

República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0806418-0 A2**

(22) Data de Depósito: 08/02/2008  
(43) Data da Publicação: 06/09/2011  
(RPI 2122)



(51) *Int.Cl.:*  
A61K 33/24  
A61K 31/28  
A01N 55/02

**(54) Título:** FORMAS DE DOSAGEM ORAL PARA PICOPLATINA, SÉRIE DE GRANULADOS REVESTIDOS, PROCESSO PARA PREPARAR UMA FORMA DE DOSAGEM ORAL PARA PICOPLATINA E MÉTODOS DE TRATAMENTOS DO CÂNCER

**(30) Prioridade Unionista:** 09/02/2007 US 60/889,171, 13/02/2007 US 60/889,681

**(73) Titular(es):** GENZYME CORPORATION, PONIARD PHARMACEUTICALS, INC

**(72) Inventor(es):** ALISTAIR J. LEGIH, CHRISTEN M. GIANDOMENICO, CHRISTOPHER A. PROCYSHYN, ERNEST S. Y. WONG

**(74) Procurador(es):** Carolina Nakata

**(86) Pedido Internacional:** PCT US2008001752 de 08/02/2008

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/097661 de 14/08/2008

**(57) Resumo:** FORMAS DE DOSAGEM ORAL PARA PICOPLATINA, SÉRIE DE GRANULADOS REVESTIDOS, PROCESSO PARA PREPARAR UMA FORMA DE DOSAGEM ORAL PARA PICOPLATINA E MÉTODOS DE TRATAMENTOS DO CÂNCER. A presente invenção trata de uma forma de dosagem oral para o fármaco anticâncer picoplatina compreendendo um núcleo e um revestimento, sendo que a forma de dosagem é isenta de sais metálicos redox-ativos. O núcleo do comprimido é um pó substancialmente seco compreendendo cerca de 10 a cerca de 60% em peso de picoplatina em que picoplatina é um particulado com diâmetro médio de partícula inferior a cerca de 10 micra, cerca de 40% a 80% em peso de uma carga compreendendo um carboidrato substancialmente hidrossolúvel, dispersável em água ou absorvente em água e uma quantidade eficaz de um lubrificante com até cerca de 5% em peso. A forma de dosagem pode incluir ainda um dispersante.

**“FORMAS DE DOSAGEM ORAL PARA PICOPLATINA, SÉRIE DE  
GRANULADOS REVESTIDOS, PROCESSO PARA PREPARAR UMA  
FORMA DE DOSAGEM ORAL PARA PICOPLATINA E MÉTODOS DE  
TRATAMENTOS DO CÂNCER”**

5

**CAMPO DA INVENÇÃO**

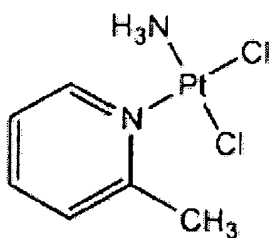
O campo da invenção é uma forma de dosagem oral estabilizada para o fármaco anticâncer picoplatina de platina orgânica, a processos de preparação da forma de dosagem oral e a métodos de uso da forma de dosagem oral no tratamento do câncer.

10

**ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

A picoplatina é um fármaco de platina orgânica de nova geração que promete o tratamento de vários tipos de malignidades, incluindo aquelas que desenvolveram resistência aos fármacos de organoplatina anteriores tais como cisplatina e carboplatina. A picoplatina é promissora no tratamento de  
15 varias espécies de câncer ou tumor, incluindo câncer de pulmão de célula pequena, câncer colorretal, e câncer da próstata intratável com hormônios.

A fórmula estrutural da picoplatina é:



sendo denominada cis-aminodicloro(2-metilpiridina)platina(II) ou  
alternativamente [SO-4-3]-amino(dicloro)(2-metilpiridina)platina(II). O composto  
20 é um complexo plano quadrado de platina divalente que é tetracoordenado e possui três diferentes tipos de ligante. Dois ligantes são aniônicos, e dois são neutros; portanto, como a platina na picoplatina porta uma carga  $2^+$ , a picoplatina é ela própria um composto neutro, não sendo necessário nenhum contra-íon. O nome "picoplatina" referindo-se a presença de  $\alpha$ -picoplatina (2-

metilpiridina) na molécula, é a Nomenclatura Adotada pelos Estados Unidos (USAN), a Nomenclatura Aprovada pela Inglaterra (BAN), e a Nomenclatura Internacional sem Direitos de Proprietário (INN) para esta material. A picoplatina é também referida na literatura como JM473, NX473, ZD0473 e AMD473, sendo revelada nas Patentes n.ºs. US. 5.665.771, 6.518.428 e N.º de série U.S. 10/276.503.

A platina plana quadrada tetracoordenada (II) é conhecida por ser submetida à oxidação em complexos octaédricos Pt(IV) como é o caso com o cloro molecular. Ainda, sabe-se que, complexos de platina (II) planos quadrados são submetidos a ataque axial em reações de deslocamento de ligante por vários nucleófilos tais como halogenetos, aminas, tio-compostos e sob algumas condições, à água. Portanto, embora a picoplatina seja relativamente estável na forma pura, ela pode ser submetida à degradação sob determinadas condições, tais como na presença de entidades moleculares nucleofílicas. Ver *Advanced Inorganic Chemistry*, F. Albert Cotton e Geoffrey Wilkinsn, Second Revised Edition (1966) e últimas edições, Interscience Publishers. Quando administrada a pacientes, a picoplatina é tida por sofrer transformação metabólica em alguma extensão, a duas formas de água distintas, resultantes do deslocamento de quaisquer ligantes cloreto. Essas espécies catiônicas (resultantes do deslocamento de um ânion cloreto por água neutra) são reativos, e interagem com DNA celular ocasionando a reticulação e eventual morte celular.

A picoplatina também é conhecida por ser instável na presença de luz. Ela absorve luz visível, particularmente na extremidade azul-violeta do espectro, ocasionando foto-decomposição. É do conhecimento da técnica a providência de revestimentos para formas de dosagem oral adaptados para reduzir a exposição do ingrediente ativo à luz. Por exemplo, Colorcon Inc, um fabricante do revestimento OPADRY® para fármacos, declara em seu website

[www.colorcon.com](http://www.colorcon.com), que revestimentos de filme têm a capacidade de oferecer proteção a núcleos que contém ativos suscetíveis de degradação pela luz. Um revestimento de filme pode oferecer esta proteção mediante emprego de um agente de opacificação (ocultar) tal como dióxido de titânio no revestimento de filme. Isto tem a capacidade de refletir a luz, reduzir a quantidade de luz que ingressa no núcleo do comprimido.

A picoplatina foi anteriormente proporcionada à pacientes na forma de solução por administração intravenosa (iv). A picoplatina sob condições padrão é um sólido, tendo solubilidade em água apenas moderada.

A solubilidade relativamente baixa da picoplatina em água (cerca de 1 mg/mL) necessita que volumes substanciais de líquido sejam distribuídos intravenosamente para oferecer ao paciente doses totais na faixa de 100 mg e mais (ou seja, a uma concentração de 0,5 mg/mL, algo em torno de 200 mL devem ser introduzidos por infusão i.v. para fornecer uma dose de 100 mg).

Como dosagens humanas típicas para pacientes de câncer podem ser da ordem de vários 100 mg por administração, podendo repetir-se em cada espaço de poucas semanas, volumes substanciais de líquido devem ser fornecidos ao paciente para cada administração da substância por via i.v. A administração intravenosa é assim indesejável devido à necessidade de inserção por meio de agulha à veia, e a períodos relativamente prolongados durante os quais, o paciente precisa estar imobilizado permitindo a infusão de volumes relativamente grandes de soluções de picoplatina. A picoplatina também é conhecida por ser particularmente suscetível de foto-decomposição quando em solução, como numa forma de dosagem i.v. A picoplatina está oralmente biodisponível, porém sua fraca estabilidade em água, instabilidade, toxicidade e teratogenicidade colocam obstáculos à preparação de formas de dosagem orais eficazes. Portanto, existe uma necessidade quanto a formas de dosagem eficazes de picoplatina.

### DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

A presente invenção propicia uma forma de dosagem oral de picoplatina em que a forma de dosagem compreende um núcleo sólido compreendendo cerca de 10 a 60% em peso de picoplatina particulada em que a picoplatina é um particulado de menos que cerca de 10  $\mu$  de diâmetro médio de partícula, cerca de 40 a 80% em peso de uma carga compreendendo um carboidrato substancialmente hidrossolúvel, dispersável em água ou absorvente em água e uma quantidade eficaz de um lubrificante com até cerca de 5% em peso e, opcionalmente, um dispersante; bem como um revestimento contínuo sobre a superfície externa do núcleo, em que o núcleo e/ou o revestimento são substancialmente isentos de sais metálicos ativados por oxirredução. De preferência, ambos o revestimento e o núcleo são isentos de quantidades de metais redox-ativos que podem ser prejudiciais à picoplatina *in vivo* ou *in vitro* (por exemplo, na armazenagem).

O revestimento forma uma cobertura protetora para o núcleo, protegendo o conteúdo da degradação ambiental, pelo oxigênio, luz e químicos reativos, e também protegendo as pessoas do manuseio das formas de dosagem da citotoxicidade da picoplatina. O revestimento pode compreender gelatina, seja mole ou dura, um polímero, por exemplo, hidroxipropil metil celulose, um açúcar, por exemplo, sacarose, ou qualquer outro material não tóxico, hidrossolúvel, adequado para consumo humano.

O particulado de picoplatina que tem um diâmetro médio de partícula inferior a cerca de 10  $\mu$ , possui, de preferência, um diâmetro médio de partícula inferior a cerca de 7  $\mu$  e, mais preferivelmente possui uma distribuição de tamanho de partícula, de modo que, cerca de 90% os particulados individuais têm um diâmetro inferior a cerca de 5  $\mu$ .

O núcleo pode ser compactado formando um núcleo de comprimido em seguida revestido para produzir um pó, moldado formando um

núcleo de pílula e a seguir revestido formando uma pílula ou forma granular, como pode ser empregado para um enchimento de cápsula. O particulado de picoplatina pode ser um material micronizado, por exemplo, como o que pode ser obtido por pulverização, ou pode ser um material microcristalino tal como o que pode ser preparado por precipitação de um solvente, ou pode ser um particulado formado por um processo de liofilização, ou pode ser formado por qualquer combinação dos três processos resultando no desejado tamanho de partícula pequeno. O material particulado de picoplatina forma uma parte do núcleo, que também inclui uma carga compreendendo um carboidrato, um lubrificante, e opcionalmente, um agente de dispersão. A carga compõe cerca de 40 a 80% em peso do material compondo o núcleo do comprimido, pílula ou forma de dosagem oral granulada. Uma quantidade eficaz de até cerca de 5% em peso de um lubrificante está incluída, e, opcionalmente, cerca de 5 a 10% em peso de um agente de dispersão ("dispersante"). O núcleo não inclui uma quantidade substancial de um sal metálico redox-ativado.

O revestimento de comprimido, revestindo o núcleo, não compreende uma quantidade substancial de um sal metálico redox-ativo tal como um sal de metal de transição, por exemplo, o revestimento não contém óxido de titânio ou óxido de ferro. Revelou-se surpreendentemente, que, os sais metálicos redox-ativos como óxido de titânio e óxido de ferro podem efetuar a decomposição da picoplatina em formulações tais como as presentes formas de dosagem *in vivo* ou *in vitro*. Portanto, a forma de dosagem oral inventiva exclui esses materiais, particularmente do revestimento, onde esses materiais foram descartados para atenuar a luz incidente. Em vez disso, o revestimento da invenção ode compreender menos sais metálicos redox-reativos tais como sulfato de cálcio como um material opacificador compreendendo ainda materiais que absorvem ou refletem a luz incidente, contanto que, o material adicional similarmente, seja compatível com a

manutenção da picoplatina na forma bioativa, essencialmente pura. O sulfato de cálcio não realiza a decomposição da picoplatina e o sulfato de cálcio de preferência, na forma finamente dispersa dentro do revestimento se presta a proteger a picoplatina da forma de dosagem, da decomposição pela luz.

5                   A invenção também propicia uma forma de dosagem oral para picoplatina preparada pelo processo compreendendo (a) comprimir um pó formado de um granulado compreendendo cerca de 10 a 60% em peso de picoplatina, em que a picoplatina é um particulado de menos que cerca de 10  $\mu$  do diâmetro médio de partícula, cerca de 40 a 80% em peso de uma carga  
10 compreendendo um carboidrato substancialmente hidrossolúvel, dispersável em água ou absorvente em água, uma quantidade eficaz de até cerca de 5% em peso de lubrificante, e, opcionalmente um agente de dispersão para render um núcleo de comprimido e (b) revestir o núcleo de comprimido para dar um comprimido revestido com um revestimento hidrossolúvel ou dispersável em  
15 água sobre a superfície externa do mesmo, em que o núcleo e o revestimento são substancialmente isentos de sais metálicos redox-ativos.

                  A invenção também proporciona uma forma de dosagem oral para picoplatina preparada por um processo compreendendo (a) moldar um pó formado de um granulado compreendendo cerca de 10 a 60% em peso de  
20 picoplatina, em que a picoplatina é um particulado inferior a cerca de 10  $\mu$  de diâmetro médio de partícula, cerca de 40 a 80% em peso de uma carga compreendendo um carboidrato substancialmente hidrossolúvel, dispersável em água ou absorvente em água, uma quantidade eficaz de até cerca de 5% em peso de um lubrificante e, opcionalmente, um agente de dispersão para  
25 produzir um núcleo de pílula e (b) revestir o núcleo de pílula para dar uma pílula com um revestimento hidrossolúvel ou dispersável em água sobre a superfície externa da mesma, em que o núcleo e o revestimento são substancialmente isentos de sais metálicos redox-ativos.

A invenção também proporciona uma forma de dosagem oral para picoplatina preparada por um processo compreendendo encerrar uma série de grânulos compreendendo cerca de 40 a 80% em peso de uma carga compreendendo um carboidrato substancialmente hidrossolúvel, dispersável em água ou absorvente em água, uma quantidade eficaz de  
5 até cerca de 5% em peso de um lubrificante e, opcionalmente, um agente de dispersão em um envoltório de cápsula de gelatina, produzindo grânulos encapsulados.

A invenção também proporciona uma forma de dosagem oral para  
10 picoplatina preparada por um processo compreendendo (a) comprimir um pó formado de um granulado compreendendo cerca de 10 a 60% em peso de picoplatina, em que a picoplatina é um particulado inferior a cerca de 10 $\mu$  de diâmetro médio de partícula, cerca de 40 a 80% em peso de uma carga compreendendo um carboidrato substancialmente hidrossolúvel, dispersável  
15 em água ou absorvente em água, uma quantidade eficaz de até cerca de 5% em peso de um lubrificante e, opcionalmente, um agente de dispersão para produzir um núcleo de comprimido e (b) revestir o núcleo de comprimido com gelatina produzindo um comprimido gelatinoso.

A invenção também proporciona um processo para preparar uma  
20 forma de dosagem oral para picoplatina em que a forma de dosagem compreende um revestimento e um núcleo compreendendo o núcleo um pó substancialmente seco compreendendo cerca de 10 a 60% em peso de picoplatina, em que a picoplatina é um particulado inferior a cerca de 10  $\mu$  de diâmetro médio de partícula, cerca de 40 a 80% em peso de uma carga  
25 compreendendo um carboidrato substancialmente hidrossolúvel, dispersável em água ou absorvente em água, uma quantidade eficaz de até cerca de 5% em peso de um lubrificante e, opcionalmente, cerca de 5 a 10% em peso de um dispersante. O núcleo é substancialmente isento de sais metálicos redox-



ativos. O núcleo pode compreender um granulado revestido. O núcleo é formado por compactação de uma mistura em pó compreendendo o particulado de picoplatina, a carga e o lubrificante e, opcionalmente, o dispersante; a seguir o núcleo compactado é revestido com um material de revestimento isento de sais metálicos redox-ativos, de modo que se obtenha um revestimento contínuo, envolvendo substancialmente e completamente o núcleo. O revestimento compreende um sólido substancialmente hidrossolúvel ou dispersável em água. O material de revestimento pode incluir gelatina dura ou mole, ou pode incluir um polímero ou um açúcar, ou qualquer outro material adequado para consumo humano. O revestimento se presta a encerrar o núcleo de pó compacto para prevenir ou minimizar a quantidade de pó liberado pelo manuseio do comprimido podendo proteger o núcleo da umidade e/ou da luz. Com vantagem ele encerra a picoplatina citotóxica no núcleo com um revestimento de forma que o pó não seja produzido, o que poderia expor uma pessoa à inalação ou ingestão de material tóxico.

O revestimento que não inclui um sal metálico redox-ativo como, por exemplo, um sal de metal de transição, tal como os opacificantes comuns e/ou colorantes, óxido de titânio, ou óxido de ferro, pode compreender sulfato de cálcio e pode incluir materiais de filtro da luz adicionais, excluindo os sais metálicos redox-ativos que não realizam a decomposição da picoplatina e são compatíveis com a picoplatina e os outros ingredientes do núcleo. O revestimento também pode ser substancialmente impermeável a água e/ou ao oxigênio. O processo de produção do comprimido também pode ser realizado sob iluminação branda a fim de reduzir a foto-decomposição da picoplatina.

A invenção também propicia um método de tratamento do câncer em um ser humano afetado com a doença, compreendendo a administração oral de uma forma de dosagem sólida, incluindo a forma de dosagem oral da invenção ou a forma de dosagem oral preparada pelo processo da invenção,

em uma dosagem total, a uma frequência e durante um período de tempo adequado para surtir um efeito benéfico ao humano. Outras formas de dosagem sólidas da invenção, de preferência, com revestimentos compósitos compatíveis com o fármaco, incluem pílulas, comprimidos, saches revestidos e similares, que podem compreender uma série de revestimentos, por exemplo, um revestimento no núcleo coberto por um ou mais sobre-revestimentos, por exemplo, formando formas de dosagem do tipo comprimido gelatinoso. Tipicamente, as doses totais de picoplatina são de cerca de 50 a 400 mg por administração, e o fármaco é administrado ao mamífero a intervalos de cerca de um dia por pelo menos dois dias, a intervalos de seis semanas. A administração da picoplatina pode ser acompanhada por terapia antiemética, como pelo emprego de um corticosteróide como dexametasona, um inibidor de 5-HT3 como palonosetron ou ondansetron, um tranqüilizante como lorazepam, ou qualquer combinação dos acima.

Formas de dosagem de ingestão oral, tais como os núcleos sólidos revestidos atuais, por exemplo, comprimidos ou particulados, têm uma série de vantagens sobre as formas de dosagem líquidas tais como soluções intravenosas. Uma forma de dosagem oral de picoplatina a diferentes formulações permite aos médicos titular de modo fácil a picoplatina para pacientes individuais, em resposta aos efeitos colaterais observados ou a aumentar ou diminuir a dose para otimizar a eficácia ou índice terapêutico. Isto pode ter vantagens quando a picoplatina é oferecida como um único agente, ou quando é usada em combinação com outros agentes anti-câncer, agentes terapêuticos ou adjuvantes. Outras vantagens de uma forma oralmente deglutível de picoplatina inclui facilidade de administração, conveniência aos pacientes, aumento da confiança por parte do paciente, e redução geral nos custos de cuidado com a saúde.

## DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

### DEFINIÇÕES:

'Picoplatina' refere-se a cis-aminodicloro(2-metilpiridina)platina(II), ou [SP-4-3]amino(dicloro)(2-metilpiridina)platina(II) como o fármaco também é denominado, a estrutura deste demonstra-se acima. Trata-se de um composto pertencente a classe genérica de complexos metálicos redox-ativos, neste caso um complexo da terceira escala do elemento de transição platina, estando a platina no estado de oxidação +2.

Uma "forma de dosagem oral" conforme aqui empregado, refere-se a forma de dosagem física adaptada para administração oral, ou seja, ingestão, em que a forma propicia uma dose pré-selecionada por indivíduo, adaptada para fornecer uma liberação completa e rápida do fármaco *in vivo* após administração da forma de dosagem. De acordo com a presente invenção a forma de dosagem oral inclui um núcleo e um revestimento. O núcleo inclui um pó substancialmente seco incluindo o particulado de picoplatina inferior a cerca de 10  $\mu$  de diâmetro médio de partícula, uma carga e um lubrificante.

O núcleo pode ser formado por compactação, moldagem ou pode ser um material granulado. O diâmetro médio da partícula do particulado de picoplatina também pode ser inferior a cerca de 7  $\mu$ . A distribuição dos diâmetros médios de partícula no particulado de picoplatina pode ser de modo tal que, cerca de 90% das partículas têm diâmetros de partícula inferiores a cerca de 5  $\mu$ . Por "diâmetro médio da partícula" significa um diâmetro de partícula médio numérico, como é do conhecimento na técnica. O núcleo é circundado por um revestimento que acoberta o núcleo e se presta a encerrar os materiais do núcleo durante a armazenagem e ingestão oral, bem como a proteger a picoplatina encerrada no núcleo de agentes de degradação variados tais como luz e oxigênio. O núcleo e os revestimento(s) ("forma de dosagem"),

de preferência, não contêm quaisquer quantidades substanciais de sais metálicos redox-ativos tais como sais de metal de transição. Por um "granulado" significa uma forma dividida de um material sólido formado de uma série de grânulos individuais de calibre intermediário, menos fino do que um pó, não sendo, porém um monolito.

A forma de dosagem oral é substancialmente hidrossolúvel, sendo adaptada para administração oral. Por "substancialmente hidrossolúvel" significa que, a forma de dosagem é suficientemente hidrossolúvel para permitir que se dissolva ou se disperse dentro do trato gastrointestinal (GI) do paciente, de modo que, o ingrediente ativo da formulação, picoplatina, possa ser absorvido na corrente sangüínea do paciente através da mucosa do trato gastrointestinal. Assim a dissolução ocorre em um período de tempo de uma residência típica de uma substância ingerida dentro do trato gastrointestinal, por exemplo, em um período de tempo de varais horas, preferivelmente, em um período de tempo inferior a cerca de 30 minutos, mais preferivelmente em poucos minutos após ingestão do comprimido pelo paciente. Contudo, embora a dissolução rápida seja normalmente preferida, a forma de dosagem pode ser ainda revestida ou de outro modo, adaptada para permitir liberação controlada ou prolongada da picoplatina, caso desejado.

A forma de dosagem pode ser um comprimido-revestido. Por um "comprimido revestido" significa aqui uma forma de dosagem com um núcleo de pó compactado e um revestimento coeso, seja dura ou mole na textura, encerrando o núcleo. O revestimento pode ser um material plástico. Um material "plástico" como o termo é aqui empregado, é um material sólido relativamente maleável, que possui suficiente rigidez para manter um formato, uma vez formado, porém que pode ser moldado sob pressão, por exemplo, gelatina mole. O revestimento pode ser uma substância hidrossolúvel ou dispersável em água que pode ser moldado sob pressão ou aplicado como

uma solução viscosa a seguir, seca, por exemplo, gelatina, um polímero sintético, por exemplo, álcool polivinílico ou polímero semi-sintético, por exemplo, hidroxipropil metil celulose. O revestimento pode ser uma camada ou um sólido hidrossolúvel tal como um açúcar, por exemplo, sacarose, formando  
5 uma solução suficientemente viscosa, para permitir o revestimento do núcleo com a solução viscosa seguido por secagem do revestimento assim aplicado.

A forma de dosagem pode ser um comprimido gelatinoso. Um "comprimido gelatinoso" como o termo é empregado, refere-se à forma de dosagem compreendendo um revestimento que pode ser gelatina mole ou um  
10 outro material similar a gel mole, flexível, circundando o núcleo de pó compactado. Um tal revestimento também é de preferência isento de sais metálicos redox-ativos.

A forma de dosagem pode ser uma pílula revestida. Uma "pílula" como o termo é aqui empregado, é um núcleo moldado, porém não comprimido, em que um aglutinante auxilia na manutenção do particulado de  
15 picoplatina e de outros componentes em uma massa coesa. A forma de dosagem também pode ser um sache, em que os particulados são granulados e as granulações são revestidas individualmente ou em pequenos números, em que as séries de particulados podem ser encerradas em embalagens e a seguir  
20 administradas fornecendo a dosagem total.

Um revestimento "atenuante de luz" como o termo é aqui empregado, refere-se a uma camada de revestimento que acoberta o comprimido adaptado ou tratado de modo a atenuar a intensidade da luz transmitida pelo revestimento ao núcleo contendo a picoplatina. Um  
25 revestimento pode ser atenuante de luz sem bloquear ou refletir completamente toda a luz incidente dentro do significado aqui empregado. Um revestimento "opaco" bloqueia ou reflete a maioria da luz incidente. Um agente "opacificante" é um material ou uma estrutura que se presta a atenuar, refletir,

dispersar ou absorver a luz incidente de modo que, a intensidade da luz que atravessa o material contendo o agente opacificante fica reduzida, em comparação com a intensidade da luz incidente. Um revestimento atenuante de luz é desejável devido à possível foto-decomposição da picoplatina, mesmo na  
5 forma sólida. Um exemplo de um revestimento atenuante de luz é um revestimento compreendendo sulfato de cálcio, por exemplo, um revestimento formado de hidroxipropil metil celulose plastificado tal como OPADRY<sup>(R)</sup> contendo sulfato de cálcio sólido disperso. Outros sais, tais como sulfato de magnésio podem ser empregados, contanto que, nenhum sal de metal redox-  
10 ativo tal como sais de metal de transição estejam incluídos.

Um processo é realizado sob "iluminação branda" conforme aqui empregado, quando intensidades de luz mais baixas do que as intensidades de luz normalmente empregadas em instalações de fábrica, ou seja, iluminação de uma intensidade suficiente para ler um texto escrito. A luz branda também  
15 pode referir-se à luz de distribuição de espectro conhecido como "luz de segurança", ou seja, luz consistindo predominantemente de freqüências na faixa vermelha do espectro, onde a absorção de luz por picoplatina é menos intensa em uma base molar. Devido à sensibilidade à luz potencial da picoplatina, a iluminação suave durante a prática do processo da invenção  
20 juntamente com o emprego de um revestimento de comprimido substancialmente atenuante de luz presta-se a intensificar a estabilidade e conservar a alta pureza da picoplatina na forma de dosagem oral.

Um "núcleo" como o termo é aqui empregado refere-se a um pó que pode ser derivado de um granulado mais grosseiro que pode ser  
25 compactado na forma de dosagem final, ou pode ser moldado ou pode ser usado como um granulado compreendendo picoplatina como um particulado de tamanho de partícula médio inferior a cerca de 10 micra. O núcleo inclui ainda uma carga compreendendo um carboidrato e um lubrificante, como os termos

são aqui indicados. O núcleo também pode incluir outros ingredientes tais como um dispersante/desintegrante, um antioxidante, um tampão, um colorante e similares. O núcleo é de preferência, isento de quaisquer metais ou sais metálicos redox-ativos.

5                   O núcleo é coberto pelo revestimento, que está isento de sais metálicos redox-ativos, para propiciar a forma de dosagem oral da invenção. Um "revestimento" como o termo é aqui empregado, refere-se a um sólido hidrossolúvel ou dispersável em água adequado para cobrir e vedar o núcleo. Exemplos, como os mencionados acima, incluem os revestimentos de um  
10 comprimido, pílula, granulado ou comprimido gelatinoso revestido. O revestimento pode incluir ingredientes tais como um material opacificador, por exemplo, sulfato de cálcio, um antioxidante, um colorante, um aromatizante e similar. O revestimento também pode incluir caracteres impressos ou gravados, tais como letras, números ou símbolos, que ficam visualmente  
15 aparentes e transportam informação útil para um atendente da saúde ou um paciente, tal como a quantidade do ingrediente ativo picoplatina na forma de dosagem. Pode haver também um segundo revestimento na superfície externa do primeiro revestimento. O segundo revestimento também é de preferência isento de sais metálicos redox-ativos.

20                   Por um material "substancialmente seco" significa uma substância sólida para a qual nenhuma água exógena foi adicionada e que tem uma percentagem em peso relativamente baixa de água encerra, tipicamente menos que cerca de 5% em peso, preferivelmente menos que cerca de 1 a 3% de água, mais preferivelmente menos que cerca de 1% em peso de água. Um  
25 material substancialmente seco não precisa ser absolutamente anidro, no significado aqui atribuído, porém a quantidade de água residual presente no material é limitada. Por exemplo, lactose monoidratada, que inclui 5% em peso de água pode ser usada como um carboidrato na forma de dosagem.

Um "sal metálico redox-ativo" como o termo é aqui empregado refere-se a sais de metais que podem ingressar em reações redox com picoplatina incluindo sais de metais de transição como  $\text{Fe}^{+++}$ , porém excluem-se os sais dos metais do Grupo 1 e Grupo 2, ou seja metais alcalino terrosos como Na, K, Mg, Ca e similar.

Um "sal de metal de transição" conforme aqui empregado, refere-se a sais de metais de transição como titânio, ferro, cobre, zinco e similar. O termo não abrange os sais de alumínio ou silício. O termo inclui de modo específico, óxidos de metais de transição, tais como óxido de titânio e óxido de ferro. Reconhece-se que, a própria picoplatina não é, em geral entendida como sendo um sal de metal de transição, e, como o ingrediente farmacêuticamente ativo da forma de dosagem oral da invenção, a picoplatina não está excluída da forma de dosagem. Os termos "sal de metal de transição" e "sal metálico redox-ativo" conforme aqui empregado, exclui, de modo específico, a picoplatina e/ou impurezas de manufatura contendo Pt ou produtos da degradação derivados da picoplatina. "Substancialmente isento de um sal metálico redox-ativo" significa que, o revestimento e/ou o núcleo não contem uma proporção de um sal metálico redox-ativo, por exemplo, um sal de metal de transição que pode degradar a picoplatina, por exemplo, pode reduzir sua bioatividade.

Por "substancialmente isento" de um sal metálico redox-ativo ou sal de metal de transição significa que, o revestimento ou núcleo possui níveis de um ou mais desses sais que não, contribuem, significativamente, unicamente, ou em combinação, para a degradação da picoplatina, seja *in vitro*, por exemplo, na armazenagem, ou *in vivo*, por exemplo, após ingestão. Normalmente, tais quantidades não são mais que o total das quantidades de traço desses sais, que estão normalmente presentes em adjuvantes formulados ou preparados de modo a excluí-los totalmente.



Por um "pó" quer-se dizer um material na forma física ou um sólido que está dividido em partículas relativamente finas. Um pó pode ser um pó triturado. Um exemplo específico de um tipo de um pó é um pó micronizado, ou seja, um pó cujas partículas constituintes não têm mais do que cerca de 10 micra de diâmetro. Esses pós podem ser formulados por trituração dos pós mais grosseiros ou massas sólidas até a finura desejada. Um método preferido de formação de um pó micronizado é por pulverização. O material em pó que forma o núcleo de comprimido contém o particulado de picoplatina, um pó fino com menos de 10  $\mu$  de diâmetro médio de partícula, em combinação com, ou incorporado nos, pós mais grosseiros tais como carboidratos, que podem ser suficientemente finos para passar por um crivo de malha 20 ou malha 30, porém que não necessitam ser menores do que 10  $\mu$  de diâmetro médio de partícula.

Por um "particulado" no contexto da forma física da picoplatina sólida aqui revelada, quer-se dizer um pó muito fino em que o diâmetro médio de partícula da picoplatina é menor do que cerca de 10  $\mu$ , preferivelmente menor do que cerca de 7  $\mu$ , e preferivelmente em que pelo menos cerca de 90% das partículas individuais de picoplatina em uma amostra de picoplatina têm diâmetros individuais de partícula menores do que cerca de 5  $\mu$ . A natureza finamente particulada da picoplatina auxilia em sua dissolução rápida e completa no trato gastrointestinal do paciente. O particulado de picoplatina pode ser um material micronizado, um material microcristalino, um material liofilizado ou quaisquer combinações destes.

Um material "micronizado" é um pó em que a maioria das partículas compondo o pó tem um diâmetro de partícula de cerca de 10  $\mu$  ou menor. preferivelmente, o diâmetro médio da partícula é menor do que cerca de 7  $\mu$ . Diâmetros de partícula podem variar para até cerca de 1  $\mu$  ou menos. Um sólido micronizado pode ser cristalino ou amorfo.

Um material "microcristalino" é um particulado fino em que o sólido está na forma cristalina, sendo os cristalitos predominantemente de dimensões específicas. Um material microcristalino como é do conhecimento da técnica pode ser preparado por precipitação do material de um solvente, tal  
5 como por adição de um segundo material líquido em que o material é insolúvel.

Um material "liofilizado" é um sólido que foi obtido por uma etapa de liofilização de uma solução do material. Liofilização, como é do conhecimento, envolve a sublimação a vácuo de um solvente como a água e/ou solvente orgânico de uma solução congelada de material, de modo que  
10 uma vez a água e/ou o solvente orgânico sejam completamente removidos, permanece um material sólido finamente pulverizado.

Um pó "compactado" como o que pode formar o núcleo da forma de dosagem é um pó que foi submetido a uma pressão suficiente para comprimir o pó, removendo assim, o ar ou, opcionalmente um gás inerte dentre  
15 as partículas individuais do pó fazendo com que as partículas se fundam ou adiram umas às outras. As partículas aderem entre si com força suficiente para permitir pelo menos a quantidade limitada de manipulação necessária a aplicação subsequente do material de revestimento. Um aglutinante pode estar presente no pó a fim de ajudar na aderência das partículas entre si na  
20 formação do núcleo. Alternativamente, um carboidrato ou a carga podem agir como um aglutinante. Com a dissolução da forma de dosagem, por exemplo, no trato gastrointestinal de um paciente, as partículas dispersam-se e dissolvem-se.

Um pó "moldado" como o que pode formar o núcleo da forma de dosagem é um pó que foi aglutinado em uma massa coesa sem compressão,  
25 tal como por emprego de um aglutinante que se presta a ocasionar a aderência do pó. Uma "granulação" como a que pode formar o núcleo da forma de dosagem é um particulado de tamanho relativamente pequeno em que cada particulado pode ser coberto com o revestimento para dar uma série de

partículas granuladas, tais como formas de sachê.

Uma "carga" conforme aqui empregado, refere-se a uma composição sólida hidrossolúvel ou dispersável em água compreendendo um carboidrato. O núcleo da forma de dosagem oral pode incluir cerca de 40 a 80% em peso de uma carga. A carga presta-se a dispersar a picoplatina particulada, inibindo a formação de grumos das partículas de picoplatina de menos de 10 micra, estabilizando a picoplatina quimicamente, e auxiliando na dispersão ou dissolução da picoplatina em um meio aquoso. O volume do núcleo além da picoplatina, o lubrificante e o dispersante, caso haja algum é em geral, fornecido pela carga, embora ingredientes adicionais podem se apresentar no núcleo.

Um "carboidrato" conforme aqui empregado, inclui um derivado de açúcar monomérico, dimérico oligomérico ou polimérico tal como glicose, frutose, lactose, sacarose, ribose, celulose, celulosas modificadas (por exemplo, éteres de celulose, etc.) e similar. Uma molécula de carboidrato compreende, carbono, hidrogênio e oxigênio, em uma relação molar aproximada de 1:2:1. Contudo, as moléculas que se desviam desta fórmula, tal como desoxi-açúcares e seus oligômeros/polímeros, também estão incluídas no termo "carboidrato" conforme aqui empregado, contanto que, suficientes grupos hidroxila estejam presentes para conferir solubilidade em água ou capacidade de absorção em água com a substância. Um carboidrato também pode conter outros elementos, tais como enxofre (por exemplo, ácidos sulfônicos de açúcar), e fósforo (por exemplo, fosfatos de açúcar), sem se afastar dos princípios da invenção.

Por um carboidrato "substancialmente hidrossolúvel" significa que o carboidrato é suficientemente hidrossolúvel para permitir que ele se dissolva no meio aquoso do trato gastrointestinal (GI) em umas poucas horas, de preferência em uns poucos minutos. Um exemplo de um carboidrato

substancialmente hidrossolúvel é um monossacarídeo, por exemplo, glicose.

Por um "carboidrato substancialmente dispersável em água" significa um carboidrato que, embora ele possa não se dissolver completamente em água, é, não obstante de natureza suficientemente  
5 hidrofílica para ser livremente disperso em água.

Por um carboidrato "substancialmente absorvente em água" significa que o carboidrato, embora ele, em qualquer grau significativo não se dissolva completamente em água, ele, não obstante, absorve, adsorve a água em sua estrutura física. Por exemplo, a celulose, como a celulose  
10 microcristalina, não se dissolve em água, porém torna-se hidratada na presença de água, absorvendo várias vezes seu peso em água. esta absorção de água, por exemplo por celulose, pode auxiliar na dissolução da picoplatina; acredita-se que, esta absorção de água pelo carboidrato absorvente de água atua como adjutório na dissolução da picoplatina no trato gastrointestinal  
15 mantendo as moléculas de água dentro da proximidade física próxima à superfícies do particulado fino de picoplatina.

Pelo termo "celulose" significa um material de carboidrato polimérico composto em sua maioria de um polímero linear de unidades D-glicose ligadas a  $\beta$  (1-4). A celulose é tipicamente, de uma origem natural como  
20 polpa de madeira, algodão ou bactéria. A celulose pode ser moída ou triturada para criar um material finamente particulado. Alternativamente, a celulose microcristalina tal como comercializada sob a marca Avicel<sup>(R)</sup> pode ser usada. Por exemplo, Avicel<sup>(R)</sup> pode ser Avicel PH101<sup>(R)</sup>. Por celulose microcristalina significa uma celulose que foi submetida à hidrólise ácida parcial, que se presta  
25 a hidrolisar predominantemente as regiões amorfas de uma amostra de celulosa deixando os domínios mais cristalinos intatos. A celulose microcristalina toma a forma física de um pó fino.

O termo "celulose modificada" conforme aqui empregado, refere-

se a uma celulose quimicamente ou biologicamente modificada. Por exemplo, carboximetil celulose de sódio, ou seja, celulose que porta grupos carboximetil pendentes como sais de sódio, como ' ; e do conhecimento da técnica, é uma celulose modificada dentro do presente significado.

5 De modo similar, metil celulose, etil celulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, e metil hidroxipropil celulose são celulose modificadas dentro do significado aqui atribuído. Uma carboximetil celulose de sódio reticulada, também conhecida como "croscarmelose de sódio" é uma celulose modificada reticulada inserida no presente significado. Croscarmelose de sódio  
10 é um dispersante ou desintegrante no significado dos termos presentes.

Um "lubrificante" ou "deslizante" no presente significado é uma substância que se presta a revestir a superfície das partículas e a reduzir o atrito do movimento entre as partículas, tais como durante operações de manuseio do pó, por exemplo, quando formando o núcleo para o comprimido. A  
15 redução do atrito presta-se a reduzir a eletricidade estática acumulada e os grumos ou agregados de partícula, por exemplo, durante a trituração, manuseio do pó e processos de compressão, tipicamente usados para produzir a forma de dosagem oral da invenção.

Um "dispersante" ou "desintegrante" é uma substância que pode  
20 ser um componente da forma de dosagem da invenção que auxilia na dispersão do núcleo de comprimido co exposição a um meio aquoso, por exemplo, no trato gastrointestinal de um paciente. Acredita-se que os dispersantes ajam no sentido de aumentar a solvatação das superfícies das partículas de picoplatina sólidas no meio aquoso, reduzindo assim, a aderência  
25 partícula-partícula e os grumos enquanto auxilia na dissolução do sólido por meio de umectação superficial satisfatória. Exemplos de dispersante incluem croscarmelose de sódio e povidona. Povidona, também conhecida como poli(vinilpirrolidona) é um material polimérico que porta múltiplas unidades de

pirrolidona ao longo de uma cadeia poli(vinil) central.

O revestimento da forma de dosagem pode incluir um polímero, como uma celulose modificada. Materiais de celulose modificada preferidos incluem éteres de celulose, como hidroxipropil metil celulose. Uma formulação comercial adaptada para revestimento contendo hidroxipropil metil celulose é OPADRY<sup>(R)</sup>, comercializado por Colorcon, Inc. de 1936 West Point Pike, West Point, PA 19486.

O revestimento da forma de dosagem também pode incluir uma gelatina como gelatina mole ou uma gelatina dura. "Gelatina" como o termo é aqui empregado, é um material derivado de colágeno, com cerca de 98-99% de proteína por peso seco. A composição de aminoácido aproximada da gelatina é: glicina 21%, prolina 12%, hidroxiprolina 12%, glutamato 10%, alanina 9%, arginina 8%, aspartato 6%, lisina 4%, serina 4%, leucina 3%, valina 2%, fenilalanina 2%, treonina 2%, isoleucina 1%, hidroxilisina 1%, metionina e histidina <1% e tirosina < 0,5%.

O revestimento da forma de dosagem também pode incluir um açúcar, por exemplo, sacarose, como é do conhecimento da técnica. Ver por exemplo, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy* 21<sup>a</sup>. ed. 2006, Lippincott Williams and wilkins, ora incorporado por referencia em sua totalidade, capítulo 45, "Oral Solid Dosage Forms" por Edward M. Rudnic, Ph.D. e Joseph B. Schwartz, Ph.D.

O revestimento da forma de dosagem também pode incluir um polímero sintético, tal com álcool polvinílico (PVA) que pode ser preparado por hidrolise de acetato de polivinila como é do conhecimento da técnica. Um exemplo de PVA é Elvanol<sup>(R)</sup> um produto da DuPont, Inc.

A presente invenção propicia uma forma de dosagem oral para picoplatina em que a forma de dosagem é um comprimido revestido compreendendo um revestimento e um núcleo, compreendendo o núcleo um

pó substancialmente seco compreendendo cerca de 10 a 60% em peso de picoplatina, preferivelmente cerca de 15 a 40% em peso em que a picoplatina é um particulado inferior a cerca de 10  $\mu$  de diâmetro médio de partícula, cerca de 40 a 80% em peso de um carboidrato substancialmente hidrossolúvel, dispersável em água ou absorvente de água, e uma quantidade eficaz de até cerca de 5% em peso de um lubrificante, em que a forma de dosagem é substancialmente isenta de sais metálicos redox-ativos diferentes da própria picoplatina.

A forma de dosagem, que é adaptada para administração oral de picoplatina, inclui um revestimento que é formado de um material substancialmente hidrossolúvel. O revestimento é suficientemente hidrossolúvel a permitir que se dissolva no trato gastrointestinal do paciente, de modo que a formulação seja liberada para dissolução e absorção na corrente sangüínea do paciente por meio da mucosa do trato gastrointestinal. O revestimento não contém qualquer sal metálico redox-ativo, embora entenda-se que, ele pode conter picoplatina em quantidades de traço tais como os resultantes de contaminação do material de revestimento com o material de picoplatina do núcleo, tal como o que pode acontecer durante o processo de revestimento.

Qualquer material hidrossolúvel não tóxico de suficiente resistência física e capacidade formadora de filme que seja adequado para consumo humano pode ser empregado para formar o revestimento contanto que, seja compatível com a picoplatina e os outros ingredientes compondo o núcleo. O termo "compatível" inclui compatibilidade do material de revestimento com o material de núcleo durante a manufatura, durante armazenagem, e após a administração da forma de dosagem. O termo abrange compatibilidade química, ou seja, uma falta de degradação molecular da picoplatina ou qualquer outro ingredientes do núcleo realizada por um

componente do material de revestimento. O termo também abrange compatibilidade bioquímica, ou seja, uma falta de interferência dos componentes de revestimento, com os desejáveis atributos de dissolução rápida e completa da picoplatina após administração da forma de dosagem e da biodisponibilidade da picoplatina liberada da forma de dosagem após administração.

Por exemplo, o material de revestimento pode incluir gelatina, como gelatina dura ou uma gelatina mole, como é do conhecimento da técnica. "Gelatina" como termo é aqui empregado é um material derivado de colágeno, com cerca de 98-99% de proteína pro peso seco. A composição de aminoácido aproximada da gelatina é: glicina 21%, prolina 12%, hidroxiprolina 12%, glutamato 10%, alanina 9%, arginina 8%, aspartato 6%, lisina 4%, serina 4%, leucina 3%, valina 2%, fenilalanina 2%, treonina 2%, isoleucina 1%, hidroxilisina 1%, metionina e histidina <1% e tirosina < 0,5%. Gelatina dura e gelatina mole são diferentes em sua textura ou consistência, gelatina mole é mais maleável e similar a um gel, portanto, diferente da gelatina dura.

O material de revestimento pode incluir um açúcar, por exemplo, sacarose, que pode formar um revestimento duro, liso em torno do pó do núcleo de comprimido. Comprimidos revestidos de açúcar são do conhecimento da técnica, estando descritos em detalhes em Remington, *The Science and Practice of Pharmacy* 21<sup>a</sup>. ed. 2006, Lippincott Williams and Wilkins, ora incorporado por referencia em sua totalidade. Um revestimento de açúcar pode conter materiais adicionais, tais como plastificantes, antioxidantes, colorantes, aromatizantes e outros.

O material de revestimento pode incluir um polímero como celulose modificada que é um material preferido para revestimento do núcleo de comprimido. Por exemplo, celulose modificadas tais como hidroxipropil metil celulose, ou metil celulose ou hidroxipropil celulose podem ser



empregadas no revestimento do comprimido. Um exemplo de uma celulose modificada adequada par emprego no material de revestimento é OPADRY<sup>(R)</sup>, uma forma de hidroxipropil metil celulose manufaturada por Colorcon Inc. (www.colorcon.com) O revestimento também pode incluir um plastificante para o polímero, caso necessário. Um exemplo de um plastificante é polietilenoglicol. O revestimento pode incluir ainda um agente antiespumante, tal como Antifoam C Emulsion.

O revestimento do comprimido pode ser adaptado para atenuar a exposição da picoplatina contida a qualquer luz incidente que possa cair no comprimido. Devido à instabilidade conhecida da picoplatina à luz, mesmo na forma sólida, a atenuação da luz incidente presta-se a manter a pureza da picoplatina encerrada no comprimido. O revestimento pode atenuar a luz incidente até um grau significativo, preferivelmente em pelo menos cerca de 50%, a níveis de iluminação ambiente típica, ou pelo menos em cerca de 75%, ou pelo menos em cerca de 90%, ou pelo menos em cerca de 95%. Isto pode ser realizado por incorporação ao material de revestimento de um agente opacificante, não incluindo um sal metálico redox-ativo, por exemplo, uma substância refletora de luz como CaSO<sub>4</sub> finamente disperso. Um exemplo de um material de revestimento opacificador adequado é OPADRY<sup>(R)</sup> formulado a conter uma forma sólida dispersa de CaSO<sub>4</sub>. O agente opacificador presta-se a atenuar a luz incidente absorvendo ou refletindo a luz. Outros agentes opacificadores que não incluem sais de metal redox-ativos podem estar incluídos agentes tais como óxido de titânio e óxido de ferro são de modo específico, excluídos do uso como um agente opacificador no revestimento. O revestimento também pode incluir um colorante, contanto que, o colorante não contenha um sal metálico redox-ativo, que pode se prestar, tanto a reduzir a exposição da luz da picoplatina dentro do comprimido e a ajudar na identificação do comprimido para os técnicos da saúde e pacientes.

O núcleo da unidade de dosagem inclui um pó compreendendo picoplatina como um particulado de menos que cerca de 10  $\mu$  de diâmetro de partícula médio, um carboidrato e um lubrificante. Múltiplos tipos de carboidrato, lubrificante, podem se fazer presentes. Ingredientes adicionais também podem estar presentes no núcleo, tais como um dispersante, que pode prestar-se a dispersar as partículas o pó contendo picoplatina, no trato gastrointestinal do paciente. Outros ingredientes que podem se apresentar incluem estabilizantes tais como aglutinantes, antioxidantes, tampões, colorantes, ou outros medicamentos, incluindo outros fármacos anti-câncer.

Como mencionado acima, a picoplatina é um complexo de platina (II) tetracoordenado, e esses complexos são conhecidos por serem dotados de algumas instabilidades que a forma de dosagem unitária da invenção está adaptada a evitar ou minimizar. Por exemplo, complexos de platina (II) tetracoordenados conforme aqui empregado, são suscetíveis da adição de cloro molecular. O cloro molecular pode ser formado *in situ* quando cloreto (um halogeneto) e um reagente oxidante (como oxigênio molecular atmosférico) estejam presentes. Nesse caso, os cloretos são de preferência excluídos da formulação. Agentes de oxidação sólido que podem ser empregados, por exemplo, como microbiocidas, incluindo clorito e iodo povidona, são de preferência excluídos da formulação. Ainda, visto os compostos compreendendo frações que incluem =NH, -NH<sub>2</sub> e SH como aqueles encontrados em vários excipientes como dispersantes/desintegrantes, podem reagir com complexos de platina (II) tetracoordenados como picoplatina, seja *in situ* ou *in vivo* a forma de dosagem, de preferência, não inclui quaisquer desses compostos, por exemplo, como grupos funcionais de dispersante ou colorantes.

Devido à instabilidade da picoplatina na presença de sais metálicos redox-ativos tais como óxido de ferro e óxido de titânio, os sais metálicos redox-ativos estão excluídos da forma de dosagem oral. Por este

motivo, os sais metálicos redox-ativos não estão incluídos na forma de dosagem, seja no núcleo ou no revestimento, entendendo-se que, a própria picoplatina, embora possa ser visualizada como um sal metálico redox-ativo não está dentro desta exclusão. Particularmente, o revestimento não inclui um  
5 óxido metálico como óxido de titânio, como um agente opacificador, ao contrário utiliza outros materiais como sulfato de cálcio, que podem ser finamente dispersos para oferecer um revestimento reflexivo. Descobriu-se surpreendentemente, que, o óxido de titânio, por exemplo, quando incorporado a um material de revestimento conhecido tal como hidroxipropil metil celulose  
10 (por exemplo, OPADRY<sup>(R)</sup>), pode realizar a degradação da picoplatina a materiais tais como 2-picolina e tricloroamino platinado, como demonstrado nos Exemplos. Portanto, o material de revestimento da invenção não incorpora óxido de titânio. Para atenuação da luz, um componente inorgânico ou orgânico pode ser incluído no material de revestimento. Sulfato de cálcio na  
15 forma finamente triturada foi visto conferir opacidade ao revestimento, e não realiza a degradação da picoplatina. Colorantes adequados podem, de modo similar, ser usados para atenuação da luz, no revestimento de comprimido.

Embora a picoplatina sólida no comprimido possa ser apenas moderadamente suscetível à degradação na presença de grupos reativos  
20 funcionais, tais como grupos amina, devido a natureza relativamente não reativa dos materiais sólidos, durante processos tais como na composição da formulação, e particularmente, durante o processo de dissolução no estômago, a ausência de ingredientes reativos pode auxiliar na manutenção da pureza da picoplatina. No microambiente existente, quando material sólido, é  
25 primeiramente liberado ao ácido estomacal, altas concentrações locais dos ingredientes da forma de dosagem estão em proximidade física próxima às superfícies dos particulados de picoplatina em dissolução. Pode levar alguns minutos, se não um tempo maior, para esses pequenos particulados passarem

completamente em solução, e durante esse tempo os ingredientes da formulação diferentes de picoplatina, que, similarmente, estão se dissolvendo estão presentes na solução em altas concentrações locais adjacentes às partículas de picoplatina em dissolução. E, portanto vantajosa a ausência de

5 grupos funcionais picoplatina-reativos em substâncias que podem existir em concentrações localmente altas nesses microambientes do estômago.

A picoplatina que está encerrada no pó do núcleo é um particulado de um diâmetro médio de partícula inferior a cerca de 10  $\mu$ . O particulado de picoplatina pode ser um material micronizado, um material

10 microcristalino, um material liofilizado ou qualquer combinação destes. A picoplatina pode ser triturada ou micronizada por pulverização, ou por qualquer outro processo que possa fornecer pós micronizados de diâmetros médios de partícula adequadamente pequenos. Picoplatina micronizada devido à área

15 superficial favorável para a relação de massa resulta da presença de partícula finas, auxilia na dissolução rápida e completa de uma quantidade eficaz de picoplatina no trato gastrointestinal do paciente após administração da forma de dosagem. Picoplatina micronizada pode ser composta de picoplatina sólida cristalina ou amorfa.

O particulado de picoplatina também pode ser um sólido

20 micronizado, em que o pó é composto por cristais de dimensão física apropriadamente pequena, podendo formar-se materiais microcristalinos, como é do conhecimento da técnica, por precipitação de um sólido de uma solução por adição de um líquido em que o material é insolúvel, por exemplo, com alto cisalhamento ou agitação.

25 O particulado de picoplatina também pode ser um pó liofilizado, tal como o formado por liofilização de uma solução de picoplatina. O particulado de picoplatina também pode ser formado por qualquer combinação dos métodos supracitados formando particulados finos; por exemplo, um material

microcristalino pode ser micronizado tal como por pulverização, a fim de reduzir o tamanho da partícula ou um material que foi recuperado de uma solução aquosa por liofilização pode ser micronizado e assim por diante.

A mistura de picoplatina, o carboidrato, o lubrificante e quaisquer  
5 outros ingredientes que possam estar presentes também estão na forma de um pó, porém não tão fino como um pó do particulado de picoplatina. O pó pode ser uma mistura de particulados de picoplatina e partículas dos outros ingredientes, ou, de preferência, as partículas compondo o pó podem ter incorporado dentro de substancialmente, cada um deles uma série de  
10 particulados de picoplatina finos texturados, dispersos dentro de partículas dos outros componentes tais como o carboidrato. Prefere-se que a mistura seja uma mistura íntima, onde os particulados de picoplatina estejam estreitamente misturados com os ingredientes adicionais, da formulação, porque, quanto maior for a área superficial do componente partículas de picoplatina, e mais  
15 intimamente essas partículas de picoplatina estejam misturadas com o carboidrato e com os ingredientes opcionais, mais rapidamente e completamente a picoplatina irá dissolver-se ou dispersar-se após administração do comprimido ao paciente. A dissolução rápida e completa da picoplatina é, em geral, desejável em termos de fornecer um tratamento  
20 bastante eficaz ao paciente.

O pó do núcleo está em uma forma substancialmente seca; o teor de água dos ingredientes tais como carboidratos e dispersantes estão controlados para minimizar a % em peso da água na formulação. A água, sob determinadas condições, pode reagir com a picoplatina, resultando na  
25 decomposição. Portanto, o teor de água da forma de dosagem esta preferivelmente, limitado a menos do que 5% em peso, preferivelmente, menos que 1 a 3% em peso, e mais preferivelmente a menos que 1% em peso da composição. Entende-se que, determinados carboidratos, por exemplo,

lactose, podem existir na forma de um hidrato, tal como monohidrato contendo 5% em peso de água, esses hidratos podem ser empregados, porém água adicionada está, de preferência, excluída tanto quanto possível.

5 A picoplatina, que compõe pelo menos cerca de 10% em peso do núcleo, podendo compor cerca de 60% em peso do núcleo, é preferivelmente anidra e é manuseada sob condições durante os processos de formulação para manter seu estado seco. Esta secura pode ser mantida com emprego de controles de engenharia adequados, tais como operação sob uma atmosfera seca, inerte, como é do conhecimento da técnica.

10 A carga, que compreende cerca de 40 a 80% em peso do núcleo, compreende um carboidrato. Carboidratos adequados podem ser selecionados de um grupo consistindo de um monossacarídeo, um dissacarídeo, um álcool de açúcar, uma celulose, uma celulose modificada e misturas dos acima. Carboidratos são ou hidrossolúveis, dispersáveis em água, ou absorvedores de  
15 água, ou seja, as cargas, ou dissolvem-se completamente em água, dispersam-se livremente em água, ou são suficientemente hidrofílicas para absorver quantidades substanciais de água dentro de sua estrutura. Por exemplo, a frutose é hidrossolúvel, algumas hemiceluloses são dispersáveis em água, e a celulose é absorvedora de água. Mais de um carboidrato pode  
20 estar presente na forma de dosagem. O carboidrato total está preferivelmente presente a cerca de 40 a 80% em peso da formulação.

Um exemplo de um monossacarídeo é frutose. Outros exemplos incluem sem limitação, glicose, xilose, manose, galactose, ribose e similar. Exemplos de um dissacarídeo incluem lactose e sacarose.

25 Exemplos de alcoóis de açúcar incluem sorbitol, ribitol, manitol e xilitol. Um exemplo de uma hemicelulose é um derivado da madeira, hemicelulose solúvel em álcali.

Um exemplo de celulose é celulose microcristalina. Uma outra

celulose é uma celulose finamente triturada ou pulverizada, como uma polpa de celulose de madeira de grau superior que foi triturada até uma forma de pó.

Um exemplo de uma celulose modificada é carboximetil celulose de sódio. Outros exemplos incluem sem limitação metil celulose, etil celulose, 5 hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, e metil hidroxipropil celulose. Alguns exemplos de celulose modificada soam hidrossolúveis, enquanto outros são dispersáveis em água ou absorvedoras de água.

A formulação da invenção inclui um lubrificante em uma quantidade eficaz. Um lubrificante, por exemplo, o sal de um ácido graxo, mais 10 especificamente, estearato de magnésio, pode prestar-se como um auxiliar de processamento do manuseio no pó do núcleo, em partícula, sendo o pó de picoplatina inferior a 10  $\mu$ , que ajuda a evitar formação de grumos da partícula tal como durante operações de trituração. Pode estar presente também um lubrificante em até cerca de 5% em peso do núcleo.

15 Um dispersante prestando-se a intensificar a dispersão do núcleo de comprimido no meio aquoso, tal como no trato gastrointestinal de um paciente facilita a rápida dissolução. O dispersante auxiliar Ana dispersão das partículas, quando eles primeiramente encontram o meio aquoso, ajudando assim a conservar relação de a área superficial favorável para massa do pó de 20 picoplatina fino. Um exemplo de dispersão é carboximetil celulose de sódio reticulada, também conhecida como croscarmelose. Um outro exemplo é povidona, também conhecido como polividona, poli(vinilpirrolidona) ou PVP. A formulação pode compreender cerca de 5% a 10% em peso de poli(vinilpirrolidona) ou PVP. A formulação pode compreender cerca de 5 a 25 10% em peso do dispersante. Mais de um dispersante pode estar presente na forma de dosagem.

A forma de dosagem pode incluir outros ingredientes, porém não inclui sais metálicos redox-ativos, e, de preferência, não incluem oxidantes, ou

compostos compreendendo frações halo, =NH, -NH<sub>2</sub> ou -SH. Outros componentes, de preferência, carecendo desses grupos podem estar inclusos. Por exemplo, pode-se incluir oxidantes. sendo exemplos BHA ou BHT. Colorantes como corantes alimentícios, podem ser incluídos.

5                    Portanto, a relação de picoplatina para carga de carboidrato para dispersante (caso esteja presente) para lubrificante é de cerca de 1: 1,5-3,0:0,1-0,3:0,25-0,1. Em uma modalidade, a forma de dosagem compreende cerca de 200 mg do material de núcleo, compreendendo cerca de 50 mg da picoplatina micronizada, cerca de 116 mg de lactose, cerca de 20 mg de  
10 celulose microcristalina, cerca de 8 mg de croscarmelose de sódio, cerca de 4 mg de povidona e cerca de 2 mg de estearato de magnésio, como uma mistura compacta, coberta pelo revestimento. O revestimento pode ser opacificado por incorporação de CaSO<sub>4</sub> ao revestimento.

A invenção propicia ainda um processo para preparar uma forma  
15 de dosagem oral para picoplatina em que a forma de dosagem compreende um revestimento e um núcleo, compreendendo o núcleo um pó substancialmente seco compreendendo cerca de 20 a 55% em peso de picoplatina em que a picoplatina é um particulado inferior a menos que cerca de 10 µ de diâmetro médio da partícula, cerca de 40 a 80% em peso de uma carga compreendendo  
20 um carboidrato substancialmente hidrossolúvel, dispersável em água ou absorvente em água e uma quantidade eficaz de até cerca de 5% em peso de um lubrificante e em que a dosagem está isenta de sais metálicos redox-ativos; compreendendo o processo formar o núcleo de uma mistura pulverizada de particulado de picoplatina, o carboidrato e o lubrificante, e a seguir revestir o  
25 núcleo com um material de revestimento, de modo que seja obtido um revestimento protetor substancialmente e completamente, cobrindo completamente o núcleo.

Os materiais constituintes usados no processo da invenção são



como descritos acima para a forma de dosagem unitária da invenção. O processo da invenção compreende preparar o pó da formulação que é substancialmente seco. A seguir, o pó pode ser compactado ou comprimido em uma forma de comprimido adequado para aplicação do revestimento, a  
5 seguir revestir o núcleo compacto com um material de revestimento adequado para fornecer um comprimido ou comprimido gelatinoso revestido da invenção. Alternativamente, o pó pode ser moldado, por adição de um aglutinante, fornecendo o núcleo que é então revestido como acima. Ou, em outro caso o pó pode ser granulado, e a granulação revestida individualmente com o  
10 revestimento.

Como um exemplo não limitante de como o processo da invenção pode ser realizado, lactose, celulose microcristalina e um lubrificante tal como estearato de magnésio podem cada qual, ser triturados para passar por uma peneira de malha 20 ou malha 30 sendo em seguida combinados com o  
15 particulado de picoplatina de diâmetro médio de partícula inferior a  $10\ \mu$  em um granulador. A picoplatina e a lactose podem, opcionalmente, ser combinados juntos antes da adição de quaisquer outros ingredientes. O particulado de picoplatina pode ser preparado de antemão por um processo de pulverização ou por formação de microcristais ou por liofilização, ou por qualquer  
20 combinação desses processos que forneçam particulados das dimensões exigidas. Um dispersante, por exemplo, povidona, como na forma de um pó que passa por uma peneira de malha 20 ou malha 30, pode ser adicionado para a mistura no granulador. A mistura dos sólidos então pode ocorrer, como por uso de um granulador de alto cisalhamento, de modo a formar uma mistura  
25 dos materiais componentes. A mistura de picoplatina moderadamente hidrossolúvel (com uma solubilidade menor do que  $1\ \text{mg/mL}$ , ou cerca de  $0,1\%$  em água com o carboidrato hidrossolúvel, dispersável em água ou absorvedor de água, o lubrificante e, opcionalmente com o dispersante presta-se a

intensificar a dissolução rápida e substancialmente completa de uma quantidade eficaz de picoplatina no trato gastrointestinal do paciente. Embora as partículas dos vários materiais possam ser simplesmente misturadas juntas formando um pó, prefere-se misturá-los com suficiente cuidado de forma que os particulados de picoplatina sejam incorporados dentro ou na superfície dos particulados de carboidrato tipicamente maiores. Tanto quanto possível a presença de metais redox-ativos está excluída do processo de manufatura e do equipamento.

Seguinte aos processos de trituração e misturação, a formulação pode ser seca, por exemplo, espalhada em uma camada fina em uma bandeja, que é então mantida sob condições de secagem. Por exemplo, o pó na bandeja pode ser aquecido até uma temperatura moderada como cerca de 40 a 80°C, e mantido sob um vácuo parcial ou na presença de um agente de secagem, por exemplo,  $P_2O_5$ . A água residual pode ser controlada para que o teor de água fique menor do que 5% em peso, mais preferivelmente menos que 1 a 3% em peso, e ate mais preferivelmente menos que 12% em peso da mistura sólida.

Seguinte à secagem, ocorre à trituração adicional. O material grosseiro pode ser peneirado na peneira, caso desejado para remover qualquer partícula maior que possa estar presente. Por exemplo, uma parte predominante de uma amostra do pó misturado pode passar por uma peneira de malha 20. Preferivelmente, o grosso do pó pode passar por uma peneira de malha 30.

O pó pode ser mantido substancialmente seco pelo uso de técnicas de engenharia adequadas e controles, como armazenagem sob atmosfera controlada, interjeição de etapas de secagem adequadas ao processo para preparação, e armazenagem na ausência de umidade atmosférica. O pó também pode ser manuseado sob luz branda, de modo a minimizar a quantidade de decomposição fotolítica da picoplatina, que 'e bem

conhecida por ser instável à luz. O controle da luz incidente pode ser realizado por controles de engenharia adequados, como processamento do material em vasos opacos, transportando-o e secando-o sob cobertura ou no escuro, ou mediante emprego de luzes de segurança como as usadas no processamento fotográfico. E desejável minimizar a luz incidente na realização do processo inventivo. Além disso, o contato com os metais pode ocasionar a decomposição da picoplatina durante o processo, sendo, portanto, evitado.

Após a mistura final, secagem e etapas de peneiramento do processo o pó é compactado e revestido com o material de revestimento. A compactação do pó substancialmente seco que fará o núcleo de comprimido pode ser realizada usando qualquer método adequado do conhecimento da técnica. Por exemplo, a compactação da granulação a seco ou compressão direta pode ser empregada, em que ocorre a deformação irreversível do leito de pó em uma prensa de comprimido para formar um núcleo compactado adequado para o revestimento. O carboidrato, por exemplo, lactose pode ter propriedades coesas e assim, se prestar como um aglutinante, nesse caso, não são necessários aglutinantes adicionais, porém estes podem ser adicionados caso se deseje. A compactação se presta a comprimir a picoplatina finamente particulada com o carboidrato e o lubrificante, opcionalmente com um dispersante, em uma massa coesa, porém preferivelmente não uma massa completamente fundida. A compactação ou compressão adequadas são técnicas descritas em *The Science and Practice of Pharmacy* 21<sup>a</sup>. ed. 2006, Lippincott Williams and Wilkins, ora incorporado por referência em sua totalidade, capítulo 45, "Oral Solid Dosage Forms" por Edward M. Rudnic, Ph.D. e Joseph B. Schwartz, Ph.D.

Os núcleos compactados, ou alternativamente, moldados ou granulados, podem então ser revestidos com um agente de revestimento adequado, como é do conhecimento da técnica, que pode incluir gelatina, um

açúcar ou um polímero, por exemplo, uma celulose modificada como hidroxipropil metil celulose. Ver, por exemplo, Capítulo 46 de Remington, Coating of Pharmaceutical Dosage Forms por Stuart C. Porter, Ph.D, que está ora incorporado por referência em sua totalidade. Um material de revestimento preferido inclui uma celulose modificada, por exemplo, hidroxipropil metil celulose. O revestimento pode ser aplicado e seco por qualquer técnica adequada conhecida.

Como acima, o material de revestimento pode incluir um agente opacificador, tal como  $\text{CaSO}_4$ , um colorante, um antioxidante ou similar. A incorporação de um antioxidante como BHA, BHT ou um tocoferol ao material de revestimento pode ser usada para dar uma barreira à penetração do oxigênio, que é desejável para a exclusão ou redução da quantidade de oxigênio, que pode causar a degradação da picoplatina.

A forma de dosagem da invenção, ou a forma de dosagem preparada pelo método da invenção, pode ter cerca de  $\pm 10\%$  de disseminação na quantidade real de picoplatina contida em relação à composição nominal. Por exemplo, uma forma de dosagem com um peso nominal de 200 mg contendo um peso de 50 mg nominal de picoplatina, pode ter cerca de 45 a 55 mg de picoplatina conforme medido para aquela amostra individual. A forma de dosagem possui quantidades baixas e limitadas de várias impurezas, por exemplo, deve conter não mais que cerca de 1% de cada uma das possíveis impurezas residuais, por exemplo, da degradação ou manufatura da picoplatina, como tetraclore platinado de potássio, picolina, tricloropicolino platinado, ou tricloroamino platinado.

A invenção também proporciona um método de tratamento do câncer em um ser humano afetado com este, compreendendo a administração oral de uma forma de dosagem sólida ou líquida incluindo a forma de dosagem oral da invenção ou a forma de dosagem oral preparada pelo processo da

invenção, em uma dosagem total a uma frequência e durante um período de tempo adequado para dar um efeito benéfico ao ser humano. Outras formas de dosagem sólidas da invenção, de preferência, com revestimentos fármacos-compatíveis, incluem, pílulas, comprimidos, saches e similares. Tipicamente, as doses de picoplatina totais soa de cerca de 50 a 400 mg por administração e o fármaco é administrado ao mamífero a intervalos de cerca de diariamente por pelo menos dois dias, a intervalos de cada 6 semanas. A frequência pode ser metronômica, ou seja, formas de dosagem podem ser administradas, por exemplo, diariamente por vários dias, a seguir nenhuma forma de dosagem é administrada por vários dias, a seguir repete-se a seqüência múltiplas vezes. A administração de picoplatina pode ser realizada por terapia antiemética, como pelo emprego de um corticosteróide como dexametasona, um inibidor de 5-HT3, como palonosetron ou ondansetron, um tranqüilizante como lorazepam ou qualquer combinação dos mesmos.

A forma de dosagem está adaptada para administração oral e uma dose típica oral inclui uma serie de comprimidos, por exemplo, oito comprimidos contendo 50 mg de picoplatina podendo cada qual ser empregado para fornecer uma dose total de 400 mg ao paciente.

Sabe-se que, a picoplatina pode ser ativa contra tumores que possuem ou que desenvolveram resistência aos fármacos anti-câncer de organoplatina de primeira geração e de segunda geração tais como cisplatina oxaliplatina e carboplatina. Por exemplo, a forma de dosagem oral da invenção ou preparada pelo processo da invenção pode ser usada para tratar pacientes com malignidades não hematológicas, tais como pacientes com tumores malignos sólidos, naqueles pacientes cujos tumores sólidos são refratários a cisplatina oxaliplatina ou carboplatina. Tipos específicos de malignidades sólidas que podem ser tratados com a forma de dosagem oral da invenção, ou com a forma de dosagem oral preparada pelo processo da invenção, incluem

sem limitação a câncer de pulmão, incluindo câncer de pulmão de célula pequena, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer de cabeça e pescoço, câncer ovariano, câncer de próstata (por exemplo, HRPC), câncer colorretal, sarcomas, câncer de mama, tumores carcinóides e similar.

5                    Uma série de formas de dosagem oral da invenção ou preparada de acordo com o processo da invenção, podem ser oferecidas a um paciente como uma dosagem total única variando de cerca de 50 mg a 400 mg até cerca de 2000-3000 mg de picoplatina. A dosagem total pode ser dada na forma de um número adequado de formas de dosagem, ou seja, para uma dose de 200  
10                    mg de picoplatina, 4 formas de dosagem unitária contendo 50 mg cada uma de picoplatina pode ser administrada. Para uma dose maior, como 2000 mg, formas de dosagem unitária maiores contendo mais particulados de picoplatina podem ser empregados, por exemplo, dez comprimidos contendo cada um cerca de 200 mg de picoplatina.

15                    Alternativamente uma única forma de dosagem pode ser dada mais freqüentemente, por exemplo, diariamente. Prefere-se que, o número total de uma série de formas de dosagem para uma dada administração possa ser administrada em um curto intervalo de tempo, por exemplo, em um período de tempo de cerca de 5 minutos. Assim, caso uma dada administração inclua  
20                    um nominal de 200 mg de picoplatina, e formas nominais de dosagem contendo 50 mg cada de picoplatina todas as quatro cápsulas devem ser administrada ao paciente dentro de cerca de 5 minutos. Para níveis de dosagem de 50-400 mg de picoplatina total, presumindo uma área corporal do paciente média de  $1,7 \text{ m}^2$ , essas doses são iguais a cerca de 30 a 235  $\text{mg/m}^2$ ,  
25                    respectivamente, em que  $\text{m}^2$  refere-se a área superficial corporal do paciente, presumindo 100% de absorção. Caso as taxas de absorção sejam menores do que 100% doses orais podem ser aumentadas em correspondência.

Esta dosagem pode repetir-se como indicado pelo médico, a

dosagem pode repetir-se diariamente, semanalmente, cerca de cada duas semanas, cerca de cada três semanas, cerca de cada quatro semanas, cerca de cada cinco semanas, ou cerca de cada seis semanas como indicado pelo medico atendente.

5                   A forma de dosagem sólida da invenção está adaptada para administração oral a um humano, em que pelo menos cerca de 10% da picoplatina total contida na forma de dosagem é biodisponível ao humano seguinte ingestão da forma de dosagem. Ou, a forma de dosagem sólida da invenção está adaptada para administração oral a um humano, em que pelo  
10                   menos cerca de 20% ou pelo menos cerca de 30% ou pelo menos cerca de 40%%, ou pelo menos cerca de 50% da picoplatina total contida na forma de dosagem está biodisponível ao humano seguinte ingestão oral da forma de dosagem pelo paciente.

                  A picoplatina da invenção possui ate cerca de 40% de  
15                   biodisponibilidade, ou ate cerca de 50% de biodisponibilidade, seguinte a ingestão oral por um humano. Mais especificamente, a forma de dosagem oral de picoplatina da invenção possui cerca de 10 a 40% ou cerca de 20 a 40% ou cerca de 30% a 40% de biodisponibilidade em humanos seguinte ingestão oral. Alternativamente, a picoplatina da invenção possui cerca de 30-50% ou cerca  
20                   de 40-50% de biodisponibilidade em humanos seguinte a ingestão oral.

                  O método de tratamento da invenção pode compreender ainda, a administração de uma terapia antiemética ao paciente seja em cerca de 30 minutos antes de ou, substancialmente ao mesmo tempo com a administração dos comprimidos inventivos. A terapia antiemética pode incluir administração  
25                   de um corticosteróide ou um antagonista do receptor de 5-HT3 ou ambos. Por exemplo, o corticosteróide pode ser dexametasona. O antagonista do receptor de 5-HT3 pode ser palonosetron ou ondasetron. Agentes antieméticos adicionais podem ser administrados como um tranqüilizante, por exemplo,

lorazepam.

O método de tratamento da invenção pode incluir ainda administração de um medicamento adicional ou terapia de radiação com a forma de dosagem unitária ou uma serie de formas de dosagem da invenção ou preparadas pelo método da invenção. O medicamento adicional pode ser um medicamento anti-câncer, por exemplo, um medicamento anti-câncer adicional pode compreender, sem limitação, um taxano, um derivado de taxol, um inibidor do receptor de fator do crescimento, por exemplo, um anticorpo anti-EGFR, um inibidor de Her2, um derivado de alcalóide de Vinca, um segundo composto organoplatina, um análogo de nucleotídeo (por exemplo, 5-FU), um agente de mostarda, um agente de alquilação ou similar. Alternativamente, o medicamento adicional pode ser selecionado para tratamento de uma complicação do câncer, tal como infecção, ou a propiciar alívio a um paciente de um sintoma do câncer, tal como febre.

A invenção propicia ainda, um kit compreendendo uma embalagem contendo uma quantidade suficiente de formas de dosagem da invenção ou preparadas de acordo com o método da invenção para fornecer no decurso de um tratamento. Um kit pode incluir ainda materiais de instrução, como instruções acerca da dose ou frequência de administração. Por exemplo, um kit pode compreender doses diárias suficientes para um período prolongado, como uma semana, ou podem compreender múltiplas formas de dosagem para uma única administração quando a dose deve repetir-se com menos frequência.

Alguns exemplos são dados abaixo de modo a auxiliar no entendimento das modalidades da presente invenção, contudo estes não devem ser considerados como limitantes da presente invenção, descritos nas reivindicações.



**EXEMPLOS****EXEMPLO 1****FORMAÇÃO DE IMPUREZAS DE PICOPLATINA EM SOLUÇÃO INCLUINDO Ti O<sub>2</sub> VS.****CASO<sub>4</sub>**

Soluções de picoplatina foram misturadas com soluções de Ti O<sub>2</sub> OPADRY límpido (sem TiO<sub>2</sub>) e OPADRY de revestimento padrão contendo TiO<sub>2</sub> ou CaSO<sub>4</sub>. Após repouso as soluções foram analisadas por HPLC para decomposição da picoplatina de produtos 2-picolina e tricloroamino platinado (TCAP). Os resultados demonstram-se na Tabela 1.

**TABELA 1**

	2-Picolina %	TCAP %
Controle	0,02	0,07
Ti O <sub>2</sub>	0,06	0,15
OPADRY (límpido)	0,02	0,09
OPADRY Ti O <sub>2</sub>	0,24	0,83
OPADRY CaSO <sub>4</sub>	0,02	0,08

O revestimento OPADRY de CaSO<sub>4</sub> demonstrou não ocasionar a degradação na picoplatina observada para TiO<sub>2</sub> ou para o produto OPADRY TiO<sub>2</sub>.

**EXEMPLO 2****EFEITO DA CONCENTRAÇÃO DE Fe<sup>++</sup> NA FORMAÇÃO DE TCAP DE PICOPLATINA COMO****UMA FUNÇÃO DO TEMPO**

A solução de FeSO<sub>4</sub> foram produzidas e adicionadas para as soluções de picoplatina em água fornecendo concentrações finais de Fe<sup>++</sup> como se demonstra. No tempo indicado, percentagens TCAP como conversão em % de picoplatina foram determinadas por HPLC, mostradas na Tabela 2.

**TABELA 2**

<b>Fe<sup>++</sup> (ppm)</b>	<b>100</b>	<b>20</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>0,4</b>	<b>0,2</b>
<b>Fe<sup>++</sup> (mM)</b>	1,79	0,36	0,089	0,036	0,0071	0,0036
0 hora	0,06	0,08	0,09	0,00	0,01	0,01
4,5 horas				0,13	0,02	0,00
8 horas	0,80	0,79	0,60			
15 horas				0,24	0,09	0,03
1 semana	2,57	2,38	0,63	0,30	0,13	0,04

Todas as publicações, patentes e pedidos de patente estão ora incorporados por referência. Embora no relatório precedente esta invenção tenha sido descrita com relação a suas modalidades preferidas, e que muitos  
5 detalhes foram descritos com finalidade de ilustração, tornar-se-ão evidente aos versados na técnica que a invenção é suscetível de modalidades adicionais e que alguns detalhes aqui descritos podem variar consideravelmente, sem se afastar dos princípios básicos da invenção.

### REIVINDICAÇÕES

1. FORMA DE DOSAGEM ORAL PARA PICOPLATINA, caracterizada pelo fato de que compreende um núcleo sólido compreendendo cerca de 10 a 60% em peso de picoplatina particulada em que a picoplatina é um particulado com um diâmetro médio de partícula inferior a cerca de 10  $\mu$ , cerca de 40 a 80% em peso de uma carga compreendendo um carboidrato substancialmente hidrossolúvel, dispersável em água ou absorvente em água e uma quantidade eficaz de até cerca de 5% em peso de um lubrificante, e um revestimento contínuo sobre a superfície externa do núcleo, em que o núcleo e o revestimento são substancialmente isentos de um sal metálico ativado por oxirredução.

2. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o núcleo é formado por compressão de um pó com o particulado de picoplatina substancialmente disperso e homogeneamente produzindo um comprimido.

3. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o núcleo é formado por moldagem de um pó, com o particulado de picoplatina disperso substancialmente e homogeneamente produzindo uma pílula.

4. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com uma das reivindicações 2 ou 3, caracterizada pelo fato de que o pó é formado a partir de granulados, por peneiração ou trituração.

5. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o núcleo é um granulado formado por granulação de uma mistura de picoplatina, carga, lubrificante e, opcionalmente um agente dispersante.

6. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que a picoplatina é

substancialmente dispersa homogeneamente por todo o granulado.

7. SÉRIE DE GRANULADOS REVESTIDOS, conforme descrita em uma das reivindicações 5 ou 6, caracterizada pelo fato de que são encerrados em uma cápsula.

5 8. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com uma das reivindicações 1, 2, 3, 5 ou 6, caracterizada pelo fato de que o revestimento compreende gelatina dura ou gelatina mole.

9. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com uma das reivindicações 1, 2, 3, 5 ou 6, caracterizada pelo fato de que o revestimento  
10 compreende um açúcar, de preferência sacarose.

10. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com uma das reivindicações 1, 2, 3, 5 ou 6, caracterizada pelo fato de que o revestimento compreende um polímero formador de filme.

11. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com a  
15 reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o polímero compreende hidroxipropil metil celulose, metil celulose, hidroxipropilcelulose, poliacrilatos, polimetacrilatos ou álcool polivinílico.

12. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com uma das reivindicações 1, 2, 3, 5, ou 6, caracterizada pelo fato de que o revestimento  
20 compreende hidroxipropil metil celulose contendo sulfato de cálcio disperso em seu interior.

13. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o revestimento compreende um plastificante.

25 14. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que o plastificante é polietileno glicol.

15. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com a

reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o revestimento compreende um agente antiespumante.

16. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o revestimento compreende sulfato de cálcio como um sólido ali disperso.

17. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com uma das reivindicações 1, 2, 3, 5, ou 6, caracterizada pelo fato de que a carga compreende cerca de 60 a 80% em peso do núcleo.

18. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com uma das reivindicações 1, 2, 3, 5 ou 6, caracterizada pelo fato de que o carboidrato compreende um monossacarídeo, um dissacarídeo, um álcool de açúcar, uma celulose, uma celulose modificada ou uma mistura destes.

19. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de que o carboidrato compreende lactose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose microcristalina ou uma mistura destes.

20. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com uma das reivindicações 1, 2, 3, 5 ou 6, caracterizada pelo fato de que o lubrificante compreende um sal de metal alcalino terroso ou um ácido graxo.

21. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que o sal de metal alcalino terroso de um ácido graxo é estearato de magnésio.

22. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com uma das reivindicações 1, 2, 3, 5 ou 6, caracterizada pelo fato de que o núcleo compreende ainda cerca de 5 a 10% em peso de um dispersante.

23. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo fato de que o dispersante compreende croscarmelose de sódio ou polivinilpirrolidona.

24. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de que a celulose modificada compreende um éter de celulose.

25. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com a  
5 reivindicação 24, caracterizada pelo fato de que o éter de celulose é metil celulose, etil celulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose ou metil hidroxipropilcelulose ou uma combinação destes.

26. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com a  
10 reivindicação 18, caracterizada pelo fato de que o carboidrato compreende uma forma finamente particulada de celulose.

27. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com a reivindicação 26, caracterizada pelo fato de que a forma finamente particulada de celulose é celulose microcristalina.

28. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com uma das  
15 reivindicações 1, 2, 3, 5 ou 6, caracterizada pelo fato de que a picoplatina particulada é micronizada, microcristalina, liofilizada ou qualquer combinação destes.

29. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com a  
20 reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que a picoplatina particulada tem um diâmetro médio de partícula menor que cerca de 7  $\mu$ .

30. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com a reivindicação 29, caracterizada pelo fato de que cerca de 90% das partículas de picoplatina possuem diâmetros de partícula inferiores a cerca de 5  $\mu$ .

31. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com a  
25 reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que a picoplatina particulada tem sido micronizada por pulverização.

32. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com uma das reivindicações 1, 2, 3, 5 ou 6, caracterizada pelo fato de que o revestimento é

um primeiro revestimento, compreendendo ainda um segundo revestimento, em que o segundo revestimento é substancialmente e continuamente disposto na superfície externa do primeiro revestimento.

33. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com uma das reivindicações 1, 2, 3, 5 ou 6, caracterizada pelo fato de que a relação de picoplatina : carboidrato : agente dispersante (se presente) : lubrificante é 1: 1,5-3,0 : 0,1-0,3 : 0,25-0,1.

34. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com uma das reivindicações 1, 2, 3, 5 ou 6, caracterizada pelo fato de que o sal metálico redox-ativo compreende  $\text{TiO}_2$ .

35. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com uma das reivindicações 1, 2, 3, 5, ou 6, caracterizada pelo fato de que o sal metálico redox-ativo compreende  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ .

36. PROCESSO PARA PREPARAR UMA FORMA DE DOSAGEM ORAL PARA PICOPLATINA, caracterizado pelo fato de que compreende: formar um núcleo sólido compreendendo cerca de 10 a 60% em peso de picoplatina, em que a picoplatina é um particulado de menos que cerca de 10  $\mu$  de diâmetro médio de partícula, cerca de 40 a 80% em peso de uma carga compreendendo um carboidrato substancialmente hidrossolúvel, dispersável em água ou absorvente em água, numa quantidade eficaz de até cerca de 5% em peso de lubrificante, e, opcionalmente, cerca de 5 a 10% em peso de um dispersante; e aplicação de um revestimento contínuo na superfície externa do núcleo, em que o núcleo e o revestimento estão isentos de um sal metálico redox-ativo.

37. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que a etapa de formação do núcleo, compreende:

a) formar a picoplatina particulada, a carga, o lubrificante e opcionalmente, o dispersante em um granulado, em que a picoplatina

particulada é substancialmente dispersa homogeneamente pelo granulado,

b) reduzir o granulado em um pó, em que a picoplatina particulada é substancialmente dispersa homogeneamente e,

c) compactar o pó em um núcleo de comprimido ou moldar o pó em um núcleo de pílula.

38. PROCESSO, de acordo com uma das reivindicações 36 ou 37, caracterizado pelo fato de que a picoplatina particulada é micronizada, microcristalina, liofilizada ou qualquer combinação destes.

39. PROCESSO, de acordo com uma das reivindicações 36 ou 37, caracterizado pelo fato de que a picoplatina particulada é de diâmetro médio de partícula de cerca de 1 a 7  $\mu$ .

40. PROCESSO, de acordo com uma das reivindicações 36 ou 37, caracterizado pelo fato de que cerca de 90% das partículas de picoplatina tem diâmetro de partícula menor do que cerca de 5  $\mu$ .

41. PROCESSO, de acordo com uma das reivindicações 36 ou 37, caracterizado pelo fato de que a picoplatina particulada é substancialmente dispersa homogeneamente por todo o núcleo.

42. PROCESSO, de acordo com uma das reivindicações 36 ou 37, caracterizado pelo fato de que a picoplatina particulada é produzida por pulverização.

43. PROCESSO, de acordo com uma das reivindicações 36 ou 37, caracterizado pelo fato de que a carga compreende cerca de 60 a 80% em peso do núcleo.

44. PROCESSO, de acordo com uma das reivindicações 36 ou 37, caracterizado pelo fato de que o carboidrato compreende um monossacarídeo, um dissacarídeo, um álcool de açúcar, uma celulose, uma celulose modificada ou uma mistura destes.

45. PROCESSO, de acordo com uma das reivindicações 44,



caracterizado pelo fato de que o carboidrato compreende lactose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose microcristalina ou uma mistura destes.

46. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que a celulose modificada compreende um éter de celulose.

47. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo fato de que o éter de celulose compreende metil celulose, etil celulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose ou hidroxipropil metil celulose ou uma combinação destes.

48. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que a celulose compreende uma forma finamente particulada de celulose.

49. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 48, caracterizado pelo fato de que a forma finamente particulada de celulose compreende uma celulose microcristalina.

50. PROCESSO, de acordo com uma das reivindicações 36 ou 37, caracterizado pelo fato de que o lubrificante compreende um sal de metal alcalino terroso de um ácido graxo.

51. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que o sal de metal alcalino terroso de um ácido graxo é estearato de magnésio.

52. PROCESSO, de acordo com uma das reivindicações 36 ou 37, caracterizado pelo fato de que o núcleo compreende ainda cerca de 5 a 10% em peso de um dispersante.

53. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo fato de que o dispersante compreende croscarmelose de sódio ou polivinilpirrolidona.

54. FORMA DE DOSAGEM ORAL, caracterizada pelo fato de

que é preparada pelo processo conforme descrito nas reivindicações 36 ou 37.

55. FORMA DE DOSAGEM ORAL, de acordo com a reivindicação 54, caracterizada pelo fato de que compreende cerca de 50 a 200 mg de picoplatina particulada.

5 56. MÉTODO DE TRATAMENTO DO CÂNCER, em um paciente afetado com o mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma forma de dosagem oral ou uma série de formas de dosagem orais conforme descrita em uma das reivindicações 1, 2, 3, 5 ou 6, em uma dose total por administração, a uma frequência e durante um período  
10 de tempo adequado para fornecer um efeito benéfico ao paciente.

57. MÉTODO DE TRATAMENTO DO CÂNCER, caracterizado pelo fato de que compreende a administração a um paciente afetado com este, de uma quantidade eficaz de uma ou mais formas de dosagem oral preparadas pelo processo conforme descrito em uma das reivindicações 36 ou 37.

15 58. FORMA DE DOSAGEM ORAL PARA PICOPLATINA, caracterizada pelo fato de ser preparada por um processo que compreende:

(a) comprimir um pó formado de um granulado compreendendo cerca de 10 a 60% em peso de picoplatina, em que a picoplatina é um particulado de menos que cerca de 10  $\mu$  de diâmetro médio de partícula, cerca  
20 de 40 a 80% em peso de uma carga compreendendo um carboidrato substancialmente hidrossolúvel, dispersável em água ou absorvente em água, uma quantidade eficaz de até cerca de 5% em peso de lubrificante, e, opcionalmente um agente de dispersão para produzir um núcleo de comprimido e (b) revestir o núcleo de comprimido para dar um comprimido revestido com  
25 um revestimento hidrossolúvel ou dispersável em água sobre a superfície externa do mesmo, em que o núcleo e o revestimento são substancialmente isentos de sais metálicos redox-ativos.

59. FORMA DE DOSAGEM ORAL PARA PICOPLATINA,

caracterizada pelo fato de ser preparada por um processo que compreende:

(a) moldar um pó formado de um granulado compreendendo cerca de 10 a 60% em peso de picoplatina, em que a picoplatina é um particulado inferior a cerca de 10  $\mu$  de diâmetro médio de partícula, cerca de 40 a 80% em peso de uma carga compreendendo um carboidrato substancialmente hidrossolúvel, dispersável em água ou absorvente em água, uma quantidade eficaz de até cerca de 5% em peso de um lubrificante e, opcionalmente, um agente de dispersão para produzir um núcleo de pílula e (b) revestir o núcleo de pílula para dar uma pílula com um revestimento hidrossolúvel ou dispersável em água sobre a superfície externa da mesma, em que o núcleo e o revestimento são substancialmente isentos de sais metálicos redox-ativos.

60. FORMA DE DOSAGEM ORAL PARA PICOPLATINA, caracterizada pelo fato de ser preparada por um processo que compreende:

(a) comprimir um pó formado de um granulado compreendendo cerca de 10 a 60% em peso de picoplatina, em que a picoplatina é um particulado inferior a cerca de 10  $\mu$  de diâmetro médio de partícula, cerca de 40 a 80% em peso de uma carga compreendendo um carboidrato substancialmente hidrossolúvel, dispersável em água ou absorvente em água, uma quantidade eficaz de até cerca de 5% em peso de um lubrificante e, opcionalmente, um agente de dispersão para produzir um núcleo de comprimido e (b) revestir o núcleo de comprimido com gelatina produzindo um comprimido gelatinoso, em que o núcleo e a gelatina são substancialmente isentos de sais metálicos redox-ativos.

61. FORMA DE DOSAGEM ORAL PARA PICOPLATINA, caracterizada pelo fato de que compreende um núcleo sólido com cerca de 10 a 60% em peso de picoplatina particulada, em que a picoplatina é um particulado inferior a cerca de 10  $\mu$  de diâmetro médio de partícula, cerca de 40

a 80% em peso de uma carga compreendendo um carboidrato substancialmente hidrossolúvel, dispersável em água ou absorvente em água, e uma quantidade eficaz de até cerca de 5% em peso de um lubrificante; e um revestimento contínuo sobre a superfície externa do núcleo; em que o  
5 revestimento é substancialmente isento de dióxido de titânio.

62. FORMA DE DOSAGEM ORAL PARA PICOPLATINA, caracterizada pelo fato de que compreende um núcleo sólido com cerca de 10 a 60% em peso de picoplatina particulada, em que a picoplatina é um particulado inferior a cerca de 10  $\mu$  de diâmetro médio de partícula, cerca de 40  
10 a 80% em peso de uma carga compreendendo um carboidrato substancialmente hidrossolúvel, dispersável em água ou absorvente em água, e uma quantidade eficaz de até cerca de 5% em peso de um lubrificante; e um revestimento contínuo sobre a superfície externa do núcleo; em que o revestimento é substancialmente isento de  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ .

15 63. FORMA DE DOSAGEM ORAL PARA PICOPLATINA, caracterizada pelo fato de que compreende um núcleo sólido com cerca de 10 a 60% em peso de picoplatina particulada, em que a picoplatina é um particulado inferior a cerca de 10  $\mu$  de diâmetro médio de partícula, cerca de 40 a 80% em peso de uma carga compreendendo um carboidrato  
20 substancialmente hidrossolúvel, dispersável em água ou absorvente em água, e uma quantidade eficaz de até cerca de 5% em peso de um lubrificante; e um revestimento contínuo sobre a superfície externa do núcleo; em que o revestimento é substancialmente isento de dióxido de  $\text{Fe}^{++}$ .

25 64. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com uma das reivindicações 58 a 63, caracterizada pelo fato de que o revestimento compreende uma celulose plastificada ou celulose modificada.

65. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com uma das reivindicações 58 a 63, caracterizada pelo fato de que o revestimento

compreende um açúcar.

66. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com uma das reivindicações 58 a 63, caracterizada pelo fato de que o revestimento compreende uma gelatina.

5 67. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com uma das reivindicações 58 a 63, caracterizada pelo fato de que o revestimento contém uma quantidade opacificante de  $\text{CaSO}_4$ .

68. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com uma das reivindicações 58 a 63, caracterizada pelo fato de que compreende um  
10 segundo revestimento contínuo mais externo na superfície do revestimento.

RESUMO

**“FORMAS DE DOSAGEM ORAL PARA PICOPLATINA, SÉRIE DE  
GRANULADOS REVESTIDOS, PROCESSO PARA PREPARAR UMA  
FORMA DE DOSAGEM ORAL PARA PICOPLATINA E MÉTODOS DE  
TRATAMENTOS DO CÂNCER”**

5

A presente invenção trata de uma forma de dosagem oral para o fármaco anticâncer picoplatina compreendendo um núcleo e um revestimento, sendo que a forma de dosagem é isenta de sais metálicos redox-ativos. O núcleo do comprimido é um pó substancialmente seco compreendendo cerca de 10 a cerca de 60% em peso de picoplatina em que picoplatina é um particulado com diâmetro médio de partícula inferior a cerca de 10 micra, cerca de 40% a 80% em peso de uma carga compreendendo um carboidrato substancialmente hidrossolúvel, dispersável em água ou absorvente em água e uma quantidade eficaz de um lubrificante com até cerca de 5% em peso. A

15 forma de dosagem pode incluir ainda um dispersante.