



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I761476 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 04 月 21 日

(21)申請案號：107110575

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 27 日

(51)Int. Cl. : **A61K31/454 (2006.01)**

C07D401/10 (2006.01)

(30)優先權：2017/03/27 美國

62/477,411

(71)申請人：美商提薩羅有限公司 (美國) TESARO, INC. (US)

美國

美商默沙東藥廠 (美國) MERCK SHARP & DOHME CORP. (US)

美國

(72)發明人：吳 喬治 WU, GEORGE (US)；查伯 約翰 CHABER, JOHN (US)；麥考恩 阿琳

E MCKEOWN, ARLENE E. (US)；佛利 珍妮佛 R FOLEY, JENNIFER R. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 106496187A

US 2010/0286157A1

審查人員：陳瓊如

申請專利範圍項數：30 項 圖式數：9 共 90 頁

(54)名稱

尼拉帕尼(NIRAPARIB)組合物

(57)摘要

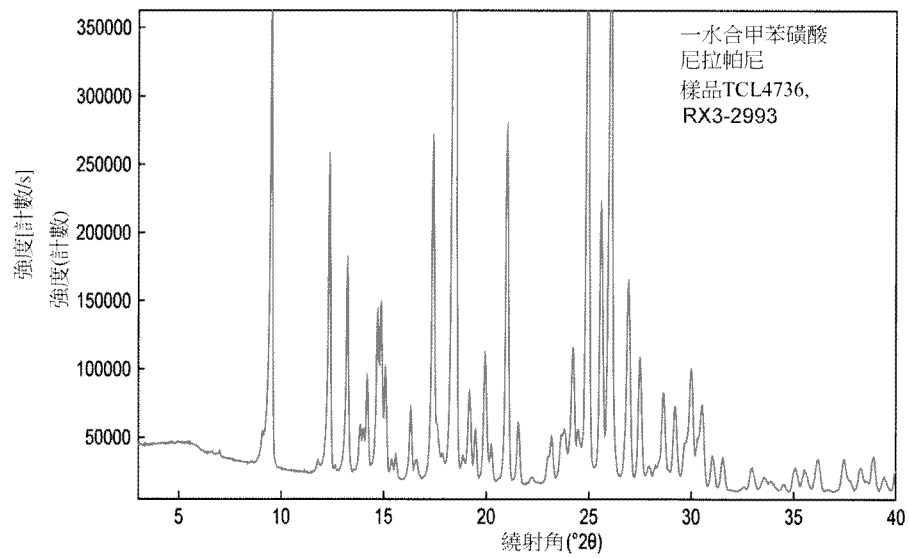
本發明係關於包含化合物尼拉帕尼(niraparib)，尤其某些固體形式之尼拉帕尼之組合物。

The present invention relates to compositions comprising the compound niraparib, in particular certain solid forms of niraparib.

指定代表圖：

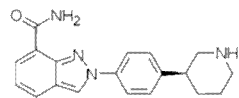
I761476

TW I761476 B



【圖1】

特徵化學式：





I761476

【發明摘要】

【中文發明名稱】

尼拉帕尼(NIRAPARIB)組合物

【英文發明名稱】

NIRAPARIB COMPOSITIONS

【中文】

本發明係關於包含化合物尼拉帕尼(niraparib)，尤其某些固體形式之尼拉帕尼之組合物。

【英文】

The present invention relates to compositions comprising the compound niraparib, in particular certain solid forms of niraparib.

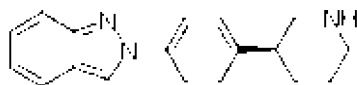
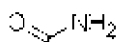
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

尼拉帕尼(NIRAPARIB)組合物

【英文發明名稱】

NIRAPARIB COMPOSITIONS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於包含化合物尼拉帕尼(niraparib)，尤其某些固體形式之尼拉帕尼之組合物。

【先前技術】

【0002】 尼拉帕尼為經口活性且強效聚(ADP-核糖)聚合酶或PARP抑制劑。尼拉帕尼及其醫藥上可接受之鹽揭示於國際公開案第WO2007/113596號及歐洲專利第EP2007733B1號；國際公開案第WO2008/084261號及美國專利第8,071,623號；及國際公開案第WO2009/087381號及美國專利第8,436,185號中。製備尼拉帕尼及其醫藥上可接受之鹽之方法揭示於國際公開案第WO2014/088983號及第WO2014/088984號中。利用尼拉帕尼及其醫藥上可接受之鹽治療癌症之方法揭示於美國臨時專利申請案第62/356,461號、第62/402,427號、第62/470,141號及PCT申請案PCT/US17/40039中。上述參考文獻各者之內容以引用的方式全文併入本文中。

【0003】 PARP為涉及細胞中許多功能之蛋白質家族，該等功能包括DNA修復、基因表現、細胞週期控制、細胞內運輸及能量代謝。PARP蛋白質於通過鹼基切除修復路徑之單股斷裂修復中起著關鍵作用。PARP抑制劑顯示作為對抗具有現有DNA修復缺陷(諸如BRCA1及BRCA2)之腫瘤

之單藥療法及當與引起DNA損傷之抗癌劑一起投與時作為組合療法之活性。

【0004】 儘管於治療卵巢癌中之若干進展，大多數患者仍最終復發，且對額外治療之後續反應經常在持續期間受限制。具有生殖系BRCA1或BRCA2突變之婦女發展高級別漿液性卵巢癌(HGSOC)之風險增加，且其腫瘤顯示對利用PARP抑制劑之治療特別敏感。此外，公開的科學文獻指示不具有生殖系BRCA1或BRCA2突變之患有鉑敏感性HGSOC之患者亦可經歷來自利用PARP抑制劑之治療之臨床效益。

【0005】 據估計每年5%至10%之經診斷患有乳癌之婦女，或超過15,000名婦女攜帶其BRCA1或BRCA2基因中之生殖系突變。此等婦女中癌症之發展涉及稱為同源重組之關鍵DNA修復路徑之功能異常。雖然儘管同源重組路徑中斷，癌細胞仍可維持活力，但是若替代DNA修復路徑中斷，則其將變得特別易受化療影響。此稱為合成致死性，即一種如下情況：其中任一修復路徑之個別喪失與細胞活力相容；但是兩個路徑之同時喪失導致癌細胞死亡。因為在具有BRCA突變之癌細胞之情況下，PARP抑制劑阻斷DNA修復，所以PARP抑制導致合成致死性。出於此原因，具有BRCA基因之生殖系突變之患者顯示利用PARP抑制劑治療後之顯著臨床效益。

【發明內容】

【0006】 一個實施例提供一種組合物，其包含實質上不含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之II型及III型之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型。另一實施例提供該組合物，其中該2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型具有實質上

如圖1中所示之X-射線粉末繞射圖。另一實施例提供該組合物，其中該2-{4-[(3S)-吡啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺之結晶I型的特徵在於選自 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 及 26.9 ± 0.2 之 2θ 值之至少一個X-射線繞射圖反射。另一實施例提供該組合物，其中該2-{4-[(3S)-吡啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺之結晶I型的特徵在於 $2\theta=24.9\pm 0.2$ 處之X-射線繞射圖反射。另一實施例提供該組合物，其中該結晶I型的特徵在於 9.5 ± 0.2 及 26.0 ± 0.2 之 2θ 值處之X-射線繞射圖反射。另一實施例提供該組合物，其中該結晶I型的特徵在於 12.4 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 及 26.9 ± 0.2 之 2θ 值處之X-射線繞射圖反射。另一實施例提供該組合物，其中該結晶I型的特徵在於選自 12.4 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 及 26.9 ± 0.2 之 2θ 值之至少一個X-射線繞射圖反射。另一實施例提供該組合物，其中該結晶I型的特徵在於選自 12.4 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 及 26.9 ± 0.2 之 2θ 值之至少兩個X-射線繞射圖反射。另一實施例提供該組合物，其中該結晶I型的特徵在於選自 12.4 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 及 26.9 ± 0.2 之 2θ 值之至少三個X-射線繞射圖反射。另一實施例提供該組合物，其中該結晶I型的特徵在於選自 12.4 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 及 26.9 ± 0.2 之 2θ 值之至少四個X-射線繞射圖反射。另一實施例提供該組合物，其中該結晶I型的特徵在於實質上如圖2中所示之掃描示差量熱圖。另一實施例提供該組合物，其中該結晶I型的特徵在於實質上如圖3中所示之拉曼光譜圖。另一實施例提供該組合物，其中該結晶I型的特徵在於實質

上如圖4中所示之紅外光譜圖。另一實施例提供該組合物，其中該結晶I型的特徵在於實質上如圖5中所示之動態水蒸氣吸附圖。另一實施例提供該組合物，其中該III型之存在的特徵在於選自 17.8 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 或 22.8 ± 0.2 之2 θ 值之至少一個X-射線繞射圖反射。

【0007】 另一實施例提供該組合物，其中實質上不含II型及III型意指II型及III型之組合總重量相較於I型、II型及III型之組合總重量少於約20% (w/w)。另一實施例提供該組合物，其中實質上不含II型及III型意指II型及III型之組合總重量相較於I型、II型及III型之組合總重量少於約15% (w/w)。另一實施例提供該組合物，其中實質上不含II型及III型意指II型及III型之組合總重量相較於I型、II型及III型之組合總重量少於約10% (w/w)。另一實施例提供該組合物，其中實質上不含II型及III型意指II型及III型之組合總重量相較於I型、II型及III型之組合總重量少於約8% (w/w)。另一實施例提供該組合物，其中實質上不含II型及III型意指II型及III型之組合總重量相較於I型、II型及III型之組合總重量少於約6% (w/w)。另一實施例提供該組合物，其中實質上不含II型及III型意指II型及III型之組合總重量相較於I型、II型及III型之組合總重量少於約4% (w/w)。另一實施例提供該組合物，其中實質上不含II型及III型意指II型及III型之組合總重量相較於I型、II型及III型之組合總重量少於約3% (w/w)。另一實施例提供該組合物，其中實質上不含II型及III型意指II型及III型之組合總重量相較於I型、II型及III型之組合總重量少於約2% (w/w)。另一實施例提供該組合物，其中實質上不含II型及III型意指II型及III型之組合總重量相較於I型、II型及III型之組合總重量少於約1% (w/w)。

【0008】一個實施例提供一種組合物，其包含實質上不含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型及2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶III型之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶II型。一個實施例提供一種組合物，其包含實質上不含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶II型。一個實施例提供一種組合物，其包含實質上不含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶II型及2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶III型。於一實施例中，結晶II型的特徵在於選自 9.7 ± 0.3 、 12.8 ± 0.3 、 17.9 ± 0.3 、 19.7 ± 0.3 及 21.8 ± 0.3 之 2θ 值的至少一個X-射線繞射圖反射。於一實施例中，結晶II型具有實質上如圖9中針對II型所示之X-射線粉末繞射圖。

【0009】一個實施例提供一種組合物，其包含實質上不含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型及2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶II型之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶III型。一個實施例提供一種組合物，其包含實質上不含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶III型。一個實施例提供結晶III型，其特徵在於選自 17.8 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 或 22.8 ± 0.2 之 2θ 值的至少一個X-射線繞射圖反射。一個實施例提供結晶III型，其具有實質上如圖9中針對III型所示之X-射線粉末繞射圖。一個實施例提供2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶III型，其具有實質上如圖7中所示之X-射線粉末繞射圖。一個實施例提供2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡

唑-7-甲醯胺之結晶III型，其特徵在於實質上如圖8中所示之動態水蒸氣吸附圖。一個實施例提供2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺之結晶III型，其特徵在於實質上如圖2中所示之掃描示差量熱圖。

【0010】一個實施例提供一種製備實質上不含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺之II型及III型之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺之結晶I型之方法，其包括將包含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺之II型或2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺之III型或其混合物之組合物溶解於具有水:有機溶劑比例約10:1至約400:1 (v/v)之溶劑中，及使結晶I型結晶。另一實施例提供該方法，其中該水:有機溶劑比例為約10:1 (v/v)、約50:1 (v/v)、約100:1 (v/v)、約200:1 (v/v)、約300:1 (v/v)或約400:1 (v/v)。另一實施例提供該方法，其中該有機溶劑為極性溶劑、極性質子溶劑、極性非質子溶劑、含醚溶劑或其任何組合。另一實施例提供該方法，其中該有機溶劑為2-丙醇、丙酮、甲基乙基酮、乙腈、乙酸、甲酸、甲基第三丁基醚、二噁烷、二甲亞砷或其任何組合。另一實施例提供該方法，其中該有機溶劑為丙酮、甲基乙基酮、乙腈、甲基第三丁基醚、二噁烷、二甲亞砷或其任何組合。另一實施例提供該方法，其中該有機溶劑為2-丙醇、乙酸、甲酸或其任何組合。另一實施例提供該方法，其中在結晶之前加熱該有機溶劑及水。

【0011】一個實施例提供一種組合物，其包含實質上不含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺之II型及III型之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺之結晶I型，該結晶I型藉由以下製備：將包含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺之II型或2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺之III型或其混合物之組合物溶解於具

有水:有機溶劑比例約10:1至約400:1(v/v)之溶劑中，及使該結晶I型結晶。另一實施例提供該組合物，其中該水:有機溶劑比例為約10:1 (v/v)、約50:1 (v/v)、約100:1 (v/v)、約200:1 (v/v)、約300:1 (v/v)或約400:1 (v/v)。另一實施例提供該組合物，其中該有機溶劑為極性溶劑、極性質子溶劑、極性非質子溶劑、含醚溶劑或其任何組合。另一實施例提供該組合物，其中該有機溶劑為2-丙醇、丙酮、甲基乙基酮、乙腈、乙酸、甲酸、甲基第三丁基醚、二噁烷、二甲亞砜或其任何組合。另一實施例提供該組合物，其中該有機溶劑為丙酮、甲基乙基酮、乙腈、甲基第三丁基醚、二噁烷、二甲亞砜或其任何組合。另一實施例提供該組合物，其中該有機溶劑為2-丙醇、乙酸、甲酸或其任何組合。另一實施例提供該組合物，其中在結晶之前加熱該有機溶劑及水。

【0012】 於一些實施例中，本文中所述組合物為醫藥組合物(例如，包含至少一種醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物)。一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含實質上不含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之II型及III型之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型，及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。另一實施例提供該醫藥組合物，其中該組合物係呈口服劑型。另一實施例提供該醫藥組合物，其中該口服劑型為錠劑或膠囊。一個實施例提供一種製品，其包含於具有書面使用說明之密封容器中之多個單位劑量之醫藥組合物。於另一實施例中，包含於具有書面使用說明之密封容器中之多個單位劑量之醫藥組合物的製品另外包含感應密封、乾燥劑或其任何組合。

【0013】 一個實施例提供一種用於治療有需要之患者之癌症的方法，其包括對該患者投與治療上有效量之包含實質上不含2-{4-[(3S)-哌啶

-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之II型及III型之2-{4-[(3S)-吡啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型及至少一種醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物，其中該癌症係選自由以下組成之群：卵巢癌、乳癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、前列腺癌、睪丸癌、胰癌、食道癌、頭頸癌、胃癌、膀胱癌、肺癌、骨癌、結腸癌、直腸癌、甲狀腺癌、腦及中樞神經系統癌、神經膠質母細胞瘤、神經母細胞瘤、神經內分泌癌、橫紋肌樣癌、角化棘皮瘤、鱗狀細胞癌、精原細胞瘤、黑色素瘤、肉瘤、肝癌、腎癌、骨髓瘤、淋巴瘤及其組合。

【0014】 一個實施例提供一種用於治療已診斷患有癌症之患者之癌症的方法，其包括對該患者投與治療上有效量之包含實質上不含2-{4-[(3S)-吡啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之II型及III型之2-{4-[(3S)-吡啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型及至少一種醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物，其中該癌症係選自由以下組成之群：卵巢癌、乳癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、前列腺癌、睪丸癌、胰癌、食道癌、頭頸癌、胃癌、膀胱癌、肺癌、骨癌、結腸癌、直腸癌、甲狀腺癌、腦及中樞神經系統癌、神經膠質母細胞瘤、神經母細胞瘤、神經內分泌癌、橫紋肌樣癌、角化棘皮瘤、鱗狀細胞癌、精原細胞瘤、黑色素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌、腎癌、骨髓瘤、淋巴瘤及其組合。另一實施例提供該方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：卵巢癌、輸卵管癌、原發性腹膜癌及其組合。另一實施例提供該方法，其中該癌症為復發性癌症。另一實施例提供該方法，其中該個體為人類個體。另一實施例提供該方法，其中該人類個體先前經化療治療。另一實施例提供該方法，其中該化療為基於鉑之化療。另一實施例提供該方法，其中該人類個體具有對該化療之完全或部分反應。

另一實施例提供該方法，其中每天一次、每天兩次、每天三次或每天四次投與該醫藥組合物。另一實施例提供該方法，其中每週一次、每週兩次、每週三次或每週四次投與該醫藥組合物。另一實施例提供該方法，其中每隔一天投與該醫藥組合物。另一實施例提供該方法，其中每天一次投與該醫藥組合物。另一實施例提供該方法，其中於24小時內投與之醫藥組合物之總劑量為約1 mg至約1000 mg。另一實施例提供該方法，其中該總劑量為約1000 mg、約900 mg、約800 mg、約700 mg、約600 mg、約500 mg、約400 mg、約300 mg、約200 mg、約100 mg、約90 mg、約80 mg、約70 mg、約60 mg、約50 mg、約40 mg、約30 mg、約20 mg、約10 mg、約5 mg或約1 mg。另一實施例提供該方法，其中每天一次投與該醫藥組合物且每日總劑量為約300 mg。另一實施例提供該方法，其中該投與為口服投與。

【圖式簡單說明】

【0015】 於隨附申請專利範圍中以特殊性闡述本發明之特徵。本發明之特徵及優點之更好理解將藉由參考以下闡述說明性實施例之詳細說明(其中利用本發明之原理)及其附圖獲得，該附圖中：

【0016】 圖1顯示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型之示例性X-射線粉末繞射圖。

【0017】 圖2顯示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶一水合物I型及2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶無水III型之示例性掃描示差量熱圖。

【0018】 圖3顯示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型之示例性拉曼(Raman)光譜圖。

【0019】圖4顯示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺之結晶I型之示例性紅外光譜圖。

【0020】圖5顯示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺之結晶I型之示例性動態水蒸氣吸附圖。

【0021】圖6顯示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺之結晶I型及III型的示例性X-射線粉末繞射圖之重疊。

【0022】圖7顯示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺之結晶III型之示例性X-射線粉末繞射圖。

【0023】圖8顯示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺之結晶無水III型之示例性動態水蒸氣吸附圖。

【0024】圖9顯示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺之結晶I型、II型及III型之示例性X-射線粉末繞射圖之重疊。

【實施方式】

交叉參考

【0025】本申請案主張2017年3月27日申請之美國臨時申請案第62/477,411號之權利，其全文以引用的方式併入本文中。

以引用之方式併入

【0026】本說明書中提及之所有公開案、專利及專利申請案以引用的方式併入本文中，程度如同明確且個別指示各個別公開案、專利或專利申請案以引用的方式併入般。

定義

【0027】術語「癌症」包括實體腫瘤及血液惡性腫瘤二者。癌症包括(但不限於)卵巢癌、乳癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、前列腺癌、睪丸

癌、胰癌、食道癌、頭頸癌、胃癌、膀胱癌、肺癌(例如，腺癌、NSCLC及SCLC)、骨癌(例如，骨肉瘤)、結腸癌、直腸癌、甲狀腺癌、腦及中樞神經系統癌、神經膠質母細胞瘤、神經母細胞瘤、神經內分泌癌、橫紋肌樣癌、角化棘皮瘤、鱗狀細胞癌、精原細胞瘤、黑色素瘤、肉瘤(例如，脂肪肉瘤)、膀胱癌、肝癌(例如，肝細胞癌)、腎癌(例如，腎細胞癌)、類骨髓疾病(例如，AML、CML、骨髓發育不良症候群及前骨髓細胞性白血病)及淋巴疾病(例如，白血病、多發性骨髓瘤、套細胞淋巴瘤、ALL、CLL、B-細胞淋巴瘤、T-細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤、髮狀細胞淋巴瘤)。

【0028】 如於醫藥組合物中，術語「組合物」意欲涵蓋包含尼拉帕尼或其醫藥上可接受之鹽、酯、溶劑化物、多晶型物、立體異構物或其混合物，及其他惰性成分(醫藥上可接受之賦形劑)之藥物產品。此等醫藥組合物係與「調配物」及「劑型」同義。本發明之醫藥組合物包括(但不限於)顆粒、錠劑(單層錠劑、多層錠劑、迷你錠劑、生物黏著錠劑、膠囊型錠劑、基質錠劑、錠劑內錠劑、黏膜黏著錠劑、改性釋放錠劑、經口崩解錠劑、脈動釋放錠劑、定時釋放錠劑、延遲釋放錠劑、控制釋放錠劑、延長釋放錠劑及持續釋放錠劑)、膠囊(硬及軟或液體填充軟明膠膠囊)、丸劑、口含錠、藥囊、粉劑、微膠囊、小錠劑、膠囊錠劑及微球體、基質組合物及類似者。於一些實施例中，醫藥組合物係指膠囊。於一些實施例中，醫藥組合物係指硬明膠膠囊或HPMC基膠囊。於一些實施例中，醫藥組合物係指硬明膠膠囊。

【0029】 「稀釋劑」增加組合物之體積以促進壓縮或創造足夠體積用於膠囊填充之均勻摻合。此等化合物包括(例如)乳糖、澱粉、甘露醇、

山梨醇、右旋糖、微晶纖維素(諸如Avicel®)；磷酸氫鈣、二水合磷酸二鈣；磷酸三鈣、磷酸鈣；無水乳糖、噴霧乾燥乳糖；預糊化澱粉、可壓縮糖(諸如Di-Pac® (Amstar))；甘露醇、羥丙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素乙酸酯硬脂酸酯、蔗糖基稀釋劑、糖粉(confectioner's sugar)；一水合一元硫酸鈣、二水合硫酸鈣；三水合乳酸鈣、葡聚糖；水解麩類固體、直鏈澱粉；粉狀纖維素、碳酸鈣；甘胺酸、高嶺土；甘露醇、氯化鈉；纖維醇、膨潤土及類似者。亦可使用一或多種稀釋劑之組合。

【0030】 如本文中所用，術語「有效量」或「治療上有效量」係指期望將所治療之疾病或病狀之症狀中之一或多者緩解至一定程度所投與之尼拉帕尼的足夠量。例如，本文中所揭示之尼拉帕尼之投與結果為降低及/或減輕癌症之徵兆、症狀或原因。例如，用於治療用途之「有效量」為提供疾病症狀之減少或改善而無過度不良副作用所需之尼拉帕尼(包括如本文中所揭示之調配物)的量。術語「治療上有效量」包括(例如)預防上有效量。應瞭解於一些實施例中，「有效量」或「治療上有效量」個體間變化，由於所投與化合物之代謝、個體之年齡、體重、一般條件、所治療病狀、所治療病狀之嚴重度及處方醫師之判斷之變化。

【0031】 術語「增強(enhance/enhancing)」係指增加或延長尼拉帕尼之所需效果之效力或持續時間，或減少基於治療劑之投與隨之發生之任何不良症狀。因此，關於增強本文中所揭示尼拉帕尼之效果，術語「增強」係指增加或延長與本文中所揭示尼拉帕尼組合使用之其他治療劑之效果在效力或持續時間方面的能力。如本文中所用，「增強-有效量」係指尼拉帕尼或其他治療劑的足以增強所需系統中之另一種治療劑或尼拉帕尼之效果之量。當於患者中使用時，有效用於此用途之量將取決於疾病、病

症或病狀之嚴重度及病程、先前療法、患者之健康狀態及對藥物之反應及治療醫師之判斷。

【0032】術語「賦形劑」意指藥理上不活性組分，諸如稀釋劑、潤滑劑、表面活性劑、載劑或類似者。可用於製備醫藥組合物之賦形劑一般係安全、無毒且可接受用於人類醫藥用途。提及賦形劑包括一種及一種以上此賦形劑二者。共加工賦形劑亦涵蓋於本發明之範圍內。

【0033】「填充劑」或「填料」包括諸如以下之化合物：乳糖、一水合乳糖、碳酸鈣、磷酸鈣、磷酸氫鈣、硫酸鈣、微晶纖維素、纖維素粉末、右旋糖、葡聚糖、右旋糖苷、澱粉、預糊化澱粉、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露醇、山梨醇、氯化鈉、聚乙二醇及類似者。

【0034】「潤滑劑」及「助流劑」為防止、減少或抑制物質之黏著或摩擦之化合物。示例性潤滑劑包括(例如)硬脂酸、硬脂酸鎂、氫氧化鈣、滑石、硬脂醯富馬酸鈉、烴(諸如礦物油)或氫化植物油(諸如氫化大豆油(Sterotex®))、高碳數脂肪酸及其鹼金屬及鹼土金屬鹽(諸如鋁、鈣、鎂、鋅)、硬脂酸鈉、甘油、蠟、Stearowet®、硼酸、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉、白胺酸、聚乙二醇(例如，PEG-4000)或甲氧基聚乙二醇(諸如Carbowax™)、油酸鈉、二十二酸甘油酯、月桂基硫酸鎂或月桂基硫酸鈉、膠態二氧化矽(諸如Syloid™、Cab-O-Sil®)、澱粉(諸如玉米澱粉)、聚矽氧油、表面活性劑及類似者。

【0035】使用術語「個體」意指動物，較佳地哺乳動物，包括人類或非人類。術語患者及個體可互換使用。

【0036】「治療上有效量」或「有效量」為達成藥理效果之醫藥物劑之量。術語「治療上有效量」包括(例如)預防上有效量。尼拉帕尼之

「有效量」為達成所需藥理效果或治療改善而無過度不良副作用所需之量。尼拉帕尼之有效量將藉由熟習此項技術者取決於特定患者及疾病選擇。應瞭解「有效量」或「治療上有效量」可個體間變化，由於尼拉帕尼之代謝、個體之年齡、體重、一般條件、所治療病狀、所治療病狀之嚴重度及處方醫師之判斷之變化。如本文中所用，藉由特定化合物或醫藥組合物之投與改善或減輕特定疾病、病症或病狀之症狀係指任何嚴重度之減少、發作之延遲、進展之減慢或持續時間之縮短，無論永久或暫時、持續或短暫，其歸因於化合物或組合物之投與或與之相關聯。

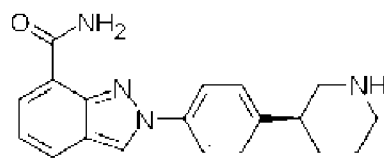
【0037】如本文中所用，術語「治療(treat/treating/treatment)」包括減輕、減少或改善疾病或病狀(例如，癌症)、症狀，預防額外症狀，改善或預防症狀之潛在代謝原因，抑制疾病或病狀(例如，阻止疾病或病狀之發展，緩解疾病或病狀，引起疾病或病狀之衰退，緩解由疾病或病狀引起之病狀，或預防上及/或治療上停止疾病或病狀之症狀)。

【0038】如本文中所用，「重量百分比」、「重量%」、「以重量計百分比」、「以重量計%」及其變型係指物質之濃度，其為物質之重量除以組合物之總重量並乘以100。

【0039】本文所述方法及組合物之其他目標、特徵及優點將自以下詳細描述變得顯然。然而，應瞭解，詳細描述及特定實例，當指示特定實施例時，僅以例示之方式給出。

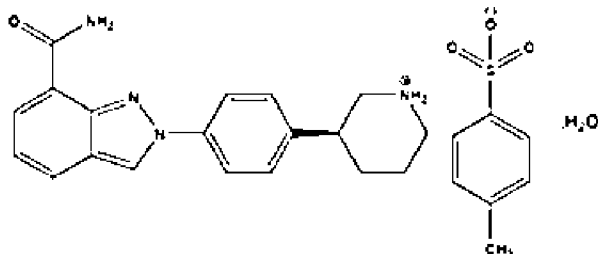
尼拉帕尼及其固體形式

【0040】本發明係關於尼拉帕尼及其醫藥上可接受鹽(例如，一水合甲苯磺酸尼拉帕尼)之固體劑型，其包括具有有利於醫藥開發之所需特徵之固體形式。尼拉帕尼具有下列結構：



【0041】 尼拉帕尼為經口可用、選擇性聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP) 1及2抑制劑。尼拉帕尼顯示各自以 $IC_{50}=3.8$ 及 2.1 nM之PARP 1及2抑制，及於全細胞檢定中，其以 $EC_{50}=4$ nM抑制PARP活性且以10至100 nM範圍內之 CC_{50} 抑制具有突變體BRCA-1及BRCA-2之癌細胞之增殖(參見Jones等人，*Journal Medicinal Chemistry*, 2009, 52, 7170-7185)。對癌症患者投與尼拉帕尼之方法亦述於WO2018/005818中，其全文以引用的方式併入本文中。

【0042】 一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之化學名稱為4-甲苯磺酸2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑7-甲醯胺水合物(1:1:1)且其具有下列化學結構：



【0043】 尼拉帕尼之經驗分子式為 $C_{26}H_{30}N_4O_5S$ 及其分子量為510.61 g/mol。一水合甲苯磺酸尼拉帕尼原料藥為白色至灰白色，非吸濕結晶固體。尼拉帕尼溶解度在 pK_a 9.95以下係pH無關的，其中跨生理pH範圍之水性溶離鹼溶解度為0.7 mg/mL至1.1 mg/mL。

【0044】 製備尼拉帕尼之方法包括於2017年4月24日申請之WO 2014/088983、WO 2014/088984、US 8,071,623、US 8,436,185、US 62/489,415；及Jones等人，*J. Med. Chem.*, 52:7170-7185, 2009中所述之彼等，其各者以引用的方式全文併入。根據此等方法製備之尼拉帕尼可用

於本文中所述結晶固體形式之製備方法中。例如，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型可自包含水之溶劑體系製備(例如，如實例1及實例2中所述)。2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶II型可在無水條件下製備。2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶III型可在加熱條件下自結晶I型製備(例如，如實例3中所述)。

【0045】 本文中提供2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之4-甲苯磺酸鹽之結晶固體形式。例如，本文中提供具有1:1化學計量之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之4-甲苯磺酸鹽的結晶固體形式。

【0046】 本文中提供2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型。2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型為4-甲苯磺酸鹽且為一水合物。2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型亦指稱諸如以下之可互換術語：2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之I型、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶一水合物I型、一水合4-甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型、結晶I型或I型。圖1及圖6中提供I型之示例性X-射線粉末繞射資料。圖2顯示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型之示例性掃描示差量熱圖。圖3顯示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型之示例性拉曼光譜圖。圖4顯示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型之示例性紅外光譜圖。圖5顯示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型之示例性動態水蒸氣吸附圖。

【0047】 本文中提供2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺

之結晶II型。2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶II型為4-甲苯磺酸鹽且為非-化學計量水合物。2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶II型亦指稱諸如以下之可互換術語：2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之II型、尼拉帕尼之結晶II型、結晶II型或II型。

【0048】本文中提供2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶III型。2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶III型為4-甲苯磺酸鹽且為無水形式。圖6及圖7中提供III型之示例性X-射線粉末繞射資料。圖2顯示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶III型之示例性掃描示差量熱圖。圖8顯示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶無水III型之示例性動態水蒸氣吸附圖。2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶III型亦指稱諸如以下之可互換術語：2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之III型、2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶無水III型、尼拉帕尼之結晶III型、結晶III型或III型。圖2顯示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶III型之示例性掃描示差量熱圖。

【0049】本文中所述2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之固體形式可具有有益性質，其包括用於治療方法或製造醫藥調配物之方法中之有利性質。例如，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之鹽酸鹽已顯示高度吸濕。相比之下，2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型為具有適宜溶解度性質以及有利物理及化學穩定性之非-吸濕固體形式。

【0050】一個實施例提供一種組合物，其包含實質上不含II型及III

型之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型。另一實施例提供該組合物，其中該一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型具有實質上如圖1中所示之X-射線粉末繞射圖。另一實施例提供該組合物，其中該2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型的特徵在於選自 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 及 26.9 ± 0.2 之 2θ 值的至少一個X-射線繞射圖反射。另一實施例提供該組合物，其中該2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型的特徵在於 $2\theta = 24.9\pm 0.2$ 處之X-射線繞射圖反射。另一實施例提供該組合物，其中該結晶I型的特徵在於 9.5 ± 0.2 及 26.0 ± 0.2 之 2θ 值處之X-射線繞射圖反射。另一實施例提供該組合物，其中該結晶I型的特徵在於 12.4 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 及 26.9 ± 0.2 之 2θ 值處之X-射線繞射圖反射。另一實施例提供該組合物，其中該結晶I型的特徵在於選自 12.4 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 及 26.9 ± 0.2 之 2θ 值之至少一個X-射線繞射圖反射。另一實施例提供該組合物，其中該結晶I型的特徵在於選自 12.4 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 及 26.9 ± 0.2 之 2θ 值之至少兩個X-射線繞射圖反射。另一實施例提供該組合物，其中該結晶I型的特徵在於選自 12.4 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 及 26.9 ± 0.2 之 2θ 值之至少三個X-射線繞射圖反射。另一實施例提供該組合物，其中該結晶I型的特徵在於選自 12.4 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 及 26.9 ± 0.2 之 2θ 值之至少四個X-射線繞射圖反射。另一實施例提供該組合物，其中該結晶I型的特徵在於實質上如圖2中所示之掃描示差量熱圖。另一實施例提供該組合物，其

中該結晶I型的特徵在於實質上如圖3中所示之拉曼光譜圖。另一實施例提供該組合物，其中該結晶I型的特徵在於實質上如圖4中所示之紅外光譜圖。另一實施例提供該組合物，其中該結晶I型的特徵在於實質上如圖5中所示之動態水蒸氣吸附圖。

【0051】 一個實施例提供一種組合物，其包含實質上不含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型及2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶III型之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶II型。一個實施例提供一種組合物，其包含實質上不含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶II型。一個實施例提供一種組合物，其包含實質上不含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶II型及2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶III型。於一實施例中，結晶II型的特徵在於選自 9.7 ± 0.3 、 12.8 ± 0.3 、 17.9 ± 0.3 、 19.7 ± 0.3 及 21.8 ± 0.3 之 2θ 值之至少一個X-射線繞射圖反射。於一實施例中，結晶II型具有實質上如圖9中針對II型所示之X-射線粉末繞射圖。

【0052】 一個實施例提供一種組合物，其包含實質上不含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型及2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶II型之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶III型。一個實施例提供一種組合物，其包含實質上不含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶III型。一個實施例提供結晶III型，其特徵在於選自 17.8 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 或 22.8 ± 0.2 之 2θ 值之至少

一個X-射線繞射圖反射。一個實施例提供結晶III型，其具有實質上如圖9中針對III型所示之X-射線粉末繞射圖。一個實施例提供2-{4-[(3S)-吡啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶III型，其具有實質上如圖7中所示之X-射線粉末繞射圖。一個實施例提供2-{4-[(3S)-吡啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶III型，其特徵在於實質上如圖8中所示之動態水蒸氣吸附圖。一個實施例提供2-{4-[(3S)-吡啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶III型，其特徵在於實質上如圖2中所示之掃描示差量熱圖。

【0053】 尼拉帕尼為選擇性聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP) 1及2抑制劑，其選擇性殺死活體外及小鼠異種移植模型中之腫瘤細胞。PARP抑制導致不可修復雙股斷裂(DSB)、易錯DNA修復路徑之使用、所得基因組不穩定性及最終細胞死亡。此外，作為自體聚ADP-核糖基化(autoparlyation)之抑制之結果，陷留於遺傳病變處之PARP可促進細胞毒性。

【0054】 指示ZEJULA™用於維持或治療對鉑基化療完全或部分反應後患有復發性上皮卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌之成人患者。各ZEJULA™膠囊含有100 mg尼拉帕尼(呈甲苯磺酸鹽一水合物)。硬膠囊具有黑色墨水印刷之「100 mg」之白色主體及白色墨水印刷之「Niraparib」之紫色蓋。作為單藥療法之ZEJULA™之建議劑量為每日一次口服三粒100 mg膠囊，相當於300 mg之每日總劑量。

【0055】 本文中提供一種口服組合物，其包含尼拉帕尼或其醫藥上可接受之鹽。於一些實施例中，該口服組合物包含用於治療病症或病狀(諸如癌症)之約20重量%至約60重量%之尼拉帕尼；及醫藥上可接受之載劑，其中該尼拉帕尼遍及該醫藥上可接受之載劑以實質均勻分佈。

【0056】 於一些實施例中，該病症或病狀為癌症，例如，卵巢癌。

【0057】 於一些實施例中，該尼拉帕尼為其醫藥上可接受之鹽。於一些實施例中，該醫藥上可接受之鹽為一水合甲苯磺酸尼拉帕尼。

【0058】 於一些實施例中，該一水合甲苯磺酸尼拉帕尼為實質上不含II型及III型之結晶I型。另一實施例提供該組合物，其中該一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型具有實質上如圖1中所示之X-射線粉末繞射圖。

【0059】 於一些實施例中，該醫藥組合物包含約50 mg至約300 mg之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼。於一些實施例中，該醫藥組合物包含約50 mg至約300 mg之呈實質上不含II型及III型之結晶I型之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼。另一實施例提供該組合物，其中該一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型具有實質上如圖1中所示之X-射線粉末繞射圖。

【0060】 例如，該醫藥組合物可包含約100 mg至約200 mg之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼。例如，該醫藥組合物可包含約125 mg至約175 mg之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼。

【0061】 該調配物可包含一或多種組分，包括尼拉帕尼。可組合該等組分以產生用於填充膠囊之粉末摻合物。例如，可將該粉末摻合物填充入明膠膠囊(諸如0號明膠膠囊)中。

【0062】 該尼拉帕尼可呈醫藥上可接受之鹽存在於調配物中。例如，該尼拉帕尼可為一水合甲苯磺酸尼拉帕尼。

【0063】 該調配物可包含一或多種稀釋劑。例如，該調配物可包含一水合乳糖。

【0064】 該調配物可包含一或多種潤滑劑。例如，該調配物可包含硬脂酸鎂。

【0065】 本發明之示例性尼拉帕尼調配物包含100 mg尼拉帕尼(基於游離鹼，1.000 mg尼拉帕尼無水游離鹼相當於1.594 mg一水合甲苯磺酸尼拉帕尼)、254.5 mg一水合乳糖及硬脂酸鎂。其亦可視情況地包含酒石黃。

尼拉帕尼濃度/量

【0066】 藉助本文中所述方法及組合物，可製得達成治療上有效藥物動力學概況之調配物。例如，可使用本文中所述之製造方法及組合物呈膠囊每日一次、兩次或三次投與治療上有效劑量之尼拉帕尼以達成此等結果。於一些實施例中，尼拉帕尼以如下量存在：約20至80重量%、約45至70重量%、約40至50重量%、約45至55重量%、約50至60重量%、約55至65重量%、約60至70重量%、約65至75重量%、約70至80重量%或約40至60重量%。於一些實施例中，尼拉帕尼為實質上不含II型及III型之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型。另一實施例提供該組合物，其中該一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型具有實質上如圖1中所示之X-射線粉末繞射圖。

【0067】 於一些實施例中，本文中所述組合物具有如下尼拉帕尼濃度：約1%至約50%、約5%至約50%、約10%至約50%、約15%至約50%、約20%至約50%、約25%至約50%、約30%至約50%、約35%至約50%、約40%至約50%或約45%至約50%，以組合物之重量計。於一些實施例中，尼拉帕尼為實質上不含II型及III型之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型。另一實施例提供該組合物，其中該一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型具有實質上如圖1中所示之X-射線粉末繞射圖。

【0068】 於一些實施例中，本文中所述組合物具有如下尼拉帕尼濃

度：約1%至約45%、約5%至約45%、約10%至約45%、約15%至約45%、約20%至約45%、約25%至約45%、約30%至約45%、約35%至約45%或約40%至約45%，以組合物之重量計。於一些實施例中，尼拉帕尼為實質上不含II型及III型之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型。另一實施例提供該組合物，其中該一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型具有實質上如圖1中所示之X-射線粉末繞射圖。

【0069】於一些實施例中，本文中所述組合物具有如下尼拉帕尼濃度：約1%至約40%、約5%至約40%、約10%至約40%、約15%至約40%、約20%至約40%、約25%至約40%、約30%至約40%、約35%至約40%，以組合物之重量計。於一些實施例中，尼拉帕尼為實質上不含II型及III型之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型。另一實施例提供該組合物，其中該一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型具有實質上如圖1中所示之X-射線粉末繞射圖。

【0070】於一些實施例中，本文中所述組合物具有如下尼拉帕尼濃度：約1%至約35%、約5%至約35%、約10%至約35%、約15%至約35%、約20%至約35%、約25%至約35%或約30%至約35%，以組合物之重量計。於一些實施例中，尼拉帕尼為實質上不含II型及III型之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型。另一實施例提供該組合物，其中該一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型具有實質上如圖1中所示之X-射線粉末繞射圖。

【0071】於一些實施例中，本文中所述組合物具有如下尼拉帕尼濃度：約1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%，以組合物之重量計。於一些實施例中，本文中所述組合物具有以該組合物之重量計約19.16重量%之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼濃度。於一些

實施例中，本文中所述組合物具有以該組合物之重量計約38.32重量%之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼濃度。於一些實施例中，本文中所述組合物具有以該組合物之重量計約57.48重量%之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼濃度。於一些實施例中，本文中所述組合物具有以該組合物之重量計約76.64重量%之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼濃度。於一些實施例中，尼拉帕尼為實質上不含II型及III型之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型。另一實施例提供該組合物，其中該一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型具有實質上如圖1中所示之X-射線粉末繞射圖。

【0072】 於一些實施例中，本文中所述組合物具有如下尼拉帕尼量：約1 mg至5 mg、5 mg至10 mg、10 mg至20 mg、20 mg至25 mg、25 mg至50 mg、50 mg至75 mg、70 mg至95 mg、90 mg至115 mg、110 mg至135 mg、130 mg至155 mg、150 mg至175 mg、170至195 mg、190 mg至215 mg、210 mg至235 mg、230 mg至255 mg、250 mg至275 mg、270 mg至300 mg、290 mg至315 mg、310 mg至335 mg、330 mg至355 mg、350 mg至375 mg、370 mg至400 mg、400 mg至450 mg、450 mg至500 mg、500 mg至550 mg、550 mg至600 mg、600 mg至650 mg、650 mg至700 mg、700 mg至750 mg、750 mg至800 mg、800 mg至850 mg、850 mg至900 mg、900 mg至950 mg或950 mg至1000 mg。於一些實施例中，尼拉帕尼為實質上不含II型及III型之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型。另一實施例提供該組合物，其中該一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型具有實質上如圖1中所示之X-射線粉末繞射圖。例如，本文中所述組合物可具有如下一水合甲苯磺酸尼拉帕尼量：約1 mg至約1000 mg，例如，約1 mg至5 mg、5 mg至10 mg、10 mg至20 mg、20 mg至25 mg、25 mg

至50 mg、50 mg至75 mg、70 mg至95 mg、90 mg至115 mg、110 mg至135 mg、130 mg至155 mg、150 mg至175 mg、170至195 mg、190 mg至215 mg、210 mg至235 mg、230 mg至255 mg、250 mg至275 mg、270 mg至300 mg、290 mg至315 mg、310 mg至335 mg、330 mg至355 mg、350 mg至375 mg、370 mg至400 mg、400 mg至450 mg、450 mg至500 mg、500 mg至550 mg、550 mg至600 mg、600 mg至650 mg、650 mg至700 mg、700 mg至750 mg、750 mg至800 mg、800 mg至850 mg、850 mg至900 mg、900 mg至950 mg或950 mg至1000 mg。

【0073】於一些實施例中，本文中所述組合物具有如下尼拉帕尼量：約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至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或1000 mg。於一些實施例中，尼拉帕尼為實質上不含II型及III型之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型。另一實施例提供該組合物，其中該一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型具有實質上如圖1中所示之X-射線粉末繞射圖。例如，本文中所述組合物可具有如下水合甲苯磺酸尼拉帕尼量：約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至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或1000 mg。

【0074】於一些實施例中，本文中所述組合物具有如下尼拉帕尼量：約25 mg、約50 mg、約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg或約500 mg。例如，本文中所述組合物可具有如下一水合甲苯磺酸尼拉帕尼量：約25 mg、約50 mg、約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg或約500 mg。於一些實施例中，本文中所述組合物具有約79.7 mg之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼量。於一些實施例中，本文中所述組合物具有約159.4 mg之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼量。於一些實施例中，本文中所述組合物具有約159.4 mg之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼量，其中該尼拉帕尼為實質上不含II型及III型之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型。於一些實施例中，本文中所述組合物具有約159.4 mg之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼量，其中該一水合甲苯磺酸尼拉帕尼為具有實質上如圖1中所示之X-射線粉末繞射圖之結晶I型。於一些實施例中，本文中所述組合物具有約318.8 mg之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼量。於一些實施例中，本文中所述組合物具有約478.2 mg之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼量。於一些實施例中，尼拉帕尼為實質上不含II型及III型之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型。另一實施例提供該組合物，其中該一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型具有實質上如圖1中所示之X-射線粉末繞射圖。

醫藥上可接受之賦形劑

【0075】於一些態樣中，本文中所述醫藥組合物包含一或多種醫藥上可接受之賦形劑。用於本文中所揭示醫藥組合物之目的之示例性醫藥上可接受之賦形劑包括(但不限於)黏合劑、崩解劑、超級崩解劑、潤滑劑、稀釋劑、填料、調味劑、助流劑、吸著劑(sorbent)、增溶劑、螯合

劑、乳化劑、增稠劑、分散劑、穩定劑、懸浮劑、吸附劑(adsorbent)、成粒劑、防腐劑、緩衝劑、著色劑及甜味劑或其組合。黏合劑之實例包括微晶纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧乙烯基聚合物、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯聚吡咯啉酮、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、長角豆屬、殼聚糖、棉籽油、葡聚糖、糊精、乙基纖維素、明膠、葡萄糖、二十二酸甘油酯、半乳甘露聚糖多醣、羥乙基纖維素、羥乙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙甲纖維素、菊粉、乳糖、矽酸鎂鋁、麥芽糊精、甲基纖維素、泊洛沙姆(poloxamer)、聚卡波非(polycarbophil)、聚葡萄糖、聚乙二醇、聚環氧乙烷、聚甲基丙烯酸酯、藻酸鈉、山梨醇、澱粉、蔗糖、向日葵油、植物油、托可索侖(tocofersolan)、玉米蛋白或其組合。崩解劑之實例包括羥丙基甲基纖維素(HPMC)、低取代之羥丙基纖維素(L-HPC)、交聯羧甲基纖維素鈉、乙醇酸澱粉鈉、乳糖、矽酸鎂鋁、甲基纖維素、波拉克林鉀(polacrillin potassium)、藻酸鈉、澱粉或其組合。潤滑劑之實例包括硬脂酸、硬脂醯富馬酸鈉、二十二酸甘油酯、硬脂酸鈣、單硬脂酸甘油酯、棕櫚醯硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸鎂、礦物油、棕櫚酸、豆蔻酸、泊洛沙姆、聚乙二醇、苯甲酸鈉、氯化鈉、月桂基硫酸鈉、滑石、硬脂酸鋅、苯甲酸鉀、硬脂酸鎂或其組合。稀釋劑之實例包括滑石、藻酸鉍、碳酸鈣、乳酸鈣、磷酸鈣、矽酸鈣、硫酸鈣、纖維素、乙酸纖維素、玉米澱粉、葡聚糖、糊精、右旋糖、赤藻糖醇、乙基纖維素、果糖、富馬酸、棕櫚醯硬脂酸甘油酯、異麥芽酮糖醇(isomalt)、高嶺土、乳糖醇、乳糖、碳酸鎂、氧化鎂、麥芽糊精、麥芽糖、甘露醇、微晶纖維素、聚葡萄糖、聚甲基丙烯酸酯、聚二甲矽氧烷、藻酸鈉、氯化鈉、山梨醇、澱粉、蔗糖、磺基丁醚 β -環糊精、黃蓍膠、海藻糖、木糖醇或其組合。於一些實施例中，該醫

藥上可接受之賦形劑為羥丙基甲基纖維素(HPMC)。於一些實施例中，該醫藥上可接受之賦形劑為低取代之羥丙基纖維素(L-HPC)。於一些實施例中，該醫藥上可接受之賦形劑為乳糖。於一些實施例中，該醫藥上可接受之賦形劑為一水合乳糖。於一些實施例中，該醫藥上可接受之賦形劑為硬脂酸鎂。於一些實施例中，該醫藥上可接受之賦形劑為一水合乳糖及硬脂酸鎂。

【0076】各種可用填料或稀釋劑包括(但不限於)碳酸鈣(Barcroft™、MagGran™、Millicarb™、Pharma- Carb™、Precarb™、Sturcal™、Vivapres Ca™)、磷酸鈣(二元無水)(Emcompress Anhydrous™、Fujicalin™)、磷酸氫鈣二水合物(Calstar™、Di-Cafos™、Emcompress™)、磷酸三鈣(Tri-Cafos™、TRI- TAB™)、硫酸鈣(Destab™、Drierite™、Snow White™、Cal-Tab™、Compactrol™)、粉狀纖維素(Arbocel™、Elcema™、Sanacet™)、矽化微晶纖維素、乙酸纖維素、可壓縮糖(Di- Pac™)、糖粉、葡聚糖(Candex™、Emdex™)、糊精(Avedex™、Caloreen™、Primogran W™)、右旋糖(Caridex™、Dextrofin™、Tab fine D-IOO™)、果糖(Fructofin™、Krystar™)、高嶺土(Lion™、Sim 90™)、乳糖醇(Finlac DC™、Finlac MCX™)、乳糖(Anhydrox™、CapsuLac™、Fast-Flo™、FlowLac™、GranuLac™、InhaLac™、Lactochem™、Lactohaie™、Lactopress™、Microfme™、Microtose™、Pharmatose™、Prisma Lac™、Respitose™、SacheLac™、SorboLac™、Super-Tab™、Tablettose™、Wyndale™、Zeparox™)、一水合乳糖、碳酸鎂、氧化鎂(MagGran MO™)、麥芽糊精(C*Dry MD™、Lycatab DSH™、Maldex™、Maitagran™、Maltrin™、

Maltrin QD™、Paselli MD 10 PH™、Star-Dri™)、麥芽糖(Advantose 100™)、甘露醇(Mannogem™、Pearlitol™)、微晶纖維素(Avicel PH™、Celex™、Celphere™、Ceolus KG™、Emcocel™、Pharmacel™、Tabulose™、Vivapur™)、聚葡萄糖(Litesse™)、聚二甲矽氧烷(Dow Corning Q7- 2243 LVA™、Cow Coming Q7-2587™、Sentry Simethicone™)、藻酸鈉(Keltone™、Protanal™)、氯化鈉(Alberger™)、山梨醇(Liponec 70-NC™、Liponic 76-NCv、Meritool™、Neosorb™、Sorbitol Instant™、Sorbogem™)、澱粉(Flufiex W™、Instant Pure-Cote™、Melojei™、Meritena Paygel 55™、Perfectamyl D6PH™、Pure- Cote™、Pure-Dent™、Pure-Gel™、Pure-Set™、Purity 21™、Purity 826™、Tablet White™)、預糊化澱粉、蔗糖、海藻糖及木糖醇，或其混合物。

【0077】於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以約5至90重量%之量存在。於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以約5至80重量%之量存在。於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以約5至70重量%之量存在。於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以約5至60重量%之量存在。於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以約5至50重量%之量存在。於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以約5至40重量%之量存在。於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以約5至30重量%之量存在。於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以約25至90重量%之量存在。於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以約25至80重量%之量存在。於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以約25至70重量%之量存在。於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以約25至60重量%

之量存在。於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以約25至50重量%之量存在。於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以約25至40重量%之量存在。於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以約40至90重量%之量存在。於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以約40至80重量%之量存在。於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以約40至70重量%之量存在。於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以約40至60重量%之量存在。於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以約40至50重量%之量存在。於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以約40重量%之量存在。於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以約50重量%之量存在。於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以約60重量%之量存在。於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以約70重量%之量存在。於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以約80重量%之量存在。

【0078】 於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以如下量存在：約25 mg至約1000 mg、約50 mg至約1000 mg、約100 mg至約1000 mg、約150 mg至約1000 mg、約200 mg至約1000 mg、約250 mg至約1000 mg、約300 mg至約1000 mg、約350 mg至約1000 mg、約400 mg至約1000 mg、約450 mg至約1000 mg或約500 mg至約1000 mg。例如，填料(諸如一水合乳糖)可以如下量存在：約25 mg至約1000 mg、約50 mg至約1000 mg、約100 mg至約1000 mg、約150 mg至約1000 mg、約200 mg至約1000 mg、約250 mg至約1000 mg、約300 mg至約1000 mg、約350 mg至約1000 mg、約400 mg至約1000 mg、約450 mg至約1000 mg或約500 mg至約1000 mg。

【0079】 於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以如下量存

在：約25 mg至約50 mg、約50 mg至約100 mg、約100 mg至約150 mg、約150 mg至約200 mg、約200 mg至約250 mg、約250 mg至約300 mg、約300 mg至約350 mg、約350 mg至約400 mg、約400 mg至約450 mg、約450 mg至約500 mg或約500 mg至約550 mg。例如，填料(諸如一水合乳糖)可以如下量存在：約25 mg至約50 mg、約50 mg至約100 mg、約100 mg至約150 mg、約150 mg至約200 mg、約200 mg至約250 mg、約250 mg至約300 mg、約300 mg至約350 mg、約350 mg至約400 mg、約400 mg至約450 mg、約450 mg至約500 mg或約500 mg至約550 mg。

【0080】於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以如下量存在：約15 mg、約25 mg、約50 mg、約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg或約500 mg。例如，填料(諸如一水合乳糖)可以如下量存在：約15 mg、約25 mg、約50 mg、約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg或約500 mg。於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以約334.2 mg之量存在。於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以約254.5 mg之量存在。於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以約174.8 mg之量存在。於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以約95.1 mg之量存在。於一些實施例中，填料(諸如一水合乳糖)係以約15.4 mg之量存在。

【0081】各種可用的崩解劑包括(但不限於)藻酸(Protacid™、Satialgine H8™)、磷酸三鈣(TRI-TAB™)、羧甲基纖維素鈣(ECG 505™)、羧甲基纖維素鈉(Akucell™、Finnfix™、Nymcel Tylose CB™)、膠態二氧化矽(Aerosil™、Cab-O-Sil™、Wacker HDK™)、交聯

羧甲基纖維素鈉 (Ac-Di-Sol™、Pharmacel XL™、Primellose™、Solutab™、Vivasol™)、交聯聚乙烯吡咯啉酮 (Collison CL™、Collison CL-M™、Polyplasdone XL™)、多庫酯鈉、瓜爾膠 (Meyprodor™、Meyprofm™、Meyproguar™)、低取代之羥丙基纖維素、矽酸鎂鋁 (Magnabite™、Neusilin™、Pharmsorb™、Veegum™)、甲基纖維素 (Methocel™、Metolose™)、微晶纖維素 (Avicel PH™、Ceolus KG™、Emcoel™、Ethispheres™、Fibrocel™、Pharmacel™、Vivapur™)、聚乙烯吡咯啉酮 (Collison™、Plasdone™)、藻酸鈉 (Kelcosol™、Ketone™、Protanal™)、乙醇酸澱粉鈉、波拉克林鉀 (Amberlite IRP88™)、矽化微晶纖維素 (ProSolv™)、澱粉 (Aytex P™、Fluftex W™、Melojel™、Meritena™、Paygel 55™、Perfectamyl D6PH™、Pure-Bind™、Pure-Cote™、Pure-Dent™、Purity 21™、Purity 826™、Tablet White™) 或預糊化澱粉 (Lycatab PGS™、Merigel™、National 78-1551™、Pharma-Gel™、Prejel™、Sepistab ST 200™、Spress B820™、Starch 1500 G™、Tablitz™、Unipure LD™) 或其混合物。於一些實施例中，崩解劑視情況地係以約0至10重量%之量使用。於一些實施例中，崩解劑係以如下量存在：約0.1 mg至0.5 mg、0.5 mg至1 mg、1 mg至2 mg、2 mg至2.5 mg、2.5 mg至5 mg、5 mg至7.5 mg、7 mg至9.5 mg、9 mg至11.5 mg、11 mg至13.5 mg、13 mg至15.5 mg、15 mg至17.5 mg、17至19.5 mg、19 mg至21.5 mg、21 mg至23.5 mg、23 mg至25.5 mg、25 mg至27.5 mg、27 mg至30 mg、29 mg至31.5 mg、31 mg至33.5 mg、33 mg至35.5 mg、35 mg至37.5 mg、37 mg至40 mg、40 mg至45 mg、45 mg至50 mg、50 mg至55 mg、55 mg至60 mg、60 mg至65 mg、

65 mg至70 mg、70 mg至75 mg、75 mg至80 mg、80 mg至85 mg、85 mg至90 mg、90 mg至95 mg或95 mg至100 mg。於一些實施例中，崩解劑係以如下量存在：約0.1 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg、2.5 mg、5 mg、7 mg、9 mg、11 mg、13 mg、15 mg、17 mg、19 mg、21 mg、23 mg、25 mg、27.5 mg、30 mg、31.5 mg、33.5 mg、35.5 mg、37.5 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg或100 mg。

【0082】各種可用的潤滑劑包括(但不限於)硬脂酸鈣(HyQual™)、單硬脂酸甘油酯(Imwitor™ 191及900、Kessco GMS5™ 450及600、Myvaplex 600P™、Myvatex™、Rita GMS™、Stepan GMS™、Tegin™、Tegin™ 503及515、Tegin 4100™、Tegin M™、Unimate GMS™)、二十二酸甘油酯(Compritol 888 ATO™)、棕櫚醯硬脂酸甘油酯(Precirol ATO 5™)、氫化蓖麻油(Castorwax MP 80™、Croduret™、Cutina HR™、Fancol™、Simulsol 1293™)、氫化植物油I型(Sterotex™、Dynasan P60™、Hydrocote™、Lipovol HS-K™、Sterotex HM™)、月桂基硫酸鎂、硬脂酸鎂、中鏈三酸甘油酯(Captex 300™、Labrafac CC™、Miglyol 810™、Neobee M5™、Nesatol™、Waglinol 3/9280™)、泊洛沙姆(Pluronic™、Synperonic™)、聚乙二醇(Carbowax Sentry™、Lipo™、Lipoxol™、Lutrol E™、Pluriol E™)、苯甲酸鈉(Antimol™)、氯化鈉、月桂基硫酸鈉(Elfan 240™、Texapon K1 2P™)、硬脂醯富馬酸鈉(Pruv™)、硬脂酸(Hystrene™、industrene™、Kortacid 1895™、Pristerene™)、滑石(Altaic™、Luzenac™、Luzenac Pharma™、Magsil Osmanthus™、Magsil Star™、Superiore™)、蔗糖硬

脂酸酯(Surfhope SE Pharma D-1803 F™)及硬脂酸鋅(HyQual™)或其混合物。適宜潤滑劑之實例包括(但不限於)硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂酸、滑石、二十二酸甘油酯、聚乙二醇、聚環氧乙烷聚合物、月桂基硫酸鈉、月桂基硫酸鎂、油酸鈉、硬脂醯富馬酸鈉、DL-白胺酸、膠態二氧化矽及如此項技術中所知之其他潤滑劑。於一些實施例中，潤滑劑為硬脂酸鎂。

【0083】 於一些實施例中，潤滑劑(諸如硬脂酸鎂)係以約0.1至5重量%之量存在。於一些實施例中，潤滑劑(諸如硬脂酸鎂)係以約0.1至2重量%之量存在。於一些實施例中，潤滑劑(諸如硬脂酸鎂)係以約0.1至1重量%之量存在。於一些實施例中，潤滑劑(諸如硬脂酸鎂)係以約0.1至0.75重量%之量存在。於一些實施例中，潤滑劑(諸如硬脂酸鎂)係以約0.1至5重量%之量存在。於一些實施例中，潤滑劑(諸如硬脂酸鎂)係以約0.2至5重量%之量存在。於一些實施例中，潤滑劑(諸如硬脂酸鎂)係以約0.2至2重量%之量存在。於一些實施例中，潤滑劑(諸如硬脂酸鎂)係以約0.2至1重量%之量存在。於一些實施例中，潤滑劑(諸如硬脂酸鎂)係以約0.2至0.75重量%之量存在。於一些實施例中，潤滑劑(諸如硬脂酸鎂)係以約0.3重量%之量存在。於一些實施例中，潤滑劑(諸如硬脂酸鎂)係以約0.4重量%之量存在。於一些實施例中，潤滑劑(諸如硬脂酸鎂)係以約0.5重量%之量存在。於一些實施例中，潤滑劑(諸如硬脂酸鎂)係以約0.6重量%之量存在。於一些實施例中，潤滑劑(諸如硬脂酸鎂)係以約0.7重量%之量存在。於一些實施例中，潤滑劑係以如下量存在：約0.01 mg至0.05 mg、0.05 mg至0.1 mg、0.1 mg至0.2 mg、0.2 mg至0.25 mg、0.25 mg至0.5 mg、0.5 mg至0.75 mg、0.7 mg至0.95 mg、0.9 mg至1.15 mg、1.1 mg至1.35

mg、1.3 mg至1.5 mg、1.5 mg至1.75 mg、1.75至1.95 mg、1.9 mg至2.15 mg、2.1 mg至2.35 mg、2.3 mg至2.55 mg、2.5 mg至2.75 mg、2.7 mg至3.0 mg、2.9 mg至3.15 mg、3.1 mg至3.35 mg、3.3 mg至3.5 mg、3.5 mg至3.75 mg、3.7 mg至4.0 mg、4.0 mg至4.5 mg、4.5 mg至5.0 mg、5.0 mg至5.5 mg、5.5 mg至6.0 mg、6.0 mg至6.5 mg、6.5 mg至7.0 mg、7.0 mg至7.5 mg、7.5 mg至8.0 mg、8.0 mg至8.5 mg、8.5 mg至9.0 mg、9.0 mg至9.5 mg或9.5 mg至10.0 mg。於一些實施例中，潤滑劑係以如下量存在：約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或10.0 mg。

【0084】各種可用的助流劑包括(但不限於)磷酸三鈣(TRI-TAB™)、矽酸鈣、粉狀纖維素(Sanacel™、Solka-Floe™)、膠態二氧化矽(Aerosil™、Cab-O-Sil M-5P™、Wacker HDK™)、矽酸鎂、三矽酸鎂、澱粉(Melojel™、Meritena™、Paygel 55™、Perfectamyl D6PH™、Pure-Bind™、Pure-Cote™、Pure-Dent™、Pure-Gel™、Pure-Set™、Purity 21™、Purity 826™、Tablet White™)及滑石(Luzenac Pharma™、Magsil Osmanthus™、Magsil Star™、Superiore™)或其混合物。於一些實施例中，助流劑視情況地係以約0至15重量%之量使用。於一些實施例中，助流劑係以如下量存在：約0.1 mg至0.5 mg、0.5 mg至1 mg、1 mg至2 mg、2 mg至2.5 mg、2.5 mg至5 mg、5 mg至7.5 mg、7 mg至9.5 mg、9 mg至11.5 mg、11 mg至13.5 mg、13 mg至15.5 mg、15

mg至17.5 mg、17至19.5 mg、19 mg至21.5 mg、21 mg至23.5 mg、23 mg至25.5 mg、25 mg至27.5 mg、27 mg至30 mg、29 mg至31.5 mg、31 mg至33.5 mg、33 mg至35.5 mg、35 mg至37.5 mg、37 mg至40 mg、40 mg至45 mg、45 mg至50 mg、50 mg至55 mg、55 mg至60 mg、60 mg至65 mg、65 mg至70 mg、70 mg至75 mg、75 mg至80 mg、80 mg至85 mg、85 mg至90 mg、90 mg至95 mg或95 mg至100 mg。於一些實施例中，助流劑係以如下量存在：約0.1 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg、2.5 mg、5 mg、7 mg、9 mg、11 mg、13 mg、15 mg、17 mg、19 mg、21 mg、23 mg、25 mg、27.5 mg、30 mg、31.5 mg、33.5 mg、35.5 mg、37.5 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg或100 mg。

【0085】醫藥上可接受之表面活性劑包括(但不限於)適用於醫藥劑型之非離子表面活性劑及離子表面活性劑二者。離子表面活性劑可包括陰離子表面活性劑、陽離子表面活性劑或兩性離子表面活性劑中之一或多者。各種可用的表面活性劑包括(但不限於)月桂基硫酸鈉、聚氧乙烯脫水山梨糖醇之單油酸酯、單月桂酸酯、單棕櫚酸酯、單硬脂酸酯或另一種酯、二辛基磺基琥珀酸鈉(DOSS)、卵磷脂、硬脂醇、鯨蠟硬脂醇、膽固醇、聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯脂肪酸甘油酯、泊洛沙姆或任何其他可市面上購得之共加工表面活性劑(如SEPITRAP® 80或SEPITRAP® 4000)及其混合物。於一些實施例中，表面活性劑視情況地係以約0至5重量%之量使用。於一些實施例中，表面活性劑係以如下量存在：約0.1 mg至0.5 mg、0.5 mg至1 mg、1 mg至2 mg、2 mg至2.5 mg、2.5 mg至5 mg、5 mg至7.5 mg、7 mg至9.5 mg、9 mg至11.5 mg、11 mg至13.5 mg、13 mg

至15.5 mg、15 mg至17.5 mg、17至19.5 mg、19 mg至21.5 mg、21 mg至23.5 mg、23 mg至25.5 mg、25 mg至27.5 mg、27 mg至30 mg、29 mg至31.5 mg、31 mg至33.5 mg、33 mg至35.5 mg、35 mg至37.5 mg、37 mg至40 mg、40 mg至45 mg、45 mg至50 mg、50 mg至55 mg、55 mg至60 mg、60 mg至65 mg、65 mg至70 mg、70 mg至75 mg、75 mg至80 mg、80 mg至85 mg、85 mg至90 mg、90 mg至95 mg或95 mg至100 mg。於一些實施例中，表面活性劑係以如下量存在：約0.1 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg、2.5 mg、5 mg、7 mg、9 mg、11 mg、13 mg、15 mg、17 mg、19 mg、21 mg、23 mg、25 mg、27.5 mg、30 mg、31.5 mg、33.5 mg、35.5 mg、37.5 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg或100 mg。

穩定性

【0086】於一些實施例中，本文中所揭示之醫藥組合物穩定達至少約：30天、60天、90天、6個月、1年、18個月、2年、3年、4年或5年，例如，醫藥組合物中約80%至100%（諸如約：80%、90%、95%或100%）之活性醫藥物劑係穩定，例如，如藉由高效液相層析法(HPLC)所量測。於一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物中約80%至100%（例如，約：90%至100%或95至100%）之尼拉帕尼或其醫藥上可接受之鹽（例如，一水合甲苯磺酸尼拉帕尼）穩定達至少約：30、60、90、180、360、540或720天，例如，超過90天，其可藉由HPLC量測。於一些實施例中，約：80%、85%、90%、95%或100%（例如，約95%）之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型穩定達30天或更長。

【0087】 於一些實施例中，本文中所述之醫藥調配物在儲存條件(例如，室溫)下關於歷時如下任一者之時間段之化合物降解係穩定(例如，少於30%降解、少於25%降解、少於20%降解、少於15%降解、少於10%降解、少於8%降解、少於5%降解、少於3%降解、少於2%降解或少於5%降解)：至少約1天、至少約2天、至少約3天、至少約4天、至少約5天、至少約6天、至少約1週、至少約2週、至少約3週、至少約4週、至少約5週、至少約6週、至少約7週、至少約8週、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約24個月或至少約36個月。於一些實施例中，本文中所述調配物關於歷時至少約1週之時間段之化合物降解係穩定。於一些實施例中，本文中所述調配物關於歷時至少約1個月之時間段之化合物降解係穩定。於一些實施例中，本文中所述調配物關於歷時至少約3個月之時間段之化合物降解係穩定。於一些實施例中，本文中所述調配物關於歷時至少約6個月之時間段之化合物降解係穩定。於一些實施例中，本文中所述調配物關於歷時至少約9個月之時間段之化合物降解係穩定。於一些實施例中，本文中所述調配物關於歷時至少約12個月之時間段之化合物降解係穩定。

【0088】 用於評估在加速老化條件下固體劑型之化學儲存穩定性之方法已述於文獻中。參見，例如，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等人，Improved protocol and data analysis

for accelerated shelf-life estimation of solid dosage forms. Pharm Res 2007; 24(4):780-90 ; 及 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)。

膠囊

【0089】於一些實施例中，醫藥組合物經調配成固體口服醫藥劑型。固體口服醫藥劑型包括(但不限於)錠劑、膠囊、粉末、顆粒及藥囊。例如，該固體口服醫藥劑型可為膠囊。

【0090】於一些實施例中，經由固體劑型對個體投與之尼拉帕尼之治療上有效量係於約1 mg至約1000 mg之範圍內。於一些實施例中，該尼拉帕尼為一水合甲苯磺酸尼拉帕尼，其為實質上不含II型及III型之結晶I型。另一實施例提供該組合物，其中該一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型具有實質上如圖1中所示之X-射線粉末繞射圖。於一些實施例中，經由固體劑型對個體投與之尼拉帕尼之治療上有效量係於約50 mg至約300 mg之範圍內。於一些實施例中，經由固體劑型對個體投與之尼拉帕尼之治療上有效量係於約50 mg至約300 mg之範圍內，其中該尼拉帕尼為一水合甲苯磺酸尼拉帕尼，其為實質上不含II型及III型之結晶I型。另一實施例提供該劑型，其包含呈具有實質上如圖1中所示之X-射線粉末繞射圖之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型的尼拉帕尼。於一些實施例中，尼拉帕尼調配物呈固體劑型以約50 mg至約100 mg之濃度投與。於一些實施例中，尼拉帕尼調配物呈固體劑型以約100 mg至約300 mg之濃度投與。例如，經由固體劑型對個體投與之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼結晶I型(實質上不含

其II型及III型)之治療上有效量可為：約1 mg至5 mg、5 mg至10 mg、10 mg至20 mg、20 mg至25 mg、35 mg至50 mg、50 mg至75 mg、70 mg至95 mg、90 mg至115 mg、110 mg至135 mg、130 mg至155 mg、150 mg至175 mg、170至195 mg、190 mg至215 mg、210 mg至235 mg、230 mg至255 mg、250 mg至275 mg、270 mg至300 mg、290 mg至315 mg、310 mg至335 mg、330 mg至355 mg、350 mg至375 mg、370 mg至400 mg、400 mg至450 mg、450 mg至500 mg、500 mg至550 mg、550 mg至600 mg、600 mg至650 mg、650 mg至700 mg、700 mg至750 mg、750 mg至800 mg、800 mg至850 mg、850 mg至900 mg、900 mg至950 mg或950 mg至1000 mg。例如，經由固體劑型對個體投與之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之治療上有效量可為約1 mg至約1000 mg，例如，約1 mg至5 mg、5 mg至10 mg、10 mg至20 mg、20 mg至25 mg、35 mg至50 mg、50 mg至75 mg、70 mg至95 mg、90 mg至115 mg、110 mg至135 mg、130 mg至155 mg、150 mg至175 mg、170至195 mg、190 mg至215 mg、210 mg至235 mg、230 mg至255 mg、250 mg至275 mg、270 mg至300 mg、290 mg至315 mg、310 mg至335 mg、330 mg至355 mg、350 mg至375 mg、370 mg至400 mg、400 mg至450 mg、450 mg至500 mg、500 mg至550 mg、550 mg至600 mg、600 mg至650 mg、650 mg至700 mg、700 mg至750 mg、750 mg至800 mg、800 mg至850 mg、850 mg至900 mg、900 mg至950 mg或950 mg至1000 mg。於一些態樣中，可一天一次、兩次或三次(b.i.d)投與該固體口服劑型。

【0091】 例如，經由固體劑型對個體投與之尼拉帕尼之治療上有效量可為約1 mg至5 mg、5 mg至10 mg、10 mg至20 mg、20 mg至25 mg、

25 mg至50 mg、50 mg至75 mg、70 mg至95 mg、90 mg至115 mg、110 mg至135 mg、130 mg至155 mg、150 mg至175 mg、170至195 mg、190 mg至215 mg、210 mg至235 mg、230 mg至255 mg、250 mg至275 mg、270 mg至300 mg、290 mg至315 mg、310 mg至335 mg、330 mg至355 mg、350 mg至375 mg、370 mg至400 mg、400 mg至450 mg、450 mg至500 mg、500 mg至550 mg、550 mg至600 mg、600 mg至650 mg、650 mg至700 mg、700 mg至750 mg、750 mg至800 mg、800 mg至850 mg、850 mg至900 mg、900 mg至950 mg或950 mg至1000 mg。例如，經由固體劑型對個體投與之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之治療上有效量可為約1 mg至5 mg、5 mg至10 mg、10 mg至20 mg、20 mg至25 mg、25 mg至50 mg、50 mg至75 mg、70 mg至95 mg、90 mg至115 mg、110 mg至135 mg、130 mg至155 mg、150 mg至175 mg、170至195 mg、190 mg至215 mg、210 mg至235 mg、230 mg至255 mg、250 mg至275 mg、270 mg至300 mg、290 mg至315 mg、310 mg至335 mg、330 mg至355 mg、350 mg至375 mg、370 mg至400 mg、400 mg至450 mg、450 mg至500 mg、500 mg至550 mg、550 mg至600 mg、600 mg至650 mg、650 mg至700 mg、700 mg至750 mg、750 mg至800 mg、800 mg至850 mg、850 mg至900 mg、900 mg至950 mg或950 mg至1000 mg。於一些實施例中，該尼拉帕尼為實質上不含II型及III型之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型。另一實施例提供該組合物，其中該一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型具有實質上如圖1中所示之X-射線粉末繞射圖。於一些態樣中，可一天一次、兩次或三次(b.i.d)投與該固體口服劑型。

【0092】 例如，經由固體劑型對個體投與之尼拉帕尼之治療上有效

量可為約1 mg至5 mg、5 mg至10 mg、10 mg至20 mg、20 mg至25 mg、25 mg至50 mg、50 mg至75 mg、70 mg至95 mg、90 mg至115 mg、110 mg至135 mg、130 mg至155 mg、150 mg至175 mg、170至195 mg、190 mg至215 mg、210 mg至235 mg、230 mg至255 mg、250 mg至275 mg、270 mg至300 mg、290 mg至315 mg、310 mg至335 mg、330 mg至355 mg、350 mg至375 mg、370 mg至400 mg、400 mg至450 mg、450 mg至500 mg、500 mg至550 mg、550 mg至600 mg、600 mg至650 mg、650 mg至700 mg、700 mg至750 mg、750 mg至800 mg、800 mg至850 mg、850 mg至900 mg、900 mg至950 mg或950 mg至1000 mg。例如，經由固體劑型對個體投與之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之治療上有效量可為約1 mg至5 mg、5 mg至10 mg、10 mg至20 mg、20 mg至25 mg、35 mg至50 mg、50 mg至75 mg、70 mg至95 mg、90 mg至115 mg、110 mg至135 mg、130 mg至155 mg、150 mg至175 mg、170至195 mg、190 mg至215 mg、210 mg至235 mg、230 mg至255 mg、250 mg至275 mg、270 mg至300 mg、290 mg至315 mg、310 mg至335 mg、330 mg至355 mg、350 mg至375 mg、370 mg至400 mg、400 mg至450 mg、450 mg至500 mg、500 mg至550 mg、550 mg至600 mg、600 mg至650 mg、650 mg至700 mg、700 mg至750 mg、750 mg至800 mg、800 mg至850 mg、850 mg至900 mg、900 mg至950 mg或950 mg至1000 mg。於一些實施例中，該尼拉帕尼為實質上不含II型及III型之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型。另一實施例提供該組合物，其中該一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型具有實質上如圖1中所示之X-射線粉末繞射圖。於一些實施例中，經由固體劑型對個體投與之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之治療上有效量為約79.7

mg。於一些實施例中，經由固體劑型對個體投與之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之治療上有效量為約159.4 mg。於一些實施例中，經由固體劑型對個體投與之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之治療上有效量為約159.4 mg，其中該尼拉帕尼為實質上不含II型及III型之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型。於一些實施例中，經由固體劑型對個體投與之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之治療上有效量為約318.8 mg。於一些實施例中，經由固體劑型對個體投與之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之治療上有效量為約478.2 mg。於一些態樣中，可一天一次、兩次或三次(b.i.d)投與該固體口服劑型。

【0093】 本發明之所設想組合物提供治療上有效量之尼拉帕尼於投與後約30分鐘至約8小時之間隔內，使若所需，則能(例如)一天一次、一天兩次、一天三次等投與。

【0094】 於一些實施例中，活性醫藥成分(例如，一水合甲苯磺酸尼拉帕尼為實質上不含II型及III型之結晶I型)與非活性醫藥成分(例如，一水合乳糖)之重量比係約1:10至約10:1，分別地，例如，約1:2、約1:3、約1:4、約1:5、約1:6、約1:7、約1:8、約1:9、約1:10、約10:1、約9:1、約8:1、約7:1、約6:1、約5:1、約4:1、約3:1或約2:1。於一些實施例中，活性醫藥成分(例如，一水合甲苯磺酸尼拉帕尼為實質上不含II型及III型之結晶I型)與非活性醫藥成分(例如，硬脂酸鎂)之重量比係約10:1至約100:1，分別地，例如，約10:1、約20:1、約30:1、約40:1、約50:1、約60:1、約70:1、約80:1或約90:1。於一些實施例中，非活性醫藥成分(例如，一水合乳糖或硬脂酸鎂)與活性醫藥成分(例如，一水合甲苯磺酸尼拉帕尼為實質上不含II型及III型之結晶I型)之重量比係約3:2至約11:1、約3:1至約7:1、約1:1至約5:1、約9:2至約11:2、約4:2至約6:2、約5:1或約

2.5:1。於一些實施例中，活性醫藥成分(例如，一水合甲苯磺酸尼拉帕尼為實質上不含II型及III型之結晶I型)與非活性醫藥成分(例如，一水合乳糖或硬脂酸鎂)之重量比係約1:1.6。於一些實施例中，活性醫藥成分(例如，一水合甲苯磺酸尼拉帕尼為實質上不含II型及III型之結晶I型)與非活性醫藥成分(例如，一水合乳糖或硬脂酸鎂)之重量比係約1:2。於一些實施例中，一水合甲苯磺酸尼拉帕尼與一水合乳糖之重量比係約38:61，例如，38.32:61.18。於一些實施例中，一水合甲苯磺酸尼拉帕尼與硬脂酸鎂之重量比係約77:1，例如，76.64:1。

【0095】 於一些實施例中，第一非活性醫藥成分與第二非活性醫藥成分之重量比係約5:1至約200:1，分別地，例如，約5:1、約10:1、約20:1、約40:1、約50:1、約75:1、約100:1、約110:1、約120:1、約130:1、約140:1、約150:1、約160:1、約170:1、約180:1、約190:1或約200:1。於一些實施例中，一水合乳糖與硬脂酸鎂之重量比係約120:1至約125:1。於一些實施例中，一水合乳糖與硬脂酸鎂之重量比係約122.36:1。

適用於治療之適應症

【0096】 患有包括以下之癌症之任何個體可利用本文中所述化合物及方法進行治療：乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、上皮卵巢癌、輸卵管癌、原發性腹膜癌、子宮內膜癌、前列腺癌、睪丸癌、胰癌、食道癌、頭頸癌、胃癌、膀胱癌、肺癌(例如，腺癌、NSCLC及SCLC)、骨癌(例如，骨肉瘤)、結腸癌、直腸癌、甲狀腺癌、腦及中樞神經系統癌、神經膠質母細胞瘤、神經母細胞瘤、神經內分泌癌、橫紋肌樣癌、角化棘皮瘤、鱗狀細胞癌、精原細胞瘤、黑色素瘤、肉瘤(例如，脂肪肉瘤)、膀胱癌、肝癌

(例如，肝細胞癌)、腎癌(例如，腎細胞癌)、類骨髓疾病(例如，AML、CML、骨髓發育不良症候群及前骨髓細胞性白血病)及淋巴疾病(例如，白血病、多發性骨髓瘤、套細胞淋巴瘤、ALL、CLL、B-細胞淋巴瘤、T-細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、多毛細胞淋巴瘤)。

【0097】 於一些實施例中，本發明之方法治療患有卵巢癌之個體。於一些實施例中，本發明之方法治療患有上皮卵巢癌之個體。於一些實施例中，本發明之方法治療患有輸卵管癌之個體。於一些實施例中，本發明之方法治療患有原發性腹膜癌之個體。

【0098】 於一些實施例中，本發明之方法治療患有復發性卵巢癌之個體。於一些實施例中，本發明之方法治療患有復發性上皮卵巢癌之個體。於一些實施例中，本發明之方法治療患有復發性輸卵管癌之個體。於一些實施例中，本發明之方法治療患有復發性原發性腹膜癌之個體。

【0099】 於一些實施例中，本發明之方法治療在對化療(諸如鉑基化療)完全或部分反應後患有復發性卵巢癌之個體。於一些實施例中，本發明之方法治療在對化療(諸如鉑基化療)完全或部分反應後患有復發性上皮卵巢癌之個體。於一些實施例中，本發明之方法治療在對化療(諸如鉑基化療)完全或部分反應後患有復發性輸卵管癌之個體。於一些實施例中，本發明之方法治療在對化療(諸如鉑基化療)完全或部分反應後患有復發性原發性腹膜癌之個體。

【0100】 於一些實施例中，本發明之方法治療在對鉑基化療完全或部分反應後患有復發性卵巢癌、復發性上皮卵巢癌、復發性輸卵管癌及/或復發性原發性腹膜癌之個體，其中該等個體於其最近含鉑療法後不晚於8週開始該治療。例如，個體可於其最近含鉑療法後約7週開始尼拉帕尼治

療。例如，個體可於其最近含鉑療法後約6週開始尼拉帕尼治療。例如，個體可於其最近含鉑療法後約5週開始尼拉帕尼治療。例如，個體可於其最近含鉑療法後約4週開始尼拉帕尼治療。例如，個體可於其最近含鉑療法後約3週開始尼拉帕尼治療。例如，個體可於其最近含鉑療法後約2週開始尼拉帕尼治療。例如，個體可於其最近含鉑療法後約1週開始尼拉帕尼治療。

【0101】於一些實施例中，本發明之方法治療患有前列腺癌之個體。

【0102】於一些實施例中，本發明之方法治療患有小兒癌症之個體。示例性小兒癌症包括(但不限於)腎上腺皮質癌、星形細胞癌、非典型畸胎樣橫紋肌樣瘤、腦瘤、軟骨母細胞瘤、脈絡叢腫瘤、顱咽管瘤、硬纖維瘤、胚胎發育不良性神經上皮瘤(DNT)、室管膜瘤、纖維肉瘤、腦生殖細胞瘤、多形性膠質母細胞瘤、彌漫性橋腦膠質瘤、低級別膠質瘤、大腦神經膠質瘤、肝母細胞瘤、組織細胞增多、腎腫瘤、急性淋巴細胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、脂肪肉瘤、肝癌、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、惡性纖維組織細胞瘤、黑色素瘤、骨髓發育不良症候群、腎母細胞瘤、神經母細胞瘤、神經纖維肉瘤、骨肉瘤、毛細胞性星形細胞瘤、視網膜母細胞瘤、腎橫紋肌樣瘤、橫紋肌肉瘤、尤因氏肉瘤(Ewing sarcoma)、軟組織肉瘤、滑膜肉瘤、脊髓瘤及威爾姆氏瘤(Wilm's tumor)。

【0103】於一些實施例中，本發明之方法利用如下劑量治療患有癌症之個體：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至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或1000 mg尼拉帕尼，每日一次、每日兩次或每日三次。於一些實施例中，本發明之方法利用如下劑量治療患有癌症之個體：150 mg至175 mg、170 mg至195 mg、190 mg至215 mg、210 mg至235 mg、230 mg至255 mg、250 mg至275 mg、270 mg至295 mg、290 mg至315 mg、310 mg至335 mg、330 mg至355 mg、350 mg至375 mg或370 mg至400 mg尼拉帕尼，每日一次、每日兩次或每日三次。於一些實施例中，本發明之方法利用如下劑量治療患有癌症之個體：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或100 mg尼拉帕尼，每日一次、每日兩次或每日三次。

【0104】於一些實施例中，本發明之方法利用如下劑量治療患有癌症之個體：約1 mg至5 mg、5 mg至10 mg、10 mg至20 mg、20 mg至25 mg、35 mg至50 mg、50 mg至75 mg、70 mg至95 mg、90 mg至115 mg、110 mg至135 mg、130 mg至155 mg、150 mg至175 mg、170至195 mg、190 mg至215 mg、210 mg至235 mg、230 mg至255 mg、250 mg至275 mg、270 mg至300 mg、290 mg至315 mg、310 mg至335 mg、330 mg至355 mg、350 mg至375 mg、370 mg至400 mg、400 mg至450 mg、450 mg至500 mg、500 mg至550 mg、550 mg至600 mg、600 mg至650 mg、650 mg至700 mg、700 mg至750 mg、750 mg至800 mg、800 mg至

850 mg、850 mg至900 mg、900 mg至950 mg或950 mg至1000 mg尼拉帕尼，每日一次、每日兩次或每日三次。於一些實施例中，本發明之方法利用如下劑量治療患有癌症之個體：約5 mg至7.5 mg、7 mg至9.5 mg、9 mg至11.5 mg、11 mg至13.5 mg、13 mg至15.5 mg、15 mg至17.5 mg、17至19.5 mg、19 mg至21.5 mg、21 mg至23.5 mg、23 mg至25.5 mg、25 mg至27.5 mg、27 mg至30 mg、30 mg至35 mg、35 mg至40 mg、40 mg至45 mg、45 mg至50 mg、50 mg至55 mg、55 mg至60 mg、60至65 mg、65 mg至70 mg、70 mg至75 mg、75 mg至80 mg、80 mg至85 mg、85 mg至90 mg、90 mg至95 mg或95 mg至100 mg尼拉帕尼，每日一次、每日兩次或每日三次。

組合物之投與

【0105】本文中所述尼拉帕尼膠囊調配物作為單藥療法之建議劑量為每日一次口服三個100 mg膠囊，相當於300 mg每日總劑量。可鼓勵患者每天約相同時間服用其劑量。就寢時間投與可為用於管理噁心之潛在方法。

【0106】如本文中所述，可投與1至1000 mg劑量之尼拉帕尼用於治療個體，且本文中所述之方法及組合物可包括投與多達如下之劑量：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至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或1000 mg，每日一次、每日兩次或每日三次。於一些實施例中，尼拉帕尼之劑量為1 mg至5 mg、5 mg至10 mg、10 mg至

20 mg、20 mg至25 mg、35 mg至50 mg、50 mg至75 mg、70 mg至95 mg、90 mg至115 mg、110 mg至135 mg、130 mg至155 mg、150 mg至175 mg、170至195 mg、190 mg至215 mg、210 mg至235 mg、230 mg至255 mg、250 mg至275 mg、270 mg至300 mg、290 mg至315 mg、310 mg至335 mg、330 mg至355 mg、350 mg至375 mg、370 mg至400 mg、400 mg至450 mg、450 mg至500 mg、500 mg至550 mg、550 mg至600 mg、600 mg至650 mg、650 mg至700 mg、700 mg至750 mg、750 mg至800 mg、800 mg至850 mg、850 mg至900 mg、900 mg至950 mg或950 mg至1000 mg，每日一次、每日兩次或每日三次。於一些實施例中，本發明之方法利用如下劑量治療患有癌症之個體：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至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或1000 mg尼拉帕尼，每日一次、每日兩次或每日三次。

【0107】於一些實施例中，投與1 mg至1000 mg(例如)或50至300 mg之每日總劑量之尼拉帕尼。於一些實施例中，每日劑量之尼拉帕尼為一水合甲苯磺酸尼拉帕尼，其為實質上不含II型及III型之結晶I型。另一實施例提供該每日劑量，其中該一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型具有實質上如圖1中所示之X-射線粉末繞射圖。於一些實施例中，投與之尼拉帕尼之每日總劑量超過100 mg/天。於一些實施例中，投與之尼拉帕尼之每日總劑量超過200 mg/天。於一些實施例中，投與之尼拉帕尼之每日總劑量超過300 mg/天。於一些實施例中，投與之尼拉帕尼之每日總劑量超

過400 mg/天。於一些實施例中，投與之尼拉帕尼之每日總劑量超過500 mg/天。

【0108】於一些實施例中，投與之尼拉帕尼之每日總劑量不超過500 mg/天。於一些實施例中，每日劑量之尼拉帕尼為一水合甲苯磺酸尼拉帕尼，其為實質上不含II型及III型之結晶I型。另一實施例提供該每日劑量，其中該一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型具有實質上如圖1中所示之X-射線粉末繞射圖。於一些實施例中，投與之尼拉帕尼之每日總劑量不超過300 mg/天。於一些實施例中，投與之尼拉帕尼之每日總劑量不超過100 mg/天。於一些實施例中，投與之尼拉帕尼之每日總劑量不超過50 mg/天。於一些實施例中，尼拉帕尼之每日總劑量為約1 mg至5 mg、5 mg至10 mg、10 mg至20 mg、20 mg至25 mg、35 mg至50 mg、50 mg至75 mg、70 mg至95 mg、90 mg至115 mg、110 mg至135 mg、130 mg至155 mg、150 mg至175 mg、170至195 mg、190 mg至215 mg、210 mg至235 mg、230 mg至255 mg、250 mg至275 mg、270 mg至300 mg、290 mg至315 mg、310 mg至335 mg、330 mg至355 mg、350 mg至375 mg、370 mg至400 mg、400 mg至450 mg、450 mg至500 mg、500 mg至550 mg、550 mg至600 mg、600 mg至650 mg、650 mg至700 mg、700 mg至750 mg、750 mg至800 mg、800 mg至850 mg、850 mg至900 mg、900 mg至950 mg或950 mg至1000 mg。尼拉帕尼之每日總劑量為約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至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或1000 mg。於一些實施例中，每日劑量之尼拉帕尼為一水合甲苯磺酸尼拉帕尼，其為實質上不含II型及III型之結晶I型。另一實施例提供該每日劑量，其中該一水合甲苯磺酸尼拉帕尼之結晶I型具有實質上如圖1中所示之X-射線粉末繞射圖。

【0109】 呈實質上不含II型及III型之結晶I型之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼的治療上有效劑量為約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至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或1000 mg/天。於一些實施例中，每日投與之尼拉帕尼之量為約1 mg至5 mg、5 mg至10 mg、10 mg至20 mg、20 mg至25 mg、35 mg至50 mg、50 mg至75 mg、70 mg至95 mg、90 mg至115 mg、110 mg至135 mg、130 mg至155 mg、150 mg至175 mg、170至195 mg、190 mg至215 mg、210 mg至235 mg、230 mg至255 mg、250 mg至275 mg、270 mg至300 mg、290 mg至315 mg、310 mg至335 mg、330 mg至355 mg、350 mg至375 mg、370 mg至400 mg、400 mg至450 mg、450 mg至500 mg、500 mg至550 mg、550 mg至600 mg、600 mg至650 mg、650 mg至700 mg、700 mg至750 mg、750 mg至800 mg、800 mg至850 mg、850 mg至900 mg、900 mg至950 mg或950 mg至1000 mg/天。

【0110】 於一些實施例中，每日一次投與呈實質上不含II型及III型之結晶I型之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼的量為1 mg至5 mg、5 mg至10 mg、10 mg至20 mg、20 mg至25 mg、35 mg至50 mg、50 mg至75 mg、

70 mg至95 mg、90 mg至115 mg、110 mg至135 mg、130 mg至155 mg、150 mg至175 mg、170至195 mg、190 mg至215 mg、210 mg至235 mg、230 mg至255 mg、250 mg至275 mg、270 mg至300 mg、290 mg至315 mg、310 mg至335 mg、330 mg至355 mg、350 mg至375 mg、370 mg至400 mg、400 mg至450 mg、450 mg至500 mg、500 mg至550 mg、550 mg至600 mg、600 mg至650 mg、650 mg至700 mg、700 mg至750 mg、750 mg至800 mg、800 mg至850 mg、850 mg至900 mg、900 mg至950 mg或950 mg至1000 mg。於一些實施例中，每日一次投與之尼拉帕尼之量為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至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或1000 mg。

【0111】於一些實施例中，每日兩次投與呈實質上不含II型及III型之結晶I型之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼的量為1 mg至5 mg、5 mg至10 mg、10 mg至20 mg、20 mg至25 mg、35 mg至50 mg、50 mg至75 mg、70 mg至95 mg、90 mg至115 mg、110 mg至135 mg、130 mg至155 mg、150 mg至175 mg、170至195 mg、190 mg至215 mg、210 mg至235 mg、230 mg至255 mg、250 mg至275 mg、270 mg至300 mg、290 mg至315 mg、310 mg至335 mg、330 mg至355 mg、350 mg至375 mg、370 mg至400 mg、400 mg至450 mg、450 mg至500 mg、500 mg至550 mg、550 mg至600 mg、600 mg至650 mg、650 mg至700 mg、700 mg至750 mg、750 mg至800 mg、800 mg至850 mg、850 mg至900 mg、900 mg至

950 mg或950 mg至1000 mg。於一些實施例中，每日兩次投與之尼拉帕尼之量為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至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或1000 mg。

【0112】於一些實施例中，每日三次投與呈實質上不含II型及III型之結晶I型之一水合甲苯磺酸尼拉帕尼的量為1 mg至5 mg、5 mg至10 mg、10 mg至20 mg、20 mg至25 mg、35 mg至50 mg、50 mg至75 mg、70 mg至95 mg、90 mg至115 mg、110 mg至135 mg、130 mg至155 mg、150 mg至175 mg、170至195 mg、190 mg至215 mg、210 mg至235 mg、230 mg至255 mg、250 mg至275 mg、270 mg至300 mg、290 mg至315 mg、310 mg至335 mg、330 mg至355 mg、350 mg至375 mg、370 mg至400 mg、400 mg至450 mg、450 mg至500 mg、500 mg至550 mg、550 mg至600 mg、600 mg至650 mg、650 mg至700 mg、700 mg至750 mg、750 mg至800 mg、800 mg至850 mg、850 mg至900 mg、900 mg至950 mg或950 mg至1000 mg。於一些實施例中，每日三次投與之尼拉帕尼之量為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至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或1000 mg。

【0113】於一些實施例中，呈實質上不含II型及III型之結晶I型之一

水合甲苯磺酸尼拉帕尼係以約1 mg至約1000 mg之劑量存在，該劑量包括(但不限於)約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至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或1000 mg。

【0114】 於一些實施例中，呈實質上不含II型及III型之結晶I型之一

水合甲苯磺酸尼拉帕尼係以如下劑量存在：約1 mg至5 mg、5 mg至10 mg、10 mg至20 mg、20 mg至25 mg、25 mg至100 mg、35 mg至140 mg、70 mg至140 mg、80 mg至135 mg、10 mg至25 mg、25 mg至50 mg、50 mg至100 mg、100 mg至150 mg、150 mg至200 mg、10 mg至35 mg、35 mg至70 mg、70 mg至105 mg、105 mg至140 mg、140 mg至175 mg或175 mg至200 mg、35 mg至50 mg、50 mg至75 mg、70 mg至95 mg、90 mg至115 mg、110 mg至135 mg、130 mg至155 mg、150 mg至175 mg、170至195 mg、190 mg至215 mg、210 mg至235 mg、230 mg至255 mg、250 mg至275 mg、270 mg至300 mg、290 mg至315 mg、310 mg至335 mg、330 mg至355 mg、350 mg至375 mg、370 mg至400 mg、400 mg至450 mg、450 mg至500 mg、500 mg至550 mg、550 mg至600 mg、600 mg至650 mg、650 mg至700 mg、700 mg至750 mg、750 mg至800 mg、800 mg至850 mg、850 mg至900 mg、900 mg至950 mg或950 mg至1000 mg。

投與頻率

【0115】於一些實施例中，本文中所揭示之組合物對有需要之個體投與一次。於一些實施例中，本文中所揭示之組合物對有需要之個體投與一次以上。於一些實施例中，本文中所揭示之組合物之第一次投與後，接著第二次投與本文中所揭示之組合物。於一些實施例中，本文中所揭示之組合物之第一次投與後，接著第二次及第三次投與本文中所揭示之組合物。於一些實施例中，本文中所揭示之組合物之第一次投與後，接著第二次、第三次及第四次投與本文中所揭示之組合物。於一些實施例中，本文中所揭示之組合物之第一次投與後，接著第二次、第三次、第四次及第五

次投與本文中所揭示之組合物。於一些實施例中，本文中所揭示之組合物之第一次投與後，接著一個藥物假期(drug holiday)。

【0116】 對有需要之個體投與組合物之次數取決於醫學專家之裁量、病症、病症之嚴重度及個體對調配物之反應。於一些實施例中，本文中所揭示之組合物對患有輕度急性病狀之有需要之個體投與一次。於一些實施例中，本文中所揭示之組合物對患有中度或嚴重急性病狀之有需要之個體投與一次以上。於患者之病狀不改善之情況下，為改善或以其他方式控制或限制患者之疾病或病狀之症狀，在醫生之裁量下可長期投與尼拉帕尼，即，持續延長之時間段，包括整個患者生命期間。

【0117】 於一些實施例中，在預定時間間隔歷時延長時間段投與尼拉帕尼組合物。於一些實施例中，每天一次投與尼拉帕尼組合物。於一些實施例中，每隔一天投與尼拉帕尼組合物。於一些實施例中，歷時如下時間投與尼拉帕尼組合物：1週、2週、1個月、2個月、3個月、6個月、1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年、11年或12至15年。

【0118】 於一些實施例中，以具有小於50%、小於40%、小於30%、小於20%、小於10%或小於5%之劑量對劑量尼拉帕尼濃度變化之劑量投與尼拉帕尼組合物。

【0119】 於患者之狀態不改善之情況下，在醫生之裁量下，可連續投與尼拉帕尼；或者，所投與藥物之劑量可暫時減少或暫時暫停某段時間長(即，「藥物假期」)。藥物假期之長度可在2天與1年之間變化，包括(僅舉例而言) 2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200

天、250天、280天、300天、320天、350天及365天。在藥物假期期間第一或第二劑量減少可為10%至100%，包括(僅舉例而言) 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%及100%。例如，在藥物假期期間第一或第二劑量減少可為減少如下之劑量：5 mg至1 mg、10 mg至5 mg、20 mg至10 mg、25 mg至10 mg、50 mg至25 mg、75 mg至50 mg、75 mg至25 mg、100 mg至50 mg、150 mg至75 mg、100 mg至25 mg、200 mg至100 mg、200至50 mg、250 mg至100 mg、300 mg至50 mg、300 mg至100 mg、300 mg至200 mg、400 mg至50 mg、400 mg至100 mg、400 mg至200 mg、500 mg至50 mg、500 mg至100 mg、500 mg至250 mg、1000 mg至50 mg、1000 mg至100 mg或1000 mg至500 mg、550 mg至600 mg、600 mg至650 mg、650 mg至700 mg、700 mg至750 mg、750 mg至800 mg、800 mg至850 mg、850 mg至900 mg、900 mg至950 mg或950 mg至1000 mg。例如，在藥物假期期間第一或第二劑量減少可為減少如下之劑量：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至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或1000 mg。

【0120】 一旦患者之病狀之改善發生，視需要投與維持尼拉帕尼劑量。隨後，視情況地減少投與劑量或頻率或二者(作為症狀之函數)至保持改善疾病、病症或病狀之程度。於某些實施例中，基於症狀之任何復發，患者需長期間歇治療。

實例

【0121】 下列實例說明本發明之一些實施例及態樣。對熟習相關技術者顯而易見，可在不更改本發明之精神或範圍下進行各種修改、添加、替代等等，且此等修改及變化包含於如以下申請專利範圍中所限定之本發明中。本文中所揭示本發明進一步藉由下列實例說明，該等實例決不以任何方式解釋為限制性。

實驗技術

X-射線粉末繞射(XRPD)

【0122】 Rigaku Smart-Lab X-射線繞射系統經配置為使用線源X-射線束反射布拉格-布倫塔諾(Bragg-Brentano)幾何。X-射線源為在40 kV及44 ma下操作之Cu長細聚焦管。該源提供樣品處之入射束輪廓，其自高角度之窄線至低角度之寬矩形改變。線X-射線源上使用束調節狹縫以確保沿該線及正交於該線二者之最大射束尺寸係小於10 mm。布拉格-布倫塔諾幾何為由被動發散及接收狹縫控制之旁對焦(para-focusing)幾何，其中樣品自身充當光學器件之聚焦元件。布拉格-布倫塔諾幾何之固有解析度部分藉由繞射計半徑及使用之接收狹縫之寬度控制。通常，操作Rigaku Smart-Lab 以提供 0.1° 2θ 或更小之峰寬度。藉由5.0度索勒(Soller)狹縫在入射及繞射束路徑二者中控制X-射線束之軸向發散。

【0123】 於低背景Si支架中使用輕手動壓力以保持樣品表面平坦且與樣品支架之參考表面水平來製備粉末樣品。使用 6° 2θ /分鐘之連續掃描以 0.02° 2θ 之有效步長自2至 40° 2θ 分析各樣品。除非另有指明，否則在室溫及室內濕度下進行XRPD研究。

示差掃描量熱法(DSC)

【0124】 使用TA Instruments Q2000儀器進行DSC分析。使用鋼進行儀器溫度校準。在各分析期間，在~50 mL/分鐘之氮氣吹掃下保持DSC單元。將樣品放置於標準捲曲鋁鍋中並自25°C至350°C以10°C/分鐘之速率加熱。

動態蒸氣吸附(DVS)分析

【0125】 使用TA Instruments Q5000動態蒸氣吸附分析儀進行DVS分析。利用標準重量及用於濕度之溴化鈉標準品校準儀器。在25°C下，以60分鐘之最大平衡時間以10%相對濕度(RH)步長自5至95% RH (吸附週期)及自95至5% RH (解吸附週期)分析樣品。

實例1：水活性研究

【0126】 於含有水及二甲亞碲之溶劑混合物中進行經設計為提供一系列水活性之漿液實驗(表1)。無水物顯示為0.11或更小之水活性下之較佳形式且一水合物顯示為0.22或更大之水活性下之較佳形式。許多圖中觀察到之非結晶型光暈(halo)係由於溶劑。濕時分析樣品以避免變化，諸如水合物因乾燥轉化成無水物。

表1

溶劑(%水/DMSO)	水活性	時間 (天數)	XRPD 結果
0	0	2	無水物
9.8	0.11	2	無水物
17.2	0.22	2	水合物
27.6	0.38	2	水合物
43.3	0.60	2	水合物
82.8	0.84	2	水合物
100.0	1.00	2	水合物

實例2：製備2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之I型

【0127】 將一批甲苯磺酸2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺(其為I型、II型及III型之混合物)溶解於水:DMSO/200:1中以達到約0.15M之濃度。將所得混合物加熱直至溶解發生及然後冷卻至約25℃過夜。收集所得固體，乾燥及藉由x-射線粉末繞射、示差掃描量熱法、拉曼光譜法、紅外光譜法、動態水蒸氣吸附或其任何組合分析以確定II型或III型之存在。圖6提供I型及III型之x-射線粉末繞射圖之重疊比較。圖9提供I型、II型及III型之x-射線粉末繞射圖之重疊比較。

實例3：製備2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之無水III型

【0128】 將一水合4-甲苯磺酸尼拉帕尼(3.01 g)懸浮於110 mL甲苯中，並將所得混合物加熱至回流持續2小時，收集甲苯/水至迪恩-斯達克(Dean-Stark)分離器中。於分離器中觀察到少量水。允許漿液冷卻至環境溫度，真空過濾及將固體空氣乾燥。

實例4：2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之I型的表徵

X-射線粉末繞射

圖1及6提供2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型一水

合物之X-射線粉末繞射圖。表2提供反射之列表。

表2

位置[°2θ]	d-間距[Å]	高度[cts]	FWHM [°2θ]
6.5879	13.40619	460.5	0.5288
6.985	12.64485	477.57	0.823
9.0602	9.75275	2868.98	0.4263
9.524	9.27879	78535.62	0.1109
11.7927	7.49835	1707.43	0.1243
12.355	7.15828	54936.48	0.1168
12.6092	7.01457	1188.76	0.0993
13.2213	6.69113	35563.92	0.1254
13.5062	6.55063	569.25	0.3698
13.8394	6.39368	6772.92	0.1125
13.9958	6.32258	6011.08	0.1324
14.1943	6.23457	16335.01	0.1248
14.6912	6.0248	24730.51	0.1255
14.858	5.95753	27991.59	0.1169
15.0707	5.87396	18385.48	0.1353
15.3794	5.75672	2780.53	0.1073
15.5881	5.68013	3779.59	0.1025
16.3332	5.42265	9823.46	0.1415
16.617	5.33067	2329.47	0.201
17.4264	5.08485	50122.63	0.1333
17.573	5.04276	8100.61	0.3643
17.8849	4.95552	2229.24	0.1546
18.427	4.81093	204163.1	0.1721
18.8482	4.70436	3012.17	0.1544
19.177	4.62444	14586.06	0.166
19.4706	4.55535	8731.12	0.1299
19.9266	4.45213	21822.89	0.1538
20.2412	4.38364	6045.22	0.1614
21.0044	4.22605	63640.16	0.1445
21.5548	4.11937	10560.25	0.1515

22.2131	3.99876	753.36	0.1605
22.9905	3.86526	4058.7	0.1646
23.1768	3.83462	7387.16	0.1302
23.6115	3.76499	6636.48	0.3093
23.8073	3.73447	3271.55	0.0929
24.2164	3.6723	21759.7	0.1697
24.4265	3.64119	6345.06	0.161
24.9128	3.5712	103096	0.1575
25.5764	3.48002	47498.83	0.1529
26.0348	3.41979	99687.98	0.1845
26.9234	3.3089	32700.42	0.1866
27.4696	3.24434	21472.77	0.1595
27.9243	3.19253	1792.33	0.1146
28.3295	3.14778	1967.85	0.8105
28.6335	3.11505	13930.93	0.1549
29.1807	3.05787	12702.19	0.1798
29.6703	3.00852	6677.41	0.4434
29.9963	2.97655	16868.65	0.1759
30.3008	2.94733	6812.67	0.1494
30.508	2.92779	14421.1	0.1956
31.0316	2.87957	5755.4	0.1828
31.5213	2.83594	5497.13	0.179
32.575	2.74657	498.46	0.1586
32.9187	2.71867	3851.61	0.2345
33.532	2.67034	2240.41	0.2865
33.8569	2.64546	1516.95	0.2802
34.4808	2.599	1196.67	0.1616
35.0202	2.5602	3988.39	0.2523
35.4178	2.53236	2443.9	0.1374
35.5372	2.52412	2795	0.2115
36.1608	2.48202	5523.84	0.2396
37.3996	2.4026	5344.49	0.2021
37.7359	2.38196	1623.87	0.2622
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

示差掃描量熱法(DSC)

【0129】 圖2顯示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶一水合物I型之示例性示差掃描量熱圖。該一水合物之DSC曲線展示在約154℃處之吸熱(其可能由於脫水)，接著在約231℃處之吸熱(其可能由於融化)。

動態蒸氣吸附(DVS)分析

【0130】 圖5顯示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型之示例性動態水蒸氣吸附圖。該一水合物之DVS曲線指示該一水合物係非吸濕的。於該實驗後，藉由XRPD分析該等樣品。該一水合物保持不變。

實例5：2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之無水III型之表徵

X-射線粉末繞射

【0131】 圖6及7提供2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶無水III型之X-射線粉末繞射圖。表3提供反射之列表。

表3

位置[°2θ]	d-間距[Å]	高度[cts]	FWHM [°2θ]
7.8499	11.25339	895.67	0.1707
9.5009	9.30126	2320.94	0.1654
10.2259	8.64344	4750.18	0.2032
10.9698	8.05886	18992.07	0.164
11.2525	7.85708	10175.98	0.1595
11.7171	7.54655	3014.31	0.1668

12.1661	7.26901	1145.84	0.2273
12.9299	6.84128	6553.68	0.1857
13.5713	6.51937	14717.58	0.1828
14.1376	6.25944	13082.42	0.2387
15.78	5.61146	13659.23	0.236
16.6445	5.3219	10574.32	0.39
16.8657	5.25261	9058.46	0.3716
17.4485	5.07847	51335.75	0.2087
17.814	4.97508	86267.17	0.1798
18.0524	4.90991	19854.59	0.2729
18.9679	4.67494	123782.4	0.199
19.1913	4.62102	31339.04	0.4525
19.9466	4.44771	3909.81	0.1923
20.5575	4.3169	10356.35	0.2796
21.2948	4.16907	3968.5	0.4668
22.0804	4.02248	4071.42	0.1664
22.7882	3.89912	32060.48	0.3358
23.7401	3.74489	21269.23	0.2247
24.8296	3.58298	11374.86	0.3818
25.2491	3.5244	9642.6	0.2188
25.471	3.49419	12822.77	0.2109
25.9789	3.42702	898.11	0.3533
26.5278	3.35734	1135.46	0.3302
26.9336	3.30767	8691.48	0.176
27.3191	3.26186	4697.95	0.304
27.5324	3.23707	7412.05	0.279
28.3515	3.14539	5097.68	0.1787
29.1345	3.06262	4974.1	0.254
29.6226	3.01325	685.05	0.0679
30.06	2.97039	3581.07	0.1928
30.6913	2.91071	1865.07	0.223
31.7871	2.81283	8828.05	0.5478

32.9385	2.71709	884.34	0.3145
33.3656	2.68328	1576.57	0.2445
34.2199	2.61822	1660.9	0.3393
34.9489	2.56526	699.93	0.2234
36.0738	2.4878	1800.14	0.2491
36.7177	2.44564	2321.23	0.3452
37.1849	2.41597	800.76	0.3354
38.4831	2.33741	2823.91	0.3912
38.7512	2.32185	925.86	0.3342
39.0789	2.30313	877.67	0.3596
39.8123	2.26238	765.08	0.5313

示差掃描量熱法(DSC)

【0132】 圖2顯示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺之結晶無水III型之示例性掃描示差量熱圖。該無水物之DSC曲線展示在約230℃處之吸熱(其可能由於融化)。

動態蒸氣吸附(DVS)分析

【0133】 圖8顯示2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺之結晶無水III型之示例性動態水蒸氣吸附圖。該無水物之DVS曲線係極吸濕的且顯示上至95% RH約15.8%之增重。於該實驗後，藉由XRPD分析該等樣品。該無水物轉化成一水合物。

實施例之段落

【0134】 一種組合物，其包含實質上不含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺之II型及III型之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺之結晶I型。

【0135】 如段落[00134]之組合物，其中該2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺之結晶I型具有實質上如圖1中所示之X-射線粉末繞

射圖。

【0136】如段落[00134]或[00135]之組合物，其中該2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型的特徵在於選自如下 2θ 值之至少一個X-射線繞射圖反射： 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 及 26.9 ± 0.2 。

【0137】如段落[00134]至[00136]中任一項之組合物，其中該2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型的特徵在於 $2\theta=24.9\pm 0.2$ 處之X-射線繞射圖反射。

【0138】如段落[00137]之組合物，其中該結晶I型的進一步特徵在於 9.5 ± 0.2 及 26.0 ± 0.2 之 2θ 值處之X-射線繞射圖反射。

【0139】如段落[00137]或[00138]之組合物，其中該結晶I型的進一步特徵在於如下 2θ 值處之X-射線繞射圖反射： 12.4 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 及 26.9 ± 0.2 。

【0140】如段落[00137]或[00138]之組合物，其中該結晶I型的進一步特徵在於選自如下 2θ 值之至少一個X-射線繞射圖反射： 12.4 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 及 26.9 ± 0.2 。

【0141】如段落[00137]或[00138]之組合物，其中該結晶I型的進一步特徵在於選自如下 2θ 值之至少兩個X-射線繞射圖反射： 12.4 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 及 26.9 ± 0.2 。

【0142】如段落[00137]或[00138]之組合物，其中該結晶I型的進一步特徵在於選自如下 2θ 值之至少三個X-射線繞射圖反射： 12.4 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 及 26.9 ± 0.2 。

【0143】如段落[00137]或[00138]之組合物，其中該結晶I型的進一

步特徵在於選自如下 2θ 值之至少四個X-射線繞射圖反射： 12.4 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 及 26.9 ± 0.2 。

【0144】一種包含實質上不含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之II型及III型之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型之組合物，其中該結晶I型的特徵在於實質上如圖2中所示之掃描示差量熱圖。

【0145】如段落[00144]之組合物，其中該組合物為段落[00133]至[00142]中任一項之組合物。

【0146】一種包含實質上不含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之II型及III型之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型之組合物，其中該結晶I型的特徵在於實質上如圖3中所示之拉曼光譜圖。

【0147】如段落[00146]之組合物，其中該組合物為段落[00134]至[00145]中任一項之組合物。

【0148】一種包含實質上不含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之II型及III型之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型之組合物，其中該結晶I型的特徵在於實質上如圖5中所示之動態水蒸氣吸附圖。

【0149】如段落[00148]之組合物，其中該組合物為段落[00134]至[00147]中任一項之組合物。

【0150】一種包含實質上不含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之II型及III型之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型之組合物，其中該結晶I型的特徵在於實質上如圖4中所示之紅

外光譜圖。

【0151】如段落[00150]之組合物，其中該組合物為段落[00133]至[00148]中任一項之組合物。

【0152】如段落[00134]至[00151]中任一項之組合物，其中該III型之存在的特徵在於選自如下 2θ 值之至少一個X-射線繞射圖反射： 17.8 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 或 22.8 ± 0.2 。

【0153】如段落[00134]至[00152]中任一項之組合物，其中實質上不含II型及III型意指II型及III型之組合總重量相較於I型、II型及III型之組合總重量少約20% (w/w)。

【0154】如段落[00134]至[00152]中任一項之組合物，其中實質上不含II型及III型意指II型及III型之組合總重量相較於I型、II型及III型之組合總重量少約15% (w/w)。

【0155】如段落[00134]至[00152]中任一項之組合物，其中實質上不含II型及III型意指II型及III型之組合總重量相較於I型、II型及III型之組合總重量少約10% (w/w)。

【0156】如段落[00134]至[00152]中任一項之組合物，其中實質上不含II型及III型意指II型及III型之組合總重量相較於I型、II型及III型之組合總重量少約8% (w/w)。

【0157】如段落[00134]至[00152]中任一項之組合物，其中實質上不含II型及III型意指II型及III型之組合總重量相較於I型、II型及III型之組合總重量少約6% (w/w)。

【0158】如段落[00134]至[00152]中任一項之組合物，其中實質上不含II型及III型意指II型及III型之組合總重量相較於I型、II型及III型之組

合總重量少約4% (w/w)。

【0159】 如段落[00134]至[00152]中任一項之組合物，其中實質上不含II型及III型意指II型及III型之組合總重量相較於I型、II型及III型之組合總重量少約3% (w/w)。

【0160】 如段落[00134]至[00152]中任一項之組合物，其中實質上不含II型及III型意指II型及III型之組合總重量相較於I型、II型及III型之組合總重量少約2% (w/w)。

【0161】 如段落[00134]至[00152]中任一項之組合物，其中實質上不含II型及III型意指II型及III型之組合總重量相較於I型、II型及III型之組合總重量少約1% (w/w)。

【0162】 一種組合物，其包含實質上不含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型及2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶III型之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶II型。

【0163】 一種組合物，其包含實質上不含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶II型。

【0164】 一種組合物，其包含實質上不含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶II型及2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶III型。

【0165】 如段落[00162]至[00164]中任一項之組合物，其中該結晶II型的特徵在於選自如下2 θ 值之至少一個X-射線繞射圖反射：9.7 $\pm$ 0.3、

12.8±0.3、17.9±0.3、19.7±0.3及21.8±0.3。

【0166】如段落[00162]至[00165]中任一項之組合物，其中該結晶II型具有實質上如圖9中針對II型所示之X-射線粉末繞射圖。

【0167】一種組合物，其包含實質上不含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型及2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶II型之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶III型。

【0168】一種組合物，其包含實質上不含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶III型。

【0169】如段落[00164]至[00168]中任一項之組合物，其中該結晶III型的特徵在於選自如下2θ值之至少一個X-射線繞射圖反射：17.8±0.2、19.0±0.2或22.8±0.2。

【0170】如段落[00164]至[00168]中任一項之組合物，其中該結晶III型具有實質上如圖9中針對III型所示之X-射線粉末繞射圖。

【0171】如段落[00164]至[00168]中任一項之組合物，其中該2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶III型具有實質上如圖7中所示之X-射線粉末繞射圖。

【0172】如段落[00164]至[00171]中任一項之組合物，其中該2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶III型的特徵在於實質上如圖8中所示之動態水蒸氣吸附圖。

【0173】如段落[00164]至[00172]中任一項之組合物，其中該2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶III型的特徵在於實質上

如圖2中所示之掃描示差量熱圖。

【0174】一種製備實質上不含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之II型及III型之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型之方法，其包括將包含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之II型或2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之III型或其混合物之組合物溶解於具有水:有機溶劑比例為約10:1至約400:1 (v/v)之溶劑中，並使該結晶I型結晶。

【0175】如段落[00174]之方法，其中該水:有機溶劑比例係約10:1 (v/v)、約50:1 (v/v)、約100:1 (v/v)、約200:1 (v/v)、約300:1 (v/v)或約400:1 (v/v)。

【0176】如段落[00174]之方法，其中該有機溶劑為極性溶劑、極性質子溶劑、極性非質子溶劑、含醚溶劑或其任何組合。

【0177】如段落[00174]之方法，其中該有機溶劑為2-丙醇、丙酮、甲基乙基酮、乙腈、乙酸、甲酸、甲基第三丁基醚、二噁烷、二甲亞砜或其任何組合。

【0178】如段落[00174]之方法，其中該有機溶劑為丙酮、甲基乙基酮、乙腈、甲基第三丁基醚、二噁烷、二甲亞砜或其任何組合。

【0179】如段落[00174]之方法，其中該有機溶劑為2-丙醇、乙酸、甲酸或其任何組合。

【0180】如段落[00174]之方法，其中在結晶之前加熱該有機溶劑及水。

【0181】一種組合物，其包含如段落1至[00161]中任一項中所述之實質上不含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之II型及III型

的2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型，該結晶I型藉由如下製備：將包含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之II型或2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之III型或其混合物之組合物溶解於具有水:有機溶劑比例為約10:1至約400:1 (v/v)之溶劑中，並使該結晶I型結晶。

【0182】如段落[00181]之組合物，其中該水:有機溶劑比例係約10:1 (v/v)、約50:1 (v/v)、約100:1 (v/v)、約200:1 (v/v)、約300:1 (v/v)或約400:1 (v/v)。

【0183】如段落[00181]之組合物，其中該有機溶劑為極性溶劑、極性質子溶劑、極性非質子溶劑、含醚溶劑或其任何組合。

【0184】如段落[00181]之組合物，其中該有機溶劑為2-丙醇、丙酮、甲基乙基酮、乙腈、乙酸、甲酸、甲基第三丁基醚、二噁烷、二甲亞砜或其任何組合。

【0185】如段落[00181]之組合物，其中該有機溶劑為丙酮、甲基乙基酮、乙腈、甲基第三丁基醚、二噁烷、二甲亞砜或其任何組合。

【0186】如段落[00181]之組合物，其中該有機溶劑為2-丙醇、乙酸、甲酸或其任何組合。

【0187】如段落[00181]之組合物，其中在結晶之前加熱該有機溶劑及水。

【0188】如段落[00134]至[00173]及[00181]至[00187]中任一項之組合物，其中該組合物為醫藥組合物。

【0189】一種醫藥組合物，其包含實質上不含2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之II型及III型之2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-

2H-吡唑-7-甲醯胺之結晶I型，及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

【0190】 如段落[00134]至[00189]中任一項之醫藥組合物，其中該組合物係呈口服劑型。

【0191】 如段落[00190]之醫藥組合物，其中該口服劑型為錠劑或膠囊。

【0192】 一種製品，其包含於具有書面使用說明之密封容器中之多個單位劑量之如段落[00188]至[00191]中任一項的醫藥組合物。

【0193】 如段落[00192]之製品，其另外包含感應密封、乾燥劑或其任何組合。

【0194】 如段落[00188]或[00189]之醫藥組合物，其中該組合物係呈單位劑型。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種組合物，其包含實質上不含甲苯磺酸2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之II型非-化學計量水合物及甲苯磺酸2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之III型無水物之甲苯磺酸2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型一水合物，

其中

該結晶I型的特徵在於X-射線粉末繞射(XRPD)包含在 9.5 ± 0.2 、 24.9 ± 0.2 及 26.0 ± 0.2 度處之 2θ 值之繞射角，及其進一步特徵在於選自由在 12.4 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 及 26.9 ± 0.2 度處之 2θ 值組成之群之至少兩個繞射角，且

其中實質上不含II型及III型意指II型及III型之組合總重量相較於I型、II型及III型之組合總重量少於約6% (w/w)；及

其中

甲苯磺酸2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之II型非-化學計量水合物的特徵在於X-射線粉末繞射(XRPD)包含在 9.7 ± 0.3 、 12.8 ± 0.3 、 17.9 ± 0.3 、 19.7 ± 0.3 及 21.8 ± 0.3 度處之 2θ 值之繞射角；及

甲苯磺酸2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之III型無水物的實質特徵在於X-射線粉末繞射(XRPD)包含在 17.8 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 及 22.8 ± 0.2 度處之 2θ 值之繞射角。

【請求項2】

如請求項1之組合物，其中該甲苯磺酸2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型一水合物的特徵在於實質上與圖1相符之X-射

線粉末繞射圖。

【請求項3】

如請求項1之組合物，其中該結晶I型的特徵在於X-射線粉末繞射(XRPD)包含在 12.4 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 及 26.9 ± 0.2 度處之 2θ 值之繞射角。

【請求項4】

如請求項1之組合物，其中該結晶I型的特徵在於X-射線粉末繞射(XRPD)包含選自由在 12.4 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 及 26.9 ± 0.2 度處之 2θ 值組成之群之至少三個繞射角。

【請求項5】

如請求項1之組合物，其中該結晶I型的特徵在於X-射線粉末繞射(XRPD)包含選自由在 12.4 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 及 26.9 ± 0.2 度處之 2θ 值組成之群之至少四個繞射角。

【請求項6】

如請求項1之組合物，其中該結晶I型的特徵在於實質上如圖2中所示之掃描示差量熱圖。

【請求項7】

如請求項1之組合物，其中該結晶I型的特徵在於實質上如圖3中所示之拉曼光譜圖。

【請求項8】

如請求項1之組合物，其中該結晶I型的特徵在於實質上如圖5中所示之動態水蒸氣吸附圖。

【請求項9】

如請求項1之組合物，其中該結晶I型的特徵在於實質上如圖4中所示之紅外光譜圖。

【請求項10】

如請求項1之組合物，其中該III型之存在的特徵在於選自由在 17.8 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 或 22.8 ± 0.2 度處之 2θ 值組成之群之至少一個繞射角。

【請求項11】

如請求項1之組合物，其中實質上不含II型及III型意指II型及III型之組合總重量相較於I型、II型及III型之組合總重量少於約4% (w/w)。

【請求項12】

如請求項1之組合物，其中實質上不含II型及III型意指II型及III型之組合總重量相較於I型、II型及III型之組合總重量少於約3% (w/w)。

【請求項13】

如請求項1之組合物，其中實質上不含II型及III型意指II型及III型之組合總重量相較於I型、II型及III型之組合總重量少於約2% (w/w)。

【請求項14】

如請求項1之組合物，其中實質上不含II型及III型意指II型及III型之組合總重量相較於I型、II型及III型之組合總重量少於約1% (w/w)。

【請求項15】

一種組合物，其包含實質上不含甲苯磺酸2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型一水合物之甲苯磺酸2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶II型非-化學計量水合物，其中該結晶II型的特徵在於X-射線粉末繞射(XRPD)包含在 9.7 ± 0.3 、 12.8 ± 0.3 、 17.9 ± 0.3 、 19.7 ± 0.3 及 21.8 ± 0.3 度處之 2θ 值之繞射角；及

其中甲苯磺酸2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型一水合物的特徵在於X-射線粉末繞射(XRPD)包含在 9.5 ± 0.2 、 24.9 ± 0.2 及 26.0 ± 0.2 度處之 2θ 值之繞射角，及其進一步特徵在於選自由在 12.4 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 及 26.9 ± 0.2 度處之 2θ 值組成之群之至少兩個繞射角。

【請求項16】

如請求項15之組合物，其中該結晶II型的實質特徵在於實質上與圖9中針對II型所示之X-射線粉末繞射圖。

【請求項17】

一種組合物，其包含實質上不含甲苯磺酸2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型一水合物之甲苯磺酸2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶III型無水物，其中該結晶III型的實質特徵在於X-射線粉末繞射(XRPD)包含在 17.8 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 及 22.8 ± 0.2 度處之 2θ 值之繞射角；及

其中甲苯磺酸2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型一水合物的特徵在於X-射線粉末繞射(XRPD)包含在 9.5 ± 0.2 、 24.9 ± 0.2 及 26.0 ± 0.2 度處之 2θ 值之繞射角，及其進一步特徵在於選自由在 12.4 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 及 26.9 ± 0.2 度處之 2θ 值組成之群之至少兩個繞射角。

【請求項18】

如請求項17之組合物，其中該結晶III型的實質特徵在於實質上如圖9中針對III型所示之X-射線粉末繞射圖。

【請求項19】

一種製備實質上不含甲苯磺酸2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之II型非-化學計量水合物及甲苯磺酸2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之III型無水物之甲苯磺酸2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型一水合物之方法，其包括將包含甲苯磺酸2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之II型非-化學計量水合物或甲苯磺酸2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之III型無水物或其混合物之組合物溶解於具有水:有機溶劑比例為約10:1至約400:1 (v/v)之溶劑中，並使該結晶I型結晶，

其中

甲苯磺酸2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之結晶I型一水合物的特徵在於X-射線粉末繞射(XRPD)包含在 9.5 ± 0.2 、 24.9 ± 0.2 及 26.0 ± 0.2 度處之 2θ 值之繞射角，及其進一步特徵在於選自由在 12.4 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 及 26.9 ± 0.2 度處之 2θ 值組成之群之至少兩個繞射角；

甲苯磺酸2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之II型非-化學計量水合物的特徵在於X-射線粉末繞射(XRPD)包含在 9.7 ± 0.3 、 12.8 ± 0.3 、 17.9 ± 0.3 、 19.7 ± 0.3 及 21.8 ± 0.3 度處之 2θ 值之繞射角；及

甲苯磺酸2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之III型無水物的實質特徵在於X-射線粉末繞射(XRPD)包含在 17.8 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 及 22.8 ± 0.2 度處之 2θ 值之繞射角。

【請求項20】

如請求項1之組合物，藉由以下方式製備：將包含甲苯磺酸2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡啶-7-甲醯胺之II型非-化學計量水合物或甲

苯磺酸2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吡唑-7-甲醯胺之III型無水物或其混合物之組合物溶解於具有水:有機溶劑比例為約10:1至約400:1 (v/v)之溶劑中，並使該結晶I型結晶。

【請求項21】

如請求項20之組合物，其中該水:有機溶劑比例為約10:1 (v/v)、約50:1 (v/v)、約100:1 (v/v)、約200:1 (v/v)、約300:1 (v/v)或約400:1 (v/v)。

【請求項22】

如請求項20之組合物，其中該有機溶劑為丙酮、甲基乙基酮、乙腈、甲基第三丁基醚、二噁烷、二甲亞砜或其任何組合。

【請求項23】

如請求項20之組合物，其中該有機溶劑為2-丙醇、乙酸、甲酸或其任何組合。

【請求項24】

如請求項1之組合物，其中該組合物為醫藥組合物。

【請求項25】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至14及20至23中任一項之組合物，及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項26】

如請求項25之醫藥組合物，其中該組合物係呈口服劑型。

【請求項27】

如請求項26之醫藥組合物，其中該口服劑型為錠劑或膠囊。

【請求項28】

一種醫藥製品，其包含於具有書面使用說明之密封容器中之多個單位劑量之如請求項25至27中任一項的醫藥組合物。

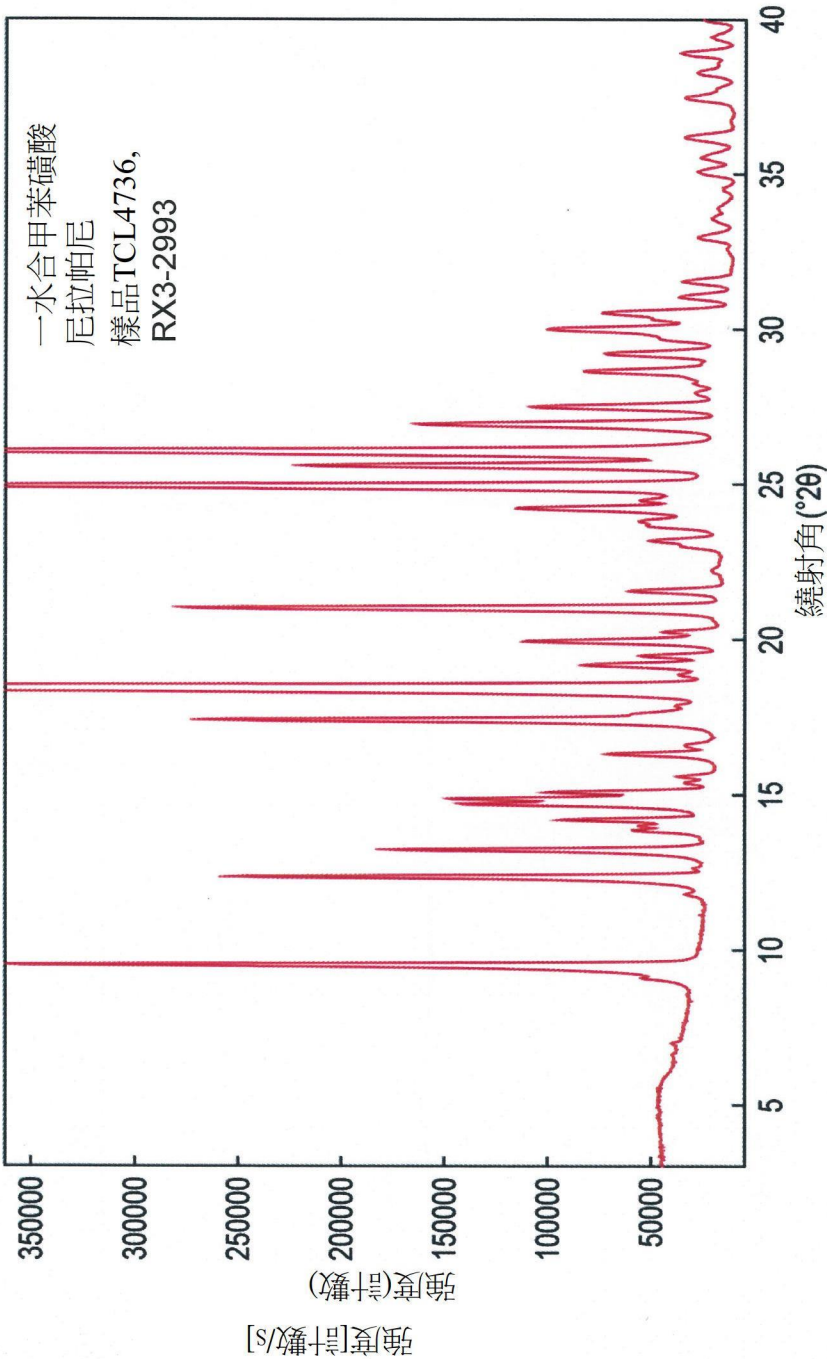
【請求項29】

如請求項28之醫藥製品，其另外包含感應密封、乾燥劑或其任何組合。

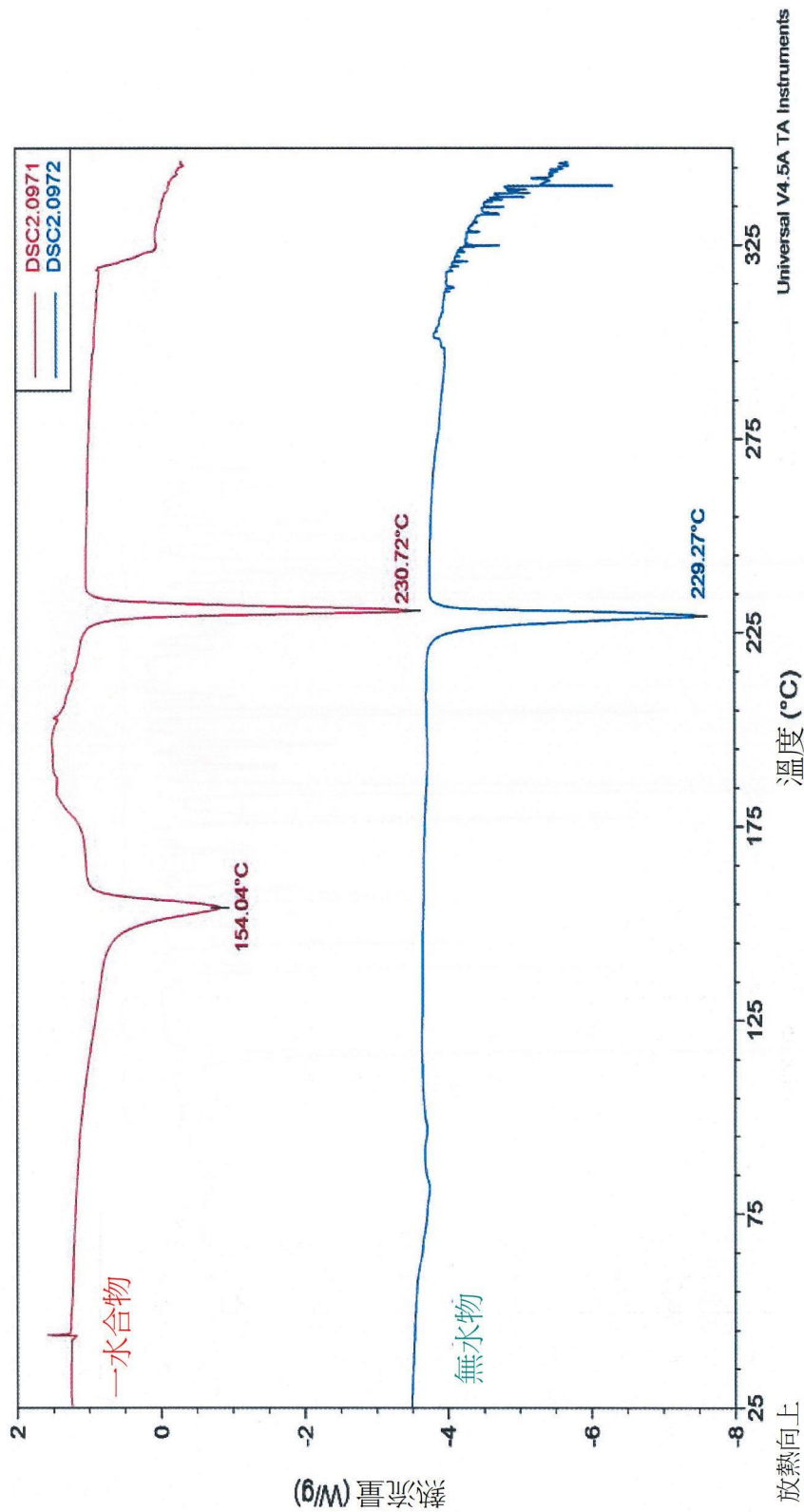
【請求項30】

如請求項25至27中任一項之醫藥組合物，其中該組合物係呈單位劑型。

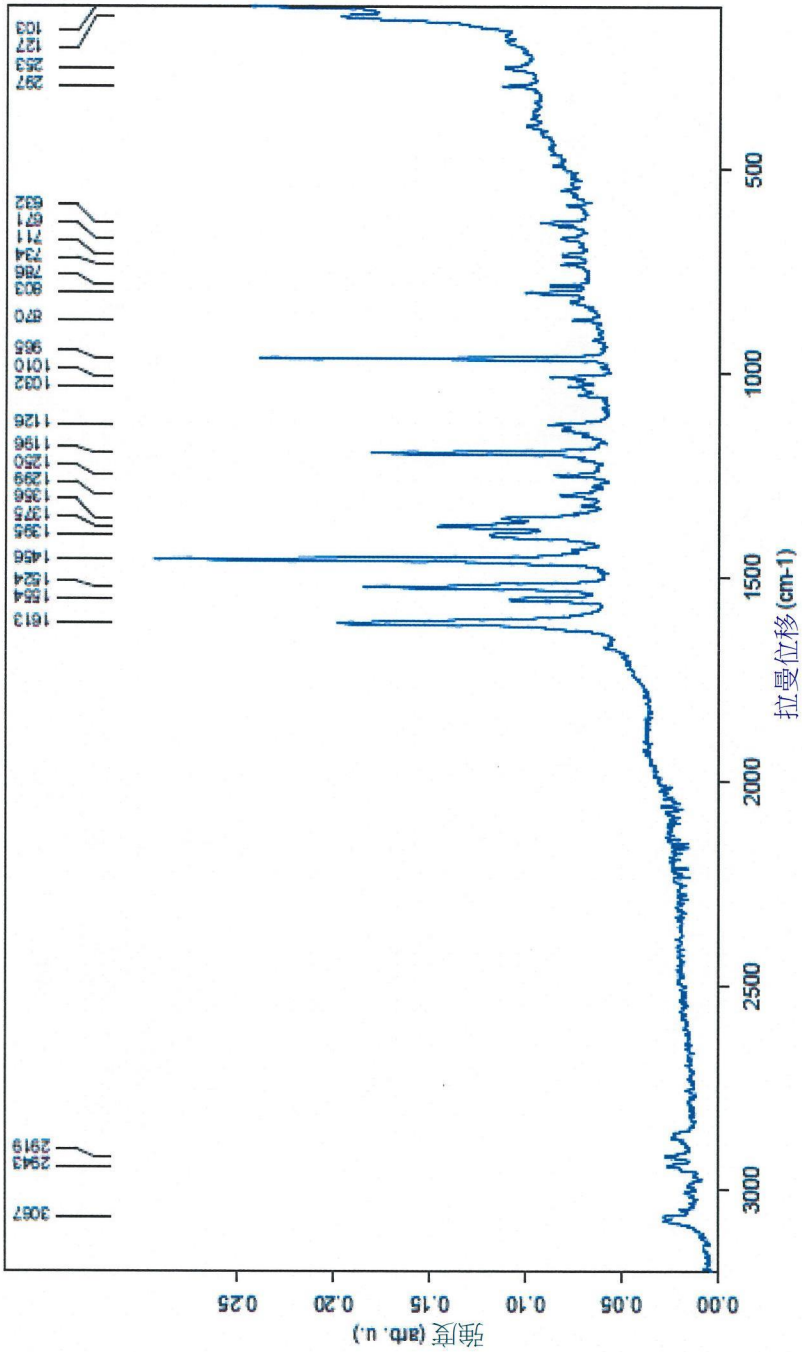
【發明圖式】



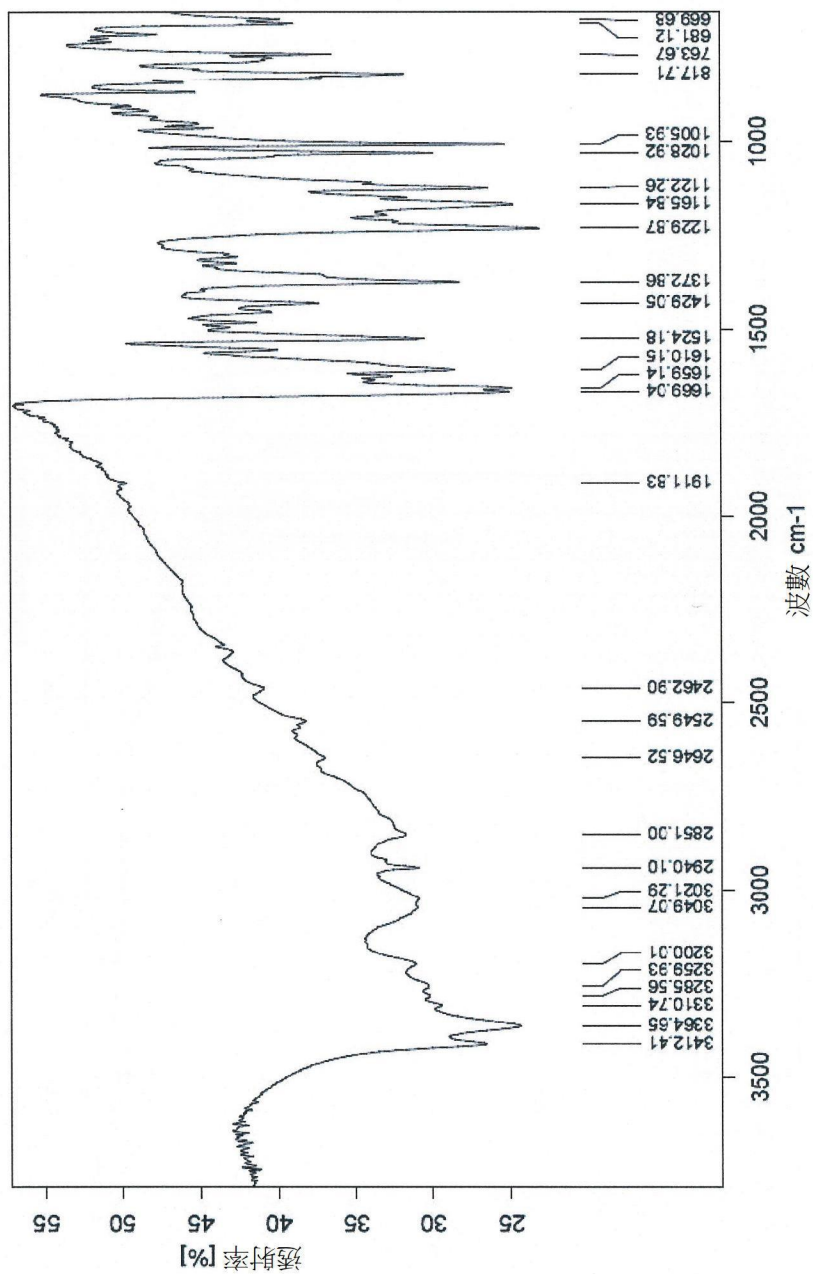
【圖1】



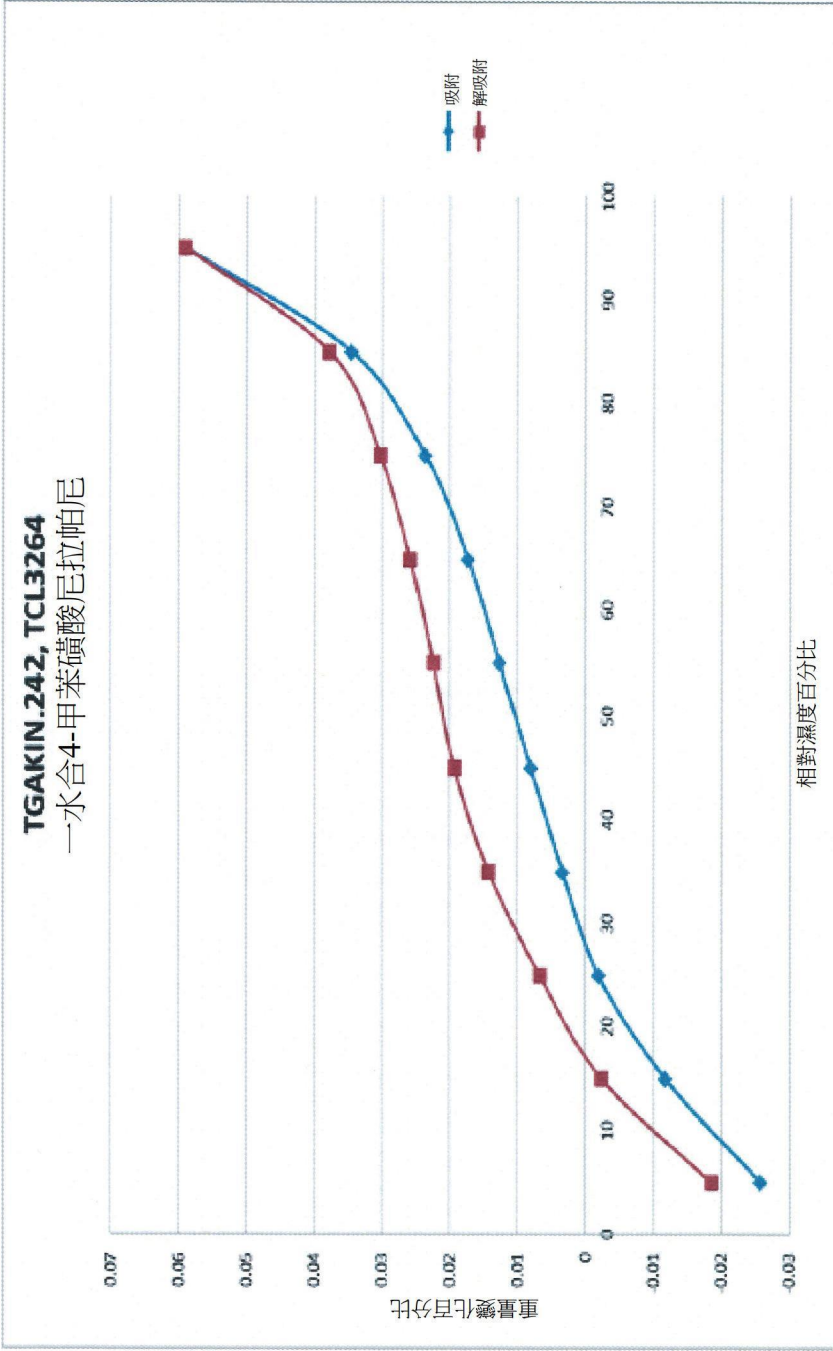
【圖2】



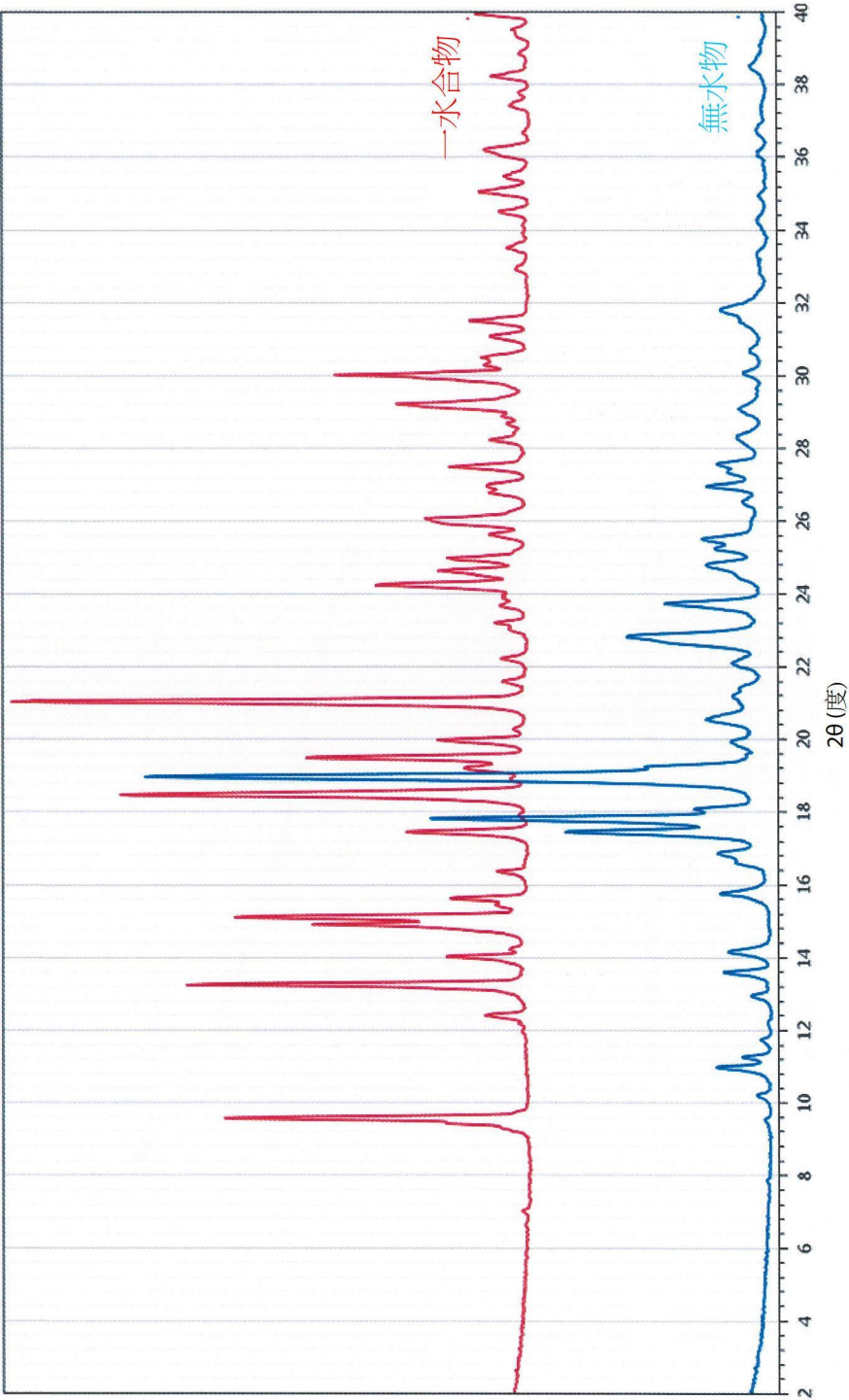
【圖3】



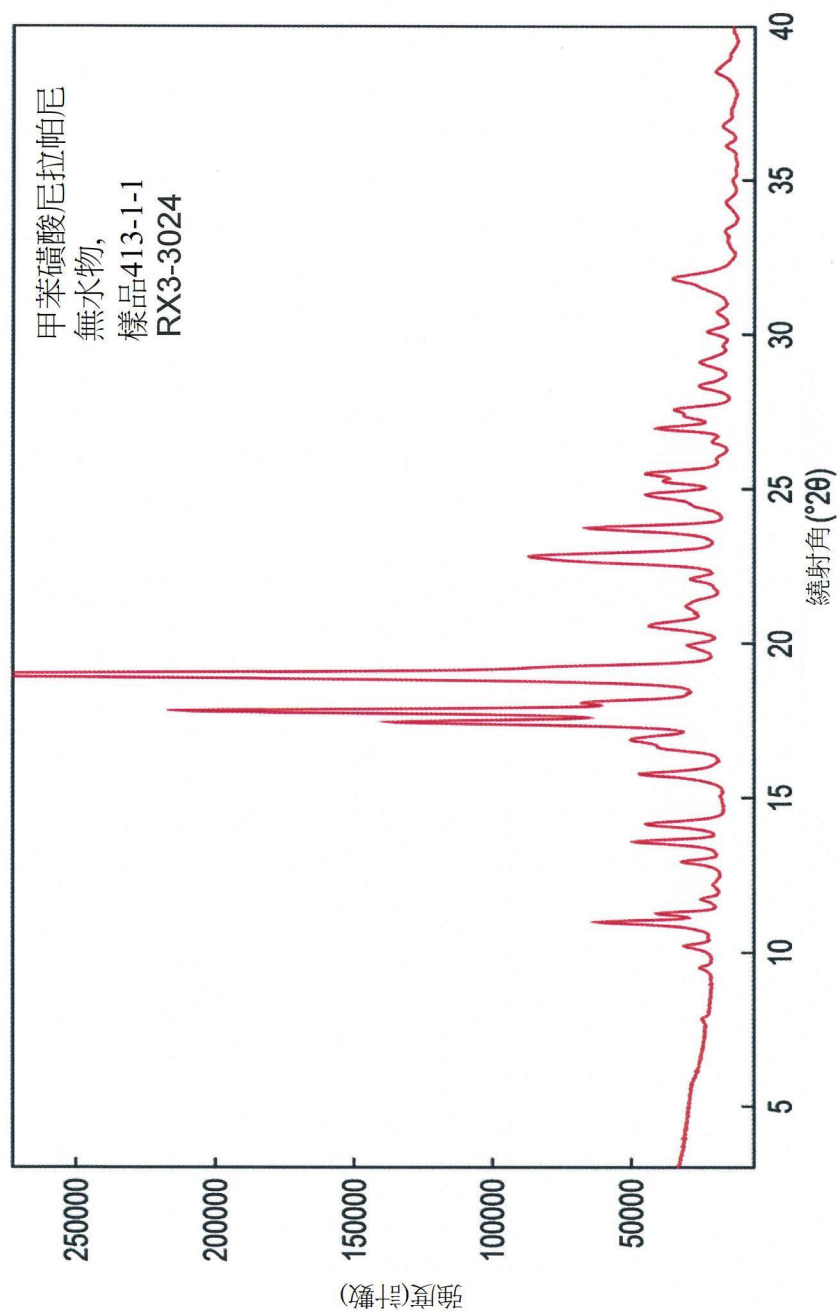
【圖4】



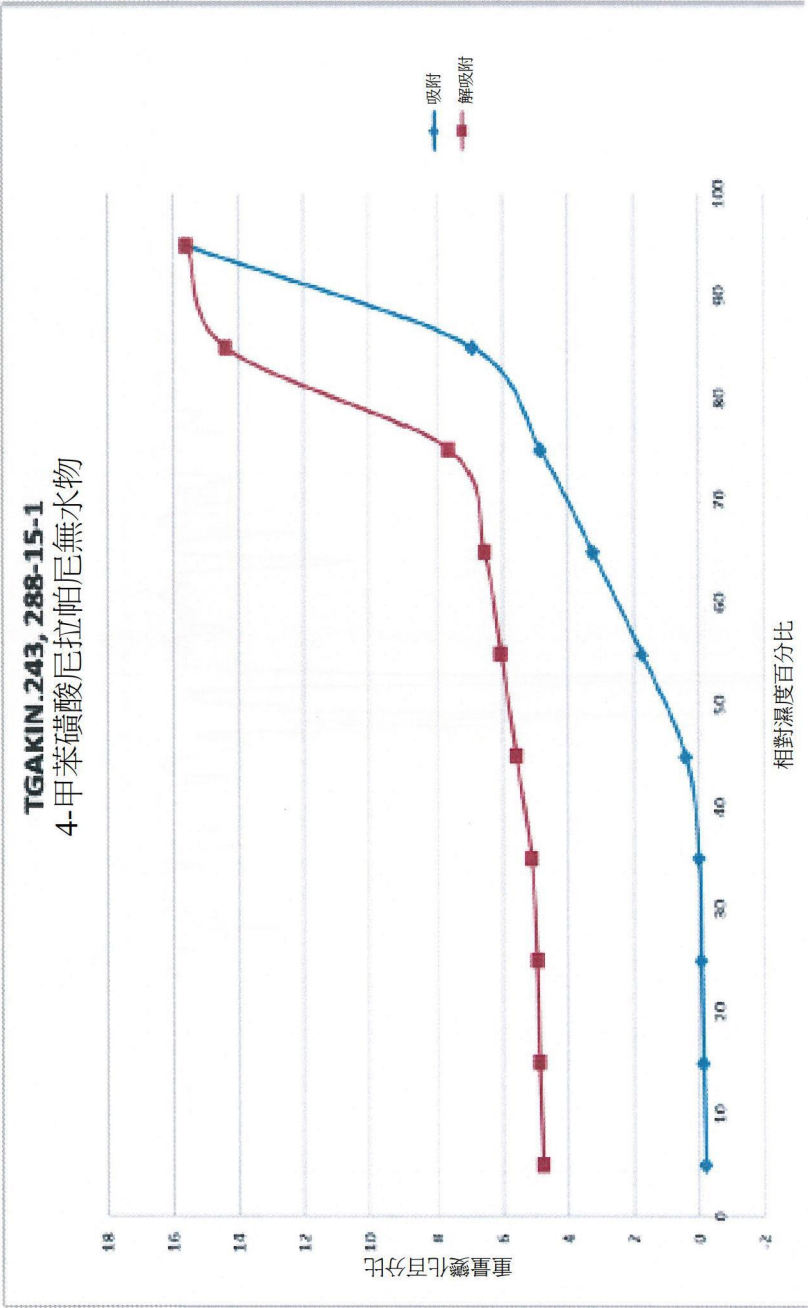
【圖5】



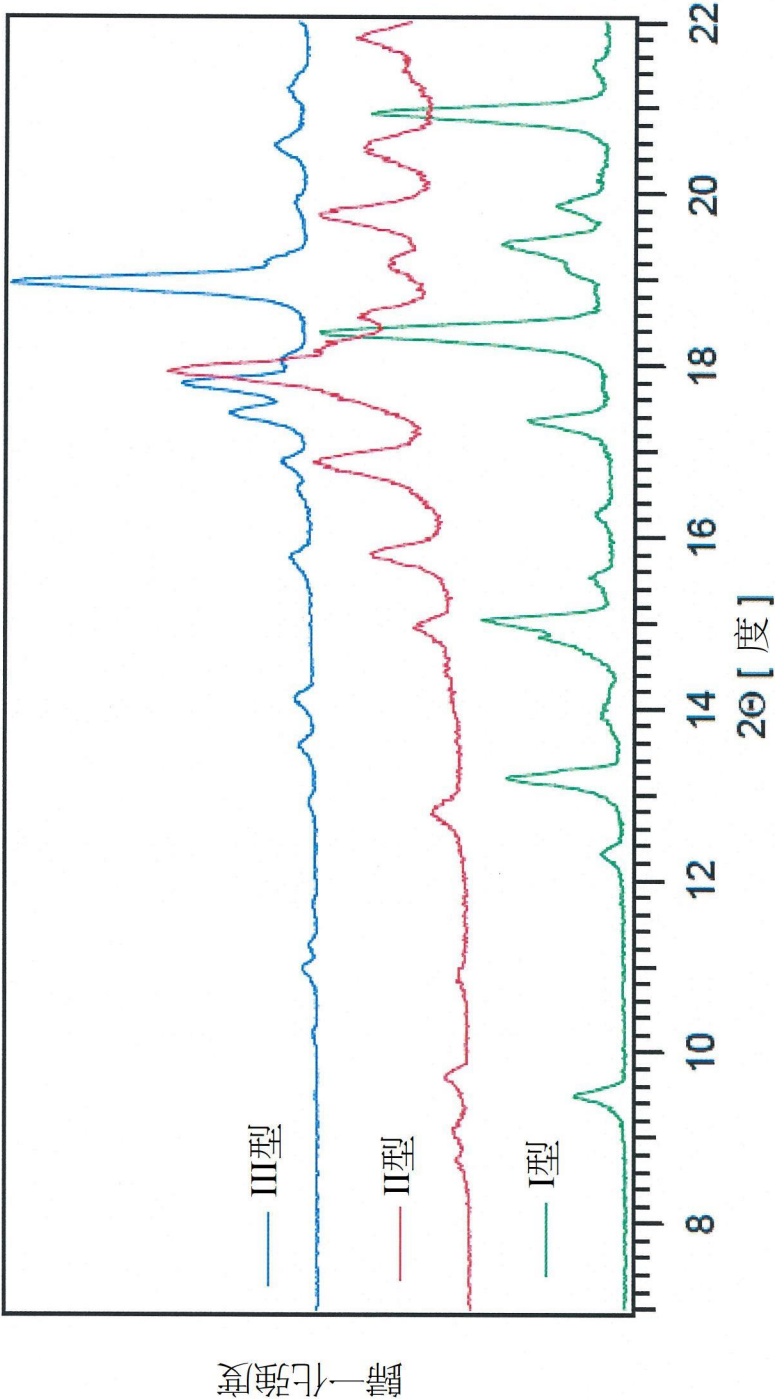
【圖6】



【圖7】



【圖8】



【圖9】