

[19] Patents Registry  
The Hong Kong Special Administrative Region  
香港特別行政區  
專利註冊處

[11] 1254540 B  
CN 108582765 B

[12] **STANDARD PATENT (R) SPECIFICATION**  
**轉錄標準專利說明書**

[21] Application no. 申請編號 18113793.2  
[22] Date of filing 提交日期 29.10.2018  
[51] Int. Cl. B29C 64/118 (2017.01) B29C 64/209 (2017.01)  
B29C 64/295 (2017.01) B29C 64/336 (2017.01)  
B29C 64/393 (2017.01) B33Y 10/00 (2015.01)  
B33Y 30/00 (2015.01) B33Y 40/00 (2015.01)  
B33Y 50/02 (2015.01)

[54] PRECISION PHARMACEUTICAL 3D PRINTING DEVICE  
一種精密的藥物三維打印裝置

[30] Priority 優先權  
09.01.2018 CN PCT/CN2018/071965  
[43] Date of publication of application 申請發表日期  
19.07.2019  
[45] Date of publication of grant of patent 批予專利的發表日期  
17.07.2020  
CN Application no. & date 中國專利申請編號及日期  
CN 201810549442.X 31.05.2018  
CN Publication no. & date 中國專利申請發表編號及日期  
CN 108582765 28.09.2018  
Date of grant in designated patent office 指定專利當局批予專利日期  
08.11.2019

[73] Proprietor 專利所有人  
TRIASTEK, INC.  
南京三迭紀醫藥科技有限公司  
P402, U Park  
12 East Mozhou Rd, Nanjing  
Jiangsu, CHINA  
[72] Inventor 發明人  
LI, Xiaoling 李霄凌  
LU, Haohui 盧皓暉  
WU, Wei 吳偉  
LIU, Haili 劉海利  
CHENG, Senping 成森平  
[74] Agent and / or address for service 代理人及/或送達地址  
JUN HE LAW OFFICES  
Suite 3701-10, 37th Floor, Jardine House  
1 Connaught Place, Central  
HONG KONG



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 108582765 B

(45)授权公告日 2019. 11. 08

(21)申请号 201810549442.X

(22)申请日 2018.05.31

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 108582765 A

(43)申请公布日 2018.09.28

(66)本国优先权数据  
PCT/CN2018/071965 2018.01.09 CN

(73)专利权人 南京三迭纪医药科技有限公司  
地址 211111 江苏省南京市秣周东路12号  
悠谷P402

(72)发明人 李霄凌 卢皓晖 吴伟 刘海利  
成森平

(74)专利代理机构 北京市君合律师事务所  
11517

代理人 张怡 闵森森

(51)Int.Cl.

B29C 64/118(2017.01)

B29C 64/209(2017.01)

B29C 64/295(2017.01)

B29C 64/336(2017.01)

B29C 64/393(2017.01)

B33Y 10/00(2015.01)

B33Y 30/00(2015.01)

B33Y 40/00(2015.01)

B33Y 50/02(2015.01)

(56)对比文件

CN 105965888 A,2016.09.28,

CN 105690762 A,2016.06.22,

审查员 曾秀妮

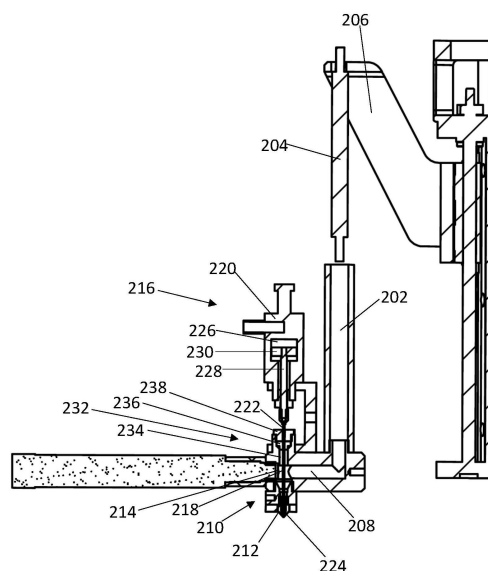
权利要求书3页 说明书25页 附图9页

(54)发明名称

一种精密的药物三维打印装置

(57)摘要

本文提供了通过增材制造来沉积材料或生产诸如药物剂型的产品的方法和系统。进一步提供了使用这些装置和系统的方法,以及通过增材制造来生产诸如药物剂型的产品的方法。在一些实施例中,该装置包括用于熔融加压材料材料供料系统,用于检测装置内材料压力的压力传感器,以及可在打开位置和关闭位置切换的包括密封针的控制开关。所述密封针延伸穿过包含材料的供料通道并且包括锥形端部,其中密封针的锥形端部接合喷嘴的锥形内表面以在密封针处于关闭状态时防止材料流动通过喷嘴。



1. 一种通过增材制造来沉积材料的装置,包括:

供料系统,所述供料系统用于熔融并加压所述材料,所述供料系统包括连接到包括喷嘴的打印头的供料通道,所述喷嘴包括靠近打印材料的挤出口的锥形内表面;

压力传感器,所述压力传感器用于检测所述喷嘴或所述喷嘴附近的所述供料通道内的材料的压力;和

控制开关,其包括可在打开位置和闭合位置切换的密封针,所述密封针延伸穿过所述供料通道的一部分并且包括锥形端;

其中所述喷嘴的锥形内表面具有第一锥角,并且所述密封针的锥形端具有第二锥角,并且其中所述第二锥角与所述第一锥角相同或者小于所述第一锥角,以及

其中所述密封针的所述锥形端接合所述喷嘴的所述锥形内表面,以在所述密封针处于所述闭合位置时阻止材料流过所述喷嘴。

2. 根据权利要求1所述的装置,其中所述材料是非线材的。

3. 根据权利要求1所述的装置,其中所述密封针与所述材料接触的任何部分没有突起。

4. 根据权利要求1所述的装置,其中所述压力传感器连接至计算机系统,所述计算机系统操作所述供料系统以响应于由所述压力传感器报告的压力将所述材料加压至期望的压力值。

5. 根据权利要求1所述的装置,其中所述供料系统包括活塞和连接到所述供料通道的料筒,并且其中所述活塞被操作以控制所述料筒内的所述材料的压力。

6. 根据权利要求1所述的装置,其中所述密封针的所述锥形端包括尖端。

7. 根据权利要求1所述的装置,其中当所述材料从所述装置挤出时,所述材料具有 $100\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更高的粘度。

8. 根据权利要求1所述的装置,其中所述材料在 $50^{\circ}\text{C}$ 至 $400^{\circ}\text{C}$ 熔融。

9. 根据权利要求1所述的装置,其中所述材料在 $50^{\circ}\text{C}$ 至 $400^{\circ}\text{C}$ 的温度下从所述喷嘴挤出。

10. 根据权利要求1所述的装置,其中所述控制开关包括致动器,所述致动器将所述密封针定位在所述打开位置或所述闭合位置。

11. 根据权利要求10所述的装置,其中所述致动器是气动致动器或机械致动器。

12. 根据权利要求10所述的装置,其中所述密封针穿过相对于所述喷嘴固定的垫圈,其中所述垫圈密封所述供料通道。

13. 根据权利要求1所述的装置,其中所述供料系统包括一个或多个用于熔融所述材料的加热器的加热器。

14. 根据权利要求13所述的装置,其中所述供料系统包括用于检测所述熔融材料温度的一个或多个温度传感器。

15. 根据权利要求14所述的装置,其中所述一个或多个温度传感器连接到响应于由所述一个或多个温度传感器报告的温度而操作所述一个或多个加热器的计算机系统。

16. 根据权利要求1所述的装置,其中所述密封针的所述锥形端部或所述喷嘴的所述锥形内表面包括柔性衬垫或衬套。

17. 根据权利要求1所述的装置,还包括计算机系统,所述计算机系统包括一个或多个处理器和计算机可读存储器,其中所述计算机系统被配置为操作所述装置。

18. 根据权利要求17所述的装置,其中所述计算机可读存储器包括用于使用所述装置来打印产品的指令。

19. 根据权利要求17所述的装置,其中所述计算机可读存储器包括用于响应由所述压力传感器检测到的压力来控制所述材料的压力的指令。

20. 根据权利要求17所述的装置,其中,所述计算机可读存储器包括用于响应由温度传感器检测到的温度来控制所述材料的温度的指令。

21. 根据权利要求17所述的装置,其中所述压力传感器被定位为靠近所述喷嘴。

22. 一种包括多个装置的增材制造系统,其中至少一个所述装置包括:

供料系统,所述供料系统用于熔融并加压材料,所述供料系统包括连接到包括喷嘴的打印头的供料通道,所述喷嘴包括靠近打印材料的挤出口的锥形内表面;

压力传感器,所述压力传感器用于检测所述喷嘴或所述喷嘴附近的所述供料通道内的材料的压力;和

控制开关,其包括可在打开位置和闭合位置切换的密封针,所述密封针延伸穿过所述供料通道的一部分并且包括锥形端;

其中所述喷嘴的锥形内表面具有第一锥角,并且所述密封针的锥形端具有第二锥角,并且其中所述第二锥角与所述第一锥角相同或者小于所述第一锥角,以及

其中所述密封针的所述锥形端接合所述喷嘴的所述锥形内表面,以在所述密封针处于所述闭合位置时阻止材料流过所述喷嘴。

23. 根据权利要求22所述的系统,包括装载有第一材料的所述多个装置中的第一装置和装载有第二材料的所述多个装置中的第二装置,其中所述第一材料和所述第二材料不同。

24. 根据权利要求22所述的系统,还包括计算机系统,所述计算机系统包括一个或多个处理器和计算机可读存储器,其中所述计算机系统被配置为操作所述系统。

25. 根据权利要求24所述的系统,其中所述计算机可读存储器包括用于使用所述系统打印产品的指令。

26. 根据权利要求24所述的系统,其中所述计算机可读存储器包括用于响应由相应供料系统中的压力传感器检测到的压力来控制每个供料系统中的材料的压力的指令。

27. 根据权利要求24所述的系统,其中所述计算机可读存储器包括用于响应由相应供料系统中的温度传感器检测到的温度来控制每个供料系统中的材料的温度的指令。

28. 根据权利要求22所述的系统,其中至少两个所述装置包括:

供料系统,所述供料系统用于熔融并加压所述材料,所述供料系统包括连接到包括喷嘴的打印头的供料通道,所述喷嘴包括靠近打印材料的挤出口的锥形内表面;

压力传感器,所述压力传感器用于检测所述喷嘴或所述喷嘴附近的所述供料通道内的材料的压力;和

控制开关,其包括可在打开位置和闭合位置切换的密封针,所述密封针延伸穿过所述供料通道的一部分并且包括锥形端;

其中所述喷嘴的锥形内表面具有第一锥角,并且所述密封针的锥形端具有第二锥角,并且其中所述第二锥角与所述第一锥角相同或者小于所述第一锥角,以及

其中所述密封针的所述锥形端接合所述喷嘴的所述锥形内表面,以在所述密封针处于

所述闭合位置时阻止材料流过所述喷嘴。

## 一种精密的药物三维打印装置

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于增材制造的系统 and 装置,以及使用这种装置的方法。特别是通过增材制造生产产品(例如药物剂型)的方法。

### 背景技术

[0002] 增材制造,也称为三维打印,允许将计算机模型通过挤出熔融的物料进行成型。通过一种计算机系统控制三维打印机,并控制物料流动以及打印喷嘴的移动,直到形成所需形状。在线材熔融制造工艺(也称为熔融沉积成型)中,物料以线材的形式被挤入加热头,所述加热头将材料熔融并成型到一个表面上。所述表面或所述加热头可移动以便挤压熔融材料成计算机系统设定的形状。其它增材制造方法有采用非线状材料,将其熔融并加压,然后通过打印喷嘴挤出,但是这些方法经常出现从打印喷嘴处发生不希望的泄漏,特别是当熔融材料具有粘性的时候。

[0003] 增材制造中的最新发展已经允许使用大量不同的三维打印工艺和使用许多不同的材料。例如,生物惰性材料可用于生产可植入医疗装置或定制实验室耗材的增材制造工艺。参见,例如,Poh et al., *Poly lactides in Additive Biomanufacturing*, *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol.107, pp.228-246 (2016)。在开发用于药品制造的增材制造技术方面也取得了进展。参见Goyanes et al., *3D Printing of Medicines: Engineering Novel Oral Devices with Unique Design and Drug Release Characteristics*, *Molecular Pharmaceutics*, vol.12, no.11, pp.4077-4084 (2015)。

[0004] 然而,目前的增材制造技术受到三维打印机材料挤出精度的限制。药物需要仔细控制,以确保制造的产品形状一致,并且包含精确和准确的药物剂量。仍然需要开发用于增材制造工艺的精确系统,包括用于药品的制造。

[0005] 所有公开出版物,专利,专利申请和公开的专利申请在这里被纳入本发明作为参考。

### 发明内容

[0006] 本发明提供了一种用于通过增材制造来沉积材料的装置,包括:用于熔融并施加压力的供料模块,所述供料模块包括连接到打印头的供料通道,所述打印头包括喷嘴,该喷嘴包括锥形内表面和用于打印材料的挤出口;压力传感器,所述压力传感器用于检测所述喷嘴内或所述喷嘴附近供料通道内材料的压力;以及控制开关,其包括可在打开位置和关闭位置切换的密封针,所述密封针延伸穿过所述供料通道的一部分并且包括锥形端部;其中所述密封针的锥形端与所述喷嘴的锥形内表面接合,以阻止材料在所述密封针处于所述关闭位置时流过所述喷嘴。

[0007] 在一些实施例中,所述材料是非线材的。在一些实施例中,所述材料在从所述装置中挤出时具有约100Pa·s或更高的粘度。在一些实施例中,所述材料在从所述装置中挤出时具有约400Pa·s或更高的粘度。在一些实施例中,所述材料在约50°C到400°C的温度下熔

融。在一些实施例中，材料在约50℃至约400℃的温度下从喷嘴中挤出。在一些实施例中，材料在约90℃至300℃的温度下从喷嘴中挤出。

[0008] 在一些实施例中，接触材料的密封针的任何部分没有突起。

[0009] 在一些实施例中，压力传感器连接到控制供料模块的计算机系统以响应所述压力传感器报告的压力，并将所述材料加压到所需压力。在一些实施例中，材料的压力在所需压力的0.05MPa内。在一些实施例中，所述供料模块包括活塞和连接到所述进料流道的筒体，其中，所述活塞被驱动以控制所述筒内材料的压力。在一些实施例中，使用步进电机来驱动活塞。

[0010] 在一些实施例中，密封针的锥形端部包括尖头。在一些实施例中，密封针的锥形端是截头圆锥形的。在一些实施例中，喷嘴的锥形内表面具有第一锥角并且密封针的锥形端具有第二锥角；并且所述第二锥角与所述第一锥角相同或小于所述第一锥角。在一些实施例中，第二锥角约为60°或更小。在一些实施例中，第二锥角约为45°或更小。在一些实施例中，第一锥角与第二锥角的比率为约1:1至4:1。

[0011] 在一些实施例中，所述挤出口具有约0.1mm至1mm的直径。在一些实施例中，所述锥形端最大直径约0.2mm至约3.0mm。在一些实施例中，所述挤出口具有直径，所述锥形端具有最大直径，所述锥形端的最大直径与所述挤出口的直径之比约为1:0.8至约1:0.1。

[0012] 在一些实施例中，所述控制开关包括致动器，所述致动器可以将密封针定位在打开位置或关闭位置。在一些实施例中，所述致动器是气动致动器。在一些实施例中，所述致动器是机械致动器。

[0013] 在一些实施例中，密封针穿过固定在相对于喷嘴位置的垫圈，其中所述垫圈封闭供料通道。

[0014] 在一些实施例中，所述供料模块包括用于熔融材料的一个或多个加热器。在一些实施例中，所述供料模块包括一个或多个温度传感器，该温度传感器用于检测熔融材料的温度。在一些实施例中，所述一个或多个温度传感器被连接到一个计算机系统，所述计算机系统根据所述一个或多个温度传感器监测的温度控制相应的一个或多个加热器。

[0015] 在一些实施例中，所述密封针的锥形端部或喷嘴的锥形内表面包括柔性衬垫或衬套。

[0016] 在一些实施例中，所述装置进一步包括一个计算机系统，所述计算机系统包括一个或多个处理器和计算机可读存储器，其中所述计算机系统被用于控制所述设备。在一些实施例中，计算机可读存储器存储控制该装置打印产品的指令。在一些实施例中，计算机可读存储器存储了用于响应压力传感器检测到的压力来控制材料压力的指令。在一些实施例中，计算机可读存储器存储了用于响应温度传感器检测到的温度来控制材料的温度的指令。

[0017] 在一些实施例中，所述的增材制造系统包括多个上述装置，其中每个供料模块配置有控制开关。在一些实施例中，所述系统包括装载有第一材料的第一装置和装载有第二材料的第二装置，其中所述第一材料和第二材料不同。在一些实施例中，所述系统包括计算机系统，所述计算机系统包括一个或多个处理器和计算机可读存储器，其中所述计算机系统被用于控制该系统。在一些实施例中，计算机可读存储器存储了用于使用该系统打印产品的指令。在一些实施例中，计算机可读存储器存储了用于响应由相应供料模块中的压力

传感器检测到的压力来控制每个供料模块中的材料的压力的指令。在一些实施例中,计算机可读存储器存储了用于响应由相应供料模块中的温度传感器检测到的温度来控制每个供料模块中的材料的温度的指令。

[0018] 另一方面,本发明提供一种用增材制造生产产品的方法,包括:熔融材料和给材料加压;流动的材料通过挤出口喷嘴,所述喷嘴包括一个锥形内表面;在喷嘴或接近喷嘴的位置监测材料的压力;使密封针的锥形端与喷嘴的锥形内表面接合,从而封闭挤出口以阻止熔融材料的流动;回抽密封针的锥形端部,从而恢复材料通过挤出口的流动。在一些实施例中,该方法包括接收用于制造该产品的指令。

[0019] 另一方面,本发明提供了一种通过增材制造生产药物剂型的方法,包括:将药用材料熔融并加压;监测喷嘴内或喷嘴附近材料的压力;使材料流过喷嘴的挤出口,所述喷嘴包括锥形内表面;使密封针的锥形端与喷嘴的锥形内表面接合,从而封闭挤出口以阻止熔融材料的流动;回抽密封针的锥形端部,从而恢复材料通过挤出口的流动。在一些实施例中,药用可接受的材料包含药物。在一些实施例中,药物剂型具有药物的目标释放曲线。在一些实施例中,该方法包括接收用于制造药物剂型的指令。

[0020] 在上述方法的一些实施例中,喷嘴内材料的压力保持近似恒定。在一些实施例中,该方法基于所监测的压力使用反馈系统来控制材料的压力。

[0021] 在上述方法的一些实施例中,材料是非线性的。在一些实施例中,材料具有约 $100\text{Pa}\cdot\text{s}$ 或更高的粘度。

[0022] 在上述方法的一些实施例中,接触材料的密封针的任何部分都没有突起。

[0023] 在上述方法的一些实施例中,喷嘴内的材料的温度保持近似恒定。在一些实施例中,所述方法包括监测材料的温度。在一些实施例中,所述方法包括基于监测的温度使用反馈系统来控制材料的温度。

[0024] 在上述方法的一些实施例中,密封针的锥形端部包括尖锐尖端。在一些实施例中,密封针的锥形端是截头圆锥形的。在一些实施例中,喷嘴的锥形内表面具有第一锥角并且密封针的锥形端具有第二锥角;其中所述第二锥角等于或小于所述第一锥角。在一些实施例中,第二锥角约为 $60^\circ$ 或更小。在一些实施例中,第二锥角约为 $45^\circ$ 或更小。在一些实施例中,第一锥角与第二锥角的比率为约1:1至4:1。在一些实施例中,挤出口具有约0.1mm至1mm的直径。在一些实施例中,锥形端部具有约0.2至约3.0mm的最大直径。在一些实施例中,挤出口具有直径并且锥形端部具有最大直径,并且锥形端部的最大直径与挤出口的直径的比率约为1:0.8至约1:0.1。

[0025] 另一方面,提供了一种通过增材制造来制造产品的方法,包括:熔融并加压第一材料;使所述第一材料流过包括锥形内表面的第一喷嘴的第一挤出口;将第一密封针的锥形端与第一喷嘴的锥形内表面接合,从而封闭第一挤出口并阻止熔融的第一材料的流动;熔融并加压第二材料;从第二喷嘴的锥形内表面回抽第二密封针的锥形端部,从而开始使第二材料流过第二挤出口。在一些实施例中,该方法包括接收用于制造产品的指令。

[0026] 另一方面,提供了一种通过增材制造生产药物剂型的方法,包括将第一药用材料熔融并加压;使第一药用材料流过包括锥形内表面的第一喷嘴的第一挤出口;将第一密封针的锥形端与第一喷嘴的锥形内表面接合,从而密封第一挤出口以阻止熔融的第一材料的流动;将第二药用材料熔融并加压;从第二喷嘴的锥形内表面回抽第二密封针的锥形端部,

从而使第二药用材料流过第二挤出口。在一些实施例中，第一药用材料或第二药用材料是可溶蚀材料。在一些实施例中，第一药用材料或第二药用材料包含药物。在一些实施例中，药物剂型具有指定的药物释放曲线。在一些实施例中，该方法还包括接收用于制造药物剂型的控制指令。

[0027] 在上述方法的一些实施例中，该方法进一步包括监测第一喷嘴内或第一喷嘴附近的第一材料的压力；或监测第二喷嘴内或第二喷嘴附近的第二材料的压力。在一些实施例中，第一喷嘴内的第一材料的压力或第二喷嘴内的第二材料的压力保持近似恒定。在一些实施例中，该方法包括基于监测的压力使用反馈系统来控制第一材料或第二材料的压力。

[0028] 在上述方法的一些实施例中，第一材料或第二材料是非线材的。

[0029] 在上述方法的一些实施例中，接触第一材料的第一密封针的任何部分或接触第二材料的第二密封针的任何部分没有突起。

[0030] 在上述方法的一些实施例中，第一喷嘴内的第一材料的温度或第二喷嘴内的第二材料的温度保持近似恒定。在一些实施例中，该方法包括监测第一材料的温度或第二材料的温度。在一些实施例中，该方法包括基于监测到的第一材料的温度使用反馈系统来控制第一材料的温度，或者基于监测到的第二材料的温度使用反馈系统来控制第二材料的温度。

[0031] 在上述方法的一些实施例中，第一密封针的锥形端或第二密封针的锥形端包括尖头。在上述方法的一些实施例中，第一密封针的锥形端部或第二密封针的锥形端部为截头圆锥形。

[0032] 在上述方法的一些实施例中，第一喷嘴的锥形内表面具有第一锥角并且第一密封针的锥形端具有第二锥角；其中所述第二锥角等于或小于所述第一锥角；或所述第二喷嘴的锥形内表面具有第三锥角并且所述第二密封针的锥形端具有第四锥角；其中所述第四锥角与所述第三锥角等于或小于所述第三锥角。在一些实施例中，第四锥角约为 $60^\circ$ 或更小。在上述方法的一些实施例中，第二锥角或第四锥角约为 $45^\circ$ 或更小。在上述方法的一些实施例中，第一锥角与第二锥角的比率或第三锥角与第四锥角的比率约为1:1至约4:1。在上述方法的一些实施例中，第一挤出口或第二挤出口具有约0.1mm至约1mm的直径。在上述方法的一些实施例中，第一密封针的锥形端或第二密封针的锥形端具有约0.2至约3.0mm的最大直径。

[0033] 在上述方法的一些实施例中，第一材料或第二材料具有约100Pa·s或更高的粘度。

[0034] 在上述方法的一些实施例中，产品或药物剂型以分批模式制造。在上述方法的一些实施例中，产品或药物剂型以连续模式制造。

[0035] 本发明还提供根据上述任何一种方法制备的产品或药物剂型。

## 附图说明

[0036] 图1示出了本发明通过增材制造来打印材料的装置的示例性实施例。

[0037] 图2A示出了本发明通过增材制造打印材料的示例性装置的横截面图。图2B示出了图1所示装置的打印头的放大视图。如图2A所示，密封针处于关闭位置并与喷嘴的内表面接合。

[0038] 图3A示出具有尖头的密封针的锥形端。图3B示出了具有截头圆锥形顶端的密封针的锥形端部。图3C显示了喷嘴内表面的锥形。

[0039] 图4示出了密封针以及连接到密封针以驱动密封针的气动致动器的部件的爆炸图。

[0040] 图5A示出了该装置的纵向截面图,图5B示出了平面“A-A”处的装置的横截面视图,图5C显示了该装置的侧视图。

[0041] 图6示出了本发明所述的设备的另一个示例性实施例。

[0042] 图7示出了包括三个供料模块的示例性装置的一部分,每个供料模块具有不同的打印头。

### 具体实施方式

[0043] 本申请涉及一种通过增材制造来沉积材料的装置。该装置包括供料模块,所述供料模块可对材料进行熔融和加压,所述材料可选择性地包含药物。在某些实施例中,该材料是非线状材料。所述供料模块包括一个连接到喷嘴的供料通道。可以在供料通道中或在供料通道上游被加压和/或熔融,熔融的材料流过供料通道并且通过喷嘴进行打印。本发明进一步提供了一种通过增材制造来制造产品的系统,其包括两个或更多个装置,每个装置包括供料模块和控制开关。本发明还描述了使用这种装置的方法,以及通过增材制造生产产品的方法和通过增材制造生产药物剂型的方法。

[0044] 当制造产品,特别是生产药物产品时,希望精确控制由喷嘴打印材料的量。现有的用于增材制造的装置的一个重大问题是材料通过喷嘴的意外泄漏,这会导致打印超过所需量的材料。当使用两个或多个喷嘴时,问题会更加复杂,这些喷嘴可能会打印不同的材料,需要交替打开或关闭开关。例如,如果当第二喷嘴打印第二材料时,第一喷嘴泄漏第一材料,则会出现制造缺陷或材料浪费。由于本发明所述的装置和系统可以处理一系列具有高准确度和高精度材料沉积的药物材料,所以这些装置和系统非常适合于制造具有复杂几何形状和组成的药物剂型。本发明描述的装置,系统和方法还有助于个性化药物,包括个性化剂量和/或个性化释放曲线。个性化药物是指基于生物标志物对患者人群进行分层以帮助治疗决策和个性化剂型设计。个性化药物剂型允许根据患者的质量和代谢来调整药物剂量以及释放曲线。使用本发明描述的装置制造的药物剂型可以确保儿童生长的准确剂量并允许高效药物的个性化剂量给药。个性化剂型还可以将所有患者的药物组合成单一日剂量,从而改善患者对药物的依从性和治疗依从性。修改数字设计比修改物理设备更容易。而且,自动化的小型三维打印可能具有可忽略的操作成本。因此,使用本发明描述的增材制造装置可以使多个小的、个性化批次在经济上可行,并且能够实现旨在提高依从性的个性化剂型。

[0045] 在某些实施例中,具有特定释放曲线的定制药物剂型设计由计算机系统接收,该计算机系统用于控制本发明所述的装置或系统。所述计算机系统可以将用于制造具有特定释放曲线的药物剂型的指令传输到所述的系统或设备,然后该系统或设备制造定制的产品。

[0046] 本发明提供了一种更精确的系统,用于通过精确控制喷嘴或喷嘴附近的供料通道中的压力以增材制造来沉积材料或制造产品(例如药物剂型),并且利用当密封针处于关闭

位置时,带有密封针的控制开关阻止材料流过喷嘴。喷嘴包括锥形内表面,并且密封针包括渐缩端,该渐缩端与喷嘴的锥形内表面接合以限制材料泄漏。密封针优选尖锐、质薄并且没有突起,突起可能在关闭位置时将材料推出喷嘴。材料的压力优选在设备中保持近似恒定,可以通过监测压力并使用反馈系统对材料施加压力来控制材料的压力。这样,一旦密封针定位在打开位置而不需要升高压力,就可以以恒定速率立即挤出材料。这进一步可实现精确打印材料,这可实现准确和精确地制造药物剂量单位,例如药片。

[0047] 在一些实施例中,本发明提供了一种通过增材制造来沉积材料或制造产品(例如药物剂型)的装置,包括:用于熔融和加压材料的供料模块,所述供料模块包括供料通道和打印头,所述供料通道与所述打印头相连,所述打印头包括喷嘴,所述喷嘴包括锥形内表面和被用于打印所述材料的挤出口;压力传感器,所述压力传感器用于检测所述打印头或所述打印头附近的供料通道内的材料的压力;控制开关,该控制开关包括可在打开位置和关闭位置切换的密封针,所述密封针延伸穿过所述供料通道的一部分并且包括锥形端部;其中所述密封针的所述锥形端与所述喷嘴的锥形内表面接合,以在所述密封针处于所述关闭位置时阻止材料流过所述喷嘴。

[0048] 图1示出了本发明提供的通过增材制造来沉积材料或制造产品的设备的示例性实施例。该装置包括供料模块102,其用于熔融和加压材料。熔融和加压的材料流过供料通道,该供料通道连接到喷嘴104。压力传感器106位于喷嘴和供料通道的末端附近,并且可以检测供料通道内材料的压力。可选地,压力传感器106可设计成直接检测在喷嘴104内材料的压力。控制开关108包括线性致动器和密封针,可以控制密封针在打开位置和闭合位置间切换。线性致动器可以是机械致动器(其可以包括丝杆),液压致动器,气动致动器(其可以包括气动阀)或电磁致动器(其可以包括电磁阀)。在一些实施例中,致动器包括针筒,例如气动针筒。在一些实施例中,致动器包括弹簧辅助气缸。在一些实施例中,弹簧辅助气缸包括辅助密封针动作的弹簧(即,将密封针从打开位置拉动至关闭位置)。在一些实施例中,弹簧辅助气缸包括帮助回抽密封针(即将密封针从关闭位置拉动至打开位置)的弹簧。当密封针处于打开位置时,加压的熔融材料可以流过供料通道并通过喷嘴104的挤出口。当向控制开关108发出信号时,控制开关108将密封针降低到关闭位置,并且密封针的末端与喷嘴104的内表面接合。

[0049] 在一些实施例中,所述材料是非线状材料,例如粉末,颗粒,凝胶或糊剂。非线状材料被熔融并加压,使其可以通过喷嘴的挤出口挤出。本文进一步地描述,精细地控制特别粘稠的材料的压力以确保材料能被精确并准确地沉积。材料可以在供料模块内使用布置在供料模块内的一个或多个加热器(例如在料筒,供料通道和/或打印头的内部或周围)进行加热熔融。在一些实施例中,材料的熔融温度为约50°C或更高,例如约60°C或更高,约70°C或更高,约80°C或更高,约100°C或更高,约120°C或更高,约150°C或更高,约200°C或更高,或约250°C或更高。在一些实施例中,材料的熔融温度为约400°C或更低,例如约350°C或更低,约300°C或更低,约260°C或更低,约200°C或更低,约150°C或更低,约100°C或更低,或约80°C或更低。从喷嘴挤出的材料可以在等于或高于材料熔融温度的温度下挤出。在一些实施例中,材料在约50°C或更高,例如约60°C或更高,约70°C或更高,约80°C或更高,约100°C或更高,约120°C或更高,约150°C或更高,约200°C或更高,或约250°C或更高的温度下挤出。在一些实施例中,材料在约400°C或更低,例如约350°C或更低,约300°C或更低,约260°C或更

低,约200℃或更低,约150℃或更低,约100℃或更低,或约80℃或更低的温度下挤出。

[0050] 本发明所述的装置可用于准确且精确地挤出粘性材料。在一些实施例中,当从设备中挤出时,材料粘度具有约100Pa·s或更大,例如约200Pa·s或更大,约300Pa·s或更大,约400Pa·s或更大,约500Pa·s或更大,约750Pa·s或更大,或约1000Pa·s或更大。在一些实施例中,材料粘度具有约2000Pa·s或更低,例如约1000Pa·s或更低,约750Pa·s或更低,约500Pa·s或更低,约400Pa·s或更低,约300Pa·s或更低,或约200Pa·s或更低。

[0051] 在一些实施例中,该材料是药用材料。在一些实施例中,该材料是惰性的或生物惰性的。在一些实施例中,该材料是可溶蚀性材料或生物可溶蚀性材料。在一些实施例中,该材料是非溶性材料或非生物溶性材料。在一些实施例中,该材料是药用材料。在一些实施例中,材料包括一种或多种热塑性材料,一种或多种非热塑性材料,或者一种或多种热塑性材料与一种或多种非热塑性材料的组合。在一些实施例中,该材料是聚合物或共聚物。

[0052] 在一些实施例中,该材料包含热塑性材料。在一些实施例中,该材料是热塑性材料。在一些实施例中,该材料是或包含可溶蚀的热塑性材料。在一些实施例中,热塑性材料是可食用的(即适合个体消化吸收)。在一些实施例中,热塑性材料选自亲水聚合物,疏水聚合物,溶胀聚合物,不溶胀聚合物,多孔聚合物,无孔聚合物,溶蚀聚合物(例如可溶解性聚合物),pH敏感聚合物,天然聚合物,蜡状材料及其组合。在一些实施例中,热塑性材料为纤维素醚,纤维素酯,丙烯酸树脂,乙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,羟丙基纤维素,羟甲基纤维素,C12-C30脂肪酸的甘油单酯或甘油二酯,C12-C30脂肪醇,蜡,聚(甲基)丙烯酸,聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物57/30/13,乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(PVP-VA),乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(PVP-VA) 60/40,聚乙烯吡咯烷酮(PVP),聚乙酸乙烯酯(PVAc)和聚乙烯吡咯烷酮(PVP) 80/20,乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(VA64),聚乙二醇-聚乙烯醇接枝共聚物25/75,kollicoat IR-聚乙烯醇60/40,聚乙烯醇(PVA或PV-OH),聚(乙酸乙烯酯)(PVAc),甲基丙烯酸丁酯-(2-二甲基氨基乙基)甲基丙烯酸酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物1:2:1,甲基丙烯酸二甲氨基乙酯-甲基丙烯酸酯共聚物,丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-三甲胺乙基甲基丙烯酸酯氯化物共聚物,甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物7:3:1,甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物1:2,甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物1:1,聚环氧乙烷(PEO),聚乙二醇(PEG),超支化聚酯酰胺,羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯,羟丙基纤维素邻苯二甲酸酯,羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素(HMPC),羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯或羟丙基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS),丙交酯-乙交酯共聚物(PLGA),卡波姆,乙烯-乙酸乙烯酯共聚物,聚乙烯(PE)和聚己酸内酯(PCL),羟丙基纤维素(HPC),聚氧乙烯40生氢蓖麻油,甲基纤维素(MC),乙基纤维素(EC),泊洛沙姆,羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP),泊洛沙姆,氢化蓖麻油,氢化大豆油,棕榈酸硬脂酸甘油酯,巴西棕榈蜡,聚乳酸(PLA),聚乙醇酸(PGA),醋酸丁酸纤维素(CAB),聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP),蜡,蜂蜡,水凝胶,明胶,氢化植物油,聚乙烯醇缩乙醛氨基乳酸酯(AEA),石蜡,虫胶,海藻酸钠,邻苯二甲酸醋酸纤维素(CAP),阿拉伯树胶,黄原胶,单硬脂酸甘油酯,十八烷酸,热塑性淀粉,其衍生物(例如其盐,酰胺或酯)的一种或组合。

[0053] 在一些实施例中,可溶蚀材料包含非热塑性材料。在一些实施例中,可溶蚀材料是非热塑性材料。在一些实施例中,非热塑性材料是非热塑性淀粉,羟基乙酸淀粉钠(CMS-Na),蔗糖,糊精,乳糖,微晶纤维素(MCC),甘露醇,硬脂酸镁(MS),粉末状硅胶,甘油,糖浆,

卵磷脂,大豆油,茶油,乙醇,丙二醇,甘油,吐温,动物脂肪,硅油,可可脂,脂肪酸甘油酯,凡士林,壳聚糖,鲸蜡醇,硬脂醇,聚甲基丙烯酸酯,无毒的聚氯乙烯,聚乙烯,乙烯-乙酸乙烯酯共聚物,硅橡胶或其组合。

[0054] 可采用本发明所述的装置或采用本发明所述的方法的示例性材料包括,但不限于,聚(甲基)丙烯酸酯共聚物(例如含有一种或多种氨基烷基甲基丙烯酸,甲基丙烯酸,甲基丙烯酸酯和/或甲基丙烯酸铵烷基酯,例如以商标名Eudragit® RSP0出售的共聚物)和羟丙基纤维素(HPC)。

[0055] 在一些实施例中,所述材料包含药物。在一些实施例中,所述材料与药物混合。

[0056] 在材料控制系统中,可以使用压力控制器对材料进行加压。材料被预装入料筒中,并且压力控制器可以对预装在料筒内的材料施加压力。压力控制器可以是电机(例如步进马达),阀或任何其他合适的控制装置,该控制器可驱动例如活塞,压力丝杆或压缩空气(即气动控制器)等机构,以向料筒内的材料施加压力。料筒包括一个或多个加热器,其可以将材料熔融。在一些实施例中,加热器设置于料筒内。在一些实施例中,加热器设置在料筒侧面或围绕筒。在一些实施例中,加热器是电辐射加热器,例如电加热管或加热线圈。料筒的加热器优选具有高电压和高功率输出的高效加热器。在一些实施例中,料筒的加热器具有在110V到600V之间的额定电压。在一些实施例中,料筒的加热器具有从210V到240V之间的额定电压。在一些实施例中,料筒的加热器是220V加热器。在一些实施例中,料筒的加热器的功率介于约30W和约100W之间,例如在40W和80W之间,或者约60W。在一些实施例中,加热器是围绕筒体外部的电加热线圈。优选地,料筒由耐热材料制成,例如不锈钢(例如316L不锈钢)。

[0057] 供料模块包括连接料筒和打印头内喷嘴的供料通道。材料在料筒内熔融或软化,流过供料通道并流向喷嘴。在一些实施例中,一个或多个加热器位于供料通道或供料通道的一部分(例如供料通道的侧向部分)内部,周围或附近。一个或多个加热器被用于加热供料通道内的材料。在一些实施例中,加热器是电辐射加热器,例如电加热管或线圈。例如,在一些实施例中,电加热管沿供料通道的长度或供料通道的至少一部分长度放置。加热器优选地是具有高电压和大功率的高效加热器。在一些实施例中,供料通道加热器具有在110V和600V之间的额定电压。在一些实施例中,供料通道加热器具有在210V和240V之间的额定电压。在一些实施例中,供料通道加热器是220V加热器。在一些实施例中,供料通道加热器功率介于约30W与约100W之间,例如介于40W与80W之间,或者约60W。在一些实施例中,所述装置包括一个或多个温度传感器,所述一个或多个温度传感器位于所述供料通道附近或位于所述供料通道内,所述温度传感器用于测量所述供料通道内的材料的温度。供料通道与喷嘴的挤出口相比相对较宽。在一些实施例中,供料通道具有在约1mm与约15mm之间,例如在约1mm与约5mm之间,在约5mm与约10mm之间或在约10mm与约15mm之间的直径。在示例性实施例中,供料通道具有约8mm的直径。

[0058] 该装置的打印头包括喷嘴,该喷嘴包括挤出口,熔融材料通过该挤出口挤出。挤出口位于喷嘴相对于供料通道的远端。当密封针处于打开位置时,熔融的材料从供料通道通过喷嘴流出挤出口。喷嘴包括锥形内表面,挤出口靠近锥形内表面的顶点。在一些实施例中,喷嘴的内表面包括衬垫或衬套。衬垫或衬套可以由聚四氟乙烯(PTFE)或任何其他合适的材料制成。在一些实施例中,打印头包括一个或多个加热器,其可以位于打印头的喷嘴

内,周围或附近。该一个或多个加热器用于加热喷嘴内的材料,该材料可以达到与料筒或供料通道中的材料相同的温度或不同的温度。在一些实施例中,喷嘴加热器是电辐射加热器,例如电加热管或加热线圈。加热器可以使用比料筒加热器或供料通道加热器更低的电压和/或更低的功率。在一些实施例中,喷嘴加热器具有6V到60V之间的额定电压。在一些实施例中,喷嘴加热器是12V加热器。在一些实施例中,喷嘴加热器的功率介于约10W和约60W之间,例如介于20W与45W之间或约30W。在一些实施例中,打印头包括位于喷嘴附近或内部的一个或多个温度传感器,用于测量喷嘴内的材料的温度。

[0059] 该装置包括压力传感器,该压力传感器用于检测打印头或靠近打印头的供料通道内的材料的压力。在一些实施例中,压力传感器连接到计算机系统,该计算机系统控制供料模块以响应由压力传感器报告的将材料加压到特定的压力。例如,计算机系统可以控制压力控制器来调节施加在料筒内的材料的压力值。在一些实施例中,该系统作为闭环反馈系统以维持装置内的近似恒定的压力。在一些实施例中,反馈系统使用比例积分微分(PID)控制,bang-bang控制,预测控制,模糊控制,专家控制或任何其他合适的算法来操作。在一些实施例中,压力传感器精度在0.005MPa内,0.008MPa内,0.05MPa内,0.1MPa内,0.2MPa内,0.5MPa内或1MPa内。在一些实施例中,压力传感器的采样时间为大约20ms或更快,例如大约10ms或更快,大约5ms或更快,或者大约2ms或更快。在一些实施例中,材料的压力在所需压力的约0.005MPa,约0.008MPa,约0.05MPa,约0.1MPa,约0.2MPa,约0.5MPa或约1MPa内浮动。

[0060] 在一些实施例中,该设备包括一个或多个温度传感器。在一些实施例中,该装置包括位于料管内或料管附近的温度传感器,或用于检测料管内温度的温度传感器。在一些实施例中,该装置包括位于供料通道内或附近的温度传感器,或用于检测供料通道内的温度。在一些实施例中,该装置包括位于打印头内或附近的温度传感器或用于检测喷嘴内的温度的温度传感器。在一些实施例中,一个或多个温度传感器连接到根据一个或多个温度传感器报告的温度而控制一个或多个加热器的计算机系统。例如,计算机系统可以控制一个或多个加热器来调节料筒,供料通道和/或喷嘴内的材料的温度。在一些实施例中,该系统作为闭环反馈系统运行,以维持装置或装置部件(即,料筒,喷嘴或供料通道)的近似恒定的温度。装置的不同部件内的材料的温度可以相同或不同。在一些实施例中,反馈系统使用比例积分微分(PID)控制,bang-bang控制,预测控制器,模糊控制系统,专家控制或任何其他合适的算法来控制。

[0061] 所述的设备包括控制开关。控制开关可以被控制以阻止或允许熔融的材料从设备的挤出口流出。控制开关包括可在打开位置和关闭位置切换的密封针,其中在密封针处于关闭位置时阻止材料流过喷嘴。密封针延伸通过供料通道的至少一部分并且包括锥形端部。当密封针处于关闭位置时,密封针的锥形端与喷嘴的锥形内表面(例如在喷嘴的挤出口处)接合。

[0062] 在一些实施例中,接触材料的密封针的任何部分没有突起。突起是指密封针的直径大于密封针轴的任何部分,或者密封针延轴向向外延伸的任何部分。优选地,避免在关闭密封针时,密封针上的突起推动熔融材料通过挤出口。在一些实施例中,整个密封针(无论密封针是否接触材料)没有突起。在一些实施例中,密封针的不接触材料的部分包括一个或多个突起,其例如可以与致动器的部件接合或用作深度折断以防止密封针在进料室内被驱动

得太远。

[0063] 接触材料的密封针部分(即,当密封针处于打开位置或关闭位置时位于供料通道内的部分)与供料通道相比相对较细,其允许熔融的材料围绕密封针流动,而不是被挤压出挤出口。在一些实施例中,密封针的与材料接触的部分具有约0.2mm至约3.0mm的最大直径,例如约0.2mm至约0.5mm,约0.5mm至约1.0mm,约1.0mm至约1.5mm,约1.5mm至约2.0mm,约2.0mm至约2.5mm或约2.5mm至约3.0mm。在一些实施例中,密封针(包括密封针的接触材料的部分和密封针的不接触材料的部分)具有约0.2mm至3.0mm的最大直径,例如约0.2mm至约0.5mm,约0.5mm至约1.0mm,约1.0mm至约1.5mm,约1.5mm至约2.0mm,约2.0mm至约2.5mm或约2.5mm至约3.0mm。

[0064] 在一些实施例中,密封针在锥形端处包括尖头,如图3A所示。在一些实施例中,尖端的锥形端是截头圆锥形的,如图3B所示。喷嘴和密封针均包括锥形表面,使得密封针的锥形端部朝向喷嘴的锥形内表面。这里的“锥角”是指接合表面的顶点的角度。在截头圆锥形尖端的情况下,“锥角”是指外推接合表面的顶点。密封针的锥形端的锥角在图3A和图3B中用表示。如图3C所示,喷嘴的锥角由 $\beta$ 表示。在一些实施例中,密封针的锥形端部的锥角为约 $60^\circ$ 或更小,诸如约 $50^\circ$ 或更小, $45^\circ$ 或更小, $40^\circ$ 或更小, $35^\circ$ 或更小, $30^\circ$ 或更小, $25^\circ$ 或更小, $20^\circ$ 或或更小,或 $15^\circ$ 或更小。在一些实施例中,密封针的锥角( $\alpha$ )等于或小于喷嘴内表面的锥角( $\beta$ )。在一些实施例中,喷嘴内表面( $\beta$ )的锥角与密封针的锥角( $\alpha$ )之比为约1:1至约4:1,或约1:1至约3:1,或约1:1至约2:1。

[0065] 通过将密封针朝挤出口降低,密封针定位在关闭位置,此时密封针与挤出口对齐。当密封针处于打开位置时,受压并熔融的材料可以流过挤出口,但是当密封针处于关闭位置时,其被阻止流动,在该位置它与喷嘴的内表面接合。当喷嘴内表面的锥角( $\beta$ )大于密封针的锥角( $\alpha$ )时,密封针的锥形端与挤出口处喷嘴的内表面接合。在一些实施例中,挤出口具有约0.1mm或更大,例如约0.15mm或更大,约0.25mm或更大,约0.5mm或更大,0.75mm或更大的直径。在一些实施例中,挤出口具有约1mm或更小,诸如约0.75mm或更小,约0.5mm或更小,约0.25mm或更小,约0.15mm或更小的直径。优选地细的密封针锥形端基部,以限制当密封针驶向关闭位置时熔融的材料被挤压通过挤出口。在一些实施例中,密封针锥形端部的最大直径(即,锥形的底部)与挤出口的直径的比率为约1:0.8至约1:0.1,诸如约1:0.8至约1:0.7,约1:0.7至约1:0.6,约1:0.6至约1:0.5,约1:0.5至约1:0.4,约1:0.4至约1:0.3,约1:0.3至约1:0.2,或约1:0.2至约1:0.1。

[0066] 密封针优选地包括坚固且柔性的材料。示例性材料包括但不限于不锈钢,聚四氟乙烯(PTFE)和碳纤维。在一些实施例中,喷嘴的内表面包括柔性衬垫或衬套,其可以在密封针反复在打开位置或关闭位置切换时限制对针或喷嘴的损坏。在一些实施例中,衬垫或衬套由聚四氟乙烯(PTFE)制成。

[0067] 控制开关的密封针采用致动器来控制,该致动器可以将密封针定位在打开位置(即,通过提升密封针使得密封针的锥形端不再接合喷嘴的内表面)或关闭位置(即,通过降低密封针使得密封针的锥形端部与喷嘴的内表面接合)。在一些实施例中,致动器是气动致动器,其可以使用致动器内的气压来控制。在一些实施例中,致动器是机械致动器,其可通过使用一个或多个齿轮和马达来升高或降低密封针。在一些实施例中,致动器包括电磁阀或电致伸缩聚合物。

[0068] 图2A示出了根据本发明的通过增材制造来沉积材料的示例性装置的横截面图。材料可以被装载到供料模块的料筒202中,并且活塞204通过推入料筒202中而对材料施加压力。活塞204通过导向臂206连接到压力控制器。通过诸如步进电机的电机降低活塞204以增加料筒202中材料的压力,或者升高活塞以降低材料的压力。可以使用料筒内或料筒周围的加热器将料筒202中的材料加热到或高于材料的熔融温度。来自料筒202的熔融材料流过供料通道208,该供料通道208连接到包括喷嘴212的打印头210。压力传感器214位于供料通道208的端部,并靠近打印头210,并且被用于检测靠近打印头的材料的压力。在一些实施例中,压力传感器214被定位成检测打印头210内材料的压力。压力传感器214可将检测到的压力传输到计算机系统,该计算机系统可操作压力控制器(或压力控制器的电机)以重新定位活塞204并控制料筒202内的材料的压力。这可以在反馈系统中操作,其中压力的变化由压力传感器214检测,并且计算机系统进一步操作压力控制器。

[0069] 该装置包括控制开关216,其包括密封针218和线性致动器220。密封针218包括接合致动器220的上端222和锥形的下端224。密封针218穿过供料通道208延伸到打印头210中。致动器220在打开位置(升高)和关闭位置(降低)之间控制密封针218。当密封针218被置于关闭位置时,密封针218的锥形端部224接合喷嘴212的锥形内表面以防止熔融材料流过喷嘴。为了打开喷嘴212并允许熔融材料流过挤出口,致动器220控制密封针218以通过提升密封针218将密封针218定位在打开位置,从而使锥形下端224与喷嘴212的内表面分离。图2B示出了在密封针218处于关闭位置并接合喷嘴212的情况下的打印头210的放大视图。在关闭位置时,密封针218的锥形端224通过与喷嘴的锥形内表面212接通合从而插入挤出口226。因此防止了供料通道208中的熔融材料流过挤出口226。通过压力传感器214检测打印头210内或其附近的材料的压力,并且可以操作压力控制器以防止当密封针218处于关闭位置时在装置中累积过多的压力。

[0070] 密封针218延伸通过供料通道208并进入打印头210。当密封针218从打开位置切换到关闭位置时,精心设计防止供料通道208中的熔融材料被推出挤出口226。密封针218的锥形端224允许密封针218刺穿熔融的材料,从而允许熔融的材料向上流动并围绕封闭的密封针218,而不是被向下推。

[0071] 气动致动器220包括电磁阀,该电磁阀用于控制气体流进空气腔226,该空气腔可以向上或向下驱动附接至密封针218的上端222的中心杆228。高压气体从隔板230下方流入气室226或从隔板230上方除去气体,从而使隔板230向上移动,这样将密封针218定位在打开位置。从隔板230下方移除气体或在隔板230上方施加高压气体可以使隔板230向下移动,这将密封针218定位在关闭位置。

[0072] 图4示出了连接到密封针以控制密封针的气动致动器的零部件的分解图。隔板402位于气动致动器的气室内,并且例如通过螺纹配合连接到中心杆404。中心杆404例如通过螺纹配合连接到适配器406。适配器406例如通过螺纹配合或通过压紧配合附接到密封针408。例如,适配器406的下部可以包括开口,并且密封针408的上部可以通过将密封针408塞入适配器406的开口而紧密地配合到开口中。密封针408通过垫圈410,该垫圈410由固定螺母412定位。固定螺母412与垫圈固定在转接块上,从而与设备其它部分相连接。如图2A所示,转接块232定位在供料通道208上方,与打印头210的喷嘴212对齐。转接块通道234穿过转接块232进入供料通道。垫圈236嵌入转接块232顶部的开口中,该开口比通道234宽,从而

防止垫圈236朝打印头210移动。垫圈236可以由惰性柔韧材料制成,例如塑料或合成橡胶,并且密封供料通道208以防止熔融材料泄漏。在一些实施例中,垫圈采用聚四氟乙烯(PTFE)。固定螺母238固定,例如通过螺纹配合,到转接块232,并固定垫圈236的位置。因此,垫圈236相对于打印头210和喷嘴212处于固定位置。密封针218穿过固定螺母238和垫圈236中的孔以到达供料通道208。该孔的尺寸被设定成允许针通过,并且可由致动器216控制移动,但是不能太大导致熔融的材料泄漏。

[0073] 供料模块包括用于熔融材料的一个或多个加热器。加热器可以放置在包含材料的料桶,供料通道和/或打印头的周围或内部。图5A示出了该装置的一部分的纵向截面图,图5B示出了平面“A-A”处的横截面图,图5C显示了该装置的非截面图。在一些实施例中,该装置包括围绕该装置的料筒504的加热器502,该加热器502可以加热和熔融容纳在料筒504内的材料。加热器502可以是例如围绕料筒504的外部的线圈加热器。在一些实施例中,加热器设置在料筒内。放置在料筒内的材料最初通过加热器在料筒内熔融,并且压力通过活塞506施加到材料。然后,熔融材料从料筒504流到供料通道508。在一些实施例中,为了确保材料在供料通道508保持在特定温度下,一个或多个加热器可以置于供料通道508附近或位于供料通道508内。图5B和图5C示出了两个加热器510a和510b,每个加热器位于供料通道508的两侧,并与供料通道508相邻。在一些实施例中,加热器510a和/或510b覆盖供料通道508的长度或覆盖供料通道508的侧部。在一些实施例中,与供料通道508相邻或在供料通道508内的一个或多个加热器是加热棒。在一些实施例中,与供料通道508相邻或在供料通道508内的一个或多个加热器是围绕供料通道508的线圈。加热供料通道508内的一个或多个加热器确保材料保持熔融,并且在给定压力下具有合适粘度以实现预期的流动。在一些实施例中,装置的打印头512包括一个或多个加热器514,其确保材料保持熔融并且在喷嘴516内具有合适的粘度。

[0074] 在一些实施例中,该设备包括一个或多个温度传感器,其可以位于设备内的一个或多个位置处并且可以检测设备内的材料的温度,例如在料筒内,供料通道内或打印头内。图5A-图5C中的实施例中,包括与供料通道508相邻的第一温度传感器518和与打印头512相邻的第二温度传感器520。邻近供料通道508的温度传感器518在图中处于供料通道508一侧,但温度传感器518可选地位于沿供料通道508的长度方向的任何位置。温度传感器518和一个或多个加热器(例如,510a和510b)可用作熔融供料通道508内的材料的闭环反馈系统,该闭环反馈系统可以确保供料通道内的材料保持近似恒定的温度。例如,温度传感器518可以将测量的温度传输到计算机系统,并且计算机系统可以操作一个或多个加热器510a和510b以确保近似恒定的温度。装置的打印头512中的温度传感器520可以与打印头中的一个或多个加热器514在闭环反馈系统中一起工作,以确保打印头内的材料的近似恒定的温度。反馈系统可以使用比例-积分-微分(PID)控制器,bang-bang控制器,预测控制器,模糊控制系统,专家系统控制器或任何其他合适的控制算法。在一些实施例中,装置中的一个或多个加热器将系统内的材料加热到等于或高于材料的熔融温度。在一些实施例中,一个或多个加热器将材料加热到约60°C或更高的温度,例如约70°C或更高,80°C或更高,100°C或更高,120°C或更高,150°C或更高,200°C或更高,或250°C或更高。在一些实施例中,一个或多个加热器将材料加热到约300°C或更低,例如约260°C或更低,200°C或更低,150°C或更低,100°C或更低,或80°C或更低的温度。在一些实施例中,一个或多个加热器在装置的不同位置处将

材料加热到不同的温度。例如,在一些实施例中,材料被加热到料筒内的第一温度,供料通道内的第二温度以及打印头内的第三温度,每个温度可以是相同的温度或不同的温度。举例来说,一种材料可以在料筒和供料通道中加热到140℃,但在打印头时可以加热到160℃。反馈控制系统可以实现高精度的温度控制。在一些实施例中,温度控制在目标温度的0.1℃内,目标温度的0.2℃内,目标温度的0.5℃内或目标温度的1℃内。

[0075] 该装置包括一个或多个压力传感器,其可以检测装置内材料的压力。在一些实施例中,压力传感器用于检测打印头内或邻近打印头的供料通道内的材料的压力。在一些实施例中,压力传感器被置于打印头内或邻近进给通道并且靠近打印头的位置。压力传感器可以与闭环反馈系统中的压力控制器一起工作,以向装置中的材料提供近似恒定的压力。例如,当压力传感器检测到压力下降时,反馈系统可以向压力控制器发出信号以增加材料的压力(例如,通过降低活塞,增加料筒中的空气压力,转动压力丝杆等)。类似地,当压力传感器检测到压力增加时,反馈系统可以向压力控制器发出信号以减小材料的压力(例如,通过升高活塞,减小料筒体中的空气压力,转动压力丝杆等)。恒定压力确保装置中的熔融材料在密封针处于打开位置时以恒定速率通过喷嘴的挤出口。然而,当密封针处于关闭位置时,恒定的压力增加(例如,通过升高活塞,降低料筒中的空气压力,转动压力丝杆等)可能导致熔融的材料通过喷嘴泄漏。此外,包括压力传感器和压力控制器的反馈系统在密封针从打开位置重新切换到关闭位置或从关闭位置重新切换到打开位置时,在系统中保持近似恒定的压力。当密封针从关闭位置切换到打开位置时,这使挤出速率的“斜升”最小化,因为不需要提高系统中材料的压力。反馈系统可以使用比例-积分-微分(PID)控制器,bang-bang控制器,预测控制器,模糊控制系统,专家系统控制器或任何其他合适的控制算法。在一些实施例中,压力传感器的采样速率为大约20ms或更快,诸如大约10ms或更快,大约5ms或更快,或者大约2ms或更快。在一些实施例中,压力被控制在目标压力的0.05MPa内,目标压力的0.1MPa内,目标压力的0.2MPa内,目标压力的0.5MPa内,或目标压力的1MPa内。

[0076] 图6示出了本发明所述的设备的另一个示例。材料被装载到供料模块的料筒602中,并且压力丝杆604(即,螺杆活塞)可以对料筒602中的材料施加压力。为了增加对材料的压力,压力控制器606(例如,步进电机)转动第一齿轮608,第一齿轮608转动连接到压力丝杆604的第二齿轮610。料筒602中的材料可以通过围绕料筒的加热器614加热。来自料筒602内的熔融材料通过供料通道616流动到包括喷嘴620的打印头618。该设备可以包括压力传感器630,该压力传感器630被用于检测料筒602,通道616和/或打印头618中的材料的压力。压力传感器630可以将检测到的压力传输到计算机系统,计算机系统可以操作压力控制器608以重新定位压力丝杆604并控制料筒602内的材料的压力。这种控制可以在反馈系统中操作,其中压力的变化由压力传感器630检测,并且计算机系统进一步操作压力控制器。图6所示的装置包括控制开关,其包括沿与料筒602相同的轴线的密封针622和致动器624。密封针622包括连接到致动器624的上端和下锥形端(未示出)。致动器624在打开位置(升高)和关闭位置(降低)之间控制密封针622。当密封针622被置于关闭位置时,密封针622的锥形端部接合喷嘴622的锥形内表面以阻止熔融材料流过喷嘴。打印头618还可以包括一个或多个加热器626和温度传感器628,其可以在反馈系统中操作。

[0077] 在某些实施例中,所述的增材制造系统,其包括如本发明所述的多个(例如,两个或更多个,三个或更多,四个或更多,五个或更多,或六个或更多)装置,其包括供料模块配

有控制开关(包括具有可在打开位置和关闭位置切换的锥形端部的密封针和喷嘴)。每个独立装置中的材料可以相同或不同。例如,在一些实施例中,系统包括两个装置和两种不同的材料(即,第一材料和第二材料)。在一些实施例中,该系统包括三个装置和三种不同材料(即,第一材料,第二材料和第三材料)。在一些实施例中,系统包括四个装置和四种不同材料(即,第一材料,第二材料,第三材料和第四材料)。在一些实施例中,系统包括五个装置和五种不同材料(即,第一材料,第二材料,第三材料,第四材料和第五材料)。在一些实施例中,系统包括六个装置和六种不同材料(即,第一材料,第二材料,第三材料,第四材料,第五材料和第六材料)。在一些实施例中,增材制造系统包括装载有第一材料的第一装置和装载有第二材料的第二装置,其中第一材料和第二材料不同。增材制造系统中的不同供料模块可挤出不同材料以形成多组分打印产品,例如多组分药物剂型(例如片剂)。当其中一个供料模块处于活动状态时(即,密封针处于打开位置)时,装置中的其他供料模块不起作用(即,密封针处于关闭位置)。通过协调密封针在打开位置或关闭位置的位置,该装置可以在活动供料系统之间快速切换。图7示出了包括三个供料模块的示例性系统的一部分,每个系统具有不同的打印头702,704和706。打印台708可在x,y和z轴上移动,产品在正确的打印头下,其可以挤出材料以产生产品710(例如药片)。

[0078] 在一些实施例中,这里描述的设备(或包括多个设备的系统)连接到计算机系统,该计算机系统可以控制设备的各种组件中的任何一个或多个。例如,在一些实施例中,计算机系统控制一个或多个加热器,压力控制器和/或控制开关。在一些实施例中,计算机系统响应于由一个或多个温度传感器检测到的温度(即,在反馈控制中)来控制一个或多个加热器。在一些实施例中,计算机系统响应于由一个或多个压力传感器检测到的压力来操作压力控制器。该计算机系统包括一个或多个处理器和计算机可读存储器,其可以包括用于操作该设备的指令。在一些实施例中,计算机系统是台式计算机,笔记本电脑,移动设备(诸如移动电话或平板电脑),可编程逻辑控制器(PLC)或微控制器。计算机系统可以包括例如处理器,内存,存储器和输入/输出设备(例如,监视器,键盘,磁盘驱动器,互联网连接等)。然而,计算系统还可以包括用于执行这里描述的方法的一些或全部方面和/或用于操作这里描述的设备和系统的电路或其他专用硬件。在一些操作设置中,计算系统可以被配置为包括一个或多个单元的系统,每个单元被配置为以软件,硬件或其一些组合来执行过程的一些方面。示例性计算机系统的主系统可以包括具有输入/输出(“I/O”)部分的主板,一个或多个中央处理单元(“CPU”)和存储器部分,该存储器部分可以具有与之相关的闪存卡。I/O部分可以连接到显示器,键盘,磁盘存储单元,介质驱动单元,和/或这里描述的设备或系统中的一个。媒体驱动单元可以读取/写入可以包含程序(即,指令)和/或数据的计算机可读介质。基于上述过程的结果的至少一些值可以被保存以供随后使用。另外,可以使用非暂时性计算机可读介质来存储(例如,有形体)一个或多个计算机程序,这些程序借助计算机执行上述方法。计算机程序可以用通用编程语言(例如,Pascal,C,C++,Java,Python,JSON等)或某种专用语言编写。

[0079] 在一些实施例中,计算机系统包括一个或多个处理器和包括用于通过增材制造来打印产品(例如药物剂型,例如片剂)的指令的计算机可读存储器。在一些实施例中,计算机系统响应于打印产品的指令来操作控制开关。在一些实施例中,用于打印产品的指令包括使用逐层挤出方法打印产品的指令。

[0080] 用于打印例如药物剂型的产品指令可以使用不同方法中的任何一种或多种来生成,这些方法包括直接编码,从实体CAD模型导出或其它特定的三维打印机的计算机界面和应用软件。这些指令可能包括有关液滴数量和空间位置以及一般打印参数的信息,例如每个线性维度(X,Y,Z)的液滴间距以及每个液滴的体积或质量。对于给定的一组材料,可以调整这些参数以改进所创建结构的质量。所产生的结构的整体分辨率是粉末颗粒尺寸,流体液滴尺寸,打印参数和材料特性的函数。

[0081] 通过增材制造沉积材料或制造产品的方法可包括熔融和加压材料的步骤;使材料流过包括锥形内表面的喷嘴的挤出口;监测喷嘴内或靠近喷嘴的材料压力;使密封针的锥形端与喷嘴的锥形内表面接合,从而封闭挤出口并阻止熔融材料的流动;并回抽密封针的锥形端部,从而恢复材料通过挤出口的流动。在一些实施例中,该方法使用如本发明所述的设备来执行。在一些实施例中,该装置包括多个供料模块,其中每个供料模块配置有控制开关。该方法可包括从第一供料模块打印第一材料并从第二供料模块打印第二材料,其中当第二材料从第二供料模块打印时,第一供料模块的密封针处于关闭位置,并且当第一材料从第一供料模块打印时,第二供料系统的密封针处于关闭位置。在一些实施例中,该方法以分批次加工模式执行。在一些实施例中,该装置或系统被控制以分批次模式工作。术语“分批次模式”是指其中制造预定数量的产品(例如药物剂型)的工作模式。在一些实施例中,该方法以连续工作模式执行。在一些实施例中,装置或系统以连续模式工作。术语“连续模式”是指工作模式,其中设备或系统工作了预定的时间段或直到已经使用了预定量的单种或多种材料。

[0082] 在一些实施例中,通过增材制造来制造产品的方法包括熔融和加压第一材料;使所述第一材料流过包括锥形内表面的第一喷嘴的第一挤出口;使第一密封针的锥形端部与第一喷嘴的锥形内表面接合,从而封闭第一挤出口并阻止熔融的第一材料的流动;熔融并加压第二种材料;以及从第二喷嘴的锥形内表面抽出第二密封针的锥形端部,从而开始使第二材料流过第二挤出口。在一些实施例中,该方法包括,例如,从计算机系统接收用于制造产品的指令。

[0083] 在一些实施例中,通过增材制造生产药物剂型(例如片剂)的方法包括以下步骤:熔融和加压药用材料;监测喷嘴内或靠近喷嘴的材料压力;使材料流过包括锥形内表面的喷嘴的挤出口;使密封针的锥形端与喷嘴的锥形内表面接合,从而封闭挤出口并阻止熔融材料的流动;并回抽密封针的锥形端部,从而恢复材料通过挤出口的流动。在一些实施例中,药用材料包含药物。在一些实施例中,该方法使用如本发明所述的设备来执行。在一些实施例中,该装置包括多个供料模块,其中每个供料模块配置有控制开关。该方法可包括从第一供料模块打印第一材料并从第二供料模块打印第二材料,其中当第二材料从第二供料模块打印时,第一供料模块的密封针处于关闭位置,并且当第一材料从第一供料模块打印时,第二供料系统的密封针处于关闭位置。在一些实施例中,该方法还包括监测第一喷嘴内或第一喷嘴附近的第一材料的压力;或监测第二喷嘴或第二喷嘴附近的第二材料的压力。

[0084] 在一些实施例中,通过增材制造生产药物剂型的方法包括熔融和加压第一药用材料;使第一药用材料流过包括锥形内表面的第一喷嘴的第一挤出口;使第一密封针的锥形端部与第一喷嘴的锥形内表面接合,从而密封第一挤出口并阻止熔融的第一材料的流动;将第二药用材料熔融并加压;以及从第二喷嘴的锥形内表面抽出第二密封针的锥形端部,

由此使第二药用材料流过第二挤出口。在一些实施例中，第一药用材料或第二药用材料是溶蚀性材料。在一些实施例中，第一药用材料或第二药用材料包含药物。在一些实施例中，该方法还包括例如从计算机系统接收用于制造药物剂型的指令。在一些实施例中，该方法还包括监测第一喷嘴内或第一喷嘴附近的第一材料的压力；或监测第二喷嘴或第二喷嘴附近第二材料的压力。

[0085] 在一些实施例中，根据本发明所述的方法或使用所述装置或系统制造的药物剂型包括多层结构，所述多层结构包含与药物混合的多层第一溶蚀材料，其中所述与药物混合的第一溶蚀材料与药物的释放速率相关。药物剂型如口服药物剂型可基于控制各种参数提供任何目标药物释放曲线，例如与药物混合的第一溶蚀材料层的厚度，第一溶蚀材料层的表面积以及第一溶蚀材料层的药物质量分数。具有药物或多种药物的目标药物释放曲线的药物剂型可以使用本发明所述的增材制造装置容易地设计和打印。

[0086] 根据本发明所述的方法或使用本发明所述装置制造的药物剂型可被设计成能满足目标药物释放曲线。在一些实施例中，药物剂型是定制设计（例如用于个性化药物）以满足目标药物释放曲线。在一些实施例中，药物剂型包含一层或多层，包含与药物混合的第一溶蚀材料，其中所述第一溶蚀材料嵌入未与药物混合的第二种材料中。具有期望的药物释放曲线的药物剂型可以，例如，通过以下方式设计：(a) 选择用于形成药物剂型的第一溶蚀材料和第二材料；(b) 获得第一溶蚀材料的溶蚀速率；和 (c) 基于药物的释放速率和期望的药物释放曲线确定每层中的厚度，表面积和/或药物质量分数。在一些实施例中，药物剂型还包含一层或多个与第二药物混合的第三可溶蚀材料的附加层。

[0087] 在一些实施例中，药物剂型包含两种或更多种药物，例如约5种或更多，10种或更多，20种或更多，30种或更多，或50种或更多中的任何一种，其中每种药物具有期望的药物释放曲线。在一些实施例中，口服药物剂型包含两种或更多种药物，其中至少两种药物具有不同的期望药物释放曲线。

[0088] 药物的期望释放曲线可以根据生产药物剂型中使用的材料和设计进行调整。在一些实施例中，药物剂型的生产使用两种或更多种不同材料，可以使用本发明所述的装置以一层或多层沉积，所述层可以相同或不同。在一些实施例中，所述药物剂型包含与药物混合的第一材料的第一层和与药物混合的第二材料的第二层。在一些实施例中，所述药物剂型包括多层结构，所述多层结构包含一层或多层与药物混合的第一溶蚀材料，其中所述第一溶蚀材料嵌入未与药物混合的第二材料中。与药物混合的第一溶蚀材料的溶蚀可与药物剂型中药物的释放速率相关。

[0089] 在一些实施例中，期望的药物释放曲线包括在给药或药物随后开始从口服药物剂型（例如，用于肠溶包衣口服药物剂型）释放之后的时间点，药物从口服药物剂型中释放的总（即累积）分数或百分数。在一些实施例中，目标药物释放曲线是预先确定的。

[0090] 在一些实施例中，一旦将包含药物的第一溶蚀材料层暴露于诸如口腔液或胃肠（GI）液的溶液中，药物将开始从口服药物剂型释放。在一些实施例中，口服药物剂型的目标药物释放曲线是从口服给药到口服药物剂型中所含药物完全释放的时间段。在一些实施例中，期望的药物释放曲线包括在期望的药物释放期之前的初始延迟期，其中初始延迟期是患者特定的时间段或估计的时间段，例如由于使用肠溶性包衣的口服剂型。

[0091] 在一些实施例中，口服药物剂型的所需药物释放曲线包括零级释放曲线，一级释

放曲线,延迟释放曲线,脉冲释放曲线,迭代脉冲释放曲线,速释曲线,缓释曲线或其组合。

[0092] 在一些实施例中,口服药物剂型的目标药物释放曲线的总时间为约1小时至约72小时,诸如约1小时至约6小时,约1小时至约12小时,约1小时至约18小时,约1小时至约24小时,约1小时至约30小时,约1小时至约36小时,约1小时至约42小时,约1小时至约48小时,约1小时至约54小时,约1小时至约60小时或约1小时至约66小时中任一种。在一些实施例中,口服药物剂型的目标药物释放曲线的总时间约为1小时,2小时,3小时,6小时,8小时,10小时,12小时,14小时,16小时,18小时,20小时,22小时,24小时,26小时,28小时,30小时,32小时,34小时,36小时,40小时,42小时,44小时,46小时,48小时,50小时,52小时,54小时,56小时,58小时,60小时,62小时,64小时,66小时,68小时,70小时或72小时中任一种。在一些实施例中,口服药物剂型的期望药物释放曲线的总时间大于或约6小时,大于或约12小时,大于或约18小时,大于或约24小时,大于或约30小时,大于或约36小时,大于或约42小时,大于或约48小时,大于或约54小时,大于或约60小时,大于或约66小时或大于或约72小时。在一些实施例中,口服药物剂型的期望药物释放曲线的总时间小于或约6小时,小于或约12小时,小于或约18小时,小于或约24小时,小于或约30小时,小于或约36小时,小于或约42小时,小于或约48小时,小于或约54小时,小于或约60小时,小于或约66小时或小于或约72小时。

[0093] 在一些实施例中,一种或多种溶蚀材料适合于与药物混合。在一些实施例中,与药物混合的溶蚀材料与该药物不具有化学反应活性。在一些实施例中,溶蚀材料是基于与药物混合的适合性来选择的。在一些实施例中,溶蚀材料是基于与所述药物不具有化学反应活性来选择的。

[0094] 在一些实施例中,与药物混合的材料是能在个人口服药物剂型期内基本上被溶蚀(例如,基本完全溶蚀或基本完全溶解)的材料。在一些实施例中,口服药物剂型中与药物混合的溶蚀材料在口服药物剂型在个体中的时间内几乎全部被溶蚀。在一些实施例中,口服药物剂型中与药物混合的第一溶蚀材料在口服药物剂型在个体中期望的时间段内几乎全部被溶蚀。在一些实施例中,口服药物剂型中与药物混合的第一溶蚀材料在小于约72小时内,例如小于约48小时,36小时,24小时,18小时,12小时,10小时,8小时,6小时,4小时,2小时或1小时内任一种时间内几乎全部被溶蚀。

[0095] 在一些实施例中,与药物混合的第一溶蚀材料的溶蚀速率在约0.1毫米/小时至约4毫米/小时之间。在一些实施例中,与药物混合的第一溶蚀材料的溶蚀速率大于约0.1毫米/小时,例如大于约0.2毫米/小时,0.4毫米/小时,0.6毫米/小时,0.8毫米/小时,1.0毫米/小时,1.5毫米/小时,2.0毫米/小时,2.5毫米/小时,3.0毫米/小时,3.5毫米/小时或4.0毫米/小时中任一种。在一些实施例中,与药物混合的第一溶蚀材料的溶蚀速率小于约0.1毫米/小时,例如小于约0.2毫米/小时,0.4毫米/小时,0.6毫米/小时,0.8毫米/小时,1.0毫米/小时,1.5毫米/小时,2.0毫米/小时,2.5毫米/小时,3.0毫米/小时,3.5毫米/小时或4.0毫米/小时中任一种。

[0096] 沉积材料(与药物混合的材料或没有与药物混合的材料)的厚度可以显著改变所制造的药物剂型的释放曲线。这里描述的装置和系统允许增强对产品厚度的控制,因为装置的压力被精细地控制并且控制开关限制挤出材料的泄漏。另外,本发明所述的装置限制挤出材料的挤出速率的“缓升”,这有助于更好地控制材料厚度。

[0097] 在一些实施例中,通过增材制造提供期望的药物释放曲线的药物剂型(例如片剂)的方法包括以下步骤:熔融和加压包含药物的第一材料;使材料流过包括锥形内表面的第一喷嘴的第一挤出口;将第一密封针的锥形端与第一喷嘴的锥形内表面接合,从而封闭第一挤出口并阻止第一熔融材料的流动;熔融并加压第二材料;从第二喷嘴的锥形内表面回抽第二密封针的锥形端部,从而使第二材料流过第二挤出口。在一些实施例中,该方法包括监测第一喷嘴内或第一喷嘴附近的第一材料的压力。在一些实施例中,该方法包括监测第二喷嘴内或第二喷嘴附近的第二材料的压力。在一些实施例中,该方法使用如本发明所述的装置或系统来执行。

[0098] 具体实施例

[0099] 实施例1.一种通过增材制造来沉积材料的装置,包括:

[0100] 供料系统,所述供料系统用于熔融并加压所述材料,所述供料系统包括供料通道,该供料通道连接到包括喷嘴的打印头,所述喷嘴包括锥形内表面和用于打印材料的挤出口;

[0101] 压力传感器,所述压力传感器用于检测所述喷嘴或所述喷嘴附近的所述供料通道内的材料的压力;和

[0102] 控制开关,其包括可在打开位置和闭合位置切换的密封针,所述密封针延伸穿过所述供料通道的一部分并且包括锥形端;

[0103] 其中所述密封针的所述锥形端部接合所述喷嘴的所述锥形内表面,以在所述密封针处于所述关闭位置时阻止材料流过所述喷嘴。

[0104] 实施例2.根据实施例1的装置,其中所述材料是非线材的。

[0105] 实施例3.根据实施例1或2所述的装置,其中接触材料的密封针的任何部分都没有突起。

[0106] 实施例4.根据实施例1-3中任一项所述的装置,其中压力传感器连接到计算机系统,该计算机系统操作供料系统以响应由压力传感器报告的压力,并将材料加压到期望的压力。

[0107] 实施例5.根据实施例1-4中任一项所述的装置,其中所述材料的压力在期望压力的约0.05MPa内。

[0108] 实施例6.根据实施例1-5中任一项所述的装置,其中所述供料系统包括活塞和连接到所述供料通道的料筒,并且其中所述活塞被操作以控制所述料筒内材料的压力。

[0109] 实施例7.根据实施例6所述的装置,其中所述活塞使用步进电机来驱动。

[0110] 实施例8.根据实施例1-7中任一项所述的装置,其中所述密封针的所述锥形端部包括尖端。

[0111] 实施例9.根据实施例1-7中任一项所述的装置,其中密封针的锥形端是截头圆锥体。

[0112] 实施例10.根据实施例1-8中任一项所述的装置,其中所述喷嘴的锥形内表面具有第一锥角并且所述密封针的所述锥形端具有第二锥角;并且其中所述第二锥角与所述第一锥角相同或小于所述第一锥角。

[0113] 实施例11.根据实施例10所述的装置,其中所述第二锥角大约为 $60^\circ$ 或更小。

[0114] 实施例12.根据实施例10或11所述的装置,其中所述第二锥角大约为 $45^\circ$ 或更小。

[0115] 实施例13.根据实施例10-12中任一项所述的装置,其中所述第一锥角与所述第二锥角的比率为约1:1至约4:1。

[0116] 实施例14.根据实施例1-13中任一项所述的装置,其中所述挤出口具有约0.1mm至约1mm的直径。

[0117] 实施例15.根据实施例1-14中任一项所述的装置,其中所述锥形端部具有约0.2mm至约3.0mm的最大直径。

[0118] 实施例16.根据实施例1-15中任一项所述的装置,其中挤出口具有直径,并且锥形端具有最大直径,锥形端的最大直径与挤出口直径的比率大约是1:0.8至大约1:0.1。

[0119] 实施例17.实施例1-16中任一项的装置,其中当从装置挤出时,材料具有约100Pa·s或更高的粘度。

[0120] 实施例18.实施例1-17中任一项的装置,其中当从装置挤出时,材料具有约400Pa·s或更高的粘度。

[0121] 实施例19.实施例1-18中任一项的装置,其中所述材料在约50°C至约400°C熔融。

[0122] 实施例20.实施例1-19中任一项的装置,其中材料在约50°C至约400°C的温度下从喷嘴挤出。

[0123] 实施例21.实施例1-19中任一项的装置,其中材料在约90°C至约300°C的温度下从喷嘴挤出。

[0124] 实施例22.根据实施例1-21中任一项所述的装置,其中所述控制开关包括将所述密封针定位在所述打开位置或所述关闭位置的致动器。

[0125] 实施例23.根据实施例22所述的装置,其中致动器是气动致动器。

[0126] 实施例24.根据实施例22所述的装置,其中致动器是机械致动器。

[0127] 实施例25.根据实施例22-24中任一项所述的装置,其中密封针穿过相对于喷嘴固定的垫圈,其中垫圈密封供料通道。

[0128] 实施例26.根据实施例1-25中任一项所述的装置,其中所述供料系统包括一个或多个用于熔融所述材料的加热器。

[0129] 实施例27.根据实施例26所述的装置,其中所述供料系统包括一个或多个温度传感器,所述温度传感器被用于检测熔融材料的温度。

[0130] 实施例28.根据实施例27所述的装置,其中所述一个或多个温度传感器连接到一个计算机系统,该计算机系统响应于所述一个或多个温度传感器报告的温度,从而控制所述一个或多个加热器。

[0131] 实施例29.根据实施例1-28中任一项所述的装置,其中密封针的锥形端或喷嘴的锥形内表面包括柔性衬垫或衬套。

[0132] 实施例30.根据实施例1-29中任一项所述的设备,还包括计算机系统,所述计算机系统包括一个或多个处理器和计算机可读存储器,其中所述计算机系统被用于控制所述设备。

[0133] 实施例31.根据实施例31所述的设备,其中所述计算机可读存储器包括用于使用所述设备来打印产品的指令。

[0134] 实施例32.根据实施例30或31所述的装置,其中计算机可读存储器包括用于响应由压力传感器检测到的压力来控制材料的压力的指令。

[0135] 实施例33.根据实施例30-32中任一项所述的设备,其中所述计算机可读存储器包括用于响应由所述温度传感器检测到的温度来控制所述材料的温度的指令。

[0136] 实施例34.增材制造系统包含根据实施例1-29中任一项所述的多个装置,其中每个供料系统配置有控制开关。

[0137] 实施例35.根据实施例34所述的系统,其包括装载有第一材料的第一装置和装载有第二材料的第二装置,其中第一材料和第二材料不同。

[0138] 实施例36.根据实施例34或35所述的系统,还包括计算机系统,所述计算机系统包括一个或多个处理器和计算机可读存储器,其中所述计算机系统被配置为控制所述系统。

[0139] 实施例37.根据实施例36所述的系统,其中所述计算机可读存储器包括用于使用所述系统来打印产品的指令。

[0140] 实施例38.根据实施例36或37所述的系统,其中计算机可读存储器包括用于响应相应供料系统中的压力传感器检测到的压力来控制每个供料系统中的材料的压力的指令。

[0141] 实施例39.根据实施例36-38中任一项所述的系统,其中计算机可读存储器包括用于响应在相应供料系统中的温度传感器检测到的温度来控制每个供料系统中的材料的温度的指令。

[0142] 实施例40.通过增材制造制造产品的方法,包括:

[0143] 熔融和加压材料;

[0144] 使材料流过包括锥形内表面的喷嘴的挤出口;

[0145] 监测喷嘴内或喷嘴附近的材料压力;

[0146] 使密封针的锥形端与喷嘴的锥形内表面接合,从而封闭挤出口并阻止熔融材料的流动;和

[0147] 回抽密封针的锥形端部,从而恢复材料通过挤出口的流动。

[0148] 实施例41.根据实施例40所述的方法,包括接收用于制造产品的指令。

[0149] 实施例42.通过增材制造生产药物剂型的方法,包括:

[0150] 熔融并加压药用材料;

[0151] 监测喷嘴内或喷嘴附近材料的压力;

[0152] 使材料流过包括锥形内表面的喷嘴的挤出口;

[0153] 使密封针的锥形端与喷嘴的锥形内表面接合,从而封闭挤出口并阻止熔融材料的流动;和

[0154] 回抽密封针的锥形端部,从而恢复材料通过挤出口的流动。

[0155] 实施例43.根据实施例42所述的方法,其中所述药用材料包含药物。

[0156] 实施例44.根据实施例43所述的方法,其中药物剂型具有期望的药物释放曲线。

[0157] 实施例45.根据实施例42-44中任一项所述的方法,包括接收用于制造药物剂型的指令。

[0158] 实施例46.根据实施例40-45中任一项所述的方法,其中喷嘴内材料的压力保持近似恒定。

[0159] 实施例47.根据实施例40-46中任一项所述的方法,包括基于监测的压力使用反馈系统来控制材料的压力。

[0160] 实施例48.根据实施例40-47中任一项所述的方法,其中所述材料是非线材的。

- [0161] 实施例49.根据实施例40-48中任一项所述的方法,其中接触所述材料的所述密封针的任何部分没有突起。
- [0162] 实施例50.根据实施例40-49中任一项所述的方法,其中喷嘴内材料的温度保持近似恒定。
- [0163] 实施例51.根据实施例40-50中任一项所述的方法,包括监测材料的温度。
- [0164] 实施例52.根据实施例51所述的方法,包括基于所监测的温度使用反馈系统来控制材料的温度。
- [0165] 实施例53.根据实施例40-52中任一项所述的方法,其中密封针的锥形端包括尖头。
- [0166] 实施例54.根据实施例40-52中任一项所述的方法,其中密封针的锥形端是截头圆锥体。
- [0167] 实施例55.根据实施例40-55中任一项所述的方法,其中所述喷嘴的所述锥形内表面具有第一锥角并且所述密封针的所述锥形端具有第二锥角;并且其中所述第二锥角与所述第一锥角相同或小于所述第一锥角。
- [0168] 实施例56.根据实施例55所述的方法,其中所述第二锥角大约为 $60^\circ$ 或更小。
- [0169] 实施例57.根据实施例55或56所述的方法,其中所述第二锥角大约为 $45^\circ$ 或更小。
- [0170] 实施例58.根据实施例55-57中任一项所述的方法,其中第一锥角与第二锥角的比率为约1:1至约4:1。
- [0171] 实施例59.根据实施例40-58中任一项所述的方法,其中所述挤出口具有约0.1mm至约1mm的直径。
- [0172] 实施例60.根据实施例40-59中任一项所述的方法,其中所述锥形端具有约0.2至约3.0mm的最大直径。
- [0173] 实施例61.根据实施例40-60中任一项所述的方法,其中所述挤出口具有直径并且所述锥形端具有最大直径,并且所述锥形端的最大直径与所述挤出口的直径的比率大约是1:0.8至大约1:0.1。
- [0174] 实施例62.根据实施例40-60中任一项所述的方法,其中所述材料具有约
- [0175] 100Pa·s或更高的粘度。
- [0176] 实施例63.一种通过增材制造生产产品的方法,包括:
- [0177] 熔融并加压第一材料;
- [0178] 使所述第一材料流过包括锥形内表面的第一喷嘴的第一挤出口;
- [0179] 使第一密封针的锥形端部与第一喷嘴的锥形内表面接合,从而封闭第一挤出口并阻止熔融的第一材料的流动;
- [0180] 熔融并加压第二种材料;和
- [0181] 从第二喷嘴的锥形内表面回抽第二密封针的锥形端,从而第二材料开始流过第二挤出口。
- [0182] 实施例64.根据实施例63所述的方法,包括接收用于制造产品的指令。
- [0183] 实施例65.一种通过增材制造生产药物剂型的方法,包括:
- [0184] 将第一药用材料熔融并加压;
- [0185] 使第一药用材料流过包括锥形内表面的第一喷嘴的第一挤出口;

- [0186] 使第一密封针的锥形端部与第一喷嘴的锥形内表面接合,从而封闭第一挤出出口并阻止熔融的第一材料的流动;
- [0187] 将第二药用材料熔融并加压;和
- [0188] 从第二喷嘴的锥形内表面回抽第二密封针的锥形端部,由此开始使第二药用材料流过第二挤出端口。
- [0189] 实施例66.根据实施例65所述的方法,其中所述第一药用材料或所述第二药用材料是溶蚀材料。
- [0190] 实施例67.根据实施例65或66所述的方法,其中所述第一药用材料或所述第二药用材料包含药物。
- [0191] 实施例68.根据实施例67所述的方法,其中所述药物剂型具有期望的药物释放曲线。
- [0192] 实施例69.根据实施例65-68中任一项所述的方法,包括接收用于制造药物剂型的指令。
- [0193] 实施例70.根据实施例63-69中任一项所述的方法,包括监测所述第一喷嘴内或所述第一喷嘴附近的所述第一材料的压力;或监测第二喷嘴内或第二喷嘴附近第二材料的压力。
- [0194] 实施例71.根据实施例63-70中任一项所述的方法,其中第一喷嘴内的第一材料的压力或第二喷嘴内的第二材料的压力保持近似恒定。
- [0195] 实施例72.根据实施例63-71中任一项所述的方法,包括基于所监测的压力使用反馈系统来控制所述第一材料或所述第二材料的压力。
- [0196] 实施例73.根据实施例63-72中任一项所述的方法,其中所述第一材料或所述第二材料是非线材的。
- [0197] 实施例74.根据实施例63-73中任一项所述的方法,其中接触第一材料的第一密封针的任何部分或接触第二材料的第二密封针的任何部分没有突起。
- [0198] 实施例75.根据实施例63-74中任意一项所述的方法,其中第一喷嘴内的第一材料的温度或第二喷嘴内的第二材料的温度保持近似恒定。
- [0199] 实施例76.根据实施例63-75中任一项所述的方法,包括监测第一材料的温度或第二材料的温度。
- [0200] 实施例77.根据实施例76所述的方法,包括基于所监测的所述第一材料的温度,使用反馈系统来控制所述第一材料的温度,或者基于所监测的第二材料的温度,使用反馈系统来控制所述第二材料的温度。
- [0201] 实施例78.如实施例63-77中任意一项所述的方法,其中所述第一密封针的所述锥形端或所述第二密封针的所述锥形端包括尖锐末端。
- [0202] 实施例79.如实施例63-77中任意一项所述的方法,其中所述第一密封针的所述锥形端或所述第二密封针的锥形端是截头圆锥体。
- [0203] 实施例80.根据实施例63-79中任一项所述的方法,其中:
- [0204] 所述第一喷嘴的锥形内表面具有第一锥角并且所述第一密封针的锥形端具有第二锥角;并且其中所述第二锥角等于或小于所述第一锥角;或者
- [0205] 所述第二喷嘴的锥形内表面具有第三锥角并且所述第二密封针的锥形端具有第

四锥角；并且其中所述第三锥角等于或小于所述第三锥角。

[0206] 实施例81. 根据实施例80所述的方法, 其中所述第二锥角或第四锥角约 $60^\circ$ 或更小。

[0207] 实施例82. 根据实施例80或81所述的方法, 其中所述第二锥角或第四锥角约 $45^\circ$ 或更小。

[0208] 实施例83. 根据实施例79-82中任一项所述的方法, 其中所述第一锥角与所述第二锥角的比率或者所述第三锥角与所述第四锥角的比率为约1:1至约4:1。

[0209] 实施例84. 根据实施例79-83中任一项所述的方法, 其中所述第一挤出口或所述第二挤出口具有约0.1mm至约1mm的直径。

[0210] 实施例85. 根据实施例79-84中任一项所述的方法, 其中第一密封针的锥形端或第二密封针的锥形端具有约0.2至约3.0mm的最大直径。

[0211] 实施例86. 根据实施例79-85中任一项所述的方法, 其中所述第一材料或所述第二材料具有约100Pa·s或更高的粘度。

[0212] 实施例87. 如实施例40-86中任一项所述的方法, 其中所述产品或药物剂型以分批模式制造。

[0213] 实施例88. 如实施例40-86中任一项所述的方法, 其中该产品或该药物剂型以连续模式制造。

[0214] 实施例89. 根据实施例40-88中任一项所述的方法制备的产品或药物剂型。

[0215] 案例1

[0216] 如图2A-2B及图5A-5C所示的设备, 其精度采用含有80.75% Kollidon®VA64, 14.25% 柠檬酸三乙酯(TEC) 和5%药物的材料加载到装置的料筒中进行测量。材料在料筒中加热到 $110^\circ\text{C}$ , 在送料通道中加热到 $110^\circ\text{C}$ , 在打印头中加热到 $135^\circ\text{C}$ 。打印头包括一个带有0.4毫米挤出口的不锈钢喷嘴。使用插入筒内的活塞将材料加压至0.5MPa ( $\pm 0.02\text{MPa}$ ) 的压力, 由压力控制器响应由压力传感器检测到的压力进行控制。密封针定位在打开位置2.50秒, 3.33秒或5秒, 并测量通过挤出口挤出的材料的质量。结果如表1所示。

[0217] 表1

[0218]

序号	挤出时间		
	2.5 s	3.33 s	5 s
1	7.5 mg	11.5 mg	16.6 mg
2	7.4 mg	11.4 mg	16.2 mg
3	7.4 mg	10.6 mg	16.6 mg
4	7.5 mg	10.8 mg	16.4 mg
5	7.1 mg	10.9 mg	16.1 mg

[0219]

6	7.6 mg	10.9 mg	16.1 mg
7	7.2 mg	10.9 mg	16.0 mg
8	7.5 mg	10.9 mg	16.3 mg
9	7.0 mg	11.0 mg	16.3 mg
10	7.4 mg	11.3 mg	16.0 mg
11	7.5 mg	10.8 mg	16.2 mg
12	7.4 mg	11.0 mg	16.1 mg
13	7.5 mg	11.1 mg	16.1 mg
14	7.4 mg	10.9 mg	16.2 mg
15	7.5 mg	11.1 mg	16.6 mg
标准偏差	0.16 mg	0.23 mg	0.20 mg

[0220] 案例2

[0221] 如图2A-2B及图5A-5C所示的设备,其精度使用含有79.68%HPC,19.92%柠檬酸三乙酯(TEC)和0.4%药物的材料加载到装置的料筒中进行测量。料筒加热到90℃,供料通道加热到110℃,打印头加热到120℃。打印头包括一个带有0.3毫米挤出口的不锈钢喷嘴。使用插入筒内的活塞将材料加压至1.2MPa(±0.05MPa)的压力,由压力控制器响应于由压力传感器检测到的压力进行控制。将密封针定位在打开位置1.25秒,2.5秒或5秒,并测量通过挤出口挤出的材料的质量。结果显示在表2中。

[0222] 表2

[0223]

序号	挤出时间		
	1.25 s	2.5 s	5 s
1	2.9 mg	5.4 mg	10.2 mg
2	3.2 mg	5.0 mg	9.4 mg
3	2.8 mg	5.4 mg	9.5 mg
4	3.3 mg	5.6 mg	10.3 mg
5	2.9 mg	5.3 mg	9.7 mg
6	3.0 mg	5.3 mg	9.8 mg
7	2.8 mg	5.4 mg	9.8 mg
8	2.9 mg	5.5 mg	9.6 mg
9	3.0 mg	5.3 mg	9.9 mg
10	3.1 mg	5.4 mg	9.6 mg
11	2.8 mg	5.2 mg	10.3 mg
12	3.1 mg	5.2 mg	9.5 mg
13	2.7 mg	5.2 mg	9.0 mg
14	2.9 mg	5.3 mg	9.6 mg
15	3.0 mg	5.5 mg	10.3 mg
标准偏差	0.16 mg	0.14 mg	0.37 mg

[0224] 案例3

[0225] 如图2A-2B及图5A-5C所示的所述设备,其精度使用100% Eudragit® RSP0并装载到装置的料筒中进行测量。料筒加热到140℃,供料通道加热到140℃,打印头加热到165℃。打印头包括一个带有0.3毫米挤出口的不锈钢喷嘴。使用插入筒内的活塞将材料加压至1.2MPa(±0.05MPa)的压力,由压力控制器响应于由压力传感器检测到的压力进行控制。密封针定位在打开位置1.67秒,4秒或7秒,并测量通过挤出口挤出的材料的质量。结果显示在

表3中。

[0226] 表3

[0227]

序号	挤出时间		
	1.67 s	4 s	7 s
1	4.9 mg	9.1 mg	16.4 mg
2	4.7 mg	9.1 mg	16.6 mg
3	5.2 mg	9.3 mg	16.3 mg
4	4.8 mg	8.9 mg	16.3 mg
5	4.9 mg	9.0 mg	16.5 mg
6	4.6 mg	9.5 mg	16.5 mg
7	4.9 mg	9.2 mg	16.5 mg
8	4.9 mg	9.0 mg	16.9 mg
9	4.7 mg	9.2 mg	16.6 mg
10	4.8 mg	9.2 mg	16.5 mg
11	5.1 mg	9.1 mg	16.2 mg
12	5.0 mg	9.2 mg	16.5 mg
13	4.8 mg	9.0 mg	16.4 mg
14	4.7 mg	9.2 mg	16.2 mg
15	5.1 mg	9.2 mg	16.2 mg
标准偏差	0.17 mg	0.14 mg	0.18 mg

[0228] 尽管本公开的实施例已经通过附图进行了充分的描述,但应该注意,对于本领域技术人员来说,各种变化和修改将变得显而易见。这样的改变和修改应被理解为包括在由所附权利要求限定的本公开的示例的范围内。

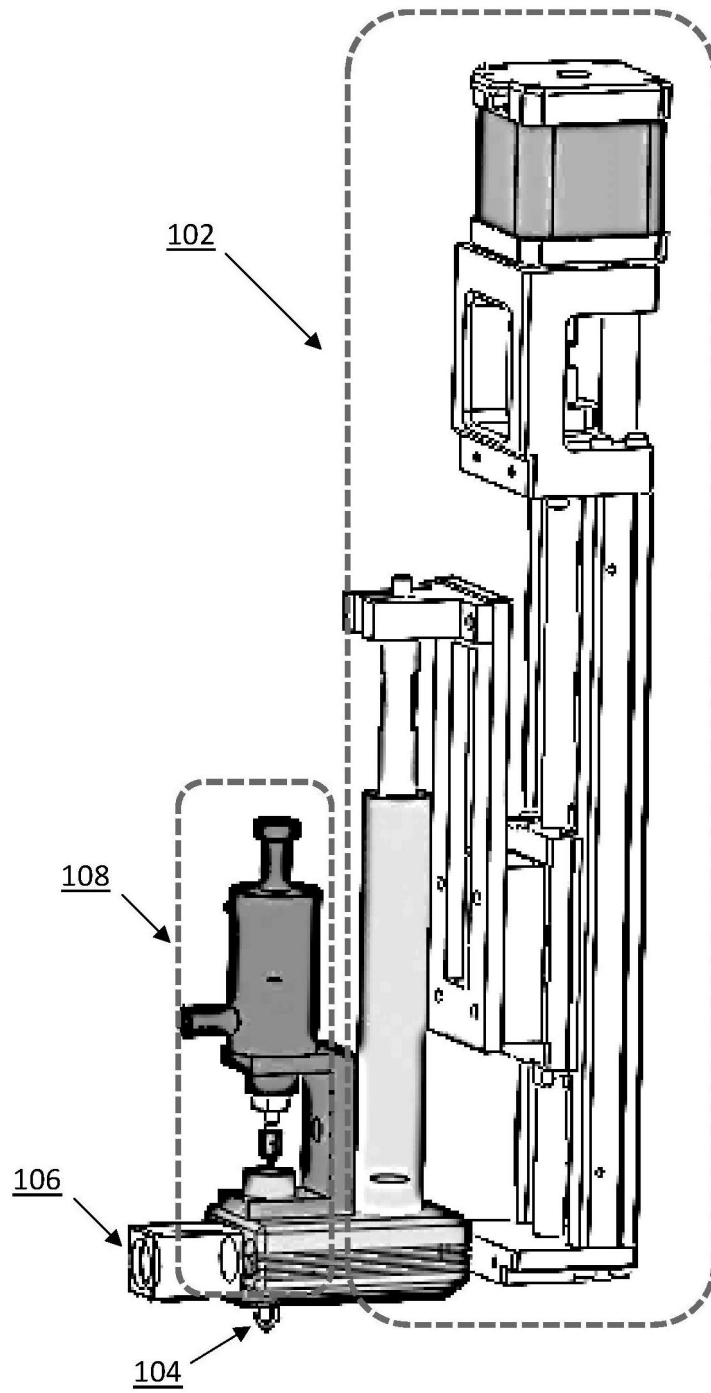


图1

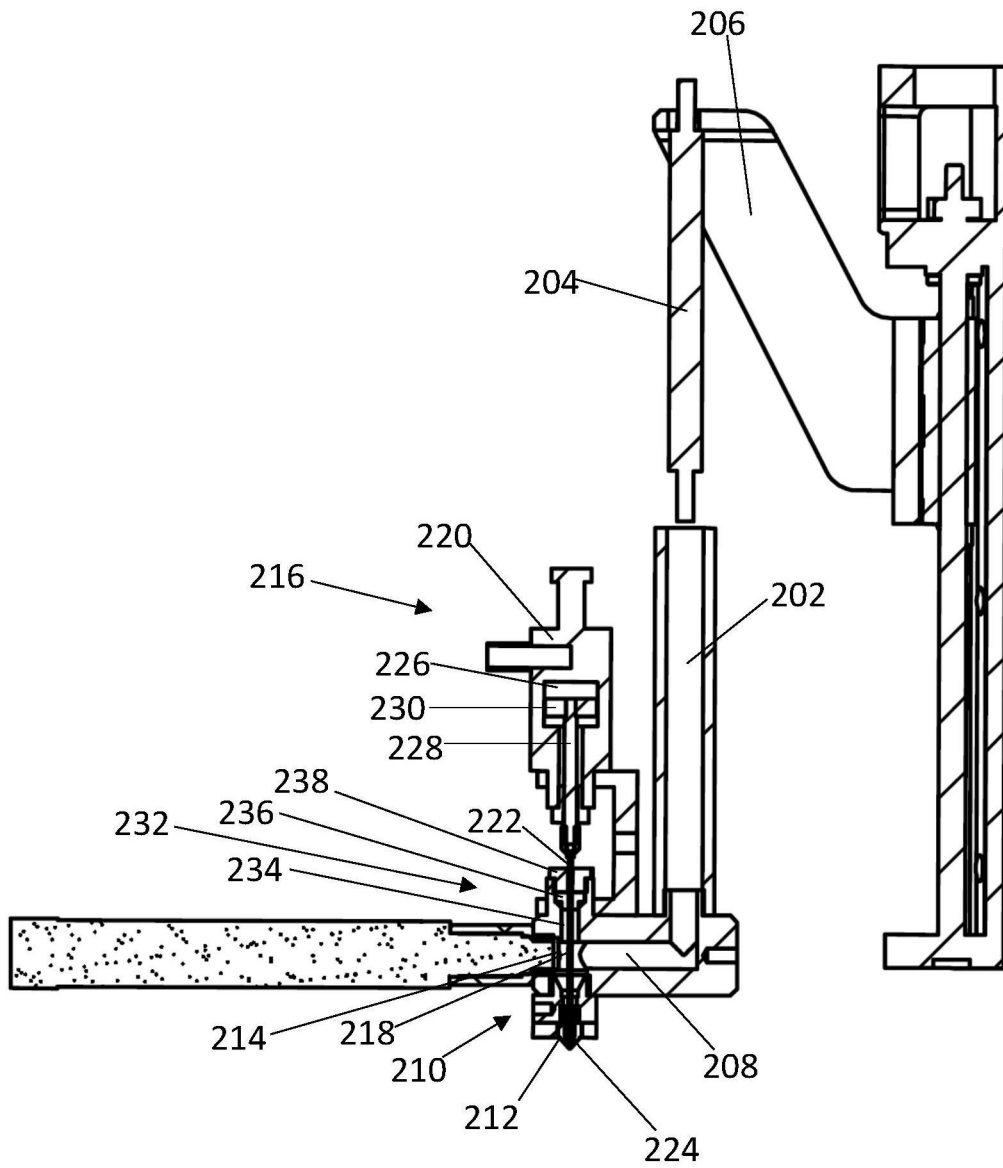


图2A

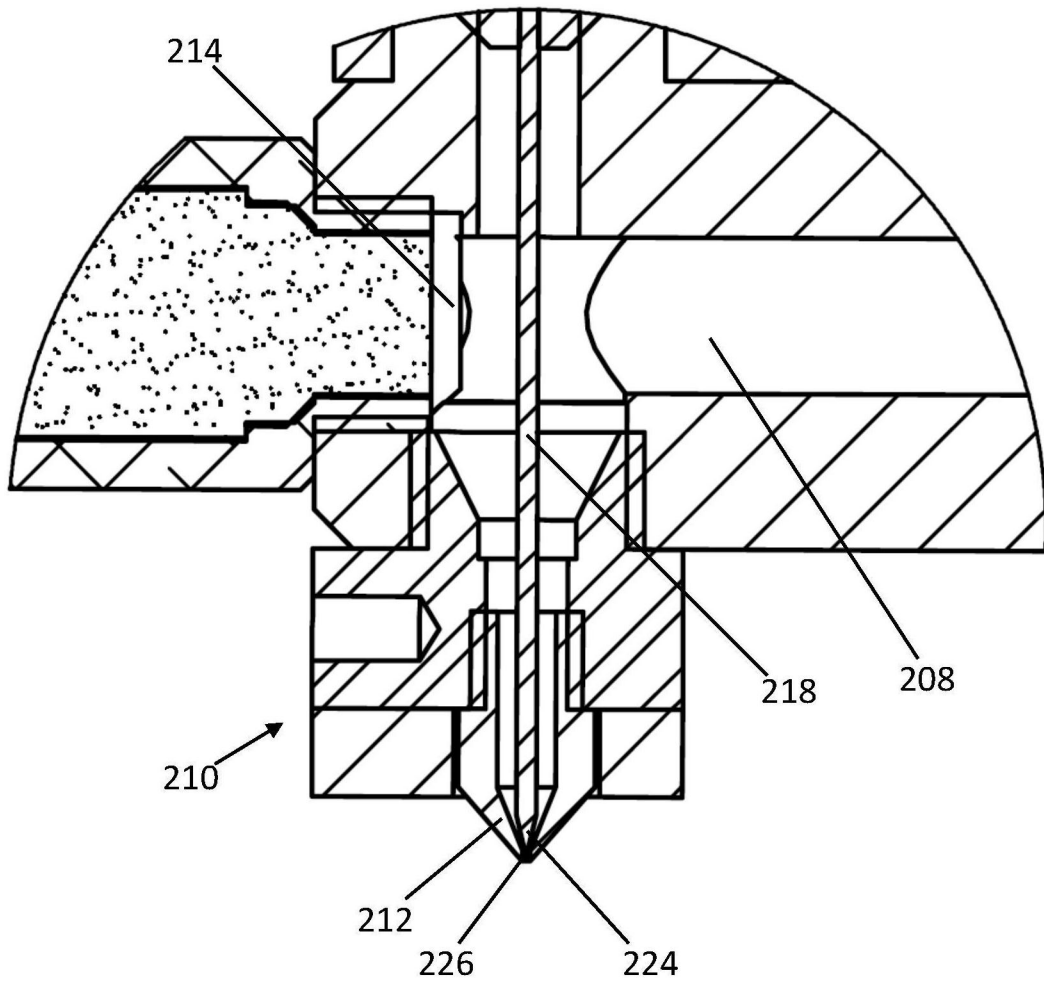


图2B

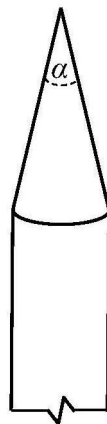


图3A

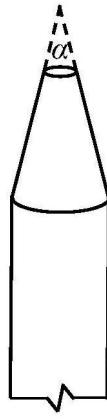


图3B

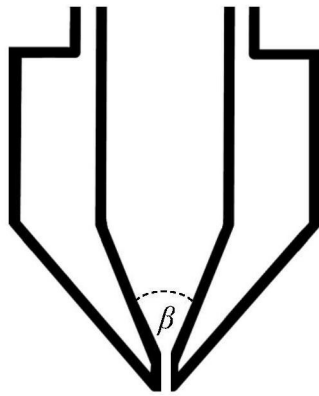


图3C

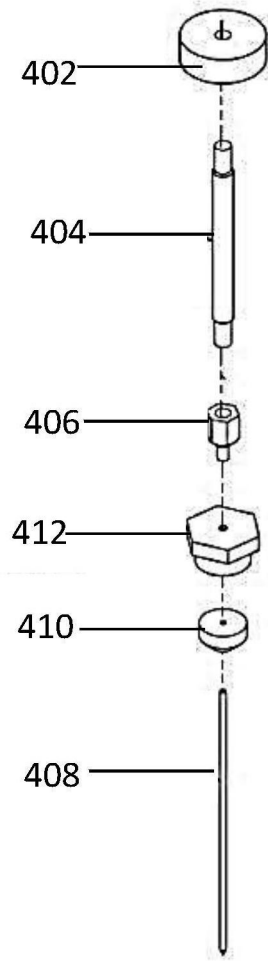


图4

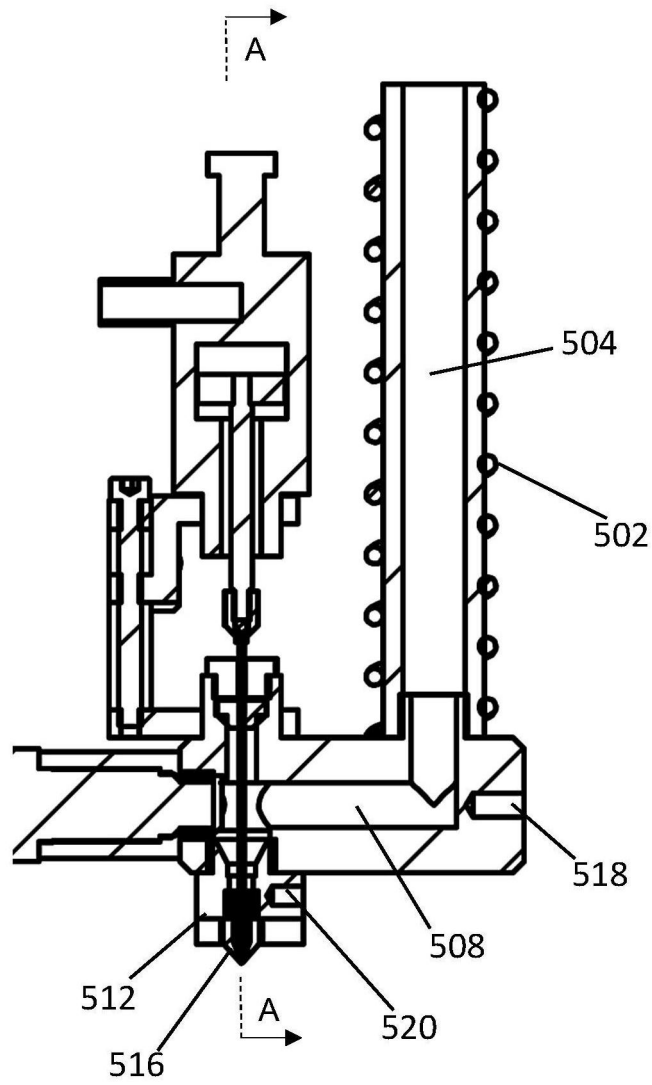


图5A

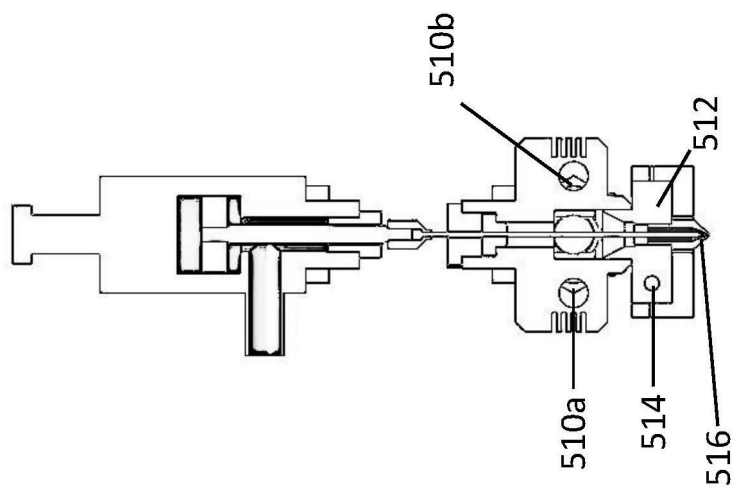


图5B

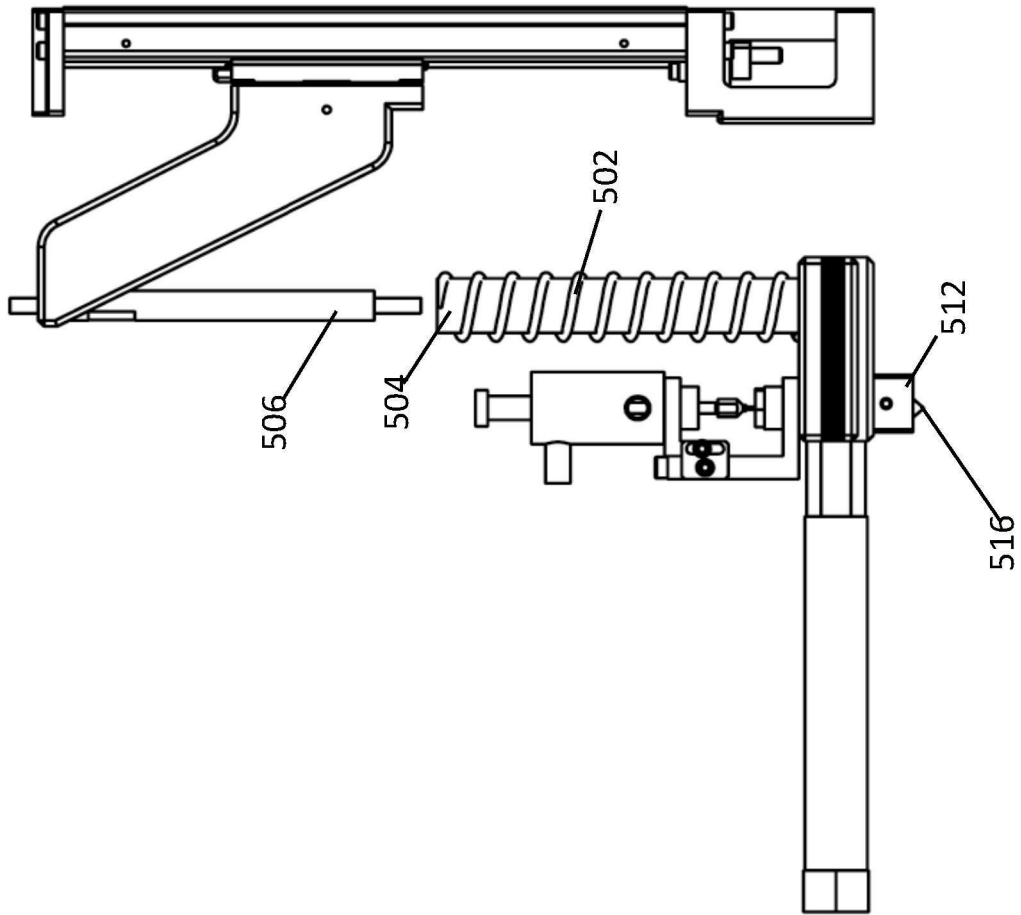


图5C

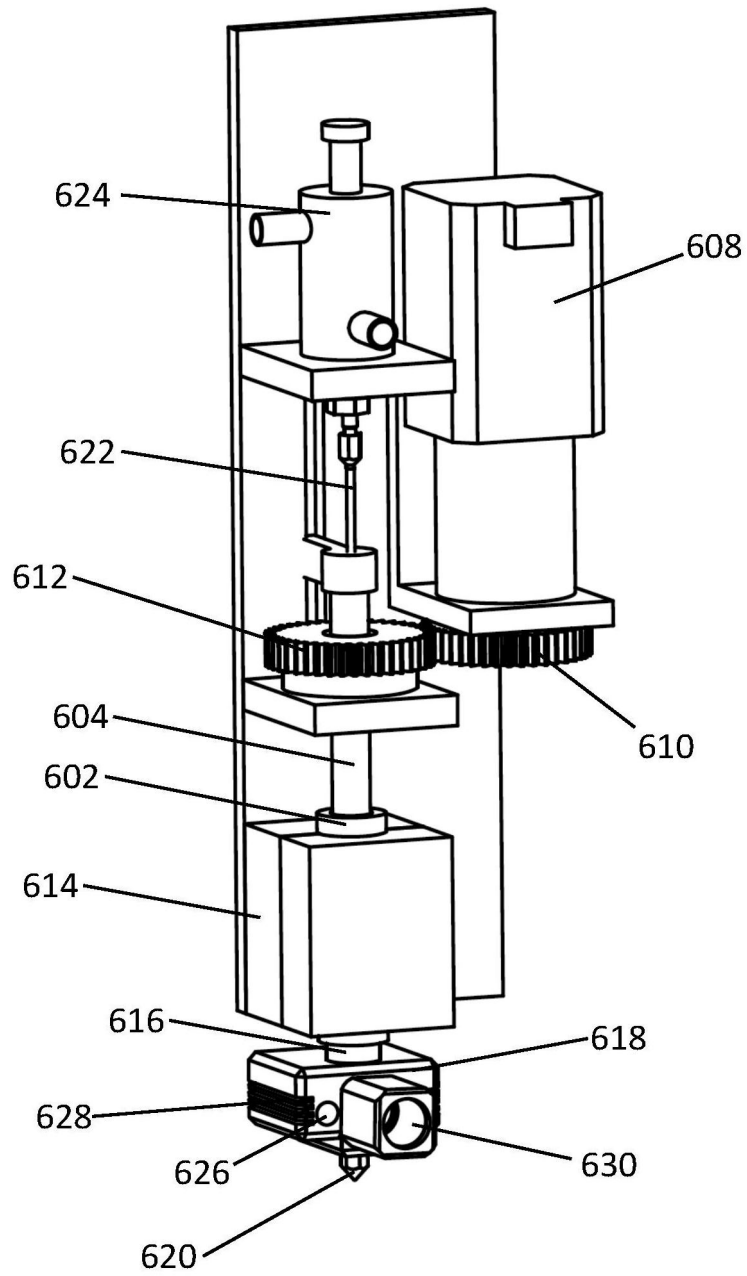


图6

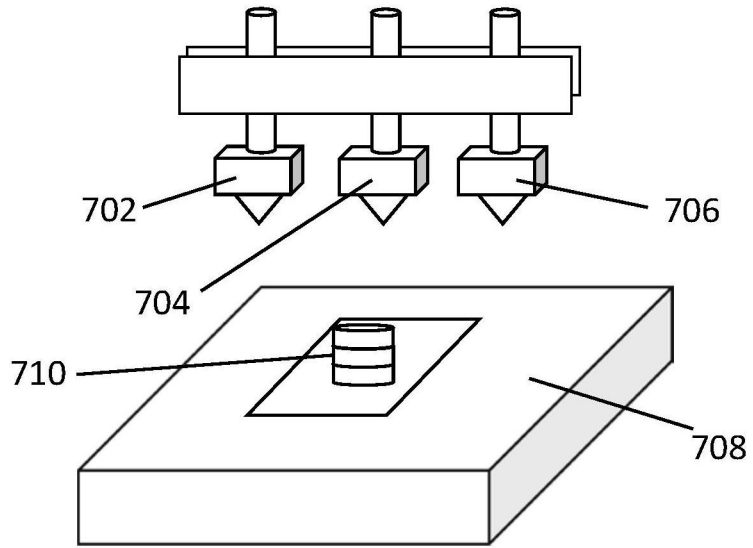


图7