(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111278433 A
(43)申请公布日 2020.06.12

(21)申请号 201880062593.0

(22)申请日 2018.09.26

(30)优先权数据
62/563,535 2017.09.26 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.03.26

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/052979 2018.09.26

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/067634 EN 2019.04.04

(71)申请人 特沙诺有限公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 S.麦格克 P.纳拉扬 A.雷杰里克

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
代理人 曹立莉 许斐斐

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

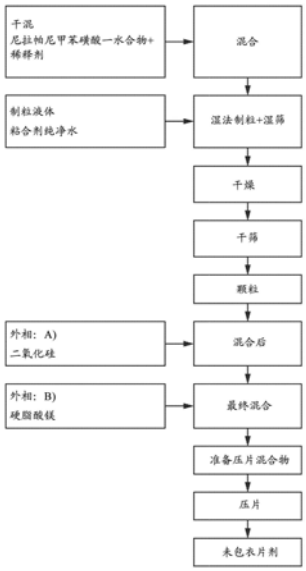
权利要求书13页 说明书92页 附图9页

(54)发明名称

尼拉帕尼制剂

(57)摘要

本发明涉及适于口服给药的包含化合物尼拉帕尼作为活性药物成分的药物片剂组合物及其制备方法。本文还描述了通过所公开的方法形成的含有尼拉帕尼的片剂组合物,以及这种片剂组合物在治疗各种疾病和病症中的治疗用途。



CN 111278433 A

1.一种组合物,包含:

当给药于有需要的受试者时抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的有效量的尼拉帕尼;

其中所述组合物是配制成片剂的药物组合物,并且其中所述片剂的特征在于至少以下之一:

(a)所述片剂包含小于约0.2重量%的任何单一尼拉帕尼降解产物;

(b)在约40℃和约75%相对湿度(RH)储存约1个月后,该片剂包含小于约0.2重量%的任何单一尼拉帕尼降解产物,和

(c)在约40℃和约75%相对湿度(RH)储存约2个月后,该片剂包含小于约0.2重量%的任何单一尼拉帕尼降解产物。

2.权利要求1的组合物,其中所述片剂包含基于重量计小于约0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.005%或0.001%的任何单一尼拉帕尼降解产物。

3.权利要求1的组合物,其中所述片剂在40℃和75%相对湿度(RH)储存1个月后,包含基于重量计小于约0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.005%或0.001%的任何单一尼拉帕尼降解产物。

4.权利要求1的组合物,其中所述片剂在约40℃和约75%相对湿度(RH)储存约2个月后,包含基于重量计小于约0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.005%或0.001%的任何单一尼拉帕尼降解产物。

5.一种组合物,包含:

当给药于有需要的受试者时抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的有效量的尼拉帕尼;

其中所述组合物是配制成片剂的药物组合物,并且所述片剂具有以下至少一项:

(a)至少约200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1100或1200mg的重量;

(b)至少约4.0mm的厚度;和

(c)小于约2%的脆碎度;

其中,尼拉帕尼的有效量基于尼拉帕尼游离碱计为约50mg至约350mg。

6.权利要求1-5中任一项的组合物,其中所述尼拉帕尼的有效量基于尼拉帕尼游离碱计为约75mg至约125mg。

7.权利要求1-5中任一项的组合物,其中所述尼拉帕尼的有效量基于尼拉帕尼游离碱计为约50mg、约100mg或约150mg。

8.权利要求6或7的组合物,其中所述尼拉帕尼的有效量基于尼拉帕尼游离碱计为约100mg。

9.权利要求5-8中任一项的组合物,其中所述片剂的净重为至少约200mg,至少约210mg、至少约220mg、至少约230mg、至少约240mg、至少约250mg、至少约260mg、至少约270mg、至少约280mg、至少约290mg、约300mg、至少约310mg、至少约320mg、至少约330mg、至少约340mg、至少约350mg、至少约360mg、至少约370mg、至少约380mg、至少约390mg、至少约400mg、至少约410mg、至少约420mg、至少约430mg、至少约440mg、至少约450mg、至少约460mg、至少约470mg、至少约480mg、至少约490mg或至少约500mg。

10.权利要求5-9中任一项的组合物，其中所述片剂的净重为至少约300mg。

11.权利要求10的组合物，其中所述片剂的净重为约300mg至约450mg。

12.权利要求11的组合物，其中所述片剂的净重为约300mg至约350mg、约350mg至约400mg或约400mg至约450mg。

13.权利要求1-5中任一项的组合物，其中所述尼拉帕尼的有效量基于尼拉帕尼游离碱计为约175mg至约225mg。

14.权利要求1-5中任一项的组合物，其中所述尼拉帕尼的有效量基于尼拉帕尼游离碱计为约150mg、200mg或约250mg。

15.权利要求1-5中任一项的组合物，其中所述尼拉帕尼的有效量基于尼拉帕尼游离碱计为约200mg。

16.权利要求1-5和13-15中任一项的组合物，其中所述片剂的净重为至少约500mg、至少约510mg、至少约520mg、至少约530mg、至少约540mg、至少约550mg、至少约560mg、至少约570mg、至少约580mg、至少约590mg、至少约600mg、至少约610mg、至少约620mg、至少约630mg、至少约640mg、至少约650mg、至少约660mg、至少约670mg、至少约680mg、至少约690mg、至少约700mg、至少约710mg、至少约720mg、至少约730mg、至少约740mg、至少约750mg、至少约760mg、至少约770mg、至少约780mg、至少约790mg或至少约800mg。

17.权利要求1-5和13-16中任一项的组合物，其中所述片剂的净重为至少600mg。

18.权利要求17的组合物，其中所述片剂的净重为约600mg至约750mg。

19.权利要求18的组合物，其中所述片剂的净重为约600mg至约650mg、约650mg至约700mg或约700mg至约750mg。

20.权利要求1-5中任一项的组合物，其中所述尼拉帕尼的有效量基于尼拉帕尼游离碱计为约275mg至约325mg。

21.权利要求1-5中任一项的组合物，其中所述尼拉帕尼的有效量基于尼拉帕尼游离碱计为约250mg、约300mg或约350mg。

22.权利要求1-5中任一项的组合物，其中所述尼拉帕尼的有效量基于尼拉帕尼游离碱计为约300mg。

23.权利要求1-5和20-22中任一项的组合物，其中所述片剂的净重为至少约800mg、至少约810mg、至少约820mg、至少约830mg、至少约840mg、至少约850mg、至少约860mg、至少约870mg、至少约880mg、至少约890mg、至少约900mg、至少约910mg、至少约920mg、至少约930mg、至少约940mg、至少约950mg、至少约960mg、至少约970mg、至少约980mg、至少约990mg、至少约1000mg、至少约1010mg、至少约1020mg、至少约1030mg、至少约1040mg、至少约1050mg、至少约1060mg、至少约1070mg、至少约1080mg、至少约1090mg、至少约1100mg、至少约1110mg、至少约1120mg、至少约1130mg、至少约1140mg、至少约1150mg、至少约1160mg、至少约1170mg、至少约1180mg、至少约1190mg或至少约1200mg。

24.权利要求1-5和20-23中任一项的组合物，其中所述片剂的净重为至少约1000mg。

25.权利要求24的组合物，其中所述片剂的净重为约1000mg至约1150mg。

26.权利要求25的组合物，其中所述片剂的净重为约1000mg至约1050mg、约1050mg至约1100mg或约1100mg至约1150mg。

27.权利要求1-26中任一项的组合物，其中所述片剂的厚度为至少4.0mm、至少4.1mm、

至少4.2mm、至少4.3mm、至少4.4、至少4.5mm、至少4.6mm、至少4.7mm、至少4.8mm、至少4.9mm、至少5.0mm、至少5.1mm、至少5.2mm、至少5.3mm、至少5.4mm、至少5.5mm、至少5.6mm、至少5.7mm、至少5.8mm、至少5.9mm、至少6.0mm、至少6.1mm、至少6.2mm、至少6.3mm、至少6.4mm、至少6.5mm、至少6.6mm、至少6.7mm、至少6.8、至少6.9mm、至少7.0mm、至少7.1mm、至少7.2mm、至少7.3mm、至少7.4mm、至少7.5mm、至少7.6mm、至少7.7mm、至少7.8mm、至少7.9mm、至少8.0mm、至少8.5mm、至少9.0mm、至少9.5mm或至少10mm。

28.权利要求1-27中任一项的组合物，其中所述片剂的脆碎度小于2%、小于1.9%、小于1.8%、小于1.7%、小于1.6%、小于1.5%、小于1.4%、小于1.3%、小于1.2%、小于1.1%、小于1.0%、小于0.9%、小于0.8%、小于0.7%、小于0.6%、小于0.5%、小于0.4%、小于0.3%、小于0.2%或小于0.1%。

29.权利要求1-28中任一项的组合物，其中所述尼拉帕尼包括尼拉帕尼游离碱或其药学上可接受的盐。

30.权利要求29的组合物，其中所述尼拉帕尼的药学上可接受的盐是尼拉帕尼甲苯磺酸盐。

31.作为片剂的组合物，其包含：

(a)当给药于有需要的受试者时抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的有效量的尼拉帕尼；和

(b)二氧化硅；

其中尼拉帕尼的有效量基于尼拉帕尼游离碱计为约50mg至约350mg。

32.权利要求31的组合物，其中所述尼拉帕尼的有效量基于尼拉帕尼游离碱计为约75mg至约125mg。

33.权利要求31的组合物，其中所述尼拉帕尼的有效量基于尼拉帕尼游离碱计为约50mg，约100mg或约150mg。

34.权利要求31的组合物，其中所述尼拉帕尼的有效量基于尼拉帕尼游离碱计为约100mg。

35.权利要求31的组合物，其中尼拉帕尼的有效量基于尼拉帕尼游离碱计为约175mg至约225mg。

36.权利要求31的组合物，其中所述尼拉帕尼的有效量基于尼拉帕尼游离碱计为约150mg、200mg或约250mg。

37.权利要求31的组合物，其中所述尼拉帕尼的有效量基于尼拉帕尼游离碱计为约200mg。

38.权利要求31的组合物，其中所述尼拉帕尼的有效量基于尼拉帕尼游离碱计为约275mg至约325mg。

39.权利要求31的组合物，其中所述尼拉帕尼的有效量基于尼拉帕尼游离碱计为约250mg，约300mg或约350mg。

40.权利要求31的组合物，其中所述尼拉帕尼的有效量基于尼拉帕尼游离碱计为约300mg。

41.权利要求31-40中任一项的组合物，其中所述尼拉帕尼包括尼拉帕尼游离碱或其药学上可接受的盐。

42.权利要求41的组合物,其中尼拉帕尼的药学上可接受的盐是尼拉帕尼甲苯磺酸盐。

43.一种组合物,其包含基于尼拉帕尼游离碱计为约50mg至约350mg的量的尼拉帕尼,

其中所述组合物是配制成片剂的药物组合物,其包含颗粒内相和颗粒外相,并且其中:

(a)颗粒内相的至少一种组分是稀释剂、粘合剂、崩解剂、助流剂或润滑剂;和/或

(b)颗粒外相的至少一种组分是崩解剂、助流剂或润滑剂。

44.一种组合物,其包含:

当给药于有需要的受试者时抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的有效量的尼拉帕尼;

其中所述组合物是配制成片剂的药物组合物;

其中所述片剂还包含颗粒内相和颗粒外相;且

所述片剂具有以下至少一项:

(a)用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约50%至约98%;和

(b)用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物重量的约2%至约50%。

45.权利要求43或44的组合物,其中用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约50%至约98%。

46.权利要求43或44的组合物,其中用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约85%至约98%。

47.权利要求43或44的组合物,其中用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约90%至约98%。

48.权利要求47的组合物,其中用于形成所述颗粒内相的组分的量为至少约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%或约97%。

49.权利要求47或48的组合物,其中用于形成所述颗粒内相的组分的量为约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%或约97%。

50.权利要求43或44的组合物,其中用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约92.5%至约97.5%。

51.权利要求43或44的组合物,其中用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约95%。

52.权利要求43-51中任一项的组合物,其中用于形成所述颗粒外相的组分的量为所述片剂组合物重量的约2%至约50%。

53.权利要求43-51中任一项的组合物,其中用于形成所述颗粒外相的组分的量为所述片剂组合物重量的约2%至约15%。

54.权利要求43-51中任一项的组合物,其中用于形成所述颗粒外相的组分的量为所述片剂组合物重量的约2%至约10%。

55.权利要求54的组合物,其中用于形成颗粒外相的组分的量不超过约9%、约8%、约7%、约6%、约5%、约4%或约3%。

56.权利要求54或55的组合物,其中用于形成颗粒外相的组分的量为约2%、约3%、约4%或约5%。

57.权利要求43-51中任一项的组合物,其中用于形成所述颗粒外相的组分的量为所述片剂组合物重量的约2.5%至约7.5%。

58.权利要求43-51中任一项的组合物，其中用于形成所述颗粒外相的组分的量为所述片剂组合物重量的约5％。

59.权利要求1-58中任一项的组合物，其包含第一稀释剂。

60.权利要求1-59中任一项的组合物，其包含第二稀释剂。

61.权利要求1-60中任一项的组合物，其包含润滑剂。

62.权利要求1-61中任一项的组合物，其包含粘合剂。

63.一种组合物，其包含约100mg至约550mg量的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物，

其中所述组合物是配制成片剂的药物组合物，其包含颗粒内相和颗粒外相，并且其中：

所述组合物包含尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物，其量为片剂组合物重量的约40-50％。

64.权利要求63的组合物，其中所述颗粒内相包含稀释剂，其量为所述片剂组合物重量的约7.5-15％、约8-14％或约9-11％。

65.权利要求64的组合物，其中所述颗粒内相包含第二稀释剂，其量为所述片剂组合物重量的约25-40％、约30-40％或约30-35％。

66.权利要求63-65中任一项的组合物，其中所述颗粒内相包含粘合剂，其量为所述片剂组合物重量的约1-3％。

67.权利要求63-66中任一项的组合物，其中所述颗粒内相包含崩解剂，其量为所述片剂组合物重量的约0.1-2％或约0.5％-1.5％。

68.权利要求63-67中任一项的组合物，其中所述颗粒内相包含助流剂、吸附剂或吸收剂，其量为所述片剂组合物重量的约1-5％或约2-4％。

69.权利要求63-68中任一项的组合物，其中所述颗粒内相包含润滑剂，其量为所述片剂组合物重量的约0.1-2％。

70.权利要求63-69中任一项的组合物，其中所述颗粒外相包含崩解剂，其量为所述片剂组合物重量的约0.1-2％。

71.权利要求63-70中任一项的组合物，其中所述颗粒外相包含助流剂或吸附剂或吸收剂，其量为所述片剂组合物重量的约0.1-2％。

72.权利要求63-71中任一项的组合物，其中所述颗粒外相包含润滑剂，其量为所述片剂组合物重量的约0.1-2％。

73.一种组合物，其是配制为片剂的药物组合物，基于重量百分比其包含以下组分：

(a)在颗粒内部分：

(i)约40-50％的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物；

(ii)约8-14％的第一稀释剂；

(iii)约30-40％的第二稀释剂；

(iv)约1-3％的粘合剂；

(v)约0.1-2％的崩解剂；

(vi)约2-4％的助流剂或吸附剂或吸收剂；和

(vii)约0.1-2％的润滑剂；

(b)在颗粒外部分：

(i)约0.1-2％的崩解剂；

(ii)约0.1-2％的助流剂、吸附剂或吸收剂；和

(iii)约0.1-2%的润滑剂。

74.作为片剂的组合物,基于重量百分比该片剂包含以下组分:

(a)在颗粒内部分:

(i)40-50%的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物;

(ii)9-11%的第一稀释剂;

(iii)30-40%的第二稀释剂;

(iv)1-3%的粘合剂;

(v)0.1-2%的崩解剂;

(vi)2-4%的助流剂或吸附剂或吸收剂;和

(vii)0.1-2%的润滑剂;

(b)在颗粒外部分:

(i)0.1-2%的崩解剂;

(ii)0.1-2%的助流剂或吸附剂或吸收剂;和

(iii)0.1-2%的润滑剂。

75.权利要求74的组合物,其中所述润滑剂为硬脂酸镁。

76.权利要求74或75的组合物,其中所述崩解剂为交聚维酮。

77.权利要求74-76中任一项的组合物,其中所述助流剂为二氧化硅,任选地其中所述助流剂为中等介孔二氧化硅,进一步任选地其中所述中等介孔二氧化硅包含syloid FP-244。

78.作为片剂的组合物,其包含

(a)当给药于有需要的受试者时抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的有效量的尼拉帕尼;

(b)第一稀释剂,其选自乳糖一水合物、无水乳糖、甘露醇和磷酸氢钙;

(c)硬脂酸镁;

(d)第二稀释剂,其选自微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯和羟丙基甲基纤维素(HPMC);和

(e)粘合剂,其选自聚维酮(PVP)、羟丙基纤维素(HPC)和羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

79.权利要求59-78中任一项的组合物,其中所述第一稀释剂是乳糖一水合物。

80.权利要求79的组合物,其中所述乳糖一水合物是喷雾干燥的或结晶的。

81.权利要求79的组合物,其中所述乳糖一水合物是工程化的或未工程化的。

82.权利要求81的组合物,其中所述工程化乳糖一水合物是喷雾干燥的乳糖一水合物,或者所述非工程化乳糖一水合物是粉末状的乳糖一水合物。

83.权利要求59-78中任一项的组合物,其中所述第一稀释剂是甘露醇。

84.权利要求83所述的组合物,其中所述甘露醇是喷雾干燥的或结晶的。

85.权利要求59-78中任一项的组合物,其中所述第一稀释剂为磷酸氢钙。

86.权利要求60-85中任一项的组合物,其中所述第二稀释剂是微晶纤维素。

87.权利要求60-85中任一项的组合物,其中所述第二稀释剂是淀粉、聚氧乙烯或羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

88.权利要求62-87中任一项的组合物,其中所述粘合剂是聚维酮(PVP)。

89.权利要求62-87中任一项的组合物,其中所述粘合剂是羟丙基纤维素(HPC)。

90.权利要求62-87中任一项的组合物，其中所述粘合剂是羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

91.权利要求1-90中任一项的组合物，其中所述组合物包含崩解剂。

92.权利要求91的组合物，其中所述崩解剂是交联维酮或交联羧甲基纤维素。

93.权利要求92的组合物，其中所述交联羧甲基纤维素是交联羧甲基纤维素钠。

94.权利要求92的组合物，其中所述崩解剂是交聚维酮。

95.权利要求1-94中任一项的组合物，其中所述组合物包含作为吸附剂或吸收剂的大的介孔二氧化硅赋形剂。

96.权利要求95的组合物，其中所述大的介孔二氧化硅赋形剂吸收水。

97.权利要求1-94中任一项的组合物，其中所述组合物还包含作为助流剂的中等介孔二氧化硅赋形剂。

98.权利要求97中任一项的组合物，其中所述中等介孔二氧化硅包括syloid FP-244。

99.权利要求1-98中任一项的组合物，其中所述组合物包含二氧化硅。

100.权利要求99的组合物，其中所述二氧化硅的量为约0.1重量％至约10重量％。

101.权利要求99的组合物，其中所述二氧化硅的量约0.1重量％至约5重量％。

102.权利要求99的组合物，其中基于重量计的所述二氧化硅的存在量为约0.1％、约0.2％、约0.3％、约0.4％、约0.5％、约0.6％、约0.7％、约0.8％、约0.9％、约1％、约1.5％、约2％、约2.5％、约3％、约3.5％、约4％、约4.5％或约5％。

103.权利要求1-102中任一项的组合物，其中所述组合物包含颗粒内相。

104.权利要求103的组合物，其中所述颗粒内相包含二氧化硅。

105.权利要求104的组合物，其中所述颗粒内相中的二氧化硅的存在量为约0.1重量％至约10重量％。

106.权利要求104的组合物，其中所述颗粒内相中的二氧化硅的存在量为约0.1重量％至约重量5％。

107.权利要求104的组合物，其中所述颗粒内相中基于重量计的二氧化硅的存在量为约0.1％、约0.2％、约0.3％、约0.4％、约0.5％、约0.6％、约0.7％、约0.8％、约0.9％、约1％、约1.5％、约2％、约2.5％、约3％、约3.5％、约4％、约4.5％或约5％。

108.权利要求103-107中任一项的组合物，其中所述颗粒内相不包含硬脂酸镁。

109.权利要求108的组合物，其中所述颗粒内相包含尼拉帕尼、乳糖一水合物、微晶纤维素、交聚维酮和聚维酮。

110.权利要求108的组合物，其中所述颗粒内相包含尼拉帕尼、乳糖一水合物、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素和羟丙基纤维素(HPC)。

111.权利要求108的组合物，其中所述颗粒内相包含尼拉帕尼、乳糖一水合物、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素(HMPC)。

112.权利要求108的组合物，其中所述颗粒内相包含尼拉帕尼、乳糖一水合物、微晶纤维素、交聚维酮、聚维酮和作为吸附剂或吸收剂的大的介孔二氧化硅赋形剂或作为助流剂的中等介孔二氧化硅赋形剂。

113.权利要求108的组合物，其中所述颗粒内相包含尼拉帕尼、乳糖一水合物、微晶纤维素、交聚维酮、聚维酮和作为吸附剂或吸收剂的大的介孔二氧化硅赋形剂。

114.权利要求108的组合物，其中所述颗粒内相包含尼拉帕尼、乳糖一水合物、微晶纤

维素、交聚维酮、聚维酮和作为助流剂的中等介孔二氧化硅赋形剂。

115.权利要求103-107中任一项的组合物，其中所述颗粒内相包含硬脂酸镁。

116.权利要求115的组合物，其中所述颗粒内相包含尼拉帕尼、微晶纤维素、磷酸氢钙、交聚维酮、聚维酮和硬脂酸镁。

117.权利要求115的组合物，其中所述颗粒内相包含尼拉帕尼、微晶纤维素、甘露醇、交联羧甲基纤维素、羟丙基纤维素(HPC)和硬脂酸镁。

118.权利要求115的组合物，其中所述颗粒内相包含尼拉帕尼、微晶纤维素、甘露醇、交联羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC)和硬脂酸镁。

119.权利要求115的组合物，其中所述颗粒内相包含尼拉帕尼、微晶纤维素、甘露醇、交聚维酮、聚维酮和硬脂酸镁。

120.权利要求115的组合物，其中所述颗粒内相包含尼拉帕尼、乳糖一水合物、微晶纤维素、交聚维酮和聚维酮。

121.权利要求115的组合物，其中所述颗粒内相包含尼拉帕尼、乳糖一水合物、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素和羟丙基纤维素(HPC)。

122.权利要求1-121中任一项的组合物，其中所述组合物还包含颗粒外相。

123.权利要求122的组合物，其中所述颗粒外相包含硬脂酸镁。

124.权利要求122或123的组合物，其中所述颗粒外相包含交聚维酮。

125.权利要求122或123的组合物，其中所述颗粒外相包含交联羧甲基纤维素。

126.权利要求122-125中任一项的组合物，其中所述颗粒外相包含二氧化硅。

127.权利要求126的组合物，其中所述颗粒外相中的二氧化硅的存在量为约0.1重量%至约10重量%。

128.权利要求126的组合物，其中所述颗粒外相中的二氧化硅的存在量为约0.1重量%至约重量5%。

129.权利要求126的组合物，其中所述颗粒外相中的二氧化硅的存在量为约0.1重量%至约2.5重量%。

130.权利要求126的组合物，其中所述颗粒外相中基于重量计的二氧化硅的存在量为约0.1%、约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约0.6%、约0.7%、约0.8%、约0.9%、约1%、约1.5%、约2%、约2.5%、约3%、约3.5%、约4%、约4.5%或约5%。

131.一种组合物，其为包含制剂1-42中任何一种的片剂。

132.权利要求131的组合物，其中所述片剂包含制剂1-6中的任何一种。

133.权利要求131的组合物，其中所述片剂包含制剂7-18中的任何一种。

134.权利要求131的组合物，其中所述片剂包含制剂19-30中的任何一种。

135.权利要求131的组合物，其中所述片剂包含制剂31-42中的任何一种。

136.权利要求1-135中任一项的组合物，其中所述片剂的崩解时间为约30秒至约300秒。

137.权利要求1-135中任一项的组合物，其中所述片剂的崩解时间为约30秒至约200秒。

138.权利要求1-135中任一项的组合物，其中所述片剂的崩解时间为约30秒至约150秒。

139.权利要求1-135中任一项的组合物，其中所述片剂的崩解时间为约30秒、约40秒、约50秒、约60秒、约70秒、约80秒、约90秒、约100秒、约110秒、约120秒、约130秒、约140秒、约150秒、约160秒、约170秒、约180秒、约190秒、约200秒、约210秒、约220秒、约230秒、约240秒、约250秒、约260秒、约270秒、约280秒、约290秒或约300秒。

140.权利要求1-139中任一项的组合物，其中所述组合物包含小于10重量％的水。

141.权利要求1-140中任一项的组合物，其中所述组合物在40℃和75％相对湿度(RH)储存1个月后包含小于10重量％的水。

142.权利要求1-141中任一项的组合物，其中所述组合物在40℃和75％相对湿度(RH)储存2个月后包含小于10重量％的水。

143.权利要求1-142中任一项的组合物，其还包含包衣。

144.权利要求143的组合物，其中所述包衣包含聚乙烯醇，二氧化钛，聚乙二醇和/或滑石。

145.权利要求143或144的组合物，其中所述包衣的存在量为所述组合物重量的约0.1％至约5％。

146.一种由湿法制粒制备包含尼拉帕尼的片剂的方法，其包括：

(a)形成颗粒内相，其包括

i)将尼拉帕尼、乳糖一水合物和微晶纤维素组合以形成包含尼拉帕尼、乳糖一水合物和微晶纤维素的组合物；和

ii)将包含尼拉帕尼、乳糖一水合物和微晶纤维素的组合物湿法制粒以形成颗粒；

(b)形成颗粒外相，其包括

iii)将所述颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂组合以形成混合物；和

(c)通过压制由步骤iii)获得的混合物形成片剂。

147.权利要求146的方法，其中步骤ii)中的湿法制粒还包括添加粘合剂。

148.权利要求147的方法，其中所述粘合剂是液体粘合剂。

149.权利要求148的方法，其中所述液体粘合剂是溶解的聚维酮。

150.权利要求148的方法，其中所述液体粘合剂是溶解的淀粉、溶解的羟丙基纤维素(HPC)、溶解的羟丙基甲基纤维素(HPMC)或液体聚乙二醇(PEG)。

151.权利要求148的方法，其中所述液体粘合剂是熔融的粘合剂。

152.权利要求151的方法，其中所述熔融的粘合剂是亲水性聚乙二醇(PEG)、泊洛沙姆、疏水性脂肪酸、脂肪醇、蜡、氢化植物油或甘油酯。

153.权利要求147的方法，其中所述粘合剂是干粘合剂。

154.权利要求153的方法，其中所述干粘合剂是羟丙基纤维素(HPC)。

155.权利要求153的方法，其中所述干粘合剂是羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

156.权利要求153的方法，其中所述干粘合剂是聚维酮(PVP)或淀粉。

157.权利要求146-156中任一项的方法，其中步骤ii)中的湿法制粒还包括湿筛。

158.权利要求146-157中任一项的方法，其中步骤ii)中的湿法制粒还包括干燥和干筛。

159.一种由湿活化干法制粒制备包含尼拉帕尼的片剂的方法，其包括：

(a)形成颗粒内相，其包括

i)将尼拉帕尼、乳糖一水合物和微晶纤维素组合以形成包含尼拉帕尼、乳糖一水合物和微晶纤维素的组合物;和

ii)将包含尼拉帕尼、乳糖一水合物和微晶纤维素的组合物制粒以形成颗粒;

(b)形成颗粒外相,其包括

iii)将颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂组合以形成混合物;和

(c)通过压制由步骤iii)获得的混合物形成片剂。

160.权利要求159的方法,其中步骤ii)中的制粒还包括添加粘合剂。

161.权利要求160的方法,其中所述粘合剂是液体粘合剂。

162.权利要求161的方法,其中所述液体粘合剂是溶解的聚维酮。

163.权利要求161的方法,其中所述液体粘合剂是水、溶解的淀粉、溶解的羟丙基纤维素(HPC)、溶解的羟丙基甲基纤维素(HPMC)或液体聚乙二醇(PEG)。

164.权利要求159的方法,其中所述组合物还包含干粘合剂。

165.权利要求164的方法,其中将水添加到包含所述干粘合剂的所述组合物中。

166.权利要求159-165中任一项的方法,其中步骤ii)中的制粒还包括干燥和干筛。

167.权利要求166的方法,其中干燥包括添加助流剂。

168.权利要求167的方法,其中所述助流剂是二氧化硅。

169.权利要求167所述的方法,其中所述助流剂是二氧化硅、磷酸钙、硅酸钙、纤维素、硅酸镁、三硅酸镁、淀粉、滑石或其混合物。

170.一种由干法制粒制备包含尼拉帕尼的片剂的方法,其包括:

(a)形成颗粒内相,其包括

i)组合尼拉帕尼、选自甘露醇和磷酸氢钙的稀释剂、微晶纤维素和硬脂酸镁以形成包含尼拉帕尼、选自甘露醇和磷酸氢钙的稀释剂、微晶纤维素和硬脂酸镁的组合物;和

ii)将包含尼拉帕尼,选自甘露醇和磷酸氢钙的稀释剂,微晶纤维素和硬脂酸镁的组合物干法制粒以形成颗粒;

(b)形成颗粒外相,其包括

iii)将颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂组合以形成混合物;和

(c)通过压制由步骤iii)获得的混合物形成片剂。

171.权利要求170的方法,其中所述组合物还包含干粘合剂。

172.权利要求171的方法,其中将水添加到包含干粘合剂的组合物中。

173.权利要求170-172中任一项的方法,其中步骤i)中的组合尼拉帕尼、选自甘露醇和磷酸氢钙的稀释剂、微晶纤维素和硬脂酸镁以形成包含尼拉帕尼、选自甘露醇和磷酸氢钙的稀释剂、微晶纤维素和硬脂酸镁的组合物还包括将尼拉帕尼、选自甘露醇和磷酸氢钙的稀释剂,微晶纤维素和硬脂酸镁共混。

174.权利要求170-173中任一项的方法,其中步骤ii)中的干法制粒包括重压和碾磨。

175.权利要求170-174中任一项的方法,其中所述薄片的厚度为约0.1mm至约2mm。

176.权利要求146-175中任一项的方法,其中步骤i)中的组合物还包含二氧化硅。

177.权利要求146-176中任一项的方法,其中用于将所述颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂组合以形成来自步骤iii)的混合物的所述至少一种药学上可接受的赋形剂是二氧化硅。

178.权利要求146-177中任一项的方法,其中用于将所述颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂组合以形成来自步骤iii)的混合物的所述至少一种药学上可接受的赋形剂是硬脂酸镁。

179.权利要求146-178中任一项的方法,其中将所述颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂组合以形成来自步骤iii)的混合物包括将所述颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂共混。

180.权利要求146-179中任一项的方法,其中来自步骤i)的组合物是共混组合物。

181.权利要求146-180中任一项的方法,其中用于形成所述颗粒内相的组分的量为所述片剂组合物重量的约50%至约98%。

182.权利要求146-180中任一项的方法,其中用于形成所述颗粒内相的组分的量为所述片剂组合物重量的约85%至约98%。

183.权利要求146-180中任一项的方法,其中用于形成所述颗粒内相的组分的量为所述片剂组合物重量的约90%至约98%。

184.权利要求146-180中任一项的方法,其中用于形成所述颗粒内相的组分的量为所述片剂组合物重量的约92.5%至约97.5%。

185.权利要求146-180中任一项的方法,其中用于形成所述颗粒内相的组分的量为所述片剂组合物重量的约95%。

186.权利要求146-185中任一项的方法,其中用于形成所述颗粒外相的组分的量为所述片剂组合物重量的约2%至约50%。

187.权利要求146-185中任一项的方法,其中用于形成所述颗粒外相的组分的量为所述片剂组合物重量的约2%至约15%。

188.权利要求146-185中任一项的方法,其中用于形成所述颗粒外相的组分的量为所述片剂组合物重量的约2%至约10%。

189.权利要求146-185中任一项的方法,其中用于形成所述颗粒外相的组分的量为所述片剂组合物重量的约2.5%至约7.5%。

190.权利要求146-185中任一项的方法,其中用于形成所述颗粒外相的组分的量为所述片剂组合物重量的约5%。

191.权利要求146-190中任一项的方法,其中所述颗粒的堆密度为约0.2至约0.7g/cm^3。

192.权利要求146-191中任一项的方法,其中所述颗粒的振实密度为约0.3至约0.9g/cm^3。

193.一种制备包含尼拉帕尼的组合物的方法,其包括:

(a)形成颗粒内相,其包括

i)将尼拉帕尼和至少一种药学上可接受的赋形剂组合以形成包含尼拉帕尼和至少一种药学上可接受的赋形剂的组合物;和

ii)将包含尼拉帕尼和至少一种药学上可接受的赋形剂的组合物制粒以形成颗粒;

(b)形成颗粒外相,其包括

iii)将颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂组合以形成混合物;和

(c)通过压制由步骤iii)获得的混合物形成片剂;

其中所述片剂具有以下至少一项:

(1)用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约50％至约98％;和

(2)用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物重量的约2％至约50％;和

其中所述组合物是配制成片剂的药物组合物。

194.权利要求193的方法,其中用于形成所述颗粒内相的组分的量为所述片剂组合物重量的约50％至约98％。

195.权利要求193的方法,其中用于形成所述颗粒内相的组分的量为所述片剂组合物重量约85％至约98％。

196.权利要求193的方法,其中用于形成所述颗粒内相的组分的量为所述片剂组合物重量的约90％至约98％。

197.权利要求193的方法,其中用于形成所述颗粒内相的组分的量为所述片剂组合物重量的约92.5％至约97.5％。

198.权利要求193的方法,其中用于形成所述颗粒内相的组分的量为所述片剂组合物重量的约95％。

199.权利要求193-198中任一项的方法,其中用于形成所述颗粒外相的组分的量为所述片剂组合物重量的约2％至约50％。

200.权利要求193-198中任一项的方法,其中用于形成所述颗粒外相的组分的量为所述片剂组合物重量的约2％至约15％。

201.权利要求193-198中任一项的方法,其中用于形成所述颗粒外相的组分的量为所述片剂组合物重量的约2％至约10％。

202.权利要求193-198中任一项的方法,其中用于形成所述颗粒外相的组分的量为所述片剂组合物重量的约2.5％至约7.5％。

203.权利要求193-198中任一项的方法,其中用于形成所述颗粒外相的组分的量为所述片剂组合物重量的约5％。

204.权利要求193-203中任一项的方法,其中步骤i)中的所述至少一种药学上可接受的赋形剂是微晶纤维素。

205.权利要求193-204中任一项的方法,其中步骤i)中的所述至少一种药学上可接受的赋形剂是乳糖一水合物、无水乳糖、甘露醇或磷酸氢钙。

206.权利要求193-205中任一项的方法,其中步骤i)中的所述至少一种药学上可接受的赋形剂是硬脂酸镁。

207.权利要求193-206中任一项的方法,其中步骤i)中的至少一种药学上可接受的赋形剂是二氧化硅。

208.权利要求193-207中任一项的方法,其中步骤ii)中的制粒是湿法制粒。

209.权利要求208所述的方法,其中所述湿法制粒还包括添加粘合剂。

210.权利要求209的方法,其中所述粘合剂是液体粘合剂。

211.权利要求210的方法,其中所述液体粘合剂是溶解的聚维酮。

212.权利要求210的方法,其中所述液体粘合剂是溶解的淀粉、溶解的羟丙基纤维素(HPC)、溶解的羟丙基甲基纤维素(HPMC)或液体聚乙二醇(PEG)。

213.权利要求210的方法,其中所述液体粘合剂是熔融的粘合剂。

214.权利要求213的方法,其中所述熔融的粘合剂是亲水性聚乙二醇(PEG)、泊洛沙姆、

疏水性脂肪酸、脂肪醇、蜡、氢化植物油或甘油酯。

215.权利要求214的方法，其中所述粘合剂是干粘合剂。

216.权利要求215的方法，其中所述干粘合剂是羟丙基纤维素(HPC)。

217.权利要求215的方法，其中所述干粘合剂是羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

218.权利要求215的方法，其中所述干粘合剂是聚维酮(PVP)或淀粉。

219.权利要求208-218中任一项的方法，其中步骤ii)中的湿法制粒还包括湿筛。

220.权利要求208-219中任一项的方法，其中步骤ii)中的湿法制粒还包括干燥和干筛。

221.权利要求220的方法，其中干燥包括添加助流剂。

222.权利要求193-207中任一项的方法，其中步骤ii)中的制粒是干法制粒。

223.权利要求222的方法，其中所述干法制粒包括重压和碾磨。

224.权利要求193-223中任一项的方法，其中用于将所述颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂组合以形成来自步骤iii)的混合物的所述至少一种药学上可接受的赋形剂是二氧化硅。

225.权利要求193-224中任一项的方法，其中将所述颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂结合以形成来自步骤iii)的混合物的所述至少一种药学上可接受的赋形剂是硬脂酸镁。

226.权利要求146-225中任一项的方法，其用于制备权利要求1-145中任一项的组合物。

227.一种治疗癌症的方法，其包括向有需要的受试者给药有效量的根据权利要求1-145中任一项的组合物。

228.权利要求227的方法，其中所述癌症选自卵巢癌、乳腺癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、前列腺癌、睾丸癌、胰腺癌、食道癌、头颈癌、胃癌、膀胱癌、肺癌、骨癌、结肠癌、直肠癌、甲状腺癌、脑和中枢神经系统癌、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、神经内分泌癌、横纹肌癌、角化棘皮瘤、表皮样癌、精原细胞瘤、黑素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌、肾癌、骨髓瘤、淋巴瘤及其组合。

229.权利要求227或228的方法，其中所述癌症选自卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌及其组合。

尼拉帕尼制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年9月26日提交的美国临时申请62/563,535的优先权,将其以其整体在此引入作为参考。

[0003] 发明概述

[0004] 尼拉帕尼(niraparib)是一种口服活性的强效聚(ADP-核糖)聚合酶或PARP抑制剂。尼拉帕利及其药学上可接受的盐公开于国际公开WO2007/113596和欧洲专利EP2007733B1;国际公开WO2008/084261和美国专利8,071,623;和国际公开WO2009/087381以及美国专利8,436,185中。制备尼拉帕利及其药学上可接受的盐的方法在国际公开WO2014/088983和WO2014/088984中公开。在美国临时专利申请62/356,461和62/402,427以及国际公开WO 2018/005818中公开了使用尼拉帕利及其药学上可接受的盐治疗癌症的方法。每个前述参考文献的内容通过引用全文并入本文。

[0005] PARP是涉及细胞中许多功能的蛋白质家族,包括DNA修复、基因表达、细胞周期控制、细胞内运输和能量代谢。PARP蛋白在通过碱基切除修复途径的单链断裂修复中起关键作用。PARP抑制剂已显示出作为单一疗法对具有现有的DNA修复缺陷(如BRCA1和BRCA2)的肿瘤的活性,以及作为联合疗法与诱导DNA损伤的抗癌剂一起给药时的活性。

[0006] 尽管在卵巢癌的治疗方面取得了一些进展,但是大多数患者最终还是复发了,且后续对附加治疗的反应通常持续时间有限。具有生殖系BRCA1或BRCA2突变的女性患上高级别浆液性卵巢癌(HGSOC)的风险增加,而且她们的肿瘤似乎对PARP抑制剂的治疗特别敏感。此外,已发表的科学文献表明,没有生殖系BRCA1或BRCA2突变的铂敏感型HGSOC的患者也可能会从PARP抑制剂治疗中临床受益。

[0007] 据估计,被诊断患有乳腺癌的妇女中的5%至10%,或每年超过15,000名妇女,在其BRCA1或BRCA2基因中带有生殖系突变。这些女性患上癌症的过程涉及称为同源重组的关键DNA修复途径的功能障碍。尽管癌细胞在同源重组途径受到破坏仍能保持活力,但如果替代性DNA修复途径受到破坏,癌细胞将特别容易受到化学疗法的攻击。这被称为合成致死-一种其中任一修复途径的个体丧失都与细胞活力相容;但是同时丢失这两种途径会导致癌细胞死亡的情况。由于PARP抑制剂会阻止DNA修复,因此在具有BRCA突变的癌细胞中,PARP抑制会导致合成致死。因此,在使用PARP抑制剂治疗后,具有BRCA基因生殖系突变的患者表现出明显的临床益处。

[0008] 令人惊讶地发现,根据本发明的固体剂型具有期望的性质,其表现出优异的储存稳定性,效力和崩解特性。因此,这样的剂型可以有益地用于治疗患有诸如癌症的疾病的受试者。在一些实施方案中,本文公开的固体剂型允许片剂可制造性,其包括在制造过程中降低活性药物成分的粘性。

[0009] 因此,一方面,本发明的特征在于一种组合物,其包含当给药于有需要的受试者时抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的有效量的尼拉帕尼,其中所述组合物是配制成片剂的药物组合物。

[0010] 本文一方面提供了一种组合物(例如,配制成片剂的药物组合物),其包含:

[0011] 当给药于有需要的受试者时抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的有效量的尼拉帕尼；

[0012] 其中所述片剂的特征在于至少以下特征之一：

[0013] (a)所述片剂包含小于约0.2重量％的任何单一尼拉帕尼降解产物；

[0014] (b)在约40℃和约75％相对湿度(RH)下储存约1个月后，该片剂包含少于约0.2重量％的任何单一尼拉帕尼降解产物；且

[0015] (c)在约40℃和约75％相对湿度(RH)下储存约2个月后，该片剂包含少于约0.2重量％的任何单一尼拉帕尼降解产物。

[0016] 在实施方案中，该片剂包含小于约0.2重量％的任何单一尼拉帕尼降解产物。在实施方案中，在约40℃和约75％相对湿度(RH)下储存约1个月后，片剂包含小于约0.2重量％的任何单一尼拉帕尼降解产物。在实施方案中，在约40℃和约75％相对湿度(RH)下储存约2个月后，片剂包含少于约0.2重量％的任何单一尼拉帕尼降解产物。

[0017] 在一些实施方案中，该片剂包含小于约0.2％、0.1％、0.09％、0.08％、0.07％、0.06％、0.05％、0.04％、0.03％、0.02％、0.01％、0.005％或0.001％重量百分比的任何单一尼拉帕尼降解产物。在一些实施方案中，在约40℃和约75％相对湿度(RH)下存储约1个月后，该片剂包含小于约0.2％、0.1％、0.09％、0.08％、0.07％、0.06％、0.05％、0.04％、0.03％、0.02％、0.01％、0.005％或0.001％重量百分比的任何单一尼拉帕尼降解产物。在一些实施方案中，在约40℃和约75％相对湿度(RH)下存储约2个月后，该片剂包含小于约0.2％、0.1％、0.09％、0.08％、0.07％、0.06％、0.05％、0.04％、0.03％、0.02％、0.01％、0.005％或0.001％重量百分比的任何单一尼拉帕尼降解产物。

[0018] 使用本领域普通技术人员已知的且可用的技术和设备，具体定量地确定由药物产物在生产和/或储存过程中由于光、温度、湿度或与辅料反应而引起的化学变化所导致的杂质或降解产物。示例性的方法包括色谱法，例如高效液相色谱法(HPLC)(例如手性色谱法，离子交换色谱法，离子对/亲和色谱法，反相色谱法和尺寸排阻色谱法)；气相色谱(GC)；和薄层色谱(TLC)。例如，合适的方法可以是经过验证的、具有指示稳定性的、具有紫外线检测功能的梯度反相HPLC方法，并使用外标方法。质谱(MS)可以单独使用，也可以与色谱方法(例如HPLC-MS或GC-MS)串联使用。也可以使用分光光度法(例如，UV-Vis分光光度法)。根据国际协调会议(ICH,International Conference on Harmonization)Q3B指南的要求报告和控制药品中的杂质水平。

[0019] 在另一方面，提供了一种组合物(例如，配制成片剂的药物组合物)，其包含：

[0020] 当给药于有需要的受试者时抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的有效量的尼拉帕尼；

[0021] 其中所述片剂具有以下至少一项：

[0022] (a)至少约200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1100或1200mg的重量；

[0023] (b)至少约4.0mm的厚度；和

[0024] (c)小于约2％的脆碎度；

[0025] 其中尼拉帕尼的有效量为约50mg至约350mg(基于尼拉帕尼游离碱计)。

[0026] 在实施方案中，片剂的重量为至少约200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1100或1200mg。在实施方案中，片剂的重量为至少约200、500或800mg。

[0027] 在实施方案中，该片剂具有至少约4.0mm的厚度。

[0028] 在实施方案中，该片剂的脆碎度小于约2％。

[0029] 在一些实施方案中，基于尼拉帕尼游离碱，尼拉帕尼的有效量为约75mg至约125mg。在一些实施方案中，基于尼拉帕尼游离碱，尼拉帕尼的有效量为约50mg，约100mg或约150mg。在一些实施方案中，基于尼拉帕尼游离碱，尼拉帕尼的有效量为约100mg。在一些实施方案中，所述尼拉帕尼包含尼拉帕尼游离碱或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，尼拉帕尼的药学上可接受的盐是尼拉帕尼甲苯磺酸盐。在一些实施方案中、片剂的净重为至少约200mg、至少约210mg、至少约220mg、至少约230mg、至少约240mg、至少约250mg、至少约260mg、至少约270mg、至少约280mg、至少约290mg、约300mg、至少约310mg、至少约320mg、至少约330mg、至少约340mg至少约350mg、至少约360mg、至少约370mg、至少约380mg、至少约390mg、至少约400mg、至少约410mg、至少约420mg、至少约430mg、至少约440mg、至少约450mg、至少约460mg、至少约470mg、至少约480mg、至少约490mg或至少约500mg。在一些实施方案中，片剂的净重为至少约300mg。在实施方案中，片剂的净重为约300mg至约450mg。在实施方案中，片剂的净重为约300mg至约350mg、约350mg至约400mg或约400mg至约450mg。在实施方案中，片剂的净重为约300mg至约350mg。在实施方案中，片剂的净重为约350mg至约400mg。在实施方案中，片剂的净重为约400mg至约450mg。

[0030] 在一些实施方案中，尼拉帕尼的有效量为约175mg至约225mg(基于尼拉帕尼游离碱)。在一些实施方案中，尼拉帕尼的有效量为约150mg、约200mg或约250mg(基于尼拉帕尼游离碱)。在一些实施方案中，尼拉帕尼的有效量为约200mg(基于尼拉帕尼游离碱)。在一些实施方案中，尼拉帕尼包含尼拉帕尼游离碱或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，尼拉帕尼的可药用盐是尼拉帕尼甲苯磺酸盐。在一些实施方案中，片剂的净重为至少约500mg、至少约510mg、至少约520mg、至少约530mg、至少约540mg、至少约550mg、至少约560mg、至少约570mg、至少约580mg、至少约590mg、至少约600mg、至少约610mg、至少约620mg、至少约630mg、至少约640mg至少约650mg、至少约660mg、至少约670mg、至少约680mg、至少约690mg、至少约700mg、至少约710mg、至少约720mg、至少约730mg、至少约740mg、至少约750mg、至少约760mg、至少约770mg、至少约780mg、至少约790mg或至少约800mg。在一些实施方案中，片剂的净重为至少约600mg。在实施方案中，片剂的净重为约600mg至约750mg。在实施方案中，片剂的净重为约600mg至约650mg、约650mg至约700mg或约700mg至约750mg。在实施方案中，片剂的净重为约600mg至约650mg。在实施方案中，片剂的净重为约650mg至约700mg。在实施方案中，片剂的净重为约700mg至约750mg。

[0031] 在一些实施方案中，基于尼拉帕尼游离碱，尼拉帕尼的有效量为约275mg至约325mg。在一些实施方案中，基于尼拉帕尼游离碱，尼拉帕尼的有效量为约250mg、约300mg或约350mg。在一些实施方案中，基于尼拉帕尼游离碱，尼拉帕尼的有效量为约300mg。在一些实施方案中，尼拉帕尼包含尼拉帕尼游离碱或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，尼拉帕尼的药学上可接受的盐是尼拉帕尼甲苯磺酸盐。在一些实施方案中，片剂的净重为至少约800mg、至少约810mg、至少约820mg、至少约830mg、至少约840mg、至少约850mg、至少约860mg、至少约870mg、至少约880mg、至少约890mg、至少约900mg、至少约910mg、至少约920mg、至少约930mg、至少约940mg、至少约950mg、至少约960mg、至少约970mg、至少约980mg、至少约990mg、至少约1000mg、至少约1010mg、至少约1020mg、至少约1030mg、至少约

1040mg、至少约1050mg、至少约1060mg、至少约1070mg、至少约1080mg、至少约1090mg、至少约1100mg、至少约1110mg、至少约1120mg、至少约1130mg、至少约1140mg、至少约1150mg、至少约1160mg、至少约1170mg、至少约1180mg、至少约1190mg或至少约1200mg。在一些实施方案中，片剂的净重为至少约1000mg。在实施方案中，片剂的净重为约1000mg至约1150mg。在实施方案中，所述片剂的净重为约1000mg至约1050mg，约1050mg至约1100mg，或约1100mg至约1150mg。在实施方案中，片剂的净重为约1000mg至约1050mg。在实施方案中，片剂的净重为约1050mg至约1100mg。在实施方案中，片剂的净重为约1100mg至约1150mg。

[0032] 在一些实施方案中，片剂的厚度为至少4.0mm、至少4.1mm、至少4.2mm、至少4.3mm、至少4.4、至少4.5mm、至少4.6mm、至少4.7mm、至少4.8mm、至少4.9mm、至少5.0mm、至少5.1mm、至少5.2mm、至少5.3mm、至少5.4mm、至少5.5mm、至少5.6mm、至少5.7mm、至少5.8mm、至少5.9mm、至少6.0mm、至少6.1mm、至少6.2mm、至少6.3mm、至少6.4mm、至少6.5mm、至少6.6mm、至少6.7mm、至少6.8、至少6.9mm、至少7.0mm、至少7.1mm、至少7.2mm、至少7.3mm、至少7.4mm、至少7.5mm、至少7.6mm、至少7.7mm、至少7.8mm、至少7.9mm、至少8.0mm、至少8.5mm、至少9.0mm、至少9.5mm或至少10mm。

[0033] 在一些实施方案中，片剂的脆碎度为小于2％、小于1.9％、小于1.8％、小于1.7％、小于1.6％、小于1.5％、小于1.4％、小于1.3％、小于1.2％、小于1.1％、小于1.0％、小于0.9％、小于0.8％、小于0.7％、小于0.6％、小于0.5％、小于0.4％、小于0.3％、小于0.2％或小于0.1％。

[0034] 在一些实施方案中，尼拉帕尼包含尼拉帕尼游离碱或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，尼拉帕尼的可药用盐是尼拉帕尼甲苯磺酸盐。

[0035] 在另一方面，提供了一种组合物(例如，配制成片剂的药物组合物)，其包含：

[0036] (a)当给药于有需要的受试者时抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的有效量的尼拉帕尼；和

[0037] (b)二氧化硅；

[0038] 其中基于尼拉帕尼游离碱，尼拉帕尼的有效量为约50mg至约350mg。

[0039] 在一些实施方案中，基于尼拉帕尼游离碱，尼拉帕尼的有效量为约75mg至约125mg。在一些实施方案中，基于尼拉帕尼游离碱，尼拉帕尼的有效量为约50mg、约100mg或约150mg。在一些实施方案中，基于尼拉帕尼游离碱，尼拉帕尼的有效量为约100mg。在一些实施方案中，基于尼拉帕尼游离碱，尼拉帕尼的有效量为约175mg至约225mg。在一些实施方案中，基于尼拉帕尼游离碱，尼拉帕尼的有效量为约150mg、约200mg或约250mg。在一些实施方案中，基于尼拉帕尼游离碱，尼拉帕尼的有效量为约200mg。在一些实施方案中，基于尼拉帕尼游离碱，尼拉帕尼的有效量为约275mg至约325mg。在一些实施方案中，基于尼拉帕尼游离碱，尼拉帕尼的有效量为约250mg、约300mg或约350mg。在一些实施方案中，基于尼拉帕尼游离碱，尼拉帕尼的有效量为约300mg。在一些实施方案中，尼拉帕尼包含尼拉帕尼游离碱或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，尼拉帕尼的可药用盐是尼拉帕尼甲苯磺酸盐。

[0040] 在另一方面，本发明的特征在于一种组合物(例如配制成片剂的药物组合物)，其包含约50mg至约350mg的尼拉帕尼，基于尼拉帕尼游离碱，其中所述片剂包含颗粒内相和颗粒外相，且其中：

[0041] (a)颗粒内相的至少一种组分是稀释剂、粘合剂、崩解剂、助流剂或润滑剂。和/或

[0042] (b)颗粒外相的至少一种组分是崩解剂、助流剂或润滑剂。

[0043] 在另一方面，提供了一种组合物(例如，配制成片剂的药物组合物)，其包含：

[0044] 当给药于有需要的受试者时抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的有效量的尼拉帕尼；

[0045] 其中所述片剂还包含颗粒内相和颗粒外相；和

[0046] 该片剂具有以下至少一项：

[0047] (a)用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约50％至约98％；和

[0048] (b)用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物重量的约2％至约50％。

[0049] 在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物的重量的约50％至约98％。在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约85％至约98％。在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约90％至约98％(例如，用于形成颗粒内相的组分的量为至少约90％，约91％，约92％，约93％，约94％，约95％，约96％或约97％或用于形成颗粒内相的组分的量为约90％，约91％，约92％，约93％，约94％，约95％，约96％或约97％)。在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物的重量的约92.5％至约97.5％。在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约95％。

[0050] 在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物的重量的约2％至约50％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物的重量的约2％至约15％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物重量的约2％至约10％(例如，用于形成颗粒外相的组分的量不超过约9％、约8％、约7％、约6％、约5％、约4％或约3％或用于形成颗粒外相的组分的量为约2％、约3％、约4％或约5％)。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物的重量的约2.5％至约7.5％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物重量的约5％。

[0051] 在一些实施方案中，本文所述的任何一种组合物包含第一稀释剂。在一些实施方案中，本文所述的任何一种组合物包含第二稀释剂。在一些实施方案中，本文所述的任何一种组合物包含润滑剂。在一些实施方案中，本文所述的任何一种组合物包含粘合剂。

[0052] 在另一个方面，提供了一种组合物(例如，配制成片剂的药物组合物)，其包含约100mg至约550mg的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物，其中所述组合物是配制成包含颗粒内相和颗粒外相的片剂的药物组合物。在实施方案中，该组合物包含的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物的量为该片剂组合物重量的约40-50％。

[0053] 在实施方案中，颗粒内相包含稀释剂(例如，第一稀释剂)，其量为片剂组合物重量的约7.5-15％、约8-14％或约9-11％。在实施方案中，颗粒内相包含第二稀释剂，其量为片剂组合物重量的约25-40％、约30-40％或约30-35％。在实施方案中，颗粒内相包含粘合剂，其量为片剂组合物重量的约1-3％。在实施方案中，颗粒内相包含崩解剂，其量为片剂组合物重量的约0.1-2％或约0.5％-1.5％。在实施方案中，颗粒内相包含助流剂，吸附剂或吸收剂，其量为片剂组合物重量的约1-5％或约2-4％。在实施方案中，颗粒内相包含润滑剂，其量为片剂组合物重量的约0.1-2％。在实施方案中，颗粒外相包含崩解剂，其量为片剂组合物重量的约0.1-2％。在实施方案中，颗粒外相包含助流剂或吸附剂或吸收剂，其量为片剂组合物重量的约0.1-2％。在实施方案中，颗粒外相包含润滑剂，其量为片剂组合物重量的

约0.1-2％。

[0054] 在另一方面，本文提供了一种组合物(例如，配制成片剂的药物组合物)，该组合物包含以下组分，基于重量百分比：

[0055] (a)在颗粒内部分：

[0056] (i)约40-50％的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物；

[0057] (ii)约8-14％的第一稀释剂；

[0058] (iii)约30-40％的第二稀释剂；

[0059] (iv)约1-3％的粘合剂；

[0060] (v)约0.1-2％的崩解剂；

[0061] (vi)约2-4％的助流剂、吸附剂或吸收剂；和

[0062] (vii)约0.1-2％的润滑剂；

[0063] (b)在颗粒外部分：

[0064] (i)约0.1-2％的崩解剂；

[0065] (ii)约0.1-2％的助流剂、吸附剂或吸收剂；和

[0066] (iii)约0.1-2％的润滑剂。

[0067] 在另一方面，本文提供了一种作为片剂的组合物(composition comprising a tablet)，基于重量百分比该片剂包含以下组分：

[0068] (a)在颗粒内部分：

[0069] (i)40-50％的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物；

[0070] (ii)9-11％的第一稀释剂；

[0071] (iii)30-40％的第二稀释剂；

[0072] (iv)1-3％的粘合剂；

[0073] (v)0.1-2％的崩解剂；

[0074] (vi)2-4％的助流剂或吸附剂或吸收剂；和

[0075] (vii)0.1-2％的润滑剂；

[0076] (b)在颗粒外部分：

[0077] (i)0.1-2％的崩解剂；

[0078] (ii)0.1-2％的助流剂或吸附剂或吸收剂；和

[0079] (iii)0.1-2％的润滑剂。

[0080] 在另一方面，本文提供了一种作为片剂的组合物，基于重量百分比该片剂包含以下组分：

[0081] (a)在颗粒内部分：

[0082] (i)约40-50％的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物；

[0083] (ii)约9-40％的稀释剂；

[0084] (iii)约1-3％的粘合剂；

[0085] (iv)约0.1-2％的崩解剂；

[0086] (v)约2-4％的助流剂或吸附剂或吸收剂；和

[0087] (vi)约0.1-2％的润滑剂；

[0088] (b)在颗粒外部分：

[0089] (i)约0.1-2%的崩解剂;

[0090] (ii)约0.1-2%的助流剂或吸附剂或吸收剂;和

[0091] (iii)约0.1-2%的润滑剂。

[0092] 在一些实施方案中,润滑剂是硬脂酸镁。

[0093] 在一些实施方案中,崩解剂是交聚维酮。

[0094] 在一些实施方案中,助流剂是二氧化硅,任选地,其中助流剂是中等介孔二氧化硅(intermediate meso-porous silica),进一步任选地,其中中等介孔二氧化硅包含syloid FP-244。

[0095] 在另一方面,提供了一种组合物(例如,配制成片剂的药物组合物),其包含:

[0096] (a)当给药于有需要的受试者时抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的有效量的尼拉帕尼;

[0097] (b)第一稀释剂,其选自乳糖一水合物、无水乳糖、甘露醇和磷酸氢钙;

[0098] (c)硬脂酸镁;

[0099] (d)第二稀释剂,其选自微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯和羟丙基甲基纤维素(HPMC);和

[0100] (e)粘合剂,其选自聚维酮(PVP)、羟丙基纤维素(HPC)和羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

[0101] 在一些实施方案中,稀释剂是乳糖、甘露醇、磷酸氢钙、微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯或羟丙基甲基纤维素(HPMC)。在一些实施方案中,乳糖是无水的,一水合的,结晶的或喷雾干燥的。在一些实施方案中,甘露醇是喷雾干燥的或结晶的。在一些实施方案中,第一稀释剂是乳糖一水合物。在一些实施方案中,乳糖一水合物被工程化(例如喷雾干燥)或未被工程化(例如粉末)。在一些实施方案中,第一稀释剂是甘露醇。在一些实施方案中,甘露醇是喷雾干燥的或结晶的。在一些实施方案中,第一稀释剂是磷酸氢钙。在一些实施方案中,第二稀释剂是微晶纤维素。在一些实施方案中,第二稀释剂是淀粉、聚氧乙烯或羟丙基甲基纤维素(HPMC)。在一些实施方案中,粘合剂是聚维酮(PVP)。在一些实施方案中,粘合剂是羟丙基纤维素(HPC)。在一些实施方案中,粘合剂是羟丙基甲基纤维素(HPMC)。在一些实施方案中,所述组合物还包含崩解剂。在一些实施方案中,所述崩解剂是交聚维酮或交联羧甲基纤维素。在一些实施方案中,所述交联羧甲基纤维素是交联羧甲基纤维素钠。在一些实施方案中,崩解剂是交聚维酮。在一些实施方案中,该组合物还包含作为吸附剂或吸收剂的大的介孔二氧化硅赋形剂。在一些实施方案中,所述大的介孔二氧化硅赋形剂吸收水。在一些实施方案中,该组合物还包含中等介孔二氧化硅赋形剂作为助流剂。在一些实施方案中,中等介孔二氧化硅包含syloid FP-244。

[0102] 在一些实施方案中,该组合物还包含二氧化硅。在一些实施方案中,二氧化硅的量为约0.1%至约10%(基于重量)。在一些实施方案中,二氧化硅的量为约0.1%至约5%(基于重量)。在一些实施方案中,二氧化硅的量为约0.1%、约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约0.6%、约0.7%、约0.8%、约0.9%、约1%、约1.5%、约2%、约2.5%、约3%、约3.5%、约4%、约4.5%或约5%(基于重量)。

[0103] 在一些实施方案中,组合物进一步包含颗粒内相。在一些实施方案中,该颗粒内相包含二氧化硅。在一些实施方案中,颗粒内相中的二氧化硅的量为约0.1%至约10%(基于

重量)。在一些实施方案中,颗粒内相中的二氧化硅的量为约0.1%至约5%(基于重量)。在一些实施方案中,颗粒内相中的二氧化硅的量为约0.1%、约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约0.6%、约0.7%、约0.8%、约0.9%、约1%、约1.5%、约2%、约2.5%、约3%、约3.5%、约4%、约4.5%或约5%(基于重量)。

[0104] 在一些实施方案中,颗粒内相不包含硬脂酸镁。在一些实施方案中,颗粒内相包含尼拉帕尼、乳糖一水合物、微晶纤维素、交聚维酮和聚维酮。在一些实施方案中,颗粒内相包含尼拉帕尼、乳糖一水合物、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素和羟丙基纤维素(HPC)。在一些实施方案中,颗粒内相包含尼拉帕尼,乳糖一水合物,微晶纤维素,交联羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素(HMPC)。在一些实施方案中,颗粒内相包含尼拉帕尼、乳糖一水合物、微晶纤维素、交聚维酮、聚维酮和作为吸附剂或吸收剂/吸附剂的大的介孔二氧化硅赋形剂或作为助流剂的中等介孔二氧化硅赋形剂。在一些实施方案中,颗粒内相包含尼拉帕尼、乳糖一水合物、微晶纤维素、交聚维酮、聚维酮和作为吸附剂或吸收剂的大的介孔二氧化硅赋形剂。在一些实施方案中,颗粒内相包含尼拉帕尼、乳糖一水合物、微晶纤维素、交聚维酮、聚维酮和作为助流剂的中等介孔二氧化硅赋形剂。

[0105] 在一些实施方案中,颗粒内相包含硬脂酸镁。在一些实施方案中,颗粒内相包含尼拉帕尼、微晶纤维素、磷酸氢钙、交聚维酮、聚维酮和硬脂酸镁。在一些实施方案中,颗粒内相包含尼拉帕尼、微晶纤维素、甘露醇、交联羧甲基纤维素、羟丙基纤维素(HPC)和硬脂酸镁。在一些实施方案中,颗粒内相包含尼拉帕尼、微晶纤维素、甘露醇、交联羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC)和硬脂酸镁。在一些实施方案中,颗粒内相包含尼拉帕尼、微晶纤维素、甘露醇、交聚维酮、聚维酮和硬脂酸镁。在一些实施方案中,颗粒内相包含尼拉帕尼、乳糖一水合物、微晶纤维素、交聚维酮和聚维酮。在一些实施方案中,颗粒内相包含尼拉帕尼、乳糖一水合物、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素和羟丙基纤维素(HPC)。

[0106] 在一些实施方案中,所述组合物还包含颗粒外相。在一些实施方案中,颗粒外相包含硬脂酸镁。在一些实施方案中,颗粒外相包含交聚维酮。在一些实施方案中,颗粒外相包含交联羧甲基纤维素。

[0107] 在一些实施方案中,颗粒外相包含二氧化硅。在一些实施方案中,颗粒外相中的二氧化硅的量为约0.1%至约10%(基于重量)。在一些实施方案中,颗粒外相中的二氧化硅的量为约0.1%至约5%(基于重量)。在一些实施方案中,颗粒外相中的二氧化硅的量为约0.1%至约2.5%(基于重量)。在一些实施方案中,颗粒外相中的二氧化硅的量为约0.1%、约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约0.6%、约0.7%、约0.8%、约0.9%、约1%、约1%、约1.5%、约2%、约2.5%、约3%、约3.5%、约4%、约4.5%或约5%(基于重量)。

[0108] 在另一方面,本发明的特征在于一种组合物,其为包含制剂1-42中任何一种的片剂。

[0109] 在实施方案中,片剂包含制剂1-6中的任何一种。

[0110] 在实施方案中,片剂包含制剂7-18中的任何一种。

[0111] 在实施方案中,片剂包含制剂19-30中的任何一种。

[0112] 在实施方案中,片剂包含制剂31-42中的任何一种。

[0113] 在一些实施方案中,片剂具有约30秒至约300秒的崩解时间。在一些实施方案中,片剂具有约30秒至约200秒的崩解时间。在一些实施方案中,片剂具有约30秒至约150秒的

崩解时间。在一些实施方案中，片剂具有约30秒、约40秒、约50秒、约60秒、约70秒、约80秒、约90秒、约100秒、约110秒、约120秒、约130秒、约140秒、约150秒、约160秒、约170秒、约180秒、约190秒、约200秒、约210秒、约220秒、约230秒、约240秒、约250秒、约260秒、约270秒、约280秒、约290秒或约300秒的崩解时间。

[0114] 在一些实施方案中，组合物包含少于10重量％的水。在一些实施方案中，在40℃和75％相对湿度(RH)下储存1个月后，组合物包含少于10重量％的水。在一些实施方案中，在40℃和75％相对湿度(RH)下储存2个月后，组合物包含少于10重量％的水。

[0115] 在实施方案中，组合物还包含涂层。在实施方案中，涂层包含聚乙烯醇、二氧化钛、聚乙二醇和/或滑石。在实施方案中，涂层的量为组合物重量的约0.1％至约5％。

[0116] 在另一方面，本发明的特征在于制备组合物(例如，配制成片剂的药物组合物)的方法。在实施方案中，本文所述的方法可用于制备本文所述的组合物(例如本文所述的任何片剂组合物)。

[0117] 本文一方面提供了一种由湿法制粒制备包含尼拉帕尼的组合物(例如配制为片剂的药物组合物)的方法，所述方法包括：

[0118] (a)形成颗粒内相，包括：

[0119] i)将尼拉帕尼、乳糖一水合物和微晶纤维素合并以形成包含尼拉帕尼、乳糖一水合物和微晶纤维素的组合物；和

[0120] ii)将包含尼拉帕尼、乳糖一水合物和微晶纤维素的组合物湿法制粒以形成颗粒；

[0121] (b)形成颗粒外相，其包括：

[0122] iii)将颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂混合以形成混合物；和

[0123] (c)通过压制由步骤iii)获得的混合物形成片剂。

[0124] 在一些实施方案中，来自步骤ii)的湿法制粒还包括添加粘合剂。在一些实施方案中，所述粘合剂是液体粘合剂。在一些实施方案中，所述液体粘合剂是溶解的聚维酮。在一些实施方案中，液体粘合剂是溶解的淀粉，溶解的羟丙基纤维素(HPC)，溶解的羟丙基甲基纤维素(HPMC)或液体聚乙二醇(PEG)。在一些实施方案中，液体粘合剂是熔融的粘合剂。在一些实施方案中，熔融的粘合剂是亲水性聚乙二醇(PEG)、泊洛沙姆、疏水性脂肪酸、脂肪醇、蜡、氢化植物油或甘油酯。在一些实施方案中，所述粘合剂是干粘合剂。在一些实施方案中，所述干粘合剂是羟丙基纤维素(HPC)。在一些实施方案中，所述干粘合剂是羟丙基甲基纤维素(HPMC)。在一些实施方案中，所述干粘合剂是聚维酮(PVP)或淀粉。在一些实施方案中，来自步骤ii)的湿法制粒还包括湿筛。在一些实施方案中，来自步骤ii)的湿法制粒还包括干燥和干筛。

[0125] 在另一方面，本文提供了由湿活化干法制粒(moisture-activated dry granulation)制备包含尼拉帕尼的组合物(例如，配制成片剂的药物组合物)的方法，该方法包括：

[0126] (a)形成颗粒内相，包括：

[0127] i)将尼拉帕尼、乳糖一水合物和微晶纤维素合并以形成包含尼拉帕尼、乳糖一水合物和微晶纤维素的组合物；和

[0128] ii)将包含尼拉帕尼、乳糖一水合物和微晶纤维素的组合物制粒以形成颗粒；

[0129] (b)形成颗粒外相，其包括：

[0130] iii)将颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂混合以形成混合物;和

[0131] (c)通过压制由步骤iii)获得的混合物形成片剂。

[0132] 在一些实施方案中,合并步骤i)还包含吸附剂,例如介孔胶体二氧化硅或其他吸附剂。在一些实施方案中,来自步骤ii)的制粒还包括添加粘合剂。在一些实施方案中,所述粘合剂是液体粘合剂。在一些实施方案中,所述液体粘合剂是溶解的聚维酮。在一些实施方案中,所述液体粘合剂是水、溶解的淀粉、溶解的羟丙基纤维素(HPC)、溶解的羟丙基甲基纤维素(HPMC)或液体聚乙二醇(PEG)。在一些实施方案中,该组合物还包含干粘合剂。在一些实施方案中,将水添加到包含干粘合剂的组合物中。在一些实施方案中,来自步骤ii)的制粒进一步包括干燥和干筛。在一些实施方案中,添加助流剂。在一些实施方案中,所述助流剂是二氧化硅。在一些实施方案中,所述助流剂是二氧化硅、磷酸氢钙、硅酸钙、纤维素、硅酸镁、三硅酸镁、淀粉、滑石或其混合物。

[0133] 本文另一方面提供了一种由干法制粒制备包含尼拉帕尼的组合物(例如,配制成片剂的药物组合物)的方法,所述方法包括:

[0134] (a)形成颗粒内相,包括:

[0135] i)将尼拉帕尼、选自甘露醇和磷酸氢钙的稀释剂、微晶纤维素和硬脂酸镁合并以形成包含尼拉帕尼、选自甘露醇和磷酸氢钙的稀释剂、微晶纤维素和硬脂酸镁的组合物;和

[0136] ii)将包含尼拉帕尼、选自甘露醇和磷酸氢钙的稀释剂,微晶纤维素和硬脂酸镁的组合物干法制粒以形成颗粒;

[0137] (b)形成颗粒外相,其包括

[0138] iii)将颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂混合以形成混合物;和

[0139] (c)通过压制由步骤iii)获得的混合物形成片剂。

[0140] 在一些实施方案中,该组合物还包含干粘合剂。在一些实施方案中,将水添加到包含干粘合剂的组合物中。在一些实施方案中,将尼拉帕尼、选自甘露醇和磷酸氢钙的稀释剂、微晶纤维素和硬脂酸镁合并以形成来自步骤i)的包含尼拉帕尼、选自甘露醇和磷酸氢钙的稀释剂、微晶纤维素和硬脂酸镁的组合物,进一步包括将尼拉帕尼、选自甘露醇和磷酸氢钙的稀释剂、微晶纤维素和硬脂酸镁共混。在一些实施方案中,来自步骤ii)的干法制粒包括重压(slugging)和碾磨。在一些实施例中,薄片(ribbon)的厚度为约0.1mm至约2mm。在一些实施方案中,来自步骤i)的组合物还包含二氧化硅。在一些实施方案中,用于将颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂合并以形成来自步骤iii)的混合物的至少一种药学上可接受的赋形剂是二氧化硅。在一些实施方案中,用于将颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂合并以形成来自步骤iii)的混合物的至少一种药学上可接受的赋形剂是硬脂酸镁。在一些实施方案中,将颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂合并以形成来自步骤iii)的混合物包括将颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂共混。在一些实施方案中,来自步骤i)的组合物是共混组合物。

[0141] 在一些实施方案中,用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物的重量的约50%至约98%。在一些实施方案中,用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约85%至约98%。在一些实施方案中,用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约90%至约98%。在一些实施方案中,用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物的重量的约92.5%至约97.5%。在一些实施方案中,用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物的重

量的约95％。

[0142] 在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物的重量的约2％至约50％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物重量的约2％至约15％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物重量的约2％至约10％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物的重量的约2.5％至约7.5％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物的重量的约5％。在一些实施方案中，颗粒的堆密度为约0.2至约0.7g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒具有约0.3至约0.9g/cm^{3}的振实密度。

[0143] 本文一方面提供了一种制备包含尼拉帕尼的组合物(例如配制成片剂的药物组合物)的方法，该组合物包括：

[0144] (a)形成颗粒内相，包括：

[0145] i)将尼拉帕尼与至少一种药学上可接受的赋形剂合并以形成包含尼拉帕尼和至少一种药学上可接受的赋形剂的组合物；和

[0146] ii)将包含尼拉帕尼和至少一种药学上可接受的赋形剂的组合物制粒以形成颗粒；

[0147] (b)形成颗粒外相，其包括：

[0148] iii)将颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂混合以形成混合物；和

[0149] (c)通过压制由步骤iii)获得的混合物形成片剂；

[0150] 其中所述片剂具有以下至少一项：

[0151] (1)用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约50％至约98％；和

[0152] (2)用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物重量的约2％至约50％。

[0153] 在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量按片剂组合物的重量计为约50％至约98％。在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约85％至约98％。在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约90％至约98％。在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物的重量的约92.5％至约97.5％。在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约95％。

[0154] 在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物的重量的约2％至约50％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物重量的约2％至约15％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物重量的约2％至约10％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物的重量的约2.5％至约7.5％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物重量的约5％。

[0155] 在一些实施方案中，来自步骤i)的至少一种药学上可接受的赋形剂是微晶纤维素。在一些实施方案中，来自步骤i)的至少一种药学上可接受的赋形剂是乳糖一水合物、无水乳糖、甘露醇或磷酸氢钙。在一些实施方案中，来自步骤i)的至少一种药学上可接受的赋形剂是硬脂酸镁。在一些实施方案中，来自步骤i)的至少一种药学上可接受的赋形剂是二氧化硅。

[0156] 在一些实施方案中，来自步骤ii)的制粒是湿法制粒。在一些实施方案中，湿法制粒还包括添加粘合剂。在一些实施方案中，所述粘合剂是液体粘合剂。在一些实施方案中，

所述液体粘合剂是溶解的聚维酮。在一些实施方案中，所述液体粘合剂是溶解的淀粉、溶解的羟丙基纤维素(HPC)、溶解的羟丙基甲基纤维素(HPMC)或液体聚乙二醇(PEG)。在一些实施方案中，所述液体粘合剂是熔融的粘合剂。在一些实施方案中，所述熔融的粘合剂是亲水性聚乙二醇(PEG)、泊洛沙姆、疏水性脂肪酸、脂肪醇、蜡、氢化植物油或甘油酯。在一些实施方案中，所述粘合剂是干粘合剂。在一些实施方案中，所述干粘合剂是羟丙基纤维素(HPC)。在一些实施方案中，所述干粘合剂是羟丙基甲基纤维素(HPMC)。在一些实施方案中，所述干粘合剂是聚维酮(PVP)或淀粉。

[0157] 在一些实施方案中，来自步骤ii)的湿法制粒进一步包括湿法筛分。在一些实施方案中，来自步骤ii)的湿法制粒还包括干燥和干筛。在一些实施方案中，干燥包括添加助流剂。在一些实施方案中，来自步骤ii)的制粒是干法制粒。在一些实施方案中，干法制粒包括重压和碾磨。在一些实施方案中，用于将颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂合并以形成来自步骤iii)的混合物的至少一种药学上可接受的赋形剂是二氧化硅。在一些实施方案中，用于将颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂合并以形成来自步骤iii)的混合物的至少一种药学上可接受的赋形剂是硬脂酸镁。

[0158] 本发明的特征还在于用本文所述的组合物(例如片剂)治疗受试者的方法。

[0159] 一方面，还提供了一种治疗癌症的方法，其包括向有此需要的受试者给药有效量的本文公开的任何片剂组合物。在一些实施方案中，所述癌症选自卵巢癌、乳腺癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、前列腺癌、睾丸癌、胰腺癌、食道癌、头颈癌、胃癌、膀胱癌、肺癌、骨癌、结肠癌、直肠癌、甲状腺癌、脑和中枢神经系统癌、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、神经内分泌癌、横纹肌癌、角化棘皮瘤、表皮样癌、精原细胞瘤、黑素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌、肾癌、骨髓瘤、淋巴瘤及其组合。在一些实施方案中，所述癌症选自卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌及其组合。

[0160] 引用作为参考

[0161] 本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请都以相同的程度通过引用并入本文，就如同每个单独的出版物、专利或专利申请被明确地并单独地指出通过引用并入一样。

[0162] 附图简述

[0163] 本发明的特征在所附权利要求中被特别地阐述。通过参考下面的详细说明，可以更好地理解本发明的特征和优点，以下详细说明阐述了说明性实施方案，在这些说明性实施方案中利用了本发明的原理，其中附图：

[0164] 图1是尼拉帕尼片剂的示例性湿法制粒过程的示意图。

[0165] 图2是尼拉帕尼片剂的示例性湿活化干法制粒(MADG)制造方法的示意图。

[0166] 图3是尼拉帕尼片剂的示例性干法制粒过程的示意图。

[0167] 图4是基于IRC评估(ITT人群，N＝203)在gBRCAmut队列中无进展生存的示例性Kaplan-Meier图。

[0168] 图5是基于IRC评估(ITT人群，N＝350)在整个非gBRCAmut队列中无进展生存的示例性Kaplan-Meier图。

[0169] 图6描述了示例性制剂的稳定性数据，该制剂以100mg尼拉帕尼片剂的形式储存在25℃/60％相对湿度(RH)中。

[0170] 图7描述了示例性制剂的稳定性数据，该制剂以100mg尼拉帕尼片剂的形式储存在

40℃/75％RH中。

[0171] 图8描述了示例性制剂的稳定性数据，该制剂以300mg尼拉帕尼片剂的形式储存在25℃/60％RH中。

[0172] 图9描述了示例性制剂的稳定性数据，该制剂以300mg尼拉帕尼片剂的形式储存在40℃/75％RH中。

[0173] 发明详述

[0174] 各种药物产品以片剂的形式包装，用于口服剂量和在个体的体内释放药物活性组合物。口服药物片剂通常包含选择量的一种或多种药物活性组合物以及一种或多种惰性赋形剂材料。

[0175] 在一些实施方案中，本文公开的口服剂量药物片剂通过在片剂制造过程中减少活性药物成分的粘性/粘附性来改善片剂的可制造性。在一些实施方案中，本文公开的口服剂量药物片剂具有改善的所需性质，这些性质涉及颗粒内和颗粒外材料的流动性、抗拉强度、硬度、崩解和结合。在一些实施方案中，本文公开的口服药物片剂赋予用于压制成片剂的最终混合物以期望的性质，以改善片剂的形成。在一些实施方案中，口服药物片剂由具有所需颗粒大小的颗粒制备，该颗粒提供良好的流动性、片剂粘合性和所需的片剂崩解特性。在一些实施方案中，口服剂量药物片剂具有提供所需崩解曲线的颗粒内相与颗粒外相组分的分布。

[0176] 本文所述的片剂组合物还可用于提供改进的癌症治疗方法。例如，与其他药物剂型相比，本文所述的片剂组合物可导致PK参数的可变性降低。

[0177] 定义

[0178] 术语“AUC”是指在给药药物组合物之后时间/血浆浓度曲线下的面积。$AUC_{0-无穷大}$表示从时间0到无穷大的血浆浓度-时间曲线下的面积；AUC_{0-t}表示从时间0到时间t的血浆浓度-时间曲线下的面积。

[0179] “粘合剂”用于将组合物如片剂组合物中的组分保持在一起。在一些实施方案中，粘合剂用于形成颗粒。合适的粘合剂的实例包括但不限于二糖，例如蔗糖和乳糖；多糖及其衍生物，例如淀粉、微晶纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素；糖醇，例如木糖醇、山梨糖醇或麦芽糖醇、明胶、聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮)、聚乙二醇、聚乙烯醇和聚甲基丙烯酸酯。在一些实施方案中，粘合剂是液体粘合剂或溶液粘合剂。液体粘合剂的实例包括但不限于水、明胶、纤维素、纤维素衍生物、聚维酮、淀粉、蔗糖和聚乙二醇。在一些实施方案中，明胶、纤维素、纤维素衍生物、聚维酮、淀粉、蔗糖或聚乙二醇可以溶解。例如，它们可以溶解在水中。在一些实施方案中，所述液体粘合剂是聚维酮(PVP)。在一些实施方案中，所述粘合剂是干粘合剂。合适的干粘合剂的例子包括但不限于纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮、聚乙二醇。在一些实施方案中，干粘合剂是羟丙基纤维素(HPC)。在一些实施方案中，所述液体粘合剂是利用熔融液体作为粘合剂的熔融粘合剂。对于熔融的粘合剂，可能不需要水性或有机溶剂。因此，不需要干燥步骤，这缩短了总处理时间并降低了操作成本。此外，可以使用这种非水制粒方法来加工水敏性材料。熔融的粘合剂可包括亲水性聚乙二醇(PEG)和泊洛沙姆、以及疏水性脂肪酸、脂肪醇、蜡、氢化植物油和甘油酯。

[0180] “血浆浓度”是指本文提供的化合物在受试者血液的血浆成分中的浓度。

[0181] 术语“生物等效”是指当在设计适当的研究中，相同条件下以相同摩尔剂量给药

时，在药物等效物或药物替代物中的活性成分或活性部分在药物作用部位可获得的速率和程度没有明显差异。实际上，如果C_{max}、AUC或(任选)T_{max}的90％置信区间在80.00％至125.00％的范围内，则认为两种产品具有生物等效性。

[0182] 如本文所用，“堆密度”是指未振实的粉末样品的质量与其体积之比，包括颗粒间空隙体积的贡献。堆密度表示单位体积可填充的粉末材料的质量。例如，存在于药物组合物中的颗粒可以具有大于或等于0.5g/cm^3的堆密度。

[0183] 术语“C_{max}”是指药物组合物给药后血液中尼拉帕尼的最大浓度。

[0184] 术语“癌症”包括实体瘤和血液系统恶性肿瘤。癌症包括但不限于卵巢癌、乳腺癌、宫颈癌、子宫内膜癌、前列腺癌、睾丸癌、胰腺癌、食道癌、头颈癌、胃癌、膀胱癌、肺癌(例如腺癌、NSCLC和SCLC)、骨癌(例如骨肉瘤)、结肠癌、直肠癌、甲状腺癌、脑和中枢神经系统癌、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、神经内分泌癌、横纹肌癌、角化棘皮瘤、表皮样癌、精原细胞瘤、黑素瘤、肉瘤(例如脂肪肉瘤)、膀胱癌、肝癌(例如肝细胞癌)、肾癌(例如肾细胞癌)、髓样疾病(例如AML、CML、骨髓增生异常综合症和早幼粒细胞白血病)和淋巴样疾病(例如白血病、多发性骨髓瘤、套细胞淋巴瘤、ALL、CLL、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤)。

[0185] 药物组合物中的术语“组合物”旨在涵盖包含尼拉帕尼或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、多晶型物、立体异构体或它们的混合物以及其他惰性成分(药学上可接受的赋形剂)的药物产品。在某些实施方案中，此类药物组合物可以与“制剂”和“剂型”同义。本发明的药物组合物包括但不限于颗粒剂、片剂(单层片剂、多层片剂、小型片剂、生物粘附片剂、囊片、基质片剂、片剂内片剂、粘膜粘附片剂、调释片剂、口腔崩解片剂、脉冲释放片剂、定时释放片剂、延迟释放、控释、延长释放和持续释放片剂)、胶囊(硬、软或液体填充的软明胶胶囊)、药丸、锭剂、小药囊、粉剂、微胶囊、小片、在胶囊和微球中的片剂、基质组合物等。在一些实施方案中，药物组合物是指片剂。在一些实施方案中，药物组合物包括在加工成最终剂型之前的本文提供的组合物的散装共混物。在一些实施方案中，药物组合物包括在配方中包含尼拉帕尼的中间共混物或组合物，所述尼拉帕尼与本文提供的组合物的一种或多种赋形剂配制在一起。

[0186] “立即释放”是指在与胃液接触后基本上立即释放活性剂并在约1小时内导致基本上完全溶出的剂型，立即释放(IR)组分也可以称为即时释放。

[0187] “D_{50}”是指50％的颗粒低于定义的测量值并且50％的颗粒高于定义的测量值。D_{50}可用于描述不同的参数(体积、长度、数量、面积等)。如本文所用，D_{50}表示体积加权的中值直径，例如通过激光/光散射法或等效方法测量，其中按体积计50％的颗粒具有较小的直径，而按体积计50％的颗粒具有较大的直径。体积加权的D_{50}还涉及一定尺寸下颗粒的重量百分比。例如，D_{50}为500nm意味着50％的颗粒质量的直径小于500nm，而50％的颗粒质量的直径大于500nm。可以通过本领域技术人员众所周知的常规粒度测量技术来测量粒度。这样的技术包括，例如，沉降场流分级、光子相关光谱学、光散射(例如，使用Microtrac UPA 150、激光衍射和圆盘离心)。对于本文所述的组合物、制剂和方法的目的，有效粒径是使用激光/光散射仪器和方法(例如，Horiba LA-910或Horiba LA-950)测定的体积中值直径。类似地，“D90”是体积加权直径，其中90％的颗粒具有较小的直径(基于体积)，而10％具有较大的直径(基于体积)，而“D10”是体积加权的直径，其中10％的颗粒具有较小的直径(基于体积)，

而90％的颗粒具有较大的直径(基于体积)。有时在室温(15℃至30℃)中使用约40瓦的超声功率处理1分钟或更短时间后来表达的D50值很有用。这种低功率和短时间可以破坏非常疏松的聚集体,这通常不会对组合物在受试者体内的性能产生负面影响。

[0188] “稀释剂”增加了组合物的体积以促进压制或产生足够的体积以用于片剂制剂的均质共混物。如本文所用,稀释剂是“填充剂”的同义词。这样的化合物包括例如乳糖,如乳糖一水合物、淀粉、甘露醇、山梨糖醇、右旋糖、微晶纤维素,如Avicel®;磷酸氢钙、磷酸氢钙二水合物;磷酸三钙、磷酸钙;无水乳糖、喷雾干燥乳糖;预胶化淀粉、可压缩糖,例如Di-Pac®(Amstar);甘露醇、羟丙基甲基纤维素、乙酸硬脂酸羟丙基甲基纤维素、蔗糖基稀释剂、糖粉(confectioner's sugar);一水合硫酸氢钙、二水合硫酸钙;乳酸钙三水合物、右旋糖;水解谷物固体、直链淀粉;粉状纤维素、碳酸钙;甘氨酸、高岭土;甘露醇、氯化钠;肌醇、膨润土等。也可以使用一种或多种稀释剂的组合。在一些实施方案中,稀释剂是乳糖一水合物。在一些实施方案中,所述稀释剂是无水乳糖。在一些实施方案中,稀释剂是甘露醇。在一些实施方案中,稀释剂是磷酸氢钙。在一些实施方案中,所述稀释剂是微晶纤维素。在一些实施方案中,一种或多种稀释剂影响组合物的脆性。在一些实施方案中,一种或多种稀释剂有助于组合物的可塑性。在一些实施方案中,第一稀释剂用于调节组合物的脆性,第二稀释剂用于调节组合物的可塑性。在一些实施方案中,第一稀释剂是乳糖一水合物、无水乳糖、甘露醇或磷酸氢钙。在一些实施方案中,第二稀释剂是微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯、羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

[0189] 湿润时,“崩解剂”膨胀并溶解,从而导致固体剂型或片剂在例如消化道中破裂,从而释放出活性成分以供吸收。崩解剂可确保当片剂与水接触时,它会迅速分解成较小的碎片,从而促进溶出。在一些实施方案中,崩解剂是交聚维酮或交联羧甲基纤维素。

[0190] 如本文所用,术语“有效量”或“治疗有效量”是指所给药的足够量的尼拉帕尼,其有望在某种程度上缓解正在接受治疗的疾病或病症的一种或多种症状。例如,本文公开的尼拉帕尼的给药结果是减少和/或减轻了癌症的体征、症状或原因。例如,用于治疗用途的“有效量”是尼拉帕尼的量,包括提供本文所公开的制剂以减少或改善疾病症状而没有过度不良副作用所需的量。术语“治疗有效量”包括例如预防有效量。应当理解,在一些实施方案中,“有效量”或“治疗有效量”因受试者的不同而不同,这是由于所给药化合物的代谢、年龄、体重、受试者的一般状况,接受治疗的病症,所治疗疾病的严重程度以及处方医生的判断的不同。

[0191] 术语“增强”是指尼拉帕尼的预期效果的效力或持续时间的增加或延长,或在治疗剂给药后所导致的任何不良症状的减轻。因此,关于增强本文公开的尼拉帕尼的作用,术语“增强”是指在效力或持续时间上增加或延长与本文公开的尼拉帕尼组合使用的其他治疗剂的作用的能力。如本文所用,“增强有效量”是指足以在所需系统中增强另一种治疗剂或尼拉帕尼的作用的尼拉帕尼或其他治疗剂的量。当用于患者中时,用于此的有效量取决于疾病、障碍或病症的严重程度和病程、既往治疗、患者的健康状况和对药物的反应以及治疗医师的判断。

[0192] 术语“赋形剂”是指药理学惰性的组分,例如稀释剂、润滑剂、表面活性剂、载体等。用于制备药物组合物的赋形剂通常是安全的,无毒的并且对于人类药物用途是可接受的。对赋形剂的提及包括一种或多种这样的赋形剂。共处理的赋形剂也涵盖在本发明的范围

内。

[0193] “填充剂”包括以下化合物，例如乳糖、乳糖一水合物、碳酸钙、磷酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙、微晶纤维素、纤维素粉、右旋糖、葡萄糖结合剂(dextrate)、右旋糖酐、淀粉、预胶化淀粉、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露醇、山梨醇、氯化钠、聚乙二醇等。

[0194] “脆碎度”是指易碎的条件，即固体物质被变成较小块的能力。与某些固体剂型有关的脆碎度可根据以下方法进行评估：1)欧洲药典(Ph.Eur.)：补充6.6(2009年6月发布，2010年1月官方发布)，未包衣片剂的脆碎度(参考01/2010:20907)；2)日本药典(JP)：The JP General Information 26.JP第十五版中出现的片剂脆碎度测试(2006年3月31日，厚生劳动省部长公告第285号)，由勘误表官方更新，由MHLW于http://www.std.pmda.go.jp/jpPUB/Data/ENG/jpdata/H201105_jp15_errata.pdf在2008年11月5日发布；或3)5.2.3美国药典(USP)：<1216>片剂脆碎度，于2009年5月1日在USP 32中官方发布。每个前述参考文献通过引用并入本文。如果适用，脆碎度还可以通过以上引用的这些参考文件的更新版本来确定。

[0195] 如本文所用，“制粒”是指通过团聚将干粉组合物的微粒结合以提供较大的颗粒(称为granule)的过程，其可用于生产药物剂型，例如片剂。制粒通常分为两种：湿法制粒，该过程中需要液体；干法制粒，不需要任何液体。湿法制粒使用制粒液体(粘合剂/溶剂)以通过粘附形成湿团块来促进团聚，而干法制粒使用机械压缩(例如重压)或压实(例如碾压)以促进团聚。在碾压中，通过使共混物在碾压机辊之间通过来产生薄片。辊压力和间隙距离(两个辊之间的距离)是影响薄片厚度的关键参数。薄片的厚度对于调整制粒的最终粒度很重要，因为它将影响薄片的研磨效率。在整个过程中，可以使用游标卡尺测量薄片厚度。一种测量厚度的方法是从压实过程中获得至少为1英寸(2.54厘米)的薄片矩形样品。使用卡尺或其他设备测量尺寸(长度、宽度和厚度)，以精确测量到十分之一或百分之一英寸。可以测量的另一个参数是薄片密度，该密度通过将薄片样品的质量除以近似体积(长度x宽度x厚度)计算得出。

[0196] “颗粒内相”是指片剂的颗粒内相，其包含制备用于压片的颗粒，并在颗粒形成之前包含组合物中的组分或赋形剂。“颗粒外相”是指片剂的颗粒外相，并且包含在颗粒形成之后并且在压制以提供片剂之前添加到组合物中的赋形剂或组分。

[0197] “润滑剂”和“助流剂”是防止/减少或抑制材料粘附或摩擦的化合物。不受理论的限制，助流剂防止、减少或抑制混合物中粉末的粘附。例如，它们可以防止，减少或抑制颗粒间摩擦，或者可以防止、减少或抑制粉末的静电荷。润滑剂可以防止、减少或抑制粉末粘附到其接触的表面。尽管助流剂和润滑剂可以是提供所需功能的任何化合物，示例性的润滑剂和助流剂包括例如硬脂酸，硬脂酸镁，氢氧化钙，滑石，硬脂酰富马酸钠，烃如矿物油或氢化植物油如氢化大豆油(Sterotex®)，高级脂肪酸及其碱金属和碱土金属盐(例如铝、钙、镁、锌)，硬脂酸，硬脂酸钠，甘油，滑石，蜡，Stearowet®，硼酸，苯甲酸钠，乙酸钠，氯化钠，亮氨酸，聚乙二醇(例如PEG-4000)或甲氧基聚乙二醇(例如Carbowax™)，油酸钠，苯甲酸钠，山嵛酸甘油酯，聚乙二醇，月桂基硫酸镁或月桂基硫酸钠，胶体二氧化硅(例如Syloid™)，Cab-O-Sil®，淀粉例如玉米淀粉、硅油、表面活性剂等。在一些实施方案中，助流剂是二氧化硅。在一些实施方案中，助流剂是中等介孔二氧化硅赋形剂。

[0198] 如本文可互换使用的，术语“患者”或“受试者”是指根据本发明向其给药本文提供的一种或多种化合物的任何生物，用于例如实验、诊断、预防和/或治疗目的。典型的受试者包括动物。术语“动物”是指动物界的任何成员。在一些实施方案中，“动物”是指处于任何发育阶段的人类。在一些实施方案中，“动物”是指处于任何发育阶段的非人类动物。在某些实施方案中，非人类动物是哺乳动物(例如，啮齿动物、小鼠、大鼠、兔子、猴子、狗、猫、绵羊、牛、灵长类和/或猪)。在一些实施方案中，动物包括但不限于哺乳动物、鸟类、爬行动物、两栖动物、鱼、昆虫和/或蠕虫。在一些实施方案中，动物可以是转基因动物，基因工程动物和/或克隆。在实施方案中，动物是哺乳动物，例如小鼠、大鼠、兔子、非人灵长类动物和人类；昆虫；蠕虫等等。在实施方案中，受试者是人。在一些实施方案中，受试者可能正患有疾病、障碍和/或病症和/或易患疾病、障碍和/或病症(例如，癌症)。如本文所使用的，“患者群体”或“受试者群体”是指多个患者或受试者。

[0199] “药效学”是指确定相对于药物浓度观察到的生物学反应的因素。

[0200] “药代动力学”是指确定达到和维持适当浓度的药物的因素。

[0201] “湿活化干法制粒”(MADG)或“湿法制粒”是指使用液体(例如水)活化粘合剂并引发团聚的制粒过程。该过程涉及粉末颗粒的湿团聚，其通过加入一定量的液体例如水和水分吸附或分配而得以促进。水分的吸附或分配包括在团聚后添加吸湿材料或吸附剂或吸收剂，以促进过量水分的吸收。合适的吸湿材料或吸附剂或吸收剂的实例包括但不限于微晶纤维素或二氧化硅。在一些实施方案中，吸附剂或吸收剂是大的介孔二氧化硅赋形剂、膨润土、滑石、微晶纤维素、木炭、热解法二氧化硅、碳酸镁或类似的赋形剂。

[0202] “即用型”是指可以在给药前无需通过例如稀释，重构，灭菌等方式进一步改变，修饰或优化组合物或产品的药物组合物或医疗产品。

[0203] “薄片”和“薄片厚度”是指关于利用辊压或碾压的干法制粒的类型。在辊压或碾压的一些实施方式中，粉末通过重力或借助于螺杆输送通过两个反向旋转的辊，通过由辊施加的压实压力使颗粒重新排列，从而引起所得材料的致密化。所得到的辊压或碾压的材料被称为“薄片”，其中，进料系统提供均匀且连续的材料流，以形成期望的“薄片厚度”的“薄片”。厚度可以通过本领域中使用的任何典型方法来测量。

[0204] 关于粒度分布的“稳定”或“稳定性”是指粒度分布，例如，在定义了初始时间之后(例如，在研磨或固化时间(1至3周)之后)，D_{50}或D_{90}基本上没有变化(大于50％)。例如，在固体口服剂型中，本文所述的稳定的尼拉帕尼微粒在室温(15℃至25℃)储存3、6、9、12、24或36个月后，不会显示出大于50％的有效粒径增加。关于尼拉帕尼降解的“稳定”或“稳定性”是指在定义初始时间后，杂质或降解产物的数量基本不发生变化(大于50％)。在一些实施方案中，本文所述的制剂在室温(15℃至25℃)与初始时间指定时的杂质含量相比，以约大于0.1％的独立水平(基于重量)储存高达3、6、9、12、24或36个月不会产生尼拉帕尼降解杂质。

[0205] 关于组合物的“储存”，包括固体剂型的情况，是指在用于药物用途的任何容器系统或类型中的储存是容纳或打算容纳药物并且与之直接接触或可以与其直接接触的物品。在某些储存条件下，容器应为剂型提供足够的保护，使其免受在其保质期内可能导致该剂型质量下降的因素(例如温度，光照)的影响。可以在泡罩(例如，由两层组成的多剂量容器，其中一层的形状可容纳独立剂量)，瓶子(例如，具有或多或少明显的颈部且通常为平底的

容器)中进行存储,单剂量容器(例如用于盛装单剂量固体,半固体或液体制剂的容器),条(例如多剂量容器,由两层组成,通常设有穿孔,适合于盛装单剂量的固体或半固体-固体制剂,袋子(例如由柔性材料制成的表面(无论表面是否为平底)组成的容器,其底部和侧面均通过密封封闭;顶部可以通过融合材料而封闭,具体取决于预期用途)或开放式碟子。

[0206] 术语"受试者"用于表示动物,优选哺乳动物,包括人类或非人类。术语患者和受试者可以互换使用。

[0207] 如本文所用,"片剂"是指其中药物物质或药剂的微粒例如尼拉帕尼和某些赋形剂例如本文所述的任何一种赋形剂被压制,压实或挤出在一起的剂型。片剂可以制成各种形状,包括圆形或拉长的形状,例如扁平的卵圆形或圆柱形。在一些实施方案中,通过使用合适的冲头或模具直接压制来制备片剂。在一些实施方案中,使用适合于压缩单元的合适的模具通过注射或压缩模塑制备片剂。在一些实施方案中,片剂由制粒制备,例如但不限于流化床或高剪切制粒或辊压,然后压制。在一些实施方案中,片剂通过将糊剂挤出到模具中或挤出成为要切成一定长度的挤出物中来制备。在一些实施方案中,片剂是固体片剂。

[0208] "治疗有效量"或"有效量"是达到药理作用的药剂的量。术语"治疗有效量"包括例如预防有效量。尼拉帕尼的"有效量"是获得所需药理作用或治疗性改善而没有不适当的不良副作用所需的量。尼拉帕尼的有效量将由本领域技术人员根据具体患者和疾病来选择。应当理解,由于受试者的尼拉帕尼代谢、年龄、体重、一般状况、所治疗的病症、所治疗的病症的严重程度以及开药医生的判断不同,"有效量"或"治疗有效量"可以因受试者而异。如本文所用,通过给药特定化合物或药物组合物来改善或减轻特定疾病,障碍或病症的症状是指严重性的任何降低,发作的延迟,进展的减慢或持续时间的缩短,无论是永久性的还是暂时的,持久的或短暂的(归因于或与化合物或组合物的给药有关)。

[0209] 术语"t_{max}"是指药物组合物给药后达到C_{max}的时间,以小时为单位。

[0210] 本文所用的术语"治疗"包括缓解,减轻或改善疾病或病症(例如癌症),症状,预防其他症状,改善或预防症状的潜在代谢原因,抑制疾病或病症,例如,阻止疾病或病症的发展,缓解疾病或病症,导致疾病或病症消退,缓解由疾病或病症引起的状况或停止疾病或状况的症状,无论是预防性的和/或治疗性的。

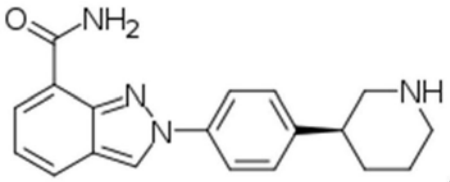
[0211] 根据以下详细描述,本文描述的方法和组合物的其他目的、特征和优点将变得显而易见。然而,应当理解,尽管示出了具体实施方案,但是详细描述和具体示例仅通过说明的方式给出。

[0212] 尼拉帕尼制剂

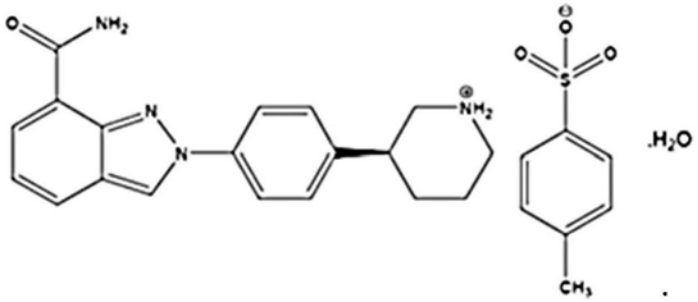
[0213] 本发明认识到需要提供具有所需崩解特性、药代动力学特征、流动性质和/或良好的储存稳定性的尼拉帕尼的改进剂型。另外,这种改进的剂型可用于治疗方法(例如,治疗癌症的方法)。

[0214] 本发明涉及固体、口服可给药的药物组合物的制备,该组合物包含聚(腺苷二磷酸[ADP]-核糖)聚合酶(PARP)-1和-2抑制剂,及其预防和/或治疗疾病的用途。本发明涉及尼拉帕尼及其药学上可接受的盐(例如,尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物)的固体剂型,其具有所需的药代动力学特征,且显示有利的储存稳定性和崩解性质。

[0215] 尼拉帕尼具有以下结构:

[0216] 

[0217] 尼拉帕尼为口服可用的、选择性聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)1和2抑制剂。尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物的化学名为2-{4-[(3S)-哌啶-3-基]苯基}-2H-吲唑-7-甲酰胺4-甲基苯磺酸盐水合物(1:1:1)且其具有以下化学结构：

[0218] 

[0219] 尼拉帕尼的经验分子式为$C_{26}H_{30}N_4O_5S$且其分子量为510.61g/mol。尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物药物为白色至灰白色、非-吸湿的结晶固体。尼拉帕尼溶解度在低于9.95的pKa是pH非依赖性的，在生理pH范围内的水中游离碱溶解度为0.7mg/mL至1.1mg/mL。

[0220] 尼拉帕尼为选择性聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)1和2抑制剂，其选择性在体外和在小鼠异种移植模型中杀死肿瘤细胞。PARP抑制会导致无法修复的双链断裂(DSB)，易错DNA修复途径的使用，所得的基因组不稳定以及最终细胞死亡。另外，由于抑制自PAR化(autoparlyation)的结果而被困在遗传损伤处的PARP可能导致细胞毒性。

[0221] 尼拉帕尼(商品名ZEJULA™)适用于在对基于铂的化疗完全或部分响应后维持或治疗成人患者的复发性上皮卵巢癌、输卵管癌，或原发性腹膜癌。每个ZEJULA™胶囊含有100mg的尼拉帕尼(以甲苯磺酸盐一水合物形式)。硬胶囊具有白色主体，且以黑墨印有“100mg”，而紫色的盖子上则用白墨印有“尼拉帕尼”。ZEJULA™作单一治疗的推荐剂量是每天一次口服3粒100mg胶囊，相当于每日总剂量300mg。

[0222] 本文提供了包含尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的口服组合物。在一些实施方案中，口服组合物包含约20重量％至约80重量％的尼拉帕尼，用于治疗诸如癌症的障碍或病症；以及药学上可接受的载体，其中尼拉帕尼分布在整个药学上可接受的载体中。在一些实施方案中，口服组合物包含约20重量％至约60重量％的尼拉帕尼，用于治疗诸如癌症的障碍或病症；以及药学上可接受的载体，其中尼拉帕尼基本上均匀地分布在整个药学上可接受的载体中。在一些实施方案中，口服组合物包含约35重量％至约55重量％的尼拉帕尼，用于治疗诸如癌症的障碍或病症；以及药学上可接受的载体，其中尼拉帕尼基本上均匀地分布在整个药学上可接受的载体中。

[0223] 在实施方案中，口服组合物是片剂。

[0224] 在一些实施方案中，所述疾病或病症是癌症，例如卵巢癌。

[0225] 在一些实施方案中，尼拉帕尼是其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，药学上可接受的盐是尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物。

[0226] 在一些实施方案中，药物组合物包含约10mg至约2000mg的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一

水合物。在一些实施方案中，药物组合物包含约10mg至约1000mg的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物。在一些实施方案中，药物组合物包含约10mg至约525mg的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物。在一些实施方案中，药物组合物包含约425mg至约525mg的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物。在一些实施方案中，药物组合物包含约50mg至约300mg的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物。在一些实施方案中，药物组合物包含约50mg至约525mg的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物。例如，药物组合物可以包含约100mg至约200mg的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物。例如，药物组合物可以包含约125mg至约175mg的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物。

[0227] 该制剂可以包含一种或多种组分，包括尼拉帕尼。可以将各组分混合以制成颗粒，然后将其压制成片剂。

[0228] 尼拉帕尼可以作为药学上可接受的盐存在于制剂中。例如，尼拉帕尼可以是尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物。

[0229] 示例性制剂包括本文所述的那些。

[0230] 在一个实施方案中，示例性尼拉帕尼制剂包含用于颗粒内相的478.0mg的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物、203.5mg的乳糖一水合物、203.5mg的微晶纤维素、40.0mg的交聚维酮和20.0mg的聚维酮；用于颗粒外相的40.0mg交聚维酮、5.0mg二氧化硅和10.0mg硬脂酸镁。在一个实施方案中，示例性尼拉帕尼制剂包含：用于颗粒内相的47.8％的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物、20.4％的乳糖一水合物、20.4％的微晶纤维素、4.0％的交聚维酮和2.0％聚维酮(基于重量)；用于颗粒外相的4.0％的交聚维酮、0.5％的二氧化硅和1.0％的硬脂酸镁(基于重量)。

[0231] 在一个实施方案中，示例性尼拉帕尼制剂包含用于颗粒内相的478.0mg的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物、193.5mg的乳糖一水合物、193.5mg的微晶纤维素、40.0mg的交联羧甲基纤维素和40.0mg的羟丙基纤维素；和用于颗粒外相的40.0mg交联羧甲基纤维素钠、5.0mg二氧化硅和10.0mg硬脂酸镁。在一个实施方案中，示例性尼拉帕尼制剂包含：用于颗粒内相的47.8％的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物、19.4％的乳糖一水合物、19.4％的微晶纤维素、4.0％的交联羧甲纤维素和4.0％羟丙基纤维素(基于重量)；用于颗粒外相的4.0％的交联羧甲基纤维素钠、0.5％的二氧化硅和1.0％的硬脂酸镁(基于重量)。

[0232] 在一个实施方案中，示例性尼拉帕尼制剂包含：用于颗粒内相的478.0mg的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物、178.5mg的乳糖一水合物、178.5mg的微晶纤维素、40.0mg的交聚维酮、40.0mg的聚维酮和25.0mg的二氧化硅；用于颗粒外相的40.0mg交聚维酮、10.0mg二氧化硅和10.0mg硬脂酸镁。在一个实施方案中，示例性尼拉帕尼制剂包含：用于颗粒外相的47.8％的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物，17.9％的乳糖一水合物，17.9％的微晶纤维素，4.0％的交聚维酮，4.0％聚维酮。2.5％的二氧化硅(基于重量)；用于颗粒外相的4.0％的交聚维酮、1.0％的二氧化硅和1.0％的硬脂酸镁(基于重量)。

[0233] 在一个实施方案中，示例性尼拉帕尼制剂包括：用于颗粒内相的478.0mg的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物、201.0mg的微晶纤维素、201.0mg的磷酸氢钙、40.0mg的交聚维酮、20.0mg的聚维酮和5.0mg的硬脂酸镁；用于颗粒外相的40.0mg交聚维酮、5.0mg二氧化硅和10.0mg硬脂酸镁。在一个实施方案中，示例性尼拉帕尼制剂包含：用于颗粒内相的47.8％的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物、20.1％的微晶纤维素、20.1％的磷酸氢钙、4.0％的交聚维酮、2.0％的聚维酮和0.5％的硬脂酸镁(基于重量)；用于颗粒外相的4.0％的交聚维酮、

0.5%的二氧化硅和1.0%的硬脂酸镁(基于重量)。

[0234] 在一个实施方案中,示例性尼拉帕尼制剂包含:用于颗粒内相的478.0mg的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物、201.0mg的微晶纤维素、201.0mg的甘露醇、40.0mg的交联羧甲基纤维素钠、20.0mg的羟丙基纤维素和5.0mg的硬脂酸镁;用于颗粒外相的40.0mg交联羧甲基纤维素钠、5.0mg二氧化硅和10.0mg硬脂酸镁。在一个实施方案中,示例性尼拉帕尼制剂包含:用于颗粒内相的47.8%的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物、20.1%的微晶纤维素、20.1%的甘露醇、4.0%的交联羧甲基纤维素钠、2.0%的羟丙基纤维素和0.5%的硬脂酸镁(基于重量);用于颗粒外相的4.0%的交联羧甲基纤维素钠、0.5%的二氧化硅和1.0%的硬脂酸镁(基于重量)。

[0235] 在一个实施方案中,示例性尼拉帕尼制剂包括:用于颗粒内相的478.0mg的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物、201.0mg的微晶纤维素、201.0mg的甘露醇、40.0mg的交聚维酮、20.0mg的聚维酮和5.0mg的硬脂酸镁;用于颗粒外相的40.0mg交聚维酮、5.0mg二氧化硅和10.0mg硬脂酸镁。在一个实施方案中,示例性尼拉帕尼制剂包含:用于颗粒内相的47.8%的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物、20.1%的微晶纤维素、20.1%的甘露醇、4.0%的交聚维酮、2.0%的聚维酮、和0.5%的硬脂酸镁(基于重量);用于颗粒外相的为4.0%的交聚维酮、0.5%的二氧化硅和1.0%的硬脂酸镁(基于重量)。

[0236] 尼拉帕尼片剂组合物

[0237] 本文描述了示例性片剂组合物,包括示例性赋形剂。

[0238] 在实施方案中,本发明的特征在于片剂组合物,其包含当给药于有需要的受试者时抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的有效量的尼拉帕尼,其中该片剂包含颗粒内相和颗粒外相,其中:(a)颗粒内相的至少一种组分是稀释剂、粘合剂、崩解剂、助流剂或润滑剂;和/或(b)颗粒外相的至少一种组分是崩解剂、助流剂或润滑剂。

[0239] 在另一方面,提供了一种片剂组合物,其包含当给药于有需要的受试者时抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的有效量的尼拉帕尼,其中所述片剂包含颗粒内相和颗粒外相。

[0240] 在实施方案中,片剂组合物包含约50mg至约350mg的尼拉帕尼(基于尼拉帕尼游离碱)。在实施方案中,片剂组合物包含约100mg至约550mg的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物。在实施方案中,片剂组合物包含尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物,其量为片剂组合物重量的约40-50%。

[0241] 在实施方案中,颗粒内相包含的稀释剂(例如,第一稀释剂)的量为片剂组合物重量的约7.5-15%、约8-14%或约9-11%。在实施方案中,颗粒内相包含第二稀释剂,其量为片剂组合物重量的约25-40%、约30-40%或约30-35%。在实施方案中,颗粒内相包含粘合剂,其量为片剂组合物重量的约1-3%。在实施方案中,颗粒内相包含崩解剂,其量为片剂组合物重量的约0.1-2%或约0.5%-1.5%。在实施方案中,颗粒内相包含助流剂、吸附剂或吸收剂,其量为片剂组合物重量的约1-5%或约2-4%。在实施方案中,颗粒内相包含润滑剂,其量为片剂组合物重量的约0.1-2%。在实施方案中,颗粒外相包含崩解剂,其量为片剂组合物重量的约0.1-2%。在实施方案中,颗粒外相包含助流剂或吸附剂或吸收剂,其量为片剂组合物重量的约0.1-2%。在实施方案中,颗粒外相包含润滑剂,其量为片剂组合物重量的约0.1-2%。

[0242] 在一方面，本文公开的是片剂组合物，其包含：a)当向有此需要的受试者给药时抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的有效量的尼拉帕尼；b)第一稀释剂，其选自乳糖一水合物、无水乳糖、甘露醇和磷酸氢钙；c)硬脂酸镁；d)第二稀释剂，其选自微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯和羟丙基甲基纤维素(HPMC)；和e)粘合剂，其选自聚维酮(PVP)、羟丙基纤维素(HPC)和羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

[0243] 在另一方面，本文公开的是片剂组合物，基于重量百分比其包含以下组分：

[0244] (a)在颗粒内部分：

[0245] (i)约40-50％的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物；

[0246] (ii)约8-14％的第一稀释剂；

[0247] (iii)约30-40％的第二稀释剂；

[0248] (iv)约1-3％的粘合剂；

[0249] (v)约0.1-2％的崩解剂；

[0250] (vi)约2-4％的助流剂或吸附剂或吸收剂；和

[0251] (vii)约0.1-2％的润滑剂；

[0252] (b)在颗粒外部分：

[0253] (i)约0.1-2％的崩解剂；

[0254] (ii)约0.1-2％的助流剂或吸附剂或吸附剂；和

[0255] (iii)约0.1-2％的润滑剂。

[0256] 在另一方面，本文公开的是片剂组合物，基于重量百分比其包含以下组分：

[0257] (a)在颗粒内部分：

[0258] (i)约40-50％的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物；

[0259] (ii)约9-11％的第一稀释剂；

[0260] (iii)约30-40％的第二稀释剂；

[0261] (iv)约1-3％的粘合剂；

[0262] (v)约0.1-2％的崩解剂；

[0263] (vi)约2-4％的助流剂或吸附剂或吸附剂；和

[0264] (vii)约0.1-2％的润滑剂；

[0265] (b)在颗粒外部分：

[0266] (i)约0.1-2％的崩解剂；

[0267] (ii)约0.1-2％的助流剂或吸附剂或吸附剂；和

[0268] (iii)约0.1-2％的润滑剂。

[0269] 在另一方面，本文公开的是片剂组合物，基于重量百分比其包含以下组分：

[0270] (a)在颗粒内部分：

[0271] (i)约40-50％的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物；

[0272] (ii)约9-40％的稀释剂；

[0273] (iii)约1-3％的粘合剂；

[0274] (iv)约0.1-2％的崩解剂；

[0275] (v)约2-4％的助流剂或吸附剂或吸附剂；和

[0276] (vi)约0.1-2％的润滑剂；

[0277] (b)在颗粒外部分：

[0278] (i)约0.1-2％的崩解剂

[0279] (ii)约0.1-2％的助流剂或吸附剂或吸附剂;和

[0280] (iii)约0.1-2％的润滑剂。

[0281] 在一些实施方案中,润滑剂是硬脂酸镁。

[0282] 在一些实施方案中,稀释剂是乳糖、甘露醇、磷酸氢钙、微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯或羟丙基甲基纤维素(HPMC)。在一些实施方案中,乳糖是无水的,一水合的,结晶的或喷雾干燥的。在一些实施方案中,甘露醇是喷雾干燥的或结晶的。

[0283] 在一些实施方案中,第一稀释剂是乳糖一水合物。在一些实施方案中,乳糖一水合物是工程化的(例如,喷雾干燥的乳糖一水合物)。在一些实施方案中,乳糖一水合物是非工程化的(例如粉末状乳糖一水合物)。在一些实施方案中,乳糖一水合物是结晶的。在一些实施方案中,第一稀释剂是甘露醇。在一些实施方案中,甘露醇是喷雾干燥的或结晶的。在一些实施方案中,第一稀释剂是磷酸氢钙。

[0284] 在一些实施方案中,第二稀释剂是微晶纤维素。在一些实施方案中,第二稀释剂是淀粉、聚氧乙烯或羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

[0285] 在实施方案中,第一稀释剂是乳糖,第二稀释剂是微晶纤维素。在实施方案中,第一稀释剂是乳糖,第二稀释剂是淀粉。在实施方案中,第一稀释剂是乳糖,第二稀释剂是聚氧乙烯。在实施方案中,第一稀释剂是乳糖,第二稀释剂是HPMC。在实施方案中,第一稀释剂是乳糖,第二稀释剂是甘露醇。在实施方案中,第一稀释剂是乳糖,第二稀释剂是磷酸氢钙。

[0286] 在实施方案中,第一稀释剂是乳糖一水合物,第二稀释剂是微晶纤维素。在实施方案中,第一稀释剂是乳糖一水合物,第二稀释剂是淀粉。在实施方案中,第一稀释剂是乳糖一水合物,第二稀释剂是聚氧乙烯。在实施方案中,第一稀释剂是乳糖一水合物,第二稀释剂是HPMC。在实施方案中,第一稀释剂是乳糖一水合物,第二稀释剂是甘露醇。在实施方案中,第一稀释剂是乳糖一水合物,第二稀释剂是磷酸氢钙。

[0287] 在实施方案中,第一稀释剂是甘露醇,第二稀释剂是乳糖(例如,乳糖一水合物)。在实施方案中,第一稀释剂是甘露醇,第二稀释剂是微晶纤维素。在实施方案中,第一稀释剂是甘露醇,第二稀释剂是淀粉。在实施方案中,第一稀释剂是甘露醇,第二稀释剂是聚氧乙烯。在实施方案中,第一稀释剂是甘露醇,第二稀释剂是HPMC。在实施方案中,第一稀释剂是甘露醇,第二稀释剂是磷酸氢钙。

[0288] 在实施方案中,第一稀释剂是磷酸氢钙,第二稀释剂是甘露醇。在实施方案中,第一稀释剂是磷酸氢钙,第二稀释剂是乳糖(例如乳糖一水合物)。在实施方案中,第一稀释剂是磷酸氢钙,第二稀释剂是微晶纤维素。在实施方案中,第一稀释剂是磷酸氢钙,而第二稀释剂是淀粉。在实施方案中,第一稀释剂是磷酸氢钙,第二稀释剂是聚氧乙烯。在实施方案中,第一稀释剂是磷酸氢钙,第二稀释剂是HPMC。

[0289] 在实施方案中,第一稀释剂是微晶纤维素,第二稀释剂是乳糖(例如乳糖一水合物)。在实施方案中,第一稀释剂是微晶纤维素,第二稀释剂是甘露醇。在实施方案中,第一稀释剂是微晶纤维素,第二稀释剂是淀粉。在实施方案中,第一稀释剂是微晶纤维素,第二稀释剂是聚氧乙烯。在实施方案中,第一稀释剂是微晶纤维素,第二稀释剂是HPMC。在实施方案中,第一稀释剂是微晶纤维素,第二稀释剂是磷酸氢钙。

[0290] 在实施方案中，第一稀释剂是淀粉，第二稀释剂是甘露醇。在实施方案中，第一稀释剂是淀粉，第二稀释剂是乳糖(例如乳糖一水合物)。在实施方案中，第一稀释剂是淀粉，第二稀释剂是微晶纤维素。在实施方案中，第一稀释剂是淀粉，第二稀释剂是聚氧乙烯。在实施方案中，第一稀释剂是淀粉，第二稀释剂是HPMC。在实施方案中，第一稀释剂是淀粉，第二稀释剂是磷酸氢钙。

[0291] 在实施方案中，第一稀释剂是聚氧乙烯，并且第二稀释剂是甘露醇。在实施方案中，第一稀释剂是聚氧乙烯，而第二稀释剂是乳糖(例如，乳糖一水合物)。在实施方案中，第一稀释剂是聚氧乙烯，第二稀释剂是微晶纤维素。在实施方案中，第一稀释剂是聚氧乙烯，第二稀释剂是淀粉。在实施方案中，第一稀释剂是聚氧乙烯，第二稀释剂是HPMC。在实施方案中，第一稀释剂是聚氧乙烯，第二稀释剂是磷酸氢钙。

[0292] 在实施方案中，第一稀释剂是HPMC，第二稀释剂是甘露醇。在实施方案中，第一稀释剂是HPMC，第二稀释剂是乳糖(例如乳糖一水合物)。在实施方案中，第一稀释剂是HPMC，第二稀释剂是微晶纤维素。在实施方案中，第一稀释剂是HPMC，第二稀释剂是聚氧乙烯。在实施方案中，第一稀释剂是淀粉，第二稀释剂是淀粉。在实施方案中，第一稀释剂是HPMC，第二稀释剂是磷酸氢钙。

[0293] 在一些实施方案中，粘合剂是聚维酮(PVP)。在一些实施方案中，粘合剂是羟丙基纤维素(HPC)。在一些实施方案中，粘合剂是羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

[0294] 在一些实施方案中，崩解剂是交聚维酮或交联羧甲基纤维素。在一些实施方案中，崩解剂是交聚维酮。在一些实施方案中，助流剂是二氧化硅。在一些实施方案中，助流剂是中等介孔二氧化硅。在一些实施方案中，中等介孔二氧化硅包含syloid FP-244。

[0295] 在一些实施方案中，组合物还包含崩解剂。在一些实施方案中，崩解剂是交聚维酮或交联羧甲基纤维素。在一些实施方案中，试试交联羧甲基纤维素是交联羧甲基纤维素钠。在一些实施方案中，该组合物还包含大的介孔二氧化硅赋形剂作为吸附剂。在一些实施方案中，大的介孔二氧化硅赋形剂吸收水。在一些实施方案中，该组合物还包含中等介孔二氧化硅赋形剂作为助流剂。在一些实施方案中，中等介孔二氧化硅包含syloid FP-244。在一些实施方案中，组合物还包含另外的赋形剂作为吸附剂，例如膨润土、滑石、微晶纤维素、木炭、热解法二氧化硅、碳酸镁或类似的赋形剂。

[0296] 在一些实施方案中，该组合物还包含二氧化硅。在一些实施方案中，二氧化硅的量为约0.1％至约10％(基于重量)。在一些实施方案中，二氧化硅的量为约0.1％至约5％(基于重量)。在一些实施方案中，二氧化硅的量为约0.1％、约0.2％、约0.3％、约0.4％、约0.5％、约0.6％、约0.7％、约0.8％、约0.9％、约1％、约1.5％、约2％、约2.5％、约3％、约3.5％、约4％、约4.5％或约5％(基于重量)。

[0297] 在实施方案中，组合物包含的粘合剂为聚维酮(PVP)。在实施方案中，组合物还包含崩解剂。在实施方案中，所述崩解剂是交聚维酮。在实施方案中，崩解剂是交联羧甲基纤维素(例如交联羧甲基纤维素钠)。在实施方案中，组合物还包含二氧化硅。在实施方案中，组合物不包含硬脂酸镁。在实施方案中，组合物还包含硬脂酸镁。

[0298] 在实施方案中，组合物包含的粘合剂为羟丙基纤维素(HPC)。在实施方案中，组合物还包含崩解剂。在实施方案中，崩解剂是交聚维酮。在实施方案中，崩解剂是交联羧甲基纤维素(例如交联羧甲基纤维素钠)。在实施方案中，组合物还包含二氧化硅。在实施方案

中，组合物不包含硬脂酸镁。在实施方案中，组合物还包含硬脂酸镁。

[0299] 在实施方案中，组合物包含的粘合剂为羟丙基甲基纤维素(HPMC)。在实施方案中，组合物还包含崩解剂。在实施方案中，崩解剂是交聚维酮。在实施方案中，崩解剂是交联羧甲基纤维素(例如交联羧甲基纤维素钠)。在实施方案中，组合物还包含二氧化硅。在实施方案中，组合物不包含硬脂酸镁。在实施方案中，组合物还包含硬脂酸镁。

[0300] 在一些实施方案中，组合物进一步包含颗粒内相。在一些实施方案中，颗粒内相包含二氧化硅。在一些实施方案中，颗粒内相中的二氧化硅的量为约0.1％至约10％(基于重量)。在一些实施方案中，颗粒内相中的二氧化硅的量为约0.1％至约5％(基于重量)。在一些实施方案中，颗粒内相中的二氧化硅的量为约0.1％、约0.2％、约0.3％、约0.4％、约0.5％、约0.6％、约0.7％、约0.8％、约0.9％、约1％、约1.5％、约2％、约2.5％、约3％、约3.5％、约4％、约4.5％或约5％(基于重量)。

[0301] 在一些实施方案中，其中颗粒内相不包含硬脂酸镁。在一些实施方案中，颗粒内相包含尼拉帕尼、乳糖一水合物、微晶纤维素、交聚维酮和聚维酮。在一些实施方案中，颗粒内相包含尼拉帕尼、乳糖一水合物、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素和羟丙基纤维素(HPC)。在一些实施方案中，颗粒内相包含尼拉帕尼、乳糖一水合物、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素(HMPC)。在一些实施方案中，颗粒内相包含尼拉帕尼、乳糖一水合物、微晶纤维素、交聚维酮、聚维酮和作为吸附剂或吸收剂的大的介孔二氧化硅赋形剂或作为助流剂的中等介孔二氧化硅赋形剂。在一些实施方案中，颗粒内相包含尼拉帕尼、乳糖一水合物、微晶纤维素、交聚维酮、聚维酮和作为吸附剂或吸收剂的大的介孔二氧化硅赋形剂。在一些实施方案中，颗粒内相包含尼拉帕尼、乳糖一水合物、微晶纤维素、交聚维酮、聚维酮和作为助流剂的中等介孔二氧化硅赋形剂。

[0302] 在一些实施方案中，颗粒内相包含硬脂酸镁。在一些实施方案中，颗粒内相包含尼拉帕尼、微晶纤维素、磷酸氢钙、交聚维酮、聚维酮和硬脂酸镁。在一些实施方案中，颗粒内相包含尼拉帕尼、微晶纤维素、甘露醇、交联羧甲基纤维素、羟丙基纤维素(HPC)和硬脂酸镁。在一些实施方案中，颗粒内相包含尼拉帕尼、微晶纤维素、甘露醇、交联羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC)和硬脂酸镁。在一些实施方案中，颗粒内相包含尼拉帕尼、微晶纤维素、甘露醇、交聚维酮、聚维酮和硬脂酸镁。

[0303] 在一些实施方案中，所述组合物还包含颗粒外相。在一些实施方案中，颗粒外相包含硬脂酸镁。在一些实施方案中，颗粒外相包含交聚维酮。在一些实施方案中，颗粒外相包含交联羧甲基纤维素。

[0304] 在一些实施方案中，颗粒外相包含二氧化硅。在一些实施方案中，颗粒外相中的二氧化硅的量为约0.1％至约10％(基于重量)。在一些实施方案中，颗粒外相中的二氧化硅的量为约0.1％至约5％(基于重量)。在一些实施方案中，颗粒外相中的二氧化硅的量为约0.1％至约2.5％(基于重量)。在一些实施方案中，颗粒外相中的二氧化硅的量为约0.1％，约0.2％，约0.3％，约0.4％，约0.5％，约0.6％，约0.7％，约0.8％，约0.9％，约1％，约1.5％，约2％，约2.5％，约3％，约3.5％，约4％，约4.5％或约5％(基于重量)。

[0305] 在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约5-90重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约5-80重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约5-70重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约5-60重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约5-50重量％。在

一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约5-40重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约5-30重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约5-20重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约5-10重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约10-90重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约10-80重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约10-70重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约10-60重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约10-50重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约10-40重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约10-30重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约10-20重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约20-90重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约20-80重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约20-70重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约20-60重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约20-50重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约20-40重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约20-30重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约30-90重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约30-80重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约30-70重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约30-60重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约30-50重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约30-40重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约40-90重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约40-80重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约40-70重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约40-60重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约40-50重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼的量为约5％、约6％、约7％、约8％、约9％、约10％、约11％、约12％、约13％、约14％、约15％、约16％、约17％、约18％、约19％、约20％、约21％、约22％、约23％、约24％、约25％、约26％、约27％、约28％、约29％、约30％、约31％、约32％、约33％、约34％、约35％、约36％、约37％、约38％、约39％、约40％、约41％、约42％、约43％、约44％、约45％、约46％、约47％、约48％、约49％、约50％、约51％、约52％、约53％、约54％、约55％、约56％、约57％、约58％、约59％、约60％、约61％、约62％、约63％、约64％、约65％、约66％、约67％、约68％、约69％、约70％、约71％、约72％、约73％、约74％、约75％、约76％、约77％、约78％、约79％、约80％、约81％、约82％、约83％、约84％、约85％、约86％、约87％、约88％、约89％或约90％(基于重量)。在一些实施方案中，尼拉帕尼是尼拉帕尼的药学上可用的盐。在一些实施方案中，尼拉帕尼是尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物。

[0306] 在一些实施方案中，所述第二稀释剂(例如，微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯和羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约5-90重量％。在一些实施方案中，所述第二稀释剂(例如，微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯和羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约5-80重量％。在一些实施方案中，所述第二稀释剂(例如，微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯和羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约5-70重量％。在一些实施方案中，所述第二稀释剂(例如，微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯和羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约5-60重量％。在一些实施方案中，所述第二稀释剂(例如，微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯和羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约5-50重量％。在一些实施方案中，所述第二稀释剂(例如，微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯和羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约5-40重量％。在一些实施方案中，所述第二稀释剂(例如，微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯和羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约5-30重量％。在一些实施方案中，所述第二稀释剂(例如，微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯和羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约5-20

重量%。在一些实施方案中，所述第二稀释剂(例如，微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯和羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约5-10重量%。在一些实施方案中，所述第二稀释剂(例如，微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯和羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约10-90重量%。在一些实施方案中，所述第二稀释剂(例如，微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯和羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约10-80%。在一些实施方案中，所述第二稀释剂(例如，微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯和羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约10-70重量%。在一些实施方案中，所述第二稀释剂(例如，微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯和羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约10-60重量%。在一些实施方案中，所述第二稀释剂(例如，微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯和羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约10-50重量%。在一些实施方案中，所述第二稀释剂(例如，微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯和羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约10-40重量%。在一些实施方案中，所述第二稀释剂(例如，微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯和羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约10-30%。在一些实施方案中，所述第二稀释剂(例如，微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯和羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约10-20重量%。在一些实施方案中，所述第二稀释剂(例如，微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯和羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%、约27%、约28%、约29%、约30%、约31%、约32%、约33%、约34%、约35%、约36%、约37%、约38%、约39%、约40%、约41%、约42%、约43%、约44%、约45%、约46%、约47%、约48%、约49%、约50%、约51%、约52%、约53%、约54%、约55%、约56%、约57%、约58%、约59%、约60%、约61%、约62%、约63%、约64%、约65%、约66%、约67%、约68%、约69%、约70%、约71%、约72%、约73%、约74%、约75%、约76%、约77%、约78%、约79%、约80%、约81%、约82%、约83%、约84%、约85%、约86%、约87%、约88%、约89%或约90%(基于重量)。

[0307] 在一些实施方案中，微晶纤维素的量为约5-90重量%。在一些实施方案中，微晶纤维素的量为约5-80重量%。在一些实施方案中，微晶纤维素的量为约5-70重量%。在一些实施方案中，微晶纤维素的量为约5-60重量%。在一些实施方案中，微晶纤维素的量为约5-50重量%。在一些实施方案中，微晶纤维素的量为约5-40重量%。在一些实施方案中，微晶纤维素的量为约5-30重量%。在一些实施方案中，微晶纤维素的量为约5-20重量%。在一些实施方案中，微晶纤维素的量为约5-10重量%。在一些实施方案中，微晶纤维素的量为约10-90重量%。在一些实施方案中，微晶纤维素的量为约10-80重量%。在一些实施方案中，微晶纤维素的量为约10-70重量%。在一些实施方案中，微晶纤维素的量为约10-60重量%。在一些实施方案中，微晶纤维素的量为约10-50重量%。在一些实施方案中，微晶纤维素的量为约10-40重量%。在一些实施方案中，微晶纤维素的量为约10-30重量%。在一些实施方案中，微晶纤维素的量为约10-20重量%。在一些实施方案中，微晶纤维素的量为约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%、约27%、约28%、约29%、约30%、约31%、约32%、约33%、约34%、约35%、约36%、约37%、约38%、约39%、约40%、约41%、约42%、约43%、约44%、约45%、约46%、约47%、约48%、约49%、约50%、约51%、约52%、约53%、约54%、约55%、约56%、约57%、约58%、约59%、约60%、约61%、约62%、约63%、约64%、约65%、约66%、约67%、约68%、约69%、约70%、约71%、约

72%、约73%、约74%、约75%、约76%、约77%、约78%、约79%、约80%、约81%、约82%、约83%、约84%、约85%、约86%、约87%、约88%、约89%或约90%(基于重量)。

[0308] 在一些实施方案中,所述第一稀释剂(例如乳糖一水合物、无水乳糖、甘露醇和磷酸氢钙)的量为约5-90重量%。在一些实施方案中,所述第一稀释剂(例如乳糖一水合物、无水乳糖、甘露醇和磷酸氢钙)的量为约5-80重量%。在一些实施方案中,所述第一稀释剂(例如乳糖一水合物、无水乳糖、甘露醇和磷酸氢钙)的量为约5-70重量%。在一些实施方案中,所述第一稀释剂(例如乳糖一水合物、无水乳糖、甘露醇和磷酸氢钙)的量为约5-60重量%。在一些实施方案中,所述第一稀释剂(例如乳糖一水合物、无水乳糖、甘露醇和磷酸氢钙)的量为约5-50重量%。在一些实施方案中,所述第一稀释剂(例如乳糖一水合物、无水乳糖、甘露醇和磷酸氢钙)的量为约5-40重量%。在一些实施方案中,所述第一稀释剂(例如乳糖一水合物、无水乳糖、甘露醇和磷酸氢钙)的量为约5-30重量%。在一些实施方案中,所述第一稀释剂(例如乳糖一水合物、无水乳糖、甘露醇和磷酸氢钙)的量为约5-20重量%。在一些实施方案中,所述第一稀释剂(例如乳糖一水合物、无水乳糖、甘露醇和磷酸氢钙)的量为约5-10重量%。在一些实施方案中,所述第一稀释剂(例如乳糖一水合物、无水乳糖、甘露醇和磷酸氢钙)的量为约10-90重量%。在一些实施方案中,所述第一稀释剂(例如乳糖一水合物、无水乳糖、甘露醇和磷酸氢钙)的量为约10-80重量%。在一些实施方案中,所述第一稀释剂(例如乳糖一水合物、无水乳糖、甘露醇和磷酸氢钙)的量为约10-70重量%。在一些实施方案中,所述第一稀释剂(例如乳糖一水合物、无水乳糖、甘露醇和磷酸氢钙)的量为约10-60重量%。在一些实施方案中,所述第一稀释剂(例如乳糖一水合物、无水乳糖、甘露醇和磷酸氢钙)的量为约10-50重量%。在一些实施方案中,所述第一稀释剂(例如乳糖一水合物、无水乳糖、甘露醇和磷酸氢钙)的量为约10-40重量%。在一些实施方案中,所述第一稀释剂(例如乳糖一水合物、无水乳糖、甘露醇和磷酸氢钙)的量为约10-30重量%。在一些实施方案中,所述第一稀释剂(例如乳糖一水合物、无水乳糖、甘露醇和磷酸氢钙)的量为约10-20重量%。在一些实施方案中,所述第一稀释剂(例如乳糖一水合物、无水乳糖、甘露醇和磷酸氢钙)的量为约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%、约27%、约28%、约29%、约30%、约31%、约32%、约33%、约34%、约35%、约36%、约37%、约38%、约39%、约40%、约41%、约42%、约43%、约44%、约45%、约46%、约47%、约48%、约49%、约50%、约51%、约52%、约53%、约54%、约55%、约56%、约57%、约58%、约59%、约60%、约61%、约62%、约63%、约64%、约65%、约66%、约67%、约68%、约69%、约70%、约71%、约72%、约73%、约74%、约75%、约76%、约77%、约78%、约79%、约80%、约81%、约82%、约83%、约84%、约85%、约86%、约87%、约88%、约89%或约90%(基于重量)。

[0309] 在一些实施方案中,稀释剂(例如乳糖、甘露醇、磷酸氢钙、微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯或羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约5-90重量%。在一些实施方案中,乳糖是无水的,一水合的,结晶的或喷雾干燥的。在一些实施方案中,甘露醇是喷雾干燥的或结晶的。在一些实施方案中,稀释剂(例如乳糖、甘露醇、磷酸氢钙、微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯或羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约5-80重量%。在一些实施方案中,稀释剂(例如乳糖、甘露醇、磷酸氢钙、微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯或羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约5-70重

量%。在一些实施方案中，稀释剂(例如乳糖、甘露醇、磷酸氢钙、微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯或羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约5-60重量%。在一些实施方案中，稀释剂(例如乳糖、甘露醇、磷酸氢钙、微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯或羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约5-50重量%。在一些实施方案中，稀释剂(例如乳糖、甘露醇、磷酸氢钙、微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯或羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约5-40重量%。在一些实施方案中，稀释剂(例如乳糖、甘露醇、磷酸氢钙、微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯或羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约5-30重量%。在一些实施方案中，稀释剂(例如乳糖、甘露醇、磷酸氢钙、微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯或羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约5-20重量%。在一些实施方案中，稀释剂(例如乳糖、甘露醇、磷酸氢钙、微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯或羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约5-10重量%。在一些实施方案中，稀释剂(例如乳糖、甘露醇、磷酸氢钙、微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯或羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约10-90重量%。在一些实施方案中，稀释剂(例如乳糖、甘露醇、磷酸氢钙、微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯或羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约10-80重量%。在一些实施方案中，稀释剂(例如乳糖、甘露醇、磷酸氢钙、微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯或羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约10-70重量%。在一些实施方案中，稀释剂(例如乳糖、甘露醇、磷酸氢钙、微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯或羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约10-60重量%。在一些实施方案中，稀释剂(例如乳糖、甘露醇、磷酸氢钙、微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯或羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约10-50重量%。在一些实施方案中，稀释剂(例如乳糖、甘露醇、磷酸氢钙、微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯或羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约10-40重量%。在一些实施方案中，稀释剂(例如乳糖、甘露醇、磷酸氢钙、微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯或羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约10-30重量%。在一些实施方案中，稀释剂(例如乳糖、甘露醇、磷酸氢钙、微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯或羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约10-20重量%。在一些实施方案中，稀释剂(例如乳糖、甘露醇、磷酸氢钙、微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯或羟丙基甲基纤维素(HPMC))的量为约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%、约27%、约28%、约29%、约30%、约31%、约32%、约33%、约34%、约35%、约36%、约37%、约38%、约39%、约40%、约41%、约42%、约43%、约44%、约45%、约46%、约47%、约48%、约49%、约50%、约51%、约52%、约53%、约54%、约55%、约56%、约57%、约58%、约59%、约60%、约61%、约62%、约63%、约64%、约65%、约66%、约67%、约68%、约69%、约70%、约71%、约72%、约73%、约74%、约75%、约76%、约77%、约78%、约79%、约80%、约81%、约82%、约83%、约84%、约85%、约86%、约87%、约88%、约89%或约90%(基于重量)。

[0310] 在一些实施方案中，乳糖的量为约5-90重量%。在一些实施方案中，乳糖的量为约5-80重量%。在一些实施方案中，乳糖的量为约5-70重量%。在一些实施方案中，乳糖的量为约5-60重量%。在一些实施方案中，乳糖的量为约5-50重量%。在一些实施方案中，乳糖的量为约5-40重量%。在一些实施方案中，乳糖的量为约5-30重量%。在一些实施方案中，乳糖的量为约5-20重量%。在一些实施方案中，乳糖的量为约5-10重量%。在一些实施方案中，乳糖的量为约10-90重量%。在一些实施方案中，乳糖的量为约10-80重量%。在一些实施方案中，乳糖的量为约10-70重量%。在一些实施方案中，乳糖的量为约10-60重量%。在一些实施方案中，乳糖的量为约10-50重量%。在一些实施方案中，乳糖的量为约10-40重

量%。在一些实施方案中，乳糖的量为约10-30重量%。在一些实施方案中，乳糖的量为约10-20重量%。在一些实施方案中，乳糖的量为约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%、约27%、约28%、约29%、约30%、约31%、约32%、约33%、约34%、约35%、约36%、约37%、约38%、约39%、约40%、约41%、约42%、约43%、约44%、约45%、约46%、约47%、约48%、约49%、约50%、约51%、约52%、约53%、约54%、约55%、约56%、约57%、约58%、约59%、约60%、约61%、约62%、约63%、约64%、约65%、约66%、约67%、约68%、约69%、约70%、约71%、约72%、约73%、约74%、约75%、约76%、约77%、约78%、约79%、约80%、约81%、约82%、约83%、约84%、约85%、约86%、约87%、约88%、约89%或约90%(基于重量)。

[0311] 在一些实施方案中，乳糖一水合物的量为约5-90重量%。在一些实施方案中，乳糖一水合物的量为约5-80重量%。在一些实施方案中，乳糖一水合物的量为约5-70重量%。在一些实施方案中，乳糖一水合物的量为约5-60重量%。在一些实施方案中，乳糖一水合物的量为约5-50重量%。在一些实施方案中，乳糖一水合物的量为约5-40重量%。在一些实施方案中，乳糖一水合物的量为约5-30重量%。在一些实施方案中，乳糖一水合物的量为约5-20重量%。在一些实施方案中，乳糖一水合物的量为约5-10重量%。在一些实施方案中，乳糖一水合物的量为约10-90重量%。在一些实施方案中，乳糖一水合物的量为约10-80重量%。在一些实施方案中，乳糖一水合物的量为约10-70重量%。在一些实施方案中，乳糖一水合物的量为约10-60重量%。在一些实施方案中，乳糖一水合物的量为约10-50重量%。在一些实施方案中，乳糖一水合物的量为约10-40重量%。在一些实施方案中，乳糖一水合物的量为约10-30重量%。在一些实施方案中，乳糖一水合物的量为约10-20重量%。在一些实施方案中，乳糖一水合物的量为约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%、约27%、约28%、约29%、约30%、约31%、约32%、约33%、约34%、约35%、约36%、约37%、约38%、约39%、约40%、约41%、约42%、约43%、约44%、约45%、约46%、约47%、约48%、约49%、约50%、约51%、约52%、约53%、约54%、约55%、约56%、约57%、约58%、约59%、约60%、约61%、约62%、约63%、约64%、约65%、约66%、约67%、约68%、约69%、约70%、约71%、约72%、约73%、约74%、约75%、约76%、约77%、约78%、约79%、约80%、约81%、约82%、约83%、约84%、约85%、约86%、约87%、约88%、约89%或约90%(基于重量)。

[0312] 在一些实施方案中，粘合剂(例如聚维酮、羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素)的量为约1-40重量%。在一些实施方案中，粘合剂(例如聚维酮、羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素)的量为约1-30重量%。在一些实施方案中，粘合剂(例如聚维酮、羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素)的量为约1-20重量%。在一些实施方案中，粘合剂(例如聚维酮、羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素)的量为约1-10重量%。在一些实施方案中，粘合剂(例如聚维酮、羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素)的量为约1-5重量%。在一些实施方案中，粘合剂(例如聚维酮、羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素)的量为约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%、约27%、约

28%、约29%、约30%、约31%、约32%、约33%、约34%、约35%、约36%、约37%、约38%、约39%或约40%(基于重量)。

[0313] 在一些实施方案中,聚维酮的量为约5-90重量%。在一些实施方案中,聚维酮的量为约5-80重量%。在一些实施方案中,聚维酮的量为约5-70重量%。在一些实施方案中,聚维酮的量为约5-60重量%。在一些实施方案中,聚维酮的量为约5-50重量%。在一些实施方案中,聚维酮的量为约5-40重量%。在一些实施方案中,聚维酮的量为约5-30重量%。在一些实施方案中,聚维酮的量为约5-20重量%。在一些实施方案中,聚维酮的量为约5-10重量%。在一些实施方案中,聚维酮的量为约10-90重量%。在一些实施方案中,聚维酮的量为约10-80重量%。在一些实施方案中,聚维酮的量为约10-70重量%。在一些实施方案中,聚维酮的量为约10-60重量%。在一些实施方案中,聚维酮的量为约10-50重量%。在一些实施方案中,聚维酮的量为约10-40重量%。在一些实施方案中,聚维酮的量为约10-30重量%。在一些实施方案中,聚维酮的量为约10-20重量%。在一些实施方案中,聚维酮的量为约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%、约27%、约28%、约29%、约30%、约31%、约32%、约33%、约34%、约35%、约36%、约37%、约38%、约39%、约40%、约41%、约42%、约43%、约44%、约45%、约46%、约47%、约48%、约49%、约50%、约51%、约52%、约53%、约54%、约55%、约56%、约57%、约58%、约59%、约60%、约61%、约62%、约63%、约64%、约65%、约66%、约67%、约68%、约69%、约70%、约71%、约72%、约73%、约74%、约75%、约76%、约77%、约78%、约79%、约80%、约81%、约82%、约83%、约84%、约85%、约86%、约87%、约88%、约89%或约90%(基于重量)。

[0314] 在一些实施方案中,崩解剂(例如交聚维酮或交联羧甲基纤维素)的量为约0.1-40重量%。在一些实施方案中,崩解剂(例如交聚维酮或交联羧甲基纤维素)的量为约0.1-30重量%。在一些实施方案中,崩解剂例如交聚维酮和交联羧甲基纤维素的量为约0.1-20重量%。在一些实施方案中,崩解剂(例如交聚维酮或交联羧甲基纤维素)的量为约0.1-10重量%。在一些实施方案中,崩解剂(例如交聚维酮和交联羧甲基纤维素)的量为约0.1-5重量%。在一些实施方案中,崩解剂(例如交聚维酮或交联羧甲基纤维素)的量为约0.1%、约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约0.6%、约0.7%、约0.8%、约0.9%、约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%、约27%、约28%、约29%、约30%、约31%、约32%、约33%、约34%、约35%、约36%、约37%、约38%、约39%或约40%(基于重量)。

[0315] 在一些实施方案中,交聚维酮的量为约0.1-40重量%。在一些实施方案中,交聚维酮的量为约0.1-30重量%。在一些实施方案中,交聚维酮的量为约0.1-20重量%。在一些实施方案中,交聚维酮的量为约0.1-10重量%。在一些实施方案中,交聚维酮的量为约0.1-5重量%。在一些实施方案中,交聚维酮的量为约0.1%、约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约0.6%、约0.7%、约0.8%、约0.9%、约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%、约27%、约28%、约29%、约30%、约31%、约32%、约33%、约34%、约35%、约36%、约37%、约38%、约39%或

约40％(基于重量)。

[0316] 在一些实施方案中,交联羧甲基纤维素的量为约0.1-40重量％。在一些实施方案中,交联羧甲基纤维素的量为约0.1-30重量％。在一些实施方案中,交联羧甲基纤维素的量为约0.1-20重量％。在一些实施方案中,交联羧甲基纤维素的量为约0.1-10重量％。在一些实施方案中,交联羧甲基纤维素的量为约0.1-5重量％。在一些实施方案中,交联羧甲基纤维素的量为约0.1％、约0.2％、约0.3％、约0.4％、约0.5％、约0.6％、约0.7％、约0.8％、约0.9％、约1％、约2％、约3％、约4％、约5％、约6％、约7％、约8％、约9％、约10％、约11％、约12％、约13％、约14％、约15％、约16％、约17％、约18％、约19％、约20％、约21％、约22％、约23％、约24％、约25％、约26％、约27％、约28％、约29％、约30％、约31％、约32％、约33％、约34％、约35％、约36％、约37％、约38％、约39％或约40％(基于重量)。在一些实施方案中,交联羧甲基纤维素是交联羧甲基纤维素钠。

[0317] 在一些实施方案中,助流剂(例如二氧化硅)的量为约0.1-40重量％。在一些实施方案中,助流剂(例如二氧化硅)的量为约0.1-30重量％。在一些实施方案中,助流剂(例如二氧化硅)的量为约0.1-20重量％。在一些实施方案中,助流剂(例如二氧化硅)的量为约0.1-10重量％。在一些实施方案中,助流剂(例如二氧化硅)的量为约0.1-5重量％。在一些实施方案中,助流剂(例如二氧化硅)的量为约0.1％、约0.2％、约0.3％、约0.4％、约0.5％、约0.6％、约0.7％、约0.8％、约0.9％、约1％、约2％、约3％、约4％、约5％、约6％、约7％、约8％、约9％、约10％、约11％、约12％、约13％、约14％、约15％、约16％、约17％、约18％、约19％、约20％、约21％、约22％、约23％、约24％、约25％、约26％、约27％、约28％、约29％、约30％、约31％、约32％、约33％、约34％、约35％、约36％、约37％、约38％、约39％或约40％(基于重量)。

[0318] 在一些实施方案中,二氧化硅的量为约0.1-40重量％。在一些实施方案中,二氧化硅的量为约0.1-30重量％。在一些实施方案中,二氧化硅的量为约0.1-20重量％。在一些实施方案中,二氧化硅的量为约0.1-10重量％。在一些实施方案中,二氧化硅的量为约0.1-5重量％。在一些实施方案中,二氧化硅的量为约0.1％、约0.2％、约0.3％、约0.4％、约0.5％、约0.6％、约0.7％、约0.8％、约0.9％、约1％、约2％、约3％、约4％、约5％、约6％、约7％、约8％、约9％、约10％、约11％、约12％、约13％、约14％、约15％、约16％、约17％、约18％、约19％、约20％、约21％、约22％、约23％、约24％、约25％、约26％、约27％、约28％、约29％、约30％、约31％、约32％、约33％、约34％、约35％、约36％、约37％、约38％、约39％或约40％(基于重量)。

[0319] 在一些实施方案中,在颗粒内相或颗粒外相中的润滑剂(例如硬脂酸镁)的量为约0.1-40％。在一些实施方案中,在颗粒内相或颗粒外相中的润滑剂(例如硬脂酸镁)的量为约0.1-30％。在一些实施方案中,在颗粒内相或颗粒外相中的润滑剂(例如硬脂酸镁)的量为约0.1-20重量％。在一些实施方案中,在颗粒内相或颗粒外相中的润滑剂(例如硬脂酸镁)的量为约0.1-10重量％。在一些实施方案中,在颗粒内相或颗粒外相中的润滑剂(例如硬脂酸镁)的量为约0.1-5重量％。在一些实施方案中,在颗粒内相或颗粒外相中的润滑剂(例如硬脂酸镁)的量为约0.1-2.5重量％。在一些实施方案中,在颗粒内相或颗粒外相中的润滑剂(例如硬脂酸镁)的量为约0.1％、约0.2％、约0.3％、约0.4％、约0.5％、约0.6％、约0.7％、约0.8％、约0.9％、约1％、约1.5％、约2％、约2.5％、约3％、约3.5％、约4％、约

4.5%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%、约27%、约28%、约29%、约30%、约31%、约32%、约33%、约34%、约35%、约36%、约37%、约38%、约39%或约40%(基于重量)。

[0320] 在一些实施方案中,颗粒内相中的硬脂酸镁的量为约0.1-40重量%。在一些实施方案中,颗粒内相中的硬脂酸镁的量为约0.1-30重量%。在一些实施方案中,颗粒内相中的硬脂酸镁的量为约0.1-20重量%。在一些实施方案中,颗粒内相中的硬脂酸镁的量为约0.1-10重量%。在一些实施方案中,颗粒内相中的硬脂酸镁的量为约0.1-5重量%。在一些实施方案中,颗粒内相中的硬脂酸镁的量为约0.1-2.5重量%。在一些实施方案中,颗粒内相中的硬脂酸镁的量为约0.1%、约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约0.6%、约0.7%、约0.8%、约0.9%、约1%、约1.5%、约2%、约2.5%、约3%、约3.5%、约4%、约4.5%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%、约27%、约28%、约29%、约30%、约31%、约32%、约33%、约34%、约35%、约36%、约37%、约38%、约39%或约40%(基于重量)。

[0321] 在一些实施方案中,颗粒外相中的硬脂酸镁的量为约0.1-40重量%。在一些实施方案中,颗粒外相中的硬脂酸镁的量为约0.1-30重量%。在一些实施方案中,颗粒外相中的硬脂酸镁的量为约0.1-20重量%。在一些实施方案中,颗粒外相中的硬脂酸镁的量为约0.1-10重量%。在一些实施方案中,颗粒外相中的硬脂酸镁的量为约0.1-5重量%。在一些实施方案中,颗粒外相中的硬脂酸镁的量为约0.1-2.5重量%。在一些实施方案中,颗粒外相中的硬脂酸镁的量为约0.1%、约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约0.6%、约0.7%、约0.8%、约0.9%、约1%、约1.5%、约2%、约2.5%、约3%、约3.5%、约4%、约4.5%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%、约27%、约28%、约29%、约30%、约31%、约32%、约33%、约34%、约35%、约36%、约37%、约38%、约39%或约40%(基于重量)。

[0322] 在另一个方面,本文还提供了一种片剂组合物,其包含:a)当向有需要的受试者给药时抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的有效量的尼拉帕尼;b)二氧化硅;其中尼拉帕尼的有效量为约50mg至约350mg(基于尼拉帕尼游离碱)。

[0323] 在一些实施方案中,尼拉帕尼的有效量为约75mg至约125mg(基于尼拉帕尼游离碱)。在一些实施方案中,尼拉帕尼的有效量为约50mg、约100mg或约150mg(基于尼拉帕尼游离碱)。在一些实施方案中,尼拉帕尼的有效量为约100mg(基于尼拉帕尼游离碱)。在一些实施方案中,尼拉帕尼的有效量为约175mg至约225mg(基于尼拉帕尼游离碱)。在一些实施方案中,尼拉帕尼的有效量为约150mg、约200mg或约250mg(基于尼拉帕尼游离碱)。在一些实施方案中,尼拉帕尼的有效量为约200mg(基于尼拉帕尼游离碱)。在一些实施方案中,尼拉帕尼的有效量为约275mg至约325mg(基于尼拉帕尼游离碱)。在一些实施方案中,尼拉帕尼的有效量为约250mg,约300mg或约350mg(基于尼拉帕尼游离碱)。在一些实施方案中,尼拉帕尼的有效量为约300mg(基于尼拉帕尼游离碱)。在一些实施方案中,尼拉帕尼包含尼拉帕尼游离碱或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,尼拉帕尼的可药用盐是尼拉帕尼甲

苯磺酸盐。

[0324] 在一些实施方案中，二氧化硅提供改善的流动性质。在一些实施方案中，二氧化硅改善了抗拉强度，硬度和/或颗粒内材料的结合。在一些实施方案中，二氧化硅改善了被直接压制成片剂的包含尼拉帕尼的组合物的性能，例如降低了组合物的粘附性或粘性。

[0325] 在一些实施方案中，二氧化硅存在于颗粒内相中。在一些实施方案中，颗粒内相中的二氧化硅的量为约0.1-40重量％。在一些实施方案中，颗粒内相中的二氧化硅的量为约0.1-30重量％。在一些实施方案中，颗粒内相中的二氧化硅的量为约0.1-20重量％。在一些实施方案中，颗粒内相中的二氧化硅的量为约0.1-10重量％。在一些实施方案中，颗粒内相中的二氧化硅的量为约0.1-5重量％。在一些实施方案中，颗粒内相中的二氧化硅的量为约0.1-2.5重量％。在一些实施方案中，颗粒内相中的二氧化硅的量为约0.1％、约0.2％、约0.3％、约0.4％、约0.5％、约0.6％、约0.7％、约0.8％、约0.9％、约1％、约1.5％、约2％、约2.5％、约3％、约3.5％、约4％、约4.5％、约5％、约6％、约7％、约8％、约9％、约10％、约11％、约12％、约13％、约14％、约15％、约16％、约17％、约18％、约19％、约20％、约21％、约22％、约23％、约24％、约25％、约26％、约27％、约28％、约29％、约30％、约31％、约32％、约33％、约34％、约35％、约36％、约37％、约38％、约39％或约40％(基于重量)。

[0326] 在一些实施方案中，二氧化硅存在于颗粒外相中。在一些实施方案中，颗粒外相中的二氧化硅的量为约0.1-40重量％。在一些实施方案中，颗粒外相中的二氧化硅的量为约0.1-30重量％。在一些实施方案中，颗粒外相中的二氧化硅的量为约0.1-20重量％。在一些实施方案中，颗粒外相中的二氧化硅的量为约0.1-10重量％。在一些实施方案中，颗粒外相中的二氧化硅的量为约0.1-5重量％。在一些实施方案中，颗粒外相中的二氧化硅的量为约0.1-2.5重量％。在一些实施方案中，颗粒外相中的二氧化硅的量为约0.1％、约0.2％、约0.3％、约0.4％、约0.5％、约0.6％、约0.7％、约0.8％、约0.9％、约1％、约1.5％、约2％、约2.5％、约3％、约3.5％、约4％、约4.5％、约5％、约6％、约7％、约8％、约9％、约10％、约11％、约12％、约13％、约14％、约15％、约16％、约17％、约18％、约19％、约20％、约21％、约22％、约23％、约24％、约25％、约26％、约27％、约28％、约29％、约30％、约31％、约32％、约33％、约34％、约35％、约36％、约37％、约38％、约39％或约40％(基于重量)。

[0327] 颗粒内相/颗粒外相分布

[0328] 在一些实施方案中，颗粒内相组分和颗粒外相组分的分布提供了所需的崩解曲线。在另一方面，本文提供了一种片剂组合物，其包含：当给药于有需要的受试者时抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的有效量的尼拉帕尼；其中所述片剂还包含颗粒内相和颗粒外相；所述片剂具有以下至少一项：a)用于形成所述颗粒内相的组分的量为所述片剂组合物的约50重量％至约98重量％；b)用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物重量的约2％至约50％。

[0329] 在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物的重量的约50％至约98％。在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约55％至约98％。在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约60％至约98％。在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物的重量的为约65％至约98％。在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约70％至约98％。在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物的重量的

约75％至约98％。在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约80％至约98％。在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约85％至约98％。在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约90％至约98％。在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物的重量的约92.5％至约97.5％。在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物的重量的约95％。在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量为约50％、约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％、约91％、约92％、约93％、约94％、约95％、约96％、约97％或约98％(基于片剂组合物的重量)。

[0330] 在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物的重量的约2％至约50％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物的重量的约2％至约45％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物重量的约2％至约40％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物的重量的约2％至约35％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物的重量的约2％至约30％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物的重量的约2％至约25％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物的重量的约2％至约20％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物重量的约2％至约15％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物重量的约2％至约10％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物的重量的约2％至约5％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物的重量的约2.5％至约7.5％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物重量的约5％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物重量的约2％、约2.5％、约3％、约3.5％、约4％、约4.5％、约5％、约5.5％、约6.0％、约6.5％、约7.0％、约7.5％、约8.0％、约8.5％、约9.0％、约9.5％、约10.0％、约15％、约20％、约25％、约30％、约35％、约40％、约45％或约50％。

[0331] 药代动力学

[0332] 尼拉帕尼在体外抑制PARP-1和PARP-2酶，IC_{50}分别为3.8nM(0.82ng/mL)和2.1nM(0.67ng/mL)。尼拉帕尼抑制细胞内PARP活性，IC_{50}为4nM(1.28mg/mL)，IC_{90}为50nM(16ng/mL)。在肿瘤模型中单剂量50mg/kg尼拉帕尼可导致>90％的PARP抑制，并且每天给药，可使肿瘤消退。在50mg/kg的剂量下，在6小时内达到约4567ng/mL的肿瘤浓度，超过了PARP IC_{90}并导致肿瘤消退。在同一模型中，尼拉帕尼剂量为75mg/kg不会导致肿瘤消退；当剂量改为50mg/kg尼拉帕尼时，肿瘤消退。

[0333] 如本文所用，禁食的人的药代动力学研究包括单剂量的禁食的人的药代动力学研究和多剂量的禁食的人的药代动力学研究。根据FDA指南文件和/或类似的EMEA指南进行多剂量、禁食的人的药代动力学研究。稳态值的药代动力学参数可以直接从多剂量，禁食的人体药代动力学研究中确定，也可以使用标准方法或工业标准软件(例如WinNonlin 5.3版或更高版本)通过单剂量数据外推来方便地确定。

[0334] 在一些实施方案中，对人受试者每天一次口服给药本文所述的尼拉帕尼组合物，提供600ng/mL至1000ng/mL的平均峰值血浆浓度(C_{max})。例如，对人受试者每天一次口服给药本文所述的尼拉帕尼组合物，可提供600ng/mL，625ng/mL，650ng/mL，675ng/mL mL，

700ng/mL,725ng/mL,750ng/mL,775ng/mL,800ng/mL,825ng/mL,850ng/mL,875ng/mL,900ng/mL,925ng/mL mL,950ng/mL,975ng/mL或1000ng/mL的平均血浆峰值浓度(C_{max})。例如,对人受试者每天一次口服给药本文所述的尼拉帕尼组合物,可提供804ng/mL的平均峰值血浆浓度(C_{max})。

[0335] 在一些实施方案中,对人受试者每天一次口服给药本文所述的尼拉帕尼组合物可在0.5至6小时内提供平均峰值血浆浓度(C_{max})。例如,对人受试者每天一次口服给药本文所述的尼拉帕尼组合物可在约0.5、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.25、3.5、3.75、4、4.25、4.5、4.75、5、5.25、5.5、5.75或6小时内提供平均峰值血浆浓度(C_{max})。

[0336] 在一些实施方案中,与包含等量的尼拉帕尼的胶囊的C_{max}相比,包含尼拉帕尼的片剂的C_{max}为约50%至约150%。在一些实施方案中,与包含尼拉帕尼的胶囊的C_{max}相比,包含尼拉帕尼的片剂的C_{max}为约60%至约140%。在一些实施方案中,与包含尼拉帕尼的胶囊的C_{max}相比,包含尼拉帕尼的片剂的C_{max}为约70%至约130%。在一些实施方案中,与包含尼拉帕尼的胶囊的C_{max}相比,包含尼拉帕尼的片剂的C_{max}为约80%至约120%。在一些实施方案中,包含尼拉帕尼的片剂的C_{max}与包含尼拉帕尼的胶囊的C_{max}相比为约80%。在一些实施方案中,包含尼拉帕尼的片剂的C_{max}与包含尼拉帕尼的胶囊的C_{max}相比,为约80%、约85%、约90%、约95%、约100%、约105%、约110%、约115%、约120%、约为125%或130%。在一些实施方案中,包含尼拉帕尼的片剂的C_{max}与包含尼拉帕尼的胶囊的C_{max}相比为约80%、约85%、约90%、约95%、约100%或约105%。在一些实施方案中,与包含尼拉帕尼的胶囊的C_{max}相比,包含尼拉帕尼的片剂的Cmax为约85%或约105%。

[0337] 在一些实施方案中,与包含等量的尼拉帕尼的胶囊的AUC_{0-t}相比,包含尼拉帕尼的片剂的AUC_{0-t}为约50%至约150%。在一些实施方案中,与包含尼拉帕尼的胶囊的AUC_{0-t}相比,包含尼拉帕尼的片剂的AUC_{0-t}为约60%至约140%。在一些实施方案中,与包含尼拉帕尼的胶囊的AUC_{0-t}相比,包含尼拉帕尼的片剂的AUC_{0-t}为约70%至约130%。在一些实施方案中,与包含尼拉帕尼的胶囊的AUC_{0-t}相比,包含尼拉帕尼的片剂的AUC_{0-t}为约80%至约120%。在一些实施方案中,与包含尼拉帕尼的胶囊的AUC_{0-t}相比,包含尼拉帕尼的片剂的AUC_{0-t}为约80%。在一些实施方案中,包含尼拉帕尼的片剂的AUC_{0-t}与包含尼拉帕尼的胶囊的Cmax相比,为约80%、约85%、约90%、约95%、约100%、约105%、约110%、约115%、约120%、约125%或约130%。在一些实施方案中,与包含尼拉帕尼的胶囊的AUC_{0-t}相比,包含尼拉帕尼的片剂的AUC_{0-t}为约80%、约85%、约90%、约95%、约100%或约105%。在一些实施方案中,与包含尼拉帕尼的胶囊的AUC_{0-t}相比,包含尼拉帕尼的片剂的AUC_{0-t}为约85%或约105%。

[0338] 在一些实施方案中,与包含等量的尼拉帕尼的胶囊的$AUC_{0-无穷大}$相比,包含尼拉帕尼的片剂的$AUC_{0-无穷大}$为约50%至约150%。在一些实施方案中,包含尼拉帕尼的片剂的$AUC_{0-无穷大}$与包含尼拉帕尼的胶囊的$AUC_{0-无穷大}$相比为约60%至约140%。在一些实施方案中,与包含尼拉帕尼的胶囊的$AUC_{0-无穷大}$相比,包含尼拉帕尼的片剂的$AUC_{0-无穷大}$为约70%至约130%。在一些实施方案中,与包含尼拉帕尼的胶囊的$AUC_{0-无穷大}$相比,包含尼拉帕尼的片剂的$AUC_{0-无穷大}$为约80%至约120%。在一些实施方案中,与包含尼拉帕尼的胶囊的$AUC_{0-无穷大}$相比,包含尼拉帕尼的片剂的$AUC_{0-无穷约}$为80%。在一些实施方案中,与包含尼拉帕尼的胶囊的$AUC_{0-无穷大}$相比,包含尼拉帕尼的片剂的$AUC_{0-无穷大}$为约80%、约85%、约90%、约95%、约

100％、约105％、约110％、约115％、约120％、125％或约130％。在一些实施方案中，与包含尼拉帕尼的胶囊的$AUC_{0-无穷大}$相比，包含尼拉帕尼的片剂的$AUC_{0-无穷大}$为约80％、约85％、约90％、约95％、约100％或约105％。在一些实施方案中，与包含尼拉帕尼的胶囊的$AUC_{0-无穷大}$相比，包含尼拉帕尼的片剂的$AUC_{0-无穷大}$为约85％或约105％。

[0339] 在一些实施方案中，本文所述的组合物中提供的尼拉帕尼的绝对生物利用度为约60-90％。例如，本文所述的组合物中提供的尼拉帕尼的绝对生物利用度可以为约60％、65％、70％、75％、80％、85％或90％。例如，本文所述的组合物中提供的尼拉帕尼的绝对生物利用度可以为约73％。

[0340] 在一些实施方案中，在给药本文描述的剂量后，高脂肪餐的伴随给药不会显著影响本文描述的尼拉帕尼组合物的药代动力学。例如，在给药50mg，100mg，150mg，200mg，250mg，300mg，350mg或400mg的剂量的尼拉帕尼后，高脂肪餐的伴随给药不会显著影响本文描述的尼拉帕尼组合物的药代动力学。

[0341] 在一些实施方案中，在向人类受试者给药后，尼拉帕尼与人血浆适度地蛋白结合。例如，在向人类受试者给药后，约60％、65％、70％、75％、80％、85％或90％的尼拉帕尼与人血浆蛋白结合。例如，在向人类受试者给药后，约83％的尼拉帕尼与人血浆蛋白结合。

[0342] 在一些实施方案中，在向人类受试者给药后，尼拉帕尼的表观分布容积(Vd/F)为约500L至约2000L。例如，在向人类受试者给药后，拉帕尼的表观分布容积(Vd/F)可为约500L、550L、600L、650L、700L、750L、800L、850L、900L、950L、1000L、1100L、1200L、1300L、1350L、1400L、1450L、1500L、1600L、1700L、1800L、1900L或2000L。例如，在向人类受试者给药后，拉帕尼的表观分布容积(Vd/F)可为约1220L。例如，在向患有癌症的人类受试者给药后，拉帕尼的表观分布容积(Vd/F)可为约1074L。

[0343] 在一些实施方案中，在给药本文描述的组合物中提供的尼拉帕尼后，尼拉帕尼的平均末端半衰期($t_{1/2}$)为约40至60小时。例如，在给药本文描述的组合物中提供的尼拉帕尼后，尼拉帕尼的平均末端半衰期($t_{1/2}$)为约40小时、42小时、44小时、46小时、48小时、50小时、52小时、54小时、56小时、58小时或60小时。例如，在给药本文描述的组合物中提供的尼拉帕尼后，尼拉帕尼的平均末端半衰期($t_{1/2}$)可为约48至51小时。例如，在给药本文描述的组合物中提供的尼拉帕尼后，尼拉帕尼的平均末端半衰期($t_{1/2}$)可为约48小时、49小时、50小时或51小时。

[0344] 在一些实施方案中，在给药本文所述的组合物中提供的尼拉帕尼之后，尼拉帕尼的表观总清除率(CL/F)为约10L/小时至约20L/小时。例如，在给药本文所述的组合物中提供的尼拉帕尼之后，尼拉帕尼的表观总清除率(CL/F)可为约10L/小时、11L/小时、12L/小时、13L/小时、14L/小时、15L/小时、16L/小时、17L/小时、18L/小时、19L/小时或20L/小时。例如，在给药本文所述的组合物中提供的尼拉帕尼之后，尼拉帕尼的表观总清除率(CL/F)可为约16.2L/小时。

[0345] 在一些实施方案中，本文公开的制剂在1分钟内，5分钟内，10分钟内，15分钟内，30分钟内，60分钟内或90分钟内提供尼拉帕尼从组合物中的释放。在其他实施方案中，在1分钟内，5分钟内，10分钟内，15分钟内，30分钟内，60分钟内或90分钟内从组合物中释放治疗有效量的尼拉帕尼。在一些实施方案中，该组合物包含尼拉帕尼片剂，其立即释放尼拉帕尼。在一些实施方案中，所述组合物包含尼拉帕尼片剂，其在1分钟内、5分钟内、10分钟内、

15分钟内、30分钟内、60分钟内或90分钟内提供尼拉帕尼的立即释放。

[0346] 本文所述的尼拉帕尼制剂和剂型显示出可导致稳态下C_{min}尼拉帕尼血浆水平从约10ng/ml至约100ng/ml的药代动力学曲线。在一个实施方案中，本文所述的尼拉帕尼制剂在下一剂量(C_{min})之前立即以稳定状态提供约25ng/ml至约100ng/ml的血浆水平。在另一个实施方案中，本文所述的尼拉帕尼制剂在稳态下提供约40ng/ml至约75ng/ml的C_{min}血浆水平。在又一个实施方案中，本文所述的尼拉帕尼制剂在稳态下提供约50ng/ml的C_{min}血浆水平。

[0347] 考虑到个体患者的临床状况，给药部位和方法，给药时间安排以及医学从业人员已知的其他因素，根据良好的医学实践，对本文所述的尼拉帕尼制剂进行给药和给药。在人类疗法中，本文所述剂型递送尼拉帕尼制剂，该尼拉帕尼制剂在稳态下在血浆中维持治疗有效量的尼拉帕尼至少为10ng/ml或通常至少为约100ng/ml，同时降低了与尼拉帕尼的C_{max}血浆水平升高相关的副作用。

[0348] 在一些实施例中，基于重量给药的尼拉帕尼的大于约95％；或大于约90％；或大于约80％；或大于约70％在给药后约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、16、18、或24小时内被吸收到血流中。

[0349] 尼拉帕尼浓度/量

[0350] 通过本文所述的方法和组合物，可以制备获得本文所述的具有所需崩解特征和靶药代动力学特征的制剂。例如，尼拉帕尼的治疗有效剂量可以使用本文所述的制造方法和组合物每天以片剂形式每天一次，两次或三次给药以达到这些结果。在一些实施方案中，尼拉帕尼或其药学上可接受的前药或其盐的量为约20-80重量％，45-70重量％，40-50重量％，45-55重量％，50-60重量％，55-65重量％，60-70重量％，65-75重量％，70-80重量％或40-60重量％。在一些实施方案中，尼拉帕尼或其药学上可接受的前药或其盐的量为核心片剂重量的约40-60重量％(例如，颗粒内和颗粒外组分的合并重量)。在一些实施方案中，尼拉帕尼或其药学上可接受的前药或其盐的量为片剂合并重量的约40-60重量％(例如，颗粒内组分和颗粒外组分和包衣的合并重量)。在一些实施方案中，尼拉帕尼或其药学上可接受的前药或其盐的量为核心片剂重量的约40-50重量％(例如，颗粒内和颗粒外组分的合并重量)。在一些实施方案中，尼拉帕尼或其药学上可接受的前药或其盐的量为总片剂重量的约40-50重量％(例如，颗粒内组分、颗粒外组分和包衣的合并重量)。

[0351] 在一些实施方案中，本文所述的组合物的尼拉帕尼或其药学上可接受的前药或其盐的浓度为组合物的重量的约1％至约70％、约5％至约70％、约10％至约70％、约15％至约70％、约20％至约70％、约25％至约70％、约30％至约70％、约35％至约70％、约40％至约70％、约45％至约70％、约50％至约70％、约55％至约70％、约60％至约70％、约65％至约70％。

[0352] 在一些实施方案中，本文所述的组合物的尼拉帕尼或其药学上可接受的前药或其盐的浓度为组合物重量的约1％至约65％、约5％至约65％、约10％至约65％、约15％至约65％、约20％至约65％、约25％至约65％、约30％至约65％、约35％至约65％、约40％至约65％、约45％至约65％、约50％至约65％、约55％至约65％或约60％至约65％。

[0353] 在一些实施方案中，本文所述的组合物的尼拉帕尼或其药学上可接受的前药或其盐的浓度为约1％至约60％，约5％至约60％，约10％至约60％，约15％至约60％，约20％至约60％，约25％至约60％，约30％至约60％，约35％至约60％，约40％占组合物重量的1％至

约60％，约45％至约60％，约50％至约60％，或约55％至约60％。

[0354] 在一些实施方案中，本文所述的组合物的尼拉帕尼或其药学上可接受的前药或其盐的浓度为组合物重量的约1％至约55％、约5％至约55％、约10％至约55％、约15％至约55％、约20％至约55％、约25％至约55％、约30％至约55％、约35％至约55％、约40％至约55％、约45％至约55％、或约50％至约55％。

[0355] 在一些实施方案中，本文所述的组合物的尼拉帕尼或其药学上可接受的前药或其盐的浓度为组合物重量的约1％至约50％、约5％至约50％、约10％至约50％、约15％至约50％、约20％至约50％、约25％至约50％、约30％至约50％、约35％至约50％、约40％至约50％、或约45％至约50％。

[0356] 在一些实施方案中，本文所述的组合物的尼拉帕尼或其药学上可接受的前药或其盐的浓度为组合物重量的约1％至约45％、约5％至约45％、约10％至约45％、约15％至约45％、约20％至约45％、约25％至约45％、约30％至约45％、约35％至约45％或约40％至约45％。

[0357] 在一些实施方案中，本文所述的组合物的尼拉帕尼或其药学上可接受的前药或其盐的浓度为组合物重量的约1％至约40％、约5％至约40％、约10％至约40％、约15％至约40％、约20％至约40％、约25％至约40％、约30％至约40％、约35％至约40％。

[0358] 在一些实施方案中，本文所述的组合物的尼拉帕尼或其药学上可接受的前药或其盐的浓度为组合物重量的约1％至约35％、约5％至约35％、约10％至约35％、约15％至约35％、约20％至约35％、约25％至约35％或约30％至约35％。

[0359] 在一些实施方案中，本文所述的组合物具有的尼拉帕尼或其药学上可接受的前药或盐的浓度为组合物重量的约1％、5％、10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％或60％。在一些实施方案中，本文所述的组合物具有的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物浓度为组合物重量的约19.16％。在一些实施方案中，本文所述的组合物具有的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物浓度为组合物重量的约38.32％。在一些实施方案中，本文所述的组合物具有的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物浓度为组合物重量的约47.8％。在一些实施方案中，本文所述的组合物具有的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物浓度为组合物重量的约57.48％。在一些实施方案中，本文所述的组合物具有的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物浓度为组合物重量的约76.64％。

[0360] 在一些实施方案中，本文所述的组合物的尼拉帕尼或其药学上可接受的前药或其盐的量为约1mg至5mg、5mg至10mg、10mg至20mg、20mg至25mg、25mg至50mg、50mg至75mg、70mg至95mg、90mg至115mg、110mg至135mg、130mg至155mg、150mg至175mg、170至195mg、190mg至215mg、210mg至235mg、230mg至255mg、250mg至275mg、270mg至300mg、290mg至315mg、310mg至335mg、330mg至355mg、350mg至375mg、370mg至400mg、400mg至450mg、450mg至500mg、500mg至550mg、550mg至600mg、600mg至650mg、650mg至700mg、700mg至750mg、750mg至800mg、800mg至850mg、850mg至900mg、900mg至950mg、950mg至1000mg、1000mg至1050mg、1050mg至1100mg、1100mg至1150mg、1150mg至1200mg、1200mg至1250mg、1250mg至1300mg、1300mg至1350mg、1350mg至1400mg、1400mg至1450mg、1450mg至1500mg、1500mg至1550mg、1550mg至1600mg、1600mg至1650mg、1650mg至1700mg、1700mg至1750mg、1750mg至1800mg、1800mg至1850mg、1850mg至1900mg、1900mg至1950mg或1950mg至2000mg。例如，本文所述的

组合物的尼拉帕尼或其药学上可接受的前药或其盐的量可为约1mg至约2000mg、例如约1mg至5mg、5mg至10mg、10mg至20mg、20mg至25mg、25mg至50mg、50mg至75mg、70mg至95mg、90mg至115mg、110mg至135mg、130mg至155mg、150mg至175mg、170至195mg、190mg至215mg、210mg至235mg、230mg至255mg、250mg至275mg、270mg至300mg、290mg至315mg、310mg至335mg、330mg至355mg、350mg至375mg、370mg至400mg、400mg至450mg、450mg至500mg、500mg至550mg、550mg至600mg、600mg至650mg、650mg至700mg、700mg至750mg、750mg至800mg、800mg至850mg、850mg至900mg、900mg至950mg、950mg至1000mg、1000mg至1050mg、1050mg至1100mg、1100mg至1150mg、1150mg至1200mg、1200mg至1250mg、1250mg至1300mg、1300mg至1350mg、1350mg至1400mg、1400mg至1450mg、1450mg至1500mg、1500mg至1550mg、1550mg至1600mg、1600mg至1650mg、1650mg至1700mg、1700mg至1750mg、1750mg至1800mg、1800mg至1850mg、1850mg至1900mg、1900mg至1950mg或1950mg至2000mg。

[0361] 在一些实施方案中，本文所述的组合物具有的尼拉帕尼或其药学上可接受的前药或其盐的量为约1mg、5mg、10mg、20mg、25mg、35mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg至275mg、300mg、325mg、350mg 375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1050mg、1100mg、1150mg、1200mg、1250mg、1300mg、1350mg、1400mg、1450mg、1500mg、1550mg、1600mg、1650mg、1700mg、1750mg、1800mg、1850mg、1900mg、1950mg或2000mg。例如，本文所述的组合物具有的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物的量可为约1mg、5mg、10mg、20mg、25mg、35mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg至275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1050mg、1100mg、1150mg、1200mg、1250mg、1300mg、1350mg、1400mg、1450mg、1500mg、1550mg、1600mg、1650mg、1700mg、1750mg、1800mg、1850mg、1900mg、1950mg或2000mg。

[0362] 在一些实施方案中，本文所述的组合物具有的尼拉帕尼或其药学上可接受的前药或其盐的量为约25mg、约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg、约500mg、约550mg、约600mg、约650mg、约700mg、约750mg、约800mg、约850mg、约900mg、约950mg、约1000mg、约1050mg、约1100mg、约1150mg、约1200mg、约1250mg、约1300mg、约1350mg、约1400mg、约1450mg、约1500mg、约1550mg、约1600mg、约1650mg、约1700mg、约1750mg、约1800mg、约1850mg、约1900mg、约1950mg或约2000mg。例如，本文所述的组合物具有的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物量可为约25mg、约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg、约500mg、约550mg、约600mg、约650mg、约700mg、约750mg、约800mg、约850mg、约900mg、约950mg、约1000mg、约1050mg、约1100mg、约1150mg、约1200mg、约1250mg、约1300mg、约1350mg、约1400mg、约1450mg、约1500mg、约1550mg、约1600mg、约1650mg、约1700mg、约1750mg、约1800mg、约1850mg、约1900mg、约1950mg或约2000mg。在一些实施方案中，本文所述的组合物具有的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物的量为约79.7mg。在一些实施方案中，本文所述的组合物具有的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物的量为约159.4mg。在一些实施方案中，本文所述的组合物具有的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物的量为约318.8mg。在一些实施方案中，本文所述的组合物具有的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物的量为约478.0mg。

[0363] 药学上可接受的盐

[0364] 在一些实施方案中，在本文公开的组合物中使用的尼拉帕尼是游离碱，药学上可接受的盐，前药，类似物或复合物的形式。在某些情况下，尼拉帕尼包括药学上可接受的盐的形式。在一些实施方案中，关于组合物中的尼拉帕尼，药学上可接受的盐包括但不限于：4-甲基苯磺酸盐，硫酸盐，苯硫酸盐，富马酸盐，琥珀酸盐及其立体异构体或互变异构体。在一些实施方案中，关于组合物中的尼拉帕尼，可药用盐包括但不限于甲苯磺酸盐。在一些实施方案中，关于组合物中的尼拉帕尼，药学上可接受的盐包括但不限于甲苯磺酸盐一水合物盐。

[0365] 其他药学上可接受的赋形剂

[0366] 在一些方面，本文公开的药物组合物还包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中，一种或多种药学上可接受的赋形剂的量约0.1-99重量％。就本文公开的药物组合物而言，示例性的药学上可接受的赋形剂包括但不限于：粘合剂、崩解剂、超崩解剂、润滑剂、稀释剂、填充剂、调味剂、助流剂、吸附剂、增溶剂、螯合剂、乳化剂、增稠剂、分散剂、稳定剂、悬浮剂、吸收剂、制粒剂、防腐剂、缓冲剂、着色剂和甜味剂或其组合。粘合剂的实例包括微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧乙烯基聚合物、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯基聚吡咯烷酮、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、角豆胶、壳聚糖、棉籽油、葡萄糖结合剂、糊精、乙基纤维素、明胶、葡萄糖、甘油山嵛酸酯、半乳甘露聚糖、羟乙基纤维素、羟乙甲纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、菊粉、乳糖、硅酸镁铝、麦芽糖糊精、甲基纤维素、泊洛沙姆、聚卡波非、聚右旋糖、聚乙二醇、聚氧乙烯、聚甲基丙烯酸酯、海藻酸钠、山梨糖醇、淀粉、蔗糖、葵花籽油、植物油、生育酚、玉米醇溶蛋白或其组合。崩解剂的实例包括羟丙基甲基纤维素(HPMC)、低取代的羟丙基纤维素(L-HPC)、交联羧甲基纤维素钠、淀粉羟乙酸钠、乳糖、硅酸镁铝、甲基纤维素、波拉克林钾、藻酸钠、淀粉或其组合。润滑剂的实例包括硬脂酸、硬脂酰富马酸钠、甘油山嵛酸酯、硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、棕榈酰硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸镁、矿物油、棕榈酸、肉豆蔻酸、泊洛沙姆、聚乙二醇、苯甲酸钠、氯化钠、月桂基硫酸钠、滑石、硬脂酸锌、苯甲酸钾、硬脂酸镁或其组合。稀释剂的例子包括滑石、藻酸铵、碳酸钙、乳酸钙、磷酸钙、硅酸钙、硫酸钙、纤维素、醋酸纤维素、玉米淀粉、葡萄糖结合剂、糊精、右旋糖、赤藓糖醇、乙基纤维素、果糖、富马酸、棕榈酰硬脂酸甘油酯、异麦芽酮糖醇、高岭土、乳糖醇、乳糖、碳酸镁、氧化镁、麦芽糖糊精、麦芽糖、甘露醇、微晶纤维素、聚葡萄糖、聚甲基丙烯酸酯、二甲基硅油、海藻酸钠、氯化钠、山梨糖醇、淀粉、蔗糖、磺基丁基醚β-环糊精、黄芪胶、海藻糖、木糖醇或其组合。在一些实施方案中，药学上可接受的赋形剂是羟丙基甲基纤维素(HPMC)。在一些实施方案中，药学上可接受的赋形剂是低取代的羟丙基纤维素(L-HPC)。在一些实施方案中，药学上可接受的赋形剂是乳糖。在一些实施方案中，药学上可接受的赋形剂是乳糖一水合物。在一些实施方案中，药学上可接受的赋形剂是硬脂酸镁。在一些实施方案中，药学上可接受的赋形剂是乳糖一水合物和硬脂酸镁。

[0367] 多种可用的填充剂或稀释剂包括，但不限于碳酸钙(Barcroft™、MagGran™、Millicarb™、Pharma-Carb™、Precarb™、Sturcal™、Vivapres Ca™)、无水磷酸氢钙(Emcompress Anhydrous™、Fujicalin™)、磷酸氢钙二水合物(Calstar™、Di-Cafos™、Emcompress™)、磷酸钙(Tri-Cafos™、TRI-TAB™)、硫酸钙(Destab™、Drierite™、Snow White™、Cal-Tab™、Compactrol™)、粉末纤维素(Arbocel™、Elcema™、Sanacet™)、硅化微晶

纤维素、乙酸纤维素、可压缩糖(Di-Pac™)、糖粉、葡萄糖结合剂(Candex™、Emdex™)、糊精(Avedex™、Caloreen™、Primogran W™)、右旋糖(Caridex™、Dextrofin™、Tab fine D-IOO™)、果糖(Fructofin™、Krystar™)、高岭土(Lion™、Sim 90™)、拉克替醇(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™)、乳糖一水合物、碳酸镁、氧化镁(MagGran MO™)、麦芽糊精(C*Dry MD™、Lycatab DSH™、Maldex™、Maitagran™、Maltrin™、Maltrin QD™、Paselli MD 10PH™、Star-Dri™)、麦芽糖(Advantose 100™)、甘露醇(Mannogem™、Pearlitol™)、微晶纤维素(Avicel PH™、Celex™、Celphere™、Ceolus KG™、Emcocel™、Pharmacel™、Tabulose™、Vivapur™)、聚葡萄糖(Litesse™)、二甲基硅油(Dow Corning Q7-2243LVA™、Dow Corning Q7-2587™、Sentry Simethicone™)、藻酸钠(Keltone™、Protanal™)、氯化钠(Alberger™)、山梨醇(Liponec 70-NC™、Liponic 76-NCv、Meritol™、Neosorb™、Sorbitol Instant™、Sorbogem™)、淀粉(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™)、预胶化淀粉、蔗糖、海藻糖和木糖醇,或其混合物。

[0368] 各种有用的崩解剂包括但不限于海藻酸(Protacid™,Satialgine H8™),磷酸钙(TRI-TAB™),羧甲基纤维素钙(ECG 505™),羧甲基纤维素钠(Akucell™、Finnfix™、Nymcel Tylose CB™),胶体二氧化硅(Aerosil™、Cab-O-Sil™、Wacker HDK™),交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol™、Pharmacel XL™、Primellose™、Solutab™、Vivasol™),交聚维酮(Collison CL™、Collison CL-M™、Polyplasdone XL™),多库酯钠、瓜尔胶(Meyprodor™、Meyprofm™、Meyproguar™),低取代的羟丙基纤维素,硅酸镁铝(Magnabite™、Neusilin™、Pharmsorb™、Veegum™),甲基纤维素(Methocel™、Metolose™),微晶纤维素(Avicel PH™、Ceoius KG™、Emcoel™、Ethispheres™、Fibrocel™、Pharmacel™、Vivapur™),聚维酮(Collison™、Plasdone™),海藻酸钠(Kelcosol™、Ketone™、Protanal™),羟乙酸淀粉钠,波拉克林钾(Amberlite IRP88™),硅化微晶纤维素(ProSotv™),淀粉(Aytex P™、Fluftex W™、Melojel™、Meritena™、Paygel55™、Perfectamyl D6PH™、Pure-Bind™、Pure-Cote™、Pure-Dent™、Purity 21™、Purity 826™、Tablet White™)或预胶化淀粉(Lycatab PGS™、Merigel™、National 78-1551™、Pharma-Gel™、Prejel™、Sepistab ST 200™、Spress B820™、Starch 1500G™、Tablitz™、Unipure LD™)或其混合物。在一些实施方案中,崩解剂任选以约0.1-99重量%的量使用。在一些实施方案中,崩解剂任选以约0.1-50重量%的量使用。在一些实施方案中,崩解剂任选以约0.1-10重量%的量使用。在一些实施方案中,崩解剂的量为约0.1mg至0.5mg、0.5mg至1mg、1mg至2mg、2mg至2.5mg、2.5mg至5mg、5mg至7.5mg、7mg至9.5mg、9mg至11.5mg、11mg至13.5mg、13mg至15.5mg、15mg至17.5mg、17至19.5mg、19mg至21.5mg、21mg至23.5mg、23mg至25.5mg、25mg至27.5mg、27mg至30mg、29mg至31.5mg、31mg至33.5mg、33mg至35.5mg、35mg至37.5mg、37mg至40mg、40mg至45mg、45mg至50mg、50mg至55mg、55mg至60mg、60mg至65mg、65mg至70mg、70mg至75mg、75mg至80mg、80mg至85mg、85mg至90mg、90mg至95mg或95mg至100mg。在一些实施方案中,崩解剂的量为约0.1mg、

0.5mg、1mg、2mg、2.5mg、5mg、7mg、9mg、11mg、13mg、15mg、17mg、19mg、21mg、23mg、25mg、27.5mg、30mg、31.5mg、33.5mg、35.5mg、37.5mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg或100mg。

[0369] 各种有用的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙(HyQual™)，单硬脂酸甘油酯(Imwitor™191and 900、Kessco GMS5™、450and 600、Myvaplex 600P™、Myvatex™、Rita GMS™、Stepan GMS™、Tegin™、Tegin™503 and 515、Tegin 4100™、Tegin M™、Unimate GMS™)，甘油山嵛酸酯(Compritol 888ATO™)，棕榈酰硬脂酸甘油酯(Precirol ATO 5™)，氢化蓖麻油(Castorwax MP 80™、Croduret™、Cutina HR™、Fancol™、Simulsol 1293™)，氢化植物油0型I(Sterotex™、Dynasan P60™、Hydrocote™、Lipovol HS-K™、Sterotex HM™)，月桂基硫酸镁，硬脂酸镁，中链甘油三酯(Captex 300™，Labrafac CC™，Miglyol 810™、Neobee M5™、Nesatol™、Waglinol 3/9280™)、poloxamer(Pluronic™、Synperonic™)，聚乙二醇(Carbowax Sentry™、Lipo™、Lipoxol™、Lutrol E™、Pluriol E™)，苯甲酸钠(Antimol™)，氯化钠，十二烷基硫酸钠(Elfan 240™、Texapon Kl 2P™)，硬脂酰富马酸钠(Pruv™)，硬脂酸(Hystrene™、industrene™、Kortacid 1895™、Pristerene™)，滑石(Altaic™、Luzenac™、Luzenac Pharma™、Magsil Osmanthus™、0Magsil Star™、Superiore™)，蔗糖硬脂酸酯(Surfhope SE Pharma D-1803F™)和硬脂酸锌(HyQual™)或其混合物。合适的润滑剂的实例包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸、滑石、甘油山嵛酸酯、聚乙二醇、聚氧乙烯聚合物、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、油酸钠、硬脂酰富马酸钠、DL-亮氨酸、胶体二氧化硅和本领域已知的其他润滑剂。在一些实施方案中，润滑剂是硬脂酸镁。

[0370] 各种有用的助流剂包括但不限于磷酸钙(TRI-TAB™)，硅酸钙、纤维素粉末(Sanacel™、Solka-Floe™)，胶体二氧化硅(Aerosil™、Cab-O-Sil M-5P™、Wacker HDK™)，硅酸镁、三硅酸镁、淀粉(Melojel™、Meritena™、Paygel 55™、Perfectamyl D6PH™、Pure-Bind™、Pure-Cote™、Pure-Dent™、Pure-Gel™、Pure-Set™、Purity 21™、Purity 826™、Tablet White™)和滑石(Luzenac Pharma™，Magsil Osmanthus™，Magsil Star™，Superiore™)或其混合物。在一些实施方案中，助流剂任选以约0-15％的量使用。在一些实施方案中，助流剂的量为约0.1mg至0.5mg、0.5mg至1mg、1mg至2mg、2mg至2.5mg、2.5mg至5mg、5mg至7.5mg、7mg至9.5mg、9mg至11.5mg、11mg至13.5mg、13mg至15.5mg、15mg至17.5mg、17至19.5mg、19mg至21.5mg、21mg至23.5mg、23mg至25.5mg、25mg至27.5mg、27mg至30mg、29mg至31.5mg、31mg至33.5mg、33mg至35.5mg、35mg至37.5mg、37mg至40mg、40mg至45mg、45mg至50mg、50mg至55mg、55mg至60mg、60mg至65mg、65mg至70mg、70mg至75mg、75mg至80mg、80mg至85mg、85mg至90mg、90mg至95mg或95mg至100mg。在一些实施方案中，助流剂的量为约0.1mg、0.5mg、1mg、2mg、2.5mg、5mg、7mg、9mg、11mg、13mg、15mg、17mg、19mg、21mg、23mg、25mg、27.5mg、30mg、31.5mg、33.5mg、35.5mg、37.5mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg或100mg。

[0371] 药学上可接受的表面活性剂包括但不仅限于适用于药物剂型的非离子和离子表面活性剂。离子表面活性剂可包括一种或多种阴离子、阳离子或两性离子表面活性剂。各种有用的表面活性剂包括但不限于月桂基硫酸钠、单油酸酯、单月桂酸酯、单棕榈酸酯、单硬脂酸酯或聚氧乙烯脱水山梨糖醇的另一种酯、二辛基磺基琥珀酸钠(DOSS)、卵磷脂、硬脂

醇、鲸蜡硬脂醇、胆固醇、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商购的共同加工的表面活性剂如SEPITRAP® 80或SEPITRAP® 4000和其混合物。在一些实施方案中，表面活性剂任选以约0-5重量％的量使用。在一些实施方案中，表面活性剂的量为约0.1mg至0.5mg、0.5mg至1mg、1mg至2mg、2mg至2.5mg、2.5mg至5mg、5mg至7.5mg、7mg至9.5mg、9mg至11.5mg、11mg至13.5mg、13mg至15.5mg、15mg至17.5mg、17至19.5mg、19mg至21.5mg、21mg至23.5mg、23mg至25.5mg、25mg至27.5mg、27mg至30mg、29mg至31.5mg、31mg至33.5mg、33mg至35.5mg、35mg至37.5mg、37mg至40mg、40mg至45mg、45mg至50mg、50mg至55mg、55mg至60mg、60mg至65mg、65mg至70mg、70mg至75mg、75mg至80mg、80mg至85mg、85mg至90mg、90mg至95mg或95mg至100mg。在一些实施方案中，表面活性剂的量为约0.1mg、0.5mg、1mg、2mg、2.5mg、5mg、7mg、9mg、11mg、13mg、15mg、17mg、19mg、21mg、23mg、25mg、27.5mg、30mg、31.5mg、33.5mg、35.5mg、37.5mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg或100mg。

[0372] 示例性片剂组合物

[0373] 示例性的片剂组合物包括本文实施例1和2中所述的制剂1-6。其他示例性组合物可包括表1-12中所述的那些，其中所述核心片剂的总重量包括颗粒内组分和颗粒外组分的总重量。

[0374] 在实施方案中，片剂组合物是表1中描述的任何制剂，其包含约478mg尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物。在实施方案中，片剂组合物是制剂7。在实施方案中，片剂组合物是制剂8。在实施方案中，片剂组合物是制剂9。

[0375] 表1.示例性300mg尼拉帕尼片剂(制剂7-9)

[0376]

组分	重量%*	制剂 7	制剂 8	制剂 9
颗粒内相 (~94-98 %的总核心片剂重量)				
活性成分	约 40-50	尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物		
稀释剂 1	约 8-14	乳糖一水合物		
稀释剂 2	约 30-40	微晶纤维素		
粘合剂	约 1-3	聚维酮		
崩解剂	约 0.1-2	交聚维酮		
助流剂/吸收剂/吸附剂	约 2-4	二氧化硅		
润滑剂	约 0.1-2	硬脂酸镁		
颗粒内相 (~2-6 重量%的核心片剂重量)				
崩解剂	约 0.1-2	交聚维酮		
助流剂/吸收剂/吸附剂	约 0.1-2	二氧化硅		
润滑剂	约 0.1-2	硬脂酸镁		
总核心片剂重量	--	~950-1050 mg	~1050-1150 mg	~1150-1250 mg
* 基于总核心片剂重量 (颗粒内相+颗粒外相的总和)				

[0377] 在实施方案中，片剂组合物是表2中描述的任何制剂，其包含约478mg尼拉帕尼甲

苯磺酸盐一水合物。在实施方案中，片剂组合物是制剂10。在实施方案中，片剂组合物是制剂11。在实施方案中，片剂组合物是制剂12。

[0378] 表2.示例性300mg尼拉帕尼片剂(制剂10-12)

[0379]

组分	重量%*	制剂 10	制剂 11	制剂 12
颗粒内相 (~94-98 %的总核心片剂重量)				
活性成分	约 40-50	尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物		
稀释剂 1	约 8-14	无水乳糖		
稀释剂 2	约 30-40	微晶纤维素		

[0380]

组分	重量%*	制剂 10	制剂 11	制剂 12
粘合剂	约 1-3	聚维酮		
崩解剂	约 0.1-2	交聚维酮		
助流剂/吸收剂/吸附剂	约 2-4	二氧化硅		
润滑剂	约 0.1-2	硬脂酸镁		
颗粒外相 (~2-6 重量%的核心片剂重量)				
崩解剂	约 0.1-2	交联羧甲基纤维素钠		
助流剂/吸收剂/吸附剂	约 0.1-2	二氧化硅		
润滑剂	约 0.1-2	硬脂酸镁		
总核心片剂重量	--	~950-1050 mg	~1050-1150 mg	~1150-1250 mg
* 基于总核心片剂重量 (颗粒内相+颗粒外相的总和)				

[0381] 在实施方案中，片剂组合物是表3中描述的任何制剂，其包含约478mg的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物。在实施方案中，片剂组合物是制剂13。在实施方案中，片剂组合物是制剂14。在实施方案中，片剂组合物是制剂15。

[0382] 表3.示例性300mg尼拉帕尼片剂(制剂13-15)

[0383]

组分	重量%*	制剂 13	制剂 14	制剂 15
颗粒内相 (~94-98 %的总核心片剂重量)				
活性成分	约 40-50	尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物		
稀释剂 1	约 8-14	乳糖一水合物		
稀释剂 2	约 30-40	微晶纤维素		
粘合剂	约 1-3	聚维酮		
崩解剂	约 0.1-2	交聚维酮		
助流剂/吸收剂/吸附剂	约 2-4	二氧化硅		
颗粒外相 (~2-6 重量%的核心片剂重量)				
崩解剂	约 0.1-2	交聚维酮		
助流剂/吸收剂/吸附剂	约 0.1-2	二氧化硅		
润滑剂	约 0.1-2	硬脂酸镁		
总核心片剂重量	--	~950-1050 mg	~1050-1150 mg	~1150-1250 mg
* 基于总核心片剂重量 (颗粒内相+颗粒外相的总和)				

[0384] 在实施方案中，片剂组合物是表4中描述的任何制剂，其包含约478mg尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物。在实施方案中，片剂组合物是制剂16。在实施方案中，片剂组合物是制剂17。在实施方案中，片剂组合物是制剂18。

[0385] 表4.示例性300mg尼拉帕尼片剂(制剂16-18)

[0386]

组分	重量%*	制剂 16	制剂 17	制剂 18
颗粒内相 (~94-98 %的总核心片剂重量)				
活性成分	约 40-50	尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物		
稀释剂 1	约 8-14	无水乳糖		
稀释剂 2	约 30-40	微晶纤维素		
粘合剂	约 1-3	聚维酮		
崩解剂	约 0.1-2	交聚维酮		
助流剂/吸收剂/吸附剂	约 2-4	二氧化硅		
颗粒外相 (~2-6 重量%的核心片剂重量)				
崩解剂	约 0.1-2	交联羧甲基纤维素钠		
助流剂/吸收剂/吸附剂	约 0.1-2	二氧化硅		
润滑剂	约 0.1-2	硬脂酸镁		
总核心片剂重量	--	~950-1050 mg	~1050-1150 mg	~1150-1250 mg
* 基于总核心片剂重量 (颗粒内相+颗粒外相的总和)				

[0387] 在实施方案中，片剂组合物是表5中描述的任何制剂，其包含约318.7mg的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物。在实施方案中，片剂组合物是制剂19。在实施方案中，片剂组合物

是制剂20。在实施方案中，片剂组合物是制剂21。

[0388] 表5.示例性200mg尼拉帕尼片剂(制剂19-21)

[0389]

组分	重量%*	制剂 19	制剂 20	制剂 21
颗粒内相 (~94-98 %的总核心片剂重量)				
活性成分	约 40-50	尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物		
稀释剂 1	约 8-14	乳糖一水合物		
稀释剂 2	约 30-40	微晶纤维素		
粘合剂	约 1-3	聚维酮		
崩解剂	约 0.1-2	交聚维酮		

[0390]

组分	重量%*	制剂 19	制剂 20	制剂 21
助流剂/吸收剂/吸附剂	约 2-4	二氧化硅		
润滑剂	约 0.1-2	硬脂酸镁		
颗粒外相 (~2-6 重量%的核心片剂重量)				
崩解剂	约 0.1-2	交聚维酮		
助流剂/吸收剂/吸附剂	约 0.1-2	二氧化硅		
润滑剂	约 0.1-2	硬脂酸镁		
总核心片剂重量	--	~600-650 mg	~650-700 mg	~700-750 mg
基于总核心片剂重量 (颗粒内相+颗粒外相的总和)				

[0391] 在实施方案中，片剂组合物是表6中描述的任何制剂，其包含约318.7mg的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物。在实施方案中，片剂组合物是制剂22。在实施方案中，片剂组合物是制剂23。在实施方案中，片剂组合物是制剂24。

[0392] 表6.示例性200mg尼拉帕尼片剂(制剂22-24)

[0393]

组分	重量%*	制剂 22	制剂 23	制剂 24
颗粒内相 (~94-98 %的总核心片剂重量)				
活性成分	约 40-50	尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物		
稀释剂 1	约 8-14	无水乳糖		
稀释剂 2	约 30-40	微晶纤维素		
粘合剂	约 1-3	聚维酮		
崩解剂	约 0.1-2	交聚维酮		
助流剂/吸收剂/吸附剂	约 2-4	二氧化硅		
润滑剂	约 0.1-2	硬脂酸镁		
颗粒外相 (~2-6 重量%的核心片剂重量)				
崩解剂	约 0.1-2	交联羧甲基纤维素钠		
助流剂/吸收剂/吸附剂	约 0.1-2	二氧化硅		
润滑剂	约 0.1-2	硬脂酸镁		
总核心片剂重量	--	~600-650 mg	~650-700 mg	~700-750 mg
基于总核心片剂重量 (颗粒内相+颗粒外相的总和)				

[0394] 在实施方案中，片剂组合物是表7中描述的任何制剂，其包含约318.7mg的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物。在实施方案中，片剂组合物是制剂25。在实施方案中，片剂组合物是制剂26。在实施方案中，片剂组合物是制剂27。

[0395] 表7.示例性200mg尼拉帕尼片剂(制剂25-27)

[0396]

组分	重量%*	制剂 25	制剂 26	制剂 27
颗粒内相 (~94-98 %的总核心片剂重量)				
活性成分	约 40-50	尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物		
稀释剂 1	约 8-14	乳糖一水合物		
稀释剂 2	约 30-40	微晶纤维素		
粘合剂	约 1-3	聚维酮		
崩解剂	约 0.1-2	交聚维酮		
助流剂/吸收剂/吸附剂	约 2-4	二氧化硅		
颗粒外相 (~2-6 重量%的核心片剂重量)				
崩解剂	约 0.1-2	交聚维酮		
助流剂/吸收剂/吸附剂	约 0.1-2	二氧化硅		
润滑剂	约 0.1-2	硬脂酸镁		
总核心片剂重量	--	~600-650 mg	~650-700 mg	~700-750 mg
基于总核心片剂重量 (颗粒内相+颗粒外相的总和)				

[0397] 在实施方案中，片剂组合物是表8中描述的任何制剂，其包含约318.7mg的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物。在实施方案中，片剂组合物是制剂28。在实施方案中，片剂组合物是制剂29。在实施方案中，片剂组合物是制剂30。

[0398] 表8.示例性200mg尼拉帕尼片剂(制剂28-30)

[0399]

组分	重量%*	制剂 28	制剂 29	制剂 30
颗粒内相 (~94-98 %的总核心片剂重量)				
活性成分	约 40-50	尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物		
稀释剂 1	约 8-14	无水乳糖		
稀释剂 2	约 30-40	微晶纤维素		
粘合剂	约 1-3	聚维酮		
崩解剂	约 0.1-2	交聚维酮		

[0400]

组分	重量%*	制剂 28	制剂 29	制剂 30
助流剂/吸收剂/吸附剂	约 2-4	二氧化硅		
颗粒外相 (~2-6 重量%的核心片剂重量)				
崩解剂	约 0.1-2	交联羧甲基纤维素钠		
助流剂/吸收剂/吸附剂	约 0.1-2	二氧化硅		
润滑剂	约 0.1-2	硬脂酸镁		
总核心片剂重量	--	~600-650 mg	~650-700 mg	~700-750 mg
基于总核心片剂重量 (颗粒内相+颗粒外相的总和)				

[0401] 在实施方案中，片剂组合物是表9中描述的任何制剂，其包含约159.3mg的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物。在实施方案中，片剂组合物是制剂31。在实施方案中，片剂组合物是制剂32。在实施方案中，片剂组合物是制剂33。

[0402] 表9.示例性100mg尼拉帕尼片剂(制剂31-33)

[0403]

组分	重量%*	制剂 31	制剂 32	制剂 33
颗粒内相 (~94-98 %的总核心片剂重量)				
活性成分	约 40-50	尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物		
稀释剂 1	约 8-14	乳糖一水合物		
稀释剂 2	约 30-40	微晶纤维素		
粘合剂	约 1-3	聚维酮		
崩解剂	约 0.1-2	交聚维酮		
助流剂/吸收剂/吸附剂	约 2-4	二氧化硅		
润滑剂	约 0.1-2	硬脂酸镁		
颗粒外相 (~2-6 重量%的核心片剂重量)				
崩解剂	约 0.1-2	交聚维酮		
助流剂/吸收剂/吸附剂	约 0.1-2	二氧化硅		
润滑剂	约 0.1-2	硬脂酸镁		
总核心片剂重量	--	~300-350 mg	~350-400 mg	~400-450 mg
基于总核心片剂重量 (颗粒内相+颗粒外相的总和)				

[0404] 在实施方案中，片剂组合物是表10中描述的任何制剂，其包含约159.3mg的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物。在实施方案中，片剂组合物是制剂34。在实施方案中，片剂组合物是制剂35。在实施方案中，片剂组合物是制剂36。

[0405] 表10.示例性100mg尼拉帕尼片剂(制剂34-36)

[0406]

组分	重量%*	制剂 34	制剂 35	制剂 36
颗粒内相 (~94-98 %的总核心片剂重量)				
活性成分	约 40-50	尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物		
稀释剂 1	约 8-14	无水乳糖		
稀释剂 2	约 30-40	微晶纤维素		
粘合剂	约 1-3	聚维酮		
崩解剂	约 0.1-2	交聚维酮		
助流剂/吸收剂/吸附剂	约 2-4	二氧化硅		
润滑剂	约 0.1-2	硬脂酸镁		
颗粒外相 (~2-6 重量%的核心片剂重量)				
崩解剂	约 0.1-2	交联羧甲基纤维素钠		
助流剂/吸收剂/吸附剂	约 0.1-2	二氧化硅		
润滑剂	约 0.1-2	硬脂酸镁		
总核心片剂重量	--	~300-350 mg	~350-400 mg	~400-450 mg
基于总核心片剂重量 (颗粒内相+颗粒外相的总和)				

[0407] 在实施方案中，片剂组合物是表11中描述的任何制剂，其包含约159.3mg的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物。在实施方案中，片剂组合物是制剂37。在实施方案中，片剂组合物是制剂38。在实施方案中，片剂组合物是制剂39。

[0408] 表11.示例性100mg尼拉帕尼片剂(制剂35-39)

[0409]

组分	重量%*	制剂 37	制剂 38	制剂 39
颗粒内相 (~94-98 %的总核心片剂重量)				
活性成分	约 40-50	尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物		
稀释剂 1	约 8-14	乳糖一水合物		
稀释剂 2	约 30-40	微晶纤维素		
粘合剂	约 1-3	聚维酮		
崩解剂	约 0.1-2	交聚维酮		

[0410]

组分	重量%*	制剂 37	制剂 38	制剂 39
助流剂/吸收剂/吸附剂	约 2-4	二氧化硅		
颗粒外相 (~2-6 重量%的核心片剂重量)				
崩解剂	约 0.1-2	交聚维酮		
助流剂/吸收剂/吸附剂	约 0.1-2	二氧化硅		
润滑剂	约 0.1-2	硬脂酸镁		
总核心片剂重量	--	~300-350 mg	~350-400 mg	~400-450 mg
基于总核心片剂重量 (颗粒内相+颗粒外相的总和)				

[0411] 在实施方案中，片剂组合物是表12中描述的任何制剂，其包含约159.3mg的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物。在实施方案中，片剂组合物是制剂40。在实施方案中，片剂组合物是制剂41。在实施方案中，片剂组合物是制剂42。

[0412] 表12.示例性100mg尼拉帕尼片剂(制剂40-42)

[0413]

组分	重量%*	制剂 40	制剂 41	制剂 42
颗粒内相 (~94-98 %的总核心片剂重量)				
活性成分	约 40-50	尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物		
稀释剂 1	约 8-14	无水乳糖		
稀释剂 2	约 30-40	微晶纤维素		
粘合剂	约 1-3	聚维酮		
崩解剂	约 0.1-2	交聚维酮		
助流剂/吸收剂/吸附剂	约 2-4	二氧化硅		
颗粒外相 (~2-6 重量%的核心片剂重量)				
崩解剂	约 0.1-2	交联羧甲基纤维素钠		
助流剂/吸收剂/吸附剂	约 0.1-2	二氧化硅		
润滑剂	约 0.1-2	硬脂酸镁		
总核心片剂重量	--	~300-350 mg	~350-400 mg	~400-450 mg
基于总核心片剂重量 (颗粒内相+颗粒外相的总和)				

[0414] 在实施方案中，本文所述的制剂1-42中的任何赋形剂可以变化。例如，稀释剂2的量可以变化(例如，约7.5-15重量%或约9-11重量%)。因此，制剂1a-42a中的每一种包含稀释剂2，其量为约7.5-15重量%，但在其他方面与相应的制剂1-42相同。类似地，制剂1b-42b中的每一种包含稀释剂2，其量为约9-11重量%，但在其他方面与相应的制剂1-42相同。

[0415] 在另外的实施方案中，本文所述的任何片剂组合物(例如，制剂1-42中的任一种)还包括包衣层(例如，本文所述的任何包衣)。

[0416] 崩解

[0417] 崩解是口服剂型例如例如片剂的质量的量度。通常，药典(例如，美国药典，英国药典，印度药典)有自己的一套标准且详细说明了崩解试验。许多国际实体的药典已通过国际协调会议(ICH)进行了协调，并且可以互换。进行崩解试验以找出固体口服剂型完全崩解所需的时间。崩解时间可以衡量质量。这是因为，例如，崩解事件是释放由片剂携带的活性物质的速率限制步骤。如果崩解时间太慢；这意味着活性成分可能也释放得太慢，因此一旦摄入，可能会影响活性成分向身体的呈递率。反之亦然，如果崩解太快，则事实相反。

[0418] 使用崩解装置进行崩解试验。尽管不同的药典略有不同，但仪器的基本结构和工作原理通常保持不变。一个典型的测试如下。该设备由透明聚乙烯或其他塑料制成的篮子组成。它通常具有置于相同篮子中的具有相同直径的管子，并且由不锈钢制成的具有均一网眼尺寸的丝网固定到每个管子上。小金属圆盘可用于使剂型完全浸没。整个篮架组件可通过固定在篮架组件顶点上的往复电机移动。将整个组件浸入装有要进行崩解试验的介质的容器中。该容器设置有恒温器，以将流体介质的温度调节至所需温度。

[0419] 每种剂型的崩解试验在药典中给出。对于典型类型的剂型有一些常规测试。一些剂型及其崩解试验为：(1)未包衣的片剂-测试可以在37+/-2C下以每分钟29-32个循环的速度使用蒸馏水作为介质；15分钟后测试完成。如果在周期结束时没有可触知的药芯(至少5

片剂或胶囊)，并且没有粘在浸入盘上的团块，则可以接受。(2)包衣片剂-可以采用相同的测试程序，但运行时间为30分钟。(3)肠溶包衣/胃耐受性片剂-可先在蒸馏水中进行测试(在室温下5分钟;USP，根据BP和IP无需蒸馏水)，然后在0.1M HCL(最多2个小时;BP)或模拟胃液(1小时;USP)中进行试验，其次是磷酸盐缓冲液，pH 6.8(1小时;BP)或无酶模拟肠液(1小时;USP)。(4)咀嚼片剂-免于崩解测试(BP和IP);4小时(USP)。这是一些示例。

[0420] 示例性的崩解测试使用标准的USP<701>测试设备。每个片剂放置在六个崩解测试仪插槽中，底部包含一个不锈钢网。磁性传感器放置在片剂的顶部。将装有插槽的篮子浸入37℃的恒温水浴中。篮子在浴中以每分钟29-32个循环的速度上下移动。片剂完全崩解后，片剂顶部的传感器就会与网接触。传感器会自动记录片剂的崩解时间。

[0421] 在一些实施方案中，片剂的崩解时间为约30秒至约300秒。在一些实施方案中，片剂的崩解时间为约30秒至约200秒。在一些实施方案中，片剂的崩解时间为约30秒至约150秒。片剂的崩解时间为约30秒、约40秒、约50秒、约60秒、约70秒、约80秒、约90秒、约100秒、约110秒、约120秒、约130秒、约140秒、约150秒、约160秒、约170秒、约180秒、约190秒、约200秒、约210秒、约220秒、约230秒、约240秒、约250秒、约260秒、约270秒、约280秒、约290秒或约300秒。

[0422] 稳定性

[0423] 在一些实施方案中，关于粒度分布，本文公开的药物组合物稳定至少约:30天、60天、90天、6个月、1年、18个月、2年、3年、4年或5年，例如约80％-100％，如:约80％、90％、95％或100％的所述药物组合物基于粒度分布是稳定的。在一些实施方案中，呈固体口服剂型的本文所述的稳定的尼拉帕尼颗粒在室温(约15℃至约25℃)储存高达约3、6、9、12、24或36个月将不会显示出大于50％的有效粒径增加。在一些实施方案中，呈固体口服剂型的本文所述的稳定的尼拉帕尼颗粒在室温(约15℃至约25℃)储存高达约3、6、9、12、24或36个月将不会显示出大于60％的有效粒径增加。在一些实施方案中，呈固体口服剂型的本文所述的稳定的尼拉帕尼颗粒在室温(约15℃至约25℃)储存高达约3、6、9、12、24或36个月将不会显示出大于70％的有效粒径增加。在一些实施方案中，呈固体口服剂型的本文所述的稳定的尼拉帕尼颗粒在室温(约15℃至约25℃)储存高达约3、6、9、12、24或36个月将不会显示出大于80％的有效粒径增加。在一些实施方案中，呈固体口服剂型的本文所述的稳定的尼拉帕尼颗粒在室温(约15℃至约25℃)储存高达约3、6、9、12、24或36个月将不会显示出大于90％的有效粒径增加。在一些实施方案中，呈固体口服剂型的本文所述的稳定的尼拉帕尼颗粒在室温(约15℃至约25℃)储存高达约3、6、9、12、24或36个月将不会显示出大于95％的有效粒径增加。

[0424] 在一些实施方案中，呈固体口服剂型的本文所述的稳定的尼拉帕尼颗粒在约15℃至30℃、15℃至40℃或15℃至50℃储存高达3、6、9、12、24或36个月将不会显示出大于50％的有效粒径增加。在一些实施方案中，呈固体口服剂型的本文所述的稳定的尼拉帕尼颗粒在约15℃至30℃、15℃至40℃或15℃至50℃储存高达3、6、9、12、24或36个月将不会显示出大于60％的有效粒径增加。在一些实施方案中，呈固体口服剂型的本文所述的稳定的尼拉帕尼颗粒在约15℃至30℃、15℃至40℃或15℃至50℃储存高达3、6、9、12、24或36个月将不会显示出大于70％的有效粒径增加。在一些实施方案中，呈固体口服剂型的本文所述的稳定的尼拉帕尼颗粒在约15℃至30℃、15℃至40℃或15℃至50℃储存高达3、6、9、12、24或36

个月将不会显示出大于80％的有效粒径增加。在一些实施方案中，呈固体口服剂型的本文所述的稳定的尼拉帕尼颗粒在约15℃至30℃、15℃至40℃或15℃至50℃储存高达3、6、9、12、24或36个月将不会显示出大于90％的有效粒径增加。在一些实施方案中，呈固体口服剂型的本文所述的稳定的尼拉帕尼颗粒在约15℃至30℃、15℃至40℃或15℃至50℃储存高达3、6、9、12、24或36个月将不会显示出大于95％的有效粒径增加。

[0425] 在一些实施方案中，关于化合物变性，本文公开的药物组合物稳定至少约：30天、60天、90天、6个月、1年、18个月、2年、3年、4年或5年，例如，药物组合物中约80％-100％，如约80％、90％、95％或100％的活性药物是稳定的。稳定性可以通过高效液相色谱法(HPLC)测量。在一些实施方案中，本文公开的药物组合物中约80％-100％(例如，约：90％-100％或95-100％)的尼拉帕尼或其药学上可接受的盐(例如尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物)至少约稳定：30、60、90、180、360、540或720天，例如大于90天。在一些实施方案中，关于化合物变性，尼拉帕尼或其药学上可接受的盐(例如，尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物)的约：80％，85％，90％，95％或100％(例如约95％)稳定30天或更长时间。在每种情况下，可以通过HPLC或本领域已知的另一种方法测量稳定性。在文献中描述了评估固体剂型的化学储存稳定性的方法。参见，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；和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)。

[0426] 在一些实施方案中，本文描述的药物制剂关于化合物降解是稳定的。在一些实施方案中，本文描述的药物制剂在储存条件下(例如室温)在至少约1天、至少约2天、至少约3天、至少约4天、至少约5天、至少约6天、至少约1周、至少约2周、至少约3周、至少约4周、至少约5周、至少约6周、至少约7周、至少约8周、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约24个月或至少约36个月的任何时期内关于化合物降解(例如小于30％的降解、小于25％的降解、小于20％的降解、小于15％的降解、小于10％的降解、小于8％的降解、小于5％的降解、小于3％的降解、小于2％的降解或低于5％的降解)是稳定的。在一些实施方案中，本文所述的制剂在至少约1周的时间内关于化合物降解是稳定的。在一些实施方案中，本文所述的制剂在至少约1个月的时间内关于化合物降解是稳定的。在一些实施方案中，本文所述的制剂在至少约3个月的时间内相关于化合物降解是稳定的。在一些实施方案中，本文所述的制剂在至少约6个月的时间内关于化合物降解是稳定的。在一些实施方案中，本文所述的制剂在至少约9个月的时间内关于化合物降解是稳定的。在一些实施方案中，本文所述的制剂在至少约12个月的时间内关于化合物降解是稳定的。

[0427] 文献中描述了用于评估固体剂型在储存期间，包括在加速老化条件下的化学稳定性的方法。参见，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;和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)。储存期间固体剂型的化学稳定性也可能由国际人用药品技术要求协调委员会(ICH)或世界卫生组织(WHO)决定。

[0428] 取决于打算使用和/或存储药物组合物的世界区域,可以根据该国的气候条件进行稳定性研究。世界通常分为五个不同的区域:温带,地中海/亚热带,炎热干燥,炎热潮湿/热带地区和炎热/较高湿度地区。相关领域的技术人员可以确定在特定气候区域中进行测试的合适条件。

[0429] 在一个方面,本文提供了一种组合物,其包含片剂,所述片剂包含:当给药于有需要的受试者时抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的有效量的尼拉帕尼。其中所述片剂具有以下至少一项:a)所述片剂包含少于0.2重量%的任何单一尼拉帕尼降解产物;b)在40℃和75%相对湿度(RH)下储存1个月后,该片剂包含少于0.2%的任何单一尼拉帕尼降解产物;和c)在40℃和75%的相对湿度(RH)下储存2个月后,该片剂包含少于0.2%的任何单一尼拉帕尼降解产物。

[0430] 在一些实施方案中,片剂包含少于0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.005%或0.001%的任何单一尼拉帕尼降解产物(基于重量)。在一些实施方案中,在40℃和75%的相对湿度(RH)储存1个月后,所述片剂包含少于0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.005%或0.001%任何单一尼拉帕尼降解产物(基于重量)。在一些实施方案中,在40℃和75%相对湿度(RH)储存2个月后,片剂包含少于0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.005%或0.001%任何单一尼拉帕尼降解产物(基于重量)。

[0431] 在一些实施方案中,片剂包含约0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.005%或0.001%的任何单一尼拉帕尼降解产物(基于重量)。在一些实施方案中,在40℃和75%相对湿度(RH)储存1个月后,片剂包含约0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.005%或0.001%的单一尼拉帕尼降解产物(基于重量)。在一些实施方案中,在40℃和75%相对湿度(RH)下储存2个月后,片剂包含约0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.005%或0.001%的任何单一尼拉帕尼降解产物(基于重量)。

[0432] 在一些实施方案中,本发明提供了包含尼拉帕尼和药学上可接受的载体的口服剂型,在其中该剂型在5℃储存1个月、3个月、6个月、9个月、12个月、24个月或36个月以后,表现出小于1.5%、1.4%、1.3%、1.2%、1.1%、1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.005%或0.001%的一种或多种降解产物、例如一种或多种尼拉帕尼降解产物的形成(基于重量)。在一些实施方案中,本发明提供了包含尼拉帕尼和药学上可接受的载体的口服剂型,其中该剂型在25℃和60%相对湿度(RH)下储存1个月、3个月、6个月、9

个月、12个月、24个月或36个月以后，表现出小于1.5%、1.4%、1.3%、1.2%、1.1%、1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.005%或0.001%的一种或多种降解产物、例如一种或多种尼拉帕尼降解产物的形成(基于重量)。在一些实施方案中，本发明提供了包含尼拉帕尼和药学上可接受的载体的口服剂型，其中该剂型在30℃和65%相对湿度(RH)下储存1个月、3个月、6个月、9个月、12个月、24个月或36个月以后，表现出小于1.5%、1.4%、1.3%、1.2%、1.1%、1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.005%或0.001%的一种或多种降解产物、例如一种或多种尼拉帕尼降解产物的形成(基于重量)。在一些实施方案中，本发明提供了包含尼拉帕尼和药学上可接受的载体的口服剂型，其中该剂型在40℃和75%相对湿度(RH)下储存1个月、3个月、6个月、9个月、12个月、24个月或36个月以后，表现出小于1.5%、1.4%、1.3%、1.2%、1.1%、1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.005%或0.001%的一种或多种降解产物、例如一种或多种尼拉帕尼降解产物的形成(基于重量)。

[0433] 在一些实施方案中，尼拉帕尼的一种或多种或全部杂质或降解产物的量为约0.01mg至0.05mg、0.05mg至0.1mg、0.1mg至0.2mg、0.2mg至0.25mg、0.25mg至0.5mg、0.5mg至0.75mg、0.7mg至0.95mg、0.9mg至1.15mg、1.1mg至1.35mg、1.3mg至1.5mg、1.5mg至1.75mg、1.75至1.95mg、1.9mg至2.15mg、2.1mg至2.35mg、2.3mg至2.55mg、2.5mg至2.75mg、2.7mg至3.0mg、2.9mg至3.15mg、3.1mg至3.35mg、3.3mg至3.5mg、3.5mg至3.75mg、3.7mg至4.0mg、4.0mg至4.5mg、4.5mg至5.0mg、5.0mg至5.5mg、5.5mg至6.0mg、6.0mg至6.5mg、6.5mg至7.0mg、7.0mg至7.5mg、7.5mg至8.0mg、8.0mg至8.5mg、8.5mg至9.0mg、9.0mg至9.5mg或9.5mg至10.0mg。在一些实施方案中，尼拉帕尼的一种或多种或全部杂质或降解产物的量小于约或约0.01mg、0.05mg、0.1mg、0.2mg、0.25mg、0.5mg、0.7mg、0.9mg、1.1mg、1.3mg、1.5mg、1.7mg、1.9mg、2mg、2.3mg、2.5mg、2.75mg、3.0mg、3.1mg、3.3mg、3.5mg、3.7mg、4.0mg、4.5mg、5.0mg、5.5mg、6.0mg、6.5mg、7.0mg、7.5mg、8.0mg、8.5mg、9.0mg、9.5mg或10.0mg。

[0434] 在一些实施方案中，本发明提供了包含尼拉帕尼和药学上可接受的载体的口服剂型，其中该剂型在5℃下储存1个月、3个月、6个月、9个月、12个月、24个月或36个月后，表现出小于1.5%、1.4%、1.3%、1.2%、1.1%、1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.005%或0.001%的一种或多种降解产物的形成(基于重量)。在一些实施方案中，本发明提供了包含尼拉帕尼和药学上可接受的载体的口服剂型，其中该剂型在25℃和60%相对湿度(RH)下储存1个月、3个月、6个月、9个月、12个月、24个月或36个月后，表现出小于1.5%、1.4%、1.3%、1.2%、1.1%、1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.005%或0.001%的一种或多种降解产物的形成(基于重量)。在一些实施方案中，本发明提供了包含尼拉帕尼和药学上可接受的载体的口服剂型，其中该剂型在30℃和65%相对湿度(RH)下储存1个月、3个月、6个月、9个月、12个月、24个月或36个月后，表现出小于1.5%、1.4%、1.3%、1.2%、1.1%、1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、

0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.005%或0.001%的一种或多种降解产物的形成(基于重量)。在一些实施方案中,本发明提供了包含尼拉帕尼和药学上可接受的载体的口服剂型,其中该剂型在40℃和75%相对湿度(RH)下储存1个月、3个月、6个月、9个月、12个月、24个月或36个月后,表现出小于1.5%、1.4%、1.3%、1.2%、1.1%、1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.005%或0.001%的一种或多种降解产物的形成(基于重量)。

[0435] 在一些实施方案中,本发明提供了包含尼拉帕尼和药学上可接受的载体的口服剂型,其中该剂型在5℃储存1个月、3个月、6个月、9个月、12个月、24个月或36个月后,表现出小于1.5%、1.4%、1.3%、1.2%、1.1%、1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.05%、0.025%或0.001%的任何单一尼拉帕尼降解产物的形成(基于重量)。在一些实施方案中,本发明提供了包含尼拉帕尼和药学上可接受的载体的口服剂型,其中该剂型在25℃和60%相对湿度(RH)储存1个月、3个月、6个月、9个月、12个月、24个月或36个月后表现出小于1.5%、1.4%、1.3%、1.2%、1.1%、1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.05%、0.025%或0.001%的任何单一尼拉帕尼降解产物的形成(基于重量)。在一些实施方案中,本发明提供了包含尼拉帕尼和药学上可接受的载体的口服剂型,其中该剂型在30℃和65%相对湿度(RH)储存1个月、3个月、6个月、9个月、12个月、24个月或36个月后表现出小于1.5%、1.4%、1.3%、1.2%、1.1%、1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.05%、0.025%或0.001%的任何单一尼拉帕尼降解产物的形成(基于重量)。在一些实施方案中,本发明提供了包含尼拉帕尼和药学上可接受的载体的口服剂型,其中该剂型在40℃和75%相对湿度(RH)储存1个月、3个月、6个月、9个月、12个月、24个月或36个月后表现出小于1.5%、1.4%、1.3%、1.2%、1.1%、1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.05%、0.025%或0.001%的任何单一尼拉帕尼降解产物的形成(基于重量)。

[0436] 在一些实施方案中,本发明提供了包含尼拉帕尼和药学上可接受的载体的口服剂型,其中该剂型在5℃储存1个月、3个月、6个月、9个月、12个月、24个月或36个月后表现出小于1.5%、1.4%、1.3%、1.2%、1.1%、1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.05%、0.025%或0.001%的总降解产物(包括尼拉帕尼降解产物)的形成,基于重量。在一些实施方案中,本发明提供了包含尼拉帕尼和药学上可接受的载体的口服剂型,其中该剂型在25℃和60%相对湿度(RH)储存1个月、3个月、6个月、9个月、12个月、24个月或36个月后表现出小于1.5%、1.4%、1.3%、1.2%、1.1%、1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.05%、0.025%或0.001%的总降解产物(包括尼拉帕尼降解产物)的形成,基于重量。在一些实施方案中,本发明提供了包含尼拉帕尼和药学上可接受的载体的口服剂型,其中该剂型在30℃和65%相对湿度(RH)储存1个月、3个月、6个月、9个月、12个月、24个月或36个月后表现出小于1.5%、1.4%、1.3%、1.2%、1.1%、1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.05%、0.025%或0.001%的总降解产物(包括尼拉帕尼降解产物)的形成,基于重量。在一些实施方案中,本发明提供了包含尼拉帕尼和药学上可接受的载体的口服剂型,其中该剂型在40℃和70%相对湿度(RH)储存1个月、3个月、6个月、9个月、12个月、24个月或36个月后表现出

小于1.5%、1.4%、1.3%、1.2%、1.1%、1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.05%、0.025%或0.001%的总降解产物(包括尼拉帕尼降解产物)的形成,基于重量。

[0437] 在一些实施方案中,组合物包含少于10重量%的水。在一些实施方案中,在40℃和75%相对湿度(RH)储存1个月后,组合物包含小于10重量%的水。在一些实施方案中,在40℃和75%相对湿度(RH)储存2个月后,组合物包含少于10重量%的水。

[0438] 在一些实施方案中,组合物包含少于30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.1%的水(基于重量)。在一些实施方案中,组合物包含约30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.1%的水(基于重量)。在一些实施方案中,组合物在40℃和75%相对湿度(RH)下储存1个月后,包含小于30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.1%的水(基于重量)。在一些实施方案中,组合物在40℃和75%相对湿度(RH)下储存1个月后,包含约30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.1%的水(基于重量)。在一些实施方案中,组合物在40℃和75%相对湿度(RH)下储存2个月后,包含小于30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.1%的水(基于重量)。在一些实施方案中,组合物在40℃和75%相对湿度(RH)下储存2个月后,包含约30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.1%的水(基于重量)。在一些实施方案中,组合物在40℃和75%相对湿度(RH)下储存3个月,6个月,9个月,12个月,24个月或36个月后,包含少于30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.1%的水(基于重量)。在一些实施方案中,组合物在40℃和75%相对湿度(RH)下储存3个月,6个月,9个月,12个月,24个月或36个月后,包含约30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.1%的水(基于重量)。

[0439] 片剂

[0440] 在一些实施方案中,药物组合物被配制成固体口服药物剂型。固体口服药物剂型包括但不限于片剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂和小药囊。例如,固体口服药物剂型可以是片剂。

[0441] 在一些实施方案中,通过固体剂型给药于受试者的尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约1mg至约2000mg。在一些实施方案中,通过固体剂型给药于受试者的尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约1mg至约1000mg。在一些实施方案中,通过固体剂型给药于受试者的尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约50mg至约300mg。在一些实施方案中,尼拉帕尼制剂以固体剂型的形式以约50mg至约100mg的浓度给药。在一些实施方案中,尼拉帕尼制剂以固体剂型的形式以约100mg至约300mg的浓度给药。例如,通过固体剂型给药于受试者的尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的治疗有效量可以为约1mg至5mg、5mg至10mg、10mg至20mg、20mg至25mg、35mg至50mg、50mg至75mg、70mg至95mg、90mg至115mg、110mg至135mg、130mg至155mg、150mg至175mg、170至195mg、190mg至215mg、210mg至235mg、230mg至255mg、250mg至275mg、270mg至300mg、290mg至315mg、310mg至335mg、330mg至355mg、350mg至375mg、370mg至400mg、400mg至450mg、450mg至500mg、500mg至550mg、550mg至600mg、600mg至650mg、650mg至700mg、700mg至750mg、750mg至800mg、800mg至850mg、850mg至900mg、900mg至950mg或950mg至1000mg、1000mg至1050mg、1050mg至

1100mg、1100mg至1150mg、1150mg至1200mg、1200mg至1250mg、1250mg至1300mg、1300mg至1350mg、1350mg至1400mg、1400mg至1450mg、1450mg至1500mg、1500mg至1550mg、1550mg至1600mg、1600mg至1650mg、1650mg至1700mg、1700mg至1750mg、1750mg至1800mg、1800mg至1850mg、1850mg至1900mg、1900mg至1950mg或1950mg至2000mg。例如，通过固体剂型给药于受试者的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物的治疗有效量可为约1mg至约2000mg，例如，约1mg至5mg、5mg至10mg、10mg至20mg、20mg至25mg、35mg至50mg、50mg至75mg、70mg至95mg、90mg至115mg、110mg至135mg、130mg至155mg、150mg至175mg、170至195mg、190mg至215mg、210mg至235mg、230mg至255mg、250mg至275mg、270mg至300mg、290mg至315mg、310mg至335mg、330mg至355mg、350mg至375mg、370mg至400mg、400mg至450mg、450mg至500mg、500mg至550mg、550mg至600mg、600mg至650mg、650mg至700mg、700mg至750mg、750mg至800mg、800mg至850mg、850mg至900mg、900mg至950mg、950mg至1000mg、1000mg至1050mg、1050mg至1100mg、1100mg至1150mg、1150mg至1200mg、1200mg至1250mg、1250mg至1300mg、1300mg至1350mg1350 mg至1400mg、1400mg至1450mg、1450mg至1500mg、1500mg至1550mg、1550mg至1600mg、1600mg至1650mg、1650mg至1700mg、1700mg至1750mg、1750mg到1800mg、1800到1850mg、1850到1900mg、1900到1950mg或1950mg至2000mg。在某些方面，固体口服剂型可以一天一次(s.i.d.)两次(b.i.d.)或三次(t.i.d.)给药。

[0442] 例如，通过固体剂型给药于受试者的尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的治疗有效量可以为约1mg至5mg、5mg至10mg、10mg至20mg、20mg至25mg、25mg至50mg、50mg至75mg、70mg至95mg、90mg至115mg、110mg至135mg、130mg至155mg、150mg至175mg、170至195mg、190mg至215mg、210mg至235mg、230mg至255mg、250mg至275mg、270mg至300mg、290mg至315mg、310mg至335mg、330mg至355mg、350mg至375mg、370mg至400mg、400mg至450mg、450mg至500mg、500mg至550mg、550mg至600mg、600mg至650mg、650mg至700mg、700mg至750mg、750mg至800mg、800mg至850mg、850mg至900mg、900mg至950mg、950mg至1000mg、1000mg至1050mg、1050mg至1100mg、1100mg至1150mg、1150mg至1200mg、1200mg至1250mg、1250mg至1300mg、1300mg至1350mg、1350mg至1400mg、1400mg至1450mg、1450mg至1500mg、1500mg至1550mg、1550mg至1600mg、1600mg至1650mg、1650mg至1700mg、1700mg至1750mg、1750mg至1800mg、1800mg至1850mg、1850mg至1900mg、1900mg至1950mg或1950mg至2000mg。例如，通过固体剂型给药于受试者的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物的治疗有效量可以为约1mg至5mg、5mg至10mg、10mg至20mg、20mg至25mg、25mg至50mg、50mg至75mg、70mg至95mg、90mg至115mg、110mg至135mg、130mg至155mg、150mg至175mg、170至195mg、190mg至215mg、210mg至235mg、230mg至255mg、250mg至275mg、270mg至300mg、290mg至315mg、310mg至335mg、330mg至355mg、350mg至375mg、370mg至400mg、400mg至450mg、450mg至500mg、500mg至550mg、550mg至600mg、600mg至650mg、650mg至700mg、700mg至750mg、750mg至800mg、800mg至850mg、850mg至900mg、900mg至950mg、950mg至1000mg、1000mg至1050mg、1050mg至1100mg、1100mg至1150mg、1150mg至1200mg、1200mg至1250mg、1250mg至1300mg、1300mg至1350mg、1350mg至1400mg、1400mg至1450mg、1450mg至1500mg、1500mg至1550mg、1550mg至1600mg、1600mg至1650mg、1650mg至1700mg、1700mg至1750mg、1750mg至1800mg、1800mg至1850mg、1850mg至1900mg、1900mg至1950mg或1950mg至2000mg。在某些方面，固体口服剂型可以一天一次(s.i.d.)、两次(b.i.d.)或三次(t.i.d.)给药。

[0443] 例如,通过固体剂型给药于受试者的尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的治疗有效量可以为约1mg至5mg、5mg至10mg、10mg至20mg、20mg至25mg、25mg至50mg、50mg至75mg、70mg至95mg、90mg至115mg、110mg至135mg、130mg至155mg、150mg至175mg、170至195mg、190mg至215mg、210mg至235mg、230mg至255mg、250mg至275mg、270mg至300mg、290mg至315mg、310mg至335mg、330mg至355mg、350mg至375mg、370mg至400mg、400mg至450mg、450mg至500mg、500mg至550mg、550mg至600mg、600mg至650mg、650mg至700mg、700mg至750mg、750mg至800mg、800mg至850mg、850mg至900mg、900mg至950mg、950mg至1000mg、1000mg至1050mg、1050mg至1100mg、1100mg至1150mg、1150mg至1200mg、1200mg至1250mg、1250mg至1300mg、1300mg至1350mg、1350mg至1400mg、1400mg至1450mg、1450mg至1500mg、1500mg至1550mg、1550mg至1600mg、1600mg至1650mg、1650mg至1700mg、1700mg至1750mg、1750mg至1800mg、1800mg至1850mg、1850mg至1900mg、1900mg至1950mg或1950mg至2000mg。例如,通过固体剂型给药于受试者的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物的治疗有效量可以为约1mg至5mg、5mg至10mg、10mg至20mg、20mg至25mg、35mg至50mg、50mg至75mg、70mg至95mg、90mg至115mg、110mg至135mg、130mg至155mg、150mg至175mg、170至195mg、190mg至215mg、210mg至235mg、230mg至255mg、250mg至275mg、270mg至300mg、290mg至315mg、310mg至335mg、330mg至355mg、350mg至375mg、370mg至400mg、400mg至450mg、450mg至500mg、500mg至550mg、550mg至600mg、600mg至650mg、650mg至700mg、700mg至750mg、750mg至800mg、800mg至850mg、850mg至900mg、900mg至950mg、950mg至1000mg、1000mg至1050mg、1050mg至1100mg、1100mg至1150mg、1150mg至1200mg、1200mg至1250mg、1250mg至1300mg、1300mg至1350mg、1350mg至1400mg、1400mg至1450mg、1450mg至1500mg、1500mg至1550mg、1550mg至1600mg、1600mg至1650mg、1650mg至1700mg、1700mg至1750mg、1750mg至1800mg、1800mg至1850mg、1850mg至1900mg、1900mg至1950mg或1950mg至2000mg。在一些实施方案中,通过固体剂型给药于受试者的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物的治疗有效量为约79.7mg。在一些实施方案中,通过固体剂型给药于受试者的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物的治疗有效量为约159.4mg。在一些实施方案中,通过固体剂型给药于受试者的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物的治疗有效量为约318.8mg。在一些实施方案中,通过固体剂型给药于受试者的尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物的治疗有效量为约478.0mg。在某些方面,固体口服剂型可以一天一次(s.i.d.)、两次(b.i.d.)或三次(t.i.d.)给药。

[0444] 本发明的预期组合物在给药后约30分钟至约8小时的间隔内提供治疗有效量的尼拉帕尼或其药学上可接受的盐,如果需要的话,可给药例如一天一次,一天两次,一天三次。

[0445] 在一些实施方案中,使用包括但不限于天然或合成明胶、果胶、酪蛋白、胶原蛋白、蛋白质、改性淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、丙烯酸聚合物、纤维素衍生物或其组合的材料形成片剂。在一些实施方案中,使用防腐剂、着色剂和遮光剂、调味剂和甜味剂、糖、耐胃液物质或其组合来形成片剂。在一些实施方案中,将片剂包衣。在一些实施方案中,覆盖片剂的包衣包括但不限于立即释放包衣、保护性包衣、肠溶或延迟释放包衣、持续释放包衣、阻隔包衣、密封包衣或其组合。术语“包衣”是指将包衣材料的外层施加到剂型表面上以赋予相对于未包衣的品种特定的益处的过程。它涉及在剂型上施加包衣(包括糖或聚合物包衣)。片剂包衣的优点是掩盖味道,掩盖气味,物理和化学保护,对在胃中的药物的保护以及控制其释放特性。包衣可以应用于多种口服固体剂型,例如微粒、粉末、颗粒、晶体、小丸和片剂。当将包

衣组合物在包衣锅中给药于一批片剂时，片剂表面被聚合物膜覆盖。

[0446] 薄膜包衣

[0447] 在一些实施方案中，片剂可进一步包含任选的薄膜包衣。在一些实施方案中，薄膜包衣包含水溶性聚合物，并且不影响组合物的立即释放或抗损坏性能。

[0448] 在一些实施方案中，薄膜包衣包含聚合物、颜料、增塑剂、调味剂、表面活性剂、增粘剂、媒介物及其任何组合。在一些实施方案中，薄膜包衣包含聚合物、颜料和增塑剂。

[0449] 在一些实施方案中，膜包衣包含糖、聚葡萄糖、麦芽糖糊精、乳糖、蜡、纤维素衍生物、纤维素醚、丙烯酸聚合物和共聚物、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素及其任何组合。在一些实施方案中，膜包衣包含聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇及其任何组合。

[0450] 在一些实施方案中，薄膜包衣包含多元醇，例如甘油、丙二醇、聚乙二醇(macrogol)、有机酯(如邻苯二甲酸酯、癸二酸二丁酯、柠檬酸酯、三乙酸甘油酯)，油/甘油酯(如蓖麻油)、乙酰化甘油单酸酯、分馏椰子油及其任意组合。

[0451] 在一些实施方案中，薄膜包衣包含聚乙烯醇、二氧化钛、聚乙二醇、滑石、四氧化三铁及其任意组合。

[0452] 在一些实施方案中，薄膜包衣包含聚乙烯醇、二氧化钛、聚乙二醇、滑石、FD&C Blue#2/靛蓝铝色淀(Indigo Carmine Aluminum Lake)及其任何组合。

[0453] 在一些实施方案中，薄膜包衣包含聚乙烯醇、二氧化钛、聚乙二醇、滑石、FD&C Blue#1/亮蓝铝色淀(Brilliant Blue FCF Aluminium Lake)及其任意组合。

[0454] 在一些实施方案中，薄膜包衣包含有机染料及其色淀、无机颜色、自然颜色及其任何组合。

[0455] 在一些实施方案中，薄膜包衣包含Opadry®、Opadry® II、Opadry® QX、Opadry® SGR、Opadry® AMB、Opadry® fx^{tm}、Opadry® ns-g、Opadry® NS、Opadry® tm、Opalux®、Opadry® EZ及其任何组合。

[0456] 在一些实施方案中，薄膜包衣包含使用不同溶剂如水、醇、酮、酯、氯化烃及其任何组合制备的分散体。在一些实施方案中，分散体包含水和醇。在一些实施方案中，分散体包含水。

[0457] 在一些实施方案中，薄膜包衣包含Opadry® II。在一些实施方案中，Opadry® II的量为约0.1重量％至约10重量％。在一些实施方案中，Opadry® II的量为约0.1重量％至约5重量％。在一些实施方案中，Opadry® II的量为约0.1％、约0.2％、约0.3％、约0.4％、约0.5％、约0.6％、约0.7％、约0.8％、约0.9％、约1％、约1.5％、约2％、约2.5％、约3％、约3.5％、约4％、约4.5％或约5％(基于重量)。

[0458] 在一些实施方案中，将片剂弄碎，使得将微粒洒在软食品上并吞咽而不咀嚼。在一些实施方案中，片剂的形状和大小也有变化。在一些实施方案中，将本文公开的药物组合物(例如片剂)整体吞下。在一些实施方案中，本文公开的药物组合物不是薄膜。在一些实施方案中，本文公开的药物组合物不用于颊给药。在一些实施方案中，本文公开的药物组合物(例如片剂)溶解在胃或肠中。

[0459] 在一个方面，本文提供了一种组合物，其包含片剂，所述片剂包含：当给药于有需要的受试者时抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的有效量的尼拉帕尼；其中所述片剂具有以下至少一项：a)净重至少200、500或800mg；b)至少4.0mm的厚度；c)脆碎度小于2％；其中，尼拉帕尼的有效量为约50mg至约350mg(基于尼拉帕尼游离碱)。

[0460] 在一些实施方案中，尼拉帕尼的有效量为约75mg至约125mg(基于尼拉帕尼游离碱)。在一些实施方案中，尼拉帕尼的有效量为约50mg、约100mg或约150mg(基于尼拉帕尼游离碱)。在一些实施方案中尼拉帕尼的有效量为约100mg(基于尼拉帕尼游离碱)。

[0461] 在一些实施方案中，本文公开的片剂的净重为至少200mg，至少210mg，至少220mg，至少230mg，至少240mg，至少250mg，至少260mg，至少270mg，至少280mg，至少290mg，至少300mg，至少310mg，至少320mg，至少330mg，至少340mg，至少350mg，至少360mg，至少370mg，至少380mg，至少390mg，至少400mg，至少410mg，至少420mg，至少430mg，至少440mg，至少450mg，至少460mg，至少470mg，至少480mg，至少490mg或至少500mg。在一些实施方案中，本文公开的片剂的净重为至少300mg。

[0462] 在一些实施方案中，尼拉帕尼的有效量为约175mg至约225mg(基于尼拉帕尼游离碱)。在一些实施方案中，尼拉帕尼的有效量为约150mg、约200mg或约250mg(基于尼拉帕尼游离碱)。在一些实施方案中，尼拉帕尼的有效量为约200mg(基于尼拉帕尼游离碱)。

[0463] 在一些实施方案中，本文公开的片剂的净重为至少500mg、至少510mg、至少520mg、至少530mg、至少540mg、至少550mg、至少560mg、至少570mg、至少580mg、至少590mg、至少600mg、至少610mg、至少620mg、至少630mg、至少640mg、至少650mg、至少660mg、至少670mg、至少680mg、至少690mg、至少700mg、至少710mg、至少720mg、至少730mg、至少740mg、至少750mg、至少760mg、至少770mg、至少780mg、至少790mg或至少800mg。在一些实施方案中，片剂的净重为至少600mg。

[0464] 在一些实施方案中，基于尼拉帕尼游离碱，尼拉帕尼的有效量为约275mg至约325mg(基于尼拉帕尼游离碱)。在一些实施方案中，基于尼拉帕尼游离碱，尼拉帕尼的有效量为约250mg、约300mg或约350mg(基于尼拉帕尼游离碱)。在一些实施方案中，基于尼拉帕尼游离碱，尼拉帕尼的有效量为约300mg(基于尼拉帕尼游离碱)。

[0465] 在一些实施方案中，本文公开的片剂的净重为至少800mg、至少810mg、至少820mg、至少830mg、至少840mg、至少850mg、至少860mg、至少870mg、至少880mg、至少890mg、至少900mg、至少910mg、至少920mg、至少930mg、至少940mg、至少950mg、至少960mg、至少970mg、至少980mg、至少990mg、至少1000mg、至少1010mg、至少1020mg、至少1030mg、至少1040mg、至少1050mg、至少1060mg、至少1070mg、至少1080mg、至少1090mg、至少1100mg、至少1110mg、至少1120mg、至少1130mg、至少1140mg、至少1150mg、至少1160mg、至少1170mg、至少1180mg、至少1190mg或至少1200mg。在一些实施方案中，本文公开的片剂的净重为约900mg、约910mg、约920mg、约930mg、约940mg、约950mg、约960mg、约970mg、约980mg、约990mg、约1000mg、约1010mg、约1020mg、约1030mg、约1040mg、约1050mg、约1060mg、约1070mg、约1080mg、约1090mg、约1100mg、约1110mg、约1120mg、约1130mg、约1140mg、约1150mg、约1160mg、约1170mg、约1180mg、约1190mg或约1200mg。在一些实施方案中，片剂的净重为至少1000mg。

[0466] 在一些实施方案中，本文公开的片剂的厚度为至少4.0mm、至少4.1mm、至少4.2mm、至少4.3mm、至少4.4mm、至少4.5mm、至少4.6mm、至少4.7mm、至少4.8mm、至少4.9mm、至少

5.0mm、至少5.1mm、至少5.2mm、至少5.3mm、至少5.4mm、至少5.5mm、至少5.6mm、至少5.7mm、至少5.8mm、至少5.9mm、至少6.0mm、至少6.1mm、至少6.2mm、至少6.3mm、至少6.4mm、至少6.5mm、至少6.6mm、至少6.7mm、至少6.8、至少6.9mm、至少7.0mm、至少7.1mm、至少7.2mm、至少7.3mm、至少7.4mm、至少7.5mm、至少7.6mm、至少7.7mm、至少7.8mm、至少7.9mm、至少8.0mm至少8.5mm、至少9.0mm、至少9.5mm或至少10mm。在一些实施方案中，本文公开的片剂的厚度为约4.5mm，约4.6mm、约4.7mm、约4.8mm、约4.9mm、约5.0mm、约5.1mm、约5.2mm、约5.3mm、约5.4mm、约5.5mm、约5.6mm、约5.7mm、约5.8mmmm、约5.9mm、约6.0mm、约6.1mm、约6.2mm、约6.3mm、约6.4mm、约6.5mm、约6.6mm、约6.7mm、约6.8、约6.9mm、约7.0mm、约7.1mm、约7.2mm、约7.3mm、约7.4mm、约7.5mm、约7.6mm、约7.7mm、约7.8mm、约7.9mm、约8.0mm、约8.5mm、约9.0mm、约9.5mm、约10mm。

[0467] 在一些实施方案中，本文公开的片剂的脆碎度小于2%、小于1.9%、小于1.8%、小于1.7%、小于1.6%、小于1.5%、小于1.4%、小于1.3%、小于1.2%、小于1.1%、小于1.0%、小于0.9%、小于0.8%、小于0.7%、小于0.6%、小于0.5%、小于0.4%、小于0.3%、小于0.2%或小于0.1%。

[0468] 在一些实施方案中，本文公开的片剂的净重为约1mg至5mg，5mg至10mg、10mg至20mg、20mg至25mg、35mg至50mg、50mg至75mg、70mg至95mg、90mg至115mg、110mg至135mg、130mg至155mg、150mg至175mg、170至195mg、190mg至215mg、210mg至235mg、230mg至255mg、250mg至275mg、270mg至300mg、290mg至315mg、310mg至335mg、330mg至355mg、350mg至375mg、370mg至400mg、400mg至450mg、450mg至500mg、500mg至550mg、550mg至600mg、600mg至650mg、650mg至700mg、700mg至750mg、750mg至800mg、800mg至850mg、850mg至900mg、900mg至950mg、950mg至1000mg、1000mg至1050mg、1050mg至1100mg、1100mg至1150mg、1150mg至1200mg、1200mg至1250mg、1250mg至1300mg、1300mg至1350mg、1350mg至1400mg、1400mg至1450mg、1450mg至1500mg、1500mg至1550mg、1550mg至1600mg、1600mg至1650mg、1650mg至1700mg、1700mg至1750mg、1750mg至1800mg、1800mg至1850mg、1850mg至1900mg、1900mg至1950mg或1950mg至2000mg。例如，本文公开的片剂的净重可为约50mg至150mg、约75mg至约125mg、约90mg至约110mg、约93mg至约107mg、约94mg至约106mg或约95mg至约105mg。在其他情况下，本文公开的片剂的净重为约850mg至900mg、从约900mg至约950mg、从约950mg至1000mg、从约1000mg至约1050mg、从约1050mg至约1100mg、从约1100mg至1150mg、从约1150mg至1200mg约1200mg至1250mg、约1250mg至1300mg、约1300mg至1350mg、约1350mg至1400mg、约1400mg至1450mg、约1450mg至1500mg、约1500mg至1550mg、约1550mg至1600mg、约1600mg至1650mg、约1650mg至1700mg、约1700至约1750mg、约1750mg至1800mg、约1800约1850mg至约1850mg、约1850mg至1900mg、约1900mg至约1950mg或约1950mg至2000mg。

[0469] 在一些实施方案中，本文公开的片剂的净重为约1mg、5mg、10mg、20mg、25mg、35mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg至275mg、300mg、325mg、350mg375 mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1050mg、1100mg、1150mg、1200mg、1250mg、1300mg、1350mg、1400mg、1450mg、1500mg、1550mg、1600mg、1650mg、1700mg、1750mg、1800mg、1850mg、1900mg、1950mg或2000mg。例如，本文公开的片剂的净重为约100mg、约98mg、约96mg、约94mg、约92mg、约90mg、约80mg、约70mg、约60mg或约50mg。在其他情况下，本文公开的片剂的

净重为约1050mg、1040mg、1030mg、1020mg、1010mg、约1000mg、约990mg、约980mg、约970mg、约960mg、约950mg或约940mg。

[0470] 在一些实施方案中，尼拉帕尼包含尼拉帕尼游离碱或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，尼拉帕尼的药学上可接受的盐是尼拉帕尼甲苯磺酸盐。

[0471] 该方法可以包括每天一次、两次或三次以1、2、3或4片片剂的形式给药尼拉帕尼组合物；例如1或2或3片片剂。

[0472] 在一些实施方案中，活性药物成分(例如尼拉帕尼或其药学上可接受的盐，如尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物)与非活性药物成分(例如乳糖一水合物，无水乳糖，甘露醇或磷酸氢钙)的重量比分别为约1:10至约10:1，例如约1:2、约1:3、约1:4、约1:5、约1:6、约1:7、约1:8、约1:9、约1:10、约10:1、约9:1、约8:1、约7:1、约6:1、约5:1、约4:1、约3:1或约2:1。在一些实施方案中，活性药物成分(例如尼拉帕尼或其药学上可接受的盐，例如尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物)与非活性药物成分(例如微晶纤维素，淀粉，聚乙烯氧化物或羟丙基甲基纤维素(HPMC))的重量比分别为约1:10至约10:1，例如约1:2、约1:3、约1:4、约1:5、约1:6、约1:7、约1:8、约1:9、约1:10、约10:1、约9:1、约8:1、约7:1、约6:1、约5:1、约4:1、约3:1或约2:1。在一些实施方案中，活性药物成分(例如尼拉帕尼或其药学上可接受的盐，例如尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物)与非活性药物成分(例如聚维酮，羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素)的重量比分别为约10:1至约100:1，例如约10:1、约20:1、约30:1、约40:1、约50:1、约60:1、70:1、约80:1或约90:1。在一些实施方案中，活性药物成分(例如尼拉帕尼或其药学上可接受的盐，例如尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物)与非活性药物成分(例如硬脂酸镁)的重量比分别为约10:1至约100:1，例如约10:1、约20:1、约30:1、约40:1、约50:1、约60:1、约70:1、约80:1或约90:1。在一些实施方案中，非活性药物成分与活性药物成分(例如尼拉帕尼或其药学上可接受的盐，如尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物)的重量比为约3:2至约11:1、约3:1至约7:1、约1:1至约5:1、约9:2至约11:2、约4:2至约6:2、约5:1或约2.5:1。在一些实施方案中，活性药物成分(例如尼拉帕尼或其药学上可接受的盐，如尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物)与非活性药物成分的重量比为约1:1.6。在一些实施方案中，活性药物成分(例如尼拉帕尼或其药学上可接受的盐，如尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物)与非活性药物成分的重量比为约1:2。在一些实施方案中，活性药物成分(例如尼拉帕尼或其药学上可接受的盐，如尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物)与非活性药物成分的重量比为约1:1.1。在一些实施方案中，活性药物成分(例如尼拉帕尼或其药学上可接受的盐，如尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物)与非活性药物成分的重量比为约1:1。在一些实施方式中，尼拉帕尼或其药学上可接受的盐例如尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物与乳糖一水合物的重量比为约48:20，例如47.8:20.4。在一些实施方案中，尼拉帕尼或其药学上可接受的盐如尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物与乳糖一水合物的重量比为约48:19，例如47.8:19.4。在一些实施方案中，尼拉帕尼或其药学上可接受的盐如尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物与乳糖一水合物的重量比为约48:18，例如47.8:17.9。在一些实施方案中，尼拉帕尼或其药学上可接受的盐如尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物与硬脂酸镁的重量比为约48:1，例如47.8:1。

[0473] 在一些实施方案中，第一非活性药物成分与第二非活性药物成分的重量比分别为约1:1至约200:1，例如约1:1、约2:1、3:1、约4:1、约5:1、约10:1、约15:1、约20:1、约25:1、约30:1、约40:1、约50:1、约60:1、约70:1、约75:1、约80:1、约90:1、约100:1、约110:1、约120:

1、约130:1、约140:1、约150:1、约160:1、约170:1、约180:1、约190:1或约200:1。在一些实施方案中，乳糖一水合物与硬脂酸镁的重量比为约120:1至约125:1。在一些实施方案中，乳糖一水合物与硬脂酸镁的重量比为约122.36:1。在一些实施方案中，乳糖一水合物与硬脂酸镁的重量比为约20:1。在一些实施方案中，乳糖一水合物与硬脂酸镁的重量比为约10:1。

[0474] 适合治疗的适应症

[0475] 任何患有以下癌症的受试者可用本文描述的化合物或方法治疗，所述癌症包括：乳腺癌、卵巢癌、子宫颈癌、上皮性卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌、子宫内膜癌、前列腺癌、睾丸癌、胰腺癌、食道癌、头颈癌、胃癌、膀胱癌、肺癌(例如，腺癌、NSCLC和SCLC)、骨癌(例如骨肉瘤)、结肠癌、直肠癌、甲状腺癌、脑和中枢神经系统癌、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、神经内分泌癌、横纹肌癌、角化棘皮瘤、表皮样癌、精原细胞瘤、黑素瘤、肉瘤(例如脂肪肉瘤)、膀胱癌、肝癌(例如肝细胞癌)、肾癌(例如肾细胞癌)、髓样疾病(例如AML、CML、骨髓增生异常综合症和早幼粒细胞白血病)和淋巴样疾病(例如，白血病、多发性骨髓瘤、套细胞淋巴瘤、ALL、CLL、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤)。

[0476] 在一些实施方案中，本发明的方法治疗患有卵巢癌的受试者。在一些实施方案中，本发明的方法治疗患有上皮性卵巢癌的受试者。在一些实施方案中，本发明的方法治疗患有输卵管癌的受试者。在一些实施方案中，本发明的方法治疗患有原发性腹膜癌的受试者。

[0477] 在一些实施方案中，本发明的方法治疗患有复发性卵巢癌的受试者。在一些实施方案中，本发明的方法治疗患有复发性上皮性卵巢癌的受试者。在一些实施方案中，本发明的方法治疗患有复发性输卵管癌的受试者。在一些实施方案中，本发明的方法治疗患有复发性原发性腹膜癌的受试者。

[0478] 在一些实施方案中，在对诸如基于铂的化学疗法的完全或部分响应之后，本发明的方法治疗患有复发性卵巢癌的受试者。在对诸如基于铂的化学疗法的完全或部分响应之后，本发明的方法治疗患有复发性上皮性卵巢癌的受试者。在对诸如基于铂的化学疗法的完全或部分响应之后，本发明的方法治疗患有复发性输卵管癌的受试者。在对诸如基于铂的化学疗法的完全或部分响应之后，本发明的方法治疗患有复发性原发性腹膜癌的受试者。

[0479] 在一些实施方案中，在对基于铂的化学疗法的完全或部分响应之后，本发明的方法治疗患有复发性卵巢癌、复发性上皮性卵巢癌、复发性输卵管癌和/或复发性原发性腹膜癌的受试者，其中受试者在最近的含铂治疗方案后不迟于8周开始治疗。例如，受试者可以在最近的含铂治疗方案后约7周开始用尼拉帕尼治疗。例如，受试者可以在最近的含铂治疗方案后约6周开始用尼拉帕尼治疗。例如，受试者可以在最近的含铂治疗方案后约6周开始用尼拉帕尼治疗。例如，受试者可以在最近的含铂治疗方案后约5周开始用尼拉帕尼治疗。例如，受试者可以在最近的含铂治疗方案后约4周开始用尼拉帕尼治疗。例如，受试者可以在最近的含铂治疗方案后约3周开始用尼拉帕尼治疗。例如，受试者可以在最近的含铂治疗方案后约2周开始用尼拉帕尼治疗。例如，受试者可以在最近的含铂治疗方案后约1周开始用尼拉帕尼治疗。

[0480] 在一些实施方案中，本发明的方法治疗患有前列腺癌的受试者。

[0481] 在一些实施方案中，本发明的方法治疗患有儿科癌症的受试者。示例性儿科癌症

包括，但不限于肾上腺皮质癌、星形细胞瘤、非典型畸胎瘤样横纹肌样瘤、脑肿瘤、成软骨细胞瘤、脉络丛肿瘤、颅咽管瘤、硬纤维瘤、胚胎发育不良性神经上皮肿瘤(DNT)、室管膜瘤、纤维肉瘤、脑的生殖细胞瘤、多形性成胶质细胞瘤、弥漫性脑桥神经胶质瘤、低级别神经胶质瘤、脑神经胶质瘤病、肝胚细胞瘤、组织细胞增多病、肾肿瘤、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性髓细胞性白血病(CML)、脂肪肉瘤、肝癌、伯基特淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、恶性纤维性组织细胞瘤、黑素瘤、骨髓增生异常综合征、肾胚细胞瘤、成神经细胞瘤、神经纤维肉瘤、骨肉瘤、毛细胞性星形细胞瘤、成视网膜细胞瘤、肾的横纹肌样瘤、横纹肌肉瘤、尤因肉瘤、软组织肉瘤、滑膜肉瘤、脊髓肿瘤和威尔姆斯肿瘤。

[0482] 在一些实施方案中，本发明的方法以1mg、5mg、10mg、20mg、25mg、35mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg至275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1050mg、1100mg、1150mg、1200mg、1250mg、1300mg、1350mg、1400mg、1450mg、1500mg、1550mg、1600mg、1650mg、1700mg、1750mg、1800mg、1850mg、1900mg、1950mg或2000mg的剂量的尼拉帕尼或其药学上可接受的盐每天一次、每天两次或每天三次治疗患有癌症的受试者。在一些实施方案中，本发明的方法以150mg至175mg、170mg至195mg、190mg至215mg、210mg至235mg、230mg至255mg、250mg至275mg、270至295mg、290mg至315mg、310mg至335mg、330mg至355mg、350mg至375mg或370mg至400mg的剂量的尼拉帕尼或其药学上可接受的盐每天一次、每天两次或每天三次治疗患有癌症的受试者。在一些实施方案中，本发明的方法以5mg、7.5mg、10mg、12.5mg、15mg、17.5mg、20mg、22.5mg、25mg、27.5mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg或100mg的剂量的尼拉帕尼或其药学上可接受的盐每天一次、每天两次或每天三次治疗患有癌症的受试者。

[0483] 在一些实施方案中，本发明的方法以约1mg至5mg、5mg至10mg、10mg至20mg、20mg至25mg、35mg至50mg、50mg至75mg、70mg至95mg、90mg至115mg、110mg至135mg、130mg至155mg、150mg至175mg、170至195mg、190mg至215mg、210mg至235mg、230mg至255mg、250mg至275mg、270mg至300mg、290mg至315mg、310mg至335mg、330mg至355mg、350mg至375mg、370mg至400mg、400mg至450mg、450mg至500mg、500mg至550mg、550mg至600mg、600mg至650mg、650mg至700mg、700mg至750mg、750mg至800mg、800mg至850mg、850mg至900mg、900mg至950mg、950mg至1000mg、1000mg至1050mg、1050mg至1100mg、1100mg至1150mg、1150mg至1200mg、1200mg至约1250mg、1250mg至1300mg、1300mg至1350mg、1350mg至1400mg、1400mg至1450mg、1450mg至1500mg、1500mg至1550mg、1550mg至1600mg、1600mg至1650mg、1650mg至1700mg、1700mg至1750mg、1750mg至1800mg、1800mg至1850mg、1850mg至1900mg、1900mg至1950mg或1950mg至2000mg的剂量的尼拉帕尼或其药学上可接受的盐每天一次、每天两次或每天三次治疗患有癌症的受试者。在一些实施方案中，本发明的方法以约5mg至7.5mg、7mg至9.5mg、9mg至11.5mg、11mg至13.5mg、13mg至15.5mg、15mg至17.5mg、17至19.5mg、19mg至21.5mg、21mg至23/5mg、23mg至25.5mg、25mg至27.5mg、27mg至30mg、30mg至35mg、35mg至40mg、40mg至45mg、45mg至50mg、50mg至55mg、55mg至60mg、60至65mg、65mg至70mg、70mg至75mg、75mg至80mg、80mg至85mg、85mg至90mg、90mg至95mg或95mg至100mg的剂量的尼拉帕尼或其药学上可接受的盐每天一次、每天两次或每天三次治疗患有癌症的受试者。

[0484] 所述组合物的给药

[0485] 本文描述的尼拉帕尼(例如,作为单一疗法)的推荐剂量之一是每天口服一次的三份100mg剂量,相当于每日总剂量300mg。可以鼓励患者每天约在同一时间服药。就寝时间管理可能是解决恶心的一种潜在方法。

[0486] 如本文所述,可以给药1至2000mg剂量的尼拉帕尼或其药学上可接受的盐来治疗受试者,且本文所述的方法和组合物可包括每天一次,每天两次或每天三次给药,剂量至多为1mg、5mg、10mg、20mg、25mg、35mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg至275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1050mg、1100mg、1150mg、1200mg、1250mg、1300mg、1350mg、1400mg、1450mg、1500mg、1550mg、1600mg、1650mg、1700mg、1750mg、1800mg、1850mg、1900mg、1950mg或2000mg,每天一次,每天两次或每天三次。在一些实施方案中,尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的剂量为1mg至5mg、5mg至10mg、10mg至20mg、20mg至25mg、35mg至50mg、50mg至75mg、70mg至95mg、90mg至115mg、110mg至135mg、130mg至155mg、150mg至175mg、170至195mg、190mg至215mg、210mg至235mg、230mg至255mg、250mg至275mg、270mg至300mg、290mg至315mg、310mg至335mg、330mg至355mg、350mg至375mg、370mg至400mg、400mg至450mg、450mg至500mg、500mg至550mg、550mg至600mg、600mg至650mg、650mg至700mg、700mg至750mg、750mg至800mg、800mg至850mg、850mg至900mg、900mg至950mg、950mg至1000mg、1000mg至1050mg、1050mg至1100mg、1100mg至1150mg、1150mg至1200mg、1200mg至1250mg、1250mg至1300mg、1300mg至1350mg、1350mg至1400mg、1400mg至1450mg、1450mg至1500mg、1500mg至1550mg、1550mg至1600mg、1600mg至1650mg、1650毫克至1700mg、1700mg至1750mg、1750mg至1800mg、1800mg至1850mg、1850mg至1900mg、1900mg至1950mg或1950mg至2000mg。在一些实施方案中,本发明的方法以1mg、5mg、10mg、20mg、25mg、35mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg至275mg、300mg、325mg、350mg375 mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1050mg、1100mg、1150mg、1200mg、1250mg、1300mg、1350mg、1400mg、1450mg、1500mg、1550mg、1600mg、1650mg、1700mg、1750mg、1800mg、1850mg、1900mg、1950mg或2000mg的剂量的尼拉帕尼或其药学上可接受的盐,每天一次,每天两次或每天三次治疗患有癌症的受试者。

[0487] 在一些实施方案中,尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的每日总剂量为1mg至2000mg。在一些实施方案中,尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的每日总剂量为1mg至1000mg,例如或给药50或300mg。在一些实施方案中,尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的每日总剂量超过100mg/日。在一些实施方案中,尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的每日总剂量超过200mg/日。在一些实施方案中,尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的每日总剂量超过300mg/日。在一些实施方案中,尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的每日总剂量超过400mg/日。在一些实施方案中,尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的每日总剂量超过500mg/日。

[0488] 在一些实施方案中,尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的每日总剂量不超过500mg/日。在一些实施方案中,尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的每日总剂量不超过300mg。在一些实施方案中,尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的每日总剂量不超过100mg/日。在一些实施方案中,尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的每日总剂量不超过50mg/日。在一些实施方案

中，尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的每日总剂量为约1mg至5mg、5mg至10mg、10mg至20mg、20mg至25mg、35mg至50mg、50mg至75mg、70mg至95mg、90mg至115mg、110mg至135mg、130mg至155mg、150mg至175mg、170至195mg、190mg至215mg、210mg至235mg、230mg至255mg、250mg至275mg、270mg至300mg、290mg至315mg、310mg至335mg、330mg至355mg、350mg至375mg、370mg至400mg、400mg至450mg、450mg至500mg、500mg至550mg、550mg至600mg、600mg至650mg、650mg至700mg、700mg至750mg、750mg至800mg、800mg至850mg、850mg至900mg、900mg至950mg或950mg至1000mg、1000mg至1050mg、1050mg至1100mg、1100mg至1150mg、1150mg至1200mg、1200mg至1250mg、1250mg至1300mg、1300mg至1350mg、1350mg至1400mg、1400mg至1450mg、1450mg至1500mg、1500mg至1550mg、1550mg至1600mg、1600mg至1650mg、1650mg至1700mg、1700mg至1750mg、1750mg至1800mg、1800mg至1850mg、1850mg至1900mg、1900mg至1950mg或1950mg至2000mg。尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的每日总剂量约为1mg、5mg、10mg、20mg、25mg、35mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg至275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg约1050mg、约1100mg、约1150mg、约1200mg、约1250mg、约1300mg、约1350mg、约1400mg、约1450mg、约1500mg、约1550mg、约1600mg、约1650mg、约1700mg、约1750mg、约1800mg、约1850mg、约1900mg、约1950mg或约2000mg。

[0489] 尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的治疗有效剂量为每天约1mg、5mg、10mg、20mg、25mg、35mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg至275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、约1050mg、约1100mg、约1150mg、约1200mg、约1250mg、约1300mg、约1350mg、约1400mg、约1450mg、约1500mg、约1550mg、约1600mg、每天约1650mg、约1700mg、约1750mg、约1800mg、约1850mg、约1900mg、约1950mg或约2000mg。在一些实施方案中，尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的每日给药量为每天约1mg至5mg、5mg至10mg、10mg至20mg、20mg至25mg、35mg至50mg、50mg至75mg、70mg至95mg、90mg至115mg、110mg至135mg、130mg至155mg、150mg至175mg、170至195mg、190mg至215mg、210mg至235mg、230mg至255mg、250mg至275mg、270mg至300mg、290mg至315mg、310mg至335mg、330mg至355mg、350mg至375mg、370mg至400mg、400mg至450mg、450mg至500mg、500mg至550mg、550mg至600mg、600mg至650mg、650mg至700mg、700mg至750mg、750mg至800mg、800mg至850mg、850mg至900mg、900mg至950mg、950mg至1000mg、1000mg至1050mg、1050mg至1100mg、1100mg至1150mg、1150mg至1200mg、1200mg至1250mg、1250mg至1300mg、1300mg至1350mg、1350mg至1400mg、1400mg至1450mg、1450mg至1500mg、1500mg至1550mg、1550mg至1600mg、1600mg至1650mg、1650mg至1700mg、1700mg至1750mg、1750mg至1800mg、1800mg至1850mg、1850mg至1900mg、1900mg至1950mg或1950mg至2000mg。

[0490] 在某些实施方案中，尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的每日给药量为1mg至5mg、5mg至10mg、10mg至20mg、20mg至25mg、35mg至50mg、50mg至75mg、70mg至95mg、90mg至115mg、110mg至135mg、130mg至155mg、150mg至175mg、170至195mg、190mg至215mg、210mg至235mg、230mg至255mg、250mg至275mg、270mg至300mg、290mg至315mg、310mg至335mg、330mg至355mg、350mg至375mg、370mg至400mg、400mg至450mg、450mg至500mg、500mg至550mg、550mg至600mg、600mg至650mg、650mg至700mg、700mg至750mg、750mg至800mg、800mg至850mg、

850mg至900mg、900mg至950mg或950mg至1000mg、1000mg至1050mg、1050mg至1100mg、1100mg至1150mg、1150mg至1200mg、1200mg至1250mg、1250mg至1300mg、1300mg至1350mg、1350mg至1400mg、1400mg至1450mg、1450mg至1500mg、1500mg至1550mg、1550mg至1600mg、1600mg至1650mg、1650mg至1700mg、1700mg至1750mg、1750mg至1800mg、1800mg至1850mg、1850mg至1900mg、1900mg至1950mg或1950mg至2000mg。在一些实施方案中，尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的每天一次给药的量为1mg、5mg、10mg、20mg、25mg、35mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg至275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、约1050mg、约1100mg、约1150mg、约1200mg、约1250mg、约1300mg、约1350mg、约1400mg、约1450mg、约1500mg、约1550mg、约1600mg、约1650mg、约1700mg、约1750mg、约1800mg、约1850mg、约1900mg、约1950mg或约2000mg。

[0491] 在一些实施方案中，尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的每天两次给药的量为1mg至5mg、5mg至10mg、10mg至20mg、20mg至25mg、35mg至50mg、50mg至75mg、70mg至95mg、90mg至115mg、110mg至135mg、130mg至155mg、150mg至175mg、170至195mg、190mg至215mg、210mg至235mg、230mg至255mg、250mg至275mg、270mg至300mg、290mg至315mg、310mg至335mg、330mg至355mg、350mg至375mg、370mg至400mg、400mg至450mg、450mg至500mg、500mg至550mg、550mg至600mg、600mg至650mg、650mg至700mg、700mg至750mg、750mg至800mg、800mg至850mg、850mg至900mg、900mg至950mg、950mg至1000mg、1000mg至1050mg、1050mg至1100mg、1100mg至1150mg、1150mg至1200mg、1200mg至1250mg、1250mg至1300mg、1300mg至1350mg、1350mg至1400mg、1400mg至1450mg、1450mg至1500mg、1500mg至1550mg、1550mg至1600mg、1600mg至1650mg、1650mg至1700mg、1700mg至1750mg、1750mg至1800mg、1800mg至1850mg、1850mg至1900mg、1900mg至1950mg或1950mg至2000mg。在一些实施方案中，尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的每天两次给药的量为1mg、5mg、10mg、20mg、25mg、35mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg至275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、约1000mg、约1050mg、约1100mg、约1150mg、约1200mg、约1250mg、约1300mg、约1350mg、约1400mg、约1450mg、约1500mg、约1550mg、约1600、约1650mg、约1700mg、约1750mg、约1800mg、约1850mg、约1900mg、约1950mg或约2000mg。

[0492] 在一些实施方案中，尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的每天三次给药的量为1mg至5mg、5mg至10mg、10mg至20mg、20mg至25mg、35mg至50mg、50mg至75mg、70mg至95mg、90mg至115mg、110mg至135mg、130mg至155mg、150mg至175mg、170至195mg、190mg至215mg、210mg至235mg、230mg至255mg、250mg至275mg、270mg至300mg、290mg至315mg、310mg至335mg、330mg至355mg、350mg至375mg、370mg至400mg、400mg至450mg、450mg至500mg、500mg至550mg、550mg至600mg、600mg至650mg、650mg至700mg、700mg至750mg、750mg至800mg、800mg至850mg、850mg至900mg、900mg至950mg、950mg至1000mg、1000mg至1050mg、1050mg至1100mg、1100mg至1150mg、1150mg至1200mg、1200mg至1250mg、1250mg至1300mg、1300mg至1350mg、1350mg至1400mg、1400mg至1450mg、1450mg至1500mg、1500mg至1550mg、1550mg至1600mg、1600mg至1650mg、1650mg至1700mg、1700mg至1750mg、1750mg至1800mg、1800mg至1850mg、1850mg至1900mg、1900mg至1950mg或1950mg至2000mg。在一些实施方案中，尼拉帕尼或其药

学上可接受的盐的每天三次给药的量为1mg、5mg、10mg、20mg、25mg、35mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg至275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、约1050mg、约1100mg、约1150mg、约1200mg、约1250mg、约1300mg、约1350mg、约1400mg、约1450mg、约1500mg、约1550mg、约1600mg、约1650mg、约1700mg、约1750mg、约1800mg、约1850mg、约1900mg、约1950mg或约2000mg。

[0493] 在一些实施方案中，尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的剂量为约1mg至约2000mg，包括但不限于，约1mg、5mg、10.0mg、10.5mg、11.0mg、11.5mg、12.0mg、12.5mg、13.0mg、13.5mg、14.0mg、14.5mg、15.0mg、15.5mg、16mg、16.5mg、17mg、17.5mg、18mg、18.5mg、19mg、19.5mg、20mg、20.5mg、21mg、21.5mg、22mg、22.5mg、23mg、23.5mg、24mg、24.5mg、25mg、25.5mg、26mg、26.5mg、27mg、27.5mg、28mg、28.5mg、29mg、29.5mg、30mg、30.5mg、31mg、31.5mg、32mg、32.5mg、33mg、33.5mg、34mg、34.5mg、35mg、35.5mg、36mg、36.5mg、37mg、37.5mg、38mg、38.5mg、39mg、39.5mg、40mg、40.5mg、41mg、41.5mg、42mg、42.5mg、43mg、43.5mg、44mg、44.5mg、45mg、45.5mg、46mg、46.5mg、47mg、47.5mg、48mg、48.5mg、49mg、49.5mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100、105mg、110mg、115mg、120mg、120.5mg、121mg、121.5mg、122mg、122.5mg、123mg、123.5mg、124mg、124.5mg、125mg、125.5mg、126mg、126.5mg、127mg、127.5mg、128mg、128.5mg、129mg、129.5mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg、200mg、225mg、250mg至275mg、300mg、325mg、350mg 375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、约1050mg、约1100mg、约1150mg、约1200mg、约1250mg、约1300mg、约1350mg、约1400mg、约1450mg、约1500mg、约1550mg、约1600mg、约1650mg、约1700mg、约1750mg、约1800mg、约1850mg、约1900mg、约1950mg或约2000mg。

[0494] 在一些实施方案中，尼拉帕尼或其药学上可接受的盐的剂量为约1mg至5mg、5mg至10mg、10mg至20mg、20mg至25mg、25mg至100mg、35mg至140mg、70mg至140mg、80mg至135mg、10mg至25mg、25mg至50mg、50mg至100mg、100mg至150mg、150mg至200mg、10mg至35mg、35mg至70mg、70mg至105mg、105mg至140mg、140mg至175mg或175mg至200mg、35mg至50mg、50mg至75mg、70mg至95mg、90mg至115mg、110mg至135mg、130mg至155mg、150mg至175mg、170至195mg、190mg至215mg、210mg至235mg、230mg至255mg、250mg至275mg、270mg至300mg、290mg至315mg、310mg至335mg、330mg至355mg、350mg至375mg、370mg至400mg、400mg至450mg、450mg至500mg、500mg至550mg、550mg至600mg、600mg至650mg、650mg至700mg、700mg至750mg、750mg至800mg、800mg至850mg、850mg至900mg、900mg至950mg或950mg至1000mg、1000mg至1050mg、1050mg至1100mg、1100mg至1150mg、1150mg至1200mg、1200mg至1250mg、1250mg至1300mg、1300mg至1350mg、1350mg至1400mg、1400mg至1450mg、1450mg至1500mg、1500mg至1550mg、1550mg至1600mg、1600mg至1650mg、1650mg至1700mg、1700mg至1750mg、1750mg至1800mg、1800mg至1850mg、1850mg至1900mg、1900mg至1950mg或1950mg至2000mg。

[0495] 给药频率

[0496] 在一些实施方案中，本文公开的组合物对对其有需要的个体给药一次。在一些实施方案中，将本文公开的组合物多次给药于有其需要的个体。在一些实施方案中，第一次给

药本文公开的组合物，然后第二次给药本文公开的组合物。在一些实施方案中，在本文中公开的组合物的第一次给药之后，第二次和第三次给药本文中公开的组合物。在一些实施方案中，在本文中公开的组合物的第一次给药之后，第二次、第三和第四次给药用本文中公开的组合物。在一些实施方案中，在本文中公开的组合物的第一次给药之后，第二次、第三次、第四次和第五次给药本文中公开的组合物。在一些实施方案中，在本文中公开的组合物的第一次给药之后是药物假期。

[0497] 将组合物给药于有需要的个体的次数取决于医疗专业人员的判断、疾病，疾病的严重程度以及个体对制剂的反应。在一些实施方案中，将本文公开的组合物给药于患有轻度急性病的对其有需要的个体一次。在一些实施方案中，将本文公开的组合物多次给药于患有中度或严重急性病的对其有需要的的个体。在患者状况没有改善的情况下，根据医生的判断，可以长期给药尼拉帕尼，即延长时间，包括患者的一生，以改善或控制或限制患者疾病或病症的症状。

[0498] 在一些实施方案中，在延长的时间段内以预定的时间间隔给药组合物。在一些实施方案中，尼拉帕尼组合物每天给药一次。在一些实施方案中，尼拉帕尼组合物每隔一天给药一次。在一些实施方案中，给药尼拉帕尼组合物1周、2周、1月、2月、3月、6月、1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年、11年或12-15年。

[0499] 在一些实施方案中，尼拉帕尼组合物以剂-剂之间的尼拉帕尼浓度变化小于50％，小于40％，小于30％，小于20％，10％或少于5％的剂量给药。

[0500] 如果患者的状况确实有所改善，则应由医生酌情连续给药尼拉帕尼治疗；或者，可以暂时减少或暂时中止一定时间段内的药物剂量(即“药物假期”)。药物假期的长度可以在2天到1年之间变化，仅作为示例，包括：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天和365天。药物假期期间第一次或第二次剂量减少可能为从10％-100％，仅作为示例，包括：10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％和100％。例如，在药物假期期间进行的第一剂或第二剂剂量减少可以是从5mg至1mg、从10mg至5mg、从20mg至10mg、从25mg至10mg、从50mg至25mg、从75mg至50mg、从75mg至25mg、从100mg至50mg、从150mg至75mg、从100mg至25mg、从200mg至100mg、从200至50mg、从250mg至100mg、从300mg至50mg、从300mg至100mg、从300mg至200mg、从400mg至50mg、从400mg至100mg、从400mg至200mg、从500mg至50mg、从500mg至100mg、从500mg至250mg、从1000mg至50mg、从1000mg至100mg或从1000mg至500mg、从550mg至600mg、从600mg至650mg、从650mg至700mg、从700mg至750mg、从750mg至800mg、从800mg至850mg、从850mg至900mg、从900mg至950mg、从950mg至1000mg、从1000mg至1050mg、从1050mg至1100mg、从1100mg至1150mg、从1150mg至1200mg、从1200mg至1250mg、从1250mg至1300mg、从1300mg至1350mg、从1350mg至1400mg、从1400mg至1450mg、从1450mg至1500mg、从1500mg至1550mg、从1550mg至1600mg、从1600mg至1650mg、从1650mg至1700mg、从1700mg至1750mg、从1750mg至1800mg、从1800mg至1850mg、从1850mg至1900mg、从1900mg至1950mg或从1950mg至2000mg。例如，在药物假期期间进行的第一次或第二次剂量减少可以是减少1mg，5mg、10mg、20mg、25mg、35mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg至275mg、300mg、325mg、350mg 375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、

750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1050mg、1100mg、1150mg、1200mg、1250mg、1300mg、1350mg、1400mg、1450mg、1500mg、1550mg、1600mg、1650mg、1700mg、1750mg、1800mg、1850mg、1900mg、1950mg或2000mg。

[0501] 一旦患者的病症得到改善，必要时可维持给药尼拉帕尼的剂量。随后，视症状而定将剂量或给药频率或两者任选地降低至保持改善的疾病、病症或病症的水平。在一些实施方案中，患者在任何症状复发时需要长期间歇治疗。

[0502] 组合治疗

[0503] 本文所述的尼拉帕尼片剂组合物可用作单一疗法或与一种或多种其他治疗剂或疗法组合的组合疗法。

[0504] 例如，本文所述的片剂组合物可以与手术、放射疗法、化学疗法、免疫疗法、抗抗血管生成剂或抗炎剂组合给药。

[0505] 当尼拉帕尼片剂组合物与一种或多种不同的治疗剂组合给药时(例如，如本文所述)，尼拉帕尼片剂组合物的给药可以与一种或多种不同治疗剂的给药顺序进行。例如，尼拉帕尼片剂组合物在给药一种或多种不同治疗剂之前给药。在实施方案中，尼拉帕尼片剂组合物给药在一种或多种不同治疗剂之后给药。在其他实施方案中，尼拉帕尼片剂组合物与一种或多种不同治疗剂同时给药。

[0506] 在实施方案中，本文所述的片剂组合物与一种或多种免疫检查点抑制剂组合给药。在实施方案中，检查点抑制剂是能够抑制以下任何一种的药剂:PD-1(例如，通过抗PD-1、抗PD-L1或抗PD-L2治疗进行抑制)、CTLA-4、TIM-3、TIGIT、LAG(例如，LAG-3)、CEACAM(例如，CEACAM-1、-3和/或-5)、VISTA、BTLA、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3(CD276)、B7-H4(VTCN1)、HVEM(TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、MHC I类、MHC II类、GALS、腺苷、TGFR(例如，TGFRβ)、B7-H1、B7-H4(VTCN1)、OX-40、CD137、CD40、IDO或CSF-1R。在实施方案中，检查点抑制剂是小分子、核酸、多肽(例如抗体)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。在实施方案中，检查点抑制剂是抗体、抗体缀合物或其抗原结合片段。

[0507] 在实施方案中，免疫检查点抑制剂是PD-1抑制剂。在实施方案中，PD-1抑制剂是小分子、核酸、多肽(例如，抗体、抗体缀合物或其抗原结合片段)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。在实施方案中，PD-1抑制剂是PD-1结合剂(例如，抗体、抗体缀合物或其抗原结合片段)。在实施方案中，PD-1结合剂是抗体，抗体缀合物或其抗原结合片段。在实施方案中，PD-1结合剂是TSR-042、纳武单抗、派姆单抗、阿妥珠单抗、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、PDR-001、替雷利珠单抗(BGB-A317)、塞普利单抗(cemiplimab)(REGN2810)、LY-3300054、JNJ-63723283、MGA012、BI-754091、IBI-308、卡瑞利珠单抗(camrelizumab)(HR-301210)、BCD-100、JS-001、CX-072、BGB-A333、AMP-514(MEDI-0680)、AGEN-2034、CS1001、Sym-021、SHR-1316、PF-06801591、LZM009、KN-035、AB122、杰诺单抗(genolimzumab)(CBT-501)、FAZ-053、CK-301、AK 104或GLS-010。在实施方案中，PD-1抑制剂是PD-L1或PD-L2结合剂，例如德瓦鲁单抗、阿妥珠单抗、阿维鲁单抗、BGB-A333、SHR-1316、FAZ-053、CK-301或PD-L1 millamolecule或其衍生物。在实施方案中，抗PD-1剂是派姆单抗。在实施方案中，抗PD-1剂是纳武单抗。在一些实施方案中，PD-1抗体药物如国际专利申请公开WO2014/179664、WO 2018/085468或WO 2018/129559中所公开。在另外的实施方案中，PD-1抗体药物根据国际专利申请公开WO2014/179664、WO 2018/085468或WO 2018/129559中公开的方法给药。在实施方案中，抗

PD-1剂是TSR-042。

[0508] 在实施方案中，免疫检查点抑制剂是TIM-3抑制剂。在实施方案中，TIM-3抑制剂是小分子、核酸、多肽(例如，抗体、抗体缀合物或其抗原结合片段)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。在实施方案中，TIM-3抑制剂是TIM-3结合剂(例如，抗体、抗体缀合物或其抗原结合片段)。在实施方案中，TIM-3结合剂是抗体、抗体缀合物或其抗原结合片段。在一些实施方案中，TIM-3抗体药物是MBG453、LY3321367、Sym023、TSR-022或其衍生物。在一些实施方案中，TIM-3抗体药物如国际专利申请公开WO2016/161270、WO 2018/085469或WO 2018/129553中所公开。在一些实施方案中，如国际专利申请公开WO2016/161270、WO 2018/085469或WO 2018/129553中所公开地那样给药TIM-3抗体。在一些实施方案中，TIM-3抗体药物是TSR-022。

[0509] 在实施方案中，免疫检查点抑制剂是LAG-3抑制剂。在实施方案中，抗LAG-3剂是抗体、抗体缀合物或其抗原结合片段。在实施方案中，抗LAG-3剂是小分子、核酸、多肽(例如，抗体)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。在实施方案中，抗LAG-3剂是小分子。在实施方案中，抗LAG-3剂是LAG-3结合剂。在实施方案中，抗LAG-3剂是抗体，抗体缀合物或其抗原结合片段。在实施方案中，抗LAG-3剂是IMP321、瑞拉利单抗(relatlimab)(BMS-986016)、BI 754111、GSK2831781(IMP-731)、Novartis LAG525(IMP701)、REGN3767、MK-4280、MGD-013、GSK-2831781、FS-118、XmAb22841、INCAGN-2385、FS-18、ENUM-006、AVA-017、AM-0003、Avacta PD-L1/LAG-3双特异性亲和体、iOnctura抗-LAG-3抗体、Arcus抗-LAG-3抗体或Sym022或TSR-033。在一些实施方案中，LAG-3抗体药物如国际专利申请公开WO2016/126858或在国际专利申请PCT/US18/30027中所公开。在一些实施方案中，LAG-3抗体药物如国际专利申请公开WO2016/126858中或如国际专利申请PCT/US18/30027中所述给药。在实施方案中，LAG-3抗体药物是TSR-033。

[0510] 在实施方案中，尼拉帕尼片剂组合物与PD-1抑制剂(例如，TSR-042、派姆单抗或纳武单抗)组合给药。在实施方案中，尼拉帕尼片剂组合物与TIM-3抑制剂(例如，TSR-022)组合给药。在实施方案中，尼拉帕尼片剂组合物与LAG-3抑制剂(例如，TSR-033)组合给药。在实施方案中，尼拉帕尼片剂组合物与PD-1抑制剂(例如，TSR-042，派姆单抗或纳武单抗)和TIM-3抑制剂(例如，TSR-022)组合给药。在实施方案中，尼拉帕尼片剂组合物与PD-1抑制剂(例如，TSR-042，派姆单抗或纳武单抗)和LAG-3抑制剂(例如，TSR-033)组合给药。在实施方案中，尼拉帕尼片剂组合物与TIM-3抑制剂(例如，TSR-022)和LAG-3抑制剂(例如，TSR-033)组合给药。在实施方案中，尼拉帕尼片剂组合物与PD-1抑制剂(例如，TSR-042，派姆单抗或纳武单抗)、TIM-3抑制剂(例如，TSR-022)和LAG-3抑制剂(例如，TSR-033)组合给药。

[0511] 在实施方案中，尼拉帕尼片剂组合物与一种或多种化学治疗剂组合给药。

[0512] 在实施方案中，尼拉帕尼片剂组合物与基于铂的化学治疗剂组合给药(例如，顺铂、卡铂、奥沙利铂、奈达铂、四硝酸三铂、菲铂(phenanthriplatin)、吡铂和沙铂(satraplatin)中的一种或多种)。

[0513] 在实施方案中，尼拉帕尼片剂组合物与以下化学治疗剂组合给药：氨鲁米特、安吖啶、阿那曲唑、天冬酰胺酶、bcg、比卡鲁胺、博来霉素、布舍瑞林、白消安、喜树碱、卡培他滨、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸、秋水仙碱、环磷酰胺、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、柔红霉素、己二烯雌酚、己烯雌酚、多西紫杉醇、多柔比星、表柔

比星、雌二醇、雌氮芥、依托泊甙、依西美坦、非格司亭、氟达拉滨、氟氢可的松、氟尿嘧啶、氟甲睾酮、氟他胺、吉西他滨、染料木黄酮、戈舍瑞林、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、干扰素、伊立替康、Ironotecan、来曲唑、亚叶酸、亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、二氯甲基二乙胺、甲羟孕酮、甲地孕酮、美法仑、巯嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、诺考达唑、奥曲肽、奥沙利铂、紫杉醇、帕米膦酸钠、喷司他丁、普卡霉素、卟菲尔钠、丙卡巴肼、雷替曲塞、利妥昔单抗、链脲霉素、舒拉明、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊甙、睾酮、硫鸟嘌呤、噻替派、二氯环戊二烯钛、托泊替康、曲妥珠单抗、维A酸、长春碱、长春新碱、长春地辛或长春瑞滨。

[0514] 在实施方案中，尼拉帕尼片剂组合物与第二药剂组合给药，所述第二药剂为调节性T细胞(Treg)抑制剂、巨噬细胞抑制剂、抗原特异性免疫应答增强剂、抗原特异性免疫应答增强剂、抗血管生成剂、化学治疗剂或其组合。在实施方案中，第二试剂是国际申请PCT/US18/33437中描述的任何第二药剂，其通过引用整体并入本文。

[0515] 在实施方案中，巨噬细胞抑制剂选自巨噬细胞募集抑制剂(例如，抗CCL2/CCR2药物、抗IL6药物、抗M-CSFR药物及其组合)、M2巨噬细胞抗存活剂、M1巨噬细胞增强剂、M2至M1偏振剂、巨噬细胞活性抑制剂及其组合。在实施方案中，巨噬细胞募集抑制剂选自曲贝替定、RS102895、PF-04136309、CNTO888、MLN1202、司妥昔单抗(siltuximab)、JNJ-28312141、GW2580、IMC-CS4(LY3022855)、emactuzumab、AMG820、pexidartinib、利尼伐尼(linifanib)、OSI-930、CEP-32496、PLX7846、BLZ945、ARRY-382、JNJ-40346527、MCS110、PLX3397、PLX6134、PD-0360324、FPA008和其组合。在实施方案中，M2巨噬细胞抗存活剂选自MMP抑制剂、氯膦酸盐、唑来膦酸、二氯亚甲基双膦酸盐、曲贝替定、达沙替尼、视黄酸、减毒细菌(例如，福氏志贺氏菌、鼠伤寒沙门菌、单核细胞增生李斯特氏菌、鹦鹉热衣原体、嗜肺军团菌)和其组合。在实施方案中，M1巨噬细胞增强剂或M2至M1偏振剂选自抗CD40剂、抗IL-10R剂、CD47拮抗剂(例如、Hu5F9-G4、CC-90002和CD47-Fc融合蛋白TTI-621)、PolyI:C、LPS、单磷酰基A、咪喹莫特、R-848、CpG-ODN、IFN-α、IFN-β、IFN-γ、GM-CSF、IL-12、IL-2、IL-15、Tα1、依鲁替尼、EF-022和其组合。在实施方案中，巨噬细胞活性抑制剂选自STAT3抑制剂，STAT6抑制剂或抗肿瘤药物(例如，巨噬细胞活性抑制剂是WP1066、舒尼替尼、索拉非尼、STA-21、IS3 295、S3I-M2001、AS1517499、来氟米特、TMC-264、富含组氨酸的糖蛋白(HRG)、螯合铜(CuNG)、5,6-二甲基呫吨酮-4-乙酸(MDXAA)、己酮可可碱(vadimezan)(ASA404)、顺铂、水飞蓟宾、质子泵抑制剂泮托拉唑(PPZ)或CNI-1493或其组合)。在实施方案中，巨噬细胞抑制剂是抗IL-1α剂(例如，xilonix)。

[0516] 在实施方案中，调节性T细胞(Treg)抑制剂选自Treg消融剂、Treg迁移抑制剂、Treg功能抑制剂及其组合。在实施方案中，所述Treg消融剂选自环磷酰胺、紫杉醇、伊马替尼、舒尼替尼、索拉非尼、达沙替尼、替莫唑胺、达克珠单抗、地尼白介素及其组合。在实施方案中，所述Treg迁移抑制剂选自AMD3100、Mogamulizumab、大麻黄鞣宁、褐藻多糖硫酸酯(fucoidan)及其组合。在实施方案中，所述Treg功能抑制剂选自抗CTLA4药物(例如，伊匹单抗、阿特珠单抗)、抗OX40药物、抗GITR药物、腺苷受体拮抗剂(例如，咖啡因、茶碱、可可碱和8-苯基黄嘌呤)、P60和其组合。

[0517] 在实施方案中，抗原特异性免疫应答增强剂选自抗PD-1剂、抗PD-L1剂、GITR(糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白)刺激剂、抗CTLA4药物、抗TIM-3剂、抗LAG-3剂、抗IDO剂、增强

肿瘤抗原呈递的药物(例如、个性化癌症疫苗、自体抗原呈递细胞、自体树突状细胞、人工抗原呈递细胞)、趋化因子信号传导剂、抗VEGF剂、细胞因子信号刺激剂及其组合。

[0518] 在实施方案中,GITR刺激剂选自DTA-1、mGITRL、pGITRL及其组合。在实施方案中,抗CTLA4药物选自伊匹单抗(ipilimumab)、替西木单抗(tremelimumab)及其组合。在实施方案中,趋化因子信号传导剂选自CXCL16、CXCR6趋化因子受体(CD186)激动剂及其组合。在实施方案中,抗VEGF剂选自贝伐单抗(bevacizumab)、帕唑帕尼(pazopanib)、舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼(axitinib)、帕纳替尼(ponatinib)、瑞格非尼(regorafenib)、卡博替尼(cabozantinib)、凡德他尼(vandetanib)、雷莫芦单抗(ramucirumab)、乐伐替尼(lenvatinib)、阿柏西普(ziv-aflibercept)和其组合。在实施方案中,细胞因子信号刺激剂是白介素或干扰素。在实施方案中,白介素选自IL-2、IL-1、IL-7、IL-15、IL-12、IL-18及其组合。在实施方案中,干扰素是IFNα。

[0519] 在实施方案中,抗原特异性免疫应答增强剂选自类黄酮(例如,黄酮苷)、利多卡因、拉莫三嗪、磺胺甲噁唑、苯妥英、卡马西平、磺胺甲噁唑、苯妥英、别嘌呤醇、对乙酰氨基酚、甲哌卡因、对苯二胺、环丙沙星和莫西沙星。

[0520] 在实施方案中,抗血管生成剂是TNP-470、血小板因子4、血小板反应蛋白-1、金属蛋白酶的组织抑制剂(TIMP1和TIMP2)、催乳素、血管抑素、内皮抑素、bFGF可溶性受体、转化生长因子β、干扰素α、可溶性KDR和FLT-1受体、胎盘增殖蛋白相关蛋白及其组合。在实施方案中,抗血管生成剂减少促血管生成因子的产生、抑制促血管生成因子与促血管生成受体之间的相互作用、抑制促血管生成因子的功能、抑制促血管生成因子受体的功能、通过破坏血管减少血流、抑制血管出现或其任何组合。在实施方案中,抗血管生成剂是有机或无机小分子;糖精;寡糖;多糖;碳水化合物;肽;蛋白质;肽类似物;肽衍生物;脂质;抗体;抗体片段,拟肽;核酸;核酸类似物;核酸衍生物;由生物材料制成的提取物;天然或合成的成分;金属;毒素或其任何组合。在实施方案中,抗血管生成剂选自贝伐单抗、伊曲康唑、羧胺三唑、TNP-470、烟曲霉素、CM101、IL-12、血小板因子-4、苏拉明、SU5416、血小板反应蛋白、血管抑制类固醇、肝素、软骨衍生的血管生成抑制因子、基质金属蛋白酶抑制剂、血管抑素、内皮抑素、2-甲氧基雌二醇、替可加兰(tecogalan)、四硫钼酸盐、血小板反应蛋白、沙利度胺、催乳素、αVβ3抑制剂、来那度胺、利诺安、雷莫芦单抗、tasquinimod、雷珠单抗、索拉非尼、舒尼替尼、帕唑帕尼、依维莫司、金属蛋白酶的组织抑制剂(TIMP1和TIMP2)、bFGF可溶性受体、转化生长因子β、干扰素α、可溶性KDR和FLT-1受体、胎盘增殖蛋白相关蛋白、帕唑帕尼、舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼、帕纳替尼、卡博替尼、瑞格非尼、凡德他尼、乐伐替尼、司马沙尼、SU6668、瓦他拉尼、替沃扎尼、西地尼布、鱼精蛋白、肝素、类固醇、抗坏血酸醚、硫酸化多糖DS 4152、烟曲霉素、AGM 12470、新伐司他、RO4929097、MRK-003、MK-0752、PF03084014、MEDI0639、姜黄素、3,3′-二吲哚甲烷(DIM)、白藜芦醇、3,5-双(2,4-二氟亚苄基)-4-哌啶酮(DiFiD)和表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)、厚朴酚、OMP-21M18、navicixizumab(OMP-305B83)、Flt_{2-11}、CBO-P11、Je-11、V1和其任何组合。

[0521] 在一些实施方案中,抗血管生成剂抑制DLL4/Notch信号传导途径。

[0522] 在一些实施方案中,抑制DLL4/Notch信号传导途径的血管生成抑制剂是γ-分泌酶抑制剂(GSI),siRNA或针对Notch受体或配体的单克隆抗体。在一些实施方案中,抗血管生成剂选自RO4929097、MRK-003、MK-0752、PF03084014、MEDI0639、姜黄素、3,3′-二吲哚甲

烷(DIM)、白藜芦醇、3,5-双(2,4-二氟亚苄基)-4-哌啶酮(DiFiD)和表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)、厚朴酚和其任何组合。

[0523] 在一些实施方案中,抗血管生成剂抑制血管内皮生长因子(VEGF)/血管内皮生长因子受体(VEGFR)途径。在一些实施方案中,抗血管生成剂选自Akt抑制剂、钙调神经磷酸酶自抑制肽、ET-18-OCH3、Go 6983、NG-硝基-L-精氨酸甲酯、p21激活的激酶抑制剂、cPLA2α抑制剂、PI-103、PP2、SB 203580、U0126、VEGFR酪氨酸激酶抑制剂V、VEGFR2激酶抑制剂VI、VEGFR2激酶抑制剂III、ZM 336372和其任何组合。

[0524] 在一些实施方案中,抗血管生成剂抑制VEGF家族蛋白和/或VEGFR家族蛋白。在一些实施方案中,VEGF家族蛋白包括VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、PlGF(胎盘生长因子)、VEGF-E(Orf-VEGF)、Trimeresurus flavoviridis svVEGF或其任何组合。在一些实施方案中,抗血管生成剂是贝伐单抗、兰尼单抗、OPT-302、阿柏西普或其任何组合。在一些实施方案中,抗血管生成剂是Flt2-11、CBO-P11、Je-11、V1或其任何组合。在一些实施方案中、抗血管生成剂是帕唑帕尼、舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼、普纳替尼、卡博替尼、瑞戈非尼、凡德他尼、乐伐替尼、塞马西尼、SU6668、瓦他拉尼、替沃扎尼、西地尼布或其任何组合。

[0525] 尼拉帕尼制剂的制备方法

[0526] 本文提供了制备用于治疗癌症的尼拉帕尼片剂组合物的方法。本文还描述了通过公开的方法形成的含有尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物和至少一种的药学上可接受的赋形剂的尼拉帕尼片剂制剂,以及该制剂的口服治疗用途。在一些实施方案中,该制剂包含尼拉帕尼;第一稀释剂,其选自乳糖一水合物,无水乳糖,甘露醇和磷酸氢钙,硬脂酸镁;第二稀释剂,其选自微晶纤维素,淀粉,聚氧乙烯和羟丙基甲基纤维素(HPMC);粘合剂,其选自聚维酮,羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。在一些实施方案中,制剂包含约35%w/w至约60%w/w的活性尼拉帕尼甲苯磺酸盐(一水合物)。在一些实施方案中,制剂包含约40%w/w至约55%w/w的活性尼拉帕尼甲苯磺酸盐(一水合物)。在一些实施方案中,所述制剂包含约45%w/w至约50%w/w的活性尼拉帕尼甲苯磺酸盐(一水合物)。在一些实施方案中,所述制剂包含约46%w/w至约48%w/w的活性尼拉帕尼甲苯磺酸盐(一水合物)。

[0527] 在一些实施方案中,通过将尼拉帕尼与赋形剂共混来制备本发明的药物组合物。上述组分的共混可优选在共混机中进行,例如在滚筒式共混机中进行。堆密度和振实密度可以根据USP 24,Test 616“Bulk Density and Tapped Density”确定。

[0528] 在一些实施方案中,本发明的固体剂型可以是粉末形式(包括无菌包装的粉末,可分配的粉末或泡腾粉)、胶囊(包括软胶囊或硬胶囊,例如,由动物明胶或植物HPMC制成的胶囊,或“分散型胶囊(sprinkle capsules)”)或片剂。在一些实施方案中,药物制剂为粉末形式。另外,本发明的药物制剂可以单个胶囊或以多个胶囊剂型给药。在一些实施方案中,药物制剂以一个或两个,或三个或四个胶囊给药。在一些实施方案中,本文公开的固体剂型为片剂形式。在一些实施方案中,本文公开的药物制剂以单片剂或以多片剂剂型给药。在一些实施方案中,药物制剂以一种或两种,或三种或四种片剂的形式给药。

[0529] 在一些实施方案中,通过将尼拉帕尼颗粒与一种或多种药物赋形剂混合以形成散装共混组合物来制备固体剂型。当将这些散装共混组合物为均相时,是指尼拉帕尼颗粒均匀地分散在整个组合物中,因此该组合物可以容易地细分为同等有效的单位剂型,例如胶囊或片剂。各个单位剂量还可以包含薄膜包衣,其在口服摄入或与稀释剂接触时崩解。

[0530] 制备固体剂型的非限制性药物技术包括例如一种或多种方法的组合：(1)干混，(2)直接压制，(3)碾磨，(4)干法或非水制粒，(5)湿法或干法制粒或(6)融合。参见，例如，Lachman等人，The Theory and Practice of Industrial Pharmacy(1986)。其他方法包括，例如，喷雾干燥、锅包衣、熔融制粒、制粒、流化床喷雾干燥或包衣(例如，wurster包衣)、切向包衣、顶部喷雾、制片、挤压等。

[0531] 不应将本发明视为限于用于组合组分的这些特殊条件，且应了解，基于本发明，有利性质可通过其他条件达成，只要组分保留其基本性质且以其他方式达成制剂的经共混制剂组分的实质均匀性而无任何显著离析。

[0532] 在制备共混物的一个实施方案中，将组分称重并放入共混容器中。使用适宜混合设备进行共混一段时间以产生均匀共混物。任选地，使共混物通过网筛以将共混物破除结块。经过筛的共混物可返回至共混容器并再共混一段时间。然后可添加润滑剂并将共混物再混合一段时间。

[0533] 在药物工业中，经常使用碾磨以减少固体材料的颗粒尺寸。许多类型的磨机是可得的，其包括钉盘磨机(pin mills)、锤磨机及喷射磨机。最常用类型的磨机中的一者为锤磨机。锤磨机利用附接许多固定或摆动锤的高速转子。可附接锤使得刀面或锤面接触材料。当将材料进料至磨机时，其碰撞旋转锤并打碎成较小颗粒。筛子位于锤下方，其允许较小颗粒通过筛子的开口。较大颗粒保留于磨机中并通过锤继续打碎直至颗粒足够细以流过筛子。可任选地筛分材料。筛分时，材料放置穿过一个网筛或一系列网筛以获得所需粒度。

[0534] 湿法制粒

[0535] 在一些实施方案中，湿法制粒用于制备本文公开的制剂。

[0536] 本文一方面公开了一种由湿法制粒制备作为片剂的组合物的方法，所述片剂包含尼拉帕尼，所述方法包括：a)形成颗粒内相包括i)组合尼拉帕尼，第一稀释剂(例如，乳糖一水合物、无水乳糖、甘露醇和磷酸氢钙)和第二稀释剂(例如，微晶纤维素、微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯和羟丙基甲基纤维素(HPMC))，形成包含尼拉帕尼、第一稀释剂和第二稀释剂的组合物；和ii)将包含尼拉帕尼、第一稀释剂和第二稀释剂的组合物湿法制粒以形成颗粒；b)形成颗粒外相，其包括iii)将颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂混合以形成混合物；和c)通过压制由步骤iii)获得的混合物形成片剂。

[0537] 本文还公开了由湿法制粒制备作为片剂的组合物的方法，所述片剂包含尼拉帕尼，所述方法包含：a)形成颗粒内相，所述颗粒内相包括：i)组合尼拉帕尼、乳糖一水合物和微晶纤维素，以形成包含尼拉帕尼、乳糖一水合物和微晶纤维素的组合物；ii)将包含尼拉帕尼、乳糖一水合物和微晶纤维素的组合物湿法制粒以形成颗粒；b)形成颗粒外相，其包括iii)将颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂组合以形成混合物；和c)通过压制由步骤iii)获得的混合物形成片剂。

[0538] 在一些实施方案中，步骤ii)的湿法制粒还包括添加粘合剂。在一些实施方案中，粘合剂是液体粘合剂。在一些实施方案中，液体粘合剂是溶解的聚维酮。在一些实施方案中，液体粘合剂是溶解的淀粉、溶解的羟丙基纤维素(HPC)、溶解的羟丙基甲基纤维素(HPMC)或液体聚乙二醇(PEG)。在一些实施方案中，液体粘合剂是熔融的粘合剂。在一些实施方案中，熔融的粘合剂是亲水性聚乙二醇(PEG)、泊洛沙姆、疏水性脂肪酸、脂肪醇、蜡、氢化植物油或甘油酯。在一些实施方案中，粘合剂是干粘合剂。在一些实施方案中，所述干粘

合剂是羟丙基纤维素(HPC)。在一些实施方案中,所述干粘合剂是羟丙基甲基纤维素(HPMC)。在一些实施方案中,所述干粘合剂是聚维酮(PVP)或淀粉。在一些实施方案中,来自步骤ii)的湿法制粒还包括湿筛。在一些实施方案中,来自步骤ii)的湿法制粒还包括干燥和干筛。

[0539] 湿活化干法制粒

[0540] 在一些实施方案中,将湿活化干法制粒用于制备本文所述的制剂。

[0541] 本文另一方面,提供了一种由湿活化干法制粒制备作为片剂的组合物的方法,所述片剂包含尼拉帕尼,包括:(a)形成颗粒内相,包括:i)组合尼拉帕尼,第一稀释剂(例如,乳糖一水合物,无水乳糖,甘露醇和磷酸氢钙)和第二稀释剂(例如,微晶纤维素、微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯和羟丙基甲基纤维素(HPMC),形成包含尼拉帕尼、第一稀释剂和第二稀释剂的组合物;ii)将包含尼拉帕尼,第一稀释剂和第二稀释剂的组合物制粒以形成颗粒;(b)形成颗粒外相,其包括iii)将颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂混合以形成混合物;和(c)通过压制由步骤iii)获得的混合物形成片剂。本文提供方法,其中结合步骤i)还包括与吸附剂或吸收剂结合。

[0542] 本文另一方面,提供了一种由湿活化干法制粒制备作为片剂的组合物的方法,所述片剂包含尼拉帕尼,包括:(a)形成颗粒内相,包括:i)组合尼拉帕尼,乳糖一水合物和微晶纤维素,以形成包含尼拉帕尼,乳糖一水合物和微晶纤维素的组合物;ii)将包含尼拉帕尼、乳糖一水合物和微晶纤维素的组合物制粒以形成颗粒;和(b)形成颗粒外相,其包括iii)将颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂组合以形成混合物;和(c)通过压制由步骤iii)获得的混合物形成片剂。

[0543] 在一些实施方案中,步骤ii)中的制粒还包括添加粘合剂。在一些实施方案中,粘合剂是液体粘合剂。在一些实施方案中,所述液体粘合剂是溶解的聚维酮。在一些实施方案中,所述液体粘合剂是水、溶解的淀粉、溶解的羟丙基纤维素(HPC)、溶解的羟丙基甲基纤维素(HPMC)或液体聚乙二醇(PEG)。在一些实施方案中,该组合物还包含干粘合剂。在一些实施方案中,将水添加到包含干粘合剂的组合物中。在一些实施方案中,步骤ii)中的制粒进一步包括干燥和干筛。在一些实施方案中,干燥包括添加助流剂。在一些实施方案中,所述助流剂是二氧化硅。在一些实施方案中,所述助流剂是二氧化硅、磷酸钙、硅酸钙、纤维素、硅酸镁、三硅酸镁、淀粉、滑石或其混合物。

[0544] 干法制粒

[0545] 在一些实施方案中,干法制粒用于制备本文所述的制剂。

[0546] 在另一方面,提供了一种由干法制粒制备作为片剂的组合物的方法,所述片剂包含尼拉帕尼,包括:a)形成颗粒内相,包括:i)组合尼拉帕尼,第一稀释剂(例如,乳糖一水合物,无水乳糖,甘露醇和磷酸氢钙),第二稀释剂(例如,微晶纤维素、微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯和羟丙基甲基纤维素(HPMC))和润滑剂(例如,硬脂酸镁),形成包含尼拉帕尼,第一稀释剂,第二稀释剂和润滑剂的组合物;和ii)将包含尼拉帕尼,第一稀释剂,第二稀释剂和润滑剂的组合物干燥制粒以形成颗粒;b)形成颗粒外相,其包括iii)将颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂组合以形成混合物;c)通过压制由步骤iii)获得的混合物形成片剂。

[0547] 在一些实施方案中,该组合物还包含干粘合剂。在一些实施方案中,将水添加到包含干粘合剂的组合物中。在一些实施方案中,将尼拉帕尼、第一稀释剂,第二稀释剂和润滑

剂组合以形成包含尼拉帕尼、第一稀释剂，第二稀释剂的组合物，且步骤i)中的润滑剂还包括将尼拉帕尼、第一稀释剂，第二稀释剂和润滑剂共混。在一些实施方案中，来自步骤ii)的干法制粒包括重压和碾磨。在一些实施方案中，薄片的厚度为约0.1mm至约3.5mm。在一些实施例中，薄片的厚度为约0.1mm、约0.2mm、约0.3mm、约0.4mm、约0.5mm、约0.6mm、约0.7mm、约0.8mm、约0.9mm、约1.0mm、约1.1mm、约1.2mm、约1.3mm、约1.4mm、约1.5mm、约1.6mm、约1.7mm、约1.8mm、约1.9mm、约2.0mm、约2.1mm、约2.2mm约2.3mm、约2.4mm、约2.5mm、约2.6mm、约2.7mm、约2.8mm、约2.9mm、约3.0mm、约3.1mm、约3.2mm、约3.3mm、约3.4mm或约3.5mm。

[0548] 在另一方面，提供了一种由干法制粒制备作为片剂的组合物的方法，所述片剂包含尼拉帕尼，包括：a)形成颗粒内相，包括i)组合尼拉帕尼，稀释剂(其选自甘露醇和磷酸氢钙)，微晶纤维素和硬脂酸镁以形成包含尼拉帕尼，稀释剂(其选自甘露醇和磷酸氢钙)，微晶纤维素和硬脂酸镁的组合物；和ii)将包含尼拉帕尼，选自甘露醇和磷酸氢钙的稀释剂、微晶纤维素和硬脂酸镁的组合物干法制粒以形成颗粒；b)形成颗粒外相，其包括iii)将颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂组合以形成混合物；c)通过压制由步骤iii)获得的混合物形成片剂。

[0549] 在一些实施方案中，该组合物还包含干粘合剂。在一些实施方案中，将水添加到包含干粘合剂的组合物中。在一些实施方案中，步骤i)中的将尼拉帕尼、选自甘露醇和磷酸氢钙，微晶纤维素和硬脂酸镁的稀释剂组合以形成包含尼拉帕尼、选自甘露醇和磷酸氢钙的稀释剂、微晶纤维素、硬脂酸镁的组合物还包括将尼拉帕尼、选自甘露醇和磷酸氢钙的稀释剂、微晶纤维素和硬脂酸镁共混。在一些实施方案中，来自步骤ii)的干法制粒包括重压和碾磨。在一些实施方式中，薄片的厚度为约0.1mm至约2mm。

[0550] 在一些实施方案中，来自步骤i)的组合物还包含助流剂(例如，二氧化硅)。在一些实施方案中，用于将颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂组合以形成来自步骤iii)的混合物的至少一种药学上可接受的赋形剂是助流剂(例如二氧化硅)。在一些实施方案中，用于将颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂组合以形成来自步骤iii)的混合物的至少一种药学上可接受的赋形剂是润滑剂(例如，硬脂酸镁)。在一些实施方案中，将颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂组合以形成来自步骤iii)的混合物，其包括将颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂共混。在一些实施方案中，来自步骤i)的组合物是共混组合物。

[0551] 在一些实施方案中，来自步骤i)的组合物还包含二氧化硅。在一些实施方案中，用于将颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂结合以形成来自步骤iii)的混合物的至少一种药学上可接受的赋形剂是二氧化硅。在一些实施方案中，用于将颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂结合以形成来自步骤iii)的混合物的至少一种药学上可接受的赋形剂是硬脂酸镁。在一些实施方案中，将颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂组合以形成来自步骤iii)的混合物，其包括将颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂共混。在一些实施方案中，来自步骤i)的组合物是共混组合物。

[0552] 在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物的重量的约50％至约98％。在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约85％至约98％。在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约90％至约98％。在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约92.5％至约97.5％。在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量

的约95％。

[0553] 在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物重量的约2％至约50％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物重量的约2％至约15％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物重量的约2％至约10％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物重量的约2.5％至约7.5％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物重量的约5％。

[0554] 在一些实施方案中，颗粒的堆密度为约0.10至约0.99g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的堆密度为约0.10至约0.90g/cm^3。在一些实施方式中，颗粒的堆密度为约0.10至约0.80g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的堆密度为约0.10至约0.70g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的堆密度为约0.10至约0.60g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的堆密度为约0.10至约0.50g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的堆密度为约0.10至约0.40g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的堆密度为约0.10至约0.30g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的堆密度为约0.10至约0.20g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的堆密度为约0.20至约0.99g/cm^3。在一些实施方式中，颗粒的堆密度为约0.20至约0.90g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的堆密度为约0.20至约0.80g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的堆密度为约0.20至约0.70g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的堆密度为约0.20至约0.60g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的堆密度为约0.20至约0.50g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的堆密度为约0.20至约0.40g/cm^3。在一些实施方式中，颗粒的堆密度为约0.20至约0.30g/cm^3。

[0555] 在一些实施方案中，颗粒的堆密度为约0.10、约0.11、约0.12、约0.13、约0.14、约0.15、约0.16、约0.17、约0.18、约0.19、约0.20、约0.21、约0.22、约0.23、约0.24、约0.25、约0.26、约0.27、约0.28、约0.29、约0.30、约0.31、约0.32、约0.33、约0.34、约0.35、约0.36、约0.37、约0.38、约0.39、约0.40、约0.41、约0.42、约0.43、约0.44、约0.45、约0.46、约0.47、约0.48、约0.49、约0.50、约0.51、约0.52、约0.53、约0.54、约0.55、约0.56、约0.57、约0.58、约0.59、约0.60、约0.61、约0.62、约0.63、约0.64、约0.65、约0.66、约0.67、约0.68、约0.69、约0.70、约0.71、约0.72、约0.73、约0.74、约0.75、约0.76、约0.77、约0.78、约0.79、约0.80、约0.81、约0.82、约0.83、约0.84、约0.85、约0.86、约0.87、约0.88、约0.89、约0.90、约0.91、约0.92、约0.93、约0.94、约0.95、约0.96、约0.97、约0.98或约0.99g/cm^3。

[0556] 在一些实施方案中，颗粒的振实密度为约0.10至约0.99g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的振实密度为约0.10至约0.90g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的振实密度为约0.10至约0.80g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的振实密度为约0.10至约0.70g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的振实密度为约0.10至约0.60g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的振实密度为约0.10至约0.50g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的振实密度为约0.10至约0.40g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的振实密度为约0.10至约0.30g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的振实密度为约0.10至约0.20g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的振实密度为约0.20至约0.99g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的振实密度为约0.20至约0.90g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的振实密度为约0.20至约0.80g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的振实密度为约0.20至约0.70g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的振实密度为约0.20至约0.60g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的振实密度为约0.20至约0.50g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的振实密度为约0.20至约0.40g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的振实密度为约0.20至约0.30g/cm^3。

在一些实施方案中，颗粒的振实密度为约0.30至约0.99g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的振实密度为约0.30至约0.90g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的振实密度为约0.30至约0.80g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的振实密度为约0.30至约0.70g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的振实密度为约0.30至约0.60g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的振实密度为约0.30至约0.50g/cm^3。在一些实施方案中，颗粒的振实密度为约0.30至约0.40g/cm^3。

[0557] 在一些实施方案中，颗粒的振实密度为约0.10、约0.11、约0.12、约0.13、约0.14、约0.15、约0.16、约0.17、约0.18、约0.19、约0.20、约0.21、约0.22、约0.23、约0.24、约0.25、约0.26、约0.27、约0.28、约0.29、约0.30、约0.31、约0.32、约0.33、约0.34、约0.35、约0.36、约0.37、约0.38、约0.39、约0.40、约0.41、约0.42、约0.43、约0.44、约0.45、约0.46、约0.47、约0.48、约0.49、约0.50、约0.51、约0.52、约0.53、约0.54、约0.55、约0.56、约0.57、约0.58、约0.59、约0.60、约0.61、约0.62、约0.63、约0.64、约0.65、约0.66、约0.67、约0.68、约0.69、约0.70、约0.71、约0.72、约0.73、约0.74、约0.75、约0.76、约0.77、约0.78、约0.79、约0.80、约0.81、约0.82、约0.83、约0.84、约0.85、约0.86、约0.87、约0.88、约0.89、约0.90、约0.91、约0.92、约0.93、约0.94、约0.95、约0.96、约0.97、约0.98或约0.99g/cm^3。

[0558] 颗粒内相/颗粒外相分布

[0559] 在另一方面，本文提供制备具有特定分布的颗粒内相和颗粒外相组分的制剂的方法。一方面，提供了一种制备作为片剂的组合物的方法，所述片剂包含尼拉帕尼，所述方法包括：a)形成颗粒内相，包括：i)组合尼拉帕尼和至少一种药学上可接受的赋形剂以形成包含尼拉帕尼和至少一种药学上可接受的赋形剂的组合物；和ii)将包含尼拉帕尼和至少一种药学上可接受的赋形剂的组合物制粒以形成颗粒；b)形成颗粒外相，其包括iii)将颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂组合以形成混合物；c)通过压制由步骤iii)获得的混合物形成片剂；其中片剂具有以下至少一项：(1)用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约50％至约98％；(2)用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物重量的约2％至约50％。

[0560] 在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量按片剂组合物的重量计为约50％至约98％。在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约85％至约98％。在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约90％至约98％。在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约92.5％至约97.5％。在一些实施方案中，用于形成颗粒内相的组分的量为片剂组合物重量的约95％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物重量的约2％至约50％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物重量的约2％至约15％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物重量的约2％至约10％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物重量的约2.5％至约7.5％。在一些实施方案中，用于形成颗粒外相的组分的量为片剂组合物重量的约5％。

[0561] 在一些实施方案中，来自步骤i)的至少一种药学上可接受的赋形剂是第二稀释剂(例如，微晶纤维素、淀粉、聚氧乙烯和羟丙基甲基纤维素(HPMC))。在一些实施方案中，来自步骤i)的至少一种药学上可接受的赋形剂是第一稀释剂(例如，乳糖一水合物、无水乳糖、甘露醇和磷酸氢钙)。在一些实施方案中，来自步骤i)的至少一种药学上可接受的赋形剂是润滑剂(例如，硬脂酸镁)。在一些实施方案中，至少一种药学上可接受的赋形剂是助流剂

(例如二氧化硅)。

[0562] 在一些实施方案中,来自步骤i)的至少一种药学上可接受的赋形剂是微晶纤维素。在一些实施方案中,来自步骤i)的至少一种药学上可接受的赋形剂是乳糖一水合物、无水乳糖、甘露醇或磷酸氢钙。在一些实施方案中,来自步骤i)的至少一种药学上可接受的赋形剂是硬脂酸镁。在一些实施方案中,来自步骤i)的至少一种药学上可接受的赋形剂是二氧化硅。

[0563] 在一些实施方案中,来自步骤ii)的制粒是湿法制粒。在一些实施方案中,湿法制粒还包括添加粘合剂。在一些实施方案中,粘合剂是液体粘合剂。在一些实施方案中,液体粘合剂是溶解的聚维酮。在一些实施方案中,液体粘合剂是溶解的淀粉、溶解的羟丙基纤维素(HPC)、溶解的羟丙基甲基纤维素(HPMC)或液体聚乙二醇(PEG)。在一些实施方案中,液体粘合剂是熔融的粘合剂。在一些实施方案中,所述熔融的粘合剂是亲水性聚乙二醇(PEG)、泊洛沙姆、疏水性脂肪酸、脂肪醇、蜡、氢化植物油或甘油酯。在一些实施方案中,粘合剂是干粘合剂。在一些实施方案中,干粘合剂是羟丙基纤维素(HPC)。在一些实施方案中,所述干粘合剂是羟丙基甲基纤维素(HPMC)。在一些实施方案中,所述干粘合剂是聚维酮(PVP)或淀粉。在一些实施方案中,步骤ii)中的湿法制粒进一步包括湿筛。在一些实施方案中,来自步骤ii)的湿法制粒还包括干燥和干筛。在一些实施方案中,其中干燥包括添加助流剂。在一些实施方案中,所述助流剂是二氧化硅。

[0564] 在一些实施方案中,来自步骤ii)的制粒是干法制粒。在一些实施方案中,干法制粒包括重压和碾磨。

[0565] 在一些实施方案中,用于将颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂结合以形成来自步骤iii)的混合物的至少一种药学上可接受的赋形剂是二氧化硅。在一些实施方案中,用于将颗粒与至少一种药学上可接受的赋形剂结合以形成来自步骤iii)的混合物的至少一种药学上可接受的赋形剂是硬脂酸镁。

[0566] 剂型包衣

[0567] 术语“包衣”是指将包衣材料的外层施加到剂型表面上以赋予相对于未包衣的品种特定的益处的过程。它涉及在剂型上施加包衣,包括糖或聚合物包衣。片剂包衣的优点是掩盖味道,掩盖气味,物理和化学保护,增强剂型处理的安全性,在化学挑战性环境(例如胃)中保护药物以及控制其释放曲线。该涂层可以提供防潮,改进的外观,增强的机械完整性,改善的可吞咽性,改善的味道和/或掩盖气味。包衣可以应用于多种口服固体剂型,例如微粒、粉末、颗粒、晶体、小丸和片剂。当将包衣组合物在包衣锅中施加于一批片剂时,片剂表面被聚合物膜覆盖。在一些实施方案中,固体剂型可包含聚乙烯醇(PVA)与聚乙二醇(PEG/聚乙二醇)作为增塑剂的包衣系统。在一些实施方案中,包衣体系可包含:i)PVA,ii)具有三乙酸甘油酯(三醋精)作为增塑剂的HPMC,iii)具有增塑剂的乙基纤维素,iv)具有增塑剂的Eudragit和v)丙烯酸酯。商业包衣系统也是本领域可获得的,并且可以与本文公开的任何固体剂型一起使用。

[0568] 剂-剂之间的一致性

[0569] 在一些实施方案中,所述组合物的剂-剂之间的尼拉帕尼浓度变化小于50%。在一些实施方案中,所述组合物的剂-剂之间的尼拉帕尼浓度变化小于40%。在一些实施方案中,该组合物的剂-剂之间的尼拉帕尼浓度变化小于30%。在一些实施方案中,该组合物的

剂-剂之间的尼拉帕尼浓度变化小于20％。在一些实施方案中，该组合物的剂-剂之间的尼拉帕尼浓度变化小于10％。在一些实施方案中，该组合物的剂-剂之间的尼拉帕尼浓度变化小于5％。剂量均匀性的特定标准可在以下文献中找到:1)欧洲药典2.9.40.Uniformity of Dosage Units、2)日本药典6.02Uniformity of Dosage Units和3)美国药典General Chapter Uniformity of Dosage Units，各自通过引用并入本文。

[0570] 在一些实施方案中，剂-剂之间的尼拉帕尼浓度变化基于10个连续剂量。在一些实施方案中，剂-剂之间的尼拉帕尼浓度变化基于8个连续剂量。在一些实施方案中，剂-剂之间的尼拉帕尼浓度变化基于5个连续剂量。在一些实施方案中，剂-剂之间的尼拉帕尼浓度变化基于3个连续剂量。在一些实施方案中，剂-剂之间的尼拉帕尼浓度变化基于2个连续剂量。

[0571] 试剂盒/制品

[0572] 如果需要，可以将尼拉帕尼作为试剂盒提供。试剂盒包含尼拉帕尼的治疗有效剂量，可用于治疗疾病和病症，例如癌症。剂型可以包装在泡罩卡上，以方便日常给药并改善依从性。

[0573] 本公开还提供了用于预防、治疗或改善哺乳动物的疾病或障碍的症状的试剂盒。这样的试剂盒通常将包含本文公开的尼拉帕尼组合物或装置中的一种或多种，以及使用该试剂盒的说明书。本公开还预期一种或多种尼拉帕尼组合物在制备用于治疗、缓解、减轻或改善患有、怀疑患有癌症或有患癌症的风险哺乳动物(例如人)的疾病、功能障碍或病症的症状中的用途。

[0574] 在一些实施方案中，试剂盒包括一或多个额外容器，各者具有自商业及使用者观点用于本文中所述制剂的用途所需的各种材料(诸如试剂，任选地呈浓缩形式，和/或装置)中的一或多种。这些材料的非限制性实例包括(但不限于)缓冲剂、稀释剂、滤器、针、注射器;载体、包装、容器、小瓶和/或列出含量和/或使用说明的容器或管标签及带有使用说明的包装插入物。任选包含一组说明书。在另一实施方案中，标签在容器上或与其相关联。在又一实施方案中，当将形成标签的字母、数字或其他字符附接、模制或蚀刻至容器自身时，标签在容器上;当标签存在于也固持容器的接受器或载体内(例如，作为包装插入物)时，标签与容器相关联。在其他实施方案中，标签用于指示用于特定治疗应用所使用的内含物。在又一实施方案中，标签也指示该内含物的使用指导，诸如以本文中所述方法。

[0575] 在某些实施方案中，药物组合物存在于包含含有本文中所提供化合物的一或多个单位剂型的包装或分配器装置中。在另一实施方案中，该包装(例如)包含金属或塑料薄膜(plastic foil)，诸如泡罩包装。在另一实施方案中，该包装或分配器装置随附给药说明书。在又一实施方案中，该包装或分配器也伴随由规范药物制备、使用或销售的政府机构规定的形式与容器相关联的通知，该通知反映由机构批准用于人类或兽医给药的药物形式。在另一实施方案中，此通知(例如)为由美国食品与药品监督管理局(U.S.Food and Drug Administration)批准的用于处方药物的标签或经批准的产品插入物。在另一实施方案中，还制备在相容药物载剂中配制的包含本文中所提供化合物的组合物，将其放入适宜容器中，并标记用于治疗指示的病症。

[0576] 尽管在此已经示出和描述了本发明的优选实施方案，但是对于本领域技术人员而言显而易见的是，这些实施方案仅以示例的方式提供。本领域技术人员可进行许多变化、改

变和替换，而不脱离本发明。应理解，在实践本发明时，可以采用本文所述的本发明实施方案的各种替代方案。以下权利要求旨在限定本发明的范围，并且在这些权利要求范围内的方法和结构及其等同物也由此被覆盖。

实施例

[0577] 以下实施例说明了本发明的一些实施方案和方面。对于相关领域的技术人员显而易见的是，在不改变本发明的精神或范围的情况下，可以进行各种修改、增加、替换等，并且这些修改和变型包括在以下的权利要求书中所限定的发明中。通过以下实施例进一步说明本文公开的本发明，这些实施例决不应解释为限制性的。

[0578] 实施例1由湿法制粒制备的片剂制剂

[0579] 表13-14中所示的以下制剂是通过湿法制粒制备的，如图1所示。

[0580] 表13:制剂1(300mg尼拉帕尼)

[0581]

组分	含量 (mg)	%
颗粒内相		
尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物	478.0	47.8
乳糖一水合物	203.5	20.4
微晶纤维素	203.5	20.4
交聚维酮	40.0	4.0
聚维酮	20.0	2.0
纯净水		N/A
总量(颗粒内相)	945.0	94.5
颗粒外相		
交聚维酮	40.0	4.0
二氧化硅	5.0	0.5
硬脂酸镁	10.00	1.0
总量(颗粒外相)	55.0	5.5

[0582]

[0583] 表14:制剂2(300mg尼拉帕尼)

[0584]

组分	含量 (mg)	%
颗粒内相		
尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物	478.0	47.8
乳糖一水合物	193.5	19.4
微晶纤维素	193.50	19.4
交联羧甲基纤维素	40.0	4.0
羟丙基纤维素	40.0	4.0
纯净水		N/A
总量(颗粒内相)	945.0	94.5
颗粒外相		
交联羧甲基纤维素钠	40.0	4.0
二氧化硅	5.00	0.5
硬脂酸镁	10.00	1.0

[0585]

组分	含量 (mg)	%
总量(颗粒外相)	55.00	5.5

[0586] 实施例2-由湿活化干法制粒制备的片剂组合物

[0587] 表15所示的下列制剂是通过湿活化干法制粒制备的,如图2所示。

[0588] 表15:制剂3(300mg尼拉帕尼)

[0589]

组分	含量 (mg)	%
颗粒内相		
尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物	478.0	47.8
乳糖一水合物	178.5	17.9
微晶纤维素	178.5	17.9
交聚维酮	40.0	4.0
聚维酮	40.0	4.0
纯净水		N/A
二氧化硅	25.0	2.5
总量(颗粒内相)	940.0	94.0
颗粒外相		
交聚维酮	40.0	4.0
二氧化硅	10.0	1.0
硬脂酸镁	10.00	1.0
总量(颗粒外相)	60.00	6.00

[0590] 实施例3-由干法制粒制备的片剂制剂

[0591] 表16-18中所示的以下制剂是通过干法制粒制备的,如图3所示。

[0592] 表16:制剂4(300mg尼拉帕尼)

[0593]

组分	含量 (mg)	%
颗粒内相		
尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物	478.0	47.8
微晶纤维素	201.0	20.1

[0594]

磷酸氢钙	201.0	20.1
交聚维酮	40.0	4.0
聚维酮	20.0	2.0
硬脂酸镁	5.0	0.5
总量(颗粒内相)	945.0	94.5
颗粒外相		
交聚维酮	40.0	4.0
二氧化硅	5.0	0.5
硬脂酸镁	10.00	1.0
总量(颗粒外相)	55.0	5.5

[0595] 表17:制剂5(300mg尼拉帕尼)

[0596]

组分	含量 (mg)	%
颗粒内相		
尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物	478.0	47.8
微晶纤维素	201.0	20.1
甘露醇	201.0	20.1
交联羧甲基纤维素钠	40.0	4.0
羟丙基纤维素	20.0	2.0
硬脂酸镁	5.0	0.5
总量(颗粒内相)	945.0	94.5
颗粒外相		
交联羧甲基纤维素钠	40.0	4.0
二氧化硅	5.0	0.5
硬脂酸镁	10.00	1.0
总量(颗粒外相)	55.0	5.5

[0597] 表18:制剂6(300mg尼拉帕尼)

[0598]

组分	含量 (mg)	%
颗粒内相		
尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物	478.0	47.8
微晶纤维素	201.0	20.1
甘露醇	201.0	20.1
交聚维酮	40.0	4.0
聚维酮	20.0	2.0
硬脂酸镁	5.0	0.5
总量(颗粒内相)	945.0	94.5
颗粒外相		
交聚维酮	40.0	4.0
二氧化硅	5.0	0.5
硬脂酸镁	10.00	1.0
总量(颗粒外相)	55.0	5.5

[0599] 实施例4-临床研究

[0600] 在一项对铂敏感的复发性上皮性卵巢癌,输卵管或原发性腹膜癌患者的3期随机,双盲,安慰剂对照试验(NOVA)中,研究了尼拉帕尼作为维持疗法的安全性和有效性。所有患者均已接受至少两种先前的含铂方案,并且对他们最近的基于铂的方案有响应(完全或部分)。

[0601] 根据种系BRCA突变测试的结果,将符合条件的患者分配到两个队列之一。将遗传性生殖系BRCA突变携带者的女性分配给生殖系BRCA突变(g=BRCAmut)队列(n=203),将未携带遗传性生殖系BRCA突变的女性分配给非gBRCAmut队列(n=350)。在每个队列中,按照使用尼拉帕尼与安慰剂2:1的分配将患者随机分组。在最近一次含铂的治疗方案的最后一剂剂量的8周内进行随机分组。

[0602] 通过以下对每个队列中的随机进行分层:倒数第二次铂治疗后(6至<12个月和≥12个月)的进展时间;贝伐单抗与倒数第二个或最后一个铂的方案的一起使用(是/否);以及在最近的铂疗程中的最佳反应(完全反应和部分响应)。

[0603] 患者在周期1/第1日开始治疗,在连续的28天的周期中每天一次给药尼拉帕尼300mg或匹配的安慰剂。在每个周期(4周±3天)进行临床随访。随机分配接受安慰剂的患者在任何时候均不得接受尼拉帕尼治疗。

[0604] 主要终点为PFS(无进展生存期),其是根据RECIST(实体瘤响应评估标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors),版本1.1)或临床体征和症状以及CA-125升高通过中心独立评估确定的。NOVA研究中定义的PFS是通过从随机化时间(最近一次化疗方案完成后最多2个月)到疾病进展或死亡的时间进行测量的。

[0605] 在研究揭盲之前，使用MyriadmyChoice®HRD测试对随机分组至非gBRCAmut队列的患者的肿瘤进行同源重组缺陷(HRD)测试，该测试评估了肿瘤基因组不稳定性的三个独立生物标记：杂合性丧失，端粒等位基因失衡和大规模状态迁移(large-scale state transitions)。具有同源重组缺陷的肿瘤和具有体细胞BRCA突变的肿瘤被定义为HRD阳性(HRDpos)。

[0606] 前瞻性定义了PFS的主要疗效分析，并评估了gBRCAmut队列。前瞻性定义了PFS的主要疗效分析，并通过分层测试方案对非gBRCAmut队列进行了评估。第一步中，在HRDpos肿瘤患者组中评估PFS，如果显著，则在整个非gBRCAmut队列中评估PFS。

[0607] 次要疗效终点包括无化疗间隔时间(CFI)，首次后续治疗时间(TFST)，首次后续治疗之后的PFS(PFS2)，第二次后续治疗时间(TSST)和OS(总生存期)。

[0608] 表19显示了每个主要疗效人群(gBRCAmut队列，总体非gBRCAmut队列和非gBRCAmut队列中的HRDpos组)的PFS主要终点的结果。

[0609] 与所有三个主要疗效人群中接受安慰剂的患者相比，接受尼拉帕尼治疗的患者的PFS明显更长。

[0610] 在gBRCAmut队列中，尼拉帕尼的从随机分组时开始的中位PFS为21.0个月，而安慰剂为5.5个月。

[0611] 在整个非gBRCAmut队列中，尼拉帕尼的从随机分组时开始的中位PFS为9.3个月，而安慰剂组为3.9个月。

[0612] 在非gBRCAmut队列的HRDpos组中，尼拉帕尼的PFS也显著长于安慰剂：分别为12.9个月和3.8个月。

[0613] 表19:PFS主要终点

[0614]

	g*BRCA*mut 队列		非-g*BRCA*mut 队列		HRDpos*	
	尼拉帕尼 (N=138)	安慰剂 (N=65)	尼拉帕尼 (N=234)	安慰剂 (N=116)	尼拉帕尼 (N=106)	安慰剂 (N=56)
PFS 中值 (95% CI)†	21.0 (12.9, NR)	5.5 (3.8, 7.2)	9.3 (7.2, 11.2)	3.9 (3.7, 5.5)	12.9 (8.1, 15.9)	3.8 (3.5, 5.7)
p-值	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
风险比 (HR) (95% CI)	0.27 (0.173，0.410)		0.45 (0.338，0.607)		0.38 (0.243，0.586)	

[0615] *HRDpos代表了非gBRCAmut队列的前瞻性定义的亚组。

[0616] †无进展生存期定义为从随机化日期到疾病进展或死亡的时间，以月为单位。

[0617] gBRCAmut队列中，2个治疗组的Kaplan-Meier曲线显示出早期曲线差异，尼拉帕尼曲线始终高于安慰剂曲线，并且在整个观察期内曲线持续分离(图4)。

[0618] 在整个非gBRCAmut队列中，2个治疗组的Kaplan-Meier曲线显示出早期曲线差异，尼拉帕尼曲线始终高于安慰剂曲线，并且在整个观察期内曲线持续分离(图5)。

[0619] 次要终点CFI和TFST显示gBRCAmut队列中的尼拉帕尼治疗组的持续的治疗效果：尼拉帕尼治疗组的中位CFI为22.8个月(95％CI:17.9,NE)而安慰剂组的中位CFI为9.4个月(95％CI:7.9,10.6)且HR为0.26(95％CI:0.166,0.409)(p<0.0001)。尼拉帕尼组的中位TFST为21.0个月(95％CI:17.5,NE)，而安慰剂组的中位TFST为8.4个月(95％CI:6.6,10.6)，HR为0.31(95％CI:0.205,0.481)(p<0.0001)。

[0620] 在非gBRCAmut队列中：尼拉帕尼组的中位CFI为12.7个月(95％CI:11.0,14.7)，而安慰剂组为8.6个月(95％CI:6.9,10.0)，HR为0.50(95％CI:0.370,0.666)(p＜0.0001)。尼拉帕尼组的中位TFST为11.8个月(95％CI:9.7,13.1)，而安慰剂组为7.2个月(95％CI:5.7,8.5)，HR为0.55(95％CI:0.412,0.721)(p<0.0001)。

[0621] 在分析时，PFS2，OS和TSST的次要终点结果还不够成熟，无法评估。但是，在任何终点的数据截止时都没有观察到有害影响。

[0622] 实施例5-片剂在储存条件下的稳定性

[0623] 本文所公开的片剂(例如在实施例1-3中公开的片剂)的稳定性是在加速条件下(例如在40℃和75％相对湿度(RH))，在HDPE瓶“广口皿”中评估的。可以在，例如1、3、6、9、12、24或36个月中评估稳定性。

[0624] 在储存0、1和2个月后，在40℃和75％相对湿度(RH)，评估与制剂1-6相对应的片剂的总杂质含量，每种片剂测得的总杂质小于0.2％。

[0625] 在储存0、1、2个月后，还评估了与制剂1-6相对应的片剂在40℃和75％相对湿度(RH)的含水量，结果总结于表20中。

[0626] 表20:含水量(％)

[0627]

片剂	0个月时的水含量[%]	1个月时的水含量(40 ℃/75 RH) [%]	2个月时的水含量(40 ℃/75 RH) [%]
制剂 1	5.0	7.2	6.0
制剂 2	4.3	6.4	5.7
制剂 3	7.7	7.6	7.0
制剂 4	4.3	6.4	6.0
制剂 5	3.4	5.1	4.1
制剂 6	4.2	6.0	4.9

[0628] 实施例6-片剂组合物的临床研究

[0629] 这项研究是针对晚期实体瘤患者的多中心、开放标签研究，且是一项2阶段、随机序列、单交叉研究，旨在评估尼拉帕尼片剂制剂相对于胶囊制剂的相对生物利用度(BA)和生物等效性(BE)。

[0630] 尼拉帕尼将以尼拉帕尼甲苯磺酸盐的一水合物形式提供，其指定量与尼拉帕尼游离碱的当量有关。

[0631] 研究的第一阶段是药代动力学(PK)的研究。在PK阶段，患者可以接受单剂制剂(例如，单次300mg片剂或3个100mg胶囊)，然后在研究的第一阶段接受7天(+1天)的洗脱/PK期

和研究第2阶段的14天(+/-4天)洗脱/PK期,然后也以禁食状态服用另一剂替代制剂,然后进行7天洗脱/PK期。在第一治疗期接受片剂的患者将在第二治疗期接受胶囊,反之亦然。

[0632] 估计的PK参数包括从时间0到最后可量化浓度(AUC_{0-t})的血浆浓度-时间曲线(AUC)下的面积,从时间0外推至无穷大($AUC_{0-\infty}$)的血浆浓度-时间曲线下的面积,表观总体清除率(CL/F),C_{max},t_{max},终末消除半衰期($t_{1/2}$),片剂制剂相对于胶囊制剂的表观终末分布体积(Vz/F)和生物利用度/生物等效性。

[0633] 在实施方案中,片剂组合物的PK参数的几何最小二乘法均值的比率的90%置信区间是胶囊制剂的相同PK参数的约80-125%或约90-110%,提供等效的尼拉帕尼给药剂量。

[0634] 当患者完成研究的PK阶段(从PK的2阶段开始至少7天)后,他们就有资格参与扩展阶段并继续接受尼拉帕尼。可以在第一个扩展剂量(扩展前阶段)之前进行肿瘤评估。

[0635] 扩展阶段尼拉帕尼的起始剂量可以基于患者的基线实际体重或血小板计数。基线实际体重≥77kg且筛查血小板计数≥150,000/μL(在PK期完成后获得,作为扩展期筛查的一部分)的患者将在每次给药(QD)时接受300mg强度的片剂或3x 100mg的胶囊。基线实际体重小于77公斤和/或筛查血小板计数小于150,000/μL的患者,在每次给药(QD)时接受一个200mg片剂或2x 100mg胶囊。对于初始起始剂量为200mg QD的患者,如果在扩展期治疗的前2个周期中不需要中断治疗或中止治疗,则在2个周期的治疗后允许升至200mg QD。若患者在扩展期起始剂量为100mg,如果在扩展期治疗的前2个周期中不需要中断治疗或中止治疗并经主办者批准后,则在2个周期的治疗后考虑允许升至300mg QD。在整个扩展阶段,患者可以保持相同的制剂(片剂与胶囊)。

[0636] 患者将在每个治疗周期(28±7天)的第一天返回接受研究药物并进行安全性评估。随访大约每4周一次,直到治疗终止。根据尼拉帕尼US PI,将根据不良事件(AE)中断剂量(不超过28天)。此外,根据不良事件允许将剂量降低至200mg QD,随后降至100mg QD。

[0637] 例如,表21提供了基于非血液学毒性的示例性剂量修改。

[0638] 表21:非血液学毒性的尼拉帕尼剂量减少

[0639]

事件	剂量[1]
初始剂量	300 mg QD
与治疗相关的 NCI-CTCAE v.4.03 第 3 级或第 4 级 AE 或 SAE 的首次剂量降低，其中认为预防是不可行的	200 mg QD

[0640]

事件	剂量[1]
与治疗相关的 NCI-CTCAE v.4.03 第 3 级或第 4 级 AE 或 SAE 的第二次剂量降低，其中认为预防是不可行的	100 mg QD
持续治疗相关的 CTCAE 3 或 4 级 AE 或 SAE ≥ 28 天	停止研究药物

[0641] 缩写:AE=不良事件;CTCAE=不良事件的通用术语标准;NCI-CTCAE=美国国家癌症研究所CTCAE;SAE=严重不良事件;QD=每天一次

[0642] 1剂量不应减少到每天100mg以下。

[0643] 实施例7-稳定性数据

[0644] 表22和图6-9总结了以100和300mg片剂提供的示例性尼拉帕尼制剂的稳定性数据。如这些数据所示，本文所述的制剂可具有所需的稳定性。

[0645] 表22:尼拉帕尼片剂的稳定性数据

[0646]

批号和剂量强度	储存条件	储存时间(月)	相应附图
LOT A (100 mg)	25℃/60%RH	T = 6	图 6
	40℃/75%RH	T = 6	图 7
LOT B (300 mg)	25℃/60%RH	T = 6	图 8
	40℃/75%RH	T = 6	图 9

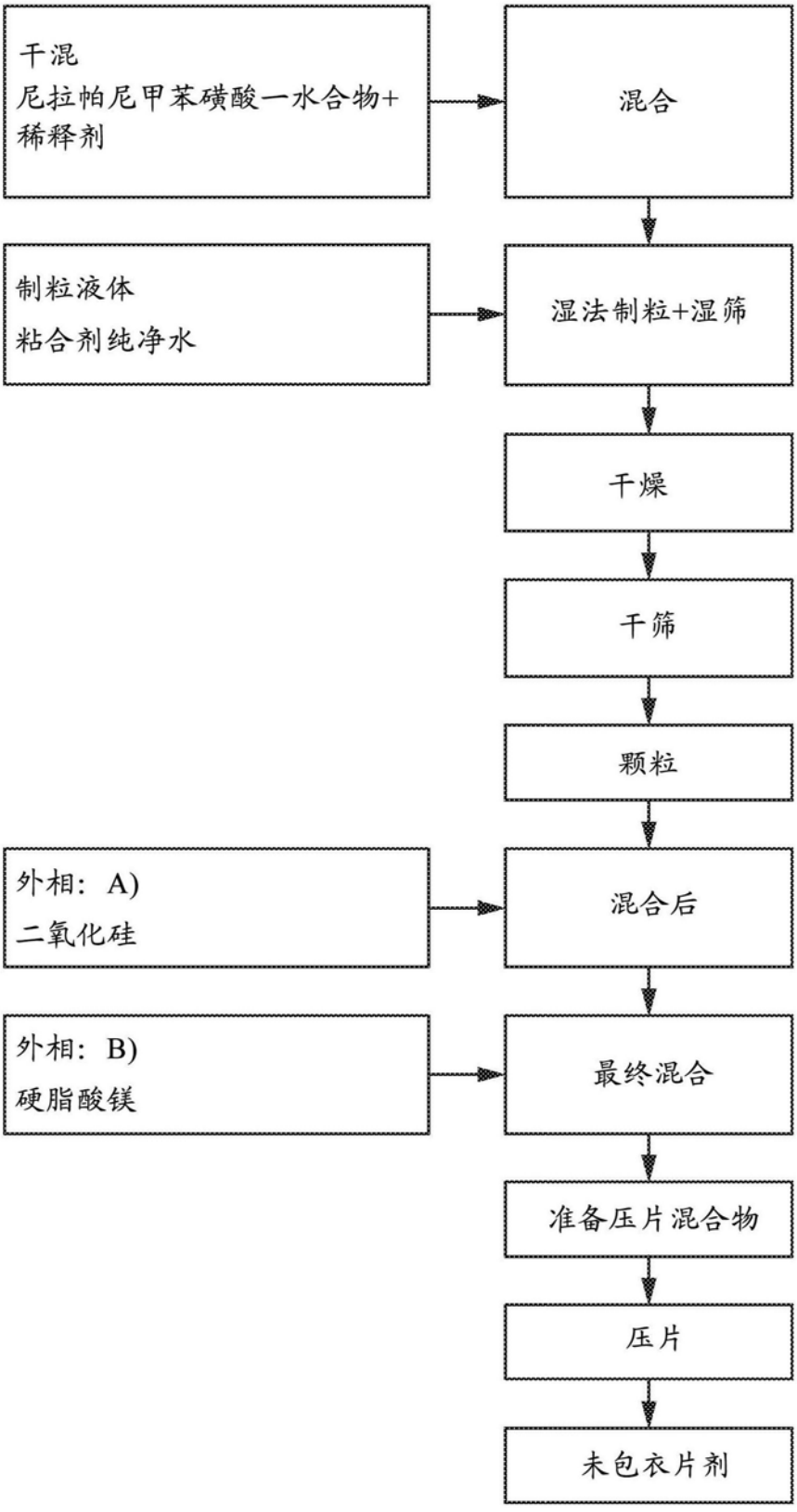

干混
尼拉帕尼甲苯磺酸一水合物+
稀释剂
混合
制粒液体
粘合剂纯净水
湿法制粒+湿筛
干燥
干筛
颗粒
外相：A)
二氧化硅
混合后
外相：B)
硬脂酸镁
最终混合
准备压片混合物
压片
未包衣片剂

图1

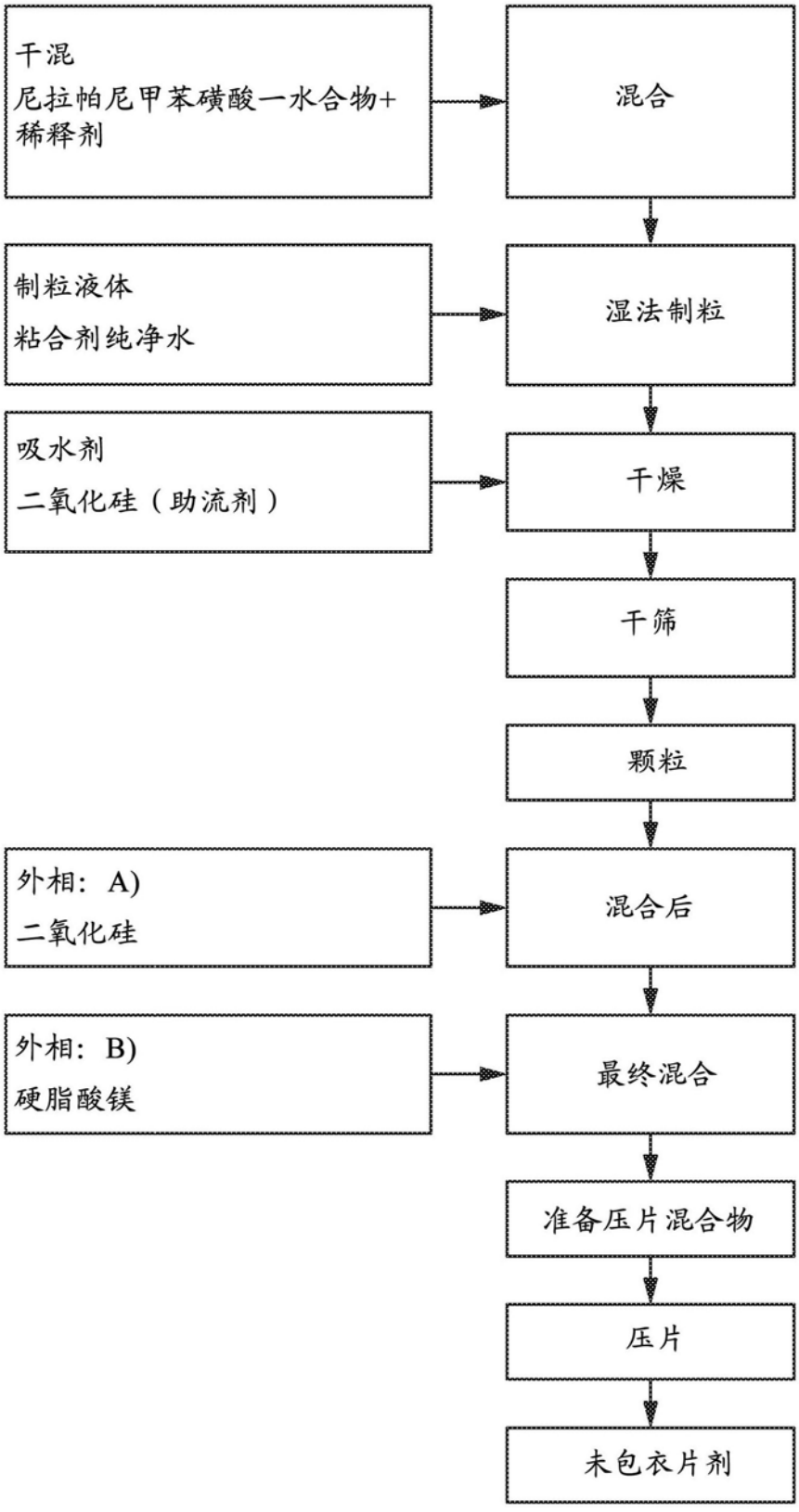

干混
尼拉帕尼甲苯磺酸一水合物+
稀释剂
混合
制粒液体
粘合剂纯净水
湿法制粒
吸水剂
二氧化硅（助流剂）
干燥
干筛
颗粒
外相：A)
二氧化硅
混合后
外相：B)
硬脂酸镁
最终混合
准备压片混合物
压片
未包衣片剂

图2

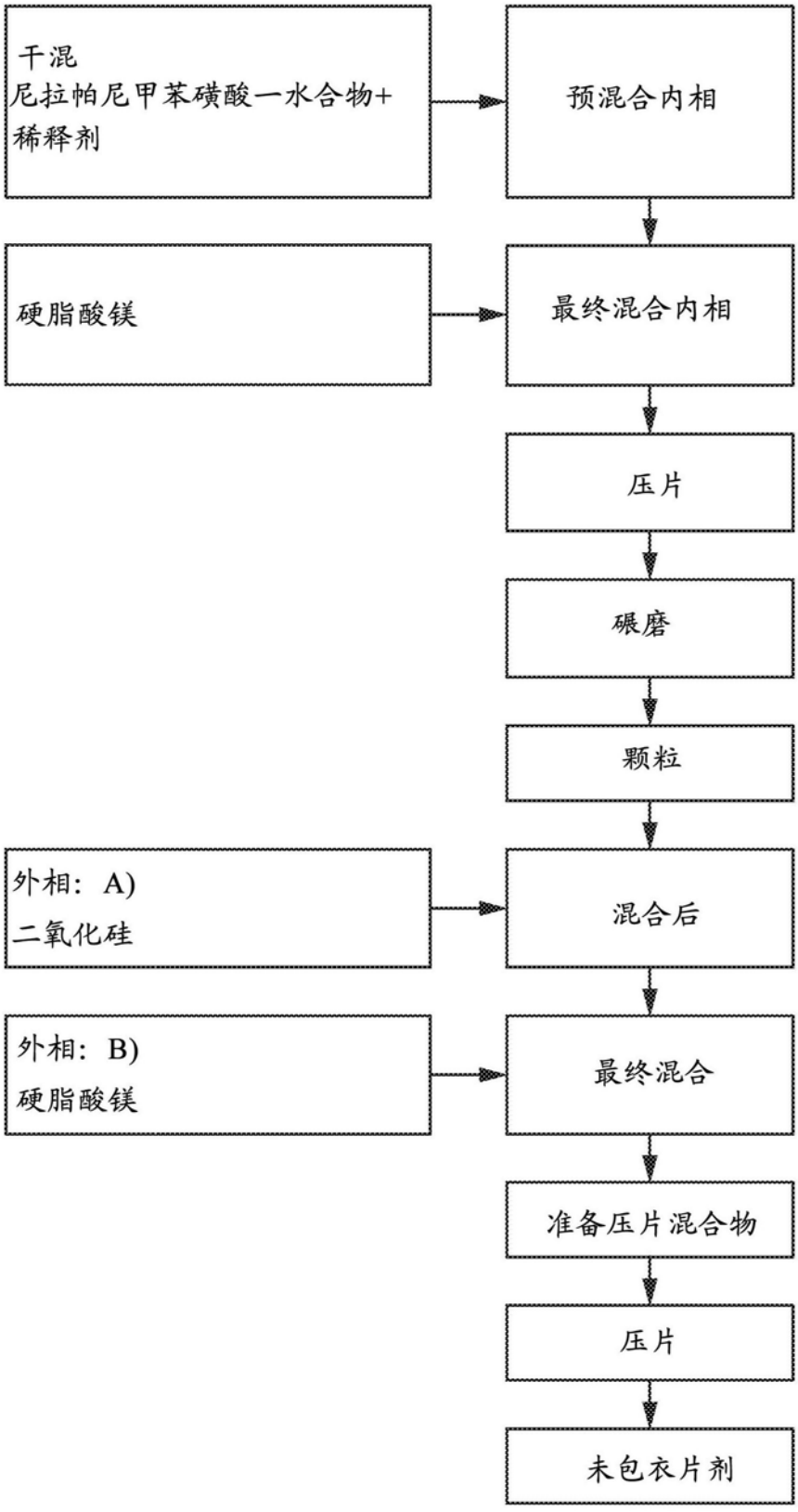

干混
尼拉帕尼甲苯磺酸一水合物+
稀释剂
预混合内相
硬脂酸镁
最终混合内相
压片
碾磨
颗粒
外相：A)
二氧化硅
混合后
外相：B)
硬脂酸镁
最终混合
准备压片混合物
压片
未包衣片剂

图3

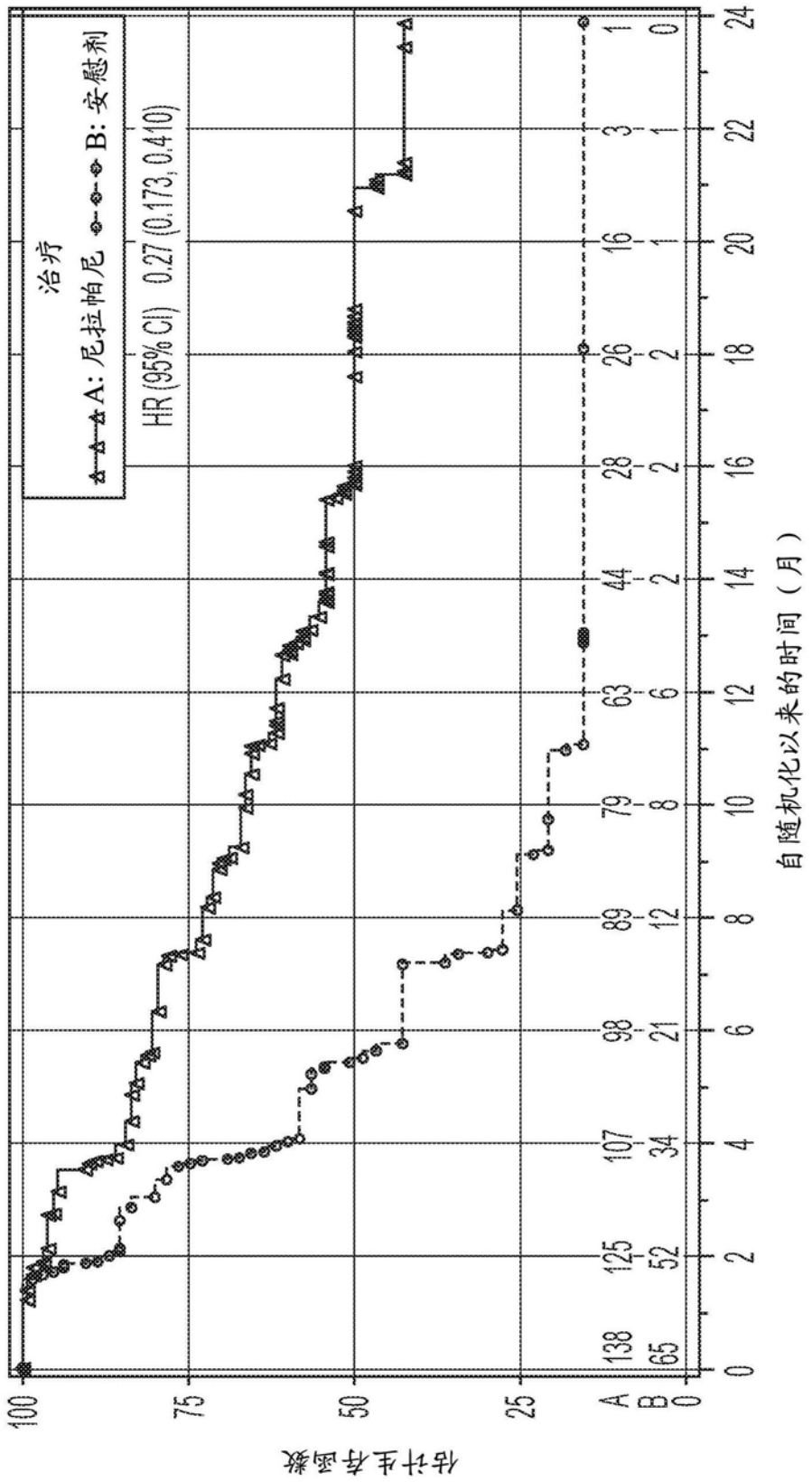

治疗
A: 尼拉帕尼
B: 安慰剂
HR (95% CI) 0.27 (0.173, 0.410)
估计生存函数
100
75
50
25
0
A 138 125 107 98 89 79 63 44 28 26 16 3 0
B 65 52 34 21 12 8 6 2 2 2 1 1 0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
自随机化以来的时间（月）

图4

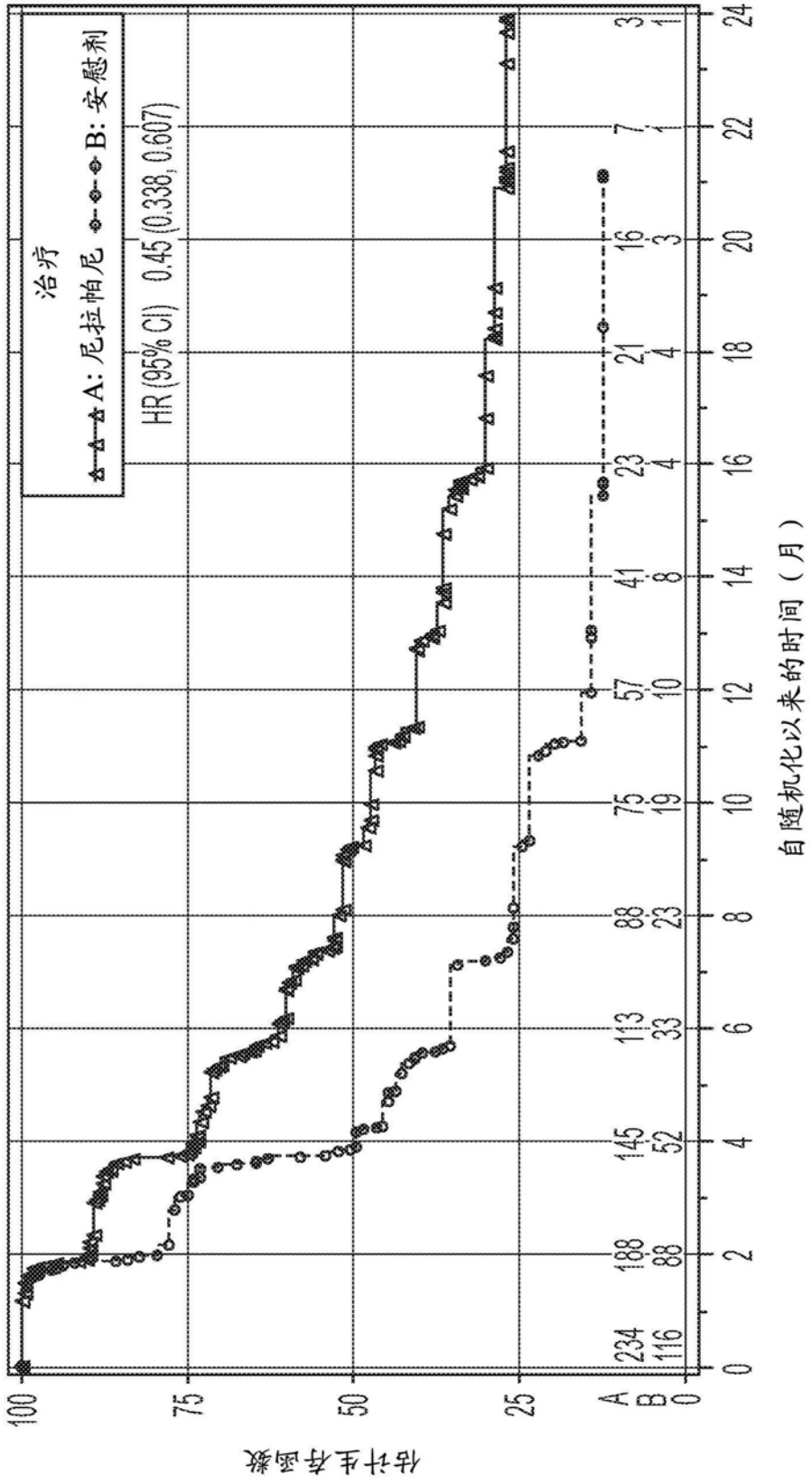

治疗
A: 尼拉帕尼
B: 安慰剂
HR (95% CI) 0.45 (0.338, 0.607)
估计生存函数
100
75
50
25
0
A
B
234
116
188
88
145
52
113
33
88
23
75
19
57
10
41
8
23
4
21
4
16
3
7
1
3
1
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
自随机化以来的时间（月）

图5

储存条件：	25°C/60%RH	储存时间（月）							
试验/步骤	接受标准	初始	1	3	6	9	12	18	24	36
测定	90-110% LC	符合标准	符合标准	符合标准	符合标准	-	-	-	-	-
降解产物：总和	NMT 1.0% w/w	<0.2%	N.C.	N.C.	N.C.	-	-	-	-	-
水含量	报告结果	<10%	N.C.	N.C.	N.C.	-	-	-	-	-

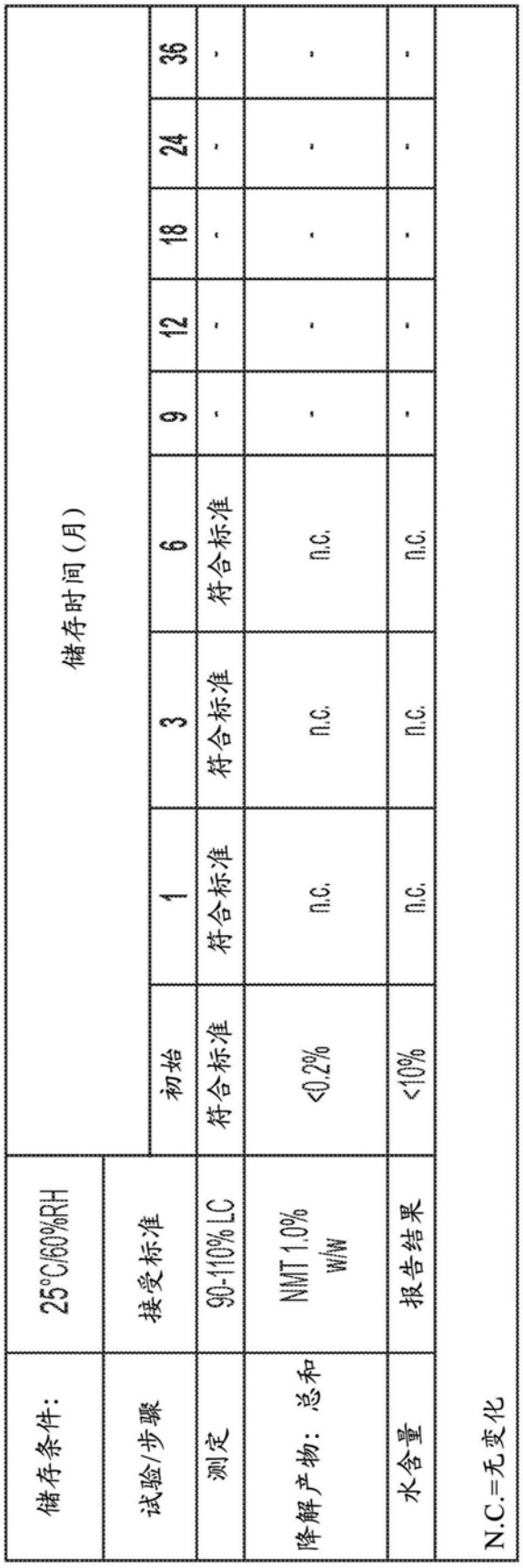
N.C.=无变化

图6

储存条件：	40°C/75%RH	储存时间（月）			
试验/步骤	接受标准	初始	1	3	6
测定	90-110% LC	符合标准	符合标准	符合标准	符合标准
降解产物：总和	NMT 1.0% w/w	<0.2%	n.c.	n.c.	n.c.
水含量	报告结果	<10%	n.c.	n.c.	n.c.

N.C.=无变化

图7



储存条件：	25°C/60%RH	储存时间（月）								
试验/步骤	接受标准	初始	1	3	6	9	12	18	24	36
测定	90-110% LC	符合标准	符合标准	符合标准	符合标准	-	-	-	-	-
降解产物：总和	NMT 1.0% w/w	<0.2%	n.c.	n.c.	n.c.	-	-	-	-	-
水含量	报告结果	<10%	n.c.	n.c.	n.c.	-	-	-	-	-

N.C.=无变化

图8

储存条件：	40°C/75%RH	储存时间（月）				
试验/步骤	接受标准	初始	1	3	6	
测定	90-110% LC	符合标准	符合标准	符合标准	符合标准	
降解产物：总和	NMT 1.0% w/w	<0.2%	n.c.	n.c.	n.c.	
水含量	报告结果	<10%	n.c.	n.c.	n.c.	

N.C.=无变化

图9