

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-512350

(P2020-512350A)

(43) 公表日 令和2年4月23日(2020.4.23)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>A61K 31/454</b> (2006.01)	A 61 K 31/454	4 C 0 6 3
<b>C07D 401/10</b> (2006.01)	C 07 D 401/10	4 C 0 8 6
<b>A61P 35/00</b> (2006.01)	A 61 P 35/00	
<b>A61P 43/00</b> (2006.01)	A 61 P 43/00	1 1 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 59 頁)

(21) 出願番号	特願2019-553055 (P2019-553055)	(71) 出願人	514118169 テサロ, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02 451, ウォルサム, ウィンター ス トリート 1000, スイート 330 O
(86) (22) 出願日	平成30年3月27日 (2018.3.27)	(74) 代理人	100091982 弁理士 永井 浩之
(85) 翻訳文提出日	令和1年11月26日 (2019.11.26)	(74) 代理人	100091487 弁理士 中村 行孝
(86) 國際出願番号	PCT/US2018/024603	(74) 代理人	100105153 弁理士 朝倉 悟
(87) 國際公開番号	W02018/183354	(74) 代理人	100143971 弁理士 藤井 宏行
(87) 國際公開日	平成30年10月4日 (2018.10.4)		
(31) 優先権主張番号	62/477,411		
(32) 優先日	平成29年3月27日 (2017.3.27)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ニラパリブ組成物

## (57) 【要約】

本発明は、化合物ニラパリブ、特に、ニラパリブの特定の固体形を含んでなる組成物に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I を含んでなり、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態 II および形態 III を実質的に含まない、組成物。

## 【請求項 2】

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I が図 1 に実質的に示される X 線粉末回折パターンを有する、請求項 1 に記載の組成物。

10

## 【請求項 3】

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I が  $9.5 \pm 0.2$ 、 $12.4 \pm 0.2$ 、 $13.2 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、 $18.4 \pm 0.2$ 、 $21.0 \pm 0.2$ 、 $24.9 \pm 0.2$ 、 $25.6 \pm 0.2$ 、 $26.0 \pm 0.2$ 、および  $26.9 \pm 0.2$  の 2 値から選択される少なくとも 1 つの X 線回折パターン反射により特徴付けられる、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

## 【請求項 4】

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I が  $2 = 24.9 \pm 0.2$  での X 線回折パターン反射により特徴付けられる、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

20

## 【請求項 5】

前記結晶形 I が  $9.5 \pm 0.2$  および  $26.0 \pm 0.2$  の 2 値での X 線回折パターン反射によりさらに特徴付けられる、請求項 4 に記載の組成物。

## 【請求項 6】

前記結晶形 I が  $12.4 \pm 0.2$ 、 $13.2 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、 $18.4 \pm 0.2$ 、 $21.0 \pm 0.2$ 、 $25.6 \pm 0.2$ 、および  $26.9 \pm 0.2$  の 2 値での X 線回折パターン反射によりさらに特徴付けられる、請求項 4 または 5 に記載の組成物。

30

## 【請求項 7】

前記結晶形 I が  $12.4 \pm 0.2$ 、 $13.2 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、 $18.4 \pm 0.2$ 、 $21.0 \pm 0.2$ 、 $25.6 \pm 0.2$ 、および  $26.9 \pm 0.2$  の 2 値から選択される少なくとも 1 つの X 線回折パターン反射によりさらに特徴付けられる、請求項 4 または 5 に記載の組成物。

## 【請求項 8】

前記結晶形 I が  $12.4 \pm 0.2$ 、 $13.2 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、 $18.4 \pm 0.2$ 、 $21.0 \pm 0.2$ 、 $25.6 \pm 0.2$ 、および  $26.9 \pm 0.2$  の 2 値から選択される少なくとも 2 つの X 線回折パターン反射によりさらに特徴付けられる、請求項 4 または 5 に記載の組成物。

## 【請求項 9】

前記結晶形 I が  $12.4 \pm 0.2$ 、 $13.2 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、 $18.4 \pm 0.2$ 、 $21.0 \pm 0.2$ 、 $25.6 \pm 0.2$ 、および  $26.9 \pm 0.2$  の 2 値から選択される少なくとも 3 つの X 線回折パターン反射によりさらに特徴付けられる、請求項 4 または 5 に記載の組成物。

40

## 【請求項 10】

前記結晶形 I が  $12.4 \pm 0.2$ 、 $13.2 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、 $18.4 \pm 0.2$ 、 $21.0 \pm 0.2$ 、 $25.6 \pm 0.2$ 、および  $26.9 \pm 0.2$  の 2 値から選択される少なくとも 4 つの X 線回折パターン反射によりさらに特徴付けられる、請求項 4 または 5 に記載の組成物。

## 【請求項 11】

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7

50

-カルボキサミドの結晶形Iを含んでなり、2-[ (3S)-ピペリジン-3-イル]フェニル} -2H-インダゾール-7-カルボキサミドの形態IIおよび形態IIIを実質的に含まない組成物であって、前記結晶形Iが図2に実質的に示される示唆走査熱量測定パターンにより特徴付けられる、組成物。

【請求項12】

請求項1~10のいずれか一項に記載の組成物である、請求項11に記載の組成物。

【請求項13】

2-[ (3S)-ピペリジン-3-イル]フェニル} -2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Iを含んでなり、2-[ (3S)-ピペリジン-3-イル]フェニル} -2H-インダゾール-7-カルボキサミドの形態IIおよび形態IIIを実質的に含まない組成物であって、前記結晶形Iが図3に実質的に示されるラマン分光パターンにより特徴付けられる、組成物。

10

【請求項14】

請求項1~12のいずれか一項に記載の組成物である、請求項13に記載の組成物。

【請求項15】

2-[ (3S)-ピペリジン-3-イル]フェニル} -2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Iを含んでなり、2-[ (3S)-ピペリジン-3-イル]フェニル} -2H-インダゾール-7-カルボキサミドの形態IIおよび形態IIIを実質的に含まない組成物であって、前記結晶形Iが図5に実質的に示される動的水蒸気吸着パターンにより特徴付けられる、組成物。

20

【請求項16】

請求項1~14のいずれか一項に記載の組成物である、請求項15に記載の組成物。

【請求項17】

2-[ (3S)-ピペリジン-3-イル]フェニル} -2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Iを含んでなり、2-[ (3S)-ピペリジン-3-イル]フェニル} -2H-インダゾール-7-カルボキサミドの形態IIおよび形態IIIを実質的に含まない組成物であって、前記結晶形Iが図4に実質的に示される赤外線分光パターンにより特徴付けられる、組成物。

【請求項18】

請求項1~16のいずれか一項に記載の組成物である、請求項17に記載の組成物。

30

【請求項19】

形態IIIの存在が、17.8±0.2、19.0±0.2、または22.8±0.2の2値から選択される少なくとも1つのX線回折パターン反射により特徴付けられる、請求項1~18のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項20】

形態IIおよび形態IIIを実質的に含まないことが、形態IIおよび形態IIIを合わせた総重量が形態I、形態IIおよび形態IIIを合わせた総重量の約20%(w/w)未満であることを意味する、請求項1~19のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項21】

形態IIおよび形態IIIを実質的に含まないことが、形態IIおよび形態IIIを合わせた総重量が形態I、形態IIおよび形態IIIを合わせた総重量の約15%(w/w)未満であることを意味する、請求項1~19のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項22】

形態IIおよび形態IIIを実質的に含まないことが、形態IIおよび形態IIIを合わせた総重量が形態I、形態IIおよび形態IIIを合わせた総重量の約10%(w/w)未満であることを意味する、請求項1~19のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項23】

形態IIおよび形態IIIを実質的に含まないことが、形態IIおよび形態IIIを合わせた総重量が形態I、形態IIおよび形態IIIを合わせた総重量の約8%(w/w)未満であることを意味する、請求項1~19のいずれか一項に記載の組成物。

50

## 【請求項 24】

形態ⅠⅠおよび形態ⅠⅡを実質的に含まないことが、形態ⅠⅠおよび形態ⅠⅡを合わせた総重量が形態Ⅰ、形態ⅠⅠおよび形態ⅠⅡを合わせた総重量の約6% (w/w) 未満であることを意味する、請求項1～19のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 25】

形態ⅠⅠおよび形態ⅠⅡを実質的に含まないことが、形態ⅠⅠおよび形態ⅠⅡを合わせた総重量が形態Ⅰ、形態ⅠⅠおよび形態ⅠⅡを合わせた総重量の約4% (w/w) 未満であることを意味する、請求項1～19のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 26】

形態ⅠⅠおよび形態ⅠⅡを実質的に含まないことが、形態ⅠⅠおよび形態ⅠⅡを合わせた総重量が形態Ⅰ、形態ⅠⅠおよび形態ⅠⅡを合わせた総重量の約3% (w/w) 未満であることを意味する、請求項1～19のいずれか一項に記載の組成物。 10

## 【請求項 27】

形態ⅠⅠおよび形態ⅠⅡを実質的に含まないことが、形態ⅠⅠおよび形態ⅠⅡを合わせた総重量が形態Ⅰ、形態ⅠⅠおよび形態ⅠⅡを合わせた総重量の約2% (w/w) 未満であることを意味する、請求項1～19のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 28】

形態ⅠⅠおよび形態ⅠⅡを実質的に含まないことが、形態ⅠⅠおよび形態ⅠⅡを合わせた総重量が形態Ⅰ、形態ⅠⅠおよび形態ⅠⅡを合わせた総重量の約1% (w/w) 未満であることを意味する、請求項1～19のいずれか一項に記載の組成物。 20

## 【請求項 29】

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形ⅠⅠを含んでなり、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形Ⅰおよび2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形ⅠⅡを実質的に含まない組成物。

## 【請求項 30】

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形ⅠⅠを含んでなり、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形Ⅰを実質的に含まない組成物。 30

## 【請求項 31】

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形ⅠⅠおよび2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形ⅠⅡを含んでなり、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形Ⅰを実質的に含まない組成物。

## 【請求項 32】

前記結晶形ⅠⅠが9.7±0.3、12.8±0.3、17.9±0.3、19.7±0.3、および21.8±0.3の2値から選択される少なくとも1つのX線回折パターン反射により特徴付けられる、請求項29～31のいずれか一項に記載の組成物。 40

## 【請求項 33】

前記結晶形ⅠⅠが図9に実質的に示される形態ⅠⅠのX線粉末回折パターンを有する、請求項29～32のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 34】

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形ⅠⅡを含んでなり、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形Ⅰおよび2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形ⅠⅠを実質的に含まない組成物。 50

## 【請求項 3 5】

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I II を含んでなり、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I を実質的に含まない組成物。

## 【請求項 3 6】

前記結晶形 I II が 17.8 ± 0.2、19.0 ± 0.2、または 22.8 ± 0.2 の 2 値から選択される少なくとも 1 つの X 線回折パターン反射により特徴付けられる、請求項 3 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 3 7】

前記結晶形 I II が図 9 に実質的に示される形態 I II の X 線粉末回折パターンを有する、請求項 3 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 3 8】

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I II が図 7 に実質的に示される X 線粉末回折パターンを有する、請求項 3 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 3 9】

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I II が図 8 に実質的に示される動的水蒸気吸着パターンにより特徴付けられる、請求項 3 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 4 0】

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I II が図 2 に実質的に示される示唆走査熱量測定パターンにより特徴付けられる、請求項 3 1 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 4 1】

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I を、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態 I I および形態 I II を実質的に含まずに製造する方法であって、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態 I I もしくは 2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態 I II 、またはそれらの混合物を含んでなる組成物を、水 : 有機溶媒比が約 10 : 1 ~ 約 400 : 1 ( v / v ) の溶媒に溶解させること、および結晶形 I を結晶化させることを含んでなる、方法。

## 【請求項 4 2】

水 : 有機溶媒比が約 10 : 1 ( v / v ) 、約 50 : 1 ( v / v ) 、約 100 : 1 ( v / v ) 、約 200 : 1 ( v / v ) 、約 300 : 1 ( v / v ) 、または約 400 : 1 ( v / v ) である、請求項 4 1 に記載の方法。

## 【請求項 4 3】

有機溶媒が極性溶媒、極性プロトン性溶媒、極性非プロトン性溶媒、エーテル含有溶媒、またはそれらの任意の組合せである、請求項 4 1 に記載の方法。

## 【請求項 4 4】

有機溶媒が 2 - プロパノール、アセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、酢酸、ギ酸、メチル *tert* - ブチルエーテル、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、またはそれらの任意の組合せである、請求項 4 1 に記載の方法。

## 【請求項 4 5】

有機溶媒がアセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、メチル *tert* - ブチルエーテル、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、またはそれらの任意の組合せである、請求項 4 1 に記載の方法。

## 【請求項 4 6】

10

20

30

40

50

有機溶媒が 2 - プロパノール、酢酸、ギ酸、またはそれらの任意の組合せである、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 7】

有機溶媒および水が結晶化前に加熱される、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 8】

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態 I I もしくは 2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態 I I I 、またはそれらの混合物を含んでなる組成物を、水：有機溶媒比が約 10 : 1 ~ 約 400 : 1 ( v / v ) の溶媒に溶解させること、および結晶形 I を結晶化させることによって製造された、請求項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I を含んでなり、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態 I I および形態 I I I を実質的に含まない組成物。

10

【請求項 4 9】

水：有機溶媒比が約 10 : 1 ( v / v ) 、約 50 : 1 ( v / v ) 、約 100 : 1 ( v / v ) 、約 200 : 1 ( v / v ) 、約 300 : 1 ( v / v ) 、または約 400 : 1 ( v / v ) である、請求項 4 8 に記載の組成物。

【請求項 5 0】

有機溶媒が極性溶媒、極性プロトン性溶媒、極性非プロトン性溶媒、エーテル含有溶媒、またはそれらの任意の組合せである、請求項 4 8 に記載の組成物。

20

【請求項 5 1】

有機溶媒が 2 - プロパノール、アセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、酢酸、ギ酸、メチル tert - ブチルエーテル、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、またはそれらの任意の組合せである、請求項 4 8 に記載の組成物。

【請求項 5 2】

有機溶媒がアセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、メチル tert - ブチルエーテル、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、またはそれらの任意の組合せである、請求項 4 8 に記載の組成物。

30

【請求項 5 3】

有機溶媒が 2 - プロパノール、酢酸、ギ酸、またはそれらの任意の組合せである、請求項 4 8 に記載の組成物。

【請求項 5 4】

有機溶媒および水が結晶化前に加熱される、請求項 4 8 に記載の組成物。

【請求項 5 5】

医薬組成物である、請求項 1 ~ 4 0 および 4 8 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 6】

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態 I I および形態 I I I を実質的に含まずに、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I と少なくとも 1 つの薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる、医薬組成物。

40

【請求項 5 7】

経口投与形である、請求項 1 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5 8】

経口投与形が錠剤またはカプセル剤である、請求項 5 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 9】

密封容器に使用説明書とともに請求項 5 5 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物の複数の単位用量を含んでなる製品。

【請求項 6 0】

インダクションシール、乾燥剤、またはそれらの任意の組合せをさらに含んでなる、請

50

求項 5 9 に記載の製品。

【請求項 6 1】

単位投与形である、請求項 5 5 または 5 6 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

相互参照

本出願は、2017年3月27日出願の米国仮出願第62/477,411号の利益を主張するものであり、これは引用することによりその全内容が本明細書の一部とされる。

10

【背景技術】

【0 0 0 2】

ニラパリブは、経口的に有効で強力なポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ、または PARP 阻害剤である。ニラパリブおよびその薬学上許容可能な塩は、国際公開第WO 2007/113596号および欧州特許第EP 2007733B1号；国際公開第WO 2008/084261号および米国特許第8,071,623号；および国際公開第WO 2009/087381号および米国特許第8,436,185号に開示されている。ニラパリブおよびその薬学上許容可能な塩を製造する方法は、国際公開第WO 2014/088983号および同第WO 2014/088984号に開示されている。癌をニラパリブおよびその薬学上許容可能な塩で治療する方法は、米国仮特許出願第62/356,461号、同第62/402,427号、同第62/470,141号、およびPCT出願PCT/US17/40039に開示されている。以上の各参照文献の内容は引用することによりそれらの全内容が本明細書の一部とされる。

20

【0 0 0 3】

PARP は、DNA 修復、遺伝子発現、細胞周期制御、細胞内輸送およびエネルギー代謝を含む細胞の多くの機能に関与するタンパク質のファミリーである。PARP タンパク質は、塩基除去修復経路を介した一本鎖切断修復に重要な役割を果たす。PARP 阻害剤は、BRCA 1 および BRCA 2 などの既存の DNA 修復欠陥を有する腫瘍に対する単剤療法としての、また、DNA 損傷を誘発する抗癌薬とともに投与する場合の併用療法としての活性が示されている。

30

【0 0 0 4】

卵巣癌の治療におけるいくつかの進展にもかかわらず、ほとんどの患者はやがて再発し、その後の付加的治療に対する奏効は期間が限られる場合が多い。生殖細胞系 BRCA 1 または BRCA 2 突然変異を有する女性は、高悪性度血清卵巣癌 (HGSC) を発症する高いリスクを有し、このような患者の腫瘍は PARP 阻害剤による治療に特に感受性があると思われる。加えて、公開されている科学文献では、生殖細胞系 BRCA 1 または BRCA 2 突然変異を持たない白金感受性 HGSC 患者もまた、PARP 阻害剤による治療から臨床利益を受ける可能性がある。

【0 0 0 5】

乳癌と診断された女性の 5% ~ 10%、または毎年 15,000 人を超える女性が BRCA 1 遺伝子または BRCA 2 遺伝子のいずれかに生殖細胞系突然変異を有すると推測される。これらの女性の癌の発症は、相同組換えとして知られる重要な DNA 修復経路の機能不全を含む。癌細胞は相同組換え経路が破綻しているにもかかわらず生存力を維持し得るが、それらは別の DNA 修復経路が破綻していれば化学療法に特に脆弱となる。これは合成致死として知られ、いずれかの修復経路の個々の欠損が細胞生存に適合する状態であるが、療法の経路の同時の欠損は癌細胞死をもたらす。PARP 阻害剤は BRCA 突然変異を有する癌細胞に関して DNA 修復を遮断するので、PARP 阻害は合成致死をもたらす。このため、BRCA 遺伝子に生殖細胞系突然変異を有する患者は、PARP 阻害剤による治療の後に著しい臨床利益を示す。

40

【発明の概要】

【0 0 0 6】

50

一つの実施形態は、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I を含んでなり、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態 I I および形態 I I I を実質的に含まない組成物を提供する。別の実施形態は、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I が図 1 に実質的に示される X 線粉末回折パターンを有する組成物を提供する。別の実施形態は、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I が  $9.5 \pm 0.2$  、  $12.4 \pm 0.2$  、  $13.2 \pm 0.2$  、  $17.4 \pm 0.2$  、  $18.4 \pm 0.2$  、  $21.0 \pm 0.2$  、  $24.9 \pm 0.2$  、  $25.6 \pm 0.2$  、  $26.0 \pm 0.2$  、 および  $26.9 \pm 0.2$  の 2 値から選択される少なくとも 1 つの X 線回折パターン反射により特徴付けられる組成物を提供する。別の実施形態は、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I が  $2 = 24.9 \pm 0.2$  での X 線回折パターン反射により特徴付けられる組成物を提供する。別の実施形態は、結晶形 I が  $9.5 \pm 0.2$  および  $26.0 \pm 0.2$  の 2 値での X 線回折パターン反射により特徴付けられる組成物を提供する。別の実施形態は、結晶形 I が  $12.4 \pm 0.2$  、  $13.2 \pm 0.2$  、  $17.4 \pm 0.2$  、  $18.4 \pm 0.2$  、  $21.0 \pm 0.2$  、  $25.6 \pm 0.2$  、 および  $26.9 \pm 0.2$  の 2 値での X 線回折パターン反射により特徴付けられる組成物を提供する。別の実施形態は、結晶形 I が  $12.4 \pm 0.2$  、  $13.2 \pm 0.2$  、  $17.4 \pm 0.2$  、  $18.4 \pm 0.2$  、  $21.0 \pm 0.2$  、  $25.6 \pm 0.2$  、 および  $26.9 \pm 0.2$  の 2 値から選択される少なくとも 1 つの X 線回折パターン反射により特徴付けられる組成物を提供する。別の実施形態は、結晶形 I が  $12.4 \pm 0.2$  、  $13.2 \pm 0.2$  、  $17.4 \pm 0.2$  、  $18.4 \pm 0.2$  、  $21.0 \pm 0.2$  、  $25.6 \pm 0.2$  、 および  $26.9 \pm 0.2$  の 2 値から選択される少なくとも 2 つの X 線回折パターン反射により特徴付けられる組成物を提供する。別の実施形態は、結晶形 I が  $12.4 \pm 0.2$  、  $13.2 \pm 0.2$  、  $17.4 \pm 0.2$  、  $18.4 \pm 0.2$  、  $21.0 \pm 0.2$  、  $25.6 \pm 0.2$  、 および  $26.9 \pm 0.2$  の 2 値から選択される少なくとも 3 つの X 線回折パターン反射により特徴付けられる組成物を提供する。別の実施形態は、結晶形 I が  $12.4 \pm 0.2$  、  $13.2 \pm 0.2$  、  $17.4 \pm 0.2$  、  $18.4 \pm 0.2$  、  $21.0 \pm 0.2$  、  $25.6 \pm 0.2$  、 および  $26.9 \pm 0.2$  の 2 値から選択される少なくとも 4 つの X 線回折パターン反射により特徴付けられる組成物を提供する。別の実施形態は、結晶形 I が図 2 に実質的に示される示唆走査熱量測定パターンにより特徴付けられる組成物を提供する。別の実施形態は、結晶形 I が図 3 に実質的に示されるラマン分光パターンにより特徴付けられる組成物を提供する。別の実施形態は、結晶形 I が図 4 に実質的に示される赤外線分光パターンにより特徴付けられる組成物を提供する。別の実施形態は、結晶形 I が図 5 に実質的に示される動的水蒸気吸着パターンにより特徴付けられる組成物を提供する。別の実施形態は、形態 I I I の存在が  $17.8 \pm 0.2$  、  $19.0 \pm 0.2$  、 または  $22.8 \pm 0.2$  の 2 値から選択される少なくとも 1 つの X 線回折パターン反射により特徴付けられる組成物を提供する。

## 【 0 0 0 7 】

別の実施形態は、形態 I I および形態 I I I を実質的に含まないことが、形態 I I および形態 I I I を合わせた総重量が形態 I 、形態 I I および形態 I I I を合わせた総重量の約 20 % ( w / w ) 未満であることを意味する組成物を提供する。別の実施形態は、形態 I I および形態 I I I を実質的に含まないことが、形態 I I および形態 I I I を合わせた総重量が形態 I 、形態 I I および形態 I I I を合わせた総重量の約 15 % ( w / w ) 未満であることを意味する組成物を提供する。別の実施形態は、形態 I I および形態 I I I を実質的に含まないことが、形態 I I および形態 I I I を合わせた総重量が形態 I 、形態 I I および形態 I I I を合わせた総重量の約 10 % ( w / w ) 未満であることを意味する組成物を提供する。別の実施形態は、形態 I I および形態 I I I を実質的に含まないことが、形態 I I および形態 I I I を合わせた総重量が形態 I 、形態 I I および形態 I I I を合わせた総重量が形態 I 、形態 I I および形態 I I I を含

10

20

30

40

50

わせた総重量の約 8 % ( w / w ) 未満であることを意味する組成物を提供する。別の実施形態は、形態 I I および形態 I I I を実質的に含まないことが、形態 I I および形態 I I I を合わせた総重量が形態 I 、形態 I I および形態 I I I を合わせた総重量の約 6 % ( w / w ) 未満であることを意味する組成物を提供する。別の実施形態は、形態 I I および形態 I I I を実質的に含まないことが、形態 I I および形態 I I I を合わせた総重量が形態 I 、形態 I I および形態 I I I を合わせた総重量の約 4 % ( w / w ) 未満であることを意味する組成物を提供する。別の実施形態は、形態 I I および形態 I I I を実質的に含まないことが、形態 I I および形態 I I I を合わせた総重量が形態 I 、形態 I I および形態 I I I を合わせた総重量の約 3 % ( w / w ) 未満であることを意味する組成物を提供する。別の実施形態は、形態 I I および形態 I I I を実質的に含まないことが、形態 I I および形態 I I I を合わせた総重量が、形態 I 、形態 I I および形態 I I I を合わせた総重量の約 2 % ( w / w ) 未満であることを意味する組成物を提供する。別の実施形態は、形態 I I および形態 I I I を実質的に含まないことが、形態 I I および形態 I I I を合わせた総重量が形態 I 、形態 I I および形態 I I I を合わせた総重量の約 1 % ( w / w ) 未満であることを意味する組成物を提供する。

10

## 【 0 0 0 8 】

一つの実施形態は、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I I を含んでなり、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I および 2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I I I を実質的に含まない組成物を提供する。一つの実施形態は、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I I を含んでなり、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I を実質的に含まない組成物を提供する。一つの実施形態は、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I I および 2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I I I を含んでなり、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I を実質的に含まない組成物を提供する。一つの実施形態では、結晶形 I I は、9 . 7 ± 0 . 3 、12 . 8 ± 0 . 3 、17 . 9 ± 0 . 3 、19 . 7 ± 0 . 3 、および 21 . 8 ± 0 . 3 の 2 値から選択される少なくとも 1 つの X 線回折パターン反射により特徴付けられる。一つの実施形態では、結晶形 I I は、図 9 に実質的に示される形態 I I の X 線粉末回折パターンを有する。

20

## 【 0 0 0 9 】

一つの実施形態は、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I I I を含んでなり、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I および 2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I I を実質的に含まない組成物を提供する。一つの実施形態は、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I I I を含んでなり、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I を実質的に含まない組成物を提供する。一つの実施形態は、17 . 8 ± 0 . 2 、19 . 0 ± 0 . 2 、または 22 . 8 ± 0 . 2 の 2 値から選択される少なくとも 1 つの X 線回折パターン反射により特徴付けられる結晶形 I I I を提供する。一つの実施形態は、図 9 に実質的に示される形態 I I I の X 線粉末回折パターンを有する結晶形 I I I を提供する。一つの実施形態は、図 7 に実質的に示される X 線粉末回折パターンを有する 2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I I I を提供する。一つの実施形態は、図 8 に実質的に示される動的水蒸気吸着パ

30

40

50

ターンにより特徴付けられる 2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I I I を提供する。一つの実施形態は、図 2 に実質的に示される示唆走査熱量測定パターンにより特徴付けられる 2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I I I を提供する。

## 【 0 0 1 0 】

一つの実施形態は、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I を、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態 I I および形態 I I I を実質的に含まずに製造する方法であって、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態 I I もしくは 2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態 I I I 、またはそれらの混合物を含んでなる組成物を、水 : 有機溶媒比が約 10 : 1 ~ 約 400 : 1 ( v / v ) の溶媒に溶解させること、および結晶形 I を結晶化させることを含んでなる方法を提供する。別の実施形態は、水 : 有機溶媒比が約 10 : 1 ( v / v ) 、約 50 : 1 ( v / v ) 、約 100 : 1 ( v / v ) 、約 200 : 1 ( v / v ) 、約 300 : 1 ( v / v ) 、または約 400 : 1 ( v / v ) である方法を提供する。別の実施形態は、有機溶媒が極性溶媒、極性プロトン性溶媒、極性非プロトン性溶媒、エーテル含有溶媒、またはそれらの任意の組合せである組成物を提供する。別の実施形態は、有機溶媒が 2 - プロパノール、アセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、酢酸、ギ酸、メチル *tert* - ブチルエーテル、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、またはそれらの任意の組合せである組成物を提供する。別の実施形態は、有機溶媒がアセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、メチル *tert* - ブチルエーテル、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、またはそれらの任意の組合せである組成物を提供する。別の実施形態は、有機溶媒が 2 - プロパノール、酢酸、ギ酸、またはそれらの任意の組合せである組成物を提供する。別の実施形態は、有機溶媒および水が結晶化前に加熱される組成物を提供する。

## 【 0 0 1 1 】

一つの実施形態は、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態 I I もしくは 2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態 I I I 、またはそれらの混合物を含んでなる組成物を、水 : 有機溶媒比が約 10 : 1 ~ 約 400 : 1 ( v / v ) の溶媒に溶解させること、および結晶形 I を結晶化させることによって製造された、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I を含んでなり、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態 I I および形態 I I I を実質的に含まない組成物を提供する。別の実施形態は、水 : 有機溶媒比が約 10 : 1 ( v / v ) 、約 50 : 1 ( v / v ) 、約 100 : 1 ( v / v ) 、約 200 : 1 ( v / v ) 、約 300 : 1 ( v / v ) 、または約 400 : 1 ( v / v ) である組成物を提供する。別の実施形態は、有機溶媒が極性溶媒、極性プロトン性溶媒、極性非プロトン性溶媒、エーテル含有溶媒、またはそれらの任意の組合せである組成物を提供する。別の実施形態は、有機溶媒が 2 - プロパノール、アセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、酢酸、ギ酸、メチル *tert* - ブチルエーテル、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、またはそれらの任意の組合せである組成物を提供する。別の実施形態は、有機溶媒がアセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、メチル *tert* - ブチルエーテル、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、またはそれらの任意の組合せである組成物を提供する。別の実施形態は、有機溶媒が 2 - プロパノール、酢酸、ギ酸、またはそれらの任意の組合せである組成物を提供する。別の実施形態は、有機溶媒および水が結晶化前に加熱される組成物を提供する。

## 【 0 0 1 2 】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、医薬組成物（例えば、少なくとも1つの薬学上許容可能な賦形剤を含んでなる医薬組成物）である。一つの実施形態は、2-[4-[3S)-ピペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの形態IIおよび形態IIIを実質的に含まずに、2-[4-[3S)-ピペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Iと少なくとも1つの薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物を提供する。別の実施形態は、経口投与形である医薬組成物を提供する。別の実施形態は、経口投与形が錠剤またはカプセル剤である医薬組成物を提供する。一つの実施形態は、密封容器内に使用説明書とともに医薬組成物の複数の単位用量を含んでなる製品を提供する。別の実施形態では、密封容器内に使用説明書とともに医薬組成物の複数の単位用量を含んでなる製品は、インダクションシール、乾燥剤、またはそれらの任意の組合せをさらに含んでなる。

10

#### 【0013】

一つの実施形態は、必要とする患者において癌を治療する方法であって、2-[4-[3S)-ピペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの形態IIおよび形態IIIを実質的に含まずに、2-[4-[3S)-ピペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Iと少なくとも1つの薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物の治療上有効な量を前記患者に投与することを含んでなり、前記癌が卵巣癌、乳癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、前立腺癌、精巣癌、脾臓癌、食道癌、頭頸部癌、胃癌、膀胱癌、肺癌、骨癌、結腸癌、直腸癌、甲状腺癌、脳および中枢神経系癌、膠芽腫、神経芽腫、神経内分泌癌、ラブドイド癌、角化棘細胞腫、類表皮癌、精上皮腫、黒色腫、肉腫、膀胱癌、肝臓癌、腎臓癌、骨髄腫、リンパ腫、およびそれらの組合せからなる群から選択される方法を提供する。

20

#### 【0014】

一つの実施形態は、癌を有することが診断された患者において癌を治療するための方法であって、2-[4-[3S)-ピペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの形態IIおよび形態IIIを実質的に含まずに、2-[4-[3S)-ピペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Iと少なくとも1つの薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬の治療上有効な量を前記患者に投与することを含んでなり、前記癌が卵巣癌、乳癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、前立腺癌、精巣癌、脾臓癌、食道癌、頭頸部癌、胃癌、膀胱癌、肺癌、骨癌、結腸癌、直腸癌、甲状腺癌、脳および中枢神経系癌、膠芽腫、神経芽腫、神経内分泌癌、ラブドイド癌、角化棘細胞腫、類表皮癌、精上皮腫、黒色腫、肉腫、膀胱癌、肝臓癌、腎臓癌、骨髄腫、リンパ腫、およびそれらの組合せからなる群から選択される方法を提供する。別の実施形態は、癌が卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌、およびそれらの組合せからなる群から選択される方法を提供する。別の実施形態は、癌が再発性癌である方法を提供する。別の実施形態は、対象がヒト対象である方法を提供する。別の実施形態は、ヒト対象が化学療法で従前に処置されている方法を提供する。別の実施形態は、化学療法が白金に基づく化学療法である方法を提供する。別の実施形態は、ヒト対象が化学療法に完全奏効または部分奏功した方法を提供する。別の実施形態は、医薬組成物が1日1回、1日2回、1日3回、または1日4回投与される方法を提供する。別の実施形態は、医薬組成物が週1回、週2回、週3回、または週4回投与される方法を提供する。別の実施形態は、医薬組成物が1日おきに投与される方法を提供する。別の実施形態は、医薬組成物が1日1回投与される方法を提供する。別の実施形態は、24時間以内に投与される医薬組成物の総用量が約1mg～約1000mgである方法を提供する。別の実施形態は、総用量が約1000mg、約900mg、約800mg、約700mg、約600mg、約500mg、約400mg、約300mg、約200mg、約100mg、約90mg、約80mg、約70mg、約60mg、約50mg、約40mg、約30mg、約20mg、約10mg、約5mg、または約1mgである方法を提供する。別の実施形態は、医薬組成物が1日1回投与され、かつ、総一日用量が約300mgである方法を提供する。別の実施

30

40

50

形態は、投与が経口投与である方法を提供する。

【0015】

参考文献

本明細書に記載されている総ての刊行物、特許、および特許出願は、各個の刊行物、特許、または特許出願が具体的かつ個々に引用することにより本明細書の一部とされることが示されている場合と同程度に引用することにより本明細書の一部とされる。

【0016】

本発明の特徴は、特に添付の特許請求の範囲で示される。本発明の特徴および利点のより良い理解は、本発明の原理が利用される例示的実施形態を示した以下の詳述な説明および添付図面を参照することにより得られる。

10

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】図1は、2-[4-[(3S)-ピペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Iの例示的X線粉末回折パターンを示す。

【図2】図2は、2-[4-[(3S)-ピペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶性一水和物形Iおよび2-[4-[(3S)-ピペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶性無水形I I Iの例示的示唆走査熱量測定パターンを示す。

【図3】図3は、2-[4-[(3S)-ピペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Iの例示的ラマン分光パターンを示す。

20

【図4】図4は、2-[4-[(3S)-ピペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Iの例示的赤外線分光パターンを示す。

【図5】図5は、2-[4-[(3S)-ピペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Iの例示的動的水蒸気吸着パターンを示す。

【図6】図6は、2-[4-[(3S)-ピペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Iおよび結晶形I I Iの例示的X線粉末回折パターンの重畠を示す。

【図7】図7は、2-[4-[(3S)-ピペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形I I Iの例示的X線粉末回折パターンを示す。

【図8】図8は、2-[4-[(3S)-ピペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶性無水形I I Iの例示的動的水蒸気吸着パターンを示す。

30

【図9】図9は、2-[4-[(3S)-ピペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形I、結晶形I I および結晶形I I Iの例示的X線粉末回折パターンの重畠を示す。

【発明を実施するための形態】

【0018】

発明の詳細な説明

定義

用語「癌」は、固形腫瘍および血液性悪性腫瘍の両方を含む。癌としては、限定されるものではないが、卵巣癌、乳癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、前立腺癌、精巣癌、膵臓癌、食道癌、頭頸部癌、胃癌、膀胱癌、肺癌（例えば、腺癌、NSCLCおよびSCLC）、骨癌（例えば、骨肉腫）、結腸癌、直腸癌、甲状腺癌、脳および中枢神経系癌、膠芽腫、神経芽腫、神経内分泌癌、ラブドイド癌、角化棘細胞腫、類表皮癌、精上皮腫、黒色腫、肉腫（例えば、脂肪肉腫）、膀胱癌、肝臓癌（例えば、肝細胞癌）、腎臓癌（例えば、腎細胞癌）、骨髄系疾患（例えば、AML、CML、骨髄異形成症候群および前骨髄球性白血病）、ならびにリンパ系疾患（例えば、白血病、多発性骨髄腫、マントル細胞リンパ腫、ALL、CLL、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、有毛細胞リンパ腫）を含む。

40

【0019】

50

用語「組成物」は、医薬組成物については、ニラパリブもしくはその薬学上許容可能な塩、エステル、溶媒和物、多形体、立体異性体またはそれらの混合物と他の不活性成分（薬学上許容可能な賦形剤）とを含んでなる医薬品を包含するものとする。このような医薬組成物は、「製剤」および「投与形」と同義である。本発明の医薬組成物には、限定されるものではないが、顆粒、錠剤（単層錠剤、多層錠剤、ミニ錠剤、生体接着錠剤、カプレット剤、マトリックス錠、錠剤内錠剤、粘膜付着性錠剤、放出調整錠剤、経口崩壊錠剤、パルス放出錠剤、時限放出錠剤、遅延放出、放出制御、持続放出および徐放性錠剤）、カプセル（硬および軟または液体充填軟ゼラチンカプセル）、丸剤、トローチ剤、サシェ剤、散剤、マイクロカプセル、ミニ錠剤、カプセルおよびミクロスフェア内錠剤、マトリックス組成物などが含まれる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、カプセル剤を意味する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ゼラチン硬カプセルまたはH P M C 系カプセルを意味する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ゼラチン硬カプセルを意味する。

10

## 【0020】

「希釈剤」は、圧縮を助けるためまたはカプセル充填用の均一なブレンドに十分な嵩を作り出すために組成物の嵩を増す。このような化合物としては、例えは、ラクトース、デンプン、マンニトール、ソルビトール、デキストロース、アビセル（登録商標）などの微晶質セルロース；第二リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム二水和物；リン酸三カルシウム、リン酸カルシウム；無水ラクトース、噴霧乾燥ラクトース；アルファー化デンプン、ジ-パック（登録商標）（A m s t a r）などの圧縮糖；マンニトール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸ステアリン酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、スクロースに基づく希釈剤、粉砂糖；第二硫酸カルシウム一水和物、硫酸カルシウム二水和物；乳酸カルシウム三水和物、デキストレート；加水分解穀類固体物、アミロース；粉末セルロース、炭酸カルシウム；グリシン、カオリン；マンニトール、塩化ナトリウム；イノシトール、ベントナイトなどが含まれる。1以上の希釈剤の組合せも使用可能である。

20

## 【0021】

用語「有効量」または「治療上有効な量」は、本明細書で使用する場合、治療する疾患または病態の症状の1以上をある程度軽減すると思われる、投与されるニラパリブの十分な量を意味する。例えは、本明細書で開示されるニラパリブの投与の結果は、癌の徵候、症状、または原因の軽減および/または緩和である。例えは、治療的使用のための「有効量」は、過度の有害副作用なく疾患の症状の軽減または改善をもたらすのに必要な、本明細書に開示される製剤を含むニラパリブの量である。用語「治療上有効な量」は、例えは、予防上有効な量を含む。「有効量」または「治療上有効な量」は、いくつかの実施形態では、投与される化合物の代謝の変動、対象の齢、体重、健康状態、治療される病態、治療される病態の重篤度、および処方する医師の判断によって対象ごとに異なると理解される。

30

## 【0022】

用語「増強する」は、ニラパリブの効力もしくは所望の効果の持続期間、または治療薬の投与時の結果としてのいずれかの有害な徵候の軽減の増強または延長を意味する。よつて、本明細書で開示されるニラパリブの効果の増強に関して、用語「増強する」は、効力または持続期間、本明細書に開示されるニラパリブと併用される他の治療薬の効果を増強または延長する能力を意味する。「増強に有効な量」は、本明細書で使用する場合、所望の系で別の治療薬またはニラパリブの効果を増強するのに十分なニラパリブまたは他の治療薬を意味する。患者で使用する場合、この使用に有効な量は、疾患、障害または病態の重篤度および経過、過去の治療、患者の健康状態および薬物に対する応答、ならびに治療する医師の判断によって異なる。

40

## 【0023】

用語「賦形剤」は、希釈剤、滑沢剤、界面活性剤、または担体などの薬理学的に不活性な成分を意味する。医薬組成物の調製に有用な賦形剤は一般に安全、非毒性であり、かつ、ヒト医薬使用に許容可能である。賦形剤という場合には、1種類または2種類以上のこ

50

のような賦形剤を含む。同時加工された賦形剤も本発明の範囲内に含まれる。

【0024】

「增量剤」としては、ラクトース、ラクトースー水和物、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、微晶質セルロース、セルロース粉末、デキストロース、デキストレート、デキストラン、デンプン、アルファー化デンプン、スクロース、キシリトール、ラクチトール、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウム、およびポリエチレングリコールなどの化合物が含まれる。

【0025】

「滑沢剤」および「流動促進剤」は、材料の粘着または摩擦を防止、軽減または阻害する化合物である。例示的滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、水酸化カルシウム、タルク、フマル酸ステアリルナトリウム、鉱油などの炭化水素、または水素化ダイズ油 (S ter o t ex (登録商標)) などの水素化植物油、高級脂肪酸およびそれらのアルカリ金属およびアルカリ土類金属塩、例えば、アルミニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、グリセロール、タルク、ワックス、S te a r o w e t (登録商標)、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ポリエチレングリコール (例えば、P E G - 4 0 0 0 ) またはC a r b o w a x (商標) などのメトキシポリエチレングリコール、オレイン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、ベヘン酸グリセリル、ポリエチレングリコール、マグネシウムまたはラウリル硫酸ナトリウム、S y l o i d (商標)、C a b - O - S i l (登録商標) などのコロイドシリカ、コーンスターーチなどのデンプン、シリコン油、および界面活性剤などが含まれる。

10

20

30

【0026】

用語「対象」は、ヒトまたは非ヒトを含む動物、好ましくは、哺乳動物を意味するために使用される。患者および対象という用語は互換的に使用することができる。

【0027】

「治療上有効な量」または「有効量」は、薬理学的効果を達成するための医薬剤の量である。用語「治療上有効な量」としては、例えば、予防上有効な量を含む。ニラパリブの「有効量」は、過度な有害副作用なく、所望の薬理学的効果または治療的改善を達成するために必要な量である。ニラパリブの有効量は、特定の患者および疾患に応じて当業者により選択される。「有効量」または「治療上有効な量」は、ニラパリブの代謝の変動、対象の齢、体重、健康状態、治療される病態、治療される病態の重篤度、および処方する医師の判断によって対象ごとに異なり得ると理解される。本明細書で使用する場合、特定の化合物または医薬組成物の投与による特定の疾患、障害または病態の症状の改善または軽減は、恒久的なものであれ一時的なものであれ、持続的なものであれ一時的なものであれ、化合物または組成物の投与によるまたは関連する重篤度の軽減、発症の遅延、進行の緩徐化、または期間の短縮を意味する。

40

【0028】

用語「治療」は、本明細書で使用する場合、予防的および / または治療的いずれかの、疾患もしくは病態、例えば、癌の症状の緩和、軽減もしくは改善、付加的症状の予防、症状の基礎にある代謝的原因の改善もしくは予防、疾患もしくは病態の阻害、例えば、疾患もしくは病態の休止、疾患もしくは病態の軽減、疾患もしくは病態の退縮の誘導、その疾患もしくは病態により引き起こされる状態の軽減、または疾患もしくは病態の症状の停止を含む。

40

【0029】

本明細書で使用する場合、「重量パーセント」、「w t %」、「重量パーセント」、「重量%」およびそれらの変形は、その物質の重量を組成物の総重量で割ったものに 1 0 0 を掛けた値としての物質の濃度を意味する。

【0030】

本明細書に記載の方法および組成物の他の目的、特徴、および利点は、以下の詳細な説明から明らかになる。しかしながら、詳細な説明および具体例は特定の実施形態を示すが

50

、単に例示として示されることに留意されたい。

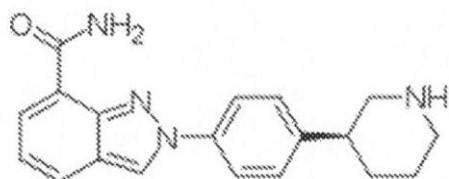
【0031】

ニラパリブおよびその固体形態

本発明は、医薬開発に有利な望ましい特徴を有する固体形態を含む、ニラパリブおよびその薬学上許容可能な塩（例えば、トシリル酸ニラパリブー水和物）の固体投与形に関する。ニラパリブは以下の構造を有する。

【0032】

【化1】



10

【0033】

ニラパリブは、経口利用可能な選択的ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）1および2阻害剤である。ニラパリブは、それぞれIC<sub>50</sub> = 3.8および2.1nMでPARP1および2阻害を示し、全細胞アッセイでは、それはEC<sub>50</sub> = 4nMでPARP活性を阻害し、10~100nMの範囲のCC<sub>50</sub>で突然変異BRCAs-1およびBRCAs-2を有する癌細胞の増殖を阻害した（Jones et al., Journal Medicinal Chemistry, 2009, 52, 7170-7185参照）。癌患者にニラパリブを投与する方法はまた、引用することによりその全内容が本明細書の一部とされるWO2018/005818にも記載されている。

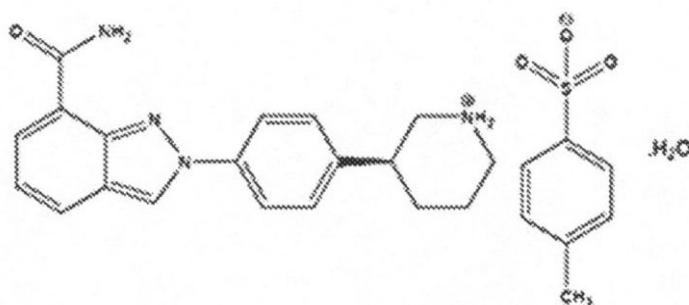
20

【0034】

トシリル酸ニラパリブー水和物の化学名は、2-[4-[3S]-ピペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール7-カルボキサミド4-メチルベンゼンスルナート水和物（1:1:1）であり、以下の化学構造を有する。

【0035】

【化2】



30

【0036】

ニラパリブの実験分子式はC<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Sであり、その分子量は510.61g/molである。トシリル酸ニラパリブー水和物原薬は、白色~灰白色の非吸湿性結晶性固体である。ニラパリブの溶解度は、pKa 9.95未満ではpH非依存性であり、生理学的pH範囲では水性遊離塩基溶解度が0.7mg/mL~1.1mg/mLである。

40

【0037】

ニラパリブの調製方法としては、WO2014/088983; WO2014/088984; 米国特許第8,071,623号; 同第8,436,185号; 2017年4月24日出願の米国特許出願第62/489,415号; およびJones et al., J. Med. Chem., 52:7170-7185, 2009に記載されているものが含まれ、それらはそれぞれ引用することによりその全内容が本明細書の一部とされる。これらの方法に従って調製されたニラパ

50

リブは、本明細書に記載の結晶性固体形の調製方法に使用することができる。例えば、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I は、水を含んでなる溶媒系から調製することができる（例えば、実施例 1 および実施例 2 に記載の通り）。2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 II は、無水条件下で生産することができる。2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 III は、加熱条件下で結晶形 I から生産することができる（例えば、実施例 3 に記載の通り）。

#### 【 0 0 3 8 】

本明細書では、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの 4 - トルエンスルホン酸塩の結晶性固体形が提供される。例えば、本明細書では、化学量論 1 : 1 の 2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの 4 - トルエンスルホン酸塩の結晶性固体形が提供される。

#### 【 0 0 3 9 】

本明細書では、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I が提供される。2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 II は 4 - トルエンスルホン酸塩であり、一水和物である。2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 III はまた、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態 I ; 2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶性一水和物形 I ; トシリ酸ニラパリブー水和物の結晶形 I ; 結晶形 I ; または形態 I などの互換的用語によっても呼称される。形態 I の例示的 X 線粉末回折データを図 1 および図 6 に示す。図 2 は、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I の例示的示唆走査熱量測定パターンを示す。図 3 は、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I の例示的ラマン分光パターンを示す。図 4 は、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I の例示的赤外線分光パターンを示す。図 5 は、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I の例示的動的水蒸気吸着パターンを示す。

#### 【 0 0 4 0 】

本明細書では、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 II が提供される。2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 III は、4 - トルエンスルホン酸塩であり、非化学量論的水和物である。2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 II はまた、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態 II ; ニラパリブーの結晶形 II ; 結晶形 II ; または形態 II などの互換的用語によっても呼称される。

#### 【 0 0 4 1 】

本明細書では、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 III が提供される。2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 II は、4 - トルエンスルホン酸塩であり、無水形である。形態 III の例示的 X 線粉末回折データを図 6 および図 7 に示す。図 2 は、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 III の例示的示唆走査熱量測定パターンを示す。図 8 は、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ]

10

20

30

40

50

]フェニル} - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶性無水形 I II の例示的動的水蒸気吸着パターンを示す。2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I II はまた、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態 I II ; 2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶性無水形 I II ; ニラパリブ結晶形 I II ; 結晶形 I II ; または形態 I II などの互換的用語によっても呼称される。図 2 は、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I II の例示的示唆走査熱量測定パターンを示す。

## 【0042】

10

本明細書に記載の 2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの固体形は、処置方法においてまたは医薬製剤の製造方法において使用に有利な特性を含む、有益な特性を持ち得る。例えば、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの塩酸塩は、吸湿性が高いことが示されている。対照的に、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I は、好適な溶解特性、ならびに有利な物理的および化学的安定性を有する非吸湿性の固体形である。

## 【0043】

20

一つの実施形態は、トシリ酸ニラパリブー水和物の結晶形 I を含んでなり、形態 I I および形態 I II を実質的に含まない組成物を提供する。別の実施形態は、トシリ酸ニラパリブー水和物の結晶形 I が図 1 に実質的に示される X 線粉末回折パターンを有する組成物を提供する。別の実施形態は、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I が、9.5 ± 0.2、12.4 ± 0.2、13.2 ± 0.2、17.4 ± 0.2、18.4 ± 0.2、21.0 ± 0.2、24.9 ± 0.2、25.6 ± 0.2、26.0 ± 0.2、および 26.9 ± 0.2 の 2 値から選択される少なくとも 1 つの X 線回折パターン反射により特徴付けられる組成物を提供する。別の実施形態は、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I が 2 = 24.9 ± 0.2 の X 線回折パターン反射により特徴付けられる組成物を提供する。別の実施形態は、結晶形 I が 9.5 ± 0.2 および 26.0 ± 0.2 の 2 値での X 線回折パターン反射により特徴付けられる組成物を提供する。別の実施形態は、結晶形 I が 12.4 ± 0.2、13.2 ± 0.2、17.4 ± 0.2、18.4 ± 0.2、21.0 ± 0.2、25.6 ± 0.2、および 26.9 ± 0.2 の 2 値での X 線回折パターン反射により特徴付けられる組成物を提供する。別の実施形態は、結晶形 I が、12.4 ± 0.2、13.2 ± 0.2、17.4 ± 0.2、18.4 ± 0.2、21.0 ± 0.2、25.6 ± 0.2、および 26.9 ± 0.2 の 2 値から選択される少なくとも 1 つの X 線回折パターン反射により特徴付けられる組成物を提供する。別の実施形態は、結晶形 I が、12.4 ± 0.2、13.2 ± 0.2、17.4 ± 0.2、18.4 ± 0.2、21.0 ± 0.2、25.6 ± 0.2、および 26.9 ± 0.2 の 2 値から選択される少なくとも 2 つの X 線回折パターン反射により特徴付けられる組成物を提供する。別の実施形態は、結晶形 I が、12.4 ± 0.2、13.2 ± 0.2、17.4 ± 0.2、18.4 ± 0.2、21.0 ± 0.2、25.6 ± 0.2、および 26.9 ± 0.2 の 2 値から選択される少なくとも 3 つの X 線回折パターン反射により特徴付けられる組成物を提供する。別の実施形態は、結晶形 I が、12.4 ± 0.2、13.2 ± 0.2、17.4 ± 0.2、18.4 ± 0.2、21.0 ± 0.2、25.6 ± 0.2、および 26.9 ± 0.2 の 2 値から選択される少なくとも 4 つの X 線回折パターン反射により特徴付けられる組成物を提供する。別の実施形態は、結晶形 I が図 2 に実質的に示される示唆走査熱量測定パターンにより特徴付けられる組成物を提供する。別の実施形態は、結晶形 I が図 3 に実質的に示されるラマン分光パターンにより特徴付けられる組成物を提供する。別の実施形態は、結晶形 I が図 4 に

30

40

50

実質的に示される赤外線分光パターンにより特徴付けられる組成物を提供する。別の実施形態は、結晶形Ⅰが図5に実質的に示される動的水蒸気吸着パターンにより特徴付けられる組成物を提供する。

【0044】

一つの実施形態は、2-[4-[3S)-ペペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Ⅱを含んでなり、2-[4-[3S)-ペペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Ⅰおよび2-[4-[3S)-ペペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Ⅱを実質的に含まない組成物を提供する。一つの実施形態は、2-[4-[3S)-ペペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Ⅱを含んでなり、2-[4-[3S)-ペペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Ⅰを実質的に含まない組成物を提供する。一つの実施形態は、2-[4-[3S)-ペペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Ⅱおよび2-[4-[3S)-ペペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Ⅱを含んでなり、2-[4-[3S)-ペペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Ⅰを実質的に含まない組成物を提供する。一つの実施形態では、結晶形Ⅱは、9.7±0.3、12.8±0.3、17.9±0.3、19.7±0.3、および21.8±0.3の2値から選択される少なくとも1つのX線回折パターン反射により特徴付けられる。一つの実施形態では、結晶形Ⅱは、図9に実質的に示される形態ⅡのX線粉末回折パターンを有する。

10

20

30

40

50

【0045】

一つの実施形態は、2-[4-[3S)-ペペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Ⅱを含んでなり、2-[4-[3S)-ペペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Ⅰおよび2-[4-[3S)-ペペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Ⅱを実質的に含まない組成物を提供する。一つの実施形態は、2-[4-[3S)-ペペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Ⅱを含んでなり、2-[4-[3S)-ペペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Ⅰを実質的に含まない組成物を提供する。一つの実施形態は、17.8±0.2、19.0±0.2、または22.8±0.2の2値から選択される少なくとも1つのX線回折パターン反射により特徴付けられる結晶形Ⅱを提供する。一つの実施形態は、図9に実質的に示される形態ⅡのX線粉末回折パターンを有する結晶形Ⅱを提供する。一つの実施形態は、図7に実質的に示されるX線粉末回折パターンを有する2-[4-[3S)-ペペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Ⅱを提供する。一つの実施形態は、図8に実質的に示される動的水蒸気吸着パターンにより特徴付けられる2-[4-[3S)-ペペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Ⅱを提供する。一つの実施形態は、図2に実質的に示される示唆走査熱量測定パターンにより特徴付けられる2-[4-[3S)-ペペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの結晶形Ⅱを提供する。

【0046】

ニラパリブは、in vitroおよびマウス異種移植モデルで腫瘍細胞を選択的に死滅させる選択的ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)1および2阻害剤である。PARP阻害は、回復不能の二本鎖切断(DSB)、エラーブローンDNA修復経路の使用、結果としてのゲノムの不安定、やがて細胞死をもたらす。加えて、オートパリエーション(autoparlyation)の抑制の結果として遺伝子傷害部に捕捉されたPARPは細胞傷害性に寄与し得る。

## 【0047】

Z E J U L A (商標) は、白金に基づく化学療法への完全奏効または部分奏功の後の再発性上皮性卵巣癌、卵管癌、または原発性腹膜癌の成人患者の維持または処置に意図される。各 Z E J U L A (商標) カプセルは、100 mg のニラパリブ (トシリ酸一水和物として) を含有する。硬カプセルは、黒いインクで「100 mg」と印字された白色のボディーと白いインクで「Niraparib」と印字された紫のキャップを有する。単剤療法としての Z E J U L A (商標) の推奨用量は、1日1回、3個の100 mg カプセルの摂取であり、総一日用量 300 mg に相当する。

## 【0048】

本明細書では、ニラパリブまたはその薬学上許容可能な塩を含有する経口組成物が提供される。いくつかの実施形態では、経口組成物は、癌などの障害または病態の治療のための約 20 wt % ~ 約 60 wt % のニラパリブと薬学上許容可能な担体を含み、ニラパリブは薬学上許容可能な担体中に実質的に均一に分布されている。

10

## 【0049】

いくつかの実施形態では、障害または病態は癌、例えば、卵巣癌である。

## 【0050】

いくつかの実施形態では、ニラパリブはその薬学上許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、薬学上許容可能な塩は、トシリ酸ニラパリブ一水和物である。

11

## 【0051】

いくつかの実施形態では、トシリ酸ニラパリブ一水和物は結晶形 I であり、形態 II および形態 III を実質的に含まない。別の実施形態は、トシリ酸ニラパリブ一水和物の結晶形 I が図 1 に実質的に示される X 線粉末回折パターンを有する組成物を提供する。

20

## 【0052】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 50 mg ~ 約 300 mg のトシリ酸ニラパリブ一水和物を含んでなる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約 50 mg ~ 約 300 mg のトシリ酸ニラパリブ一水和物を、形態 II および形態 III を実質的に含まない結晶形 I として含んでなる。別の実施形態は、トシリ酸ニラパリブ一水和物の結晶形 I が図 1 に実質的に示される X 線粉末回折パターンを有する組成物を提供する。

## 【0053】

例えば、医薬組成物は、約 100 mg ~ 約 200 mg のトシリ酸ニラパリブ一水和物を含んでなり得る。例えば、医薬組成物は、約 125 mg ~ 約 175 mg のトシリ酸ニラパリブ一水和物を含んでなり得る。

30

## 【0054】

この製剤は、ニラパリブを含む 1 以上の成分を含んでなり得る。これらの成分は合わせて粉体ブレンドとすることができます、これをカプセル充填に使用する。例えば、粉体ブレンドは、サイズ 0 ゼラチンカプセルなどのゼラチンカプセルに充填することができる。

## 【0055】

ニラパリブは、製剤中に薬学上許容可能な塩として提供してよい。例えば、ニラパリブは、トシリ酸ニラパリブ一水和物であり得る。

40

## 【0056】

製剤は、1 以上の希釈剤を含んでなり得る。例えば、製剤は、ラクトース一水和物を含んでなり得る。

## 【0057】

この製剤は、1 以上の滑沢剤を含んでなり得る。例えば、製剤は、ステアリン酸マグネシウムを含んでなり得る。

## 【0058】

本発明の例示的ニラパリブ製剤は、100 mg のニラパリブ (遊離塩基に基づくと、1.000 mg のニラパリブ無水遊離塩基は、1.594 mg のトシリ酸ニラパリブ一水和物に相当する)、254.5 mg のラクトース一水和物およびステアリン酸マグネシウムを含んでなる。本発明の例示的ニラパリブ製剤は、100 mg のニラパリブ (遊離塩基に

50

基づくと、1.000 mg のニラパリブ無水遊離塩基は、1.594 mg のトシリ酸ニラパリブー水和物に相当する)、254.5 mg のラクトースー水和物、およびステアリン酸マグネシウムを含んでなる。それはまた場合によりタートラジンを含んでなる。

【0059】

ニラパリブ濃度 / 量

本明細書に記載の方法および組成物によって、治療上有効な薬物動態特性を達成する製剤が製造できる。例えば、ニラパリブの治療上有効な用量は、これらの結果を達成することが本明細書に記載されている製造方法および組成物を用いて、カプセルで1日1回、2回または3回投与することができる。いくつかの実施形態では、ニラパリブは、約20~80 wt %、約45~70 wt %、約40~50 wt %、約45~55 wt %、約50~60 wt %、約55~65 wt %、約60~70 wt %、約65~75 wt %、約70~80 wt %、または約40~60 wt %の量で存在する。いくつかの実施形態では、ニラパリブはトシリ酸ニラパリブー水和物であり、結晶形Iであり、形態IIおよび形態IIIを実質的に含まない。別の実施形態は、トシリ酸ニラパリブー水和物の結晶形Iが図1に実質的に示されるX線粉末回折パターンを有する組成物を提供する。

【0060】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、組成物の約1重量%~約50重量%、約5重量%~約50重量%、約10重量%~約50重量%、約15重量%~約50重量%、約20重量%~約50重量%、約25重量%~約50重量%、約30重量%~約50重量%、約35重量%~約50重量%、約40重量%~約50重量%、または約45重量%~約50重量%のニラパリブ濃度を有する。いくつかの実施形態では、ニラパリブはトシリ酸ニラパリブー水和物であり、結晶形Iであり、形態IIおよび形態IIIを実質的に含まない。別の実施形態は、トシリ酸ニラパリブー水和物の結晶形Iが図1に実質的に示されるX線粉末回折パターンを有する組成物を提供する。

【0061】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、組成物の約1重量%~約45重量%、約5重量%~約45重量%、約10重量%~約45重量%、約15重量%~約45重量%、約20重量%~約45重量%、約25重量%~約45重量%、約30重量%~約45重量%、約35重量%~約45重量%、または約40重量%~約45重量%のニラパリブ濃度を有する。いくつかの実施形態では、ニラパリブはトシリ酸ニラパリブー水和物であり、結晶形Iであり、形態IIおよび形態IIIを実質的に含まない。別の実施形態は、トシリ酸ニラパリブー水和物の結晶形Iが図1に実質的に示されるX線粉末回折パターンを有する組成物を提供する。

【0062】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、組成物の約1重量%~約40重量%、約5重量%~約40重量%、約10重量%~約40重量%、約15重量%~約40重量%、約20重量%~約40重量%、約25重量%~約40重量%、約30重量%~約40重量%、約35重量%~約40重量%のニラパリブ濃度を有する。いくつかの実施形態では、ニラパリブはトシリ酸ニラパリブー水和物であり、結晶形Iであり、形態IIおよび形態IIIを実質的に含まない。別の実施形態は、トシリ酸ニラパリブー水和物の結晶形Iが図1に実質的に示されるX線粉末回折パターンを有する組成物を提供する。

【0063】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、組成物の約1重量%~約35重量%、約5重量%~約35重量%、約10重量%~約35重量%、約15重量%~約35重量%、約20重量%~約35重量%、約25重量%~約35重量%、または約30重量%~約35重量%のニラパリブ濃度を有する。いくつかの実施形態では、ニラパリブはトシリ酸ニラパリブー水和物であり、結晶形Iであり、形態IIおよび形態IIIを実質的に含まない。別の実施形態は、トシリ酸ニラパリブー水和物の結晶形Iが図1に実質的に示されるX線粉末回折パターンを有する組成物を提供する。

【0064】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、組成物の約1重量%、5重量%、10重量%、15重量%、20重量%、25重量%、30重量%、35重量%、40重量%、45重量%、または50重量%のニラパリブ濃度を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、組成物の約19.16重量%のトシリ酸ニラパリブー水和物濃度を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、組成物の約38.32重量%トシリ酸ニラパリブー水和物濃度を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、組成物の約57.48重量%のトシリ酸ニラパリブー水和物濃度を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、組成物の約76.64重量%のトシリ酸ニラパリブー水和物濃度を有する。いくつかの実施形態では、ニラパリブはトシリ酸ニラパリブー水和物であり、結晶形Iであり、形態IIおよび形態IIIを実質的に含まない。別の実施形態は、トシリ酸ニラパリブー水和物の結晶形Iが図1に実質的に示されるX線粉末回折パターンを有する組成物を提供する。

10

#### 【0065】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、約1mg～5mg、5mg～10mg、10mg～20mg、20mg～25mg、25mg～50mg、50mg～75mg、70mg～95mg、90mg～115mg、110mg～135mg、130mg～155mg、150mg～175mg、170～195mg、190mg～215mg、210mg～235mg、230mg～255mg、250mg～275mg、270mg～300mg、290mg～315mg、310mg～335mg、330mg～355mg、350mg～375mg、370mg～400mg、400mg～450mg、450mg～500mg、500mg～550mg、550mg～600mg、600mg～650mg、650mg～700mg、700mg～750mg、750mg～800mg、800mg～850mg、850mg～900mg、900mg～950mg、または950mg～1000mgのニラパリブ量を有する。いくつかの実施形態では、ニラパリブはトシリ酸ニラパリブー水和物であり、結晶形Iであり、形態IIおよび形態IIIを実質的に含まない。別の実施形態は、トシリ酸ニラパリブー水和物の結晶形Iが図1に実質的に示されるX線粉末回折パターンを有する組成物を提供する。例えば、本明細書に記載の組成物は、約1mg～約1000mg、例えば、約1mg～5mg、5mg～10mg、10mg～20mg、20mg～25mg、25mg～50mg、50mg～75mg、70mg～95mg、90mg～115mg、110mg～135mg、130mg～155mg、150mg～175mg、170～195mg、190mg～215mg、210mg～235mg、230mg～255mg、250mg～275mg、270mg～300mg、290mg～315mg、310mg～335mg、330mg～355mg、350mg～375mg、370mg～400mg、400mg～450mg、450mg～500mg、500mg～550mg、550mg～600mg、600mg～650mg、650mg～700mg、700mg～750mg、750mg～800mg、800mg～850mg、850mg～900mg、900mg～950mg、または950mg～1000mgのニラパリブー水和物量を有し得る。

20

30

#### 【0066】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、約1mg、5mg、10mg、20mg、25mg、35mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg～275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、または1000mgのニラパリブ量を有する。いくつかの実施形態では、ニラパリブはトシリ酸ニラパリブー水和物であり、結晶形Iであり、形態IIおよび形態IIIを実質的に含まない。別の実施形態は、トシリ酸ニラパリブー水和物の結晶形Iが図1に実質的に示されるX線粉末回折パターンを有する組成物を提供する。例えば、本明細書に記載の組成物は、約1mg、5mg、10mg、2

40

50

0 mg、25 mg、35 mg、50 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg～275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475 mg、500 mg、550 mg、600 mg、650 mg、700 mg、750 mg、800 mg、850 mg、900 mg、950 mg、または1000 mgのトシリ酸ニラパリブー水和物量を有し得る。

#### 【0067】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、約25 mg、約50 mg、約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg、または約500 mgのニラパリブ量を有する。例えば、本明細書に記載の組成物は、約25 mg、約50 mg、約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg、または約500 mgのトシリ酸ニラパリブー水和物量を有し得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、約79.7 mgのトシリ酸ニラパリブー水和物量を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、約159.4 mgのトシリ酸ニラパリブー水和物量を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、約159.4 mgのトシリ酸ニラパリブー水和物量を有し、ここで、ニラパリブはトシリ酸ニラパリブー水和物であり、結晶形Iであり、形態IIおよび形態IIIを実質的に含まない。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、約159.4 mgのトシリ酸ニラパリブー水和物量を有し、ここで、トシリ酸ニラパリブー水和物は、図1に実質的に示されるX線粉末回折パターンを有する結晶形Iである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、約318.8 mgのトシリ酸ニラパリブー水和物量を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、約478.2 mgのトシリ酸ニラパリブー水和物量を有する。いくつかの実施形態では、ニラパリブはトシリ酸ニラパリブー水和物であり、結晶形Iであり、形態IIおよび形態IIIを実質的に含まない。別の実施形態は、トシリ酸ニラパリブー水和物の結晶形Iが図1に実質的に示されるX線粉末回折パターンを有する組成物を提供する。

#### 【0068】

##### 薬学上許容可能な賦形剤

いくつかの側面では、本明細書に開示される医薬組成物は、1以上の薬学上許容可能な賦形剤を含んでなる。本明細書に開示される医薬組成物の目的で例示的な薬学上許容可能な賦形剤としては、限定されるものではないが、結合剤、崩壊剤、超崩壊剤、滑沢剤、希釈剤、增量剤、香味剤、流動促進剤、吸収剤、可溶化剤、キレート剤、乳化剤、増粘剤、分散剤、安定剤、沈殿防止剤、吸着剤、造粒剤、保存剤、バッファー、着色剤および甘味剤またはそれらの組合せが含まれる。結合剤の例としては、微晶質セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン、ポリビニルポリビロリドン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、セラトニア、キトサン、綿実油、デキストトレート、デキストリン、エチルセルロース、ゼラチン、グルコース、ベヘン酸グリセリル、ガラクトマンナン多糖、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、イヌリン、ラクトース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、マルトデキストリン、メチルセルロース、ポロキサマー、ポリカルボフィル、ポリデキストロース、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、ポリメタクリレート、アルギン酸ナトリウム、ソルビトール、デンプン、スクロース、ヒマワリ油、植物油、トコフェルソラン、ゼイン、またはそれらの組合せが含まれる。崩壊剤の例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)、クロスカルメロースナトリウム、グリコール酸ナトリウムデンプン、ラク

10

20

30

40

50

トース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、メチルセルロース、ポラクリリンカリウム、アルギン酸ナトリウム、デンプン、またはそれらの組合せが含まれる。滑沢剤の例としては、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム、ベヘン酸グリセリル、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセリン、パルミトステアリン酸グリセリル、ラウリル硫酸マグネシウム、鉛油、パルミチン酸、ミリスチン酸、ポロキサマー、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、ステアリン酸亜鉛、安息香酸カリウム、ステアリン酸マグネシウムまたはそれらの組合せが含まれる。希釈剤の例としては、タルク、アルギン酸アンモニウム、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、リン酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、硫酸カルシウム、セルロース、酢酸セルロース、コーンスター、デキストレート、デキストリン、デキストロース、エリトリトール、エチルセルロース、フルクトース、フマル酸、パルミトステアリン酸グリセリル、イソマルト、カオリン、ラクチトール、ラクトース、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルトデキストリン、マルトース、マンニトール、微晶質セルロース、ポリデキストロース、ポリメタクリレート、シメチコン、アルギン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ソルビトール、デンプン、スクロース、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン、トラガカントガム、トレハロース、キシリトール、またはそれらの組合せが含まれる。いくつかの実施形態では、薬学上許容可能な賦形剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) である。いくつかの実施形態では、薬学上許容可能な賦形剤は、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L - H P C) である。いくつかの実施形態では、薬学上許容可能な賦形剤は、ラクトースである。いくつかの実施形態では、薬学上許容可能な賦形剤は、ラクトース水和物である。いくつかの実施形態では、薬学上許容可能な賦形剤は、ステアリン酸マグネシウムである。いくつかの実施形態では、薬学上許容可能な賦形剤は、ラクトース水和物およびステアリン酸マグネシウムである。

#### 【 0 0 6 9 】

種々の有用な增量剤または希釈剤としては、限定されるものではないが、炭酸カルシウム (Barcroft (商標)、MagGran (商標)、Millicarb (商標)、Pharma-Carb (商標)、Precarb (商標)、Sturcal (商標)、Vivapres Ca (商標))、無水第二リン酸カルシウム (Emcompress Anhydrous (商標)、Fujiicalin (商標))、第二リン酸カルシウム二水和物 (Calstar (商標)、Di-Cafos (商標)、Emcompress (商標))、第三リン酸カルシウム (Tri-Cafos (商標)、TRI-TAB (商標))、硫酸カルシウム (Destab (商標)、Drierite (商標)、Snow White (商標)、Cal-Tab (商標)、Compactrol (商標))、粉末セルロース (Arbocel (商標)、Elcema (商標)、Sanacet (商標))、ケイ化微晶質セルロース、酢酸セルロース、圧縮糖 (Di-Pac (商標))、粉砂糖、デキストレート (Candex (商標)、Emdex (商標))、デキストリン (Avedex (商標)、Caloreen (商標)、Primogran W (商標))、デキストロース (Caridex (商標)、Dextrofin (商標)、Tab fine D-I00 (商標))、フルクトース (Fructofin (商標)、Krystar (商標))、カオリン (Lion (商標)、Sim 90 (商標))、ラクチトール (Finlac DC (商標)、Finlac MCX (商標))、ラクトース (Anhydrox (商標)、Capsulac (商標)、Fast-Fllo (商標)、Flowlac (商標)、Granulac (商標)、Inhalac (商標)、Lactochem (商標)、Lactohaine (商標)、Lactopress (商標)、Microfme (商標)、Microtose (商標)、Pharmatose (商標)、Prisma Lac (商標)、Respitose (商標)、Sachelac (商標)、Sorbolac (商標)、Super-Tab (商標)、Tablettose (商標)、Wyndale (商標)、Zeparox (商標))、ラクトース水和物、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム (MagGran MO (商標))、マルトデキストリン (C\*Dry MD (商標)、Lyccatab DSH (商標)、Maledex (商

10

20

30

40

50

標)、Maitagran(商標)、Maltrin(商標)、Maltrin QD(商標)、Paselli MD 10 PH(商標)、Star-Dri(商標))、マルトース(Advantose 100(商標))、マンニトール(Mannogem(商標)、Pearlitol(商標))、微晶質セルロース(Avicel PH(商標)、Celex(商標)、Celphere(商標)、Ceolus KG(商標)、Emcocel(商標)、Pharmace1(商標)、Tabulose(商標)、Vivapur(商標))、ポリデキストロース(Littesse(商標))、シメチコン(Dow Corning Q7-2243 LVA(商標)、Cow Coming Q7-2587(商標)、Sentry Simrthicone(商標))、アルギン酸ナトリウム(Kel tone(商標)、Protanal(商標))、塩化ナトリウム(Alberger(商標))、ソルビトール(Liponec 70-NC(商標)、Liponic 76-NCv、Meritol(商標)、Neosorb(商標)、Sorbitol Instant(商標)、Sorbogem(商標))、デンブン(Fluiflex W(商標)、Instant Pure-Cote(商標)、Melojei(商標)、Meritena Paygel 55(商標)、Perfectamyl D6 PH(商標)、Pure-Cote(商標)、Pure-Dent(商標)、Pure-Gel(商標)、Pure-Set(商標)、Purity 21(商標)、Purity 826(商標)、Tablet White(商標))、アルファーハ化デンブン、スクロース、トレハロースおよびキシリトール、またはそれらの混合物が含まれる。  
10

#### 【0070】

いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約5～90重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約5～80重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約5～70重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約5～60重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約5～50重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約5～40重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約5～30重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約25～90重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約25～80重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約25～70重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約25～60重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約25～50重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約25～40重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約40～90重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約40～80重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約40～70重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約40～60重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約40～50重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約40重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約50重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約60重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約70重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約80重量%の量で存在する。  
20

#### 【0071】

いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約25mg～約1000mg、約50mg～約1000mg、約100mg～約1000mg、約150mg～  
30

10

20

30

40

40

50

約 1 0 0 0 m g 、 約 2 0 0 m g ~ 約 1 0 0 0 m g 、 約 2 5 0 m g ~ 約 1 0 0 0 m g 、 約 3 0 0 m g ~ 約 1 0 0 0 m g 、 約 3 5 0 m g ~ 約 1 0 0 0 m g 、 約 4 0 0 m g ~ 約 1 0 0 0 m g 、 約 4 5 0 m g ~ 約 1 0 0 0 m g 、 または 約 5 0 0 m g ~ 約 1 0 0 0 m g の量で存在する。例えば、ラクトースー水和物などの增量剤は、約 2 5 m g ~ 約 1 0 0 0 m g 、 約 5 0 m g ~ 約 1 0 0 0 m g 、 約 1 0 0 0 m g ~ 約 1 5 0 m g 、 約 1 5 0 m g ~ 約 2 0 0 m g 、 約 2 0 0 m g ~ 約 2 5 0 m g 、 約 2 5 0 m g ~ 約 3 0 0 m g 、 約 3 0 0 m g ~ 約 3 5 0 m g 、 約 3 5 0 m g ~ 約 4 0 0 m g 、 約 4 0 0 m g ~ 約 4 5 0 m g 、 約 4 5 0 m g ~ 約 5 0 0 m g 、 または 約 5 0 0 m g ~ 約 5 5 0 m g の量で存在する。例えば、ラクトースー水和物などの增量剤は、約 2 5 m g ~ 約 5 0 m g 、 約 5 0 m g ~ 約 1 0 0 m g 、 約 1 0 0 m g ~ 約 1 5 0 m g 、 約 1 5 0 m g ~ 約 2 0 0 m g 、 約 2 0 0 m g ~ 約 2 5 0 m g 、 約 2 5 0 m g ~ 約 3 0 0 m g 、 約 3 0 0 m g ~ 約 3 5 0 m g 、 約 3 5 0 m g ~ 約 4 0 0 m g 、 約 4 0 0 m g ~ 約 4 5 0 m g 、 約 4 5 0 m g ~ 約 5 0 0 m g 、 または 約 5 0 0 m g ~ 約 5 5 0 m g の量で存在し得る。

## 【 0 0 7 2 】

いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約 2 5 m g ~ 約 5 0 m g 、 約 5 0 m g ~ 約 1 0 0 m g 、 約 1 0 0 m g ~ 約 1 5 0 m g 、 約 1 5 0 m g ~ 約 2 0 0 m g 、 約 2 0 0 m g ~ 約 2 5 0 m g 、 約 2 5 0 m g ~ 約 3 0 0 m g 、 約 3 0 0 m g ~ 約 3 5 0 m g 、 約 3 5 0 m g ~ 約 4 0 0 m g 、 約 4 0 0 m g ~ 約 4 5 0 m g 、 約 4 5 0 m g ~ 約 5 0 0 m g 、 または 約 5 0 0 m g ~ 約 5 5 0 m g の量で存在する。例えば、ラクトースー水和物などの增量剤は、約 2 5 m g ~ 約 5 0 m g 、 約 5 0 m g ~ 約 1 0 0 m g 、 約 1 0 0 m g ~ 約 1 5 0 m g 、 約 1 5 0 m g ~ 約 2 0 0 m g 、 約 2 0 0 m g ~ 約 2 5 0 m g 、 約 2 5 0 m g ~ 約 3 0 0 m g 、 約 3 0 0 m g ~ 約 3 5 0 m g 、 約 3 5 0 m g ~ 約 4 0 0 m g 、 約 4 0 0 m g ~ 約 4 5 0 m g 、 約 4 5 0 m g ~ 約 5 0 0 m g 、 または 約 5 0 0 m g ~ 約 5 5 0 m g の量で存在し得る。

## 【 0 0 7 3 】

いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約 1 5 m g 、 約 2 5 m g 、 約 5 0 m g 、 約 1 0 0 m g 、 約 1 5 0 m g 、 約 2 0 0 m g 、 約 2 5 0 m g 、 約 3 0 0 m g 、 約 3 5 0 m g 、 約 4 0 0 m g 、 約 4 5 0 m g 、 または 約 5 0 0 m g の量で存在する。例えば、ラクトースー水和物などの增量剤は、約 1 5 m g 、 約 2 5 m g 、 約 5 0 m g 、 約 1 0 0 m g 、 約 1 5 0 m g 、 約 2 0 0 m g 、 約 2 5 0 m g 、 約 3 0 0 m g 、 約 3 5 0 m g 、 約 4 0 0 m g 、 約 4 5 0 m g 、 または 約 5 0 0 m g の量で存在し得る。いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約 3 3 4 . 2 m g の量で存在する。いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約 2 5 4 . 5 m g の量で存在する。いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約 1 7 4 . 8 m g の量で存在する。いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約 9 5 . 1 m g の量で存在する。いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物などの增量剤は、約 1 5 . 4 m g の量で存在する。

## 【 0 0 7 4 】

種々の有用な崩壊剤としては、限定されるものではないが、アルギン酸 ( P r o t a c i d ( 商標 ) 、 S a t i a l g i n e H 8 ( 商標 ) ) 、 第三リン酸カルシウム ( T R I - T A B ( 商標 ) ) 、 カルボキシメチルセルロースカルシウム ( E C G 5 0 5 ( 商標 ) ) 、 カルボキシメチルセルロースナトリウム ( A k u c e l l ( 商標 ) 、 F i n n f i x ( 商標 ) 、 N y m c e l T y l o s e C B ( 商標 ) ) 、 コロイド二酸化ケイ素 ( A e r o s i l ( 商標 ) 、 C a b - O - S i l ( 商標 ) 、 W a c k e r H D K ( 商標 ) ) 、 クロスカルメロースナトリウム ( A c - D i - S o l ( 商標 ) 、 P h a r m a c e l X L ( 商標 ) 、 P r i m e l l o s e ( 商標 ) 、 S o l u t a b ( 商標 ) 、 V i v a s o l ( 商標 ) ) 、 クロスポビドン ( C o l l i s o n C L ( 商標 ) 、 C o l l i s o n C L - M ( 商標 ) 、 P o l y p l a s d o n e X L ( 商標 ) ) 、 ドキュセートナトリウム、グアーガム ( M e y p r o d o r ( 商標 ) 、 M e y p r o f m ( 商標 ) 、 M e y p r o g u a r ( 商標 ) ) 、 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム ( M a g n a b i t e ( 商標 ) 、 N e u s i l i n ( 商標 ) 、 P h a r m s o r b ( 商標 ) 、 V e e g u m ( 商標 ) ) 、 メチルセルロース ( M e t h o c e l ( 商標 ) 、 M e t o l o s e ( 商標 ) ) 、 微晶質セルロース ( A v i c e l P H ( 商標 ) 、 C e o i u s K G ( 商標 ) 、 E m c o e l ( 商標 ) 、 E t h i s p h e r e s ( 商標 ) 、 F i b r o c e l ( 商標 ) 、 P h a r m a c e l ( 商標 ) 、 V i v a p u r ( 商標 ) ) 、 ポビ

10

20

30

40

50

ドン (Collision (商標)、Plasdone (商標)) アルギン酸ナトリウム (Kelcosol (商標)、Ketone (商標)、Protanal (商標)) 、グリコール酸ナトリウムデンプン、ポラクリリンカリウム (Amberlite IRP88 (商標)) 、ケイ化微晶質セルロース (ProSotv (商標)) 、デンプン (Ayte x P (商標)、Fluftenx W (商標)、Melojel (商標)、Merite na (商標)、Paygel 55 (商標)、Perfectasmyle D6PH (商標) ) 、Pure-Bind (商標)、Pure-Cote (商標)、Pure-Dent (商標)、Purity 21 (商標)、Purity 826 (商標)、Tablet White (商標) ) またはアルファー化デンプン (Lyccatab PGS (商標) ) 、Merigel (商標)、National 78-1551 (商標)、Pharma-Gel (商標)、Prejel (商標)、Sepistab ST 200 (商標)、Spres B820 (商標)、Starach 1500 G (商標)、Tabletz (商標)、Unipure LD (商標) ) 、またはそれらの混合物が含まれる。いくつかの実施形態では、崩壊剤は、場合により約0~10重量%の量で使用される。いくつかの実施形態では、崩壊剤は、約0.1mg~0.5mg、0.5mg~1mg、1mg~2mg、2mg~2.5mg、2.5mg~5mg、5mg~7.5mg、7mg~9.5mg、9mg~11.5mg、11mg~13.5mg、13mg~15.5mg、15mg~17.5mg、17~19.5mg、19mg~21.5mg、21mg~23.5mg、23mg~25.5mg、25mg~27.5mg、27mg~30mg、29mg~31.5mg、31mg~33.5mg、33mg~35.5mg、35mg~37.5mg、37mg~40mg、40mg~45mg、45mg~50mg、50mg~55mg、55mg~60mg、60mg~65mg、65mg~70mg、70mg~75mg、75mg~80mg、80mg~85mg、85mg~90mg、90mg~95mg、または95mg~100mgの量で存在する。いくつかの実施形態では、崩壊剤は、約0.1mg、0.5mg、1mg、2mg、2.5mg、5mg、7mg、9mg、11mg、13mg、15mg、17mg、19mg、21mg、23mg、25mg、27.5mg、30mg、31.5mg、33.5mg、35.5mg、37.5mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、または100mgの量で存在する。  
。

## 【0075】

種々の有用な滑沢剤としては、限定されるものではないが、ステアリン酸カルシウム (HyQual (商標)) 、モノステアリン酸グリセリン (Imwitor (商標) 191および900、Kessco GMS5 (商標) 、450および600、Myvaplex 600P (商標) 、Myvatex (商標) 、Rita GMS (商標) 、Stepan GMS (商標) 、Tegin (商標) 、Tegin (商標) 503および515、Tegin 4100 (商標) 、Tegin M (商標) 、Unimate GMS (商標) ) 、ベヘン酸グリセリル (Compritol 888ATO (商標) ) 、パルミトステアリン酸グリセリル (Precirol ATO 5 (商標) ) 、水素化ヒマシ油 (Castorwax MP 80 (商標) 、Croduret (商標) 、Cutina HR (商標) 、Fancol (商標) 、Simulsol 1293 (商標) ) 、水素化植物油0タイプI (Sterotex (商標) 、Dynasan P60 (商標) 、Hydrocote (商標) 、Lipovol HS-K (商標) 、Sterotex HM (商標) ) 、ラウリル硫酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、中鎖トリグリセリド (Captex 300 (商標) 、Labrafac CC (商標) 、Miglyol 810 (商標) 、Neobee M5 (商標) 、Nesatol (商標) 、Waglinol 3/9280 (商標) ) 、ポロキサマー (Pluronnic (商標) 、Synperonic (商標) ) 、ポリエチレン5グリコール (Carbowax Sentry (商標) 、Lipo (商標) 、Lipoxol (商標) 、Lutrol E (商標) 、Pluriol E (商標) ) 、安息香酸ナトリウム (Antimol (商標) ) 、塩化

10

20

30

40

50

ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム (Elfan 240 (商標)、Texapon K1 2P (商標))、フル酸ステアリルナトリウム (Pruv (商標))、ステアリン酸 (Hystrene (商標)、industrene (商標)、Kortacid 1895 (商標)、Pristerene (商標))、タルク (Altaic (商標)、Luzenac (商標)、Luzenac Pharma (商標)、Magsil Osmanthus (商標)、0 Magsil Star (商標)、Superiore (商標))、ステアリン酸スクロース (Surf hope SE Pharma D-1803 F (商標)) およびステアリン酸亜鉛 (HyQual (商標)) またはそれらの混合物が含まれる。好適な滑沢剤の例としては、限定されるものではないが、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、タルク、ベヘン酸グリセリル、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシドポリマー、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、オレイン酸ナトリウム、フル酸ステアリルナトリウム、DL-ロイシン、コロイドシリカ、および当技術分野で公知のその他のものが含まれる。いくつかの実施形態では、滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムである。

## 【0076】

いくつかの実施形態では、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤は、約0.1～5重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤は、約0.1～2重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤は、約0.1～1重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤は、約0.1～0.75重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤は、約0.1～5重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤は、約0.2～5重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤は、約0.2～2重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤は、約0.2～1重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤は、約0.2～0.75重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤は、約0.3重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤は、約0.4重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤は、約0.5重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤は、約0.6重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤は、約0.7重量%の量で存在する。いくつかの実施形態では、滑沢剤は、約0.01mg～0.05mg、0.05mg～0.1mg、0.1mg～0.2mg、0.2mg～0.25mg、0.25mg～0.5mg、0.5mg～0.75mg、0.7mg～0.95mg、0.9mg～1.15mg、1.1mg～1.35mg、1.3mg～1.5mg、1.5mg～1.75mg、1.75～1.95mg、1.9mg～2.15mg、2.1mg～2.35mg、2.3mg～2.55mg、2.5mg～2.75mg、2.7mg～3.0mg、2.9mg～3.15mg、3.1mg～3.35mg、3.3mg～3.5mg、3.5mg～3.75mg、3.7mg～4.0mg、4.0mg～4.5mg、4.5mg～5.0mg、5.0mg～5.5mg、5.5mg～6.0mg、6.0mg～6.5mg、6.5mg～7.0mg、7.0mg～7.5mg、7.5mg～8.0mg、8.0mg～8.5mg、8.5mg～9.0mg、9.0mg～9.5mg、または9.5mg～10.0mgの量で存在する。いくつかの実施形態では、滑沢剤は、約0.01mg、0.05mg、0.1mg、0.2mg、0.25mg、0.5mg、0.7mg、0.9mg、1.1mg、1.3mg、1.5mg、1.7mg、1.9mg、2.0mg、2.3mg、2.5mg、2.75mg、3.0mg、3.1mg、3.3mg、3.5mg、3.7mg、4.0mg、4.5mg、5.0mg、5.5mg、6.0mg、6.5mg、7.0mg、7.5mg、8.0mg、8.5mg、9.0mg、9.5mg、または10.0mgの量で存在する。

10

20

30

40

50

## 【0077】

種々の有用な流動促進剤としては、限定されるものではないが、第三リン酸カルシウム (TRI-TAB (商標))、ケイ酸塩カルシウム、粉末セルロース (Sanacel (商標))、Solka-Floe (商標))、コロイド二酸化ケイ素 (Aerosil (商標))、Cab-O-Sil M-5P (商標)、Wacker HDK (商標))、ケイ酸マグネシウム、三ケイ酸マグネシウム、デンプン (Meloje1 (商標))、Meritena (商標)、Paygel 55 (商標)、Perfectamy1 D6PH (商標)、Pure-Bind (商標)、Pure-Cote (商標)、Pure-Dent (商標)、Pure-Gel (商標)、Pure-Set (商標)、Purity 21 (商標)、Purity 826 (商標)、Tablet White (商標)) およびタルク (Luzenac Pharma (商標))、Magsil Osmanthus (商標)、Magsil Star (商標)、Superiore (商標))、またはそれらの混合物が含まれる。いくつかの実施形態では、流動促進剤は、場合により約 0 ~ 15 重量% の量で使用される。いくつかの実施形態では、流動促進剤は、約 0.1 mg ~ 0.5 mg、0.5 mg ~ 1 mg、1 mg ~ 2 mg、2 mg ~ 2.5 mg、2.5 mg ~ 5 mg、5 mg ~ 7.5 mg、7 mg ~ 9.5 mg、9 mg ~ 11.5 mg、11 mg ~ 13.5 mg、13 mg ~ 15.5 mg、15 mg ~ 17.5 mg、17 ~ 19.5 mg、19 mg ~ 21.5 mg、21 mg ~ 23.5 mg、23 mg ~ 25.5 mg、25 mg ~ 27.5 mg、27 mg ~ 30 mg、29 mg ~ 31.5 mg、31 mg ~ 33.5 mg、33 mg ~ 35.5 mg、35 mg ~ 37.5 mg、37 mg ~ 40 mg、40 mg ~ 45 mg、45 mg ~ 50 mg、50 mg ~ 55 mg、55 mg ~ 60 mg、60 mg ~ 65 mg、65 mg ~ 70 mg、70 mg ~ 75 mg、75 mg ~ 80 mg、80 mg ~ 85 mg、85 mg ~ 90 mg、90 mg ~ 95 mg、または 95 mg ~ 100 mg の量で存在する。いくつかの実施形態では、流動促進剤は、約 0.1 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg、2.5 mg、5 mg、7 mg、9 mg、11 mg、13 mg、15 mg、17 mg、19 mg、21 mg、23 mg、25 mg、27.5 mg、30 mg、31.5 mg、33.5 mg、35.5 mg、37.5 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、または 100 mg の量で存在する。

## 【0078】

薬学上許容可能な界面活性剤としては、限定されるものではないが、医薬投与形での使用に好適な、非イオン性およびイオン性両方の界面活性剤が含まれる。イオン性界面活性剤は、陰イオン性、陽イオン性または両性イオン性界面活性剤の 1 以上を含み得る。種々の有用な界面活性剤としては、限定されるものではないが、ラウリル硫酸、モノオレイン酸、モノラウリン酸、モノパルミチン酸、モノステアリン酸ナトリウムまたはポリオキシエチレンソルビタン (olyoxyethylene sorbitane)、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム (DOSS)、レシチン、アステアリルアルコール、セトステアリルアルコール、コレステロール、ポリオキシエチレンリシン油、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリド、ポロキサマーの他のエステル、または SEPITRAP (登録商標) 80 もしくは SEPITRAP (登録商標) 4000 などの他のいずれかの同時加工界面活性剤およびそれらの混合物が含まれる。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、場合により約 0 ~ 5 重量% の量で使用される。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、約 0.1 mg ~ 0.5 mg、0.5 mg ~ 1 mg、1 mg ~ 2 mg、2 mg ~ 2.5 mg、2.5 mg ~ 5 mg、5 mg ~ 7.5 mg、7 mg ~ 9.5 mg、9 mg ~ 11.5 mg、11 mg ~ 13.5 mg、13 mg ~ 15.5 mg、15 mg ~ 17.5 mg、17 ~ 19.5 mg、19 mg ~ 21.5 mg、21 mg ~ 23.5 mg、23 mg ~ 25.5 mg、25 mg ~ 27.5 mg、27 mg ~ 30 mg、29 mg ~ 31.5 mg、31 mg ~ 33.5 mg、33 mg ~ 35.5 mg、35 mg ~ 37.5 mg、37 mg ~ 40 mg、40 mg ~ 45 mg、45 mg ~ 50 mg、50 mg ~ 55 mg、55 mg ~ 60 mg、60 mg ~ 65 mg、65 mg ~ 70 mg、70 mg ~ 75 mg、75 mg ~ 80 mg、80 mg ~ 85 mg、85 mg ~ 90 mg、90 mg ~ 95 mg、または 95 mg ~ 100 mg の量で存在する。

10

20

30

40

40

50

85 mg ~ 90 mg、90 mg ~ 95 mg、または95 mg ~ 100 mgの量で存在する。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、約0.1 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg、2.5 mg、5 mg、7 mg、9 mg、11 mg、13 mg、15 mg、17 mg、19 mg、21 mg、23 mg、25 mg、27.5 mg、30 mg、31.5 mg、33.5 mg、35.5 mg、37.5 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、または100 mgの量で存在する。

#### 【0079】

##### 安定性

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、少なくとも約30日、60日、90日、6か月、1年、18か月、2年、3年、4年、または5年間安定であり、例えば、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により測定した場合に、例えば、医薬組成物中の有効医薬薬剤の約80% ~ 100%、例えば、約80%、90%、95%、または100%が安定である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物中のニラパリブまたはその薬学上許容可能な塩（例えば、トシリ酸ニラパリブー水和物）の約80% ~ 100%（例えば、約90% ~ 100%または95 ~ 100%）が、少なくとも約30、60、90、180、360、540、または720日間、例えば、90日より長く安定であり、これはHPLCにより測定可能である。いくつかの実施形態では、トシリ酸ニラパリブー水和物の結晶形Iの約80%、85%、90%、95%、または100%（例えば、約95%）が30日間またはそれを超えて安定である。

#### 【0080】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の医薬製剤は、貯蔵条件（例えば、室温）下、少なくとも約1日、少なくとも約2日、少なくとも約3日、少なくとも約4日、少なくとも約5日、少なくとも約6日、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、少なくとも約4週間、少なくとも約5週間、少なくとも約6週間、少なくとも約7週間、少なくとも約8週間、少なくとも約3か月、少なくとも約4か月、少なくとも約5か月、少なくとも約6か月、少なくとも約7か月、少なくとも約8か月、少なくとも約9か月、少なくとも約10か月、少なくとも約11か月、少なくとも約12か月、少なくとも約24か月、または少なくとも約36か月のいずれかの期間、化合物分解に関して安定である（例えば、30%未満の分解、25%未満の分解、20%未満の分解、15%未満の分解、10%未満の分解、8%未満の分解、5%未満の分解、3%未満の分解、2%未満の分解、または5%未満の分解）。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の製剤は、少なくとも約1週間の期間、化合物分解に関して安定である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の製剤は、少なくとも約1か月の期間、化合物分解に関して安定である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の製剤は、少なくとも約3か月の期間、化合物分解に関して安定である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の製剤は、少なくとも約6か月の期間、化合物分解に関して安定である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の製剤は、少なくとも約9か月の期間、化合物分解に関して安定である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の製剤は、少なくとも約12か月の期間、化合物分解に関して安定である。

#### 【0081】

加速劣化条件下で固体投与形の化学的貯蔵安定性を評価するための方法は文献に記載されている。例えば、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 K C, 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; and 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)参照。

10

20

30

40

50

## 【0082】

カプセル

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、固体経口医薬投与形に調剤される。固体経口医薬投与形としては、限定されるものではないが、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤およびサシェ剤が含まれる。例えば、固体経口医薬投与形は、カプセル剤であり得る。

## 【0083】

いくつかの実施形態では、固体投与形により対象に投与されるニラパリブの治療上有効な量は、約1mg～約1000mgの範囲である。いくつかの実施形態では、ニラパリブはトシリ酸ニラパリブー水和物であり、結晶形Iであり、形態IIおよび形態IIIを実質的に含まない。別の実施形態は、トシリ酸ニラパリブー水和物の結晶形Iが図1に実質的に示されるX線粉末回折パターンを有する組成物を提供する。いくつかの実施形態では、固体投与形により対象に投与されるニラパリブの治療上有効な量は、約50mg～約300mgの範囲である。いくつかの実施形態では、固体投与形により対象に投与されるニラパリブの治療上有効な量は、約50mg～約300mgの範囲であり、ここで、ニラパリブはトシリ酸ニラパリブー水和物であり、結晶形Iであり、形態IIおよび形態IIIを実質的に含まない。別の実施形態は、図1に実質的に示されるX線粉末回折パターンを有するトシリ酸ニラパリブー水和物の結晶形Iとしてのニラパリブを含んでなる投与形を提供する。いくつかの実施形態では、ニラパリブ製剤は、固体投与形として約50mg～約100mgの濃度で投与される。いくつかの実施形態では、ニラパリブ製剤は、固体投与形として約100mg～約300mgの濃度で投与される。例えば、固体投与形により対象に投与される、その形態IIおよび形態IIIを実質的に含まないトシリ酸ニラパリブー水和物結晶形Iの治療上有効な量は、約1mg～5mg、5mg～10mg、10mg～20mg、20mg～25mg、35mg～50mg、50mg～75mg、70mg～95mg、90mg～115mg、110mg～135mg、130mg～155mg、150mg～175mg、170～195mg、190mg～215mg、210mg～235mg、230mg～255mg、250mg～275mg、270mg～300mg、290mg～315mg、310mg～335mg、330mg～355mg、350mg～375mg、370mg～400mg、400mg～450mg、450mg～500mg、500mg～550mg、550mg～600mg、600mg～650mg、650mg～700mg、700mg～750mg、750mg～800mg、800mg～850mg、850mg～900mg、900mg～950mg、または950mg～1000mgであり得る。例えば、固体投与形により対象に投与されるトシリ酸ニラパリブー水和物の治療上有効な量は、約1mg～約1000mg、例えば、約1mg～5mg、5mg～10mg、10mg～20mg、20mg～25mg、35mg～50mg、50mg～75mg、70mg～95mg、90mg～115mg、110mg～135mg、130mg～155mg、150mg～175mg、170～195mg、190mg～215mg、210mg～235mg、230mg～255mg、250mg～275mg、270mg～300mg、290mg～315mg、310mg～335mg、330mg～355mg、350mg～375mg、370mg～400mg、400mg～450mg、450mg～500mg、500mg～550mg、550mg～600mg、600mg～650mg、650mg～700mg、700mg～750mg、750mg～800mg、800mg～850mg、850mg～900mg、900mg～950mg、または950mg～1000mgであり得る。いくつかの側面では、固体経口投与形は1日1回、2回、または3回(b.i.d)投与することができる。

## 【0084】

例えば、固体投与形により対象に投与されるニラパリブの治療上有効な量は、約1mg～5mg、5mg～10mg、10mg～20mg、20mg～25mg、25mg～50mg、50mg～75mg、70mg～95mg、90mg～115mg、110mg～135mg、130mg～155mg、150mg～175mg、170～195mg、190mg～215mg、210mg～235mg、230mg～255mg、250mg～275mg、270mg～300mg、290mg～315mg、310mg～335mg、330mg～355mg、350mg～375mg、370mg～400mg、400mg～450mg、450mg～500mg、500mg～550mg、550mg～600mg、600mg～650mg、650mg～700mg、700mg～750mg、750mg～800mg、800mg～850mg、850mg～900mg、900mg～950mg、または950mg～1000mgであり得る。

10

20

30

40

50

、190mg～215mg、210mg～235mg、230mg～255mg、250mg～275mg、270mg～300mg、290mg～315mg、310mg～335mg、330mg～355mg、350mg～375mg、370mg～400mg、400mg～450mg、450mg～500mg、500mg～550mg、550mg～600mg、600mg～650mg、650mg～700mg、700mg～750mg、750mg～800mg、800mg～850mg、850mg～900mg、900mg～950mg、または950mg～1000mgであり得る。例えは、固体投与形により対象に投与されるトシリ酸ニラパリブー水和物の治療上有効な量は、約1mg～5mg、5mg～10mg、10mg～20mg、20mg～25mg、25mg～50mg、50mg～75mg、70mg～95mg、90mg～115mg、110mg～135mg、130mg～155mg、150mg～175mg、170～195mg、190mg～215mg、210mg～235mg、230mg～255mg、250mg～275mg、270mg～300mg、290mg～315mg、310mg～335mg、330mg～355mg、350mg～375mg、370mg～400mg、400mg～450mg、450mg～500mg、500mg～550mg、550mg～600mg、600mg～650mg、650mg～700mg、700mg～750mg、750mg～800mg、800mg～850mg、850mg～900mg、900mg～950mg、または950mg～1000mgであり得る。いくつかの実施形態では、ニラパリブはトシリ酸ニラパリブー水和物であり、結晶形Iであり、形態IIおよび形態IIIを実質的に含まない。別の実施形態は、トシリ酸ニラパリブー水和物の結晶形Iが図1に実質的に示されるX線粉末回折パターンを有する組成物を提供する。いくつかの側面では、固体経口投与形は1日1回、2回、または3回(b.i.d)投与することができる。  
10  
20  
20

#### 【0085】

例えは、固体投与形により対象に投与されるニラパリブの治療上有効な量は、約1mg～5mg、5mg～10mg、10mg～20mg、20mg～25mg、25mg～50mg、50mg～75mg、70mg～95mg、90mg～115mg、110mg～135mg、130mg～155mg、150mg～175mg、170～195mg、190mg～215mg、210mg～235mg、230mg～255mg、250mg～275mg、270mg～300mg、290mg～315mg、310mg～335mg、330mg～355mg、350mg～375mg、370mg～400mg、400mg～450mg、450mg～500mg、500mg～550mg、550mg～600mg、600mg～650mg、650mg～700mg、700mg～750mg、750mg～800mg、800mg～850mg、850mg～900mg、900mg～950mg、または950mg～1000mgであり得る。例えは、固体投与形により対象に投与されるトシリ酸ニラパリブー水和物の治療上有効な量は、約1mg～5mg、5mg～10mg、10mg～20mg、20mg～25mg、35mg～50mg、50mg～75mg、70mg～95mg、90mg～115mg、110mg～135mg、130mg～155mg、150mg～175mg、170～195mg、190mg～215mg、210mg～235mg、230mg～255mg、250mg～275mg、270mg～300mg、290mg～315mg、310mg～335mg、330mg～355mg、350mg～375mg、370mg～400mg、400mg～450mg、450mg～500mg、500mg～550mg、550mg～600mg、600mg～650mg、650mg～700mg、700mg～750mg、750mg～800mg、800mg～850mg、850mg～900mg、900mg～950mg、または950mg～1000mgであり得る。いくつかの実施形態では、ニラパリブはトシリ酸ニラパリブー水和物であり、結晶形Iであり、形態IIおよび形態IIIを実質的に含まない。別の実施形態は、トシリ酸ニラパリブー水和物の結晶形Iが図1に実質的に示されるX線粉末回折パターンを有する組成物を提供する。いくつかの実施形態では、トシリ酸ニラパリブー水和物固体投与形により対象に投与さ  
30  
40  
50

れる治療上有効な量は、約 79.7 mg である。いくつかの実施形態では、固体投与形により対象に投与されるトシリ酸ニラパリブー水和物の治療上有効な量は、約 159.4 mg である。いくつかの実施形態では、固体投与形により対象に投与されるトシリ酸ニラパリブー水和物の治療上有効な量は、約 159.4 mg であり、ここで、ニラパリブはトシリ酸ニラパリブー水和物であり、結晶形 I であり、形態 I I および形態 I I I を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、固体投与形により対象に投与されるトシリ酸ニラパリブー水和物の治療上有効な量は、約 318.8 mg である。いくつかの実施形態では、固体投与形により対象に投与されるトシリ酸ニラパリブー水和物の治療上有効な量は、約 478.2 mg である。いくつかの側面では、固体経口投与形は 1 日 1 回、2 回、または 3 回 (b. i. d.) 投与することができる。

10

## 【0086】

企図される本発明の組成物は、投与後、約 30 分～約 8 時間の間隔で、所望により、例えば、1 日 1 回、1 日 2 回、1 日 3 回などの投与を可能とするニラパリブの治療上有効な量を提供する。

## 【0087】

いくつかの実施形態では、有効医薬成分（例えば、トシリ酸ニラパリブー水和物は結晶形 I であり、形態 I I および形態 I I I を実質的に含まない）と非有効医薬成分（例えば、ラクトースー水和物）の重量比は、それぞれ約 1 : 10～約 10 : 1、例えば、約 1 : 2、約 1 : 3、約 1 : 4、約 1 : 5、約 1 : 6、約 1 : 7、約 1 : 8、約 1 : 9、約 1 : 10、約 10 : 1、約 9 : 1、約 8 : 1、約 7 : 1、約 6 : 1、約 5 : 1、約 4 : 1、約 3 : 1、または約 2 : 1 である。いくつかの実施形態では、有効医薬成分（例えば、トシリ酸ニラパリブー水和物は結晶形 I であり、形態 I I および形態 I I I を実質的に含まない）と非有効医薬成分（例えば、ステアリン酸マグネシウム）の重量比は、それぞれ約 1 : 1～約 100 : 1、例えば、約 10 : 1、約 20 : 1、約 30 : 1、約 40 : 1、約 50 : 1、約 60 : 1、約 70 : 1、約 80 : 1、または約 90 : 1 である。いくつかの実施形態では、非有効医薬成分（例えば、ラクトースー水和物またはステアリン酸マグネシウム）と有効医薬成分（例えば、トシリ酸ニラパリブー水和物は結晶形 I であり、形態 I I および形態 I I I を実質的に含まない）の重量比は、約 3 : 2～約 11 : 1、約 3 : 1～約 7 : 1、約 1 : 1～約 5 : 1、約 9 : 2～約 11 : 2、約 4 : 2～約 6 : 2、約 5 : 1、または約 2.5 : 1 である。いくつかの実施形態では、有効医薬成分（例えば、トシリ酸ニラパリブー水和物は結晶形 I であり、形態 I I および形態 I I I を実質的に含まない）と非有効医薬成分（例えば、ラクトースー水和物またはステアリン酸マグネシウム）の重量比は、約 1 : 1.6 である。いくつかの実施形態では、有効医薬成分（例えば、トシリ酸ニラパリブー水和物は結晶形 I であり、形態 I I および形態 I I I を実質的に含まない）と非有効医薬成分（例えば、ラクトースー水和物またはステアリン酸マグネシウム）の重量比は、約 1 : 2 である。いくつかの実施形態では、トシリ酸ニラパリブー水和物とラクトースー水和物の重量比は、約 38 : 61、例えば、38.32 : 61.18 である。いくつかの実施形態では、トシリ酸ニラパリブー水和物とステアリン酸マグネシウムの重量比は、約 77 : 1、例えば、76.64 : 1 である。

20

30

30

## 【0088】

いくつかの実施形態では、第 1 の非有効医薬成分と第 2 の非有効医薬成分の重量比は、それぞれ約 5 : 1～約 200 : 1、例えば、約 5 : 1、約 10 : 1、約 20 : 1、約 40 : 1、約 50 : 1、約 75 : 1、約 100 : 1、約 110 : 1、約 120 : 1、約 130 : 1、約 140 : 1、約 150 : 1、約 160 : 1、約 170 : 1、約 180 : 1、約 190 : 1、または約 200 : 1 である。いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物とステアリン酸マグネシウムの重量比は、約 120 : 1～約 125 : 1 である。いくつかの実施形態では、ラクトースー水和物とステアリン酸マグネシウムの重量比は、約 122.36 : 1 である。

40

## 【0089】

治療に好適な適応症

50

癌、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、上皮性卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌、子宮内膜癌、前立腺癌、精巣癌、膀胱癌、食道癌、頭頸部癌、胃癌、膀胱癌、肺癌（例えば、腺癌、NSCLC および SCLC）、骨癌（例えば、骨肉腫）、結腸癌、直腸癌、甲状腺癌、脳および中枢神経系癌、膠芽腫、神經芽腫、神經内分泌癌、ラブドード癌、角化棘細胞腫、類表皮癌、精上皮腫、黒色腫、肉腫（例えば、脂肪肉腫）、膀胱癌、肝臓癌（例えば、肝細胞癌）、腎臓癌（例えば、腎細胞癌）、骨髄障害（例えば、AML、CML、骨髄異形成症候群および前骨髄球性白血病）、およびリンパ障害（例えば、白血病、多発性骨髄腫、マントル細胞リンパ腫、ALL、CLL、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、有毛細胞リンパ腫）を有する対象はいずれも本明細書に記載の化合物および方法で治療可能である。

10

#### 【0090】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は、卵巣癌を有する対象を治療する。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、上皮性卵巣癌を有する対象を治療する。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、卵管癌を有する対象を治療する。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、原発性腹膜癌を有する対象を治療する。

20

#### 【0091】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は、再発性卵巣癌を有する対象を治療する。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、再発性上皮性卵巣癌を有する対象を治療する。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、再発性卵管癌を有する対象を治療する。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、再発性原発性腹膜癌を有する対象を治療する。

30

#### 【0092】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は、白金に基づく化学療法などの化学療法に対する完全奏効または部分奏効の後に再発性卵巣癌を有する対象を治療する。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、白金に基づく化学療法などの化学療法に対する完全奏効または部分奏効の後に再発性上皮性卵巣癌を有する対象を治療する。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、白金に基づく化学療法などの化学療法に対する完全奏効または部分奏効の後に再発性卵管癌を有する対象を治療する。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、白金に基づく化学療法などの化学療法に対する完全奏効または部分奏効の後に再発性原発性腹膜癌を有する対象を治療する。

40

#### 【0093】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は、白金に基づく化学療法に対する完全奏効または部分奏効の後に再発性卵巣癌、再発性上皮性卵巣癌、再発性卵管癌および/または再発性原発性腹膜癌を有する対象を治療し、ここで、対象は、最近の白金を含む投与計画の後、8週間以内に治療を始める。例えば、対象は、最近の白金を含む投与計画の約7週間後にニラパリブによる治療を始めることができる。例えば、対象は、最近の白金を含む投与計画の約6週間後にニラパリブによる治療を始めることができる。例えば、対象は、最近の白金を含む投与計画の約6週間後にニラパリブによる治療を始めることができる。例えば、対象は、最近の白金を含む投与計画の約5週間後にニラパリブによる治療を始めることができる。例えば、対象は、最近の白金を含む投与計画の約5週間後にニラパリブによる治療を始めることができる。例えば、対象は、最近の白金を含む投与計画の約4週間後にニラパリブによる治療を始めることができる。例えば、対象は、最近の白金を含む投与計画の約3週間後にニラパリブによる治療を始めることができる。例えば、対象は、最近の白金を含む投与計画の約2週間後にニラパリブによる治療を始めることができる。例えば、対象は、最近の白金を含む投与計画の約1週間後にニラパリブによる治療を始めることができる。

50

#### 【0094】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は、前立腺癌を有する対象を治療する。

#### 【0095】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は、小児癌を有する対象を治療する。例示的小児癌としては、限定されるものではないが、副腎皮質癌、星状細胞腫、非定型奇形腫様横紋筋様腫瘍、脳腫瘍、軟骨芽細胞腫、脈絡膜叢腫瘍、頭蓋咽頭腫、類腱腫、胚芽異形成性

神経上皮腫瘍( D N T )、脳室上衣細胞腫、線維肉腫、脳の生殖細胞腫瘍、多形性膠芽腫、びまん性橋神経膠腫、低悪性度神経膠腫、脳神経膠腫症、肝芽細胞腫、組織球増殖症、腎臓腫瘍、急性リンパ芽球性白血病( A L L )、急性骨髓性白血病( A M L )、慢性骨髓性白血病( C M L )、脂肪肉腫、肝臓癌、バーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、悪性線維性組織球腫、黒色腫、骨髓異形成症候群、腎芽細胞腫、神経芽腫、神経線維肉腫、骨肉腫、毛様細胞性星状細胞腫、網膜芽細胞腫、腎臓横紋筋様腫瘍、横紋筋肉腫、ユーリング肉腫、軟組織肉腫、滑膜肉腫、脊髄腫瘍およびウィルムス腫瘍が含まれる。

#### 【 0 0 9 6 】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は、1日1回、1日2回、または1日3回、10 mg、5 mg、10 mg、20 mg、25 mg、35 mg、50 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg~275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475 mg、500 mg、550 mg、600 mg、650 mg、700 mg、750 mg、800 mg、850 mg、900 mg、950 mg、または1000 mgのニラパリブの用量で癌を有する対象を治療する。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、1日1回、1日2回、または1日3回、150 mg~175 mg、170 mg~195 mg、190 mg~215 mg、210 mg~235 mg、230 mg~255 mg、250 mg~275 mg、270~295 mg、290 mg~315 mg、310 mg~335 mg、330 mg~355 mg、350 mg~375 mg、または370 mg~400 mgのニラパリブの用量で癌を有する対象を治療する。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、1日1回、1日2回、または1日3回、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、17.5 mg、20 mg、22.5 mg、25 mg、27.5 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、または100 mgのニラパリブの用量で癌を有する対象を治療する。

#### 【 0 0 9 7 】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は、1日1回、1日2回、または1日3回、約1 mg~5 mg、5 mg~10 mg、10 mg~20 mg、20 mg~25 mg、35 mg~50 mg、50 mg~75 mg、70 mg~95 mg、90 mg~115 mg、110 mg~135 mg、130 mg~155 mg、150 mg~175 mg、170~195 mg、190 mg~215 mg、210 mg~235 mg、230 mg~255 mg、250 mg~275 mg、270 mg~300 mg、290 mg~315 mg、310 mg~335 mg、330 mg~355 mg、350 mg~375 mg、370 mg~400 mg、400 mg~450 mg、450 mg~500 mg、500 mg~550 mg、550 mg~600 mg、600 mg~650 mg、650 mg~700 mg、700 mg~750 mg、750 mg~800 mg、800 mg~850 mg、850 mg~900 mg、900 mg~950 mg、または950 mg~1000 mgのニラパリブの用量で癌を有する対象を治療する。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、1日1回、1日2回、または1日3回、約5 mg~7.5 mg、7 mg~9.5 mg、9 mg~11.5 mg、11 mg~13.5 mg、13 mg~15.5 mg、15 mg~17.5 mg、17~19.5 mg、19 mg~21.5 mg、21 mg~23.5 mg、23 mg~25.5 mg、25 mg~27.5 mg、27 mg~30 mg、30 mg~35 mg、35 mg~40 mg、40 mg~45 mg、45 mg~50 mg、50 mg~55 mg、55 mg~60 mg、60~65 mg、65 mg~70 mg、70 mg~75 mg、75 mg~80 mg、80 mg~85 mg、85 mg~90 mg、90 mg~95 mg、または95 mg~100 mgのニラパリブの用量で癌を有する対象を治療する。

#### 【 0 0 9 8 】

##### 組成物の投与

単剤療法としての本明細書に記載のニラパリブカプセル製剤の推奨用量は、1日1回経

10

20

30

40

50

口摂取される 100 mg 3 カプセルであり、総一日用量 300 mg に相当する。患者は、毎日およそ同じ時刻にその用量を摂取することが奨励され得る。恶心を管理するためには、就寝時の投与が可能性のある方法であり得る。

#### 【0099】

本明細書に記載されるように、1 ~ 1000 mg 用量のニラパリブを対象の治療のために投与することができ、本明細書に記載の方法および組成物は、最大 1 mg、5 mg、10 mg、20 mg、25 mg、35 mg、50 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg ~ 275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475 mg、500 mg、550 mg、600 mg、650 mg、700 mg、750 mg、800 mg、850 mg、900 mg、950 mg、または 1000 mg の用量の 1 日 1 回、1 日 2 回、または 1 日 3 回投与を含んでなり得る。いくつかの実施形態では、ニラパリブの用量は、1 日 1 回、1 日 2 回、または 1 日 3 回、1 mg ~ 5 mg、5 mg ~ 10 mg、10 mg ~ 20 mg、20 mg ~ 25 mg、35 mg ~ 50 mg、50 mg ~ 75 mg、70 mg ~ 95 mg、90 mg ~ 115 mg、110 mg ~ 135 mg、130 mg ~ 155 mg、150 mg ~ 175 mg、170 ~ 195 mg、190 mg ~ 215 mg、210 mg ~ 235 mg、230 mg ~ 255 mg、250 mg ~ 275 mg、270 mg ~ 300 mg、290 mg ~ 315 mg、310 mg ~ 335 mg、330 mg ~ 355 mg、350 mg ~ 375 mg、370 mg ~ 400 mg、400 mg ~ 450 mg、450 mg ~ 500 mg、500 mg ~ 550 mg、550 mg ~ 600 mg、600 mg ~ 650 mg、650 mg ~ 700 mg、700 mg ~ 750 mg、750 mg ~ 800 mg、800 mg ~ 850 mg、850 mg ~ 900 mg、900 mg ~ 950 mg、または 950 mg ~ 1000 mg である。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、1 日 1 回、1 日 2 回、または 1 日 3 回、1 mg、5 mg、10 mg、20 mg、25 mg、35 mg、50 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg ~ 275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475 mg、500 mg、550 mg、600 mg、650 mg、700 mg、750 mg、800 mg、850 mg、900 mg、950 mg、または 1000 mg のニラパリブの用量で癌を有する対象を治療する。

#### 【0100】

いくつかの実施形態では、ニラパリブの総一日用量、例えば、1 mg ~ 1000 mg、または 50 ~ 300 mg が投与される。いくつかの実施形態では、ニラパリブの一日用量は、トシリ酸ニラパリブー水和物であり、結晶形 I であり、形態 II および形態 III を実質的に含まない。別の実施形態は、トシリ酸ニラパリブー水和物の結晶形 I が図 1 に実質的に示される X 線粉末回折パターンを有する一日用量を提供する。いくつかの実施形態では、投与されるニラパリブの総一日用量は、1 日当たり 100 mg を超える。いくつかの実施形態では、投与されるニラパリブの総一日用量は、1 日当たり 200 mg を超える。いくつかの実施形態では、投与されるニラパリブの総一日用量は、1 日 300 mg を超える。いくつかの実施形態では、投与されるニラパリブの総一日用量は、1 日当たり 400 mg を超える。いくつかの実施形態では、投与されるニラパリブの総一日用量は、1 日当たり 500 mg を超える。

#### 【0101】

いくつかの実施形態では、投与されるニラパリブの総一日用量は、1 日当たり 500 mg を超えない。いくつかの実施形態では、ニラパリブの一日用量は、トシリ酸ニラパリブー水和物であり、結晶形 I であり、形態 II および形態 III を実質的に含まない。別の実施形態は、トシリ酸ニラパリブー水和物の結晶形 I が図 1 に実質的に示される X 線粉末回折パターンを有する一日用量を提供する。いくつかの実施形態では、投与されるニラパリブの総一日用量は、1 日当たり 300 mg を超えない。いくつかの実施形態では、投与されるニラパリブの総一日用量は、1 日当たり 100 mg を超えない。いくつかの実施形

10

20

30

40

50

態では、投与されるニラパリブの総一日用量は、1日当たり50mgを超えない。いくつかの実施形態では、ニラパリブの総一日用量は、約1mg～5mg、5mg～10mg、10mg～20mg、20mg～25mg、35mg～50mg、50mg～75mg、70mg～95mg、90mg～115mg、110mg～135mg、130mg～155mg、150mg～175mg、170～195mg、190mg～215mg、210mg～235mg、230mg～255mg、250mg～275mg、270mg～300mg、290mg～315mg、310mg～335mg、330mg～355mg、350mg～375mg、370mg～400mg、400mg～450mg、450mg～500mg、500mg～550mg、550mg～600mg、600mg～650mg、650mg～700mg、700mg～750mg、750mg～800mg、800mg～850mg、850mg～900mg、900mg～950mg、または950mg～1000mgである。ニラパリブの総一日用量は、約1mg、5mg、10mg、20mg、25mg、35mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg～275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、または1000mgである。いくつかの実施形態では、ニラパリブの一日用量は、トシリ酸ニラパリブー水和物であり、結晶形Iであり、形態IIおよび形態IIIを実質的に含まない。別の実施形態は、トシリ酸ニラパリブー水和物の結晶形Iが図1に実質的に示されるX線粉末回折パターンを有する一日用量を提供する。

#### 【0102】

形態IIおよび形態IIIを実質的に含まない結晶形Iとしてのトシリ酸ニラパリブー水和物の治療上有効な用量は、1日当たり約1mg、5mg、10mg、20mg、25mg、35mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg～275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、または1000mgである。いくつかの実施形態では、毎日投与されるニラパリブの量は、1日当たり約1mg～5mg、5mg～10mg、10mg～20mg、20mg～25mg、35mg～50mg、50mg～75mg、70mg～95mg、90mg～115mg、110mg～135mg、130mg～155mg、150mg～175mg、170～195mg、190mg～215mg、210mg～235mg、230mg～255mg、250mg～275mg、270mg～300mg、290mg～315mg、310mg～335mg、330mg～355mg、350mg～375mg、370mg～400mg、400mg～450mg、450mg～500mg、500mg～550mg、550mg～600mg、600mg～650mg、650mg～700mg、700mg～750mg、750mg～800mg、800mg～850mg、850mg～900mg、900mg～950mg、または950mg～1000mgである。

#### 【0103】

いくつかの実施形態では、形態IIおよび形態IIIを実質的に含まない結晶形Iとしてのトシリ酸ニラパリブー水和物の量は、1日1回投与され、1mg～5mg、5mg～10mg、10mg～20mg、20mg～25mg、35mg～50mg、50mg～75mg、70mg～95mg、90mg～115mg、110mg～135mg、130mg～155mg、150mg～175mg、170～195mg、190mg～215mg、210mg～235mg、230mg～255mg、250mg～275mg、270mg～300mg、290mg～315mg、310mg～335mg、330mg～355mg、350mg～375mg、370mg～400mg、400mg～450mg、450mg～500mg、500mg～550mg、550mg～600mg、600mg～650mg、650mg～700mg、700mg～750mg、750mg～800mg、800mg～850mg、850mg～900mg、900mg～950mg、または950mg～1000mgである。

600 mg ~ 650 mg、650 mg ~ 700 mg、700 mg ~ 750 mg、750 mg ~ 800 mg、800 mg ~ 850 mg、850 mg ~ 900 mg、900 mg ~ 950 mg、または950 mg ~ 1000 mgである。いくつかの実施形態では、1日1回投与されるニラパリブ(naraparib)の量は、1 mg、5 mg、10 mg、20 mg、25 mg、35 mg、50 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg ~ 275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475 mg、500 mg、550 mg、600 mg、650 mg、700 mg、750 mg、800 mg、850 mg、900 mg、950 mg、または1000 mgである。

## 【0104】

10

いくつかの実施形態では、形態IIおよび形態IIIを実質的に含まない結晶形Iとしてのトシリ酸ニラパリブー水和物の量は、1日2回投与され、1 mg ~ 5 mg、5 mg ~ 10 mg、10 mg ~ 20 mg、20 mg ~ 25 mg、35 mg ~ 50 mg、50 mg ~ 75 mg、70 mg ~ 95 mg、90 mg ~ 115 mg、110 mg ~ 135 mg、130 mg ~ 155 mg、150 mg ~ 175 mg、170 ~ 195 mg、190 mg ~ 215 mg、210 mg ~ 235 mg、230 mg ~ 255 mg、250 mg ~ 275 mg、270 mg ~ 300 mg、290 mg ~ 315 mg、310 mg ~ 335 mg、330 mg ~ 355 mg、350 mg ~ 375 mg、370 mg ~ 400 mg、400 mg ~ 450 mg、450 mg ~ 500 mg、500 mg ~ 550 mg、550 mg ~ 600 mg、600 mg ~ 650 mg、650 mg ~ 700 mg、700 mg ~ 750 mg、750 mg ~ 800 mg、800 mg ~ 850 mg、850 mg ~ 900 mg、900 mg ~ 950 mg、または950 mg ~ 1000 mgである。いくつかの実施形態では、1日2回投与されるニラパリブの量は、1 mg、5 mg、10 mg、20 mg、25 mg、35 mg、50 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg ~ 275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475 mg、500 mg、550 mg、600 mg、650 mg、700 mg、750 mg、800 mg、850 mg、900 mg、950 mg、または1000 mgである。

20

## 【0105】

30

いくつかの実施形態では、形態IIおよび形態IIIを実質的に含まない結晶形Iとしてのトシリ酸ニラパリブー水和物の量は、1日3回投与され、1 mg ~ 5 mg、5 mg ~ 10 mg、10 mg ~ 20 mg、20 mg ~ 25 mg、35 mg ~ 50 mg、50 mg ~ 75 mg、70 mg ~ 95 mg、90 mg ~ 115 mg、110 mg ~ 135 mg、130 mg ~ 155 mg、150 mg ~ 175 mg、170 ~ 195 mg、190 mg ~ 215 mg、210 mg ~ 235 mg、230 mg ~ 255 mg、250 mg ~ 275 mg、270 mg ~ 300 mg、290 mg ~ 315 mg、310 mg ~ 335 mg、330 mg ~ 355 mg、350 mg ~ 375 mg、370 mg ~ 400 mg、400 mg ~ 450 mg、450 mg ~ 500 mg、500 mg ~ 550 mg、550 mg ~ 600 mg、600 mg ~ 650 mg、650 mg ~ 700 mg、700 mg ~ 750 mg、750 mg ~ 800 mg、800 mg ~ 850 mg、850 mg ~ 900 mg、900 mg ~ 950 mg、または950 mg ~ 1000 mgである。いくつかの実施形態では、1日3回投与されるニラパリブの量は、1 mg、5 mg、10 mg、20 mg、25 mg、35 mg、50 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg ~ 275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475 mg、500 mg、550 mg、600 mg、650 mg、700 mg、750 mg、800 mg、850 mg、900 mg、950 mg、または1000 mgである。

40

## 【0106】

50

いくつかの実施形態では、形態IIおよび形態IIIを実質的に含まない結晶形Iとしてのトシリ酸ニラパリブー水和物は、限定されるものではないが、約1 mg、5 mg、1

0.0 mg、10.5 mg、11.0 mg、11.5 mg、12.0 mg、12.5 mg、13.0 mg、13.5 mg、14.0 mg、14.5 mg、15.0 mg、15.5 mg、16 mg、16.5 mg、17 mg、17.5 mg、18 mg、18.5 mg、19 mg、19.5 mg、20 mg、20.5 mg、21 mg、21.5 mg、22 mg、22.5 mg、23 mg、23.5 mg、24 mg、24.5 mg、25 mg、25.5 mg、26 mg、26.5 mg、27 mg、27.5 mg、28 mg、28.5 mg、29 mg、29.5 mg、30 mg、30.5 mg、31 mg、31.5 mg、32 mg、32.5 mg、33 mg、33.5 mg、34 mg、34.5 mg、35 mg、35.5 mg、36 mg、36.5 mg、37 mg、37.5 mg、38 mg、38.5 mg、39 mg、39.5 mg、40 mg、40.5 mg、41 mg、41.5 mg、42 mg、42.5 mg、43 mg、43.5 mg、44 mg、44.5 mg、45 mg、45.5 mg、46 mg、46.5 mg、47 mg、47.5 mg、48 mg、48.5 mg、49 mg、49.5 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、105 mg、110 mg、115 mg、120 mg、120.5 mg、121 mg、121.5 mg、122 mg、122.5 mg、123 mg、123.5 mg、124 mg、124.5 mg、125 mg、125.5 mg、126 mg、126.5 mg、127 mg、127.5 mg、128 mg、128.5 mg、129 mg、129.5 mg、130 mg、135 mg、140 mg、145 mg、150 mg、155 mg、160 mg、165 mg、170 mg、175 mg、180 mg、185 mg、190 mg、195 mg、200 mg、225 mg、250 mg ~ 275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475 mg、500 mg、550 mg、600 mg、650 mg、700 mg、750 mg、800 mg、850 mg、900 mg、950 mg、または1000 mgを含む、約1 mg ~ 約1000 mgの用量で存在する。  
 10  
 20  
 30

#### 【0107】

いくつかの実施形態では、形態IIおよび形態IIIを実質的に含まない結晶形Iとしてのトシリ酸ニラパリブー水和物は、約1 mg ~ 5 mg、5 mg ~ 10 mg、10 mg ~ 20 mg、20 mg ~ 25 mg、25 mg ~ 100 mg、35 mg ~ 140 mg、70 mg ~ 140 mg、80 mg ~ 135 mg、10 mg ~ 25 mg、25 mg ~ 50 mg、50 mg ~ 100 mg、100 mg ~ 150 mg、150 mg ~ 200 mg、10 mg ~ 35 mg、35 mg ~ 70 mg、70 mg ~ 105 mg、105 mg ~ 140 mg、140 mg ~ 175 mg、または175 mg ~ 200 mg、35 mg ~ 50 mg、50 mg ~ 75 mg、70 mg ~ 95 mg、90 mg ~ 115 mg、110 mg ~ 135 mg、130 mg ~ 155 mg、150 mg ~ 175 mg、170 ~ 195 mg、190 mg ~ 215 mg、210 mg ~ 235 mg、230 mg ~ 255 mg、250 mg ~ 275 mg、270 mg ~ 300 mg、290 mg ~ 315 mg、310 mg ~ 335 mg、330 mg ~ 355 mg、350 mg ~ 375 mg、370 mg ~ 400 mg、400 mg ~ 450 mg、450 mg ~ 500 mg、500 mg ~ 550 mg、550 mg ~ 600 mg、600 mg ~ 650 mg、650 mg ~ 700 mg、700 mg ~ 750 mg、750 mg ~ 800 mg、800 mg ~ 850 mg、850 mg ~ 900 mg、900 mg ~ 950 mg、または950 mg ~ 1000 mgの用量で存在する。  
 30  
 40

#### 【0108】

##### 投与頻度

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物は、それを必要とする個体に1回投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物は、それを必要とする個体に2回以上投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物の1回目の投与の後に本明細書に開示される組成物の2回目の投与を行う。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物の1回目の投与の後に本明細書に開示される組成物の2回目および3回目の投与を行う。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物の1回目の投与の後に本明細書に開示される組成物の2回目、3回目、および4

回目の投与を行う。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物の1回目の投与の後に本明細書に開示される組成物の2回目、3回目、4回目、および5回目の投与を行う。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物の1回目の投与の後に休薬が設けられる。

#### 【0109】

組成物がそれを必要とする個体に投与される回数は、医療専門家の判断、障害、障害の重篤度、および製剤に対する個々の応答によって異なる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物は、それを必要とする軽度の急性病態を有する個体に1回投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物は、それを必要とする中等度または重度の急性病態を有する個体に1回投与される。医師の判断時に患者の病態が改善していない場合には、患者の疾患または病態の症状を改善またはそうでなければ制御もしくは制限するために、ニラパリブの投与は慢性的に、すなわち、患者の生涯を含む長期にわたって行われてよい。

10

#### 【0110】

いくつかの実施形態では、ニラパリブ組成物は、長期間、所定の時間間隔で投与される。いくつかの実施形態では、ニラパリブ組成物は、毎日1回投与される。いくつかの実施形態では、ニラパリブ組成物は1日おきに投与される。いくつかの実施形態では、ニラパリブ組成物は、1週間、2週間、1か月、2か月、3か月、6か月(6 months)、1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年、11年、または12～15年にわたって投与される。

20

#### 【0111】

いくつかの実施形態では、ニラパリブ組成物は、用量毎のニラパリブ濃度の変動が50%未満、40%未満、30%未満、20%未満、10%未満、または5%未満である用量で投与される。

#### 【0112】

医師の判断時に患者の病態が改善していない場合には、ニラパリブの投与は継続的に行われてもよいし、あるいは、投与される薬物の用量を一時的に減らすか、またはある期間一時的に停止(すなわち、「休薬」)してもよい。休薬の長さは、単に例であるが、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、12日、15日、20日、28日、35日、50日、70日、100日、120日、150日、180日、200日、250日、280日、300日、320日、350日、および365日を含む2日～1年の間で様々であり得る。休薬中の1回目または2回目の用量減は、単に例であるが、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、および100%を含む10%～100%であり得る。例えば、休薬中の1回目または2回目の用量減は、5mg～1mg、10mg～5mg、20mg～10mg、25mg～10mg、50mg～25mg、75mg～50mg、75mg～25mg、100mg～50mg、150mg～75mg、100mg～25mg、200mg～100mg、200～50mg、250mg～100mg、300mg～50mg、300mg～100mg、300mg～200mg、400mg～50mg、400mg～100mg、400mg～200mg、500mg～50mg、500mg～100mg、500mg～250mg、1000mg～50mg、1000mg～100mg、または1000mg～500mg、550mg～600mg、600mg～650mg、650mg～700mg、700mg～750mg、750mg～800mg、800mg～850mg、850mg～900mg、900mg～950mg、または950mg～1000mgの用量減であり得る。例えば、休薬中の1回目または2回目の用量減は、1mg、5mg、10mg、20mg、25mg、35mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg～275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg

30

40

50

、950mg、または1000mgの用量減であり得る。

【0113】

患者の病態の改善がひとたび起これば、必要であれば、維持ニラパリブ用量が投与される。次に、場合により、用量または投与頻度投与、または両方が、症状の関数として、疾患、障害または病態の改善が保持されるレベルに引き下げられる。特定の実施形態では、患者は、症状の再発時に長期的な間欠的処置を必要とする。

【実施例】

【0114】

以下の実施例は本発明のいくつかの実施形態および側面を説明する。種々の改変、付加、および置換などが本発明の趣旨または範囲を変更することなく実施可能であること、ならびにこのような改変および変形は以下の特許請求の範囲に定義される発明とともに包含されることは、関連分野の熟練者に自明であろう。本明細書に開示される発明は、何ら限定するものと解釈されるべきでない以下の実施例によってさらに説明する。

【0115】

実験技術

X線粉末回折(XRPD)

Rigaku Smart-Lab X線回折システムは、X線ビーム線源を用いて反射 Bragg-Brentanoジオメトリーとして構成した。X線源は、Cu Long Fine Focus管であり、これを40kVおよび44mAで作動した。この線源は、高角度の細い線から低角度の広い方形に変化するサンプルの入射ビーム特性を提供する。最大ビームサイズが線に沿うものも線に垂直であるものも10mm未満となることを保証するためにX線線源にビームコンディショニングスリットを使用する。The Bragg-Brentanoジオメトリーは、受動分散およびサンプル自体が光学系のフォーカシング部品として働く受容スリットによって制御されるパラフォーカシングジオメトリーである。Bragg-Brentanoジオメトリーの固有分解能は、使用する回折装置の半径および受容スリットの幅によって部分的に支配される。一般に、Rigaku Smart-Labは、0.1°2以下 のピーク幅を与えるように操作される。X線ビームの軸方向の発散は、入射ビーム経路および回折ビーム経路の両方において5.0°のソーラスリットによって制御される。

【0116】

粉体サンプルは、低バックグラウンドSiホルダーにて、サンプル表面を平坦に維持し、サンプルホルダーの参照表面と水平にするように軽い指圧を用いて調製する。各サンプルは、0.02°2の有効ステップサイズで6°2/分の連続走査を用いて2~40°2まで分析した。特に断りのない限り、XPRD研究は、室温および室内湿度で行った。

【0117】

示差走査熱量測定(DSC)

DSC分析は、TA Instruments Q2000機を用いて行った。機器の温度較正はインジウムを用いて行った。DSCセルは、各分析中、約50mL/分の窒素ページ下で維持した。サンプルを標準的な圧着アルミニウムパンに置き、10/分の速度で25から350まで加熱した。

【0118】

動的蒸気吸着(DVS)分析

DVS分析は、TA Instruments Q5000 Dynamic Vapor Sorption分析装置を用いて行った。機器は、標準重量および臭化ナトリウム標準を用い、湿度に対して較正した。サンプルは、25にて、5~95%RH(吸着サイクル)および95~5%RH(脱着サイクル)の10%相対湿度(RH)ステップで最大平衡化時間60分として分析した。

【0119】

実施例1:水分活性試験

10

20

30

40

50

スラリー試験は、一定範囲の水分活性をもたらすように設計された試験を、水およびジメチルスルホキシドを含有する溶媒混合物中で行った（表1）。無水物は0.11以下の水分活性で好ましい結晶形であると思われ、一水和物は0.22以上の水分活性で好ましい結晶形であると思われる。パターンの多くで見られた非晶質ハロは、溶媒によるものである。サンプルは、水和物の無水物への変換などの変化などの乾燥からの変化を避けるために湿らせながら分析した。

【0120】

【表1】

表1

溶媒 (DMSO中水%)	水分活性	時間 (日)	XRPD 結果
0	0	2	無水物
9.8	0.11	2	無水物
17.2	0.22	2	水和物
27.6	0.38	2	水和物
43.3	0.60	2	水和物
82.8	0.84	2	水和物
100.0	1.00	2	水和物

10

20

30

40

50

【0121】

実施例2：2-[4-[（3S）-ピペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの形態Iの調製

形態I、形態IIおよび形態IIIの混合物であるトシリ酸2-[4-[（3S）-ピペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドのバッチを水:DMSO/200:1に溶解させ、濃度約0.15Mとする。得られた混合物を溶解が生じるまで加熱し、次いで、一晩約25℃に冷却する。得られた固体を回収し、乾燥させ、X線粉末回折、示差走査熱量測定法、ラマン分光法、赤外線分光法、動的水蒸気吸着、またはそれらの任意の組合せにより分析し、形態IIまたは形態IIIの存在を判定した。図6は、形態Iおよび形態IIIのX線粉末回折パターンの重畠比較を示す。図9は、形態I、形態IIおよび形態IIIのX線粉末回折パターンの重畠比較を示す。

【0122】

実施例3：2-[4-[（3S）-ピペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの無水結晶形IIIの調製

ニラパリブ4-トルエンスルホン酸一水和物(3.01g)を110mLのトルエンに懸濁させ、得られた混合物を2時間加熱還流し、ディーンスタークトラップ中にトルエン/水を集めた。このトラップ中には少量の水が見られた。スラリーを周囲温度まで冷却し、真空濾過し、固体を風乾した。

【0123】

実施例4：2-[4-[（3S）-ピペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの形態Iの特性評価

X線粉末回折

図1および6は、2-[4-[（3S）-ピペリジン-3-イル]フェニル]-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの形態I-水和物のX線粉末回折パターンを示す。表2は、反射の一覧を示す。

【0124】

【表2】

表2

位置 [° 2Th.]	d-面間隔 [Å]	高さ [cts]	FWHM [° 2Th.]
6. 5879	13. 40619	460. 5	0. 5288
6. 985	12. 64485	477. 57	0. 823
9. 0602	9. 75275	2868. 98	0. 4263
9. 524	9. 27879	78535. 62	0. 1109
11. 7927	7. 49835	1707. 43	0. 1243
12. 355	7. 15828	54936. 48	0. 1168
12. 6092	7. 01457	1188. 76	0. 0993
13. 2213	6. 69113	35563. 92	0. 1254
13. 5062	6. 55063	569. 25	0. 3698
13. 8394	6. 39368	6772. 92	0. 1125
13. 9958	6. 32258	6011. 08	0. 1324
14. 1943	6. 23457	16335. 01	0. 1248
14. 6912	6. 0248	24730. 51	0. 1255
14. 858	5. 95753	27991. 59	0. 1169
15. 0707	5. 87396	18385. 48	0. 1353
15. 3794	5. 75672	2780. 53	0. 1073
15. 5881	5. 68013	3779. 59	0. 1025
16. 3332	5. 42265	9823. 46	0. 1415
16. 617	5. 33067	2329. 47	0. 201
17. 4264	5. 08485	50122. 63	0. 1333
17. 573	5. 04276	8100. 61	0. 3643
17. 8849	4. 95552	2229. 24	0. 1546
18. 427	4. 81093	204163. 1	0. 1721
18. 8482	4. 70436	3012. 17	0. 1544
19. 177	4. 62444	14586. 06	0. 166
19. 4706	4. 55535	8731. 12	0. 1299
19. 9266	4. 45213	21822. 89	0. 1538
20. 2412	4. 38364	6045. 22	0. 1614
21. 0044	4. 22605	63640. 16	0. 1445
21. 5548	4. 11937	10560. 25	0. 1515

10

20

30

40

22. 2131	3. 99876	753. 36	0. 1605
22. 9905	3. 86526	4058. 7	0. 1646
23. 1768	3. 83462	7387. 16	0. 1302
23. 6115	3. 76499	6636. 48	0. 3093
23. 8073	3. 73447	3271. 55	0. 0929
24. 2164	3. 6723	21759. 7	0. 1697
24. 4265	3. 64119	6345. 06	0. 161
24. 9128	3. 5712	103096	0. 1575
25. 5764	3. 48002	47498. 83	0. 1529
26. 0348	3. 41979	99687. 98	0. 1845
26. 9234	3. 3089	32700. 42	0. 1866
27. 4696	3. 24434	21472. 77	0. 1595
27. 9243	3. 19253	1792. 33	0. 1146
28. 3295	3. 14778	1967. 85	0. 8105
28. 6335	3. 11505	13930. 93	0. 1549
29. 1807	3. 05787	12702. 19	0. 1798
29. 6703	3. 00852	6677. 41	0. 4434
29. 9963	2. 97655	16868. 65	0. 1759
30. 3008	2. 94733	6812. 67	0. 1494
30. 508	2. 92779	14421. 1	0. 1956
31. 0316	2. 87957	5755. 4	0. 1828
31. 5213	2. 83594	5497. 13	0. 179
32. 575	2. 74657	498. 46	0. 1586
32. 9187	2. 71867	3851. 61	0. 2345
33. 532	2. 67034	2240. 41	0. 2865
33. 8569	2. 64546	1516. 95	0. 2802
34. 4808	2. 599	1196. 67	0. 1616
35. 0202	2. 5602	3988. 39	0. 2523
35. 4178	2. 53236	2443. 9	0. 1374
35. 5372	2. 52412	2795	0. 2115
36. 1608	2. 48202	5523. 84	0. 2396
37. 3996	2. 4026	5344. 49	0. 2021
37. 7359	2. 38196	1623. 87	0. 2622

10

20

30

40

38. 2141	2. 35324	4115. 75	0. 203
38. 55	2. 33351	1414. 01	0. 1982
38. 8559	2. 31584	6323. 46	0. 1835
30. 508	2. 92779	14421. 1	0. 1956
31. 0316	2. 87957	5755. 4	0. 1828

## 【 0 1 2 5 】

10

## 示差走査熱量測定法 ( D S C )

図 2 は、 2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶性一水和物形 I の例示的示唆走査熱量測定パターンを示す。一水和物の D S C 曲線は、脱水によるものと思われるおよそ 154 での吸熱を示し、その後、融解によるものと思われるおよそ 231 での吸熱を示す。

## 【 0 1 2 6 】

## 動的蒸気吸着 ( D V S ) 分析

図 5 は、 2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I の例示的動的水蒸気吸着パターンを示す。この一水和物の D V S 曲線は、一水和物が吸湿性でないことを示す。試験後、これらのサンプルを X R P D により分析した。一水和物は不变であった。

20

## 【 0 1 2 7 】

実施例 5 : 2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの無水形 I I I の特性評価

## X 線粉末回折

図 6 および 7 は、 2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶性無水物形 I I I の X 線粉末回折パターンを示す。表 3 は、反射の一覧を示す。

## 【 0 1 2 8 】

【表3】

表3

位置 [° 2Th.]	d-面間隔 [Å]	高さ [cts]	FWHM [° 2Th.]
7. 8499	11. 25339	895. 67	0. 1707
9. 5009	9. 30126	2320. 94	0. 1654
10. 2259	8. 64344	4750. 18	0. 2032
10. 9698	8. 05886	18992. 07	0. 164
11. 2525	7. 85708	10175. 98	0. 1595
11. 7171	7. 54655	3014. 31	0. 1668
12. 1661	7. 26901	1145. 84	0. 2273
12. 9299	6. 84128	6553. 68	0. 1857
13. 5713	6. 51937	14717. 58	0. 1828
14. 1376	6. 25944	13082. 42	0. 2387
15. 78	5. 61146	13659. 23	0. 236
16. 6445	5. 3219	10574. 32	0. 39
16. 8657	5. 25261	9058. 46	0. 3716
17. 4485	5. 07847	51335. 75	0. 2087
17. 814	4. 97508	86267. 17	0. 1798
18. 0524	4. 90991	19854. 59	0. 2729
18. 9679	4. 67494	123782. 4	0. 199
19. 1913	4. 62102	31339. 04	0. 4525
19. 9466	4. 44771	3909. 81	0. 1923
20. 5575	4. 3169	10356. 35	0. 2796
21. 2948	4. 16907	3968. 5	0. 4668
22. 0804	4. 02248	4071. 42	0. 1664
22. 7882	3. 89912	32060. 48	0. 3358
23. 7401	3. 74489	21269. 23	0. 2247
24. 8296	3. 58298	11374. 86	0. 3818
25. 2491	3. 5244	9642. 6	0. 2188
25. 471	3. 49419	12822. 77	0. 2109
25. 9789	3. 42702	898. 11	0. 3533
26. 5278	3. 35734	1135. 46	0. 3302
26. 9336	3. 30767	8691. 48	0. 176

10

20

30

40

27. 3191	3. 26186	4697. 95	0. 304
27. 5324	3. 23707	7412. 05	0. 279
28. 3515	3. 14539	5097. 68	0. 1787
29. 1345	3. 06262	4974. 1	0. 254
29. 6226	3. 01325	685. 05	0. 0679
30. 06	2. 97039	3581. 07	0. 1928
30. 6913	2. 91071	1865. 07	0. 223
31. 7871	2. 81283	8828. 05	0. 5478
32. 9385	2. 71709	884. 34	0. 3145
33. 3656	2. 68328	1576. 57	0. 2445
34. 2199	2. 61822	1660. 9	0. 3393
34. 9489	2. 56526	699. 93	0. 2234
36. 0738	2. 4878	1800. 14	0. 2491
36. 7177	2. 44564	2321. 23	0. 3452
37. 1849	2. 41597	800. 76	0. 3354
38. 4831	2. 33741	2823. 91	0. 3912
38. 7512	2. 32185	925. 86	0. 3342
39. 0789	2. 30313	877. 67	0. 3596
39. 8123	2. 26238	765. 08	0. 5313

## 【0129】

示差走査熱量測定法 (DSC)

図2は、2 - { 4 - [ (3S) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶性無水形IIIの例示的示唆走査熱量測定パターンを示す。無水物のDSC曲線はおよそ230°で吸熱を示し、これは融解によるものと思われる。

## 【0130】

動的蒸気吸着 (DVS) 分析

図8は、2 - { 4 - [ (3S) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶性無水形IIIの例示的動的水蒸気吸着パターンを示す。無水物のDVS曲線は極めて吸湿性であることを示し、95%RHまででおよそ15.8%の重量増を示した。試験後、サンプルをXRDにより分析した。無水物は一水和物に変換されていた。

## 【0131】

実施形態の段落

## [00133]

2 - { 4 - [ (3S) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形Iを含んでなり、2 - { 4 - [ (3S) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態IIIおよび形態IIIを実質的に含まない、組成物。

## 【0132】

## [00134]

2 - { 4 - [ (3S) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2H - インダゾール - 7

10

20

40

50

- カルボキサミドの結晶形 I が図 1 に実質的に示される X 線粉末回折パターンを有する、段落 [ 0 0 1 3 3 ] に記載の組成物。

【 0 1 3 3 】

[ 0 0 1 3 5 ]

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I が  $9.5 \pm 0.2$ 、 $12.4 \pm 0.2$ 、 $13.2 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、 $18.4 \pm 0.2$ 、 $21.0 \pm 0.2$ 、 $24.9 \pm 0.2$ 、 $25.6 \pm 0.2$ 、 $26.0 \pm 0.2$ 、および  $26.9 \pm 0.2$  の 2 値から選択される少なくとも 1 つの X 線回折パターン反射により特徴付けられる、段落 [ 0 0 1 3 3 ] または [ 0 0 1 3 4 ] に記載の組成物。

10

【 0 1 3 4 】

[ 0 0 1 3 6 ]

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I が  $2 = 24.9 \pm 0.2$  での X 線回折パターン反射により特徴付けられる、段落 [ 0 0 1 3 3 ] ~ [ 0 0 1 3 5 ] のいずれか一項に記載の組成物。

【 0 1 3 5 】

[ 0 0 1 3 7 ]

前記結晶形 I が  $9.5 \pm 0.2$  および  $26.0 \pm 0.2$  の 2 値での X 線回折パターン反射によりさらに特徴付けられる、段落 [ 0 0 1 3 6 ] に記載の組成物。

20

【 0 1 3 6 】

[ 0 0 1 3 8 ]

前記結晶形 I が  $12.4 \pm 0.2$ 、 $13.2 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、 $18.4 \pm 0.2$ 、 $21.0 \pm 0.2$ 、 $25.6 \pm 0.2$ 、および  $26.9 \pm 0.2$  の 2 値での X 線回折パターン反射によりさらに特徴付けられる、段落 [ 0 0 1 3 6 ] または [ 0 0 1 3 7 ] に記載の組成物。

【 0 1 3 7 】

[ 0 0 1 3 9 ]

前記結晶形 I が  $12.4 \pm 0.2$ 、 $13.2 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、 $18.4 \pm 0.2$ 、 $21.0 \pm 0.2$ 、 $25.6 \pm 0.2$ 、および  $26.9 \pm 0.2$  の 2 値から選択される少なくとも 1 つの X 線回折パターン反射によりさらに特徴付けられる、段落 [ 0 0 1 3 6 ] または [ 0 0 1 3 7 ] に記載の組成物。

30

【 0 1 3 8 】

[ 0 0 1 4 0 ]

前記結晶形 I が  $12.4 \pm 0.2$ 、 $13.2 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、 $18.4 \pm 0.2$ 、 $21.0 \pm 0.2$ 、 $25.6 \pm 0.2$ 、および  $26.9 \pm 0.2$  の 2 値から選択される少なくとも 2 つの X 線回折パターン反射によりさらに特徴付けられる、段落 [ 0 0 1 3 6 ] または [ 0 0 1 3 7 ] に記載の組成物。

【 0 1 3 9 】

[ 0 0 1 4 1 ]

前記結晶形 I が  $12.4 \pm 0.2$ 、 $13.2 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、 $18.4 \pm 0.2$ 、 $21.0 \pm 0.2$ 、 $25.6 \pm 0.2$ 、および  $26.9 \pm 0.2$  の 2 値から選択される少なくとも 3 つの X 線回折パターン反射によりさらに特徴付けられる、段落 [ 0 0 1 3 6 ] または [ 0 0 1 3 7 ] に記載の組成物。

40

【 0 1 4 0 】

[ 0 0 1 4 2 ]

前記結晶形 I が  $12.4 \pm 0.2$ 、 $13.2 \pm 0.2$ 、 $17.4 \pm 0.2$ 、 $18.4 \pm 0.2$ 、 $21.0 \pm 0.2$ 、 $25.6 \pm 0.2$ 、および  $26.9 \pm 0.2$  の 2 値から選択される少なくとも 4 つの X 線回折パターン反射によりさらに特徴付けられる、段落 [ 0 0 1 3 6 ] または [ 0 0 1 3 7 ] に記載の組成物。

【 0 1 4 1 】

50

[ 0 0 1 4 3 ]

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I を含んでなり、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態 II および形態 III を実質的に含まない組成物であって、前記結晶形 I が図 2 に実質的に示される示唆走査熱量測定パターンにより特徴付けられる、組成物。

【 0 1 4 2 】

[ 0 0 1 4 4 ]

段落 [ 0 0 1 3 3 ] ~ [ 0 0 1 4 2 ] のいずれか一項に記載の組成物である、段落 [ 0 1 4 3 ] に記載の組成物。

10

【 0 1 4 3 】

[ 0 0 1 4 5 ]

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I を含んでなり、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態 II および形態 III を実質的に含まない組成物であって、前記結晶形 I が図 3 に実質的に示されるラマン分光パターンにより特徴付けられる、組成物。

【 0 1 4 4 】

[ 0 0 1 4 6 ]

段落 [ 0 0 1 3 3 ] ~ [ 0 0 1 4 4 ] のいずれか一項に記載の組成物である、段落 [ 0 1 4 5 ] に記載の組成物。

20

【 0 1 4 5 】

[ 0 0 1 4 7 ]

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I を含んでなり、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態 II および形態 III を実質的に含まない組成物であって、前記結晶形 I が図 5 に実質的に示される動的水蒸気吸着パターンにより特徴付けられる、組成物。

【 0 1 4 6 】

[ 0 0 1 4 8 ]

段落 [ 0 0 1 3 3 ] ~ [ 0 0 1 4 6 ] のいずれか一項に記載の組成物である、段落 [ 0 1 4 7 ] に記載の組成物。

30

【 0 1 4 7 】

[ 0 0 1 4 9 ]

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I を含んでなり、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態 II および形態 III を実質的に含まない組成物であって、前記結晶形 I が図 4 に実質的に示される赤外線分光パターンにより特徴付けられる、組成物。

【 0 1 4 8 】

[ 0 0 1 5 0 ]

段落 [ 0 0 1 3 3 ] ~ [ 0 0 1 4 8 ] のいずれか一項に記載の組成物である、段落 [ 0 1 4 9 ] に記載の組成物。

40

【 0 1 4 9 】

[ 0 0 1 5 1 ]

形態 III の存在が、17.8 ± 0.2、19.0 ± 0.2、または 22.8 ± 0.2 の 2 値から選択される少なくとも 1 つの X 線回折パターン反射により特徴付けられる、段落 [ 0 0 1 3 3 ] ~ [ 0 0 1 5 0 ] のいずれか一項に記載の組成物。

【 0 1 5 0 】

[ 0 0 1 5 2 ]

50

形態ⅡⅠおよび形態ⅡⅡを実質的に含まないことが、形態ⅡⅠおよび形態ⅡⅡを合わせた総重量が形態Ⅰ、形態ⅡⅠおよび形態ⅡⅡを合わせた総重量の約20% (w/w) 未満であることを意味する、段落 [00133] ~ [00151] のいずれか一項に記載の組成物。

【0151】

[00153]

形態ⅡⅠおよび形態ⅡⅡを実質的に含まないことが、形態ⅡⅠおよび形態ⅡⅡを合わせた総重量が形態Ⅰ、形態ⅡⅠおよび形態ⅡⅡを合わせた総重量の約15% (w/w) 未満であることを意味する、段落 [00133] ~ [00151] のいずれか一項に記載の組成物。

10

【0152】

[00154]

形態ⅡⅠおよび形態ⅡⅡを実質的に含まないことが、形態ⅡⅠおよび形態ⅡⅡを合わせた総重量が形態Ⅰ、形態ⅡⅠおよび形態ⅡⅡを合わせた総重量の約10% (w/w) 未満であることを意味する、段落 [00133] ~ [00151] のいずれか一項に記載の組成物。

【0153】

[00155]

形態ⅡⅠおよび形態ⅡⅡを実質的に含まないことが、形態ⅡⅠおよび形態ⅡⅡを合わせた総重量が形態Ⅰ、形態ⅡⅠおよび形態ⅡⅡを合わせた総重量の約8% (w/w) 未満であることを意味する、段落 [00133] ~ [00151] のいずれか一項に記載の組成物。

20

【0154】

[00156]

形態ⅡⅠおよび形態ⅡⅡを実質的に含まないことが、形態ⅡⅠおよび形態ⅡⅡを合わせた総重量が形態Ⅰ、形態ⅡⅠおよび形態ⅡⅡを合わせた総重量の約6% (w/w) 未満であることを意味する、段落 [00133] ~ [00151] のいずれか一項に記載の組成物。

【0155】

[00157]

形態ⅡⅠおよび形態ⅡⅡを実質的に含まないことが、形態ⅡⅠおよび形態ⅡⅡを合わせた総重量が形態Ⅰ、形態ⅡⅠおよび形態ⅡⅡを合わせた総重量の約4% (w/w) 未満であることを意味する、段落 [00133] ~ [00151] のいずれか一項に記載の組成物。

30

【0156】

[00158]

形態ⅡⅠおよび形態ⅡⅡを実質的に含まないことが、形態ⅡⅠおよび形態ⅡⅡを合わせた総重量が結形態Ⅰ、形態ⅡⅠおよび形態ⅡⅡを合わせた総重量の約3% (w/w) 未満であることを意味する、段落 [00133] ~ [00151] のいずれか一項に記載の組成物。

40

【0157】

[00159]

形態ⅡⅠおよび形態ⅡⅡを実質的に含まないことが、形態ⅡⅠおよび形態ⅡⅡを合わせた総重量が形態Ⅰ、形態ⅡⅠおよび形態ⅡⅡを合わせた総重量の約2% (w/w) 未満であることを意味する、段落 [00133] ~ [00151] のいずれか一項に記載の組成物。

【0158】

[00160]

形態ⅡⅠおよび形態ⅡⅡを実質的に含まないことが、形態ⅡⅠおよび形態ⅡⅡを合わせた総重量が形態Ⅰ、形態ⅡⅠおよび結形態ⅡⅡを合わせた総重量の約1% (w/w)

50

) 未満であることを意味する、段落 [ 0 0 1 3 3 ] ~ [ 0 0 1 5 1 ] のいずれか一項に記載の組成物。

【 0 1 5 9 】

[ 0 0 1 6 1 ]

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 II を含んでなり、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I および 2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 III を実質的に含まない組成物。

【 0 1 6 0 】

[ 0 0 1 6 2 ]

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 II を含んでなり、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I を実質的に含まない組成物。

【 0 1 6 1 】

[ 0 0 1 6 3 ]

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 II および 2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 III を含んでなり、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I を実質的に含まない組成物。

【 0 1 6 2 】

[ 0 0 1 6 4 ]

前記結晶形 II が 9 . 7 ± 0 . 3 、 1 2 . 8 ± 0 . 3 、 1 7 . 9 ± 0 . 3 、 1 9 . 7 ± 0 . 3 、 および 2 1 . 8 ± 0 . 3 の 2 値から選択される少なくとも 1 つの X 線回折パターン反射により特徴付けられる、段落 [ 0 0 1 6 1 ] ~ [ 0 0 1 6 3 ] のいずれか一項に記載の組成物。

【 0 1 6 3 】

[ 0 0 1 6 5 ]

前記結晶形 II が 図 9 に実質的に示される形態 II の X 線粉末回折パターンを有する、段落 [ 0 0 1 6 1 ] ~ [ 0 0 1 6 4 ] のいずれか一項に記載の組成物。

【 0 1 6 4 】

[ 0 0 1 6 6 ]

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 III を含んでなり、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I および 2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 II を実質的に含まない組成物。

【 0 1 6 5 】

[ 0 0 1 6 7 ]

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 III を含んでなり、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I を実質的に含まない組成物。

【 0 1 6 6 】

[ 0 0 1 6 8 ]

前記結晶形 III が 1 7 . 8 ± 0 . 2 、 1 9 . 0 ± 0 . 2 、 または 2 2 . 8 ± 0 . 2 の 2 値から選択される少なくとも 1 つの X 線回折パターン反射により特徴付けられる、段落 [ 0 0 1 6 3 ] ~ [ 0 0 1 6 7 ] のいずれか一項に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【0167】

[00169]

前記結晶形IIIが図9に実質的に示される形態IIIのX線粉末回折パターンを有する、段落[00163]～[00167]のいずれか一項に記載の組成物。

【0168】

[00170]

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形IIIが図7に実質的に示されるX線粉末回折パターンを有する、段落[00163]～[00167]のいずれか一項に記載の組成物。

【0169】

[00171]

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形IIIが図8に実質的に示される動的水蒸気吸着パターンにより特徴付けられる、段落[00163]～[00170]のいずれか一項に記載の組成物。

【0170】

[00172]

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形IIIが図2に実質的に示される示唆走査熱量測定パターンにより特徴付けられる、段落[00163]～[00171]のいずれか一項に記載の組成物。

【0171】

[00173]

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形Iを、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態IIおよび形態IIIを実質的に含まずに製造する方法であって、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態IIもしくは2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態III、またはそれらの混合物を含んでなる組成物を、水：有機溶媒比が約10：1～約400：1(v/v)の溶媒に溶解させること、および結晶形Iを結晶化させることを含んでなる、方法。

【0172】

[00174]

水：有機溶媒比が約10：1(v/v)、約50：1(v/v)、約100：1(v/v)、約200：1(v/v)、約300：1(v/v)、または約400：1(v/v)である、段落[00173]に記載の方法。

【0173】

[00175]

有機溶媒が極性溶媒、極性プロトン性溶媒、極性非プロトン性溶媒、エーテル含有溶媒、またはそれらの任意の組合せである、段落[00173]に記載の方法。

【0174】

[00176]

有機溶媒が2-プロパノール、アセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、酢酸、ギ酸、メチルtert-ブチルエーテル、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、またはそれらの任意の組合せである、段落[00173]に記載の方法。

【0175】

[00177]

有機溶媒がアセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、メチルtert-ブチルエーテル、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、またはそれらの任意の組合せである、段

10

20

30

40

50

落 [ 0 0 1 7 3 ] に記載の方法。

【 0 1 7 6 】

[ 0 0 1 7 8 ]

有機溶媒が 2 - プロパノール、酢酸、ギ酸、またはそれらの任意の組合せである、段落 [ 0 0 1 7 3 ] に記載の方法。

【 0 1 7 7 】

[ 0 0 1 7 9 ]

有機溶媒および水が結晶化前に加熱される、段落 [ 0 0 1 7 3 ] に記載の方法。

【 0 1 7 8 】

[ 0 0 1 8 0 ]

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態 I I もしくは 2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態 I I I 、またはそれらの混合物を含んでなる組成物を、水：有機溶媒比が約 10 : 1 ~ 約 400 : 1 ( v / v ) の溶媒に溶解させること、および結晶形 I を結晶化させることによって製造された、段落 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I を含んでなり、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態 I I および形態 I I I を実質的に含まない組成物。

【 0 1 7 9 】

[ 0 0 1 8 1 ]

水：有機溶媒比が約 10 : 1 ( v / v ) 、約 50 : 1 ( v / v ) 、約 100 : 1 ( v / v ) 、約 200 : 1 ( v / v ) 、約 300 : 1 ( v / v ) 、または約 400 : 1 ( v / v ) である、段落 [ 0 0 1 8 0 ] に記載の組成物。

【 0 1 8 0 】

[ 0 0 1 8 2 ]

有機溶媒が極性溶媒、極性プロトン性溶媒、極性非プロトン性溶媒、エーテル含有溶媒、またはそれらの任意の組合せである、段落 [ 0 0 1 8 0 ] に記載の組成物。

【 0 1 8 1 】

[ 0 0 1 8 3 ]

有機溶媒が 2 - プロパノール、アセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、酢酸、ギ酸、メチル *tert* - ブチルエーテル、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、またはそれらの任意の組合せである、段落 [ 0 0 1 8 0 ] に記載の組成物。

【 0 1 8 2 】

[ 0 0 1 8 4 ]

有機溶媒がアセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、メチル *tert* - ブチルエーテル、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、またはそれらの任意の組合せである、段落 [ 0 0 1 8 0 ] に記載の組成物。

【 0 1 8 3 】

[ 0 0 1 8 5 ]

有機溶媒が 2 - プロパノール、酢酸、ギ酸、またはそれらの任意の組合せである、段落 [ 0 0 1 8 0 ] に記載の組成物。

【 0 1 8 4 】

[ 0 0 1 8 6 ]

有機溶媒および水が結晶化前に加熱される、段落 [ 0 0 1 8 0 ] に記載の組成物。

【 0 1 8 5 】

[ 0 0 1 8 7 ]

医薬組成物である、段落 [ 0 0 1 3 3 ] ~ [ 0 0 1 7 2 ] および [ 0 0 1 8 0 ] ~ [ 0 0 1 8 6 ] のいずれか一項に記載の組成物。

【 0 1 8 6 】

10

20

30

40

50

[ 0 0 1 8 8 ]

2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの形態 I I および形態 I I I を実質的に含まずに、2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 H - インダゾール - 7 - カルボキサミドの結晶形 I と少なくとも 1 つの薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる、医薬組成物。

【 0 1 8 7 ]

[ 0 0 1 8 9 ]

経口投与形である、段落 [ 0 0 1 3 3 ] ~ [ 0 0 1 8 8 ] のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【 0 1 8 8 ]

[ 0 0 1 9 0 ]

経口投与形が錠剤またはカプセル剤である、段落 [ 0 0 1 8 9 ] に記載の医薬組成物。

【 0 1 8 9 ]

[ 0 0 1 9 1 ]

密封容器に使用説明書とともに段落 [ 0 0 1 8 7 ] ~ [ 0 0 1 9 0 ] のいずれか一項に記載の医薬組成物の複数の単位用量を含んでなる製品。

【 0 1 9 0 ]

[ 0 0 1 9 2 ]

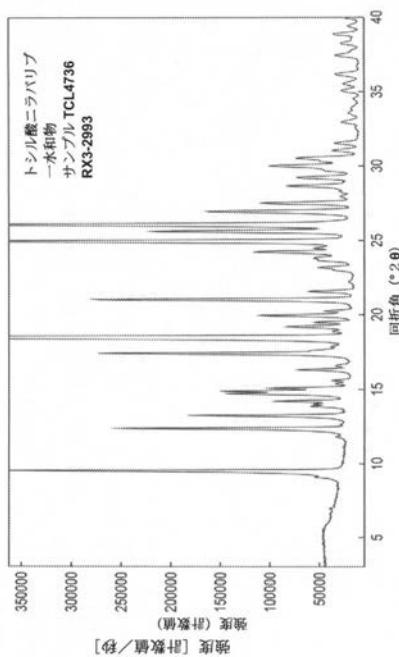
インダクションシール、乾燥剤、またはそれらの任意の組合せをさらに含んでなる、段落 [ 0 0 1 9 1 ] に記載の製品。

【 0 1 9 1 ]

[ 0 0 1 9 3 ]

単位投与形である、段落 [ 0 0 1 8 7 ] または [ 0 0 1 8 8 ] に記載の医薬組成物。

【 図 1 】



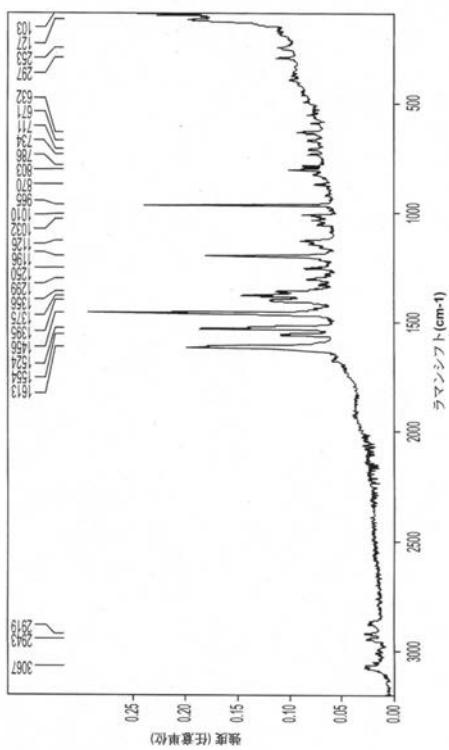
【 図 2 】



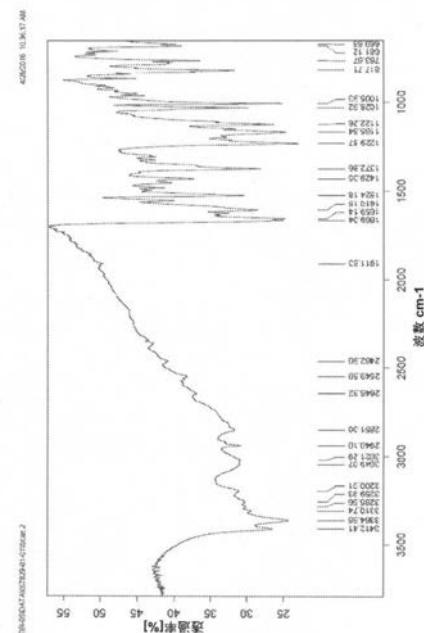
10

20

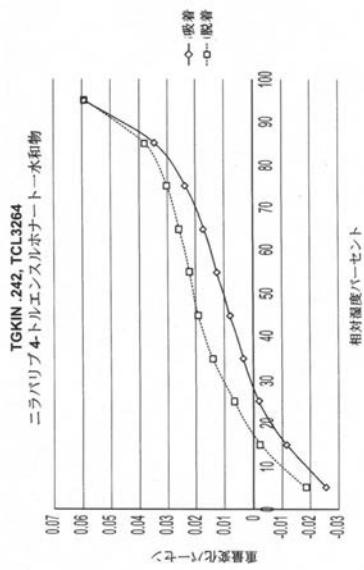
【図3】



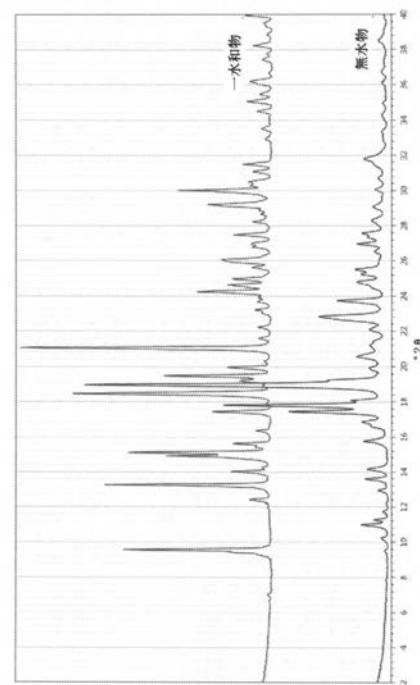
【図4】



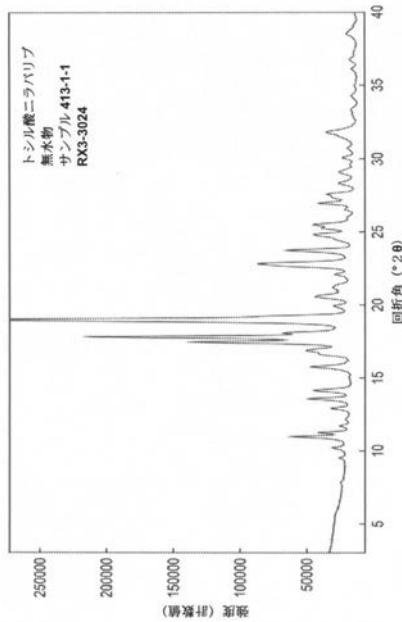
【図5】



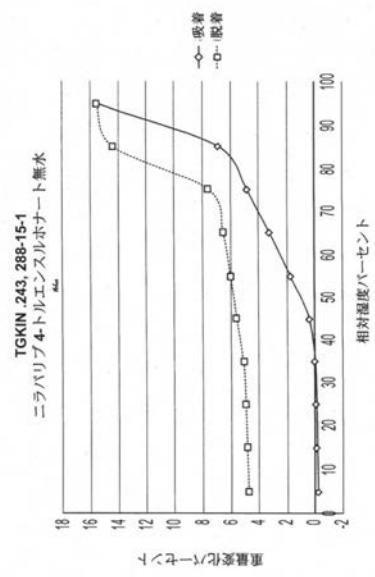
【図6】



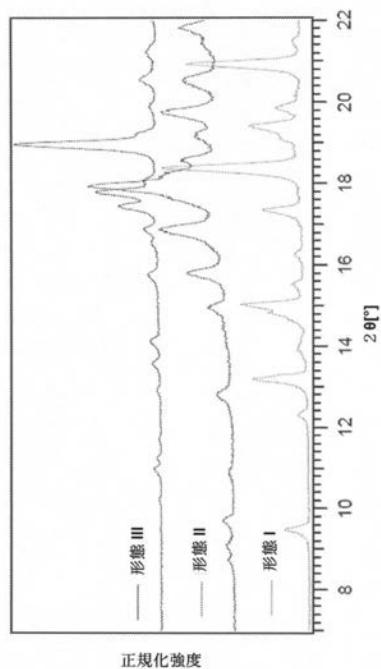
【図7】



【図8】



【図9】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US18/24603
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC - A61K 31/454; C07D 401/10 (2018.01) CPC - A61K 31/454; C07D 401/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 106496187 A (UNIV SHAANXI SCIENCE & TECH) 15 March 2017; English translation; claims 1, 7	1-2, 3/1-2, 11, 13, 15, 17, 29-31, 32/29-31, 34-35, 41-47, 56
A	US 2010/0286157 A1 (QUIGLEY, KA et al.) 11 November 2010; paragraphs [0075], [0081]-[0082]	1-2, 3/1-2, 11, 13, 15, 17, 29-31, 32/29-31, 34-35, 41-47, 56
A	US 2012/0214998 A1 (BIERLMAIER, S et al.) 23 August 2012; abstract; paragraphs [0004], [0006], [0060]	1-2, 3/1-2, 11, 13, 15, 17, 29-31, 32/29-31, 34-35, 41-47, 56
A	WO 2009/087381 A1 (MERCK SHARP & DOHME LTD, et al.) 16 July 2009; page 39, lines 8-14	1-2, 3/1-2, 11, 13, 15, 17, 29-31, 32/29-31, 34-35, 41-47, 56
A	(JONES, P et al.) 'Discovery of 2-[4-[(3S)-Piperdin-3-yl]phenyl]-2H-indazole-7-carboxamide (MK-4827): A Novel Oral Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) Inhibitor Efficacious in BRCA-1 and -2 Mutant Tumors'; 29 October 2009, Journal of Medicinal Chemistry; Volume 52, Issue 22, pages 7170-7185; page 7183, second column, third through sixth paragraphs	1-2, 3/1-2, 11, 13, 15, 17, 29-31, 32/29-31, 34-35, 41-47, 56
P, X	WO 2018/005818 A1 (TESARO, INC.) 04 January 2018; entire document	1-2, 3/1-2, 11, 13, 15, 17, 29-31, 32/29-31, 34-35, 41-47, 56
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 06 May 2018 (06.05.2018)		Date of mailing of the international search report <b>20 JUL 2018</b>
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US18/24603						
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)								
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:</li> <li>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:</li> <li>3. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 4-10, 12, 14, 16, 18-28, 33, 36-40, 48-55, 57-61 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</li> </ol>								
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)								
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <p>***Please See Within the Next Supplemental Box.***</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</li> <li>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.</li> <li>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</li> <li>4. <input checked="" type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-2, 3/1-2, 11, 13, 15, 17, 41-47, 56</li> </ol>								
<p><b>Remark on Protest</b></p> <table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>No protest accompanied the payment of additional search fees.</td> </tr> </table>			<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.	<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.	<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.
<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.							
<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.							
<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.							

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US18/24603

\*\*\*Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking \*\*\*

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid. Group I: Claims 1-3, 11, 13, 15, 17, 41-47, and 58 are directed toward the crystalline Form I of 2-{4-[(3S)-piperidin-3-yl]phenyl}-2H-indazole-7-carboxamide.

Group II: Claims 25-33 are directed toward the crystalline Form II of 2-{4-[(3S)-piperidin-3-yl]phenyl}-2H-indazole-7-carboxamide.

Group III: Claims 34-43 are directed toward the crystalline Form III of 2-{4-[(3S)-piperidin-3-yl]phenyl}-2H-indazole-7-carboxamide. The inventions listed as Groups I-III do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: the special technical features of Group I include the crystalline Form I of 2-{4-[(3S)-piperidin-3-yl]phenyl}-2H-indazole-7-carboxamide, which are not present in Groups II-III; the special technical features of Group II include the crystalline Form II of 2-{4-[(3S)-piperidin-3-yl]phenyl}-2H-indazole-7-carboxamide, which are not present in Groups I-III; and the special technical features of Group III include the crystalline Form III of 2-{4-[(3S)-piperidin-3-yl]phenyl}-2H-indazole-7-carboxamide, which are not present in Groups I-III.

The common technical features of Groups I-III are a crystalline form of 2-{4-[(3S)-piperidin-3-yl]phenyl}-2H-indazole-7-carboxamide.

These common technical features are disclosed by CN 106496187 A (UNIV SHAANXI SCIENCE & TECH) (hereinafter 'Shaanxi').

Shaanxi discloses a crystalline form of 2-{4-[(3S)-piperidin-3-yl]phenyl}-2H-indazole-7-carboxamide (crystalline form of niraparib (2-{4-[(3S)-piperidin-3-yl]phenyl}-2H-indazole-7-carboxamide); claims 1, 7).

Since the common technical features are previously disclosed by Shaanxi, these common features are not special and so Groups I-III lack unity.

---

フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(74)代理人 100172557

弁理士 鈴木 啓靖

(72)発明者 ジョージ、ワー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州、ウォルサム、センター、ストリート、1000、ノース、ナンバー3300、ケアオブ、テサロ、インコーポレイテッド

(72)発明者 ジョン、チャバー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州、ウォルサム、センター、ストリート、1000、ノース、ナンバー3300、ケアオブ、テサロ、インコーポレイテッド

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB06 CC22 DD10 EE01

4C086 AA01 AA02 AA04 BC37 GA15 GA16 MA01 MA04 MA35 MA37  
MA52 NA14 ZB26 ZC20