



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2009133446/15, 08.02.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

09.02.2007 US 60/889,171
13.02.2007 US 60/889,681

(43) Дата публикации заявки: 20.03.2011 Бюл. № 8

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 09.09.2009(86) Заявка РСТ:
US 2008/001752 (08.02.2008)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/097661 (14.08.2008)Адрес для переписки:
119034, Москва, Пречистенский пер., 14, стр.
1, 4 этаж, "Гоулингз Интернэшнл ИНК.",
В.Н.Дементьеву(71) Заявитель(и):
ПОНИАРД ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US),
ГЕНЗИМ КОРПОРЕЙШН (US)(72) Автор(ы):
ЛИ Алистер Дж. (US),
ПРОЦИЩИН Кристофер А. (CA),
ВОНГ Эрнест С. И. (US),
ДЖИАНДОМЕНИКО Кристен М. (US)(54) СТАБИЛИЗИРОВАННАЯ ДОЗИРОВАННАЯ ФОРМА ПИКОПЛАТИНА ДЛЯ
ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Формула изобретения

1. Оральная дозированная форма никоплатина, включающая твердое ядро, содержащее примерно от 10 до 60 мас.% тонкого порошка никоплатина со средним диаметром частиц менее 10 мкм, примерно от 40 до 80 мас.% наполнителя, включающего в основном водорастворимый, диспергируемый в воде или водопоглощающий углеводород, и эффективное количество, до 5 мас.%, скользящего вещества, и непрерывное покрытие на внешней поверхности ядра, при этом ядро и покрытие являются в основном свободными от редокс-активной соли металла.

2. Оральная дозированная форма по п.1, отличающаяся тем, что ядро образовано прессованием порошка, содержащего равномерно диспергированные частицы никоплатина, для получения таблетки.

3. Оральная дозированная форма по п.1, отличающаяся тем, что ядро образовано формированием порошка, содержащего в основном равномерно диспергированные частицы никоплатина, для получения пилюли.

4. Оральная дозированная форма по п.2 или 3, отличающаяся тем, что порошок образован из гранулята путем разделения на ситах или помола.

RU 2009133446 A

RU 2009133446 A

5. Оральная дозированная форма по п.1, отличающаяся тем, что ядро представляет собой гранулят, образованный грануляцией смеси никоплатина, наполнителя, скользящего вещества и дополнительно диспергирующего агента.

6. Оральная дозированная форма по п.5, отличающаяся тем, что никоплатин является в основном равномерно диспергированным в грануляте.

7. Множество покрытых гранул по п.5 или 6, заключенные в капсулу.

8. Оральная дозированная форма по любому из пп.1-3, 5 или 6, отличающаяся тем, что покрытие включает твердый желатин или мягкий желатин.

9. Оральная дозированная форма по любому из пп.1-3, 5 или 6, отличающаяся тем, что покрытие включает сахар, предпочтительно сахарозу.

10. Оральная дозированная форма по любому из пп.1-3, 5 или 6, отличающаяся тем, что покрытие включает пленкообразующий полимер.

11. Оральная дозированная форма по п.10, отличающаяся тем, что полимер включает гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, полиакрилаты, полиметакрилаты или поливиниловый спирт.

12. Оральная дозированная форма по любому из пп.1-3, 5 или 6, отличающаяся тем, что покрытие включает гидроксипропилметилцеллюлозу, содержащую диспергированный в ней сульфат кальция.

13. Оральная дозированная форма по п.10, отличающаяся тем, что покрытие включает пластификатор.

14. Оральная дозированная форма по п.13, отличающаяся тем, что пластификатором является полиэтиленгликоль.

15. Оральная дозированная форма по п.10, отличающаяся тем, что покрытие включает антивспенивающее вещество.

16. Оральная дозированная форма по п.10, отличающаяся тем, что покрытие включает сульфат кальция в виде диспергированного в нем твердого вещества.

17. Оральная дозированная форма по любому из пп.1-3, 5 или 6, отличающаяся тем, что наполнитель составляет примерно 60-80 мас.% ядра.

18. Оральная дозированная форма по любому из пп.1-3, 5 или 6, отличающаяся тем, что углеводород включает моносахарид, дисахарид, сахарный спирт, целлюлозу, модифицированную целлюлозу или их смесь.

19. Оральная дозированная форма по п.18, отличающаяся тем, что углеводород включает лактозу, сахарозу, маннитол, сорбитол, микрокристаллическую целлюлозу или их смесь.

20. Оральная дозированная форма по любому из пп.1-3, 5 или 6, отличающаяся тем, что скользящее вещество включает соль щелочноземельных металлов жирной кислоты.

21. Оральная дозированная форма по п.20, отличающаяся тем, что солью щелочноземельного металла жирной кислоты является стеарат магния

22. Оральная дозированная форма по любому из пп.1-3, 5 или 6, отличающаяся тем, что ядро, кроме того, включает примерно 5-10 мас.% диспергатора.

23. Оральная дозированная форма по п.22, отличающаяся тем, что диспергатор включает кроскармеллозу натрия или поливинилпирролидон.

24. Оральная дозированная форма по п.18, отличающаяся тем, что модифицированная целлюлоза включает эфир целлюлозы.

25. Оральная дозированная форма по п.24, отличающаяся тем, что эфиром целлюлозы является метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксизтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или метилгидроксипропилцеллюлоза, или их комбинация.

26. Оральная дозированная форма по п.18, отличающаяся тем, что углеводород

включает тонкодисперсную форму целлюлозы.

27. Оральная дозированная форма по п.26, отличающаяся тем, что тонкодисперсной формой целлюлозы является микрокристаллическая целлюлоза.

28. Оральная дозированная форма по любому из пп.1-3, 5 или 6, отличающаяся тем, что тонкий порошок никоплатина является микронизированным, микрокристаллическим, лиофилизированным или любой их комбинацией.

29. Оральная дозированная форма по п.28, отличающейся тем, что тонкий порошок никоплатина состоит из частиц со средним диаметром менее чем 7 мкм.

30. Оральная дозированная форма по п.29, отличающаяся тем, что примерно 90% частиц никоплатина имеют средний диаметр менее чем 5 мкм.

31. Оральная дозированная форма по п.28, отличающаяся тем, что тонкий порошок никоплатина является микронизированным путем размола на струйной мельнице.

32. Оральная дозированная форма по любому из пп.1-3, 5 или 6, отличающаяся тем, что она дополнительно включает второе покрытие, в основном непрерывно нанесенное на внешнюю поверхность первого покрытия.

33. Оральная дозированная форма по любому из пп.1-3, 5 или 6, отличающаяся тем, что соотношение никоплатин:углеводород:диспергирующий агент (при наличии): скользящее вещество составляет: 1:1,5-3,0:0,1-0,3:0,25-0,1.

34. Оральная дозированная форма по любому из пп.1-3, 5 или 6, отличающаяся тем, что редокс-активная соль металла включает TiO_2 .

35. Оральная дозированная форма по любому из пп.1-3, 5 или 6, отличающаяся тем, что редокс-активная соль металла включает Fe_2O_3 .

36. Способ приготовления оральной дозированной формы никоплатина, включающий формирование твердого ядра, содержащего примерно от 10 до 60 мас.% никоплатина, при этом никоплатин представляет собой тонкий порошок со средним диаметром частиц менее 10 мкм, примерно от 40 до 80 мас.% наполнителя, включающего в основном водорастворимый, диспергируемый в воде или водопоглощающий углеводород, эффективное количество, примерно до 5 мас.%, скользящего вещества, и, дополнительно, примерно от 5 до 10 мас.% диспергатора; и нанесение непрерывного покрытия на внешнюю поверхность ядра, при этом ядро и покрытие являются свободными от соли редокс-активного металла.

37. Способ по п.36, отличающийся тем, что стадия формирования ядра включает:

(а) формирование тонкого порошка никоплатина, наполнителя, скользящего вещества и дополнительно диспергатора в гранулят, при этом тонкий порошок никоплатина является в основном равномерно диспергированным внутри смеси,

(b) измельчение гранулята в порошок, при этом тонкий порошок никоплатина является в основном равномерно диспергированным внутри смеси; и

(c) прессование порошка в ядро таблетки или формование порошка в ядро пилюли.

38. Способ по п.36 или 37, отличающийся тем, что тонкий порошок никоплатина является микронизированным, микрокристаллическим, лиофилизированным или любой их комбинацией.

39. Способ по п.36 или 37, отличающийся тем, что тонкий порошок никоплатина состоит из частиц со средним диаметром примерно 1-7 мкм.

40. Способ по п.36 или 37, отличающийся тем, что примерно 90% тонкого порошка никоплатина имеют средний диаметр частиц менее чем 5 мкм.

41. Способ по п.36 или 37, отличающийся тем, что тонкий порошок никоплатина равномерно распределен по всему ядру.

42. Способ по п.36 или 37, отличающийся тем, что тонкий порошок никоплатина получен путем размола на струйной мельнице.

43. Способ по п.36 или 37, отличающийся тем, что наполнитель составляет

примерно от 60 до 80 мас.% ядра.

44. Способ по п.36 или 37, отличающийся тем, что углеводород включает моносахарид, дисахарид, сахарный спирт, целлюлозу, модифицированную целлюлозу или их смесь.

45. Способ по п.44, отличающийся тем, что углеводород включает лактозу, сахарозу, маннитол, сорбитол, микрокристаллическую целлюлозу или их смесь.

46. Способ по п.44, отличающийся тем, что модифицированная целлюлоза включает эфир целлюлозы.

47. Способ по п.46, отличающийся тем, что эфир целлюлозы включает метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу или гидроксипропилметилцеллюлозу или их смесь.

48. Способ по п.45, отличающийся тем, что целлюлоза включает тонкодисперсную целлюлозу.

49. Способ по п.48, отличающийся тем, что тонкодисперсная форма целлюлозы включает микрокристаллическую целлюлозу.

50. Способ по п.36 или 37, отличающийся тем, что скользящее вещество включает соль щелочноземельного металла жирной кислоты.

51. Способ по п.50, отличающийся тем, что солью щелочноземельного металла жирной кислоты является стеарат магния.

52. Способ по п.36 или 37, отличающийся тем, что ядро дополнительно включает примерно 5-10 мас.% диспергатора.

53. Способ по п.52, отличающийся тем, что диспергатор включает кроскармеллозу натрия или поливинилпирролидон.

54. Оральная дозированная форма, приготовленная способом по п.36 или 37.

55. Оральная дозированная форма по п.54, включающая примерно от 50 до 200 мг тонкого порошка никоплатина.

56. Способ лечения рака у пораженных им пациентов, включающий введение оральной дозированной формы или множества оральных дозированных форм по пп.1-3, 5 или 6 в суммарной дозе на введение, при периодичности приема и продолжительности приема, адекватных для обеспечения благоприятного эффекта для пациента.

57. Способ лечения рака, включающий введение пораженному раком пациенту эффективного количества одной или более оральной дозированной формы, приготовленной способом по п.36 или 37.

58. Оральная дозированная форма никоплатина, приготовленная способом, включающим:

(а) прессование порошка, образованного из гранулята, включающего примерно от 10 до 60 мас.% никоплатина, при этом никоплатин представляет собой тонкий порошок со средним диаметром частиц менее чем 10 мкм, примерно от 40 до 80 мас.% наполнителя, включающего в основном водорастворимый, диспергируемый в воде или водопоглощающий углеводород, эффективное количество, примерно до 5 мас.% скользящего вещества, и дополнительно диспергирующее вещество для получения ядра таблетки, и (б) нанесение покрытия на ядро таблетки для получения покрытой таблетки, имеющей водорастворимое или диспергируемое в воде покрытие на ее внешней стороне, при этом ядро и покрытие являются в основном свободными от редокс-активной соли металла.

59. Оральная дозированная форма никоплатина, приготовленная способом, который включает:

(а) формование порошка, образованного из гранулята, включающего примерно от 10 до 60 мас.% никоплатина, при этом никоплатин представляет собой тонкий

порошок со средним диаметром частиц менее чем 10 мкм, примерно от 40 до 80 мас.% наполнителя, включающего в основном водорастворимый, диспергируемый в воде или водопоглощающий углеводород, эффективное количество, примерно до 5 мас.%, скользящего вещества, и дополнительно диспергирующее вещество для получения ядра пилюли, и (b) нанесение покрытия на ядро пилюли для получения покрытой пилюли, имеющей водорастворимое или диспергируемое в воде покрытие на ее внешней стороне, при этом ядро и покрытие являются в основном свободными от редокс-активной соли металла.

60. Оральная дозированная форма никоплатина, приготовленная способом, который включает:

(a) прессование порошка, образованного из гранулята, включающего примерно от 10 до 60 мас.% никоплатина, при этом никоплатин представляет собой тонкий порошок со средним диаметром частиц менее чем 10 мкм, примерно от 40 до 80 мас.% наполнителя, включающего в основном водорастворимый, диспергируемый в воде или водопоглощающий углеводород, эффективное количество, примерно до 5 мас.%, скользящего вещества, и дополнительно диспергирующее вещество для получения ядра таблетки, и (b) покрытие ядра таблетки желатином для получения гелевой таблетки, при этом ядро и желатин являются в основном свободными от редокс-активной соли металла.

61. Оральная дозированная форма никоплатина, включающая твердое ядро, содержащее примерно от 10 до 60 мас.% никоплатина, при этом никоплатин представляет собой тонкий порошок со средним диаметром частиц менее чем 10 мкм, примерно от 40 до 80 мас.% наполнителя, включающего в основном водорастворимый, диспергируемый в воде или водопоглощающий углеводород, и эффективное количество, примерно до 5 мас.%, скользящего вещества, и непрерывное покрытие на внешней поверхности ядра, при этом покрытие является в основном свободным от диоксида титана.

62. Оральная дозированная форма никоплатина, включающая твердое ядро, содержащее примерно от 10 до 60 мас.% никоплатина, при этом никоплатин представляет собой тонкий порошок со средним диаметром частиц менее чем 10 мкм, примерно от 40 до 80 мас.% наполнителя, включающего в основном водорастворимый, диспергируемый в воде или водопоглощающий углеводород, и эффективное количество, примерно до 5 мас.%, скользящего вещества, и непрерывное покрытие на внешней поверхности ядра, при этом покрытие является в основном свободным от Fe_2O_3 .

63. Оральная дозированная форма никоплатина, включающая твердое ядро, содержащее примерно от 10 до 60 мас.% никоплатина, при этом никоплатин представляет собой тонкий порошок со средним диаметром частиц менее чем 10 мкм, примерно от 40 до 80 мас.% наполнителя, включающего в основном водорастворимый, диспергируемый в воде или водопоглощающий углеводород, и эффективное количество, примерно до 5 мас.%, скользящего вещества, и непрерывное покрытие на внешней поверхности ядра; при этом покрытие является в основном свободным от Fe^{+2} .

64. Оральная дозированная форма по любому из пп.58-63, отличающаяся тем, что покрытие включает пластифицированную целлюлозу или модифицированную целлюлозу.

65. Оральная дозированная форма по любому из пп.58-63, отличающаяся тем, что покрытие включает сахар.

66. Оральная дозированная форма по любому из пп.58-63, отличающаяся тем, что покрытие включает желатин.

67. Оральная дозированная форма по любому из пп.58-63, отличающаяся тем, что покрытие содержит замутнитель CaSO_4 .

68. Оральная дозированная форма по любому из пп.58-63, отличающаяся тем, что она включает второе внешнее непрерывное покрытие на поверхности покрытия.