

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **044464**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.08.29**

(21) Номер заявки  
**202090573**

(22) Дата подачи заявки  
**2018.09.26**

(51) Int. Cl. *A61K 9/26* (2006.01)  
*A61K 31/454* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

---

(54) **ТАБЛЕТКА ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ ПОЛИАДЕНОЗИН ДИФОСФАТ РИБОЗА  
ПОЛИМЕРАЗЫ (PARP)**

---

(31) **62/563,535**

(32) **2017.09.26**

(33) **US**

(43) **2020.09.07**

(86) **PCT/US2018/052979**

(87) **WO 2019/067634 2019.04.04**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ТЕСАРО, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Макгурк Саймон, Нараян Падма,  
Райлич Александар (US)**

(74) Представитель:  
**Нилова М.И. (RU)**

(56) WO-A1-2016028689  
WO-A1-2018122168  
WO-A1-2018108160

---

(57) Настоящее изобретение относится к таблетке для ингибирования полиаденозин дифосфат рибоза полимеразы (PARP), содержащей следующие компоненты в массовом процентном соотношении: (a) во внутригранулярной части: (i) 40-50% 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол 7-карбоксамид 4-метилбензолсульфоната гидрата (1:1:1); (ii) 9-11% первого разбавителя; (iii) 30-40% второго разбавителя; (iv) 1-3% связующего; (v) 0,1-2% разрыхляющего вещества; (vi) 2-4% скользящего вещества, или адсорбента, или абсорбента; и (vii) 0,1-2% смазывающего вещества; и (b) во внегранулярной части: (i) 0,1-2% разрыхляющего вещества; (ii) 0,1-2% скользящего вещества, или адсорбента, или абсорбента; и (iii) 0,1-2% смазывающего вещества.

**B1**

**044464**

**044464**

**B1**

### Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/563,535, поданной 26 сентября 2017 года, полное содержание которой включено в настоящее описание.

### Краткое описание изобретения

Нирапариб представляет собой перорально активный сильнодействующий ингибитор поли(АДФ-рибоза)-полимеразы, или PARP. Нирапариб и его фармацевтически приемлемые соли описаны в международной публикации WO 2007/113596 и европейском патенте EP 2007733 B1; международной публикации WO 2008/084261 и патенте США № 8,071,623; и в международной публикации WO 2009/087381 и патенте США № 8,436,185. Способы получения нирапариба и его фармацевтически приемлемых солей описаны в международных публикациях WO 2014/088983 и WO 2014/088984. Способы лечения рака при помощи нирапариба и его фармацевтически приемлемых солей описаны в предварительных патентных заявках США 62/356,461 и 62/402,427, а также в международной публикации WO 2018/005818. Содержание каждого из вышеупомянутых документов включено в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте.

PARP - это семейство белков, участвующих во многих функциях клетки, включая репарацию ДНК, экспрессию генов, контроль клеточного цикла, внутриклеточный перенос и энергетический обмен. Белки PARP играют ключевую роль в восстановлении одноцепочечных разрывов путем эксцизионной репарации оснований. Ингибиторы PARP проявляют активность в качестве монотерапии против опухолей с существующими дефектами репарации ДНК, такими как BRCA1 и BRCA2, и в качестве комбинированной терапии при введении совместно с противоопухолевыми агентами, которые вызывают повреждения ДНК.

Несмотря на некоторые достижения в лечении рака яичников, у большинства пациентов в конечном итоге возникает рецидив, и последующие ответы на дополнительное лечение часто имеют ограниченную продолжительность. Женщины с герминативными мутациями генов BRCA1 или BRCA2 имеют повышенный риск развития серозного рака яичников высокой степени злокачественности (HGSOC), и их опухоли, по-видимому, особенно чувствительны к лечению ингибитором PARP. Кроме того, опубликованные в научной литературе данные указывают на то, что пациенты с платиночувствительным HGSOC, у которых нет герминативных мутаций BRCA1 или BRCA2, также могут получить клиническую пользу от лечения ингибитором PARP.

По оценкам, от 5% до 10% женщин, у которых диагностирован рак молочной железы, или более 15000 женщин в год, имеют герминативные мутации генов BRCA1 или BRCA2. Развитие рака у этих женщин связано с дисфункцией ключевого пути восстановления ДНК, известного как гомологичная рекомбинация. Хотя раковые клетки могут поддерживать жизнеспособность, несмотря на нарушение пути гомологичной рекомбинации, но при этом они становятся особенно уязвимыми для химиотерапии, если нарушается альтернативный путь восстановления ДНК. Это явление известно как синтетическая летальность - ситуация, когда потеря любого одного пути восстановления совместима с жизнеспособностью клеток; но одновременная потеря обоих путей приводит к гибели раковых клеток. Поскольку ингибиторы PARP блокируют репарацию ДНК, для раковых клеток с мутацией BRCA ингибирование PARP приводит к синтетической летальности. По этой причине у пациентов с герминативными мутациями генов BRCA наблюдается заметное клиническое улучшение после лечения ингибитором PARP.

Неожиданно было обнаружено, что твердые дозированные лекарственные формы согласно настоящему изобретению обладают желаемыми свойствами и при хранении демонстрируют превосходные профили стабильности эффективности и распадаемости. Таким образом, такие дозированные лекарственные формы могут быть полезны для применения для лечения субъектов, имеющих такие заболевания, как рак. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения твердые дозированные лекарственные формы, описанные в настоящем документе, обеспечивают технологичность изготовления таблеток, включая снижение липкости активного фармацевтического ингредиента в процессе производства.

Один аспект настоящего изобретения относится к таблетке для ингибирования полиаденозин дифосфат рибоза полимеразы (PARP), содержащей следующие компоненты в массовом процентном соотношении:

- (a) во внутригранулярной части:
  - (i) 40-50% 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2Н-индазол 7-карбоксамид 4-метилбензолсульфоната гидрата (1:1:1);
  - (ii) 9-11% первого разбавителя;
  - (iii) 30-40% второго разбавителя;
  - (iv) 1-3% связующего;
  - (v) 0,1 -2% разрыхляющего вещества;
  - (vi) 2-4% скользящего вещества или адсорбента или абсорбента; и
  - (vii) 0,1-2% смазывающего вещества; и
- (b) во внегранулярной части:
  - (i) 0,1-2% разрыхляющего вещества;
  - (ii) 0,1-2% скользящего вещества или адсорбента или абсорбента; и
  - (iii) 0,1-2% смазывающего вещества.

В вариантах реализации настоящего изобретения указанный первый разбавитель представляет собой моногидрат лактозы.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный второй разбавитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное связующее представляет собой повидон.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное разрыхляющее вещество внутригранулярной части представляет собой кросповидон.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное скользящее вещество, адсорбент или абсорбент внутригранулярной части представляет собой диоксид кремния.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное смазывающее вещество внутригранулярной части представляет собой стеарат магния.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное разрыхляющее вещество внегранулярной части представляет собой кросповидон.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное скользящее вещество, адсорбент или абсорбент внегранулярной части представляет собой диоксид кремния.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное смазывающее вещество внегранулярной части представляет собой стеарат магния.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения (i) первый разбавитель внутригранулярной части представляет собой моногидрат лактозы; (ii) второй разбавитель внутригранулярной части представляет собой микрокристаллическую целлюлозу; (iii) связующее внутригранулярной части представляет собой повидон; (iv) разрыхляющее вещество внутригранулярной части представляет собой кросповидон; (v) скользящее вещество, адсорбент или абсорбент внутригранулярной части представляет собой диоксид кремния; (vi) смазывающее вещество внутригранулярной части представляет собой стеарат магния; (vii) разрыхляющее вещество внегранулярной части представляет собой кросповидон; (viii) скользящее вещество, адсорбент или абсорбент внегранулярной части представляет собой диоксид кремния; и (ix) смазывающее вещество внегранулярной части представляет собой стеарат магния.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетка дополнительно содержит пленочное покрытие.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения пленочное покрытие представляет собой Opadry II.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения количество 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2Н-индазол 7-карбоксамид 4-метилбензолсульфоната гидрата (1:1:1) в таблетке составляет 100 мг в расчете на свободное основание нирапариба.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения количество 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2Н-индазол 7-карбоксамид 4-метилбензолсульфоната гидрата (1:1:1) в таблетке составляет 200 мг в расчете на свободное основание нирапариба.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения количество 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2Н-индазол 7-карбоксамид 4-метилбензолсульфоната гидрата (1:1:1) в таблетке составляет 300 мг в расчете на свободное основание нирапариба.

Количественное определение примесей или продуктов деградации, образовавшихся в результате химических изменений активного вещества во время производства и/или хранения лекарственного продукта под воздействием света, температуры, влаги или в результате реакции со вспомогательным веществом, проводят с использованием доступных методов и оборудования, известных специалистам в данной области. Типичные методы включают хроматографические методы, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) (например, хиральная хроматография, ионообменная хроматография, ион-парная/аффинная хроматография, хроматография с обращенной фазой и эксклюзионная хроматография); газовая хроматография (ГХ) и тонкослойная хроматография (ТСХ). Например, подходящим методом может быть валидированный пригодный для оценки стабильности метод обращенно-фазовой градиентной ВЭЖХ с УФ-детектированием и с использованием метода внешнего стандарта. Масс-спектрометрию (МС) можно использовать отдельно или совместно с хроматографическими методами (например, ВЭЖХ-МС или ГХ-МС). Также можно применять спектрофотометрию (например, спектрофотометрию УФ/видимая часть спектра). Приведение уровней содержания примесей в лекарственном препарате и их контроль осуществляют в соответствии с требованиями принципов Q3В Международного совета по согласованию (ICH).

Другой аспект настоящего изобретения относится к таблетке для ингибирования полиаденозин дифосфат рибоза полимеразы (PARP), содержащей следующие компоненты в массовом процентном соотношении:

(с) во внутригранулярной части:

(i) 40-50% 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2Н-индазол 7-карбоксамид 4-метилбензолсульфоната гидрата (1:1:1);

(ii) 9-11% первого разбавителя, выбранного из моногидрата лактозы, безводной лактозы, маннита и

двухосновного фосфата кальция;

(iii) 30-40% второго разбавителя, выбранного из микрокристаллической целлюлозы, крахмала, полиэтиленоксида и гидроксипропилметилцеллюлозы;

(iv) 1-3% связующего, выбранного из повидона, гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы;

(v) 0,1-2% разрыхляющего вещества, выбранного из кросповидона и кроскармеллозы;

(vi) 2-4% скользящего вещества или адсорбента или абсорбента, выбранного из диоксида кремния, трехосновного фосфата кальция, силиката кальция, целлюлозы, силиката магния, трисиликата магния, крахмала, талька и их смесей; и

(vii) 0,1-2% стеарата магния; и

(d) во внегранулярной части:

(i) 0,1-2% разрыхляющего вещества, выбранного из кросповидона и кроскармеллозы;

(ii) 0,1-2% скользящего вещества или адсорбента или абсорбента, выбранного из диоксида кремния, трехосновного фосфата кальция, силиката кальция, целлюлозы, силиката магния, трисиликата магния, крахмала, талька и их смесей; и

(iii) 0,1-2% стеарата магния.

В вариантах реализации настоящего изобретения разрыхляющее вещество представляет собой кросповидон.

В вариантах реализации настоящего изобретения диоксид кремния представляет собой мезопористый диоксид кремния с порами среднего размера, предпочтительно Syloid FP-244.

В вариантах реализации настоящего изобретения первый разбавитель представляет собой моногидрат лактозы.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения второй разбавитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения связующее представляет собой повидон.

Включение при помощи ссылки

Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в настоящем описании, включены в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте в той же мере, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка были конкретно и индивидуально указаны как включенные в качестве ссылки.

#### Краткое описание графических материалов

Признаки настоящего изобретения подробно изложены в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание признаков и преимуществ настоящего изобретения можно получить при помощи следующего подробного описания, в котором приведены иллюстративные варианты реализации изобретения, в которых используются принципы настоящего изобретения, и прилагаемых фигур.

На фиг. 1 представлена схема иллюстративного способа получения таблетки нирапариба при помощи влажной грануляции.

На фиг. 2 представлена схема иллюстративного способа получения таблетки нирапариба при помощи влагоактивизированной сухой грануляции (MADG).

На фиг. 3 представлена схема иллюстративного способа получения таблетки нирапариба при помощи сухой грануляции.

На фиг. 4 представлен иллюстративный график Каплана-Мейера выживаемости без прогрессирования заболевания в когорте gBRCAmut на основе оценки IRC (популяция ITT, N=203).

На фиг. 4 представлен иллюстративный график Каплана-Мейера выживаемости без прогрессирования заболевания в когорте не-gBRCAmut на основе оценки IRC (популяция ITT, N=350).

На фиг. 6 представлены данные по стабильности для иллюстративного состава, представленного в виде таблетки нирапариба 100 мг, при хранении при температуре 25 °C/относительной влажности 60% (отн.вл.).

На фиг. 7 представлены данные по стабильности для иллюстративного состава, представленного в виде таблетки нирапариба 100 мг, при хранении при температуре 40 °C/относительной влажности 75%.

На фиг. 8 представлены данные по стабильности для иллюстративного состава, представленного в виде таблетки нирапариба 100 мг, при хранении при температуре 25 °C/относительной влажности 60%.

На фиг. 9 представлены данные по стабильности для иллюстративного состава, представленного в виде таблетки нирапариба 100 мг, при хранении при температуре 40 °C/относительной влажности 75%.

#### Подробное описание изобретения

Различные фармацевтические продукты в форме таблеток упакованы для перорального введения и предназначены для высвобождения фармацевтически активной композиции в организме человека. Фармацевтические таблетки для перорального введения обычно содержат определенное количество одной или более фармацевтически активных композиций совместно с одним или более инертными вспомогательными веществами.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения описанные в настоящем документе фармацевтические таблетки для перорального применения позволяют улучшить технологичность таб-

летки путем снижения липкости/адгезии активного фармацевтического ингредиента в процессе изготовления. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения осуществлению желаемые свойства описанных в настоящем документе фармацевтических таблеток для перорального введения улучшены, а именно те свойства, которые связаны с текучестью, пределом прочности на разрыв, твердостью, распадом и связыванием внутригранулярных и внегранулярных материалов. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения описанные в настоящем документе фармацевтические таблетки для перорального введения придают желательные свойства, улучшающие образование таблеток, конечной смеси которую использует для прессования в таблетки. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанные фармацевтические таблетки для перорального введения получают из гранул с желаемым гранулометрическим размером с обеспечением хорошей текучести, связывания таблетки и желательных профилей распадаемости таблетки. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанные фармацевтические таблетки для перорального введения имеют распределение компонентов внутригранулярной фазы и компонентов внегранулярной фазы, которое обеспечивает желательные профили распадаемости.

Композиции таблеток, описанные в настоящем документе, также можно применять для обеспечения улучшенных способов лечения рака. Например, композиции таблеток, описанные в настоящем документе, могут приводить к пониженной изменчивости ФК-параметров по сравнению с другими фармацевтическими дозированными лекарственными формами.

#### Определения

Термин "AUC" относится к площади под кривой время/концентрация в плазме крови после введения фармацевтической композиции.  $AUC_{0-\infty}$  обозначает площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 до бесконечности;  $AUC_{0-t}$  обозначает площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от времени 0 до времени t.

"Связующие" используются для скрепления компонентов в композиции, такой как таблетированная композиция. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения связующие используют для образования гранул. Примеры подходящих связующих включают, но не ограничиваются ими, следующие: дисахариды, такие как сахароза и лактоза; полисахариды и их производные, такие как крахмалы, микрокристаллическую целлюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу; сахарные спирты, такие как ксилит, сорбит или мальтит, желатин, поливинилпирролидон (поливидон или повидон), полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт и полиметакрилаты. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное связующее представляет собой жидкое связующее или связующее в виде раствора. Примеры жидких связующих включают, но не ограничиваются ими, воду, желатин, целлюлозу, производные целлюлозы, повидон, крахмал, сахарозу и полиэтиленгликоль. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанные желатин, целлюлоза, производные целлюлозы, повидон, крахмал, сахароза или полиэтиленгликоль могут быть растворены. Например, они могут быть растворены в воде. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное жидкое связующее представляет собой повидон (PVP). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное связующее представляет собой сухое связующее. Примеры подходящего сухого связующего включают, но не ограничиваются ими, целлюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, повидон, полиэтиленгликоль. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное сухое связующее представляет собой гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное жидкое связующее представляет собой расплавленное связующее, расплавленную жидкость используют в качестве связующего. При использовании расплавленных связующих может не быть необходимости в использовании водных или органических растворителей. Соответственно, стадия сушки может не потребоваться, что сокращает общее время обработки и снижает стоимость. Кроме того, при помощи этого неводного способа грануляции можно обрабатывать чувствительные к воде материалы. Расплавленные связующие могут включать гидрофильные полиэтиленгликоли (ПЭГ) и полочкамеры, а также гидрофобные жирные кислоты, жирные спирты, воски, гидрогенизированные растительные масла и глицериды.

Термин "концентрация в плазме крови" относится к концентрации соединений, описанных в настоящем документе, в плазме крови субъекта.

Термин "биоэквивалентный" обозначает отсутствие значительной разницы в скорости и степени, с которыми активный ингредиент или активный фрагмент в фармацевтических эквивалентах или фармацевтических альтернативах становятся доступными в месте действия лекарственного средства при введении в той же молярной дозе в аналогичных условиях в надлежащим образом разработанном исследовании. На практике два продукта считаются биоэквивалентными, если 90% доверительный интервал  $C_{max}$ , AUC или, необязательно,  $T_{max}$  находится в диапазоне от 80,00% до 125,00%.

Используемый в настоящем документе термин "насыпная плотность до уплотнения" относится к отношению массы неуплотненного образца порошка к его объему, включая вклад объема пустот между частицами. Насыпная плотность до уплотнения указывает на массу порошкового материала, которой можно заполнить единицу объема. Например, гранулы, содержащиеся в фармацевтической композиции, могут иметь насыпную плотность до уплотнения большую или равную  $0,5 \text{ г/см}^3$ .

Термин " $C_{\max}$ " относится к максимальной концентрации нирапариба в крови после введения фармацевтической композиции.

Термин "рак" включает как солидные опухоли, так и гематологические злокачественные новообразования. Рак включает, но не ограничивается ими, следующие: рак яичников, рак молочной железы, рак шейки матки, рак эндометрия, рак предстательной железы, рак яичка, рак поджелудочной железы, рак пищевода, рак головы и шеи, рак желудка, рак мочевого пузыря, рак легкого (например, аденокарцинома, НМРЛ и МРЛ), рак кости (например, остеосаркома), рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак щитовидной железы, рак головного мозга и центральной нервной системы, глиобластома, нейробластома, нейроэндокринный рак, рабдоидный рак, кератоакантома, эпидермоидная карцинома, семинома, меланома, саркома (например, липосаркома), рак мочевого пузыря, рак печени (например, гепатоцеллюлярная карцинома), рак почки (например, почечно-клеточная карцинома), миелоидные расстройства (например, ОМЛ, ХМЛ, миелодиспластический синдром и промиелоцитарный лейкоз) и лимфоидные расстройства (например, лейкоз, множественная миелома, лимфома мантийных клеток, ОЛЛ, ХЛЛ, В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, волосатоклеточная лимфома).

Термин "композиция", как в выражении "фармацевтическая композиция", предназначен для обозначения лекарственного продукта, содержащего нирапариб или его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, сольваты, полиморфы, стереоизомеры или их смеси и другой (другие) инертный (инертные) ингредиент (ингредиенты) (фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества). Такие фармацевтические композиции в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения могут быть синонимами терминов "состав" и "дозированная лекарственная форма". Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, гранулы, таблетки (однослойные таблетки, многослойные таблетки, мини-таблетки, биоадгезивные таблетки, каплеты, матричные таблетки, таблетка в таблетке, мукоадгезивные таблетки, таблетки с модифицированным высвобождением, таблетки, распадающиеся в полости рта, таблетки с пульсирующим высвобождением, таблетки с установленным временем высвобождения (таблетки с отсроченным высвобождением, таблетки с контролируемым высвобождением, таблетки с пролонгированным высвобождением и таблетки с замедленным высвобождением), капсулы (твердые и мягкие или наполненные жидкостью мягкие желатиновые капсулы), пилули, формованные пастилки, саше, порошки, микрокапсулы, мини-таблетки, таблетки в капсулах и микросферы, матричные композиции и тому подобное. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция относится к таблеткам. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция охватывает общую смесь композиций, предоставленных в настоящем документе, перед переработкой с получением конечной дозированной лекарственной формы. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция охватывает промежуточную смесь или композицию, содержащую нирапариб в составе с одним или более вспомогательными веществами для композиций, как описано в настоящем документе.

"Немедленное высвобождение" относится к лекарственной форме, которая высвобождает активный агент по существу немедленно после приведения в контакт с желудочными соками и обеспечивает по существу полное растворение в течение примерно 1 ч. Компоненты с немедленным высвобождением (IR) также могут называться компонентами с мгновенным высвобождением.

" $D_{50}$ " означает, что у 50% частиц значения находятся ниже определенного измерения, а у 50% частиц значения находятся выше определенного измерения.  $D_{50}$  может использоваться для описания различных параметров (объем, длина, количество, площадь и т. д.). При использовании в настоящем документе  $D_{50}$  означает объемно-взвешенный медианный диаметр, например, измеренный методом лазерного/светового рассеяния или его эквивалентом, при этом 50% частиц по объему имеют меньший диаметр, а 50% частиц по объему имеют больший диаметр. Объемно-взвешенный  $D_{50}$  также относится к процентному содержанию массы частицы при определенном размере. Например,  $D_{50}$  500 нм означает, что 50% частиц по массе имеют диаметр менее 500 нм, а 50% частиц по массе имеют диаметр более 500 нм. Размер частиц можно измерить обычными методами измерения размера частиц, хорошо известными специалистам в данной области. Такие методы включают, например, поточное фракционирование в седиментационном поле, фотонно-корреляционную спектроскопию, рассеяние света (например, с Microtrac UPA 150), лазерную дифракцию и центрифугирование на тарельчатой центрифуге. Для целей, связанных с композициями, составами и способами, описанными в настоящем документе, эффективный размер частиц представляет собой объемный медианный диаметр, определяемый при помощи инструментов и методов лазерного/светового рассеяния, например, Horiba LA-910 или Horiba LA-950. Аналогично, " $D_{90}$ " представляет собой объемно-взвешенный диаметр, где 90% частиц по объему имеют меньший диаметр, в то время как 10% по объему имеют больший диаметр, а " $D_{10}$ " представляет собой объемно-взвешенный диаметр, где 10% частиц по объему имеют меньший диаметр, в то время как 90% по объему имеют больший диаметр. Иногда полезно привести значение  $D_{50}$  после обработки ультразвуком в течение 1 мин или менее при мощности примерно 40 ватт при комнатной температуре (температура от 15°C до 30°C). При такой низкой мощности и за такой короткий период можно разрушить очень рыхлые агрегаты, которые обычно не оказывают отрицательного влияния на эффективность композиции у субъекта *in vivo*.

"Разбавители" увеличивают основную массу композиции для того, чтобы облегчить сжатие, или создают достаточную основную массу для однородной смеси для таблетированных составов. В настоящем документе термин "разбавитель" является синонимом термина "наполнитель". Такие соединения включают, например, лактозу, такую как моногидрат лактозы, крахмал, маннит, сорбит, декстрозу, микрокристаллическую целлюлозу, такую как Avicel®; двухосновный фосфат кальция, дикальцийфосфат дигидрат; трикальцийфосфат, фосфат кальция; безводную лактозу, высушенную распылением лактозу; прежелатинизированный крахмал, прессованный сахар, такой как Di-Pac® (Amstar); маннит, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлоза ацетат стеарат, разбавители на основе сахарозы, сахарную пудру; одноосновный сульфат кальция моногидрат, дигидрат сульфата кальция; тригидрат лактата кальция, декстраты; гидролизованные сухие вещества злаков, амилозу; порошкообразную целлюлозу, карбонат кальция; глицин, каолин; маннит, хлорид натрия; инозит, бентонит и тому подобное. Также можно применять комбинации одного или более разбавителей. В некоторых вариантах реализации указанный разбавитель представляет собой моногидрат лактозы. В некоторых вариантах реализации указанный разбавитель представляет собой безводную лактозу. В некоторых вариантах реализации указанный разбавитель представляет собой маннит. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный разбавитель представляет собой двухосновный фосфат кальция. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный разбавитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения один или более разбавителей влияют на ломкость указанной композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения один или более разбавителей оказывают способствуют пластичности указанной композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный первый разбавитель применяют для регулирования ломкости композиции, а второй разбавитель применяют для регулирования пластичности композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный первый разбавитель представляет собой моногидрат лактозы, безводную лактозу, маннит или двухосновный фосфат кальция. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный второй разбавитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, крахмал, полиэтиленоксид или гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ).

"Разрыхляющее вещество" расширяется и растворяется во влажном состоянии, вызывая разрушение твердой дозированной лекарственной формы или таблетки, например, в пищеварительном тракте, с высвобождением активных ингредиентов для абсорбции. Разрыхляющие вещества гарантируют, что, когда таблетка находится в контакте с водой, она быстро распадается на более мелкие фрагменты, что способствует растворению. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное разрыхляющее вещество представляет собой кросповидон или кроскармеллозу.

Используемые в настоящем документе термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относятся к достаточному количеству вводимого нирапариба, которое, как ожидается, должно в некоторой степени ослабить один или более симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению. Например, результатом введения нирапариба, описанного в настоящем документе, является уменьшение и/или ослабление признаков, симптомов или причин рака. Например, "эффективное количество" для терапевтического применения представляет собой количество нирапариба, включая состав, описанный в настоящем документе, требуемое для обеспечения уменьшения или ослабления симптомов заболевания без чрезмерных побочных эффектов. Термин "терапевтически эффективное количество" включает, например, профилактически эффективное количество. Следует понимать, что "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" в различных вариантах реализации настоящего изобретения варьируется от субъекта к субъекту и может зависеть от изменений метаболизма вводимого соединения, возраста, массы тела, общего состояния субъекта, состояния, подлежащего лечению, тяжести этого состояния и решения врача, назначающего лечение.

Термины "усилить" или "усиление" относятся к увеличению или пролонгированию активности или продолжительности желаемого эффекта нирапариба или к уменьшению любой неблагоприятной симптоматики, которая является следствием введения терапевтического агента. Таким образом, в отношении усиления эффекта нирапариба, описанного в настоящем документе, термин "усиление" относится к способности усиливать или продлевать, по эффективности или продолжительности, действие других терапевтических агентов, которые применяют в комбинации с нирапарибом, как описано в настоящем документе. Используемое в настоящем документе выражение "усиливающее эффективность количество" относится к количеству нирапариба или другого терапевтического агента, которое является достаточным для усиления эффекта другого терапевтического агента или нирапариба в желаемой системе. При применении у пациента, количества, эффективные для этого применения, будут зависеть от тяжести и течения заболевания, расстройства или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента и реакции на лекарственные средства, а также от мнения лечащего врача.

Термин "вспомогательное вещество" означает фармакологически неактивный компонент, такой как разбавитель, смазывающее вещество, поверхностно-активное вещество, носитель или тому подобное. Вспомогательные вещества, которые полезны при приготовлении фармацевтической композиции, обыч-

но безопасны, нетоксичны и приемлемы для фармацевтического применения у людей. Ссылка на вспомогательное вещество включает как одно такое вспомогательное вещество, так и более одного. Совместно обработанные вспомогательные вещества также входят в объем настоящего изобретения.

"Наполняющие агенты" или "наполнители" включают такие соединения, как лактоза, моногидрат лактозы, карбонат кальция, фосфат кальция, двухосновный фосфат кальция, сульфат кальция, микрокристаллическая целлюлоза, целлюлоза в порошке, декстроза, декстраты, декстран, крахмалы, прежелатинизированный крахмал, сахароза, ксилит, лактит, маннит, сорбит, хлорид натрия, полиэтиленгликоль и тому подобное.

"Ломкость" (англ. friability) обозначает способность дробиться, то есть способность твердого вещества измельчаться до более мелких кусочков. Ломкость в отношении определенных твердых дозированных лекарственных форм можно оценивать согласно: 1) Европейской Фармакопее: European Pharmacopoeia (Ph. Eur.): Supplement 6.6 (опубликовано в июне 2009, вступило в силу в январе 2010), Friability of Uncoated Tablets (ссылка 01/2010:20907); 2) Японской Фармакопее: Japanese Pharmacopoeia (JP): The JP General Information 26. Тест на ломкость таблеток (Tablet Friability Test) в том виде, в каком он опубликован в пятнадцатом издании JP (JP Fifteenth Edition (March 31, 2006, The Ministry of Health, Labour and Welfare Ministerial Notification No. 285), официально обновлен в бюллетенях, опубликованных MHLW 5 ноября 2008 года по адресу [http://www.std.pmda.go.jp/jpPUB/Data/ENG/jpdata/H201105\\_jp15\\_errata.pdf](http://www.std.pmda.go.jp/jpPUB/Data/ENG/jpdata/H201105_jp15_errata.pdf); или 3) Фармакопее США: 5.2.3 United States Pharmacopoeia (USP): <1216> Tablet Friability, включенный в USP 32, 1 мая 2009. Каждая из вышеупомянутых ссылок включена в настоящий документ посредством ссылки. Ломкость также можно определять по обновленным версиям приведенных выше ссылок, если они доступны.

Используемый в настоящем документе термин "грануляция" ("гранулирование") относится к процессу связывания частиц сухой порошковой композиции посредством агломерации с получением более крупных частиц, известных как гранулы, что позволяет получать фармацевтическую дозированную лекарственную форму, такую как таблетки. Грануляцию чаще всего делят на два типа: влажная грануляция, для которой требуется жидкость в процессе, и сухая грануляция, которая не требует жидкости. Для влажной грануляции используют гранулирующую жидкость (связующее вещество/растворитель) для облегчения агломерации путем образования влажной массы за счет адгезии, в то время как для сухой грануляции используется механическое сжатие, такое как ударное уплотнение, или уплотнение, такое как уплотнение при помощи роликового пресса, для облегчения агломерации. При уплотнении в валках ленты получают путем пропускания указанной смеси между роликами роликового пресса. Давление роликов и расстояние зазора (устанавливаемое между двумя роликами) являются ключевыми параметрами, которые влияют на толщину ленты. Толщина ленты важна при настройке конечного размера частиц при грануляции, так как это повлияет на эффективность измельчения лент. Толщину ленты можно измерять штангенциркулем на протяжении всего процесса. Одним из методов измерения толщины является получение прямоугольного образца ленты размером по крайней мере 1 дюйм (2,54 см), на стадии процесса уплотнения. Размеры (длина, ширина и толщина) измеряются с помощью штангенциркуля или другого устройства для точного измерения с точностью до одной десятой или сотой дюйма. Другим параметром, который можно измерить, является плотность ленты, которая рассчитывается путем деления массы образца ленты, на приблизительный объем (длина×ширина×толщина).

Термин "внутригранулярная фаза" относится к внутригранулярной фазе таблетки, которая содержит гранулы, которые приготовлены для таблетирования, и содержит компоненты или вспомогательные вещества в композиции до образования гранул. Термин "внегранулярная фаза" относится к внегранулярной фазе таблетки и содержит вспомогательные вещества или компоненты, которые добавляют к композиции после образования гранул и перед прессованием с получением таблетки.

"Смазочные вещества" и "скользящие вещества" представляют собой соединения, которые предотвращают, уменьшают или ингибируют адгезию или трение материалов. Вне связи с какой-либо теорией, скользящие вещества предотвращают, уменьшают или ингибируют адгезию порошков в смеси. Например, они могут предотвращать, уменьшать или ингибировать внутричастичное трение или могут предотвращать, уменьшать или ингибировать электростатический заряд порошка. Смазочные вещества могут предотвращать, уменьшать или препятствовать адгезии порошка к поверхностям, с которыми он контактирует. Хотя скользящие вещества и смазывающие вещества могут представлять собой любое соединение, которое обеспечивает желаемую функцию, типичные смазывающие вещества и скользящие вещества включают, например, стеариновую кислоту, стеарат магния, гидроксид кальция, тальк, стеарилфумарат натрия, углеводород, такой как минеральное масло, или гидрогенизированное растительное масло, такое как гидрогенизированное соевое масло (Sterotex®), высшие жирные кислоты и их соли щелочных и щелочноземельных металлов, таких как алюминий, кальций, магний, цинк, стеариновую кислоту, стеараты натрия, глицерин, тальк, воски, Stearowet®, борную кислоту, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, лейцин, полиэтиленгликоль (например, PEG-4000) или метоксиполиэтиленгликоль, такой как Carbowax™, олеат натрия, бензоат натрия, глицерилбегенат, полиэтиленгликоль, лаурилсульфат магния или натрия, коллоидный диоксид кремния, такой как Syloid™, Cab-O-Sil®, крахмал, такой как кукуруз-

ный крахмал, силиконовое масло, поверхностно-активное вещество и тому подобное. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения скользящее вещество представляет собой диоксид кремния. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное скользящее вещество представляет собой вспомогательное вещество на основе мезопористого диоксида кремния с порами среднего размера.

Используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, термины "пациент" или "субъект" относятся к любому организму, которому в соответствии с настоящим изобретением вводят соединение или соединения, описанные в настоящем документе, например, в экспериментальных, диагностических, профилактических и/или терапевтических целях. Обычные субъекты включают животных. Термин "животное" относится к любому представителю животного мира. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения термин "животное" относится к человеку на любой стадии развития. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения термин "животное" относится к животному, не являющемуся человеком, на любой стадии развития. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения животное, не являющееся человеком, представляет собой млекопитающее (например, грызун, мышь, крыса, кролик, обезьяна, собака, кошка, овца, крупный рогатый скот, примат и/или свинья). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения животные включают, но не ограничиваются ими, млекопитающих, птиц, рептилий, земноводных, рыб, насекомых и/или червей. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения животное может представлять собой трансгенное животное, генномодифицированное животное и/или клон. В вариантах реализации настоящего изобретения животные представляют собой млекопитающих, таких как мыши, крысы, кролики, приматы и люди; насекомые; черви; и т.п. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения субъект может страдать заболеванием, расстройством и/или состоянием (например, раку) и/или может быть подвержен им. Используемый в настоящем документе термин "популяция пациентов" или "популяция субъектов" относится к множеству пациентов или субъектов.

Термин "фармакодинамика" относится к факторам, которые определяют биологический ответ, наблюдаемый относительно концентрации лекарственного средства.

Термин "фармакокинетика" относится к факторам, которые определяют достижение и поддержание соответствующей концентрации лекарственного средства.

Термины "влагоактивизированная сухая грануляция" (MADG, англ. "moisture-activated dry granulation") или "влажная грануляция" относится к процессу грануляции, в котором используется жидкость, такая как вода, для активации связующего и иницирования агломерации. Этот процесс включает влажную агломерацию частиц порошка, что облегчается добавлением некоторого количества жидкости, такой как вода, и поглощение или распределение влаги. Адсорбция или распределение влаги включает добавление влагопоглощающего материала или адсорбента или абсорбента после агломерации для облегчения поглощения избыточной влаги. Примеры подходящих влагопоглощающих материалов или адсорбента или абсорбента включают, но не ограничиваются ими, микрокристаллическую целлюлозу или диоксид кремния. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанные адсорбент или абсорбент представляет собой вспомогательное вещество на основе мезопористого диоксида кремния с порами большого размера, бентонит, тальк, микрокристаллическую целлюлозу, древесный уголь, коллоидный диоксид кремния, карбонат магния или подобные вспомогательные вещества.

"Готовый к применению" относится к фармацевтическим композициям или медицинским продуктам, которые можно применять без необходимости дальнейшего изменения, модификации или оптимизации указанных композиции или продукта перед введением, например, путем разбавления, восстановления, стерилизации и т. д.

Термины "лента" и "толщина ленты" употребляются в контексте типа сухой грануляции, в которой используется уплотнение прокаткой или уплотнение при помощи роликового пресса. В некоторых вариантах реализации уплотнения прокаткой или уплотнения при помощи роликового пресса порошок подается самотеком или с помощью шнека через два ролика, вращающихся в противоположных направлениях, при этом частицы изменяют свое относительное расположение под давлением уплотнения, прикладываемого роликами, таким образом происходит уплотнение полученного материала. Материал, полученный уплотнением прокаткой или уплотнением при помощи роликового пресса, называется "лентой", при этом система подачи обеспечивает равномерный и непрерывный поток материала для формирования "ленты" с желаемой "толщиной ленты". Толщину ленты можно измерить любым из типичных методов, используемых в данной области.

"Стабильный" или "стабильность" в отношении распределения частиц по размерам означает, что распределение частиц по размерам, например,  $D_{50}$  или  $D_{90}$ , существенно не изменяется (более 50%) после определения начального времени (например, после измельчения или периода отверждения (от 1 до 3 недель)). Например, стабильные частицы нирапариба, описанные в настоящем документе, в твердой дозированной лекарственной форме для перорального применения не будут демонстрировать увеличения эффективного размера частиц более чем на 50% в течение 3, 6, 9, 12, 24 или 36 месяцев хранения при комнатной температуре (от 15°C до 25°C). "Стабильный" или "стабильность" в отношении деградациии нирапариба означает, что количество примесей или продуктов деградациии существенно не изменяется

(более 50%) после определения начального времени. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения лекарственные формы, описанные в настоящем документе, не будут давать примесей, образовавшихся в результате деградации нирапариба, в течение 3, 6, 9, 12, 24 или 36 месяцев хранения при комнатной температуре (от 15°C до 25°C) при отдельных уровнях более примерно 0,1 мас.% по сравнению с уровнями примесей в начальный момент времени.

Термин "хранение" в отношении композиции, в том числе в твердой дозированной лекарственной форме, означает хранение в упаковке любой системы или типа, предназначенной для фармацевтического применения - в изделии, которое содержит или предназначено для содержания лекарственного средства и находится или может находиться в непосредственном контакте с ним. В определенных условиях хранения контейнер должен обеспечивать указанной дозированной лекарственной форме адекватную защиту от факторов (например, температуры, света), которые могут вызвать ухудшение качества этой дозированной лекарственной формы в течение срока годности. Хранение можно осуществлять в блистере (например, многодозовом контейнере, состоящем из двух слоев, одному из которых придали форму для размещения отдельных доз), бутылке (например, в контейнере с более или менее выраженным горлышком и обычно плоским дном), однодозовом контейнере (например, в контейнере для единичных доз твердых, полутвердых или жидких препаратов), контурной упаковке (например, в многодозовом контейнере, состоящем из двух слоев, обычно снабженном перфорацией, пригодном для содержания однократных доз твердых или полутвердых препаратов), мешочке (например, в контейнере, образованном поверхностями из гибкого материала, с плоским дном или без него, закрытом снизу и по бокам; верхняя часть может быть закрыта путем плавления материала, в зависимости от предполагаемого применения) или в открытой чашке.

Термин "субъект" используется для обозначения животного, предпочтительно млекопитающего, включая человека и млекопитающего, не представляющего собой человека. Термины "пациент" и "субъект" могут быть использованы как взаимозаменяемые.

Используемый в настоящем документе термин "таблетка" относится к дозированной лекарственной форме, в которой частицы лекарственного вещества или фармацевтического агента, такого как нирапариб, и определенных вспомогательных веществ, таких как любой из вспомогательных веществ, описанных в настоящем документе, совместно прессуют, уплотняют или экструдировывают. Можно изготовить таблетки различных форм, включая круглые или удлиненные, такие как сплюснутые овоидные или цилиндрические формы. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанную таблетку изготавливают прямым прессованием при помощи подходящих штампов или форм. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанную таблетку изготавливают литьем под давлением или прессованием с использованием подходящих пресс-форм, установленных на компрессионном устройстве. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанную таблетку получают путем грануляции, такой как, но не ограничиваясь этим, грануляция в псевдооживленном слое или грануляция с высоким усилием сдвига или уплотнение при помощи роликового пресса с последующим прессованием. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанную таблетку получают путем экструзии пасты в форму или экструдата для дальнейшего разрезания на куски. В другом варианте реализации настоящего изобретения таблетка представляет собой твердую таблетку.

"Терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" представляет собой количество фармацевтического агента, требуемое для достижения фармакологического эффекта. Термин "терапевтически эффективное количество" включает, например, профилактически эффективное количество. "Эффективное количество" нирапариба представляет собой количество, необходимое для достижения желаемого фармакологического эффекта или терапевтического улучшения без чрезмерных побочных эффектов. Эффективное количество нирапариба выбирает специалист в данной области в зависимости от конкретного пациента и заболевания. Следует понимать, что "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" может варьироваться от субъекта к субъекту и может зависеть от изменений метаболизма нирапариба, возраста, массы тела, общего состояния субъекта, состояния, подлежащего лечению, тяжести этого состояния и решения врача, назначающего лечение. Используемый в настоящем документе термин "облегчение или уменьшение симптомов определенного заболевания, расстройства или состояния путем введения определенного соединения или фармацевтической композиции" относится к любому снижению тяжести, задержке начала, замедлению прогрессирования или сокращению продолжительности заболевания, постоянному или временному, длительному или кратковременному, которое соотносится или связано с введением указанного соединения или композиции.

Термин " $t_{max}$ " относится к времени в часах, когда достигается  $C_{max}$  после введения фармацевтической композиции.

Термины "лечить" или "лечение", используемые в данном документе, включают облегчение, уменьшение или ослабление заболевания или состояния, например, рака; симптомов, предотвращение дополнительных симптомов, улучшение или предотвращение основных метаболических причин симптомов, ингибирование указанного заболевания или состояния, например, остановка развития указанного заболевания или состояния, ослабление указанного заболевания или состояния, регрессия указанного заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного указанным заболеванием или состоянием, или

прекращение симптомов указанного заболевания или состояния профилактически и/или терапевтически.

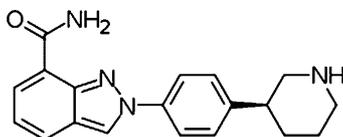
Другие объекты, признаки и преимущества способов и композиций, описанных в настоящем документе, станут очевидными из следующего подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры приведены только в качестве иллюстрации, хотя в них и приводятся определенные варианты реализации настоящего изобретения.

#### Лекарственные формы нирапариба

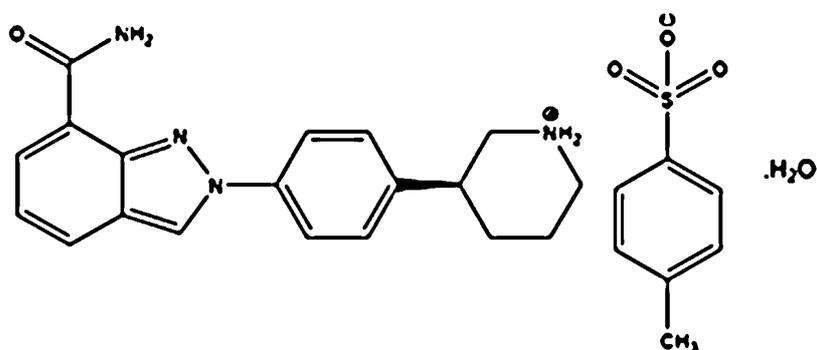
Авторы настоящего изобретения признают необходимость обеспечения улучшенных дозированных лекарственных форм нирапариба, имеющих требуемые профили дезинтеграции, фармакокинетические характеристики, свойства текучести и/или хорошую стабильность при хранении. Кроме того, такие улучшенные дозированные лекарственные формы могут быть полезны в способах лечения (например, в способах лечения рака).

Настоящее изобретение относится к способу получения твердой фармацевтической композиции для перорального введения, содержащей ингибитор поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP)-1 и -2, и ее применению для предотвращения и/или лечения заболеваний. Настоящее изобретение относится к твердым дозированным лекарственным формам, содержащим нирапариб и его фармацевтически приемлемые соли (например, нирапариба тозилата моногидрат), имеющим желательные фармакокинетические характеристики, проявляющим, например, благоприятные свойства при хранении и благоприятные свойства распадаемости.

Нирапариб имеет следующую структуру:



Нирапариб является перорально доступным селективным ингибитором поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) 1 и 2. Химическое название нирапариба тозилата моногидрата следующее: 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол 7-карбоксамид 4-метилбензолсульфоната гидрат (1:1:1); он имеет следующую химическую структуру:



Эмпирическая молекулярная формула нирапариба  $C_{26}H_{30}N_4O_5S$ , а его молекулярная масса составляет 510,61. Лекарственное вещество нирапариба тозилата моногидрат представляет собой негигроскопичное кристаллическое твердое вещество от белого до беловатого цвета. Растворимость нирапариба не зависит от pH ниже  $pK_a$ , равного 9,95, при этом растворимость свободного основания в воде составляет от 0,7 мг/мл до 1,1 мг/мл во всем физиологическом диапазоне pH.

Нирапариб является селективным ингибитором поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) 1 и 2, который избирательно убивает опухолевые клетки *in vitro* и в моделях ксенотрансплантата мыши. Ингибирование PARP приводит к непоправимым разрывам двойной цепи (DSB), использованию подверженного ошибкам пути восстановления ДНК, результирующей нестабильности генома и, в конечном итоге, гибели клеток. Кроме того, PARP, попавший в генетические очаги в результате подавления автоPARИлирования, может способствовать цитотоксичности.

Нирапариб, торговое наименование ZEJULA®, показан для поддержания или лечения взрослых пациентов с рецидивирующим эпителиальным раком яичника, раком маточной трубы или первичным раком брюшины после полного или частичного ответа на химиотерапию на основе платины. Каждая капсула ZEJULA содержит 100 мг нирапариба (в виде тозилата моногидрата). Твердые капсулы могут иметь белый корпус с черной надписью "100 мг" и фиолетовый колпачок с белой надписью "нирапариб". Текущая рекомендуемая доза ZEJULA в качестве монотерапии составляет три капсулы по 100 мг, принимаемые перорально один раз в день, что эквивалентно общей суточной дозе 300 мг.

Настоящее изобретение относится к композиции для перорального введения, содержащей нирапариб или его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная композиция для перорального введения содержит от примерно 20 мас.% до примерно

80 мас.% нирапариба для лечения расстройства или состояния, такого как рак; и фармацевтически приемлемый носитель, где указанный нирапариб распределен по всему фармацевтически приемлемому носителю. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная композиция для перорального введения содержит от примерно 20 мас.% до примерно 60 мас.% нирапариба для лечения расстройства или состояния, такого как рак; и фармацевтически приемлемый носитель, где указанный нирапариб распределен с существенной однородностью по всему фармацевтически приемлемому носителю. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная композиция для перорального введения содержит от примерно 35 мас.% до примерно 55 мас.% нирапариба для лечения расстройства или состояния, такого как рак; и фармацевтически приемлемый носитель, где указанный нирапариб распределен с существенной однородностью по всему фармацевтически приемлемому носителю.

В вариантах реализации настоящего изобретения указанная композиция для перорального введения представляет собой таблетку.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное расстройство или состояние представляет собой рак, например, рак яичников.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения нирапариб представляет собой фармацевтически приемлемую соль нирапариба. В некоторых вариантах реализации указанная фармацевтически приемлемая соль нирапариба представляет собой нирапариба тозилата моногидрат.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит от примерно 10 мг до примерно 2000 мг нирапариба тозилата моногидрата. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит от примерно 10 мг до примерно 1000 мг нирапариба тозилата моногидрата. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит от примерно 10 мг до примерно 525 мг нирапариба тозилата моногидрата. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит от примерно 425 мг до примерно 525 мг нирапариба тозилата моногидрата. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит от примерно 50 мг до примерно 300 мг нирапариба тозилата моногидрата. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит от примерно 50 мг до примерно 525 мг нирапариба тозилата моногидрата. Например, указанная фармацевтическая композиция может содержать от примерно 100 мг до примерно 200 мг нирапариба тозилата моногидрата. Например, указанная фармацевтическая композиция может содержать от примерно 125 мг до примерно 1750 мг нирапариба тозилата моногидрата.

Указанный состав может содержать один или более компонентов, включая нирапариб. Указанные компоненты можно объединять с получением гранул, которые затем прессуют с получением таблеток.

Нирапариб может присутствовать в указанной лекарственной форме в виде фармацевтически приемлемой соли. Например, указанный нирапариб может представлять собой нирапариба тозилата моногидрат.

Иллюстративные составы включают составы, описанные в настоящем документе.

В одном варианте реализации настоящего изобретения иллюстративный состав нирапариба содержит 478,0 мг нирапариба тозилата моногидрата, 203,5 мг моногидрата лактозы, 203,5 мг микрокристаллической целлюлозы, 40,0 мг кросповидона и 20,0 мг повидона для внутригранулярной фазы; и 40,0 мг кросповидона, 5,0 мг диоксида кремния и 10,0 мг стеарата магния для внегранулярной фазы. В одном варианте реализации настоящего изобретения иллюстративный состав нирапариба содержит 47,8 мас.% нирапариба тозилата моногидрата, 20,4 мас.% моногидрата лактозы, 20,4 мас.% микрокристаллической целлюлозы, 4,0 мас.% кросповидона и 2,0 мас.% повидона для внутригранулярной фазы; и 4,0 мас.% кросповидона, 0,5 мас.% диоксида кремния и 1,0 мас.% стеарата магния для внегранулярной фазы.

В одном варианте реализации настоящего изобретения иллюстративный состав нирапариба содержит 478,0 мг нирапариба тозилата моногидрата, 193,5 мг моногидрата лактозы, 193,5 мг микрокристаллической целлюлозы, 40,0 мг кроскармеллозы и 40,0 мг гидроксипропилцеллюлозы для внутригранулярной фазы; и 40,0 мг кроскармеллозы натрия, 5,0 мг диоксида кремния и 10,0 мг стеарата магния для внегранулярной фазы. В одном варианте реализации настоящего изобретения иллюстративный состав нирапариба содержит 47,8 мас.% нирапариба тозилата моногидрата, 19,4 мас.% моногидрата лактозы, 19,4 мас.% микрокристаллической целлюлозы, 4,0 мас.% кроскармеллозы и 4,0 мас.% гидроксипропилцеллюлозы для внутригранулярной фазы; и 4,0 мас.% кроскармеллозы натрия, 0,5 мас.% диоксида кремния и 1,0 мас.% стеарата магния для внегранулярной фазы.

В одном варианте реализации настоящего изобретения иллюстративный состав нирапариба содержит 478,0 мг нирапариба тозилата моногидрата, 178,5 мг моногидрата лактозы, 178,5 мг микрокристаллической целлюлозы, 40,0 мг кросповидона и 25,0 мг диоксида кремния для внутригранулярной фазы; и 40,0 мг кросповидона, 10,0 мг диоксида кремния и 10,0 мг стеарата магния для внегранулярной фазы. В одном варианте реализации настоящего изобретения иллюстративный состав нирапариба содержит 47,8 мас.% нирапариба тозилата моногидрата, 17,9 мас.% моногидрата лактозы, 17,9 мас.% микрокристаллической целлюлозы, 4,0 мас.% кросповидона, 4,0 мас.% повидона и 2,5 мас.% диоксида кремния для внутригранулярной фазы; и 4,0 мас.% кросповидона, 1,0 мас.% диоксида кремния и 1,0 мас.% стеарата магния для внегранулярной фазы.

В одном варианте реализации настоящего изобретения иллюстративный состав нирапариба содержит 478,0 мг нирапариба тозилата моногидрата, 201,0 мг микрокристаллической целлюлозы, 201,0 мг двухосновного фосфата кальция, 40,0 мг кросповидона, 20,0 мг повидона и 5,0 мг стеарата магния для внутригранулярной фазы; и 40,0 мг кросповидона, 5,0 мг диоксида кремния и 10,0 мг стеарата магния для внегранулярной фазы. В одном варианте реализации настоящего изобретения иллюстративный состав нирапариба содержит 47,8 мас.% нирапариба тозилата моногидрата, 20,1 мас.% микрокристаллической целлюлозы, 20,1 мас.% двухосновного фосфата кальция, 4,0 мас.% кросповидона, 2,0 мас.% повидона и 0,5 мас.% стеарата магния для внутригранулярной фазы; и 4,0 мас.% кросповидона, 0,5 мас.% диоксида кремния и 1,0 мас.% стеарата магния для внегранулярной фазы.

В одном варианте реализации настоящего изобретения иллюстративный состав нирапариба содержит 478,0 мг нирапариба тозилата моногидрата, 201,0 мг микрокристаллической целлюлозы, 201,0 мг маннита, 40,0 мг кроскармеллозы натрия, 20,0 мг гидроксипропилцеллюлозы и 5,0 мг стеарата магния для внутригранулярной фазы; и 40,0 мг кроскармеллозы натрия, 5,0 мг диоксида кремния и 10,0 мг стеарата магния для внегранулярной фазы. В одном варианте реализации настоящего изобретения иллюстративный состав нирапариба содержит 47,8 мас.% нирапариба тозилата моногидрата, 20,1 мас.% микрокристаллической целлюлозы, 20,1 мас.% маннита, 4,0 мас.% кроскармеллозы натрия, 2,0 мас.% гидроксипропилцеллюлозы и 0,5 мас.% стеарата магния для внутригранулярной фазы; и 4,0 мас.% кроскармеллозы натрия, 0,5 мас.% диоксида кремния и 1,0 мас.% стеарата магния для внегранулярной фазы.

В одном варианте реализации настоящего изобретения иллюстративный состав нирапариба содержит 478,0 мг нирапариба тозилата моногидрата, 201,0 мг микрокристаллической целлюлозы, 201,0 мг маннита, 40,0 мг кросповидона, 20,0 мг повидона и 5,0 мг стеарата магния для внутригранулярной фазы; и 40,0 мг кросповидона, 5,0 мг диоксида кремния и 10,0 мг стеарата магния для внегранулярной фазы. В одном варианте реализации настоящего изобретения иллюстративный состав нирапариба содержит 47,8 мас.% нирапариба тозилата моногидрата, 20,1 мас.% микрокристаллической целлюлозы, 20,1 мас.% маннита, 4,0 мас.% кросповидона, 2,0 мас.% повидона и 0,5 мас.% стеарата магния для внутригранулярной фазы; и 4,0 мас.% кросповидона, 0,5 мас.% диоксида кремния и 1,0 мас.% стеарата магния для внегранулярной фазы.

#### Таблетированные композиции, содержащие нирапариб

В настоящем документе описаны иллюстративные таблетированные композиции, включая иллюстративные вспомогательные вещества.

Варианты реализации настоящего изобретения относятся к таблетированной композиции, содержащей нирапариб в количестве, эффективном для ингибирования поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) при введении субъекту, нуждающемуся в этом, где указанная таблетка содержит внутригранулярную фазу и внегранулярную фазу, и в которой: (а) по меньшей мере один компонент указанной внутригранулярной фазы представляет собой разбавитель, связующее, разрыхляющее вещество, скользящее вещество или смазывающее вещество; и/или (б) по меньшей мере один компонент указанной внегранулярной фазы представляет собой разрыхляющее вещество, скользящее вещество или смазывающее вещество.

Другой аспект настоящего изобретения относится к таблетированной композиции, содержащей нирапариб в количестве, эффективном для ингибирования поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) при введении субъекту, нуждающемуся в этом, при этом указанная таблетка содержит внутригранулярную фазу и внегранулярную фазу.

В некоторых вариантах настоящего изобретения таблетированная композиция содержит нирапариб в количестве от примерно 50 до примерно 350 мг в расчете на свободное основание нирапариба, В некоторых вариантах настоящего изобретения таблетированная композиция содержит нирапариба тозилата моногидрат в количестве от примерно 100 до примерно 550 мг. В вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция содержит нирапариба тозилата моногидрат в количестве, составляющем примерно 40-50 % от массы указанной таблетированной композиции.

В вариантах реализации настоящего изобретения указанная внутригранулярная фаза содержит разбавитель (например, первый разбавитель) в количестве, составляющем примерно 7,5-15%, примерно 8-14% или примерно 9-11% от массы указанной таблетированной композиции. В вариантах реализации настоящего изобретения указанная внутригранулярная фаза содержит второй разбавитель в количестве, составляющем примерно 25-40%, примерно 30-40% или примерно 30-35% от массы указанной таблетированной композиции. В вариантах реализации настоящего изобретения указанная внутригранулярная фаза содержит связующее в количестве, составляющем примерно 1-3% от массы указанной таблетированной композиции. В вариантах реализации настоящего изобретения указанная внутригранулярная фаза содержит разрыхляющее вещество в количестве, составляющем примерно 0,1-1,5% или примерно 0,5%-1,5% от массы указанной таблетированной композиции. В вариантах реализации настоящего изобретения указанная внутригранулярная фаза содержит скользящее вещество, адсорбент или абсорбент в количестве, составляющем примерно 1-5% или примерно 2-4% от массы указанной таблетированной композиции. В вариантах реализации настоящего изобретения указанная внегранулярная фаза содержит смазывающее вещество в количестве, составляющем примерно 0,1-2% от массы указанной таблетированной композиции. В вариантах реализации настоящего изобретения указанная внегранулярная фаза

содержит разрыхляющее вещество в количестве, составляющем примерно 0,1-2% от массы указанной таблетированной композиции. В вариантах реализации настоящего изобретения указанная внегранулярная фаза содержит скользящее вещество или адсорбент или абсорбент в количестве, составляющем примерно 0,1-2% от массы указанной таблетированной композиции. В вариантах реализации настоящего изобретения указанная внегранулярная фаза содержит смазывающее вещество в количестве, составляющем примерно 0,1-2% от массы указанной таблетированной композиции.

Один аспект настоящего изобретения относится к таблетированной композиции, содержащей: (a) эффективное количество нирапариба для ингибирования поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) при введении субъекту, нуждающемуся в этом; b) первый разбавитель, выбранный из моногидрата лактозы, безводной лактозы, маннита и двухосновного фосфата кальция; c) стеарат магния; d) второй разбавитель, выбранный из микрокристаллической целлюлозы, крахмала, полиэтиленоксида и гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ); и e) связующее, выбранное из повидона (PVP), гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ) и гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ).

В настоящем документе другой аспект настоящего изобретения относится к таблетированной композиции, содержащей следующие компоненты в массовом процентном отношении:

(a) во внутригранулярной части:

- (i) примерно 40-50% нирапариба тозилата моногидрата;
- (ii) примерно 8-14% первого разбавителя;
- (iii) примерно 30-40% второго разбавителя;
- (iv) примерно 1-3% связующего;
- (v) примерно 0,1-2% разрыхляющего вещества;
- (vi) примерно 2-4% скользящего вещества или адсорбента или абсорбента; и
- (vii) примерно 0,1-2% смазывающего вещества;

(b) во внегранулярной части:

- (i) примерно 0,1-2% разрыхляющего вещества;
- (ii) примерно 0,1-2% скользящего вещества или адсорбента или абсорбента; и
- (iii) примерно 0,1-2% смазывающего вещества.

В настоящем документе другой аспект настоящего изобретения относится к таблетированной композиции, содержащей следующие компоненты в массовом процентном отношении:

(a) во внутригранулярной части:

- (i) примерно 40-50% нирапариба тозилата моногидрата;
- (ii) примерно 9-11% первого разбавителя;
- (iii) примерно 30-40% второго разбавителя;
- (iv) примерно 1-3% связующего;
- (v) примерно 0,1-2% разрыхляющего вещества;
- (vi) примерно 2-4% скользящего вещества или адсорбента или абсорбента; и
- (vii) примерно 0,1-2% смазывающего вещества;

(b) во внегранулярной части:

- (i) примерно 0,1-2% разрыхляющего вещества;
- (ii) примерно 0,1-2% скользящего вещества или адсорбента или абсорбента; и
- (iii) примерно 0,1-2% смазывающего вещества.

Другой аспект настоящего изобретения относится к композиции, содержащей следующие компоненты в массовом процентном отношении:

(a) во внутригранулярной части:

- (i) примерно 40-50% нирапариба тозилата моногидрата;
- (ii) примерно 9-40% разбавителя;
- (iii) примерно 1-3% связующего;
- (iv) примерно 0,1-2% разрыхляющего вещества;
- (v) примерно 2-4% скользящего вещества или адсорбента или абсорбента; и
- (vi) примерно 0,1-2% смазывающего вещества;

(b) во внегранулярной части:

- (i) примерно 0,1-2% разрыхляющего вещества;
- (ii) примерно 0,1-2% скользящего вещества или адсорбента или абсорбента; и
- (iii) примерно 0,1-2% смазывающего вещества.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный разбавитель представляет собой лактозу, маннит, двухосновный фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, крахмал, полиэтиленоксид или гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная лактоза является безводной, моногидратной, кристаллической или высушенной распылением. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный маннит является высушенным распылением или кристаллическим.



























34 мас.%, примерно 35 мас.%, примерно 36 мас.%, примерно 37 мас.%, примерно 38 мас.%, примерно 39 мас.%, примерно 40 мас.%.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к таблетированной композиции, содержащей (а) эффективное количество нирапариба для ингибирования поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) при введении субъекту, нуждающемуся в этом; и (b) диоксид кремния; при этом указанное эффективное количество нирапариба составляет от примерно 50 до примерно 350 мг в расчете на свободное основание нирапариба.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное эффективное количество нирапариба составляет от примерно 75 до примерно 125 мг в расчете на свободное основание нирапариба. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное эффективное количество нирапариба составляет примерно 50 мг, примерно 100 мг или примерно 150 мг в расчете на свободное основание нирапариба. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное эффективное количество нирапариба составляет примерно 100 мг в расчете на свободное основание нирапариба. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное эффективное количество нирапариба составляет от примерно 175 мг до примерно 225 мг в расчете на свободное основание нирапариба. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное эффективное количество нирапариба составляет примерно 150 мг, примерно 200 мг или примерно 250 мг в расчете на свободное основание нирапариба. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное эффективное количество нирапариба составляет примерно 200 мг в расчете на свободное основание нирапариба. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное эффективное количество нирапариба составляет от примерно 275 мг до примерно 325 мг в расчете на свободное основание нирапариба. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное эффективное количество нирапариба составляет примерно 250 мг, примерно 300 мг или примерно 350 мг в расчете на свободное основание нирапариба. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное эффективное количество нирапариба составляет примерно 300 мг в расчете на свободное основание нирапариба. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный нирапариб содержит свободное основание нирапариба или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации указанная фармацевтически приемлемая соль нирапариба представляет собой нирапариба тозилат.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения диоксид кремния обеспечивает улучшенные свойства текучести. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения диоксид кремния улучшает прочность на разрыв, твердость и/или связывание внутригранулярных материалов. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения диоксид кремния улучшает свойства композиции, содержащей нирапариб, которую непосредственно прессуют с получением таблетки, например, снижает адгезию или липкость указанной композиции.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный диоксид кремния присутствует во внутригранулярной фазе. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный диоксид кремния во внутригранулярной фазе присутствует в количестве примерно 0,1-40 мас.%. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный диоксид кремния во внутригранулярной фазе присутствует в количестве примерно 0,1-30 мас.%. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный диоксид кремния во внутригранулярной фазе присутствует в количестве примерно 0,1-20 мас.%. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный диоксид кремния во внутригранулярной фазе присутствует в количестве примерно 0,1-10 мас.%. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный диоксид кремния во внутригранулярной фазе присутствует в количестве примерно 0,1-5 мас.%. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный диоксид кремния во внутригранулярной фазе присутствует в количестве примерно 0,1-2,5 мас.%. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный диоксид кремния во внутригранулярной фазе присутствует в количестве примерно 0,1 мас.%, примерно 0,2 мас.%, примерно 0,3 мас.%, примерно 0,4 мас.%, примерно 0,5 мас.%, примерно 0,6 мас.%, примерно 0,7 мас.%, примерно 0,8 мас.%, примерно 0,9 мас.%, примерно 1 мас.%, примерно 1,5 мас.%, примерно 2 мас.%, примерно 2,5 мас.%, примерно 3 мас.%, примерно 3,5 мас.%, примерно 4 мас.%, примерно 4,5 мас.%, примерно 5 мас.%, примерно 6 мас.%, примерно 7 мас.%, примерно 8 мас.%, примерно 9 мас.%, примерно 10 мас.%, примерно 11 мас.%, примерно 12 мас.%, примерно 13 мас.%, примерно 14 мас.%, примерно 15 мас.%, примерно 16 мас.%, примерно 17 мас.%, примерно 18 мас.%, примерно 19 мас.%, примерно 20 мас.%, примерно 21 мас.%, примерно 22 мас.%, примерно 23 мас.%, примерно 24 мас.%, примерно 25 мас.%, примерно 26 мас.%, примерно 27 мас.%, примерно 28 мас.%, примерно 29 мас.%, примерно 30 мас.%, примерно 31 мас.%, примерно 32 мас.%, примерно 33 мас.%, примерно 34 мас.%, примерно 35 мас.%, примерно 36 мас.%, примерно 37 мас.%, примерно 38 мас.%, примерно 39 мас.%, примерно 40 мас.%.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный диоксид кремния присутствует во внегранулярной фазе. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный диоксид кремния во внегранулярной фазе присутствует в количестве примерно 0,1-40 мас.%. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный диоксид кремния во внегранулярной фазе



или примерно 98% от массы указанной таблетированной композиции.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное количество компонентов, применяемых для получения указанной внегранулярной фазы, составляет от примерно 2% до примерно 50% от массы указанной таблетированной композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное количество компонентов, применяемых для получения указанной внегранулярной фазы, составляет от примерно 2% до примерно 45% от массы указанной таблетированной композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное количество компонентов, применяемых для получения указанной внегранулярной фазы, составляет от примерно 2% до примерно 40% от массы указанной таблетированной композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное количество компонентов, применяемых для получения указанной внегранулярной фазы, составляет от примерно 2% до примерно 35% от массы указанной таблетированной композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное количество компонентов, применяемых для получения указанной внегранулярной фазы, составляет от примерно 2% до примерно 30% от массы указанной таблетированной композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное количество компонентов, применяемых для получения указанной внегранулярной фазы, составляет от примерно 2% до примерно 25% от массы указанной таблетированной композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное количество компонентов, применяемых для получения указанной внегранулярной фазы, составляет от примерно 2% до примерно 20% от массы указанной таблетированной композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное количество компонентов, применяемых для получения указанной внегранулярной фазы, составляет от примерно 2% до примерно 15% от массы указанной таблетированной композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное количество компонентов, применяемых для получения указанной внегранулярной фазы, составляет от примерно 2% до примерно 10% от массы указанной таблетированной композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное количество компонентов, применяемых для получения указанной внегранулярной фазы, составляет от примерно 2% до примерно 5% от массы указанной таблетированной композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное количество компонентов, применяемых для получения указанной внегранулярной фазы, составляет от примерно 2,5% до примерно 7,5% от массы указанной таблетированной композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное количество компонентов, применяемых для получения указанной внегранулярной фазы, составляет примерно 5% от массы указанной таблетированной композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное количество компонентов, применяемых для получения указанной внегранулярной фазы, составляет примерно 2%, примерно 2,5%, примерно 3%, примерно 3,5%, примерно 4%, примерно 4,5%, примерно 5%, примерно 5,5%, примерно 6,0%, примерно 6,5%, примерно 7,0%, примерно 7,5%, примерно 8,0%, примерно 8,5%, примерно 9,0%, примерно 9,5%, примерно 10,0%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45% или примерно 50% от массы указанной таблетированной композиции.

#### Фармакодинамика

Нирапариб ингибирует ферменты PARP-1 и PARP-2 *in vitro* с  $IC_{50}$  3,8 нМ (0,82 нг/мл) и 2,1 нМ (0,67 нг/мл), соответственно. Нирапариб ингибирует внутриклеточную активность PARP с  $IC_{50}$  4 нМ (1,28 мг/мл) и  $IC_{90}$  50 нМ (16 нг/мл). Однократная доза нирапариба 50 мг/кг в моделях опухолей приводила к >90% ингибированию PARP, и при ежедневном дозировании приводила к регрессии опухоли. При дозе 50 мг/кг концентрации в опухоли ~ 4567 нг/мл были достигнуты через 6 ч, что превышало PARP  $IC_{90}$  и привело к регрессии опухоли. В этой же модели доза нирапариба 75 мг/кг не приводила к регрессии опухоли; регрессия опухоли достигалась, когда дозировку изменяли на дозу нирапариба 50 мг/кг.

В настоящем документе фармакокинетические исследования на людях натошак включают в себя как фармакокинетические исследования на людях натошак с однократной дозой, так и фармакокинетические исследования на людях натошак с множественными дозами. Фармакокинетические исследования на людях натошак с множественными дозами проводили в соответствии с руководящими документами Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и/или аналогичными руководящими документами Европейского агентства лекарственных средств (EMA). Фармакокинетические параметры в устойчивом состоянии можно определить непосредственно в фармакокинетических исследованиях на людях натошак с множественными дозами или их легко можно определить путем экстраполяции данных по однократной дозе с использованием стандартных методов или отраслевого стандартного программного обеспечения, такого как WinNonlin версии 5.3 или выше.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения пероральное введение композиции нирапариба, описанной в настоящем документе, человеку один раз в сутки обеспечивает среднюю пиковую концентрацию в плазме ( $C_{max}$ ), составляющую от 600 нг/мл до 1000 нг/мл. Например, пероральное введение композиции нирапариба, описанной в настоящем документе, один раз в сутки человеку может обеспечить среднюю пиковую концентрацию в плазме ( $C_{max}$ ), составляющую 600 нг/мл, 625 нг/мл, 650 нг/мл, 675 нг/мл, 700 нг/мл, 725 нг/мл, 750 нг/мл, 775 нг/мл, 800 нг/мл, 825 нг/мл, 850 нг/мл, 875 нг/мл, 900 нг/мл, 925 нг/мл, 950 нг/мл, 975 нг/мл или 1000 нг/мл. Например, пероральное введение композиции



вариантах реализации настоящего изобретения  $AUC_{0-\infty}$  таблетки, содержащей нирапариб, составляет примерно 85% или примерно 105% по сравнению с  $AUC_{0-\infty}$  капсулы, содержащей нирапариб.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения абсолютная биодоступность нирапариба, обеспечиваемого в композиции, описанной в настоящем документе, составляет примерно 60-90%. Например, абсолютная биодоступность нирапариба, обеспечиваемого в композиции, описанной в настоящем документе, может составлять примерно 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90%. Например, абсолютная биодоступность нирапариба, обеспечиваемого в композиции, описанной в настоящем документе, может составлять примерно 73%.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения сопутствующий прием пищи с высоким содержанием жиров не оказывает значительного влияния на фармакокинетику композиции нирапариба, описанной в настоящем документе, после введения дозы, описанной в настоящем документе. Например, одновременный прием пищи с высоким содержанием жиров может не оказывать значительного влияния на фармакокинетику композиции нирапариба, описанной в настоящем документе, после введения дозы нирапариба 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350 или 400 мг.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения нирапариб представляет собой белок, в умеренной степени связанный с человеческой плазмой после введения человеку. Например, после введения человеку примерно 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90% нирапариба представляет собой белок, связанный с плазмой крови человека. Например, после введения человеку примерно 83% нирапариба представляет собой белок, связанный с плазмой крови человека.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения кажущийся объем распределения ( $Vd/F$ ) нирапариба составляет от примерно 500 л до примерно 2000 л после введения человеку. Например, кажущийся объем распределения ( $Vd/F$ ) нирапариба может составлять примерно 500 л, 550 л, 600 л, 650 л, 700 л, 750 л, 800 л, 850 л, 900 л, 950 л, 1000 л, 1100 л, 1200 л, 1300 л, 1350 л, 1400 л, 1450 л, 1500 л, 1600 л, 1700 л, 1800 л, 1900 л или 2000 л после введения человеку. Например, кажущийся объем распределения ( $Vd/F$ ) нирапариба может составлять примерно 1220 л после введения человеку. Например, кажущийся объем распределения ( $Vd/F$ ) нирапариба может составлять примерно 1074 л после введения человеку.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения после введения нирапариба, обеспечиваемого в композиции, описанной в настоящем документе, средний конечный период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) нирапариба составляет от примерно 40 до 60 ч. Например, после введения нирапариба, обеспечиваемого в композиции, описанной в настоящем документе, средний конечный период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) нирапариба может составлять примерно 40 ч, 42 ч, 44 ч, 46 ч, 48 ч, 50 ч, 52 ч, 54 ч, 56 ч, 58 ч или 60 ч. Например, после введения нирапариба, обеспечиваемого в композиции, описанной в настоящем документе, средний конечный период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) нирапариба может составлять примерно от 48 ч до 51 ч. Например, после введения нирапариба, обеспечиваемого в композиции, описанной в настоящем документе, средний конечный период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) нирапариба может составлять примерно 48 ч, 49 ч, 50 ч или 51 ч.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения после введения нирапариба, обеспечиваемого в композиции, описанной в настоящем документе, кажущийся общий клиренс ( $CL/F$ ) нирапариба составляет от примерно 10 л/ч до примерно 20 л/ч. Например, после введения нирапариба, обеспечиваемого в композиции, описанной в настоящем документе, кажущийся общий клиренс ( $CL/F$ ) нирапариба может составлять примерно 10 л/ч, 11 л/ч, 12 л/ч, 13 л/ч, 14 л/ч, 15 л/ч, 16 л/ч, 17 л/ч, 18 л/ч, 19 л/ч или 20 л/ч. Например, после введения нирапариба, обеспечиваемого в композиции, описанной в настоящем документе, кажущийся общий клиренс ( $CL/F$ ) нирапариба может составлять примерно 16,2 л/ч.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения описанные в настоящем документе лекарственные формы обеспечивают высвобождение нирапариба из композиции в течение 1 мин, или в течение 5 мин, или в течение 10 мин, или в течение 15 мин, или в течение 30 мин, или в течение 60 мин, или в течение 90 мин. В других вариантах реализации настоящего изобретения терапевтически эффективное количество нирапариба высвобождается из указанной композиции в течение 1 мин, или в течение 5 мин, или в течение 10 мин, или в течение 15 мин, или в течение 30 мин, или в течение 60 мин, или в течение 90 мин. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная композиция содержит таблетированную композицию нирапариба, обеспечивающую немедленное высвобождение нирапариба. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная композиция содержит таблетированную композицию нирапариба, обеспечивающую немедленное высвобождение нирапариба в течение 1 мин, или в течение 5 мин, или в течение 10 мин, или в течение 15 мин, или в течение 30 мин, или в течение 60 мин, или в течение 90 мин.

Описанные в настоящем документе лекарственные формы и дозированные лекарственные формы нирапариба демонстрируют фармакокинетические профили, которые могут приводить к уровням  $C_{min}$  нирапариба в плазме крови в устойчивом состоянии от примерно 10 нг/мл до примерно 100 нг/мл. В одном варианте реализации настоящего изобретения лекарственные формы нирапариба, описанные в настоящем документе, обеспечивают уровни в плазме крови непосредственно перед следующей дозой ( $C_{min}$ ) в устойчивом состоянии от примерно 25 нг/мл до примерно 100 нг/мл. В другом варианте реализа-

ции настоящего изобретения лекарственные формы нирапариба, описанные в настоящем документе, обеспечивают уровни  $C_{\min}$  в плазме крови в устойчивом состоянии от примерно 40 нг/мл до примерно 75 нг/мл. В другом варианте реализации настоящего изобретения лекарственные формы нирапариба, описанные в настоящем документе, обеспечивают уровни  $C_{\min}$  в плазме крови в устойчивом состоянии примерно 50 нг/мл.

Лекарственные формы нирапариба, описанные в настоящем документе, вводят и дозируют в соответствии с надлежащей медицинской практикой, принимая во внимание клиническое состояние отдельного пациента, место и способ введения, график введения и другие факторы, известные практикующим врачам. При лечении человека дозированные лекарственные формы, описанные в настоящем документе, доставляют лекарственные формы нирапариба, которые поддерживают терапевтически эффективное количество нирапариба, составляющее по меньшей мере 10 нг/мл или обычно по меньшей мере примерно 100 нг/мл в плазме в стабильном состоянии, и одновременно уменьшают побочные эффекты, связанные с повышенными уровнями  $C_{\max}$  нирапариба в плазме крови.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения более чем примерно 95%; или более чем примерно 90%; или более чем примерно 80%; или более чем примерно 70% нирапариба, дозированного по массе, всасывается в кровоток в течение примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 18 или 24 ч после введения.

#### Концентрация/количество нирапариба

При помощи способов и композиций, описанных в настоящем документе, можно получить лекарственные формы, которые позволяют достичь желаемых характеристик распадаемости и целевых фармакокинетических профилей, описанных в настоящем документе. Например, терапевтически эффективные дозы нирапариба можно вводить один, два или три раза в сутки в таблетках с привлечением описанных в настоящем документе способов получения и композиций с достижением этих результатов. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения нирапариб или его фармацевтически приемлемое пролекарство или его соль присутствует в количестве примерно 20-80 мас.%, 45-70 мас.%, 40-50 мас.%, 45-55 мас.%, 50-60 мас.%, 55-65 мас.%, 60-70 мас.%, 65-75 мас.%, 70-80 мас.% или 40-60 мас.%. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный нирапариб или его фармацевтически приемлемое пролекарство или его соль присутствует в количестве примерно 40-60 мас.% от массы ядра таблетки (например, общая масса внутригранулярных и внегранулярных компонентов). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный нирапариб или его фармацевтически приемлемое пролекарство или его соль присутствует в количестве примерно 40-60 мас.% от общей массы таблетки (например, общая масса внутригранулярных и внегранулярных компонентов и покрытия). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный нирапариб или его фармацевтически приемлемое пролекарство или его соль присутствует в количестве примерно 40-50 мас.% от массы ядра таблетки (например, общая масса внутригранулярных и внегранулярных компонентов). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный нирапариб или его фармацевтически приемлемое пролекарство или его соль присутствует в количестве примерно 40-50 мас.% от общей массы таблетки (например, общая масса внутригранулярных и внегранулярных компонентов и покрытия).

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения в композициях, описанных в настоящем документе, концентрация нирапариба или его фармацевтически приемлемого пролекарства или его соли составляет от примерно 1% до примерно 70%, от примерно 5% до примерно 70%, от примерно 10% до примерно 70%, от примерно 15% до примерно 70%, от примерно 20% до примерно 70%, от примерно 25% до примерно 70%, от примерно 30% до примерно 70%, от примерно 35% до примерно 70%, от примерно 40% до примерно 70%, от примерно 45% до примерно 70%, от примерно 50% до примерно 70%, от примерно 55% до примерно 70%, от примерно 60% до примерно 70%, от примерно 65% до примерно 70% от массы указанной композиции.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения в композициях, описанных в настоящем документе, концентрация нирапариба или его фармацевтически приемлемого пролекарства или его соли составляет от примерно 1% до примерно 65%, от примерно 5% до примерно 65%, от примерно 10% до примерно 65%, от примерно 15% до примерно 65%, от примерно 20% до примерно 65%, от примерно 25% до примерно 65%, от примерно 30% до примерно 65%, от примерно 35% до примерно 65%, от примерно 40% до примерно 65%, от примерно 45% до примерно 65%, от примерно 50% до примерно 65%, от примерно 55% до примерно 65%, от примерно 60% до примерно 65% от массы указанной композиции.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения в композициях, описанных в настоящем документе, концентрация нирапариба или его фармацевтически приемлемого пролекарства или его соли составляет от примерно 1% до примерно 60%, от примерно 5% до примерно 60%, от примерно 10% до примерно 60%, от примерно 15% до примерно 60%, от примерно 20% до примерно 60%, от примерно 25% до примерно 60%, от примерно 30% до примерно 60%, от примерно 35% до примерно 60%, от примерно 40% до примерно 60%, от примерно 45% до примерно 60%, от примерно 50% до примерно 60%, от примерно 55% до примерно 60% от массы указанной композиции.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения в композициях, описанных в настоящем документе, концентрация нирапариба или его фармацевтически приемлемого пролекарства или его



400 мг, от 400 мг до 450 мг, от 450 мг до 500 мг, от 500 мг до 550 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг до 750 мг, от 750 мг до 800 мг, от 800 мг до 850 мг, от 850 мг до 900 мг, от 900 мг до 950 мг, от 950 мг до 1000 мг, от 1000 мг до 1050 мг, от 1050 мг до 1100 мг, от 1100 мг до 1150 мг, от 1150 мг до 1200 мг, от 1200 мг до 1250 мг, от 1250 мг до 1300 мг, от 1300 мг до 1350 мг, от 1350 мг до 1400 мг, от 1400 мг до 1450 мг, от 1450 мг до 1500 мг, от 1500 мг до 1550 мг, от 1550 мг до 1600 мг, от 1600 мг до 1650 мг, от 1650 мг до 1700 мг, от 1700 мг до 1750 мг, от 1750 мг до 1800 мг, от 1800 мг до 1850 мг, от 1850 мг до 1900 мг, от 1900 мг до 1950 мг или от 1950 мг до 2000 мг.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения в композициях, описанных в настоящем документе, количество нирапариба или его фармацевтически приемлемого пролекарства или его соли составляет примерно 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 25 мг, 35 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг до 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг, 1000 мг, 1050 мг, 1100 мг, 1150 мг, 1200 мг, 1250 мг, 1300 мг, 1350 мг, 1400 мг, 1450 мг, 1500 мг, 1550 мг, 1600 мг, 1650 мг, 1700 мг, 1750 мг, 1800 мг, 1850 мг, 1900 мг, 1950 мг или 2000 мг. Например, в композициях, описанных в настоящем документе, количество нирапариба тозилата моногидрата может составлять примерно 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 25 мг, 35 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг до 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг, 1000 мг, 1050 мг, 1100 мг, 1150 мг, 1200 мг, 1250 мг, 1300 мг, 1350 мг, 1400 мг, 1450 мг, 1500 мг, 1550 мг, 1600 мг, 1650 мг, 1700 мг, 1750 мг, 1800 мг, 1850 мг, 1900 мг, 1950 мг или 2000 мг.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения в композициях, описанных в настоящем документе, количество нирапариба или его фармацевтически приемлемого пролекарства или его соли составляет примерно 25 мг, примерно 50 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг, примерно 200 мг, примерно 250 мг, примерно 300 мг, примерно 350 мг, примерно 400 мг, примерно 450 мг, примерно 500 мг, примерно 550 мг, примерно 600 мг, примерно 650 мг, примерно 700 мг, примерно 750 мг, примерно 800 мг, примерно 850 мг, примерно 900 мг, примерно 950 мг, примерно 1000 мг, примерно 1050 мг, примерно 1100 мг, примерно 1150 мг, примерно 1200 мг, примерно 1250 мг, примерно 1300 мг, примерно 1350 мг, примерно 1400 мг, примерно 1450 мг, примерно 1500 мг, примерно 1550 мг, примерно 1600 мг, примерно 1650 мг, примерно 1700 мг, примерно 1750 мг, примерно 1800 мг, примерно 1850 мг, примерно 1900 мг, примерно 1950 мг или примерно 2000 мг. Например, в композициях, описанных в настоящем документе, количество нирапариба тозилата моногидрата может составлять примерно 25 мг, примерно 50 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг, примерно 200 мг, примерно 250 мг, примерно 300 мг, примерно 350 мг, примерно 400 мг, примерно 450 мг, примерно 500 мг, примерно 550 мг, примерно 600 мг, примерно 650 мг, примерно 700 мг, примерно 750 мг, примерно 800 мг, примерно 850 мг, примерно 900 мг, примерно 950 мг, примерно 1000 мг, примерно 1050 мг, примерно 1100 мг, примерно 1150 мг, примерно 1200 мг, примерно 1250 мг, примерно 1300 мг, примерно 1350 мг, примерно 1400 мг, примерно 1450 мг, примерно 1500 мг, примерно 1550 мг, примерно 1600 мг, примерно 1650 мг, примерно 1700 мг, примерно 1750 мг, примерно 1800 мг, примерно 1850 мг, примерно 1900 мг, примерно 1950 мг или примерно 2000 мг. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения в композициях, описанных в настоящем документе, количество нирапариба тозилата моногидрата может составлять примерно 79,7 мг. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения в композициях, описанных в настоящем документе, количество нирапариба тозилата моногидрата может составлять примерно 159,4 мг. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения в композициях, описанных в настоящем документе, количество нирапариба тозилата моногидрата может составлять примерно 318,8 мг. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения в композициях, описанных в настоящем документе, количество нирапариба тозилата моногидрата может составлять примерно 478,0 мг.

#### Фармацевтически приемлемые соли

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный нирапариб, применяемый в описанной в настоящем документе композиции, находится в форме свободного основания, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, аналога или комплекса. В некоторых случаях нирапариб содержит форму фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль нирапариба в композиции включает, но не ограничивается ими, 4-метилбензолсульфонаты, сульфаты, бензолсульфаты, фумараты, сукцинаты и их стереоизомеры или таутомеры. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль нирапариба в композиции включает, но не ограничивается ими, тозилаты. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения фармацевтически приемлемая моногидрат соль нирапариба в композиции включает, но не ограничивается ими, тозилат моногидраты.

Дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества В некоторых аспектах фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, дополнительно содержит одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанные одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ присутствуют в количестве примерно 0,1-99 мас.%. Иллюстративные фармацевтически приемле-

мые вспомогательные вещества для целей фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, связующие, разрыхляющие вещества, суперразрыхляющие вещества, смазывающие вещества, разбавители, наполнители, ароматизаторы, скользящие вещества, сорбенты, солюбилизаторы, хелатирующие агенты, эмульгаторы, загустители, диспергаторы, стабилизаторы, суспендирующие агенты, абсорбенты, гранулирующие агенты, консерванты, буферы, красители и подсластители или их комбинации. Примеры связующих включают микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксивиниловый полимер, поливинилипирролидон, поливинилполипирролидон, кальций карбоксиметилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, камедь рожкового дерева, хитозан, хлопковое масло, декстраты, декстрин, этилцеллюлозу, желатин, глюкозу, глицерилбегенат, галактоманнан полисахарид, гидроксизтилцеллюлозу, гидроксизтилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гипромеллозу, инулин, лактозу, силикат магния и алюминия, мальтодекстрин, метилцеллюлозу, полоксамер, поликарбофил, полидекстрозу, полиэтиленгликоль, полиэтиленоксид, полиметакрилаты, альгинат натрия, сорбит, крахмал, сахарозу, подсолнечное масло, растительное масло, токоферол, зеин или их комбинации. Примеры разрыхляющих веществ включают гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу (L-НРС), кроскармеллозу натрия, натрий крахмал гликолят, лактозу, силикат магния и алюминия, метилцеллюлозу, полакрилин калия, альгинат натрия, крахмал или их комбинации. Примеры смазывающего вещества включают стеариновую кислоту, стеарилфумарат натрия, глицерилбегенат, стеарат кальция, моностеарат глицерина, глицерилпальмитостеарат, лаурилсульфат магния, минеральное масло, пальмитиновую кислоту, миристиновую кислоту, полоксамер, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, хлорид натрия, натрия лаурилсульфат, тальк, стеарат цинка, бензоат калия, стеарат магния или их комбинации. Примеры разбавителей включают тальк, альгинат аммония, карбонат кальция, лактат кальция, фосфат кальция, силикат кальция, сульфат кальция, целлюлозу, ацетат целлюлозы, кукурузный крахмал, декстраты, декстрин, декстрозу, эритрит, этилцеллюлозу, фруктозу, фумаровую кислоту, глицерил пальмитостеарат, изомальт, каолин, лактитол, лактозу, карбонат магния, оксид магния, мальтодекстрин, мальтозу, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, полидекстрозу, полиметакрилаты, симетикон, альгинат натрия, хлорид натрия, сорбит, крахмал, сахарозу, сульфобутиловый эфир  $\beta$ -циклодекстрина, трагакантовую камедь, трегалозу, ксилит или их комбинации. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу (низкозамещенная ГПЦ, L-НРС). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой лактозу. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой моногидрат лактозы. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой стеарат магния. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой моногидрат лактозы или стеарат магния.

Различные пригодные наполнители или разбавители включают, но не ограничиваются ими, следующие: карбонат кальция (Barcroft™, MagGran™, Millicarb™, Pharma-Carb™, Precarb™, Sturcal™, Vivapres Ca™), фосфат кальция, двухосновный безводный (Emcompress Anhydrous™, Fujicalin™), фосфат кальция, двухосновной дигидрат (Calstar™, Di-Cafos™, Emcompress™, трехосновной фосфат кальция (Tri-Cafos™, TRI-TAB™), сульфат кальция (Destab™, Drierite™, Snow White™, Cal-Tab™, Compactrol™), целлюлоза в порошке (Arbocel™, Elcema™, Sanacet™), силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, ацетат целлюлозы, прессованный сахар (Di-Pac™), сахарная пудра, декстраты (Candex™, Emdex™), декстрин (Avedex™, Caloreen™, Primogran W™), декстроза (Caridex™, Dextrofin™, Tab fine D-100™), фруктоза (Fmctofin™, Krystar™), каолин (Lion™, Sim 90™), лактит (Finlac DC™, Finlac MCX™), лактоза (Anhydrox™, CapsuLac™, Fast-Flo™, FlowLac™, GranuLac™, InhaLac™, Lactochem™, Lactohaie™, Lactopress™, Microfine™, Microtose™, Pharmatose™, Prisma Lac™, Respitose™, SacheLac™, SorboLac™, Super-Tab™, Tablettose™, Wyndale™, Zeparox™), моногидрат лактозы, карбонат магния, оксид магния (Mag-Gran MO™), мальтодекстрин (C\*Dry MD™, Lycatab DSH™, Maldex™, Maitagran™, Maltrin™, Maltrin QD™, Paselli MD 10 PH™, Star-Dri™), мальтоза (Advantose 100™), маннит (Mannogem™, Pearlitol™), микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH™, Celex™, Celphere™, Ceolus KG™, Emcocel™, Pharmacel™, Tabulose™, Vivapur™), полидекстроза (Litesse™), симетикон (Dow Corning Q7- 2243 LVA™, Dow Corning Q7-2587™, Sentry Simethicone™), альгинат натрия (Keltone™, Protanal™), хлорид натрия (Alberger™), сорбит (Liponec 70-NC™, Liponic 76-NCv, Meritol™, Neosorb™, Sorbitol Instant™, Sorbogem™), крахмал (Flufiex W™, Instant Pure-Cote™, Melojei™, Meritena Paygel 55™, Perfectamyl D6PH™, Pure-Cote™, Pure-Dent™, Pure-Gel™, Pure-Set™, Purity 21™, Purity 826™, Tablet White™), прежелатинизированный крахмал, сахароза, трегалоза и ксилит или их смеси.

Различные полезные дезинтегранты включают, но не ограничиваются ими, следующие: альгиновую

кислоту (Protacid™, Satiagine H8™), фосфат кальция трехосновной (TRI-TAB™), карбоксиметилцеллюлозу кальция (ECG 505™), карбоксиметилцеллюлозу натрия (Akucell™, Finnfix™, Nymcel Tylose CB™), коллоидный диоксид кремния (Aerosil™, Cab-O-Sil™, Wacker HDK™), кросскармеллоза натрия (Ac-Di-Sol™, Pharmacel XL™, Primellose™, Solutab™, Vivasol™), кросповидон (Collison CL™, Collison CL-M™, Polyplasdone XL™), докузат натрия, гуаровая камедь (Meuprodor™, MiMeuprofm™, Meuproguar™), низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, силикат магния и алюминия (Magnabite™, Neusilin™, Pharm-sorb™, Veegum™), метилцеллюлоза (Methocel™, Metolose™), микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH™, Ceoius KG™, Emcoel™, Ethispheres™, Fibrocel™, Pharmacel™, Vivapur™), повидон (Collison™, Plasdone™), альгинат натрия (Kelcosol™, Ketone™, Protanal™), крахмалгликолят натрия, полакрилин калия (Amberlite IRP88™), силикатированная микрокристаллическая целлюлоза (ProSotv™), крахмал (Aytex P™, Fluftex W™, Melojel™, Meritena™, Paygel 55™, Perfectamyl D6PH™, Pure-Bind™, Pure-Cote™, Pure-Dent™, Purity 21™, Purity 826™, Tablet White™) или прежелатинизированный крахмал (Lycatab PG5™, Merigel™, National 78-1551™, Pharma-Gel™, Prejel™, Sepistab ST 200™, Spress B820™, Starch 1500 G™, Tablitz™, Unipure LD™) или их смеси. В некоторых вариантах реализации разрыхляющее вещество необязательно применяется в количестве примерно 0,1-99 мас.%. В некоторых вариантах реализации разрыхляющее вещество необязательно применяется в количестве примерно 0,1-50 мас.%. В некоторых вариантах реализации разрыхляющее вещество необязательно применяется в количестве примерно 0,1-10 мас.%. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения разрыхляющее вещество необязательно применяется в количестве от примерно 0,1 мг до 0,5 мг, от 0,5 мг до 1 мг, от 1 мг до 2 мг, от 2 мг до 2,5 мг, от 2,5 мг до 5 мг, от 5 мг до 7,5 мг, от 7 мг до 9,5 мг, от 9 мг до 11,5 мг, от 11 мг до 13,5 мг, от 13 мг до 15,5 мг, от 15 мг до 17,5 мг, от 17 мг до 19,5 мг, от 19 мг до 21,5 мг, от 21 мг до 23,5 мг, от 23 мг до 25,5 мг, от 25 мг до 27,5 мг, от 27 мг до 30 мг, от 29 мг до 31,5 мг, от 31 мг до 33,5 мг, от 33 мг до 35,5 мг, от 35 мг до 37,5 мг, от 37 мг до 40 мг, от 40 мг до 45 мг, от 45 мг до 50 мг, от 50 мг до 55 мг, от 55 мг до 60 мг, от 60 мг до 65 мг, от 65 мг до 70 мг, от 70 мг до 75 мг, от 75 мг до 80 мг, от 80 мг до 85 мг, от 85 мг до 90 мг, от 90 мг до 95 мг или от 95 мг до 100 мг. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения разрыхляющее вещество присутствует в количестве примерно 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 2,5 мг, 5 мг, 7 мг, 9 мг, 11 мг, 13 мг, 15 мг, 17 мг, 19 мг, 21 мг, 23 мг, 25 мг, 27,5 мг, 30 мг, 31,5 мг, 33,5 мг, 35,5 мг, 37,5 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг или 100 мг.

Различные полезные смазывающие вещества включают, но не ограничиваются ими, следующие: стеарат кальция (HyQual™), моностеарат глицерина (Imwitor™ 191 и 900, Kessco GMS5™, 450 и 600, Myvaplex 600P™, Myvatex™, Rita GMS™, Stepan GMS™, Tegin™, Tegin 503 и 515, Tegin 4100™, Tegin M™, Unimate GMS™), глицерилбегенат (Compritrol 888 ATO™), глицерил пальмитостеарат (Precirol ATO 5™), гидрогенизированное касторовое масло (Castorwax MP 80™, Croduret™, Cutina HR™, Fancol™, Simulsol 1293™), гидрогенизированное растительное масло 0 типа I (Sterotex™, Dynasan P60™, Hydrocote™, Lipovol HS-K™, Sterotex HM™), лаурилсульфат магния, стеарат магния, среднецепочечные триглицериды (Captex 300™, Labrafac CC™, Miglyol 810™, NeobeeM5™, Nesatol™, Waglinol 3/9280™), полоксамер (Pluronic™, Synperonic™), полиэтилен 5 гликоль (Carbowax Sentry™, Lipo™, Lipoxol™, Lutrol E™, Pluriol E™), бензоат натрия (Antimol™), хлорид натрия, лаурилсульфат натрия (Elfan 240™, Texapon K1 2P™), стеарилфумарат натрия (Pruv™), стеариновая кислота (Hystrene™, Industrene™, Kortacid 1895™, Pristerene™), тальк (Altaic™, Luzenac™, Luzenac Pharma™, Magsil Osmanthus™, 0 Magsil Star™, Superiore™), стеарат сахарозы (Surfhope SE Pharma D-1803 F™) и стеарат цинка (HyQual™) или их смеси. Примеры подходящих смазывающих веществ включают, но не ограничиваются ими, следующие: стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, стеариновую кислоту, тальк, глицерилбегенат, полиэтиленгликоль, полиэтиленоксидные полимеры, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, олеат натрия, стеарилфумарат натрия, DL-лейцин, коллоидный диоксид кремния и другие, известные в данной области. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

Различные полезные скользящие вещества включают, но не ограничиваются ими, следующие: трехосновный фосфат кальция (TRI-TAB™), силикат кальция, целлюлозу в порошке (Sanacel™, Solka-Floe™), коллоидный диоксид кремния (Aerosil™, Cab-O-Sil M-5P™, Wacker HDK™), силикат магния, трисиликат магния, крахмал (Melojel™, Meritena™, Paygel 55™, Perfectamyl D6PH™, Pure-Bind™, Pure-Cote™, Pure-Dent™, Pure-Gel™, Pure-Set™, Purity 21™, Purity 826™, Tablet White™) и тальк (Luzenac Pharma™, Magsil Osmanthus™, Magsil Star™, Superiore™) или их смеси. В некоторых вариантах реализации скользящее вещество необязательно применяется в количестве примерно 0-15 мас.%. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения скользящее вещество необязательно применяется в количестве от примерно 0,1 мг до 0,5 мг, от 0,5 мг до 1 мг, от 1 мг до 2 мг, от 2 мг до 2,5 мг, от 2,5 мг до 5 мг, от 5 мг до 7,5 мг, от 7 мг до 9,5 мг, от 9 мг до 11,5 мг, от 11 мг до 13,5 мг, от 13 мг до 15,5 мг, от 15 мг до 17,5 мг, от 17 мг до 19,5 мг, от 19 мг до 21,5 мг, от 21 мг до 23,5 мг, от 23 мг до 25,5 мг, от 25 мг до 27,5 мг, от 27 мг до 30 мг, от 29 мг до 31,5 мг, от 31 мг до 33,5 мг, от 33 мг до 35,5 мг, от 35 мг до 37,5 мг, от 37 мг до 40 мг, от 40 мг до 45 мг, от 45 мг до 50 мг, от 50 мг до 55 мг, от 55 мг до 60 мг, от 60 мг до 65 мг, от 65 мг до 70 мг, от 70 мг до 75 мг, от 75 мг до 80 мг, от 80 мг до 85 мг, от 85 мг до 90 мг, от 90 мг

до 95 мг или от 95 мг до 100 мг. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения скользящее вещество присутствует в количестве примерно 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 2,5 мг, 5 мг, 7 мг, 9 мг, 11 мг, 13 мг, 15 мг, 17 мг, 19 мг, 21 мг, 23 мг, 25 мг, 27,5 мг, 30 мг, 31,5 мг, 33,5 мг, 35,5 мг, 37,5 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг или 100 мг.

Фармацевтически приемлемые поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются ими, неионогенные и ионные поверхностно-активные вещества, подходящие для применения в фармацевтических дозированных лекарственных формах. Ионные поверхностно-активные вещества могут содержать одно или более анионных, катионных или цвиттерионных поверхностно-активных веществ. Различные полезные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются ими, лаурилсульфат натрия, моноолеат, монолаурат, монопальмитат, моностеарат или другой сложный эфир полиоксиэтиленсорбитана, диоктилсульфосукцинат натрия (DOSS), лецитин, стеариловый спирт, цетостеариловый спирт, холестерин, полиоксиэтилен касторового масла, полиоксиэтиленглицириды жирных кислот, полочкамеры или любые другие коммерчески доступные совместно обработанные поверхностно-активные вещества, такие как SEPITRAP® 80 или SEPITRAP® 4000 и их смеси. В некоторых вариантах реализации поверхностно-активное вещество необязательно применяется в количестве примерно 0-5 мас.%. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения поверхностно-активное вещество необязательно применяется в количестве от примерно 0,1 мг до 0,5 мг, от 0,5 мг до 1 мг, от 1 мг до 2 мг, от 2 мг до 2,5 мг, от 2,5 мг до 5 мг, от 5 мг до 7,5 мг, от 7 мг до 9,5 мг, от 9 мг до 11,5 мг, от 11 мг до 13,5 мг, от 13 мг до 15,5 мг, от 15 мг до 17,5 мг, от 17 мг до 19,5 мг, от 19 мг до 21,5 мг, от 21 мг до 23,5 мг, от 23 мг до 25,5 мг, от 25 мг до 27,5 мг, от 27 мг до 30 мг, от 29 мг до 31,5 мг, от 31 мг до 33,5 мг, от 33 мг до 35,5 мг, от 35 мг до 37,5 мг, от 37 мг до 40 мг, от 40 мг до 45 мг, от 45 мг до 50 мг, от 50 мг до 55 мг, от 55 мг до 60 мг, от 60 мг до 65 мг, от 65 мг до 70 мг, от 70 мг до 75 мг, от 75 мг до 80 мг, от 80 мг до 85 мг, от 85 мг до 90 мг, от 90 мг до 95 мг или от 95 мг до 100 мг. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения поверхностно-активное вещество присутствует в количестве примерно 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 2,5 мг, 5 мг, 7 мг, 9 мг, 11 мг, 13 мг, 15 мг, 17 мг, 19 мг, 21 мг, 23 мг, 25 мг, 27,5 мг, 30 мг, 31,5 мг, 33,5 мг, 35,5 мг, 37,5 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг или 100 мг.

#### Иллюстративные таблетированные композиции

Иллюстративные таблетированные композиции включают лекарственные формы 1-6, описанные в настоящем документе в примерах 1 и 2. Другие иллюстративные композиции могут включать композиции, описанные в табл. 1-12, где общая масса ядра таблетки включает в себя общую массу внутригранулярных компонентов и внегранулярных компонентов.

В вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой любую лекарственную форму, описанную в табл. 1, содержащую примерно 478 мг нирапариба тозилата моногидрата. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 7. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 8. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 9.

Таблица 1

Иллюстративные таблетки, содержащие 300 мг нирапариба (составы 7-9)

Компонент	Мас. %*	Состав 7	Состав 8	Состав 9
<i>Внутригранулярная фаза (~ 94-98 % от общей массы ядра таблетки)</i>				
Активный агент	примерно 40-50	нирапариба тозилата моногидрат		
Разбавитель 1	примерно 8-14	моногидрат лактозы		
Разбавитель 2	примерно 30-40	микрокристаллическая целлюлоза		
Связующее	примерно 1-3	повидон		
Разрыхляющее вещество	примерно 0,1-2	кросповидон		
скользящее вещество / адсорбент / абсорбент	примерно 2-4	диоксид кремния		
смазывающее вещество	примерно 0,1-2	стеарат магния		
<i>Внегранулярная фаза (~ 2-6 % от общей массы ядра таблетки)</i>				
Разрыхляющее вещество	примерно 0,1-2	кросповидон		
скользящее вещество / адсорбент / абсорбент	примерно 0,1-2	диоксид кремния		
смазывающее вещество	примерно 0,1-2	стеарат магния		
Общая масса ядра таблетки	--	~ 950-1050 мг	~ 1050-1150 мг	~ 1150-1250 мг
<i>* в расчете на общую массу ядра таблетки (сумма внутригранулярная фаза + внегранулярная фаза)</i>				

В вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой любую лекарственную форму, описанную в табл. 2, содержащую примерно 478 мг нирапариба тозилата моногидрата. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 10. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 11. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 12.

Таблица 2

Иллюстративные таблетки, содержащие 300 мг нирапариба (составы 10-12)

Компонент	Мас. %*	Состав 10	Состав 11	Состав 12
<i>Внутригранулярная фаза (~ 94-98 % от общей массы ядра таблетки)</i>				
Активный агент	примерно 40-50	нирапариба тозилата моногидрат		
Разбавитель 1	примерно 8-14	безводная лактоза		
Разбавитель 2	примерно 30-40	микrokристаллическая целлюлоза		
Связующее	примерно 1-3	повидон		
Разрыхляющее вещество	примерно 0,1-2	кросповидон		
скользящее вещество / адсорбент / абсорбент	примерно 2-4	диоксид кремния		
смазывающее вещество	примерно 0,1-2	стеарат магния		
<i>Внегранулярная фаза (~ 2-6 % от общей массы ядра таблетки)</i>				
Разрыхляющее вещество	примерно 0,1-2	кроскармеллоза натрия		
скользящее вещество / адсорбент / абсорбент	примерно 0,1-2	диоксид кремния		
смазывающее вещество	примерно 0,1-2	стеарат магния		
Общая масса ядра таблетки	--	~ 950-1050 мг	~ 1050-1150 мг	~ 1150-1250 мг
<i>* в расчете на общую массу ядра таблетки (сумма внутригранулярная фаза + внегранулярная фаза)</i>				

В вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой любой состав, описанный в табл. 3, содержащую примерно 478 мг нирапариба тозилата моногидрата. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 13. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 14. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 15.

Таблица 3

Иллюстративные таблетки, содержащие 300 мг нирапариба (составы 13-15)

Компонент	Мас. %*	Состав 13	Состав 14	Состав 15
<i>Внутригранулярная фаза (~ 94-98 % от общей массы ядра таблетки)</i>				
Активный агент	примерно 40-50	нирапариба тозилата моногидрат		
Разбавитель 1	примерно 8-14	моногидрат лактозы		
Разбавитель 2	примерно 30-40	микрокристаллическая целлюлоза		
Связующее	примерно 1-3	повидон		
Разрыхляющее вещество	примерно 0,1-2	кросповидон		
скользящее вещество / адсорбент / абсорбент	примерно 2-4	диоксид кремния		
<i>Внегранулярная фаза (~ 2-6 % от общей массы ядра таблетки)</i>				
Разрыхляющее вещество	примерно 0,1-2	кросповидон		
скользящее вещество / адсорбент / абсорбент	примерно 0,1-2	диоксид кремния		
смазывающее вещество	примерно 0,1-2	стеарат магния		
Общая масса ядра таблетки	--	~ 950-1050 мг	~ 1050-1150 мг	~ 1150-1250 мг
<i>* в расчете на общую массу ядра таблетки (сумма внутригранулярная фаза + внегранулярная фаза)</i>				

В вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой любой состав, описанный в табл. 4, содержащую примерно 478 мг нирапариба тозилата моногидрата. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 16. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 17. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 18.

Таблица 4

Иллюстративные таблетки, содержащие 300 мг нирапариба (составы 16-18)

Компонент	Мас. %*	Состав 16	Состав 17	Состав 18
<i>Внутригранулярная фаза (~ 94-98 % от общей массы ядра таблетки)</i>				
Активный агент	примерно 40-50	нирапариба тозилата моногидрат		
Разбавитель 1	примерно 8-14	безводная лактоза		
Разбавитель 2	примерно 30-40	микrokристаллическая целлюлоза		
Связующее	примерно 1-3	повидон		
Разрыхляющее вещество	примерно 0,1-2	кросповидон		
скользящее вещество / адсорбент / абсорбент	примерно 2-4	диоксид кремния		
<i>Внегранулярная фаза (~ 2-6 % от общей массы ядра таблетки)</i>				
Разрыхляющее вещество	примерно 0,1-2	кроскармеллоза натрия		
скользящее вещество / адсорбент / абсорбент	примерно 0,1-2	диоксид кремния		
смазывающее вещество	примерно 0,1-2	стеарат магния		
Общая масса ядра таблетки	--	~ 950-1050 мг	~ 1050-1150 мг	~ 1150-1250 мг
<i>* в расчете на общую массу ядра таблетки (сумма внутригранулярная фаза + внегранулярная фаза)</i>				

В вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой любой состав, описанный в табл. 5, содержащую примерно 18,7 мг нирапариба тозилата моногидрата. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 19. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 20. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 21.

Таблица 5

Иллюстративные таблетки, содержащие 200 мг нирапариба (составы 19-21)

Компонент	Мас. %*	Состав 19	Состав 20	Состав 21
<i>Внутригранулярная фаза (~ 94-98 % от общей массы ядра таблетки)</i>				
Активный агент	примерно 40-50	нирапариба тозилата моногидрат		
Разбавитель 1	примерно 8-14	моногидрат лактозы		
Разбавитель 2	примерно 30-40	микрокристаллическая целлюлоза		
Связующее	примерно 1-3	повидон		
Разрыхляющее вещество	примерно 0,1-2	кросповидон		
скользящее вещество / адсорбент / абсорбент	примерно 2-4	диоксид кремния		
смазывающее вещество	примерно 0,1-2	стеарат магния		
<i>Внегранулярная фаза (~ 2-6 % от общей массы ядра таблетки)</i>				
Разрыхляющее вещество	примерно 0,1-2	кросповидон		
скользящее вещество / адсорбент / абсорбент	примерно 0,1-2	диоксид кремния		
смазывающее вещество	примерно 0,1-2	стеарат магния		
Общая масса ядра таблетки	--	~ 600-650 мг	~ 650-700 мг	~ 700-750 мг
<i>* в расчете на общую массу ядра таблетки (сумма внутригранулярная фаза + внегранулярная фаза)</i>				

В вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой любой состав, описанный в табл. 6, содержащую примерно 18,7 мг нирапариба тозилата моногидрата. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 22. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 23. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 24.

Таблица 6

Иллюстративные таблетки, содержащие 200 мг нирапариба (составы 22-24)

Компонент	Мас. %*	Состав 22	Состав 23	Состав 24
<i>Внутригранулярная фаза (~ 94-98 % от общей массы ядра таблетки)</i>				
Активный агент	примерно 40-50	нирапариба тозилата моногидрат		
Разбавитель 1	примерно 8-14	безводная лактоза		
Разбавитель 2	примерно 30-40	микrokристаллическая целлюлоза		
Связующее	примерно 1-3	повидон		
Разрыхляющее вещество	примерно 0,1-2	кросповидон		
скользящее вещество / адсорбент / абсорбент	примерно 2-4	диоксид кремния		
смазывающее вещество	примерно 0,1-2	стеарат магния		
<i>Внегранулярная фаза (~ 2-6 % от общей массы ядра таблетки)</i>				
Разрыхляющее вещество	примерно 0,1-2	кроскармеллоза натрия		
скользящее вещество / адсорбент / абсорбент	примерно 0,1-2	диоксид кремния		
смазывающее вещество	примерно 0,1-2	стеарат магния		
Общая масса ядра таблетки	--	~ 600-650 мг	~ 650-700 мг	~ 700-750 мг
<i>* в расчете на общую массу ядра таблетки (сумма внутригранулярная фаза + внегранулярная фаза)</i>				

В вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой любую состав, описанный в табл. 7, содержащую примерно 18,7 мг нирапариба тозилата моногидрата. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 25. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 26. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 27.

Таблица 7

Иллюстративные таблетки, содержащие 200 мг нирапариба (составы 25-27)

Компонент	Мас. %*	Состав 25	Состав 26	Состав 27
<i>Внутригранулярная фаза (~ 94-98 % от общей массы ядра таблетки)</i>				
Активный агент	примерно 40-50	нирапариба тозилата моногидрат		
Разбавитель 1	примерно 8-14	моногидрат лактозы		
Разбавитель 2	примерно 30-40	микрокристаллическая целлюлоза		
Связующее	примерно 1-3	повидон		
Разрыхляющее вещество	примерно 0,1-2	кросповидон		
скользящее вещество / адсорбент / абсорбент	примерно 2-4	диоксид кремния		
<i>Внегранулярная фаза (~ 2-6 % от общей массы ядра таблетки)</i>				
Разрыхляющее вещество	примерно 0,1-2	кросповидон		
скользящее вещество / адсорбент / абсорбент	примерно 0,1-2	диоксид кремния		
смазывающее вещество	примерно 0,1-2	стеарат магния		
Общая масса ядра таблетки	--	~ 600-650 мг	~ 650-700 мг	~ 700-750 мг
<i>* в расчете на общую массу ядра таблетки (сумма внутригранулярная фаза + внегранулярная фаза)</i>				

В вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой любой состав, описанный в табл. 8, содержащую примерно 18,7 мг нирапариба тозилата моногидрата. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 28. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 29. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 30.

Таблица 8

Иллюстративные таблетки, содержащие 200 мг нирапариба (составы 28-30)

Компонент	Мас. %*	Состав 28	Состав 29	Состав 30
<i>Внутригранулярная фаза (~ 94-98 % от общей массы ядра таблетки)</i>				
Активный агент	примерно 40-50	нирапариба тозилата моногидрат		
Разбавитель 1	примерно 8-14	безводная лактоза		
Разбавитель 2	примерно 30-40	микрористаллическая целлюлоза		
Связующее	примерно 1-3	повидон		
Разрыхляющее вещество	примерно 0,1-2	кросповидон		
скользящее вещество / абсорбент / адсорбент	примерно 2-4	диоксид кремния		
<i>Внегранулярная фаза (~ 2-6 % от общей массы ядра таблетки)</i>				
Разрыхляющее вещество	примерно 0,1-2	кроскармеллоза натрия		
скользящее вещество / абсорбент / адсорбент	примерно 0,1-2	диоксид кремния		
смазывающее вещество	примерно 0,1-2	стеарат магния		
Общая масса ядра таблетки	--	~ 600-650 мг	~ 650-700 мг	~ 700-750 мг
<i>* в расчете на общую массу ядра таблетки (сумма внутригранулярная фаза + внегранулярная фаза)</i>				

В вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой любой состав, описанный в табл. 9, содержащую примерно 159,3 мг нирапариба тозилата моногидрата. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 31. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 32. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 33.

Иллюстративные таблетки, содержащие 100 мг нирапариба  
(лекарственные формы 31-33)

Компонент	Мас. %*	Состав 31	Состав 32	Состав 33
<i>Внутригранулярная фаза (~ 94-98 % от общей массы ядра таблетки)</i>				
Активный агент	примерно 40-50	нирапариба тозилата моногидрат		
Разбавитель 1	примерно 8-14	моногидрат лактозы		
Разбавитель 2	примерно 30-40	микрокристаллическая целлюлоза		
Связующее	примерно 1-3	повидон		
Разрыхляющее вещество	примерно 0,1-2	кросповидон		
скользящее вещество / абсорбент / адсорбент	примерно 2-4	диоксид кремния		
смазывающее вещество	примерно 0,1-2	стеарат магния		
<i>Внегранулярная фаза (~ 2-6 % от общей массы ядра таблетки)</i>				
Разрыхляющее вещество	примерно 0,1-2	кросповидон		
скользящее вещество / абсорбент / адсорбент	примерно 0,1-2	диоксид кремния		
смазывающее вещество	примерно 0,1-2	стеарат магния		
Общая масса ядра таблетки	--	~ 300-350 мг	~ 350-400 мг	~ 400-450 мг
<i>* в расчете на общую массу ядра таблетки (сумма внутригранулярная фаза + внегранулярная фаза)</i>				

В вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой любой состав, описанный в табл. 10, содержащую примерно 159,3 мг нирапариба тозилата моногидрата. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 34. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 35. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 36.

Таблица 10

Иллюстративные таблетки, содержащие 100 мг нирапариба (составы 34-36)

Компонент	Мас. %*	Состав 34	Состав 35	Состав 36
<i>Внутригранулярная фаза (~ 94-98 % от общей массы ядра таблетки)</i>				
Активный агент	примерно 40-50	нирапариба тозилата моногидрат		
Разбавитель 1	примерно 8-14	безводная лактоза		
Разбавитель 2	примерно 30-40	микrokристаллическая целлюлоза		
Связующее	примерно 1-3	повидон		
Разрыхляющее вещество	примерно 0,1-2	кросповидон		
скользящее вещество / абсорбент / адсорбент	примерно 2-4	диоксид кремния		
смазывающее вещество	примерно 0,1-2	стеарат магния		
<i>Внегранулярная фаза (~ 2-6 % от общей массы ядра таблетки)</i>				
Разрыхляющее вещество	примерно 0,1-2	кроскармеллоза натрия		
скользящее вещество / абсорбент / адсорбент	примерно 0,1-2	диоксид кремния		
смазывающее вещество	примерно 0,1-2	стеарат магния		
Общая масса ядра таблетки	--	~ 300-350 мг	~ 350-400 мг	~ 400-450 мг
<i>* в расчете на общую массу ядра таблетки (сумма внутригранулярная фаза + внегранулярная фаза)</i>				

В вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой любой состав, описанный в табл. 11, содержащую примерно 159,3 мг нирапариба тозилата моногидрата. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 37. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 38. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 39.

Таблица 11

Иллюстративные таблетки, содержащие 100 мг нирапариба (составы 35-39)

Компонент	Мас. %*	Состав 37	Состав 38	Состав 39
<i>Внутригранулярная фаза (~ 94-98 % от общей массы ядра таблетки)</i>				
Активный агент	примерно 40-50	нирапариба тозилата моногидрат		
Разбавитель 1	примерно 8-14	моногидрат лактозы		
Разбавитель 2	примерно 30-40	микrokристаллическая целлюлоза		
Связующее	примерно 1-3	повидон		
Разрыхляющее вещество	примерно 0,1-2	кросповидон		
скользящее вещество / абсорбент / адсорбент	примерно 2-4	диоксид кремния		
<i>Внегранулярная фаза (~ 2-6 % от общей массы ядра таблетки)</i>				
Разрыхляющее вещество	примерно 0,1-2	кросповидон		
скользящее вещество / абсорбент / адсорбент	примерно 0,1-2	диоксид кремния		
смазывающее вещество	примерно 0,1-2	стеарат магния		
Общая масса ядра таблетки	--	~ 300-350 мг	~ 350-400 мг	~ 400-450 мг
<i>* в расчете на общую массу ядра таблетки (сумма внутригранулярная фаза + внегранулярная фаза)</i>				

В вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой любой состав, описанный в табл. 12, содержащую примерно 159,3 мг нирапариба тозилата моногидрата. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 40. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 41. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированная композиция представляет собой состав 42.

Таблица 12

Иллюстративные таблетки, содержащие 100 мг нирапариба (состав 40-42)

Компонент	Мас. %*	Состав 40	Состав 41	Состав 42
<i>Внутригранулярная фаза (~ 94-98 % от общей массы ядра таблетки)</i>				
Активный агент	примерно 40-50	нирапариба тозилата моногидрат		
Разбавитель 1	примерно 8-14	безводная лактоза		
Разбавитель 2	примерно 30-40	микrokристаллическая целлюлоза		
Связующее	примерно 1-3	повидон		
Разрыхляющее вещество	примерно 0,1-2	кросповидон		
скользящее вещество / абсорбент / адсорбент	примерно 2-4	диоксид кремния		
<i>Внегранулярная фаза (~ 2-6 % от общей массы ядра таблетки)</i>				
Разрыхляющее вещество	примерно 0,1-2	кроскармеллоза натрия		
скользящее вещество / абсорбент / адсорбент	примерно 0,1-2	диоксид кремния		
смазывающее вещество	примерно 0,1-2	стеарат магния		
Общая масса ядра таблетки	--	~ 300-350 мг	~ 350-400 мг	~ 400-450 мг
<i>* в расчете на общую массу ядра таблетки (сумма внутригранулярная фаза + внегранулярная фаза)</i>				

В вариантах реализации настоящего изобретения любое вспомогательное вещество в составах 1-42, описанных в настоящем документе, может варьироваться. Например, можно варьировать количество разбавителя 2 (например, примерно 7,5-15 мас.% или примерно 9-11 мас.%). Соответственно, каждый из составов 1a-42a содержит разбавитель 2 в количестве, составляющем примерно 7,5-15 мас.%, а в остальном идентичен соответствующим составам 1-42. Аналогично, каждый из составов 1b-42b содержит разбавитель 2 в количестве, составляющем примерно 9-11 мас.%, а в остальном идентичен соответствующим составам 1-42.

В других вариантах реализации настоящего изобретения любая таблетированная композиция, описанная в настоящем документе (например, любой из составов 1-42), дополнительно содержит слой покрытия (например, любое покрытие, описанное в настоящем документе).

#### Распадаемость

Распадаемость является мерой качества дозированных лекарственных форм для перорального введения, например, таблеток. В целом, фармакопея (например, Фармакопея США, Британская Фармакопея, Индийская Фармакопея) имеет свой собственный набор стандартов и в ней определены тесты на распадеемость. Фармакопеи ряда международных организаций были согласованы Международным советом по согласованию (ICH) и являются взаимозаменяемыми. Испытание на распадеемость проводят для определения времени, которое требуется для полного распада твердой дозированной лекарственной формы для перорального применения. Время распадеемости может служить мерой качества. Это обусловлено тем,

что, например, распад является стадией, ограничивающей скорость высвобождения активного материала, являющегося частью таблетки. Если время распадаемости слишком велико, это означает, что активный ингредиент, в свою очередь, может высвобождаться слишком медленно, что может влиять на скорость предоставления активного вещества организму после приема внутрь. Наоборот, если распад слишком быстрый, может быть верно обратное.

Испытание на распадаемость проводят с использованием прибора для проведения испытания на распадаемость. Хотя в разных фармакопеях существуют небольшие различия, базовая конструкция и работа прибора в целом остаются неизменными. Типичный тест осуществляется следующим образом. Прибор состоит из корзины из прозрачного поливинила или другого пластика. Обычно он содержит трубки равного диаметра, установленные в одну и ту же корзину, и к каждой из трубок прикреплена сетка из нержавеющей стали с одинаковым размером ячеек. Для полного погружения дозированной лекарственной формы могут применяться небольшие металлические диски. Весь узел корзинки-штатива может перемещаться с помощью двигателя с возвратно-поступательным движением, который прикреплен к вершине указанного узла корзинки-штатива. Весь узел погружают в сосуд, содержащий среду, в которой будет проводиться тест на распадаемость. Сосуд снабжен термостатом для регулирования температуры текучей среды до желаемой температуры.

Тест на распадаемость для каждой дозированной лекарственной формы приведен в фармакопее. Существует несколько общих тестов для типичных типов лекарственных форм. Некоторые типы дозированных лекарственных форм и тесты на их распадаемость следующие: (1) Таблетки без покрытия - в тесте можно использовать дистиллированную воду в качестве среды при температуре  $37 \pm 2^\circ\text{C}$  при 29-32 циклах в минуту; тест завершают через 15 мин. Приемлемо, если в конце цикла нет осязаемого ядра (по меньшей мере для 5 таблеток или капсул) и если масса не прилипает к погружному диску. (2) Таблетки с покрытием - может быть адаптирована та же самая процедура теста, но время теста составляет 30 мин. (3) Таблетки с энтеросолюбильным покрытием/таблетки, устойчивые к желудочному соку - тест можно проводить сначала в дистиллированной воде (при комнатной температуре в течение 5 мин; USP (Фармакопея США) и без дистиллированной воды согласно BP (Фармакопея Великобритании) и IP (Индийская Фармакопея)), затем тестируют в 0,1 М HCL (до 2 ч; BP) или в искусственном желудочном соке (1 ч; USP) с последующим добавлением фосфатного буфера, pH 6,8 (1 ч; BP) или в искусственном кишечном соке без ферментов (1 ч; USP). (4) Жевательные таблетки - не подвергаются тесту на распадаемость (BP и IP), 4 ч (USP). Вот несколько примеров для иллюстрации.

В иллюстративном тесте на распадаемость используется стандартный прибор для проведения теста USP <701>. По одной таблетке помещают в шесть ячеек прибора для определения распадаемости, в нижней части которых находится сетка из нержавеющей стали. Поверх таблетки помещают магнитный датчик. Корзинку с ячейками погружают в ванну с контролируемой температурой воды  $37^\circ\text{C}$ . Корзинка движется вверх и вниз в ванне, от 29 до 32 циклов в минуту. Как только таблетка полностью распадается, датчик на верхней части планшета вступает в контакт с сеткой. Датчик автоматически записывает время, когда таблетка распалась.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения время распадаемости указанной таблетки составляет от примерно 30 с до примерно 300 с. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения время распадаемости указанной таблетки составляет от примерно 30 с до примерно 200 с. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения время распадаемости указанной таблетки составляет от примерно 30 с до примерно 150 с. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения время распадаемости указанной таблетки составляет примерно 30 с, примерно 40 с, примерно 50 с, примерно 60 с, примерно 70 с, примерно 80 с, примерно 90 с, примерно 100 с, примерно ПО секунд, примерно 120 с, примерно 130 с, примерно 140 с, примерно 150 с, примерно 160 с, примерно 170 с, примерно 180 с, примерно 190 с, примерно 200 с, примерно 210 с, примерно 220 с, примерно 230 с, примерно 240 с, примерно 250 с, примерно 260 с, примерно 270 с, примерно 280 с, примерно 290 с или примерно 300 с.

#### Стабильность

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, является стабильной в отношении распределения частиц по размерам в течение по меньшей мере примерно: 30 дней, 60 дней, 90 дней, 6 месяцев, 1 года, 18 месяцев, 2 лет, 3 лет, 4 лет или 5 лет, например, примерно 80%-100%, например: 80%, 90%, 95% или 100% указанной фармацевтической композиции является стабильным в отношении распределения частиц по размерам. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения стабильные частицы нирапароба, описанные в настоящем документе, в твердой дозированной лекарственной форме для перорального применения не будут демонстрировать увеличение эффективного размера частиц более чем на 50% в течение примерно 3, 6, 9, 12, 24 или 36 месяцев хранения при комнатной температуре (от примерно  $15^\circ\text{C}$  до примерно  $25^\circ\text{C}$ ). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения стабильные частицы нирапароба, описанные в настоящем документе, в твердой дозированной лекарственной форме для перорального применения не будут демонстрировать увеличение эффективного размера частиц более чем на 60% в течение примерно 3, 6, 9, 12, 24 или 36 месяцев хранения при комнатной температуре (от примерно  $15^\circ\text{C}$  до примерно

25°C). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения стабильные частицы нирапариба, описанные в настоящем документе, в твердой дозированной лекарственной форме для перорального применения не будут демонстрировать увеличение эффективного размера частиц более чем на 70% в течение примерно 3, 6, 9, 12, 24 или 36 месяцев хранения при комнатной температуре (от примерно 15°C до примерно 25°C). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения стабильные частицы нирапариба, описанные в настоящем документе, в твердой дозированной лекарственной форме для перорального применения не будут демонстрировать увеличение эффективного размера частиц более чем на 80% в течение примерно 3, 6, 9, 12, 24 или 36 месяцев хранения при комнатной температуре (от примерно 15°C до примерно 25°C). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения стабильные частицы нирапариба, описанные в настоящем документе, в твердой дозированной лекарственной форме для перорального применения не будут демонстрировать увеличение эффективного размера частиц более чем на 90% в течение примерно 3, 6, 9, 12, 24 или 36 месяцев хранения при комнатной температуре (от примерно 15°C до примерно 25°C). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения стабильные частицы нирапариба, описанные в настоящем документе, в твердой дозированной лекарственной форме для перорального применения не будут демонстрировать увеличение эффективного размера частиц более чем на 95% в течение примерно 3, 6, 9, 12, 24 или 36 месяцев хранения при комнатной температуре (от примерно 15°C до примерно 25°C).

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения стабильные частицы нирапариба, описанные в настоящем документе, в дозированной лекарственной форме для перорального применения не будут демонстрировать увеличение эффективного размера частиц более чем на 50% в течение 3, 6, 9, 12, 24 или 36 месяцев хранения при температуре от примерно 15°C до 30°C, от 15°C до 40°C или от 15°C до 50°C. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения стабильные частицы нирапариба, описанные в настоящем документе, в твердой дозированной лекарственной форме для перорального применения не будут демонстрировать увеличение эффективного размера частиц более чем на 60% в течение 3, 6, 9, 12, 24 или 36 месяцев хранения при температуре от примерно 15°C до 30°C, от 15°C до 40°C или от 15°C до 50°C. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения стабильные частицы нирапариба, описанные в настоящем документе, в твердой дозированной лекарственной форме для перорального применения не будут демонстрировать увеличение эффективного размера частиц более чем на 70% в течение 3, 6, 9, 12, 24 или 36 месяцев хранения при температуре от примерно 15°C до 30°C, от 15°C до 40°C или от 15°C до 50°C. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения стабильные частицы нирапариба, описанные в настоящем документе, в твердой дозированной лекарственной форме для перорального применения не будут демонстрировать увеличение эффективного размера частиц более чем на 80% в течение 3, 6, 9, 12, 24 или 36 месяцев хранения при температуре от примерно 15°C до 30°C, от 15°C до 40°C или от 15°C до 50°C. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения стабильные частицы нирапариба, описанные в настоящем документе, в твердой дозированной лекарственной форме для перорального применения не будут демонстрировать увеличение эффективного размера частиц более чем на 90% в течение 3, 6, 9, 12, 24 или 36 месяцев хранения при температуре от примерно 15°C до 30°C, от 15°C до 40°C или от 15°C до 50°C. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения стабильные частицы нирапариба, описанные в настоящем документе, в твердой дозированной лекарственной форме для перорального применения не будут демонстрировать увеличение эффективного размера частиц более чем на 95% в течение 3, 6, 9, 12, 24 или 36 месяцев хранения при температуре от примерно 15°C до 30°C, от 15°C до 40°C или от 15°C до 50°C.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, является стабильной в отношении деградации соединения в течение по меньшей мере примерно 30 дней, 60 дней, 90 дней, 6 месяцев, 1 года, 18 месяцев, 2 лет, 3 лет, 4 лет или 5 лет, например, примерно 80-100%, например, примерно 80%, 90%, 95% или 100% активного фармацевтического агента в указанной фармацевтической композиции является стабильным. Стабильность можно измерить с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения примерно 80-100% (например, примерно 90-100% или 95-100%) нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли (например, нирапариба тозилата моногидрата) в фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, является стабильным в течение по меньшей мере примерно 30, 60, 90, 180, 360, 540 или 720 дней, например, более 90 дней. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения примерно 80%, 85%, 90%, 95% или 100% (например, примерно 95%) нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли (например, нирапариба тозилата моногидрата) является стабильным в отношении деградации соединения в течение 30 дней или более. В каждом случае стабильность можно измерить с помощью ВЭЖХ или другого метода, известного в данной области. Методы оценки химической стабильности при хранении твердых лекарственных форм описаны в литературе. См., например, S. T. Colgan, T. J. Watson, R. D. Whipple, R. Nosal, J. V. Beaman, D. De Antonis, "The Application of Science and Risk Based Concepts to Drug Substance Stability Strategies" J. Pharm. Innov. 7:205-2013 (2012); Waterman KC, Carella AJ, Gumkowski MJ, et al., Improved protocol and data analysis for accelerated shelf-life estimation of solid dosage forms. Pharm Res 2007; 24(4):780-90; и S. T. Colgan, R. J. Timpano, D. Diaz, M. Roberts, R. Weaver, K. Ryan, K. Fields, G. Scrivens, Opportunities for Lean

Stability Strategies" J. Pharm. Innov. 9:259-271 (2014).

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения фармацевтические лекарственные формы, описанные в настоящем документе, являются стабильными в отношении деградации соединения (например, деградация менее 30%, деградация менее 25%, деградация менее 20%, деградация менее 15%, деградация менее 10%, деградация менее 8%, деградация менее 5%, деградация менее 3%, деградация менее 2% или деградация менее 5%) в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно 1 день, по меньшей мере примерно 2 дня, по меньшей мере примерно 3 дня, по меньшей мере примерно 4 дня, по меньшей мере примерно 5 дней, по меньшей мере примерно 6 дней, по меньшей мере примерно 1 неделю, по меньшей мере примерно 2 недели, по меньшей мере примерно 3 недели, по меньшей мере примерно 4 недели, по меньшей мере примерно 5 недель, по меньшей мере примерно 6 недель, по меньшей мере примерно 7 недель, по меньшей мере примерно 8 недель, по меньшей мере примерно 3 месяца, по меньшей мере примерно 4 месяца, по меньшей мере примерно 5 месяцев, по меньшей мере примерно 6 месяцев, по меньшей мере примерно 7 месяцев, по меньшей мере примерно 8 месяцев, по меньшей мере примерно 9 месяцев, по меньшей мере примерно 10 месяцев, по меньшей мере примерно 11 месяцев, по меньшей мере примерно 12 месяцев, по меньшей мере примерно 24 месяца или по меньшей мере примерно 36 месяцев в условиях хранения (например, при комнатной температуре). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения лекарственные формы, описанные в настоящем документе, являются стабильными в отношении деградации соединения в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно 1 неделю. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения лекарственные формы, описанные в настоящем документе, являются стабильными в отношении деградации соединения в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно 1 месяц. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения лекарственные формы, описанные в настоящем документе, являются стабильными в отношении деградации соединения в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно 3 месяца. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения лекарственные формы, описанные в настоящем документе, являются стабильными в отношении деградации соединения в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно 6 месяца. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения лекарственные формы, описанные в настоящем документе, являются стабильными в отношении деградации соединения в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно 9 месяца. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения лекарственные формы, описанные в настоящем документе, являются стабильными в отношении деградации соединения в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно 12 месяца.

Методы оценки химической стабильности твердых лекарственных форм при хранении, в том числе в условиях ускоренного старения, описаны в литературе. См., например, S. T. Colgan, T. J. Watson, R. D. Whipple, R. Nosal, J. V. Beaman, D. De Antonis, "The Application of Science and Risk Based Concepts to Drug Substance Stability Strategies" J. Pharm. Innov. 7:205-2013 (2012); Waterman KC, Carella AJ, Gumkowski MJ, et al., Improved protocol and data analysis for accelerated shelf-life estimation of solid dosage forms. Pharm Res 2007; 24(4):780-90; и S. T. Colgan, R. J. Timpano, D. Diaz, M. Roberts, R. Weaver, K. Ryan, K. Fields, G. Scrivens, Opportunities for Lean Stability Strategies" J. Pharm. Innov. 9:259-271 (2014). Химическая стабильность твердых лекарственных форм при хранении может также определяться согласно требованиям Международного совета по согласованию технических требований к фармацевтическим препаратам для человека (ICH) или Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

В зависимости от региона мира, для применения и/или хранения в котором предназначена фармацевтическая композиция, исследования стабильности могут проводиться в соответствии с климатическими условиями данной страны. Обычно мир можно поделить на пять различных зон: умеренная зона, средиземноморская/субтропическая зона, зона с сухим и жарким климатом, зона с жарким и влажным климатом/тропическая зона и зона с жарким климатом и с более высокой влажностью. Специалисты в данной области техники могут определить подходящие условия для проведения испытаний в конкретной климатической зоне.

Один аспект настоящего документа относится к композиции, содержащей таблетку, содержащую: эффективное количество нирапариба для ингибирования поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) при введении субъекту, нуждающемуся в этом; где указанная таблетка характеризуется по меньшей мере одним из следующего: а) указанная таблетка содержит менее 0,2 мас.% любого продукта деградации нирапариба; б) указанная таблетка содержит менее 0,2 мас.% любого отдельного продукта деградации нирапариба после хранения в течение 1 месяца при температуре 40°C и относительной влажности 75% (отн. вл.); и с) указанная таблетка содержит менее 0,2 мас.% любого продукта деградации нирапариба после хранения в течение 2 месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75% (отн. вл.).

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная таблетка содержит менее 0,2 мас.%, 0,1 мас.%, 0,09 мас.%, 0,08 мас.%, 0,07 мас.%, 0,06 мас.%, 0,05 мас.%, 0,04 мас.%, 0,03 мас.%, 0,02 мас.%, 0,01 мас.%, 0,005 мас.% или 0,001 мас.% любого отдельного продукта деградации нирапариба. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетка содержит менее 0,2 мас.%, 0,1 мас.%, 0,09 мас.%, 0,08 мас.%, 0,07 мас.%, 0,06 мас.%, 0,05 мас.%, 0,04 мас.%, 0,03 мас.%, 0,02 мас.%, 0,01 мас.%, 0,005 мас.% или 0,001 мас.% любого отдельного продукта деградации нирапариба после хра-







## Таблетки

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция приготовлена в виде твердых фармацевтических дозированных лекарственных форм для перорального введения. Твердые фармацевтические дозированные лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются ими, таблетки, капсулы, порошки, гранулы и саше. Например, указанная твердая фармацевтическая дозированная лекарственная форма для перорального введения может представлять собой таблетку.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения терапевтически эффективное количество нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое субъекту посредством твердой дозированной лекарственной формы, находится в диапазоне от примерно 1 мг до примерно 2000 мг. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения терапевтически эффективное количество нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое субъекту посредством твердой дозированной лекарственной формы, находится в диапазоне от примерно 1 мг до примерно 1000 мг. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения терапевтически эффективное количество нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое субъекту посредством твердой дозированной лекарственной формы, находится в диапазоне от примерно 50 мг до примерно 300 мг. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения лекарственную форму нирапариба вводят в виде твердой дозированной лекарственной формы в концентрации от примерно 50 мг до примерно 100 мг. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения лекарственную форму нирапариба вводят в виде твердой дозированной лекарственной формы в концентрации от примерно 100 мг до примерно 300 мг. Например, терапевтически эффективное количество нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, вводимого субъекту посредством твердой дозированной лекарственной формы, может составлять от примерно 1 мг до 5 мг, от 5 мг до 10 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 25 мг, от 35 мг до 50 мг, от 50 мг до 75 мг, от 70 мг до 95 мг, от 90 мг до 115 мг, от 110 мг до 135 мг, от 130 мг до 155 мг, от 150 мг до 175 мг, от 170 мг до 195 мг, от 190 мг до 215 мг, от 210 мг до 235 мг, от 230 мг до 255 мг, от 250 мг до 275 мг, от 270 мг до 300 мг, от 290 мг до 315 мг, от 310 мг до 335 мг, от 330 мг до 355 мг, от 350 мг до 375 мг, от 370 до 400 мг, от 400 до 450 мг, от 450 до 500 мг, от 500 мг до 550 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг до 750 мг, от 750 мг до 800 мг, от 800 мг до 850 мг, от 850 мг до 900 мг, от 900 мг до 950 мг или от 950 мг до 1000 мг, от 1000 мг до 1050 мг, от 1050 мг до 1100 мг, от 1100 мг до 1150 мг, от 1150 мг до 1200 мг, от 1200 мг до 1250 мг, от 1250 мг до 1300 мг, от 1300 мг до 1350 мг, от 1350 мг до 1400 мг, от 1400 мг до 1450 мг, от 1450 мг до 1500 мг, от 1500 мг до 1550 мг, от 1550 мг до 1600 мг, от 1600 мг до 1650 мг, от 1650 мг до 1700 мг, от 1700 мг до 1750 мг, от 1750 мг до 1800 мг, от 1800 мг до 1850 мг, от 1850 мг до 1900 мг, от 1900 мг до 1950 мг или от 1950 мг до 2000 мг. Например, терапевтически эффективное количество нирапариба тозилата моногидрата, вводимого субъекту посредством твердой дозированной лекарственной формы, может составлять от примерно 1 мг до примерно 2000 мг, например, от примерно 1 мг до 5 мг, от 5 мг до 10 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 25 мг, от 25 мг до 50 мг, от 50 мг до 75 мг, от 70 мг до 95 мг, от 90 мг до 115 мг, от 110 мг до 135 мг, от 130 мг до 155 мг, от 150 мг до 175 мг, от 170 мг до 195 мг, от 190 мг до 215 мг, от 210 мг до 235 мг, от 230 мг до 255 мг, от 250 мг до 275 мг, от 270 мг до 300 мг, от 290 мг до 315 мг, от 310 мг до 335 мг, от 330 мг до 355 мг, от 350 мг до 375 мг, от 370 мг до 400 мг, от 400 мг до 450 мг, от 450 мг до 500 мг, от 500 мг до 550 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг до 750 мг, от 750 мг до 800 мг, от 800 мг до 850 мг, от 850 мг до 900 мг, от 900 мг до 950 мг, от 950 мг до 1000 мг, от 1000 мг до 1050 мг, от 1050 мг до 1100 мг, от 1100 мг до 1150 мг, от 1150 мг до 1200 мг, от 1200 мг до 1250 мг, от 1250 мг до 1300 мг, от 1300 мг до 1350 мг, от 1350 мг до 1400 мг, от 1400 мг до 1450 мг, от 1450 мг до 1500 мг, от 1500 мг до 1550 мг, от 1550 мг до 1600 мг, от 1600 мг до 1650 мг, от 1650 мг до 1700 мг, от 1700 мг до 1750 мг, от 1750 мг до 1800 мг, от 1800 мг до 1850 мг, от 1850 мг до 1900 мг, от 1900 мг до 1950 мг или от 1950 мг до 2000 мг. В некоторых аспектах настоящего изобретения указанную твердую дозированную лекарственную форму для перорального применения можно вводить один (1 р/сут), два (2 р/сут) или три раза в сутки (3 р/сут).

Например, терапевтически эффективное количество нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, вводимого субъекту посредством твердой дозированной лекарственной формы, может составлять от примерно 1 мг до 5 мг, от 5 мг до 10 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 25 мг, от 25 мг до 50 мг, от 50 мг до 75 мг, от 70 мг до 95 мг, от 90 мг до 115 мг, от 110 мг до 135 мг, от 130 мг до 155 мг, от 150 мг до 175 мг, от 170 мг до 195 мг, от 190 мг до 215 мг, от 210 мг до 235 мг, от 230 мг до 255 мг, от 250 мг до 275 мг, от 270 мг до 300 мг, от 290 мг до 315 мг, от 310 мг до 335 мг, от 330 мг до 355 мг, от 350 мг до 375 мг, от 370 до 400 мг, от 400 до 450 мг, от 450 до 500 мг, от 500 мг до 550 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг до 750 мг, от 750 мг до 800 мг, от 800 мг до 850 мг, от 850 мг до 900 мг, от 900 мг до 950 мг, от 950 мг до 1000 мг, от 1000 мг до 1050 мг, от 1050 мг до 1100 мг, от 1100 мг до 1150 мг, от 1150 мг до 1200 мг, от 1200 мг до 1250 мг, от 1250 мг до 1300 мг, от 1300 мг до 1350 мг, от 1350 мг до 1400 мг, от 1400 мг до 1450 мг, от 1450 мг до 1500 мг, от 1500 мг до 1550 мг, от 1550 мг до 1600 мг, от 1600 мг до 1650 мг, от 1650 мг до 1700 мг, от 1700 мг до 1750 мг, от 1750 мг до 1800 мг, от 1800 мг до 1850 мг, от 1850 мг до 1900 мг, от 1900 мг до 1950 мг или от 1950 мг до

2000 мг. Например, терапевтически эффективное количество нирапариба тозилата моногидрата, вводимого субъекту посредством твердой дозированной лекарственной формы, может составлять от примерно 1 мг до 5 мг, от 5 мг до 10 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 25 мг, от 25 мг до 50 мг, от 50 мг до 75 мг, от 70 мг до 95 мг, от 90 мг до 115 мг, от 110 мг до 135 мг, от 130 мг до 155 мг, от 150 мг до 175 мг, от 170 мг до 195 мг, от 190 мг до 215 мг, от 210 мг до 235 мг, от 230 мг до 255 мг, от 250 мг до 275 мг, от 270 мг до 300 мг, от 290 мг до 315 мг, от 310 мг до 335 мг, от 330 мг до 355 мг, от 350 мг до 375 мг, от 370 до 400 мг, от 400 до 450 мг, от 450 до 500 мг, от 500 мг до 550 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг до 750 мг, от 750 мг до 800 мг, от 800 мг до 850 мг, от 850 мг до 900 мг, от 900 мг до 950 мг, от 950 мг до 1000 мг, от 1000 мг до 1050 мг, от 1050 мг до 1100 мг, от 1100 мг до 1150 мг, от 1150 мг до 1200 мг, от 1200 мг до 1250 мг, от 1250 мг до 1300 мг, от 1300 мг до 1350 мг, от 1350 мг до 1400 мг, от 1400 мг до 1450 мг, от 1450 мг до 1500 мг, от 1500 мг до 1550 мг, от 1550 мг до 1600 мг, от 1600 мг до 1650 мг, от 1650 мг до 1700 мг, от 1700 мг до 1750 мг, от 1750 мг до 1800 мг, от 1800 мг до 1850 мг, от 1850 мг до 1900 мг, от 1900 мг до 1950 мг или от 1950 мг до 2000 мг. В некоторых аспектах настоящего изобретения указанную твердую дозированную лекарственную форму для перорального применения можно вводить один (1 р/сут), два (2 р/сут) или три раза в сутки (3 р/сут).

Например, терапевтически эффективное количество нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, вводимого субъекту посредством твердой дозированной лекарственной формы, может составлять примерно от 1 мг до 5 мг, от 5 мг до 10 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 25 мг, от 25 мг до 50 мг, от 50 мг до 75 мг, от 70 мг до 95 мг, от 90 мг до 115 мг, от 110 мг до 135 мг, от 130 мг до 155 мг, от 150 мг до 175 мг, от 170 мг до 195 мг, от 190 мг до 215 мг, от 210 мг до 235 мг, от 230 мг до 255 мг, от 250 мг до 275 мг, от 270 мг до 300 мг, от 290 мг до 315 мг, от 310 мг до 335 мг, от 330 мг до 355 мг, от 350 мг до 375 мг, от 370 до 400 мг, от 400 до 450 мг, от 450 до 500 мг, от 500 мг до 550 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг до 750 мг, от 750 мг до 800 мг, от 800 мг до 850 мг, от 850 мг до 900 мг, от 900 мг до 950 мг, от 950 мг до 1000 мг, от 1000 мг до 1050 мг, от 1050 мг до 1100 мг, от 1100 мг до 1150 мг, от 1150 мг до 1200 мг, от 1200 мг до 1250 мг, от 1250 мг до 1300 мг, от 1300 мг до 1350 мг, от 1350 мг до 1400 мг, от 1400 мг до 1450 мг, от 1450 мг до 1500 мг, от 1500 мг до 1550 мг, от 1550 мг до 1600 мг, от 1600 мг до 1650 мг, от 1650 мг до 1700 мг, от 1700 мг до 1750 мг, от 1750 мг до 1800 мг, от 1800 мг до 1850 мг, от 1850 мг до 1900 мг, от 1900 мг до 1950 мг или от 1950 мг до 2000 мг. Например, терапевтически эффективное количество нирапариба тозилата моногидрата, вводимого субъекту посредством твердой дозированной лекарственной формы, может составлять примерно от 1 мг до 5 мг, от 5 мг до 10 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 25 мг, от 35 мг до 50 мг, от 50 мг до 75 мг, от 70 мг до 95 мг, от 90 мг до 115 мг, от 110 мг до 135 мг, от 130 мг до 155 мг, от 150 мг до 175 мг, от 170 мг до 195 мг, от 190 мг до 215 мг, от 210 мг до 235 мг, от 230 мг до 255 мг, от 250 мг до 275 мг, от 270 мг до 300 мг, от 290 мг до 315 мг, от 310 мг до 335 мг, от 330 мг до 355 мг, от 350 мг до 375 мг, от 370 до 400 мг, от 400 до 450 мг, от 450 до 500 мг, от 500 мг до 550 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг до 750 мг, от 750 мг до 800 мг, от 800 мг до 850 мг, от 850 мг до 900 мг, от 900 мг до 950 мг, от 950 мг до 1000 мг, от 1000 мг до 1050 мг, от 1050 мг до 1100 мг, от 1100 мг до 1150 мг, от 1150 мг до 1200 мг, от 1200 мг до 1250 мг, от 1250 мг до 1300 мг, от 1300 мг до 1350 мг, от 1350 мг до 1400 мг, от 1400 мг до 1450 мг, от 1450 мг до 1500 мг, от 1500 мг до 1550 мг, от 1550 мг до 1600 мг, от 1600 мг до 1650 мг, от 1650 мг до 1700 мг, от 1700 мг до 1750 мг, от 1750 мг до 1800 мг, от 1800 мг до 1850 мг, от 1850 мг до 1900 мг, от 1900 мг до 1950 мг или от 1950 мг до 2000 мг. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения терапевтически эффективное количество нирапариба тозилата моногидрата, вводимого субъекту посредством твердой дозированной лекарственной формы, составляет примерно 159,4 мг. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения терапевтически эффективное количество нирапариба тозилата моногидрата, вводимого субъекту посредством твердой дозированной лекарственной формы, составляет примерно 318,8 мг. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения терапевтически эффективное количество нирапариба тозилата моногидрата, вводимого субъекту посредством твердой дозированной лекарственной формы, составляет примерно 478,0 мг. В некоторых аспектах настоящего изобретения указанную твердую дозированную лекарственную форму для перорального применения можно вводить один (1 р/сут), два (2 р/сут) или три раза в сутки (3 р/сут).

Композиции согласно настоящему изобретению обеспечивают терапевтически эффективное количество нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли в интервале от примерно 30 мин до примерно 8 ч после введения, что позволяет осуществлять введение, например, один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки и т. д., если это необходимо.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная таблетка изготовлена с использованием материалов, которые включают, но не ограничиваются ими, природный или синтетический желатин, пектин, казеин, коллаген, белок, модифицированный крахмал, поливинилпирролидон, акриловые полимеры, производные целлюлозы или их комбинации. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная таблетка изготовлена с использованием консервантов, красящих и замутняющих агентов, ароматизаторов и подсластителей, Сахаров, веществ, резистентных к действию желудочного сока, или их комбинаций. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ука-

занная таблетка покрыта оболочкой. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения оболочка, покрывающая таблетку, включает, но не ограничивается ими, покрытия с немедленным высвобождением, защитные покрытия, покрытия с энтеросолюбильным или отсроченным высвобождением, покрытия с замедленным высвобождением, барьерные покрытия, защитные покрытия или их комбинации. Термин "нанесение покрытия" обозначает процесс, посредством которого внешний слой материала покрытия наносят на поверхность дозированной лекарственной формы, чтобы придать ей определенные преимущества по сравнению с непокрытой разновидностью. Это включает нанесение покрытия, включая сахарные или полимерные покрытия, на дозированную лекарственную форму. Нанесение покрытия на таблетки обеспечивает преимущества, состоящие в маскировке неприятного вкуса, маскировке неприятных запахов, физической и химической защите, защите лекарственного средства в желудке и контроле профиля его высвобождения. Покрытие можно наносить на широкий диапазон твердых дозированных лекарственных форм для перорального применения, таких как частицы, порошки, гранулы, кристаллы, пеллеты и таблетки. Когда композицию для нанесения покрытия наносят на партию таблеток в аппарате для нанесения покрытия, поверхности таблеток покрывают полимерной пленкой.

#### Пленочные покрытия

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанные таблетки могут дополнительно содержать необязательное пленочное покрытие. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное пленочное покрытие содержит водорастворимый (водорастворимые) полимер (полимеры) и не оказывает влияния на немедленное высвобождение или не изменяет стойкость указанной композиции.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное пленочное покрытие содержит полимер, пигмент, пластификатор, ароматизаторы, поверхностно-активные вещества, усилители адгезии, носитель(носители) и любые комбинации указанных веществ. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное пленочное покрытие содержит полимер, пигмент и пластификатор.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное пленочное покрытие содержит сахарид, полидекстрозу, мальтодекстрин, лактозу, воски, производные целлюлозы, простые эфиры целлюлозы, акриловые полимеры и сополимеры, полиэтиленгликоли, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу и любые их комбинации. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное пленочное покрытие содержит полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт и любую их комбинацию.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное пленочное покрытие включает полиолы, такие как глицерин, пропиленгликоль, макроголи, органические сложные эфиры, такие как сложные эфиры фталевой кислоты, дибутилсебацетат, сложные эфиры лимонной кислоты, триацетин, масла/глицериды, такие как касторовое масло, ацетилированные моноглицериды, фракционированное кокосовое масло и любую их комбинацию.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное пленочное покрытие содержит поливиниловый спирт, диоксид титана, полиэтиленгликоль, тальк, закись-окись железа и любую их комбинацию.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное пленочное покрытие содержит поливиниловый спирт, диоксид титана, полиэтиленгликоль, тальк, FD&C Blue #2/алюминиевый лак индигокармина и любую их комбинацию.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное пленочное покрытие содержит поливиниловый спирт, диоксид титана, полиэтиленгликоль, тальк, FD&C Blue #1/алюминиевый лак синего блестящего FCF и любую их комбинацию.

В некоторых вариантах реализации указанное пленочное покрытие содержит органические красители и их лаки, неорганические красители, натуральные красители и любую их комбинацию.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное пленочное покрытие содержит Opadry®, Opadry® II, Opadry® QX, Opadry® SGR, Opadry® AMB, Opadry® fx<sup>tm</sup>, Opadry® ns-g, Opadry® NS, Opadry® tm, Opalux®, Opadry® EZ и любую их комбинацию.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное пленочное покрытие содержит дисперсию, полученную с использованием различных растворителей, таких как вода, спирты, кетоны, сложные эфиры, хлорированные углеводороды и любых их комбинаций. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная дисперсия содержит воду и спирты. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная дисперсия содержит воду.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное пленочное покрытие содержит Opadry® II. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный Opadry® II присутствует в количестве от примерно 0,1 мас.% до примерно 10 мас.%. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный Opadry® II присутствует в количестве от примерно 0,1 мас.% до примерно 5 мас.%. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный Opadry® II присутствует в количестве примерно 0,1 мас.%, примерно 0,2 мас.%, примерно 0,3 мас.%, примерно

0,4 мас.%, примерно 0,5 мас.%, примерно 0,6 мас.%, примерно 0,7 мас.%, примерно 0,8 мас.%, примерно 0,9 мас.%, примерно 1 мас.%, примерно 1,5 мас.%, примерно 2 мас.%, примерно 2,5 мас.%, примерно 3 мас.%, примерно 3,5 мас.%, примерно 4 мас.%, примерно 4,5 мас.% или примерно 5 мас.%.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанную таблетку раздробливают на частицы, которые разбрызгивают на мягкую пищу и проглатывают без разжевывания. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения форма и размер указанной таблетки также варьируются. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения фармацевтическую композицию, описанную в настоящем документе (например, таблетку), проглатывают целиком. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, не представляет собой пленку. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, не предназначена для буккального введения. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе (например, таблетка), растворяется в желудке или кишечнике.

Один аспект настоящего документа относится к композиции, содержащей таблетку, содержащую: эффективное количество нирапариба для ингибирования поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) при введении субъекту, нуждающемуся в этом; где указанная таблетка характеризуется по меньшей мере одним из следующего: а) массой нетто, составляющей по меньшей мере 200, 500 или 800 мг; б) толщиной, составляющей по меньшей мере 4,0 мм; и с) ломкостью, составляющей менее 2%; где указанное эффективное количество нирапариба составляет от примерно 50 мг до примерно 350 мг в расчете на свободное основание нирапариба.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное эффективное количество нирапариба составляет от примерно 75 мг до примерно 125 мг в расчете на свободное основание нирапариба. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное эффективное количество нирапариба составляет примерно 50 мг, примерно 100 мг или примерно 150 мг в расчете на свободное основание нирапариба. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное эффективное количество нирапариба составляет примерно 100 мг в расчете на свободное основание нирапариба.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения масса нетто описанной в настоящем документе таблетки составляет по меньшей мере 200 мг, по меньшей мере 210 мг, по меньшей мере 220 мг, по меньшей мере 230 мг, по меньшей мере 240 мг, по меньшей мере 250 мг, по меньшей мере 260 мг, по меньшей мере 270 мг, по меньшей мере 280 мг, по меньшей мере 290 мг, по меньшей мере 300 мг, по меньшей мере 310 мг, по меньшей мере 320 мг, по меньшей мере 330 мг, по меньшей мере 340 мг, по меньшей мере 350 мг, по меньшей мере 360 мг, по меньшей мере 370 мг, по меньшей мере 380 мг, по меньшей мере 390 мг, по меньшей мере 400 мг, по меньшей мере 410 мг, по меньшей мере 420 мг, по меньшей мере 430 мг, по меньшей мере 440 мг, по меньшей мере 450 мг, по меньшей мере 460 мг, по меньшей мере 470 мг, по меньшей мере 480 мг, по меньшей мере 490 мг или по меньшей мере 500 мг. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения масса нетто таблетки, описанной в настоящем документе, составляет по меньшей мере 300 мг.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное эффективное количество нирапариба составляет от примерно 175 мг до примерно 225 мг в расчете на свободное основание нирапариба. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное эффективное количество нирапариба составляет примерно 150 мг, примерно 200 мг или примерно 250 мг в расчете на свободное основание нирапариба. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное эффективное количество нирапариба составляет примерно 200 мг в расчете на свободное основание нирапариба.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения масса нетто описанной в настоящем документе таблетки составляет по меньшей мере 500 мг, по меньшей мере 510 мг, по меньшей мере 520 мг, по меньшей мере 530 мг, по меньшей мере 540 мг, по меньшей мере 550 мг, по меньшей мере 560 мг, по меньшей мере 570 мг, по меньшей мере 580 мг, по меньшей мере 590 мг, по меньшей мере 600 мг, по меньшей мере 610 мг, по меньшей мере 620 мг, по меньшей мере 630 мг, по меньшей мере 640 мг, по меньшей мере 650, по меньшей мере 660 мг, по меньшей мере 670 мг, по меньшей мере 680 мг, по меньшей мере 690 мг, по меньшей мере 700 мг, по меньшей мере 710 мг, по меньшей мере 720 мг, по меньшей мере 730 мг, по меньшей мере 740 мг, по меньшей мере 750 мг, по меньшей мере 760 мг, по меньшей мере 770 мг, по меньшей мере 780 мг, по меньшей мере 790 мг или не по меньшей мере 800 мг. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения масса нетто указанной таблетки составляет по меньшей мере 600 мг.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное эффективное количество нирапариба составляет от примерно 275 мг до примерно 325 мг в расчете на свободное основание нирапариба. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное эффективное количество нирапариба составляет примерно 250 мг, примерно 300 мг или примерно 350 мг в расчете на свободное основание нирапариба. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное эффективное количество нирапариба составляет примерно 300 мг в расчете на свободное основание нирапариба.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения масса нетто описанной в настоящем документе таблетки составляет по меньшей мере 800 мг, по меньшей мере 810 мг, по меньшей мере



1150 мг до 1200 мг, от примерно 1200 мг до 1250 мг, от примерно 1250 мг до 1300 мг, от примерно 1300 мг до 1350 мг, от примерно 1350 мг до 1400 мг, от примерно 1400 мг до 1450 мг, от примерно 1450 мг до 1500 мг, от примерно 1500 мг до 1550 мг, от примерно 1550 мг до 1600 мг, от примерно 1600 мг до 1650 мг, от примерно 1650 мг до 1700 мг, от примерно 1700 до примерно 1750 мг, от примерно 1750 мг до 1800 мг, от примерно 1800 мг до примерно 1850 мг, от примерно 1850 мг до 1900 мг, от примерно 1900 мг до примерно 1950 мг или от примерно 1950 мг до 2000 мг.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения масса нетто описанной в настоящем документе таблетки составляет примерно 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 25 мг, 35 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг до 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг, 1000 мг, 1050 мг, 1100 мг, 1150 мг, 1200 мг, 1250 мг, 1300 мг, 1350 мг, 1400 мг, 1450 мг, 1500 мг, 1550 мг, 1600 мг, 1650 мг, 1700 мг, 1750 мг, 1800 мг, 1850 мг, 1900 мг, 1950 мг или 2000 мг. Например, масса нетто описанной в настоящем документе таблетки может составлять примерно 100 мг, примерно 98 мг, примерно 96 мг, примерно 94 мг, примерно 92 мг, примерно 90 мг, примерно 80 мг, примерно 70 мг, примерно 60 мг или примерно 50 мг. В других случаях масса нетто описанной в настоящем документе таблетки находится в пределах от примерно 1050 мг, 1040 мг, 1030 мг, 1020 мг, 1010 мг, примерно 1000 мг, примерно 990 мг, примерно 980 мг, примерно 970 мг, примерно 960 мг, примерно 950 мг или примерно 940 мг.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный нирапариб содержит свободное основание нирапариба или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации указанная фармацевтически приемлемая соль нирапариба представляет собой нирапариба тозилат.

Указанный способ может включать введение указанной композиции нирапариба в 1, 2, 3 или 4 таблетках один, два или три раза в сутки; например, 1, 2 или 3 таблетки.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения массовое соотношение активного фармацевтического ингредиента (например, нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, такой как нирапариба тозилата моногидрат) к неактивному фармацевтическому ингредиенту (например, моногидрату лактозы, безводной лактозе, манниту или двухосновному фосфату кальция) составляет от примерно 1:10 до примерно 10:1 соответственно, например, примерно 1:2, примерно 1:3, примерно 1:4, примерно 1:5, примерно 1:6, примерно 1:7, примерно 1:8, примерно 1:9, примерно 1:10, примерно 10:1, примерно 9:1, примерно 8:1, примерно 7:1, примерно 6:1, примерно 5:1, примерно 4:1, примерно 3:1 или примерно 2:1. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения массовое соотношение активного фармацевтического ингредиента (например, нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, такой как нирапариба тозилата моногидрат) к неактивному фармацевтическому ингредиенту (например, микрокристаллической целлюлозе, крахмалу, полиэтиленоксиду или гидроксипропилметилцеллюлозе (ГПМЦ)) составляет от примерно 1:10 до примерно 10:1 соответственно, например, примерно 1:2, примерно 1:3, примерно 1:4, примерно 1:5, примерно 1:6, примерно 1:7, примерно 1:8, примерно 1:9, примерно 1:10, примерно 10:1, примерно 9:1, примерно 8:1, примерно 7:1, примерно 6:1, примерно 5:1, примерно 4:1, примерно 3:1 или примерно 2:1. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения массовое соотношение активного фармацевтического ингредиента (например, нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, такой как нирапариба тозилата моногидрат) к неактивному фармацевтическому ингредиенту (например, повидону, гидроксипропилцеллюлозе или гидроксипропилметилцеллюлозе) составляет от примерно 10:1 до примерно 100:1 соответственно, например, примерно 10:1, примерно 20:1, примерно 30:1, примерно 40:1, примерно 50:1, примерно 60:1, примерно 70:1, примерно 80:1 или примерно 90:1. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения массовое соотношение активного фармацевтического ингредиента (например, нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, такой как нирапариба тозилата моногидрат) к неактивному фармацевтическому ингредиенту (например, стеарату магния) составляет от примерно 10:1 до примерно 100:1 соответственно, например, примерно 10:1, примерно 20:1, примерно 30:1, примерно 40:1, примерно 50:1, примерно 60:1, примерно 70:1, примерно 80:1 или примерно 90:1. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения массовое соотношение неактивного фармацевтического ингредиента к активному фармацевтическому ингредиенту (например, нирапарибу или его фармацевтически приемлемой соли, такой как нирапариба тозилата моногидрат) составляет от примерно 3:2 до примерно 11:1, от примерно 3:1 до примерно 7:1, от примерно 1:1 до примерно 5:1, от примерно 9:2 до примерно 11:2, от примерно 4:2 до примерно 6:2, примерно 5:1 или примерно 2,5:1. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения массовое соотношение активного фармацевтического ингредиента (например, нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, такой как нирапариба тозилата моногидрат) к неактивному фармацевтическому ингредиенту составляет примерно 1:1,6. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения массовое соотношение активного фармацевтического ингредиента (например, нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, такой как нирапариба тозилата моногидрат) к неактивному фармацевтическому ингредиенту составляет примерно 1:2. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения массовое соотношение активного фармацевтического ингредиента (например, нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, такой как нирапариба тозилата моногидрат) к неактивному фармацевтическому ингредиенту составляет примерно 1:1,1. В некоторых вариантах реализации настоя-

шего изобретения массовое соотношение активного фармацевтического ингредиента (например, нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, такой как нирапариба тозилата моногидрат) к неактивному фармацевтическому ингредиенту составляет примерно 1:1. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения массовое соотношение нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, такой как нирапариба тозилата моногидрат, к моногидрату лактозы составляет примерно 48:20, например, 47,8:20,4. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения массовое соотношение нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, такой как нирапариба тозилата моногидрат, к моногидрату лактозы составляет примерно 48:19, например, 47,8:19,4. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения массовое соотношение нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, такой как нирапариба тозилата моногидрат, к моногидрату лактозы составляет примерно 48:18, например, 47,8:17,9. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения массовое соотношение нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, такой как нирапариба тозилата моногидрат, к стеарату магния составляет примерно 48:1, например, 47,8:1.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения массовое соотношение первого неактивного фармацевтического ингредиента к второму неактивному фармацевтическому ингредиенту составляет от примерно 1:1 до примерно 200:1, соответственно, например, примерно 1:1, примерно 2:1, примерно 3:1, примерно 4:1, примерно 5:1, примерно 10:1, примерно 15:1, примерно 20:1, примерно 25:1, примерно 30:1, примерно 40:1, примерно 50:1, примерно 60:1, примерно 70:1, примерно 75:1, примерно 80:1, примерно 90:1, примерно 100:1, примерно 110:1, примерно 120:1, примерно 130:1, примерно 140:1, примерно 150:1, примерно 160:1, примерно 170:1, примерно 180:1, примерно 190:1 или примерно 200:1. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения массовое соотношение моногидрата лактозы к стеарату магния составляет от примерно 120:1 до примерно 125:1. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения массовое соотношение моногидрата лактозы к стеарату магния составляет примерно 122,36:1. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения массовое соотношение моногидрата лактозы к стеарату магния составляет примерно 20:1. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения массовое соотношение моногидрата лактозы к стеарату магния составляет примерно 10:1.

#### Показания для лечения

С помощью соединений и способов, описанных в настоящем документе, можно лечить любого субъекта, страдающего раком, включая рак молочной железы, рак яичников, рак шейки матки, эпителиальный рак яичников, рак фаллопиевых труб, первичный рак брюшины, рак эндометрия, рак предстательной железы, рак яичка, рак поджелудочной железы, рак пищевода, рак головы и шеи, рак желудка, рак мочевого пузыря, рак легких (например, аденокарцинома, НМРЛ и МРЛ), рак кости (например, остеосаркома), рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак щитовидной железы, рак головного мозга и центральной нервной системы, глиобластома, нейробластома, нейроэндокринный рак, рабдоидный рак, кератоакантома, эпидермоидная карцинома, семинома, меланома, саркома (например, липосаркома), рак мочевого пузыря, рак печени (например, гепатоцеллюлярная карцинома), рак почки (например, почечно-клеточная карцинома), миелоидные расстройства (например, ОМЛ, ХМЛ, миелодиспластический синдром и промиелоцитарный лейкоз) и лимфоидные расстройства (например, лейкоз, множественная миелома, лимфома мантийных клеток, ОЛЛ, ХЛЛ, В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, волосатоклеточная лимфома).

В некоторых вариантах реализации способами согласно настоящему изобретению лечат субъектов с раком яичников. В некоторых вариантах реализации способами согласно настоящему изобретению лечат субъектов с эпителиальным раком яичников. В некоторых вариантах реализации способами согласно настоящему изобретению лечат субъектов с раком фаллопиевых труб. В некоторых вариантах реализации способами согласно настоящему изобретению лечат субъектов с первичным раком брюшины.

В некоторых вариантах реализации способами согласно настоящему изобретению лечат субъектов с рецидивирующим раком яичников. В некоторых вариантах реализации способами согласно настоящему изобретению лечат субъектов с рецидивирующим эпителиальным раком яичников. В некоторых вариантах реализации способами согласно настоящему изобретению лечат субъектов с рецидивирующим раком фаллопиевых труб. В некоторых вариантах реализации способами согласно настоящему изобретению лечат субъектов с рецидивирующим первичным раком брюшины.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения способами согласно настоящему изобретению лечат субъектов с рецидивирующим раком яичников после полного или частичного ответа на химиотерапию, такую как химиотерапия на основе платины. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения способами согласно настоящему изобретению лечат субъектов с рецидивирующим эпителиальным раком яичников после полного или частичного ответа на химиотерапию, такую как химиотерапия на основе платины. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения способами согласно настоящему изобретению лечат субъектов с рецидивирующим раком фаллопиевых труб после полного или частичного ответа на химиотерапию, такую как химиотерапия на основе платины. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения способами согласно настоящему изобретению лечат субъектов с рецидивирующим первичным раком брюшины после полного или частичного ответа на

химиотерапию, такую как химиотерапия на основе платины.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения способами согласно настоящему изобретению лечат субъектов с рецидивирующим раком яичников, рецидивирующим эпителиальным раком яичников, рецидивирующим раком фаллопиевых труб и/или рецидивирующим первичным раком брюшины после полного или частичного ответа на химиотерапию на основе платины, где субъекты начинают получать лечение не позднее, чем через 8 недель после последней схемы лечения препаратами, содержащими платину. Например, субъекты могут начать получать лечение нирапарибом примерно через 7 недель после последней схемы лечения препаратами, содержащими платину. Например, субъекты могут начать получать лечение нирапарибом примерно через 6 недель после последней схемы лечения препаратами, содержащими платину. Например, субъекты могут начать получать лечение нирапарибом примерно через 6 недель после последней схемы лечения препаратами, содержащими платину. Например, субъекты могут начать получать лечение нирапарибом примерно через 5 недель после последней схемы лечения препаратами, содержащими платину. Например, субъекты могут начать получать лечение нирапарибом примерно через 4 недели после последней схемы лечения препаратами, содержащими платину. Например, субъекты могут начать получать лечение нирапарибом примерно через 3 недели после последней схемы лечения препаратами, содержащими платину. Например, субъекты могут начать получать лечение нирапарибом примерно через 2 недели после последней схемы лечения препаратами, содержащими платину. Например, субъекты могут начать получать лечение нирапарибом примерно через 1 неделю после последней схемы лечения препаратами, содержащими платину.

В некоторых вариантах реализации способами согласно настоящему изобретению лечат субъектов с раком простаты.

В некоторых вариантах реализации способами согласно настоящему изобретению лечат субъектов с педиатрическим раком простаты. Типичный педиатрический рак включает, но не ограничивается ими, следующие: аденокарцинома, астроцитомы, атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, опухоли головного мозга, хондробластома, опухоль сосудистого сплетения, краниофарингиома, десмоидная опухоль, дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (ДНО), эпендимомы, фибросаркома, эмбрионально-клеточная опухоль мозга, мультиформная глиобластома, диффузная глиома моста, глиома низкой степени злокачественности, глиоматоз головного мозга, гепатобластома, гистиоцитоз, опухоль почки, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелолейкоз (ОМЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), липосаркома, рак печени, лимфома Беркитта, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, меланома, миелодиспластический синдром, нефробластома, нейробластома, нейрофибросаркома, остеосаркома, пилоситарная астроцитомы, ретинобластома, рабдоидная опухоль почки, рабдомиосаркома, саркома Юинга, саркома мягких тканей, синовиальная саркома, опухоль спинного мозга и опухоль Вильма.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения способами согласно настоящему изобретению лечат субъектов, страдающих раком, с дозировкой нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, составляющей 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 25 мг, 35 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, от 250 мг до 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг, 1000 мг, 1050 мг, 1100 мг, 1150 мг, 1200 мг, 1250 мг, 1300 мг, 1350 мг, 1400 мг, 1450 мг, 1500 мг, 1550 мг, 1600 мг, 1650 мг, 1700 мг, 1750 мг, 1800 мг, 1850 мг, 1900 мг, 1950 мг или 2000 мг, один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения способами согласно настоящему изобретению лечат пациентов, страдающих раком, с дозировкой нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, составляющей от 150 мг до 175 мг, от 170 мг до 195 мг, от 190 мг до 215 мг, от 210 мг до 235 мг, от 230 мг до 255 мг, от 250 мг до 275 мг, от 270 мг до 295 мг, от 290 мг до 315 мг, от 310 мг до 335 мг, от 330 мг до 355 мг, от 350 мг до 375 мг или от 370 мг до 400 мг, один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения способами согласно настоящему изобретению лечат пациентов, страдающих раком, с дозировкой нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, составляющей 5 мг, 7,5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 17,5 мг, 20 мг, 22,5 мг, 25 мг, 27,5 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг или 100 мг, один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения способами согласно настоящему изобретению лечат пациентов, страдающих раком, с дозировкой нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, составляющей примерно от 1 мг до 5 мг, от 5 мг до 10 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 25 мг, от 35 мг до 50 мг, от 50 мг до 75 мг, от 70 мг до 95 мг, от 90 мг до 115 мг, от 110 мг до 135 мг, от 130 мг до 155 мг, от 150 мг до 175 мг, от 170 мг до 195 мг, от 190 мг до 215 мг, от 210 мг до 235 мг, от 230 мг до 255 мг, от 250 мг до 275 мг, от 270 мг до 300 мг, от 290 мг до 315 мг, от 310 мг до 335 мг, от 330 мг до 355 мг, от 350 мг до 375 мг, от 370 мг до 400 мг, от 400 мг до 450 мг, от 450 мг до 500 мг, от 500 мг до 550 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг до 750 мг, от 750 мг до 800 мг, от 800 мг до 850 мг, от 850 мг до 900 мг, от 900 мг до 950 мг, от 950 мг до 1000 мг, от 1000 мг до 1050 мг, от 1050 мг до 1100 мг, от 1100 мг до 1150 мг, от 1150 мг до 1200 мг, от 1200 мг до

примерно 1250 мг, от 1250 мг до 1300 мг, от 1300 мг до 1350 мг, от 1350 мг до 1400 мг, от 1400 мг до 1450 мг, от 1450 мг до 1500 мг, от 1500 мг до 1550 мг, от 1550 мг до 1600 мг, от 1600 мг до 1650 мг, от 1650 мг до 1700 мг, от 1700 мг до 1750 мг, от 1750 мг до 1800 мг, от 1800 мг до 1850 мг, от 1850 мг до 1900 мг, от 1900 мг до 1950 мг или от 1950 мг до 2000 мг, один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения способы согласно настоящему изобретению лечат пациентов, страдающих раком, с дозировкой нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, составляющей примерно от 5 мг до 7,5 мг, от 7 мг до 9,5 мг, от 9 мг до 11,5 мг, от 11 мг до 13,5 мг, от 13 мг до 15,5 мг, от 15 мг до 17,5 мг, от 17 мг до 19,5 мг, от 19 мг до 21,5 мг, от 21 мг до 23,5 мг, от 23 мг до 25,5 мг, от 25 мг до 27,5 мг, от 27 мг до 30 мг, от 30 мг до 35 мг, от 35 мг до 40 мг, от 40 мг до 45 мг, от 45 мг до 50 мг, от 50 мг до 55 мг, от 55 мг до 60 мг, от 60 мг до 65 мг, от 65 мг до 70 мг, от 70 мг до 75 мг, от 75 мг до 80 мг, от 80 мг до 85 мг, от 85 мг до 90 мг, от 90 мг до 95 мг или от 95 мг до 100 мг, один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки.

#### Введение композиции

Одна из рекомендуемых дозировок нирапариба, описанных в настоящем документе (например, в качестве монотерапии), составляет три дозы по 100 мг, принимаемые перорально один раз в сутки, что эквивалентно общей суточной дозе 300 мг. Пациентам может быть рекомендовано принимать дозу примерно в одно и то же время каждый день. Введение перед сном потенциально может помочь справиться с тошнотой.

Как описано в настоящем документе, дозы от 1 до 2000 мг нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли можно вводить для лечения субъектов, и способы и композиции, описанные в настоящем документе, могут включать введение один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки дозы до 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 25 мг, 35 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, от 250 мг до 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг, 1000 мг, 1050 мг, 1100 мг, 1150 мг, 1200 мг, 1250 мг, 1300 мг, 1350 мг, 1400 мг, 1450 мг, 1500 мг, 1550 мг, 1600 мг, 1650 мг, 1700 мг, 1750 мг, 1800 мг, 1850 мг, 1900 мг, 1950 мг или 2000 мг один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения доза нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 1 мг до 5 мг, от 5 мг до 10 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 25 мг, от 35 мг до 50 мг, от 50 мг до 75 мг, от 70 мг до 95 мг, от 90 мг до 115 мг, от 110 мг до 135 мг, от 130 мг до 155 мг, от 150 мг до 175 мг, от 170 мг до 195 мг, от 190 мг до 215 мг, от 210 мг до 235 мг, от 230 мг до 255 мг, от 250 мг до 275 мг, от 270 мг до 300 мг, от 290 мг до 315 мг, от 310 мг до 335 мг, от 330 мг до 355 мг, от 350 мг до 375 мг, от 370 мг до 400 мг, от 400 мг до 450 мг, от 450 мг до 500 мг, от 500 мг до 550 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг до 750 мг, от 750 мг до 800 мг, от 800 мг до 850 мг, от 850 мг до 900 мг, от 900 мг до 950 мг, от 950 мг до 1000 мг, от 1000 мг до 1050 мг, от 1050 мг до 1100 мг, от 1100 мг до 1150 мг, от 1150 мг до 1200 мг, от 1200 мг до 1250 мг, от 1250 мг до 1300 мг, от 1300 мг до 1350 мг, от 1350 мг до 1400 мг, от 1400 мг до 1450 мг, от 1450 мг до 1500 мг, от 1500 мг до 1550 мг, от 1550 мг до 1600 мг, от 1600 мг до 1650 мг, от 1650 мг до 1700 мг, от 1700 мг до 1750 мг, от 1750 мг до 1800 мг, от 1800 мг до 1850 мг, от 1850 мг до 1900 мг, от 1900 мг до 1950 мг или от 1950 мг до 2000 мг один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения способами согласно настоящему изобретению лечат субъектов, страдающих раком, с дозировкой нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, составляющей 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 25 мг, 35 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, от 250 мг до 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг, 1000 мг, 1050 мг, 1100 мг, 1150 мг, 1200 мг, 1250 мг, 1300 мг, 1350 мг, 1400 мг, 1450 мг, 1500 мг, 1550 мг, 1600 мг, 1650 мг, 1700 мг, 1750 мг, 1800 мг, 1850 мг, 1900 мг, 1950 мг или 2000 мг, один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения общая суточная доза нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 1 мг до 2000 мг. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения вводят общую суточную дозу нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, составляющую от 1 мг до 1000 мг, например, от 50 мг до 300 мг. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения общая суточная доза нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли превышает 100 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения общая суточная доза нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли превышает 200 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения общая суточная доза нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли превышает 300 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения общая суточная доза нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли превышает 400 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения общая суточная доза нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли превышает 500 мг в сутки.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения общая суточная доза нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли не превышает 500 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения общая суточная доза нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли не превышает 300 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения общая суточная





1900 мг, примерно 1950 мг или примерно 2000 мг.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения нирапариб или его фармацевтически приемлемая соли присутствуют в дозе примерно от 1 мг до 5 мг, от 5 мг до 10 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 25 мг, от 25 мг до 100 мг, от 35 мг до 140 мг, от 70 мг до 140 мг, от 80 мг до 135 мг, от 10 мг до 25 мг, от 25 мг до 50 мг, от 50 мг до 100 мг, от 100 мг до 150 мг, от 150 мг до 200 мг, от 10 мг до 35 мг, от 35 мг до 70 мг, от 70 мг до 105 мг, от 105 мг до 140 мг, от 140 мг до 175 мг или от 175 мг до 200 мг, от 35 мг до 50 мг, от 50 мг до 75 мг, от 70 мг до 95 мг, от 90 мг до 115 мг, от 110 мг до 135 мг, от 130 мг до 155 мг, от 150 мг до 175 мг, от 170 мг до 195 мг, от 190 мг до 215 мг, от 210 мг до 235 мг, от 230 мг до 255 мг, от 250 мг до 275 мг, от 270 мг до 300 мг, от 290 мг до 315 мг, от 310 мг до 335 мг, от 330 мг до 355 мг, от 350 мг до 375 мг, от 370 мг до 400 мг, от 400 мг до 450 мг, от 450 мг до 500 мг, от 500 мг до 550 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг до 750 мг, от 750 мг до 800 мг, от 800 мг до 850 мг, от 850 мг до 900 мг, от 900 мг до 950 мг, или от 950 мг до 1000 мг, от 1000 мг до 1050 мг, от 1050 мг до 1100 мг, от 1100 мг до 1150 мг, от 1150 мг до 1200 мг, от 1200 мг до 1250 мг, от 1250 мг до 1300 мг, от 1300 мг до 1350 мг, от 1350 мг до 1400 мг, от 1400 мг до 1450 мг, от 1450 мг до 1500 мг, от 1500 мг до 1550 мг, от 1550 мг до 1600 мг, от 1600 мг до 1650 мг, от 1650 мг до 1700 мг, от 1700 мг до 1750 мг, от 1750 мг до 1800 мг, от 1800 мг до 1850 мг, от 1850 мг до 1900 мг, от 1900 мг до 1950 мг или от 1950 мг до 2000 мг.

#### Частота введения

В некоторых вариантах реализации описанную в настоящем документе композицию вводят индивидууму, нуждающемуся в этом, один раз. В некоторых вариантах реализации описанную в настоящем документе композицию вводят индивидууму, нуждающемуся в этом, более одного раза. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения первое введение описанной в настоящем документе композиции сопровождается вторым введением описанной в настоящем документе композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения первое введение описанной в настоящем документе композиции сопровождается вторым и третьим введениями описанной в настоящем документе композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения первое введение описанной в настоящем документе композиции сопровождается вторым, третьим и четвертым введениями описанной в настоящем документе композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения первое введение описанной в настоящем документе композиции сопровождается вторым, третьим, четвертым и пятым введениями описанной в настоящем документе композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения первое введение описанной в настоящем документе композиции сопровождается "отдыхом от лекарств".

Количество раз, когда композицию вводят индивидууму, нуждающемуся в этом, зависит от решения медицинского работника, расстройства, серьезности указанного расстройства и реакции индивидуума на указанную композицию. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения описанную в настоящем документе композицию один раз вводят индивидууму с острым состоянием легкой степени тяжести. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения описанную в настоящем документе композицию один раз вводят индивидууму с острым состоянием средней или тяжелой степени. В случае, когда состояние пациента не улучшается, по решению доктора введение нирапариба можно осуществлять постоянно, то есть, в течение продолжительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни пациента, чтобы улучшить или иным образом контролировать или ограничить симптомы заболевания или состояния пациента.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанную композицию вводят через заданные интервалы времени в течение продолжительного периода. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанную композицию нирапариба вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанную композицию нирапариба вводят через день. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанную композицию нирапариба вводят в течение 1 недели, 2 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 6 месяцев, 1 года, 2 лет, 3 лет, 4 лет, 5 лет, 6 лет, 7 лет, 8 лет, 9 лет, 10 лет, 11 лет или 12-15 лет.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанную композицию нирапариба вводят в дозах, имеющих изменение концентрации нирапариба от дозы к дозе менее 50%, менее 40%, менее 30%, менее 20%, менее 10% или менее 5%.

В случае, когда состояние пациента действительно улучшается, по решению доктора введение нирапариба можно осуществлять непрерывно; альтернативно, вводимую дозу лекарственного средства можно временно уменьшить или временно приостановить на определенный период времени (т.е. "отдых от лекарств"). Продолжительность "отдыха от лекарств" может варьироваться от 2 дней до 1 года, в том числе только в качестве примера: 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней, 12 дней, 15 дней, 20 дней, 28 дней, 35 дней, 50 дней, 70 дней, 100 дней, 120 дней, 150 дней, 180 дней, 200 дней, 250 дней, 280 дней, 300 дней, 320 дней, 350 дней и 365 дней. Первое или второе снижение дозы во время "отдыха от лекарств" может составлять от 10 до 100%, включая, только в качестве примера, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и 100%. Например, первое или второе снижение дозы во время "отдыха от лекарств" может представлять собой сниженную дозу с

5 мг до 1 мг, с 10 мг до 5 мг, с 20 мг до 10 мг, с 25 мг до 10 мг, с 50 мг до 25 мг, с 75 мг до 50 мг, с 75 мг до 25 мг, с 100 мг до 50 мг, с 150 мг до 75 мг, с 100 мг до 25 мг, с 200 мг до 100 мг, с 200 до 50 мг, с 250 мг до 100 мг, с 300 мг до 50 мг, с 300 мг до 100 мг, с 300 мг до 200 мг, с 400 мг до 50 мг, с 400 мг до 100 мг, с 400 мг до 200 мг, с 500 мг до 50 мг, с 500 мг до 100 мг, с 500 мг до 250 мг, с 1000 мг до 50 мг, с 1000 мг до 100 мг или с 1000 мг до 500 мг, с 550 мг до 600 мг, с 600 мг до 650 мг, с 650 мг до 700 мг, с 700 мг до 750 мг, с 750 мг до 800 мг, с 800 мг до 850 мг, с 850 мг до 900 мг, с 900 мг до 950 мг, с 950 мг до 1000 мг, с 1000 мг до 1050 мг, с 1050 мг до 1100 мг, с 1100 мг до 1150 мг, с 1150 мг до 1200 мг, с 1200 мг до 1250 мг, с 1250 мг до 1300 мг, с 1300 мг до 1350 мг, с 1350 мг до 1400 мг, с 1400 мг до 1450 мг, с 1450 мг до 1500 мг, с 1500 мг до 1550 мг, с 1550 мг до 1600 мг, с 1600 мг до 1650 мг, с 1650 мг до 1700 мг, с 1700 мг до 1750 мг, с 1750 мг до 1800 мг, с 1800 мг до 1850 мг, с 1850 мг до 1900 мг, с 1900 мг до 1950 мг или с 1950 мг до 2000 мг. Например, первое или второе снижение дозы во время "отдыха от лекарств" может представлять собой дозу, сниженную на 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 25 мг, 35 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, от 250 мг до 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг, 1000 мг, 1050 мг, 1100 мг, 1150 мг, 1200 мг, 1250 мг, 1300 мг, 1350 мг, 1400 мг, 1450 мг, 1500 мг, 1550 мг, 1600 мг, 1650 мг, 1700 мг, 1750 мг, 1800 мг, 1850 мг, 1900 мг, 1950 мг или 2000 мг.

После улучшения состояния пациента при необходимости назначают поддерживающую дозу нирапариба. Впоследствии доза или частота введения, или и то, и другое, в зависимости от симптомов, необязательно снижается до уровня, при котором сохраняется улучшение заболевания, расстройства или состояния. В определенных вариантах реализации настоящего изобретения пациентам требуется периодическое лечение на долгосрочной основе при любом повторении симптомов.

#### Комбинированная терапия

Таблетированные композиции нирапариба, описанные в настоящем документе, могут быть полезны в качестве монотерапии или в комбинированной терапии с введением одного или более дополнительных терапевтических агентов или линий терапии.

Например, таблетированную композицию, описанную в настоящем документе, можно вводить в комбинации с хирургическим вмешательством, лучевой терапией, химиотерапией, иммунотерапией, антиангиогенным агентом или противовоспалительным агентом.

Когда таблетированную композицию нирапариба вводят в комбинации с одним или более другими терапевтическими агентами (например, описанными в настоящем документе), введение указанной таблетированной композиции нирапариба может происходить последовательно с введением указанных одного или более других терапевтических агентов. Например, введение таблетированной композиции нирапариба происходит до введения указанных одного или более других терапевтических агентов. В вариантах реализации настоящего изобретения введение таблетированной композиции нирапариба происходит после введения указанных одного или более других терапевтических агентов. В других вариантах реализации настоящего изобретения введение таблетированной композиции нирапариба происходит одновременно с введением указанных одного или более других терапевтических агентов.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированную композицию, описанную в настоящем документе, вводят в сочетании с одним или более ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой агент, способный ингибировать любое из следующего: PD-1 (например, ингибирование с помощью анти-PD-1, анти-PD-L1 или анти-PD-L2 терапии), CTLA-4, TIM-3, TIGIT, LAG (например, LAG-3), CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), VISTA, BTLA, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 или CD270), KIR, A2aR, MHC класса I, MHC класса II, GALS, аденозин, TGFR (например, TGFR бета), B7-H1, B7-H4 (VTCN1), OX-40, CD137, CD40, IDO или CSF-1R. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой небольшую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор PD-1. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ингибитор PD-1 представляет собой небольшую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент), углевод, липид, металл или токсин. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ингибитор PD-1 представляет собой PD-1 связывающий агент (например, антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения PD-1-связывающий агент представляет собой антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения PD-1-связывающий агент представляет собой TSR-042, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, PDR-001, тизелизумаб (BGB-A317), цемипламаб (REGN2810), LY-3300054, JNJ-63723283, MGA012, BI-754091, IBI-308, камрелизумаб (HR-301210), BCD-100, JS-001, CX-072, BGB-A333, AMP-514 (MEDI-0680), AGEN-2034, CS1001, Sym-021,

SHR-1316, PF-06801591, LZM009, KN-035, AB122, генолимзумаб (CBT-501), FAZ-053, СК-301, АК 104 или GLS-010. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ингибитор PD-1 представляет собой PD-L1- или PD-L2-связывающий агент, такой как дурвалимаб, атезолизумаб, авелумаб, BGB-A333, SHR-1316, FAZ-053, СК-301 или молекулу PD-L1, или их производные. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения анти-PD-1-агент представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения анти-PD-1-агент представляет собой ниволумаб. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения агент, представляющий собой антитело к PD-1, является таким, как описано в публикациях международных патентных заявок WO 2014/179664, WO 2018/085468 или WO 2018/129559. В других вариантах реализации настоящего изобретения агент, представляющий собой антитело к PD-1, вводят в соответствии со способами, описанными в публикациях международных патентных заявок WO 2014/179664, WO 2018/085468 или WO 2018/129559. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения анти-PD-1-агент представляет собой TSR-042.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор TIM-3. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ингибитор TIM-3 представляет собой небольшую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент), углевод, липид, металл или токсин. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ингибитор TIM-3 представляет собой TIM-3 связывающий агент (например, антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения TIM-3-связывающий агент представляет собой антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения TIM-3-связывающий агент представляет собой антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения агент, представляющий собой антитело к TIM-3, является таким, как описано в публикациях международных патентных заявок WO 2016/161270, WO 2018/085469 или WO 2018/129553. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения агент, представляющий собой антитело к TIM-3, вводят так, как описано в публикациях международных патентных заявок WO 2016/161270, WO2018/085469 или WO2018/129553. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения агент, представляющий собой антитело к TIM-3, представляет собой TSR-022.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор LAG-3. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения анти-LAG-3-агент представляет собой антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения анти-LAG-3-агент представляет собой небольшую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения анти-LAG-3-агент представляет собой малую молекулу. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения анти-LAG-3-агент представляет собой LAG-3-связывающий агент. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения анти-LAG-3-агент представляет собой антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения анти-LAG-3-агент представляет собой IMP321, релатлимаб (BMS-986016), BI 754111, GSK2831781 (IMP-731), Novartis LAG525 (IMP701), REGN3767, MK-4280, MGD-013, GSK-2831781, FS-118, XmAb22841, INCAGN-2385, FS-18, ENUM-006, AVA-017, AM-0003, биспецифический афамер Avacta PD-L1/LAG-3, анти-LAG-3 антитело iOnctura, Arcus анти-LAG-3 антитело, или Sym022, или TSR-033. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения агент, представляющий собой антитело к LAG-3, является таким, как описано в публикации международной патентной заявки WO 2016/126858 или в международной заявке на патент PCT/US18/30027. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения агент, представляющий собой антитело к LAG-3, вводят так, как описано в публикации международной патентной заявки WO 2016/126858 или в международной заявке на патент PCT/US 18/30027. В вариантах реализации настоящего изобретения агент, представляющий собой антитело к LAG-3, представляет собой TSR-033.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированную композицию нирапариба вводят в комбинации с ингибитором PD-1 (например, TSR-042, пембролизумабом или ниволумабом). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированную композицию нирапариба вводят в комбинации с ингибитором TIM-3 (например, TSR-022). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированную композицию нирапариба вводят в комбинации с ингибитором LAG-3 (например, TSR-033). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированную композицию нирапариба вводят в комбинации с ингибитором PD-1 (например, TSR-042, пембролизумабом или ниволумабом) и ингибитором TIM-3 (например, TSR-022). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированную композицию нирапариба вводят в комбинации с ингибитором PD-1 (например, TSR-042, пембролизумабом или ниволумабом) и ингибитором LAG-3 (например, TSR-033). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированную композицию нирапариба вводят в комбинации с ингибитором TIM-3 (например, TSR-022) и ингибитором LAG-3 (например, TSR-033).

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированную композицию нира-

париба вводят в комбинации с ингибитором PD-1 (например, TSR-042, пембролизумабом или ниволумабом), ингибитором TIM-3 (например, TSR-022) и ингибитором LAG-3 (например, TSR-033).

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированную композицию нирапариба вводят в сочетании с одним или более химиотерапевтическими агентами.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированную композицию нирапариба вводят в сочетании с химиотерапевтическим агентом на основе платины (например, одним или более из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, надаплатина, тетранитрата триплатина, фенантриплатина, пикоплатина и сатраплатина).

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированную композицию нирапариба вводят в комбинации с химиотерапевтическим агентом, который представляет собой аминоклутетимид, амсакрин, анастрозол, аспарагиназу, BCG, бикалутамид, блеомицин, бусерелин, бусульфид, кампотецин, капецитабин, карбоплатин, кармустин, хлорабуцил, цисплатин, кладрибин, клондронат, колхицин, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубин, диэнестрол, диэтилстильбестрол, доцетаксел, доксорубин, эпирубицин, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, экземе-стан, филграстим, флударабин, флудрокортизон, фторурацил, флуоксиместерон, флутамид, гемцитабин, генистеин, гозерелин, гидроксимочевина, идарубин, ифосфамид, иматиниб, интерферон, иринотекан, иронотекан, летрозол, лейковорин, лейпролид, левамизол, ломустин, мехлорэтамин, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, месна, метотрексат, митомицин, митотан, митоксантрон, нилутамид, нокадазол, октреотид, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, пентостатин, пликамицин, порфирин, прокарбазин, ралтитрексед, ритуксимаб, стрептозоцин, сурамин, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестостерон, тиогуанин, тиотепу, титаноцен дихлорид, топотекан, трастузумаб, третиноин, винбластин, винкристин, виндезин или винорелбин.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения таблетированную композицию нирапариба вводят в комбинации со вторым агентом, который представляет собой агент, ингибирующий регуляторные Т-клетки (Treg); агент, ингибирующий макрофаги; агент, усиливающий антиген-специфический иммунный ответ; агент, усиливающий антиген-специфический иммунный ответ; антиангиогенный агент, химиотерапевтический агент или их комбинация. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения второй агент представляет собой любой второй агент, описанный в международной заявке PCT/US 18/33437, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения агент, ингибирующий макрофаги, выбран из группы, состоящей из агента, ингибирующего рекрутирование макрофагов (например, анти-CCL2/CCR2 агент, анти-IL6 агент, анти-M-CSFR агент и их комбинации), агент, предотвращающий выживание M2-макрофагов, агент, усиливающий M1-макрофаги, агент, превращающий макрофаги M2 в макрофаги поляризации M1, агент, ингибирующий активность макрофагов, и их комбинации. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения агент, ингибирующий рекрутирование макрофагов, выбран из группы, состоящей из трабектедина, RS102895, PF-04136309, CNT0888, MLN1202, силтуксимаба, JNJ-28312141, GW2580, IMC-CS4 (LY3022855), эматузумаба, AMG820, пексидартиниба, линифаниба, OSI-930, CEP-32496, PLX7846, BLZ945, ARRY-382, JNJ-40346527, MCS110, PLX3397, PLX6134, PD-0360324, FPA008 и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения агент, предотвращающий выживание M2-макрофагов, выбран из группы, состоящей из ингибитора MMP, клондроната, золедроновой кислоты, дихлорметилена бисфосфоната, трабектедина, дазатиниба, ретиноевой кислоты, ослабленных бактерий (например, Shigella flexneri, Salmonella typhimurium, Listeria monocytogenes, Chlamydia psittaci, Legionella pneumophila) и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения агент, усиливающий макрофаги M1, или агент, превращающий макрофаги M2 в макрофаги поляризации M1, выбран из группы, состоящей из анти-CD40 агента, анти-IL-10R агента, антагониста CD47 (например, Hu5F9-G4, CC-90002 и белок слияния CD47-Fc TTI-621), PolyI:C, LPS, монофосфорил А, имиквимод, R-848, CpG-ODN, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , GM-CSF, IL-12, IL-2, IL-15, T $\alpha$ 1, ибрутиниб, EF-022 и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения агент, ингибирующий активность макрофагов, выбран из группы, состоящей из ингибитора STAT3, ингибитора STAT6 или противоопухолевого лекарственного средства (например, агент, ингибирующий активность макрофагов, представляет собой WP1066, сунитиниб, сорафениб, STA-21, IS3 295, S3I-M2001, AS1517499, лэфлуномид, TMC-264, гистидин-обогащенный гликопротеин (FIRG), хелат меди (CuNG), 5,6-диметилксантенон-4-уксусная кислота (MDXAA), вадимезан (ASA404), цисплатин, силибин, ингибитор протонного насоса пантопрозол (PPZ) или CNI-1493 или их комбинации). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения агент, ингибирующий макрофаги, представляет собой анти-IL-1 $\alpha$  агент (например, ксилоникс).

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения агент, ингибирующий регуляторные Т-клетки (Treg), выбран из группы, состоящей из агента для абляции Treg, агента, ингибирующего миграцию Treg, агента, ингибирующего функцию Treg, и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения агент для абляции Treg выбран из группы, состоящей из циклофосфамида, пак-

литаксела, иматиниба, сунитиниба, сорафениба, дазатиниба, темозоломида, даклизумаба, денилейкин-дифтитокса и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения агент, ингибирующий миграцию Treg, выбран из группы, состоящей из AMD3100, могамулизумаба, казуаринина, фукоидана и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения агент, ингибирующий функцию Treg, выбран из группы, состоящей из анти-CTLA4 агента (например, ипилимумаба, тремелиумаба), анти-OX40 агента, анти-GITR агента, антагониста рецептора аденозина (например, кофеина, теофиллина, теобромина и 8-фенилксантинов), P60 и их комбинаций.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения агент, усиливающий антигенспецифический иммунный ответ, выбран из группы, состоящей из анти-PD-1 агента, анти-PD-L1 агента, агента, стимулирующего GITR (глюкокортикоид-индуцированный белок, связанный с TNFR), анти-CTLA4 агента, анти-TIM-3 агента, анти-LAG-3 агента, анти-IDO агента, агента, улучшающего презентацию опухолевого антигена (например, персонализированная противораковая вакцина, аутологичная антигенпрезентирующая клетка, аутологичные дендритные клетки, искусственная антигенпрезентирующая клетка), агента хемокинового сигнального пути, анти-VEGF агента, агента, стимулирующего цитокиновый сигнал, и их комбинаций.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения агент, стимулирующий GITR, выбран из группы, состоящей из DTA-1, mGITRL, pGITRL и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения анти-CTLA4 агент выбран из группы, состоящей из ипилимумаба, тремелиумаба и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения агент хемокинового сигнального пути выбран из группы, состоящей из CXCL16, агониста хемокинового рецептора CXCR6 (CD186) и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения анти-VEGF агент выбран из группы, состоящей из бевацизумаба, пазопаниба, сунитиниба, сорафениба, акситиниба, понатиниба, регорафениба, кабозантиниба, вандетаниба, рамуцирумаба, ленватиниба, зив-афлиберцепта и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения агент, стимулирующий цитокиновый сигнал, представляет собой интерлейкин или интерферон. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения интерлейкин выбран из группы, состоящей из IL-2, IL-1, IL-7, IL-15, IL-12, IL-18 и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения интерферон представляет собой IFN-альфа.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения агент, усиливающий антигенспецифический иммунный ответ, выбран из группы, состоящей из флавоноида (например, флавоноид гликозид), лидокаина, ламотриджина, сульфаметоксазола, фенитоина, карбамазепина, сульфаметоксазола, фенитоина, аллопуринола, парацетамола, мепивакаина, п-фенилендиамина, ципрофлоксацина и моксифлоксацина.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения антиангиогенный агент представляет собой TNP-470, тромбоцитарный фактор 4, тромбоспондин-1, тканевые ингибиторы металлопротеаз (TIMP1 и TIMP2), пролактин, ангиостатин, эндостатин, растворимый рецептор bFGF, трансформирующий фактор роста бета, интерферон альфа, растворимые рецепторы KDR и FLT-1, плацентарный белок, родственный пролиферину, и их комбинации. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения антиангиогенный агент уменьшает выработку проангиогенного фактора, ингибирует взаимодействие между проангиогенным фактором и проангиогенным рецептором, ингибирует функцию проангиогенного фактора, ингибирует функцию рецептора проангиогенного фактора, уменьшает кровоток путем разрушения кровеносных сосудов, ингибирует прорастание сосудов или оказывает любые комбинации этих действий. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения антиангиогенный агент представляет собой небольшую органическую или неорганическую молекулу; сахарин; олигосахарид; полисахарид; углевод; пептид; белок; аналог пептида; производное пептида; липид; антитело; фрагмент антитела; пептидомиметик; нуклеиновую кислоту; аналог нуклеиновой кислоты; производное нуклеиновой кислоты; экстракт, полученный из биологических материалов; встречающаяся в природе или синтетическая композиция; металл; токсин; или любая их комбинация. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения антиангиогенный агент выбран из группы, состоящей из бевацизумаба, итраконазола, карбоксиамидотриазола, TNP-470, фумагиллина, CM101, IL-12, тромбоцитарного фактора-4, сурамина, SU5416, тромбоспондина, ангиостатических стероидов, гепарина, полученного из хряща ингибирующего фактора ангиогенеза, ингибитора матриксной металлопротеиназы, ангиостатина, эндостатина, 2-метоксиэстрадиола, текогалана, тетраиомолибдата, тромбоспондина, талидомида, пролактина, ингибитора  $\alpha V\beta 3$ , леналидомида, линомида, рамуцирумаба, тасквинимода, ранибизумаба, сорафениба, сунитиниба, пазопаниба, эверолимуса, тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP1 и TIMP2), bFGF растворимого рецептора, трансформирующего фактора роста бета, интерферона альфа, растворимых рецепторов KDR и FLT-1, плацентарного белка, родственного пролиферину, пазораниба, сунитиниба, сорафениба, аксинитиба, понатиниба, кабозантиниба, регорафениба, вандетаниба, ленватиниба, семаксаниба, SU6668, ваталаниба, тивозаниба, цедираниба, протамина, гепарина, стероидов, простых эфиров аскорбиновой кислоты, сульфатированного полисахарида DS 4152, фумагиллина, AGM 12470, неовастата, RO4929097, MRK-003, MK-0752, PF03084014, MEDI0639, куркумина, 3,3'-дииндолилметана (DIM), ресвератрола, 3,5-бис(2,4-дифторбензилиден)-4-пиперидона (DiFiD) и эпигаллокатехин-3-галлата (EGCG), хонокиола, OMP-21M18, навиксизумаба (OMP-305B83), Flt<sub>2-11</sub>, CBO-P11, Je-11, V1 и любой их комбинации.

ции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения антиангиогенный агент ингибирует сигнальный путь DLL4/Notch.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ингибитор ангиогенеза, ингибирующий сигнальный путь DLL4/Notch, представляет собой ингибитор гамма-секретазы (GSI), МиPHK или моноклональное антитело против рецептора или лиганда Notch. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения антиангиогенный агент выбран из группы, состоящей из RO4929097, MRK-003, МК-0752, PF03084014, MEDI0639, куркумина, 3,3'-дииндолилметана (DIM), ресвератрола, 3,5-бис(2,4-дифторбензилиден)-4-пиперидона (DiFiD) и эпигаллокатехин-3-галлата (EGCG), хонокиола и любых их комбинаций.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения антиангиогенное средство ингибирует путь сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF)/рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения антиангиогенный агент выбран из группы, состоящей из ингибитора Akt, аутоингибирующего кальциневрин пептида, ET-18-ОСНЗ, Go 6983, метилового эфира NG-нитро-L-аргинина, ингибитора p21-активированной киназы, ингибитора cPLA2 $\alpha$ , PI-103, PP2, SB 203580, U0126, ингибитора тирозинкиназы V VEGFR, ингибитора киназы VIVEGFR2, ингибитора киназы III VEGFR2, ZM 336372 и любой их комбинации.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения антиангиогенный агент ингибирует белок семейства VEGF и/или белок семейства VEGFR. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения белок семейства VEGF содержит VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PlGF (плацентарный фактор роста), VEGF-E (Orf-VEGF), Trimeresurus flavoviridis svVEGF или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения антиангиогенный агент представляет собой бе-вацизумаб, ранибизумаб, OPT-302, зив-афлиберцепт или любые их комбинации. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения антиангиогенный агент представляет собой Flt<sub>2-11</sub>, CBO-P11, Je-11, V1 или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения антиангиогенный агент представляет собой пазопаниб, сунитиниб, сорафениб, акситиниб, понатиниб, кабозантиниб, регорафениб, вандетаниб, ленватиниб, семаксаниб, SU6668, ваталаниб, тивозаниб, седираниб или любую их комбинацию.

#### Способы получения составов нирапариба

В данном документе представлены способы получения таблетированных композиций нирапариба для лечения рака. В настоящем документе также описаны таблетированные составы нирапариба, содержащие нирапариба тозилата моногидрат и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, полученные описанными способами, и пероральное терапевтическое применение такого состава. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный состав содержит нирапариб; первый разбавитель, выбранный из моногидрата лактозы, безводной лактозы, маннита, двухосновного фосфата кальция, стеарата магния; второй разбавитель, выбранный из микрокристаллической целлюлозы, крахмала, полиэтиленоксида и гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ); и связующее, выбранное из повидона, гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный состав содержит активное вещество нирапариба тозилат (моногидрат) в количестве от примерно 35 мас.% до примерно 60 мас.%. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный состав содержит активное вещество нирапариба тозилат (моногидрат) в количестве от примерно 40 мас.% до примерно 55 мас.%. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный состав содержит активное вещество нирапариба тозилат (моногидрат) в количестве от примерно 45 мас.% до примерно 50 мас.%. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный состав содержит активное вещество нирапариба тозилат (моногидрат) в количестве от примерно 46 мас.% до примерно 48 мас.%.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению готовят путем смешивания указанного нирапариба со вспомогательными веществами. Смешивание вышеуказанных компонентов предпочтительно можно проводить в миксере, например, в барабанном смесителе. Насыпную плотность до уплотнения и насыпную плотность после уплотнения можно определить в соответствии с тестом 616 Фармакопеи США (USP 24, Test 616 "Bulk Density and Tapped Density").

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения твердые дозированные лекарственные формы согласно настоящему изобретению могут быть в форме порошка (включая стерильный упакованный порошок, дозируемый порошок или шипучий порошок), капсул (включая как мягкие, так и твердые капсулы, например, капсулы, изготовленные из желатина животного происхождения или из ГПМЦ растительного происхождения (или "капсулы с покрытыми частицами") или таблеток. В некоторых вариантах реализации настоящего описания фармацевтическая лекарственная форма находится в виде порошка. Кроме того, фармацевтические составы согласно настоящему изобретению можно вводить в форме одной капсулы или в форме нескольких капсул. В некоторых вариантах реализации указанного фармацевтического состава вводят в одной, или двух, или трех, или четырех капсулах. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанные твердые дозированные лекарственные формы, описанные в настоящем документе, находятся в форме таблетки. В некоторых вариантах реализации настоящего изобре-

тения фармацевтические составы, описанные в настоящем документе, вводят в виде одной таблетки или в виде нескольких таблетированных дозированных лекарственных форм. В некоторых вариантах реализации указанный фармацевтический состав вводят в одной, или двух, или трех, или четырех таблетках.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения твердые дозированные лекарственные формы получают путем смешивания частиц нирапариба с одним или несколькими фармацевтическими вспомогательными веществами с получением композиции исходной смеси. Когда эти композиции исходной смеси упоминаются как гомогенные, подразумевается, что частицы нирапариба равномерно распределены по всей композиции, так что композицию можно легко разделить на одинаково эффективные стандартные дозированные лекарственные формы, такие как капсулы или таблетки. Отдельные единицы лекарственной формы могут также содержать пленочные покрытия, которые распадаются при пероральном приеме или при контакте с растворителями.

Неограничивающие фармацевтические методики получения твердых дозированных лекарственных форм включают, отдельно или в комбинации, например, следующие: (1) сухое смешивание, (2) прямое прессование, (3) размол, (4) сухое или безводное гранулирование, (5) влажное или сухое гранулирование или (6) плавление. См., например, Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986). К другим способам относятся, например, распылительная сушка, дражирование, гранулирование в расплаве, гранулирование, сушка или нанесение покрытия в псевдооживленном слое (например, метод Вюрстера), тангенциальное нанесение покрытие, поверхностное распыление, таблетирование, экструдирование и тому подобное.

Настоящее изобретение не следует рассматривать как ограниченное этими конкретными условиями объединения компонентов, и из настоящего документа будет понятно, что выгодные свойства могут быть достигнуты при других условиях, в случае, если компоненты сохраняют свои основные свойства и по существу гомогенность смешанных компонентов состава достигается каким-то другим способом без какой-либо существенной сегрегации.

В одном варианте реализации настоящего изобретения для приготовления смеси компоненты взвешивают и помещают в емкость для смешивания. Смешивание проводят в течение периода времени с получением однородной смеси с использованием подходящего оборудования для смешивания. Необязательно, смесь пропускают через сито для удаления комков. Просеянную смесь можно вернуть в емкость для смешивания и перемешивать в течение дополнительного периода времени. Затем можно добавить смазывающее вещество и смесь перемешать в течение дополнительного периода времени.

В фармацевтической промышленности измельчение часто используется для уменьшения размера частиц твердых материалов. Доступны многие типы мельниц, в том числе штифтовые, молотковые и струйные. Одним из наиболее часто используемых типов мельниц является молотковая мельница. В молотковой мельнице используется высокоскоростной ротор, к которому прикреплено несколько неподвижных или качающихся молотков. Молотки могут быть прикреплены таким образом, чтобы с материалом контактировали режущая поверхность или головка молотка. Когда материал подается в мельницу, он попадает под воздействие вращающихся молотков и распадается на более мелкие частицы. Ниже молотков расположен экран, через отверстия в этом экране проходят более мелкие частицы. Более крупные частицы остаются в мельнице и продолжают разрушаться молотками до тех пор, пока частицы не станут достаточно мелкими, чтобы пройти через отверстия в экране. Материал можно дополнительно просеивать. При просеивании материал проходит через сито или серию сит с получением желаемого частица размер.

#### Влажная грануляция

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения для получения составов, описанных в настоящем документе, применяют влажную грануляцию.

Один аспект настоящего изобретения относится к способу получения композиции, содержащей нирапариб-содержащую таблетку, полученную при помощи влажной грануляции, где указанный способ включает: а) получение внутригранулярной фазы, включающее i) объединение нирапариба, первого разбавителя (например, моногидрата лактозы, безводной лактозы, маннита и двухосновного фосфата кальция) и второго разбавителя (например, микрокристаллической целлюлозы, крахмала, полиэтиленоксида и гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ)) с получением композиции, содержащей нирапариб, указанный первый разбавитель и указанный второй разбавитель; и ii) влажное гранулирование указанной композиции, содержащей нирапариб, указанный первый разбавитель и указанный второй разбавитель, с получением гранул; б) получение внегранулярной фазы, включающее iii) объединение указанных гранул по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом с получением смеси; и (с) получение таблетки путем прессования смеси, полученной на стадии iii).

Также в настоящем документе описан способ получения композиции, содержащей нирапариб-содержащую таблетку, полученную при помощи влажной грануляции, где указанный способ включает: а) получение внутригранулярной фазы, включающее i) объединение нирапариба, моногидрата лактозы и микрокристаллической целлюлозы с получением композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и микрокристаллическую целлюлозу; и ii) влажное гранулирование указанной композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и микрокристаллическую целлюлозу, с получением гранул; б) получение внегранулярной фазы, включающее iii) объединение указанных гранул по меньшей мере с

одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом с получением смеси; и с) получение таблетки путем прессования смеси, полученной на стадии ii).

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения влажное гранулирование на стадии ii) дополнительно включает добавление связующего. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное связующее представляет собой жидкое связующее. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное жидкое связующее представляет собой растворенный повидон. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное жидкое связующее представляет собой растворенный крахмал, растворенную гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), растворенную гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) или жидкий полиэтиленгликоль (ПЭГ). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное жидкое связующее представляет собой расплавленное связующее. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное расплавленное связующее представляет собой гидрофильный полиэтиленгликоль (ПЭГ), полоксамер, гидрофобную жирную кислоту, жирный спирт, воск, гидрогенизированное растительное масло или глицерид. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное связующее представляет собой сухое связующее. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное сухое связующее представляет собой гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное сухое связующее представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное сухое связующее представляет собой повидон (PVP) или крахмал. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения влажное гранулирование на стадии ii) дополнительно включает мокрое просеивание. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения влажное гранулирование на стадии ii) дополнительно включает сушку и сухое просеивание.

#### Влагоактивизированная сухая грануляция

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения для получения составов, описанных в настоящем документе, применяют влагоактивизированную сухую грануляцию.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения композиции, содержащей таблетку, из влагоактивизированной сухой грануляции, содержащей нирапариб, включающему: (a) получение внутригранулярной фазы, включающее i) объединение нирапариба, первого разбавителя (например, моногидрата лактозы, безводной лактозы, маннита и двухосновного фосфата кальция) и второго разбавителя (например, микрокристаллической целлюлозы, крахмала, полиэтиленоксида и гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ)) с получением композиции, содержащей нирапариб, указанный первый разбавитель и указанный второй разбавитель; ii) гранулирование указанной композиции, содержащей нирапариб, указанный первый разбавитель и указанный второй разбавитель, с получением гранул; и (b) получение внегранулярной фазы, включающее iii) объединение указанных гранул по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом с получением смеси; и (c) получение таблетки путем прессования смеси, полученной на стадии iii). Настоящее изобретение также относится к способу, в котором стадия i) объединения дополнительно включает объединение с адсорбентом или абсорбентом.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения композиции, содержащей таблетку, из влагоактивизированной сухой грануляции, содержащей нирапариб, включающему: (a) получение внутригранулярной фазы, включающее i) объединение нирапариба, моногидрата лактозы и микрокристаллической целлюлозы с получением композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и микрокристаллическую целлюлозу; ii) гранулирование указанной композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и микрокристаллическую целлюлозу, с получением гранул; и (b) получение внегранулярной фазы, включающее iii) объединение указанных гранул по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом с получением смеси; и (c) получение таблетки путем прессования смеси, полученной на стадии iii).

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения гранулирование на стадии ii) дополнительно включает добавление связующего. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное связующее представляет собой жидкое связующее. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное жидкое связующее представляет собой растворенный повидон. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное жидкое связующее представляет собой воду, растворенный крахмал, растворенную гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), растворенную гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) или жидкий полиэтиленгликоль (ПЭГ). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная композиция дополнительно содержит сухое связующее. В некоторых вариантах реализации в указанную композицию, содержащую сухое связующее, добавляют воду. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения гранулирование на стадии ii) дополнительно включает сушку и сухое просеивание. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения сушка включает добавление скользящего вещества. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения сушка включает добавление скользящего вещества, представляющего собой диоксид кремния. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное скользящее вещество представляет собой диоксид кремния, трехосновный фосфат кальция, силикат кальция, целлюлозу, силикат магния, трисиликат маг-

ния, крахмал, тальк или их смеси.

#### Сухая грануляция

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения для получения составов, описанных в настоящем документе, применяют сухую грануляцию.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения композиции, содержащей нирапариб-содержащую таблетку, при помощи сухой грануляции, включающему: а) получение внутригранулярной фазы, включающее i) объединение нирапариба, первого разбавителя (например, моногидрата лактозы, безводной лактозы, маннита и двухосновного фосфата кальция) второго разбавителя (например, микрокристаллической целлюлозы, крахмала, полиэтиленоксида и гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ)) и смазывающего вещества (например, стеарата магния) с получением композиции, содержащей нирапариб, указанный первый разбавитель, указанный второй разбавитель и указанное смазывающее вещество; и ii) сухое гранулирование указанной композиции, содержащей нирапариб, указанный первый разбавитель, указанный второй разбавитель и указанное смазывающее вещество, с получением гранул; б) получение внегранулярной фазы, включающее iii) объединение указанных гранул по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом с получением смеси; и с) получение таблетки путем прессования смеси, полученной на стадии iii).

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная композиция дополнительно содержит сухое связующее. В некоторых вариантах реализации в указанную композицию, содержащую сухое связующее, добавляют воду. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения объединение нирапариба, указанного первого разбавителя, указанного второго разбавителя и указанного смазывающего вещества с получением композиции, содержащей нирапариб, указанный первый разбавитель, указанный второй разбавитель и указанное смазывающее вещество на стадии i) дополнительно включает смешивание указанного нирапариба, указанного первого разбавителя, указанного второго разбавителя и указанного смазывающего вещества. В некоторых вариантах реализации сухое гранулирование на стадии ii) включает ударное уплотнение и измельчение. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения толщина ленты составляет от примерно 0,1 мм до примерно 3,5 мм. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения толщина ленты составляет примерно 0,1 мм, примерно 0,2 мм, примерно 0,3 мм, примерно 0,4 мм, примерно 0,5 мм, примерно 0,6 мм, примерно 0,7 мм, примерно 0,8 мм, примерно 0,9 мм, примерно 1,0 мм, примерно 1,1 мм, примерно 1,2 мм, примерно 1,3 мм, примерно 1,4 мм, примерно 1,5 мм, примерно 1,6 мм, примерно 1,7 мм, примерно 1,8 мм, примерно 1,9 мм, примерно 2,0 мм, примерно 2,1 мм, примерно 2,2 мм, примерно 2,3 мм, примерно 2,4 мм, примерно 2,5 мм, примерно 2,6 мм, примерно 2,7 мм, примерно 2,8 мм, примерно 2,9 мм, примерно 3,0 мм, примерно 3,1 мм, примерно 3,2 мм, примерно 3,3 мм, примерно 3,4 мм или примерно 3,5 мм.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения композиции, содержащей нирапариб-содержащую таблетку, при помощи сухой грануляции, включающему: а) получение внутригранулярной фазы, включающее i) объединение нирапариба, разбавителя, выбранного из маннита и двухосновного фосфата кальция, микрокристаллической целлюлозы и стеарата магния, с получением композиции, содержащей нирапариб, разбавитель, выбранный из маннита и двухосновного фосфата кальция, микрокристаллической целлюлозы и стеарата магния; и ii) сухое гранулирование указанной композиции, содержащей нирапариб, разбавитель, выбранный из маннита и двухосновного фосфата кальция, микрокристаллической целлюлозы и стеарата магния, с получением гранул; б) получение внегранулярной фазы, включающее iii) объединение указанных гранул по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом с получением смеси; и с) получение таблетки путем прессования смеси, полученной на стадии iii).

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная композиция дополнительно содержит сухое связующее. В некоторых вариантах реализации к указанной композиции, содержащей сухое связующее, добавляют воду. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения объединение нирапариба, разбавителя, выбранного из маннита и двухосновного фосфата кальция, микрокристаллической целлюлозы и стеарата магния, с получением композиции, содержащей нирапариб, разбавитель, выбранный из маннита и двухосновного фосфата кальция, микрокристаллической целлюлозы и стеарата магния на стадии i) дополнительно включает смешивание указанного нирапариба, разбавителя, выбранного из маннита и двухосновного фосфата кальция, микрокристаллической целлюлозы и стеарата магния. В некоторых вариантах реализации сухое гранулирование на стадии ii) включает ударное уплотнение и измельчение. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения толщина ленты составляет от примерно 0,1 мм до примерно 2 мм.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанная композиция на стадии i) дополнительно содержит скользящее вещество (например, диоксид кремния). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество для объединения гранул по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом с получением смеси на стадии iii) представляет собой скользящее вещество (например, диоксид кремния). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество для объединения гранул по





0,70 г/см<sup>3</sup>. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения насыпная плотность после уплотнения указанных гранул составляет от примерно 0,30 до примерно 0,60 г/см<sup>3</sup>. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения насыпная плотность после уплотнения указанных гранул составляет от примерно 0,30 до примерно 0,50 г/см<sup>3</sup>. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения насыпная плотность после уплотнения указанных гранул составляет от примерно 0,30 до примерно 0,40 г/см<sup>3</sup>.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения насыпная плотность после уплотнения указанных гранул составляет примерно 0,10, примерно 0,11, примерно 0,12, примерно 0,13, примерно 0,14, примерно 0,15, примерно 0,16, примерно 0,17, примерно 0,18, примерно 0,19, примерно 0,20, примерно 0,21, примерно 0,22, примерно 0,23, примерно 0,24, примерно 0,25, примерно 0,26, примерно 0,27, примерно 0,28, примерно 0,29, примерно 0,30, примерно 0,31, примерно 0,32, примерно 0,33, примерно 0,34, примерно 0,35, примерно 0,36, примерно 0,37, примерно 0,38, примерно 0,39, примерно 0,40, примерно 0,41, примерно 0,42, примерно 0,43, примерно 0,44, примерно 0,45, примерно 0,46, примерно 0,47, примерно 0,48, примерно 0,49, примерно 0,50, примерно 0,51, примерно 0,52, примерно 0,53, примерно 0,54, примерно 0,55, примерно 0,56, примерно 0,57, примерно 0,58, примерно 0,59, примерно 0,60, примерно 0,61, примерно 0,62, примерно 0,63, примерно 0,64, примерно 0,65, примерно 0,66, примерно 0,67, примерно 0,68, примерно 0,69, примерно 0,70, примерно 0,71, примерно 0,72, примерно 0,73, примерно 0,74, примерно 0,75, примерно 0,76, примерно 0,77, примерно 0,78, примерно 0,79, примерно 0,80, примерно 0,81, примерно 0,82, примерно 0,83, примерно 0,84, примерно 0,85, примерно 0,86, примерно 0,87, примерно 0,88, примерно 0,89, примерно 0,90, примерно 0,91, примерно 0,92, примерно 0,93, примерно 0,94, примерно 0,95, примерно 0,96, примерно 0,97, примерно 0,98 или примерно 0,99 г/см<sup>3</sup>.

#### Распределение внутригранулярной фазы/внегранулярной фазы

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения составов со специфическим распределением компонентов внутригранулярной фазы и внегранулярной фазы. Один аспект настоящего изобретения относится к способу получения композиции, содержащей нирапариб-содержащую таблетку, включающему: а) получение внутригранулярной фазы, включающее i) объединение нирапариба и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества с получением композиции, содержащей нирапариб и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество; и ii) гранулирование указанной композиции, содержащей нирапариб и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, с получением гранул; б) получение внегранулярной фазы, включающее iii) объединение указанных гранул по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом с получением смеси; и с) получение таблетки путем прессования смеси, полученной на стадии iii); где указанная таблетка характеризуется по меньшей мере одним из следующего: (1) количество компонентов, применяемых для получения указанной внутригранулярной фазы, составляет от примерно 50% до примерно 98% от массы указанной таблетированной композиции; и (2) количество компонентов, применяемых для получения указанной внегранулярной фазы, составляет от примерно 2% до примерно 50% от массы указанной таблетированной композиции.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное количество компонентов, применяемых для получения указанной внутригранулярной фазы, составляет от примерно 50% до примерно 98% от массы указанной таблетированной композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное количество компонентов, применяемых для получения указанной внутригранулярной фазы, составляет от примерно 85% до примерно 98% от массы указанной таблетированной композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное количество компонентов, применяемых для получения указанной внутригранулярной фазы, составляет от примерно 90% до примерно 98% от массы указанной таблетированной композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное количество компонентов, применяемых для получения указанной внутригранулярной фазы, составляет от примерно 92,5% до примерно 97,5% от массы указанной таблетированной композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное количество компонентов, применяемых для получения указанной внутригранулярной фазы, составляет примерно 95% от массы указанной таблетированной композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное количество компонентов, применяемых для получения указанной внегранулярной фазы, составляет от примерно 2% до примерно 50% от массы указанной таблетированной композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное количество компонентов, применяемых для получения указанной внегранулярной фазы, составляет от примерно 2% до примерно 15% от массы указанной таблетированной композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное количество компонентов, применяемых для получения указанной внегранулярной фазы, составляет от примерно 2% до примерно 10% от массы указанной таблетированной композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное количество компонентов, применяемых для получения указанной внегранулярной фазы, составляет от примерно 2,5% до примерно 7,5% от массы указанной таблетированной композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное количество компонентов, применяемых для получения указанной внегранулярной фазы, составляет примерно 5% от массы указанной таблетированной композиции.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество на стадии i) представляет собой второй разбавитель (например, микрокристаллическую целлюлозу, крахмал, полиэтиленоксид и гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ)). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество на стадии i) представляет собой первый разбавитель (например, моногидрат лактозы, безводную лактозу, маннит или двухосновный фосфат кальция). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество на стадии i) представляет собой смазывающее вещество (например, стеарат магния). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество на стадии i) представляет собой скользящее вещество (например, диоксид кремния).

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество на стадии i) представляет собой микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество на стадии i) представляет собой моногидрат лактозы, безводную лактозу, маннит или двухосновный фосфат кальция. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество на стадии i) представляет собой стеарат магния. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество на стадии i) представляет собой диоксид кремния.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения гранулирование на стадии ii) представляет собой влажное гранулирование. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения влажное гранулирование дополнительно включает добавление связующего. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное связующее представляет собой жидкое связующее. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное жидкое связующее представляет собой растворенный повидон. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное жидкое связующее представляет собой растворенный крахмал, растворенную гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), растворенную гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) или жидкий полиэтиленгликоль (ПЭГ). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное жидкое связующее представляет собой расплавленное связующее. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное расплавленное связующее представляет собой гидрофильный полиэтиленгликоль (ПЭГ), полоксамер, гидрофобную жирную кислоту, жирный спирт, воск, гидрогенизированное растительное масло или глицерид. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное связующее представляет собой сухое связующее. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное сухое связующее представляет собой гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное сухое связующее представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное сухое связующее представляет собой повидон (PVP) или крахмал. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения влажное гранулирование на стадии ii) дополнительно включает мокрое просеивание. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения влажное гранулирование на стадии ii) дополнительно включает сушку и сухое просеивание. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения сушка включает добавление скользящего вещества. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное скользящее вещество представляет собой диоксид кремния.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения гранулирование на стадии ii) представляет собой сухое гранулирование. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное сухое гранулирование включает ударное уплотнение и измельчение.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество для объединения гранул по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом с получением смеси на стадии iii) представляет собой диоксид кремния. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество для объединения гранул по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом с получением смеси на стадии iii) представляет собой стеарат магния.

Нанесение покрытия на дозированную лекарственную форму

Термин "нанесение покрытия" обозначает процесс, посредством которого внешний слой материала для формирования покрытия наносят на поверхность дозированной лекарственной формы, чтобы придать ей определенные преимущества по сравнению с непокрытой разновидностью. Это включает нанесение покрытия, включая сахарные или полимерные покрытия, на дозированную лекарственную форму. Нанесение покрытия на таблетки обеспечивает преимущества, состоящие в маскировке неприятного вкуса, маскировке неприятного запаха, физической и химической защите, повышении безопасности обращения с лекарственными формами, защите лекарственного средства в химически сложных средах (например, в желудке) и контроле профиля его высвобождения. Покрытие может обеспечивать защиту от влаги,

улучшенный внешний вид, повышенную механическую целостность, улучшенную глотаемость, улучшенный вкус и/или маскировку неприятного запаха. Покрытие можно наносить на широкий диапазон твердых дозированных лекарственных форм для перорального применения, таких как частицы, порошки, гранулы, кристаллы, пеллеты и таблетки. Когда композицию для нанесения покрытия наносят на партию таблеток в аппарате для нанесения покрытия, поверхности таблеток покрывают полимерной пленкой. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения твердая дозированная лекарственная форма может содержать системы покрытия из поливинилового спирта (PVA) с полиэтиленгликолем (PEG/Macrogol) в качестве пластификатора. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения системы покрытия могут содержать: i) PVA, ii) ГПМЦ с триацетатом глицерина (триацетин) в качестве пластификатора, iii) этилцеллюлозу с пластификатором, iv) Eudragit с пластификатором и v) акрилаты. В данной области техники также доступны коммерческие системы покрытий, и их можно использовать с любыми твердыми дозированными лекарственными формами, описанными в настоящем документе.

#### Однородность доз

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения в указанной композиции изменение концентрации нирапариба от дозы к дозе составляет менее 50%. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения в указанной композиции изменение концентрации нирапариба от дозы к дозе составляет менее 40%. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения в указанной композиции изменение концентрации нирапариба от дозы к дозе составляет менее 30%. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения в указанной композиции изменение концентрации нирапариба от дозы к дозе составляет менее 20%. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения в указанной композиции изменение концентрации нирапариба от дозы к дозе составляет менее 10%. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения в указанной композиции изменение концентрации нирапариба от дозы к дозе составляет менее 5%. Конкретные стандарты для однородности дозировки можно найти в: 1) Ph. Eur. 2.9.40. Uniformity of Dosage Units, 2) JP 6.02 Uniformity of Dosage Units и 3) USP General Chapter Uniformity of Dosage Units, каждый из указанных документов включен в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения изменение концентрации нирапариба от дозы к дозе рассчитано на основе 10 последовательных доз. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения изменение концентрации нирапариба от дозы к дозе рассчитано на основе 8 последовательных доз. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения изменение концентрации нирапариба от дозы к дозе рассчитано на основе 5 последовательных доз. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения изменение концентрации нирапариба от дозы к дозе рассчитано на основе 3 последовательных доз. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения изменение концентрации нирапариба от дозы к дозе рассчитано на основе 2 последовательных доз.

#### Наборы/производственные изделия

При желании нирапариб можно предоставлять в наборе. Наборы содержат терапевтически эффективную дозу нирапариба для лечения заболеваний и состояний, таких как рак. Дозированные лекарственные формы могут быть упакованы в блистеры для удобства ежедневного введения и для улучшения соблюдения режима лечения.

Настоящее изобретение также относится к наборам для предотвращения, лечения или ослабления симптомов заболевания или расстройства у млекопитающего. Обычно такие наборы будут содержать одну или более композиций нирапариба или устройств, описанных в настоящем документе, и инструкции по применению набора. Настоящее описание также относится к применению одной или более композиций нирапариба для получения лекарственных средств для лечения, ослабления, уменьшения или облегчения симптомов заболевания, дисфункции или расстройства у млекопитающего, такого как человек, с подозрением на рак или с риском развития рака.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения набор содержит один или более дополнительных контейнеров, каждый из которых содержит один или более различных материалов (таких как реагенты, необязательно в концентрированной форме, и/или устройства), желательных с коммерческой и пользовательской точек зрения для применения состава, описанного в настоящем документе. Неограничивающие примеры таких материалов включают, но не ограничиваются ими, буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы; этикетка на чехле, упаковке, контейнере, флаконе и/или трубе с указанием содержимого и/или инструкции по применению и листок-вкладыш в упаковку с инструкциями по применению. Необязательно включен набор инструкций. В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения этикетка находится на контейнере или связана с ним. В еще одном дополнительном варианте реализации настоящего изобретения этикетка находится на контейнере, при этом буквы, цифры или другие символы, образующие этикетку, прикреплены, отлиты или вытравлены на самом контейнере; этикетка связана с контейнером, если она находится внутри коробки или чехла, в которых также находится указанный контейнер, например, как листок-вкладыш в упаковку. В других вариантах реализации настоящего изобретения этикетка используется для указания того, что содержимое предназначено для определенного терапевтического применения. В еще одном варианте реализации настоящего изобретения на этикетке также приведена инструкция по применению содержимого, например, в описанных в

настоящем документе способах.

В определенных вариантах реализации настоящего изобретения указанные фармацевтические композиции представлены в упаковке или дозирующем устройстве, которое содержит одну или более стандартных дозированных лекарственных форм, содержащих соединение, описанное в настоящем документе. В другом варианте реализации настоящего изобретения указанная упаковка содержит металлическую или пластиковую фольгу, например, блистерная упаковка. В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения указанные упаковка или дозирующее устройство сопровождаются инструкциями для введения. В другом дополнительном варианте реализации настоящего изобретения указанные упаковка или дозирующее устройство также сопровождаются уведомлением, связанным с контейнером, в форме, предписанной правительственным агентством, регулирующим получение, применение или продажу фармацевтических препаратов, где такое уведомление отражает одобрение указанным агентством указанной формы лекарственного средства для применения у человека или в ветеринарии. В другом варианте реализации настоящего изобретения такое уведомление, например, может представлять собой этикетку, одобренную Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), или одобренный листок-вкладыш продукта. В другом варианте реализации настоящего изобретения композиции, содержащие соединение, описанное в настоящем документе, приготовленные в совместимом фармацевтическом носителе, также получены, помещены в соответствующий контейнер и маркированы для лечения указанного состояния.

Хотя предпочтительные варианты реализации настоящего изобретения показаны и описаны в данном документе, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такие варианты реализации представлены только в качестве примеров. Специалистам в данной области техники будет понятно, как произвести различные вариации, изменения и замены без отступления от настоящего изобретения. Следует понимать, что при практическом применении настоящего изобретения можно использовать различные альтернативы вариантам реализации настоящего изобретения, описанным в настоящем документе. Предполагается, что нижеследующая формула изобретения определяет объем настоящего изобретения и что она охватывает способы и структуры в пределах объема этой формулы изобретения и их эквиваленты.

#### Примеры

Следующие примеры иллюстрируют некоторые варианты реализации и аспекты настоящего изобретения. Специалистам в соответствующей области техники будет очевидно, что различные модификации, дополнения, замены и тому подобное могут быть произведены без изменения сущности или объема настоящего изобретения, и такие модификации и изменения охватываются настоящим изобретением, определенным в формуле изобретения. Описанное в настоящем документе изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые никоим образом не следует истолковывать как ограничивающие.

Пример 1. Таблетированные составы, полученные при помощи влажной грануляции.

Следующие составы, приведенные в табл. 13-14, были получены при помощи влажной грануляции, как показано на фиг. 1.

Таблица 13

Состав 1 (300 мг нирапариба)

Компонент	Количество (мг)	%
<i>Внутригранулярная фаза</i>		
Нирапариба тозилата моногидрат	478,0	47,8
Моногидрат лактозы	203,5	20,4
Микрокристаллическая целлюлоза	203,5	20,4

Кросповидон	40,0	4,0
Повидон	20,0	2,0
Очищенная вода		N/A
<i>Всего (внутригранулярная фаза)</i>	945,0	94,5
<i>Внегранулярная фаза</i>		
Кросповидон	40,0	4,0
Диоксид кремния	5,0	0,5
Стеарат магния	10,00	1,0
<i>Всего (внегранулярная фаза)</i>	55,0	5,5

Таблица 14

Состав 2 (300 мг нирапариба)

<b>Компонент</b>	<b>Количество (мг)</b>	<b>%</b>
<i>Внутригранулярная фаза</i>		
Нирапариба тозилата моногидрат	478,0	47,8
Моногидрат лактозы	193,5	19,4
Микрокристаллическая целлюлоза	193,50	19,4
Кроскармеллоза	40,0	4,0
Гидроксипропилцеллюлоза	40,0	4,0
Очищенная вода		N/A
<i>Всего (внутригранулярная фаза)</i>	945,0	94,5
<i>Внегранулярная фаза</i>		
Кроскармеллоза натрия	40,0	4,0
Диоксид кремния	5,00	0,5
Стеарат магния	10,00	1,0
<i>Всего (внегранулярная фаза)</i>	55,00	5,5

Пример 2. Таблетированные составы, полученные при помощи влагоактивизированной сухой грануляции.

Следующие составы, приведенные в табл. 15, были получены при помощи влагоактивизированной сухой грануляции, как показано на фиг. 2.

Таблица 15

## Состав 3 (300 мг нирапариба)

Компонент	Количество (мг)	%
<i>Внутригранулярная фаза</i>		
Нирапариба тозилата моногидрат	478,0	47,8
Моногидрат лактозы	178,5	17,9
Микрокристаллическая целлюлоза	178,5	17,9
Кросповидон	40,0	4,0
Повидон	40,0	4,0
Очищенная вода		N/A
Диоксид кремния	25,0	2,5
<i>Всего (внутригранулярная фаза)</i>	940,0	94,0
<i>Внегранулярная фаза</i>		
Кросповидон	40,0	4,0
Диоксид кремния	10,0	1,0
Стеарат магния	10,00	1,0
<i>Всего (внегранулярная фаза)</i>	60,00	6,00

Пример 3. Таблетированные составы, полученные при помощи сухой грануляции. Следующие составы, приведенные в табл. 16-18, были получены при помощи сухой грануляции, как показано на фиг. 3.

Таблица 16

## Состав 4 (300 мг нирапариба)

Компонент	Количество (мг)	%
<i>Внутригранулярная фаза</i>		
Нирапариба тозилата моногидрат	478,0	47,8
Микрокристаллическая целлюлоза	201,0	20,1
Двухосновный фосфат кальция	201,0	20,1
Кросповидон	40,0	4,0
Повидон	20,0	2,0
Стеарат магния	5,0	0,5
<i>Всего (внутригранулярная фаза)</i>	945,0	94,5
<i>Внегранулярная фаза</i>		
Кросповидон	40,0	4,0
Диоксид кремния	5,0	0,5
Стеарат магния	10,00	1,0
<i>Всего (внегранулярная фаза)</i>	55,0	5,5

Таблица 17

## Состав 5 (300 мг нирапариба)

Компонент	Количество (мг)	%
<i>Внутригранулярная фаза</i>		
Нирапариба тозилата моногидрат	478,0	47,8
Микрокристаллическая целлюлоза	201,0	20,1
Маннит	201,0	20,1
Кроскармеллоза натрия	40,0	4,0
Гидроксипропилцеллюлоза	20,0	2,0
Стеарат магния	5,0	0,5
<i>Всего (внутригранулярная фаза)</i>	945,0	94,5
<i>Внегранулярная фаза</i>		
Кроскармеллоза натрия	40,0	4,0
Диоксид кремния	5,0	0,5
Стеарат магния	10,00	1,0
<i>Всего (внегранулярная фаза)</i>	55,0	5,5

Таблица 18

## Состав 6 (300 мг нирапариба)

Компонент	Количество (мг)	%
<i>Внутригранулярная фаза</i>		
Нирапариба тозилата моногидрат	478,0	47,8
Микрокристаллическая целлюлоза	201,0	20,1
Маннит	201,0	20,1
Кросповидон	40,0	4,0
Повидон	20,0	2,0
Стеарат магния	5,0	0,5
<i>Всего (внутригранулярная фаза)</i>	945,0	94,5
<i>Внегранулярная фаза</i>		
Кросповидон	40,0	4,0
Диоксид кремния	5,0	0,5
Стеарат магния	10,00	1,0
<i>Всего (внегранулярная фаза)</i>	55,0	5,5

## Пример 4. Клинические исследования.

Безопасность и эффективность нирапариба в качестве поддерживающей терапии изучали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (NOVA) стадии 3 у пациентов с платиночувствительным рецидивным эпителиальным раком яичников, фаллопиевой трубы или первичным раком брюшины. Все пациенты ранее получали по крайней мере две схемы лечения препаратами, содержащими платину, и у них наблюдался ответ (полный или частичный) на самую последнюю схему лечения препаратами на основе платины.

Подходящие пациенты были отнесены к одной из двух групп на основе результатов теста на герминативные мутации генов BRCA. Женщины, которые были носителями наследственной герминативной мутации генов BRCA, были отнесены к когорте с герминативной мутацией в генах BRCA (gBRCAmut) (n=203), а женщины, которые не имели наследственной герминативной мутации в генах BRCA, были отнесены к когорте не-gBRCAmut (n=350). В каждой когорте пациенты были рандомизированы с использованием распределения 2:1 нирапариба к плацебо. Рандомизацию проводили в течение 8 недель после приема последней дозы самой последней схемы лечения препаратами, содержащими платину.

Рандомизация в каждой когорте была стратифицирована по времени до прогрессирования после предпоследней терапии препаратами платины (от 6 до <12 месяцев и ≥12 месяцев); использованию бевацизумаба в сочетании с предпоследним или последней схемой лечения препаратами, содержащими платину (да/нет); и лучшему ответу во время самой последней схемы лечения препаратами, содержащими платину (полный ответ и частичный ответ).

Пациенты начали получать лечение в цикле 1/день 1 нирапарибом 300 мг или соответствующим плацебо при введении каждый день в непрерывных 28-дневных циклах. Посещения клиники происходили каждый цикл (4 недели ±3 дня). Пациентам, рандомизированным в группе, получавшую плацебо, не разрешалось переходить на лечение нирапарибом в любое время.

Основная конечная точка, ВБП (выживаемость без прогрессирования), была определена по центральной независимой оценке в соответствии с RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, версия 1.1) или по клиническим признакам и симптомам и по повышению СА-125. ВБП, как определено в исследовании NOVA, измеряли от момента рандомизации (который произошел в течение срока до 2 месяцев после завершения последней схемы химиотерапии) до прогрессирования заболевания или смерти.

До раскрытия сведений о исследовании опухоли пациентов, рандомизированных в когорту не-gBRCAmut, тестировали на нарушение гомологичной рекомбинации (HRD) при помощи теста Myriad myChoice® HRD, который оценивает три независимых биомаркера нестабильности генома опухоли: по-

теря гетерозиготности, теломерный аллельный дисбаланс и крупномасштабные переходы состояний. Опухоли с нарушениями гомологичной рекомбинации и с соматическими мутациями BRCA были определены как HRD-положительные (HRDpos).

Первичный анализ эффективности для ВБП был проспективно определен и оценен для когорты gBRCAmut. Первичный анализ эффективности для ВБП был проспективно определен и оценен для когорты не-gBRCAmut с использованием иерархической схемы тестирования. На первом этапе ВБП оценивали в группе пациентов с опухолями HRDpos и, если они были значительными, ВБП оценивали для всей когорты не-gBRCAmut.

Вторичные конечные точки эффективности включали интервал без химиотерапии (CFI), время до первой последующей терапии (TFST), ВБП после первой последующей терапии (PFS2), время до второй последующей терапии (TSST) и ОВ (общая выживаемость).

В табл. 19 приведены результаты для первичной конечной точки ВБП для каждой из основных популяций для оценки эффективности (когорты gBRCAmut, вся когорты не-gBRCAmut и группа HRDpos в указанной когорте не-gBRCAmut).

ВБП была значительно более длительной для пациентов, получавших нирапариб, по сравнению с теми, кто получал плацебо, для всех трех основных популяций для оценки эффективности.

В когорте gBRCAmut медиана ВБП с момента рандомизации составила 21,0 месяца с нирапарибом и 5,5 месяцев с плацебо.

В общей когорте не-gBRCAmut медиана ВБП с момента рандомизации составила 9,3 месяца с нирапарибом и 3,9 месяцев с плацебо.

ВБП была также значительно выше с нирапарибом, чем с плацебо в группе HRDpos в когорте не-gBRCAmut 12,9 месяцев по сравнению с 3,8 месяца.

Таблица 19

## Основные конечные точки ВБП

	когорты gBRCAmut		когорты не-gBRCAmut		HRDpos*	
	Нирапариб (N=138)	Плацебо (N=65)	Нирапариб (N=234)	Плацебо (N=116)	Нирапариб (N=106)	Плацебо (N=56)
<b>Медиана ВБП (95% ДИ)†</b>	<b>21,0</b> (12,9, NR)	<b>5,5</b> (3,8, 7,2)	<b>9,3</b> (7,2, 11,2)	<b>3,9</b> (3,7, 5,5)	<b>12,9</b> (8,1, 15,9)	<b>3,8</b> (3,5, 5,7)
<b>значение p</b>	<b>&lt; 0,0001</b>		<b>&lt; 0,0001</b>		<b>&lt; 0,0001</b>	
<b>Отношение риска (HR) (95% ДИ)</b>	<b>0,27</b> (0,173, 0,410)		<b>0,45</b> (0,338, 0,607)		<b>0,38</b> (0,243, 0,586)	

\*HRDpos представляет проспективно определенную подгруппу когорты не-gBRCAmut.

† Выживаемость без прогрессирования определяется как время в месяцах от даты рандомизации до прогрессирования заболевания или смерти. Кривые Каплана-Мейера для 2 лечебных групп в когорте gBRCAmut показывают раннее расхождение кривых, при этом кривая нирапариба постоянно находится выше кривой плацебо и кривые устойчиво разделяются в течение всего периода наблюдения (фиг. 4).

Кривые Каплана-Мейера для 2 лечебных групп в общей когорте не-gBRCAmut показывают раннее расхождение кривых, при этом кривая нирапариба постоянно находится выше кривой плацебо и кривые устойчиво разделяются в течение всего периода наблюдения (фиг. 5).

Вторичные конечные точки CFI и TFST продемонстрировали стойкий лечебный эффект в пользу группы, получавшей нирапариб, в когорте gBRCAmut. Медиана CFI составила 22,8 месяца (95% ДИ: 17,9, NE) в группе нирапариба по сравнению с 9,4 месяцами (95% ДИ: 7,9, 10,6) в группе плацебо с HR (отношением риска) 0,26 (95% ДИ: 0,166, 0,409) (p<0,0001). Медиана TFST составила 21,0 месяца (95% ДИ: 17,5, NE) в группе нирапариба по сравнению с 8,4 месяцами (95% ДИ: 6,6, 10,6) в группе плацебо с HR 0,31 (95% ДИ: 0,205, 0,481) (p<0,0001).

В когорте не-gBRCAmut: Медиана CFI составила 12,7 месяца (95% ДИ: 11,0, 14,7) в группе нирапариба по сравнению с 8,6 месяцами (95% ДИ: 6,9, 10,0) в группе плацебо с HR 0,50 (95% ДИ: 0,370, 0,666) (p<0,0001). Медиана TFST составила 11,8 месяца (95% ДИ: 9,7, 13,1) в группе нирапариба по сравнению с 7,2 месяцами (95% ДИ: 5,7, 8,5) в группе плацебо с HR 0,55 (95% ДИ: 0,412, 0,721) (p<0,0001).

На момент анализа результаты для вторичных конечных точек PFS2, OS и TSST не были достаточно зрелыми для проведения оценок. Тем не менее, на момент окончания сбора данных не наблюдалось каких-либо негативных эффектов для любой из конечных точек.

Пример 5. Стабильность таблеток в условиях хранения.

Стабильность таблеток, описанных в настоящем документе, таких как таблетки, описанные в примерах 1-3, оценивали при хранении во флаконах из ПЭВП в "открытой посуде" в ускоренных условиях, таких как при температуре 40°C и относительной влажности 75% (отн. вл.). Стабильность можно оценивать, например, в течение 1, 3, 6, 9, 12, 24 или 36 месяцев.

Таблетки, соответствующие составам 1 -6, оценивали на количество общих примесей при температуре 40°C и относительной влажности 75% (отн.вл.) после хранения в течение 0, 1 и 2 месяцев, и общие примеси, измеренные для каждой таблетки, составляли менее 0,2%.

Таблетки, соответствующие составам 1-6, также оценивали на содержание воды при температуре 40°C и относительной влажности 75% (отн. вл.) после хранения в течение 0, 1 и 2 месяцев, результаты приведены в табл. 20.

Таблица 20

Таблетка	Содержание воды (%)		
	Содержание воды после 0 месяцев [%]	Содержание воды после 1 месяца (40 °C/75 отн. вл.) [%]	Содержание воды после 2 месяцев (40 °C/75 отн. вл.) [%]
Состав 1	5,0	7,2	6,0
Состав 2	4,3	6,4	5,7
Состав 3	7,7	7,6	7,0
Состав 4	4,3	6,4	6,0
Состав 5	3,4	5,1	4,1
Состав 6	4,2	6,0	4,9

Пример 6. Клиническое исследование таблетированных композиций.

Исследование представляет собой многоцентровое открытое исследование у пациентов с солидными опухолями в поздних стадиях и представляет собой двухэтапное исследование с произвольной последовательностью с одним перекрестным анализом для оценки относительной биодоступности (ОБ) и биоэквивалентности (БЭ) таблетированного состава нирапариба относительно капсулированного состава.

Нирапариб будет предоставлен в виде нирапариба тозилата моногидрата в указанных количествах, относящихся к эквивалентному количеству свободного основания нирапариба.

На первом этапе исследования проводится изучение фармакокинетики (ФК). На этапе ФК пациент может получить однократную дозу состава (например, одну таблетку 300 мг или три капсулы по 100 мг) с последующим 7-дневным (+1 день) отмывочным периодом/ФК-периодом для этапа 1 исследования и 14-дневным ( $\pm 4$ -дня) отмывочным периодом/ФК-периодом для фазы 2 исследования, за которым будет следовать доза альтернативного состава также натошак, после чего наступал 7-дневный отмывочный период/ФК-период. Пациенты, получающие таблетки на первом этапе лечения, на втором этапе будут получать капсулы, и наоборот.

Будет проведена оценка следующих фармакокинетических параметров: площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC) с момента времени 0 до времени последней измеряемой концентрации ( $AUC_{0-t}$ ), площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени с момента времени 0, экстраполированную на бесконечность ( $AUC_{0-\infty}$ ), кажущийся общий клиренс (CL/F),  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , период полувыведения в конечной фазе ( $t_{1/2}$ ), кажущийся конечный объем распределения ( $V_z/F$ ) и биодоступность/биоэквивалентность таблетированного состава по сравнению с капсулированным составом.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения 90-процентный доверительный интервал отношения геометрических средних наименьших квадратов параметра ФК для таблетированного состава составляет примерно 80-125% или примерно 90-110% того же параметра ФК для капсулированного состава с обеспечением эквивалентной вводимой дозы нирапариба.

Когда пациенты завершают ФК этап исследования (по крайней мере 7 дней с начала периода ФК 2), они могут иметь право участвовать в дополнительном этапе и продолжать получать нирапариб. Оценку состояния опухоли можно выполнить до первой дозы дополнительного этапа (преддополнительный этап).

Начальная доза нирапариба на дополнительном этапе может быть основана на исходной истинной массе тела пациента или количестве тромбоцитов. Пациенты с исходной истинной массой тела  $\geq 77$  кг и количеством тромбоцитов при скрининге  $\geq 150\ 000$ /мкл (после завершения этапа ФК, как часть скрининга на дополнительном этапе) при каждом введении дозы будут принимать одну таблетку 300 мг или 3 капсулы по 100 мг (1 раз в сутки). Пациенты с исходной истинной массой тела  $< 77$  кг и/или количеством

тромбоцитов при скрининге <150000/мкл при каждом введении дозы будут принимать одну таблетку 200 мг или 2 капсулы по 100 мг (1 раз в сутки). Для пациентов, чья начальная доза составляет 200 мг 1 раз в сутки, повышение до 300 мг 1 раз в сутки разрешено после 2 циклов терапии, если не потребовалось прерывание или прекращение лечения в течение первых 2 циклов дополнительного этапа терапии. Если пациент начинает дополнительный этап с дозой 100 мг, может быть рассмотрен вопрос об увеличении дозы до 200 мг после проведения 2-х циклов терапии, если не потребовалось прерывание или прекращение лечения в течение первых 2-х циклов дополнительного этапа терапии, и после одобрения спонсора. Пациент может оставаться на одном и том же составе (таблетка или капсула) на протяжении всего дополнительного этапа.

Пациенты будут возвращаться для повторного посещения в первый день каждого цикла лечения (28±7 дней) для получения тестируемого препарата и проведения оценки безопасности. Посещения будут продолжаться примерно 1 раз в 4 недели до прекращения лечения. В соответствии с инструкцией по применению нирапариба в США, разрешено прерывание введения дозы (не более 28 дней) по причине нежелательных явлений (НЯ). Кроме того, по причине НЯ разрешено снижение дозы до 200 мг 1 раз в сутки, а затем до 100 мг 1 раз в сутки.

Например, в табл. 21 приведены иллюстративные модификации дозы, основанные на негематологической токсичности.

Таблица 21

## Снижение дозы нирапариба при негематологической токсичности

Событие	Доза <sup>1</sup>
Начальная доза	300 мг 1 р/сут
Первое снижение дозы для связанных с лечением НЯ или СНЯ 3 или 4 степени согласно NCI-CTCAE v.4.03, где предотвращение не считается осуществимым	200 мг 1 р/сут
Второе снижение дозы для НЯ или СНЯ 3 или 4 степени согласно NCI-CTCAE v.4.03, где предотвращение не считается осуществимым	100 мг 1 р/сут
Продолжение связанных с лечением НЯ или СНЯ 3 или 4 степени согласно CTCAE ≥28 дней	Прекратить прием исследуемого препарата

Сокращения: НЯ=нежелательное явление; CTCAE=общие терминологические критерии для обозначения нежелательных явлений; NCI-CTCAE=Национальный институт онкологии CTCAE; СНЯ=серьезное нежелательное явление; 1 р/сут=один раз в сутки <sup>1</sup> дозу не следует снижать менее 100 мг в сутки.

Пример 7. Данные по стабильности.

Данные по стабильности для иллюстративного состава нирапариба, представленной в таблетках по 100 и 300 мг, приведены в табл. 22 и на фиг. 6-9. Как показывают эти данные, лекарственные формы, описанные в настоящем документе, могут иметь желаемую стабильность.

Таблица 22

## Данные по стабильности для таблеток нирапариба

Номер партии и дозировка	Условия хранения:	Время хранения (месяцы)	Соответствующая фигура
Партия А (100 мг)	25°C/60% отн. вл.	T = 6	Фиг. 6
	40°C/75% отн. вл.	T = 6	Фиг. 7
Партия В (300 мг)	25°C/60% отн. вл.	T = 6	Фиг. 8
	40°C/75% отн. вл.	T = 6	Фиг. 9

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Таблетка для ингибирования полиаденозин дифосфат рибоза полимеразы (PARP), содержащая следующие компоненты в массовом процентном соотношении:

(а) во внутригранулярной части:

(i) 40-50% 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2Н-индазол 7-карбоксамид 4-метилбензолсульфоната гидрата (1:1:1);

- (ii) 9-11 % первого разбавителя;
  - (iii) 30-40% второго разбавителя;
  - (iv) 1-3% связующего;
  - (v) 0,1-2% разрыхляющего вещества;
  - (vi) 2-4% скользящего вещества, или адсорбента, или абсорбента; и
  - (vii) 0,1-2% смазывающего вещества; и
  - (b) во внегранулярной части:
    - (i) 0,1-2% разрыхляющего вещества;
    - (ii) 0,1-2% скользящего вещества, или адсорбента, или абсорбента; и
    - (iii) 0,1-2% смазывающего вещества.
2. Таблетка по п.1, отличающаяся тем, что указанный первый разбавитель представляет собой моногидрат лактозы.
3. Таблетка по любому из пп.1, 2, отличающаяся тем, что указанный второй разбавитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.
4. Таблетка по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что указанное связующее представляет собой повидон.
5. Таблетка по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что указанное разрыхляющее вещество внутригранулярной части представляет собой кросповидон.
6. Таблетка по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что указанное скользящее вещество, адсорбент или абсорбент внутригранулярной части представляет собой диоксид кремния.
7. Таблетка по любому из пп.1-6, отличающаяся тем, что указанное смазывающее вещество внутригранулярной части представляет собой стеарат магния.
8. Таблетка по любому из пп.1-7, отличающаяся тем, что указанное разрыхляющее вещество внегранулярной части представляет собой кросповидон.
9. Таблетка по любому из пп.1-8, отличающаяся тем, что указанное скользящее вещество, адсорбент или абсорбент внегранулярной части представляет собой диоксид кремния.
10. Таблетка по любому из пп.1-9, отличающаяся тем, что указанное смазывающее вещество внегранулярной части представляет собой стеарат магния.
11. Таблетка по п.1, отличающаяся тем, что:
- (i) первый разбавитель внутригранулярной части представляет собой моногидрат лактозы;
  - (ii) второй разбавитель внутригранулярной части представляет собой микрокристаллическую целлюлозу;
  - (iii) связующее внутригранулярной части представляет собой повидон;
  - (iv) разрыхляющее вещество внутригранулярной части представляет собой кросповидон;
  - (v) скользящее вещество, адсорбент или абсорбент внутригранулярной части представляет собой диоксид кремния;
  - (vi) смазывающее вещество внутригранулярной части представляет собой стеарат магния;
  - (vii) разрыхляющее вещество внегранулярной части представляет собой кросповидон;
  - (viii) скользящее вещество, адсорбент или абсорбент внегранулярной части представляет собой диоксид кремния; и
  - (ix) смазывающее вещество внегранулярной части представляет собой стеарат магния.
12. Таблетка по любому из пп.1-11, дополнительно содержащая пленочное покрытие.
13. Таблетка по п.12, отличающаяся тем, что пленочное покрытие представляет собой Opadry II.
14. Таблетка по любому из пп.1-13, отличающаяся тем, что количество 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2Н-индазол 7-карбоксамид 4-метилбензолсульфоната гидрата (1:1:1) в таблетке составляет 100 мг в расчете на свободное основание нирапариба.
15. Таблетка по любому из пп.1-13, отличающаяся тем, что количество 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2Н-индазол 7-карбоксамид 4-метилбензолсульфоната гидрата (1:1:1) в таблетке составляет 200 мг в расчете на свободное основание нирапариба.
16. Таблетка по любому из пп.1-13, отличающаяся тем, что количество 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2Н-индазол 7-карбоксамид 4-метилбензолсульфоната гидрата (1:1:1) в таблетке составляет 300 мг в расчете на свободное основание нирапариба.
17. Таблетка для ингибирования полиадеозин дифосфат рибоза полимеразы (PARP), содержащая следующие компоненты в массовом процентном соотношении:
- (a) во внутригранулярной части:
    - (i) 40-50% 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2Н-индазол 7-карбоксамид 4-метилбензолсульфоната гидрата (1:1:1);
    - (ii) 9-11% первого разбавителя, выбранного из моногидрата лактозы, безводной лактозы, маннита и двухосновного фосфата кальция;
    - (iii) 30-40% второго разбавителя, выбранного из микрокристаллической целлюлозы, крахмала, полиэтиленоксида и гидроксипропилметилцеллюлозы;
    - (iv) 1-3% связующего, выбранного из повидона, гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилме-

тилцеллюлозы;

(v) 0,1-2% разрыхляющего вещества, выбранного из кросповидона и кроскармеллозы;

(vi) 2-4% скользящего вещества, или адсорбента, или абсорбента, выбранного из диоксида кремния, трехосновного фосфата кальция, силиката кальция, целлюлозы, силиката магния, трисиликата магния, крахмала, талька и их смесей; и

(vii) 0,1-2% стеарата магния; и

(b) во внегранулярной части:

(i) 0,1-2% разрыхляющего вещества, выбранного из кросповидона и кроскармеллозы;

(ii) 0,1-2% скользящего вещества, или адсорбента, или абсорбента, выбранного из диоксида кремния, трехосновного фосфата кальция, силиката кальция, целлюлозы, силиката магния, трисиликата магния, крахмала, талька и их смесей; и

(iii) 0,1 -2% стеарата магния.

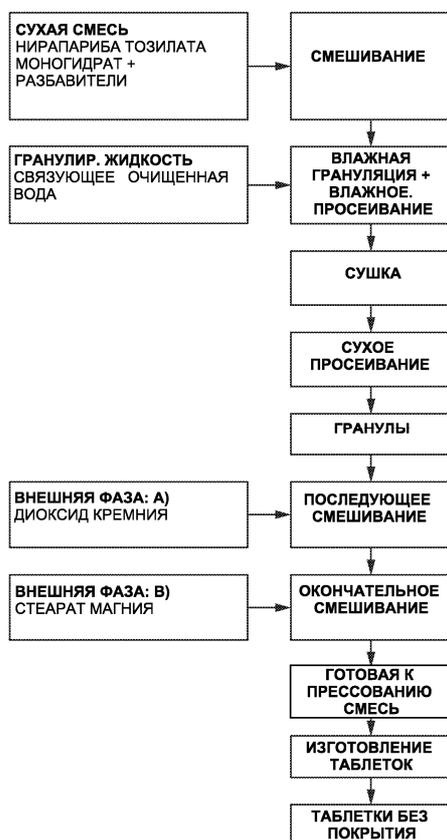
18. Таблетка по п.17, отличающаяся тем, что разрыхляющее вещество представляет собой кросповидон.

19. Таблетка по любому из пп.17, 18, отличающаяся тем, что диоксид кремния представляет собой мезопористый диоксид кремния с порами среднего размера, предпочтительно Syloid FP-244.

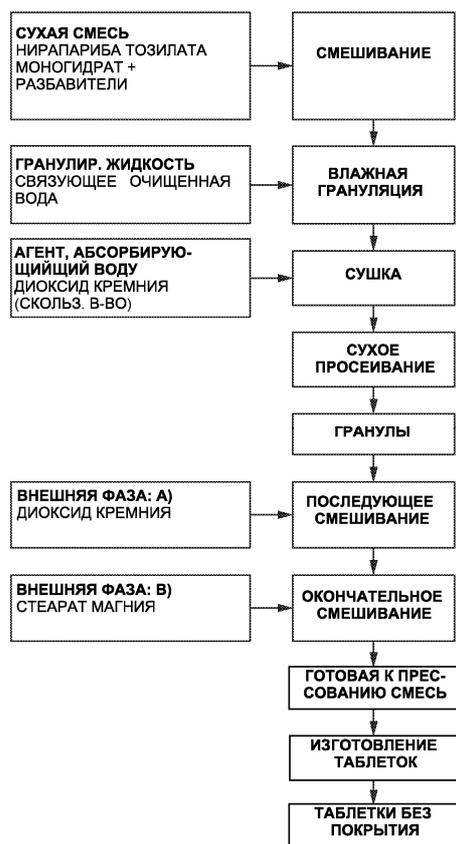
20. Таблетка по любому из пп.17-19, отличающаяся тем, что первый разбавитель представляет собой моногидрат лактозы.

21. Таблетка по любому из пп.17-20, отличающаяся тем, что второй разбавитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

22. Таблетка по любому из пп.17-21, отличающаяся тем, что связующее представляет собой повидон.



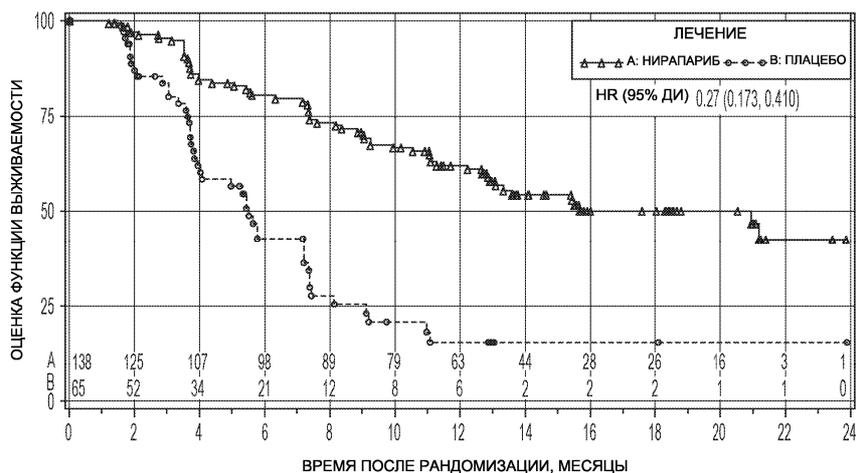
Фиг. 1



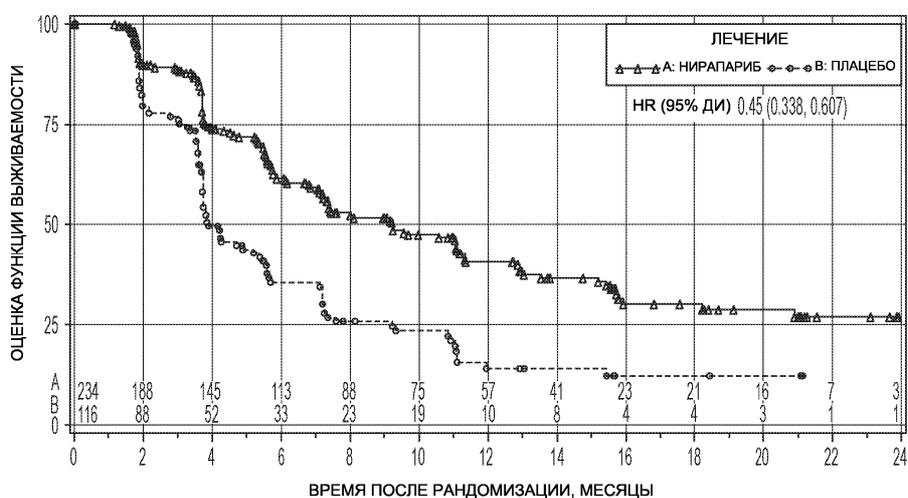
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:	25°C/60% отн.вл	ВРЕМЯ ХРАНЕНИЯ, МЕСЯЦЫ								
		ИСХОДН.	1	3	6	9	12	18	24	36
ТЕСТ/ПРОЦЕДУРА	КРИТЕРИИ СООТВ.-ИЯ	ИСХОДН.	1	3	6	9	12	18	24	36
АНАЛИЗ	90-110% LC	СООТВ.-ЕТ	СООТВ.-ЕТ	СООТВ.-ЕТ	СООТВ.-ЕТ	-	-	-	-	-
ПРОДУКТЫ ДЕГРАДАЦИИ: ВСЕГО	НЕ БОЛЕЕ 1,0% МАС./МАС.	<0.2%	N.C.	N.C.	N.C.	-	-	-	-	-
СОДЕРЖ. ВОДЫ	РЕЗУЛЬТАТЫ	<10%	N.C.	N.C.	N.C.	-	-	-	-	-

N.C. = БЕЗ ИЗМЕНЕНИЙ

Фиг. 6

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:	40°C/75% отн.вл	ВРЕМЯ ХРАНЕНИЯ, МЕСЯЦЫ			
		ИСХОДН.	1	3	6
ТЕСТ/ПРОЦЕДУРА	КРИТЕРИИ СООТВ.-ИЯ	ИСХОДН.	1	3	6
АНАЛИЗ	90-110% LC	СООТВ.-ЕТ	СООТВ.-ЕТ	СООТВ.-ЕТ	СООТВ.-ЕТ
ПРОДУКТЫ ДЕГРАДАЦИИ: ВСЕГО	НЕ БОЛЕЕ 1,0% МАС./МАС.	<0.2%	п.с.	п.с.	п.с.
СОДЕРЖ. ВОДЫ	РЕЗУЛЬТАТЫ	<10%	п.с.	п.с.	п.с.

N.C. = БЕЗ ИЗМЕНЕНИЙ

Фиг. 7

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:	25°C/60% отн.вл	ВРЕМЯ, МЕСЯЦЫ								
		ИСХОДН.	1	3	6	9	12	18	24	36
ТЕСТ/ ПРОЦЕДУРА	КРИТЕРИИ СООТВ.-ИЯ									
АНАЛИЗ	90-110% LC	СООТВ.-ЕТ	СООТВ.-ЕТ	СООТВ.-ЕТ	СООТВ.-ЕТ	-	-	-	-	-
ПРОДУКТЫ ДЕГРАДАЦИИ: ВСЕГО	НЕ БОЛЕЕ 1,0% МАС./МАС.	<0,2%	п.с.	п.с.	п.с.	-	-	-	-	-
СОДЕРЖ. ВОДЫ	РЕЗУЛЬТАТЫ	<10%	п.с.	п.с.	п.с.	-	-	-	-	-
N.C. = БЕЗ ИЗМЕНЕНИЙ										

Фиг. 8

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:	40°C/75% отн.вл	ВРЕМЯ ХРАНЕНИЯ, МЕСЯЦЫ			
		ИСХОДН.	1	3	6
ТЕСТ/ ПРОЦЕДУРА	КРИТЕРИИ СООТВ.-ИЯ				
АНАЛИЗ	90-110% LC	СООТВ.-ЕТ	СООТВ.-ЕТ	СООТВ.-ЕТ	СООТВ.-ЕТ
ПРОДУКТЫ ДЕГРАДАЦИИ: ВСЕГО	НЕ БОЛЕЕ 1,0% МАС./МАС.	<0,2%	п.с.	п.с.	п.с.
СОДЕРЖ. ВОДЫ	РЕЗУЛЬТАТЫ	<10%	п.с.	п.с.	п.с.
N.C. = БЕЗ ИЗМЕНЕНИЙ					

Фиг. 9

