



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105050588 B

(45)授权公告日 2019.01.15

(21)申请号 201480015723.7

(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 105050588 A

(43)申请公布日 2015.11.11

(30)优先权数据

61/791,592 2013.03.15 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.09.15

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/029168 2014.03.14

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/144661 EN 2014.09.18

(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

(72)发明人 J·雅各布 L·比奇

T·G·韦斯特 D·C·蒙克豪斯

H·L·苏尔普勒南

(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

(51)Int.Cl.

A61K 9/32(2006.01)

审查员 王斯慧

权利要求书6页 说明书25页 附图3页

(54)发明名称

托吡酯的快速分散剂型

(57)摘要

本发明提供一种托吡酯的掩味的快速分散剂型。托吡酯的蜡包衣颗粒包含于多孔结合基质中。即使颗粒未用聚合材料包衣,托吡酯在个体的口中分散后仍然保持其掩味形式。虽然具有高含量的蜡,但是所述剂型在唾液或水中于小于2min的时间内分散。其可以用于治疗对托吡酯或其衍生物治疗上应答的疾病或病症。

1. 一种掩味的快速分散剂型,其包含三维打印的固体多孔未被压制的结合基质,所述基质包含:

掩味的蜡包衣颗粒,所述颗粒包含托吡酯和至少一种含蜡材料,所述托吡酯和含蜡材料分别以20:80-50:50的重量比存在,其中所述蜡不是聚合材料,其中基于所述剂型的总重量,托吡酯的蜡包衣颗粒的总量为20-50重量%;

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粘合剂,基于所述剂型的总重量,其存在的量为至多20重量%;以及

至少一种表面活性剂,基于所述剂型的总重量,其存在的量为至多2重量%,

其中当置于含水流体中时,所述剂型在小于90秒的时间内分散,

其中所述含蜡材料选自二棕榈酸硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、二山嵛酸甘油酯、单和二甘油酯混合物、单硬脂酸甘油酯、蜂蜡、巴西棕榈蜡或十六烷基酯蜡;并且

其中所述表面活性剂包括聚山梨酯、泊洛沙姆或其组合。

2. 权利要求1的剂型,其还包含选自以下的一种或多种组分:崩解剂、甜味剂、稀释剂、甘油和助流剂。

3. 权利要求1或2的剂型,其中:

a) 所述蜡包衣的托吡酯颗粒通过喷雾冷凝包含熔融蜡和托吡酯颗粒的混合物来制备;
b) 所述蜡包衣包含一种或多种、一种、两种或三种不同的蜡;c) 基于所述剂型的最终重量,所述表面活性剂存在的量至多2重量%;d) 基于所述剂型的最终重量,所述蜡包衣颗粒的总量为20-50重量%;e) 所述基质的硬度高达1.0千克力;f) 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;g) 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;
h) 所述基质包含25mg的托吡酯;i) 所述基质包含10-40个打印的增量层;j) 基于所述剂型的最终重量,至少一种甜味剂存在的量为>0 至2重量%;k) 基于所述剂型的最终重量,至少一种粘合剂存在的量为>0至20重量%;l) 基于所述剂型的最终重量,所述崩解剂存在的量至多30重量%;m) 基于所述剂型的最终重量,至少一种助流剂存在的量至多2重量%;n) 表面活性剂存在于所述蜡包衣的托吡酯颗粒中;和/或o) 基于包含于所述剂型中的蜡包衣颗粒的重量,所述蜡包衣颗粒中存在的表面活性剂的量为0.3-15重量%。

4. 权利要求3的剂型,其中所述基质包含50mg的托吡酯。

5. 权利要求3的剂型,其中所述基质包含100mg的托吡酯。

6. 权利要求3的剂型,其中所述基质包含200mg的托吡酯。

7. 权利要求3的剂型,其中所述基质包含25-200mg的托吡酯。

8. 权利要求3的剂型,其中基于包含于所述剂型中的蜡包衣颗粒的重量,所述蜡包衣颗粒中存在的表面活性剂的量为1-12重量%。

9. 权利要求3的剂型,其中基于包含于所述剂型中的蜡包衣颗粒的重量,所述蜡包衣颗粒中存在的表面活性剂的量为1.5-9重量%。

10. 权利要求3的剂型,其中基于包含于所述剂型中的蜡包衣颗粒的重量,所述蜡包衣颗粒中存在的表面活性剂的量为2-6重量%。

11. 权利要求1或2的剂型,其中:

a) 所述包衣颗粒的平均或中间粒径为60-250微米;b) 所述蜡包衣颗粒中的托吡酯颗粒

的平均或中间粒径为30-50微米;c)基于所述剂型的最终重量,所述剂型包含不多于10重量%的水分;d)所述剂型的硬度为0.5-3千克力;和/或e)所述剂型包含20-50个堆积排列的三维打印的增量层。

12. 权利要求中1或2的剂型,其中所述剂型通过三维打印方法制备,所述方法使用按重量%计的以下组合物的打印流体和松散粉末:

打印流体:

水	80-90
甘油	0.05-20
醇	0.1-20
第一表面活性剂	0.05-10
甜味剂	0.1-5
第二表面活性剂	0-10

松散粉末:

包衣的托吡酯颗粒 20-50

颗粒中包含 35-45 重量%的 TOP

表面活性剂	0-5
胶体二氧化硅	>0 至 5
第一粘合剂	20-50
第二粘合剂	0-10
崩解剂	0-30

13. 权利要求12的剂型,其中所述打印流体中甘油的量为1-8重量%。

14. 权利要求12的剂型,其中所述打印流体中醇的量为5-20重量%。

15. 权利要求12的剂型,其中所述打印流体中第一表面活性剂的量为2-7重量%。

16. 权利要求12的剂型,其中所述打印流体中甜味剂的量为1-3重量%。

17. 权利要求12的剂型,其中所述打印流体中第二表面活性剂的量为0-5重量%。

18. 权利要求12的剂型,其中所述松散粉末中包衣的托吡酯颗粒的量为40-50重量%。

19. 权利要求12的剂型,其中所述松散粉末中胶体二氧化硅的量为0.5-2重量%。

20. 权利要求12的剂型,其中所述松散粉末中第一粘合剂的量为30-50重量%。

21. 权利要求12的剂型,其中所述松散粉末中第二粘合剂的量为5-10重量%。

22. 权利要求12的剂型,其中所述松散粉末中崩解剂的量为5-10重量%。

23. 权利要求1或2的剂型,其中所述剂型按重量%计具有以下组成:

托吡酯	15-20
含蜡材料	20-30
表面活性剂	2.5-3.5
胶体二氧化硅	0.5-1.5
PVP	4.5-10
甘露醇	25-50
交聚维酮	4.5-10
甜味剂	1-2

24. 权利要求1或2的剂型,其中所述剂型的形状为薄片、圆柱体、环形物、圆环、管状物、立方体、球状体、椭圆体或矩形盒。

25. 权利要求1或2的剂型在制备用于治疗对托吡酯治疗上应答的疾病、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,

其中,所述药物用于治疗癫痫中的部分发作或原发性全身性强直阵挛,用于Lennox-Gaustat综合征的辅助疗法和用于治疗偏头痛,以及用于治疗双相情感障碍,治疗边缘型人格障碍,用作抗精神病药的辅助药物,治疗创伤后应激障碍,治疗抗精神病药引起的体重增加。

26. 权利要求3的剂型,其中所述增量层的厚度或高度为0.008-0.012英寸。

27. 权利要求11的剂型,其中所述增量层的平均厚度为100-400微米。

28. 一种掩味的口分散三维打印基质,其包含:

掩味的蜡包衣的托吡酯颗粒,其中所述颗粒中托吡酯与蜡的重量比为20:80-50:50,并且基于所述基质的最终重量,所述颗粒存在的量为20-50重量%,其中所述蜡不是聚合材料;

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粘合剂,基于所述基质的最终重量,其存在的量为>0至20重量%;和

至少一种表面活性剂,基于所述基质的最终重量,其存在的量至多2重量%;

其中所述颗粒与所述至少一种粘合剂通过三维打印结合;并且

所述三维打印基质是多孔的且未被压制的,并且在15ml体积的含水流体中于小于90秒的时间内分散,

其中所述蜡选自二棕榈酸硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、二山嵛酸甘油酯、单和二甘油酯混合物、单硬脂酸甘油酯、蜂蜡、巴西棕榈蜡或十六烷基酯蜡;并且

其中所述表面活性剂包括聚山梨酯、泊洛沙姆或其组合。

29. 权利要求28的基质,其在所述蜡包衣的托吡酯颗粒中还包含表面活性剂。

30. 权利要求29的基质,其中基于包含于所述剂型中的蜡包衣颗粒的重量,所述蜡包衣颗粒中存在的表面活性剂的量为0.3-15重量%。

31. 权利要求29的基质,其中基于包含于所述剂型中的蜡包衣颗粒的重量,所述蜡包衣颗粒中存在的表面活性剂的量为1-12重量%。

32. 权利要求29的基质,其中基于包含于所述剂型中的蜡包衣颗粒的重量,所述蜡包衣

颗粒中存在的表面活性剂的量为1.5-9重量%。

33. 权利要求29的基质,其中基于包含于所述剂型中的蜡包衣颗粒的重量,所述蜡包衣颗粒中存在的表面活性剂的量为2-6重量%。

34. 权利要求28的基质,其还包含:

a) 至少一种甜味剂,基于所述基质的最终重量,其存在的量为>0至2%; b) 至少一种崩解剂,基于所述基质的最终重量,其存在的量为0-30%; c) 至少一种助流剂,基于所述基质的最终重量,其存在的量为0-2%; d) 所述蜡包衣的托吡酯颗粒中存在至少一种表面活性剂;和/或e) 基于所述剂型中包含的蜡包衣颗粒的重量,所述蜡包衣颗粒中存在的至少一种表面活性剂的量为0.3-15重量%。

35. 权利要求34的基质,其中基于所述剂型中包含的蜡包衣颗粒的重量,所述蜡包衣颗粒中存在的至少一种表面活性剂的量为1-12重量%。

36. 权利要求34的基质,其中基于所述剂型中包含的蜡包衣颗粒的重量,所述蜡包衣颗粒中存在的至少一种表面活性剂的量为1.5-9重量%。

37. 权利要求34的基质,其中基于所述剂型中包含的蜡包衣颗粒的重量,所述蜡包衣颗粒中存在的至少一种表面活性剂的量为2-6重量%。

38. 权利要求28的基质,其中所述包衣颗粒的平均或中间粒径为60-250微米,并且所述基质中的托吡酯颗粒的平均或中间粒径为30-50微米。

39. 权利要求28的基质,其中

a) 所述基质的硬度高达1.0千克力; b) 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; c) 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; 和/或d) 所述基质包含10-40个三维打印的增量层。

40. 一种掩味的快速分散剂型,其包含固体多孔未被压制的三维打印的结合基质,所述基质包含:

喷雾冷凝的掩味的蜡包衣颗粒,所述颗粒包含托吡酯和至少一种含蜡材料,所述托吡酯和含蜡材料分别以20:80-50:50的重量比存在,其中所述蜡包衣的托吡酯颗粒通过喷雾冷凝包含熔融蜡和托吡酯颗粒的混合物来制备,并且所述蜡不是聚合材料;

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粘合剂,基于所述剂型的总重量,其存在的量为至多20重量%; 和

至少一种表面活性剂,基于所述剂型的总重量,其存在的量为至多2重量%,

其中当置于含水流体中时,所述剂型在小于90秒的时间内分散,

基于所述剂型的最终重量,所述蜡包衣颗粒的总量为20-50重量%,

所述包衣颗粒的平均或中间粒径为60-250微米; 以及

托吡酯颗粒的平均或中间粒径为30-50微米,

其中所述含蜡材料选自二棕榈酸硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、二山嵛酸甘油酯、单和二甘油酯混合物、单硬脂酸甘油酯、蜂蜡、巴西棕榈蜡或十六烷基酯蜡; 并且

其中所述表面活性剂包括聚山梨酯、泊洛沙姆或其组合。

41. 权利要求40的剂型,其中:

a) 基于所述剂型的最终重量,至少一种甜味剂存在的量为>0至2重量%; b) 基于所述剂

型的最终重量,至少一种粘合剂存在的量为>0至20重量%;c)基于所述剂型的最终重量,至少一种崩解剂存在的量为0-30重量%;d)基于所述剂型的最终重量,至少一种助流剂存在的量为0-2重量%;e)至少一种表面活性剂存在于所述蜡包衣的托吡酯颗粒中;和/或f)基于包含于所述剂型中的蜡包衣颗粒的重量,所述蜡包衣颗粒中存在的至少一种表面活性剂的量为0.3-15重量%。

42. 权利要求41的剂型,其中基于包含于所述剂型中的蜡包衣颗粒的重量,所述蜡包衣颗粒中存在的至少一种表面活性剂的量为1-12重量%。

43. 权利要求41的剂型,其中基于包含于所述剂型中的蜡包衣颗粒的重量,所述蜡包衣颗粒中存在的至少一种表面活性剂的量为1.5-9重量%。

44. 权利要求41的剂型,其中基于包含于所述剂型中的蜡包衣颗粒的重量,所述蜡包衣颗粒中存在的至少一种表面活性剂的量为2-6重量%。

45. 权利要求28的基质或权利要求40的剂型,其中托吡酯存在的量为25-200mg。

46. 权利要求28的基质或权利要求40的剂型,其中:

a) 所述蜡包衣包含一种或多种、一种、两种或三种不同的蜡;和/或b) 基于所述剂型或基质的最终重量,所述表面活性剂存在的量为0-2重量%。

47. 权利要求28的基质或权利要求40的剂型,其中:

a) 所述基质的硬度高达1.0千克力;b) 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;c) 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;d) 所述基质包含10-40个堆积排列的三维打印的增量层;和/或e) 所述基质的硬度为0.5-3千克力。

48. 权利要求47的基质或剂型,其中所述基质包含20-50个堆积排列的三维打印的增量层。

49. 权利要求47的基质或剂型,其中所述增量层的厚度或高度为0.008-0.012英寸。

50. 权利要求47的基质或剂型,其中所述增量层的厚度或高度为100-400微米。

51. 权利要求28的基质或权利要求40的剂型,其中基于所述剂型的最终重量,所述基质包含不多于10重量%的水分。

52. 一种松散粉末,按重量%计,其包含:

蜡包衣的托吡酯颗粒 20-50

所述颗粒中包含 35-45 重量%的托吡酯;

表面活性剂 0-5;

胶体二氧化硅 >0 至 5;

第一粘合剂 20-50;

第二粘合剂 0-10; 以及

崩解剂 0-30 ,

其中所述蜡选自二棕榈酸硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、二山嵛酸甘油酯、单和二甘油酯混合物、单硬脂酸甘油酯、蜂蜡、巴西棕榈蜡或十六烷基酯蜡;并且

其中所述表面活性剂包括聚山梨酯、泊洛沙姆或其组合。

53. 一种松散粉末,按重量%计,其包含:

蜡包衣的托吡酯颗粒 40-50

所述颗粒中包含 35-45 重量%的托吡酯；

表面活性剂 0-5；

胶体二氧化硅 0.5-2；

第一粘合剂 30-50；

第二粘合剂 5-10； 以及

崩解剂 5-10 ，

其中所述蜡选自二棕榈酸硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、二山萿酸甘油酯、单和二甘油酯混合物、单硬脂酸甘油酯、蜂蜡、巴西棕榈蜡或十六烷基酯蜡；并且

其中所述表面活性剂包括聚山梨酯、泊洛沙姆或其组合。

托吡酯的快速分散剂型

技术领域

[0001] 本发明涉及一种托吡酯(topiramate)的掩味的快速分散(口分散)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15秒的时间段内分散,并且托吡酯保持其掩味。本发明还涉及所述剂型用于治疗对托吡酯治疗上应答的疾病、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] 包含托吡酯(TOP;2,3:4,5-双-O-(1-甲基亚乙基)- β -D-吡喃果糖氨基磺酸酯;公开于EP 138441)的固体口服剂型是已知的(FDA Electronic Orange Book)。托吡酯是一种抗惊厥药,用于治疗癫痫中的部分发作或原发性全身性强直阵挛,用于Lennox-Gaustat综合征的辅助疗法和用于治疗偏头痛。其还用于治疗双相情感障碍,治疗边缘型人格障碍,用作抗精神病药的辅助药物,治疗创伤后应激障碍,治疗抗精神病药引起的体重增加,以及治疗相关领域认可的其他疾病状况。

[0003] 托吡酯对热和水分敏感。托吡酯的降解容易通过物理外观的改变(即变色为棕色或黑色)以及形成硫酸根离子来检测,这可以通过标准技术来测量。解决这一问题的常规方案是通过施加包衣以保护药物,这减少外部环境与活性成分的接触,以及在施加包衣时使用挥发性有机溶剂。

[0004] TOP以诸如400mg/天(两个200mg剂量)的高水平剂量给药来治疗癫痫。这样较高的剂量通过在6周的时间段内的剂量提高来实现。然而,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和可注射制剂。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,并且目前为止美国仅批准了片剂或胶囊剂(包括撒布胶囊)。

[0005] 考虑到每片要求的高剂量的TOP,难以配制具有适合于存储和操作的足够硬度和脆性的快速分散固体口服剂型。公开了解决这样的问题的尝试。

[0006] 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。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。

[0007] 托吡酯已知为具有非常苦的味道,这对于口分散剂型是不利的。任何此类固体形

式的主要要求是其必须可口以减少患者忽视服用药物的风险。当活性成分的味道非常难以接受并且有些不稳定时,难以制备这样的固体形式,并且还表现出良好的稳定性和生物利用度。

[0008] 对于味道不好的药物已经开发了掩味的剂型。Ulrich的U.S.6,767,557提及了一种可复原粉末,其包含水不溶性肠溶包衣中封装的药物。Yu的U.S.6,586,012和U.S.6,482,823公开了一种液体制剂,其包含封装于酸溶性包衣中的托吡酯。General的U.S.20120207836提及了一种膜薄片制剂,其包含封装于阳离子聚丙烯酸酯包衣中的药物颗粒。Kolter的U.S.20120076858提及了一种快速分散制剂,其包含封装于阳离子聚丙烯酸酯包衣中的药物颗粒。Koizumi的U.S.20120040001提及了一种快速分散压制剂型,其包含药物、淀粉、粘合剂和成形剂。Venkatesh的U.S.20110212171公开了一种口分散剂型,其包含用水不溶性聚合物包衣的托吡酯颗粒。Sanghvi的U.S.20100285130提及了一种膜制剂,其包含用可吸收聚合包衣的药物和离子交换树脂的复合物。Tengler的U.S.20100278901和U.S.20070092553提及了一种快速分散压制剂型,其包含与树脂复合的药物。Arti的U.S.20070154550公开了一种丙烯酸酯或乙基纤维素包衣的托吡酯的粉末形式。Wu的U.S.20060182796公开了一种丙烯酸酯和肠溶聚合物包衣的托吡酯的粉末形式。Gandhi的U.S.20060159758公开了一种掩味的制剂,其包含丙烯酸酯聚合物联合其他聚合物。U.S.Pat.No.6,106,861公开了一种快速崩解的多颗粒片剂,其在口中于小于40秒的时间内崩解并且包含选自崩解剂、粘合剂的赋形剂以及活性成分。活性成分为用掩味包衣包覆的微晶体形式,所述包衣包含聚甲基丙烯酸酯和纤维素聚合物如羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素和纤维素乙酰基邻苯二甲酸酯。U.S.Pat.No.6,136,347描述了遮味药物组合物,其包含用水不溶性中性甲基丙烯酸酯共聚物和柠檬酸三乙酯包衣的微胶囊。PCT申请W0 99/44581公开了一种通过用掩味包衣混合物包衣核心来掩盖托吡酯的味道的方法。掩味混合物包含纤维素乙酸酯、纤维素乙酸丁酯、甲基纤维素、乙基纤维素或尤特奇(Eudragit)以及崩解剂。Kumaraperumal的U.S.20060127479公开了一种用丙烯酸酯聚合物包衣的掩味药物。Murpani的U.S.20060039981公开了一种用丙烯酸酯聚合物包衣的掩味药物。

[0009] 口分散剂型中可接受的掩味难以实现,特别是对于诸如TOP的药物,因为其更难以掩盖这样的剂型中高剂量药物的味道。现有技术无法预期TOP的何种掩味形式会适合用于口分散剂型,因为用于制备所述口分散剂型的方法和组分很可能会改变掩味的TOP,从而在剂型的制备期间形成未掩味的TOP。而且,现有技术无法预期托吡酯的特定掩味形式是否会在并入三维打印剂型中时保持其掩味,因为打印期间会使用各种成分并且在干燥期间会进行加热。

[0010] 以上都没有公开本文所述的包含TOP的掩味快速溶解固体口服剂型。应当有利地提供包含TOP的掩味快速分散口分散固体口服剂型,其表现出足够低的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公开这样的包含TOP的合适剂型。特别地,没有公开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,其包含托吡酯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15ml或更少体积的水或唾液中,于2min或更短的时间内分散/崩解,并且即使所述剂型在个体的口中分散后,所述托吡酯保持掩味。所述基质在给药的个体的口中分散,从而促进吞咽和给药。在一些实施方案中,崩解时间根据USP<701>确定。

[0012] 在一些方面,本发明提供一种掩味的快速分散(即口分散)剂型及其给药,用于治疗对托吡酯治疗上应答的疾病、疾病状况或病症。所述快速分散固体剂型包含三维打印的基质,所述基质包含TOP和松散材料(bulk material)。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。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。基质提供改善的味道、足够的硬度、低脆性和小体积含水液体中的合适分散时间的平衡。

[0013] 托吡酯以掩味颗粒的形式包含在基质和松散材料中,所述掩味颗粒包含托吡酯和至少一种含蜡材料。通常,托吡酯的重量百分比不超过含蜡材料的总重量百分比。托吡酯比总含蜡材料的重量比通常为约50:50-约20:80、约50:50-约30:70或约50:50-约40:60。

[0014] 在一些实施方案中,在用含蜡材料包衣之前,托吡酯(TOP)颗粒的平均或中间粒径通常为约30-50微米(体积平均直径,VMD),和/或D90小于约200微米、D90小于约150微米、D90小于约125微米、D90小于约100微米、D90小于65微米、D90为约50-约70微米,和/或D50小于约100微米、D50小于约75微米、D50小于约60微米、D50小于约50微米、D50小于约40微米、D50为约30-约50微米,和/或D10小于约50微米、D10小于约40微米、D10小于约30微米、D10小于约20微米、D10为约5-约10微米。用含蜡材料包衣后,包衣颗粒的平均或中间粒径通常为约60-约250微米,和/或D90小于150微米、D90小于125微米、D90小于110微米,和/或D50小于120微米、D50小于100微米、D50小于75微米,和/或D10小于75微米、D10小于50微米、D10小于40微米。TOP可以作为两种或更多种原始(native)药物粉末的混合物形式存在,所述粉末各自具有其自身的原始粒径分布和/或制备方法。

[0015] 掩味颗粒的平均、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。掩味颗粒的D10可以为5-20微米、D50可以为30-60微米,和/或D90可以为90-120微米。掩味颗粒可以作为两种或更多种不同粉末的混合物存在,所述粉末各自具有其自身的有效粒径分布和/或制备方法。

[0016] 在一些实施方案中,托吡酯以包衣颗粒中的晶体形式存在,涵盖托吡酯所有的多晶型物。在包衣前,其还可以以晶体形式存在。托吡酯或任何其他材料的结晶性可以通过差示扫描量热(DSC)确定来确定无定形材料的存在。在一些实施方案中,托吡酯以包衣颗粒中的无定形形式存在。

[0017] 本发明还提供一种掩味的口分散剂型,其包含三维打印的基质,所述基质包含蜡包衣的托吡酯的结合颗粒、甜味剂、粘合剂和表面活性剂,其中所述颗粒由粘合剂结合。形成基质的颗粒不被托吡酯结合。在三维打印过程中,打印流体基本上不溶解托吡酯。基质任选地还包含崩解剂。

[0018] 本发明的一方面提供一种掩味的口分散三维打印基质,其包含:

[0019] 掩味的蜡包衣的托吡酯的结合颗粒、至少一种甜味剂、至少一种粘合剂以及任选存在的至少一种崩解剂;

[0020] 至少一种表面活性剂和至少一种助流剂;

[0021] 其中

- [0022] 所述颗粒由粘合剂结合；
- [0023] 所述基质是多孔的并且未被压制；
- [0024] 所述基质在15ml体积的含水流体中，于小于90秒(sec)的时间内分散；并且
- [0025] 所述颗粒中托吡酯与蜡的重量比为20:80-50:50。
- [0026] 本发明的一些实施方案包括这样的实施方案，其中：a) 蜡包衣的托吡酯颗粒通过喷雾冷凝包含熔融蜡和托吡酯颗粒的混合物来制备；b) 蜡不是离子型聚合物或共聚物、丙烯酸酯聚合物或共聚物、甲基丙烯酸酯聚合物或共聚物、或者肠溶聚合物或共聚物；c) 蜡包衣包含一种或多种、一种、两种或三种不同的蜡；d) 基于剂型的最终重量，表面活性剂存在的量为0-2重量%；e) 基于剂型的最终重量，蜡包衣颗粒的总量为20-50%重量%；f) 基质的硬度高达约1.0千克力；g) 通过用于形成基质的打印流体将粘合剂引入所述基质；h) 通过用于形成基质的松散粉末(bulk powder)将粘合剂引入所述基质；i) 基质包含约25-约200mg的托吡酯；j) 基质包含10-40个打印的增量层；k) 增量层的厚度(高度)为0.008-0.012英寸；l) 基于剂型的最终重量，至少一种甜味剂存在的量为0-2重量%或>0-约2重量%；m) 基于剂型的最终重量，至少一种粘合剂存在的量为>0-约20重量%；n) 基于剂型的最终重量，任选存在的崩解剂的量为0-30重量%；o) 基于剂型的最终重量，至少一种助流剂存在的量为0-2重量%；和/或p) 表面活性剂存在于蜡包衣的托吡酯颗粒中。
- [0027] 本发明提供一种治疗对托吡酯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。
- [0028] 本发明还提供一种制备掩味的口分散剂型的方法。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、甜味剂和蜡包衣的托吡酯颗粒结合入未被压制的多孔基质来形成如本文所述的多孔基质。
- [0029] 本发明包括本文公开的方面、实施方案和子实施方案的所有组合。

附图说明

- [0030] 以下附图构成说明书的一部分并且描述本发明的示例性实施方案。本领域技术人员参考这些附图和本文的说明书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，术语托吡酯指该药物未衍生或衍生形式。托吡酯还包括托吡酯衍生物如托吡酯棕榈酸酯/盐。托吡酯还包括托吡酯的新的盐及其药学可接受的多晶型物、溶剂化物、水合物、脱水物、共晶体、无水形式或者无定形式，如U.S.Pat.No.7,351,695所述，其援引加入本文。

[0037] 本发明提供一种掩味的口分散剂型,其包含用一种或多种含蜡材料包衣的托吡酯颗粒。所述剂型包含由粘合剂结合的颗粒的未被压制的基质。所述基质包含蜡包衣的托吡酯颗粒、甘油、粘合剂、表面活性剂和任选存在的崩解剂。所述基质是多孔的,并且当置于最少量的水中时在少于90秒的时间内分散。与包含聚合物包衣的托吡酯颗粒、托吡酯的环糊精复合物等的其他三维打印的剂型相比,所述剂型提供改善的掩味以及快速的分散。蜡包衣颗粒优选地通过喷雾冷凝包含托吡酯和至少一种蜡材料的熔融物来制备。

[0038] 根据实施例3制备各种不同的包含托吡酯的包衣颗粒的三维打印(3DP)剂型。通过离子交换络合、热熔挤出、碾压成型、超临界流体包衣、用环糊精络合或流化床包衣来制备比较包衣颗粒。由若干个体评价所得的3DP剂型的味道,以确定是否任何比较包衣颗粒提供足够的托吡酯的掩味。可以确定,没有比较制剂提供充分的掩味。认为在3DP方法的打印和/或干燥步骤期间,打印流体可以溶解一部分比较包衣颗粒的表面包衣。

[0039] 在另一方面,本发明的3DP剂型提供优异的掩味,所述剂型包含喷雾冷凝的蜡包衣的托吡酯颗粒。即使在口中分散后,托吡酯的苦味对个体是不明显的。基于经验,发明人无法预测何种类型的掩味包衣颗粒适合于制备掩味的口分散3DP剂型。因此,本发明人发现,可以实现含托吡酯的3DP剂型中可接受的掩味,而无需使用聚合材料包衣托吡酯。

[0040] 将托吡酯用至少一种含蜡材料包衣,所述含蜡材料不是离子型聚合物或共聚物、丙烯酸酯聚合物或共聚物、甲基丙烯酸酯聚合物或共聚物或者肠溶聚合物。然而,在3DP基质中包含含蜡材料代表制备具有足够硬度的剂型的明显挑战。蜡趋向于软化基质,特别是当基质包含大量的重量百分比的包衣颗粒时。蜡还趋向于增加3DP口分散剂型的分散时间。因此,3DP剂型的物理性质会与期望的有所不同。

[0041] 已经确定,在打印流体中包含表面活性剂有助于确保3DP剂型的快速分散而无需牺牲掩味。表面活性剂还可以包含于蜡包衣的托吡酯颗粒中。这样的结果是无法预期的,因为表面活性剂通常用于清理组合物以溶解蜡。在评价本文所用的表面活性剂之前,根据经验,发明人无法预测表面活性剂是否会干扰掩味。

[0042] 托吡酯与含蜡材料的重量比可以变化,然而,这会影响剂型的硬度、分散时间、掩味、大小和药物剂量。如果含蜡材料含量过低,则掩味会不足。如果含蜡材料含量过高,则硬度会过低,分散时间会过长,并且剂型的大小必须明显增加以在其中包含合适剂量的托吡酯。

[0043] 已经确定,含蜡材料应当以托吡酯至少等同的量存在,并且优选比托吡酯过量的量存在。在一些实施方案中,托吡酯与含蜡材料的重量比为20:80-50:50、30:70-50:50或40:60-50:50。

[0044] 含蜡包衣可以包含一种或多种、一种、两种或三种不同的蜡。

[0045] 在一些实施方案中,含蜡材料选自二棕榈酸硬脂酸甘油酯(BIOGAPRESS VEGETAL)、二硬脂酸甘油酯(甘油二硬脂酸酯(PRECIROL[®]))、棕榈酸硬脂酸甘油酯、二山嵛酸甘油酯(COMPRITOL 888)、单和二甘油酯混合物(GELEOL)、单硬脂酸甘油酯、蜂蜡、巴西棕榈蜡(carrnuba wax)或十六烷基酯蜡。含蜡材料优选为二棕榈酸硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯(glyceryl or distearate)。

[0046] 当置于最少量的水中时,表面活性剂有助于3DP剂型的分散。表面活性剂还增强蜡包衣颗粒的湿润而不会减少或消除掩味。当向个体给药剂型时,表面活性剂并不在任何明

显的程度上溶解包衣。与不含表面活性剂的其他3DP剂型相比,其仅需以足以增强分散的量存在。然而,如果表面活性剂存在的量过高,其会不利地影响剂型的口感、性能和/或物理性质。由于表面活性剂自身的味道,其还可能不利地影响味道。在一些实施方案中,基于完成剂型的重量,表面活性剂存在的量为0.0-2.0重量%、0.1重量%-1.0重量%、0.2重量%-0.9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小于约3min、小于约2.5min、小于约2min、小于约1.5min、小于约60秒、小于约30秒、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,分散(崩解)时间通过在包含15ml水的烧杯中涡旋来测量。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。在优选的实施方案中,一口可以包括约一汤匙(15ml)的水。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%、0.5-5重量%、0.5-4重量%或1-3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0.5kp-约5kp或约0.5kp-约2kp。在一些实施方案中,整体硬度为至少0.5kp、至少1.0kp或至少1.5kp。在一些实施方案中,整体硬度不大于3.0kp、不大于2.0kp或不大于1.0kp。在一些实施方案中,据发现,所述剂型对于处理和给药是足够的,无需在片剂硬度测试仪上提供数值结果。

[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,如通过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,所述剂型的体密度(如通过测量和/或计算确定的)为150(mg/mL)-约1300(mg/mL)或者约400(mg/mL)-约1000(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 and 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。

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] 特别合适用于本发明的剂型的三维打印的打印组件包括构建模块,其各自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松散粉末材料。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,松散粉末材料包含一种或多种药学可接受的赋形剂和托吡酯。

[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之间的粘附。就是这种粘附使得剂型在处理、存储和给药条件下维持固定的形状(几何)。颗粒结合的强度和程度取决于粉末层中或通过打印流体沉积的粘合物质的比例,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,或者与存在的其他材料的颗粒如粘合剂或活性成分的颗粒的键合或结合。有若干种使得粘合物质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、打印流体或者这两者中。打印流体中的粘合物质可以与松散粉末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“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剂型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,所述基质包含载体、粘合剂和药物,所述方法包括:(a)提供一种或多种粘合剂、一种或多种甜味剂、一种或多种湿润剂、一种或多种助流剂、任选存在的一种或多种崩解剂以及药物连同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)从所述湿润基质除去打印流体,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、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(wafer)样形状、圆环(donut)、环形物、管状物、立方体、球状体、椭圆体或矩形盒的形状。在一些实施方案中,与类似体积和组成但不具有贯穿的孔的形状相比,圆环状可以改进分散时间。在这些实施方案的一些实例中,分散或崩解时间可以减少50-80%。

[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,所述基质包含结合的松散材料顺序形成的增量层(2-3)。外表面(3)包括中间部分(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(indicum)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,无需像诸如凹陷或雕刻的已知技术那样压制入物品。

[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;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;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;e) 第一实心打印模式的多层。

[0069] 所述剂型可以成形为圆环、环形物或管状物。图4A示出示例性剂型,其中所述剂型的核心的圆柱形垂直轴已经在所述剂型的制备期间取出或去除。孔或洞的直径可以为3-10mm。在一些实施方案中,孔通过所述剂型中未打印的区域产生,并且到达至少一个外表面,从而排空未结合的粉末。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。研究这些变量中的一些以确定哪些变量对剂型硬度、体密度、崩解时间、溶解时间、生物利用度、水分含量、口感和脆性是最终(result)有效的变量。可以确定,最终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、含蜡材料的组成以及打印流体饱和水平。

[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(solid)”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,灰度可以通过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例。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(基于空隙体积),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,向粉末层施用打印流体的步骤中的饱和水平根据提供目标硬度和分散时间的需要加以变化。在穿过剂型的聚集体中,或者在剂型的所选区域中,向粉末层施加的饱和水平可以为约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(不中断系列),同时将打印流体沉积在粉末层上。连续喷射打印头可以联合小滴偏转系统使用,以选择和控制要沉积的小滴。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)。在一些3DP机器上,打印头从左至右以预定的速率如扫描速率扫描(移动并选择性地流体施用于)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打印流体中的情况时,打印速度从1.0m/s增加至2.0m/s将剂型中沉积的打印流体的总体积减少一半。随着打印速度增加,体密度(从剂型的重量和大小理论计算)降低。还观察到剂型的大小和重量的同时降低。这种降低归因于3个因素:(i)沉积于粉末上的小滴总体积的降低导致铺展于粉末中的打印流体的程度降低;(ii)来自打印流体的留下的不挥发性组分的质量降低;(iii)在与未打印的粉末分离期间,从更脆的剂型边缘失去材料的更大趋势。增加打印速度还降低闪断时间(flash time)和硬度并增加剂型的脆性。由于剂型中粘合物质与打印流体的比例(或者粉末中粘合物质的活化水平)随打印速度增加而降低,而导致了这样的结果。如通过30psi下汞穿透的剂型的百分比体积(%侵入)增加所示例的,打印速度的增加还增加剂型中的空隙体积。

[0077] 当使用连续喷射打印头时,有效扫描速率为约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,打印头的有效扫描速率为约0.1-1m/秒,最优选为约0.15-约0.5m/秒。

[0078] 单个小滴的体积可以按需要变化。当比较恒定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10 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20 μ m-约300 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 μm 、约50-约500 μm 或者优选约100-200 μm 。当使用按需喷射打印头时,排间隔为约20-约300 μm 、约40-约100 μm 或者优选约55-75 μm 。

[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,优选15-25层。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] 通过本文所述的3DP方法制备的剂型的大小随提供表现出期望性质的剂型所需的TOP和赋形剂的含量而变化。如果基质包含较高剂量的TOP,则与具有相同百分比但较低剂量的TOP的其他3DP剂型相比,需要较大的薄片。如果使用较高百分比的TOP,则可以相应地降低剂型重量,反之亦然。

[0082] 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 μm 、100-500 μm 、约200 μm 或约250 μm 。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,必须沉积较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。

[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,其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] 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,但是它们可能无法总是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。粘合剂可以包含于粉末材料或通过打印头分配的打印流体中。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-

20重量%、5-15重量%或8-12重量%的粘合剂。在一些实施方案中,松散粉末包含>0-10重量%、1-5重量%、0-30重量%、2-20重量%或5-15重量%的粘合剂。在一些实施方案中,打印基质包含0-30重量%、2-20重量%或5-15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。合适的粘合剂包括水溶性合成聚合物、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、交聚维酮(乙酸乙烯酯和乙酸乙烯酯的共聚物)、部分或完全预胶凝玉米淀粉以及羟丙基纤维素。优选的粘合剂有聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮)。在一优选实施方案中,聚维酮(聚维酮K30)的特征在于表现出约27-32的k值。在一些实施方案中,水溶性稀释剂辅助基质的结合,需要或不需要使用传统的粘合剂。这种范围内的合适稀释剂包括糖和糖醇或多羟基化合物,例如甘露醇、山梨醇、木糖醇、乳糖醇、赤藓醇。在这种范围内,辅助结合的稀释剂可以包含打印基质的15-50%或30-45%。在优选的实施方案中,辅助结合的稀释剂为甘露醇。

[0087] 一种或多种崩解剂可以任选地包含于打印基质中。崩解剂可以存在于松散粉末中。在一些实施方案中,松散粉末包含0-30重量%、2-25重量%、5-15重量%或5-10重量%的崩解剂。合适的崩解剂包括微晶纤维素(MCC)、交聚维酮(交联聚乙烯吡咯烷酮)或其组合。在一优选的实施方案中,崩解剂为微晶纤维素。合适等级的AVICEL[®]微晶纤维素总结于下表。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

[0088] NMT表示“不多于”。

[0090] 在另一优选实施方案中,崩解剂为交聚维酮。当崩解剂仅为交聚维酮时,其可以包含松散粉末的2-10%。交聚维酮是N-乙基-2-吡咯烷酮的水不溶性合成交联均聚物,其在常规制药加工如压片中用作超崩解剂。若干等级的交聚维酮是可用的,包括例如BASF提供的产品线,其通过粒径来区分每个等级:**Kollidon®**CL (110-130微米)、**Kollidon®**CL-F (20-40微米)、**Kollidon®**CL-SF (10-30微米)和**Kollidon®**CL-M (3-10微米)。

[0091] 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。

[0092] 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和/或施用于松散粉末的打印流体中。当至少一种甜味剂存在于至少打印流体中时,观察到更有效的掩味。打印流体和松散粉末可以具有至少一种共有的甜味剂,例如打印流体和松散粉末各自包含相同的甜味剂,并且松散粉末包含额外的甜味剂。在一些实施方案中,打印流体和

松散粉末各自包含三氯蔗糖或甘草酸衍生物。在一些实施方案中,打印流体和松散粉末各自包含三氯蔗糖,并且松散粉末还包含甘草酸衍生物。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重量%的甜味剂。

[0093] 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、其他天然或人工甜味剂及其组合。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,但是也可以存在于松散粉末中。

[0094] 松散粉末中可以用于其他目的的一些成分也可以促进甜味。其实例有稀释剂粉末,如甘露醇、山梨醇和木糖醇。

[0095] 一种或多种任选存在的调味剂可以包含于基质中。调味剂可以存在于松散粉末和/或打印流体中。如果存在于打印流体中,调味剂优选为水溶性、含水流体可溶性、部分水溶性或部分含水流体可溶性的。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、附着、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%的并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,打印流体不含调味剂,或者松散材料不含调味剂。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。

[0096] 一种或多种表面活性剂可以包含于打印流体和/或蜡包衣的托吡酯颗粒中。在每次出现时,表面活性剂独立地加以选择。在一些实施方案中,打印流体包含0-约10重量%、>0-约7重量%、约1-约5重量%的表面活性剂。在一些实施方案中,基于剂型中包含的蜡包衣颗粒的重量,蜡包衣颗粒中存在的表面活性剂的范围为0.3-15重量%、1-12重量%、1.5-9重量%、2-6重量%。

[0097] 合适的表面活性剂包括聚山梨酯(用脂肪酸酯化的PEG-化脱水山梨醇(山梨醇的衍生物))、泊洛沙姆或其组合。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中。在一些实施方案中,松散粉末包含0-约2重量%、>0-约1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] 在一些实施方案中,松散粉末中药学可接受的赋形剂选自喷雾干燥乳糖、果糖、蔗糖、葡萄糖、山梨醇、甘露醇和木糖醇。这些物质可以视为稀释剂或低亲和力粘合剂。所述粉

末中可以包含的这些物质的量为0-约70%、约10-约60或约20-约50%。

[0101] 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。

[0102] 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;和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;和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。

[0103] 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。

[0104] 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。

[0105] 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。

[0106] 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。

[0107] 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。

[0108] 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。

[0109] 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。

[0110] 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基团代替;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。

[0111] 所述制剂的一种或多种组分可以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”指这样的化合物,其通过按需要使其与酸反应以

形成离子结合对而加以修饰。可接受的盐的实例包括常规无毒盐,其例如形成自无毒无机或有机酸。合适的无毒盐包括衍生自无机酸的那些盐,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盐。制备自有机酸的盐例如氨基酸、乙酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、乙醇酸盐、硬脂酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、扑酸盐、马来酸盐、羟基马来酸盐、苯乙酸盐、谷氨酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、对氨基苯磺酸盐、2-乙酰氧基苯甲酸盐、富马酸盐、甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙二磺酸盐、草酸盐、羟乙磺酸盐以及本领域技术人员已知的其他盐。其他合适的盐的列表可见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th.ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, 其相关公开援引加入本文。

[0112] 本发明还提供一种向有此需要的个体给药托吡酯的方法。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90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, 所述方法还包括以下步骤: 在将剂型置于口中后, 向个体给药所述剂型与一口(小体积)流体。

[0113] 本发明还提供一种治疗对托吡酯治疗上应答的疾病、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。所述基质包含托吡酯、松散粉末和粘合剂, 并且所述基质可分散于小体积流体中。可以根据TOPAMAX[®]的包装插页中详述的剂量和给药方案来给药本发明的剂型。

[0114] 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。

[0115] 实施例

[0116] 实施例1制备包衣颗粒

[0117] 以下方法用于制备用含蜡材料包衣的托吡酯颗粒。使用下文所示的量的成分。

[0118]

成分	量(重量%)	量(重量%)	量(重量%)	量(重量%)	量(重量%)	量(重量%)
托吡酯	50	40	50	50	50	30
GDPS	50	60	X	X	X	70
GELUCIRE	X	X	50	X	X	X
香兰素	X	X	X	50	X	X
泊洛沙姆	X	X	X	X	50	X

[0119] 通过喷雾冷凝托吡酯和含蜡材料的熔融混合物来制备包衣颗粒。可以使用改进的实验室规模的喷雾干燥仪SD45 (Buchi, 型号B-290)。

[0120] 通过融化赋形剂然后在搅拌时加入托吡酯来制备进料悬浮液/溶液。喷雾冷凝单元以开放循环模式操作, 即没有冷凝氮气的再循环。气体流速通过Coriolis流量计(型号R025S)来控制, 并且其温度利用包含乙醇和干冰的冰箱来调节。进料容器和喷嘴利用热水来控温。此外, 所有的进料管通过电伴热(electric tracing)来加热, 以避免可能导致堵塞

的管中悬浮液的冷却。

[0121] 在开始每个批次之前,将喷雾冷凝单元用氮气稳定以获得期望的入口温度。入口温度稳定之后,将溶液/悬浮液加入喷雾冷凝设备并在喷嘴头处雾化。然后通过并流(co-current)的冷凝氮气在喷雾冷凝室中使小滴冷凝。包含冷冻的产物颗粒的流离开该室并进入旋风分离器,在那里将大部分固体分离并收集在收集容器中。

[0122] 若需要,可以通过将热熔挤出机(在约100-150℃下运行)与雾化系统偶联来改进粘性溶液/悬浮液的进料。挤出机迫使熔融物通过喷嘴头以产生雾化。热熔挤出设备组件如U.S.7,625,507所述,并且可以用于制备本文所述的包衣颗粒,所述公开整体援引加入本文。

[0123] 将约50-100g熔融的材料装入喷雾冷凝单元。通常的操作条件包括:

[0124] 冷凝氮气温度(℃):-45至-25

[0125] 水温(℃):75-95

[0126] 转子流量计中的雾化氮气高度(mm):25-60

[0127] 入口温度(℃):-40至-20

[0128] 出口温度(℃):-10至-3

[0129] 气体流速(kg/h):15-30

[0130] 进料(熔融)流速(ml/min):1-10或约5

[0131] 热熔挤出机(HME)温度(如果存在)(℃):90-120

[0132] HME螺旋旋转(rpm):50-100

[0133] 雾化后,熔融材料的小滴在室中冷凝以形成包含托吡酯和赋形剂的包衣颗粒。

[0134] 实施例2确定结晶性

[0135] 差示扫描量热计用于确定包含于包衣颗粒中之前和之后的材料的结晶性水平。使用以下温度渐变(ramping)特征谱的方法。

[0136] 1.在-10℃下平衡;

[0137] 2.以10℃/min渐变至70℃;

[0138] 3.恒温5min;

[0139] 4.以10℃/min渐变至-20℃;

[0140] 5.在-20℃下平衡;

[0141] 6.每60s调节±0.8℃;

[0142] 7.恒温2min;

[0143] 8.以5℃/min渐变至250℃;

[0144] 9.以5℃/min渐变至-10℃。

[0145] 实施例3制备掩味的三维打印分散剂型

[0146] 以下方法用于制备掩味的三维打印分散剂型,所述剂型包含基质,所述基质包含结合的托吡酯的包衣颗粒。所用的打印流体和松散粉末的成分的量如下所示:

	打印流体	I-A	I-B	I-C	I-D	I-E
	水(重量%)	85	80	83	88	87
	甘油(重量%)	5	5	5	0	5
	乙醇(重量%)	5	5	5	5	5
	吐温 20 (重量%)	1	1	0	0	0
[0147]	吐温 80 (重量%)	0	0	5	0	0
	三氯蔗糖(重量%)	2	2	2	2	2
	十二烷基硫酸钠(重量%)	2	2	0	0	0
	PEG 400 (重量%)	0	5	0	0	0
	Lutrol L44 (重量%)	0	0	0	5	0
	聚山梨酯(重量%)	0	0	0	0	1
	松散粉末:	II-A	II-B	II-C	II-D	II-E
	托吡酯(包衣颗粒) (重量%)	40	40	40	40	40
	SLS (重量%)	1	1	1	1	1
[0148]	二氧化硅(胶体二氧化硅; 重量%)	1	1	1	1	1
	PVP K29/32 (重量%)	10	10	8	0	8
	甘露醇 50 C (重量%)	24	24	30	30	30
	Avicel PH101 (重量%)	24	24	0	0	0
	HPC LH-22 (重量%)	0	10	20	20	20
[0149]	(羟丙基纤维素)					
	HPC-SL (重量%)	0	0	0	8	0
	Kollidon CL-SF	0	0	0	0	0
		II-F	II-G	II-H	II-J	II-K
	托吡酯(包衣颗粒) (重量%)	40	40	20	20	30
	SLS (重量%)	1	1	1	1	1
	二氧化硅(胶体二氧化硅; 重量%)	1	1	1	1	1
	PVP K29/32 (重量%)	8	8	8	8	0
[0150]	甘露醇 50 C (重量%)	30	30	50	50	68
	Avicel PH101 (重量%)	0	0	0	0	0
	HPC LH-22 (重量%)	20	20	20	20	20
	(羟丙基纤维素)					
	HPC-SL (重量%)	0	0	0	0	0
	Kollidon CL-SF	0	0	0	0	0

	II-L	II-M	II-N	II-O	II-P
托吡酯(包衣颗粒) (重量%)	30	30	40	40	40
SLS (重量%)	1	1	1	1	0
二氧化硅(胶体二氧化硅; 重量%)	1	1	1	1	1
PVP K29/32 (重量%)	4	4	10	10	0
[0151] 甘露醇 50 C (重量%)	64	64	24	24	44
Avicel PH101 (重量%)	0	0	24	24	0
HPC LH-22 (重量%) (羟丙基纤维素)	0	0	10	10	0
HPC-SL (重量%)	0	0	0	0	15
Kollidon CL-SF	0	0	0	0	0
	II-Q	II-R	II-S	II-T	II-U
托吡酯(包衣颗粒) (重量%)	40	40	40	40	50
[0152] SLS (重量%)	0	0	0	0	0
二氧化硅(胶体二氧化硅; 重量%)	1	1	1	1	1
PVP K29/32 (重量%)	5	0	0	5	10
甘露醇 50 C (重量%)	49	51.5	46.5	49	29
Avicel PH101 (重量%)	0	0	0	0	0
[0153] HPC LH-22 (重量%) (羟丙基纤维素)	0	0	0	0	0
HPC-SL (重量%)	0	7.5	7.5	0	0
Kollidon CL-SF	5	0	5	5	10

[0154] 可以使用已知或本文描述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。

[0155] 在Z-Corp实验室规模打印机(型号Z310)上使用以下打印参数。打印机配有HP-10打印头,以35 μ m的小滴大小和450-600 μ m的排间隔操作。整个剂型使用实心打印模式。使用打印流体配方和松散粉末配方的特定组合。

打印参数:	III-A	III-B	III-C	III-D	III-E
层厚度(英寸)	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
[0156] 饱和(%)	110	110	110	110	110
打印流体	I-A	I-A	I-A	I-A	I-B
松散粉末	II-A	II-B	II-C	II-D	II-E

	打印参数:	III-F	III-G	III-H	III-J	III-K
	层厚度(英寸)	0.01	0.008	0.01	0.008	0.01
[0157]	饱和(%)	116	145	116	145	116
	打印流体	I-B	I-B	I-B	I-B	I-B
	松散粉末	II-F	II-G	II-H	II-J	II-K
	打印参数:	III-L	III-M	III-N	III-O	III-P
	层厚度(微米)	0.01	0.008	0.01	0.01	0.01
[0158]	饱和(%)	116	145	116	116	116
	打印流体	I-B	I-B	I-C	I-D	I-D
	松散粉末	II-L	II-M	II-N	II-O	II-P
	打印参数:	III-Q	III-R	III-S	III-T	III-U
	层厚度(微米)	0.01	0.01	0.01	0.008	0.01
[0159]	饱和(%)	116	116	116	116	116
	打印流体	I-D	I-D	I-D	I-D	I-D
	松散粉末	II-Q	II-R	II-S	II-T	II-U

[0160] 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,由此制备最终的掩味的3DP口分散剂型。剂型重量为300-1200mg或330-1000mg。

	最终组成	IV-A	IV-B
	托吡酯(重量%)	12-17	17-22
	SLS (重量%)	2-3	2.5-3.5
	胶体二氧化硅(重量%)	0.5-1.5	0.5-1.5
[0161]	PVP(重量%)	2-7	7-12
	Kollidon (重量%)	2-7	7-12
	甘露醇(重量%)	42-52	22-32
	MCC (重量%)	0-15	0-10
	HPC (重量%)	0-10	0-10

[0162] 然后,确定剂型的分散时间、硬度以及掩味的可接受性。

[0163] 实施例4制备掩味的三维打印口分散剂型

[0164] 上述3DP方法用于制备掩味的三维打印口分散剂型,所述剂型包含基质,所述基质包含结合的托吡酯的包衣颗粒。所用的打印流体和松散粉末的成分的量如下所示:

	打印流体	V-A	V-B
	水(重量%)	80-90	80-90
	甘油(重量%)	0.05-20	1-8
[0165]	醇(重量%)	0.1-20	5-20
	第一表面活性剂(重量%)	0.05 - 10	2-7
	甜味剂(重量%)	0.1 - 5	1-3
	第二表面活性剂(重量%)	0 - 10	0-5
	松散粉末:	VI-A	VI-B
	托吡酯(包衣颗粒) (重量%)	20-50	40-50
	(颗粒中 35-45 % TOP)		
[0166]	表面活性剂(重量%)	0 - 5	0-5
	二氧化硅(胶体二氧化硅; 重量%)	>0 - 5	0.5-2
	第一粘合剂(重量%)	20 - 50	30-50
	第二粘合剂(重量%)		5-10
	崩解剂(重量%)	0-30	5-10

[0167] 通过3DP方法将打印流体施用于松散粉末的增量层以制备掩味的三维打印口分散剂型,所述剂型包含基质,所述基质包含结合的托吡酯的包衣颗粒。

	最终组合物	VII-A	VII-B
	剂型的重量(mg)	335-365	
	托吡酯(重量%)	15-20	
	蜡(重量%)	20-30	
[0168]	表面活性剂(重量%)	2.5-3.5	
	胶体二氧化硅(重量%)	0.5-1.5	
	PVP(重量%)	4.5-10	
	甘露醇(重量%)	25-50	
	交聚维酮(重量%)	4.5-10	
	甜味剂(重量%)	1-2	

[0169] 实施例5制备增量层中具有改变结构的掩味的三维打印口分散剂型

[0170] 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中产生部分。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。

[0171] 方法A:

[0172] 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。

[0173] 方法B:

[0174] 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。

[0175] 方法C:

[0176] 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)。

[0177] 方法D:

[0178] 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)。

[0179] 方法E:

[0180] 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)。

[0181] 实施例6制备非掩味的三维打印口分散剂型

[0182] 根据上述方法制备非掩味三维打印口分散剂型,所述剂型包含基质,所述基质包含结合的托吡酯的未包衣颗粒。唯一的差异在于托吡酯颗粒是未包衣的,因此比实施例3的颗粒更小。由于未包衣颗粒重量约为包衣颗粒的一半,因此相应地调整托吡酯的重量以提供基本上相同的剂量强度。

[0183] 实施例7剂型的表征

[0184] 以下方法用于表征三维打印的固体多孔口分散基质。

[0185] 脆性

[0186] 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圈之前和之后称重片剂。

[0187] 硬度

[0188] 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)。千克力是力测量的公制单位,1kp等于9.807牛顿。测试最少6个剂型。

[0189] 分散时间

[0190] 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. Pharm. Dev. Technol. (2000), 5 (4), 575-577; 和 El-Arini et al. 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。

[0191]	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
	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

[0192] 对一些剂型观察到的分散时间大约如下。

	III-H	III-J	III-K	III-L	III-M
分散时间(s)	52	59	34	58	90

[0193]

	III-N	III-O	III-Q	III-S	III-T	III-U
分散时间(s)	80	40	42	65	52	66

[0194] 体密度

[0195] 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 $\pi \cdot r^2 \cdot H$ 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。

[0196] 托吡酯的溶解

[0197] 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°C。

[0198] 实施例8三维打印的口分散剂型的体内评价

[0199] 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托吡酯的单剂型。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。托吡酯的总每日剂量通常为50-400mg。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。

[0200] 如果仅评价剂型的掩味水平,则无需确定药物动力学或治疗特征谱。个体可以仅对剂型的味道评论其是否是可接受的。

[0201] 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%”。

[0202] 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。

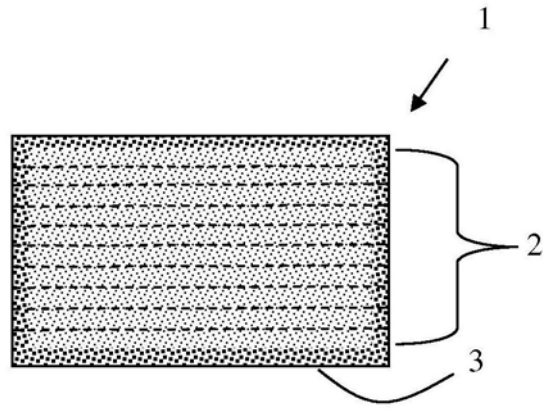


图1

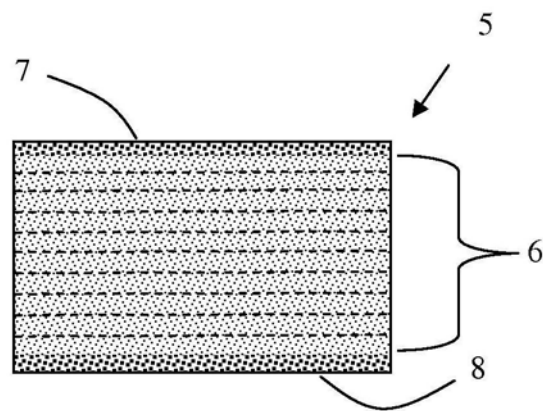


图2

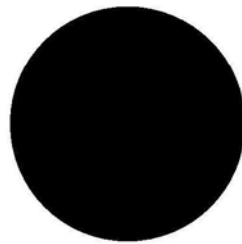


图3A

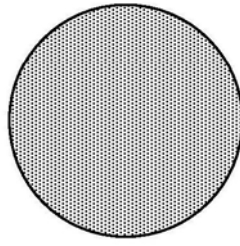


图3B

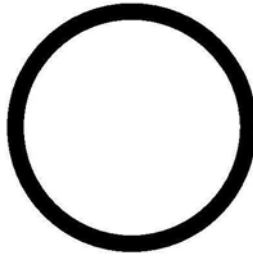


图3C

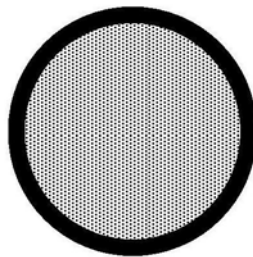


图3D



图3E

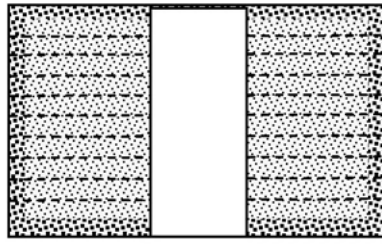


图4A

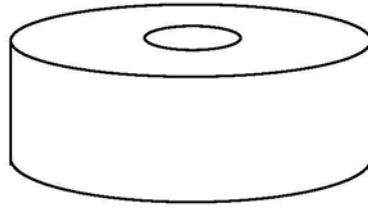


图4B