750mg、900mg、1050mg或1200mg的奥卡西平。

24. 权利要求1-4中任一项所述的快速分散的固体剂型,其中所述基质是通过三维打印方法制备的产物,所述方法使用以下组合物的打印流体、含药物团聚物和松散粉末:

打印流体

| | |
|-------|---------------|
| 水 | 80-95% (重量) |
| 甘油 | 0.5-20% (重量) |
| 醇 | 0.1-20% (重量) |
| 表面活性剂 | 0.01-10% (重量) |
| 甜味剂 | 0-10% (重量) |
| 粘合剂 | 0-10% (重量) |

奥卡西平含药物团聚物:

| | |
|--------|-----------------|
| 奥卡西平 | 55-75% (重量) |
| 第一崩解剂 | 15-45% (重量) |
| 第一粘合剂 | >0 并且 ≤10% (重量) |
| 表面活性剂 | >0 并且 ≤7% (重量) |
| 松散粉末: | |
| 含药物团聚物 | 55-65% (重量) |
| 第二崩解剂 | 2-15% (重量) |
| 第二粘合剂 | 20-45% (重量) |
| 助流剂 | 0.1-1.5% (重量)。 |

25. 权利要求24的快速分散的固体剂型,其中所述打印流体中水的含量为80-90% (重量)。

26. 权利要求24的快速分散的固体剂型,其中所述打印流体中甘油的含量为2-7% (重量)。

27. 权利要求24的快速分散的固体剂型,其中所述打印流体中醇的含量为1-10% (重量)。

28. 权利要求24的快速分散的固体剂型,其中所述打印流体中表面活性剂的含量为1-5% (重量)。

29. 权利要求24的快速分散的固体剂型,其中所述打印流体中甜味剂的含量为1-5% (重量)。

30. 权利要求24的快速分散的固体剂型,其中所述奥卡西平含药物团聚物中奥卡西平的含量为55-70% (重量)。

31. 权利要求24的快速分散的固体剂型,其中所述奥卡西平含药物团聚物中第一崩解剂的含量为30-40% (重量)。

32. 权利要求24的快速分散的固体剂型,其中所述奥卡西平含药物团聚物中第一粘合剂的含量为2-5% (重量)。

33. 权利要求24的快速分散的固体剂型,其中所述奥卡西平含药物团聚物中表面活性剂的含量为1-5% (重量)。

34. 权利要求24的快速分散的固体剂型,其中所述松散粉末中含药物团聚物的含量为55-65% (重量)。

35. 权利要求24的快速分散的固体剂型,其中所述松散粉末中第二崩解剂的含量为3-12% (重量)。

36. 权利要求24的快速分散的固体剂型,其中所述松散粉末中第二粘合剂的含量为20-35% (重量)。

37. 权利要求24的快速分散的固体剂型,其中所述松散粉末中助流剂的含量为0.2-0.7% (重量)。

38. 权利要求5-8中任一项所述的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中所述基质是通过三维打印方法制备的产物,所述方法使用以下组合物的打印流体、含药物团聚物和松散粉末:

| | |
|-------------|----------------|
| 打印流体 | |
| 水 | 80-95% (重量) |
| 甘油 | 0.5-20% (重量) |
| 醇 | 0.1-20% (重量) |
| 表面活性剂 | 0.01-10% (重量) |
| 甜味剂 | >0 并且≤5% (重量) |
| 粘合剂 | 0-10% (重量) |
| 奥卡西平含药物团聚物: | |
| 奥卡西平 | 55-75% (重量) |
| 第一崩解剂 | 15-45% (重量) |
| 第一粘合剂 | >0 并且≤10% (重量) |
| 表面活性剂 | >0 并且≤7% (重量) |
| 松散粉末: | |
| 含药物团聚物 | 55-65% (重量) |
| 第二崩解剂 | 2-15% (重量) |
| 第二粘合剂 | 20-45% (重量) |
| 助流剂 | 0.1-1.5% (重量)。 |

39. 权利要求38中的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中所述打印流体中水的含量为80-90% (重量)。

40. 权利要求38中的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中所述打印流体中甘油的含量为2-7% (重量)。

41. 权利要求38中的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中所述打印流体中醇的含量为1-10% (重量)。

42. 权利要求38中的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中所述打印流体中表面活性剂的含量为1-5% (重量)。

43. 权利要求38中的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中所述打印流体中甜味剂的含量为1-5% (重量)。

44. 权利要求38中的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中所述奥卡西平含药物团聚物中奥卡西平的含量为55-70% (重量)。

45. 权利要求38中的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中所述奥卡西平含药物团聚物中第一崩解剂的含量为30-40% (重量)。

46. 权利要求38中的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中所述奥卡西平含药物团聚物中第一粘合剂的含量为2-5% (重量)。

47. 权利要求38中的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中所述奥卡西平含药物团聚物中表面活性剂的含量为1-5% (重量)。

48. 权利要求38中的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中所述松散粉末中含药物团聚物的含量为55-65% (重量)。

49. 权利要求38中的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中所述松散粉末中第二崩解剂的含量为3-12% (重量)。

50. 权利要求38中的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中所述松散粉末中第二粘合剂的含量为20-35% (重量)。

51. 权利要求38中的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中所述松散粉末中助流剂的含量为0.2-0.7% (重量)。

52. 权利要求1-4中任一项所述的快速分散的固体剂型,其中所述基质具有以下组成:

| | |
|-------|----------------|
| 奥卡西平 | 30-40% (重量) |
| 总崩解剂 | 15-30% (重量) |
| 总粘合剂 | 30-55% (重量) |
| 助流剂 | 0-5% (重量) |
| 甘油 | >0 并且≤20% (重量) |
| 表面活性剂 | 0-5% (重量) |
| 甜味剂 | 0-5% (重量)。 |

53. 权利要求52的快速分散的固体剂型,其中所述奥卡西平的含量为35-45% (重量)。

54. 权利要求52的快速分散的固体剂型,其中所述总崩解剂的含量为15-25% (重量)。

55. 权利要求52的快速分散的固体剂型,其中所述总粘合剂的含量为30-50% (重量)。

56. 权利要求52的快速分散的固体剂型,其中所述助流剂的含量为>0-5% (重量)。

57. 权利要求52的快速分散的固体剂型,其中所述甘油的含量为>0-5% (重量)。

58. 权利要求52的快速分散的固体剂型,其中所述表面活性剂的含量为>0-5% (重量)。

59. 权利要求52的快速分散的固体剂型,其中所述甜味剂的含量为>0-5% (重量)。

60. 权利要求5-8中任一项所述的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中所述基质具有以下组成:

| | |
|-------|----------------|
| 奥卡西平 | 30-40% (重量) |
| 总崩解剂 | 15-30% (重量) |
| 总粘合剂 | 30-55% (重量) |
| 助流剂 | >0 并且≤5% (重量) |
| 甘油 | >0 并且≤20% (重量) |
| 表面活性剂 | 0-5% (重量) |
| 甜味剂 | >0 并且≤5% (重量)。 |

61. 权利要求60的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中所述奥卡西平的含量为35-45% (重量)。

62. 权利要求60的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中所述总崩解剂的含量为15-25% (重量)。

63. 权利要求60的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中所述总粘合剂的含量为30-50% (重量)。

64. 权利要求60的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中所述甘油的

含量为>0-5% (重量)。

65. 权利要求60的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中所述表面活性剂的含量为>0-5% (重量)。

66. 权利要求1-4中任一项所述的快速分散的固体剂型,其中所述剂型的形状为薄片、圆柱体、环形物、管状物、立方体、球状体、椭圆体或矩形盒。

67. 权利要求1-4中任一项所述的快速分散的固体剂型,其中所述剂型的形状为圆环。

68. 权利要求1-4中任一项所述的快速分散的固体剂型或权利要求5-8中任一项所述的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中:

所述水溶性、含水流体可溶性、部分水溶性或部分含水流体可溶性第一和第二粘合剂各自选自聚乙烯吡咯烷酮、甘露醇、羟丙基纤维素及其组合。

69. 权利要求1-4中任一项所述的快速分散的固体剂型或权利要求5-8中任一项所述的快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质在制备用于治疗对奥卡西平治疗上应答的疾病、疾病状况或病症的药物中的用途,其中在整个治疗期间向有此需要的个体每日给药所述药物1-3次。

70. 权利要求11的快速分散的固体剂型或快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中增量层的厚度为0.006英寸-0.014英寸。

71. 权利要求11的快速分散的固体剂型或快速分散的三维打印的多孔未经压制的结合基质,其中增量层的厚度为0.008英寸-0.012英寸。

72. 一种快速分散的固体基质,所述固体基质包含多孔的未被压制的三维打印的结合基质,其包含:

多个工程化的含药物团聚物,所述含药物团聚物包含奥卡西平的原始颗粒,至少一种第一崩解剂,至少一种表面活性剂以及至少一种水溶性、含水流体可溶性、部分水溶性或部分含水流体可溶性第一粘合剂,其中所述含药物团聚物具有平均、中值或中间尺寸,所述奥卡西平的原始颗粒具有平均、中值或中间奥卡西平粒径,所述第一粘合剂用于将所述含药物团聚物内的原始奥卡西平颗粒粘合在一起;

至少一种第二崩解剂;以及

至少一种水溶性、含水流体可溶性、部分水溶性或部分含水流体可溶性第二粘合剂,所述第二粘合剂用于将所述基质内的含药物团聚物粘合在一起;其中,

所述基质的硬度为1-7千克力;

所述含药物团聚物的平均、中值或中间尺寸与所述原始奥卡西平颗粒的平均、中值或中间尺寸的比例为>1:1-200:1;

基于所述含药物团聚物的重量,所述至少一种表面活性剂的含量至多为10% (重量);

基于所述含药物团聚物的重量,所述至少一种第一粘合剂的含量至多为10% (重量);

基于所述含药物团聚物的重量,所述至少一种第一崩解剂的含量至多为30% (重量);

基于所述基质的重量,所述含药物团聚物的含量为55-85% (重量);以及

所述含药物团聚物的平均、中值或中间尺寸为50-400微米,

其中所述第一崩解剂为粉状纤维素,

所述表面活性剂选自十二烷基硫酸钠、聚山梨酯或其组合,

所述第一粘合剂选自羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基-甲基纤

纤维素、山梨醇、甘露醇、木糖醇、乳糖醇、赤藓醇、改性淀粉和阿拉伯半乳聚糖，

所述第二崩解剂为粉状纤维素，

所述第二粘合剂选自羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基-甲基纤维素、山梨醇、甘露醇、木糖醇、乳糖醇、赤藓醇、改性淀粉和阿拉伯半乳聚糖。

73. 权利要求72的基质，其中所述第一崩解剂为微晶纤维素、两个等级的微晶纤维素的组合、交联羧甲基纤维素或其组合。

74. 权利要求72的基质，其中所述第二崩解剂为微晶纤维素、交联羧甲基纤维素或其组合。

75. 权利要求72的基质，其中所述改性淀粉为预胶凝淀粉。

76. 权利要求72-75中任一项所述的基质，其中当置于15ml的含水流体中时，所述基质在15秒或更短的时间内分散。

77. 权利要求72-75中任一项所述的基质，其中90%-100%的所述原始奥卡西平颗粒的平均粒径为<10微米，并且所述含药物团聚物的平均、中值或中间尺寸与所述原始奥卡西平颗粒的平均、中值或中间尺寸的比例为10:1-200:1。

78. 权利要求72-75中任一项所述的基质，其中所述原始奥卡西平颗粒的尺寸分布使得不多于20%的原始奥卡西平颗粒的尺寸为<32微米，40-70%的原始奥卡西平颗粒的尺寸为<63微米，70-95%的原始奥卡西平颗粒的尺寸为<125微米，100%的原始奥卡西平颗粒的尺寸为<250微米，并且

所述含药物团聚物的平均、中值或中间尺寸与所述原始奥卡西平颗粒的平均、中值或中间尺寸的比例为>1:1-10:1。

79. 权利要求72-75中任一项所述的基质，其中所述原始奥卡西平颗粒的平均、中值或中间尺寸为1微米-90微米。

80. 权利要求72-75中任一项所述的基质，其中所述原始奥卡西平颗粒的平均、中值或中间尺寸为1微米-75微米。

81. 权利要求72-75中任一项所述的基质，其中所述原始奥卡西平颗粒的平均、中值或中间尺寸为1微米-50微米。

82. 权利要求72-75中任一项所述的基质，其中所述原始奥卡西平颗粒的平均、中值或中间尺寸为1微米-30微米。

83. 权利要求72-75中任一项所述的基质，其中所述原始奥卡西平颗粒的平均、中值或中间尺寸为1微米-15微米。

84. 权利要求72-75中任一项所述的基质，其中所述原始奥卡西平颗粒的平均、中值或中间尺寸为1微米-10微米。

85. 权利要求72-75中任一项所述的基质，其中所述原始奥卡西平颗粒的平均、中值或中间尺寸为2微米-14微米。

86. 权利要求72-75中任一项所述的基质，其中所述原始奥卡西平颗粒的平均、中值或中间尺寸为10微米-80微米。

87. 权利要求72-75中任一项所述的基质，其中所述原始奥卡西平颗粒的平均、中值或中间尺寸为20微米-70微米。

88. 权利要求72-75中任一项所述的基质，其中所述原始奥卡西平颗粒的平均、中值或

中间尺寸为20微米-60微米。

89. 权利要求72-75中任一项所述的基质,其中所述原始奥卡西平颗粒的平均、中值或中间尺寸为30微米-50微米。

90. 权利要求72-75中任一项所述的基质,其中所述含药物团聚物的平均、中值或中间尺寸为50微米-300微米。

91. 权利要求72-75中任一项所述的基质,其中所述含药物团聚物的平均、中值或中间尺寸为50微米-250微米。

92. 权利要求72-75中任一项所述的基质,其中所述含药物团聚物的平均、中值或中间尺寸为60微米-250微米。

93. 权利要求72-75中任一项所述的基质,其中所述含药物团聚物的平均、中值或中间尺寸为60微米-100微米。

94. 权利要求72-75中任一项所述的基质,其中所述含药物团聚物的平均、中值或中间尺寸为75微米-250微米。

奥卡西平的快速分散剂型

技术领域

[0001] 本发明涉及一种奥卡西平(oxcarbazepine)的快速分散(口分散)的固体口服剂型。特别地,当置于个体的口中时,所述剂型在小于约10秒的时间段内分散。本发明还涉及所述剂型用于治疗对奥卡西平或其衍生物治疗上应答的疾病、病症或疾病状况的使用方法。本发明还提供一种用于制备所述剂型的方法。

背景技术

[0002] 包含奥卡西平(OXC;10,11-二氢-10-氧代-5H-二苯并[b,f]氮杂萘-5-羧酰胺;公开于U.S.2004-0044200A1、U.S.3,642,775和U.S.3,716,640)的固体口服剂型是已知的(FDA Electronic Orange Book)。OXC在碱性/碱条件下易水解。奥卡西平为前药,其快速还原为活性代谢物10-单羟基代谢物衍生物(MHD)。

[0003] OXC为抗癫痫药,作为成人中治疗部分发作的单一治疗或辅助治疗,作为患有癫痫的4岁及以上儿童中治疗部分发作的单一治疗,以及作为患有癫痫的2岁及以上儿童中的辅助治疗。

[0004] OXC是疏水性且难溶于水的,并且在作为固体口服剂型给药时必须以非常小的粒径存在,以便提供药物的充分吸收。U.S.7,037,525指出奥卡西平具有这样的粒径:40微米筛上的最大残留物少于或等于5%,并且中值粒径为约2-12微米、或4-10微米或6-8微米。EP 2,010,499 A1公开了具有以下粒径分布的奥卡西平,其具有约15微米-约30微米的D[v,0.5]值以及小于或等于90微米的D[v,0.9]值。U.S.8,119,148公开了OXC,其中大于40微米(μm)的颗粒的量限于最大5重量%,并且说明通过Fraunhofer衍射的中值粒径在4-10 μm 内。EP 2,077,822公开了中值粒径为4-10 μm 的OXC。PCT公开WO 2007-007182公开了中值粒径在15-30 μm 范围内的OXC,并且其中组合物不含湿润剂。PCT公开WO 2006-046105公开了中值粒径在15-30 μm 范围内的OXC,并且其中组合物不含湿润剂。PCT公开WO 2002-094774公开了中值粒径为约20 μm 至约50 μm 的OXC,其在45 μm 至多达100 μm 筛上的最大残留物为约10%,并且其中存在湿润剂。印度申请号1186/MUM/2004公开了包含奥卡西平和辅助药物溶解的葡甲胺的药物组合物,其中奥卡西平具有不小于50 μm 或约80-140 μm 的粒径。EP 2,146,699 A1公开了包含奥卡西平的剂型,所述奥卡西平具有约2 μm 或更小的中值粒径。

[0005] OXC根据每天两次方案(BID)以300-2400mg/天的剂量口服剂量给药用于治疗癫痫。当单位剂量包含150-1200mg的OXC时,年幼和年长患者通常难以吞咽包含如此之高剂量的固体口服剂型,特别是由于已知剂型中包含的大量赋形剂。吞咽困难导致较差的患者依从性。解决这一问题的尝试使得开发口服液体制剂。然而,这样的剂型仍然存在稳定性、污染和不精确的剂量给药问题。

[0006] 考虑到每片要求的高剂量的OXC,难以配制快速分散固体口服剂型,其具有适合于存储和操作的足够硬度和脆性,同时提供足够小而易于吞咽的剂型。

[0007] 口分散剂型在口中的最少量唾液或水中分散或崩解。这样的剂型容易吞咽,能够精确地剂量给药并且治疗作用起效快。Fu et al.的U.S.7,749,533公开的剂型包含颗粒,

其含有药物、多孔塑性物质、水渗透增强剂、粘合剂和药物。颗粒必须进行压制以产生剂型。Gregory et al.的U.S.4,371,516和U.S.5,738,875公开了冷冻干燥剂型。Wehling et al.的U.S.5,178,878公开了软压制口分散剂型。不溶性微粒的泡腾剂型和快速释放包衣描述于U.S.5,578,322和5,607,697。冷冻干燥泡沫和液体描述于U.S.4,642,903和U.S.5,631,023。熔纺剂型描述于U.S.4,855,326、5,380,473和5,518,730。U.S.20070218129公开了速释可分散和口分散固体药物组合物,其具有分散入水时大小小于710 μ m的颗粒的形式,其中所述制剂通过湿法制粒来制备,但是崩解时间为53-60秒。

[0008] U.S.6,471,992、U.S.2012-0207929和U.S.2003-0133975公开了三维打印的快速分散剂型。即使如此,也没有提及包含OXC的口分散三维打印剂型。无法推理预测含有大量OXC的三维打印剂型可以制备为在最小量的含水流体中于10秒或更短或者5秒或更短的时间内分散,同时保留足够的硬度以保证处理和存储。

[0009] 已公开或建议非常少的包含OXC的口分散剂型。Lee的U.S.8,127,516和U.S.20120110957建议薄膜包衣片剂或薄膜包衣粉末填充剂(fill)。Houghton的U.S.8,012,505和U.S.20040228919建议冷冻干燥的未压制的快速分散固体剂型。Murray的U.S.6,709,669和U.S.6,509,040以及Green的U.S.20040076666建议冷冻干燥的未压制的快速分散固体剂型,其具有鱼明胶作为载体。Pilgaonkar的U.S.20080312168公开了在水中于3分钟内分散的可分散的压制的片剂。所述片剂包含奥卡西平、共聚维酮(Kollidon VA 64)、微晶纤维素(Avicel PH 102)、羟乙酸淀粉钠(Primojel)、聚乙烯聚吡咯烷酮(Kollidon CL)、羟丙基甲基纤维素(Methocel K100 LV)、羟乙基纤维素(Natrosol HHX)、Aerosil、滑石和硬脂酸镁。

[0010] 应当有利地提供快速分散的固体口服剂型,其包含高浓度的OXC,并且表现出低脆性和足够的硬度以经受存储和处理,同时表现出非常快的崩解速率和可接受的味道;然而现有技术中并没有建议这样的合适剂型。特别地,尚未建议这样的三维打印的剂型。

发明内容

[0011] 本发明意图克服现有技术中存在的一些或所有不足。如文本所述,本发明提供一种口分散固体剂型,其包含奥卡西平作为主要或唯一活性成分,其中所述剂型包含结合基质,所述基质在约10ml或更少体积的水或唾液中,于约15秒(sec)或更短的时间内分散。所述基质在给药的个体的口中分散,从而促进吞咽和给药。

[0012] 本发明人发现难以制备三维打印的快速分散剂型,其包含高重量百分比或大量的小粒径的OXC,并且表现出足够的硬度、可接受的表面质地和非常快速的分散/崩解。制备自包含大量(百分比)的小原始(native)颗粒的OXC的松散粉末(bulk powder)的剂型表现不佳;但是,OXC仍然必须以非常小的粒径形式(如上文讨论的)包含在剂型中,以便确保在给药个体中充分吸收。

[0013] 为了解决这一问题,本发明人发现必须增加松散粉末中OXC的“有效粒径”而不增加药物的“实际粒径”。这样做允许给药OXC,其实际粒径适合吸收,并且有效粒径适合用于3DP口分散剂型的松散粉末。通过在松散粉末中的“含药物颗粒”中包含OXC的小“原始颗粒”来增加“有效粒径”,从而包含药物的颗粒的大小大于OXC的原始颗粒。

[0014] 在一些方面,本发明提供一种快速分散(即口分散)剂型及其给药,用于治疗对奥

卡西平治疗上应答的疾病、疾病状况或病症。所述快速分散固体剂型包含多孔三维打印结合的口分散基质,所述基质包含OXC的含药物颗粒和松散材料(bulk material),所述松散材料包含至少一种崩解剂、至少一种表面活性剂和至少一种粘合剂。所述松散材料还可以包含至少一种助流剂、至少一种甜味剂和/或至少一种调味剂。

[0015] 所述基质通过将打印流体沉积在粉末上形成,其中所述粉末的颗粒由粘合剂结合。所述基质是多孔的,具有限定的整体体密度、含水流体中的崩解(分散)时间、含水流体中的溶解时间以及水分含量。所述基质提供足够的硬度、低脆性和小体积的含水液体中非常快速的分散时间的平衡。

[0016] 在一些实施方案中,OXC以晶体形式存在。涵盖其所有的多晶型物。OXC或任何其他材料的结晶性可以通过差示扫描量热(DSC)确定以确定无定形材料的存在。在一些实施方案中,OXC以松散粉末或基质中的无定形形式存在。

[0017] 本发明还提供一种口分散剂型,其包含三维打印的基质,所述基质包含结合的甜味剂、粘合剂、崩解剂、表面活性剂和OXC的含药物颗粒,其中所述粘合剂结合所述基质。OXC本身一般不结合所述基质。在三维打印过程中打印流体不大量溶解OXC。

[0018] 本发明的一方面提供一种口分散的三维打印基质,其包含:OXC、至少一种甜味剂、至少一种粘合剂、至少一种崩解剂、至少一种表面活性剂和至少一种助流剂;其中所述基质包含由粘合剂结合的颗粒;所述基质是多孔的且未被压制;所述基质在15ml体积的含水流体中于小于15秒的时间内分散;OXC包含在含药物颗粒中,所述含药物颗粒包含小颗粒的OXC和至少一种药学赋形剂作为载体;并且基于所述基质的总重量,所述基质中的OXC含量为35-60重量%。

[0019] 本发明的一些实施方案包括这样的实施方案,其中:a)基于所述剂型的最终重量,所述至少一种表面活性剂以0.5-7.0重量%的量存在;b)基于所述剂型的最终重量,所述至少一种甜味剂以0.01-2.0%的量存在;c)基于所述剂型的最终重量,所述至少一种粘合剂以5-15%的量存在;d)基于所述剂型的最终重量,所述至少一种崩解剂以10-30%的量存在;和/或e)基于所述剂型的最终重量,所述至少一种助流剂以0-2%的量存在。

[0020] 本发明的一些实施方案包括这样的实施方案,其中:a)所述基质的硬度为约1-约7千克力(kp)、约1-约3kp;b)当置于15ml水或唾液中的时,所述基质在10秒或更短的时间内分散;c)通过用于形成所述基质的打印流体将粘合剂引入所述基质;d)通过用于形成所述基质的松散粉末将粘合剂引入所述基质;e)所述基质包含约150mg-约600mg的OXC;f)所述基质包含10-40个打印的增量层;g)增量层的厚度(高度)为0.006-0.014英寸或0.008-0.012英寸;h)所述基质是多孔的且未被压制。

[0021] 所述含药物颗粒包含OXC以及至少一种、至少两种、至少三种、至少四种或至少五种药学赋形剂。在一些实施方案中,所述含药物颗粒包含OXC、至少一种粘合剂、至少一种表面活性剂和至少一种崩解剂。所述含药物颗粒还可以包含甜味剂和/或调味剂。在一些实施方案中,所述含药物颗粒包含OXC、至少两种粘合剂、至少一种表面活性剂和至少一种崩解剂。

[0022] 本发明的一些实施方案包括这样的实施方案,其中:a)基于最终剂型中基质的总重量,所述基质中含药物颗粒的含量一般为55-85重量%、60-80重量%或65-70重量%;b)所述含药物颗粒包含崩解剂、粘合剂、表面活性剂和OXC的原始颗粒;c)基于所述含药物颗

粒的最终重量,所述含药物颗粒中OXC的原始颗粒的含量为55-85重量%、60-80重量%或65-70重量%;d) 基于所述含药物颗粒的最终重量,所述含药物颗粒中崩解剂的含量为0-30重量%、1-15重量%或2-5重量%;e) 基于所述含药物颗粒的最终重量,所述含药物颗粒中粘合剂的含量为0-10重量%、1-7重量%或2-5重量%;f) 基于所述含药物颗粒的最终重量,所述含药物颗粒中表面活性剂的含量为0-10重量%、1-5重量%或1.4-4.2重量%;g) 所述含药物颗粒是通过湿法制粒制备的。

[0023] 所述含药物颗粒的平均、中间或中值粒径为约50-约400微米、约50-约300微米、约50-约250微米、约60-约250微米、约60-约100微米或约75-约250微米。

[0024] 在一些实施方案中,OXC原始颗粒的平均、中间或中值粒径为约1-约90微米、约1-约75微米、约1-约50微米、约1-约30微米、约1-约15微米、约1-约10微米、约2-约14微米、约10-约80微米、约20-约70微米、约20-约60微米或约30-约50微米。在一些实施方案中,OXC原始颗粒的粒径分布为小于约100微米的Dv90、小于约90微米的Dv90、小于约75微米的Dv90、小于约50微米的Dv90,和/或具有小于约75微米的Dv50、小于约50微米的Dv50、小于约40微米的Dv50、小于约30微米的Dv50、小于约20微米的Dv50、小于约10微米的Dv50、小于约5微米的Dv50、约1-约40微米的Dv50、约1-约30微米的Dv50、约1-约20微米的Dv50、约5-约15微米的Dv50和/或具有小于约30微米的Dv10、小于约20微米的Dv10、小于约10微米的Dv10、小于约5微米的Dv10、小于约1微米的Dv10。涵盖这些Dv10、Dv50和Dv90值和范围的所有组合。原始粒径分布和/或有效粒径分布可以是单峰(modal)、双峰或多峰的。OXC可以作为两种或更多种不同原始药物粉末的混合物存在,所述不同原始药物粉末各自具有其自身的原始粒径分布和/或制备方法。所述含药物颗粒可以作为两种或更多种不同粉末的混合物存在,所述不同粉末各自具有其自身的有效粒径分布和/或制备方法。在一些实施方案中,OXC包含研磨的第一形式和微粒化的第二形式。第一形式的量可以为0-25重量%、10-15重量%或13-15重量%,而第二形式的量可以为100-75重量%、90-85重量%或97-85重量%。

[0025] 本发明的一些实施方案包括这样的实施方案,其中所述基质包含约150-约1200mg、约150mg、约300mg、约450mg、约600mg、约750mg、约900mg、约1050mg或约1200的OXC。

[0026] 所述基质在少量的含水流体中快速分散(崩解)。本发明的一些实施方案包括这样的实施方案,其中当置于少量的含水流体中时,所述基质在约30秒或更短、约20秒或更短、约15秒或更短、约10秒或更短或者约5秒或更短的时间内分散。在一些实施方案中,崩解时间根据USP<701>确定。

[0027] 本发明提供一种治疗对OXC治疗上应答的疾病或病症的方法。所述方法包括在治疗持续的数天、数周或数月内向有此需要的个体每日给药一种、两种或三种本发明的剂型,从而减少或消除所述疾病或病症的一种或多种症状。在一些实施方案中,3DP剂型包含约150-约1200mg或约150-约600mg的剂量,在治疗时间段内每天给药两次。

[0028] 本发明还提供一种制备口分散剂型的方法。所述方法包括通过形成粉末的增量层和在每个增量层上沉积打印流体以将崩解剂、粘合剂、表面活性剂、助流剂、甜味剂和OXC的含药物颗粒结合入快速口分散的未被压制的多孔基质来形成如本文所述的未被压制的多孔基质。

[0029] 本发明包括本文公开的方面、实施方案和子分实施方案的所有组合。

附图说明

[0030] 以下附图构成本说明书的一部分并描述所要求保护的发明的示例性实施方案。参考这些附图和本文的描述,技术人员能够实施本发明而无需过度实验。

[0031] 图1示出由三维打印的基质制成的口分散剂型的剖面正视图,所述基质包含结合松散材料的顺序形成的增量层。

[0032] 图2示出由三维打印的基质制成的口分散剂型的替代实施方案的剖面正视图。

[0033] 图3A-3E示出各种不同的打印模式,其可以用于将打印流体施用于粉末的增量层。

[0034] 图4A示出由三维打印的基质制成的口分散剂型的替代实施方案的剖面正视图。

[0035] 图4B示出图4A的剂型的透视图。

具体实施方式

[0036] 如本文所用并且除非另外指明,术语奥卡西平(OCX)指未衍生(10,11-二氢-10-氧代-5H-二苯并[b,f]氮杂草-5-羧酰胺)或衍生形式的药物。奥卡西平可获得自Jubilant Life Sciences(Nanjangug,Mysore,Karnataka,India)、CTX Life Sciences Pvt.Ltd.(Sachin,Surat,Gujarat,India)、Trifarma S.p.A(Milano,Italy)和Fabrica Italiana Sintetici S.p.A(Montecchio Maggiore-Vicenza,Italy)。OCX可以晶体或无定形形式存在。最近已认识奥卡西平的多晶型物(例如,在J.Pharm Sci 99(2)2010:794-803中),并且将其考虑在术语奥卡西平的范围內。

[0037] 如本文所用,术语“原始颗粒”指没有任何其他添加组分的化合物的颗粒,即OCX的原始颗粒是包含OCX的颗粒,其中所述颗粒不含任何添加的赋形剂。“含药物颗粒”指包含“OCX的原始颗粒”以及一种或多种赋形剂的预制颗粒。含药物颗粒的大小必然比原始颗粒大。含药物颗粒可以是颗粒状物、珠、小球或其他工程化的颗粒或团聚物,除了掺入较小的主要药物颗粒本身,还可以经受用于流动和转移的常规粉末操作。

[0038] 如本文所用并且除非另外指明,“粒径”和“实际粒径”指没有任何其他添加组分的化合物的粒径,即OCX的原始颗粒的粒径,或者指含药物颗粒的粒径。

[0039] 本发明提供一种快速口分散的剂型,其包含含药物颗粒,所述含药物颗粒包含OCX以及一种或多种药学赋形剂。所述剂型包含由粘合剂结合的颗粒的未被压制的基质。所述基质包含含药物颗粒、崩解剂、粘合剂、表面活性剂、助流剂、甜味剂和甘油。所述基质是多孔的,并且当置于少量水中时在少于20秒的时间内分散。

[0040] 通过直接将OCX与其他赋形剂混合以形成用于打印的粉末材料来评价OCX的粒径对3DP口分散剂型的特征的影响。经确定,具有非常小粒径的批次,例如平均粒径>10微米,产生具有不可接受的粗糙表面和很差(不可接受地低)硬度的剂型。具有大平均粒径如40-50微米的批次产生较好的表面质地和硬度;但是,这些颗粒基本上比口服给药期望的大。

[0041] 利用小粒径OCX、崩解剂、粘合剂和助流剂制备本发明的OCX的含药物颗粒。通过实施例1的湿法制粒制备本发明的颗粒。湿法制粒可以在低剪切混合器如行星式混合器或高剪切混合器如GMX混合器中进行。通过干法制粒用碾压制备比较含药物颗粒。

[0042] 有效粒径比原始药物粒径的比例会根据各自的中间、中值、平均或D50粒径分布变化:原始粒径越小且有效粒径越大,则比例越大,反之亦然。例如,如果平均原始粒径是这样的:90%-100%的药物为<10微米,则有效粒径比原始粒径的比例可以为10:1-200:1。同样

地,如果平均原始粒径是这样的:NMT 20%的药物为<32微米,40-70%的药物为<63微米,70-95%的药物为<125微米,以及100%的药物为<250微米,则有效粒径比原始粒径的比例可以为>1:1-约10:1。因此,比例可以在>1:1-约200:1、或2:1-100:1、或3:1-50:1的范围内。考虑使用超过一种等级的原始药物,其可以包含一种或多种原始粒径分布。在具有超过一种等级的原始药物的一些实施方案中,超过一种有效粒径比原始药物粒径的比例可以用来描述相对粒径。在一些实施方案中,对于第一原始API,有效粒径比原始粒径的第一比例为>1:1-5:1,而对于第二原始API,有效粒径比原始粒径的第二比例为20:1-50:1。

[0043] 然后,根据实施例3制备包含OXC的各种不同含药物颗粒的三维打印(3DP)的剂型。评价所得的3DP剂型的硬度、分散时间和脆性以确定哪种含药物颗粒提供合适的3DP分散剂型,其具有非常快速的分散时间、足够的硬度和最小的脆性。经确定,仅通过湿法制粒,优选高剪切湿法制粒制备的含药物颗粒提供满足这些严格的性能标准的3DP剂型。没有通过干法制粒制备的比较制剂提供满足这些严格的性能标准的3DP剂型。这个发现是出人意料的,因为比较含药物颗粒的组成与本发明的含药物颗粒的组成相同。

[0044] 含药物颗粒中OXC比其他赋形剂的重量比可以变化;但是,这样做会影响硬度、分散时间、脆性、剂型大小和所述剂型中的药物剂量。如果含药物颗粒中的赋形剂含量太低,则牺牲了剂型的性能。如果含药物颗粒中的赋形剂含量太高,则剂型大小必须大幅增加以包括合适剂量的OXC,从而使得制备包含大量OXC的合理大小的剂型极其困难。

[0045] 含药物颗粒,特别是通过湿法制粒制备的颗粒物可以用来制备包含OXC的快速分散的3DP基质,其具有1-3kP范围内的硬度以及在水中15秒或更短、或者10秒或更短的分散时间。合适的含药物颗粒包含65-70重量%OXC,21.5-23重量%稀释剂/崩解剂,例如微晶纤维素,3-5重量%超崩解剂,例如交联羧甲基纤维素,1-4.5重量%表面活性剂,例如十二烷基硫酸钠,以及2.5-5重量%粘合剂,例如羟丙基纤维素。通过高剪切湿法制粒制备的含药物颗粒具有约60-100微米的Dv0.5。

[0046] 已经确定,当置于最少量的水中时,打印流体、松散粉末和含药物颗粒中包含表面活性剂有助于确保3DP剂型的快速分散。表面活性剂用于增强颗粒的润湿。与不含表面活性剂的其他3DP剂型相比,表面活性剂仅需要以足以增强分散的量存在。然而,如果表面活性剂以过高的量存在,其会不利地影响剂型的口感、性能和/或物理性质。表面活性剂可以包含在含药物颗粒、松散粉末和/或打印流体中。在一些实施方案中,基于含药物颗粒的重量,含药物颗粒中存在的表面活性剂的总量为约0-5重量%、>0-5重量%、1-4.2重量%、2-3重量%。在一些实施方案中,基于松散粉末的重量,除了含药物颗粒,松散粉末中存在的表面活性剂的总量为约0-5重量%、>0-5重量%、1-4.2重量%、2-3重量%。

[0047] 当置于小体积的含水流体如唾液、胃液和/或一口水中时,快速分散剂型可以在约30秒或更短、约20秒或更短、约15秒或更短、约10秒或更短、约5秒或更短、约4秒或更短或者约3.5秒或更短的时间内分散(崩解)。在一些实施方案中,分散(崩解)时间在20ml或更少、15ml或更少、10ml或更少、5ml或更少、3ml或更少以及至少1ml的小体积的含水流体中测量。在一些实施方案中,崩解时间根据USP<701>确定。

[0048] 小体积的含水流体可以是一口,例如体积50ml或更少、40ml或更少、30ml或更少、20ml或更少、10ml或更少、5ml或更少、2.5ml或更少或者1ml或更少。小体积可以是至少0.1ml、至少0.25ml、至少0.5ml、至少0.75ml、至少1ml、至少1.5ml或至少2ml。涵盖这些体积

的所有可能组合。小体积的合适范围包括0.1-50ml、0.1-40ml、0.1-30ml、0.1-20ml、0.1-10ml、0.2-10ml、0.3-10ml、0.5-10ml、1-10ml、5-10ml、1-7.5ml、1-5ml、0.5-3ml或者其他这样的范围。优选地，一口为约15ml (1汤匙) 水。优选地，一口为约2-约30ml、约10-约15ml (1汤匙) 或者约13ml水 (流体)。

[0049] 在一些实施方案中，如通过120℃下的干燥失重 (LOD) 所确定的，所述剂型包含不多于10重量%、不多于7.5重量%、不多于5重量%、不多于4重量%、不多于3重量%、不多于2.5重量%、不多于2重量%或不多于1.5重量%的水分。在一些实施方案中，如通过120℃下的干燥失重所确定的，所述剂型包含至少0.1重量%、至少0.2重量%、至少0.5重量%、至少0.75重量%、至少1重量%、至少1.5重量%、至少2重量%、至少2.5重量%、至少3重量%、至少4重量%或至少5重量%的水分。在一些实施方案中，所述剂型包含0.1-10重量%、0.2-7.5重量%、0.25-5重量%、0.5-4重量%或0.75-2重量%的水分。这些不同限制的所有组合都在本发明的范围内。

[0050] 在一些实施方案中，所述基质的整体硬度 (如根据USP<127>的片剂破碎力测定所确定的) 为约0.5千克力 (kp) -约5kp或约1kp-约3kp。在一些实施方案中，整体硬度为至少1.0kp、至少1.5kp或至少2kp。在一些实施方案中，整体硬度不大于5kp、不大于4kp或不大于3kp。

[0051] 术语脆性指经受机械损伤时基质从其外边缘和表面丧失物质的趋势。脆性通过增加硬度而降低。在一些实施方案中，如根据USP<1216>所确定和下文进一步描述的，所述剂型的脆性小于约25%，优选小于约10%。

[0052] 在一些实施方案中，所述基质的孔隙率为剂型体积的约10%-约90%或约30%-约70%。

[0053] 在一些实施方案中，所述基质的体密度 (如通过测量重量和面积以及计算确定的) 为150 (mg/mL) -约1300 (mg/mL)、200-1000 (mg/ml) 或者约300 (mg/mL) -约700 (mg/mL)。

[0054] 本发明的快速分散剂型通过三维打印 (3DP) 方法来制备。用于物品的三维打印的合适设备组件可以商购或者已经在使用:Massachusetts Institute of Technology Three-Dimensional Printing Laboratory (Cambridge,MA)、Z Corporation's 3DP和HD3DP™系统 (Burlington,MA)、The Ex One Company,L.L.C. (Irwin,PA)、Soligen (Northridge,CA)、Specific Surface Corporation (Franklin,MA)、TDK Corporation (Chiba-ken,Japan)、Therics L.L.C. (Akron,OH,现在是Integra Lifesciences的一部分)、Phoenix Analysis & Design Technologies (Tempe,AZ)、Stratasys,Inc.'s Dimension™系统 (Eden Prairie,MN)、Objet Geometries (Billerica,MA或Rehovot, Israel)、Xpress3D (Minneapolis,MN) 和3D Systems' Invision™系统 (Valencia,CA)。其他合适的3DP系统公开于U.S.No.20080281019、No.20080277823、No.20080275181、No.20080269940、No.20080269939、No.20080259434、No.20080241404、No.20080231645、No.20080229961、No.20080211132、No.20080192074、No.20080180509、No.20080138515、No.20080124464、No.20080121172、No.20080121130、No.20080118655、No.20080110395、No.20080105144、No.20080068416、No.20080062214、No.20080042321、No.20070289705、No.20070259010、No.20070252871、No.20070195150、No.20070188549、No.20070187508、No.20070182799、No.20070182782、No.20060268057、No.20060268044、No.20060230970、

No.20060141145、No.20060127153、No.20060111807、No.20060110443、No.20060099287、No.20060077241、No.20060035034、No.20060030964、No.20050247216、No.20050204939、No.20050179721、No.20050104241、No.20050069784、No.20050061241、No.20050059757、No.20040265413、No.20040262797、No.20040252174、No.20040243133、No.20040225398、No.20040183796、No.20040145781、No.20040145628、No.20040143359、No.20040141043、No.20040141030、No.20040141025、No.20040141024、No.20040118309、No.20040112523、No.20040012112、No.20040005360、No.20040005182、No.20040004653、No.20040004303、No.20040003741、No.20040003738、No.20030198677、No.20030143268、No.20020125592、No.20020114652、No.20020079601、No.20020064745、No.20020033548、No.20020015728、No.20010028471和No.20010017085；美国专利No.5,490,962、No.5,204,055、No.5,121,329、No.5,127,037、No.5,252,264、No.5,340,656、No.5,387,380、No.5,490,882、No.5,518,680、No.5,717,599、No.5,851,465、No.5,869,170、No.5,879,489、No.5,934,343、No.5,940,674、No.6,007,318、No.6,146,567、No.6,165,406、No.6,193,923、No.6,200,508、No.6,213,168、No.6,336,480、No.6,363,606、No.6,375,874、No.6,508,971、No.6,530,958、No.6,547,994、No.6,596,224、No.6,772,026、No.6,850,334、No.6,905,645、No.6,945,638、No.6,989,115、No.7,220,380、No.7,291,002、No.7,365,129、No.7,435,368、No.7,455,804、No.7,828,022、No.8,017,055；PCT国际公开No.WO 00/26026、No.WO 98/043762、No.WO 95/034468、No.WO 95/011007；以及欧洲专利No.1,631,440，其由于结构而使用圆柱（放射或极性）基于坐标的系统。每个这些参考文献的整体公开援引加入本文。

[0055] 本文所述的3DP方法要求粉末分层系统，其形成粉末的层；以及打印系统，其根据预定的模式将打印流体施用于所述粉末的层，从而形成增量的打印层。打印流体用于形成粉末的结合颗粒，即通过一种或多种药学赋形剂和/或一种或多种活性成分互相粘附的颗粒。在另一增量打印层的顶上形成增量打印层以垂直地构建本发明的剂型，从而形成包含多个增量打印层的剂型。重复铺展粉末和沉积小滴的过程直至剂型的期望数目的层完成。增量层由于打印流体从一层渗至相邻的另一层而互相粘附，从而一种或多种赋形剂和/或一种或多种活性成分粘附至相邻的两层。完成初始的三维结构后，通过干燥从所述剂型除去残留的打印流体或减少所述剂型中残留的打印流体。干燥过程期间溶剂的蒸发留下具有三维结构的基质，其包含由固化的粘合剂和/或其他组分结合的松散材料的颗粒，所述其他组分包括一种或多种活性成分和/或任何任选存在的药学可接受的赋形剂。

[0056] 三维打印过程通常在环境温度下进行。所述过程可以使用各种打印流体，包括生物相容的有机和含水溶剂。所述过程是加成的，由此逐层(layer by layer)加入微观特征，使得能在亚毫米尺度上精确地构建大范围的可能结构。利用三维打印来同时控制微观特征和宏观形状，获得本发明的独特药物递送系统。

[0057] 特别适合用于本发明的剂型的三维打印的打印组件描述于2012年9月5日提交的美国申请No.61/696,839，其公开整体援引加入本文。所述组件包括构建模块，其每个具有分布于所述构建模块的空腔中的增量高度的可调节平台；粉末分层系统；打印系统；打印流体除去系统；以及剂型处理系统。

[0058] 通常，在用于制备快速分散剂型的基质的三维打印方法中使用至少两种组分。第一组分是包含在增量粉末层中的粉末材料。第二组分是打印流体（在一些情况下，流体还可

以包含粘合剂),其通过打印头分配至粉末层上。在一些实施方案中,粉末材料包含松散粉末,所述松散粉末包含多种赋形剂;以及含药物颗粒,其包含OXC和多种赋形剂。松散粉末中的赋形剂可以与含药物颗粒中的赋形剂相同或不同。在一些实施方案中,松散粉末中的一种或多种赋形剂不同于含药物颗粒中的一种或多种赋形剂。

[0059] 所述基质的至少一种组分必须充当“粘合物质(binding agent)”,其将完成的三维基质中的松散粉末的颗粒结合在一起。粘合物质产生松散粉末的颗粒和含药物颗粒之间的粘附。就是这种粘附使得剂型维持固定的形状(几何)并维持其适合允许处理和存储的硬度和脆性的特征。结合的强度和程度取决于粉末层中或溶于溶剂中的粘合物质的比例,并且是沉积的流体的量的函数。术语粘附表示松散材料的颗粒互相之间的键合或结合,或者与存在的另一材料的颗粒之间的键合或结合。有若干种使得粘合物质可以包含于基质中的方式。本发明涵盖一种或两种或更多种这些不同方式的组合。

[0060] 在制备基质的方法的一些实施方案中,粘合物质存在于松散粉末、含药物颗粒、打印流体或者其中两者或三者的组合中。打印流体中的粘合物质可以与松散粉末和/或含药物颗粒中的粘合物质相同或不同。

[0061] 粘合物质可以是药学可接受的粘合剂。在打印流体中包含药学“粘合剂”作为粘合物质会导致剂型与相同但在粘合溶液中不含粘合剂的剂型的内部微观结构相比不同的内部微观结构,特别是孔径。在打印时,随着溶剂蒸发,粘合剂作为固体残留物保留,其占据诸如崩解剂或药物颗粒的粉末颗粒之间的空隙空间。所得的结构与在打印流体中不含粘合剂而制备的片剂相比具有更高的密度。

[0062] 本发明提供一种用于制备快速分散固体剂型的方法,所述剂型包含三维打印的固体多孔基质,所述基质包含松散粉末、粘合剂和OXC的含药物颗粒,所述方法包括:(a)提供一种或多种崩解剂、一种或多种粘合剂、一种或多种甜味剂、一种或多种湿润剂、一种或多种助流剂和含药物颗粒(包含OXC以及一种或多种赋形剂)以及任何任选存在的药学可接受的赋形剂的粉状混合物;(b)形成所述粉状混合物的增量层;(c)根据预定的模式,向所述增量层施用打印流体的小滴以形成打印的增量层;(d)重复(b)和(c)预定的次数,从而提供三维打印的湿润基质;以及(e)除去或减少所述湿润基质中打印流体的量,从而提供三维打印的固体多孔基质,其具有本文所指定范围内的组成、水分含量、孔隙率、整体体密度、硬度、基质分散时间、体外药物溶解时间、体外分散行为、体内药物动力学行为、结构、增量层厚度、药物粒径、含药物颗粒粒径、崩解剂粒径、药物含量和/或脆性。

[0063] 若需要,还可以将本发明的剂型进一步成形以促进其在个体口腔中的放置。一个这样的实施方案可以是薄片样的形状、圆环、环形物、管状物、立方体、球状体、椭圆体或矩形盒。

[0064] 图1示出由三维打印的基质制成的口分散剂型(1)的剖面正视图,所述基质包含结合松散材料的顺序形成的增量层(2-3)。外表面(3)包封中间部分(2)。外表面的硬度大于内部部分。这种剂型由三维打印的多个增量层制成。限定下表面的底部增量层和限定上表面的上部增量层以及环绕表面(中间部分的左和右)的硬度大于内部部分。通过利用更高的饱和水平、更高含量的粘合剂或者本文所述的其他方式来实现增加的硬度。中间部分的增量层外围增加的硬度通过增加外围的粘合剂的饱和水平和/或含量来实现,但是并不是各自的增量层的中间(非外围部分)。

[0065] 图2示出由三维打印的基质制成的口分散剂型(5)的替代实施方案的剖面正视图。限定下表面的底部增量层(8)和限定上表面的上部增量层(7)的硬度高于包含多个增量层的内部部分(6)。剂型(1)和(5)的不同主要在于用于打印中间增量层的方法,(6)的层不具有硬度增加的外围。

[0066] 图3A-3E示出可以用于制备本发明的3DP口分散基质的打印的增量层的三种不同打印模式的俯视图。虽然每个打印模式表示为圆形的,但是基本上可以使用任何几何形式,例如圆形、椭圆形、方形、矩形、拉长圆形(oblong circle)等。图3A示出第一实心(solid)打印模式,其中在整个打印区域使用基本上相同的完全、重或较高的饱和水平。图3B示出第二实心打印模式,其中在整个打印区域使用基本上相同的中等、低、轻或较低的饱和水平。这个第二实心模式称为灰度模式,因为其具有降低的饱和水平。图3C示出环形(中空)打印模式,其中将打印流体施用于打印区域的外围,但不施用至打印区域的中心。图3D示出组合环形和灰度打印模式,其中将打印流体以较高的饱和水平施用于打印区域的外围,并且以灰度(降低)的饱和水平施用于打印区域的中心。图3E示出标记打印模式,其中在整个打印区域使用基本上相同的饱和水平,除了标记区域,其中未施用打印流体,从而在最终剂型的表面上形成凹陷的标记。

[0067] 在一些实施方案中,所述剂型包含(基本上由...组成或由...组成)以下类型的打印增量层:a)第一实心打印模式的多层以及组合环形和灰度打印模式的多层;b)第一实心打印模式的多层、环形打印模式的多层以及组合环形和灰度打印模式的多层;c)第一实心打印模式的多层、环形打印模式的多层、组合环形和灰度打印模式的多层以及标记打印模式的多层;d)第一实心打印模式的多层、环形打印模式的多层、组合环形和灰度打印模式的多层、第一实心打印模式的多层以及标记打印模式的多层;e)第一实心打印模式的多层、灰度打印模式的多层以及第一实心打印模式的多层;f)灰度打印模式的多层;g)组合环形和灰度打印模式的多层;h)第一实心打印模式的多层;i)第一实心打印模式的多层以及环形打印模式的多层;或者j)第一实心打印模式的多层、组合环形和灰度打印模式的多层以及标记打印模式的多层。

[0068] 在一些实施方案中,所述剂型包含(基本上由...组成或由...组成)分类入剂型各自部分的以下类型的增量层:a)第一末端,其包含第一实心打印模式的多层;中间部分,其包含环形打印模式的多层以及组合环形和灰度打印模式的多层;以及第二末端,其包含标记打印模式的多层;b)第一末端,其包含第一实心打印模式的多层;中间部分,其包含组合环形和灰度打印模式的多层;以及第二末端,其包含第一实心打印模式的多层和/或标记打印模式的多层;c)第一末端,其包含第一实心打印模式的多层;中间部分,其包含环形打印模式的多层、组合环形和灰度打印模式的多层;以及第二末端,其包含第一实心打印模式的多层和/或标记打印模式的多层;或者d)第一末端,其包含第一实心打印模式的多层;中间部分,其包含层的交替组,其中一组包含环形打印模式的多层,并且另一组包含组合环形和灰度打印模式的多层;以及第二末端,其包含第一实心打印模式的多层和/或标记打印模式的多层。

[0069] 所述剂型还可以成形为圆环、环形物或管状物。图4A示出示例性剂型,其中关于圆柱形的垂直轴的所述剂型的核心在制备所述剂型期间已排除或去除。钻孔或洞的直径可以为3-10mm。在一些实施方案中,洞通过所述剂型内未打印的区域产生,并且达到至少一个外

表面,从而未结合的粉末排空。图4B示出图4A的剂型的透视图。

[0070] 所述剂型的物理性质可以通过改变以下来控制:增量粉末层厚度、粉末组成、打印流体组成、层上的打印流体饱和水平(打印密度)以及所述剂型中包含的赋形剂的性质和量,例如崩解剂、粘合剂、甜味剂、表面活性剂的性质和量。这些变量表现出对剂型硬度、体密度、崩解时间、溶解时间、生物利用度、水分含量、味道和脆性的不同影响水平。可以确定,最终(result)有效的变量至少包括药物的量、崩解剂的量、粘合剂的量、层厚度、一些组分的性质以及含药物颗粒的组成。

[0071] 三维打印可以在三个不同的、通常是正交的方向的每一个上具有空间描述符。在三维打印中,流体可以以滴或类似滴的流体单元沉积。滴可以连续沉积,其形成对应于打印头的运动的线。这些滴之间的间隔为滴间(drop-to-drop)间隔。完成一排之后,另一排可以邻近较早沉积的排沉积,并且通过排间(line-to-line)间隔的距离与较早沉积的排分隔。完成在粉末的层上打印之后,可以沉积另一粉末层,并且每个粉末层具有层厚度。粉末层厚度是第三描述符。

[0072] 在一些情况下,小滴的间隔可以描述为打印系统的分辨率,通常表示为点每英寸(dpi),这是小滴间隔的倒数。例如,300和600dpi的分辨率分别对应于约84.7微米和约42.3微米的小滴间隔。滴间间隔(一排内)或排间隔(一排与后一排的小滴的间隔)或者任何其他的小滴间隔可以描述为分辨率,表示为dpi。在一些情况下,用于制备剂型的叠层(layer-by-layer)指令可以由一系列的像素图像组成,该图像的特征在于两个正交线性方向的每一个的分辨率,其表示为点每英寸。在一些情况下,这些像素图像为1比特(bit)单色图像,又称为二元或双水平图像,其中每个像素包含1个比特的信息(0或1),其可以在荧幕上表示为黑或白。

[0073] 在一些情况下,剂型中局部区域中结合的相对量通过剂型设计中的“灰度”(即,使用灰度打印模式)来实现。在用于机器指令的1比特单色图像的情况下,灰度通过改变剂型的所选区域,或者剂型的所选层,或者整个剂型中“黑”像素相对于“白”像素的数目来实现。通过利用全黑像素,任何其他区域可以是“实心”的。在一些实施方案中,剂型设计包括“实心”外部和“灰度”内部。在一些实施方案中,灰度可以通过等同地置于白像素中的黑像素来实现,以获得灰度区域中黑比白像素的整体比例。在其他实施方案中,灰度可以通过随机置于白像素中的黑像素来实现,以获得灰度区域中黑比白像素的整体比例。在其他的实施方案中,灰度可以白像素中的黑像素的所选模式(例如,平行线、散列模式、点模式)来实现,以获得灰度区域中黑比白像素的整体比例。

[0074] 在三维打印中,体素或单位体积可以通过以下来限定:快轴向运动方向中的一个滴间间隔,慢轴向运动方向中的一个排间间隔,以及垂直方向中的一个层厚度。这些单位体积中的一些被粉末颗粒占据,并且剩余的单位体积是空的空间,其整体上具有的体积为空隙体积。

[0075] 饱和水平(打印密度)描述这个单位体积中多少空隙体积被液体占据,所述液体分配于滴或流体单位中,其专用于该特定的体素。饱和水平是体素中分配的流体体积与空的空间体积的比率。通常,在三维打印中,饱和水平可以加以选择,以略微小于或大约等于1.0,其又表示为100%。过低的饱和水平会趋向于导致不好的结构完整性。过高的饱和水平会趋向于导致液体从沉积该液体的地方过量渗出。在本发明的剂型中,在穿过剂型的聚集

体中,或者在剂型的所选区域中,向粉末层施用打印流体的步骤中的饱和水平为约85%-约120%、约10%-约110%、约15%-约80%、约20%-约50%或约15%-约35%。

[0076] 合适的打印装置包括具有连续喷射打印头的装置,或者具有按需喷射(drop-on-demand)打印头的装置。连续喷射打印头提供小滴的连续喷射(喷施),同时将打印流体沉积在粉末层上。按需喷射打印头仅将打印流体的小滴沉积在粉末层上,如果其接收到这样进行的指令(命令、操作命令)。打印头从左至右以预定的速率如扫描速率扫描(将流体施用于)粉末层的表面,以形成小滴的排。当比较恒定的体积/单位时间的打印流体沉积时,高扫描速率会导致较低的饱和水平,而低扫描速率会导致较高的饱和水平。当考虑粘合剂存在于粘合溶液中的情况时,打印速度从1.0m/s增加至2.0m/s将片剂中沉积的粘合剂溶液的总体积减少一半。随着打印速度增加,体密度(从片剂的重量和大小理论计算)降低。还观察到片剂的大小和重量的同时降低。这种降低归因于沉积在粉末上的粘合剂小滴的总体积的降低引起粉末中粘合剂溶液铺展程度的降低。正如预期的,增加打印速度还降低闪断时间(flash time)和硬度并增加片剂的脆性。由于片剂中粘合剂的比例随打印速度增加而降低,而导致了这样的结果。如通过30psi下汞穿透的片剂的百分比体积(%侵入)增加所示例的,打印速度的增加还增加片剂中的空隙体积。

[0077] 当使用连续喷射打印头时,打印头扫描速率为约0.5-3.0m/秒,并且最优选为约1.75m/秒。当使用按需喷射打印头时,打印头扫描速率为0.1-1m/秒,最优选为约0.5m/秒。

[0078] 单个小滴的体积可以按需要变化。当比较恒定扫描速率的打印流体沉积时,增加小滴体积会增加饱和水平,而降低小滴体积则会降低饱和水平。当使用连续喷射打印头时,优选地,通过打印头递送的流体小滴的大小的直径为约15 μ m-约150 μ m。当使用按需喷射打印头时,优选地,通过打印头递送的流体小滴的大小的直径为约50 μ m-约500 μ m。

[0079] 通过打印头递送的流体的流速可以按需要变化。当比较恒定扫描速率的打印流体沉积时,增加流速会增加饱和水平,而降低流速会降低饱和水平。如本文所讨论的,打印头沉积打印流体的小滴以形成粉末层中其平行的排。当使用连续喷射打印头时,排间隔为约20-约1000 μ m、约50-约500 μ m或者优选约100-200 μ m。当使用按需喷射打印头时,排间隔为约100-约1500 μ m、约250-约1000 μ m或者优选约500-750 μ m。

[0080] 粉末分层系统和高度可调节的平台合作以在构建模块中形成粉末的薄增量层。剂型的总厚度(高度)是增量层的数目和厚度的函数。打印的增量层的数目通常为5-50。基质通常包含(基本上由...组成或由...组成)20-50、20-40、30-40或30-35个打印的增量层。剂型的“末端”部分通常包含1-10、1-7、2-7或4-6个打印的增量层。具有标记的末端部分通常包含2-10、2-7或4-7个打印的增量层。打印的增量层的平衡会包括剂型的相对于垂直高度的中间部分。中间部分通常包括5-40、10-30、10-20或20-30个打印的增量层。

[0081] 增量层具有预定的高度(垂直厚度),其通常为0.005-0.015英寸、0.008-0.012英寸、0.009-0.011英寸、100-300 μ m、100-500 μ m、约200 μ m、约250 μ m英寸。如果使用较厚的增量层,则必须在该层上沉积增加量的打印流体以确保所述层的平面和层与层的平面中的充分结合。相反地,对于较薄的增量层,必须沉积少量打印流体以获得相同程度的结合。对于给定量的每层沉积的打印流体,使用较大的层厚度会降低(恶化)剂型的可操作性并降低(改进)分散时间。如果对于给定量的流体使用过厚的层,则可能形成片层缺陷,其使得剂型容易沿层的平面破裂(剥离),或者剂型自身可能完全不具有充分的操作强度。在一些实施

方案中,增量层的厚度为100-400微米、150-300微米或200-250微米。在一优选实施方案中,层厚度为200微米。在另一优选实施方案中,层厚度为250微米。

[0082] 根据OXC和各含药物颗粒的含量,通过本文所述的3DP方法制备的剂型的大小变化。为了最小化剂型大小,应当将含药物颗粒的含量最大化,并且应当将含药物颗粒中的OXC含量最大化;但是,如本文所述,所得的剂型必须具有足够的硬度和非常快速的分散时间。当含药物颗粒中的OXC含量为65-70重量%,并且基质中含药物颗粒的含量为约60%时,具有150mg剂量的OXC的基质可以重约380-390mg,具有300mg剂量的OXC的基质可以重约770-780mg,而具有600mg剂量的基质可以重约1540-1560mg。因此,如果基质包含较高百分比的含药物颗粒,或者如果采用具有较高百分比的OXC的含药物颗粒,则剂型重量可以相应减少,反之亦然。

[0083] 一种或多种药学可接受的赋形剂可以包含于松散粉末材料和/或打印流体中。按需要,在每次出现时,每种赋形剂可以独立地选自水溶性、含水流体可溶性、部分水溶性、部分含水流体可溶性、水不溶性或含水流体不溶性赋形剂以提供打印基质中所需的颗粒与颗粒结合。

[0084] 可以使用大部分药学可接受的赋形剂,小分子和聚合物,这使得药学活性成分松散地包含于多孔结构(结合颗粒的基质)中,其在合适的含水流体如唾液的存在下发生快速分散。适合用于本发明的三维打印方法的这些赋形剂中的一些列于Handbook of Pharmaceutical Excipients (Eds.A.Wade and P.J.Weller,Second edition,American Pharmaceutical Association,The Pharmaceutical Press,London,1994)。

[0085] 剂型的合适类型的赋形剂包括粘合剂、崩解剂、分散剂、甜味剂、助流剂、调味剂、表面活性剂、湿润剂、防腐剂、抗氧化剂和稀释剂。虽然可以使用常规药学赋形剂,但是它们可能无法以传统药学加工相同的方式精确地发挥功能。

[0086] 一种或多种粘合剂可以包含于打印基质中。粘合剂可以包含于松散粉末、含药物颗粒和/或通过打印头分配的打印流体中。在每次出现时,粘合剂独立地加以选择。颗粒对粘合剂的粘附和/或由粘合剂粘附发生在当粘合剂通过打印头与打印流体接触时,或者当其存在于打印流体中时(即,可溶)。粘合剂优选是水溶性、含水流体可溶性、部分水溶性或部分含水流体可溶性。在一些实施方案中,打印流体包含0-10重量%的粘合剂。在一些实施方案中,松散粉末包含>0-50重量%、10重量%-45重量%、20重量%-45重量%、25-40重量%、25-35重量%的粘合剂。在一些实施方案中,含药物颗粒包含>0-10重量%、2-10重量%、2-7重量%或2-5重量%的粘合剂。在一些实施方案中,打印基质包含>0-50重量%、10重量%-45重量%、20重量%-45重量%、25-40重量%的粘合剂。在一些实施方案中,打印流体中不存在粘合剂或者松散材料中不存在粘合剂。

[0087] 合适的粘合剂包括水溶性合成聚合物、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基-甲基纤维素、山梨醇、甘露醇、木糖醇、乳糖醇、赤藓醇、预胶凝淀粉、改性淀粉、阿拉伯半乳聚糖。优选的粘合剂包括聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮)、甘露醇、羟丙基纤维素或其组合。

[0088] 以下材料视为粘合剂,虽然它们表现出低强度结合:喷雾干燥乳糖、果糖、蔗糖、葡萄糖、山梨醇、甘露醇、木糖醇。

[0089] 一种或多种崩解剂可以包含于打印基质中。崩解剂可以存在于松散粉末和/或含

药物颗粒中。在每次出现时，崩解剂独立地加以选择。在一些实施方案中，松散粉末包含3-20重量%、3-15重量%、4-12重量%或10-16重量%的崩解剂。在一些实施方案中，含药物颗粒包含15-35重量%、20-30重量%或25-30重量%的崩解剂。

[0090] 合适的崩解剂包括微晶纤维素(MCC)、交联羧甲基纤维素(交联的羧甲基纤维素)、粉状纤维素或其组合。优选的崩解剂包括微晶纤维素如 **AVICEL**[®] PH 101、两个等级的微晶纤维素的组合以及交联羧甲基纤维素。合适等级的 **AVICEL**[®] 总结于下表。所述剂型可以包含一种指定等级或者指定等级的组合。涵盖包含单个等级或等级的组合的所有这些实施方案。

| 产品等级 | 标称粒径, μm | 水分, % | 松散体密度, g/cc |
|---------------------|---------------------|---------|-------------|
| Avicel DG | 45 | NMT 5.0 | 0.25 - 0.40 |
| Avicel PH-101 | 50 | 3.0-5.0 | 0.26 - 0.31 |
| Avicel PH-102 | 100 | 3.0-5.0 | 0.28 - 0.33 |
| Avicel HFE*-102 | 100 | NMT 5.0 | 0.28 - 0.33 |
| Avicel PH-102 SCG** | 150 | 3.0-5.0 | 0.28 - 0.34 |
| Avicel PH-105 | 20 | NMT 5.0 | 0.20 - 0.30 |
| Avicel PH-102 SCG | 150 | 3.0-5.0 | 0.28 - 0.34 |
| Avicel PH-200 | 180 | 2.0-5.0 | 0.29 - 0.36 |
| Avicel PH-301 | 50 | 3.0-5.0 | 0.34 - 0.45 |
| Avicel PH-302 | 100 | 3.0-5.0 | 0.35 - 0.46 |
| Avicel PH-103 | 50 | NMT 3 | 0.26 - 0.31 |
| Avicel PH-113 | 50 | NMT 2 | 0.27 - 0.34 |
| Avicel PH-112 | 100 | NMT 1.5 | 0.28 - 0.34 |
| Avicel PH-200 LM | 180 | NMT 1.5 | 0.30 - 0.38 |
| Avicel CE-15 | 75 | NMT 8 | N/A |

[0092] NMT表示“不多于”。

[0093] 粘合剂和崩解剂是用于控制基质的硬度、脆性和分散时间的关键成分。粘合剂的量越大，硬度越高，脆性越低，并且分散时间越慢。在另一方面，增加崩解剂的量提供较低的硬度、增加的脆性和较快的分散时间。因此，本发明的基质包含平衡量的粘合剂和崩解剂。

[0094] 一种或多种甜味剂可以包含于打印基质中。甜味剂可以存在于松散粉末、含药物

颗粒和/或打印流体中。当至少一种甜味剂存在于至少打印流体中时,观察到更好的掩味。在每次出现时,甜味剂独立地加以选择。打印流体、含药物颗粒和/或松散粉末可以具有至少一种共有的甜味剂。在一些实施方案中,松散粉末包含>0-5重量%或>0-2重量%或>0-1.5重量%的甜味剂。在一些实施方案中,打印流体包含>0-5重量%、>0-4重量%、>0-3重量%、>0-2重量%、0.1-5重量%、0.1-4重量%、0.1-3重量%、0.1-2重量%、0.5-3重量%或1-3%的甜味剂。在一些实施方案中,含药物颗粒包含0-5重量%的甜味剂。

[0095] 合适的甜味剂选自甘草酸衍生物如甘草甜 (magnasweet) (甘草酸单铵)、三氯蔗糖及其组合。打印流体中优选的甜味剂有三氯蔗糖。甜味剂至少存在于打印流体中,但是还可以存在于松散粉末中。

[0096] 一种或多种调味剂可以包含于基质中。调味剂可以存在于松散粉末、含药物颗粒和/或打印流体中。调味剂优选是水溶性、含水流体可溶性、部分水溶性或部分含水流体可溶性。如果存在于松散粉末中,调味剂优选以在制备松散粉末之前施用于载体粉末的形式存在。合适的载体粉末可以包括淀粉、改性淀粉、纤维素以及能够吸附、吸附、包装或封装调味剂的其他粉末。在一些实施方案中,打印流体包含0-5重量%、0.01-1.0重量%或0.05-0.5重量%的调味剂。在一些实施方案中,松散粉末包含0.1-10重量%、或1-10重量%、2-8重量%、3-7重量%的掺入调味剂的载体粉末。在一些实施方案中,打印基质包含0-10重量%、0.01-10重量%的调味剂。在一些实施方案中,打印流体中不存在调味剂或者松散材料中不存在调味剂。合适的调味剂包括胡椒薄荷、留兰香、薄荷、香草、橙子、柠檬、柑橘、酸橙、葡萄、樱桃、草莓、巧克力、咖啡或其组合。

[0097] 一种或多种表面活性剂可以包含于打印流体、含药物颗粒或松散粉末中。在一些实施方案中,打印流体包含0-约10重量%、>0-约7重量%或约1-约5重量%的表面活性剂。在一些实施方案中,含药物颗粒包含0-约10重量%、>0-约7重量%或约1-约5重量%的表面活性剂。在一些实施方案中,松散粉末包含0-约10重量%、>0-约7重量%或约1-约5重量%的表面活性剂。合适的表面活性剂包括十二烷基硫酸钠、聚山梨酯(用脂肪酸酯化的PEG-化脱水山梨醇(山梨醇的衍生物))或其组合。合适的聚山梨酯包括聚山梨酯20(聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单月桂酸酯)、聚山梨酯40(聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单棕榈酸酯)、聚山梨酯60(聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单硬脂酸酯)、聚山梨酯80(聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单油酸酯)、十二烷基硫酸钠、泊洛沙姆(包括具有两条(聚(氧化乙烯)侧链的中心(聚(氧化乙烯),如LUTROL)、低分子量聚乙二醇(如PEG 400)。

[0098] 虽然所述剂型可以不含防腐剂,但是一种或多种防腐剂可以任选地包含在打印流体或粉末混合物(blend)中。合适的防腐剂包括抗真菌或抗微生物防腐剂,如对羟基苯甲酸甲酯(methylparaben)和对羟基苯甲酸丙酯(propylparaben)。在一些实施方案中,打印流体包含0.001-0.2%的防腐剂。

[0099] 一种或多种助流剂可以包含于松散粉末和/或含药物颗粒中。在一些实施方案中,松散粉末包含0-5重量%或>0-2重量%的助流剂。在一些实施方案中,含药物颗粒包含0-5重量%或>0-2重量%的助流剂。合适的助流剂包括气相二氧化硅(胶体二氧化硅)。

[0100] 基质还可以包含通过松散粉末或打印流体引入其中的甘油(丙三醇)。甘油可以表现出湿润剂、甜味剂、防腐剂、润滑剂、皂化剂或溶剂的特征。本发明人发现,当包含于三维打印的剂型中时,甘油的行为与其他赋形剂出人意料地相反。如上文所述,增加所公开的其

他赋形剂的量通常导致增加的硬度,并且伴有增加的崩解时间;然而,增加甘油的量导致增加的硬度,但是出人意料地导致减少的崩解时间。甘油这种方式的行为能力是特别有利的,并且对于掺入三维打印的口分散剂型中的任何其他材料都没有观察到。

[0101] 在一些实施方案中,甘油包含于打印流体中。因此,本发明提供一种用于三维打印的打印流体,其中所述打印流体包含甘油、水、表面活性剂和至少一种有机溶剂。本发明还提供一种三维打印方法,所述方法包括:a)将包含甘油、水和至少一种有机溶剂的打印流体沉积于至少一个粉末的层上;以及b)降低所述至少一个层中的水和溶剂的含量,从而形成三维打印的多孔基质。本发明还提供一种三维打印系统,其包括:a)层形成系统,其形成粉末的层;以及b)打印流体沉积系统,其将打印流体沉积于粉末的层上,其中所述打印流体包含甘油、水和至少一种有机溶剂。

[0102] 在一些实施方案中,打印流体包含0-约20重量%、>0-约15重量%、>0-约10重量%或>0-约5重量%的甘油。在一些实施方案中,基质包含0-约2重量%或>0-约1重量%的甘油。

[0103] 在一些实施方案中,本发明的方法使用的打印流体包含松散粉末和/或打印流体自身中的至少一种材料的至少一种药学可接受的溶剂或者药学可接受的溶剂的组合。打印流体可以包含a)松散粉末中的材料的溶剂;b)打印流体中的材料的溶剂;或c)它们的组合。

[0104] 本发明的方法的实施方案包括这样的实施方案,其中打印流体包含以下的溶剂:a)松散粉末中的粘合剂;b)打印流体中的粘合剂;或者c)它们的组合。

[0105] 打印流体可以包含约75重量%-约95重量%或约80重量%-约90重量%的水。

[0106] 打印流体可以包含0-约20重量%、>0-约20重量%、>0-约15重量%、>0-约10重量%、>0-约5重量%的至少一种有机溶剂。合适的有机溶剂有醇。合适的醇包括乙醇、甲醇、丙醇、异丙醇或其组合。在一些实施方案中,醇为乙醇或异丙醇。

[0107] 应当理解,药学领域中所用的化合物通常用于各种功能或目的。因此,如果本文所指的化合物在本文中仅提及一次或者用于限定多于一个术语,则其目的或功能不应当理解为仅限于所指的目的或功能。

[0108] 本文所用的短语“药学可接受”表示这样的化合物、材料、组合物和/或剂型,其在合理的医疗判断范围内,适合用于与人和动物的组织接触,并且没有过度的毒性、刺激、过敏反应或者任何其他问题或并发症,具有合理的益处/风险比。

[0109] 本文所用的“衍生物”是:a)化学物质,其结构上与第一化学物质相关并且理论上从其衍生;b)化合物,其从类似的第一化合物形成,或者化合物,其可以设想为来自另外的第一化合物,如果第一化合物中的一个原子由另一原子或原子的集合代替;c)化合物,其衍生或获得自母体化合物,并且包含该母体化合物的重要元素;或者d)化合物,其可以从具有类似结构的第一化合物在一个或多个步骤中制备。

[0110] 所述制剂的一种或多种组分可以其游离碱或者药学或分析可接受的盐形式存在。如本文所用,“药学或分析可接受的盐”指已根据需要通过使其与酸反应以形成离子结合对而修饰的化合物。可接受的盐的实例包括例如由无毒的无机酸或有机酸形成的常规无毒的盐。合适的无毒的盐包括来源于无机酸的那些盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磺酸盐、氨基磺酸盐、磷酸盐、硝酸盐以及本领域技术人员已知的其他无机酸的盐。盐制备自有机酸,如氨基酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血

酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、葡糖酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙磺酸以及本领域技术人员已知的其他有机酸。其他合适的盐的列表可以在Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th.ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p.1418中找到, 该文献的相关公开援引加入本文。

[0111] 本发明还提供一种向有此需要的个体给药奥卡西平的方法。所述方法包括: (a) 提供本文所述的快速分散、未被压制的基质剂型, 和 (b) 将所述剂型插入有此需要的个体的含水分的体腔如口中, 所述水分能够在约1-约20秒的时间段内溶解粘合剂并分散所述剂型, 从而在所述体腔中分散所述剂型。在一些实施方案中, 所述方法还包括向个体给药所述剂型的步骤, 在将剂型置于口中后, 任选地一起给药一口 (小体积) 流体。

[0112] 本发明还提供一种治疗对奥卡西平治疗上应答的疾病、病症或疾病状况的方法, 所述方法包括: a) 向有此需要的个体给药本文所述的三维打印的口分散基质或者通过本文所述的方法制备的三维打印的口分散基质。所述基质包含奥卡西平 (在含药物颗粒中)、松散粉末和粘合剂, 并且所述基质可分散于小体积流体中。FDA批准的含奥卡西平的产品如 **TRILEPTAL[®]** 的包装插页中详述的剂量和给药方案可以用于给药本发明的剂型。

[0113] 根据上述说明书和以下实施例, 本领域技术人员能够实施所要求保护的发明而无需过度实验。参照详细描述本发明的实施方案的具体实施方法的以下实施例会更好理解上文的内容。对这些实施例的所有参照用于示例目的。以下实施例不应理解为穷举的, 而仅仅是示例本发明涵盖的许多实施方案中的一些。

[0114] 实施例

[0115] 实施例1制备含药物颗粒

[0116] 以下方法用来制备奥卡西平的含药物颗粒。使用所示量的以下成分。

[0117]

| 成分 | AMT (重量%) | AMT (重量%) | AMT (重量%) | AMT (重量%) | AMT (重量%) | AMT (重量%) |
|-----------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 奥卡西平 | 67.5 | 67.8 | 65-70 | 65-70 | 66.7 | 65.2 |
| 微晶纤维素 | 22.5 | 22.6 | 21-24 | 21.7-23.3 | 22.2 | 21.7 |
| 羟丙基纤维素 | 3.8 | 3.8 | 2.5-5 | 2.6-5 | 2.6 | 4.8 |
| 十二烷基硫酸钠 | 2.8 | 1.4 | 1-5 | 1.4-4.2 | 4.1 | 4 |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 3.4 | 4.4 | 2.4-5 | 2.4-4.5 | 4.3 | 4.2 |

[0118]

| 成分 | AMT (重量%) | AMT (重量%) | AMT (重量%) | AMT (重量%) | AMT (重量%) | AMT (重量%) |
|-----------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| 奥卡西平 | 70 | 68.6 | 66.4 | 68 | 67 | 68.3 |
| 微晶纤维素 | 23.3 | 22.9 | 22.2 | 22.7 | 22.3 | 22.8 |
| 羟丙基纤维素 | 2.7 | 2.7 | 4.9 | 2.6 | 4.9 | 5 |
| 十二烷基硫酸钠 | 1.5 | 1.4 | 4.1 | 4.2 | 1.4 | 1.4 |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 2.5 | 4.5 | 2.4 | 2.4 | 1.4 | 2.4 |

[0119]

| 材料 | % (w/w) | 每批次的量 (g) |
|-----------------------------------|---------|-----------|
| 奥卡西平 | 67.5% | 2295.0 |
| 微晶纤维素 (Avicel PH101, FMC) | 22.5% | 765.0 |
| 交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol SD-711, FMC) | 3.4% | 115.6 |
| 十二烷基硫酸钠 | 2.8% | 95.2 |
| 羟丙基纤维素 (HPC-SL微粉, Nisso) | 3.8% | 129.2 |

[0120] 通过湿法质粒以4L-200L的规模制备含药物颗粒。使用以下设备和操作参数。

[0121]

| 设备 | 制造商 | 位置 | 参数 |
|------------------|----------|---------------------------|---|
| 高剪切造粒机 (GRAL 25) | Collette | Wommelgem, Belgium | 碗大小 = 25 L 低速混合器和斩波器 粘合剂(水)流速 95 mL/min |
| 流化床处理器 (FLM.3) | Vector | Marion, IA | 50C 入口温度 ~40 cfm 气流 干燥至 LOD 1-2% |
| Comil (197S) | Quadro | Waterloo, Ontario, Canada | 3000 rpm 多通道(050G, 016C, 018R) |

[0122] 将所有粉末称重并添加至高剪切造粒机的碗中。将干粉低速混合1分钟。用低速混合器和斩波器,以95mL/min的速度添加水,总计1164g水(最终湿重的25.5%)。在过程中将造粒机停止一次以刮碗。将湿法制粒在液床烘干机中于50℃下干燥至1-2%的LOD。利用3000rpm的Comil,将干燥的材料研磨通过一系列的筛选,以便将粒径减小至3DP的可接受的范围。研磨通过050G筛选开始,并且通过018R筛选结束。对于大多数批次,通过中间筛选(016C)进行传递以防止堵塞。

[0123] 实施例2确定结晶性

[0124] 将差示扫描量热仪用于确定在包含于包衣颗粒之前和之后材料的结晶性水平。使用以下温度渐变曲线(ramping profile)的方法。

[0125] 1.在-10℃下平衡;

[0126] 2.以10℃/min渐变至70℃;

[0127] 3.等温5min;

[0128] 4.以10℃/min渐变至-20℃;

- [0129] 5.在-20℃下平衡；
 [0130] 6.每60s调节±0.8℃；
 [0131] 7.等温2min；
 [0132] 8.以5℃/min渐变至250℃；
 [0133] 9.以5℃/min渐变至-10℃。
 [0134] 实施例3制备三维打印的口分散剂型
 [0135] 以下方法用于制备掩味的三维打印的口分散剂型，所述剂型包含基质，所述基质包含结合的奥卡西平的含药物颗粒。打印流体和松散粉末的成分和所用的量如下：

| | |
|-------------|-----|
| 打印流体 | I-A |
| 水(重量%) | 85 |
| 甘油(重量%) | 5 |
| 乙醇(重量%) | 5 |
| 吐温 20 (重量%) | 1 |
| 三氯蔗糖(重量%) | 2 |

| | | | | | |
|--------------------|------|------|------|------|------|
| 松散粉末： | II-A | II-B | II-C | II-D | II-E |
| 包含 OXC 的颗粒(重量%) | 55 | 60 | 65 | 75 | 80 |
| Avicel PH101 (重量%) | 4.5 | 4.5 | 4.5 | 4.5 | 4.5 |
| 甘露醇(重量%) | 33 | 28 | 23 | 13 | 8 |
| 聚乙烯吡咯烷酮(重量%) | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 |
| 二氧化硅(重量%) | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| HPC SL (重量%) | | | | | |
| (羟丙基纤维素) | | | | | |

[0136]

| | | | | | |
|--------------------|------|------|------|------|------|
| | II-F | II-G | II-H | | |
| 包含 OXC 的颗粒(重量%) | 70 | 70 | 60 | | |
| Avicel PH101 (重量%) | 19.5 | 9.5 | 9.5 | | |
| 甘露醇(重量%) | 0 | 10 | 20 | | |
| 聚乙烯吡咯烷酮(重量%) | 10 | 10 | 10 | | |
| 二氧化硅(重量%) | 0.5 | 0.5 | 0.5 | | |
| | II-L | II-M | II-N | II-O | II-P |
| 包含 OXC 的颗粒(重量%) | 70 | 70 | 70 | 60 | 60 |
| Avicel PH101 (重量%) | 9.5 | 0 | 0 | 4.5 | 4.5 |
| 甘露醇(重量%) | 13 | 19.5 | 22.5 | 28 | 28 |
| 聚乙烯吡咯烷酮(重量%) | 7 | 10 | 7 | 7 | 0 |
| 二氧化硅(重量%) | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| HPC SL (重量%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| (羟丙基纤维素) | | | | | |

| | II-Q | II-R | II-S | II-T |
|---------------------|------|------|------|------|
| 包含 OXC 的颗粒(重量%) | 63.5 | 63.5 | 63.5 | 63.5 |
| Avicel PH101 (重量%) | 0 | 21 | 11.1 | 21 |
| 甘露醇(重量%) | 36 | 15 | 24.9 | 9 |
| [0137] 聚乙烯吡咯烷酮(重量%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 二氧化硅(重量%) | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| HPC SL (重量%) | 0 | 0 | 0 | 6 |
| (羟丙基纤维素) | | | | |

[0138] 可以使用已知或本文提到的任何三维打印机设备组件。将预定厚度的松散粉末的增量层铺展于之前的粉末层上,并且将打印流体以小滴形式根据预定的饱和水平、排间隔和打印流体流速施用于增量层以结合其中的颗粒。完成这两个步骤过程直至获得包含目标量的打印的增量层的基质。

[0139] 在Z-Corp实验室规模的打印机(型号Z310)上使用以下打印参数。打印机装有HP-10打印头,并且以小滴大小30-60 μ m和排间隔450-600 μ m的扫描速率进行操作。在整个剂型中使用实心打印模式。使用打印流体配方和松散粉末配方的给定组合。使用的层厚度为0.008-0.011英寸。使用90-116%的饱和。使用打印流体I-A。使用含药物颗粒编号1-12和松散粉末配方IIA至II-T的许多不同组合。

[0140] 从松散的未打印粉末分离打印的基质并且通过任何合适的方式干燥打印的基质以将溶剂和水分的量降低至期望水平,由此制备最终的3DP分散剂型。

[0141] 然后,确定剂型的分散时间、表面材质(光滑度)和硬度。

[0142] 实施例4制备在增量层中具有改变结构的掩味的三维打印的口分散剂型

[0143] 根据上文所述的3DP方法,但是其可以以若干不同的方式进行以制备在硬度和增量层组成上改变的不同结构的剂型。以下方法提供的剂型的上表面和下表面的硬度与剂型的内部部分的硬度相比更大。这个策略有助于在具有不同机械性质的剂型内产生部分。这个方法用于设计这样的剂型,其中顶部和底部层的组成与中间层不同。这种设计使得剂型具有更强的顶部和底部层,从而增加硬度和降低脆性,并且具有硬度较低的大中间部分,这使得剂型快速地分散。

[0144] 方法A:

[0145] 在这个方法中,沉积于不同增量层或相同增量层中不同预定区域内的粘合剂的量发生变化。根据实施例3的方法制备这些剂型,除了通过打印流体沉积在粉末上的粘合剂的量在通过粘合剂浓度变化的打印流体产生的增量粉末层中变化。

[0146] 方法B:

[0147] 根据实施例3的方法制备这些剂型,除了沉积在粉末上的打印流体的量在增量粉末层中变化。上部和下部增量层接受较高量的打印流体,并且中间部分的增量层接受较低量的打印流体。

[0148] 方法C:

[0149] 在这个方法中,用于剂型的上部和下部增量层的打印模式为实心模式(图3A)。增量层的中间部分的打印模式为灰度(图3B)。

[0150] 方法D:

[0151] 在这个方法中,用于剂型的上部和下部增量层的打印模式为实心模式(图3A)。增量层的中间部分的打印模式为环形/中空高饱和打印,被环形围绕的区域中没有打印(图3C)。

[0152] 方法E:

[0153] 在这个方法中,用于剂型的上部和下部增量层的打印模式为实心模式(图3A)。增量层的中间部分的打印模式为外部高饱和打印围绕的内部灰度打印的组合(图3D)。

[0154] 实施例5剂型的表征

[0155] 以下方法用于表征三维打印的固体多孔分散基质。

[0156] 脆性

[0157] 利用片剂脆性测试(USP方法<1216>)分析基质对破裂的抗性。测试使用VanKel脆性测试器(型号45-2000,Varian,USA),其装有直径285mm深39mm的大小的鼓,以25rpm旋转100圈。通过从鼓的中间延伸至外壁的弧形突起物在每圈落下最少10个剂型。因此,在每个翻转,使片剂滚动或滑动并落下约130mm至鼓上或互相的片剂上。从片剂除去所有松散的粉末,并且在100圈之前和之后整体上称重片剂。

[0158] 表面材质

[0159] 借助或不借助显微镜视觉检查基质。分析表面材质以确定其是粗糙或光华的,并且确定剂型的上表面上的标记边缘和周长边缘是清晰和锐利的或者粗糙和不整齐的。

[0160] 基质表现出光滑的表面,其具有清晰和锐利的边缘。

[0161] 硬度

[0162] 通过USP<127>(31st版)的片剂破碎力测定所确定的,利用VK 200片剂硬度测试仪(Varian,US)分析基质的整体硬度。通过断裂测试测量剂型的强度或硬度。将剂型放置在测试仪的钳中间,并施加力直至剂型断裂。断裂的负载返回为千克力(kp)。千克力是力的测量的公制单位,1kp等于9.807牛顿。测试最少6个剂型。

[0163] 剂型的硬度为约0.5-约5kP或约1-约3kP。

[0164] 分散时间

[0165] 如下利用质构仪(Texture Analyzer,TA HP,Texture Technologies,US)分析基质在含水流体中的分散时间,所述质构仪装有5Kg进样小室和1.0英寸直径的丙烯酸探针(Stable Micro Systems)。使剂型通过双面胶带连接至探针。在室温下,在恒定的50g力下(Dor et al.in Pharm.Dev.Technol.(2000),5(4),575-577;和El-Arini et al.in Pharm.Dev.Technol.(2002),7(3),361-371),在平底铝称量盘中,将剂型浸入3ml水中。利用以下参数进行分散时间测试。测试最少5个剂型。

| | | |
|--------|-------------|-------|
| | 测试模式 | 压缩 |
| | 测试前速度(mm/秒) | 5 |
| | 测试速度(mm/秒) | 8 |
| | 测试后速度(mm/秒) | 10 |
| [0166] | 目标模式 | 力 |
| | 力(g) | 50 |
| | 维持时间(秒) | 15 |
| | 引发类型 | 自动(力) |
| | 引发力(g) | 5 |
| | 水体积(ml) | 3 |

[0167] 对剂型观察到的分散时间为约10秒或更短或者约5秒或更短。

[0168] 体密度

[0169] 基质的体密度通过测量剂型的重量并将该值除以剂型计算的体积来确定。剂型的体积通过测量其尺寸并根据剂型的形状利用合适的数学公式来计算。例如,对于圆柱形剂型,其体积利用公式 $\pi * r^2 * H$ 来计算,其中r是剂型的半径并且H是其高度。重量为0.5g,高度为0.6cm并且直径为1.1cm的剂型的体积为约0.57cm³,并且体密度为约0.877g/cm³,这等于约877mg/ml。

[0170] OXC的溶解

[0171] 溶解测试根据工业指南(Guidance for Industry,3.3.2章;Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System.August 2000.IIIc章,第7页)进行。使用USP<711>的方法。溶解利用USP装置II(桨)在50rpm下进行,其使用900mL以下脱气溶解介质:(1)0.1N HCl;(2)0.05M乙酸钠,pH 4.5缓冲液和(3)0.05M KH₂PO₄,pH 6.8缓冲液,37℃。

[0172] 实施例6三维打印的口分散剂型的体内评价

[0173] 这个方法用于确立剂型的效力。以12小时的间隔,向个体每天两次给药包含奥卡西平的单剂型。给药通过将剂型置于个体的口中来完成,并且任选地向个体给药一小口(5-20ml)流体。在短时间段内,剂型在个体的口中分散。或者,将剂型在最小量的流体中分散,然后向个体口服给药。奥卡西平的总每日剂量通常为约300-1200mg。个体的药物动力学特征谱利用本领域中已知的方法确定。对剂型的治疗应答的个体水平利用本领域已知的方法确定。

[0174] 实施例7制备三维打印的快速分散剂型

[0175] 上文所述的3DP方法用于制备三维打印的快速分散剂型,所述剂型包含基质,所述基质包含结合的奥卡西平的含药物颗粒。打印流体和松散粉末的成分和所用的量如下。

| | | | |
|--------|---|---------|---------|
| | 打印流体 | III-A | III-B |
| | 水(重量%) | 80-95 | 80-90 |
| | 甘油(重量%) | 0.5-20 | 2-7 |
| | 醇(重量%) | 0.1-20 | 1-10 |
| | 吐温 20 (重量%) | 0.01-10 | 1-5 |
| | 三氯蔗糖(重量%) | 0-10 | 1-5 |
| | 粘合剂(重量%) | 0-10 | |
| | 含药物颗粒: | IV-A | IV-B |
| | OXC (重量%) | 55-75 | 60-70 |
| [0176] | Avicel PH101 (重量%) | 15-35 | 20-30 |
| | HPC (重量%) | 0-10 | 2-5 |
| | 表面活性剂(重量%) | 0-10 | 1-5 |
| | 交联羧甲基纤维素(重量%) | 0-10 | >0-5 |
| | 松散粉末: | V-A | V-B |
| | 包含 OXC 的颗粒(重量%) | 55-65 | 55-65 |
| | Avicel PH101 (重量%) | 2-15 | 3-12 |
| | HPC (重量%) | 0-10 | 0-10 |
| | 甘露醇(重量%) | 15-40 | 20-35 |
| | 聚乙烯吡咯烷酮(重量%) | 0-10 | 5-10 |
| | 二氧化硅(重量%) | 0.1-1.5 | 0.2-0.7 |
| [0177] | 通过3DP方法将打印流体施用于松散粉末的增量层以制备三维打印的口分散剂型,所述剂型包含基质,所述基质包含结合的OXC的含药物颗粒。 | | |
| | 最终组合物 | VII-A | VII-B |
| | 奥卡西平(重量%) | 30-40 | 35-45 |
| | 微晶纤维素(重量%) | 15-30 | 15-25 |
| | 交联羧甲基纤维素(重量%) | 1-5 | 1-3 |
| | 甘露醇(重量%) | 10-30 | 15-30 |
| [0178] | PVP(重量%) | 0-10 | 0-10 |
| | HPC 重量%) | 0-12 | 0-10 |
| | 胶体二氧化硅(重量%) | 0-2 | 0-2 |
| | 甘油(重量%) | >0-20 | >0-5 |
| | 表面活性剂(重量%) | 0-5 | >0-5 |
| | 甜味剂(重量%) | 0-5 | >0-5 |
| [0179] | 本文所用的术语“约”或“大约”应当理解为指定值的 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 2.5\%$ 或 \pm | | |

1%。本文所用的术语“基本上”应当理解为表示“大程度”或“至少多数”或“大于50%”。

[0180] 上文是本发明的特定实施方案的详细描述。应当理解,虽然本文为了示例目的描述了本发明的具体实施方案,但是可以进行各种修饰而不偏离本发明的精神和范围。因此,本发明仅受所附的权利要求的限制。根据本文的公开,可以进行所有公开且要求保护的实施方案而无需过度实验。

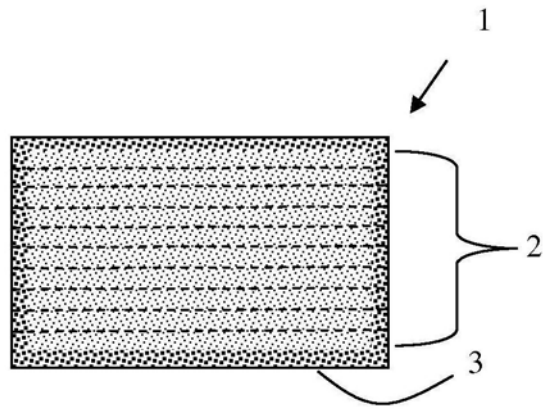


图1

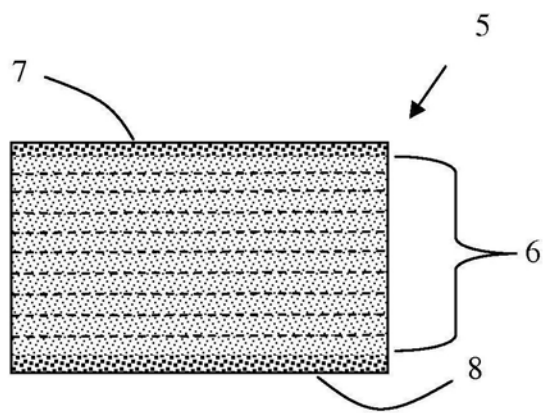


图2

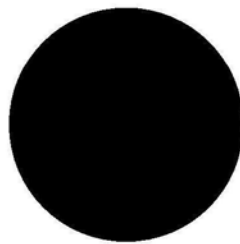


图3A

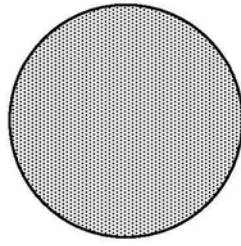


图3B

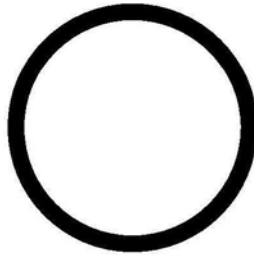


图3C

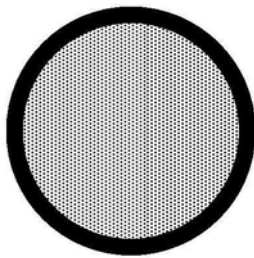


图3D

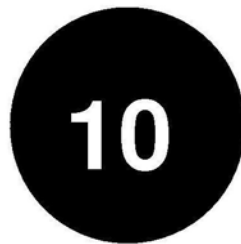


图3E

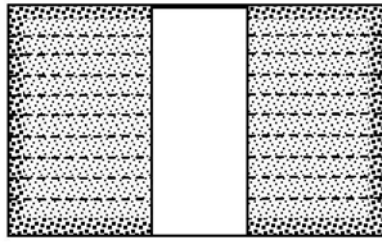


图4A

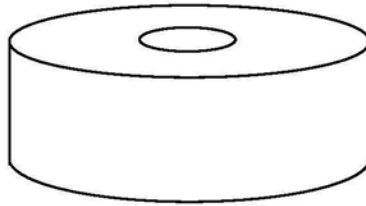


图4B