



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0014736
(43) 공개일자 2020년02월11일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/454 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61K 31/454 (2013.01)
A61K 9/0053 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2019-7031668</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2018년03월27일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2019년10월25일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2018/024603</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2018/183354
국제공개일자 2018년10월04일</p> <p>(30) 우선권주장
62/477,411 2017년03월27일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
테사로, 인코포레이티드
미국 매사추세츠 02451 월섬 스위트 3300 윈터 스트리트 1000</p> <p>(72) 발명자
우, 조지
미국 02451 매사추세츠주 월섬 윈터 스트리트 1000 노스 #3300 테사로, 인크. 내
차버, 존
미국 02451 매사추세츠주 월섬 윈터 스트리트 1000 노스 #3300 테사로, 인크. 내</p> <p>(74) 대리인
양영준, 이상남</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 61 항

(54) 발명의 명칭 니라파립 조성물

(57) 요약

본 발명은 화합물 니라파립, 특히 니라파립의 특정한 고체 형태를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

C07D 401/10 (2013.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I을 포함하고 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것인 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I이 실질적으로도 1에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I이 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 , 및 26.9 ± 0.2 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I이 $2\theta = 24.9 \pm 0.2$ 에서의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 결정질 형태 I이 9.5 ± 0.2 및 26.0 ± 0.2 의 2θ 값에서의 X선 회절 패턴 반사를 추가로 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 결정질 형태 I이 12.4 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 25.6 ± 0.2 , 및 26.9 ± 0.2 의 2θ 값에서의 X선 회절 패턴 반사를 추가로 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 7

제4항 또는 제5항에 있어서, 결정질 형태 I이 12.4 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 25.6 ± 0.2 , 및 26.9 ± 0.2 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 회절 패턴 반사를 추가로 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 8

제4항 또는 제5항에 있어서, 결정질 형태 I이 12.4 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 25.6 ± 0.2 , 및 26.9 ± 0.2 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 2개의 X선 회절 패턴 반사를 추가로 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 9

제4항 또는 제5항에 있어서, 결정질 형태 I이 12.4 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 25.6 ± 0.2 , 및 26.9 ± 0.2 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 3개의 X선 회절 패턴 반사를 추가로 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 10

제4항 또는 제5항에 있어서, 결정질 형태 I이 12.4 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 25.6 ± 0.2 , 및 26.9 ± 0.2 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 4개의 X선 회절 패턴 반사를 추가로 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 11

2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I을 포함하며, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없고, 여기서 결정질 형태 I은 실질적으로 도 2에 제시된 바와 같은 주사 시차 열량측정 패턴을 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 조성물인 조성물.

청구항 13

2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I을 포함하며, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없고, 여기서 결정질 형태 I은 실질적으로 도 3에 제시된 바와 같은 라만 분광분석법 패턴을 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 조성물인 조성물.

청구항 15

2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I을 포함하며, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없고, 여기서 결정질 형태 I은 실질적으로 도 5에 제시된 바와 같은 동적 수증기 수착 패턴을 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 조성물인 조성물.

청구항 17

2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I을 포함하며, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없고, 여기서 결정질 형태 I은 실질적으로 도 4에 제시된 바와 같은 적외선 분광분석법 패턴을 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 조성물인 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 형태 III의 존재가 17.8 ± 0.2 , 19.0 ± 0.2 , 또는 22.8 ± 0.2 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것이란 형태 I, 형태 II 및 형태 III의 합한 총 중량과 비교하여 형태 II 및 형태 III에 대한 합한 총 중량이 약 20% (w/w) 미만임을 의미하는 것인 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것이란 형태 I, 형태 II 및 형태 III의 합한 총 중량과 비교하여 형태 II 및 형태 III에 대한 합한 총 중량이 약 15% (w/w) 미만임을 의미하는 것인 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것이란 형태 I, 형태 II 및 형태 III의 합한 총 중량과 비교하여 형태 II 및 형태 III에 대한 합한 총 중량이 약 10% (w/w) 미만임을 의미하는 것인 조성물.

미하는 것인 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것이란 형태 I, 형태 II 및 형태 III의 합한 총 중량과 비교하여 형태 II 및 형태 III에 대한 합한 총 중량이 약 8% (w/w) 미만임을 의미하는 것인 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것이란 형태 I, 형태 II 및 형태 III의 합한 총 중량과 비교하여 형태 II 및 형태 III에 대한 합한 총 중량이 약 6% (w/w) 미만임을 의미하는 것인 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것이란 형태 I, 형태 II 및 형태 III의 합한 총 중량과 비교하여 형태 II 및 형태 III에 대한 합한 총 중량이 약 4% (w/w) 미만임을 의미하는 것인 조성물.

청구항 26

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것이란 형태 I, 형태 II 및 형태 III의 합한 총 중량과 비교하여 형태 II 및 형태 III에 대한 합한 총 중량이 약 3% (w/w) 미만임을 의미하는 것인 조성물.

청구항 27

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것이란 형태 I, 형태 II 및 형태 III의 합한 총 중량과 비교하여 형태 II 및 형태 III에 대한 합한 총 중량이 약 2% (w/w) 미만임을 의미하는 것인 조성물.

청구항 28

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것이란 형태 I, 형태 II 및 형태 III의 합한 총 중량과 비교하여 형태 II 및 형태 III에 대한 합한 총 중량이 약 1% (w/w) 미만임을 의미하는 것인 조성물.

청구항 29

2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 II를 포함하고 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I 및 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 III은 실질적으로 없는 것인 조성물.

청구항 30

2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 II를 포함하고 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I은 실질적으로 없는 것인 조성물.

청구항 31

2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 II 및 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 III을 포함하고 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I은 실질적으로 없는 것인 조성물.

청구항 32

제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태 II가 9.7 ± 0.3 , 12.8 ± 0.3 , 17.9 ± 0.3 , 19.7 ± 0.3 , 및 21.8 ± 0.3 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 33

제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태 II가 실질적으로 형태 II에 대한 도 9에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 조성물.

청구항 34

2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 III을 포함하고 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I 및 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 II는 실질적으로 없는 것인 조성물.

청구항 35

2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 III을 포함하고 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I은 실질적으로 없는 것인 조성물.

청구항 36

제31항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태 III이 17.8 ± 0.2 , 19.0 ± 0.2 , 또는 22.8 ± 0.2 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 37

제31항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태 III이 실질적으로 형태 III에 대한 도 9에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 조성물.

청구항 38

제31항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 III이 실질적으로 도 7에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 조성물.

청구항 39

제31항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 III이 실질적으로 도 8에 제시된 바와 같은 동적 수증기 수착 패턴을 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 40

제31항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 III이 실질적으로 도 2에 제시된 바와 같은 주사 시차 열량측정 패턴을 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 41

2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 II 또는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 III 또는 그의 혼합물을 포함하는 조성물을 약 10:1 내지 약 400:1 (v/v)의 물:유기 용매 비를 갖는 용매 중에 용해시키는 단계, 및 결정질 형태 I을 결정화하는 단계를 포함하는, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I을 제조하는 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 물:유기 용매 비가 약 10:1 (v/v), 약 50:1 (v/v), 약 100:1 (v/v), 약 200:1 (v/v), 약 300:1 (v/v) 또는 약 400:1 (v/v)인 방법.

청구항 43

제41항에 있어서, 유기 용매가 극성 용매, 극성 양성자성 용매, 극성 비양성자성 용매, 에테르-함유 용매 또는 그의 임의의 조합인 방법.

청구항 44

제41항에 있어서, 유기 용매가 2-프로판올, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 아세토니트릴, 아세트산, 포름산, 메틸 tert-부틸 에테르, 디옥산, 디메틸 술폭시드 또는 그의 임의의 조합인 방법.

청구항 45

제41항에 있어서, 유기 용매가 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 아세토니트릴, 메틸 tert-부틸 에테르, 디옥산, 디메틸 술폭시드 또는 그의 임의의 조합인 방법.

청구항 46

제41항에 있어서, 유기 용매가 2-프로판올, 아세트산, 포름산 또는 그의 임의의 조합인 방법.

청구항 47

제41항에 있어서, 유기 용매 및 물이 결정화 전에 가열되는 것인 방법.

청구항 48

2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 II 또는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 III 또는 그의 혼합물을 포함하는 조성물을 약 10:1 내지 약 400:1 (v/v)의 물:유기 용매 비를 갖는 용매 중에 용해시키는 단계 및 결정질 형태 I을 결정화하는 단계에 의해 제조된, 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 I을 포함하고 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것인 조성물.

청구항 49

제48항에 있어서, 물:유기 용매 비가 약 10:1 (v/v), 약 50:1 (v/v), 약 100:1 (v/v), 약 200:1 (v/v), 약 300:1 (v/v) 또는 약 400:1 (v/v)인 조성물.

청구항 50

제48항에 있어서, 유기 용매가 극성 용매, 극성 양성자성 용매, 극성 비양성자성 용매, 에테르-함유 용매 또는 그의 임의의 조합인 조성물.

청구항 51

제48항에 있어서, 유기 용매가 2-프로판올, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 아세토니트릴, 아세트산, 포름산, 메틸 tert-부틸 에테르, 디옥산, 디메틸 술폭시드 또는 그의 임의의 조합인 조성물.

청구항 52

제48항에 있어서, 유기 용매가 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 아세토니트릴, 메틸 tert-부틸 에테르, 디옥산, 디메틸 술폭시드 또는 그의 임의의 조합인 조성물.

청구항 53

제48항에 있어서, 유기 용매가 2-프로판올, 아세트산, 포름산 또는 그의 임의의 조합인 조성물.

청구항 54

제48항에 있어서, 유기 용매 및 물이 결정화 전에 가열되는 것인 조성물.

청구항 55

제1항 내지 제40항 및 제48항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물인 조성물.

청구항 56

2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하며 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것인 제약 조성물.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 경구 투여 형태인 제약 조성물.

청구항 58

제57항에 있어서, 경구 투여 형태가 정제 또는 캡슐인 제약 조성물.

청구항 59

사용에 대한 지침서를 포함하는 밀봉된 용기 내의 제55항 내지 제58항 중 어느 한 항의 제약 조성물의 다중 단위 용량을 포함하는 제조 물품.

청구항 60

제59항에 있어서, 인덕션 실, 건조제 또는 그의 임의의 조합을 추가로 포함하는 제조 물품.

청구항 61

제55항 또는 제56항에 있어서, 단위 투여 형태인 제약 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

상호 참조

[0002]

본 출원은 본원에 전문이 참조로 포함된 2017년 3월 27일에 출원된 미국 가출원 번호 62/477,411의 이익을 주장한다.

배경 기술

[0003]

니라파립은 경구 활성인 강력한 폴리 (ADP-리보스) 폴리머라제 또는 PARP 억제제이다. 니라파립 및 그의 제약상 허용되는 염은 국제 공개 번호 WO2007/113596 및 유럽 특허 번호 EP2007733B1; 국제 공개 번호 WO2008/084261 및 미국 특허 번호 8,071,623; 및 국제 공개 번호 WO2009/087381 및 미국 특허 번호 8,436,185에 개시되어 있다. 니라파립 및 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법은 국제 공개 번호 WO2014/088983 및 WO2014/088984에 개시되어 있다. 니라파립 및 그의 제약상 허용되는 염을 사용하여 암을 치료하는 방법은 미국 특허 가출원 번호 62/356,461, 62/402,427, 62/470,141 및 PCT 출원 PCT/US17/40039에 개시되어 있다. 각각의 상기 참고문헌의 내용은 그의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0004]

PARP는 DNA 복구, 유전자 발현, 세포 주기 제어, 세포내 트래킹 및 에너지 대사를 포함하여, 세포에서 많은 기능에 수반되는 단백질의 패밀리이다. PARP 단백질은 염기 절제 복구 경로를 통한 단일 가닥 절단 복구에서 주요 역할을 수행한다. PARP 억제제는 BRCA1 및 BRCA2와 같은 기존의 DNA 복구 결함을 갖는 종양에 대하여 단독요법으로서, 및 DNA 손상을 유도하는 항암제와 함께 투여될 때 조합 요법으로서 활성을 나타내었다.

[0005]

난소암의 치료에서의 여러 진보에도 불구하고, 대부분의 환자는 결국 재발하고, 추가의 치료에 대한 후속 반응은 지속시간에서 종종 제한적이다. 배선 BRCA1 또는 BRCA2 돌연변이를 갖는 여성은 고등급 장액성 난소암 (HGSOC)이 발병할 증가된 위험을 가지며, 그의 종양은 특히 PARP 억제제를 사용하는 치료에 감수성인 것으로 보인다. 또한, 공개된 과학 문헌은 배선 BRCA1 또는 BRCA2 돌연변이를 갖지 않은 백금 감수성 HGSOC를 앓는 환자가 또한 PARP 억제제를 사용하는 치료로부터 임상 이익을 경험할 수 있다는 것을 나타낸다.

[0006]

유방암으로 진단된 여성의 5% 내지 10% 또는 매년 15,000명 초과인 여성은 BRCA1 또는 BRCA2 유전자에서의 배선 돌연변이를 보유한다. 이들 여성의 암 발병은 상동 재조합으로 공지된 주요 DNA 복구 경로의 기능장애를 수반한다. 암 세포는 상동 재조합 경로의 파괴에도 불구하고 생존능을 유지할 수 있지만, 대안적 DNA 복구 경로가

파괴되는 경우 화학요법에 특히 취약해진다. 이는 합성 치사성으로 - 각각 복구 경로의 개별적 상실이 세포 생존능과 상충적인 상황으로 알려져 있으나; 2개의 경로의 동시 상실은 암 세포 사멸을 유발한다. PARP 억제제가 BRCA 돌연변이를 갖는 암 세포와 관련하여 DNA 복구를 차단하기 때문에, PARP 억제는 합성 치사성을 가져온다. 이러한 이유로, BRCA 유전자의 배선 돌연변이를 갖는 환자는 PARP 억제제를 사용하는 치료 후 상당한 임상 이익을 나타낸다.

발명의 내용

[0007]

한 실시양태는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 형태 I을 포함하고 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 형태 I이 실질적으로 도 1에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 형태 I이 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 , 및 26.9 ± 0.2 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 형태 I이 $2\theta = 24.9 \pm 0.2$ 에서의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 결정질 형태 I이 9.5 ± 0.2 및 26.0 ± 0.2 의 2θ 값에서의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 결정질 형태 I이 12.4 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 25.6 ± 0.2 , 및 26.9 ± 0.2 의 2θ 값에서의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 결정질 형태 I이 12.4 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 25.6 ± 0.2 , 및 26.9 ± 0.2 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 결정질 형태 I이 12.4 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 25.6 ± 0.2 , 및 26.9 ± 0.2 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 2개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 결정질 형태 I이 12.4 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 25.6 ± 0.2 , 및 26.9 ± 0.2 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 3개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 결정질 형태 I이 12.4 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 25.6 ± 0.2 , 및 26.9 ± 0.2 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 4개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 결정질 형태 I이 실질적으로 도 2에 제시된 바와 같은 주사 시차 열량측정 패턴을 특징으로 하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 결정질 형태 I이 실질적으로 도 3에 제시된 바와 같은 라만 분광분석법 패턴을 특징으로 하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 결정질 형태 I이 실질적으로 도 4에 제시된 바와 같은 적외선 분광분석법 패턴을 특징으로 하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 결정질 형태 I이 실질적으로 도 5에 제시된 바와 같은 동적 수증기 수착 패턴을 특징으로 하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 형태 III의 존재가 17.8 ± 0.2 , 19.0 ± 0.2 , 또는 22.8 ± 0.2 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 하는 것인 조성물을 제공한다.

[0008]

또 다른 실시양태는 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것이란 형태 I, 형태 II 및 형태 III의 합한 총 중량과 비교하여 형태 II 및 형태 III에 대한 합한 총 중량이 약 20% (w/w) 미만임을 의미하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것이란 형태 I, 형태 II 및 형태 III의 합한 총 중량과 비교하여 형태 II 및 형태 III에 대한 합한 총 중량이 약 15% (w/w) 미만임을 의미하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것이란 형태 I, 형태 II 및 형태 III의 합한 총 중량과 비교하여 형태 II 및 형태 III에 대한 합한 총 중량이 약 10% (w/w) 미만임을 의미하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것이란 형태 I, 형태 II 및 형태 III의 합한 총 중량과 비교하여 형태 II 및 형태 III에 대한 합한 총 중량이 약 8% (w/w) 미만임을 의미하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것이란 형태 I, 형태 II 및 형태 III의 합한 총 중량과 비교하여 형태 II 및 형태 III에 대한 합한 총 중량이 약 6% (w/w) 미만임을 의미하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것이란 형태 I, 형태 II 및 형태 III의 합한 총 중량과 비교하여 형태 II 및 형태 III에 대한 합한 총 중량이 약 4% (w/w) 미만임을 의미하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것이란 형태 I, 형태 II 및 형태 III의 합한 총 중량과 비교하여 형태 II 및 형태 III에 대한 합한 총 중량이 약 3% (w/w) 미만임을 의미하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것이란 형태 I, 형태 II 및 형태 III의 합한 총 중량과 비교하여 형태 II 및 형태 III에 대한 합한

총 중량이 약 2% (w/w) 미만임을 의미하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것인 형태 I, 형태 II 및 형태 III의 합한 총 중량과 비교하여 형태 II 및 형태 III에 대한 합한 총 중량이 약 1% (w/w) 미만임을 의미하는 것인 조성물을 제공한다.

[0009] 한 실시양태는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 II를 포함하고 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I 및 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 III은 실질적으로 없는 것인 조성물을 제공한다. 한 실시양태는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 II를 포함하고 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I은 실질적으로 없는 것인 조성물을 제공한다. 한 실시양태는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 II 및 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 III을 포함하고 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I은 실질적으로 없는 것인 조성물을 제공한다. 한 실시양태는 결정질 형태 II가 9.7 ± 0.3 , 12.8 ± 0.3 , 17.9 ± 0.3 , 19.7 ± 0.3 , 및 21.8 ± 0.3 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 하는 것인 조성물을 제공한다. 한 실시양태는 결정질 형태 II가 실질적으로 형태 II에 대한 도 9에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 조성물을 제공한다.

[0010] 한 실시양태는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 III을 포함하고 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I 및 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 II는 실질적으로 없는 것인 조성물을 제공한다. 한 실시양태는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 III을 포함하고 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I은 실질적으로 없는 것인 조성물을 제공한다. 한 실시양태는 결정질 형태 III이 17.8 ± 0.2 , 19.0 ± 0.2 , 또는 22.8 ± 0.2 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 하는 것인 조성물을 제공한다. 한 실시양태는 결정질 형태 III이 실질적으로 형태 III에 대한 도 9에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 조성물을 제공한다. 한 실시양태는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 III이 실질적으로 도 7에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 조성물을 제공한다. 한 실시양태는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 III이 실질적으로 도 8에 제시된 바와 같은 동적 수증기 수착 패턴을 특징으로 하는 것인 조성물을 제공한다. 한 실시양태는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 III이 실질적으로 도 2에 제시된 바와 같은 주사 시차 열량측정 패턴을 특징으로 하는 것인 조성물을 제공한다.

[0011] 한 실시양태는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 II 또는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 III 또는 그의 혼합물을 포함하는 조성물을 약 10:1 내지 약 400:1 (v/v)의 물:유기 용매 비를 갖는 용매 중에 용해시키는 단계, 및 결정질 형태 I을 결정화하는 단계를 포함하는, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I을 제조하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태는 물:유기 용매 비가 약 10:1 (v/v), 약 50:1 (v/v), 약 100:1 (v/v), 약 200:1 (v/v), 약 300:1 (v/v) 또는 약 400:1 (v/v)인 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태는 유기 용매가 극성 용매, 극성 양성자성 용매, 극성 비양성자성 용매, 에테르-함유 용매 또는 그의 임의의 조합인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 유기 용매가 2-프로판올, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 아세토니트릴, 아세트산, 포름산, 메틸 tert-부틸 에테르, 디옥산, 디메틸 술폰시드 또는 그의 임의의 조합인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 유기 용매가 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 아세토니트릴, 메틸 tert-부틸 에테르, 디옥산, 디메틸 술폰시드 또는 그의 임의의 조합인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 유기 용매가 2-프로판올, 아세트산, 포름산 또는 그의 임의의 조합인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 유기 용매 및 물이 결정화 전에 가열되는 것인 조성물을 제공한다.

[0012] 한 실시양태는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 II 또는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 III 또는 그의 혼합물을 포함하는 조성물을 약 10:1 내지 약 400:1 (v/v)의 물:유기 용매 비를 갖는 용매 중에 용해시키는 단계 및 결정질 형태 I을 결정화하는 단계에 의해 제조되는, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 I을 포함하고 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 물:유기 용매 비가 약 10:1 (v/v), 약 50:1 (v/v), 약 100:1 (v/v), 약 200:1 (v/v),

약 300:1 (v/v) 또는 약 400:1 (v/v)인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 유기 용매가 극성 용매, 극성 양성자성 용매, 극성 비양성자성 용매, 에테르-함유 용매 또는 그의 임의의 조합인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 유기 용매가 2-프로판올, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 아세토니트릴, 아세트산, 포름산, 메틸 tert-부틸 에테르, 디옥산, 디메틸 술폰시드 또는 그의 임의의 조합인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 유기 용매가 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 아세토니트릴, 메틸 tert-부틸 에테르, 디옥산, 디메틸 술폰시드 또는 그의 임의의 조합인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 유기 용매 및 물이 결정화 전에 가열되는 것인 조성물을 제공한다.

[0013] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 제약 조성물 (예를 들면, 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물)이다. 한 실시양태는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하며 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 제약 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 경구 투여 형태인 제약 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 경구 투여 형태가 정제 또는 캡슐인 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태는 사용에 대한 지침서를 포함하는 밀봉된 용기 내의 제약 조성물의 다중 단위 용량을 포함하는 제조 물품을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 사용에 대한 지침서를 포함하는 밀봉된 용기 내의 제약 조성물의 다중 단위 용량을 포함하는 제조 물품은 인덱션 실, 건조제 또는 그의 임의의 조합을 추가로 포함한다.

[0014] 한 실시양태는 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하며 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 난소암, 유방암, 자궁경부암, 자궁내막암, 전립선암, 고환암, 췌장암, 식도암, 두경부암, 위암, 방광암, 폐암, 골암, 결장암, 직장암, 갑상선암, 뇌 및 중추 신경계 암, 교모세포종, 신경모세포종, 신경내분비 암, 횡문근양 암, 각화극세포종, 표피양 암종, 정상피종, 흑색종, 육종, 방광암, 간암, 신장암, 골수종, 림프종 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0015] 한 실시양태는 암으로 진단된 환자에게 치료 유효량의 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하며 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 암은 난소암, 유방암, 자궁경부암, 자궁내막암, 전립선암, 고환암, 췌장암, 식도암, 두경부암, 위암, 방광암, 폐암, 골암, 결장암, 직장암, 갑상선암, 뇌와 중추 신경계 암, 교모세포종, 신경모세포종, 신경내분비 암, 횡문근양 암, 각화극세포종, 표피양 암종, 정상피종, 흑색종, 육종, 방광암, 간암, 신장암, 골수종, 림프종 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태는 암이 난소암, 난관암, 원발성 복막암 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태는 암이 재발성 암인 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태는 대상체가 인간 대상체인 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태는 인간 대상체가 이전에 화학요법으로 치료받은 것인 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태는 화학요법이 백금-기반 화학요법인 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태는 인간 대상체가 화학요법에 대한 완전 반응 또는 부분 반응을 갖는 것인 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태는 제약 조성물이 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 또는 1일 4회 투여되는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태는 제약 조성물이 1주 1회, 1주 2회, 1주 3회, 또는 1주 4회 투여되는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태는 제약 조성물이 격일 투여되는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태는 제약 조성물이 1일 1회 투여되는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태는 24시간 기간 내에 투여 되는 제약 조성물의 총 용량이 약 1 mg 내지 약 1000 mg인 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태는 총 용량이 약 1000 mg, 약 900 mg, 약 800 mg, 약 700 mg, 약 600 mg, 약 500 mg, 약 400 mg, 약 300 mg, 약 200 mg, 약 100 mg, 약 90 mg, 약 80 mg, 약 70 mg, 약 60 mg, 약 50 mg, 약 40 mg, 약 30 mg, 약 20 mg, 약 10 mg, 약 5 mg, 또는 약 1 mg인 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태는 제약 조성물이 1일 1회 투여되고 총 1일 용량이 약 300 mg인 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태는 투여가 경구 투여인 방법을 제공한다.

[0016] 참조로 포함

[0017] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은, 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 참조로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 명시된 바와 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다.

도면의 간단한 설명

- [0018] 본 발명의 특색은 첨부된 청구범위에 구체적으로 제시되어 있다. 본 발명의 특색 및 이점의 보다 우수한 이해는 본 발명의 원리를 이용하는 예시적 실시양태를 제시하는 하기 상세한 설명, 및 하기의 첨부된 도면을 참조하여 얻어질 것이다:
- 도 1은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I에 대한 예시적인 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- 도 2는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 1수화물 형태 I 및 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 무수 형태 III에 대한 예시적인 시차 주사 열량측정 패턴을 나타낸다.
- 도 3은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I에 대한 예시적인 라만 분광분석법 패턴을 나타낸다.
- 도 4는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I에 대한 예시적인 적외선 분광분석법 패턴을 나타낸다.
- 도 5는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I에 대한 예시적인 동적 수증기 수착 패턴을 나타낸다.
- 도 6은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I 및 형태 III에 대한 예시적인 X선 분말 회절 패턴의 오버레이를 나타낸다.
- 도 7은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 III에 대한 예시적인 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- 도 8은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 무수 형태 III에 대한 예시적인 동적 수증기 수착 패턴을 나타낸다.
- 도 9는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I, 형태 II 및 형태 III에 대한 예시적인 X선 분말 회절 패턴의 오버레이를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0019] 정의
- [0020] 용어 "암"은 고형 종양 및 혈액 악성종양 둘 다를 포함한다. 암은 난소암, 유방암, 자궁경부암, 자궁내막암, 전립선암, 고환암, 췌장암, 식도암, 두경부암, 위암, 방광암, 폐암 (예를 들면, 선암종, NSCLC 및 SCLC), 골암 (예를 들면, 골육종), 결장암, 직장암, 갑상선암, 뇌 및 중추 신경계 암, 교모세포종, 신경모세포종, 신경내분비 암, 횡문근양 암, 각화극세포종, 표피양 암종, 정상피종, 흑색종, 육종 (예를 들면, 지방육종), 방광암, 간암 (예를 들면, 간세포성 암종), 신장암 (예를 들면, 신세포 암종), 골수성 장애 (예를 들면, AML, CML, 골수이형성 증후군 및 전골수구성 백혈병) 및 림프성 장애 (예를 들면, 백혈병, 다발성 골수종, 외투 세포 림프종, ALL, CLL, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 모발상 세포 림프종)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0021] 제약 조성물에서와 같이 용어 "조성물"은 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 다형체, 입체이성질체 또는 그의 혼합물 및 다른 불활성 성분(들) (제약상 허용되는 부형제)을 포함하는 약물 제품을 포괄하도록 의도된다. 이러한 제약 조성물은 "제제" 및 "투여 형태"와 동의어이다. 본 발명의 제약 조성물은 과립, 정제 (단일 층상 정제, 다층상 정제, 미니 정제, 생체접착제 정제, 캡슐릿, 매트릭스 정제, 정제 내 정제, 점막접착제 정제, 변형 방출 정제, 경구 봉쇄 정제, 펄스형 방출 정제, 시한성 방출 정제, 지연 방출, 제어 방출, 연장 방출 및 지속 방출 정제), 캡슐 (경질 및 연질 또는 액체 충전 연질 젤라틴 캡슐), 환제, 트로키, 사쇄, 분말, 마이크로캡슐, 미니정제, 캡슐 내 정제 및 마이크로구체, 매트릭스 조성물 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 캡슐을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 경질 젤라틴 캡슐 또는 HPMC 기반 캡슐을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 경질 젤라틴 캡슐을 지칭한다.
- [0022] "희석제"는 조성물의 벌크를 증가시켜, 압축을 용이하게 하거나 또는 캡슐 충전용 균질 블렌드를 위한 충분한 벌크를 생성한다. 이러한 화합물은 락토스, 전분, 만니톨, 소르비톨, 텍스트로스, 미세결정질 셀룰로스 예컨대

아비셀®; 이염기성 인산칼슘, 인산이칼슘 2수화물; 인산삼칼슘, 인산칼슘; 무수 락토스, 분무 건조된 락토스; 예비젤라틴화 전분, 압축 당, 예컨대 디-Pac® (Amstar); 만니톨, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 수크로스계 희석제, 분당; 일염기성 황산칼슘 1수화물, 황산칼슘 2수화물; 락트산칼슘 3수화물, 텍스트레이트; 가수분해된 곡류 고체, 아밀로스; 분말화 셀룰로스, 탄산칼슘; 글리신, 카올린; 만니톨, 염화나트륨; 이노시톨, 벤토나이트 등을 포함한다. 1종 이상의 희석제의 조합이 또한 사용될 수 있다.

[0023] 본원에 사용된 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 치료할 질환 또는 상태의 증상 중 하나 이상을 특정한 정도로 경감시킬 것으로 예측되는 본원에 기재된 투여될 니라파립의 충분한 양을 지칭한다. 예를 들면, 본원에 개시된 니라파립의 투여의 결과는 암의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화이다. 예를 들면, 치료 용도를 위한 "유효량"은 과도한 유해 부작용 없이 질환 증상의 감소 또는 호전을 제공하는데 요구되는, 본원에 개시된 제제를 비롯한 니라파립의 양이다. 용어 "치료 유효량"은 예를 들어 예방 유효량을 포함한다. "유효량" 또는 "치료 유효량"은 일부 실시양태에서 투여 화합물의 대사, 대상체의 연령, 체중, 전반적 상태, 치료되는 상태, 치료되는 상태의 중증도, 및 처방 의사의 판단의 차이로 인해 대상체마다 다르다는 것을 이해한다.

[0024] 용어 "증진한다" 또는 "증진시키는"은 니라파립의 목적하는 효과의 지속기간 또는 효력의 증가 또는 연장 또는 치료제의 투여에 결과적인 어떠한 유해한 증상의 감소를 지칭한다. 따라서, 본원에 개시된 니라파립의 효과를 증진시키는 것과 관련하여, 용어 "증진시키는"은 본원에 개시된 니라파립과 조합하여 사용되는 다른 치료제의 효과를 효능 또는 지속기간의 측면에서 증가 또는 연장시키는 능력을 지칭한다. 본원에 사용된 "증진-유효량"은 목적하는 시스템에서 또 다른 치료제 또는 니라파립의 효과를 증진시키기에 적합한 양을 지칭한다. 환자에서 사용될 때, 이러한 사용에 효과적인 양은 질환, 장애 또는 상태의 중증도 및 과정, 기존 요법, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 치료하는 의사의 판단에 따라 좌우될 것이다.

[0025] 용어 "부형제"는 약리적으로 불활성 성분 예컨대 희석제, 운활제, 계면활성제, 담체 등을 의미한다. 제약 조성물 제조에서 유용한 부형제는 일반적으로 안전하고 비-독성이고, 인간 제약 용도에 허용된다. 부형제에 대한 언급은 그러한 1종 및 1종 초과 부형제 둘 다를 포함한다. 공동 가공된 부형제도 또한 본 발명의 범위 하에 커버된다.

[0026] "충전 작용제" 또는 "충전제"는 락토스, 락토스 1수화물, 탄산칼슘, 인산칼슘, 이염기성 인산칼슘, 황산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 분말, 텍스트로스, 텍스트레이트, 텍스트란, 전분, 예비젤라틴화 전분, 수크로스, 크실리톨, 락티톨, 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨, 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 화합물을 포함한다.

[0027] "운활제" 및 "활택제"는 물질의 부착 또는 마찰을 방지, 감소 또는 억제하는 화합물이다. 예시적인 운활제는 예를 들어 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 수산화칼슘, 활석, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 탄화수소 예컨대 미네랄 오일 또는 수소화 식물성 오일 예컨대 수소화 대두 오일 (스테로텍스®), 고급 지방산 및 그들의 알칼리-금속 및 알칼리 토금속 염, 예컨대 알루미늄, 칼슘, 마그네슘, 아연, 스테아르산, 스테아르산나트륨, 글리세롤, 활석, 왁스, 스테아로웨트®, 붕산, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 류신, 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들면, PEG-4000) 또는 메톡시폴리에틸렌 글리콜 예컨대 카르보왁스™, 올레산나트륨, 벤조산나트륨, 글리세릴 베헤네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 마그네슘 또는 소듐 라우릴 술페이트, 콜로이드성 실리카 예컨대 실로이드™, Cab-O-Sil®, 전분 예컨대 옥수수 전분, 실리콘 오일, 계면활성제 등을 포함한다.

[0028] 용어 "대상체"는 동물, 바람직하게는 인간 또는 비-인간을 포함하는 포유동물을 의미하는데 사용된다. 용어 환자 및 대상체는 교환하여 사용될 수 있다.

[0029] "치료 유효량" 또는 "유효량"은 약리학적 효과를 달성하기 위한 제약 작용제의 양이다. 용어 "치료 유효량"은 예를 들어 예방 유효량을 포함한다. 니라파립의 "유효량"은 과도한 유해 부작용 없이 원하는 약리학적 효과 또는 치료적 개선을 달성하는데 필요한 양이다. 니라파립의 유효량은 특정한 환자 및 질환에 따라 통상의 기술자에 의해 선택될 것이다. "유효량" 또는 "치료 유효량"은, 니라파립의 대사, 대상체의 연령, 체중, 일반적 상태, 치료되는 상태, 치료되는 상태의 중증도, 및 처방 의사의 판단의 차이로 인해 대상체마다 달라질 수 있는 것으로 이해된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 특정한 화합물 또는 제약 조성물의 투여에 의한 특정한 질환, 장애 또는 상태의 증상의 호전 또는 완화는 영구적이든 일시적이든 지속되거나 일시적인지에 상관없이, 화합물 또는 조성물의 투여에 기인하거나 이와 관련된 중증도의 임의의 감소, 발병 지연, 진행의 지연, 또는 기간의 단축을 지칭한다.

[0030] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 상태, 예컨대 암 증상을 완화, 경감 또는

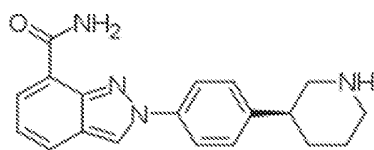
호전시키거나, 추가의 증상을 예방하거나, 증상의 기저 대사 원인을 호전 또는 예방하거나, 질환 또는 상태를 억제하거나, 예컨대 질환 또는 상태의 발달을 정지시키거나, 질환 또는 상태를 완화시키거나, 질환 또는 상태의 퇴행을 유발하거나, 질환 또는 상태에 의해 유발된 상태를 완화시키거나, 또는 질환 또는 상태의 증상을 예방적으로 및/또는 치료적으로 중지시키는 방법을 지칭한다.

[0031] 본원에 사용된 "중량 퍼센트", "wt%", "중량 기준 퍼센트", "중량%" 및 그의 변형은 물질의 중량을 조성물의 총 중량으로 나눈 것에 100을 곱한 물질의 농도를 지칭한다.

[0032] 본원에 기재된 방법 및 조성물의 다른 목적, 특징 및 이점은 하기 상세한 설명으로부터 분명해질 것이다. 그러나, 본 상세한 설명 및 구체적 실시예가 구체적 실시양태를 나타내지만 이는 단지 예시로서 제공되는 것임을 이해해야 한다.

[0033] 니라파립 및 그의 고체 상태 형태

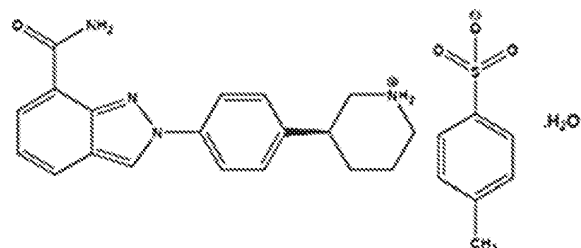
[0034] 본 발명은 제약 개발에 유리한 바람직한 특성을 갖는 고체 형태를 포함하는, 니라파립 및 그의 제약상 허용되는 염의 고체 투여 형태 (예를 들어, 니라파립 토실레이트 1수화물)에 관한 것이다. 니라파립은 하기 구조를 갖는다.



[0035]

[0036] 니라파립은 경구로 입수가 가능한 선택적 폴리 (ADP-리보스) 폴리머라제 (PARP) 1 및 2 억제제이다. 니라파립은 각각 IC_{50} = 3.8 및 2.1 nM로 PARP 1 및 2 억제를 나타내었고, 전세포 검정에서, EC_{50} = 4 nM로 PARP 활성을 억제하였고, 10-100 nM 범위의 CC_{50} 으로 돌연변이체 BRCA-1 및 BRCA-2를 갖는 암 세포의 증식을 억제하였다 (Jones et al., Journal Medicinal Chemistry, 2009, 52, 7170-7185 참조). 또한, 니라파립을 암 환자에게 투여하는 방법은 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 WO2018/005818에 기재되어 있다.

[0037] 니라파립 토실레이트 1수화물의 화학 명칭은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸 7-카르복사미드 4-메틸벤젠설포네이트 수화물 (1:1:1)이고, 하기 화학 구조를 갖는다:



[0038]

[0039] 니라파립의 경험적 분자식은 $C_{26}H_{30}N_4O_5S$ 이고 분자량은 510.61 g/mol이다. 니라파립 토실레이트 1수화물 약물 물질은 백색 내지 회백색의 비-흡습성 결정질 고체이다. 니라파립 용해도는 9.95 미만의 pK_a 로 pH 비의존성이고, 생리학적 pH 범위에 걸쳐 수성 유리 염기 용해도는 0.7 mg/ml 내지 1.1 mg/ml이다.

[0040] 니라파립의 제조 방법은 하기에 기재된 것들을 포함하며, 이들 각각은 전문이 참조로 포함된다: WO 2014/088983; WO 2014/088984; US 8,071,623; US 8,436,185; US 62/489,415, 2017년 4월 24일 출원; 및 Jones et al., J. Med. Chem., 52:7170-7185, 2009. 이들 방법에 따라 제조된 니라파립은 본원에 기재된 결정질 고체 형태의 제조 방법에 사용될 수 있다. 예를 들면, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 형태 I은 (예를 들면, 실시예 1 및 실시예 2에 기재된 바와 같이) 물을 포함하는 용매 시스템으로부터 제조될 수 있다. 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 형태 II는 무수 조건 하에 제조될 수 있다. 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 형태 III은 (예를 들면, 실시예 3에서 기재된 바와 같이) 가열 조건 하에 결정질 형태 I로부터 제조될 수 있다.

[0041] 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 4-톨루엔설포네이트 염의 결정질 고체 형태가 본원에 제공된다. 예를 들면, 1:1 화학량론을 갖는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미

드의 4-톨루엔술포네이트 염의 결정질 고체 형태가 본원에 제공된다.

[0042] 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 형태 I이 본원에 제공된다. 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 형태 I은 4-톨루엔술포네이트 염이고, 1수화물이다. 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 형태 I은 또한 상호교환가능한 용어 예컨대: 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 형태 I; 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 1수화물 형태 I; 니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태 I; 결정질 형태 I; 또는 형태 I로 지칭된다. 형태 I에 대한 예시적인 X선 분말 회절 데이터는 도 1 및 도 6에 제공된다. 도 2는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 형태 I에 대한 예시적인 시차 주사 열량측정 패턴을 나타낸다. 도 3은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 형태 I에 대한 예시적인 라만 분광분석법 패턴을 나타낸다. 도 4는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 형태 I에 대한 예시적인 적외선 분광분석법 패턴을 나타낸다. 도 5는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 형태 I에 대한 예시적인 동적 수증기 수착 패턴을 나타낸다.

[0043] 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 형태 II가 본원에 제공된다. 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 형태 II는 4-톨루엔술포네이트 염이고, 비-화학량론적 수화물이다. 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 형태 II는 또한 상호교환가능한 용어 예컨대: 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 형태 II; 니라파립의 결정질 형태 II; 결정질 형태 II; 또는 형태 II로 지칭된다.

[0044] 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 형태 III이 본원에 제공된다. 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 형태 III은 4-톨루엔술포네이트 염이고, 무수 형태이다. 형태 III에 대한 예시적인 X선 분말 회절 데이터는 도 6 및 도 7에 제공된다. 도 2는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 형태 III에 대한 예시적인 시차 주사 열량측정 패턴을 나타낸다. 도 8은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 무수 형태 III에 대한 예시적인 동적 수증기 수착 패턴을 나타낸다. 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 형태 III은 또한 상호교환가능한 용어 예컨대: 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 형태 III; 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 무수 형태 III; 니라파립의 결정질 형태 III; 결정질 형태 III; 또는 형태 III으로 지칭된다. 도 2는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 형태 III에 대한 예시적인 시차 주사 열량측정 패턴을 나타낸다.

[0045] 본원에 기재된 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 고체 형태는 치료 방법 또는 제약 제제의 제조 방법에서 사용하기 위한 유리한 특성을 포함하는 유익한 특성을 가질 수 있다. 예를 들면, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 히드로클로라이드 염은 대단히 흡습성이라는 것이 밝혀졌다. 대조적으로, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 형태 I은 적합한 용해도 특성, 뿐만 아니라 유리한 물리적 및 화학적 안정성을 갖는 비-흡습성 고체 형태이다.

[0046] 한 실시양태는 니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태 I을 포함하고 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태 I이 실질적으로 도 1에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 형태 I이 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 , 및 26.9 ± 0.2 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 형태 I이 $2\theta = 24.9 \pm 0.2$ 에서의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 결정질 형태 I이 9.5 ± 0.2 및 26.0 ± 0.2 의 2θ 값에서의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 결정질 형태 I이 12.4 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 25.6 ± 0.2 , 및 26.9 ± 0.2 의 2θ 값에서의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 결정질 형태 I이 12.4 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 25.6 ± 0.2 , 및 26.9 ± 0.2 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 결정질 형태 I이 12.4 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 25.6 ± 0.2 , 및 26.9 ± 0.2 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 2개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 결정질 형태 I이

12.4±0.2, 13.2±0.2, 17.4±0.2, 18.4±0.2, 21.0±0.2, 25.6±0.2, 및 26.9±0.2의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 3개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 결정질 형태 I이 12.4±0.2, 13.2±0.2, 17.4±0.2, 18.4±0.2, 21.0±0.2, 25.6±0.2, 및 26.9±0.2의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 4개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 결정질 형태 I이 실질적으로 도 2에 제시된 바와 같은 주사 시차 열량측정 패턴을 특징으로 하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 결정질 형태 I이 실질적으로 도 3에 제시된 바와 같은 라만 분광분석법 패턴을 특징으로 하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 결정질 형태 I이 실질적으로 도 4에 제시된 바와 같은 적외선 분광분석법 패턴을 특징으로 하는 것인 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 결정질 형태 I이 실질적으로 도 5에 제시된 바와 같은 동적 수증기 수축 패턴을 특징으로 하는 것인 조성물을 제공한다.

[0047] 한 실시양태는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 II를 포함하고 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I 및 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 III은 실질적으로 없는 것인 조성물을 제공한다. 한 실시양태는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 II를 포함하고 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I은 실질적으로 없는 것인 조성물을 제공한다. 한 실시양태는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 II 및 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 III을 포함하고 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I은 실질적으로 없는 것인 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 결정질 형태 II는 9.7±0.3, 12.8±0.3, 17.9±0.3, 19.7±0.3, 및 21.8±0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 결정질 형태 II은 실질적으로 형태 II에 대한 도 9에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0048] 한 실시양태는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 III을 포함하고 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I 및 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 II는 실질적으로 없는 것인 조성물을 제공한다. 한 실시양태는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 III을 포함하고 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I은 실질적으로 없는 것인 조성물을 제공한다. 한 실시양태는 17.8±0.2, 19.0±0.2, 또는 22.8±0.2의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 하는 결정질 형태 III을 제공한다. 한 실시양태는 실질적으로 형태 III에 대한 도 9에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 형태 III을 제공한다. 한 실시양태는 실질적으로 도 7에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 III을 제공한다. 한 실시양태는 실질적으로 도 8에 제시된 바와 같은 동적 수증기 수축 패턴을 특징으로 하는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 III을 제공한다. 한 실시양태는 실질적으로 도 2에 제시된 바와 같은 주사 시차 열량측정 패턴을 특징으로 하는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 III을 제공한다.

[0049] 니라파립은 시험관내 및 마우스 이중이식 모델에서 종양 세포를 선택적으로 사멸시키는 선택적 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제 (PARP) 1 및 2 억제제이다. PARP 억제는 복구불가능한 이중 가닥 절단 (DSB), 오류 유발 DNA 복구 경로의 사용, 생성된 게놈 불안정성, 및 궁극적으로는 세포 사멸로 이어진다. 추가로, 오토파릴레이션 (autopharylation)의 억제 결과로서 유전적 병변에서 포획된 PARP는 세포독성에 기여할 수 있다.

[0050] 젤루다(ZEJULA)TM는 백금-기반 화학요법에 대한 완전 반응 또는 부분 반응 후에 재발성 상피 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암을 갖는 성인 환자의 유지 또는 치료를 위해 지시된다. 각각의 젤루다TM 캡슐은 100 mg의 니라파립 (토실레이트 1수화물로서)을 함유한다. 경질 캡슐은 흑색 잉크로 인쇄된 "100 mg"을 갖는 백색 본체, 및 백색 잉크로 인쇄된 "니라파립"을 갖는 자주색 캡을 갖는다. 단독요법으로서 젤루다TM의 권장 용량은 300 mg의 총 1일 용량에 동등한 1일 1회 경구로 복용된 3회 100 mg 캡슐이다.

[0051] 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 경구 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 경구 조성물은 장애 또는 상태 예컨대 암의 치료를 위해 약 20 wt% 내지 약 60 wt%의 니라파립; 및 제약상 허용되는 담체를 포함하고, 니라파립은 제약상 허용되는 담체 전체에 걸쳐 실질적 균일성으로 분포된다.

[0052] 일부 실시양태에서, 장애 또는 상태는 암, 예를 들면, 난소암이다.

[0053] 일부 실시양태에서, 니라파립은 그의 제약상 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 염은 니라

파립 토실레이트 1수화물이다.

- [0054] 일부 실시양태에서, 니라파립 토실레이트 1수화물은 실질적으로 형태 II 및 형태 III이 없는 결정질 형태 I이다. 또 다른 실시양태는 니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태 I이 실질적으로 도 1에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 조성물을 제공한다.
- [0055] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 니라파립 토실레이트 1수화물 약 50 mg 내지 약 300 mg을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 결정질 형태 I로서의 약 50 mg 내지 약 300 mg의 니라파립 토실레이트 1수화물을 포함하고, 실질적으로 형태 II 및 형태 III이 없다. 또 다른 실시양태는 니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태 I이 실질적으로 도 1에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 조성물을 제공한다.
- [0056] 예를 들어, 제약 조성물은 약 100 mg 내지 약 200 mg의 니라파립 토실레이트 1수화물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제약 조성물은 약 125 mg 내지 약 175 mg의 니라파립 토실레이트 1수화물을 포함할 수 있다.
- [0057] 제제는 니라파립을 비롯한 1종 이상의 성분을 포함할 수 있다. 성분은 합해져 캡슐을 채우는데 사용되는 분말 블렌드를 만들 수 있다. 예를 들면, 분말 블렌드는 젤라틴 캡슐, 예컨대 사이즈 0 젤라틴 캡슐에 채워질 수 있다.
- [0058] 니라파립은 제약상 허용되는 염으로서 제제에 존재할 수 있다. 예를 들면, 니라파립은 니라파립 토실레이트 1수화물일 수 있다.
- [0059] 제제는 1종 이상의 희석제를 포함할 수 있다. 예를 들면, 제제는 락토스 1수화물을 포함할 수 있다.
- [0060] 제제는 1종 이상의 윤활제를 포함할 수 있다. 예를 들면, 제제는 스테아르산마그네슘을 포함할 수 있다.
- [0061] 본 발명의 예시적인 니라파립 제제는 100 mg의 니라파립 (유리 염기 기준, 1,000 mg의 니라파립 무수 유리 염기는 1.594 mg의 니라파립 토실레이트 1수화물과 등가임), 254.5 mg의 락토스 1수화물 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 본 발명의 예시적인 니라파립 제제는 100 mg의 니라파립 (유리 염기 기준, 1,000 mg의 니라파립 무수 유리 염기는 1.594 mg의 니라파립 토실레이트 1수화물과 등가임), 254.5 mg의 락토스 1수화물, 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 이는 또한 임의로 타르트라진을 포함할 수 있다.
- [0062] 니라파립 농도/양
- [0063] 본원에 기재된 방법 및 조성물에 의하여, 치료상 유효한 약동학적 프로파일을 달성하는 제제가 제조될 수 있다. 예를 들면, 치료 유효 용량의 니라파립은 이들 결과를 달성하기 위해 본원에 기재된 제조 방법 및 조성물을 사용하여 캡슐로 1일 1회, 2회 또는 3회 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 니라파립은 약 20-80 wt%, 약 45-70 wt%, 약 40-50 wt%, 약 45-55 wt%, 약 50-60 wt%, 약 55-65 wt%, 약 60-70 wt%, 약 65-75 wt%, 약 70-80 wt% 또는 약 40-60 wt%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라파립은 니라파립 토실레이트 1수화물이며 형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 결정질 형태 I이다. 또 다른 실시양태는 니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태 I이 실질적으로 도 1에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 조성물을 제공한다.
- [0064] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물의 중량 기준 약 1% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 50%, 약 15% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 50%, 약 25% 내지 약 50%, 약 30% 내지 약 50%, 약 35% 내지 약 50%, 약 40% 내지 약 50% 또는 약 45% 내지 약 50%의 농도의 니라파립을 갖는다. 일부 실시양태에서, 니라파립은 니라파립 토실레이트 1수화물이며 형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 결정질 형태 I이다. 또 다른 실시양태는 니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태 I이 실질적으로 도 1에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 조성물을 제공한다.
- [0065] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물의 중량 기준 약 1% 내지 약 45%, 약 5% 내지 약 45%, 약 10% 내지 약 45%, 약 15% 내지 약 45%, 약 20% 내지 약 45%, 약 25% 내지 약 45%, 약 30% 내지 약 45%, 약 35% 내지 약 45% 또는 약 40% 내지 약 45%의 농도의 니라파립을 갖는다. 일부 실시양태에서, 니라파립은 니라파립 토실레이트 1수화물이며 형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 결정질 형태 I이다. 또 다른 실시양태는 니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태 I이 실질적으로 도 1에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 조성물을 제공한다.
- [0066] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물의 중량 기준 약 1% 내지 약 40%, 약 5% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 40%, 약 15% 내지 약 40%, 약 20% 내지 약 40%, 약 25% 내지 약 40%, 약 30% 내지 약 40%, 약 35% 내지 약 40%의 농도의 니라파립을 갖는다. 일부 실시양태에서, 니라파립은 니라파립 토실레이트 1수화물이며

형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 결정질 형태 I이다. 또 다른 실시양태는 니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태 I이 실질적으로 도 1에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 조성물을 제공한다.

[0067] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물의 중량 기준 약 1% 내지 약 35%, 약 5% 내지 약 35%, 약 10% 내지 약 35%, 약 15% 내지 약 35%, 약 20% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 35% 또는 약 30% 내지 약 35%의 농도의 니라파립을 갖는다. 일부 실시양태에서, 니라파립은 니라파립 토실레이트 1수화물이며 형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 결정질 형태 I이다. 또 다른 실시양태는 니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태 I이 실질적으로 도 1에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 조성물을 제공한다.

[0068] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물의 중량 기준 약 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% 또는 50%의 농도의 니라파립을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물의 약 19.16 중량%의 농도의 니라파립 토실레이트 1수화물을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물의 약 38.32 중량%의 농도의 니라파립 토실레이트 1수화물을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물의 약 57.48 중량%의 농도의 니라파립 토실레이트 1수화물을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물의 약 76.64 중량%의 농도의 니라파립 토실레이트 1수화물을 갖는다. 일부 실시양태에서, 니라파립은 니라파립 토실레이트 1수화물이며 형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 결정질 형태 I이다. 또 다른 실시양태는 니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태 I이 실질적으로 도 1에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 조성물을 제공한다.

[0069] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 25 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 mg 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 또는 950 mg 내지 1000 mg의 양의 니라파립을 갖는다. 일부 실시양태에서, 니라파립은 니라파립 토실레이트 1수화물이며 형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 결정질 형태 I이다. 또 다른 실시양태는 니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태 I이 실질적으로 도 1에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 조성물을 제공한다. 예를 들면, 본원에 기재된 조성물은 약 1 mg 내지 약 1000 mg, 예를 들어 약 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 25 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 mg 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 또는 950 mg 내지 1000 mg의 양의 니라파립 토실레이트 1수화물을 가질 수 있다.

[0070] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 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, 내지 275 mg 250 mg, 300 mg, 325 mg, 375 mg 350 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 또는 1000 mg의 양의 니라파립을 갖는다. 일부 실시양태에서, 니라파립은 니라파립 토실레이트 1수화물이며 형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 결정질 형태 I이다. 또 다른 실시양태는 니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태 I이 실질적으로 도 1에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 조성물을 제공한다. 예를 들면, 본원에 기재된 조성물은 약 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, 내지 275 mg 250 mg, 300 mg, 325 mg, 375 mg 350 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 또는 1000 mg의 양의 니라파립 토실레이트 1수화물을 가질 수 있다.

[0071] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg 또는 약 500 mg의 양의 니라파립을 갖는다. 예를 들면, 본원에 기재된 조성물은 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg 또는 약 500 mg의 양의 니라파립 토실레이트 1수화물을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 79.7 mg의 양의 니라파립 토실레이트 1수화물을 갖는다. 일부 실시양태에

서, 본원에 기재된 조성물은 약 159.4 mg의 양의 니라파립 토실레이트 1수화물을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 159.4 mg의 양의 니라파립 토실레이트 1수화물을 가지며, 여기서 니라파립은 니라파립 토실레이트 1수화물이고 형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 결정질 형태 I이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 159.4 mg의 양의 니라파립 토실레이트 1수화물을 가지며, 여기서 니라파립은 니라파립 토실레이트 1수화물이고 형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 결정질 형태 I이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 159.4 mg의 양의 니라파립 토실레이트 1수화물을 가지며, 여기서 니라파립 토실레이트 1수화물은 실질적으로 도 1에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 형태 I이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 318.8 mg의 양의 니라파립 토실레이트 1수화물을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 478.2 mg의 양의 니라파립 토실레이트 1수화물을 갖는다. 일부 실시양태에서, 니라파립은 니라파립 토실레이트 1수화물이며 형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 결정질 형태 I이다. 또 다른 실시양태는 니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태 I이 실질적으로 도 1에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 조성물을 제공한다.

[0072] 제약상 허용되는 부형제

[0073] 일부 측면에서, 본원에 개시된 제약 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 본원에 개시된 제약 조성물의 목적을 위한 예시적인 제약상 허용되는 부형제는 결합제, 붕해제, 조강력붕해제, 윤활제, 희석제, 충전제, 향미제, 활택제, 흡착제, 가용화제, 킬레이트화제, 유화제, 증점제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 흡착제, 과립화제, 보존제, 완충제, 착색제 및 감미제 또는 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 결합제의 예는 미세결정질 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 카르복시비닐 중합체, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐폴리피롤리돈, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 세라토니아, 키토산, 목화씨 오일, 텍스트레이트, 텍스트린, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 글루코스, 글리세릴 베헤네이트, 갈락토만난 폴리사카라이드, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시에틸메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히프로멜로스, 이눌린, 락토스, 규산알루미늄마그네슘, 말토덱스트린, 메틸셀룰로스, 폴록사머, 폴리카르보필, 폴리텍스트로스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리메타크릴레이트, 알긴산나트륨, 소르비톨, 전분, 수크로스, 해바라기 오일, 식물성 오일, 토코페르솔란, 제인 또는 그의 조합을 포함한다. 붕해제의 예는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC), 저 치환된 히드록시프로필 셀룰로스 (L-HPC), 크로스카르멜로스 소듐, 소듐 스타치 글리콜레이트, 락토스, 규산알루미늄마그네슘, 메틸셀룰로스, 폴라크틸린 포타슘, 알긴산나트륨, 전분 또는 그의 조합을 포함한다. 윤활제의 예는 스테아르산, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 글리세릴 베헤네이트, 스테아르산칼슘, 글리세린 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 미네랄 오일, 팔미트산, 미리스틴산, 폴록사머, 폴리에틸렌 글리콜, 벤조산나트륨, 염화나트륨, 소듐 라우릴 술페이트, 활석, 스테아르산아연, 벤조산칼슘, 스테아르산마그네슘 또는 그의 조합을 포함한다. 희석제의 예는 활석, 암모늄 알기네이트, 탄산칼슘, 락트산칼슘, 인산칼슘, 규산칼슘, 황산칼슘, 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 옥수수 전분, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 에리트ρί톨, 에틸셀룰로스, 프록토스, 푸마르산, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 이소말트, 카올린, 락티톨, 락토스, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 말토덱스트린, 말토스, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 폴리텍스트로스, 폴리메타크릴레이트, 시메티콘, 알긴산나트륨, 염화나트륨, 소르비톨, 전분, 수크로스, 술포부틸에테르 β -시클로덱스트린, 트라가칸트, 트레할로스, 크실리톨 또는 그의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 부형제는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)이다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 부형제는 저 치환된 히드록시프로필 셀룰로스 (L-HPC)이다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 부형제는 락토스이다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 부형제는 락토스 1수화물이다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 부형제는 스테아르산마그네슘이다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 부형제는 락토스 1수화물 및 스테아르산마그네슘이다.

[0074] 다양한 유용한 충전제 또는 희석제는 탄산칼슘 (바크로프트(Barcroft)TM, 매그그란(MagGran)TM, 밀리카רב(Millicarb)TM, 파마-카רב(PharmaCarb)TM, 프레카רב(Precarb)TM, 스투르칼(Sturcal)TM, 비바프레스(Vivapres) CaTM), 인산칼슘, 이염기성 무수 (엠콤프레스 무수물TM, 후지칼린TM), 인산칼슘, 이염기성 2수화물 (칼스타르TM, 디-카포스(Di-Cafos)TM, 엠콤프레스(Emcompress)TM), 인산칼슘 삼염기 (트리-카포스TM, 트리-TABTM), 황산칼슘 (데스탭(Destab)TM, 드리어리트(Drierite)TM, 스노우 화이트(Snow White)TM, 칼-탭(Cal-Tab)TM, 콤팩트롤(Compactrol)TM), 분말화 셀룰로스 (아르보셀(Arbocel)TM, 엘세마(Elcema)TM, 사나세트(Sanacet)TM), 규산화 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 압축 당 (디-팩TM), 분당, 텍스트레이트 (칸덱스(Candex)TM, 엠덱스(Emdex)TM), 텍스트린 (아베덱스(Avedex)TM, 칼로린(Caloreen)TM, 프리모그란(Primogran) ^WTM), 텍스트로스 (카리덱스(Caridex)TM, 텍스트로핀(Dextrofin)TM, 탭 파인 D-100TM), 프록토스 (프록토프인(Fructofin)TM, 크리스타르(Krystar)TM), 카올린 (리온(Lion)TM, 심(Sim) 90TM), 락티톨 (핀락

(Finlac) DCTM, 핀락 MCXTM), 락토스 (엔히드록스(Anhydros)TM, 캡슐락(CapsuLac)TM, 페스트-플로TM, 플로락(FlowLac)TM, 그라누락(GranuLac)TM, 인하락(InhaLac)TM, 락토캡(Lactochem)TM, 락토하이에(Lactohaie)TM, 락토프레스(Lactopress)TM, 마이크로프메(Microfme)TM, 마이크로토스(Microtose)TM, 파르마토스(Pharmatose)TM, 프리즈마 락TM, 레스피토스(Respitose)TM, 사체락(SacheLac)TM, 소르보락(SorboLac)TM, 수페르-탭TM, 타블레토스(Tablettose)TM, 윈데일(Wyndale)TM, 제파록스(Zeparox)TM), 락토스 1수화물, 탄산마그네슘, 산화마그네슘 (맥그란(MagGran) MOTM), 말도텍스트린 (C*Dry MDTM, 리카랩(Lycatab) DSHTM, 말덱스(Maldex)TM, 마이타그란(Maitagran)TM, 말트린(Maltrin)TM, 말트린 QDTM, 파셀리(Paselli) MD 10 PHTM, 스타르-드리TM), 말토스 (아드반토스(Advantose) 100TM), 만니톨 (만노겔(Mannogem)TM, 페리톨(Pearlitol)TM), 미세결정질 셀룰로스 (아비셀 PHTM, 셀렉스(Celex)TM, 셀피어(Celphere)TM, 세올루스 KGTM, 엠코셀(Emcocel)TM, 파마셀(Pharmacel)TM, 타블로스(Tabulose)TM, 비바푸르(Vivapur)TM), 폴리텍스트로스 (리테세(Litesse)TM), 시메티콘 (다우 코닝 Q7-2243 LVATM, 다우 코닝 Q7-2587TM, 센트리 시메티콘TM), 알긴산나트륨 (켈톤(Keltone)TM, 프로타날(Protanal)TM), 염화나트륨 (알베르게르(Alberger)TM), 소르비톨 (리포넥(Liponec) 70-NCTM, 리폰산 76-NCv, 메리톨(Meritol)TM, 네오소르브(Neosorb)TM, 소르비톨 인스탄트TM, 소르보겔(Sorbogem)TM), 전분 (플루피엑스(Flufiex) WTM, 인스탄트 퓨어-코테TM, 멜로제이(Melojei)TM, 메리테나 패이겔(Meritena Paygel) 55TM, 퍼펙트아밀(Perfectamyl) D6PHTM, 퓨어-코테TM, 퓨어-텐트TM, 퓨어-겔TM, 퓨어-세트TM, 퓨리티 21TM, 퓨리티 826TM, 타블렛 화이트TM), 예비젤라틴화 전분, 수크로스, 트레할로스 및 크실리톨, 또는 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0075] 일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 5-90 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 5-80 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 5-70 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 5-60 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 5-50 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 5-40 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 5-30 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 25-90 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 25-80 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 25-70 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 25-60 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 25-50 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 25-40 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 40-90 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 40-80 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 40-70 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 40-60 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 40-50 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 40 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 50 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 60 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 70 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 80 중량%의 양으로 존재한다.

[0076] 일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 25 mg 내지 약 1000 mg, 약 50 mg 내지 약 1000 mg, 약 100 mg 내지 약 1000 mg, 약 150 mg 내지 약 1000 mg, 약 200 mg 내지 약 1000 mg, 약 250 mg 내지 약 1000 mg, 약 300 mg 내지 약 1000 mg, 약 350 mg 내지 약 1000 mg, 약 400 mg 내지 약 1000 mg, 약 450 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 500 mg 내지 약 1000 mg의 양으로 존재한다. 예를 들면, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 25 mg 내지 약 1000 mg, 약 50 mg 내지 약 1000 mg, 약 100 mg 내지 약 1000 mg, 약 150 mg 내지 약 1000 mg, 약 200 mg 내지 약 1000 mg, 약 250 mg 내지 약 1000 mg, 약 300 mg 내지 약 1000 mg, 약 350 mg 내지 약 1000 mg, 약 400 mg 내지 약 1000 mg, 약 450 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 500 mg 내지 약 1000 mg의 양으로 존재할 수 있다.

[0077] 일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 25 mg 내지 약 50 mg, 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 150 mg, 약 150 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 250 mg, 약 250 mg 내지 약 300 mg, 약 300 mg 내지 약 350 mg, 약 350 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 450 mg, 약 450 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 500 mg 내지 약 550 mg의 양으로 존재한다. 예를 들면, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 25 mg 내지 약 50 mg, 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 150 mg, 약 150 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 250 mg, 약 250 mg 내지 약 300 mg, 약 300 mg 내지 약 350 mg, 약 350 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지

약 450 mg, 약 450 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 500 mg 내지 약 550 mg의 양으로 존재할 수 있다.

[0078]

일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 15 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg 또는 약 500 mg의 양으로 존재한다. 예를 들면, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 15 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg 또는 약 500 mg의 양으로 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 334.2 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 254.5 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 174.8 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 95.1 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 충전제 예컨대 락토스 1수화물은 약 15.4 mg의 양으로 존재한다.

[0079]

다양한 유용한 붕해제는 알긴산 (프로트에시드(Protacid)TM, 새티알긴(Satialgine) H8TM), 인산칼슘, 삼염기 (트리-TABTM), 카르복시메틸셀룰로스 칼슘 (ECG 505TM), 카르복시메틸셀룰로스 소듐 (에쿠셀(Akucel)TM, 핀픽스(Finnfix)TM, 님셀(Nymcel) 티로스 CBTM), 콜로이드성 이산화규소 (에어로실TM, 캡-O-SilTM, 바커 HDKTM), 크로스카르멜로스 소듐 (Ac-디-줄TM, 파마셀 XLTM, 프리멜로스TM, 솔루탭(Solutab)TM, 비바줄(Vivasol)TM), 크로스포비돈 (콜리슨(Collison) CLTM, 콜리슨 CL-MTM, 폴리플라스돈 XLTM), 도큐세이트 소듐, 구아 검 (메이프로도르(Meyprodor)TM, 메이프롬(Meyprofm)TM, 메이프로구아(Meyproguar)TM), 저 치환된 히드록시프로필 셀룰로스, 규산알루미늄마그네슘 (매그나비트(Magnabite)TM, 노이실린TM, 팜소르브(Pharmsorb)TM, 비검TM), 메틸셀룰로스 (메토셀TM, 메토로즈TM), 미세결정질 셀룰로스 (아비셀 PHTM, 세오이우스(Ceoius) KGTM, 엠코엘(Emcoel)TM, 에티스피어스(Ethispheres)TM, 피브로셀(Fibrocel)TM, 파마셀TM, 비바푸르TM), 포비돈 (콜리슨TM, 플라스돈TM) 알긴산나트륨 (켈코솔TM, 케톤TM, 프로타날TM), 소듐 스타치 글리콜레이트, 폴라크릴린 포타슘 (엠버라이트 IRP88TM), 규화 미세결정질 셀룰로스 (ProSotvTM), 전분 (아이텍스(Aytex) PTM, 플루프텍스(Fluftex) WTM, 멜로젤(Melojel)TM, 메리테나(Meritena)TM, 페이젤(Paygel) 55TM, 퍼펙트아밀(Perfectamyl) D6PHTM, 퓨어-바인드TM, 퓨어-코테TM, 퓨어-덴트TM, 순도 21TM, 순도 826TM, 정제 백색TM) 또는 예비-젤라틴화된 전분 (리카탭(Lycatab) PGSTM, 메리겔(Merigel)TM, 내셔널 78-1551TM, 파마-젤TM, 프리젤(Prijel)TM, 세피스탭(Sepistab) ST 200TM, 스프레스(Spress) B820TM, 전분 1500 GTM, 태블리츠(Tablitz)TM, 유니퓨어(Unipure) LDTM) 또는 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 붕해제는 임의로 약 0-10 중량%의 양으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 붕해제는 약 0.1 mg 내지 0.5 mg, 0.5 mg 내지 1 mg, 1 mg 내지 2 mg, 2 mg 내지 2.5 mg, 2.5 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 7.5 mg, 7 mg 내지 9.5 mg, 9 mg 내지 11.5 mg, 11 mg 내지 13.5 mg, 13 mg 내지 15.5 mg, 15 mg 내지 17.5 mg, 17 내지 19.5 mg, 19 mg 내지 21.5 mg, 21 mg 내지 23.5 mg, 23 mg 내지 25.5 mg, 25 mg 내지 27.5 mg, 27 mg 내지 30 mg, 29 mg 내지 31.5 mg, 31 mg 내지 33.5 mg, 33 mg 내지 35.5 mg, 35 mg 내지 37.5 mg, 37 mg 내지 40 mg, 40 mg 내지 45 mg, 45 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 55 mg, 55 mg 내지 60 mg, 60 mg 내지 65 mg, 65 mg 내지 70 mg, 70 mg 내지 75 mg, 75 mg 내지 80 mg, 80 mg 내지 85 mg, 85 mg 내지 90 mg, 90 mg 내지 95 mg, 또는 95 mg 내지 100 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 붕해제는 약 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 또는 100 mg의 양으로 존재한다.

[0080]

다양한 유용한 윤활제는 스테아르산칼슘 (HyQualTM), 글리세린 모노스테아레이트 (임위터TM 191 및 900, 케스코 GMS5TM, 450 및 600, 미바플렉스(Myvaplex) 600PTM, 미바텍스(Myvatex)TM, 리타 GMSTM, 스테판 GMSTM, 테긴TM, 테긴TM 503 및 515, 테긴 4100TM, 테긴 MTM, 유니메이트(Unimate) GMSTM), 글리세릴 베헤네이트 (콤프리톨 888 ATOTM), 글리세릴 팔미토스테아레이트 (프레시롤 ATO 5TM), 수소화 피마자 오일 (캐스터왁스 MP 80TM, 크로듀레트(Croduret)TM, 큐티나 HRTM, 팬콜(Fancol)TM, 시물줄 1293TM), 수소화 식물성 오일 0 유형 I (스테로텍스TM, 디나산 P60TM, 히드로코테(Hydrocote)TM, 리포볼 HS-KTM, 스테로텍스 HMTM), 마그네슘 라우릴 술페이트, 스테아르산마그네슘, 중쇄 트리글리세리드 (카프텍스 300TM, 라브라파 CCTM, 미글리올 810TM, 네오비 M5TM, 네사톨(Nesatol)TM, 와글리놀 3/9280TM), 폴록사머 (플루로닉TM, 신페로닉TM), 폴리에틸렌 5 글리콜 (카르보왁스 센트리TM, 리포TM, 리폭솔TM, 루트룰 ETM, 플루리올 ETM), 벤조산나트륨 (안티몰(Antimol)TM), 염화나트륨, 소듐 라우릴 술페이트 (엘판 240TM, 텍사폰 K1 2PTM), 소듐 스테아릴 푸마레이트 (프루브(Pruv)TM), 스테아르산 (하이스트렌TM, 인더스트렌TM, 코르트에시드(Kortacid) 1895TM, 프라이스터렌TM), 활석 (알타익TM, 루제낙TM, 루제낙 파마TM, 매그실 오스만투스TM, 0 매그실 스타르TM, 수페리오레(Superiore)TM), 수크로스 스테아레이트 (서프호프 SE 파마 D-1803 FTM) 및 스테아르산아연 (하이쿠알(HyQual)TM) 또는 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 윤활제의 예는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 스테아르산, 활석, 글리세릴 베헤네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥시드 중합체, 소듐 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴

술페이트, 올레산나트륨, 소듐 스테아릴 푸마레이트, DL-류신, 콜로이드성 실리카 및 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 다른 것들을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서 윤활제는 스테아르산마그네슘이다.

[0081] 일부 실시양태에서, 윤활제 예컨대 스테아르산마그네슘은 약 0.1-5 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 윤활제 예컨대 스테아르산마그네슘은 약 0.1-2 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 윤활제 예컨대 스테아르산마그네슘은 약 0.1-1 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 윤활제 예컨대 스테아르산마그네슘은 약 0.1-0.75 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 윤활제 예컨대 스테아르산마그네슘은 약 0.1-5 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 윤활제 예컨대 스테아르산마그네슘은 약 0.2-5 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 윤활제 예컨대 스테아르산마그네슘은 약 0.2-2 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 윤활제 예컨대 스테아르산마그네슘은 약 0.2-1 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 윤활제 예컨대 스테아르산마그네슘은 약 0.2-0.75 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 윤활제 예컨대 스테아르산마그네슘은 약 0.3 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 윤활제 예컨대 스테아르산마그네슘은 약 0.4 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 윤활제 예컨대 스테아르산마그네슘은 약 0.5 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 윤활제 예컨대 스테아르산마그네슘은 약 0.6 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 윤활제 예컨대 스테아르산마그네슘은 약 0.7 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 윤활제는 약 0.01 mg 내지 0.05 mg, 0.05 mg 내지 0.1 mg, 0.1 mg 내지 0.2 mg, 0.2 mg 내지 0.25 mg, 0.25 mg 내지 0.5 mg, 0.5 mg 내지 0.75 mg, 0.7 mg 내지 0.95 mg, 0.9 mg 내지 1.15 mg, 1.1 mg 내지 1.35 mg, 1.3 mg 내지 1.5 mg, 1.5 mg 내지 1.75 mg, 1.75 내지 1.95 mg, 1.9 mg 내지 2.15 mg, 2.1 mg 내지 2.35 mg, 2.3 mg 내지 2.55 mg, 2.5 mg 내지 2.75 mg, 2.7 mg 내지 3.0 mg, 2.9 mg 내지 3.15 mg, 3.1 mg 내지 3.35 mg, 3.3 mg 내지 3.5 mg, 3.5 mg 내지 3.75 mg, 3.7 mg 내지 4.0 mg, 4.0 mg 내지 4.5 mg, 4.5 mg 내지 5.0 mg, 5.0 mg 내지 5.5 mg, 5.5 mg 내지 6.0 mg, 6.0 mg 내지 6.5 mg, 6.5 mg 내지 7.0 mg, 7.0 mg 내지 7.5 mg, 7.5 mg 내지 8.0 mg, 8.0 mg 내지 8.5 mg, 8.5 mg 내지 9.0 mg, 9.0 mg 내지 9.5 mg, 또는 9.5 mg 내지 10.0 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 윤활제는 약 0.01 mg, 0.05 mg, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 0.7 mg, 0.9 mg, 1.1 mg, 1.3 mg, 1.5 mg, 1.7 mg, 1.9 mg, 2. mg, 2.3 mg, 2.5 mg, 2.75 mg, 3.0 mg, 3.1 mg, 3.3 mg, 3.5 mg, 3.7 mg, 4.0 mg, 4.5 mg, 5.0 mg, 5.5 mg, 6.0 mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5 mg, 9.0 mg, 9.5 mg, 또는 10.0 mg의 양으로 존재한다.

[0082] 다양한 유용한 활택제는 삼염기성 인산칼슘 (트리- 탭™), 규산칼슘, 셀룰로스, 분말화된 (사나셀(Sanacel)™, 숄카- 플로에™), 콜로이드성 이산화규소 (에어로실™, 캡-O-Sil M-5P™, 바커 HDK™), 규산마그네슘, 삼규산마그네슘, 전분 (멜로젤™, 메리테나(Meritena)™, 페이젤 55™, 퍼펙트아밀 D6PH™, 퓨어-바인드™, 퓨어-코테™, 퓨어-덴트™, 퓨어-겔™, 퓨어-세트™, 퓨리티 21™, 퓨리티 826™, 타블렛 화이트™) 및 활석 (루제낙 과마™, 매그실 오스만투스™, 매그실 스타르™, 수페리오레™) 또는 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 활택제는 임의로 약 0-15 중량%의 양으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 활택제는 약 0.1 mg 내지 0.5 mg, 0.5 mg 내지 1 mg, 1 mg 내지 2 mg, 2 mg 내지 2.5 mg, 2.5 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 7.5 mg, 7 mg 내지 9.5 mg, 9 mg 내지 11.5 mg, 11 mg 내지 13.5 mg, 13 mg 내지 15.5 mg, 15 mg 내지 17.5 mg, 17 내지 19.5 mg, 19 mg 내지 21.5 mg, 21 mg 내지 23.5 mg, 23 mg 내지 25.5 mg, 25 mg 내지 27.5 mg, 27 mg 내지 30 mg, 29 mg 내지 31.5 mg, 31 mg 내지 33.5 mg, 33 mg 내지 35.5 mg, 35 mg 내지 37.5 mg, 37 mg 내지 40 mg, 40 mg 내지 45 mg, 45 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 55 mg, 55 mg 내지 60 mg, 60 mg 내지 65 mg, 65 mg 내지 70 mg, 70 mg 내지 75 mg, 75 mg 내지 80 mg, 80 mg 내지 85 mg, 85 mg 내지 90 mg, 90 mg 내지 95 mg, 또는 95 mg 내지 100 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 활택제는 약 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 또는 100 mg의 양으로 존재한다.

[0083] 제약상 허용되는 계면활성제는 제약 투여 형태에 사용하는데 적합한 비-이온성 및 이온성 계면활성제를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 이온성 계면활성제는 음이온성, 양이온성 또는 쯔비타이온성 계면활성제 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 다양한 유용한 계면활성제는 올리옥시에틸렌 소르비탄의 소듐 라우릴 술페이트, 모노올레에이트, 모노라우레에이트, 모노팔미테이트, 모노스테아레이트 또는 또 다른 에스테르, 소듐 디옥틸술포숙시네이트 (DOSS), 레시틴, 스테아르산 알콜, 세토스테아르산 알콜, 콜레스테롤, 폴리옥시에틸렌 리신 오일, 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드, 폴록사머 또는 임의의 다른 상업적으로 입수가 가능한 공-가공된 계면활성제 예컨대 세피트랩(SEPITRAP)® 80 또는 세피트랩® 4000 및 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 임의로 약 0-5 중량%의 양으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 약

0.1 mg 내지 0.5 mg, 0.5 mg 내지 1 mg, 1 mg 내지 2 mg, 2 mg 내지 2.5 mg, 2.5 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 7.5 mg, 7 mg 내지 9.5 mg, 9 mg 내지 11.5 mg, 11 mg 내지 13.5 mg, 13 mg 내지 15.5 mg, 15 mg 내지 17.5 mg, 17 내지 19.5 mg, 19 mg 내지 21.5 mg, 21 mg 내지 23.5 mg, 23 mg 내지 25.5 mg, 25 mg 내지 27.5 mg, 27 mg 내지 30 mg, 29 mg 내지 31.5 mg, 31 mg 내지 33.5 mg, 33 mg 내지 35.5 mg, 35 mg 내지 37.5 mg, 37 mg 내지 40 mg, 40 mg 내지 45 mg, 45 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 55 mg, 55 mg 내지 60 mg, 60 mg 내지 65 mg, 65 mg 내지 70 mg, 70 mg 내지 75 mg, 75 mg 내지 80 mg, 80 mg 내지 85 mg, 85 mg 내지 90 mg, 90 mg 내지 95 mg, 또는 95 mg 내지 100 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 약 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 또는 100 mg의 양으로 존재한다.

[0084] 안정성

[0085] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물은 적어도 약 30일, 60일, 90일, 6개월, 1년, 18개월, 2년, 3년, 4년 또는 5년 동안 안정하고, 예를 들면, 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 측정시 예를 들어 제약 조성물 중 약 80%-100% 예컨대 약 80%, 90%, 95% 또는 100%의 활성 제약 작용제가 안정하다. 일부 실시양태에서, 예를 들어 HPLC에 의해 측정시 본원에 개시된 제약 조성물 중 약 80%-100% (예를 들면, : 90%-100% 또는 95-100%)의 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들면, 니라파립 토실레이트 1수화물)은 적어도 약 30, 60, 90, 180, 360, 540 또는 720일, 예를 들어 90일 초과 동안 안정하다. 일부 실시양태에서, 약 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% (예를 들면, 약 95%)의 니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태 I은 30일 이상 동안 안정하다.

[0086] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 제제는 저장 조건 하에 (예를 들어, 실온에서) 적어도 약 1일, 적어도 약 2일, 적어도 약 3일, 적어도 약 4일, 적어도 약 5일, 적어도 약 6일, 적어도 약 1주, 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 4주, 적어도 약 5주, 적어도 약 6주, 적어도 약 7주, 적어도 약 8주, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 24개월, 또는 적어도 약 36개월 중 임의의 기간에 걸쳐 화합물 분해에 대해 안정하다 (예를 들어, 30% 미만 분해, 25% 미만 분해, 20% 미만 분해, 15% 미만 분해, 10% 미만 분해, 8% 미만 분해, 5% 미만 분해, 3% 미만 분해, 2% 미만 분해, 또는 5% 미만 분해). 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 적어도 약 1주의 기간에 걸쳐 화합물 분해에 대해 안정하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 적어도 약 1개월의 기간에 걸쳐 화합물 분해에 대해 안정하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 적어도 약 3개월의 기간에 걸쳐 화합물 분해에 대해 안정하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 적어도 약 6개월의 기간에 걸쳐 화합물 분해에 대해 안정하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 적어도 약 9개월의 기간에 걸쳐 화합물 분해에 대해 안정하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 적어도 약 12개월의 기간에 걸쳐 화합물 분해에 대해 안정하다.

[0087] 가속 노화 조건 하에 고체 투여 형태의 화학적 저장 안정성을 평가하는 방법은 문헌에 기재되어 있다. 예를 들어, 문헌 [S. T. Colgan, T. J. Watson, R. D. Whipple, R. Nosal, J. V. Beaman, D. De Antonis, "The Application of Science and Risk Based Concepts to Drug Substance Stability Strategies" J. Pharm. Innov. 7:205-2013 (2012); Waterman KC, Carella AJ, Gumkowski MJ, et al. Improved protocol and data analysis for accelerated shelf-life estimation of solid dosage forms. Pharm Res 2007; 24(4):780-90; 및 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)]를 참조한다.

[0088] 캡슐

[0089] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 고체 경구 제약 투여 형태로 제제화된다. 고체 경구 제약 투여 형태는 정제, 캡슐, 분말, 과립 및 사체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들면, 고체 경구 제약 투여 형태는 캡슐일 수 있다.

[0090] 일부 실시양태에서, 대상체에 고체 투여 형태를 통해 투여되는 치료 유효량의 니라파립은 약 1 mg 내지 약 1000 mg의 범위이다. 일부 실시양태에서, 니라파립은 니라파립 토실레이트 1수화물이며 형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 결정질 형태 I이다. 또 다른 실시양태는 니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태 I이 실질적으로 도 1에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체에 고체 투여 형태를 통해 투여되는 치료 유효량의 니라파립은 약 50 mg 내지 약 300 mg의 범위이다. 일부

실시양태에서, 대상체에 고체 투여 형태를 통해 투여되는 치료 유효량의 니라파립은 약 50 mg 내지 약 300 mg의 범위이고, 여기서 니라파립은 니라파립 토실레이트 1수화물이며 형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 결정질 형태 I이다. 또 다른 실시양태는 실질적으로 도 1에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태 I으로서의 니라파립을 포함하는 투여 형태를 제공한다. 일부 실시양태에서, 니라파립 제제는 고체 투여 형태로서 약 50 mg 내지 약 100 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니라파립 제제는 고체 투여 형태로서 약 100 mg 내지 약 300 mg의 양으로 투여된다. 예를 들면, 대상체에 고체 투여 형태를 통해 투여되는, 그의 형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 치료 유효량의 니라파립 토실레이트 1수화물 결정질 형태 I은 약 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 35 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 또는 950 mg 내지 1000 mg일 수 있다. 예를 들면, 대상체에 고체 투여 형태를 통해 투여되는 치료 유효량의 니라파립 토실레이트 1수화물은 약 1 mg 내지 약 1000 mg, 예를 들어, 약 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 35 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 또는 950 mg 내지 1000 mg일 수 있다. 일부 측면에서, 고체 경구 투여 형태는 1일 1, 2, 또는 3회 투여될 수 있다 (b.i.d.).

[0091] 예를 들면, 대상체에 고체 투여 형태를 통해 투여되는 치료 유효량의 니라파립은 약 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 25 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 또는 950 mg 내지 1000 mg일 수 있다. 예를 들면, 예를 들면, 대상체에 고체 투여 형태를 통해 투여되는 치료 유효량의 니라파립 토실레이트 1수화물은 약 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 25 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 또는 950 mg 내지 1000 mg일 수 있다. 일부 실시양태에서, 니라파립은 니라파립 토실레이트 1수화물이며 형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 결정질 형태 I이다. 또 다른 실시양태는 니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태 I이 실질적으로 도 1에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 조성물을 제공한다. 일부 측면에서, 고체 경구 투여 형태는 1일 1, 2, 또는 3회 투여될 수 있다 (b.i.d.).

[0092] 예를 들면, 대상체에 고체 투여 형태를 통해 투여되는 치료 유효량의 니라파립은 약 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 25 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 또는 950 mg 내지 1000 mg일 수 있다. 예를 들면, 예를 들면, 대상체에 고체 투여 형태를 통해 투여되

는 치료 유효량의 니라파립 토실레이트 1수화물은 약 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 35 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 또는 950 mg 내지 1000 mg일 수 있다. 일부 실시양태에서, 니라파립은 니라파립 토실레이트 1수화물이며 형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 결정질 형태 I이다. 또 다른 실시양태는 니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태 I이 실질적으로 도 1에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체에 고체 투여 형태를 통해 투여되는 치료 유효량의 니라파립 토실레이트 1수화물은 약 79.7 mg이다. 일부 실시양태에서, 대상체에 고체 투여 형태를 통해 투여되는 치료 유효량의 니라파립 토실레이트 1수화물은 약 159.4 mg이다. 일부 실시양태에서, 대상체에 고체 투여 형태를 통해 투여되는 치료 유효량의 니라파립 토실레이트 1수화물은 약 159.4 mg이고, 여기서 니라파립은 니라파립 토실레이트 1수화물이며 형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 결정질 형태 I이다. 일부 실시양태에서, 대상체에 고체 투여 형태를 통해 투여되는 치료 유효량의 니라파립 토실레이트 1수화물은 약 318.8 mg일 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체에 고체 투여 형태를 통해 투여되는 치료 유효량의 니라파립 토실레이트 1수화물은 약 478.2 mg일 수 있다. 일부 측면에서, 고체 경구 투여 형태는 1일 1, 2, 또는 3회 투여될 수 있다 (b.i.d).

[0093] 본 발명의 고려되는 조성물은 원하는 경우에 투여 후 약 30분 내지 약 8시간의 간격에 걸쳐 치료 유효량의 니라파립을 제공하여, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 등의 투여를 가능하게 한다.

[0094] 일부 실시양태에서, 활성 제약 성분 (예를 들면, 니라파립 토실레이트 1수화물은 형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 결정질 형태 I이다) 대 비-활성 제약 성분 (예를 들면, 락토스 1수화물)의 중량비는 약 1:10 내지 약 10:1, 각각, 예를 들어 약 1:2, 약 1:3, 약 1:4, 약 1:5, 약 1:6, 약 1:7, 약 1:8, 약 1:9, 약 1:10, 약 10:1, 약 9:1, 약 8:1, 약 7:1, 약 6:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1 또는 약 2:1이다. 일부 실시양태에서, 활성 제약 성분 (예를 들면, 니라파립 토실레이트 1수화물은 형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 결정질 형태 I이다) 대 비-활성 제약 성분 (예를 들면, 스테아르산마그네슘)의 중량비는 약 10:1 내지 약 100:1, 각각, 예를 들어 약 10:1, 약 20:1, 약 30:1, 약 40:1, 약 50:1, 약 60:1, 약 70:1, 약 80:1 또는 약 90:1이다. 일부 실시양태에서, 비-활성 제약 성분 (예를 들면, 락토스 1수화물 또는 스테아르산마그네슘) 대 활성 제약 성분 (예를 들면, 니라파립 토실레이트 1수화물은 형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 결정질 형태 I이다)의 중량비 내지 약 3:2 내지 약 11:1, 약 3:1 내지 약 7:1, 약 1:1 내지 약 5:1, 약 9:2 내지 약 11:2, 약 4:2 내지 약 6:2, 약 5:1 또는 약 2.5:1이다. 일부 실시양태에서, 활성 제약 성분 (예를 들면, 니라파립 토실레이트 1수화물은 형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 결정질 형태 I이다) 대 비-활성 제약 성분 (예를 들면, 락토스 1수화물 또는 스테아르산마그네슘)의 중량비는 약 1:1.6이다. 일부 실시양태에서, 활성 제약 성분 (예를 들면, 니라파립 토실레이트 1수화물은 형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 결정질 형태 I이다) 대 비-활성 제약 성분 (예를 들면, 락토스 1수화물 또는 스테아르산마그네슘)의 중량비는 약 1:2이다. 일부 실시양태에서, 니라파립 토실레이트 1수화물 대 락토스 1수화물의 중량비는 약 38:61, 예를 들어, 38.32:61.18이다. 일부 실시양태에서, 니라파립 토실레이트 1수화물 대 스테아르산마그네슘의 중량비는 약 77:1, 예를 들어, 76.64:1이다.

[0095] 일부 실시양태에서, 제1 비-활성 제약 성분 대 제2 비-활성 제약 성분의 중량비는 약 5:1 내지 약 200:1, 각각, 예를 들어 약 5:1, 약 10:1, 약 20:1, 약 40:1, 약 50:1, 약 75:1, 약 100:1, 약 110:1, 약 120:1, 약 130:1, 약 140:1, 약 150:1, 약 160:1, 약 170:1, 약 180:1, 약 190:1 또는 약 200:1이다. 일부 실시양태에서, 락토스 1수화물 대 스테아르산마그네슘의 중량비는 약 120:1 내지 약 125:1이다. 일부 실시양태에서, 락토스 1수화물 대 스테아르산마그네슘의 중량비는 약 122.36:1이다.

[0096] 치료에 적합한 적응증

[0097] 암, 예를 들어 유방암, 난소암, 자궁경부암, 상피 난소암, 난관암, 원발성 복막암, 자궁내막암, 전립선암, 고환암, 췌장암, 식도암, 두경부암, 위암, 방광암, 폐암 (예를 들면, 선암종, NSCLC 및 SCLC), 골암 (예를 들면, 골육종), 결장암, 직장암, 갑상선암, 뇌 및 중추 신경계 암, 교모세포종, 신경모세포종, 신경내분비 암, 횡문근양암, 각화극세포종, 표피양 암종, 정상피종, 흑색종, 육종 (예를 들면, 지방육종), 방광암, 간암 (예를 들면, 간세포성 암종), 신장암 (예를 들면, 신세포 암종), 골수성 장애 (예를 들면, AML, CML, 골수이형성 증후군 및 전골수구성 백혈병), 및 림프성 장애 (예를 들어, 백혈병, 다발성 골수종, 외투 세포 림프종, ALL, CLL, B-세포

림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 모발상 세포 림프종)을 갖는 임의의 대상체는 본원에 기재된 화합물 및 방법을 사용하여 치료될 수 있다.

- [0098] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 난소암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 상피 난소암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 난관암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 원발성 복막암을 갖는 대상체를 치료한다.
- [0099] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 재발성 난소암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 재발성 상피 난소암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 재발성 난관암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 재발성 원발성 복막암을 갖는 대상체를 치료한다.
- [0100] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 화학요법, 예컨대 백금-기반 화학요법에 대해 완전한 또는 부분적인 반응 후 재발성 난소암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 화학요법, 예컨대 백금-기반 화학요법에 대해 완전한 또는 부분적인 반응 후 재발성 상피 난소암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 화학요법, 예컨대 백금-기반 화학요법에 대해 완전한 또는 부분적인 반응 후 재발성 난관암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 화학요법, 예컨대 백금-기반 화학요법에 대해 완전한 또는 부분적인 반응 후 원발성 복막암을 갖는 대상체를 치료한다.
- [0101] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 백금-기반 화학요법에 대해 완전한 또는 부분적인 반응 후, 재발성 난소암, 재발성 상피 난소암, 재발성 난관암 및/또는 재발성 원발성 복막암을 갖는 대상체를 치료하며, 여기서 대상체는 그의 가장 최근 백금-함유 요법 후 8주 내에 치료를 시작한다. 예를 들면, 대상체는 그의 가장 최근 백금-함유 요법 약 7주 후에 니라파립을 사용하는 치료를 시작할 수 있다. 예를 들면, 대상체는 그의 가장 최근 백금-함유 요법 약 6주 후에 니라파립을 사용하는 치료를 시작할 수 있다. 예를 들면, 대상체는 그의 가장 최근 백금-함유 요법 약 6주 후에 니라파립을 사용하는 치료를 시작할 수 있다. 예를 들면, 대상체는 그의 가장 최근 백금-함유 요법 약 5주 후에 니라파립을 사용하는 치료를 시작할 수 있다. 예를 들면, 대상체는 그의 가장 최근 백금-함유 요법 약 4주 후에 니라파립을 사용하는 치료를 시작할 수 있다. 예를 들면, 대상체는 그의 가장 최근 백금-함유 요법 약 3주 후에 니라파립을 사용하는 치료를 시작할 수 있다. 예를 들면, 대상체는 그의 가장 최근 백금-함유 요법 약 2주 후에 니라파립을 사용하는 치료를 시작할 수 있다. 예를 들면, 대상체는 그의 가장 최근 백금-함유 요법 약 1주 후에 니라파립을 사용하는 치료를 시작할 수 있다.
- [0102] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 전립선암을 갖는 대상체를 치료한다.
- [0103] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 소아암을 갖는 대상체를 치료한다. 예시적인 소아암은 부신피질 암종, 성상세포종, 비정형 기형 횡문근양 종양, 뇌 종양, 연골모세포종, 맥락종 종양, 두개인두종, 테스모이드 종양, 배아이형성 신경상피 종양 (DNT), 상의세포종, 섬유육종, 뇌의 배세포 종양, 다형성 교모세포종, 미만성 뇌교 신경교종, 저등급 신경교종, 대뇌 신경교종증, 간모세포종, 조직구종, 신장 종양, 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수 백혈병 (CML), 지방육종, 간암, 버킷 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 악성 섬유성 조직구종, 흑색종, 골수이형성 증후군, 신모세포종, 신경모세포종, 신경섬유육종, 골육종, 모양세포성 성상세포종, 망막모세포종, 신장의 횡문근양 종양, 횡문근육종, 유잉 육종, 연부 조직 육종, 활막 육종, 척수 종양 및 윌름스 종양을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0104] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 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 내지 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, 또는 1000 mg의 투여량의 니라파립을 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 사용하여 암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 150 mg 내지 175 mg, 170 mg 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 295 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 또는 370 mg 내지 400 mg의 투여량의 니라파립을 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 사용하여 암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 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, 또는 100 mg의 투여량의 니라파립을 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 사용하여 암을 갖는 대상체를 치료한다.
- [0105] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 약 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25

mg, 35 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 또는 950 mg 내지 1000 mg의 투여량의 니라파립을 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 사용하여 암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 약 5 mg 내지 7.5 mg, 7 mg 내지 9.5 mg, 9 mg 내지 11.5 mg, 11 mg 내지 13.5 mg, 13 mg 내지 15.5 mg, 15 mg 내지 17.5 mg, 17 내지 19.5 mg, 19 mg 내지 21.5 mg, 21 mg 내지 23.5 mg, 23 mg 내지 25.5 mg, 25 mg 내지 27.5 mg, 27 mg 내지 30 mg, 30 mg 내지 35 mg, 35 mg 내지 40 mg, 40 mg 내지 45 mg, 45 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 55 mg, 55 mg 내지 60 mg, 60 내지 65 mg, 65 mg 내지 70 mg, 70 mg 내지 75 mg, 75 mg 내지 80 mg, 80 mg 내지 85 mg, 85 mg 내지 90 mg, 90 mg 내지 95 mg, 또는 95 mg 내지 100 mg의 투여량의 니라파립을 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 사용하여 암을 갖는 대상체를 치료한다.

[0106] 조성물의 투여

[0107] 단독요법으로서 본원에 기재된 니라파립 캡슐 제제의 권장 용량은 300 mg의 총 1일 용량과 동등한 경구로 1일 1회 3개의 100 mg 캡슐이다. 환자는 매일 대략 동일한 시간에 그의 용량을 복용하도록 지시받아야 한다. 취침 시간 투여는 오심을 해결하기 위한 잠재적 방법일 수 있다.

[0108] 본원에 기재된 바와 같이, 1 내지 1000 mg의 용량의 니라파립이 대상체의 치료를 위해 투여될 수 있고, 본원에 기재된 방법 및 조성물은 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 최대 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 내지 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, 또는 1000 mg의 용량의 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 투여를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 용량은 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 35 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 또는 950 mg 내지 1000 mg일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 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 내지 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, 또는 1000 mg의 용량의 니라파립으로 암을 갖는 대상체를 치료한다.

[0109] 일부 실시양태에서, 1 mg 내지 1000 mg, 예를 들어 또는 50 내지 300 mg의 니라파립의 총 1일 용량이 투여된다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 1일 용량은 니라파립 토실레이트 1수화물이며 형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 결정질 형태 I이다. 또 다른 실시양태는 니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태 I이 실질적으로 도 1에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 1일 투여량을 제공한다. 일부 실시양태에서, 투여되는 니라파립의 총 1일 용량은 1일당 100 mg을 초과한다. 일부 실시양태에서, 투여되는 니라파립의 총 1일 용량은 1일당 200 mg을 초과한다. 일부 실시양태에서, 투여되는 니라파립의 총 1일 용량은 1일당 300 mg을 초과한다. 일부 실시양태에서, 투여되는 니라파립의 총 1일 용량은 1일당 400 mg을 초과한다. 일부 실시양태에서, 투여되는 니라파립의 총 1일 용량은 1일당 500 mg을 초과한다.

[0110] 일부 실시양태에서, 투여되는 니라파립의 총 1일 용량은 1일당 500 mg을 초과하지 않는다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 1일 용량은 니라파립 토실레이트 1수화물이며 형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 결정질 형태 I이다. 또 다른 실시양태는 니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태 I이 실질적으로 도 1에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 1일 투여량을 제공한다. 일부 실시양태에서, 투여되는 니라파립의 총 1일 용량은 1일당 300 mg을 초과하지 않는다. 일부 실시양태에서, 투여되는 니라파립의 총 1일 용량은 1일당 100 mg을 초과하지 않는다. 일부 실시양태에서, 투여되는 니라파립의 총 1일 용량은 1일당 50 mg을 초과하지 않는다. 일부 실시양태에서, 투여되는 니라파립의 총 1일 용량은 약 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 35 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg,

110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 또는 950 mg 내지 1000 mg이다. 니라파립의 총 1일 용량은 약 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, 내지 275 mg 250 mg, 300 mg, 325 mg, 375 mg 350 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, 또는 1000 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 1일 용량은 니라파립 토실레이트 1수화물이며 형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 결정질 형태 I이다. 또 다른 실시양태는 니라파립 토실레이트 1수화물의 결정질 형태 I이 실질적으로 도 1에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 1일 투여량을 제공한다.

[0111] 형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 결정질 형태 I로서의 니라파립 토실레이트 1수화물의 치료 유효 용량은 1일당 약 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 내지 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, 또는 1000 mg이다. 일부 실시양태에서, 1일 투여되는 니라파립의 양은 1일당 약 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 35 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 또는 950 mg 내지 1000 mg이다.

[0112] 일부 실시양태에서, 1일 1회 투여되는, 형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 결정질 형태 I으로서의 니라파립 토실레이트 1수화물의 양은 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 35 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 또는 950 mg 내지 1000 mg이다. 일부 실시양태에서, 1일 1회 투여되는 니라파립의 양은 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 내지 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, 또는 1000 mg이다.

[0113] 일부 실시양태에서, 1일 2회 투여되는, 형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 결정질 형태 I으로서의 니라파립 토실레이트 1수화물의 양은 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 35 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 또는 950 mg 내지 1000 mg이다. 일부 실시양태에서, 1일 2회 투여는 니라파립의 양은 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 내지 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, 또는 1000 mg이다.

[0114] 일부 실시양태에서, 1일 3회 투여되는, 형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 결정질 형태 I으로서의 니라파립 토실레이트 1수화물의 양은 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 35 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155

mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 또는 950 mg 내지 1000 mg이다. 일부 실시양태에서, 1일 3회 투여는 니라파립의 양은 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 내지 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, 또는 1000 mg이다.

[0115] 일부 실시양태에서, 형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 결정질 형태 I으로서의 니라파립 토실레이트 1수화물은 약 1 mg, 5 mg, 10.0 mg, 10.5 mg, 11.0 mg, 11.5 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13.0 mg, 13.5mg, 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, 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 내지 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, 또는 1000 mg을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 약 1 mg 내지 약 1000 mg의 용량으로 존재한다.

[0116] 일부 실시양태에서, 형태 II 및 형태 III이 실질적으로 없는 결정질 형태 I으로서의 니라파립 토실레이트 1수화물은 약 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 25 mg 내지 100 mg, 35 mg 내지 140 mg, 70 mg 내지 140 mg, 80 mg 내지 135 mg, 10 mg 내지 25 mg, 25 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 100 mg, 100 mg 내지 150 mg, 150 mg 내지 200 mg, 10 mg 내지 35 mg, 35 mg 내지 70 mg, 70 mg 내지 105 mg, 105 mg 내지 140 mg, 140 mg 내지 175 mg, 또는 175 mg 내지 200 mg, 35 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 또는 950 mg 내지 1000 mg의 용량으로 존재한다.

[0117] 투여 빈도

[0118] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 그를 필요로 하는 개체에게 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 그를 필요로 하는 개체에게 1회 초과로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물의 제1 투여에 본원에 개시된 조성물의 제2 투여가 이어진다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물의 제1 투여에 본원에 개시된 조성물의 제2 및 제3 투여가 이어진다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물의 제1 투여에 본원에 개시된 조성물의 제2, 제3 및 제4 투여가 이어진다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물의 제1 투여에 본원에 개시된 조성물의 제2, 제3, 제4 및 제5 투여가 이어진다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물의 제1 투여에 휴약기가 이어진다.

[0119] 조성물의 투여를 필요로 하는 개체에 조성물이 투여되는 횟수는 의료 전문가의 판단, 장애, 장애의 중증도 및 제제에 대한 개체의 반응에 의존한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 조성물의 투여를 필요로 하는 정도 급성 상태를 갖는 개체에 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 조성물의 투여를 필요로 하는 중증도 또는 중증 급성 상태를 갖는 개체에 1회 초과로 투여된다. 환자의 상태가 개선되지 않는 경우에는, 의사의 판단에 따라, 환자의 질환 또는 상태의 증상을 호전시키거나 또는 달리 제어 또는 제한하기

위해, 니라파립의 투여가 만성적으로, 즉 환자 삶의 지속기간 전반을 포함한 연장된 기간 동안 투여될 수 있다.

[0120] 일부 실시양태에서, 니라파립 조성물은 연장된 기간에 걸쳐 미리결정된 소정 시간 간격으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니라파립 조성물은 매일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 니라파립 조성물은 격일 투여된다. 일부 실시양태에서, 니라파립 조성물은 1주, 2주, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년, 11년, 또는 12-15년에 걸쳐 투여된다.

[0121] 일부 실시양태에서, 니라파립 조성물은 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 20% 미만, 10% 미만 또는 5% 미만의 용량간 니라파립 농도 변동을 갖는 용량으로 투여된다.

[0122] 환자의 상태가 개선되는 경우, 의사의 판단에 따라, 니라파립의 투여가 연속적으로 제공될 수 있고; 대안적으로, 투여되는 약물의 용량이 일시적으로 감소되거나 또는 특정 시간 동안 일시적으로 중지될 수 있다 (즉 "휴약기"). 휴약기의 길이는 2일 내지 1년일 수 있고, 단지 예로서, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 35일, 50일, 70일, 100일, 120일, 150일, 180일, 200일, 250일, 280일, 300일, 320일, 350일, 및 365일을 포함한다. 휴약기 동안 제1 또는 제2 용량 감소는 10%-100%일 수 있고, 단지 예로서 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 및 100%를 포함한다. 예를 들면, 휴약기 동안 제1 또는 제2 용량 감소는 5 mg 내지 1 mg, 10 mg 내지 5 mg, 20 mg 내지 10 mg, 25 mg 내지 10 mg, 50 mg 내지 25 mg, 75 mg 내지 50 mg, 75 mg 내지 25 mg, 100 mg 내지 50 mg, 150 mg 내지 75 mg, 100 mg 내지 25 mg, 200 mg 내지 100 mg, 200 내지 50 mg, 250 mg 내지 100 mg, 300 mg 내지 50 mg, 300 mg 내지 100 mg, 300 mg 내지 200 mg, 400 mg 내지 50 mg, 400 mg 내지 100 mg, 400 mg 내지 200 mg, 500 mg 내지 50 mg, 500 mg 내지 100 mg, 500 mg 내지 250 mg, 1000 mg 내지 50 mg, 1000 mg 내지 100 mg, 또는 1000 mg 내지 500 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 또는 950 mg 내지 1000 mg 감소된 용량일 수 있다. 예를 들면, 휴약기 동안 제1 또는 제2 용량 감소는 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, 내지 275 mg 250 mg, 300 mg, 325 mg, 375 mg 350 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 또는 1000 mg만큼 감소된 용량일 수 있다.

[0123] 일단 환자의 상태가 개선되면, 필요한 경우에 유지 니라파립 용량이 투여된다. 후속적으로, 투여량 또는 투여 빈도 또는 둘 다는 임의로 증상에 따라 개선된 질환, 장애 또는 상태가 유지되는 수준으로 감소된다. 특정 실시양태에서, 환자는 증상의 임의의 재발 시에 장기간에 걸쳐 간헐적 치료를 필요로 한다.

[0124] 실시예

[0125] 하기 실시예는 본 발명의 일부 실시양태 및 측면을 예시한다. 본 발명의 취지 또는 범주를 변경하지 않으면서 다양한 변형, 첨가, 치환 등이 수행될 수 있고, 이러한 변형 및 변화는 하기 청구범위에 정의되는 본 발명의 범주 내에 포함된다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백해질 것이다. 본원에 개시된 본 발명이 하기 실시예에 의해 추가로 설명되고, 이는 결코 추가로 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0126] 실험 기술

[0127] X선 분말 회절 (XRPD)

[0128] 리가쿠 스마트-랩 X선 회절 시스템은 라인 소스 (line source) X선 빔을 사용하여 반사 브래그-브렌타노 (Bragg-Brentano) 기하구조용으로 구성되었다. X선 소스는 40 kV 및 44 ma에서 작동되는 Cu 룡 파인 포커스 튜브이다. 이 소스는 큰 각도에서 좁은 선으로부터 작은 각도에서 넓은 직사각형으로 변화하는 샘플에서의 입사 빔 프로파일을 제공한다. 라인 X선 소스 상에서 빔 조건화 슬릿을 사용하여 라인을 따라 및 라인에 수직 둘 다에서 최대 빔 크기가 10 mm 미만이도록 한다. 브래그-브렌타노 기하구조는 수동 발산 및 수용 슬릿에 의해 제어되는 파라-포커싱 기하구조이며, 샘플 그 자체가 광학에 대한 집속 성분으로서 작용한다. 브래그-브렌타노 기하구조의 고유 해상도는 부분적으로는 회절계 반경 및 사용되는 수용 슬릿의 폭에 의해 좌우된다. 전형적으로, 리가쿠 스마트-랩은 0.1° 2θ 이하의 피크 폭을 제공하도록 작동된다. X선 빔의 축 방향 발산은 입사 및 회절 빔 경로 둘 다에서 5.0-도 슬러 슬릿에 의해 제어되었다.

[0129] 분말 샘플은 낮은 백그라운드 Si 홀더에서 샘플 표면을 샘플 홀더의 기준 표면과 동일 높이로 평평하게 유지하기 위해 가벼운 수동 압력을 사용하여 제조하였다. 각 샘플을 0.02° 2θ 의 유효 스텝 사이즈로 분당 6° 2θ 의 연속 스캔을 사용하여 2에서 40° 2θ 까지 분석하였다. 달리 언급하지 않는 한, XPRD연구는 실온 및 실내

습도에서 수행하였다.

[0130] 시차 주사 열량측정법 (DSC)

[0131] DSC 분석은 TA 인스트루먼트 (TA Instruments) Q2000 기기를 사용하여 수행하였다. 기기 온도 보정은 인듐을 사용하여 수행하였다. DSC 셀을 각각의 분석 동안 분당 ~50 mL의 질소 퍼지 하에 유지시켰다. 샘플을 표준 주름진 알루미늄 팬에 넣고, 25℃에서 350℃로 분당 10℃의 속도로 가열하였다.

[0132] 동적 증기 수착 (DVS) 분석

[0133] DVS 분석을 TA 인스트루먼트 (TA Instruments) Q5000 동적 증기 수착 분석기에서 수행하였다. 기기를 습도에 대해 표준 중량 및 소듐 브로마이드 표준으로 보정하였다. 샘플을 5%에서 95% RH (흡착 사이클) 및 95%에서 5% RH (탈착 사이클)의 10% 상대 습도 (RH) 스텝으로 60분의 최대 평형 시간으로 25℃에서 분석하였다.

[0134] 실시예 1: 수분 활성 연구

[0135] 일정 범위의 수분 활성을 제공하도록 설계된 슬러리 실험을 물 및 디메틸설폭시드를 함유하는 용매 혼합물에서 수행하였다 (표 1). 무수물은 0.11 이하의 수분 활성에서 바람직한 형태인 것으로 나타났고, 1수화물은 0.22 이상의 수분 활성에서 바람직한 형태인 것으로 나타났다. 많은 패턴에서 관찰된 무정형 할로는 용매로 인한 것이다. 건조로 인해 수화물의 무수물로의 전환과 같은 변화를 방지하기 위해 습윤 상태로 샘플을 분석하였다.

[0136] 표 1

용매 (DMSO 중 % 물)	수분 활성도	시간 (일)	XRPD 결과
0	0	2	무수물
9.8	0.11	2	무수물
17.2	0.22	2	수화물
27.6	0.38	2	수화물
43.3	0.60	2	수화물
82.8	0.84	2	수화물
100.0	1.00	2	수화물

[0137]

[0138] 실시예 2: 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 I의 제조

[0139] 형태 I, 형태 II 및 형태 III의 혼합물인 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드 토실레이트의 배치를 약 0.15 M의 농도에 도달하도록 물: DMSO/200:1에 용해하였다. 생성된 혼합물을 용해가 일어날 때까지 가열하고, 이어서 약 25℃로 밤새 냉각시켰다. 생성된 고체를 수집하고, 건조시키고, x선 분말 회절, 시차 주사 열량측정법, 라만 분광법, 적외선 분광분석법, 동적 수증기 수착, 또는 그의 임의의 조합에 의해 분석하여 형태 II 또는 형태 III의 존재를 결정하였다. 도 6은 형태 I 및 형태 III에 대한 X선 분말 회절 패턴의 오버레이 비교를 제공한다. 도 9는 형태 I, 형태 II 및 형태 III에 대한 X선 분말 회절 패턴의 오버레이 비교를 제공한다.

[0140] 실시예 3: 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 무수 형태 III의 제조

[0141] 니라파립 4-톨루엔설포네이트 1수화물 (3.01 g)을 110 mL의 톨루엔에 현탁시키고, 생성된 혼합물을 2시간 동안 환류 하에 가열하여 딘-스타크 (Dean-Stark) 트랩 내로 톨루엔/물을 수집하였다. 소량의 물이 트랩에서 관찰되었다. 슬러리를 주위 온도로 냉각되도록 하고, 진공 여과하고, 고체를 공기 건조시켰다.

[0142] 실시예 4: 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 I의 특징화

[0143] X선 분말 회절

[0144] 도 1 및 6은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I 1수화물에 대한 X선 분말 회절 패턴을 제공한다. 표 2는 반사의 목록을 제공한다.

[0145] 표 2

Pos. [°2Th.]	d- 간격 [Å]	높이 [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

[0146]

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
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

[0147]

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
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

[0148]

[0149]

시차 주사 열량측정법 (DSC)

[0150]

도 2는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 1수화물 형태 I에 대한 예시적인 시차 주사 열량측정 패턴을 나타낸다. 1수화물의 DSC 곡선은 아마도 탈수에 기인한 것인 대략 154℃에서의 흡열을 나타내고, 이어서 대략 231℃에서의 흡열을 나타내며, 이는 용융으로 인한 것일 것이다.

[0151] 동적 증기 수착 (DVS) 분석

[0152] 도 5는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사아미드의 결정질 형태 I에 대한 예시적인 동적 수 증기 수착 패턴을 나타낸다. 1수화물의 DVS 곡선은 1수화물이 흡습성이 아님을 나타낸다. 실험 후, 샘플을 XRPD에 의해 분석하였다. 1수화물은 변하지 않고 유지되었다.

[0153] 실시예 5: 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사아미드의 무수 형태 III의 특징화

[0154] X선 분말 회절

[0155] 도 6 및 7은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사아미드의 결정질 무수 형태 III에 대한 X선 분말 회절 패턴을 제공한다. 표 3은 반사의 목록을 제공한다.

[0156] 표 3

Pos. [°2Th.]	d-간격 [Å]	높이 [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

[0157]

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
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

[0158]

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

[0159]

[0160] 시차 주사 열량측정법 (DSC)

[0161] 도 2는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 무수 형태 III에 대한 예시적인 시차 주사 열량측정 패턴을 나타낸다. 무수물의 DSC 곡선은 용융으로 인한 것일 가능성이 있는 대략 230℃에서 흡열을 나타낸다.

[0162] 동적 증기 수착 (DVS) 분석

[0163] 도 8은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 무수 형태 III에 대한 예시적인 동적 수증기 수착 패턴을 나타낸다. 무수물의 DVS 곡선은 매우 흡습성이고, 대략 15.8%에서 95% RH까지의 증량 증가를 나타내었다. 실험 후, 샘플을 XRPD에 의해 분석하였다. 무수물은 1수화물로 전환되었다.

[0164] 실시양태의 단락

[0165] 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I을 포함하고 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것인 조성물.

[0166] 공보 단락 [00133]에 있어서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I이 실질적으로 도 1에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 조성물.

[0167] 공보 단락 [00133] 또는 공보 단락 [00134]에 있어서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I이 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 , 및 26.9 ± 0.2 의 2 θ 값으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 하는 것인 조성물.

[0168] 공보 단락 [00133] 내지 공보 단락 [00135] 중 어느 하나에 있어서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I이 $2\theta = 24.9 \pm 0.2$ 에서의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 하는 것인 조성물.

[0169] 공보 단락 [00136]에 있어서, 결정질 형태 I이 9.5 ± 0.2 및 26.0 ± 0.2 의 2 θ 값에서의 X선 회절 패턴 반사를 추가로 특징으로 하는 것인 조성물.

[0170] 공보 단락 [00136] 또는 공보 단락 [00137]에 있어서, 결정질 형태 I이 12.4 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 25.6 ± 0.2 , 및 26.9 ± 0.2 의 2 θ 값에서의 X선 회절 패턴 반사를 추가로 특징으로 하는 것인 조성물.

[0171] 공보 단락 [00136] 또는 공보 단락 [00137]에 있어서, 결정질 형태 I이 12.4 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 25.6 ± 0.2 , 및 26.9 ± 0.2 의 2 θ 값으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 회절 패턴 반사를 추가로 특징으로 하는 것인 조성물.

[0172] 공보 단락 [00136] 또는 공보 단락 [00137]에 있어서, 결정질 형태 I이 12.4 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 25.6 ± 0.2 , 및 26.9 ± 0.2 의 2 θ 값으로부터 선택된 적어도 2개의 X선 회절 패턴 반사를 추가로 특징으로 하는 것인 조성물.

- [0173] 공보 단락 [00136] 또는 공보 단락 [00137]에 있어서, 결정질 형태 I이 12.4 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 25.6 ± 0.2 , 및 26.9 ± 0.2 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 3개의 X선 회절 패턴 반사를 추가로 특징으로 하는 것인 조성물.
- [0174] 공보 단락 [00136] 또는 공보 단락 [00137]에 있어서, 결정질 형태 I이 12.4 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 25.6 ± 0.2 , 및 26.9 ± 0.2 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 4개의 X선 회절 패턴 반사를 추가로 특징으로 하는 것인 조성물.
- [0175] 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 형태 I을 포함하며, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없고, 여기서 결정질 형태 I은 실질적으로 도 2에 제시된 바와 같은 주사 시차 열량측정 패턴을 특징으로 하는 것인 조성물.
- [0176] 공보 단락 [00143]에 있어서, 공보 단락 [00133] 내지 공보 단락 [00142] 중 어느 하나의 조성물인 조성물.
- [0177] 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 형태 I을 포함하며, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없고, 여기서 결정질 형태 I은 실질적으로 도 3에 제시된 바와 같은 라만 분광분석법 패턴을 특징으로 하는 것인 조성물.
- [0178] 공보 단락 [00145]에 있어서, 공보 단락 [00133] 내지 공보 단락 [00144] 중 어느 하나의 조성물인 조성물.
- [0179] 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 형태 I을 포함하며, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없고, 여기서 결정질 형태 I은 실질적으로 도 5에 제시된 바와 같은 동적 수증기 수착 패턴을 특징으로 하는 것인 조성물.
- [0180] 공보 단락 [00147]에 있어서, 공보 단락 [00133] 내지 공보 단락 [00146] 중 어느 하나의 조성물인 조성물.
- [0181] 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 결정질 형태 I을 포함하며, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복사미드의 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없고, 여기서 결정질 형태 I은 실질적으로 도 4에 제시된 바와 같은 적외선 분광분석법 패턴을 특징으로 하는 것인 조성물.
- [0182] 공보 단락 [00149]에 있어서, 공보 단락 [00133] 내지 공보 단락 [00148] 중 어느 하나의 조성물인 조성물.
- [0183] 공보 단락 [00133] 내지 공보 단락 [00150] 중 어느 하나에 있어서, 형태 III의 존재가 17.8 ± 0.2 , 19.0 ± 0.2 , 또는 22.8 ± 0.2 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 하는 것인 조성물.
- [0184] 공보 단락 [00133] 내지 공보 단락 [00151] 중 어느 하나에 있어서, 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것 이란 형태 I, 형태 II 및 형태 III의 합한 총 중량과 비교하여 형태 II 및 형태 III에 대한 합한 총 중량이 약 20% (w/w) 미만임을 의미하는 것인 조성물.
- [0185] 공보 단락 [00133] 내지 공보 단락 [00151] 중 어느 하나에 있어서, 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것 이란 형태 I, 형태 II 및 형태 III의 합한 총 중량과 비교하여 형태 II 및 형태 III에 대한 합한 총 중량이 약 15% (w/w) 미만임을 의미하는 것인 조성물.
- [0186] 공보 단락 [00133] 내지 공보 단락 [00151] 중 어느 하나에 있어서, 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것 이란 형태 I, 형태 II 및 형태 III의 합한 총 중량과 비교하여 형태 II 및 형태 III에 대한 합한 총 중량이 약 10% (w/w) 미만임을 의미하는 것인 조성물.
- [0187] 공보 단락 [00133] 내지 공보 단락 [00151] 중 어느 하나에 있어서, 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것 이란 형태 I, 형태 II 및 형태 III의 합한 총 중량과 비교하여 형태 II 및 형태 III에 대한 합한 총 중량이 약 8% (w/w) 미만임을 의미하는 것인 조성물.
- [0188] 공보 단락 [00133] 내지 공보 단락 [00151] 중 어느 하나에 있어서, 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것 이란 형태 I, 형태 II 및 형태 III의 합한 총 중량과 비교하여 형태 II 및 형태 III에 대한 합한 총 중량이 약 6% (w/w) 미만임을 의미하는 것인 조성물.
- [0189] 공보 단락 [00133] 내지 공보 단락 [00151] 중 어느 하나에 있어서, 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것 이란 형태 I, 형태 II 및 형태 III의 합한 총 중량과 비교하여 형태 II 및 형태 III에 대한 합한 총 중량이 약 4% (w/w) 미만임을 의미하는 것인 조성물.
- [0190] 공보 단락 [00133] 내지 공보 단락 [00151] 중 어느 하나에 있어서, 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것

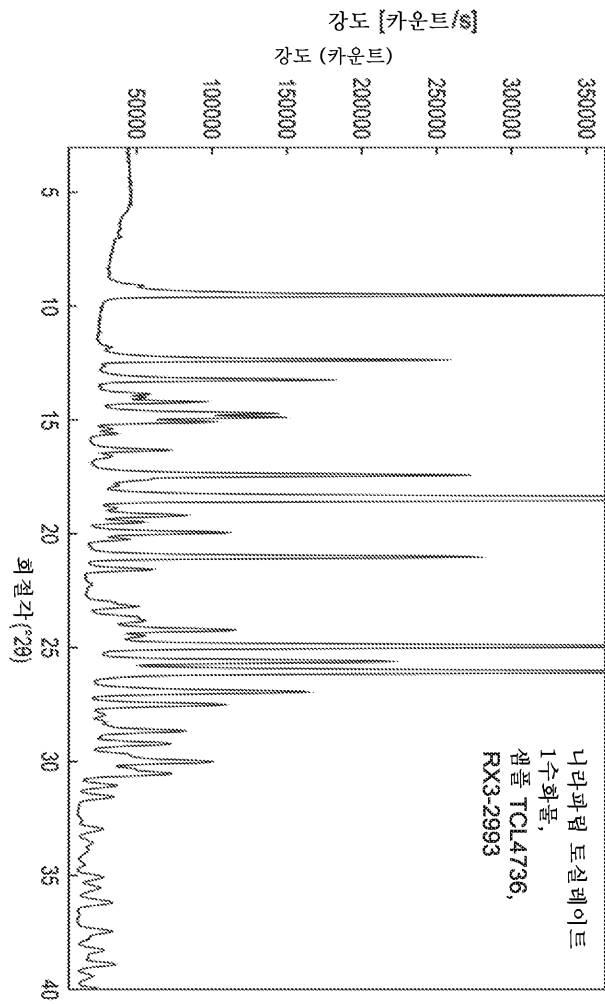
이란 형태 I, 형태 II 및 형태 III의 합한 총 중량과 비교하여 형태 II 및 형태 III에 대한 합한 총 중량이 약 3% (w/w) 미만임을 의미하는 것인 조성물.

- [0191] 공보 단락 [00133] 내지 공보 단락 [00151] 중 어느 하나에 있어서, 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것 이란 형태 I, 형태 II 및 형태 III의 합한 총 중량과 비교하여 형태 II 및 형태 III에 대한 합한 총 중량이 약 2% (w/w) 미만임을 의미하는 것인 조성물.
- [0192] 공보 단락 [00133] 내지 공보 단락 [00151] 중 어느 하나에 있어서, 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것 이란 형태 I, 형태 II 및 형태 III의 합한 총 중량과 비교하여 형태 II 및 형태 III에 대한 합한 총 중량이 약 1% (w/w) 미만임을 의미하는 것인 조성물.
- [0193] 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 II를 포함하고 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I 및 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 III은 실질적으로 없는 것인 조성물.
- [0194] 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 II를 포함하고 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I은 실질적으로 없는 것인 조성물.
- [0195] 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 II 및 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 III을 포함하고 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I은 실질적으로 없는 것인 조성물.
- [0196] 공보 단락 [00161] 내지 공보 단락 [00163] 중 어느 하나에 있어서, 결정질 형태 II가 9.7 ± 0.3 , 12.8 ± 0.3 , 17.9 ± 0.3 , 19.7 ± 0.3 , 및 21.8 ± 0.3 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 하는 것인 조성물.
- [0197] 공보 단락 [00161] 내지 공보 단락 [00164] 중 어느 하나에 있어서, 결정질 형태 II가 실질적으로 형태 II에 대한 도 9에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 조성물.
- [0198] 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 III을 포함하고 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I 및 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 II는 실질적으로 없는 것인 조성물.
- [0199] 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 III을 포함하고 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I은 실질적으로 없는 것인 조성물.
- [0200] 공보 단락 [00163] 내지 공보 단락 [00167] 중 어느 하나에 있어서, 결정질 형태 III이 17.8 ± 0.2 , 19.0 ± 0.2 , 또는 22.8 ± 0.2 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 하는 것인 조성물.
- [0201] 공보 단락 [00163] 내지 공보 단락 [00167] 중 어느 하나에 있어서, 결정질 형태 III이 실질적으로 형태 III에 대한 도 9에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 조성물.
- [0202] 공보 단락 [00163] 내지 공보 단락 [00167] 중 어느 하나에 있어서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 III이 실질적으로 도 7에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 조성물.
- [0203] 공보 단락 [00163] 내지 공보 단락 [00170] 중 어느 하나에 있어서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 III이 실질적으로 도 8에 제시된 바와 같은 동적 수증기 수착 패턴을 특징으로 하는 것인 조성물.
- [0204] 공보 단락 [00163] 내지 공보 단락 [00171] 중 어느 하나에 있어서, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 III이 실질적으로 도 2에 제시된 바와 같은 주사 시차 열량측정 패턴을 특징으로 하는 것인 조성물.
- [0205] 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 II 또는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 III 또는 그의 혼합물을 포함하는 조성물을 약 10:1 내지 약 400:1 (v/v)의 물:유기 용매 비를 갖는 용매 중에 용해시키는 단계, 및 결정질 형태 I을 결정화하는 단계를 포함하는, 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I을 제조하는 방법.

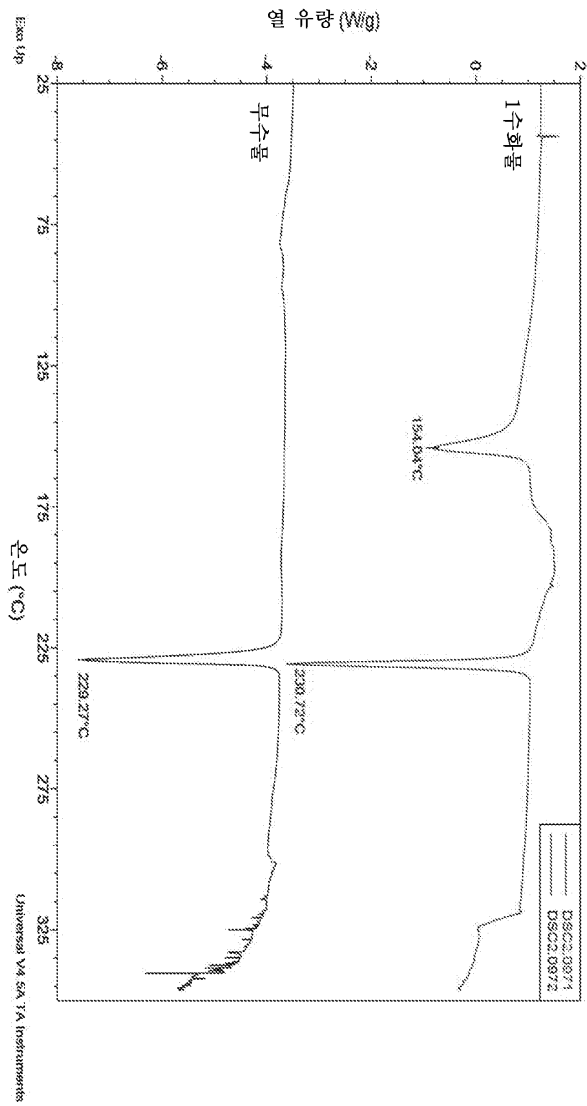
- [0206] 공보 단락 [00173]에 있어서, 물:유기 용매 비가 약 10:1 (v/v), 약 50:1 (v/v), 약 100:1 (v/v), 약 200:1 (v/v), 약 300:1 (v/v) 또는 약 400:1 (v/v)인 방법.
- [0207] 공보 단락 [00173]에 있어서, 유기 용매가 극성 용매, 극성 양성자성 용매, 극성 비양성자성 용매, 에테르-함유 용매 또는 그의 임의의 조합인 방법.
- [0208] 공보 단락 [00173]에 있어서, 유기 용매가 2-프로판올, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 아세토니트릴, 아세트산, 포름산, 메틸 tert-부틸 에테르, 디옥산, 디메틸 술폭시드 또는 그의 임의의 조합인 방법.
- [0209] 공보 단락 [00173]에 있어서, 유기 용매가 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 아세토니트릴, 메틸 tert-부틸 에테르, 디옥산, 디메틸 술폭시드 또는 그의 임의의 조합인 방법.
- [0210] 공보 단락 [00173]에 있어서, 유기 용매가 2-프로판올, 아세트산, 포름산 또는 그의 임의의 조합인 방법.
- [0211] 공보 단락 [00173]에 있어서, 유기 용매 및 물이 결정화 전에 가열되는 것인 방법.
- [0212] 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 II 또는 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 III 또는 그의 혼합물을 포함하는 조성물을 약 10:1 내지 약 400:1 (v/v)의 물:유기 용매 비를 갖는 용매 중에 용해시키는 단계 및 결정질 형태 I을 결정화하는 단계에 의해 제조된, 공보 단락 1 내지 공보 단락 [00160] 중 어느 하나에 기재된 바와 같은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 I을 포함하고 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것인 조성물.
- [0213] 공보 단락 [00180]에 있어서, 물:유기 용매 비가 약 10:1 (v/v), 약 50:1 (v/v), 약 100:1 (v/v), 약 200:1 (v/v), 약 300:1 (v/v) 또는 약 400:1 (v/v)인 조성물.
- [0214] 공보 단락 [00180]에 있어서, 유기 용매가 극성 용매, 극성 양성자성 용매, 극성 비양성자성 용매, 에테르-함유 용매 또는 그의 임의의 조합인 조성물.
- [0215] 공보 단락 [00180]에 있어서, 유기 용매가 2-프로판올, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 아세토니트릴, 아세트산, 포름산, 메틸 tert-부틸 에테르, 디옥산, 디메틸 술폭시드 또는 그의 임의의 조합인 조성물.
- [0216] 공보 단락 [00180]에 있어서, 유기 용매가 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 아세토니트릴, 메틸 tert-부틸 에테르, 디옥산, 디메틸 술폭시드 또는 그의 임의의 조합인 조성물.
- [0217] 공보 단락 [00180]에 있어서, 유기 용매가 2-프로판올, 아세트산, 포름산 또는 그의 임의의 조합인 조성물.
- [0218] 공보 단락 [00180]에 있어서, 유기 용매 및 물이 결정화 전에 가열되는 것인 조성물.
- [0219] 공보 단락 [00133] 내지 공보 단락 [00172] 및 공보 단락 [00180] 내지 공보 단락 [00186] 중 어느 하나에 있어서, 제약 조성물인 조성물.
- [0220] 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 결정질 형태 I, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하며 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸-7-카르복스아미드의 형태 II 및 형태 III은 실질적으로 없는 것인 제약 조성물.
- [0221] 공보 단락 [00133] 내지 공보 단락 [00188] 중 어느 하나에 있어서, 경구 투여 형태인 제약 조성물.
- [0222] 공보 단락 [00189]에 있어서, 경구 투여 형태가 정제 또는 캡슐인 제약 조성물.
- [0223] 사용에 대한 지침서를 포함하는 밀봉된 용기 내의 공보 단락 [00187] 내지 공보 단락 [00190] 중 어느 하나의 제약 조성물의 다중 단위 용량을 포함하는 제조 물품.
- [0224] 공보 단락 [00191]에 있어서, 인덱션 실, 건조제 또는 그의 임의의 조합을 추가로 포함하는 제조 물품.
- [0225] 공보 단락 [00187] 또는 공보 단락 [00188]에 있어서, 단위 투여 형태인 제약 조성물.

도면

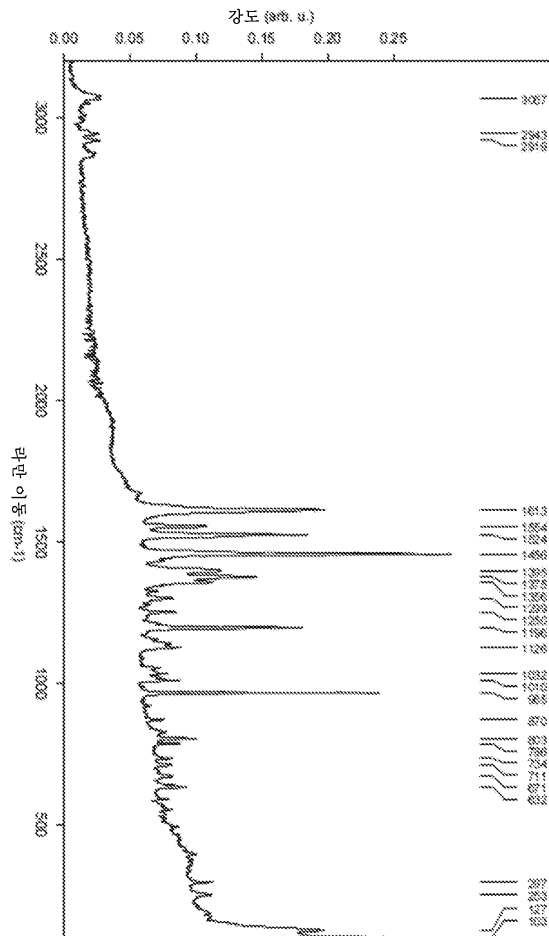
도면1



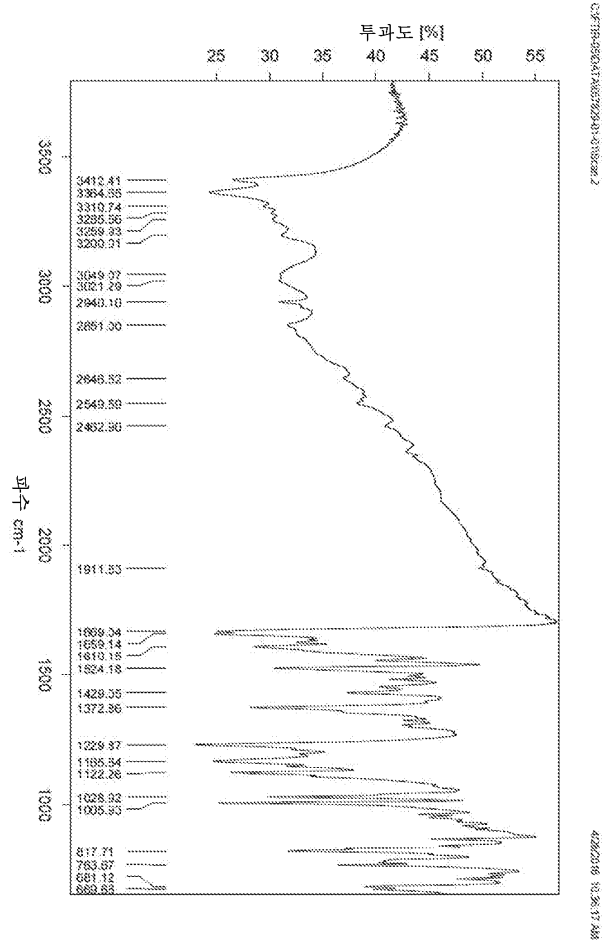
도면2



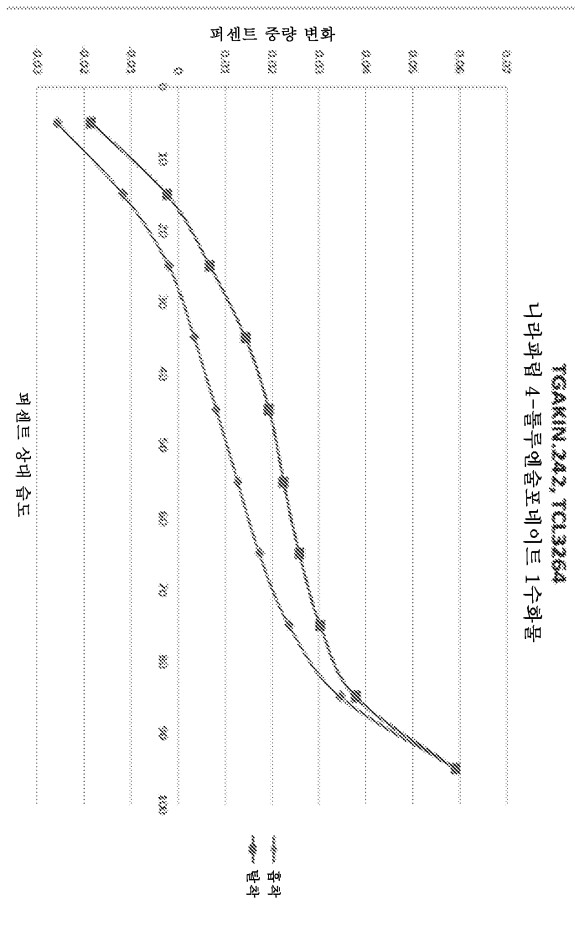
도면3



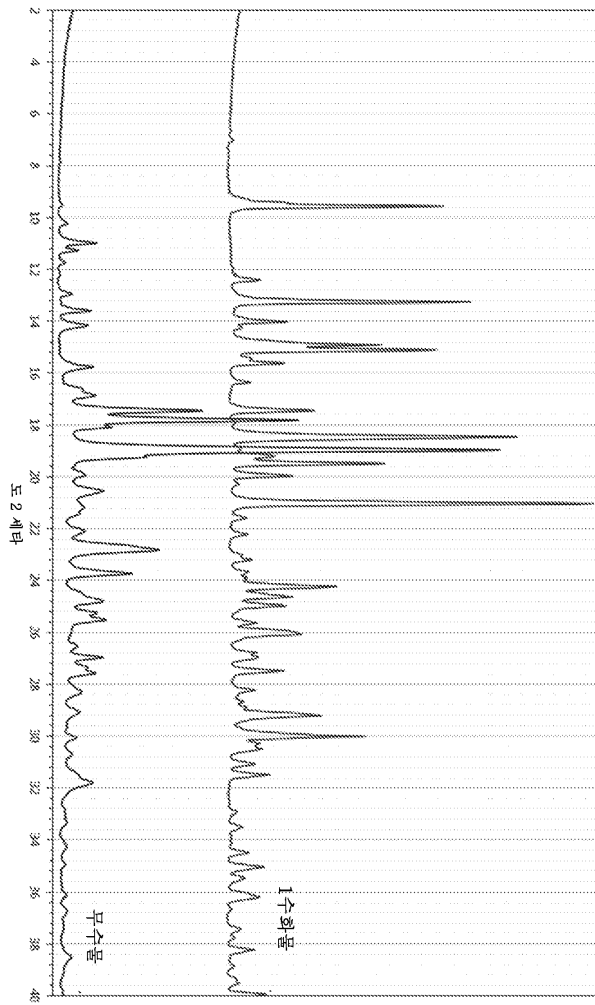
도면4



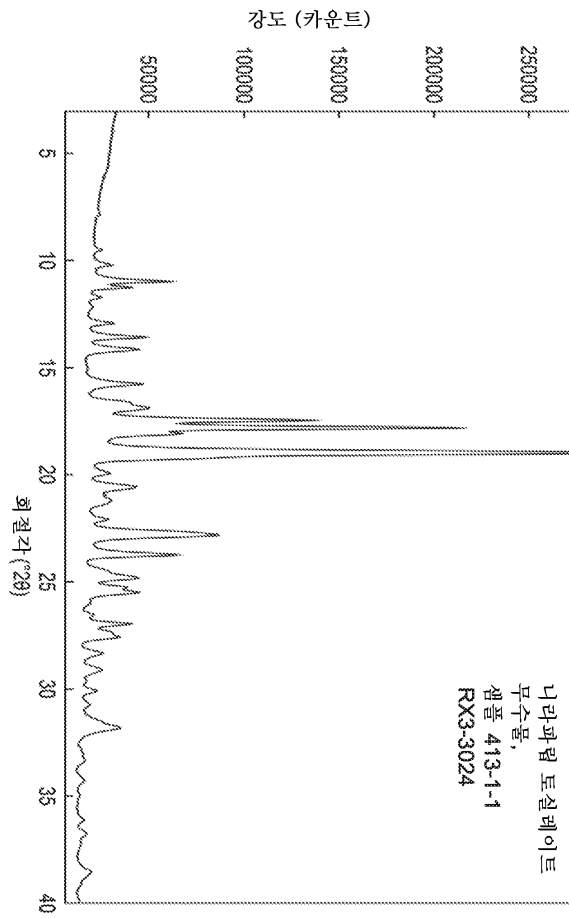
도면5



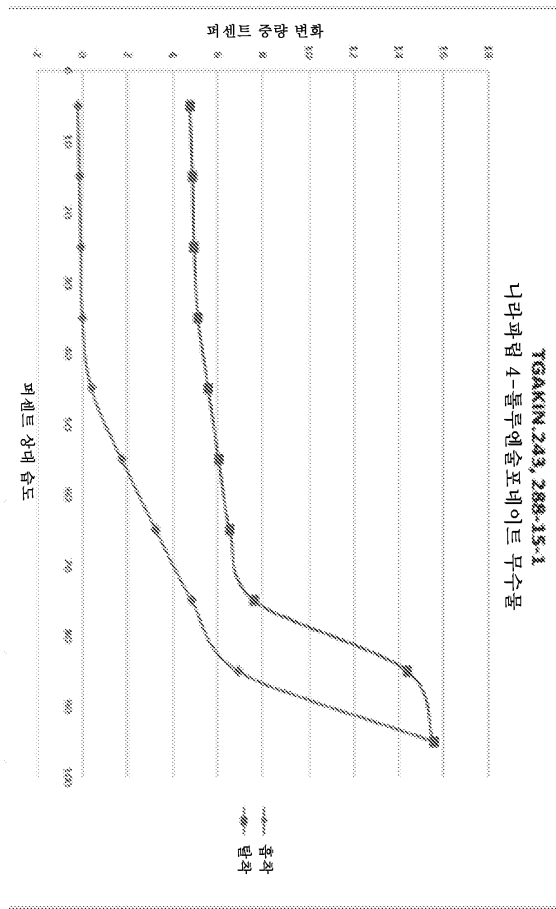
도면6



도면7



도면8



도면9

