

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880011357.2

[51] Int. Cl.

A61K 33/24 (2006.01)

A61K 31/28 (2006.01)

A01N 55/02 (2006.01)

[43] 公开日 2010 年 3 月 24 日

[11] 公开号 CN 101678046A

[22] 申请日 2008.2.8

[21] 申请号 200880011357.2

[30] 优先权

[32] 2007. 2. 9 [33] US [31] 60/889,171

[32] 2007. 2.13 [33] US [31] 60/889,681

[86] 国际申请 PCT/US2008/001752 2008.2.8

[87] 国际公布 WO2008/097661 英 2008.8.14

[85] 进入国家阶段日期 2009.10.9

[71] 申请人 帕纳德制药公司

地址 美国华盛顿州

共同申请人 基酶有限公司

[72] 发明人 A·J·利 C·A·普罗西夏伊

E·S·Y·王

C·M·吉安多米尼科

[74] 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司

代理人 张广育 姜建成

权利要求书 6 页 说明书 23 页

[54] 发明名称

稳定化的吡铂口服剂型

[57] 摘要

本发明提供了一种抗癌药物吡铂的口服剂型，所述剂型包括核心和包衣，所述剂型不含有具有氧化还原活性的金属盐。所述片剂的核心为含有约 10-60wt% 的吡铂、约 40-80wt% 的填充剂以及有效量的最多为约 5wt% 的润滑剂的基本上干燥的粉末，其中所述吡铂的形式为平均粒径小于约 10 微米的微粒，所述填充剂包括基本上为水溶性、可分散于水中或吸水性的碳水化合物。所述剂型还可以包括分散剂。

1. 一种吡铂的口服剂型，其中所述剂型包括固体核心和覆盖于所述核心外表面的连续包衣，其中所述核心含有约 10-60wt%的微粒状吡铂、约 40-80wt%的填充剂以及有效量的最多为约 5wt%的润滑剂，其中所述吡铂为平均粒径小于约 10 微米的微粒，所述填充剂包括基本上为水溶性、可分散于水中或吸水性的碳水化合物；并且其中所述核心和包衣中基本上不含有具有氧化还原活性的金属盐。
2. 权利要求 1 所述的口服剂型，其中所述核心是通过以下方法形成的：通过对具有基本上均匀分布的吡铂微粒的粉末进行挤压从而获得片剂。
3. 权利要求 1 所述的口服剂型，其中所述核心是通过以下方法形成的：通过对具有基本上均匀分布的吡铂微粒的粉末进行模制从而获得丸剂。
4. 权利要求 2 或 3 所述的口服剂型，其中所述粉末是通过例如筛分或研磨所述颗粒而形成。
5. 权利要求 1 所述的口服剂型，其中所述核心为颗粒，所述颗粒是通过对所述吡铂、填充剂、润滑剂和任选含有的分散剂的混合物进行粒化而形成的。
6. 权利要求 5 所述的口服剂型，其中所述吡铂在整个颗粒中基本均匀地分布。
7. 包封于胶囊中的多个权利要求 5 或 6 所述的带包衣颗粒。
8. 权利要求 1、2、3、5 或 6 所述的口服剂型，其中所述包衣包括硬明胶或软明胶。
9. 权利要求 1、2、3、5 或 6 所述的口服剂型，其中所述包衣包括糖，优选地为蔗糖。
10. 权利要求 1、2、3、5 或 6 所述的口服剂型，其中所述包衣包括能形成膜的聚合物。
11. 权利要求 10 所述的口服剂型，其中所述聚合物包括羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯或聚乙烯醇。
12. 权利要求 1、2、3、5 或 6 所述的口服剂型，其中所述包衣包括含有

分散于其中的硫酸钙的羟丙基甲基纤维素。

13. 权利要求 10 所述的口服剂型，其中所述包衣包括增塑剂。
14. 权利要求 13 所述的口服剂型，其中所述增塑剂为聚乙二醇。
15. 权利要求 10 所述的口服剂型，其中所述包衣包括消泡剂。
16. 权利要求 10 所述的口服剂型，其中所述包衣包括以固体形式分散于其中的硫酸钙。
17. 权利要求 1、2、3、5 或 6 所述的口服剂型，其中所述填充剂占所述核心重量的约 60-80wt%。
18. 权利要求 1、2、3、5 或 6 所述的口服剂型，其中所述碳水化合物包括单糖、二糖、糖醇、纤维素、改性纤维素或者上述物质的混合物。
19. 权利要求 18 所述的口服剂型，其中所述碳水化合物包括乳糖、蔗糖、甘露醇、山梨糖醇、微晶纤维素或者上述物质的混合物。
20. 权利要求 1、2、3、5 或 6 所述的口服剂型，其中所述润滑剂包括脂肪酸的碱土金属盐。
21. 权利要求 20 所述的口服剂型，其中所述脂肪酸的碱土金属盐为硬脂酸镁。
22. 权利要求 1、2、3、5 或 6 所述的口服剂型，其中所述核心还包括约 5-10wt% 的分散剂。
23. 权利要求 22 所述的口服剂型，其中所述分散剂包括交联羧甲基纤维素钠或聚乙烯吡咯烷酮。
24. 权利要求 18 所述的口服剂型，其中所述改性纤维素包括纤维素醚。
25. 权利要求 24 所述的口服剂型，其中所述纤维素醚为：甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素或甲基羟丙基纤维素或者上述物质的组合。
26. 权利要求 18 所述的口服剂型，其中所述碳水化合物包括精细微粒形式的纤维素。
27. 权利要求 26 所述的口服剂型，其中所述精细微粒形式的纤维素为微晶纤维素。
28. 权利要求 1、2、3、5 或 6 所述的口服剂型，其中所述微粒状吡铂为微粉的、微晶的、冻干的或者上述形式的组合。
29. 权利要求 28 所述的口服剂型，其中所述吡铂微粒的平均粒径小于约 7 微米。

30. 权利要求 29 所述的口服剂型，其中约 90% 的吡铂微粒的粒径小于约 5 微米。
31. 权利要求 28 所述的口服剂型，其中所述吡铂微粒是通过喷射研磨而被形成微粉。
32. 权利要求 1、2、3、5 或 6 所述的口服剂型，其中所述包衣为第一包衣，该剂型还含有第二包衣，其中所述第二包衣基本上连续分布于所述第一包衣的外表面。
33. 权利要求 1、2、3、5 或 6 所述的口服剂型，其中所述吡铂:碳水化合物:分散剂(如果存在的话):润滑剂的比例为 1 : 1.5-3.0 : 0.1-0.3 : 0.25-0.1。
34. 权利要求 1、2、3、5 或 6 所述的口服剂型，其中所述具有氧化还原活性的金属盐包括 TiO_2 。
35. 权利要求 1、2、3、5 或 6 所述的口服剂型，其中所述具有氧化还原活性的金属盐包括 Fe_2O_3 。
36. 一种制备吡铂口服剂型的方法，所述方法包括：形成一个固体核心，所述核心含有约 10-60wt% 的吡铂、约 40-80wt% 的填充剂、有效量的最多为约 5wt% 的润滑剂以及任选地约 5-10wt% 的分散剂，其中所述吡铂为平均粒径小于约 10 微米的微粒，所述填充剂包括基本上为水溶性、可分散于水中或吸水性的碳水化合物；以及在所述核心的外表面涂覆连续的包衣，其中所述核心和包衣中不含有具有氧化还原活性的金属盐。
37. 权利要求 36 所述的方法，其中所述形成核心的步骤包括：
 - (a) 将所述吡铂微粒、填充剂、润滑剂和任选的分散剂制成颗粒，其中所述吡铂微粒基本均匀地分散于其中，
 - (b) 将所述颗粒制成粉末，其中所述吡铂微粒基本均匀地分散于其中；以及
 - (c) 将所述粉末挤压为片状核心或将所述粉末模制为丸状核心。
38. 权利要求 36 或 37 所述的方法，其中所述吡铂微粒为微粉的、微晶的、冻干的或者上述形式的组合。
39. 权利要求 36 或 37 所述的方法，其中所述吡铂微粒的平均粒径为约 1-7 微米。
40. 权利要求 36 或 37 所述的方法，其中约 90% 的吡铂微粒的粒径小于约

5 微米。

41. 权利要求 36 或 37 所述的方法, 其中所述吡铂微粒基本上均匀地分散于所述核心中。
42. 权利要求 36 或 37 所述的方法, 其中所述吡铂微粒是通过喷射研磨而制备。
43. 权利要求 36 或 37 所述的方法, 其中所述填充剂填充剂占所述核心重量的约 60-80wt%。
44. 权利要求 36 或 37 所述的方法, 其中所述碳水化合物包括单糖、二糖、糖醇、纤维素、改性纤维素或者上述物质的混合物。
45. 权利要求 44 所述的方法, 其中所述碳水化合物包括乳糖、蔗糖、甘露醇、山梨糖醇、微晶纤维素或者上述物质的混合物。
46. 权利要求 44 所述的方法, 其中所述改性纤维素包括纤维素醚。
47. 权利要求 46 所述的方法, 其中所述纤维素醚包括甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基羟丙基纤维素或者上述物质的组合。
48. 权利要求 45 所述的方法, 其中所述纤维素包括精细微粒形式的纤维素。
49. 权利要求 48 所述的方法, 其中所述精细微粒形式的纤维素包括微晶纤维素。
50. 权利要求 36 或 37 所述的方法, 其中所述润滑剂包括脂肪酸的碱土金属盐。
51. 权利要求 50 所述的方法, 其中所述脂肪酸的碱土金属盐为硬脂酸镁。
52. 权利要求 36 或 37 所述的方法, 其中所述核心还包括约 5-10wt% 的分散剂。
53. 权利要求 52 所述的方法, 其中所述分散剂包括交联羧甲基纤维素钠或聚乙烯吡咯烷酮。
54. 由权利要求 36 或 37 所述的方法制备的口服剂型。
55. 权利要求 54 所述的口服剂型, 包括约 50-200 mg 的吡铂微粒。
56. 一种在患有癌症的患者中治疗癌症的方法, 包括以足以为患者提供有益效果的每次给药总剂量、频率和持续时间来给予所述患者一剂或多剂权利要求 1、2、3、5 或 6 所述的口服剂型。
57. 一种治疗癌症的方法, 包括给予患有癌症的患者有效量的一剂或多剂

由权利要求 36 或 37 所述的方法制备的口服剂型。

58. 一种由下述方法制备的吡铂口服剂型，所述方法包括：

- (a) 挤压由含约 10-60wt%吡铂、约 40-80wt%的填充剂、有效量的最多为约 5wt%的润滑剂以及任选的分散剂的颗粒所形成的粉末，以获得片状核心，其中所述吡铂为平均粒径小于约 10 微米的微粒，所述填充剂包括基本上为水溶性、可分散于水中或吸水性的碳水化合物；以及
- (b) 对所述片状核心进行包衣，以获得在核心外表面具有水溶性或可分散于水中的包衣的带包衣片剂，其中所述核心和包衣中基本上不含有具有氧化还原活性的金属盐。

59. 一种由下述方法制备的吡铂口服剂型，所述方法包括：

- (a) 模制由含约 10-60wt%吡铂、约 40-80wt%的填充剂、有效量的最多为约 5wt%的润滑剂以及任选的分散剂的颗粒所形成的粉末，以获得丸状核心，其中所述吡铂为平均粒径小于约 10 微米的微粒，所述填充剂包括基本上为水溶性、可分散于水中或吸水性的碳水化合物；以及
- (b) 对所述丸状核心进行包衣，以获得在核心外表面具有水溶性或可分散于水中的包衣的带包衣丸剂，其中所述核心和包衣中基本上不含有具有氧化还原活性的金属盐。

60. 一种由下述方法制备的吡铂口服剂型，所述方法包括：

- (a) 挤压由含约 10-60wt%的吡铂、约 40-80wt%的填充剂、有效量的最多为约 5wt%的润滑剂以及任选的分散剂的颗粒所形成的粉末，以获得片状核心，其中所述吡铂为平均粒径小于约 10 微米的微粒，所述填充剂包括基本上为水溶性、可分散于水中或吸水性的碳水化合物；以及
- (b) 用明胶对所述片状核心进行包衣，以获得明胶包衣型片剂 (geltab)，其中所述核心和明胶中基本上不含有具有氧化还原活性的金属盐。

61. 一种吡铂口服剂型，其中所述剂型包括固体核心和覆盖于所述核心外表面的连续包衣，其中所述核心含有约 10-60wt%的微粒状吡铂、约 40-80wt%的填充剂以及有效量的最多为约 5wt%的润滑剂，其中所述吡铂为平均粒径小于约 10 微米的微粒，所述填充剂包括基

本上为水溶性、可分散于水中或吸水性的碳水化合物；并且其中所述包衣中基本不含有二氧化钛。

62. 一种吡铂口服剂型，其中所述剂型包括固体核心和覆盖于所述核心外表面的连续包衣，其中所述核心含有约 10-60wt%的微粒状吡铂、约 40-80wt%的填充剂以及有效量的最多为约 5wt%的润滑剂，其中所述吡铂为平均粒径小于约 10 微米的微粒，所述填充剂包括基本上为水溶性、可分散于水中或吸水性的碳水化合物；并且其中所述包衣中基本不含有 Fe_2O_3 。
63. 一种吡铂口服剂型，其中所述剂型包括固体核心和覆盖于所述核心外表面的连续包衣，其中所述核心含有约 10-60wt%的微粒状吡铂、约 40-80wt%的填充剂以及有效量的最多为约 5wt%的润滑剂，其中所述吡铂为平均粒径小于约 10 微米的微粒，所述填充剂包括基本上为水溶性、可分散于水中或吸水性的碳水化合物；并且其中所述包衣中基本不含有 Fe^{+2} 。
64. 权利要求 58-63 任一项所述的口服剂型，其中所述包衣包括增塑纤维素或改性纤维素。
65. 权利要求 58-63 任一项所述的口服剂型，其中所述包衣包括糖。
66. 权利要求 58-63 任一项所述的口服剂型，其中所述包衣包括明胶。
67. 权利要求 58-63 任一项所述的口服剂型，其中所述包衣含有不透光剂量的 CaSO_4 。
68. 权利要求 58-63 任一项所述的口服剂型，其中所述剂型在包衣表面还包括另一层最外层连续包衣。

稳定化的吡铂口服剂型

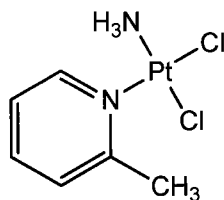
技术领域

本发明的技术领域为抗癌有机铂药物吡铂 (picoplatin) 的口服剂型、制备该口服剂型的方法以及使用该口服剂型治疗癌症的方法。

背景技术

吡铂是一种新一代有机铂药物,它对于多种类型恶性肿瘤的治疗都具有良好前景,所述恶性肿瘤包括那些已经对原先的有机铂药物(例如顺铂或卡铂)具有抗性的恶性肿瘤。吡铂在多种癌症或肿瘤的治疗中都展现出良好前景,所述癌症或肿瘤包括小细胞肺癌、结肠直肠癌和激素抵抗性前列腺癌。

吡铂的结构为:



其命名为顺式—氨络二氯(2-甲基吡啶)铂(II), 或为 [SP-4-3]-氨络(二氯)(2-甲基吡啶)铂(II)。该化合物为二价铂的平面复合物, 该二价铂为四配位并具有三种不同的配体类型。其中两个配体为阴离子性, 另两个为中性; 因此由于吡铂中的铂带+2 电荷, 吡铂本身为中性化合物, 且不需要存在抗衡离子。其名称“吡铂”指的是该分子中含有 α -皮考啉(2-甲基吡啶), 该名称已经过美国药名委员会(USAN)、英国药名委员会(BAN)和国际非专利药名委员会(INN)的批准。吡铂在文献中还被称为 JM473、NX473、ZD0473 和 AMD473, 公开于美国专利 No.5,665,771、6,518,428 和美国专利申请 No. 10/276,503 中。

公知的是平面四配位的铂(II)容易被氧化, 例如与氯形成八面体 Pt(IV)复合物。另外还公知的是, 平面的铂(II)复合物会被多种亲核试剂(例如卤化物、胺类、含硫化合物, 以及在某些条件下所述亲核试剂还可能为水)轴向攻击, 从而发生配体取代反应。因此, 虽然吡铂在纯的状态下比较稳定, 但是在某些条件下(例如存在亲核分子基团的条件下)就会发

生降解。参见 *Advanced Inorganic Chemistry*, F. Albert Cotton and Geoffrey Wilkinson, Second Revised Edition (1966) and later editions, Interscience Publishers. 据信吡铂在给药后会在患者体内经历一定程度的代谢转化,从而通过对两个氯离子配体之一的取代而形成两种不同的水合形式。中性的水分子取代氯阴离子会导致生成阳离子性物质,这种阳离子性物质具有反应活性,会与细胞 DNA 相互作用导致交联,并最终导致细胞死亡。

还已知吡铂在光条件下不稳定。它吸收可见光,特别是光谱中蓝/紫外端的光并产生光降解。在本领域中已知对口服剂型进行包衣可减少活性成分与光的接触。例如, Colorcon Inc 公司生产了一种商品名为 OPADRY® 的药物包衣,据该公司的网站 www.colorcon.com 声称“膜包衣能够对含有易于光降解的活性成分的核心提供保护。膜包衣是通过在所述膜包衣中使用的不透光(遮光)物质例如二氧化钛而提供上述保护作用的。它具有反射光的能力,可以减少到达片状核心的光的量”。

以前都是将吡铂以溶液形式通过静脉内(IV)给药提供给患者。吡铂在标准条件下为固体,并且在水中的溶解度很低。吡铂在水中相当低的溶解度(约 1 mg/mL)使得必须通过静脉内送递很大体积的液体才能为患者提供范围为 100 mg 和更多的总剂量(也就是说,当浓度为 0.5 mg/mL 时,必须通过静脉输注大约 200 mL 的液体来提供 100 mg 的剂量)。由于用于癌症患者的常规人体剂量可为每次给药几百毫克的量级,而且每几周就要重复给药,因此每次给予所述物质都需要通过 IV 途径送递很大体积的液体。由于静脉给药需要将针头插入静脉,并且在给予相当大体积的吡铂溶液时患者必须在相当长的时间内保持静态,这样就使得静脉内输注很不舒适。还已知吡铂在溶液(例如 IV 剂型)中特别容易发生光降解。吡铂是可以通过口服而被生物利用的,但是由于其在水中的低稳定性、不稳定性、毒性和致畸形倾向,使得难以制备有效的口服剂型。因此需要有效的吡铂口服剂型。

发明内容

本发明提供了一种吡铂的口服剂型,其中所述剂型包括固体核心和覆盖于所述核心外表面的连续包衣,其中所述核心含有约 10-60wt% 的微粒状吡铂、约 40-80wt% 的填充剂和有效量的最多为约 5wt% 的润滑剂,以

及任选的分散剂；其中所述吡铂为平均粒径小于约 10 微米的微粒，所述填充剂包括基本上为水溶性、可分散于水中或吸水性的碳水化合物；并且其中所述核心和/或包衣中基本上不含有具有氧化还原活性的金属盐。优选地，在所述包衣和所述核心中均不含有其量会在体内或体外(例如储存)条件下不利于吡铂的具有氧化还原活性的金属盐。

所述包衣形成所述核心的保护性外壳，既保护包衣内的内容物不受环境中的氧、光和反应性化学物质的降解，又保护处理所述剂型而不受有细胞毒性的吡铂侵害。所述包衣可包括明胶（包括硬明胶或软明胶）；聚合物（例如羟丙基甲基纤维素）；糖类（例如蔗糖）；或任何其他适于人类摄入的无毒性、水溶性的物质。

所述吡铂微粒的平均粒径小于约 10 微米，优选地所述平均粒径小于约 7 微米，更优选地，所述粒径分布使得约 90%的个体微粒的直径小于约 5 微米。

可以压制所述核心以形成片状核心，然后进行包衣以获得片剂；或者可以模制所述核心以形成丸状核心，然后进行包衣以获得丸剂或颗粒剂，从而可用于填充胶囊。所述吡铂微粒可为通过例如喷射研磨获得的微粉化物质，或者可为通过例如从溶剂中沉淀制得的微晶物质，或者可为通过冻干方法制备的微粒，或者也可通过上述三种能形成所需小颗粒尺寸的方法的任意组合而形成。所述吡铂微粒物质构成核心的一部分，所述核心还包括填充剂（含有碳水化合物）、润滑剂以及任选的分散剂。所述填充剂占构成所述片剂、丸剂或颗粒剂口服剂型核心的物质的约 40-80wt%。还包括有效量的最多为约 5wt%的润滑剂，以及任选地包括约 5-10wt%的分散剂（“分散剂”）。所述核心不含有显著量的具有氧化还原活性的金属盐。

覆盖所述核心的片剂包衣不含有显著量的具有氧化还原活性的金属盐（例如过渡金属盐），例如，所述包衣不含有氧化钛或氧化铁。本发明人出人意料地发现，例如氧化钛和氧化铁的具有氧化还原活性的金属盐会使得制剂（例如现有的体内剂型或体外剂型）中的吡铂降解。因此，本发明的口服剂型排除了上述物质，特别是在所述包衣中不含有上述物质，现有技术的包衣中会含有上述物质用以减弱入射光。与现有技术不同的是，本发明的包衣含有氧化还原活性较低的金属盐例如硫酸钙作为不透光物质，并且可以含有能够吸收或反射入射光的其他物质，只要所述其他物质适合于使吡铂保持处于有生物活性的且基本纯净的形式即可。硫酸钙不会

使吡铂发生降解,并且优选地,硫酸钙以精细分散的形式被包含于所述包衣中,以保护剂型中的吡铂不受光降解。

本发明还提供了通过下述方法制备的吡铂口服剂型,所述方法包括:
(a) 挤压由含约 10-60wt%的吡铂、约 40-80wt%的填充剂、有效量的最多为约 5wt%的润滑剂以及任选的分散剂的颗粒所形成的粉末,以获得片状核心,其中所述吡铂为平均粒径小于约 10 微米的微粒,所述填充剂包括基本上为水溶性、可分散于水中或吸水性的碳水化合物;以及(b) 对所述片状核心进行包衣,以获得在核心外表面具有水溶性或可分散于水中的包衣的带包衣片剂,其中所述核心和包衣中基本上不含有具有氧化还原活性的金属盐。

本发明还提供了通过下述方法制备的吡铂口服剂型,所述方法包括:
(a) 模制由含约 10-60wt%的吡铂、约 40-80wt%的填充剂、有效量的最多为约 5wt%的润滑剂以及任选的分散剂的颗粒所形成的粉末,以获得丸状核心,其中所述吡铂为平均粒径小于约 10 微米的微粒,所述填充剂包括基本上为水溶性、可分散于水中或吸水性的碳水化合物;以及(b) 对所述丸状核心进行包衣,以获得在核心外表面具有水溶性或可分散于水中的包衣的带包衣丸剂,其中所述核心和包衣中基本上不含有具有氧化还原活性的金属盐。

本发明还提供了通过下述方法制备的吡铂口服剂型,所述方法包括将多个颗粒包封于明胶胶囊壳中以获得包封颗粒剂,所述多个颗粒含有约 10-60wt%的吡铂、约 40-80wt%的填充剂、有效量的最多为约 5wt%的润滑剂以及任选的分散剂;其中所述吡铂为平均粒径小于约 10 微米的微粒,所述填充剂包括基本上为水溶性、可分散于水中或吸水性的碳水化合物。

本发明还提供了通过下述方法制备的吡铂口服剂型,所述方法包括:
(a) 挤压由含约 10-60wt%的吡铂、约 40-80wt%的填充剂、有效量的最多为约 5wt%的润滑剂以及任选的分散剂的颗粒所形成的粉末,以获得基本上不含有具有氧化还原活性的金属盐的片状核心,其中所述吡铂为平均粒径小于约 10 微米的微粒,所述填充剂包括基本上为水溶性、可分散于水中或吸水性的碳水化合物;以及(b) 用明胶对所述片状核心进行包衣,以获得明胶包衣型片剂(gelatab)。

本发明还提供了制备吡铂口服剂型的方法,其中所述剂型包括包衣和

核心,所述核心包括基本上干燥的粉末,所述粉末含有约 10-60wt%的吡铂、约 40-80wt%的填充剂、有效量的最多为约 5wt%的润滑剂以及任选的约 5-10wt%的分散剂,其中所述吡铂为平均粒径小于约 10 微米的微粒,所述填充剂包括基本上为水溶性、可分散于水中或吸水性的碳水化合物。所述核心基本上不含有具有氧化还原活性的金属盐。所述核心可由粉末颗粒压制或模制形成,或者所述核心可包括带包衣的颗粒。通过压制含有吡铂微粒、填充剂和润滑剂以及任选的分散剂的粉末混合物而形成所述核心;然后将压制好的核心用不含有具有氧化还原活性的金属盐的包衣材料进行包被,以获得基本上完全覆盖所述核心的连续包衣。所述包衣包括基本上为水溶性或可分散于水中的固体。所述包衣可包括硬明胶或软明胶,或可包括聚合物或糖,或任何适于人类摄入的其他材料。所述包衣的作用是容纳经压制的粉末核心,以防止或最小化因对药片进行操作而漏出的粉尘量,并且可以保护所述核心不受潮和/或避光。将有细胞毒性的吡铂包含于带有包衣的核心中是有利的,因为这样就不会产生粉尘,人们就不会因此误吸入或摄入有毒的物质。

所述包衣不含有具有氧化还原活性的金属盐如过渡金属盐,例如常用的不透光剂和/或着色剂如氧化钛或氧化铁;而可以含有硫酸钙和其他遮光物质(具有氧化还原活性的金属盐除外),这些物质不会使吡铂发生降解并能与吡铂和其他核心成分相容。所述包衣应基本上不透水和/或氧气。制备所述片剂的过程也可以在弱光条件下进行,以减少吡铂的光降解。

本发明还提供了在患有癌症的人类中治疗癌症的方法,所述方法包括以足以提供有益效果的总剂量、频率和持续时间,来经口服给予所述人类本发明的固体剂型,包括本发明的口服剂型以及通过本发明方法制备的口服剂型。本发明的其他固体剂型(优选地带有与药物相容的复合包衣)包括包衣丸剂、片剂和药袋等等,所述固体剂型可包括多层包衣,例如在核心外有第一层包衣,在第一层包衣外还有一层或多层外包衣,以例如形成明胶包衣型片剂剂型。通常,每次给药的吡铂总剂量约为 50-400 mg,给予哺乳动物的给药间隔约为每天一次持续至少两天,至每六周一次。所述吡铂给药可以与止吐治疗联合进行,例如使用皮质类固醇(例如地塞米松)、5-HT₃ 抑制剂(例如帕洛诺司琼或昂丹司琼(ondansetron))、镇静剂(例如劳拉西泮)或者上述药物的任意组合。

可口服摄入的剂型,例如本发明的带包衣固体核心(例如片剂或颗粒

剂), 与液体剂型例如静脉注射溶液相比具有多种优势。不同强度吡铂的口服剂型使得医师可以容易地根据所观察到的副作用调整对个体患者的吡铂用量, 或者增加或减少剂量以获得最优的疗效或治疗指数。这一点在吡铂作为唯一药物使用或与其他抗癌试剂、治疗剂或佐剂一起使用时都具有优势。吡铂的可口服摄入剂型的其他优势包括易于给药、患者容易服用、患者顺应性更好以及医疗费用的总体降低。

具体实施方式

定义

“吡铂”指的是顺式—氨络二氯(2-甲基吡啶)铂(II), 或者该药物也被称为[SP-4-3]-氨络(二氯)(2-甲基吡啶)铂(II), 其结构如上文所示。该化合物属于氧化还原活性金属复合物的大类, 它是第三行过渡金属铂的复合物, 其中的铂处于+2 氧化态。

本文所使用的术语“口服剂型”指的是适于口服(例如摄入)给药的生理剂型, 其中所述每一剂型提供了预定量的剂量, 所述剂量适于在给予所述剂型后在体内提供所述药物的完全而快速的释放。根据本发明的口服剂型包括核心和包衣。所述核心包括基本上干燥的粉末, 所述基本上干燥的粉末包括平均粒径小于约 10 微米的吡铂微粒、填充剂和润滑剂。

所述核心可通过压制或模制形成, 或者可为颗粒状材料。所述吡铂微粒的平均粒径还可以小于约 7 微米。吡铂微粒的平均粒径分布可使得其中约 90%的颗粒的个体粒径小于约 5 微米。“平均粒径”意为本领域公知的代数平均粒径。所述核心被包裹核心的包衣所围绕, 所述包衣的作用是在储存和口服摄入过程中容纳核心中的物质, 以及保护核心中含有的吡铂不受各种降解因素(例如光和氧气)的影响。优选地, 所述核心和包衣(“剂型”)优选地不含有显著量的具有氧化还原活性的金属盐, 例如过渡金属盐。“颗粒”意为固体物质的一种分散形式, 由多个具有中等粗糙度的个体颗粒形成, 既比粉末的粒径更大但又不是整块的物体。

口服剂型基本上为水溶性的, 以适用于口服给药。“基本上为水溶性的”指的是所述剂型具有足够的水溶性, 使得它能够溶解于或分散于患者的胃肠(GI)道中, 从而使制剂中的活性成分吡铂能通过 GI 道的粘膜而被吸收进入患者的血流。因此, 溶解过程发生于摄入的物质通常停留于 GI 道中的那一段时间内, 例如发生于患者摄入所述片剂之后的几小时时段以

内, 优选地为小于约 30 分钟时段之内, 更优选地为几分钟之内。然而, 虽然在通常情况下快速溶解是优选的, 但是在需要的情况下, 也可以对所述剂型进行进一步包被或调整, 以使得能够实现对吡铂的受控释放或延长释放。

所述剂型可为包被片剂。本文中所述的“包被片剂”意为具有经压制的粉末状核心和包被所述核心的硬质或软质的连续包衣的剂型。所述包衣可为塑性材料。本文所使用的术语“塑性”材料意为具有一定韧性又具有足够硬度从而能保持所形成的形状的固体材料, 并且它还能够在压力下被模制, 例如软明胶。所述包衣可为水溶性或可分散于水中的物质, 所述物质能够在压力下被模制, 或者能够以有粘度的溶液的形式被涂敷然后被干燥, 例如明胶、合成材料例如聚乙烯醇或者半合成聚合物例如羟丙基甲基纤维素。所述包衣可为一层水溶性固体(例如糖类, 例如蔗糖), 所述水溶性固体形成具有足够粘度的溶液, 以使得可以用所述粘性溶液涂覆核心并随后干燥如上所述涂覆的包衣。

所述剂型可为明胶包衣型片剂。本文所使用的术语“明胶包衣型片剂”指的是包含包衣的剂型, 所述包衣可为包围所述经压实粉末核心的软明胶或其他柔软、柔韧的凝胶样材料。优选地, 这类包衣也不含有具有氧化还原活性的金属盐。

所述剂型可为带包衣的丸剂。本文所使用的术语“丸剂”是指经过模制而不是压制的核心, 其中使用粘合剂将吡铂微粒和其他组分粘合在一起形成一团。所述剂型还可以为药袋, 其中的微粒被粒化, 将经过粒化的颗粒分别包被或将少数颗粒包被在一起, 其中多个微粒可被封装于包装袋中, 然后给药以提供总剂量。

本文所使用的术语“光减弱”包衣指的是包被片剂的包衣层经过调整或处理, 以使其能够减弱穿过所述包衣而到达含有吡铂的核心的光强度。所述光减弱包衣的含义包括所述包衣可以减弱入射光而不一定完全阻挡或反射所有的入射光。“不透明”包衣能够阻挡或反射几乎所有的入射光。

“不透光”(或“不透明”)剂指的是这样的材料或结构: 它们能够减弱、反射、散射或吸收入射光, 从而使得穿过含有所述不透光剂的材料的光强度比入射光的强度弱。由于吡铂即使在固体形式下也可能发生光降解, 因此需要光减弱包衣。光减弱包衣的一个实例为含有硫酸钙的包衣, 例如含有分散的固体硫酸钙的由增塑羟丙基甲基纤维素形成的包衣, 例如

OPADRY®。也可以使用其他的盐例如硫酸镁，只要不含有具有氧化还原活性的金属盐例如过渡金属盐即可。

本文所述的在“弱光条件下”进行的方法，是指使用比一般生产设备中所用的光强度低的光强度，也就是说强度足以阅读文字的照明。弱光也可以指光谱分布中“安全光”区域的光，也就是主要由光谱中红光区的光频率组成的光，在这种条件下等摩尔吡铂的光吸收较弱。由于吡铂具有潜在的光敏感性，因此，在实施本发明的方法的过程中使用弱光条件和能够显著减弱光的片剂包衣，使得所述口服剂型中的吡铂的稳定性增强，并能够维持高纯度。

本文所使用的术语“核心”指的是来源于较粗糙的颗粒的粉末，所述粉末可被压制成最终剂型，或者可被模制，或者可以含有粒径小于约 10 微米的吡铂微粒的颗粒形式使用。所述核心还包括本文所定义的含有碳水化合物化合物的填充剂和润滑剂。所述核心还可以包括其他成分，例如分散剂/崩解剂、抗氧化剂、缓冲剂、着色剂等等。所述核心同样优选地不含有任何具有氧化还原活性的金属或金属盐。

使用不含有具有氧化还原活性的金属盐的包衣包被所述核心，从而提供本发明的口服剂型。本文所使用的术语“包衣”指的是适用于包被和密封所述核心的水溶性或可分散于水中的固体。包衣的实例包括如前所述的带包衣片剂、丸剂、颗粒剂或明胶包衣型片剂中的包衣。所述包衣可含有的成分例如：不透光材料例如硫酸钙、抗氧化剂、着色剂、香味剂等等。所述包衣还可包括视觉可见的凹印或凸印的标识，例如字母、数字或符号，从而为护理者或患者提供有用的信息，例如所述剂型中活性成分吡铂的含量。在第一层包衣的外表面还可以有第二层包衣。所述第二层包衣同样优选地不含有具有氧化还原活性的金属盐。

“基本上干燥”的材料指的是这样的固体物质，其中未加入外来的水，并且其中所含有的水的重量百分比也很低，所述含有的水的重量百分比通常小于约 5wt%、优选地小于约 1-3wt%、更优选地小于约 1wt%。本文所述的基本上干燥的材料不一定是完全无水的，但是所述材料中残存的水的量是有限的。例如，含有 5wt% 的一水合乳糖可以用作所述剂型中的碳水化合物。

本文所使用的术语“具有氧化还原活性的金属盐”指的是可以与吡铂发生氧化还原反应的金属盐，包括过渡金属盐，例如 Fe^{+3} 盐，但是不包

括第一主族和第二主族金属的盐，也就是不包括碱金属和碱土金属(例如 Na、K、Mg、Ca 等等)的盐。

本文所使用的术语“过渡金属盐”指的是过渡金属的盐，例如钛盐、铁盐、铜盐、锌盐等等。这一术语不包括铝或硅的盐。这一术语特别地包括过渡金属的氧化物，例如氧化钛和氧化铁。应该认识到，通常不把吡铂本身看作是过渡金属盐，并且吡铂作为本发明的口服剂型的活性药物成分，在所述剂型中也不能排除吡铂。本文所使用的术语“过渡金属盐”和“具有氧化还原活性的金属盐”特别地不包括吡铂和/或含铂的生产中的杂质或者吡铂的降解产物。“基本上不含有具有氧化还原活性的金属盐”意为所述包衣和/或核心中不含有能降解吡铂(例如可以降低其生物活性)的量的具有氧化还原活性的金属盐，例如过渡金属盐。

“基本上不含有”具有氧化还原活性的金属盐或过渡金属盐指的是所述包衣或核心中的一种或多种上述盐的水平(单独地或组合地)不会明显导致吡铂的降解，无论是在体外条件下(例如储存过程中)还是在体内条件下(例如摄入之后)均是如此。通常，所述量不高于通常存在于配制或制备佐剂中的这类盐的总痕量，从而可以将它们从总体上排除。

“粉末”意为处于被细分为相对精细的颗粒的固体物理形式的材料。粉末可为研磨的粉末。一类粉末的具体实例为微粉化的粉末，也就是指由直径不超过约 10 微米的颗粒组成的粉末。可以通过将更粗糙的粉末或固体块研磨至所需精细度而制备这类粉末。形成微粉化粉末的一种优选方法是通过喷射研磨。形成片状核心的粉末材料含有平均粒径小于 10 微米的精细粉末状吡铂微粒和例如碳水化合物的较粗糙粉末，所述吡铂微粒可以与例如碳水化合物的较粗糙粉末共存或结合于其中，所述例如碳水化合物的较粗糙粉末的精细度应足以通过 20 目筛或 30 目筛，但是不必具有小于 10 微米的平均粒径。

在本文中，“微粒状”吡铂的固体物理形式指的是吡铂的相当精细的粉末，其中所述吡铂颗粒的平均直径小于约 10 微米、优选地小于约 7 微米，并且优选地，在吡铂样品中至少约 90%的个体吡铂颗粒的个体粒径小于约 5 微米。吡铂的精细的微粒状性质使其能够在患者的 GI 道中迅速而完全地溶解。所述吡铂微粒可为微粉化材料、微晶材料、冻干材料或以上材料的组合。

“微粉化”材料为这样一种粉末：其中构成粉末的大部分颗粒的粒径

为约 10 微米或更小。优选地，所述平均粒径小于约 7 微米。粒径的范围可低至约 1 微米或更小。微粉化的固体可为晶质或无定形的。

“微晶”材料为这样一种精细微粒：其中固体为晶质形式，并且其中大部分微晶体都具有特定的大小。如本领域所知，可以通过例如向所述物质的溶液中加入另一种不能溶解该物质的液体，以使得该物质从溶剂中沉淀出来，由此制备微晶材料。

“冻干”材料为通过将该物质的溶液进行冻干步骤所得的固体。冻干是本领域公知的技术，它包括从物质的冷冻溶液中真空升华溶剂例如水和/或有机溶剂，这样一来当水和/或有机溶剂被完全除去时，就可以获得精细粉末状的固体。

可以形成剂型的核心的“压制”粉末是经过足够的压力压缩的粉末，由此除去各粉末颗粒之间的空气或任选的惰性气体，从而使得颗粒彼此融合或粘附在一起。所述颗粒彼此以足够的强度粘附在一起，使得可以在所述颗粒上进行随后涂覆包衣材料时所需的至少有限量的操作。在粉末中可以存在粘合剂以帮助颗粒彼此粘附而形成核心。或者，填充剂中的碳水化合物也可以充当粘合剂。当所述剂型在例如患者的 GI 道中溶解时，所述颗粒也随之分散和溶解。

可以形成剂型的核心的“模制”粉末是已经例如通过使用粘合剂而不是通过压缩将粉末粘合在一起而形成连续块状的粉末。可以形成剂型的核心的“颗粒剂”是具有相对小尺寸的微粒，其中每一微粒均可被包衣所包被，从而提供多个带包衣的颗粒剂颗粒，例如形成药袋。

本文所使用的术语“填充剂”指的是含有碳水化合物的水溶性的或可分散于水中的固体组合物。所述口服剂型的核心包括约 40-80wt% 的填充剂。所述填充剂的作用是用于分散微粒状的吡铂，从而防止粒径不到 10 微米的吡铂颗粒簇集，从化学上稳定吡铂，以及促进吡铂在水性介质中的分散或溶解。除了吡铂、润滑剂和任选的分散剂之外，所述核心的主要体积由填充剂所填充，当然在所述核心中也可以存在其他成分。

本文所使用的术语“碳水化合物”包括单聚、二聚、寡聚或多聚的糖衍生物，例如葡萄糖、果糖、乳糖、蔗糖、核糖、纤维素、改性纤维素(例如纤维素醚等)等等。碳水化合物分子包括碳、氢和氧，其近似的摩尔比为 1:2:1。但是，由这一通式衍生的分子(例如脱氧糖以及它们的寡聚物/多聚物)也包括在本文所述的“碳水化合物”这一术语的含义中，只要所

述物质中存在足够的羟基以提供水溶性或吸水性即可。在不背离本发明的原则的前提下，碳水化合物还可含有其他的元素例如硫(例如磺酸糖)和磷(例如磷酸糖)。

“基本上为水溶性的”碳水化合物意为所述碳水化合物具有足够的水溶性，以使其能够在几小时内(优选地为几分钟内)溶解于胃肠(GI)道的水性环境中。基本上为水溶性的碳水化合物的实例为单糖，例如葡萄糖。

“基本上可分散于水中的碳水化合物”意为所述碳水化合物虽然可能不能完全溶解于水，但是也具有足够的亲水性，以使其能够自由地分散在水中。

“基本上吸水性的”碳水化合物意为所述碳水化合物虽然不能完全溶解于水，甚至不能以任何明显的程度溶于水中，但是它能够将水吸纳、吸收或吸收至其物理结构中。例如，纤维素(例如微晶纤维素)并不能溶解于水，但是它在有水存在的情况下可以发生水合，从而吸收自身重量几倍的水。例如纤维素的物质吸收水分的特性有助于吡铂的溶解；据信，所述吸水性碳水化合物吸收水分，可使得水分子在物理上与精细微粒状的吡铂保持接近，从而有助于吡铂在 GI 道中的溶解。

本文中的术语“纤维素”意为主要由 β (1-4)-交联的 D-葡萄糖单元的线性聚合而形成的多聚碳水化合物材料。纤维素通常来源于自然来源，例如木浆、棉花或细菌。纤维素可被研磨或粉碎生成精细微粒状材料。或者，可以使用微晶纤维素，例如以商标 Avicel® 出售的微晶纤维素。例如所述 Avicel® 可为 Avicel PH101®。微晶纤维素意为经过部分酸水解的纤维素，所述酸水解的作用是主要水解纤维素样品中的无定形部分，同时保持更加晶质化的部分完整。微晶纤维素的物理形式为精细粉末。

本文所使用的术语“改性纤维素”指的是经过化学改性或生物学改性的纤维素。例如，如本领域所知，羧甲基纤维素钠是一种上述含义中的改性纤维素，它是钠盐形式的带有侧链羧甲基基团的纤维素。类似地，甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素和甲基羟丙基纤维素都属于本文所述的改性纤维素。交联的羧甲基纤维素钠(也被称为“交联羧甲基纤维素钠”)是一种交联的改性纤维素，也包括在本文的含义中。交联羧甲基纤维素钠为属于本文所用术语的含义中的分散剂或崩解剂。

本文所使用的术语“润滑剂”或“助流剂”意为用于覆盖颗粒表面并且在例如对粉末进行处理操作时(例如形成片状核心时)减少颗粒间运动

摩擦力的物质。例如在通常用于生产本发明的口服剂型的研磨、粉末加工和压缩工艺过程中，减少摩擦力可以减少静电形成和颗粒簇集或聚集。

“分散剂”或“崩解剂”为可作为本发明剂型组分的物质，它们在片状核心与例如患者 GI 道中的水性介质接触时有助于所述片状核心的分散。据信分散剂能够提高固体吡铂颗粒的表面在水性介质中的溶剂化，由此减少颗粒与颗粒的粘附和簇集，从而通过提高表面的润湿度而促进溶解。分散剂的实例包括交联羧甲基纤维素钠和聚维酮。聚维酮也被称为聚(乙烯吡咯烷酮)，是一种在聚乙烯主链上带有多个吡咯烷酮单元的聚合物材料。

所述剂型的包衣可包括聚合物，例如改性纤维素。优选的改性纤维素材料包括纤维素醚，例如羟丙基甲基纤维素。一种适于作为包衣的含有羟丙基甲基纤维素的市售制剂为 OPADRY®，由 Colorcon, Inc.公司 (Colorcon, Inc. of 1936 West Point Pike, West Point, PA 19486) 出售。

所述剂型的包衣可包括明胶，例如软明胶或硬明胶。本文所使用的术语“明胶”为一种胶原衍生物，其中蛋白质约占其干重的约 98-99%。明胶的近似氨基酸组成为：甘氨酸 21%、脯氨酸 12%、羟基脯氨酸 12%、谷氨酸 10%、丙氨酸 9%、精氨酸 8%、天冬氨酸 6%、赖氨酸 4%、丝氨酸 4%、亮氨酸 3%、缬氨酸 2%、苯丙氨酸 2%、苏氨酸 2%、异亮氨酸 1%、羟基赖氨酸 1%、甲硫氨酸和组氨酸<1%、以及酪氨酸<0.5%。

如本领域公知的那样，所述剂型的包衣还可包括糖类，例如蔗糖。参见例如，Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st ed., 2006, Lippincott Williams and Wilkins, 该文献通过援引的方式全文纳入本文，Chapter 45, “Oral Solid Dosage Forms” by Edward M. Rudnic, Ph.D. and Joseph B. Schwartz, Ph.D..

所述剂型的包衣还可包括合成聚合物，例如聚乙烯醇(PVA)，如本领域所公知的，它可通过水解聚乙烯乙酸酯而制备。PVA 的一个实例为 Elvanol®，为 DuPont, Inc.公司的产品。

本发明提供了一种吡铂的口服剂型，其中所述剂型为包括包衣和核心的包衣片剂，所述核心包括基本上干燥的粉末，所述基本上干燥的粉末中含有约 10-60wt%(优选地为约 15-40wt%)的吡铂、约 40-80wt%的基本上为水溶性、可分散于水中或吸水性的碳水化合物以及有效量的最多为约 5wt%的润滑剂，其中所述吡铂为平均粒径小于约 10 微米的微粒；并且其

中所述剂型中除吡铂本身外基本上不含有具有氧化还原活性的金属盐。

用于口服给予吡铂的剂型包括由基本上为水溶性的物质形成的包衣。所述包衣具有足够的水溶性，使其能够在患者的胃肠(GI)道中溶解，从而释放制剂以便通过 GI 道的粘膜溶解和吸收而进入患者的血流。所述包衣不含有任何具有氧化还原活性的金属盐，但是应当理解的是，所述包衣可能含有痕量的吡铂，这是由于包衣材料在包被过程中可能被核心吡铂材料污染而导致的。

任何适于人类摄取的、具有足够的物理强度和成膜能力的、无毒性的水溶性材料均可用于形成所述包衣，只要它们能够与构成所述核心的吡铂以及其他成分相容即可。术语“相容”包括所述包衣材料与核心材料在生产、储存和剂型被给药后的各阶段的相容性。该术语包括化学相容性，即所述包衣材料的组分不会使吡铂或任何其他核心成分的发生分子降解。该术语还包括生物化学相容性，即所述包衣组分能够有助于在给予所述剂型后吡铂的快速而完全的溶解，并且不会干扰在给予所述剂型后释放的吡铂的生物利用度。

例如，所述包衣材料可包括明胶，例如本领域公知的软明胶或硬明胶。本文所使用的术语“明胶”为一种胶原衍生物，其中蛋白质约占其干重的约 98-99%。明胶的近似氨基酸组成为：甘氨酸 21%、脯氨酸 12%、羟基脯氨酸 12%、谷氨酸 10%、丙氨酸 9%、精氨酸 8%、天冬氨酸 6%、赖氨酸 4%、丝氨酸 4%、亮氨酸 3%、缬氨酸 2%、苯丙氨酸 2%、苏氨酸 2%、异亮氨酸 1%、羟基赖氨酸 1%、甲硫氨酸和组氨酸<1%、以及酪氨酸<0.5%。硬明胶与软明胶的区别在于其纹理和坚实度；软明胶比硬明胶韧性更强，也更像凝胶。

所述包衣材料可包括糖，例如蔗糖，它可在片状核心的粉末周围形成硬质的光滑包衣。糖衣片剂为本领域所公知，并详细描述于 Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st ed., 2006, Lippincott Williams and Wilkins, 该文献通过援引的方式全文纳入本文。糖包衣可含有其他物质，例如增塑剂、抗氧化剂、着色剂、香味剂等等。

所述包衣材料可包括聚合物，例如改性纤维素，它是优选的用于包被片状核心的材料。例如，在所述片剂的包衣中可以使用改性纤维素，例如羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素或羟丙基纤维素。适用于包衣材料中的一种改性纤维素的实例为 OPADRY®，它是由 Colorcon Inc. 公司

(www.colorcon.com)生产的一种羟丙基甲基纤维素。如果需要,所述包衣还可包括所述聚合物的增塑剂。增塑剂的一个实例为聚乙二醇,所述包衣还可包括消泡剂,例如 Antifoam C Emulsion。

所述片剂包衣被调整为能够减少片剂中所含的吡铂与可能照射在所述片剂上的任何入射光的接触。由于已知即使为固体形式的吡铂也具有光不稳定性,因此减少入射光能够保持片剂中所含的吡铂的纯度。所述包衣可以显著减弱入射光,优选地,在正常居室光照条件下,可减弱入射光的程度至少为约 50%、或至少约 75%、或至少约 90%、或至少约 95%。这可以通过在包衣材料中掺入不透光剂实现(例如可掺入能反射光的物质,例如精细分散的 CaSO_4),所述不透光剂中不包括具有氧化还原活性的金属盐。合适的不透光包衣材料为被配制成含有分散固体形式 CaSO_4 的 OPADRY®。所述不透光剂通过吸收或反射入射光而起到减弱入射光的作用。可以包括其他不含有具有氧化还原活性的金属盐的不透光剂。特别地排除了使用例如氧化钛和氧化铁的试剂在所述包衣中作为不透光剂。所述包衣还可包括着色剂,前提是所述着色剂不含有具有氧化还原活性的金属盐,着色剂既可以减少所述片剂中的吡铂与光的接触,又可以帮助护理人员和患者识别所述片剂。

剂量单位核心包括粉末,所述粉末含有平均粒径小于约 10 微米的微粒状吡铂、碳水化合物和润滑剂。可以含有多种形式的碳水化合物或润滑剂,或二者均有。在所述核心中还可以存在其他成分,例如分散剂,它可以使含有吡铂粉末的颗粒分散于患者的 GI 道中。还可以存在的其他成分包括稳定剂例如粘合剂、抗氧化剂、缓冲剂、着色剂,或者其他药物,包括其他抗癌药物。

如上所述,吡铂是一种四配位的铂(II)复合物,已知这种复合物具有某些不稳定性,而通过使用本发明的单位剂型能够被消除或最小化这些不稳定性。例如如上所述,四配位的铂(II)复合物容易被分子氯加成。当存在氯(卤素)和氧化剂(例如空气中的分子氧)时,可以在原位形成分子氯。因此,优选地,在制剂中不含有氯。优选地,在制剂中排除可能使用的固体氧化剂,例如作为杀微生物剂的试剂,包括亚氯酸盐和聚维酮碘。另外,由于许多赋形剂(例如分散剂/崩解剂)中含有的化合物包括 $=\text{NH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 和 $-\text{SH}$ 基团,它们可以在原位或体内与四配位的铂(II)复合物例如吡铂发生反应,因此所述剂型中优选地不包括任何这类化合物,例如作为分散剂

或着色剂的官能团。

由于吡铂在存在具有氧化还原活性的金属盐（例如氧化铁和氧化钛）的条件下不稳定，因此所述口服剂型中应排除具有氧化还原活性的金属盐。出于这种原因，在所述剂型的核心或包衣中不含有具有氧化还原活性的金属盐，但是应当理解，虽然吡铂本身也可以被看作是具有氧化还原活性的金属盐，但吡铂本身并不在被排除的范围内。具体而言，所述包衣不包括例如氧化钛的金属氧化物作为不透光剂，而是使用其他物质例如硫酸钙，它可以精细地分散以提供反射性的包衣。出人意料的是，如实施例所示，发现当例如在公知的包衣材料（例如羟丙基甲基纤维素（例如 OPADRY®））中掺入氧化钛时，会使得吡铂降解为例如 2-甲基吡啶和三氯氨络铂酸盐。因此，本发明的包衣材料中不含有氧化钛。为了减弱光，所述包衣材料中可以包括无机或有机组分。已发现精细研磨形式的硫酸钙能够为包衣提供不透光性，并且不会使吡铂发生降解。类似地，可以在片剂包衣中使用合适的着色剂来减弱光。

虽然由于固体物质的反应活性相对较弱，片剂中的固体吡铂在存在反应活性官能团（例如氨基）的条件下仅有中等的降解敏感性，但是在制剂的配制过程以及特别是在胃中溶解的过程中，不存在反应活性成分将有助于保持吡铂的纯度。在作为固体物质被首先释放至胃酸中的微环境中，剂型中的成分会在与溶解中的吡铂颗粒表面非常接近的物理距离内形成局部的高浓度。这些小微粒完全进入溶液的过程可能持续几分钟（可能不会更长），在这一时间内，制剂中除吡铂之外的成分也会类似地溶解于溶液，并在溶解中的吡铂颗粒附近形成高浓度。因此，优选地在可以在上述胃中的微环境中以高浓度存在的物质中不含有能与吡铂反应的官能团。

在核心的粉末中含有的吡铂为平均粒径小于约 10 微米的微粒。所述吡铂微粒可为微粉化材料、微晶材料、冻干材料或上述材料的组合。可以通过喷射研磨或任何其他能提供具有合适的小平均粒径的方法来研磨吡铂或将其微粉化。由于微粉化的精细吡铂颗粒具有合适的表面积质量比，使得在给予所述剂型后有助于有效量的吡铂在患者的 GI 道中迅速而完全地溶解。微粉化的吡铂可由晶质吡铂或无定形的固体吡铂组成。

吡铂微粒还可为微晶固体，其中所述粉末由具有合适的较小物理尺寸的晶体构成。如本领域所知，可以例如在高剪切或搅拌的条件下，通过例如向所述物质的溶液中加入另一种不能溶解该物质的液体以使得该物质

从溶剂中沉淀出来，由此制备微晶材料。

所述吡铂微粒还可以为冻干粉末，例如通过冻干吡铂的溶液而形成。吡铂微粒还可以通过上述用于形成精细微粒的方法的任何组合而形成；例如，可以将通过喷射研磨减小颗粒体积，从而将微晶材料微粉化；或者，可以将通过冻干而从水性溶液中回收的材料微粉化，诸如此类。

吡铂、碳水化合物、润滑剂和任意其他可存在的成分的混合物也可以以粉末的形式存在，但是不是像吡铂微粒那么精细的粉末。所述粉末可为吡铂微粒与其他成分的颗粒的混合物，或者优选地，可以在构成所述粉末的基本每一种颗粒中都加入多个精细的吡铂微粒，使得所述吡铂微粒分散于其他组分例如碳水化合物的颗粒中。优选地，所述混合物为紧密混合物，其中吡铂微粒与制剂中的其他成分紧密地混合，这是因为组分中吡铂颗粒的表面积越大，所述吡铂颗粒与碳水化合物和任选的分散剂或崩解剂的混合就越紧密，在给予患者所述片剂后吡铂的溶解或分散也就越迅速和完全。吡铂的迅速而完全的溶解通常有利于为患者提供最有效的治疗。

核心的粉末基本上为干燥形式；需要控制例如碳水化合物和分散剂中的水含量，以使得制剂中水的重量百分比最小。水在某些条件下也会与吡铂发生反应而导致吡铂的降解。因此，所述剂型中的水含量优选地被限制为小于所述组合物重量的 5 wt% 以下，优选地小于 1-3 wt%，更优选地小于 1 wt%。应当理解，某些碳水化合物例如乳糖可能以水合物的形式存在，例如含有 5 wt% 的水的一水合物；可以使用这样的水合物，但是优选地应尽可能地排除外源的水分。

占据核心的至少约 10 wt%、最多约 60 wt% 的吡铂优选地为无水形式，并且在制剂过程中在保持干燥状态的条件下进行处理。如本领域已知，可以通过使用合适的工程学控制来保持干燥，例如在干燥的惰性气体条件下进行操作。

占据核心的约 40-80 wt% 的填充剂包括碳水化合物。合适的碳水化合物可以选自：单糖、二糖、糖醇、纤维素、改性纤维素以及它们的混合物。碳水化合物为水溶性的、可分散于水中的或吸水性的，也就是说，所述填充剂能够完全溶解于水、自由地分散于水中或具有足够的亲水性以在其结构中吸收大量的水。例如，果糖为水溶性的，某些半纤维素为可分散于水中的，纤维素为吸水性的。在所述剂型中可以存在一种以上的碳水化合物。制剂中的存在的碳水化合物总量优选地为约 40-80wt%。

单糖的一个实例为果糖。其他的实例包括但不限于葡萄糖、木糖、甘露糖、半乳糖、核糖等等。二糖的实例包括乳糖和蔗糖。

糖醇的实例包括山梨糖醇、核糖醇、甘露醇和木糖醇。半纤维素的一个实例为来源于木头的可溶于碱的半纤维素。

纤维素的一个实例为微晶纤维素。另一种纤维素为精细研磨或粉碎的纤维素，例如已经被研磨为粉末形式的高级木浆纤维素。

改性纤维素的一个实例为羧甲基纤维素钠。其他的实例包括但不限于甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素和甲基羟丙基纤维素。改性纤维素的一些实例为水溶性的，而另一些为可分散于水中的或吸水性的。

本发明的制剂包括有效量的润滑剂。润滑剂(例如脂肪酸盐，更具体地例如硬脂酸镁)能够在例如研磨操作中有助于避免颗粒成团，从而在加工核心的粉末(特别是小于 10 微米的吡铂粉末)时作为加工助剂。润滑剂的存在量最多可为所述核心的约 5 wt%。

分散剂的作用是促进所述片状核心在例如患者的 GI 道中的水性介质中的分散，从而促进快速溶解。分散剂倾向于在颗粒首次接触水性介质时帮助其分散，从而有助于保证所述吡铂精细粉末的有利的表面积质量比。分散剂的一个实例为交联的羧甲基纤维素钠，也被称为交联羧甲基纤维素。另一实例为聚维酮，也被称为聚乙烯吡咯烷酮或 PVP。所述制剂中可包括约 5-10 wt% 的分散剂。在所述剂型中可存在一种以上的分散剂。

所述剂型可包括其他成分，但是不包括具有氧化还原活性的金属盐，并优选地不包括氧化剂或含有卤素、=NH、-NH₂ 或 -SH 基团的化合物。也可以优选地含有其他不包括上述基团的组分。例如可以包括抗氧化剂。实例为 BHA 或 BHT。可以包括着色剂，例如食用色素。

因此，吡铂、碳水化合物填充剂、分散剂(如果存在的话)和润滑剂的比例约为 1:1.5-3.0:0.1-0.3:0.25-0.1。在一个实施方案中，所述剂型包括约 200 mg 的被包衣包被的核心物质，其中包括经压制混合物形式的约 50 mg 的微粉化吡铂、约 116 mg 的乳糖、约 20 mg 的微晶纤维素、约 8 mg 的交联羧甲基纤维素钠、约 4 mg 的聚维酮和约 2 mg 的硬脂酸镁。所述包衣可以通过在包衣中掺入 CaSO₄ 而成为不透光的。

本发明还提供了一种制备吡铂口服剂型的方法，其中所述剂型包括包衣和核心，所述核心基本上干燥的粉末，所述基本上干燥的粉末含有约

20-55 wt%的吡铂、约 40-80 wt%的填充剂以及有效量的最多为约 5wt%的润滑剂，其中所述吡铂为平均粒径小于约 10 微米的微粒，所述填充剂包括基本上为水溶性、可分散于水中或吸水性的碳水化合物；其中所述剂型不含有具有氧化还原活性的金属盐；所述方法包括形成含有吡铂微粒、碳水化合物和润滑剂的粉末混合物的核心，然后用包衣材料包被所述核心，由此获得基本上完全覆盖所述核心的保护性包衣。

在本发明的方法中使用的组分材料为上述本发明的单位剂型中所用的各组分材料。本发明的方法包括制备基本干燥的制剂粉末。然后将所述粉末压制或压缩成适于涂覆包衣的片状形式，然后使用合适的包衣材料包被所述压制的核心，以提供本发明的带包衣的片剂或明胶包衣型片剂。或者，可通过添加粘合剂而模制所述粉末，以提供可如上所述进行涂覆的核心。或者，所述粉末可被颗粒化，然后将每一颗粒剂分别用包衣进行包被。

作为如何实施本发明方法的一个非限制性实例，将乳糖、微晶纤维素和润滑剂例如硬脂酸镁分别研磨至可通过 20 目筛或 30 目筛，然后将它们与平均粒径小于 10 微米的吡铂微粒在制粒机中混合。任选地，可以在加入其它任何成分之前先将吡铂与乳糖混合。所述吡铂微粒可以是预先通过喷射研磨方法或通过形成微晶体的方法或通过冻干方法而制备，或通过能够获得具有所需粒径的微粒的上述方法的任意组合而制备。可以在制粒机的混合物中加入能够通过 20 目筛或 30 目筛的精细粉末状的分散剂，例如聚维酮。然后可通过使用例如高剪切粒化方法进行上述固体的混合，以形成各组分物质的混合物。将基本上不溶于水的吡铂(其水溶性小于 1 mg/mL 或约 0.1%)与水溶性的、可分散于水中的或吸水性的碳水化合物、润滑剂和任选的分散剂相混合，可以促进有效量的吡铂在患者的 GI 道中迅速和基本完全地溶解。虽然可以仅仅是将各种物质的颗粒混合在一起形成粉末，但是优选的是将它们充分完全地混合，以使得吡铂微粒能够被掺入至通常更大的碳水化合物颗粒的内部或表面。尽可能地，在生产工艺和设备中排除具有氧化还原活性的金属。

在研磨和混合过程之后，所述制剂可被干燥，例如将所述制剂撒在盘上成为薄层，然后保持在干燥的条件下。例如，可将所述盘上的粉末加热至中等温度，例如约 40-80℃，并保持在部分真空或存在干燥剂例如 P_2O_5 的条件下。控制残留的水，以使得固体混合物中的水含量小于 5 wt%、更优选地小于 1-3 wt%，再更优选地小于 1wt%。

在干燥后,可以再次进行研磨。如果需要,可以通过筛子将较大块的材料筛掉,以除去可能存在的任何较大的颗粒。例如,所述混合粉末的样本的大部分能够通过 20 目筛。优选地,大部分粉末可以通过 30 目筛。

通过使用合适的工程技术和控制可以使粉末保持基本上干燥,例如在受控的气氛中储存,在制备过程中插入合适的干燥步骤,以及在没有环境水分的条件下储存。还可在弱光条件下处理所述粉末,以使得光降解的吡铂的量最小化,因为公知吡铂在光照条件下不稳定。可以使用合适的工程控制来控制入射光,例如在不透明容器中加工所述材料,在覆盖条件下或黑暗中进行运输和干燥,或使用能够用于摄影暗室中的安全光。需要在实施本发明方法的过程中尽量减少入射光。另外,在本发明方法中,优选地避免与可能导致吡铂降解的金属相接触。

在进行了所述方法的最终混合、干燥和筛选步骤之后,压制所述粉末并用包衣材料进行包被。对基本干燥的粉末进行压制形成片状核心的过程可通过本领域已知的任何合适的方法进行。例如,可以使用干燥粒化压缩或直接压缩,其中在片剂压缩过程中,粉末层发生不可逆的形变,从而提供适于包被的压制核心。碳水化合物(例如乳糖)可能具有粘附性质,因此可以作为粘合剂;这样就不需要另外的粘合剂了,当然如果需要也可以另行添加。压制的作用是将精细微粒状吡铂、碳水化合物、润滑剂以及任选的分散剂压缩为粘合的整体,但优选地它们并没有完全融合。合适的压制或压缩技术描述于 Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st ed., 2006, Lippincott Williams 和 Wilkins, 该文献的全部内容通过援引的方式纳入本文。参见例如, Chapter 45, "Oral Solid Dosage Forms" by Edward M. Rudnic, Ph.D. and Joseph B. Schwartz, Ph.D..

然后,可以使用合适的包衣剂包被所述压制的或模制的或颗粒化的核心,如本领域所公知的,所述包衣剂可包括明胶、糖类或聚合物,例如改性纤维素例如羟丙基甲基纤维素。参见例如, Chapter 46 of Remington, "Coating of Pharmaceutical Dosage Forms," by Stuart C. Porter, Ph.D., 该文献的全部内容通过援引的方式纳入本文。优选的包衣材料包括改性纤维素,例如羟丙基甲基纤维素。所述包衣可使用本领域已知的任何合适技术进行涂覆和干燥。如上所述,所述包衣材料可包括不透光剂例如 CaSO_4 、着色剂、抗氧化剂等等。在包衣中掺入例如 BHA、BHT 或 α -生育酚的抗氧化剂,可以提供针对氧气透过的屏障,这是排除或减少氧气量所需要

的，氧气会导致吡铂的降解。

本发明的剂型或由本发明方法制备的剂型中含有的吡铂的实际含量可为相对于标称成分的约 $\pm 10\%$ 范围内。例如，标称为 200 mg 重量的剂型含有标称 50 mg 的吡铂，对于个体样品而言，可能测得的吡铂含量为约 45 至 55 mg。所述剂型含有低含量和有限量的各种杂质；例如它可能含有每种均不超过约 1% 的数种可能的残留杂质，例如由降解产生的杂质或在生产吡铂时产生的杂质，例如四氯铂酸钾、甲基吡啶、三氯甲基吡啶铂酸盐或三氯氨络铂酸盐。

本发明还提供了在患有癌症的患者中治疗癌症的方法，所述方法包括以足以为该患者提供有益效果的总剂量、频率和持续时间来口服给予所述患者固体或液体剂型，包括本发明的口服剂型或由本发明方法制备的口服剂型。本发明的其他固体剂型（优选地带有药物相容的包衣）包括丸剂、片剂、药袋等等。通常，每次给药的吡铂总剂量为约 50-400 mg，对于哺乳动物给药的时间间隔约为每天一次持续两天，至每 6 周给药一次。所述频率可为节拍器式的，也就是说，每天给予所述剂型持续几天，接下来的几天不给予所述剂型，然后重复这一顺序多次。所述吡铂给药可以与止吐治疗联合进行，例如使用皮质类固醇（例如地塞米松）、5-HT₃ 抑制剂（例如帕洛诺司琼或昂丹司琼(ondansetron)）、镇静剂（例如劳拉西泮）或者上述药物的任意组合。

所述剂型适用于口服给药，通常的口服剂量包括多个片剂，例如，可以使用八片每片含 50 mg 吡铂的片剂为患者提供 400 mg 的总剂量。

众所周知，吡铂对于已经对“第一代”和“第二代”有机铂抗癌药物（例如顺铂、奥沙利铂和卡铂）具有抗性或发展出抗性的肿瘤具有活性。例如，本发明的口服剂型或由本发明方法制备的口服剂型可用于治疗患有非血液性恶性肿瘤的患者，例如患有实体恶性肿瘤的患者，特别是患有对顺铂、奥沙利铂或卡铂具有抗性的肿瘤的患者。可以使用本发明的口服剂型或由本发明方法制备的口服剂型治疗的实体恶性肿瘤包括但不限于：肺癌（包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌）、头颈癌、卵巢癌、前列腺癌（例如 HRPC）、直肠结肠癌、肉瘤、乳腺癌、类癌瘤等等。

可以一次给予患者多个本发明的口服剂型或由本发明方法制备的口服剂型，这样一次给药的总剂量范围可为约 50 mg 至 400 mg 至最高约 2000-3000 mg 的吡铂。所述总剂量可以通过合适数量的剂型给予，也就

是说,对于 200 mg 剂量的吡铂,可以给予 4 单位剂型,每一单位剂型含有 50 mg 的吡铂。对于更大剂量,例如 2000 mg,可以使用含有更多吡铂微粒的大单位剂型,例如可以使用 10 片每片含约 200 mg 吡铂的片剂。或者,可更频繁地给予单一剂型,例如每天一次。优选地,对于一次给定的给药剂量而言,可以在较短的时间间隔(例如约 5 分钟内)给予全部多个剂型。因此,如果给定的给药剂量包括标称 200 mg 的吡铂,并使用标称均含有 50 mg 吡铂的剂型,那么应在约五分钟内给予所述患者全部四片药片。对于总剂量水平为 50-400 mg 吡铂的给药而言,假定患者的平均体表面积为 1.7 m^2 ,这些剂量分别等于约 30 至 235 mg/m^2 ,其中所述 m^2 指的是假定 100%吸收时患者的体表面积。如果吸收水平低于 100%,可以相应地增加口服剂量。可以按照医生的指示重复上述剂量;例如,按照医生的指示,所述剂量可以按下述频率重复:每天、每周、约每两周、约每三周、约每四周、约每五周或约每六周。

本发明的固体剂型适用于对人类口服给药,其中所述剂型中含有的吡铂总量中有至少约 10%可在摄入所述剂型后被人体生物利用。或者,本发明的固体剂型适用于对人类口服给药,其中所述剂型中含有的吡铂总量中有至少约 20%、至少约 30%、至少约 40%或至少约 50%可在人类摄入所述剂型后被人体生物利用。

本发明的吡铂口服剂型在被人类摄入后具有最高约 40%或最高约 50%的生物利用度。更具体而言,本发明的吡铂口服剂型在被口服摄入后在人体内具有约 10-40%或约 20-40%或约 30-40%的生物利用度。或者,本发明的吡铂口服剂型在被口服摄入后在人体内具有约 30-50%或约 40-50%的生物利用度。

本发明的治疗方法还可包括对患者进行止吐疗法,所述止吐疗法可在给予本发明片剂的 30 分钟前进行或与本发明片剂的给药基本同时进行。所述止吐疗法可包括给予脂质类固醇或 5-HT₃ 受体拮抗剂或两者均有。例如,所述脂质类固醇可为地塞米松。所述 5-HT₃ 受体拮抗剂可为帕洛诺司琼或昂丹司琼。也可以给予其他的止吐药物,例如镇静剂,例如劳拉西泮。

本发明的治疗方法还可包括在给予一个或多个本发明的单位剂型或由本发明方法制备的单位剂型的时候,还给予其他药物或进行放疗。所述其他药物可为抗癌药物。例如,其他抗癌药物可包括但不限于:紫杉烷、

紫杉醇衍生物、生长因子受体抑制剂(例如抗 EGFR 抗体)、Her2 抑制剂、长春花生物碱衍生物、另一种有机铂化合物、核酸类似物(例如 5-FU)、芥末剂(mustard agent)、烷基化试剂等等。或者,可选择所述其他药物用于治疗癌症的并发症例如感染,或者能够缓解患者的癌症症状例如发烧。

本发明还提供了一种药盒,所述药盒包括含有足够数量的本发明的剂型或由本发明方法制备的剂型的包装,以供应一段时间的治疗。药盒还可包括说明性材料,例如指导给药剂量或给药频率的说明书。例如,药盒可包括足以进行很长时间(例如一周)的每日给药剂量,或者当所述剂量的重复频率较低时,所述药盒可包括用于一次给药的多个剂型。

下面提供某些实施例来帮助理解本发明的实施方案;但是这些实施例不应被认为是对本发明范围的限制,本发明的范围由权利要求书限定。

实施例

实施例 1

在含有 TiO₂ 或 CaSO₄ 的溶液中由吡铂形成杂质的情况

将吡铂溶液与 TiO₂ 溶液、纯 OPADRY(不含 TiO₂)溶液、以及含有 TiO₂ 或 CaSO₄ 的标准包衣 OPADRY 溶液相混合。静置后,通过 HPLC 分析溶液中的吡铂降解产物 2-甲基吡啶和三氯氨络铂酸盐(TCAP)的量。结果示于表 1。

表 1

	2-甲基吡啶%	TCAP%
对照	0.02	0.07
TiO ₂	0.06	0.15
OPADRY(纯)	0.02	0.09
TiO ₂ OPADRY	0.24	0.83
CaSO ₄ OPADRY	0.02	0.08

显示出 CaSO₄ OPADRY 包衣不会使吡铂发生如在 TiO₂ 或 TiO₂ OPADRY 产品中所观察到的降解,。

实施例 2

作为时间函数的 Fe²⁺ 浓度对于由吡铂形成 TCAP 的影响

制备 FeSO₄ 溶液，并将其加入至吡铂的水溶液中，得到如下表所示的 Fe²⁺的终浓度。在指定的时间点，通过 HPLC 测定吡铂转化生成的 TCAP 的百分比，以百分数为单位示于表 2。

表 2

Fe ²⁺ (ppm)	100	20	5	2	0.4	0.2
Fe ²⁺ (mM)	1.79	0.36	0.089	0.036	0.0071	0.0036
0 小时	0.06	0.08	0.09	0.00	0.01	0.01
4.5 小时				0.13	0.02	0.00
8 小时	0.80	0.79	0.60			
15 小时				0.24	0.09	0.03
1 周	2.57	2.38	0.63	0.30	0.13	0.04

上述所有公开出版物、专利以及专利申请均通过援引的方式纳入本文。虽然在说明书上文中参照某些优选的实施方案描述了本发明，并且出于说明的目的列出了许多技术细节，但是对于本领域技术人员显而易见的是，在不背离本发明的基本原则的前提下，本发明还有其他的实施方案，并且本文所述的某些技术细节也可以有较大的变化。