



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0058496
(43) 공개일자 2020년05월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/2077 (2013.01)
A61K 31/454 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7011938
(22) 출원일자(국제) 2018년09월26일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년04월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/052979
(87) 국제공개번호 WO 2019/067634
국제공개일자 2019년04월04일
(30) 우선권주장
62/563,535 2017년09월26일 미국(US)

(71) 출원인
테사로, 인코포레이티드
미국 매사추세츠 02451 월섬 스위트 3300 윈터 스트리트 1000
(72) 발명자
맥거크, 시몬
미국 매사추세츠 02451 월섬 스위트 3300 윈터 스트리트 노쓰 1000 테사로, 인크. 내
나라얀, 파드마
미국 매사추세츠 02451 월섬 스위트 3300 윈터 스트리트 노쓰 1000 테사로, 인크. 내
라즈릭, 알렉산다르
미국 매사추세츠 02451 월섬 스위트 3300 윈터 스트리트 노쓰 1000 테사로, 인크. 내
(74) 대리인
양영준, 심미성

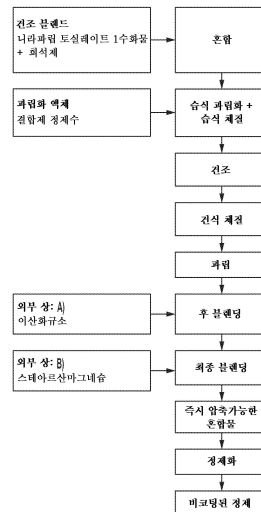
전체 청구항 수 : 총 229 항

(54) 발명의 명칭 니라파립 정제

(57) 요약

본 발명은 경구 투여에 적합한 활성 제약 성분으로서 화합물 니라파립을 포함하는 제약 정제 조성물, 뿐만 아니라 그의 제조 방법에 관한 것이다. 개시된 방법에 의해 형성되는 니라파립을 함유하는 정제 조성물, 및 다양한 장애 및 상태를 치료하기 위한 이러한 정제 조성물의 치료 용도가 또한 본원에 기재된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/2009 (2013.01)

A61K 9/2013 (2013.01)

A61K 9/2018 (2013.01)

A61K 9/2027 (2013.01)

A61K 9/2054 (2013.01)

A61K 9/2095 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)의 억제를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 경우 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)를 억제하는 유효량의 니라파립을 포함하는 조성물이며;

여기서 조성물은 정제로 제제화된 제약 조성물이고, 정제는 하기 중 적어도 하나를 특징으로 하는 것인 조성물:

(a) 정제는 약 0.2 중량% 미만의 임의의 단일 니라파립 분해 산물을 포함함;

(b) 정제는 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도 (RH)에서 약 1개월 동안 저장 후 약 0.2 중량% 미만의 임의의 단일 니라파립 분해 산물을 포함함; 및

(c) 정제는 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도 (RH)에서 약 2개월 동안 저장 후 약 0.2 중량% 미만의 임의의 단일 니라파립 분해 산물을 포함함.

청구항 2

제1항에 있어서, 정제가 약 0.2 중량%, 0.1 중량%, 0.09 중량%, 0.08 중량%, 0.07 중량%, 0.06 중량%, 0.05 중량%, 0.04 중량%, 0.03 중량%, 0.02 중량%, 0.01 중량%, 0.005 중량% 또는 0.001 중량% 미만의 임의의 단일 니라파립 분해 산물을 포함하는 것인 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 정제가 40℃ 및 75% 상대 습도 (RH)에서 1개월 동안 저장 후 약 0.2 중량%, 0.1 중량%, 0.09 중량%, 0.08 중량%, 0.07 중량%, 0.06 중량%, 0.05 중량%, 0.04 중량%, 0.03 중량%, 0.02 중량%, 0.01 중량%, 0.005 중량% 또는 0.001 중량% 미만의 임의의 단일 니라파립 분해 산물을 포함하는 것인 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 정제가 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도 (RH)에서 약 2개월 동안 저장 후 약 0.2 중량%, 0.1 중량%, 0.09 중량%, 0.08 중량%, 0.07 중량%, 0.06 중량%, 0.05 중량%, 0.04 중량%, 0.03 중량%, 0.02 중량%, 0.01 중량%, 0.005 중량% 또는 0.001 중량% 미만의 임의의 단일 니라파립 분해 산물을 포함하는 것인 조성물.

청구항 5

폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)의 억제를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 경우 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)를 억제하는 유효량의 니라파립을 포함하는 조성물이며;

여기서 조성물은 정제로 제제화된 제약 조성물이고 정제는 하기 중 적어도 하나를 갖고,

(a) 적어도 약 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100 또는 1200 mg의 중량;

(b) 적어도 약 4.0 mm의 두께; 및

(c) 약 2% 미만의 이취성;

여기서 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 50 mg 내지 약 350 mg인

조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 니라파립의 유효량이 니라파립 유리 염기 기준으로 약 75 mg 내지 약 125 mg인 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 니라파립의 유효량이 니라파립 유리 염기 기준으로 약 50 mg, 약 100 mg 또는 약 150 mg인 조성물.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 니라파립의 유효량이 니라파립 유리 염기 기준으로 약 100 mg인 조성물.

청구항 9

제5항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 정제가 적어도 약 200 mg, 적어도 약 210 mg, 적어도 약 220 mg, 적어도 약 230 mg, 적어도 약 240 mg, 적어도 약 250 mg, 적어도 약 260 mg, 적어도 약 270 mg, 적어도 약 280 mg, 적어도 약 290 mg, 약 300 mg, 적어도 약 310 mg, 적어도 약 320 mg, 적어도 약 330 mg, 적어도 약 340 mg, 적어도 약 350 mg, 적어도 약 360 mg, 적어도 약 370 mg, 적어도 약 380 mg, 적어도 약 390 mg, 적어도 약 400 mg, 적어도 약 410 mg, 적어도 약 420 mg, 적어도 약 430 mg, 적어도 약 440 mg, 적어도 약 450 mg, 적어도 약 460 mg, 적어도 약 470 mg, 적어도 약 480 mg, 적어도 약 490 mg 또는 적어도 약 500 mg의 순 중량을 갖는 것인 조성물.

청구항 10

제5항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 정제가 적어도 약 300 mg의 순 중량을 갖는 것인 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 정제가 약 300 mg 내지 약 450 mg의 순 중량을 갖는 것인 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 정제가 약 300 mg 내지 약 350 mg, 약 350 mg 내지 약 400 mg 또는 약 400 mg 내지 약 450 mg의 순 중량을 갖는 것인 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 니라파립의 유효량이 니라파립 유리 염기 기준으로 약 175 mg 내지 약 225 mg인 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 니라파립의 유효량이 니라파립 유리 염기 기준으로 약 150 mg, 200 mg 또는 약 250 mg인 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 니라파립의 유효량이 니라파립 유리 염기 기준으로 약 200 mg인 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제5항 및 제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 정제가 적어도 약 500 mg, 적어도 약 510 mg, 적어도 약 520 mg, 적어도 약 530 mg, 적어도 약 540 mg, 적어도 약 550 mg, 적어도 약 560 mg, 적어도 약 570 mg, 적어도 약 580 mg, 적어도 약 590 mg, 적어도 약 600 mg, 적어도 약 610 mg, 적어도 약 620 mg, 적어도 약 630 mg, 적어도 약 640 mg, 적어도 약 650 mg, 적어도 약 660 mg, 적어도 약 670 mg, 적어도 약 680 mg, 적어도 약 690 mg, 적어도 약 700 mg, 적어도 약 710 mg, 적어도 약 720 mg, 적어도 약 730 mg, 적어도 약 740 mg, 적어도 약 750 mg, 적어도 약 760 mg, 적어도 약 770 mg, 적어도 약 780 mg, 적어도 약 790 mg 또는 적어도 약 800 mg의 순 중량을 갖는 것인 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제5항 및 제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 정제가 적어도 600 mg의 순 중량을 갖는 것인 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 정제가 약 600 mg 내지 약 750 mg의 순 중량을 갖는 것인 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 정제가 약 600 mg 내지 약 650 mg, 약 650 mg 내지 약 700 mg 또는 약 700 mg 내지 약 750 mg의 순 중량을 갖는 것인 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 니라파립의 유효량이 니라파립 유리 염기 기준으로 약 275 mg 내지 약 325 mg인 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 니라파립의 유효량이 니라파립 유리 염기 기준으로 약 250 mg, 약 300 mg 또는 약 350 mg인 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 니라파립의 유효량이 니라파립 유리 염기 기준으로 약 300 mg인 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제5항 및 제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 정제가 적어도 약 800 mg, 적어도 약 810 mg, 적어도 약 820 mg, 적어도 약 830 mg, 적어도 약 840 mg, 적어도 약 850 mg, 적어도 약 860 mg, 적어도 약 870 mg, 적어도 약 880 mg, 적어도 약 890 mg, 적어도 약 900 mg, 적어도 약 910 mg, 적어도 약 920 mg, 적어도 약 930 mg, 적어도 약 940 mg, 적어도 약 950 mg, 적어도 약 960 mg, 적어도 약 970 mg, 적어도 약 980 mg, 적어도 약 990 mg, 적어도 약 1000 mg, 적어도 약 1010 mg, 적어도 약 1020 mg, 적어도 약 1030 mg, 적어도 약 1040 mg, 적어도 약 1050 mg, 적어도 약 1060 mg, 적어도 약 1070 mg, 적어도 약 1080 mg, 적어도 약 1090 mg, 적어도 약 1100 mg, 적어도 약 1110 mg, 적어도 약 1120 mg, 적어도 약 1130 mg, 적어도 약 1140 mg, 적어도 약 1150 mg, 적어도 약 1160 mg, 적어도 약 1170 mg, 적어도 약 1180 mg, 적어도 약 1190 mg 또는 적어도 약 1200 mg의 순 중량을 갖는 것인 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제5항 및 제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 정제가 적어도 약 1000 mg의 순 중량을 갖는 것인 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 정제가 약 1000 mg 내지 약 1150 mg의 순 중량을 갖는 것인 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 정제가 약 1000 mg 내지 약 1050 mg, 약 1050 mg 내지 약 1100 mg 또는 약 1100 mg 내지 약 1150 mg의 순 중량을 갖는 것인 조성물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 정제가 적어도 4.0 mm, 적어도 4.1 mm, 적어도 4.2 mm, 적어도 4.3 mm, 적어도 4.4, 적어도 4.5 mm, 적어도 4.6 mm, 적어도 4.7 mm, 적어도 4.8 mm, 적어도 4.9 mm, 적어도 5.0 mm, 적어도 5.1 mm, 적어도 5.2 mm, 적어도 5.3 mm, 적어도 5.4 mm, 적어도 5.5 mm, 적어도 5.6 mm, 적어도 5.7 mm, 적어도 5.8 mm, 적어도 5.9 mm, 적어도 6.0 mm, 적어도 6.1 mm, 적어도 6.2 mm, 적어도 6.3 mm, 적어도 6.4 mm, 적어도 6.5 mm, 적어도 6.6 mm, 적어도 6.7 mm, 적어도 6.8, 적어도 6.9 mm, 적어도 7.0 mm, 적어도 7.1 mm, 적어도 7.2 mm, 적어도 7.3 mm, 적어도 7.4 mm, 적어도 7.5 mm, 적어도 7.6 mm, 적어도 7.7 mm, 적어도 7.8 mm, 적어도 7.9 mm, 적어도 8.0 mm, 적어도 8.5 mm, 적어도 9.0 mm, 적어도 9.5 mm 또는 적어도 10

mm의 두께를 갖는 것인 조성물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 정제가 2% 미만, 1.9% 미만, 1.8% 미만, 1.7% 미만, 1.6% 미만, 1.5% 미만, 1.4% 미만, 1.3% 미만, 1.2% 미만, 1.1% 미만, 1.0% 미만, 0.9% 미만, 0.8% 미만, 0.7% 미만, 0.6% 미만, 0.5% 미만, 0.4% 미만, 0.3% 미만, 0.2% 미만 또는 0.1% 미만의 이색성을 갖는 것인 조성물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 니라파립이 니라파립 유리 염기 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 것인 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, 니라파립의 제약상 허용되는 염이 니라파립 토실레이트인 조성물.

청구항 31

(a) 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)의 억제를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 경우 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)를 억제하는 유효량의 니라파립; 및

(b) 이산화규소

를 포함하는 정제를 포함하는 조성물이며,

여기서 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 50 mg 내지 약 350 mg인 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, 니라파립의 유효량이 니라파립 유리 염기 기준으로 약 75 mg 내지 약 125 mg인 조성물.

청구항 33

제31항에 있어서, 니라파립의 유효량이 니라파립 유리 염기 기준으로 약 50 mg, 약 100 mg 또는 약 150 mg인 조성물.

청구항 34

제31항에 있어서, 니라파립의 유효량이 니라파립 유리 염기 기준으로 약 100 mg인 조성물.

청구항 35

제31항에 있어서, 니라파립의 유효량이 니라파립 유리 염기 기준으로 약 175 mg 내지 약 225 mg인 조성물.

청구항 36

제31항에 있어서, 니라파립의 유효량이 니라파립 유리 염기 기준으로 약 150 mg, 200 mg 또는 약 250 mg인 조성물.

청구항 37

제31항에 있어서, 니라파립의 유효량이 니라파립 유리 염기 기준으로 약 200 mg인 조성물.

청구항 38

제31항에 있어서, 니라파립의 유효량이 니라파립 유리 염기 기준으로 약 275 mg 내지 약 325 mg인 조성물.

청구항 39

제31항에 있어서, 니라파립의 유효량이 니라파립 유리 염기 기준으로 약 250 mg, 약 300 mg 또는 약 350 mg인 조성물.

청구항 40

제31항에 있어서, 니라파립의 유효량이 니라파립 유리 염기 기준으로 약 300 mg인 조성물.

청구항 41

제31항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 니라파립이 니라파립 유리 염기 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 것인 조성물.

청구항 42

제41항에 있어서, 니라파립의 제약상 허용되는 염이 니라파립 토실레이트인 조성물.

청구항 43

니라파립 유리 염기 기준으로 약 50 mg 내지 약 350 mg의 양으로 니라파립을 포함하는 조성물이며,

조성물은 과립내 상 및 과립외 상을 포함하는 정제로 제제화된 제약 조성물이고, 여기서

(a) 과립내 상 중 적어도 하나의 성분은 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제 또는 윤활제이고/거나;

(b) 과립외 상 중 적어도 하나의 성분은 붕해제, 활택제 또는 윤활제인

조성물.

청구항 44

폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)의 억제를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 경우 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)를 억제하는 유효량의 니라파립을 포함하는 조성물이며;

여기서 조성물은 정제로 제제화된 제약 조성물이고;

여기서 정제는 추가로 과립내 상 및 과립외 상을 포함하고;

정제는 하기 중 적어도 하나를 갖는 것인 조성물:

(a) 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 50 중량% 내지 약 98 중량%임; 및

(b) 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 50 중량%임.

청구항 45

제43항 또는 제44항에 있어서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 정제 조성물의 약 50 중량% 내지 약 98 중량%인 조성물.

청구항 46

제43항 또는 제44항에 있어서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 정제 조성물의 약 85 중량% 내지 약 98 중량%인 조성물.

청구항 47

제43항 또는 제44항에 있어서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 정제 조성물의 약 90 중량% 내지 약 98 중량%인 조성물.

청구항 48

제47항에 있어서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 적어도 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96% 또는 약 97%인 조성물.

청구항 49

제47항 또는 제48항에 있어서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96% 또는 약 97%인 조성물.

청구항 50

제43항 또는 제44항에 있어서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 정제 조성물의 약 92.5 중량% 내지 약 97.5 중량%인 조성물.

청구항 51

제43항 또는 제44항에 있어서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 정제 조성물의 약 95 중량%인 조성물.

청구항 52

제43항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 50 중량%인 조성물.

청구항 53

제43항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 15 중량%인 조성물.

청구항 54

제43항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 10 중량%인 조성물.

청구항 55

제54항에 있어서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 약 9%, 약 8%, 약 7%, 약 6%, 약 5%, 약 4% 또는 약 3% 이하인 조성물.

청구항 56

제54항 또는 제55항에 있어서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 약 2%, 약 3%, 약 4% 또는 약 5%인 조성물.

청구항 57

제43항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 정제 조성물의 약 2.5 중량% 내지 약 7.5 중량%인 조성물.

청구항 58

제43항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 정제 조성물의 약 5 중량%인 조성물.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 희석제를 포함하는 조성물.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 희석제를 포함하는 조성물.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 윤활제를 포함하는 조성물.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 결합제를 포함하는 조성물.

청구항 63

약 100 mg 내지 약 550 mg의 양으로 니라파립 토실레이트 1수화물을 포함하고,
과립내 상 및 과립외 상을 포함하는 정제로 제제화된 제약 조성물이며,
정제 조성물의 약 40-50 중량%의 양으로 니라파립 토실레이트 1수화물을 포함하는 조성물.

청구항 64

제63항에 있어서, 과립내 상이 정제 조성물의 약 7.5-15 중량%, 약 8-14 중량% 또는 약 9-11 중량%의 양으로 희석제를 포함하는 것인 조성물.

청구항 65

제64항에 있어서, 과립내 상이 정제 조성물의 약 25-40 중량%, 약 30-40 중량%, 또는 약 30-35 중량%의 양으로 제2 희석제를 포함하는 것인 조성물.

청구항 66

제63항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 과립내 상이 정제 조성물의 약 1-3 중량%의 양으로 결합제를 포함하는 것인 조성물.

청구항 67

제63항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 과립내 상이 정제 조성물의 약 0.1-2 중량% 또는 약 0.5 중량%-1.5 중량%의 양으로 붕해제를 포함하는 것인 조성물.

청구항 68

제63항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 과립내 상이 정제 조성물의 약 1-5 중량% 또는 약 2-4 중량%의 양으로 활택제, 흡착제 또는 흡수제를 포함하는 것인 조성물.

청구항 69

제63항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 과립내 상이 정제 조성물의 약 0.1-2 중량%의 양으로 윤활제를 포함하는 것인 조성물.

청구항 70

제63항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 과립외 상이 정제 조성물의 약 0.1-2 중량%의 양으로 붕해제를 포함하는 것인 조성물.

청구항 71

제63항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 과립외 상이 정제 조성물의 약 0.1-2 중량%의 양으로 활택제 또는 흡착제 또는 흡수제를 포함하는 것인 조성물.

청구항 72

제63항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 과립외 상이 정제 조성물의 약 0.1-2 중량%의 양으로 윤활제를 포함하는 것인 조성물.

청구항 73

중량 백분율 기준으로 하기 성분을 포함하는 정제로 제제화된 제약 조성물인 조성물:

(a) 과립내 부분에서:

(i) 약 40-50%의 니라파립 토실레이트 1수화물;

(ii) 약 8-14%의 제1 희석제;

- (iii) 약 30-40%의 제2 회석제;
- (iv) 약 1-3%의 결합제;
- (v) 약 0.1-2%의 붕해제;
- (vi) 약 2-4%의 활택제 또는 흡착제 또는 흡수제; 및
- (vii) 약 0.1-2%의 윤활제;
- (b) 과립외 부분에서:
 - (i) 약 0.1-2%의 붕해제;
 - (ii) 약 0.1-2%의 활택제 또는 흡착제 또는 흡수제; 및
 - (iii) 약 0.1-2%의 윤활제.

청구항 74

중량 백분율 기준으로 하기 성분을 포함하는 정제를 포함하는 조성물:

- (a) 과립내 부분에서:
 - (i) 40-50%의 니라과립 토실레이트 1수화물;
 - (ii) 9-11%의 제1 회석제;
 - (iii) 30-40%의 제2 회석제;
 - (iv) 1-3%의 결합제;
 - (v) 0.1-2%의 붕해제;
 - (vi) 2-4%의 활택제 또는 흡착제 또는 흡수제; 및
 - (vii) 0.1-2%의 윤활제;
- (b) 과립외 부분에서:
 - (i) 0.1-2%의 붕해제;
 - (ii) 0.1-2%의 활택제 또는 흡착제 또는 흡수제; 및
 - (iii) 0.1-2%의 윤활제.

청구항 75

제74항에 있어서, 윤활제가 스테아르산마그네슘인 조성물.

청구항 76

제74항 또는 제75항에 있어서, 붕해제가 크로스포비돈인 조성물.

청구항 77

제74항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 활택제가 이산화규소이고, 임의로 활택제가 중간 메소-다공성 실리카이고, 추가로 임의로 중간 메소-다공성 실리카가 실로이드 FP-244를 포함하는 것인 조성물.

청구항 78

하기를 포함하는 정제를 포함하는 조성물:

- (a) 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)의 억제를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 경우 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)를 억제하는 유효량의 니라과립;
- (b) 락토스 1수화물, 무수 락토스, 만니톨 및 이염기성 인산칼슘으로부터 선택되는 제1 회석제;

(c) 스테아르산마그네슘;

(d) 미세결정질 셀룰로스, 전분, 폴리에틸렌 옥시드 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)로부터 선택되는 제 2 희석제;

(e) 포비돈 (PVP), 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC) 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)로부터 선택되는 결합제.

청구항 79

제59항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 희석제가 락토스 1수화물인 조성물.

청구항 80

제79항에 있어서, 락토스 1수화물이 분무 건조되거나 또는 결정질인 조성물.

청구항 81

제79항에 있어서, 락토스 1수화물이 가공되거나 또는 비가공된 것인 조성물.

청구항 82

제81항에 있어서, 가공된 락토스 1수화물이 분무 건조된 락토스 1수화물이거나 또는 비가공된 락토스 1수화물이 분말 락토스 1수화물인 조성물.

청구항 83

제59항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 희석제가 만니톨인 조성물.

청구항 84

제83항에 있어서, 만니톨이 분무 건조되거나 또는 결정질인 조성물.

청구항 85

제59항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 희석제가 이염기성 인산칼슘인 조성물.

청구항 86

제60항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 희석제가 미세결정질 셀룰로스인 조성물.

청구항 87

제60항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 희석제가 전분, 폴리에틸렌 옥시드 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)인 조성물.

청구항 88

제62항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 결합제가 포비돈 (PVP)인 조성물.

청구항 89

제62항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 결합제가 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC)인 조성물.

청구항 90

제62항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 결합제가 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)인 조성물.

청구항 91

제1항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 붕해제를 포함하는 조성물.

청구항 92

제91항에 있어서, 봉해제가 크로스포비돈 또는 크로스카르멜로스인 조성물.

청구항 93

제92항에 있어서, 크로스카르멜로스가 크로스카르멜로스 소듐인 조성물.

청구항 94

제92항에 있어서, 봉해제가 크로스포비돈인 조성물.

청구항 95

제1항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 흡착제 또는 흡수제로서 큰 메소-다공성 실리카 부형제를 포함하는 조성물.

청구항 96

제95항에 있어서, 큰 메소-다공성 실리카 부형제가 물을 흡수하는 것인 조성물.

청구항 97

제1항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 추가로 활택제로서 중간 메소-다공성 실리카 부형제를 포함하는 조성물.

청구항 98

제97항에 있어서, 중간 메소-다공성 실리카가 실로이드 FP-244를 포함하는 것인 조성물.

청구항 99

제1항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 이산화규소를 포함하는 조성물.

청구항 100

제99항에 있어서, 이산화규소가 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 101

제99항에 있어서, 이산화규소가 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 102

제99항에 있어서, 이산화규소가 약 0.1 중량%, 약 0.2 중량%, 약 0.3 중량%, 약 0.4 중량%, 약 0.5 중량%, 약 0.6, 약 0.7 중량%, 약 0.8 중량%, 약 0.9 중량%, 약 1 중량%, 약 1.5 중량%, 약 2 중량%, 약 2.5 중량%, 약 3 중량%, 약 3.5 중량%, 약 4 중량%, 약 4.5 중량% 또는 약 5 중량%의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 103

제1항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 과립내 상을 포함하는 조성물.

청구항 104

제103항에 있어서, 과립내 상이 이산화규소를 포함하는 것인 조성물.

청구항 105

제104항에 있어서, 과립내 상의 이산화규소가 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 106

제104항에 있어서, 과립내 상의 이산화규소가 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 107

제104항에 있어서, 과립내 상의 이산화규소가 약 0.1 중량%, 약 0.2 중량%, 약 0.3 중량%, 약 0.4 중량%, 약 0.5 중량%, 약 0.6, 약 0.7 중량%, 약 0.8 중량%, 약 0.9 중량%, 약 1 중량%, 약 1.5 중량%, 약 2 중량%, 약 2.5 중량%, 약 3 중량%, 약 3.5 중량%, 약 4 중량%, 약 4.5 중량% 또는 약 5 중량%의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 108

제103항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 과립내 상이 스테아르산마그네슘을 포함하지 않는 것인 조성물.

청구항 109

제108항에 있어서, 과립내 상이 니라파립, 락토스 1수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스포비돈 및 포비돈을 포함하는 것인 조성물.

청구항 110

제108항에 있어서, 과립내 상이 니라파립, 락토스 1수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 및 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC)를 포함하는 것인 조성물.

청구항 111

제108항에 있어서, 과립내 상이 니라파립, 락토스 1수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HMPC)를 포함하는 것인 조성물.

청구항 112

제108항에 있어서, 과립내 상이 니라파립, 락토스 1수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스포비돈, 포비돈, 및 흡착제 또는 흡수제로서의 큰 메소-다공성 실리카 부형제 또는 활택제로서의 중간 메소-다공성 실리카 부형제를 포함하는 것인 조성물.

청구항 113

제108항에 있어서, 과립내 상이 니라파립, 락토스 1수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스포비돈, 포비돈, 및 흡착제 또는 흡수제로서의 큰 메소-다공성 실리카 부형제를 포함하는 것인 조성물.

청구항 114

제108항에 있어서, 과립내 상이 니라파립, 락토스 1수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스포비돈, 포비돈, 및 활택제로서의 중간 메소-다공성 실리카 부형제를 포함하는 것인 조성물.

청구항 115

제103항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 과립내 상이 스테아르산마그네슘을 포함하는 것인 조성물.

청구항 116

제115항에 있어서, 과립내 상이 니라파립, 미세결정질 셀룰로스, 이염기성 인산칼슘, 크로스포비돈, 포비돈 및 스테아르산마그네슘을 포함하는 것인 조성물.

청구항 117

제115항에 있어서, 과립내 상이 니라파립, 미세결정질 셀룰로스, 만니톨, 크로스카르멜로스, 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC) 및 스테아르산마그네슘을 포함하는 것인 조성물.

청구항 118

제115항에 있어서, 과립내 상이 니라파립, 미세결정질 셀룰로스, 만니톨, 크로스카르멜로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 및 스테아르산마그네슘을 포함하는 것인 조성물.

청구항 119

제115항에 있어서, 과립내 상이 니라파립, 미세결정질 셀룰로스, 만니톨, 크로스포비돈, 포비돈 및 스테아르산 마그네슘을 포함하는 것인 조성물.

청구항 120

제115항에 있어서, 과립내 상이 니라파립, 락토스 1수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스포비돈 및 포비돈을 포함하는 것인 조성물.

청구항 121

제115항에 있어서, 과립내 상이 니라파립, 락토스 1수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 및 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC)를 포함하는 것인 조성물.

청구항 122

제1항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 추가로 과립의 상을 포함하는 조성물.

청구항 123

제122항에 있어서, 과립의 상이 스테아르산마그네슘을 포함하는 것인 조성물.

청구항 124

제122항 또는 제123항에 있어서, 과립의 상이 크로스포비돈을 포함하는 것인 조성물.

청구항 125

제122항 또는 제123항에 있어서, 과립의 상이 크로스카르멜로스를 포함하는 것인 조성물.

청구항 126

제122항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서, 과립의 상이 이산화규소를 포함하는 것인 조성물.

청구항 127

제126항에 있어서, 과립의 상의 이산화규소가 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 128

제126항에 있어서, 과립의 상의 이산화규소가 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 129

제126항에 있어서, 과립의 상의 이산화규소가 약 0.1 중량% 내지 약 2.5 중량%의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 130

제126항에 있어서, 과립의 상의 이산화규소가 약 0.1 중량%, 약 0.2 중량%, 약 0.3 중량%, 약 0.4 중량%, 약 0.5 중량%, 약 0.6, 약 0.7 중량%, 약 0.8 중량%, 약 0.9 중량%, 약 1 중량%, 약 1.5 중량%, 약 2 중량%, 약 2.5 중량%, 약 3 중량%, 약 3.5 중량%, 약 4 중량%, 약 4.5 중량% 또는 약 5 중량%의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 131

제제 1-42 중 어느 하나를 포함하는 정제인 조성물.

청구항 132

제131항에 있어서, 정제가 제제 1-6 중 어느 하나를 포함하는 것인 조성물.

청구항 133

제131항에 있어서, 정제가 제제 7-18 중 어느 하나를 포함하는 것인 조성물.

청구항 134

제131항에 있어서, 정제가 제제 19-30 중 어느 하나를 포함하는 것인 조성물.

청구항 135

제131항에 있어서, 정제가 제제 31-42 중 어느 하나를 포함하는 것인 조성물.

청구항 136

제1항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, 정제가 약 30초 내지 약 300초의 봉해 시간을 갖는 것인 조성물.

청구항 137

제1항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, 정제가 약 30초 내지 약 200초의 봉해 시간을 갖는 것인 조성물.

청구항 138

제1항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, 정제가 약 30초 내지 약 150초의 봉해 시간을 갖는 것인 조성물.

청구항 139

제1항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, 정제가 약 30초, 약 40초, 약 50초, 약 60초, 약 70초, 약 80초, 약 90초, 약 100초, 약 110초, 약 120초, 약 130초, 약 140초, 약 150초, 약 160초, 약 170초, 약 180초, 약 190초, 약 200초, 약 210초, 약 220초, 약 230초, 약 240초, 약 250초, 약 260초, 약 270초, 약 280초, 약 290초 또는 약 300초의 봉해 시간을 갖는 것인 조성물.

청구항 140

제1항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 10 중량% 미만의 물을 포함하는 조성물.

청구항 141

제1항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서, 40℃ 및 75% 상대 습도 (RH)에서 1개월 동안 저장 후 10 중량% 미만의 물을 포함하는 조성물.

청구항 142

제1항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 40℃ 및 75% 상대 습도 (RH)에서 2개월 동안 저장 후 10 중량% 미만의 물을 포함하는 조성물.

청구항 143

제1항 내지 제142항 중 어느 한 항에 있어서, 추가로 코팅 층을 포함하는 조성물.

청구항 144

제143항에 있어서, 코팅 층이 폴리비닐 알콜, 이산화티타늄, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 활석을 포함하는 것인 조성물.

청구항 145

제143항 또는 제144항에 있어서, 코팅 층이 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 146

하기를 포함하는, 니라파립을 포함하는 습식 과립화로부터 정제를 제조하는 방법:

(a) 하기를 포함하는 과립내 상을 형성하는 단계

i) 니라파립, 락토스 1수화물 및 미세결정질 셀룰로스를 합하여 니라파립, 락토스 1수화물 및 미세결정질 셀룰

로스를 포함하는 조성물을 형성하는 단계; 및

ii) 니라과립, 락토스 1수화물 및 미세결정질 셀룰로스를 포함하는 조성물을 습식 과립화하여 과립을 형성하는 단계;

(b) 하기를 포함하는 과립의 상을 형성하는 단계

iii) 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계; 및

(c) 단계 iii)으로부터 수득된 혼합물을 압착하여 정제를 형성하는 단계.

청구항 147

제146항에 있어서, 단계 ii)로부터의 습식 과립화가 결합제를 첨가하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 148

제147항에 있어서, 결합제가 액체 결합제인 방법.

청구항 149

제148항에 있어서, 액체 결합제가 용해된 포비돈인 방법.

청구항 150

제148항에 있어서, 액체 결합제가 용해된 전분, 용해된 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 용해된 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)인 방법.

청구항 151

제148항에 있어서, 액체 결합제가 용융된 결합제인 방법.

청구항 152

제151항에 있어서, 용융된 결합제가 친수성 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴록사머, 소수성 지방산, 지방 알콜, 왁스, 수소화 식물성 오일 또는 글리세리드인 방법.

청구항 153

제147항에 있어서, 결합제가 건조 결합제인 방법.

청구항 154

제153항에 있어서, 건조 결합제가 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC)인 방법.

청구항 155

제153항에 있어서, 건조 결합제가 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)인 방법.

청구항 156

제153항에 있어서, 건조 결합제가 포비돈 (PVP) 또는 전분인 방법.

청구항 157

제146항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 ii)로부터의 습식 과립화가 추가로 습식 체질을 포함하는 것인 방법.

청구항 158

제146항 내지 제157항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 ii)로부터의 습식 과립화가 추가로 건조 및 건식 체질을 포함하는 것인 방법.

청구항 159

하기를 포함하는, 니라과립을 포함하는 수분 활성화 건식 과립화로부터 정제를 제조하는 방법:

(a) 하기를 포함하는 과립내 상을 형성하는 단계

i) 니라과립, 락토스 1수화물 및 미세결정질 셀룰로스를 합하여 니라과립, 락토스 1수화물 및 미세결정질 셀룰로스를 포함하는 조성물을 형성하는 단계; 및

ii) 니라과립, 락토스 1수화물 및 미세결정질 셀룰로스를 포함하는 조성물을 과립화하여 과립을 형성하는 단계;

(b) 하기를 포함하는 과립외 상을 형성하는 단계

iii) 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계; 및

(c) 단계 iii)으로부터 수득된 혼합물을 압착하여 정제를 형성하는 단계.

청구항 160

제159항에 있어서, 단계 ii)로부터의 과립화가 결합제를 첨가하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 161

제160항에 있어서, 결합제가 액체 결합제인 방법.

청구항 162

제161항에 있어서, 액체 결합제가 용해된 포비돈인 방법.

청구항 163

제161항에 있어서, 액체 결합제가 물, 용해된 전분, 용해된 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 용해된 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)인 방법.

청구항 164

제159항에 있어서, 조성물이 건조 결합제를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 165

제164항에 있어서, 물이 건조 결합제를 포함하는 조성물에 첨가되는 것인 방법.

청구항 166

제159항 내지 제165항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 ii)로부터의 과립화가 추가로 건조 및 건식 체질을 포함하는 것인 방법.

청구항 167

제166항에 있어서, 건조가 활택제의 첨가를 포함하는 것인 방법.

청구항 168

제167항에 있어서, 활택제가 이산화규소인 방법.

청구항 169

제167항에 있어서, 활택제가 이산화규소, 삼염기성 인산칼슘, 규산칼슘, 셀룰로스, 규산마그네슘, 삼규산마그네슘, 전분, 활석 또는 그의 혼합물인 방법.

청구항 170

하기를 포함하는, 니라과립을 포함하는 건식 과립화로부터 정제를 제조하는 방법:

(a) 하기를 포함하는 과립내 상을 형성하는 단계

i) 니라과립, 만니톨 및 이염기성 인산칼슘으로부터 선택된 희석제, 미세결정질 셀룰로스, 및 스테아르산마그네

습을 합하여 니라과립, 만니톨 및 이염기성 인산칼슘으로부터 선택된 희석제, 미세결정질 셀룰로스, 및 스테아르산마그네슘을 포함하는 조성물을 형성하는 단계; 및

ii) 니라과립, 만니톨 및 이염기성 인산칼슘으로부터 선택된 희석제, 미세결정질 셀룰로스, 및 스테아르산마그네슘을 포함하는 조성물을 건식 과립화하여 과립을 형성하는 단계;

(b) 하기를 포함하는 과립의 상을 형성하는 단계

iii) 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계; 및

(c) 단계 iii)으로부터 수득된 혼합물을 압착하여 정제를 형성하는 단계.

청구항 171

제170항에 있어서, 조성물이 건조 결합제를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 172

제171항에 있어서, 물이 건조 결합제를 포함하는 조성물에 첨가되는 것인 방법.

청구항 173

제170항 내지 제172항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 i)로부터의 니라과립, 만니톨 및 이염기성 인산칼슘으로부터 선택된 희석제, 미세결정질 셀룰로스, 및 스테아르산마그네슘을 합하여 니라과립, 만니톨 및 이염기성 인산칼슘으로부터 선택된 희석제, 미세결정질 셀룰로스 및 스테아르산마그네슘을 포함하는 조성물을 형성하는 단계가 니라과립, 만니톨 및 이염기성 인산칼슘으로부터 선택된 희석제, 미세결정질 셀룰로스, 및 스테아르산마그네슘을 블렌딩하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 174

제170항 내지 제173항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 ii)로부터의 건식 과립화가 슬러깅 및 밀링을 포함하는 것인 방법.

청구항 175

제170항 내지 제174항 중 어느 한 항에 있어서, 리본 두께가 약 0.1 mm 내지 약 2 mm인 방법.

청구항 176

제146항 내지 제175항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 i)로부터의 조성물이 추가로 이산화규소를 포함하는 것인 방법.

청구항 177

제146항 내지 제176항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 iii)으로부터 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계를 위한 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제가 이산화규소인 방법.

청구항 178

제146항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 iii)으로부터 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계를 위한 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제가 스테아르산마그네슘인 방법.

청구항 179

제146항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 iii)으로부터 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계가 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 블렌딩하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 180

제146항 내지 제179항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 i)로부터의 조성물이 블렌드 조성물인 방법.

청구항 181

제146항 내지 제180항 중 어느 한 항에 있어서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 정제 조성물의 약 50 중량% 내지 약 98 중량%인 방법.

청구항 182

제146항 내지 제180항 중 어느 한 항에 있어서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 정제 조성물의 약 85 중량% 내지 약 98 중량%인 방법.

청구항 183

제146항 내지 제180항 중 어느 한 항에 있어서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 정제 조성물의 약 90 중량% 내지 약 98 중량%인 방법.

청구항 184

제146항 내지 제180항 중 어느 한 항에 있어서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 정제 조성물의 약 92.5 중량% 내지 약 97.5 중량%인 방법.

청구항 185

제146항 내지 제180항 중 어느 한 항에 있어서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 정제 조성물의 약 95 중량%인 방법.

청구항 186

제146항 내지 제185항 중 어느 한 항에 있어서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 50 중량%인 방법.

청구항 187

제146항 내지 제185항 중 어느 한 항에 있어서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 15 중량%인 방법.

청구항 188

제146항 내지 제185항 중 어느 한 항에 있어서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 10 중량%인 방법.

청구항 189

제146항 내지 제185항 중 어느 한 항에 있어서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 정제 조성물의 약 2.5 중량% 내지 약 7.5 중량%인 방법.

청구항 190

제146항 내지 제185항 중 어느 한 항에 있어서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 정제 조성물의 약 5 중량%인 방법.

청구항 191

제146항 내지 제190항 중 어느 한 항에 있어서, 과립이 약 0.2 내지 약 0.7 g/cm^3 의 벌크 밀도를 갖는 것인 방법.

청구항 192

제146항 내지 제191항 중 어느 한 항에 있어서, 과립이 약 0.3 내지 약 0.9 g/cm^3 의 탭 밀도를 갖는 것인 방법.

청구항 193

하기를 포함하는, 니라과립을 포함하는 조성물을 제조하는 방법이며,

(a) 하기를 포함하는 과립내 상을 형성하는 단계

i) 니라과립 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 합하여 니라과립 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 조성물을 형성하는 단계; 및

ii) 니라과립 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 조성물을 과립화하여 과립을 형성하는 단계;

(b) 하기를 포함하는 과립외 상을 형성하는 단계

iii) 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계; 및

(c) 단계 iii)으로부터 수득된 혼합물을 압착하여 정제를 형성하는 단계;

여기서 정제는 하기 중 적어도 하나를 갖고,

(1) 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 50 중량% 내지 약 98 중량%임; 및

(2) 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 50 중량%임;

여기서 조성물은 정제로 제제화된 제약 조성물인

방법.

청구항 194

제193항에 있어서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 정제 조성물의 약 50 중량% 내지 약 98 중량%인 방법.

청구항 195

제193항에 있어서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 정제 조성물의 약 85 중량% 내지 약 98 중량%인 방법.

청구항 196

제193항에 있어서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 정제 조성물의 약 90 중량% 내지 약 98 중량%인 방법.

청구항 197

제193항에 있어서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 정제 조성물의 약 92.5 중량% 내지 약 97.5 중량%인 방법.

청구항 198

제193항에 있어서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 정제 조성물의 약 95 중량%인 방법.

청구항 199

제193항 내지 제198항 중 어느 한 항에 있어서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 50 중량%인 방법.

청구항 200

제193항 내지 제198항 중 어느 한 항에 있어서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 15 중량%인 방법.

청구항 201

제193항 내지 제198항 중 어느 한 항에 있어서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 10 중량%인 방법.

청구항 202

제193항 내지 제198항 중 어느 한 항에 있어서, 과립의 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 정제 조성물의 약 2.5 중량% 내지 약 7.5 중량%인 방법.

청구항 203

제193항 내지 제198항 중 어느 한 항에 있어서, 과립의 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양이 정제 조성물의 약 5 중량%인 방법.

청구항 204

제193항 내지 제203항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 i)로부터의 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제가 미세 결정질 셀룰로스인 방법.

청구항 205

제193항 내지 제204항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 i)로부터의 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제가 락토스 1수화물, 무수 락토스, 만니톨 또는 이염기성 인산칼슘인 방법.

청구항 206

제193항 내지 제205항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 i)로부터의 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제가 스테아르산마그네슘인 방법.

청구항 207

제193항 내지 제206항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 i)로부터의 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제가 이산화규소인 방법.

청구항 208

제193항 내지 제207항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 ii)로부터의 과립화가 습식 과립화인 방법.

청구항 209

제208항에 있어서, 습식 과립화가 결합제를 첨가하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 210

제209항에 있어서, 결합제가 액체 결합제인 방법.

청구항 211

제210항에 있어서, 액체 결합제가 용해된 포비돈인 방법.

청구항 212

제210항에 있어서, 액체 결합제가 용해된 전분, 용해된 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 용해된 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)인 방법.

청구항 213

제210항에 있어서, 액체 결합제가 용융된 결합제인 방법.

청구항 214

제213항에 있어서, 용융된 결합제가 친수성 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴록사머, 소수성 지방산, 지방 알콜, 왁스, 수소화 식물성 오일 또는 글리세리드인 방법.

청구항 215

제214항에 있어서, 결합제가 건조 결합제인 방법.

청구항 216

제215항에 있어서, 건조 결합제가 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC)인 방법.

청구항 217

제215항에 있어서, 건조 결합제가 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)인 방법.

청구항 218

제215항에 있어서, 건조 결합제가 포비돈 (PVP) 또는 전분인 방법.

청구항 219

제208항 내지 제218항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 ii)로부터의 습식 과립화가 추가로 습식 체질을 포함하는 것인 방법.

청구항 220

제208항 내지 제219항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 ii)로부터의 습식 과립화가 추가로 건조 및 건식 체질을 포함하는 것인 방법.

청구항 221

제220항에 있어서, 건조가 활택제의 첨가를 포함하는 것인 방법.

청구항 222

제193항 내지 제207항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 ii)로부터의 과립화가 건식 과립화인 방법.

청구항 223

제222항에 있어서, 건식 과립화가 슬러깅 및 밀링을 포함하는 것인 방법.

청구항 224

제193항 내지 제223항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 iii)으로부터 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계를 위한 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제가 이산화규소인 방법.

청구항 225

제193항 내지 제224항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 iii)으로부터 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계를 위한 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제가 스테아르산마그네슘인 방법.

청구항 226

제146항 내지 제225항 중 어느 한 항에 있어서, 제1항 내지 제145항 중 어느 한 항의 조성물을 제조하는데 사용되는 방법.

청구항 227

암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제145항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하는 암을 치료하는 방법.

청구항 228

제227항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 자궁경부암, 자궁내막암, 전립선암, 고환암, 췌장암, 식도암, 두경부암, 위암, 방광암, 폐암, 골암, 결장암, 직장암, 갑상선암, 뇌 및 중추 신경계암, 교모세포종, 신경모세포종, 신경내분비암, 횡문근양암, 각화극세포종, 표피양 암종, 정상피종, 흑색종, 육종, 방광암, 간암, 신장암, 골수

중, 림프종 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 229

제227항 또는 제228항에 있어서, 암이 난소암, 난관암, 원발성 복막암 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 9월 26일에 출원된 미국 가출원 번호 62/563,535의 이익을 청구하고, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 니라파립은 경구 활성이고 강력한 폴리 (ADP-리보스) 폴리머라제 또는 PARP 억제제이다. 니라파립 및 그의 제약상 허용되는 염은 국제 공개 번호 WO2007/113596 및 유럽 특허 번호 EP2007733B1; 국제 공개 번호 WO2008/084261 및 미국 특허 번호 8,071,623; 및 국제 공개 번호 WO2009/087381 및 미국 특허 번호 8,436,185에 개시되어 있다. 니라파립 및 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법은 국제 공개 번호 WO2014/088983 및 WO2014/088984에 개시되어 있다. 니라파립 및 그의 제약상 허용되는 염으로 암을 치료하는 방법은 미국 특허 가출원 62/356,461 및 62/402,427, 뿐만 아니라 국제 공개 번호 WO 2018/005818에 개시되어 있다. 상기 참고 문헌 각각의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0004] PARP는 DNA 복구, 유전자 발현, 세포 주기 제어, 세포내 트래킹 및 에너지 대사를 포함하여, 세포에서 많은 기능에 수반되는 단백질의 패밀리이다. PARP 단백질은 염기 절제 복구 경로를 통한 단일 가닥 절단 복구에서 주요 역할을 수행한다. PARP 억제제는 BRCA1 및 BRCA2와 같은 기존의 DNA 복구 결함을 갖는 종양에 대하여 단독요법으로서, 및 DNA 손상을 유도하는 항암제와 함께 투여될 때 조합 요법으로서 활성을 나타내었다.

[0005] 난소암의 치료에 있어서의 여러 발전에도 불구하고, 대부분의 환자는 결국 재발되고, 추가의 치료에 대한 후속 반응은 종종 지속 기간이 제한적이다. 배선 BRCA1 또는 BRCA2 돌연변이를 갖는 여성은 고등급 장액성 난소암 (HGSOC) 발병 위험이 증가되고, 그의 종양은 PARP 억제제를 사용한 치료에 특히 감수성인 것으로 보인다. 또한, 공개된 과학 문헌은 배선 BRCA1 또는 BRCA2 돌연변이를 갖지 않는 백금 감수성 HGSOC 환자가 또한 PARP 억제제로의 치료로부터 임상 이익을 경험할 수 있음을 나타낸다.

[0006] 유방암으로 진단된 여성의 5% 내지 10% 또는 매년 15,000명 초과 여성은 BRCA1 또는 BRCA2 유전자에서의 배선 돌연변이를 보유한다. 이들 여성의 암 발병은 상동 재조합으로 공지된 주요 DNA 복구 경로의 기능장애를 수반한다. 암 세포는 상동 재조합 경로의 파괴에도 불구하고 생존능을 유지할 수 있지만, 대안적 DNA 복구 경로가 파괴되는 경우 화학요법에 특히 취약해진다. 이는 합성 치사성으로 알려져 있다 - 각각 복구 경로의 개별적 상실이 세포 생존능과 상용성이나; 2개의 경로의 동시 상실은 암 세포 사멸을 유발하는 상황. PARP 억제제가 BRCA 돌연변이를 갖는 암 세포와 관련하여 DNA 복구를 차단하기 때문에, PARP 억제는 합성 치사성을 가져온다. 이러한 이유로, BRCA 유전자의 배선 돌연변이를 갖는 환자는 PARP 억제제를 사용하는 치료 후 상당한 임상 이익을 나타낸다.

[0007] 놀랍게도 본 발명에 따른 고체 투여 형태가 탁월한 저장 안정성, 효력 및 봉해 프로파일을 입증하는 바람직한 특성을 갖는다는 것이 밝혀졌다. 따라서, 이러한 투여 형태는 질환 예컨대 암을 갖는 대상체의 치료에 사용하는데 유익할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 고체 투여 형태는 제조 방법 동안 활성 제약 성분의 점착성을 감소시키는 것을 포함하는 정제 제조성을 가능하게 한다.

발명의 내용

[0008] 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)의 억제를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 경우 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)를 억제하는 유효량의 니라파립을 포함하는 조성물을 특색으로 하고, 여기서 조성물은 정제로 제제화된 제약 조성물이다.

- [0009] 한 측면에서,
- [0010] 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)의 억제를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 경우 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)를 억제하는 유효량의 니라파립
- [0011] 을 포함하는 조성물 (예를 들면, 정제로 제제화된 제약 조성물)이 제공되고;
- [0012] 여기서 정제는 하기 특색 중 적어도 하나를 특징으로 한다:
- [0013] (a) 정제는 약 0.2 중량% 미만의 임의의 단일 니라파립 분해 산물을 포함함;
- [0014] (b) 정제는 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도 (RH)에서 약 1개월 동안 저장 후 약 0.2 중량% 미만의 임의의 단일 니라파립 분해 산물을 포함함; 및
- [0015] (c) 정제는 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도 (RH)에서 약 2개월 동안 저장 후 약 0.2 중량% 미만의 임의의 단일 니라파립 분해 산물을 포함함.
- [0016] 실시양태에서, 정제는 약 0.2 중량% 미만의 임의의 단일 니라파립 분해 산물을 포함한다. 실시양태에서, 정제는 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도 (RH)에서 약 1개월 동안 저장 후 약 0.2 중량% 미만의 임의의 단일 니라파립 분해 산물을 포함한다. 실시양태에서, 정제는 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도 (RH)에서 약 2개월 동안 저장 후 약 0.2 중량% 미만의 임의의 단일 니라파립 분해 산물을 포함한다.
- [0017] 일부 실시양태에서, 정제는 약 0.2 중량%, 0.1 중량%, 0.09 중량%, 0.08 중량%, 0.07 중량%, 0.06 중량%, 0.05 중량%, 0.04 중량%, 0.03 중량%, 0.02 중량%, 0.01 중량%, 0.005 중량% 또는 0.001 중량% 미만의 임의의 단일 니라파립 분해 산물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도 (RH)에서 약 1개월 동안 저장 후 약 0.2 중량%, 0.1 중량%, 0.09 중량%, 0.08 중량%, 0.07 중량%, 0.06 중량%, 0.05 중량%, 0.04 중량%, 0.03 중량%, 0.02 중량%, 0.01 중량%, 0.005 중량% 또는 0.001 중량% 미만의 임의의 단일 니라파립 분해 산물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도 (RH)에서 약 2개월 동안 저장 후 약 0.2 중량%, 0.1 중량%, 0.09 중량%, 0.08 중량%, 0.07 중량%, 0.06 중량%, 0.05 중량%, 0.04 중량%, 0.03 중량%, 0.02 중량%, 0.01 중량%, 0.005 중량% 또는 0.001 중량% 미만의 임의의 단일 니라파립 분해 산물을 포함한다.
- [0018] 약물 제품의 제조 및/또는 저장 동안 광, 온도, 수분에 의해 또는 부형제와의 반응에 의해 야기된 약물 물질에서의 화학적 변화로부터 유래한 불순물 또는 분해 산물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 이용가능한 기술 및 장비를 사용하여 구체적이며 정량적으로 결정된다. 예시적인 방법은 크로마토그래피 방법 예컨대 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) (예를 들면, 키랄 크로마토그래피, 이온-교환 크로마토그래피, 이온-쌍/친화성 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피 및 크기-배제 크로마토그래피); 기체 크로마토그래피 (GC); 및 박층 크로마토그래피 (TLC)를 포함한다. 예를 들면, 적합한 방법은 유효하고, 안정성을 나타내는 구배 역상 HPLC 방법과 UV 검출일 수 있고, 외부 표준 방법을 사용한다. 질량 분광측정법 (MS)은 단독으로 또는 크로마토그래피 방법 (예를 들면, HPLC-MS 또는 GC-MS)과 함께 사용될 수 있다. 분광광도측정법 (예를 들면, UV-Vis 분광광도측정법)이 또한 사용될 수 있다. 약물 제품의 불순물 수준은 국제 조화 회의 (ICH) Q3B 가이드라인의 요구조건에 따라 보고되고 제어된다.
- [0019] 또 다른 측면에서,
- [0020] 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)의 억제를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 경우 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)를 억제하는 유효량의 니라파립
- [0021] 을 포함하는 조성물 (예를 들면, 정제로 제제화된 제약 조성물)이 제공되고;
- [0022] 여기서 정제는 하기 중 적어도 하나를 갖고
- [0023] (a) 적어도 약 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100 또는 1200 mg의 중량;
- [0024] (b) 적어도 약 4.0 mm의 두께; 및
- [0025] (c) 약 2% 미만의 이쇄성;
- [0026] 여기서 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 50 mg 내지 약 350 mg이다.
- [0027] 실시양태에서, 정제는 적어도 약 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100 또는 1200 mg의 중량을

갖는다. 실시양태에서, 정제는 적어도 약 200, 500 또는 800 mg의 중량을 갖는다.

[0028] 실시양태에서, 정제는 적어도 약 4.0 mm의 두께를 갖는다.

[0029] 실시양태에서, 정제는 약 2% 미만의 이취성을 갖는다.

[0030] 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 75 mg 내지 약 125 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 50 mg, 약 100 mg 또는 약 150 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립은 니라파립 유리 염기 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 제약상 허용되는 염은 니라파립 토실레이트이다. 일부 실시양태에서, 정제는 적어도 약 200 mg, 적어도 약 210 mg, 적어도 약 220 mg, 적어도 약 230 mg, 적어도 약 240 mg, 적어도 약 250 mg, 적어도 약 260 mg, 적어도 약 270 mg, 적어도 약 280 mg, 적어도 약 290 mg, 약 300 mg, 적어도 약 310 mg, 적어도 약 320 mg, 적어도 약 330 mg, 적어도 약 340 mg, 적어도 약 350 mg, 적어도 약 360 mg, 적어도 약 370 mg, 적어도 약 380 mg, 적어도 약 390 mg, 적어도 약 400 mg, 적어도 약 410 mg, 적어도 약 420 mg, 적어도 약 430 mg, 적어도 약 440 mg, 적어도 약 450 mg, 적어도 약 460 mg, 적어도 약 470 mg, 적어도 약 480 mg, 적어도 약 490 mg 또는 적어도 약 500 mg의 순 중량(net weight)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 정제는 적어도 약 300 mg의 순 중량을 갖는다. 실시양태에서, 정제는 약 300 mg 내지 약 450 mg의 순 중량을 갖는다. 실시양태에서, 정제는 약 300 mg 내지 약 350 mg, 약 350 mg 내지 약 400 mg 또는 약 400 mg 내지 약 450 mg의 순 중량을 갖는다. 실시양태에서, 정제는 약 300 mg 내지 약 350 mg의 순 중량을 갖는다. 실시양태에서, 정제는 약 350 mg 내지 약 400 mg의 순 중량을 갖는다. 실시양태에서, 정제는 약 400 mg 내지 약 450 mg의 순 중량을 갖는다.

[0031] 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 175 mg 내지 약 225 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 150 mg, 약 200 mg 또는 약 250 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 200 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립은 니라파립 유리 염기 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 제약상 허용되는 염은 니라파립 토실레이트이다. 일부 실시양태에서, 정제는 적어도 약 500 mg, 적어도 약 510 mg, 적어도 약 520 mg, 적어도 약 530 mg, 적어도 약 540 mg, 적어도 약 550 mg, 적어도 약 560 mg, 적어도 약 570 mg, 적어도 약 580 mg, 적어도 약 590 mg, 적어도 약 600 mg, 적어도 약 610 mg, 적어도 약 620 mg, 적어도 약 630 mg, 적어도 약 640 mg, 적어도 약 650 mg, 적어도 약 660 mg, 적어도 약 670 mg, 적어도 약 680 mg, 적어도 약 690 mg, 적어도 약 700 mg, 적어도 약 710 mg, 적어도 약 720 mg, 적어도 약 730 mg, 적어도 약 740 mg, 적어도 약 750 mg, 적어도 약 760 mg, 적어도 약 770 mg, 적어도 약 780 mg, 적어도 약 790 mg 또는 적어도 약 800 mg의 순 중량을 갖는다. 일부 실시양태에서, 정제는 적어도 약 600 mg의 순 중량을 갖는다. 실시양태에서, 정제는 약 600 mg 내지 약 750 mg의 순 중량을 갖는다. 실시양태에서, 정제는 약 600 mg 내지 약 650 mg, 약 650 mg 내지 약 700 mg 또는 약 700 mg 내지 약 750 mg의 순 중량을 갖는다. 실시양태에서, 정제는 약 600 mg 내지 약 650 mg의 순 중량을 갖는다. 실시양태에서, 정제는 약 650 mg 내지 약 700 mg의 순 중량을 갖는다. 실시양태에서, 정제는 약 700 mg 내지 약 750 mg의 순 중량을 갖는다.

[0032] 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 275 mg 내지 약 325 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 250 mg, 약 300 mg 또는 약 350 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 300 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립은 니라파립 유리 염기 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 제약상 허용되는 염은 니라파립 토실레이트이다. 일부 실시양태에서, 정제는 적어도 약 800 mg, 적어도 약 810 mg, 적어도 약 820 mg, 적어도 약 830 mg, 적어도 약 840 mg, 적어도 약 850 mg, 적어도 약 860 mg, 적어도 약 870 mg, 적어도 약 880 mg, 적어도 약 890 mg, 적어도 약 900 mg, 적어도 약 910 mg, 적어도 약 920 mg, 적어도 약 930 mg, 적어도 약 940 mg, 적어도 약 950 mg, 적어도 약 960 mg, 적어도 약 970 mg, 적어도 약 980 mg, 적어도 약 990 mg, 적어도 약 1000 mg, 적어도 약 1010 mg, 적어도 약 1020 mg, 적어도 약 1030 mg, 적어도 약 1040 mg, 적어도 약 1050 mg, 적어도 약 1060 mg, 적어도 약 1070 mg, 적어도 약 1080 mg, 적어도 약 1090 mg, 적어도 약 1100 mg, 적어도 약 1110 mg, 적어도 약 1120 mg, 적어도 약 1130 mg, 적어도 약 1140 mg, 적어도 약 1150 mg, 적어도 약 1160 mg, 적어도 약 1170 mg, 적어도 약 1180 mg, 적어도 약 1190 mg 또는 적어도 약 1200 mg의 순 중량을 갖는다. 일부 실시양태에서, 정제는 적어도 약 1000 mg의 순 중량을 갖는다. 실시양태에서, 정제는 약 1000 mg 내지 약 1150 mg의 순 중량을 갖는다. 실시양태에서, 정제는 약 1000 mg 내지 약 1050 mg, 약 1050 mg 내지 약 1100 mg 또는 약 1100 mg 내지 약 1150 mg의 순 중량을 갖는다. 실시양태에서, 정제는 약 1000 mg 내지 약 1050 mg의 순 중량을 갖는다. 실시양태에서, 정제는 약 1050 mg 내지 약 1100 mg의 순

중량을 갖는다. 실시양태에서, 정제는 약 1100 mg 내지 약 1150 mg의 순 중량을 갖는다.

- [0033] 일부 실시양태에서, 정제는 적어도 4.0 mm, 적어도 4.1 mm, 적어도 4.2 mm, 적어도 4.3 mm, 적어도 4.4, 적어도 4.5 mm, 적어도 4.6 mm, 적어도 4.7 mm, 적어도 4.8 mm, 적어도 4.9 mm, 적어도 5.0 mm, 적어도 5.1 mm, 적어도 5.2 mm, 적어도 5.3 mm, 적어도 5.4 mm, 적어도 5.5 mm, 적어도 5.6 mm, 적어도 5.7 mm, 적어도 5.8 mm, 적어도 5.9 mm, 적어도 6.0 mm, 적어도 6.1 mm, 적어도 6.2 mm, 적어도 6.3 mm, 적어도 6.4 mm, 적어도 6.5 mm, 적어도 6.6 mm, 적어도 6.7 mm, 적어도 6.8, 적어도 6.9 mm, 적어도 7.0 mm, 적어도 7.1 mm, 적어도 7.2 mm, 적어도 7.3 mm, 적어도 7.4 mm, 적어도 7.5 mm, 적어도 7.6 mm, 적어도 7.7 mm, 적어도 7.8 mm, 적어도 7.9 mm, 적어도 8.0 mm, 적어도 8.5 mm, 적어도 9.0 mm, 적어도 9.5 mm 또는 적어도 10 mm의 두께를 갖는다.
- [0034] 일부 실시양태에서, 정제는 2% 미만, 1.9% 미만, 1.8% 미만, 1.7% 미만, 1.6% 미만, 1.5% 미만, 1.4% 미만, 1.3% 미만, 1.2% 미만, 1.1% 미만, 1.0% 미만, 0.9% 미만, 0.8% 미만, 0.7% 미만, 0.6% 미만, 0.5% 미만, 0.4% 미만, 0.3% 미만, 0.2% 미만 또는 0.1% 미만의 이쇄성을 갖는다.
- [0035] 일부 실시양태에서, 니라파립은 니라파립 유리 염기 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 제약상 허용되는 염은 니라파립 토실레이트이다.
- [0036] 또 다른 측면에서,
- [0037] (a) 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)의 억제를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 경우 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)를 억제하는 유효량의 니라파립; 및
- [0038] (b) 이산화규소
- [0039] 를 포함하는 조성물 (예를 들면, 정제로 제제화된 제약 조성물)이 제공되고;
- [0040] 여기서 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 50 mg 내지 약 350 mg이다.
- [0041] 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 75 mg 내지 약 125 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 50 mg, 약 100 mg 또는 약 150 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 175 mg 내지 약 225 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 150 mg, 약 200 mg 또는 약 250 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 200 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 275 mg 내지 약 325 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 250 mg, 약 300 mg 또는 약 350 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 300 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립은 니라파립 유리 염기 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 제약상 허용되는 염은 니라파립 토실레이트이다.
- [0042] 또 다른 측면, 본 발명은 니라파립을 니라파립 유리 염기 기준으로 약 50 mg 내지 약 350 mg의 양으로 포함하는 조성물 (예를 들어, 정제로 제제화된 제약 조성물)을 특색으로 하고, 여기서 정제는 과립내 상 및 과립외 상을 포함하고, 여기서
- [0043] (a) 과립내 상 중 적어도 하나의 성분은 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제 또는 윤활제이고/거나;
- [0044] (b) 과립외 상 중 적어도 하나의 성분은 붕해제, 활택제 또는 윤활제이다.
- [0045] 또 다른 측면에서,
- [0046] 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)의 억제를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 경우 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)를 억제하는 유효량의 니라파립
- [0047] 을 포함하는 조성물 (예를 들면, 정제로 제제화된 제약 조성물)이 제공되고;
- [0048] 여기서 정제는 추가로 과립내 상 및 과립외 상을 포함하고;
- [0049] 정제는 하기 중 적어도 하나를 갖는다:
- [0050] (a) 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 50 중량% 내지 약 98 중량%임; 및
- [0051] (b) 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 50 중량%임.

- [0052] 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 50 중량% 내지 약 98 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 85 중량% 내지 약 98 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 90 중량% 내지 약 98 중량%이다 (예를 들면, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 적어도 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96% 또는 약 97%이거나 또는 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96% 또는 약 97%이다). 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 92.5 중량% 내지 약 97.5 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 95 중량%이다.
- [0053] 일부 실시양태에서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 50 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 15 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 10 중량%이다 (예를 들면, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 약 9%, 약 8%, 약 7%, 약 6%, 약 5%, 약 4% 또는 약 3% 이하이거나 또는 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 약 2%, 약 3%, 약 4% 또는 약 5%이다). 일부 실시양태에서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2.5 중량% 내지 약 7.5 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 5 중량%이다.
- [0054] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 중 어느 하나는 제1 희석제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 중 어느 하나는 제2 희석제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 중 어느 하나는 윤활제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 중 어느 하나는 결합제를 포함한다.
- [0055] 또 다른 측면에서 니라파립 토실레이트 1수화물을 약 100 mg 내지 약 550 mg의 양으로 포함하는 조성물 (예를 들면, 정제로 제제화된 제약 조성물)이 제공되며, 여기서 조성물은 과립내 상 및 과립외 상을 포함하는 정제로 제제화된 제약 조성물이다. 실시양태에서, 조성물은 정제 조성물의 약 40-50 중량%의 양으로 니라파립 토실레이트 1수화물을 포함한다.
- [0056] 실시양태에서, 과립내 상은 정제 조성물의 약 7.5-15 중량%, 약 8-14 중량% 또는 약 9-11 중량%의 양으로 희석제 (예를 들면, 제1 희석제)를 포함한다. 실시양태에서, 과립내 상은 정제 조성물의 약 25-40 중량%, 약 30-40 중량%, 또는 약 30-35 중량%의 양으로 제2 희석제를 포함한다. 실시양태에서, 과립내 상은 정제 조성물의 약 1-3 중량%의 양으로 결합제를 포함한다. 실시양태에서, 과립내 상은 정제 조성물의 약 0.1-2 중량% 또는 약 0.5 중량%-1.5 중량%의 양으로 봉해제를 포함한다. 실시양태에서, 과립내 상은 정제 조성물의 약 1-5 중량% 또는 약 2-4 중량%의 양으로 활택제, 흡착제 또는 흡수제를 포함한다. 실시양태에서, 과립내 상은 정제 조성물의 약 0.1-2 중량%의 양으로 윤활제를 포함한다. 실시양태에서, 과립외 상은 정제 조성물의 약 0.1-2 중량%의 양으로 봉해제를 포함한다. 실시양태에서, 과립외 상은 정제 조성물의 약 0.1-2 중량%의 양으로 활택제 또는 흡착제 또는 흡수제를 포함한다. 실시양태에서, 과립외 상은 정제 조성물의 약 0.1-2 중량%의 양으로 윤활제를 포함한다.
- [0057] 또 다른 측면에서 중량 백분율 기준으로 하기 성분을 포함하는 조성물 (예를 들면, 정제로 제제화된 제약 조성물)이 본원에 제공된다:
- [0058] (a) 과립내 부분에서:
- [0059] (i) 약 40-50%의 니라파립 토실레이트 1수화물;
- [0060] (ii) 약 8-14%의 제1 희석제;
- [0061] (iii) 약 30-40%의 제2 희석제;
- [0062] (iv) 약 1-3%의 결합제;
- [0063] (v) 약 0.1-2%의 봉해제;
- [0064] (vi) 약 2-4%의 활택제 또는 흡착제 또는 흡수제; 및
- [0065] (vii) 약 0.1-2%의 윤활제;
- [0066] (b) 과립외 부분에서:

- [0067] (i) 약 0.1-2%의 붕해제;
- [0068] (ii) 약 0.1-2%의 활택제 또는 흡착제 또는 흡수제; 및
- [0069] (iii) 약 0.1-2%의 윤활제.
- [0070] 또 다른 측면에서 중량 백분율 기준으로 하기 성분을 포함하는 정제를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다:
- [0071] (a) 과립내 부분에서:
- [0072] (i) 40-50%의 니라파립 토실레이트 1수화물;
- [0073] (ii) 9-11%의 제1 회석제;
- [0074] (iii) 30-40%의 제2 회석제;
- [0075] (iv) 1-3%의 결합제;
- [0076] (v) 0.1-2%의 붕해제;
- [0077] (vi) 2-4%의 활택제 또는 흡착제 또는 흡수제; 및
- [0078] (vii) 0.1-2%의 윤활제;
- [0079] (b) 과립외 부분에서:
- [0080] (i) 0.1-2%의 붕해제;
- [0081] (ii) 0.1-2%의 활택제 또는 흡착제 또는 흡수제; 및
- [0082] (iii) 0.1-2%의 윤활제.
- [0083] 또 다른 측면에서 중량 백분율 기준으로 하기 성분을 포함하는 정제를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다:
- [0084] (a) 과립내 부분에서:
- [0085] (i) 약 40-50%의 니라파립 토실레이트 1수화물;
- [0086] (ii) 약 9-40%의 회석제;
- [0087] (iii) 약 1-3%의 결합제;
- [0088] (iv) 약 0.1-2%의 붕해제;
- [0089] (v) 약 2-4%의 활택제 또는 흡착제 또는 흡수제; 및
- [0090] (vi) 약 0.1-2%의 윤활제;
- [0091] (b) 과립외 부분에서:
- [0092] (i) 약 0.1-2%의 붕해제;
- [0093] (ii) 약 0.1-2%의 활택제 또는 흡착제 또는 흡수제; 및
- [0094] (iii) 약 0.1-2%의 윤활제.
- [0095] 일부 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘이다.
- [0096] 일부 실시양태에서, 붕해제는 크로스포비돈이다.
- [0097] 일부 실시양태에서, 활택제는 이산화규소이며, 여기서 임의로 활택제는 중간 메소-다공성 실리카이며, 추가로 임의로 중간 메소-다공성 실리카는 실로이드 FP-244를 포함한다.
- [0098] 또 다른 측면에서,
- [0099] (a) 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)의 억제를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 경우 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)를 억제하는 유효량의 니라파립;
- [0100] (b) 락토스 1수화물, 무수 락토스, 만니톨 및 이염기성 인산칼슘으로부터 선택되는 제1 회석제;

- [0101] (c) 스테아르산마그네슘;
- [0102] (d) 미세결정질 셀룰로스, 전분, 폴리에틸렌 옥시드 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)로부터 선택되는 제 2 희석제;
- [0103] (e) 포비돈 (PVP), 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC) 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)로부터 선택되는 결합제
- [0104] 를 포함하는 조성물 (예를 들면, 정제로 제제화된 제약 조성물)이 제공된다.
- [0105] 일부 실시양태에서, 희석제는 락토스, 만니톨, 이염기성 인산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 전분, 폴리에틸렌 옥시드 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)이다. 일부 실시양태에서, 락토스는 무수, 1수화물, 결정질이거나 또는 분무 건조된다. 일부 실시양태에서, 만니톨은 분무 건조되거나 또는 결정질이다. 일부 실시양태에서, 제1 희석제는 락토스 1수화물이다. 일부 실시양태에서, 락토스 1수화물은 가공되거나 (예를 들면, 분무 건조) 또는 비가공된다 (예를 들면, 분말). 일부 실시양태에서, 제1 희석제는 만니톨이다. 일부 실시양태에서, 만니톨은 분무 건조되거나 또는 결정질이다. 일부 실시양태에서, 제1 희석제는 이염기성 인산칼슘이다. 일부 실시양태에서, 제2 희석제는 미세결정질 셀룰로스이다. 일부 실시양태에서, 제2 희석제는 전분, 폴리에틸렌 옥시드 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)이다. 일부 실시양태에서, 결합제는 포비돈 (PVP)이다. 일부 실시양태에서, 결합제는 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC)이다. 일부 실시양태에서, 결합제는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 추가로 붕해제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 붕해제는 크로스포비돈 또는 크로스카르멜로스이다. 일부 실시양태에서, 크로스카르멜로스는 크로스카르멜로스 소듐이다. 일부 실시양태에서, 붕해제는 크로스포비돈이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 추가로 흡착제 또는 흡수제로서 큰 메소-다공성 실리카 부형제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 큰 메소-다공성 실리카 부형제는 물을 흡수한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 추가로 활택제로서 중간 메소-다공성 실리카 부형제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 중간 메소-다공성 실리카는 실로이드 FP-244를 포함한다.
- [0106] 일부 실시양태에서, 조성물은 추가로 이산화규소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이산화규소는 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 이산화규소는 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 이산화규소는 약 0.1 중량%, 약 0.2 중량%, 약 0.3 중량%, 약 0.4 중량%, 약 0.5 중량%, 약 0.6, 약 0.7%, 약 0.8 중량%, 약 0.9 중량%, 약 1 중량%, 약 1.5 중량%, 약 2 중량%, 약 2.5 중량%, 약 3 중량%, 약 3.5 중량%, 약 4 중량%, 약 4.5 중량% 또는 약 5 중량%의 양으로 존재한다.
- [0107] 일부 실시양태에서, 조성물은 추가로 과립내 상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상은 이산화규소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상의 이산화규소는 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상의 이산화규소는 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상의 이산화규소는 약 0.1 중량%, 약 0.2 중량%, 약 0.3 중량%, 약 0.4 중량%, 약 0.5 중량%, 약 0.6, 약 0.7 중량%, 약 0.8 중량%, 약 0.9 중량%, 약 1 중량%, 약 1.5 중량%, 약 2 중량%, 약 2.5 중량%, 약 3 중량%, 약 3.5 중량%, 약 4 중량%, 약 4.5 중량% 또는 약 5 중량%의 양으로 존재한다.
- [0108] 일부 실시양태에서, 과립내 상은 스테아르산마그네슘을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 과립내 상은 니라파립, 락토스 1수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스포비돈 및 포비돈을 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상은 니라파립, 락토스 1수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 및 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상은 니라파립, 락토스 1수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HMPMC)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상은 니라파립, 락토스 1수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스포비돈, 포비돈, 및 흡착제 또는 흡수제/흡착제로서 큰 메소-다공성 실리카 부형제 또는 활택제로서 중간 메소-다공성 실리카 부형제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상은 니라파립, 락토스 1수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스포비돈, 포비돈, 및 흡착제 또는 흡수제로서 큰 메소-다공성 실리카 부형제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상은 니라파립, 락토스 1수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스포비돈, 포비돈 및 활택제로서 중간 메소-다공성 실리카 부형제를 포함한다.
- [0109] 일부 실시양태에서, 과립내 상은 스테아르산마그네슘을 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상은 니라파립, 미세결정질 셀룰로스, 이염기성 인산칼슘, 크로스포비돈, 포비돈 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상은 니라파립, 미세결정질 셀룰로스, 만니톨, 크로스카르멜로스, 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC) 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상은 니라파립, 미세결정질 셀룰로스, 만니톨, 크로스카르멜로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 일부 실

시양태에서, 과립내 상은 니라과립, 미세결정질 셀룰로스, 만니톨, 크로스포비돈, 포비돈 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상은 니라과립, 락토스 1수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스포비돈 및 포비돈을 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상은 니라과립, 락토스 1수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 및 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC)를 포함한다.

- [0110] 일부 실시양태에서, 조성물은 추가로 과립의 상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립의 상은 스테아르산마그네슘을 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립의 상은 크로스포비돈을 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립의 상은 크로스카르멜로스를 포함한다.
- [0111] 일부 실시양태에서, 과립의 상은 이산화규소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립의 상의 이산화규소는 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립의 상의 이산화규소는 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립의 상의 이산화규소는 약 0.1 중량% 내지 약 2.5 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립의 상의 이산화규소는 약 0.1 중량%, 약 0.2 중량%, 약 0.3 중량%, 약 0.4 중량%, 약 0.5 중량%, 약 0.6, 약 0.7 중량%, 약 0.8 중량%, 약 0.9 중량%, 약 1 중량%, 약 1.5 중량%, 약 2 중량%, 약 2.5 중량%, 약 3 중량%, 약 3.5 중량%, 약 4 중량%, 약 4.5 중량% 또는 약 5 중량%의 양으로 존재한다.
- [0112] 또 다른 측면, 본 발명은 제제 1-42 중 어느 하나를 포함하는 정제인 조성물을 특색으로 한다.
- [0113] 실시양태에서, 정제는 제제 1-6 중 어느 하나를 포함한다.
- [0114] 실시양태에서, 정제는 제제 7-18 중 어느 하나를 포함한다.
- [0115] 실시양태에서, 정제는 제제 19-30 중 어느 하나를 포함한다.
- [0116] 실시양태에서, 정제는 제제 31-42 중 어느 하나를 포함한다.
- [0117] 일부 실시양태에서, 정제는 약 30초 내지 약 300초의 봉해 시간을 갖는다. 일부 실시양태에서, 정제는 약 30초 내지 약 200초의 봉해 시간을 갖는다. 일부 실시양태에서, 정제는 약 30초 내지 약 150초의 봉해 시간을 갖는다. 일부 실시양태에서, 정제는 약 30초, 약 40초, 약 50초, 약 60초, 약 70초, 약 80초, 약 90초, 약 100초, 약 110초, 약 120초, 약 130초, 약 140초, 약 150초, 약 160초, 약 170초, 약 180초, 약 190초, 약 200초, 약 210초, 약 220초, 약 230초, 약 240초, 약 250초, 약 260초, 약 270초, 약 280초, 약 290초 또는 약 300초의 봉해 시간을 갖는다.
- [0118] 일부 실시양태에서, 조성물은 10 중량% 미만의 물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 40℃ 및 75% 상대 습도 (RH)에서 1개월 동안 저장 후 10 중량% 미만의 물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 40℃ 및 75% 상대 습도 (RH)에서 2개월 동안 저장 후 10 중량% 미만의 물을 포함한다.
- [0119] 실시양태에서, 조성물은 추가로 코팅 층을 포함한다. 실시양태에서, 코팅 층은 폴리비닐 알콜, 이산화티타늄, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 활석을 포함한다. 실시양태에서, 코팅 층은 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재한다.
- [0120] 또 다른 측면에서, 본 발명은 조성물 (예를 들면, 정제로 제제화된 제약 조성물)을 제조하는 방법을 특색으로 한다. 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 본원에 기재된 조성물 (예를 들면, 본원에 기재된 임의의 정제 조성물)을 제조하는데 사용될 수 있다.
- [0121] 한 측면에서 하기를 포함하는 니라과립을 포함하는 습식 과립화로부터 조성물 (예를 들면, 정제로 제제화된 제약 조성물)을 제조하는 방법이 본원에 제공된다:
- [0122] (a) 하기를 포함하는 과립내 상을 형성하는 단계
- [0123] i) 니라과립, 락토스 1수화물 및 미세결정질 셀룰로스를 합하여 니라과립, 락토스 1수화물 및 미세결정질 셀룰로스를 포함하는 조성물을 형성하는 단계; 및
- [0124] ii) 니라과립, 락토스 1수화물 및 미세결정질 셀룰로스를 포함하는 조성물을 습식 과립화하여 과립을 형성하는 단계;
- [0125] (b) 하기를 포함하는 과립외 상을 형성하는 단계
- [0126] iii) 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계; 및

- [0127] (c) 단계 iii)으로부터 수득된 혼합물을 압착하여 정제를 형성하는 단계.
- [0128] 일부 실시양태에서, 단계 ii)로부터의 습식 과립화는 결합제를 첨가하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 결합제는 액체 결합제이다. 일부 실시양태에서, 액체 결합제는 용해된 포비돈이다. 일부 실시양태에서, 액체 결합제는 용해된 전분, 용해된 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 용해된 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)이다. 일부 실시양태에서, 액체 결합제는 용융된 결합제이다. 일부 실시양태에서, 용융된 결합제는 친수성 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴록사머, 소수성 지방산, 지방 알콜, 왁스, 수소화 식물성 오일 또는 글리세리드이다. 일부 실시양태에서, 결합제는 건조 결합제이다. 일부 실시양태에서, 건조 결합제는 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC)이다. 일부 실시양태에서, 건조 결합제는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)이다. 일부 실시양태에서, 건조 결합제는 포비돈 (PVP) 또는 전분이다. 일부 실시양태에서, 단계 ii)로부터의 습식 과립화는 추가로 습식 체질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 ii)로부터의 습식 과립화는 추가로 건조 및 건식 체질을 포함한다.
- [0129] 또 다른 측면에서 하기를 포함하는 니라과립을 포함하는 수분 활성화 건식 과립화로부터 조성물 (예를 들면, 정제로 제제화된 제약 조성물)을 제조하는 방법이 본원에 제공된다:
- [0130] (a) 하기를 포함하는 과립내 상을 형성하는 단계
- [0131] i) 니라과립, 락토스 1수화물 및 미세결정질 셀룰로스를 합하여 니라과립, 락토스 1수화물 및 미세결정질 셀룰로스를 포함하는 조성물을 형성하는 단계; 및
- [0132] ii) 니라과립, 락토스 1수화물 및 미세결정질 셀룰로스를 포함하는 조성물을 과립화하여 과립을 형성하는 단계;
- [0133] (b) 하기를 포함하는 과립외 상을 형성하는 단계
- [0134] iii) 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계; 및
- [0135] (c) 단계 iii)으로부터 수득된 혼합물을 압착하여 정제를 형성하는 단계.
- [0136] 일부 실시양태에서, 합하는 단계 i)는 추가로 흡착제, 예를 들어 메소다공성 콜로이드성 실리카 또는 다른 흡착제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 ii)로부터의 과립화는 결합제를 첨가하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 결합제는 액체 결합제이다. 일부 실시양태에서, 액체 결합제는 용해된 포비돈이다. 일부 실시양태에서, 액체 결합제는 물, 용해된 전분, 용해된 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 용해된 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 건조 결합제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 물은 건조 결합제를 포함하는 조성물에 첨가된다. 일부 실시양태에서, 단계 ii)로부터의 과립화는 추가로 건조 및 건식 체질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 활택제의 첨가. 일부 실시양태에서, 활택제는 이산화규소이다. 일부 실시양태에서, 활택제는 이산화규소, 삼염기성 인산칼슘, 규산칼슘, 셀룰로스, 규산마그네슘, 삼규산마그네슘, 전분, 활석 또는 그의 혼합물이다.
- [0137] 또 다른 측면에서 하기를 포함하는 니라과립을 포함하는 건식 과립화로부터 조성물 (예를 들면, 정제로 제제화된 제약 조성물)을 제조하는 방법이 본원에 제공된다:
- [0138] (a) 하기를 포함하는 과립내 상을 형성하는 단계
- [0139] i) 니라과립, 만니톨 및 이염기성 인산칼슘으로부터 선택된 희석제, 미세결정질 셀룰로스, 및 스테아르산마그네슘을 합하여 니라과립, 만니톨 및 이염기성 인산칼슘으로부터 선택된 희석제, 미세결정질 셀룰로스, 및 스테아르산마그네슘을 포함하는 조성물을 형성하는 단계; 및
- [0140] ii) 니라과립, 만니톨 및 이염기성 인산칼슘으로부터 선택된 희석제, 미세결정질 셀룰로스, 및 스테아르산마그네슘을 포함하는 조성물을 건식 과립화하여 과립을 형성하는 단계;
- [0141] (b) 하기를 포함하는 과립외 상을 형성하는 단계
- [0142] iii) 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계; 및
- [0143] (c) 단계 iii)으로부터 수득된 혼합물을 압착하여 정제를 형성하는 단계.
- [0144] 일부 실시양태에서, 조성물은 건조 결합제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 물은 건조 결합제를 포함하는 조성물에 첨가된다. 일부 실시양태에서, 단계 i)의 니라과립, 만니톨 및 이염기성 인산칼슘으로부터 선택된 희석제, 미세결정질 셀룰로스, 및 스테아르산마그네슘을 합하여 니라과립, 만니톨 및 이염기성 인산칼슘으로부터

터 선택된 회석제, 미세결정질 셀룰로스, 및 스테아르산마그네슘을 포함하는 조성물을 형성하는 단계는 추가로 니라파립, 만니톨 및 이염기성 인산칼슘으로부터 선택된 회석제, 미세결정질 셀룰로스, 및 스테아르산마그네슘을 블렌딩하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 ii)로부터의 건식 과립화는 슬러깅 및 밀링을 포함한다. 일부 실시양태에서, 리본 두께는 약 0.1 mm 내지 약 2 mm이다. 일부 실시양태에서, 단계 i)로부터의 조성물은 추가로 이산화규소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 iii)의 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계를 위한 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제는 이산화규소이다. 일부 실시양태에서, 단계 iii)으로부터 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계를 위한 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제는 스테아르산마그네슘이다. 일부 실시양태에서, 단계 iii)의 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계는 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 블렌딩하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 i)로부터의 조성물은 블렌드 조성물이다.

[0145] 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 50 중량% 내지 약 98 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 85 중량% 내지 약 98 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 90 중량% 내지 약 98 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 92.5 중량% 내지 약 97.5 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 95 중량%이다.

[0146] 일부 실시양태에서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 50 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 15 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 10 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2.5 중량% 내지 약 7.5 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 5 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립은 약 0.2 내지 약 0.7 g/cm³의 벌크 밀도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 과립은 약 0.3 내지 약 0.9 g/cm³의 탭 밀도를 갖는다.

[0147] 한 측면에서 하기를 포함하는 니라파립을 포함하는 조성물 (예를 들면, 정제로 제제화된 제약 조성물)을 제조하는 방법이 본원에 제공된다:

[0148] (a) 하기를 포함하는 과립내 상을 형성하는 단계

[0149] i) 니라파립 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 합하여 니라파립 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 조성물을 형성하는 단계; 및

[0150] ii) 니라파립 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 조성물을 과립화하여 과립을 형성하는 단계;

[0151] (b) 하기를 포함하는 과립외 상을 형성하는 단계

[0152] iii) 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계; 및

[0153] (c) 단계 iii)으로부터 수득된 혼합물을 압착하여 정제를 형성하는 단계;

[0154] 여기서 정제는 하기 중 적어도 하나를 갖는다:

[0155] (1) 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 50 중량% 내지 약 98 중량%임; 및

[0156] (2) 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 50 중량%임.

[0157] 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 50 중량% 내지 약 98 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 85 중량% 내지 약 98 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 90 중량% 내지 약 98 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 92.5 중량% 내지 약 97.5 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 95 중량%이다.

[0158] 일부 실시양태에서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 50 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약

15 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립의 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 10 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립의 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2.5 중량% 내지 약 7.5 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립의 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 5 중량%이다.

[0159] 일부 실시양태에서, 단계 i)로부터의 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제는 미세결정질 셀룰로스이다. 일부 실시양태에서, 단계 i)로부터의 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제는 락토스 1수화물, 무수 락토스, 만니톨 또는 이염기성 인산칼슘이다. 일부 실시양태에서, 단계 i)로부터의 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제는 스테아르산마그네슘이다. 일부 실시양태에서, 단계 i)로부터의 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제는 이산화규소이다.

[0160] 일부 실시양태에서, 단계 ii)로부터의 과립화는 습식 과립화이다. 일부 실시양태에서, 습식 과립화는 결합제를 첨가하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 결합제는 액체 결합제이다. 일부 실시양태에서, 액체 결합제는 용해된 포비돈이다. 일부 실시양태에서, 액체 결합제는 용해된 전분, 용해된 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 용해된 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)이다. 일부 실시양태에서, 액체 결합제는 용융된 결합제이다. 일부 실시양태에서, 용융된 결합제는 친수성 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴록사머, 소수성 지방산, 지방 알콜, 왁스, 수소화 식물성 오일 또는 글리세리드이다. 일부 실시양태에서, 결합제는 건조 결합제이다. 일부 실시양태에서, 건조 결합제는 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC)이다. 일부 실시양태에서, 건조 결합제는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)이다. 일부 실시양태에서, 건조 결합제는 포비돈 (PVP) 또는 전분이다.

[0161] 일부 실시양태에서, 단계 ii)로부터의 습식 과립화는 추가로 습식 체질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 ii)로부터의 습식 과립화는 추가로 건조 및 건식 체질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 건조는 활택제의 첨가를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 ii)로부터의 과립화는 건식 과립화이다. 일부 실시양태에서, 건식 과립화는 슬러깅 및 밀링을 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 iii)으로부터 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계를 위한 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제는 이산화규소이다. 일부 실시양태에서, 단계 iii)으로부터 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계를 위한 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제는 스테아르산마그네슘이다.

[0162] 본 발명은 또한 본원에 기재된 조성물 (예를 들면, 정제)로 대상체를 치료하는 방법을 특색으로 한다.

[0163] 한 측면에서 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 개시된 정제 조성물 중 어느 하나를 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 암은 난소암, 유방암, 자궁경부암, 자궁내막암, 전립선암, 고환암, 췌장암, 식도암, 두경부암, 위암, 방광암, 폐암, 골암, 결장암, 직장암, 갑상선암, 뇌 및 중추 신경계암, 교모세포종, 신경모세포종, 신경내분비암, 횡문근양암, 각화극세포종, 표피양 암종, 정상피종, 흑색종, 육종, 방광암, 간암, 신장암, 골수종, 림프종 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 암은 난소암, 난관암, 원발성 복막암 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0164] 참조로 포함

[0165] 본 명세서에 언급된 모든 공개, 특허 및 특허 출원은, 각각의 개별 공개, 특허 또는 특허 출원이 참조로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 명시된 바와 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0166] 본 발명의 특색은 첨부된 청구범위에 구체적으로 제시되어 있다. 본 발명의 원리가 이용되는 예시적인 실시양태를 제시하는 하기 상세한 설명 및 첨부 도면을 참조함으로써 본 발명의 특색 및 이점을 더 잘 이해할 수 있을 것이다.

도 1은 니라과립 정제의 예시적인 습식 과립화 제조 방법의 개략도이다.

도 2는 니라과립 정제의 예시적인 수분 활성화 건식 과립화 (MADG) 제조 방법의 개략도이다.

도 3은 니라과립 정제의 예시적인 건식 과립화 제조 방법의 개략도이다.

도 4는 IRC 평가 (ITT 집단, N=203)를 기반으로 한 gBRCAmut 코호트에서 무진행 생존에 대한 예시적인 카플란-마이어 플롯이다.

도 5는 IRC 평가 (ITT 집단, N=350)를 기반으로 한 전체 비-gBRCAmut 코호트에서 무진행 생존에 대한 예시적인 카플란-마이어이다.

도 6은 25℃/60% 상대 습도 (RH)에서 저장된 100 mg 니라파립 정제로서 제공된 예시적인 제제에 대한 안정성 데이터를 설명한다.

도 7은 40℃/75% RH에서 저장된 100 mg 니라파립 정제로서 제공된 예시적인 제제에 대한 안정성 데이터를 설명한다.

도 8은 25℃/60% RH에서 저장된 300 mg 니라파립 정제로서 제공된 예시적인 제제에 대한 안정성 데이터를 설명한다.

도 9는 40℃/75% RH에서 저장된 300 mg 니라파립 정제로서 제공된 예시적인 제제에 대한 안정성 데이터를 설명한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0167] 다양한 제약 제품이 경구 투여 및 개체의 신체 내에서의 제약 활성 조성물의 방출을 위한 정제의 형태로 포장된다. 경구 투여 제약 정제는 전형적으로 1종 이상의 불활성 부형제 물질과 함께 선택된 양의 1종 이상의 제약 활성 조성물을 함유한다.

[0168] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 경구 투여 제약 정제는 정제 제조 과정 동안 활성 제약 성분의 점착성/부착성을 감소시킴으로써 정제의 제조성을 개선시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 경구 투여 제약 정제는 유동, 인장 강도, 경도, 봉해 및 과립내 및 과립외 물질의 결합과 관련된 바람직한 특성을 개선시켰다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 경구 투여 제약 정제는 정제로 압축하는데 사용되는 최종 블렌드에 바람직한 특성을 부여하여 정제 형성을 개선시킨다. 일부 실시양태에서, 경구 투여 제약 정제는 우수한 유동, 정제 결합 및 정제의 바람직한 봉해 프로파일을 제공하는 바람직한 과립화 크기를 갖는 과립으로부터 제조된다. 일부 실시양태에서, 경구 투여 제약 정제는 바람직한 봉해 프로파일을 제공하는 과립내 상 대 과립외 상 성분의 분포를 갖는다.

[0169] 본원에 기재된 정제 조성물은 또한 암의 치료를 위한 개선된 방법을 제공하는데 사용될 수 있다. 예를 들면, 본원에 기재된 정제 조성물은 다른 제약 투여 형태와 비교하여 PK 파라미터의 가변성 감소를 유도할 수 있다.

[0170] 정의

[0171] 용어 "AUC"는 제약 조성물의 투여 후 시간/혈장 농도 곡선하 면적을 지칭한다. $AUC_{0-\infty}$ 는 제0 시점에서 무한대까지의 혈장 농도 대 시간 곡선하 면적을 나타내고; AUC_{0-t} 는 제0 시점에서 제t 시점까지의 혈장 농도 대 시간 곡선하 면적을 나타낸다.

[0172] "결합제"는 조성물, 예컨대 정제 조성물의 성분을 함께 유지하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 결합제는 과립을 형성하는데 사용된다. 적합한 결합제의 예는 디사카라이드, 예컨대 수크로스 및 락토스; 폴리사카라이드 및 그의 유도체, 예컨대 전분, 미세결정성 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 히드록시 프로필 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스; 당 알콜, 예컨대 크실리톨, 소르비톨, 또는 말티톨, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈 (폴리비돈 또는 포비돈), 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알콜 및 폴리메타크릴레이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 결합제는 액체 결합제 또는 용액 결합제이다. 액체 결합제의 예는, 물, 젤라틴, 셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 포비돈, 전분, 수크로스 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 젤라틴, 셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 포비돈, 전분, 수크로스 또는 폴리에틸렌 글리콜은 용해될 수 있다. 예를 들면, 그들은 물에 용해될 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 결합제는 포비돈 (PVP)이다. 일부 실시양태에서, 결합제는 건조 결합제이다. 적합한 건조 결합제의 예는 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 히드록실 프로필 셀룰로스, 포비돈, 폴리에틸렌 글리콜을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 건조 결합제는 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC)이다. 일부 실시양태에서, 액체 결합제는 결합제로서 용융 액체를 사용하는 용융된 결합제이다. 용융된 결합제를 사용하는 경우, 수성 또는 유기 용매가 필요하지 않을 수 있다. 따라서, 건조 단계가 요구되지 않아 전체 가공 시간을 줄이고, 작업 비용을 낮출 수 있다. 게다가, 수분 민감성 물질은 과립화의 이러한 비수성 방법을 사용하여 가공될 수 있다. 용융된 결합제는 친수성 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 및 폴록사머 및 소수성 지방산, 지방 알콜, 왁스, 수소화 식물성 오일 및 글리세리드를 포함할 수 있다.

- [0173] "혈장 농도"는 대상체 혈액의 혈장 성분 중 본원에 제공된 화합물의 농도를 지칭한다.
- [0174] 용어 "생물학적 동등성"은, 적절하게 설계된 연구에서 유사한 조건 하에 동일한 물 용량으로 투여되는 경우에 제약 등가물 또는 제약 대체물에서의 활성 성분 또는 활성 모이어티가 약물 작용 부위에서 이용가능하게 되는 속도 및 정도에 있어서 유의차가 없음을 의미한다. 실제로, C_{max} , AUC, 또는 임의로 T_{max} 의 90% 신뢰 구간이 80.00% 내지 125.00%의 범위 내에 있다면 두 가지의 생성물은 생물학적 동등성인 것으로 간주된다.
- [0175] 본원에 사용된 "벌크 밀도"는 탭핑하지 않은 분말 샘플의 질량과 미립자간 공극 부피의 기여를 포함한 그의 부피의 비를 지칭한다. 벌크 밀도는 단위 부피당 채워질 수 있는 분말 물질의 질량을 나타낸다. 예를 들면, 제약 조성물에 존재하는 과립은 0.5 g/cm^3 이상의 벌크 밀도를 가질 수 있다.
- [0176] 용어 " C_{max} "는 제약 조성물 투여 후 혈액 중 니라파립의 최대 농도를 지칭한다.
- [0177] 용어 "암"은 고형 종양 및 혈액 악성종양 둘 다를 포함한다. 암은 난소암, 유방암, 자궁경부암, 자궁내막암, 전립선암, 고환암, 췌장암, 식도암, 두경부암, 위암, 방광암, 폐암 (예를 들면, 선암종, NSCLC 및 SCLC), 골암 (예를 들면, 골육종), 결장암, 직장암, 갑상선암, 뇌 및 중추 신경계암, 교모세포종, 신경모세포종, 신경내분비암, 횡문근양암, 각화극세포종, 표피양 암종, 정상피종, 흑색종, 육종 (예를 들면, 지방육종), 방광암, 간암 (예를 들면, 간세포성 암종), 신장암 (예를 들면, 신세포 암종), 골수성 장애 (예를 들면, AML, CML, 골수이형성 증후군 및 전골수구성 백혈병) 및 림프성 장애 (예를 들면, 백혈병, 다발성 골수종, 외투 세포 림프종, ALL, CLL, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 모발상 세포 림프종)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0178] 제약 조성물에서와 같이 용어 "조성물"은 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 다형체, 입체이성질체 또는 그의 혼합물 및 다른 불활성 성분(들) (제약상 허용되는 부형제)을 포함하는 약물 제품을 포괄하도록 의도된다. 이러한 제약 조성물은 특정 실시양태에서 "제제" 및 "투여 형태"와 동의어일 수 있다. 본 발명의 제약 조성물은 과립, 정제 (단일층 정제, 다층 정제, 미니 정제, 생체접착성 정제, 캡슐릿, 매트릭스 정제, 정제 내 정제, 점막접착성 정제, 변형 방출 정제, 경구 봉해 정제, 펄스형 방출 정제, 시한성 방출 정제, 지연 방출, 제어 방출, 연장 방출 및 지속 방출 정제), 캡슐 (경질 및 연질 또는 액체 충전 연질 젤라틴 캡슐), 환제, 트로키, 사체, 분말, 마이크로캡슐, 미니정제, 캡슐 및 마이크로구체 내 정제, 매트릭스 조성물 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 정제를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 최종 투여 형태로 가공 전에 본원에 제공된 조성물의 벌크 블렌드를 포괄한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 본원에 제공된 조성물의 1종 이상의 부형제와 제제 중 니라파립을 포함하는 중간 블렌드 또는 조성물을 포괄한다.
- [0179] "즉시 방출"은 실질적으로 즉시 위액과의 접촉 후에 활성제를 방출하고 약 1시간 이내에 실질적으로 완전 용해되는 투여 형태를 지칭한다. 즉시 방출 (IR) 성분은 또한 순간 방출로서 지칭될 수 있다.
- [0180] " D_{50} "이란, 입자의 50%는 정해진 측정값 미만이고 입자의 50%는 정해진 측정값 초과임을 의미한다. D_{50} 은 다양한 파라미터 (부피, 길이, 개수, 면적 등)를 기재하는데 사용될 수 있다. 본원에 사용된 D_{50} 은 예를 들어 레이저/광 산란 방법 또는 등가물에 의해 측정된 부피-가중 중앙 직경을 나타내고, 여기서 부피 기준으로 입자의 50%는 보다 작은 직경을 갖는 한편 부피 기준으로 입자의 50%는 보다 큰 직경을 갖는다. 부피 가중 D_{50} 은 또한 특정 크기 하의 입자의 중량의 백분율에 관한 것이다. 예를 들면, 500 nm의 D_{50} 은 미립자 질량의 50%가 직경 500 nm 미만이고 미립자 질량의 50%가 직경 500 nm 초과라는 것을 의미한다. 입자 크기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 통상의 입자 크기 측정 기술에 의해 측정될 수 있다. 이러한 기술은 예를 들어, 침강 장 흐름 분획화, 광자 상관 분광분석법, 광 산란법 (예를 들어, 마이크로트랙(Microtrac) UPA 150 이용), 레이저 회절법, 및 디스크 원심분리법을 포함한다. 본원에 기재된 조성물, 제제 및 방법의 목적상, 유효 입자 크기는 레이저/광 산란 기기 및 방법, 예를 들어, 호리바 LA-910 또는 호리바 LA-950을 사용하여 결정되는 부피 중앙 직경이다. 유사하게, " D_{90} "은 부피 기준으로 입자의 90%는 보다 작은 직경을 갖는 한편, 부피 기준으로 10%는 보다 큰 직경을 갖는 것인 부피-가중 직경이고, " D_{10} "은 부피 기준으로 입자의 10%는 보다 작은 직경을 갖는 한편, 부피 기준으로 90%는 보다 큰 직경을 갖는 것인 부피-가중 직경이다. 실온 (15°C 내지 30°C)에서 약 40 와트의 초음파 파워를 사용하여 1분 이하 동안 초음파처리 후 D_{50} 값을 나타내는 것이 때때로 유용하다. 이러한 낮은 파워 및 단기간은 매우 느슨한 응집체를 해체할 수 있고, 이는 전형적으로 대상체에서 조성물의 생체

내 성능에 대해 부정적 영향을 갖지 않는다.

- [0181] "회석제"는 조성물의 벌크를 증가시켜, 압축을 용이하게 하거나 또는 정제 제제용 균질 블렌드를 위한 충분한 벌크를 생성한다. 본원에 사용된 회석제는 "충전제"와 동의어이다. 이러한 화합물은 락토스 예컨대 락토스 1수화물, 전분, 만니톨, 소르비톨, 텍스트로스, 미세결정질 셀룰로스 예컨대 아비셀®; 이염기성 인산칼슘, 인산 이칼슘 2수화물; 인산삼칼슘, 인산칼슘; 무수 락토스, 분무 건조된 락토스; 예비젤라틴화 전분, 압축 당, 예컨대 디-Pac® (Amstar); 만니톨, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 수크로스계 회석제, 분당; 일염기성 황산칼슘 1수화물, 황산칼슘 2수화물; 락트산칼슘 3수화물, 텍스트레이트; 가수분해된 곡류 고체, 아밀로스; 분말화 셀룰로스, 탄산칼슘; 글리신, 카올린; 만니톨, 염화나트륨; 이노시톨, 벤토나이트 등을 포함한다. 1종 이상의 회석제의 조합이 또한 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 회석제는 락토스 1수화물이다. 일부 실시양태에서, 회석제는 무수 락토스이다. 일부 실시양태에서, 회석제는 만니톨이다. 일부 실시양태에서, 회석제는 이염기성 인산칼슘이다. 일부 실시양태에서, 회석제는 미세결정질 셀룰로스이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 회석제는 조성물의 취성에 영향을 미친다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 회석제는 조성물의 가소성에 기여한다. 일부 실시양태에서, 제1 회석제는 조성물의 취성을 조정하는데 사용되고 제2 회석제는 조성물의 가소성을 조정하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 제1 회석제는 락토스 1수화물, 무수 락토스, 만니톨 또는 이염기성 인산칼슘이다. 일부 실시양태에서, 제2 회석제는 미세결정질 셀룰로스, 전분, 폴리에틸렌 옥사이드, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)이다.
- [0182] "붕해제"는 예를 들어 소화관에서 습기가 고체 투여 형태 또는 정제가 부서지게할 때 팽창하고 용해되고, 흡수를 위한 활성 성분을 방출한다. 붕해제는 정제가 물과 접촉하고 보다 작은 단편으로 신속히 분해되는 것을 보장하여 용해를 용이하게 한다. 일부 실시양태에서, 붕해제는 크로스포비돈 또는 크로스카르멜로스이다.
- [0183] 본원에 사용된 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 치료할 질환 또는 상태의 증상 중 하나 이상을 특정한 정도로 경감시킬 것으로 예측되는 본원에 기재된 투여될 니라파립의 충분한 양을 지칭한다. 예를 들면, 본원에 개시된 니라파립의 투여의 결과는 암의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화이다. 예를 들면, 치료 용도를 위한 "유효량"은 과도한 유해 부작용 없이 질환 증상의 감소 또는 호전을 제공하는데 요구되는, 본원에 개시된 제제를 비롯한 니라파립의 양이다. 용어 "치료 유효량"은 예를 들어 예방 유효량을 포함한다. "유효량" 또는 "치료 유효량"은 일부 실시양태에서 투여 화합물의 대사, 대상체의 연령, 체중, 전반적 상태, 치료되는 상태, 치료되는 상태의 중증도, 및 처방 의사의 판단의 차이로 인해 대상체마다 다르다는 것을 이해한다.
- [0184] 용어 "증진한다" 또는 "증진시키는"은 니라파립의 목적하는 효과의 지속기간 또는 효력의 증가 또는 연장 또는 치료제의 투여에 결과적인 어떠한 유해한 증상의 감소를 지칭한다. 따라서, 본원에 개시된 니라파립의 효과를 증진시키는 것과 관련하여, 용어 "증진시키는"은 본원에 개시된 니라파립과 조합하여 사용되는 다른 치료제의 효과를 효능 또는 지속기간의 측면에서 증가 또는 연장시키는 능력을 지칭한다. 본원에 사용된 "증진-유효량"은 목적하는 시스템에서 또 다른 치료제 또는 니라파립의 효과를 증진시키기에 적합한 양을 지칭한다. 환자에서 사용될 때, 이러한 사용에 효과적인 양은 질환, 장애 또는 상태의 중증도 및 과정, 기존 요법, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 치료하는 의사의 판단에 따라 좌우될 것이다.
- [0185] 용어 "부형제"는 약리적으로 불활성 성분 예컨대 회석제, 윤활제, 계면활성제, 담체 등을 의미한다. 제약 조성물 제조에서 유용한 부형제는 일반적으로 안전하고 비-독성이고, 인간 제약 용도에 허용된다. 부형제에 대한 언급은 그러한 1종 및 1종 초과인 부형제 둘 다를 포함한다. 공동 가공된 부형제도 또한 본 발명의 범위 하에 포함된다.
- [0186] "충전 작용제" 또는 "충전제"는 락토스, 락토스 1수화물, 탄산칼슘, 인산칼슘, 이염기성 인산칼슘, 황산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 분말, 텍스트로스, 텍스트레이트, 텍스트란, 전분, 예비젤라틴화 전분, 수크로스, 크실리톨, 락티톨, 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨, 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 화합물을 포함한다.
- [0187] "이쇄성"은 부서지기 쉬운 상태를 의미하며, 이는 고체 물질의 더 작은 조각으로 감소되는 능력이다. 특정 고체 투여 형태와 관련하여 이쇄성은 하기 문헌에 따라 평가될 수 있다: 1) European Pharmacopoeia (Ph. Eur.): Supplement 6.6 (published June 2009, official January 2010), Friability of Uncoated Tablets (reference 01/2010:20907); 2) Japanese Pharmacopoeia (JP): The JP General Information 26. Tablet Friability Test as it appears in the JP Fifteenth Edition (March 31, 2006, The Ministry of Health, Labour and Welfare Ministerial Notification No. 285), officially updated by errata published by MHLW at http://www.std.pmda.go.jp/jpPUB/Data/ENG/jpdata/H201105_jp15_errata.pdf on November 5, 2008; 또는 3) 5.2.3 United States Pharmacopoeia (USP): <1216> Tablet Friability, official in USP 32, May 1, 2009. 상

기 언급된 참조문헌 각각은 본원에 참조로 포함된다. 적용가능한 바와 같이, 이책성은 상기 인용된 이들 참조 문헌의 업데이트된 버전에 의해 또한 결정될 수 있다.

- [0188] 본원에 사용된 "과립화"는 제약 투여 형태, 예컨대 정제의 제조를 가능하게 하는 과립으로 알려진 더 큰 입자를 제공하기 위해 응집을 통하여 건조 분말 조성물의 입자들을 결합시키는 공정을 지칭한다. 과립화는 매우 흔히 2개의 유형으로 나뉘어진다: 공정에서 액체가 요구되는 습식 과립화 및 어떠한 액체도 요구되지 않는 건식 과립화. 습식 과립화는 부착에 의한 습윤 덩어리의 형성에 의해 응집을 용이하게 하기 위해 과립화 액체 (결합제/용매)를 사용하는 반면, 건식 과립화는 응집을 용이하게 하기 위해 기계적인 압축, 예컨대 슬러깅 또는 압착, 예컨대 롤러 압착을 사용한다. 롤러 압착에서, 리본은 블렌드를 롤러 압착기 롤 사이로 통과시켜 생산된다. 롤 압력 및 갭 거리 (2개의 롤 사이에 설정된)는 리본 두께에 영향을 미치는 주요 파라미터이다. 리본 두께는 리본의 밀링 효율에 영향을 미치기 때문에 과립화의 최종 입자 크기를 조정하는데 중요하다. 리본 두께는 공정 전체에 걸쳐 캘리퍼로 측정될 수 있다. 두께를 측정하는 하나의 방법은 압착 공정으로부터의 적어도 1 in (2.54cm)의 리본의 직사각형 샘플을 수득하는 것이다. 치수 (길이, 폭 및 두께)는 10분의 1 또는 100분의 1 인치까지 정확히 측정하기 위해 캘리퍼 또는 다른 장치를 사용하여 측정된다. 측정될 수 있는 또 다른 파라미터는 리본 샘플의 질량을 대략의 부피 (길이 X 폭 X 두께)에 의해 나눈으로써 계산된 리본 밀도이다.
- [0189] "과립내 상"은 정제화를 위해 제조된 과립을 포함하는 정제의 과립내 상을 지칭하며, 과립 형성 전에 조성물로 성분 또는 부형제를 포함한다. "과립외 상"은 정제의 과립외 상을 지칭하며, 과립 형성 후 및 정제를 제공하기 위한 압축 전에 조성물에 첨가되는 부형제 또는 성분을 포함한다.
- [0190] "윤활제" 및 "활택제"는 물질의 부착 또는 마찰을 방지, 감소 또는 억제하는 화합물이다. 이론에 제한되지 않으면서, 활택제는 블렌드에서 분말의 부착을 방지하거나 감소시키거나 억제한다. 예를 들면, 이들은 미립자내 마찰을 방지하거나 감소시키거나 또는 억제할 수 있거나, 또는 분말의 정전기 대전을 방지하거나 감소시키거나 또는 억제할 수 있다. 윤활제는 분말이 접촉한 표면에서의 분말의 부착을 방지하거나 감소시키거나 또는 억제할 수 있다. 활택제 및 윤활제는 목적하는 기능을 제공하는 임의의 화합물일 수 있으나, 예시적인 윤활제 및 활택제는 예를 들어 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 수산화칼슘, 활석, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 탄화수소 예컨대 미네랄 오일 또는 수소화 식물성 오일 예컨대 수소화 대두 오일 (스테로텍스®), 고급 지방산 및 그들의 알칼리-금속 및 알칼리 토금속 염, 예컨대 알루미늄, 칼슘, 마그네슘, 아연, 스테아르산, 스테아르산나트륨, 글리세롤, 활석, 왁스, 스테아로웨트®, 붕산, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 류신, 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들면, PEG-4000) 또는 메톡시폴리에틸렌 글리콜 예컨대 카르보왁스™, 올레산나트륨, 벤조산나트륨, 글리세릴 베헤네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 마그네슘 또는 소듐 라우릴 술페이트, 콜로이드성 실리카 예컨대 실로이드™, Cab-O-Sil®, 전분 예컨대 옥수수 전분, 실리콘 오일, 계면활성제 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 활택제는 이산화규소이다. 일부 실시양태에서, 활택제는 중간 메소-다공성 실리카 부형제이다.
- [0191] 본원에서 상호교환가능하게 사용되는 용어 "환자" 또는 "대상체"는 본원에 기재된 제공된 화합물 또는 화합물들이 예를 들어 실험적, 진단적, 예방적 및/또는 치료적 목적을 위해 본 발명에 따라 투여되는 임의의 유기체를 지칭한다. 전형적인 대상체에는 동물이 포함된다. 용어 "동물"은 동물계의 임의의 구성원을 지칭한다. 일부 실시양태에서, "동물"은 임의의 발생 단계의 인간을 지칭한다. 일부 실시양태에서, "동물"은 임의의 발달 단계에 있는 비-인간 동물을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 비-인간 동물은 포유동물 (예를 들어, 설치류, 마우스, 래트, 토끼, 원숭이, 개, 고양이, 양, 소, 영장류 및/또는 돼지)이다. 일부 실시양태에서, 동물은 포유동물, 조류, 파충류, 양서류, 어류, 곤충류 및/또는 충류를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 동물은 트랜스제닉 동물, 유전자 조작된 동물 및/또는 클론일 수 있다. 실시양태에서, 동물은 포유동물, 예컨대 마우스, 래트, 토끼, 비-인간 영장류, 및 인간; 곤충; 벌레 등이다. 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 질환, 장애 및/또는 상태 (예를 들어, 암)로 고통받고 있고/거나 그에 걸리기 쉬울 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, "환자 집단" 또는 "대상체의 집단"은 여러 명의 환자 또는 대상체를 지칭한다.
- [0192] "약역학"은 약물의 농도에 비례하여 관찰되는 생물학적 반응을 결정하는 인자를 지칭한다.
- [0193] "약동학"은 약물의 적절한 농도의 달성 및 유지를 결정하는 인자를 지칭한다.
- [0194] "수분 활성화 건식 과립화" (MADG) 또는 "습식 과립화"는 결합제를 활성화하고 응집을 개시하기 위해 액체, 예컨대 물을 사용하는 과립화를 위한 공정을 지칭한다. 이 공정은 분말 입자의 습윤 응집을 포함하고, 이는 소정량의 액체, 예컨대 물의 첨가, 및 수분 흡착 또는 분배에 의해 용이해진다. 수분 흡착 또는 분배는 과량의 수분의 흡수를 용이하게 하기 위해 응집 후 수분-흡수 물질 또는 흡착제 또는 흡수제의 첨가를 포함한다. 적합한

수분-흡수 물질 또는 흡착제 또는 흡수제의 예는 미세결정질 셀룰로스 또는 이산화규소를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 흡착제 또는 흡수제는 큰 메소-다공성 실리카 부형제, 벤토나이트, 활석, 미세결정질 셀룰로스, 목탄, 흡드 실리카, 탄산마그네슘 또는 유사한 부형제이다.

[0195] "즉시 사용가능한"은 예를 들어 회석, 재구성, 멸균 등을 통해 투여 전에 조성물 또는 제품을 추가로 변화, 변형 또는 최적화할 필요 없이 사용될 수 있는 제약 조성물 또는 의료 제품을 지칭한다.

[0196] "리본" 및 "리본 두께"는 롤 또는 롤러 압착을 이용하는 일종의 건식 과립화와 관련하여 언급된다. 롤 또는 롤러 압착의 일부 실시양태에서, 분말은 중력에 의해 또는 2개의 반대로 회전하는 롤러를 통해 스크류에 의해 공급되고, 롤러에 의해 적용된 압착 압력에 의해 입자를 재배열하여 따라서 생성된 물질의 조밀화를 유도한다. 롤 또는 롤러 압착의 생성 물질은 "리본"으로 공지되어 있고, 물질의 균일하고 연속적인 흐름이 공급 시스템에 의해 제공되어 목적하는 "리본 두께"의 "리본"을 형성한다. 리본 두께는 관련 기술분야에서 이용되는 임의의 전형적인 방법에 의해 측정될 수 있다.

[0197] 입자 크기 분포에 대한 "안정한" 또는 "안정성"은 입자 크기 분포를 의미하고, 예를 들어 D_{50} 또는 D_{90} 은 초기 시간이 정의된 후 (예를 들면, 밀링 또는 경화 기간 (1 내지 3주) 후) 실질적으로 변하지 않는다 (50% 초과). 예를 들면, 고체 경구 투여 형태에서 본원에 기재된 안정한 니라파립 입자는 실온 (15°C 내지 25°C)에서 최대 3, 6, 9, 12, 24 또는 36개월 저장에서 50% 초과와 유효 입자 크기에서 증가를 나타내지 않을 것이다. 니라파립의 분해에 대한 "안정한" 또는 "안정성"은 불순물 또는 분해 산물의 수가 초기 시간이 정의된 후 실질적으로 변하지 않는 것 (50% 초과)을 의미한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 실온 (15°C 내지 25°C)에서 최대 3, 6, 9, 12, 24 또는 36개월 저장에서 초기 시간 지정에서의 불순물 수준과 비교하여 0.1 중량%를 초과하는 개별 수준에서 니라파립 분해 불순물을 생성하지 않을 것이다.

[0198] 고체 투여 형태를 비롯한 조성물과 관련하여 "저장"은, 약물을 유지하거나 포함하도록 의도되고 약물과 직접 접촉하거나 또는 접촉할 수 있는 물품이며 제약 용도를 위한 것인 임의의 용기 시스템 또는 유형에서의 저장을 의미한다. 특정한 저장 조건에서, 용기는 투여 형태의 보관 수명에 걸쳐 투여 형태의 품질의 저하를 야기할 수 있는 인자 (예를 들면, 온도, 광)으로부터 적절한 보호를 제공하여야 한다. 저장은 블리스터 (예를 들어 2개의 층으로 이루어진 다중-용량 용기, 그 중 하나는 개별 용량을 포함하도록 형성됨), 병 (예를 들어 더 돌출된 또는 덜 돌출된 목 및 통상적으로 편평 바닥을 갖는 용기), 단일-용량 용기 (예를 들어 고체, 반고체 또는 액체 제제의 단일 용량을 위한 용기), 스트립 (예를 들어 2개의 층으로 이루어진 다중-용량 용기, 통상적으로 천공을 갖는 것으로 제공됨, 고체 또는 반고체 제제의 단일 용량을 포함하는데 적합함), 백 (예를 들어 편평 바닥을 갖거나 갖지 않고 가요성 물질로 제조된 표면으로 이루어지고 하단 및 측면이 밀봉에 의해 닫힌 용기; 의도된 용도에 따라 상부는 물질의 융합에 의해 밀폐됨) 또는 개방 접시에서 이루어질 수 있다.

[0199] 용어 "대상체"는 동물, 바람직하게는 인간 또는 비-인간을 포함하는 포유동물을 의미하는데 사용된다. 용어 환자 및 대상체는 교환하여 사용될 수 있다.

[0200] 본원에 사용된 "정제"는 약물 물질 또는 제약 작용제 예컨대 니라파립의 입자, 및 특정한 부형제 예컨대 본원에 기재된 부형제 중 어느 하나가 함께 압축되거나, 압착되거나 또는 압출된 투여 형태를 지칭한다. 정제는 원형 또는 긴 형태 예컨대 편평한 난형 또는 원통 형태를 비롯한 다양한 형태로 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 정제는 적합한 펀치 또는 다이틀 사용하여 직접 압축으로부터 제조된다. 일부 실시양태에서, 정제는 압축 유닛에 맞는 적합한 몰드를 사용하여 사출 또는 압축 성형으로부터 제조된다. 일부 실시양태에서, 정제는 과립화 예컨대 그러나 이에 제한되지는 않는 유동층 또는 고전단 과립화 또는 롤러 압착에 이어서 압축으로부터 제조된다. 일부 실시양태에서, 정제는 페이스트를 몰드로 압출하거나 또는 압출물로 압출하여 길이로 절단함으로써 제조된다. 일부 실시양태에서, 정제는 고체 정제이다.

[0201] "치료 유효량" 또는 "유효량"은 약리학적 효과를 달성하기 위한 제약 작용제의 양이다. 용어 "치료 유효량"은 예를 들어 예방 유효량을 포함한다. 니라파립의 "유효량"은 과도한 유해 부작용 없이 원하는 약리학적 효과 또는 치료적 개선을 달성하는데 필요한 양이다. 니라파립의 유효량은 특정한 환자 및 질환에 따라 통상의 기술자에 의해 선택될 것이다. "유효량" 또는 "치료 유효량"은, 니라파립의 대사, 대상체의 연령, 체중, 일반적 상태, 치료되는 상태, 치료되는 상태의 중증도, 및 처방 의사의 판단의 차이로 인해 대상체마다 달라질 수 있는 것으로 이해된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 특정한 화합물 또는 제약 조성물의 투여에 의한 특정한 질환, 장애 또는 상태의 증상의 호전 또는 완화는 영구적이든 일시적이든 지속되거나 일시적인지에 상관없이, 화합물 또는 조성물의 투여에 기인하거나 이와 관련된 중증도의 임의의 감소, 발병 지연, 진행의 지연, 또는 기간의 단

축을 지칭한다.

[0202] 용어 " $t_{\max}$ "는 제약 조성물의 투여 후 $C_{\max}$ 가 달성되는 시간 (시간)을 지칭한다

[0203] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 상태, 예컨대 암 증상을 완화, 경감 또는 호전시키거나, 추가의 증상을 예방하거나, 증상의 기저 대사 원인을 호전 또는 예방하거나, 질환 또는 상태를 억제하거나, 예컨대 질환 또는 상태의 발달을 정지시키거나, 질환 또는 상태를 완화시키거나, 질환 또는 상태의 퇴행을 유발하거나, 질환 또는 상태에 의해 유발된 상태를 완화시키거나, 또는 질환 또는 상태의 증상을 예방적으로 및/또는 치료적으로 중지시키는 방법을 지칭한다.

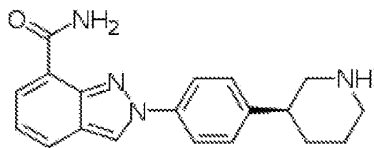
[0204] 본원에 기재된 방법 및 조성물의 다른 목적, 특징 및 이점은 하기 상세한 설명으로부터 분명해질 것이다. 그러나, 본 상세한 설명 및 구체적 실시예가 구체적 실시양태를 나타내지만 이는 단지 예시로서 제공되는 것임을 이해해야 한다.

[0205] 니라파립 제제

[0206] 본 발명은 바람직한 봉해 프로파일, 약동학 특성, 유동 특성 및/또는 우수한 저장 안정성을 갖는 개선된 투여 형태의 니라파립을 제공할 필요성을 인식한다. 추가적으로, 개선된 투여 형태가 치료 방법 (예를 들면, 암을 치료하는 방법)에서 유용할 수 있다.

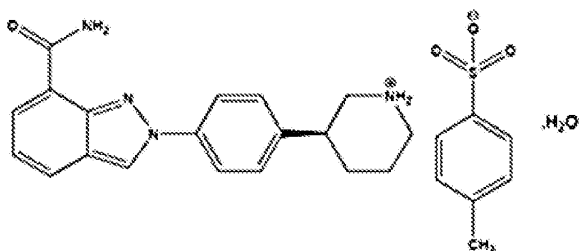
[0207] 본 발명은 폴리 (아데노신 디포스페이트 [ADP]-리보스) 폴리머라제 (PARP)-1 및 -2 억제제를 포함하는 고체 경구 투여가능한 제약 조성물의 제조 방법, 및 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 그의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 바람직한 저장 안정성 및 봉해 특성을 나타내는 바람직한 약동학 특성을 갖는, 니라파립 및 그의 제약상 허용되는 염의 고체 투여 형태 (예를 들어, 니라파립 토실레이트 1수화물)에 관한 것이다.

[0208] 니라파립은 하기 구조를 갖는다:



[0209]

[0210] 니라파립은 경구로 입수가가능한 선택적 폴리 (ADP-리보스) 폴리머라제 (PARP) 1 및 2 억제제이다. 니라파립 토실레이트 1수화물의 화학 명칭은 2-{4-[(3S)-피페리딘-3-일]페닐}-2H-인다졸 7-카복사미드 4-메틸벤젠설포네이트 수화물 (1:1:1)이고, 하기 화학 구조를 갖는다:



[0211]

[0212] 니라파립에 대한 실험 분자식은 $C_{26}H_{30}N_4O_5S$ 이고, 그의 분자량은 510.61이다. 니라파립 토실레이트 1수화물 약물 물질은 백색 내지 회백색, 비-흡습성 결정질 고체이다. 니라파립 용해도는 9.95 미만의 pK_a 로 pH 비의존성이고, 생리학적 pH 범위에 걸쳐 수성 유리 염기 용해도는 0.7 mg/mL 내지 1.1 mg/mL이다.

[0213] 니라파립은 시험관내 및 마우스 이중이식편 모델에서 종양 세포를 선택적으로 사멸시키는 선택적 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제 (PARP) 1 및 2 억제제이다. PARP 억제는 복구불가능한 이중 가닥 파괴 (DSB), 오류 유발 DNA 복구 경로의 사용, 생성된 게놈 불안정성, 및 궁극적으로는 세포 사멸로 이어진다. 추가로, 오토파틸레이션 (autopharylation)의 억제의 결과로서 유전적 병변에서 포획된 PARP는 세포독성에 기여할 수 있다.

[0214] 니라파립, 상표명 제줄라(ZEJULA)®는 백금-기반 화학요법에 대한 완전 반응 또는 부분 반응 후에 재발성 상피 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암을 갖는 성인 환자의 유지 또는 치료를 위해 지시된다. 각각의 제줄라 캡슐은 100 mg의 니라파립 (토실레이트 1수화물로서)을 함유한다. 경질 캡슐은 흑색 잉크로 인쇄된 "100 mg"을 갖

는 백색 본체, 및 백색 잉크로 인쇄된 "니라파립"을 갖는 자주색 캡을 가질 수 있다. 단독요법으로서 제출라의 현행 권장 용량은 300 mg의 총 1일 용량에 동등한 1일 1회 경구로 복용된 3회 100 mg 캡슐이다.

[0215] 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 경구 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 경구 조성물은 장애 또는 상태 예컨대 암의 치료를 위해 약 20 wt% 내지 약 80 wt%의 니라파립; 및 제약상 허용되는 담체를 포함하고, 니라파립은 제약상 허용되는 담체 전체에 걸쳐 분포된다. 일부 실시양태에서, 경구 조성물은 장애 또는 상태 예컨대 암의 치료를 위해 약 20 wt% 내지 약 60 wt%의 니라파립; 및 제약상 허용되는 담체를 포함하고, 니라파립은 제약상 허용되는 담체 전체에 걸쳐 실질적 균일성으로 분포된다. 일부 실시양태에서, 경구 조성물은 장애 또는 상태 예컨대 암의 치료를 위해 약 35 wt% 내지 약 55 wt%의 니라파립; 및 제약상 허용되는 담체를 포함하고, 니라파립은 제약상 허용되는 담체 전체에 걸쳐 실질적 균일성으로 분포된다.

[0216] 실시양태에서, 경구 조성물은 정제이다.

[0217] 일부 실시양태에서, 장애 또는 상태는 암, 예를 들어, 난소암이다.

[0218] 일부 실시양태에서, 니라파립은 그의 제약상 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 염은 니라파립 토실레이트 1수화물이다.

[0219] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 니라파립 토실레이트 1수화물 약 10 mg 내지 약 2000 mg을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 니라파립 토실레이트 1수화물 약 10 mg 내지 약 1000 mg을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 니라파립 토실레이트 1수화물 약 10 mg 내지 약 525 mg을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 니라파립 토실레이트 1수화물 약 425 mg 내지 약 525 mg을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 니라파립 토실레이트 1수화물 약 50 mg 내지 약 300 mg을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 니라파립 토실레이트 1수화물 약 50 mg 내지 약 525 mg을 포함한다. 예를 들면, 제약 조성물은 니라파립 토실레이트 1수화물 약 100 mg 내지 약 200 mg을 포함할 수 있다. 예를 들면, 제약 조성물은 니라파립 토실레이트 1수화물 약 125 mg 내지 약 175 mg을 포함할 수 있다.

[0220] 제제는 니라파립을 포함하여 1종 이상의 성분을 포함할 수 있다. 성분을 조합하여 과립을 생성한 후, 압축시켜 정제를 형성할 수 있다.

[0221] 니라파립은 제약상 허용되는 염으로서 제제 내에 존재할 수 있다. 예를 들어, 니라파립은 니라파립 토실레이트 1수화물일 수 있다.

[0222] 예시적인 제제는 본원에 기재된 것들을 포함한다.

[0223] 한 실시양태에서, 예시적인 니라파립 제제는 과립내 상에 대해 니라파립 토실레이트 1수화물 478.0 mg, 락토스 1수화물 203.5 mg, 미세결정질 셀룰로스 203.5 mg, 크로스포비돈 40.0 mg 및 포비돈 20.0 mg을 포함하고; 과립 외 상에 대해 크로스포비돈 40.0 mg, 이산화규소 5.0 mg 스테아르산마그네슘 10.0 mg을 포함한다. 한 실시양태에서, 예시적인 니라파립 제제는 과립내 상에 대해 니라파립 토실레이트 1수화물 47.8 중량%, 락토스 1수화물 20.4 중량%, 미세결정질 셀룰로스 20.4 중량%, 크로스포비돈 4.0 중량% 및 포비돈 2.0 중량%를 포함하고; 과립 외 상에 대해 4.0 중량%의 크로스포비돈, 0.5 중량%의 이산화규소 및 1.0 중량%의 스테아르산마그네슘을 포함한다.

[0224] 한 실시양태에서, 예시적인 니라파립 제제는 과립내 상에 대해 니라파립 토실레이트 1수화물 478.0 mg, 락토스 1수화물 193.5 mg, 미세결정질 셀룰로스 193.5 mg, 크로스카르멜로스 40.0 mg 및 히드록시프로필 셀룰로스 40.0 mg을 포함하고; 과립외 상에 대해 크로스카르멜로스 소듐 40.0 mg, 이산화규소 5.0 mg 및 스테아르산마그네슘 10.0 mg을 포함한다. 한 실시양태에서, 예시적인 니라파립 제제는 과립내 상에 대해 니라파립 토실레이트 1수화물 47.8 중량%, 락토스 1수화물 19.4 중량%, 미세결정질 셀룰로스 19.4 중량%, 크로스카르멜로스 4.0 중량% 및 히드록시프로필 셀룰로스 4.0 중량%를 포함하고; 과립외 상에 대해 4.0 중량%의 크로스카르멜로스 소듐, 0.5 중량%의 이산화규소 및 1.0 중량%의 스테아르산마그네슘을 포함한다.

[0225] 한 실시양태에서, 예시적인 니라파립 제제는 과립내 상에 대해 니라파립 토실레이트 1수화물 478.0 mg, 락토스 1수화물 178.5 mg, 미세결정질 셀룰로스 178.5 mg, 크로스포비돈 40.0 mg, 포비돈 40.0 mg 및 이산화규소 25.0 mg을 포함하고; 과립외 상에 대해 크로스포비돈 40.0 mg, 이산화규소 10.0 mg 및 스테아르산마그네슘 10.0 mg을 포함한다. 한 실시양태에서, 예시적인 니라파립 제제는 과립내 상에 대해 47.8 중량%의 니라파립 토실레이트 1수화물, 17.9 중량%의 락토스 1수화물, 17.9 중량%의 미세결정질 셀룰로스, 4.0 중량%의 크로스포비돈, 4.0 중량%의 포비돈 및 2.5 중량%의 이산화규소를 포함하고; 과립외 상에 대해 4.0 중량%의 크로스포비돈, 1.0 중량%

의 이산화규소 및 1.0 중량%의 스테아르산마그네슘을 포함한다.

[0226] 한 실시양태에서, 예시적인 니라파립 제제는 과립내 상에 대해 니라파립 토실레이트 1수화물 478.0 mg, 미세결정질 셀룰로스 201.0 mg, 이염기성 인산칼슘 201.0 mg, 크로스포비돈 40.0 mg, 포비돈 20.0 mg, 및 스테아르산마그네슘 5.0 mg을 포함하고; 과립외 상에 대해 크로스포비돈 40.0 mg, 이산화규소 5.0 mg 및 스테아르산마그네슘 10.0 mg을 포함한다. 한 실시양태에서, 예시적인 니라파립 제제는 과립내 상에 대해 47.8 중량%의 니라파립 토실레이트 1수화물, 20.1 중량%의 미세결정질 셀룰로스, 20.1 중량%의 이염기성 인산칼슘, 4.0 중량%의 크로스포비돈, 2.0 중량%의 포비돈 및 0.5 중량%의 스테아르산마그네슘을 포함하고; 과립외 상에 대해 4.0 중량%의 크로스포비돈, 0.5 중량%의 이산화규소 및 1.0 중량%의 스테아르산마그네슘을 포함한다.

[0227] 한 실시양태에서, 예시적인 니라파립 제제는 과립내 상에 대해 니라파립 토실레이트 1수화물 478.0 mg, 미세결정질 셀룰로스 201.0 mg, 만니톨 201.0 mg, 크로스카르멜로스 소듐 40.0 mg, 히드록실프로필 셀룰로스 20.0 mg, 및 스테아르산마그네슘 5.0 mg을 포함하고; 과립외 상에 대해 크로스카르멜로스 소듐 40.0 mg, 이산화규소 5.0 mg 및 스테아르산마그네슘 10.0 mg을 포함한다. 한 실시양태에서, 예시적인 니라파립 제제는 과립내 상에 대해 47.8 중량%의 니라파립 토실레이트 1수화물, 20.1 중량%의 미세결정질 셀룰로스, 20.1 중량%의 만니톨, 4.0 중량%의 크로스카르멜로스 소듐, 2.0 중량%의 히드록실프로필 셀룰로스 및 0.5 중량%의 스테아르산마그네슘을 포함하고; 과립외 상에 대해 4.0 중량%의 크로스카르멜로스 소듐, 0.5 중량%의 이산화규소 및 1.0 중량%의 스테아르산마그네슘을 포함한다.

[0228] 한 실시양태에서, 예시적인 니라파립 제제는 과립내 상에 대해 니라파립 토실레이트 1수화물 478.0 mg, 미세결정질 셀룰로스 201.0 mg, 만니톨 201.0 mg, 크로스포비돈 40.0 mg, 포비돈 20.0 mg, 및 스테아르산마그네슘 5.0 mg을 포함하고; 과립외 상에 대해 크로스포비돈 40.0 mg, 이산화규소 5.0 mg 및 스테아르산마그네슘 10.0 mg을 포함한다. 한 실시양태에서, 예시적인 니라파립 제제는 과립내 상에 대해 47.8 중량%의 니라파립 토실레이트 1수화물, 20.1 중량%의 미세결정질 셀룰로스, 20.1 중량%의 만니톨, 4.0 중량%의 크로스포비돈, 2.0 중량%의 포비돈 및 0.5 중량%의 스테아르산마그네슘을 포함하고; 과립외 상에 대해 4.0 중량%의 크로스포비돈, 0.5 중량%의 이산화규소 및 1.0 중량%의 스테아르산마그네슘을 포함한다.

[0229] 니라파립 정제 조성물

[0230] 예시적인 부형제를 포함하는 예시적인 정제 조성물이 본원에 기재된다.

[0231] 실시양태에서, 본 발명은 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)의 억제제를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 경우 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)를 억제하는 유효량의 니라파립을 포함하는 정제 조성물을 특색으로 하며, 여기서 정제는 과립내 상 및 과립외 상을 포함하고, (a) 과립내 상 중 적어도 하나의 성분은 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제 또는 윤활제이고/거나 (b) 과립외 상 중 적어도 하나의 성분은 붕해제, 활택제 또는 윤활제이다.

[0232] 또 다른 측면에서 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)의 억제제를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 경우 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)를 억제하는 유효량의 니라파립을 포함하는 정제 조성물이 제공되며, 여기서 정제는 과립내 상 및 과립외 상을 포함한다.

[0233] 실시양태에서, 정제 조성물은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 50 mg 내지 약 350 mg의 양으로 니라파립을 포함한다. 실시양태에서, 정제 조성물은 약 100 mg 내지 약 550 mg의 양으로 니라파립 토실레이트 1수화물을 포함한다. 실시양태에서, 정제 조성물은 정제 조성물의 약 40-50 중량%의 양으로 니라파립 토실레이트 1수화물을 포함한다.

[0234] 실시양태에서, 과립내 상은 정제 조성물의 약 7.5-15 중량%, 약 8-14 중량% 또는 약 9-11 중량%의 양으로 희석제 (예를 들면, 제1 희석제)를 포함한다. 실시양태에서, 과립내 상은 정제 조성물의 약 25-40 중량%, 약 30-40 중량%, 또는 약 30-35 중량%의 양으로 제2 희석제를 포함한다. 실시양태에서, 과립내 상은 정제 조성물의 약 1-3 중량%의 양으로 결합제를 포함한다. 실시양태에서, 과립내 상은 정제 조성물의 약 0.1-2 중량% 또는 약 0.5 중량%-1.5 중량%의 양으로 붕해제를 포함한다. 정제 조성물의 실시양태에서, 과립내 상은 정제 조성물의 약 1-5 중량% 또는 약 2-4 중량%의 양으로 활택제, 흡착제 또는 흡수제를 포함한다. 실시양태에서, 과립내 상은 정제 조성물의 약 0.1-2 중량%의 양으로 윤활제를 포함한다. 실시양태에서, 과립외 상은 정제 조성물의 약 0.1-2 중량%의 양으로 희석제 또는 흡착제 또는 흡수제를 포함한다. 실시양태에서, 과립외 상은 정제 조성물의 약 0.1-2 중량%의 양으로 윤활제를 포함한다.

- [0235] 한 측면에서 하기를 포함하는 정제 조성물이 본원에 개시된다: a) 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)의 억제를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 경우 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)를 억제하는 유효량의 니라파립; b) 락토스 1수화물, 무수 락토스, 만니톨 및 이염기성 인산칼슘으로부터 선택되는 제1 희석제; c) 스테아르산마그네슘; d) 미세결정질 셀룰로스, 전분, 폴리에틸렌 옥사이드 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)로부터 선택되는 제2 희석제; e) 포비돈 (PVP), 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC) 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)로부터 선택되는 결합제.
- [0236] 중량 백분율 기준으로 하기 성분을 포함하는 정제 조성물이 또 다른 측면에서 본원에 개시된다:
- [0237] (a) 과립내 부분에서:
- [0238] (i) 약 40-50%의 니라파립 토실레이트 1수화물;
- [0239] (ii) 약 8-14%의 제1 희석제;
- [0240] (iii) 약 30-40%의 제2 희석제;
- [0241] (iv) 약 1-3%의 결합제;
- [0242] (v) 약 0.1-2%의 붕해제;
- [0243] (vi) 약 2-4%의 활택제 또는 흡착제 또는 흡수제; 및
- [0244] (vii) 약 0.1-2%의 윤활제;
- [0245] (b) 과립외 부분에서:
- [0246] (i) 약 0.1-2%의 붕해제;
- [0247] (ii) 약 0.1-2%의 활택제 또는 흡착제 또는 흡수제; 및
- [0248] (iii) 약 0.1-2%의 윤활제.
- [0249] 중량 백분율 기준으로 하기 성분을 포함하는 정제 조성물이 또 다른 측면에서 본원에 개시된다:
- [0250] (a) 과립내 부분에서:
- [0251] (i) 약 40-50%의 니라파립 토실레이트 1수화물;
- [0252] (ii) 약 9-11%의 제1 희석제;
- [0253] (iii) 약 30-40%의 제2 희석제;
- [0254] (iv) 약 1-3%의 결합제;
- [0255] (v) 약 0.1-2%의 붕해제;
- [0256] (vi) 약 2-4%의 활택제 또는 흡착제 또는 흡수제; 및
- [0257] (vii) 약 0.1-2%의 윤활제;
- [0258] (b) 과립외 부분에서:
- [0259] (i) 약 0.1-2%의 붕해제;
- [0260] (ii) 약 0.1-2%의 활택제 또는 흡착제 또는 흡수제; 및
- [0261] (iii) 약 0.1-2%의 윤활제.
- [0262] 중량 백분율 기준으로 하기 성분을 포함하는 정제를 포함하는 조성물이 또 다른 측면에서 본원에 제공된다:
- [0263] (a) 과립내 부분에서:
- [0264] (i) 약 40-50%의 니라파립 토실레이트 1수화물;
- [0265] (ii) 약 9-40%의 희석제;
- [0266] (iii) 약 1-3%의 결합제;

- [0267] (iv) 약 0.1-2%의 봉해제;
- [0268] (v) 약 2-4%의 활택제 또는 흡착제 또는 흡수제; 및
- [0269] (vi) 약 0.1-2%의 윤활제;
- [0270] (b) 과립의 부분에서:
- [0271] (i) 약 0.1-2%의 봉해제;
- [0272] (ii) 약 0.1-2%의 활택제 또는 흡착제 또는 흡수제; 및
- [0273] (iii) 약 0.1-2%의 윤활제.
- [0274] 일부 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘이다.
- [0275] 일부 실시양태에서, 회석제는 락토스, 만니톨, 이염기성 인산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 전분, 폴리에틸렌 옥사이드 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)이다. 일부 실시양태에서, 락토스는 무수, 1수화물, 결정질이거나 또는 분무 건조된다. 일부 실시양태에서, 만니톨은 분무 건조되거나 또는 결정질이다.
- [0276] 일부 실시양태에서, 제1 회석제는 락토스 1수화물이다. 일부 실시양태에서, 락토스 1수화물은 가공된다 (예를 들면, 분무 건조된 락토스 1수화물). 일부 실시양태에서, 락토스 1수화물은 비가공된다 (예를 들면, 분말 락토스 1수화물). 일부 실시양태에서, 락토스 1수화물은 결정질이다. 일부 실시양태에서, 제1 회석제는 만니톨이다. 일부 실시양태에서, 만니톨은 분무 건조되거나 또는 결정질이다. 일부 실시양태에서, 제1 회석제는 이염기성 인산칼슘이다.
- [0277] 일부 실시양태에서, 제2 회석제는 미세결정질 셀룰로스이다. 일부 실시양태에서, 제2 회석제는 전분, 폴리에틸렌 옥사이드 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)이다.
- [0278] 실시양태에서, 제1 회석제는 락토스이고 제2 회석제는 미세결정질 셀룰로스이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 락토스이고 제2 회석제는 전분이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 락토스이고 제2 회석제는 폴리에틸렌 옥사이드이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 락토스이고 제2 회석제는 HPMC이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 락토스이고 제2 회석제는 만니톨이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 락토스이고 제2 회석제는 이염기성 인산칼슘이다.
- [0279] 실시양태에서, 제1 회석제는 락토스 1수화물이고 제2 회석제는 미세결정질 셀룰로스이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 락토스 1수화물이고 제2 회석제는 전분이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 락토스 1수화물이고 제2 회석제는 폴리에틸렌 옥사이드이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 락토스 1수화물이고 제2 회석제는 HPMC이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 락토스 1수화물이고 제2 회석제는 만니톨이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 락토스 1수화물이고 제2 회석제는 이염기성 인산칼슘이다.
- [0280] 실시양태에서, 제1 회석제는 만니톨이고 제2 회석제는 락토스 (예를 들면, 락토스 1수화물)이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 만니톨이고 제2 회석제는 미세결정질 셀룰로스이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 만니톨이고 제2 회석제는 전분이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 만니톨이고 제2 회석제는 폴리에틸렌 옥사이드이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 만니톨이고 제2 회석제는 HPMC이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 만니톨이고 제2 회석제는 이염기성 인산칼슘이다.
- [0281] 실시양태에서, 제1 회석제는 이염기성 인산칼슘이고, 제2 회석제는 만니톨이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 이염기성 인산칼슘이고, 제2 회석제는 락토스 (예를 들면, 락토스 1수화물)이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 이염기성 인산칼슘이고, 제2 회석제는 미세결정질 셀룰로스이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 이염기성 인산칼슘이고, 제2 회석제는 전분이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 이염기성 인산칼슘이고, 제2 회석제는 폴리에틸렌 옥사이드이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 이염기성 인산칼슘이고, 제2 회석제는 HPMC이다.
- [0282] 실시양태에서, 제1 회석제는 미세결정질 셀룰로스이고 제2 회석제는 락토스 (예를 들면, 락토스 1수화물)이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 미세결정질 셀룰로스이고 제2 회석제는 만니톨이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 미세결정질 셀룰로스이고 제2 회석제는 전분이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 미세결정질 셀룰로스이고 제2 회석제는 폴리에틸렌 옥사이드이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 미세결정질 셀룰로스이고 제2 회석제는 HPMC이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 미세결정질 셀룰로스이고 제2 회석제는 이염기성 인산칼슘이다.
- [0283] 실시양태에서, 제1 회석제는 전분이고 제2 회석제는 만니톨이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 전분이고 제2 회석제는 락토스 (예를 들면, 락토스 1수화물)이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 전분이고 제2 회석제는 미세결

정질 셀룰로스이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 전분이고 제2 회석제는 폴리에틸렌 옥시드이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 전분이고 제2 회석제는 HPMC이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 전분이고 제2 회석제는 이염기성 인산칼슘이다.

- [0284] 실시양태에서, 제1 회석제는 폴리에틸렌 옥시드이고 제2 회석제는 만니톨이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 폴리에틸렌 옥시드이고 제2 회석제는 락토스 (예를 들면, 락토스 1수화물)이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 폴리에틸렌 옥시드이고 제2 회석제는 미세결정질 셀룰로스이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 폴리에틸렌 옥시드이고 제2 회석제는 전분이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 폴리에틸렌 옥시드이고 제2 회석제는 HPMC이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 폴리에틸렌 옥시드이고 제2 회석제는 이염기성 인산칼슘이다.
- [0285] 실시양태에서, 제1 회석제는 HPMC이고 제2 회석제는 만니톨이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 HPMC이고 제2 회석제는 락토스 (예를 들면, 락토스 1수화물)이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 HPMC이고 제2 회석제는 미세결정질 셀룰로스이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 HPMC이고 제2 회석제는 폴리에틸렌 옥시드이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 전분이고 제2 회석제는 전분이다. 실시양태에서, 제1 회석제는 HPMC이고 제2 회석제는 이염기성 인산칼슘이다.
- [0286] 일부 실시양태에서, 결합제는 포비돈 (PVP)이다. 일부 실시양태에서, 결합제는 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC)이다. 일부 실시양태에서, 결합제는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)이다.
- [0287] 일부 실시양태에서, 봉해제는 크로스포비돈 또는 크로스카르멜로스이다. 일부 실시양태에서, 봉해제는 크로스포비돈이다. 일부 실시양태에서, 활택제는 이산화규소이다. 일부 실시양태에서, 활택제는 중간 메소-다공성 실리카이다. 일부 실시양태에서, 중간 메소-다공성 실리카는 실로이드 FP-244를 포함한다.
- [0288] 일부 실시양태에서, 조성물은 추가로 봉해제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 봉해제는 크로스포비돈 또는 크로스카르멜로스이다. 일부 실시양태에서, 크로스카르멜로스는 크로스카르멜로스 소듐이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 추가로 흡착제로서 큰 메소-다공성 실리카 부형제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 큰 메소-다공성 실리카 부형제는 물을 흡수한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 추가로 활택제로서 중간 메소-다공성 실리카 부형제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 중간 메소-다공성 실리카는 실로이드 FP-244를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 추가로 흡착제 예컨대 벤토나이트, 활석, 미세결정질 셀룰로스, 목탄, 흙드 실리카, 탄산마그네슘 또는 비슷한 부형제로서 추가의 부형제를 포함한다.
- [0289] 일부 실시양태에서, 조성물은 추가로 이산화규소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이산화규소는 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 이산화규소는 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 이산화규소는 약 0.1 중량%, 약 0.2 중량%, 약 0.3 중량%, 약 0.4 중량%, 약 0.5 중량%, 약 0.6, 약 0.7 중량%, 약 0.8 중량%, 약 0.9 중량%, 약 1 중량%, 약 1.5 중량%, 약 2 중량%, 약 2.5 중량%, 약 3 중량%, 약 3.5 중량%, 약 4 중량%, 약 4.5 중량% 또는 약 5 중량%의 양으로 존재한다.
- [0290] 실시양태에서, 조성물은 포비돈 (PVP)인 결합제를 포함한다. 실시양태에서, 조성물은 봉해제를 추가로 포함한다. 실시양태에서, 봉해제는 크로스포비돈이다. 실시양태에서, 봉해제는 크로스카르멜로스 (예를 들면, 크로스카르멜로스 소듐)이다. 실시양태에서, 조성물은 추가로 이산화규소를 포함한다. 실시양태에서, 조성물은 스테아르산마그네슘을 포함하지 않는다. 실시양태에서, 조성물은 추가로 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0291] 실시양태에서, 조성물은 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC)인 결합제를 포함한다. 실시양태에서, 조성물은 봉해제를 추가로 포함한다. 실시양태에서, 봉해제는 크로스포비돈이다. 실시양태에서, 봉해제는 크로스카르멜로스 (예를 들면, 크로스카르멜로스 소듐)이다. 실시양태에서, 조성물은 추가로 이산화규소를 포함한다. 실시양태에서, 조성물은 스테아르산마그네슘을 포함하지 않는다. 실시양태에서, 조성물은 추가로 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0292] 실시양태에서, 조성물은 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)인 결합제를 포함한다. 실시양태에서, 조성물은 봉해제를 추가로 포함한다. 실시양태에서, 봉해제는 크로스포비돈이다. 실시양태에서, 봉해제는 크로스카르멜로스 (예를 들면, 크로스카르멜로스 소듐)이다. 실시양태에서, 조성물은 추가로 이산화규소를 포함한다. 실시양태에서, 조성물은 스테아르산마그네슘을 포함하지 않는다. 실시양태에서, 조성물은 추가로 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0293] 일부 실시양태에서, 조성물은 추가로 과립내 상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상은 이산화규소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상의 이산화규소는 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상의 이산화규소는 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양

태에서, 과립내 상의 이산화규소는 약 0.1 중량%, 약 0.2 중량%, 약 0.3 중량%, 약 0.4 중량%, 약 0.5 중량%, 약 0.6, 약 0.7 중량%, 약 0.8 중량%, 약 0.9 중량%, 약 1 중량%, 약 1.5 중량%, 약 2 중량%, 약 2.5 중량%, 약 3 중량%, 약 3.5 중량%, 약 4 중량%, 약 4.5 중량% 또는 약 5 중량%의 양으로 존재한다.

[0294]

일부 실시양태에서, 과립내 상은 스테아르산마그네슘을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 과립내 상은 니라과립, 락토스 1수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스포비돈 및 포비돈을 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상은 니라과립, 락토스 1수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 및 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상은 니라과립, 락토스 1수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상은 니라과립, 락토스 1수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스포비돈, 포비돈, 및 흡착제 또는 흡수제로서 큰 메소-다공성 실리카 부형제, 또는 활택제로서 중간 메소-다공성 실리카 부형제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상은 니라과립, 락토스 1수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스포비돈, 포비돈, 및 흡착제 또는 흡수제로서 큰 메소-다공성 실리카 부형제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상은 니라과립, 락토스 1수화물, 미세결정질 셀룰로스, 크로스포비돈, 포비돈, 및 활택제로서 중간 메소-다공성 실리카 부형제를 포함한다.

[0295]

일부 실시양태에서, 과립내 상은 스테아르산마그네슘을 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상은 니라과립, 미세결정질 셀룰로스, 이염기성 인산칼슘, 크로스포비돈, 포비돈 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상은 니라과립, 미세결정질 셀룰로스, 만니톨, 크로스카르멜로스, 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC) 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상은 니라과립, 미세결정질 셀룰로스, 만니톨, 크로스카르멜로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상은 니라과립, 미세결정질 셀룰로스, 만니톨, 크로스포비돈, 포비돈 및 스테아르산마그네슘을 포함한다.

[0296]

일부 실시양태에서, 조성물은 추가로 과립의 상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립의 상은 스테아르산마그네슘을 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립의 상은 크로스포비돈을 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립의 상은 크로스카르멜로스를 포함한다.

[0297]

일부 실시양태에서, 과립의 상은 이산화규소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 과립의 상의 이산화규소는 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립의 상의 이산화규소는 약 0.1 중량% 내지 약 2.5 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립의 상의 이산화규소는 약 0.1 중량%, 약 0.2 중량%, 약 0.3 중량%, 약 0.4 중량%, 약 0.5 중량%, 약 0.6, 약 0.7 중량%, 약 0.8 중량%, 약 0.9 중량%, 약 1 중량%, 약 1.5 중량%, 약 2 중량%, 약 2.5 중량%, 약 3 중량%, 약 3.5 중량%, 약 4 중량%, 약 4.5 중량% 또는 약 5 중량%의 양으로 존재한다.

[0298]

일부 실시양태에서, 니라과립은 약 5-90 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립은 약 5-80 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립은 약 5-70 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립은 약 5-60 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립은 약 5-50 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립은 약 5-40 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립은 약 5-30 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립은 약 5-20 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립은 약 5-10 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립은 약 10-90 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립은 약 10-80 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립은 약 10-70 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립은 약 10-60 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립은 약 10-50 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립은 약 10-40 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립은 약 10-30 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립은 약 10-20 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립은 약 20-90 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립은 약 20-80 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립은 약 20-70 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립은 약 20-60 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립은 약 20-50 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립은 약 20-40 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립은 약 20-30 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립은 약 30-90 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립은 약 30-80 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립은 약 30-70 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립은 약 30-60 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립은 약 30-50 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립은 약 30-40 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립은 약

40-90 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라파립은 약 40-80 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라파립은 약 40-70 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라파립은 약 40-60 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라파립은 약 40-50 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라파립은 약 5 중량%, 약 6 중량%, 약 7 중량%, 약 8 중량%, 약 9 중량%, 약 10 중량%, 약 11 중량%, 약 12 중량%, 약 13 중량%, 약 14 중량%, 약 15 중량%, 약 16 중량%, 약 17 중량%, 약 18 중량%, 약 19 중량%, 약 20 중량%, 약 21 중량%, 약 22 중량%, 약 23 중량%, 약 24 중량%, 약 25 중량%, 약 26 중량%, 약 27 중량%, 약 28 중량%, 약 29 중량%, 약 30 중량%, 약 31 중량%, 약 32 중량%, 약 33 중량%, 약 34 중량%, 약 35 중량%, 약 36 중량%, 약 37 중량%, 약 38 중량%, 약 39 중량%, 약 40 중량%, 약 41 중량%, 약 42 중량%, 약 43 중량%, 약 44 중량%, 약 45 중량%, 약 46 중량%, 약 47 중량%, 약 48 중량%, 약 49 중량%, 약 50 중량%, 약 51 중량%, 약 52 중량%, 약 53 중량%, 약 54 중량%, 약 55 중량%, 약 56 중량%, 약 57 중량%, 약 58 중량%, 약 59 중량%, 약 60 중량%, 약 61 중량%, 약 62 중량%, 약 63 중량%, 약 64 중량%, 약 65 중량%, 약 66 중량%, 약 67 중량%, 약 68 중량%, 약 69 중량%, 약 70 중량%, 약 71 중량%, 약 72 중량%, 약 73 중량%, 약 74 중량%, 약 75 중량%, 약 76 중량%, 약 77 중량%, 약 78 중량%, 약 79 중량%, 약 80 중량%, 약 81 중량%, 약 82 중량%, 약 83 중량%, 약 84 중량%, 약 85 중량%, 약 86 중량%, 약 87 중량%, 약 88 중량%, 약 89 중량% 또는 약 90 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라파립은 니라파립의 제약상 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 니라파립은 니라파립 토실레이트 1수화물이다.

[illegible]

중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제1 회석제 예컨대 락토스 1수화물, 무수 락토스, 만니톨 및 이염기성 인산칼슘 약 10-20 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제1 회석제 예컨대 락토스 1수화물, 무수 락토스, 만니톨 및 이염기성 인산칼슘은 약 5 중량%, 약 6 중량%, 약 7 중량%, 약 8 중량%, 약 9 중량%, 약 10 중량%, 약 11 중량%, 약 12 중량%, 약 13 중량%, 약 14 중량%, 약 15 중량%, 약 16 중량%, 약 17 중량%, 약 18 중량%, 약 19 중량%, 약 20 중량%, 약 21 중량%, 약 22 중량%, 약 23 중량%, 약 24 중량%, 약 25 중량%, 약 26 중량%, 약 27 중량%, 약 28 중량%, 약 29 중량%, 약 30 중량%, 약 31 중량%, 약 32 중량%, 약 33 중량%, 약 34 중량%, 약 35 중량%, 약 36 중량%, 약 37 중량%, 약 38 중량%, 약 39 중량%, 약 40 중량%, 약 41 중량%, 약 42 중량%, 약 43 중량%, 약 44 중량%, 약 45 중량%, 약 46 중량%, 약 47 중량%, 약 48 중량%, 약 49 중량%, 약 50 중량%, 약 51 중량%, 약 52 중량%, 약 53 중량%, 약 54 중량%, 약 55 중량%, 약 56 중량%, 약 57 중량%, 약 58 중량%, 약 59 중량%, 약 60 중량%, 약 61 중량%, 약 62 중량%, 약 63 중량%, 약 64 중량%, 약 65 중량%, 약 66 중량%, 약 67 중량%, 약 68 중량%, 약 69 중량%, 약 70 중량%, 약 71 중량%, 약 72 중량%, 약 73 중량%, 약 74 중량%, 약 75 중량%, 약 76 중량%, 약 77 중량%, 약 78 중량%, 약 79 중량%, 약 80 중량%, 약 81 중량%, 약 82 중량%, 약 83 중량%, 약 84 중량%, 약 85 중량%, 약 86 중량%, 약 87 중량%, 약 88 중량%, 약 89 중량% 또는 약 90 중량%의 양으로 존재한다.

[0302]

[illegible]

의 상의 윤활제 예컨대 스테아르산마그네슘은 약 0.1-2.5 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립 내 상 또는 과립의 상의 윤활제 예컨대 스테아르산마그네슘은 약 0.1 중량%, 약 0.2 중량%, 약 0.3 중량%, 약 0.4 중량%, 약 0.5 중량%, 약 0.6, 약 0.7 중량%, 약 0.8 중량%, 약 0.9 중량%, 약 1 중량%, 약 1.5 중량%, 약 2 중량%, 약 2.5 중량%, 약 3 중량%, 약 3.5 중량%, 약 4 중량%, 약 4.5 중량%, 약 5 중량%, 약 6 중량%, 약 7 중량%, 약 8 중량%, 약 9 중량%, 약 10 중량%, 약 11 중량%, 약 12 중량%, 약 13 중량%, 약 14 중량%, 약 15 중량%, 약 16 중량%, 약 17 중량%, 약 18 중량%, 약 19 중량%, 약 20 중량%, 약 21 중량%, 약 22 중량%, 약 23 중량%, 약 24 중량%, 약 25 중량%, 약 26 중량%, 약 27 중량%, 약 28 중량%, 약 29 중량%, 약 30 중량%, 약 31 중량%, 약 32 중량%, 약 33 중량%, 약 34 중량%, 약 35 중량%, 약 36 중량%, 약 37 중량%, 약 38 중량%, 약 39 중량% 또는 약 40 중량%의 양으로 존재한다.

[0313] 일부 실시양태에서, 과립내 상의 스테아르산마그네슘은 약 0.1-40 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상의 스테아르산마그네슘은 약 0.1-30 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상의 스테아르산마그네슘은 약 0.1-20 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상의 스테아르산마그네슘은 약 0.1-10 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상의 스테아르산마그네슘은 약 0.1-5 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상의 스테아르산마그네슘은 약 0.1-2.5 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상의 스테아르산마그네슘은 약 0.1 중량%, 약 0.2 중량%, 약 0.3 중량%, 약 0.4 중량%, 약 0.5 중량%, 약 0.6, 약 0.7 중량%, 약 0.8 중량%, 약 0.9 중량%, 약 1 중량%, 약 1.5 중량%, 약 2 중량%, 약 2.5 중량%, 약 3 중량%, 약 3.5 중량%, 약 4 중량%, 약 4.5 중량%, 약 5 중량%, 약 6 중량%, 약 7 중량%, 약 8 중량%, 약 9 중량%, 약 10 중량%, 약 11 중량%, 약 12 중량%, 약 13 중량%, 약 14 중량%, 약 15 중량%, 약 16 중량%, 약 17 중량%, 약 18 중량%, 약 19 중량%, 약 20 중량%, 약 21 중량%, 약 22 중량%, 약 23 중량%, 약 24 중량%, 약 25 중량%, 약 26 중량%, 약 27 중량%, 약 28 중량%, 약 29 중량%, 약 30 중량%, 약 31 중량%, 약 32 중량%, 약 33 중량%, 약 34 중량%, 약 35 중량%, 약 36 중량%, 약 37 중량%, 약 38 중량%, 약 39 중량% 또는 약 40 중량%의 양으로 존재한다.

[0314] 일부 실시양태에서, 과립외 상의 스테아르산마그네슘은 약 0.1-40 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립외 상의 스테아르산마그네슘은 약 0.1-30 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립외 상의 스테아르산마그네슘은 약 0.1-20 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립외 상의 스테아르산마그네슘은 약 0.1-10 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립외 상의 스테아르산마그네슘은 약 0.1-5 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립외 상의 스테아르산마그네슘은 약 0.1-2.5 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립외 상의 스테아르산마그네슘은 약 0.1 중량%, 약 0.2 중량%, 약 0.3 중량%, 약 0.4 중량%, 약 0.5 중량%, 약 0.6, 약 0.7 중량%, 약 0.8 중량%, 약 0.9 중량%, 약 1 중량%, 약 1.5 중량%, 약 2 중량%, 약 2.5 중량%, 약 3 중량%, 약 3.5 중량%, 약 4 중량%, 약 4.5 중량%, 약 5 중량%, 약 6 중량%, 약 7 중량%, 약 8 중량%, 약 9 중량%, 약 10 중량%, 약 11 중량%, 약 12 중량%, 약 13 중량%, 약 14 중량%, 약 15 중량%, 약 16 중량%, 약 17 중량%, 약 18 중량%, 약 19 중량%, 약 20 중량%, 약 21 중량%, 약 22 중량%, 약 23 중량%, 약 24 중량%, 약 25 중량%, 약 26 중량%, 약 27 중량%, 약 28 중량%, 약 29 중량%, 약 30 중량%, 약 31 중량%, 약 32 중량%, 약 33 중량%, 약 34 중량%, 약 35 중량%, 약 36 중량%, 약 37 중량%, 약 38 중량%, 약 39 중량% 또는 약 40 중량%의 양으로 존재한다.

[0315] 또한 또 다른 측면에서 하기를 포함하는 정제 조성물이 제공된다: a) 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)의 억제제를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 경우 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)를 억제하는 유효량의 니라파립; 및; b) 이산화규소; 여기서 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 50 mg 내지 약 350 mg이다.

[0316] 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 75 mg 내지 약 125 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 50 mg, 약 100 mg 또는 약 150 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 175 mg 내지 약 225 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 150 mg, 약 200 mg 또는 약 250 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 200 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 275 mg 내지 약 325 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 250 mg, 약 300 mg 또는 약 350 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 300 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립은 니라파립 유리 염기 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 제약상 허용되는 염은 니라파립 토실레이트이다.

- [0317] 일부 실시양태에서, 이산화규소는 개선된 유동 특성을 제공한다. 일부 실시양태에서, 이산화규소는 인장 강도, 경도 및/또는 과립내 물질의 결합을 개선시킨다. 일부 실시양태에서, 이산화규소는 직접 압축되어 정제를 형성하는 니라파립을 포함하는 조성물의 특성을 개선시키고 예컨대 조성물의 부착성 또는 점착성을 감소시킨다.
- [0318] 일부 실시양태에서, 이산화규소는 과립내 상에 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상의 이산화규소는 약 0.1-40 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상의 이산화규소는 약 0.1-30 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상의 이산화규소는 약 0.1-20 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상의 이산화규소는 약 0.1-10 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상의 이산화규소는 약 0.1-5 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상의 이산화규소는 약 0.1-2.5 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립내 상의 이산화규소는 약 0.1 중량%, 약 0.2 중량%, 약 0.3 중량%, 약 0.4 중량%, 약 0.5 중량%, 약 0.6, 약 0.7 중량%, 약 0.8 중량%, 약 0.9 중량%, 약 1 중량%, 약 1.5 중량%, 약 2 중량%, 약 2.5 중량%, 약 3 중량%, 약 3.5 중량%, 약 4 중량%, 약 4.5 중량%, 약 5 중량%, 약 6 중량%, 약 7 중량%, 약 8 중량%, 약 9 중량%, 약 10 중량%, 약 11 중량%, 약 12 중량%, 약 13 중량%, 약 14 중량%, 약 15 중량%, 약 16 중량%, 약 17 중량%, 약 18 중량%, 약 19 중량%, 약 20 중량%, 약 21 중량%, 약 22 중량%, 약 23 중량%, 약 24 중량%, 약 25 중량%, 약 26 중량%, 약 27 중량%, 약 28 중량%, 약 29 중량%, 약 30 중량%, 약 31 중량%, 약 32 중량%, 약 33 중량%, 약 34 중량%, 약 35 중량%, 약 36 중량%, 약 37 중량%, 약 38 중량%, 약 39 중량% 또는 약 40 중량%의 양으로 존재한다.
- [0319] 일부 실시양태에서, 이산화규소는 과립외 상에 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립외 상의 이산화규소는 약 0.1-40 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립외 상의 이산화규소는 약 0.1-30 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립외 상의 이산화규소는 약 0.1-20 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립외 상의 이산화규소는 약 0.1-10 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립외 상의 이산화규소는 약 0.1-5 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립외 상의 이산화규소는 약 0.1-2.5 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 과립외 상의 이산화규소는 약 0.1 중량%, 약 0.2 중량%, 약 0.3 중량%, 약 0.4 중량%, 약 0.5 중량%, 약 0.6, 약 0.7 중량%, 약 0.8 중량%, 약 0.9 중량%, 약 1 중량%, 약 1.5 중량%, 약 2 중량%, 약 2.5 중량%, 약 3 중량%, 약 3.5 중량%, 약 4 중량%, 약 4.5 중량%, 약 5 중량%, 약 6 중량%, 약 7 중량%, 약 8 중량%, 약 9 중량%, 약 10 중량%, 약 11 중량%, 약 12 중량%, 약 13 중량%, 약 14 중량%, 약 15 중량%, 약 16 중량%, 약 17 중량%, 약 18 중량%, 약 19 중량%, 약 20 중량%, 약 21 중량%, 약 22 중량%, 약 23 중량%, 약 24 중량%, 약 25 중량%, 약 26 중량%, 약 27 중량%, 약 28 중량%, 약 29 중량%, 약 30 중량%, 약 31 중량%, 약 32 중량%, 약 33 중량%, 약 34 중량%, 약 35 중량%, 약 36 중량%, 약 37 중량%, 약 38 중량%, 약 39 중량% 또는 약 40 중량%의 양으로 존재한다.
- [0320] 과립내 상/과립외 상 분포
- [0321] 일부 실시양태에서, 과립내 상 성분 및 과립외 상 성분의 분포는 바람직한 봉해 프로파일을 제공한다. 또 다른 측면에서, 하기를 포함하는 정제 조성물이 본원에 제공된다: 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)의 억제제를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 경우 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)를 억제하는 유효량의 니라파립; 여기서 정제는 추가로 과립내 상 및 과립외 상을 포함하고; 정제는 하기 중 적어도 하나를 갖는다: a) 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 50 중량% 내지 약 98 중량%임; b) 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 50 중량%임.
- [0322] 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 50 중량% 내지 약 98 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 55 중량% 내지 약 98 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 60 중량% 내지 약 98 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 65 중량% 내지 약 98 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 70 중량% 내지 약 98 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 75 중량% 내지 약 98 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 80 중량% 내지 약 98 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 85 중량% 내지 약 98 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 90 중량% 내지 약 98 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 92.5 중량% 내지 약 97.5 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 95 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 50 중량%, 약 55 중량%, 약 60 중량%, 약 65 중량%

%, 약 70 중량%, 약 75 중량%, 약 80 중량%, 약 85 중량%, 약 90 중량%, 약 91 중량%, 약 92 중량%, 약 93 중량%, 약 94 중량%, 약 95 중량%, 약 96 중량%, 약 97 중량% 또는 약 98 중량%이다.

[0323] 일부 실시양태에서, 과립의 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 50 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립의 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 45 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립의 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 40 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립의 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 35 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립의 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 30 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립의 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 25 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립의 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 20 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립의 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 15 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립의 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 10 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립의 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 5 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립의 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2.5 중량% 내지 약 7.5 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립의 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 5 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립의 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량%, 약 2.5 중량%, 약 3 중량%, 약 3.5 중량%, 약 4 중량%, 약 4.5 중량%, 약 5 중량%, 약 5.5 중량%, 약 6.0 중량%, 약 6.5 중량%, 약 7.0 중량%, 약 7.5 중량%, 약 8.0 중량%, 약 8.5 중량%, 약 9.0 중량%, 약 9.5 중량%, 약 10.0 중량%, 약 15 중량%, 약 20 중량%, 약 25 중량%, 약 30 중량%, 약 35 중량%, 약 40 중량%, 약 45 중량% 또는 약 50 중량%이다.

[0324] 약역학

[0325] 니라파립은 시험관내 PARP-1 및 PARP-2 효소를 각각 3.8 nM (0.82 ng/mL) 및 2.1 nM (0.67 ng/mL)의 IC₅₀으로 억제한다. 니라파립은 4 nM (1.28 mg/mL)의 IC₅₀ 및 50 nM (16 ng/mL)의 IC₉₀으로 세포내 PARP 활성을 억제한다. 종양 모델에서 50 mg/kg 니라파립의 단일 용량은 > 90% PARP 억제를 유도하였고, 매일 투여로 종양 퇴행을 유도하였다. 50 mg/kg의 용량에서, 6시간에 약 4567 ng/mL의 종양 농도가 달성되었고, 이는 PARP IC₉₀을 초과하고 종양 퇴행을 유도하였다. 상기 동일 모델에서, 75 mg/kg의 올라파립 용량은 종양 퇴행을 유도하지 않았고; 투여를 50 mg/kg 용량의 니라파립으로 전환시켰을 때 종양 퇴행이 달성되었다.

[0326] 본원에서 사용되는 바와 같이, 공복 인간 약동학적 연구는 단일 용량 공복 인간 약동학적 연구 및 다중 용량 공복 인간 약동학적 연구 둘 다를 포함한다. 다중 용량 공복 인간 약동학적 연구를 FDA 지침 문서 및/또는 유사 EMEA 가이드라인에 따라 수행하였다. 정상 상태 값에 대한 약동학적 파라미터는 다중 용량 공복 인간 약동학적 연구로부터 직접 결정될 수 있거나, 또는 표준 방법 또는 산업 표준 소프트웨어 예컨대 윈론린 버전 5.3 이상을 사용하는 단일 용량 데이터의 외삽에 의해 편리하게 결정될 수 있다.

[0327] 일부 실시양태에서, 인간 대상체에게의 본원에 기재된 니라파립 조성물의 1일 1회 경구 투여는 600 ng/mL 내지 1000ng/mL의 평균 피크 혈장 농도 (C_{max})를 제공한다. 예를 들면, 인간 대상체에게의 본원에 기재된 니라파립 조성물의 1일 1회 경구 투여는 600 ng/mL, 625 ng/mL, 650 ng/mL, 675 ng/mL, 700 ng/mL, 725 ng/mL, 750 ng/mL, 775 ng/mL, 800 ng/mL, 825 ng/mL, 850 ng/mL, 875 ng/mL, 900 ng/mL, 925 ng/mL, 950 ng/mL, 975 ng/mL 또는 1000 ng/mL의 평균 피크 혈장 농도 (C_{max})를 제공할 수 있다. 예를 들면, 인간 대상체에게의 본원에 기재된 니라파립 조성물의 1일 1회 경구 투여는 804 ng/mL의 평균 피크 혈장 농도 (C_{max})를 제공할 수 있다.

[0328] 일부 실시양태에서, 인간 대상체에게의 본원에 기재된 니라파립 조성물의 1일 1회 경구 투여는 0.5 내지 6시간 이내에 평균 피크 혈장 농도 (C_{max})를 제공한다. 예를 들면, 인간 대상체에게의 본원에 기재된 니라파립 조성물의 1일 1회 경구 투여는 약 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 또는 6시간 이내에 평균 피크 혈장 농도 (C_{max})를 제공할 수 있다.

[0329] 일부 실시양태에서, 니라파립을 포함하는 정제의 C_{max}는 등가량의 니라파립을 포함하는 캡슐의 C_{max}와 비교하여 약 50% 내지 약 150%이다. 일부 실시양태에서, 니라파립을 포함하는 정제의 C_{max}는 니라파립을 포함하는 캡슐의 C_{max}와 비교하여 약 60% 내지 약 140%이다. 일부 실시양태에서, 니라파립을 포함하는 정제의 C_{max}는 니라파립을 포함하는 캡슐의 C_{max}와 비교하여 약 70% 내지 약 130%이다. 일부 실시양태에서, 니라파립을 포함하는 정제의

$C_{\max}$ 는 니라파립을 포함하는 캡슐의 $C_{\max}$ 와 비교하여 약 80% 내지 약 120%이다. 일부 실시양태에서, 니라파립을 포함하는 정제의 $C_{\max}$ 는 니라파립을 포함하는 캡슐의 $C_{\max}$ 와 비교하여 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 니라파립을 포함하는 정제의 $C_{\max}$ 는 니라파립을 포함하는 캡슐의 $C_{\max}$ 와 비교하여 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 100%, 약 105%, 약 110%, 약 115%, 약 120%, 약 125% 또는 약 130%이다. 일부 실시양태에서, 니라파립을 포함하는 정제의 $C_{\max}$ 는 니라파립을 포함하는 캡슐의 $C_{\max}$ 와 비교하여 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 100% 또는 약 105%이다. 일부 실시양태에서, 니라파립을 포함하는 정제의 $C_{\max}$ 는 니라파립을 포함하는 캡슐의 $C_{\max}$ 와 비교하여 약 85% 또는 약 105%이다.

[0330] 일부 실시양태에서, 니라파립을 포함하는 정제의 AUC_{0-t} 는 등가량의 니라파립을 포함하는 캡슐의 AUC_{0-t} 와 비교하여 약 50% 내지 약 150%이다. 일부 실시양태에서, 니라파립을 포함하는 정제의 AUC_{0-t} 는 니라파립을 포함하는 캡슐의 AUC_{0-t} 와 비교하여 약 60% 내지 약 140%이다. 일부 실시양태에서, 니라파립을 포함하는 정제의 AUC_{0-t} 는 니라파립을 포함하는 캡슐의 AUC_{0-t} 와 비교하여 약 70% 내지 약 130%이다. 일부 실시양태에서, 니라파립을 포함하는 정제의 AUC_{0-t} 는 니라파립을 포함하는 캡슐의 AUC_{0-t} 와 비교하여 약 80% 내지 약 120%이다. 일부 실시양태에서, 니라파립을 포함하는 정제의 AUC_{0-t} 는 니라파립을 포함하는 캡슐의 AUC_{0-t} 와 비교하여 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 니라파립을 포함하는 정제의 AUC_{0-t} 는 니라파립을 포함하는 캡슐의 $C_{\max}$ 와 비교하여 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 100%, 약 105%, 약 110%, 약 115%, 약 120%, 약 125% 또는 약 130%이다. 일부 실시양태에서, 니라파립을 포함하는 정제의 AUC_{0-t} 는 니라파립을 포함하는 캡슐의 AUC_{0-t} 와 비교하여 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 100% 또는 약 105%이다. 일부 실시양태에서, 니라파립을 포함하는 정제의 AUC_{0-t} 는 니라파립을 포함하는 캡슐의 AUC_{0-t} 와 비교하여 약 85% 또는 약 105%이다.

[0331] 일부 실시양태에서, 니라파립을 포함하는 정제의 $AUC_{0-\infty}$ 는 등가량의 니라파립을 포함하는 캡슐의 $AUC_{0-\infty}$ 와 비교하여 약 50% 내지 약 150%이다. 일부 실시양태에서, 니라파립을 포함하는 정제의 $AUC_{0-\infty}$ 는 니라파립을 포함하는 캡슐의 $AUC_{0-\infty}$ 와 비교하여 약 60% 내지 약 140%이다. 일부 실시양태에서, 니라파립을 포함하는 정제의 $AUC_{0-\infty}$ 는 니라파립을 포함하는 캡슐의 $AUC_{0-\infty}$ 와 비교하여 약 70% 내지 약 130%이다. 일부 실시양태에서, 니라파립을 포함하는 정제의 $AUC_{0-\infty}$ 는 니라파립을 포함하는 캡슐의 $AUC_{0-\infty}$ 와 비교하여 약 80% 내지 약 120%이다. 일부 실시양태에서, 니라파립을 포함하는 정제의 $AUC_{0-\infty}$ 는 니라파립을 포함하는 캡슐의 $AUC_{0-\infty}$ 와 비교하여 약 80%이다. 일부 실시양태에서, 니라파립을 포함하는 정제의 $AUC_{0-\infty}$ 는 니라파립을 포함하는 캡슐의 $AUC_{0-\infty}$ 와 비교하여 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 100%, 약 105%, 약 110%, 약 115%, 약 120%, 약 125% 또는 약 130%이다. 일부 실시양태에서, 니라파립을 포함하는 정제의 $AUC_{0-\infty}$ 는 니라파립을 포함하는 캡슐의 $AUC_{0-\infty}$ 와 비교하여 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 100% 또는 약 105%이다. 일부 실시양태에서, 니라파립을 포함하는 정제의 $AUC_{0-\infty}$ 는 니라파립을 포함하는 캡슐의 $AUC_{0-\infty}$ 와 비교하여 약 85% 또는 약 105%이다.

[0332] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 중 제공되는 니라파립의 절대 생체이용률은 약 60-90%이다. 예를 들면, 본원에 기재된 조성물 중 제공되는 니라파립의 절대 생체이용률은 약 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% 또는 90%일 수 있다. 예를 들면, 본원에 기재된 조성물 중 제공되는 니라파립의 절대 생체이용률은 약 73%일 수 있다.

[0333] 일부 실시양태에서, 고 지방식의 병용 투여는 본원에 기재된 용량의 투여 후 본원에 기재된 니라파립 조성물의 약동학에 현저하게 영향을 미치지 않는다. 예를 들면, 고 지방식의 병용 투여는 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg 또는 400 mg의 용량의 니라파립의 투여 후 본원에 기재된 니라파립 조성물의 약동학에 현저하게 영향을 미치지 않을 수 있다.

[0334] 일부 실시양태에서, 니라파립은 인간 대상체에 투여 후에 인간 혈장에 보통으로 단백질 결합된다. 예를 들면, 인간 대상체에 투여 후에 약 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% 또는 90%의 니라파립이 인간 혈장에 단백질 결합된다. 예를 들면, 인간 대상체에 투여 후에 약 83%의 니라파립이 인간 혈장에 단백질 결합된다.

- [0335] 일부 실시양태에서, 니라파립의 겔보기 분포 부피 (V_d/F)는 인간 대상체에 투여 후에 약 500 L 내지 약 2000 L이다. 예를 들면, 니라파립의 겔보기 분포 부피 (V_d/F)는 인간 대상체에 투여 후에 약 500 L, 550 L, 600 L, 650 L, 700 L, 750 L, 800 L, 850 L, 900 L, 950 L, 1000 L, 1100 L, 1200 L, 1300 L, 1350 L, 1400 L, 1450 L, 1500 L, 1600 L, 1700 L, 1800 L, 1900L 또는 2000 L일 수 있다. 예를 들면, 니라파립의 겔보기 분포 부피 (V_d/F)는 인간 대상체에 투여 후에 약 1220 L일 수 있다. 예를 들면, 니라파립의 겔보기 분포 부피 (V_d/F)는 암을 갖는 인간 대상체에 투여 후에 약 1074 L일 수 있다.
- [0336] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 중 제공되는 니라파립의 투여 후, 니라파립의 평균 말기 반감기 ($t_{1/2}$)는 약 40 내지 60시간이다. 예를 들면, 본원에 기재된 조성물 중 제공되는 니라파립의 투여 후, 니라파립의 평균 말기 반감기 ($t_{1/2}$)는 약 40시간, 42시간, 44시간, 46시간, 48시간, 50시간, 52시간, 54시간, 56시간, 58시간 또는 60시간일 수 있다. 예를 들면, 본원에 기재된 조성물 중 제공되는 니라파립의 투여 후, 니라파립의 평균 말기 반감기 ($t_{1/2}$)는 약 48 내지 51시간일 수 있다. 예를 들면, 본원에 기재된 조성물 중 제공되는 니라파립의 투여 후, 니라파립의 평균 말기 반감기 ($t_{1/2}$)는 약 48시간, 49시간, 50시간 또는 51시간일 수 있다.
- [0337] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 중 제공되는 니라파립의 투여 후, 니라파립의 겔보기 총 클리어런스 (CL/F)는 약 10 L/시간 내지 약 20 L/시간이다. 예를 들면, 본원에 기재된 조성물 중 제공되는 니라파립의 투여 후, 니라파립의 겔보기 총 클리어런스 (CL/F)는 약 10 L/시간, 11 L/시간, 12 L/시간, 13 L/시간, 14 L/시간, 15 L/시간, 16 L/시간, 17L/시간, 18 L/시간, 19 L/시간 또는 20 L/시간일 수 있다. 예를 들면, 본원에 기재된 조성물 중 제공되는 니라파립의 투여 후, 니라파립의 겔보기 총 클리어런스 (CL/F)는 약 16.2 L/시간일 수 있다.
- [0338] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제제는 1분 내에, 또는 5분 내에, 또는 10분 내에, 또는 15분 내에, 또는 30분 내에, 또는 60분 내에 또는 90분 내에 조성물로부터 니라파립의 방출을 제공한다. 다른 실시양태에서, 치료 유효량의 니라파립은 1분 내에, 또는 5분 내에, 또는 10분 내에, 또는 15분 내에, 또는 30분 내에, 또는 60분 내에 또는 90분 내에 조성물로부터 방출된다. 일부 실시양태에서 조성물은 니라파립의 즉시 방출을 제공하는 니라파립 정제 제제를 포함한다. 일부 실시양태에서 조성물은 1분 내에, 또는 5분 내에, 또는 10분 내에, 또는 15분 내에, 또는 30분 내에, 또는 60분 내에 또는 90분 내에 니라파립의 즉시 방출을 제공하는 니라파립 정제 제제를 포함한다.
- [0339] 본원에 기재된 니라파립 제제 및 투여 형태는 약 10 ng/ml 내지 약 100 ng/ml의 정상 상태의 C_{min} 니라파립 혈장 수준을 유도할 수 있는 약동학적 프로파일을 나타낸다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 니라파립 제제는 다음 용량 (C_{min}) 직전에 약 25 ng/ml 내지 약 100 ng/ml의 정상 상태의 혈장 수준을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 니라파립 제제는 약 40 ng/ml 내지 약 75 ng/ml의 정상 상태의 C_{min} 혈장 수준을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 니라파립 제제는 약 50 ng/ml의 정상 상태의 C_{min} 혈장 수준을 제공한다.
- [0340] 본원에 기재된 니라파립 제제는 개별 환자의 임상 상태, 투여 부위 및 투여 방법, 투여 스케줄, 및 의료 진료의에게 공지된 다른 인자를 고려하여 우수한 의료 행위에 따라 투여 및 투약된다. 인간 요법에서, 본원에 기재된 투여 형태는 적어도 10 ng/ml의 니라파립의 치료 유효량 또는 전형적으로 혈장 중 적어도 약 100 ng/ml의 정상 상태를 유지하는 니라파립 제제를 전달하면서, 니라파립의 상승된 C_{max} 혈장 수준과 연관된 부작용을 감소시킨다.
- [0341] 일부 실시양태에서, 투여된 니라파립의 중량 기준 약 95% 초과; 또는 약 90% 초과; 또는 약 80% 초과; 또는 약 70% 초과가 투여 후 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 18 또는 24시간 내에 혈류 내로 흡수된다.
- [0342] 니라파립 농도/양
- [0343] 본원에 기재된 방법 및 조성물에 의하여, 본원에 기재된 목적하는 용해 특성 및 표적 약동학적 프로파일을 달성하는 제제가 제조될 수 있다. 예를 들면, 치료 유효 용량의 니라파립은 이들 결과를 달성하기 위해 본원에 기재된 제조 방법 및 조성물을 사용하여 정제로 1일 1회, 2회 또는 3회 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 전구약물 또는 염은 약 20-80 wt%, 45-70 wt%, 40-50 wt%, 45-55 wt%, 50-60 wt%, 55-65 wt%, 60-70 wt%, 65-75 wt%, 70-80 wt% 또는 40-60 wt%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 전구약물 또는 염은 코어 정제 중량 (예를 들면, 파립내 및

과립의 성분의 합한 중량)의 약 40-60 wt%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립 또는 그의 제약상 허용되는 전구약물 또는 염은 전체 정제 중량 (예를 들면, 과립내 성분, 과립의 성분 및 코팅의 합한 중량)의 약 40-60 wt%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립 또는 그의 제약상 허용되는 전구약물 또는 염은 코어 정제 중량 (예를 들면, 과립내 및 과립의 성분의 합한 중량)의 약 40-50 wt%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 니라과립 또는 그의 제약상 허용되는 전구약물 또는 염은 총 정제 중량 (예를 들면, 과립내 성분, 과립의 성분 및 코팅의 합한 중량)의 약 40-50 wt%의 양으로 존재한다.

[0344] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물의 약 1 중량% 내지 약 70 중량%, 약 5 중량% 내지 약 70 중량%, 약 10 중량% 내지 약 70 중량%, 약 15 중량% 내지 약 70 중량%, 약 20 중량% 내지 약 70 중량%, 약 25 중량% 내지 약 70 중량%, 약 30 중량% 내지 약 70 중량%, 약 35 중량% 내지 약 70 중량%, 약 40 중량% 내지 약 70 중량%, 약 45 중량% 내지 약 70 중량%, 약 50 중량% 내지 약 70 중량%, 약 55 중량% 내지 약 70 중량%, 약 60 중량% 내지 약 70 중량%, 약 65 중량% 내지 약 70 중량%의 니라과립 또는 그의 제약상 허용되는 전구약물 또는 염의 농도를 갖는다.

[0345] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물의 약 1 중량% 내지 약 65 중량%, 약 5 중량% 내지 약 65 중량%, 약 10 중량% 내지 약 65 중량%, 약 15 중량% 내지 약 65 중량%, 약 20 중량% 내지 약 65 중량%, 약 25 중량% 내지 약 65 중량%, 약 30 중량% 내지 약 65 중량%, 약 35 중량% 내지 약 65 중량%, 약 40 중량% 내지 약 65 중량%, 약 45 중량% 내지 약 65 중량%, 약 50 중량% 내지 약 65 중량%, 약 55 중량% 내지 약 65 중량% 또는 약 60 중량% 내지 약 65 중량%의 니라과립 또는 그의 제약상 허용되는 전구약물 또는 염의 농도를 갖는다.

[0346] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물의 약 1 중량% 내지 약 60 중량%, 약 5 중량% 내지 약 60 중량%, 약 10 중량% 내지 약 60 중량%, 약 15 중량% 내지 약 60 중량%, 약 20 중량% 내지 약 60 중량%, 약 25 중량% 내지 약 60 중량%, 약 30 중량% 내지 약 60 중량%, 약 35 중량% 내지 약 60 중량%, 약 40 중량% 내지 약 60 중량%, 약 45 중량% 내지 약 60 중량%, 약 50 중량% 내지 약 60 중량% 또는 약 55 중량% 내지 약 60 중량%의 니라과립 또는 그의 제약상 허용되는 전구약물 또는 염의 농도를 갖는다.

[0347] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물의 약 1 중량% 내지 약 55 중량%, 약 5 중량% 내지 약 55 중량%, 약 10 중량% 내지 약 55 중량%, 약 15 중량% 내지 약 55 중량%, 약 20 중량% 내지 약 55 중량%, 약 25 중량% 내지 약 55 중량%, 약 30 중량% 내지 약 55 중량%, 약 35 중량% 내지 약 55 중량%, 약 40 중량% 내지 약 55 중량%, 약 45 중량% 내지 약 55 중량% 또는 약 50 중량% 내지 약 55 중량%의 니라과립 또는 그의 제약상 허용되는 전구약물 또는 염의 농도를 갖는다.

[0348] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물의 약 1 중량% 내지 약 50 중량%, 약 5 중량% 내지 약 50 중량%, 약 10 중량% 내지 약 50 중량%, 약 15 중량% 내지 약 50 중량%, 약 20 중량% 내지 약 50 중량%, 약 25 중량% 내지 약 50 중량%, 약 30 중량% 내지 약 50 중량%, 약 35 중량% 내지 약 50 중량%, 약 40 중량% 내지 약 50 중량% 또는 약 45 중량% 내지 약 50 중량%의 니라과립 또는 그의 제약상 허용되는 전구약물 또는 염의 농도를 갖는다.

[0349] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물의 약 1 중량% 내지 약 45 중량%, 약 5 중량% 내지 약 45 중량%, 약 10 중량% 내지 약 45 중량%, 약 15 중량% 내지 약 45 중량%, 약 20 중량% 내지 약 45 중량%, 약 25 중량% 내지 약 45 중량%, 약 30 중량% 내지 약 45 중량%, 약 35 중량% 내지 약 45 중량% 또는 약 40 중량% 내지 약 45 중량%의 니라과립 또는 그의 제약상 허용되는 전구약물 또는 염의 농도를 갖는다.

[0350] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물의 약 1 중량% 내지 약 40 중량%, 약 5 중량% 내지 약 40 중량%, 약 10 중량% 내지 약 40 중량%, 약 15 중량% 내지 약 40 중량%, 약 20 중량% 내지 약 40 중량%, 약 25 중량% 내지 약 40 중량%, 약 30 중량% 내지 약 40 중량%, 약 35 중량% 내지 약 40 중량%의 니라과립 또는 그의 제약상 허용되는 전구약물 또는 염의 농도를 갖는다.

[0351] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물의 약 1 중량% 내지 약 35 중량%, 약 5 중량% 내지 약 35 중량%, 약 10 중량% 내지 약 35 중량%, 약 15 중량% 내지 약 35 중량%, 약 20 중량% 내지 약 35 중량%, 약 25 중량% 내지 약 35 중량% 또는 약 30 중량% 내지 약 35 중량%의 니라과립 또는 그의 제약상 허용되는 전구약물 또는 염의 농도를 갖는다.

[0352] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물의 약 1 중량%, 5 중량%, 10 중량%, 15 중량%, 20 중량%, 25 중량%, 30 중량%, 35 중량%, 40 중량%, 45 중량%, 50 중량%, 55 중량% 또는 60 중량%의 농도의 니라과립 또는 그의 제약상 허용되는 전구약물 또는 염을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물의 약

19.16 중량%의 니라파립 토실레이트 1수화물의 농도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물의 약 38.32 중량%의 니라파립 토실레이트 1수화물의 농도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물의 약 47.8 중량%의 니라파립 토실레이트 1수화물의 농도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물의 약 57.48 중량%의 니라파립 토실레이트 1수화물의 농도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물의 약 76.64 중량%의 니라파립 토실레이트 1수화물의 농도를 갖는다.

[0353] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 25 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 mg 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 950 mg 내지 1000 mg, 1000 mg 내지 1050 mg, 1050 mg 내지 1100 mg, 1100 mg 내지 1150 mg, 1150 mg 내지 1200 mg, 1200 mg 내지 1250 mg, 1250 mg 내지 1300 mg, 1300 mg 내지 1350 mg, 1350 mg 내지 1400 mg, 1400 mg 내지 1450 mg, 1450 mg 내지 1500 mg, 1500 mg 내지 1550 mg, 1550 mg 내지 1600 mg, 1600 mg 내지 1650 mg, 1650 mg 내지 1700 mg, 1700 mg 내지 1750 mg, 1750 mg 내지 1800 mg, 1800 mg 내지 1850 mg, 1850 mg 내지 1900 mg, 1900 mg 내지 1950 mg, 또는 1950 mg 내지 2000 mg의 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 전구약물 또는 염의 양을 갖는다. 예를 들면, 본원에 기재된 조성물은 약 1 mg 내지 약 2000 mg, 예를 들어, 약 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 25 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 mg 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 950 mg 내지 1000 mg, 1000 mg 내지 1050 mg, 1050 mg 내지 1100 mg, 1100 mg 내지 1150 mg, 1150 mg 내지 1200 mg, 1200 mg 내지 1250 mg, 1250 mg 내지 1300 mg, 1300 mg 내지 1350 mg, 1350 mg 내지 1400 mg, 1400 mg 내지 1450 mg, 1450 mg 내지 1500 mg, 1500 mg 내지 1550 mg, 1550 mg 내지 1600 mg, 1600 mg 내지 1650 mg, 1650 mg 내지 1700 mg, 1700 mg 내지 1750 mg, 1750 mg 내지 1800 mg, 1800 mg 내지 1850 mg, 1850 mg 내지 1900 mg, 1900 mg 내지 1950 mg, 또는 1950 mg 내지 2000 mg의 니라파립 토실레이트 1수화물의 양을 갖는다.

[0354] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg 내지 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 1050 mg, 1100 mg, 1150 mg, 1200 mg, 1250 mg, 1300 mg, 1350 mg, 1400 mg, 1450 mg, 1500 mg, 1550 mg, 1600 mg, 1650 mg, 1700 mg, 1750 mg, 1800 mg, 1850 mg, 1900 mg, 1950 mg, 또는 2000 mg의 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 전구약물 또는 염의 양을 갖는다. 예를 들면, 본원에 기재된 조성물은 약 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg 내지 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 1050 mg, 1100 mg, 1150 mg, 1200 mg, 1250 mg, 1300 mg, 1350 mg, 1400 mg, 1450 mg, 1500 mg, 1550 mg, 1600 mg, 1650 mg, 1700 mg, 1750 mg, 1800 mg, 1850 mg, 1900 mg, 1950 mg, 또는 2000 mg의 니라파립 토실레이트 1수화물의 양을 가질 수 있다.

[0355] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 약 650 mg, 약 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 850 mg, 약 900 mg, 약 950 mg, 약 1000 mg, 약 1050 mg, 약 1100 mg, 약 1150 mg, 약 1200 mg, 약 1250 mg, 약 1300 mg, 약 1350 mg, 약 1400 mg, 약 1450 mg, 약 1500 mg, 약 1550 mg, 약 1600 mg, 약 1650 mg, 약 1700 mg, 약 1750 mg, 약 1800 mg, 약 1850 mg, 약 1900 mg, 약 1950 mg 또는 약 2000 mg의 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 전구약물 또는 염의 양을 갖는다. 예를 들면, 본원에 기재된 조성물은 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 약 650 mg, 약 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 850 mg, 약 900 mg, 약 950 mg, 약 1000 mg, 약 1050 mg, 약 1100 mg, 약 1150 mg, 약 1200 mg, 약 1250 mg, 약 1300

mg, 약 1350 mg, 약 1400 mg, 약 1450 mg, 약 1500 mg, 약 1550 mg, 약 1600 mg, 약 1650 mg, 약 1700 mg, 약 1750 mg, 약 1800 mg, 약 1850 mg, 약 1900 mg, 약 1950 mg 또는 약 2000 mg의 니라파립 토실레이트 1수화물의 양을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 79.7 mg의 니라파립 토실레이트 1수화물의 양을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 159.4 mg의 니라파립 토실레이트 1수화물의 양을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 318.8 mg의 니라파립 토실레이트 1수화물의 양을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 478.0 mg의 니라파립 토실레이트 1수화물의 양을 갖는다.

[0356] 제약상 허용되는 염

[0357] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물에 사용되는 니라파립은 유리 염기, 제약상 허용되는 염, 전구약물, 유사체 또는 복합체의 형태이다. 일부 경우에, 니라파립은 제약상 허용되는 염의 형태를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 니라파립에 대한 제약상 허용되는 염은 4-메틸벤젠설포네이트 염, 술페이트 염, 벤젠설포네이트 염, 푸마레이트 염, 숙시네이트 염 및 그의 입체이성질체 또는 호변이성질체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 니라파립에 대한 제약상 허용되는 염은 토실레이트 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 니라파립에 대한 제약상 허용되는 염은 토실레이트 1수화물 염을 포함한다.

[0358] 추가의 제약상 허용되는 부형제

[0359] 일부 측면에서, 본원에 개시된 제약 조성물은 추가로 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제는 약 0.1-99 중량%의 양으로 존재한다. 본원에 개시된 제약 조성물의 목적을 위한 예시적인 제약상 허용되는 부형제는 결합제, 봉해제, 초강력봉해제, 윤활제, 희석제, 충전제, 향미제, 활택제, 흡착제, 가용화제, 킬레이트화제, 유화제, 증점제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 흡착제, 과립화제, 보존제, 완충제, 착색제 및 감미제 또는 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 결합제의 예는 미세결정질 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 카르복시비닐 중합체, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐폴리피롤리돈, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 세라토니아, 키토산, 목화씨 오일, 텍스트레이트, 텍스트린, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 글루코스, 글리세릴 베헤네이트, 갈락토만난 폴리사카라이드, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시에틸메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히프로멜로스, 이눌린, 락토스, 규산알루미늄마그네슘, 말토덱스트린, 메틸셀룰로스, 폴록사머, 폴리카르보필, 폴리텍스트로스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리메타크릴레이트, 알긴산나트륨, 소르비톨, 전분, 수크로스, 해바라기 오일, 식물성 오일, 토크페르솔란, 제인 또는 그의 조합을 포함한다. 봉해제의 예는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC), 저 치환된 히드록시프로필 셀룰로스 (L-HPC), 크로스카르멜로스 소듐, 소듐 스타치 글리콜레이트, 락토스, 규산알루미늄마그네슘, 메틸셀룰로스, 폴라크릴린 포타슘, 알긴산나트륨, 전분 또는 그의 조합을 포함한다. 윤활제의 예는 스테아르산, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 글리세릴 베헤네이트, 스테아르산칼슘, 글리세린 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 미네랄 오일, 팔미트산, 미리스트산, 폴록사머, 폴리에틸렌 글리콜, 벤조산나트륨, 염화나트륨, 소듐 라우릴 술페이트, 활석, 스테아르산아연, 벤조산칼슘, 스테아르산마그네슘 또는 그의 조합을 포함한다. 희석제의 예는 활석, 암모늄 알기네이트, 탄산칼슘, 락트산칼슘, 인산칼슘, 규산칼슘, 황산칼슘, 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 옥수수 전분, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 에리트리톨, 에틸셀룰로스, 프록토스, 푸마르산, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 이소말트, 카올린, 락티톨, 락토스, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 말토덱스트린, 말토스, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 폴리텍스트로스, 폴리메타크릴레이트, 시메티콘, 알긴산나트륨, 염화나트륨, 소르비톨, 전분, 수크로스, 술포부틸에테르 β -시클로덱스트린, 트라가칸트, 트레할로스, 크실리톨 또는 그의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 부형제는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)이다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 부형제는 저 치환된 히드록시프로필 셀룰로스 (L-HPC)이다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 부형제는 락토스이다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 부형제는 락토스 1수화물이다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 부형제는 스테아르산마그네슘이다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 부형제는 락토스 1수화물 및 스테아르산마그네슘이다.

[0360] 다양한 유용한 충전제 또는 희석제는 탄산칼슘 (바크로프트(Barcroft)TM, 매그그란(MagGran)TM, 밀리카רב(Millicarb)TM, 파마-카רב(PharmaCarb)TM, 프레카רב(Precarb)TM, 스투르칼(Sturcal)TM, 비바프레스(Vivapres) CaTM), 인산칼슘, 이염기성 무수 (엠콤프레스 무수물TM, 후지칼린TM), 인산칼슘, 이염기성 2수화물 (칼스타르TM, 디-카포스(Di-Cafos)TM, 엠콤프레스(Emcompress)TM), 인산칼슘 삼염기 (트리-카포스TM, 트리-TABTM), 황산칼슘 (데스탭(Destab)TM, 드리에리트(Drierite)TM, 스노우 화이트(Snow White)TM, 칼-탭(Cal-Tab)TM, 콤팩트롤(Compactrol)TM), 분말화 셀룰로스 (아르보셀(Arbocel)TM, 엘세마(Elcema)TM, 사나세트(Sanacet)TM), 규산화 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 압축 당 (디-팩TM), 분당, 텍스트레이트 (칸

텍스(Candex)TM, 엠텍스(Emdex)TM, 텍스트린 (아베텍스(Avedex)TM, 칼로린(Caloreen)TM, 프리모그란(Primogran)^WTM, 텍스트로스 (카리텍스(Caridex)TM, 텍스트로핀(Dextrofin)TM, 탭 파인 D-100TM), 프록토스(프록토프인(Fructofin)TM, 크리스타르(Krystar)TM), 카올린 (리온(Lion)TM, 심(Sim) 90TM), 락티톨 (핀락(Finlac) DCTM, 핀락 MCXTM), 락토스 (앤히드록스(Anhydros)TM, 캡슐락(CapsuLac)TM, 패스트-플로TM, 플로락(FlowLac)TM, 그라누락(GranuLac)TM, 인하락(InhaLac)TM, 락토캡(Lactochem)TM, 락토하이에(Lactohaie)TM, 락토프레스(Lactopress)TM, 마이크로프메(Microfme)TM, 마이크로토스(Microtose)TM, 파르마토스(Pharmatose)TM, 프리즈마 락TM, 레스피토스(Respitose)TM, 사체락(SacheLac)TM, 소르보락(SorboLac)TM, 수페르-탭TM, 타블레토스(Tablettose)TM, 윈테일(Wyndale)TM, 제파록스(Zeparox)TM), 락토스 1수화물, 탄산마그네슘, 산화마그네슘 (맥그란(MagGran) MOTM), 말토텍스트린 (C*Dry MDTM, 리카랩(Lycatab) DSHTM, 말덱스(Maldex)TM, 마이타그란(Maitagran)TM, 말트린(Maltrin)TM, 말트린 QDTM, 파셀리(Paselli) MD 10 PHTM, 스타르-드리TM), 말토스 (아드반토스(Advantose) 100TM), 만니톨 (만노젬(Mannogem)TM, 페리톨(Pearlitol)TM), 미세결정질 셀룰로스 (아비셀 PHTM, 셀렉스(Celex)TM, 셀피어(Celphere)TM, 세울루스 KGTM, 엠코셀(Emcocel)TM, 파마셀(Pharmacel)TM, 타블로스(Tabulose)TM, 비바푸르(Vivapur)TM), 폴리텍스트로스 (리테세(Litesse)TM), 시메티콘 (다우 코닝 Q7-2243 LVATM, 다우 코닝 Q7-2587TM, 센트리 시메티콘TM), 알긴산나트륨 (켈톤(Keltone)TM, 프로타날(Protanal)TM), 염화나트륨 (알베르게르(Alberger)TM), 소르비톨 (리포넥(Liponec) 70-NCTM, 리폰산 76-NCv, 메리톨(Meritol)TM, 네오소르브(Neosorb)TM, 소르비톨 인스탄트TM, 소르보젬(Sorbogem)TM), 전분 (플루피엑스(Flufiex) WTM, 인스탄트 퓨어-코테TM, 멜로제이(Melojei)TM, 메리테나 페이겔(Meritena Paygel) 55TM, 퍼펙트아밀(Perfectamyl) D6PHTM, 퓨어-코테TM, 퓨어-텐트TM, 퓨어-겔TM, 퓨어-세트TM, 퓨리티 21TM, 퓨리티 826TM, 타블렛 화이트TM), 예비젤라틴화 전분, 수크로스, 트레할로스 및 크실리톨, 또는 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0361]

다양한 유용한 붕해제는 알긴산 (프로트에시드(Protacid)TM, 새티알긴(Satialgine) H8TM), 인산칼슘, 삼염기 (트리-TABTM), 카르복시메틸셀룰로스 칼슘 (ECG 505TM), 카르복시메틸셀룰로스 소듐 (에쿠셀(Akucell)TM, 핀픽스(Finnfix)TM, 님셀(Nymcel) 티로스 CBTM), 콜로이드성 이산화규소 (에어로실TM, 캡-O-SilTM, 바커 HDKTM), 크로스카르멜로스 소듐 (Ac-디-졸TM, 파마셀 XLTM, 프리멜로스TM, 솔루탭(Solutab)TM, 비바졸(Vivasol)TM), 크로스포비돈 (콜리슨(Collison) CLTM, 콜리슨 CL-MTM, 폴리플라스돈 XLTM), 도큐세이트 소듐, 구아 검 (메이프로도르(Meyprodor)TM, 메이프로름(Meyprofm)TM, 메이프로구아(Meyproguar)TM), 저 치환된 히드록시프로필 셀룰로스, 규산알루미늄마그네슘 (매그나비트(Magnabite)TM, 노이실린TM, 팜소르브(Pharmsorb)TM, 비검TM), 메틸셀룰로스 (메토셀TM, 메토로즈TM), 미세결정질 셀룰로스 (아비셀 PHTM, 세오이우스(Ceoius) KGTM, 엠코엘(Emcoel)TM, 에티스피어스(Ethispheres)TM, 피브로셀(Fibrocel)TM, 파마셀TM, 비바푸르TM), 포비돈 (콜리슨TM, 플라스돈TM) 알긴산나트륨 (켈코솔TM, 케톤TM, 프로타날TM), 소듐 스타치 글리콜레이트, 폴라크릴린 포타슘 (엠버라이트 IRP88TM), 규화 미세결정질 셀룰로스 (ProSotvTM), 전분 (아이텍스(Aytex) PTM, 플루프텍스(Fluftex) WTM, 멜로젤(Melojel)TM, 메리테나(Meritena)TM, 페이겔(Paygel) 55TM, 퍼펙트아밀(Perfectamyl) D6PHTM, 퓨어-바인드TM, 퓨어- 코테TM, 퓨어- 텐트TM, 순도 21TM, 순도 826TM, 정제 백색TM) 또는 예비-젤라틴화된 전분 (리카랩(Lycatab) PGSTM, 메리겔(Merigel)TM, 내셔널 78-1551TM, 파마-겔TM, 프리젤(Prejel)TM, 세피스탭(Sepistab) ST 200TM, 스프레스(Spress) B820TM, 전분 1500 GTM, 태블리츠(Tablitz)TM, 유니퓨어(Unipure) LDTM) 또는 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 붕해제는 임의로 약 0.1-99 중량%의 양으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 붕해제는 임의로 약 0.1-50 중량%의 양으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 붕해제는 임의로 약 0.1-10 중량%의 양으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 붕해제는 약 0.1 mg 내지 0.5 mg, 0.5 mg 내지 1 mg, 1 mg 내지 2 mg, 2 mg 내지 2.5 mg, 2.5 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 7.5 mg, 7 mg 내지 9.5 mg, 9 mg 내지 11.5 mg, 11 mg 내지 13.5 mg, 13 mg 내지 15.5 mg, 15 mg 내지 17.5 mg, 17 내지 19.5 mg, 19 mg 내지 21.5 mg, 21 mg 내지 23.5 mg, 23 mg 내지 25.5 mg, 25 mg 내지 27.5 mg, 27 mg 내지 30 mg, 29 mg 내지 31.5 mg, 31 mg 내지 33.5 mg, 33 mg 내지 35.5 mg, 35 mg 내지 37.5 mg, 37 mg 내지 40 mg, 40 mg 내지 45 mg, 45 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 55 mg, 55 mg 내지 60 mg, 60 mg 내지 65 mg, 65 mg 내지 70 mg, 70 mg 내지 75 mg, 75 mg 내지 80 mg, 80 mg 내지 85 mg, 85 mg 내지 90 mg, 90 mg 내지 95 mg, 또는 95 mg 내지 100 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 붕해제는 약 0.1 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 2.5 mg, 5 mg, 7 mg, 9 mg, 11 mg, 13 mg, 15 mg, 17 mg, 19 mg, 21 mg, 23 mg, 25 mg, 27.5 mg, 30 mg, 31.5 mg, 33.5 mg, 35.5 mg, 37.5 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg 또는 100 mg의 양으로 존재한다.

[0362]

다양한 유용한 윤활제는 스테아르산칼슘 (HyQualTM), 글리세린 모노스테아레이트 (임위터TM 191 및 900, 케스코 GMS5TM, 450 및 600, 미바플렉스(Myvaplex) 600PTM, 미바텍스(Myvatex)TM, 리타 GMSTM, 스테판 GMSTM, 테긴TM,

테긴™ 503 및 515, 테긴 4100™, 테긴 M™, 유니메이트(Unimate) GMS™, 글리세릴 베헤네이트 (콤프리톨 888 ATO™), 글리세릴 팔미토스테아레이트 (프레시롤 ATO 5™), 수소화 피마자 오일 (캐스터왁스 MP 80™, 크로듀레트(Croduret)™, 큐티나 HR™, 팬콜(Fancol)™, 시물줄 1293™), 수소화 식물성 오일 0 유형 I (스테로텍스™, 디나산 P60™, 히드로코테(Hydrocote)™, 리포볼 HS-K™, 스테로텍스 HM™), 마그네슘 라우릴 술페이트, 스테아르산마그네슘, 중쇄 트리글리세리드 (카프텍스 300™, 라브라콕 CCTM, 미글리올 810™, 네오비 M5™, 네사톨(Nesatol)™, 와글리놀 3/9280™), 폴록사머 (플루로닉™, 신페로닉™), 폴리에틸렌 5 글리콜 (카르보왁스 센트리™, 리포™, 리폭솔™, 루트롤 E™, 플루리올 E™), 벤조산나트륨 (안티몰(Antimol)™), 염화나트륨, 소듐 라우릴 술페이트 (엘판 240™, 텍사폰 K1 2P™), 소듐 스테아릴 푸마레이트 (프루브(Pruv)™), 스테아르산 (하이스트렌™, 인더스트렌™, 코르트에시드(Kortacid) 1895™, 프라이스터렌™), 활석 (알타익™, 루제낙™, 루제낙 파마™, 매그실 오스만투스™, 0 매그실 스타르™, 수페리오레(Superiore)™), 수크로스 스테아레이트 (서프호프 SE 파마 D-1803 F™) 및 스테아르산아연 (하이쿠알(HyQual)™) 또는 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 윤활제의 예는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 스테아르산, 활석, 글리세릴 베헤네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥시드 중합체, 소듐 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 올레산나트륨, 소듐 스테아릴 푸마레이트, DL-류신, 콜로이드성 실리카 및 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 다른 것들을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서 윤활제는 스테아르산마그네슘이다.

[0363] 다양한 유용한 활택제는 삼염기성 인산칼슘 (트리- 탭™), 규산칼슘, 셀룰로스, 분말화된 (사나셀(Sanacel)™, 솔카- 플로에™), 콜로이드성 이산화규소 (에어로실™, 캡-O-Sil M-5P™, 바커 HDK™), 규산마그네슘, 삼규산마그네슘, 전분 (멜로젤™, 메리테나(Meritena)™, 페이젤 55™, 퍼펙트아밀 D6PH™, 퓨어-바인드™, 퓨어-코테™, 퓨어-덴트™, 퓨어-젤™, 퓨어-세트™, 퓨리티 21™, 퓨리티 826™, 타블렛 화이트™) 및 활석 (루제낙 파마™, 매그실 오스만투스™, 매그실 스타르™, 수페리오레™) 또는 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 활택제는 임의로 약 0-15 중량%의 양으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 활택제는 약 0.1 mg 내지 0.5 mg, 0.5 mg 내지 1 mg, 1 mg 내지 2 mg, 2 mg 내지 2.5 mg, 2.5 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 7.5 mg, 7 mg 내지 9.5 mg, 9 mg 내지 11.5 mg, 11 mg 내지 13.5 mg, 13 mg 내지 15.5 mg, 15 mg 내지 17.5 mg, 17 내지 19.5 mg, 19 mg 내지 21.5 mg, 21 mg 내지 23.5 mg, 23 mg 내지 25.5 mg, 25 mg 내지 27.5 mg, 27 mg 내지 30 mg, 29 mg 내지 31.5 mg, 31 mg 내지 33.5 mg, 33 mg 내지 35.5 mg, 35 mg 내지 37.5 mg, 37 mg 내지 40 mg, 40 mg 내지 45 mg, 45 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 55 mg, 55 mg 내지 60 mg, 60 mg 내지 65 mg, 65 mg 내지 70 mg, 70 mg 내지 75 mg, 75 mg 내지 80 mg, 80 mg 내지 85 mg, 85 mg 내지 90 mg, 90 mg 내지 95 mg, 또는 95 mg 내지 100 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 활택제는 약 0.1 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 2.5 mg, 5 mg, 7 mg, 9 mg, 11 mg, 13 mg, 15 mg, 17 mg, 19 mg, 21 mg, 23 mg, 25 mg, 27.5 mg, 30 mg, 31.5 mg, 33.5 mg, 35.5 mg, 37.5 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg 또는 100 mg의 양으로 존재한다.

[0364] 제약상 허용되는 계면활성제는 제약 투여 형태에 사용하는데 적합한 비이온성 및 이온성 계면활성제 둘 다를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이온성 계면활성제는 음이온성, 양이온성 또는 켄비터이온성 계면활성제 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 다양한 유용한 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄의 소듐 라우릴 술페이트, 모노올레에이트, 모노라우레에이트, 모노팔미테이트, 모노스테아레이트 또는 또 다른 에스테르, 소듐 디옥틸술포숙시네이트 (DOSS), 레시틴, 스테아릴 알콜, 세토스테아르산 알콜, 콜레스테롤, 폴리옥시에틸렌 리신 오일, 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드, 폴록사머 또는 임의의 다른 상업적으로 입수가능한 공-가공된 계면활성제 예컨대 세피트랩(SEPITRAP)® 80 또는 세피트랩® 4000 및 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 임의로 약 0-5 중량%의 양으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 약 0.1 mg 내지 0.5 mg, 0.5 mg 내지 1 mg, 1 mg 내지 2 mg, 2 mg 내지 2.5 mg, 2.5 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 7.5 mg, 7 mg 내지 9.5 mg, 9 mg 내지 11.5 mg, 11 mg 내지 13.5 mg, 13 mg 내지 15.5 mg, 15 mg 내지 17.5 mg, 17 내지 19.5 mg, 19 mg 내지 21.5 mg, 21 mg 내지 23.5 mg, 23 mg 내지 25.5 mg, 25 mg 내지 27.5 mg, 27 mg 내지 30 mg, 29 mg 내지 31.5 mg, 31 mg 내지 33.5 mg, 33 mg 내지 35.5 mg, 35 mg 내지 37.5 mg, 37 mg 내지 40 mg, 40 mg 내지 45 mg, 45 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 55 mg, 55 mg 내지 60 mg, 60 mg 내지 65 mg, 65 mg 내지 70 mg, 70 mg 내지 75 mg, 75 mg 내지 80 mg, 80 mg 내지 85 mg, 85 mg 내지 90 mg, 90 mg 내지 95 mg, 또는 95 mg 내지 100 mg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 약 0.1 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 2.5 mg, 5 mg, 7 mg, 9 mg, 11 mg, 13 mg, 15 mg, 17 mg, 19 mg, 21 mg, 23 mg, 25 mg, 27.5 mg, 30 mg, 31.5 mg, 33.5 mg, 35.5 mg, 37.5 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg 또는 100 mg의 양으로 존재한다.

[0365] 예시적인 정제 조성물

[0366] 예시적인 정제 조성물은 실시예 1 및 2에서 본원에 기재된 제제 1-6을 포함한다. 또한 다른 예시적인 조성물은 표 1-12에 기재된 것들을 포함할 수 있으며, 여기서 총 코어 정제 중량은 과립내 성분 및 과립외 성분의 합한 중량을 포함한다.

[0367] 실시양태에서, 정제 조성물은 약 478 mg 니라파립 토실레이트 1수화물을 포함하는 표 1에 기재된 임의의 제제이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 7이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 8이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 9이다.

[0368] 표 1. 예시적인 300 mg 니라파립 정제 (제제 7-9)

성분	중량 %*	제제 7	제제 8	제제 9
과립내 상 (총 코어 정제 중량의 ~94-98 %)				
활성	약 40-50	니라과립 토실레이트 1수화물		
희석제 1	약 8-14	락토스 1수화물		
희석제 2	약 30-40	미세결정질 셀룰로스		
결합제	약 1-3	포비돈		
붕해제	약 0.1-2	크로스포비돈		
활택제/흡수제/ 흡착제	약 2-4	이산화규소		
윤활제	약 0.1-2	스테아르산마그네슘		
과립외 상 (코어 정제 중량의 ~2-6 wt%)				
붕해제	약 0.1-2	크로스포비돈		
활택제/흡수제/ 흡착제	약 0.1-2	이산화규소		
윤활제	약 0.1-2	스테아르산마그네슘		
총 코어 정제 중량	--	~ 950-1050 mg	~ 1050- 1150 mg	~ 1150- 1250 mg
* 총 코어 정제 중량 기준 (과립내 + 과립외 상의 합계)				

[0369]

[0370] 실시양태에서, 정제 조성물은 약 478 mg 니라파립 토실레이트 1수화물을 포함하는 표 2에 기재된 임의의 제제이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 10이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 11이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 12이다.

[0371] 표 2. 예시적인 300 mg 니라파립 정제 (제제 10-12)

성분	중량 %*	제제 10	제제 11	제제 12
과립내 상 (총 코어 정제 중량의 ~ 94-98 %)				
활성	약 40-50	니라파립 토실레이트 1수화물		
희석제 1	약 8-14	락토스 무수		
희석제 2	약 30-40	미세결정질 셀룰로스		
결합제	약 1-3	포비돈		
붕해제	약 0.1-2	크로스포비돈		
활택제/흡수제/ 흡착제	약 2-4	이산화규소		
윤활제	약 0.1-2	스테아르산마그네슘		
과립외 상 (코어 정제 중량의 ~ 2-6 wt%)				
붕해제	약 0.1-2	크로스카르멜로스 소듐		
활택제/흡수제/ 흡착제	약 0.1-2	이산화규소		
윤활제	약 0.1-2	스테아르산마그네슘		
총 코어 정제 중량	--	~ 950-1050 mg	~ 1050- 1150 mg	~ 1150- 1250 mg
* 총 코어 정제 중량 기준 (과립내 + 과립외 상의 합계)				

[0372]

[0373] 실시양태에서, 정제 조성물은 약 478 mg 니라파립 토실레이트 1수화물을 포함하는 표 3에 기재된 임의의 제제이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 13이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 14이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 15이다.

[0374] 표 3. 예시적인 300 mg 니라파립 정제 (제제 13-15)

성분	중량 %*	제제 13	제제 14	제제 15
과립내 상 (총 코어 정제 중량의 ~ 94-98 %)				
활성	약 40-50	니라과립 토실레이트 1수화물		
희석제 1	약 8-14	락토스 1수화물		
희석제 2	약 30-40	미세결정질 셀룰로스		
결합제	약 1-3	포비돈		
붕해제	약 0.1-2	크로스포비돈		
활택제/흡수제/ 흡착제	약 2-4	이산화규소		
과립외 상 (코어 정제 중량의 ~ 2-6 wt%)				
붕해제	약 0.1-2	크로스포비돈		
활택제/흡수제/ 흡착제	약 0.1-2	이산화규소		
윤활제	약 0.1-2	스테아르산마그네슘		
총 코어 정제 중량	--	~ 950-1050 mg	~ 1050- 1150 mg	~ 1150- 1250 mg
* 총 코어 정제 중량 기준 (과립내 + 과립외 상의 합계)				

[0375]

[0376]

실시양태에서, 정제 조성물은 약 478 mg 니라파립 토실레이트 1수화물을 포함하는 표 4에 기재된 임의의 제제이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 16이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 17이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 18이다.

[0377] 표 4. 예시적인 300 mg 니라파립 정제 (제제 16-18)

성분	중량 %*	제제 16	제제 17	제제 18
과립내 상 (총 코어 정제 중량의 ~ 94-98 %)				
활성	약 40-50	니라과립 토실레이트 1수화물		
희석제 1	약 8-14	락토스 무수		
희석제 2	약 30-40	미세결정질 셀룰로스		
결합제	약 1-3	포비돈		
붕해제	약 0.1-2	크로스포비돈		
활택제/흡수제/ 흡착제	약 2-4	이산화규소		
과립외 상 (코어 정제 중량의 ~ 2-6 wt%)				
붕해제	약 0.1-2	크로스카르멜로스 소듐		
활택제/흡수제/ 흡착제	약 0.1-2	이산화규소		
윤활제	약 0.1-2	스테아르산마그네슘		
총 코어 정제 중량	--	~ 950-1050 mg	~ 1050- 1150 mg	~ 1150- 1250 mg
* 총 코어 정제 중량 기준 (과립내 + 과립외 상의 합계)				

[0378]

[0379] 실시양태에서, 정제 조성물은 약 318.7 mg 니라파립 토실레이트 1수화물을 포함하는 표 5에 기재된 임의의 제제이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 19이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 20이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 21이다.

[0380] 표 5. 예시적인 200 mg 니라파립 정제 (제제 19-21)

성분	중량 %*	제제 19	제제 20	제제 21
과립내 상 (총 코어 정제 중량의 ~ 94-98 %)				
활성	약 40-50	니라과립 토실레이트 1수화물		
희석제 1	약 8-14	락토스 1수화물		
희석제 2	약 30-40	미세결정질 셀룰로스		
결합제	약 1-3	포비돈		
붕해제	약 0.1-2	크로스포비돈		
활택제/흡수제/ 흡착제	약 2-4	이산화규소		
윤활제	약 0.1-2	스테아르산마그네슘		
과립외 상 (코어 정제 중량의 ~ 2-6 wt%)				
붕해제	약 0.1-2	크로스포비돈		
활택제/흡수제/ 흡착제	약 0.1-2	이산화규소		
윤활제	약 0.1-2	스테아르산마그네슘		
총 코어 정제 중량	--	~ 600-650 mg	~ 650-700 mg	~ 700-750 mg
* 총 코어 정제 중량 기준 (과립내 + 과립외 상의 합계)				

[0381]

[0382] 실시양태에서, 정제 조성물은 약 318.7 mg 니라파립 토실레이트 1수화물을 포함하는 표 6에 기재된 임의의 제제이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 22이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 23이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 24이다.

[0383] 표 6. 예시적인 200 mg 니라파립 정제 (제제 22-24)

성분	중량 %*	제제 22	제제 23	제제 24
과립내 상 (총 코어 정제 중량의 ~ 94-98 %)				
활성	약 40-50	니라파립 토실레이트 1수화물		
희석제 1	약 8-14	락토스 무수		
희석제 2	약 30-40	미세결정질 셀룰로스		
결합제	약 1-3	포비돈		
붕해제	약 0.1-2	크로스포비돈		
활택제/흡수제/ 흡착제	약 2-4	이산화규소		
윤활제	약 0.1-2	스테아르산마그네슘		
과립외 상 (코어 정제 중량의 ~ 2-6 wt%)				
붕해제	약 0.1-2	크로스카르멜로스 소듐		
활택제/흡수제/ 흡착제	약 0.1-2	이산화규소		
윤활제	약 0.1-2	스테아르산마그네슘		
총 코어 정제 중량	--	~ 600-650 mg	~ 650-700 mg	~ 700-750 mg
* 총 코어 정제 중량 기준 (과립내 + 과립외 상의 합계)				

[0384]

[0385] 실시양태에서, 정제 조성물은 약 318.7 mg 니라파립 토실레이트 1수화물을 포함하는 표 7에 기재된 임의의 제제이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 25이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 26이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 27이다.

[0386] 표 7. 예시적인 200 mg 니라파립 정제 (제제 25-27)

성분	중량 %*	제제 25	제제 26	제제 27
과립내 상 (총 코어 정제 중량의 ~ 94-98 %)				
활성	약 40-50	니라파립 토실레이트 1수화물		
희석제 1	약 8-14	락토스 1수화물		
희석제 2	약 30-40	미세결정질 셀룰로스		
결합제	약 1-3	포비돈		
붕해제	약 0.1-2	크로스포비돈		
활택제/흡수제/ 흡착제	약 2-4	이산화규소		
과립외 상 (코어 정제 중량의 ~ 2-6 wt%)				
붕해제	약 0.1-2	크로스포비돈		
활택제/흡수제/ 흡착제	약 0.1-2	이산화규소		
윤활제	약 0.1-2	스테아르산마그네슘		
총 코어 정제 중량	--	~ 600-650 mg	~ 650-700 mg	~ 700-750 mg
* 총 코어 정제 중량 기준 (과립내 + 과립외 상의 합계)				

[0387]

[0388] 실시양태에서, 정제 조성물은 약 318.7 mg 니라파립 토실레이트 1수화물을 포함하는 표 8에 기재된 임의의 제제이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 28이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 29이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 30이다.

[0389] 표 8. 예시적인 200 mg 니라파립 정제 (제제 28-30)

성분	중량 %*	제제 28	제제 29	제제 30
과립내 상 (총 코어 정제 중량의 ~ 94-98 %)				
활성	약 40-50	니라파립 토실레이트 1수화물		
희석제 1	약 8-14	락토스 무수		
희석제 2	약 30-40	미세결정질 셀룰로스		
결합제	약 1-3	포비돈		
붕해제	약 0.1-2	크로스포비돈		
활택제/흡수제/ 흡착제	약 2-4	이산화규소		
과립외 상 (코어 정제 중량의 ~ 2-6 wt%)				
붕해제	약 0.1-2	크로스카르멜로스 소듐		
활택제/흡수제/ 흡착제	약 0.1-2	이산화규소		
윤활제	약 0.1-2	스테아르산마그네슘		
총 코어 정제 중량	--	~ 600-650 mg	~ 650-700 mg	~ 700-750 mg
* 총 코어 정제 중량 기준 (과립내 + 과립외 상의 합계)				

[0390]

[0391] 실시양태에서, 정제 조성물은 약 159.3 mg 니라파립 토실레이트 1수화물을 포함하는 표 9에 기재된 임의의 제제이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 31이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 32이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 33이다.

[0392] 표 9. 예시적인 100 mg 니라파립 정제 (제제 31-33)

성분	중량 %*	제제 31	제제 32	제제 33
과립내 상 (총 코어 정제 중량의 ~ 94-98 %)				
활성	약 40-50	니라파립 토실레이트 1수화물		
희석제 1	약 8-14	락토스 1수화물		
희석제 2	약 30-40	미세결정질 셀룰로스		
결합제	약 1-3	포비돈		
붕해제	약 0.1-2	크로스포비돈		
활택제/흡수제/ 흡착제	약 2-4	이산화규소		
윤활제	약 0.1-2	스테아르산마그네슘		
과립외 상 (코어 정제 중량의 ~ 2-6 wt%)				
붕해제	약 0.1-2	크로스포비돈		
활택제/흡수제/ 흡착제	약 0.1-2	이산화규소		
윤활제	약 0.1-2	스테아르산마그네슘		
총 코어 정제 중량	--	~ 300-350 mg	~ 350-400 mg	~ 400-450 mg
* 총 코어 정제 중량 기준 (과립내 + 과립외 상의 합계)				

[0393]

[0394] 실시양태에서, 정제 조성물은 약 159.3 mg 니라파립 토실레이트 1수화물을 포함하는 표 10에 기재된 임의의 제제이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 34이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 35이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 36이다.

[0395] 표 10. 예시적인 100 mg 니라파립 정제 (제제 34-36)

성분	중량 %*	제제 34	제제 35	제제 36
과립내 상 (총 코어 정제 중량의 ~ 94-98 %)				
활성	약 40-50	니라과립 토실레이트 1수화물		
희석제 1	약 8-14	락토스 무수		
희석제 2	약 30-40	미세결정질 셀룰로스		
결합제	약 1-3	포비돈		
붕해제	약 0.1-2	크로스포비돈		
활택제/흡수제/ 흡착제	약 2-4	이산화규소		
윤활제	약 0.1-2	스테아르산마그네슘		
과립외 상 (코어 정제 중량의 ~ 2-6 wt%)				
붕해제	약 0.1-2	크로스카르멜로스 소듐		
활택제/흡수제/ 흡착제	약 0.1-2	이산화규소		
윤활제	약 0.1-2	스테아르산마그네슘		
총 코어 정제 중량	--	~ 300-350 mg	~ 350-400 mg	~ 400-450 mg
* 총 코어 정제 중량 기준 (과립내 + 과립외 상의 합계)				

[0396]

[0397] 실시양태에서, 정제 조성물은 약 159.3 mg 니라파립 토실레이트 1수화물을 포함하는 표 11에 기재된 임의의 제제이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 37이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 38이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 39이다.

[0398] 표 11. 예시적인 100 mg 니라파립 정제 (제제 35-39)

성분	중량 %*	제제 37	제제 38	제제 39
과립내 상 (총 코어 정제 중량의 ~ 94-98 %)				
활성	약 40-50	니라과립 토실레이트 1수화물		
희석제 1	약 8-14	락토스 1수화물		
희석제 2	약 30-40	미세결정질 셀룰로스		
결합제	약 1-3	포비돈		
붕해제	약 0.1-2	크로스포비돈		
활택제/흡수제/ 흡착제	약 2-4	이산화규소		
과립외 상 (코어 정제 중량의 ~ 2-6 wt%)				
붕해제	약 0.1-2	크로스포비돈		
활택제/흡수제/ 흡착제	약 0.1-2	이산화규소		
윤활제	약 0.1-2	스테아르산마그네슘		
총 코어 정제 중량	--	~ 300-350 mg	~ 350-400 mg	~ 400-450 mg
* 총 코어 정제 중량 기준 (과립내 + 과립외 상의 합계)				

[0399]

[0400]

실시양태에서, 정제 조성물은 약 159.3 mg 니라파립 토실레이트 1수화물을 포함하는 표 12에 기재된 임의의 제제이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 40이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 41이다. 실시양태에서, 정제 조성물은 제제 42이다.

[0401] 표 12. 예시적인 100 mg 니라과립 정제 (제제 40-42)

성분	중량 %*	제제 40	제제 41	제제 42
과립내 상 (총 코어 정제 중량의 ~ 94-98 %)				
활성	약 40-50	니라과립 토실레이트 1수화물		
희석제 1	약 8-14	락토스 무수		
희석제 2	약 30-40	미세결정질 셀룰로스		
결합제	약 1-3	포비돈		
붕해제	약 0.1-2	크로스포비돈		
활택제/흡수제/ 흡착제	약 2-4	이산화규소		
과립외 상 (코어 정제 중량의 ~ 2-6 wt%)				
붕해제	약 0.1-2	크로스카르멜로스 소듐		
활택제/흡수제/ 흡착제	약 0.1-2	이산화규소		
윤활제	약 0.1-2	스테아르산마그네슘		
총 코어 정제 중량	--	~ 300-350 mg	~ 350-400 mg	~ 400-450 mg
* 총 코어 정제 중량 기준 (과립내 + 과립외 상의 합계)				

[0402]

[0403]

실시양태에서, 본원에 기재된 제제 1-42의 임의의 부형제는 변경될 수 있다. 예를 들면, 희석제 2의 양은 변경될 수 있다 (예를 들면, 약 7.5-15 wt% 또는 약 9-11 wt%). 따라서, 제제 1a-42a의 각각은 희석제 2는 약 7.5-15 wt%의 양으로 포함하나 그 외에는 각각 제제 1-42와 동일하다. 유사하게, 제제 1b-42b의 각각은 희석제 2는 약 9-11 wt%의 양으로 포함하나 그 외에는 각각 제제 1-42와 동일하다.

[0404]

추가 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 정제 조성물 (예를 들면, 제제 1-42 중 어느 것)은 추가로 코팅 층 (예를 들면, 본원에 기재된 임의의 코팅)을 포함한다.

[0405]

붕해

[0406]

붕해는 경구 투여 형태, 예를 들어 정제의 품질의 척도이다. 일반적으로, 약전 (예를 들어 미국 약전, 영국 약전, 인도 약전)은 그의 자체 표준을 가지며 붕해 시험을 명시하고 있다. 다수의 국제적인 물질에 대한 약전은 (ICH) 국제 조화 회의에 의해 일치되어 있고 상호교환가능하다. 붕해 시험을 수행하여 고체 경구 투여 형태가 완전히 붕해되는데 소요되는 시간을 알아낸다. 붕해 시간은 품질의 척도일 수 있다. 이는 예를 들어 붕해 사건이 정제에 의해 보유된 활성 물질의 방출에 대한 속도 제한 단계이기 때문이다. 붕해 시간이 너무 느리면; 이는 활성 성분이 너무 천천히 방출될 수 있고 따라서 가능하게는 섭취된 후 신체에 활성을 나타내는 속도에 영향을 미칠 수 있다는 것을 의미한다. 그 반대의 경우, 붕해가 너무 빠른 경우도 마찬가지로 일어날 수 있다.

[0407]

붕해 시험은 붕해 장치를 사용하여 수행된다. 비록 상이한 약전에서 약간의 변형이 있을 수 있지만, 일반적으로 기본 구성 및 장치의 작동은 동일하다. 하기는 전형적 시험이다. 장치는 투명한 폴리비닐 또는 다른 플라스틱 물질로 제조된 바스켓으로 이루어진다. 이는 전형적으로 동일한 바스켓에 세팅된 동일한 직경의 튜브를 가지며 스테인레스 스틸로 제조된 균일한 메쉬 크기를 갖는 와이어 메쉬가 각각의 튜브에 고정된다. 작은 금속 디스크는 투여 형태의 완전한 침지를 가능하게 하는데 사용될 수 있다. 전체 바스켓-랙 어셈블리는 바스켓-랙 어셈블리의 정점에 고정된 모터를 왕복시킴으로써 움직일 수 있다. 전체 어셈블리는 붕해 시험이 실행되는 매질을 포함하는 용기에 침지된다. 용기는 유체 매질의 온도를 목적하는 온도로 조절하기 위한 온도조절장치를 구비한다.

[0408]

각각 투여 형태에 대한 붕해 시험은 약전에 제공된다. 투여 형태의 전형적 유형을 위한 일부 일반적 시험이 있다. 투여 형태 및 그의 붕해 시험의 유형의 일부는 하기와 같다: (1) 비코팅된 정제- 시험은 1분당 29-32 사이

클에서의 37+/-2 C에서 증류수를 매질로 사용할 수 있고; 시험은 15분 후에 완결된다. 이는 (적어도 5개의 정제 또는 캡슐에 대해) 사이클의 종료시 어떤 촉진성 코어도 존재하지 않고 덩어리가 침지 디스크에 접촉되지 않는 경우에 허용가능하다. (2) 코팅된 정제- 동일한 시험 절차가 채용될 수 있지만 작업 시간은 30분이다. (3) 장용코팅된/ 위 내성 정제- 시험은 먼저 증류수에서 실행될 수 있고 (실온에서 5분 동안; USP 그리고 BP 및 IP에 따르면 증류수 없음), 이어서, 이는 0.1 M HCL (최대 2시간; BP) 또는 인공 위액 (1시간; USP) 이어서 포스페이트 완충제, pH 6.8 (1시간; BP) 또는 효소가 없는 인공 장액 (1시간; USP)에서 실행된다. (4) 저작성 정제 - 봉해 시험 면제됨 (BP 및 IP), 4시간 (USP). 이들은 설명을 위한 몇몇의 예이다.

[0409] 예시적인 봉해 시험은 표준 USP <701> 시험 장치를 사용한다. 각각의 하나의 정제를 하부에 스테인레스 스틸 메쉬를 포함하는 6개의 봉해 시험기 슬롯에 위치시킨다. 자기 센서는 정제의 상단에 위치된다. 슬롯을 포함하는 바스켓은 37C로 제어된 온도의 수조에 침지된다. 바스켓은 분당 29-32회 사이클로 조에서 상하로 움직인다. 정제가 완전히 봉해되면, 정제 상단의 센서가 메쉬와 접촉한다. 센서는 정제가 봉해되는 시간을 자동적으로 기록할 것이다.

[0410] 일부 실시양태에서, 정제는 약 30초 내지 약 300초의 봉해 시간을 갖는다. 일부 실시양태에서, 정제는 약 30초 내지 약 200초의 봉해 시간을 갖는다. 일부 실시양태에서, 정제는 약 30초 내지 약 150초의 봉해 시간을 갖는다. 일부 실시양태에서, 정제는 약 30초, 약 40초, 약 50초, 약 60초, 약 70초, 약 80초, 약 90초, 약 100초, 약 110초, 약 120초, 약 130초, 약 140초, 약 150초, 약 160초, 약 170초, 약 180초, 약 190초, 약 200초, 약 210초, 약 220초, 약 230초, 약 240초, 약 250초, 약 260초, 약 270초, 약 280초, 약 290초 또는 약 300초의 봉해 시간을 갖는다.

[0411] 안정성

[0412] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물은 입자 크기 분포의 관점에서 적어도 약 30일, 60일, 90일, 6개월, 1년, 18개월, 2년, 3년, 4년 또는 5년 동안 안정하고, 예를 들어 제약 조성물의 약 80%-100% 예컨대 약 80%, 90%, 95% 또는 100%가 입자 크기 분포의 관점에서 안정하다. 일부 실시양태에서, 고체 경구 투여 형태의 본원에 기재된 안정한 니라파립 입자는 실온 (약 15°C 내지 약 25°C)에서 최대 약 3, 6, 9, 12, 24 또는 36개월 저장에서 50% 초과와 유효 입자 크기에서 증가를 나타내지 않을 것이다. 일부 실시양태에서, 고체 경구 투여 형태의 본원에 기재된 안정한 니라파립 입자는 실온 (약 15°C 내지 약 25°C)에서 최대 약 3, 6, 9, 12, 24 또는 36개월 저장에서 60% 초과와 유효 입자 크기에서 증가를 나타내지 않을 것이다. 일부 실시양태에서, 고체 경구 투여 형태의 본원에 기재된 안정한 니라파립 입자는 실온 (약 15°C 내지 약 25°C)에서 최대 약 3, 6, 9, 12, 24 또는 36개월 저장에서 70% 초과와 유효 입자 크기에서 증가를 나타내지 않을 것이다. 일부 실시양태에서, 고체 경구 투여 형태의 본원에 기재된 안정한 니라파립 입자는 실온 (약 15°C 내지 약 25°C)에서 최대 약 3, 6, 9, 12, 24 또는 36개월 저장에서 80% 초과와 유효 입자 크기에서 증가를 나타내지 않을 것이다. 일부 실시양태에서, 고체 경구 투여 형태의 본원에 기재된 안정한 니라파립 입자는 실온 (약 15°C 내지 약 25°C)에서 최대 약 3, 6, 9, 12, 24 또는 36개월 저장에서 90% 초과와 유효 입자 크기에서 증가를 나타내지 않을 것이다. 일부 실시양태에서, 고체 경구 투여 형태의 본원에 기재된 안정한 니라파립 입자는 실온 (약 15°C 내지 약 25°C)에서 최대 약 3, 6, 9, 12, 24 또는 36개월 저장에서 95% 초과와 유효 입자 크기에서 증가를 나타내지 않을 것이다.

[0413] 일부 실시양태에서, 고체 경구 투여 형태의 본원에 기재된 안정한 니라파립 입자는 약 15°C 내지 30°C, 15°C 내지 40°C, 또는 15°C 내지 50°C에서 최대 3, 6, 9, 12, 24 또는 36개월 저장에서 50% 초과와 유효 입자 크기에서 증가를 나타내지 않을 것이다. 일부 실시양태에서, 고체 경구 투여 형태의 본원에 기재된 안정한 니라파립 입자는 약 15°C 내지 30°C, 15°C 내지 40°C, 또는 15°C 내지 50°C에서 최대 3, 6, 9, 12, 24 또는 36개월 저장에서 60% 초과와 유효 입자 크기에서 증가를 나타내지 않을 것이다. 일부 실시양태에서, 고체 경구 투여 형태의 본원에 기재된 안정한 니라파립 입자는 약 15°C 내지 30°C, 15°C 내지 40°C, 또는 15°C 내지 50°C에서 최대 3, 6, 9, 12, 24 또는 36개월 저장에서 70% 초과와 유효 입자 크기에서 증가를 나타내지 않을 것이다. 일부 실시양태에서, 고체 경구 투여 형태의 본원에 기재된 안정한 니라파립 입자는 약 15°C 내지 30°C, 15°C 내지 40°C, 또는 15°C 내지 50°C에서 최대 3, 6, 9, 12, 24 또는 36개월 저장에서 80% 초과와 유효 입자 크기에서 증가를 나타내지 않을 것이다. 일부 실시양태에서, 고체 경구 투여 형태의 본원에 기재된 안정한 니라파립 입자는 약 15°C 내지 30°C, 15°C 내지 40°C, 또는 15°C 내지 50°C에서 최대 3, 6, 9, 12, 24 또는 36개월 저장에서 90% 초과와 유효 입자 크기에서 증가를 나타내지 않을 것이다. 일부 실시양태에서, 고체 경구 투여 형태의 본원에 기재된 안정한 니라파립 입자는 약 15°C 내지 30°C, 15°C 내지 40°C, 또는 15°C 내지 50°C에서 최대 3, 6, 9, 12, 24 또는 36개월 저장에서 95% 초과와 유효 입자 크기에서 증가를 나타내지 않을 것이다.

- [0414] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물은 적어도 약 30일, 60일, 90일, 6개월, 1년, 18개월, 2년, 3년, 4년 또는 5년 동안 화합물 변성에 대해 안정하고, 예를 들어 제약 조성물 중 약 80%-100% 예컨대 약 80%, 90%, 95% 또는 100%의 활성 제약 작용제가 안정하다. 안정성은 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물 중 약 80%-100% (예를 들면, 약 90%-100% 또는 95-100%)의 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들면, 니라파립 토실레이트 1수화물)은 적어도 약 30, 60, 90, 180, 360, 540 또는 720일, 예를 들어 90일 초과 동안 안정하다. 일부 실시양태에서, 약 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% (예를 들면, 약 95%)의 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들면, 니라파립 토실레이트 1수화물)은 30일 이상 동안 화합물 변성에 대해 안정하다. 각각의 경우에, 안정성은 관련 기술분야에 공지된 HPLC 또는 또 다른 방법에 의해 측정될 수 있다. 고체 투여 형태의 화학적 저장 안정성을 평가하기 위한 방법은 문헌에 기재되어 있다. 예를 들어, 문헌 [S. T. Colgan, T. J. Watson, R. D. Whipple, R. Nosal, J. V. Beaman, D. De Antonis, "The Application of Science and Risk Based Concepts to Drug Substance Stability Strategies" J. Pharm. Innov. 7:205-2013 (2012); Waterman KC, Carella AJ, Gumkowski MJ, et al. Improved protocol and data analysis for accelerated shelf-life estimation of solid dosage forms. Pharm Res 2007; 24(4):780-90; 및 S. T. Colgan, R. J. Timpano, D. Diaz, M. Roberts, R. Weaver, K. Ryan, K. Fields, G. Scrivens, Opportunities for Lean Stability Strategies" J. Pharm. Innov. 9:259-271 (2014)]을 참조한다.
- [0415] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 제제는 저장 조건 하에 (예를 들어, 실온에서) 적어도 약 1일, 적어도 약 2일, 적어도 약 3일, 적어도 약 4일, 적어도 약 5일, 적어도 약 6일, 적어도 약 1주, 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 4주, 적어도 약 5주, 적어도 약 6주, 적어도 약 7주, 적어도 약 8주, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 24개월, 또는 적어도 약 36개월 중 임의의 기간에 걸쳐 화합물 분해에 대해 안정하다 (예를 들어, 30% 미만 분해, 25% 미만 분해, 20% 미만 분해, 15% 미만 분해, 10% 미만 분해, 8% 미만 분해, 5% 미만 분해, 3% 미만 분해, 2% 미만 분해, 또는 5% 미만 분해). 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 적어도 약 1주의 기간에 걸쳐 화합물 분해에 대해 안정하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 적어도 약 1개월의 기간에 걸쳐 화합물 분해에 대해 안정하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 적어도 약 3개월의 기간에 걸쳐 화합물 분해에 대해 안정하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 적어도 약 6개월의 기간에 걸쳐 화합물 분해에 대해 안정하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 적어도 약 9개월의 기간에 걸쳐 화합물 분해에 대해 안정하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 적어도 약 12개월의 기간에 걸쳐 화합물 분해에 대해 안정하다.
- [0416] 가속 노화 조건 하를 포함하는 저장 동안 고체 투여 형태의 화학적 안정성을 평가하는 방법은 문헌에 기재되어 있다. 예를 들어, 문헌 [S. T. Colgan, T. J. Watson, R. D. Whipple, R. Nosal, J. V. Beaman, D. De Antonis, "The Application of Science and Risk Based Concepts to Drug Substance Stability Strategies" J. Pharm. Innov. 7:205-2013 (2012); Waterman KC, Carella AJ, Gumkowski MJ, et al. Improved protocol and data analysis for accelerated shelf-life estimation of solid dosage forms. Pharm Res 2007; 24(4):780-90; and S. T. Colgan, R. J. Timpano, D. Diaz, M. Roberts, R. Weaver, K. Ryan, K. Fields, G. Scrivens, Opportunities for Lean Stability Strategies" J. Pharm. Innov. 9:259-271 (2014)]을 참조한다.
- [0417] 저장 동안 고체 투여 형태의 화학적 안정성은 또한 사람용 의약품 규제 조화 국제 회의 (ICH) 또는 세계 보건 기구 (WHO)에 따라 지시될 수 있다.
- [0418] 제약 조성물이 사용되고/거나 저장되도록 의도되는 세계의 영역에 따라, 안정성 연구는 국가의 기후 조건에 따라 수행될 수 있다. 세계는 일반적으로 5개의 다양한 구역으로 나뉘어진다: 온화, 지중해/아열대, 고온 건조, 다습/열대 및 고온/보다 다습. 관련 기술분야의 숙련된 기술자는 특정한 기후 구역에서의 시험을 위한 적절한 조건을 결정할 수 있다.
- [0419] 한 측면에서 하기를 포함하는 정제를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다: 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)의 억제제를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 경우 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)를 억제하는 유효량의 니라파립; 여기서 정제는 하기 중 적어도 하나를 갖는다: a) 정제는 0.2 중량% 미만의 임의의 단일 니라파립 분해 산물을 포함함; b) 정제는 40℃ 및 75% 상대 습도 (RH)에서 1개월 동안 저장 후 0.2 중량% 미만의 임의의 단일 니라파립 분해 산물을 포함함; 및 c) 정제는 40℃ 및 75% 상대 습도 (RH)에서 2개월 동안 저장 후 0.2 중량% 미만의 임의의 단일 니라파립 분해 산물을 포함함.

- [0420] 일부 실시양태에서, 정제는 0.2 중량%, 0.1 중량%, 0.09 중량%, 0.08 중량%, 0.07 중량%, 0.06 중량%, 0.05 중량%, 0.04 중량%, 0.03 중량%, 0.02 중량%, 0.01 중량%, 0.005 중량% 또는 0.001 중량% 미만의 임의의 단일 니라파립 분해 산물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 40℃ 및 75% 상대 습도 (RH)에서 1개월 동안 저장 후 0.2 중량%, 0.1 중량%, 0.09 중량%, 0.08 중량%, 0.07 중량%, 0.06 중량%, 0.05 중량%, 0.04 중량%, 0.03 중량%, 0.02 중량%, 0.01 중량%, 0.005 중량% 또는 0.001 중량% 미만의 임의의 단일 니라파립 분해 산물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 40℃ 및 75% 상대 습도 (RH)에서 2개월 동안 저장 후 0.2 중량%, 0.1 중량%, 0.09 중량%, 0.08 중량%, 0.07 중량%, 0.06 중량%, 0.05 중량%, 0.04 중량%, 0.03 중량%, 0.02 중량%, 0.01 중량%, 0.005 중량% 또는 0.001 중량% 미만의 임의의 단일 니라파립 분해 산물을 포함한다.
- [0421] 일부 실시양태에서, 정제는 약 0.2 중량%, 0.1 중량%, 0.09 중량%, 0.08 중량%, 0.07 중량%, 0.06 중량%, 0.05 중량%, 0.04 중량%, 0.03 중량%, 0.02 중량%, 0.01 중량%, 0.005 중량% 또는 0.001 중량% 미만의 임의의 단일 니라파립 분해 산물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 40℃ 및 75% 상대 습도 (RH)에서 1개월 동안 저장 후 약 0.2 중량%, 0.1 중량%, 0.09 중량%, 0.08 중량%, 0.07 중량%, 0.06 중량%, 0.05 중량%, 0.04 중량%, 0.03 중량%, 0.02 중량%, 0.01 중량%, 0.005 중량% 또는 0.001 중량% 미만의 임의의 단일 니라파립 분해 산물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 40℃ 및 75% 상대 습도 (RH)에서 2개월 동안 저장 후 약 0.2 중량%, 0.1 중량%, 0.09 중량%, 0.08 중량%, 0.07 중량%, 0.06 중량%, 0.05 중량%, 0.04 중량%, 0.03 중량%, 0.02 중량%, 0.01 중량%, 0.005 중량% 또는 0.001 중량% 미만의 임의의 단일 니라파립 분해 산물을 포함한다.
- [0422] 일부 실시양태에서, 본 발명은 투여 형태가 5℃에서 1개월, 3개월, 6개월, 9개월, 12개월, 24개월, 또는 36개월 동안 저장 후 1.5 중량%, 1.4 중량%, 1.3 중량%, 1.2 중량%, 1.1 중량%, 1.0 중량%, 0.9 중량%, 0.8 중량%, 0.7 중량%, 0.6 중량%, 0.5 중량%, 0.4 중량%, 0.3 중량%, 0.2 중량%, 0.1 중량%, 0.09 중량%, 0.08 중량%, 0.07 중량%, 0.06 중량%, 0.05 중량%, 0.04 중량%, 0.03 중량%, 0.02 중량%, 0.01 중량%, 0.005 중량%, 또는 0.001 중량% 미만의 1종 이상의 분해 산물, 예컨대 1종 이상의 니라파립 분해 산물의 형성을 나타내는 니라파립 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 경구 투여 형태를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 투여 형태가 25℃ 및 60% 상대 습도 (RH)에서 1개월, 3개월, 6개월, 9개월, 12개월, 24개월, 또는 36개월 동안 저장 후 1.5 중량%, 1.4 중량%, 1.3 중량%, 1.2 중량%, 1.1 중량%, 1.0 중량%, 0.9 중량%, 0.8 중량%, 0.7 중량%, 0.6 중량%, 0.5 중량%, 0.4 중량%, 0.3 중량%, 0.2 중량%, 0.1 중량%, 0.09 중량%, 0.08 중량%, 0.07 중량%, 0.06 중량%, 0.05 중량%, 0.04 중량%, 0.03 중량%, 0.02 중량%, 0.01 중량%, 0.005 중량%, 또는 0.001 중량% 미만의 1종 이상의 분해 산물, 예컨대 1종 이상의 니라파립 분해 산물의 형성을 나타내는 니라파립 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 경구 투여 형태를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 투여 형태가 30℃ 및 65% 상대 습도 (RH)에서 1개월, 3개월, 6개월, 9개월, 12개월, 24개월, 또는 36개월 동안 저장 후 1.5 중량%, 1.4 중량%, 1.3 중량%, 1.2 중량%, 1.1 중량%, 1.0 중량%, 0.9 중량%, 0.8 중량%, 0.7 중량%, 0.6 중량%, 0.5 중량%, 0.4 중량%, 0.3 중량%, 0.2 중량%, 0.1 중량%, 0.09 중량%, 0.08 중량%, 0.07 중량%, 0.06 중량%, 0.05 중량%, 0.04 중량%, 0.03 중량%, 0.02 중량%, 0.01 중량%, 0.005 중량%, 또는 0.001 중량% 미만의 1종 이상의 분해 산물, 예컨대 1종 이상의 니라파립 분해 산물의 형성을 나타내는 니라파립 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 경구 투여 형태를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 투여 형태가 40℃ 및 75% 상대 습도 (RH)에서 1개월, 3개월, 6개월, 9개월, 12개월, 24개월, 또는 36개월 동안 저장 후 1.5 중량%, 1.4 중량%, 1.3 중량%, 1.2 중량%, 1.1 중량%, 1.0 중량%, 0.9 중량%, 0.8 중량%, 0.7 중량%, 0.6 중량%, 0.5 중량%, 0.4 중량%, 0.3 중량%, 0.2 중량%, 0.1 중량%, 0.09 중량%, 0.08 중량%, 0.07 중량%, 0.06 중량%, 0.05 중량%, 0.04 중량%, 0.03 중량%, 0.02 중량%, 0.01 중량%, 0.005 중량%, 또는 0.001 중량% 미만의 1종 이상의 분해 산물, 예컨대 1종 이상의 니라파립 분해 산물의 형성을 나타내는 니라파립 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 경구 투여 형태를 제공한다.
- [0423] 일부 실시양태에서, 1종 이상 또는 총 불순물 또는 니라파립의 분해 산물의 양은 약 0.01 mg 내지 0.05 mg, 0.05 mg 내지 0.1 mg, 0.1 mg 내지 0.2 mg, 0.2 mg 내지 0.25 mg, 0.25 mg 내지 0.5 mg, 0.5 mg 내지 0.75 mg, 0.7 mg 내지 0.95 mg, 0.9 mg 내지 1.15 mg, 1.1 mg 내지 1.35 mg, 1.3 mg 내지 1.5 mg, 1.5 mg 내지 1.75 mg, 1.75 mg 내지 1.95 mg, 1.9 mg 내지 2.15 mg, 2.1 mg 내지 2.35 mg, 2.3 mg 내지 2.55 mg, 2.5 mg 내지 2.75 mg, 2.7 mg 내지 3.0 mg, 2.9 mg 내지 3.15 mg, 3.1 mg 내지 3.35 mg, 3.3 mg 내지 3.5 mg, 3.5 mg 내지 3.75 mg, 3.7 mg 내지 4.0 mg, 4.0 mg 내지 4.5 mg, 4.5 mg 내지 5.0 mg, 5.0 mg 내지 5.5 mg, 5.5 mg 내지 6.0 mg, 6.0 mg 내지 6.5 mg, 6.5 mg 내지 7.0 mg, 7.0 mg 내지 7.5 mg, 7.5 mg 내지 8.0 mg, 8.0 mg 내지 8.5 mg, 8.5 mg 내지 9.0 mg, 9.0 mg 내지 9.5 mg, 또는 9.5 mg 내지 10.0 mg이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상 또는 총 불순물 또는 니라파립의 분해 산물의 양은 약 0.01 mg, 0.05 mg, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 0.7 mg, 0.9 mg, 1.1 mg, 1.3 mg, 1.5 mg, 1.7 mg, 1.9 mg, 2. mg, 2.3 mg, 2.5 mg, 2.75 mg, 3.0 mg,

예컨대 니라파립 분해 산물의 형성을 나타내는 니라파립 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 경구 투여 형태를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 투여 형태가 30℃ 및 65% 상대 습도 (RH)에서 1개월, 3개월, 6개월, 9개월, 12개월, 24개월 또는 36개월 동안 저장 후 1.5 중량%, 1.4 중량%, 1.3 중량%, 1.2 중량%, 1.1 중량%, 1.0 중량%, 0.9 중량%, 0.8 중량%, 0.7 중량%, 0.6 중량%, 0.5 중량%, 0.4 중량%, 0.3 중량%, 0.2 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.025 중량% 또는 0.001 중량% 미만의 총 분해 산물, 예컨대 니라파립 분해 산물의 형성을 나타내는 니라파립 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 경구 투여 형태를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 투여 형태가 40℃ 및 70% 상대 습도 (RH)에서 1개월, 3개월, 6개월, 9개월, 12개월, 24개월 또는 36개월 동안 저장 후 1.5 중량%, 1.4 중량%, 1.3 중량%, 1.2 중량%, 1.1 중량%, 1.0 중량%, 0.9 중량%, 0.8 중량%, 0.7 중량%, 0.6 중량%, 0.5 중량%, 0.4 중량%, 0.3 중량%, 0.2 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.025 중량% 또는 0.001 중량% 미만의 총 분해 산물, 예컨대 니라파립 분해 산물의 형성을 나타내는 니라파립 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 경구 투여 형태를 제공한다.

[0427] 일부 실시양태에서, 조성물은 10 중량% 미만의 물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 40℃ 및 75% 상대 습도 (RH)에서 1개월 동안 저장 후 10 중량% 미만의 물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 40℃ 및 75% 상대 습도 (RH)에서 2개월 동안 저장 후 10 중량% 미만의 물을 포함한다.

[0428] 일부 실시양태에서, 조성물은 30 중량%, 25 중량%, 20 중량%, 15 중량%, 10 중량%, 9 중량%, 8 중량%, 7 중량%, 6 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량%, 0.5 중량% 또는 0.1 중량% 미만의 물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 30 중량%, 25 중량%, 20 중량%, 15 중량%, 10 중량%, 9 중량%, 8 중량%, 7 중량%, 6 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량%, 0.5 중량% 또는 0.1 중량%의 물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 40℃ 및 75% 상대 습도 (RH)에서 1개월 동안 저장 후 30 중량%, 25 중량%, 20 중량%, 15 중량%, 10 중량%, 9 중량%, 8 중량%, 7 중량%, 6 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량%, 0.5 중량% 또는 0.1 중량% 미만의 물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 40℃ 및 75% 상대 습도 (RH)에서 1개월 동안 저장 후 약 30 중량%, 25 중량%, 20 중량%, 15 중량%, 10 중량%, 9 중량%, 8 중량%, 7 중량%, 6 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량%, 0.5 중량% 또는 0.1 중량%의 물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 40℃ 및 75% 상대 습도 (RH)에서 2개월 동안 저장 후 30 중량%, 25 중량%, 20 중량%, 15 중량%, 10 중량%, 9 중량%, 8 중량%, 7 중량%, 6 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량% 미만의 물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 40℃ 및 75% 상대 습도 (RH)에서 3개월, 6개월, 9개월, 12개월, 24개월 또는 36개월 동안 저장 후 30 중량%, 25 중량%, 20 중량%, 15 중량%, 10 중량%, 9 중량%, 8 중량%, 7 중량%, 6 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량%, 0.5 중량% 또는 0.1 중량%의 물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 40℃ 및 75% 상대 습도 (RH)에서 3개월, 6개월, 9개월, 12개월, 24개월 또는 36개월 동안 저장 후 약 30 중량%, 25 중량%, 20 중량%, 15 중량%, 10 중량%, 9 중량%, 8 중량%, 7 중량%, 6 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량%, 0.5 중량% 또는 0.1 중량%의 물을 포함한다.

[0429] 정제

[0430] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 고체 경구 제약 투여 형태로 제제화된다. 고체 경구 제약 투여 형태는 정제, 캡슐, 분말, 과립 및 사체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들면, 고체 경구 제약 투여 형태는 정제일 수 있다.

[0431] 일부 실시양태에서, 대상체에 고체 투여 형태를 통해 투여되는 치료 유효량의 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염은 약 1 mg 내지 약 2000 mg의 범위이다. 일부 실시양태에서, 대상체에 고체 투여 형태를 통해 투여되는 치료 유효량의 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염은 약 1 mg 내지 약 1000 mg의 범위이다. 일부 실시양태에서, 대상체에 고체 투여 형태를 통해 투여되는 치료 유효량의 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염은 약 50 mg 내지 약 300 mg의 범위이다. 일부 실시양태에서, 니라파립 제제는 고체 투여 형태로서 약 50 mg 내지 약 100 mg의 농도로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니라파립 제제는 고체 투여 형태로서 약 100 mg 내지 약 300 mg의 농도로 투여된다. 예를 들어, 대상체에 고체 투여 형태를 통해 투여되는 치료 유효량의 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염은 약 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 35 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 mg 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355

mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 또는 950 mg 내지 1000 mg, 1000 mg 내지 1050 mg, 1050 mg 내지 1100 mg, 1100 mg 내지 1150 mg, 1150 mg 내지 1200 mg, 1200 mg 내지 1250 mg, 1250 mg 내지 1300 mg, 1300 mg 내지 1350 mg, 1350 mg 내지 1400 mg, 1400 mg 내지 1450 mg, 1450 mg 내지 1500 mg, 1500 mg 내지 1550 mg, 1550 mg 내지 1600 mg, 1600 mg 내지 1650 mg, 1650 mg 내지 1700 mg, 1700 mg 내지 1750 mg, 1750 mg 내지 1800 mg, 1800 mg 내지 1850 mg, 1850 mg 내지 1900 mg, 1900 mg 내지 1950 mg, 또는 1950 mg 내지 2000 mg일 수 있다. 예를 들어, 대상체에 고체 투여 형태를 통해 투여되는 치료 유효량의 니라파립 토실레이트 1수화물은 약 1 mg 내지 약 2000 mg, 예를 들어, 약 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 35 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 950 mg 내지 1000 mg, 1000 mg 내지 1050 mg, 1050 mg 내지 1100 mg, 1100 mg 내지 1150 mg, 1150 mg 내지 1200 mg, 1200 mg 내지 1250 mg, 1250 mg 내지 1300 mg, 1300 mg 내지 1350 mg, 1350 mg 내지 1400 mg, 1400 mg 내지 1450 mg, 1450 mg 내지 1500 mg, 1500 mg 내지 1550 mg, 1550 mg 내지 1600 mg, 1600 mg 내지 1650 mg, 1650 mg 내지 1700 mg, 1700 mg 내지 1750 mg, 1750 mg 내지 1800 mg, 1800 mg 내지 1850 mg, 1850 mg 내지 1900 mg, 1900 mg 내지 1950 mg, 또는 1950 mg 내지 2000 mg일 수 있다. 일부 측면에서, 고체 경구 투여 형태는 1일 1 (s.i.d.), 2 (b.i.d.), 또는 3회 (t.i.d.) 투여될 수 있다.

[0432] 예를 들면, 고체 투여 형태를 통해 대상체에 투여되는 치료 유효량의 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염은 약 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 25 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 950 mg 내지 1000 mg, 1000 mg 내지 1050 mg, 1050 mg 내지 1100 mg, 1100 mg 내지 1150 mg, 1150 mg 내지 1200 mg, 1200 mg 내지 1250 mg, 1250 mg 내지 1300 mg, 1300 mg 내지 1350 mg, 1350 mg 내지 1400 mg, 1400 mg 내지 1450 mg, 1450 mg 내지 1500 mg, 1500 mg 내지 1550 mg, 1550 mg 내지 1600 mg, 1600 mg 내지 1650 mg, 1650 mg 내지 1700 mg, 1700 mg 내지 1750 mg, 1750 mg 내지 1800 mg, 1800 mg 내지 1850 mg, 1850 mg 내지 1900 mg, 1900 mg 내지 1950 mg, 또는 1950 mg 내지 2000 mg일 수 있다. 예를 들면, 고체 투여 형태를 통해 대상체에 투여되는 치료 유효량의 니라파립 토실레이트 1수화물은 약 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 25 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 950 mg 내지 1000 mg, 1000 mg 내지 1050 mg, 1050 mg 내지 1100 mg, 1100 mg 내지 1150 mg, 1150 mg 내지 1200 mg, 1200 mg 내지 1250 mg, 1250 mg 내지 1300 mg, 1300 mg 내지 1350 mg, 1350 mg 내지 1400 mg, 1400 mg 내지 1450 mg, 1450 mg 내지 1500 mg, 1500 mg 내지 1550 mg, 1550 mg 내지 1600 mg, 1600 mg 내지 1650 mg, 1650 mg 내지 1700 mg, 1700 mg 내지 1750 mg, 1750 mg 내지 1800 mg, 1800 mg 내지 1850 mg, 1850 mg 내지 1900 mg, 1900 mg 내지 1950 mg, 또는 1950 mg 내지 2000 mg일 수 있다. 일부 측면에서, 고체 경구 투여 형태는 1일 1 (s.i.d.), 2 (b.i.d.), 또는 3회 (t.i.d.) 투여될 수 있다.

[0433] 예를 들면, 고체 투여 형태를 통해 대상체에 투여되는 치료 유효량의 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염은 약 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 25 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270

mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 950 mg 내지 1000 mg, 1000 mg 내지 1050 mg, 1050 mg 내지 1100 mg, 1100 mg 내지 1150 mg, 1150 mg 내지 1200 mg, 1200 mg 내지 1250 mg, 1250 mg 내지 1300 mg, 1300 mg 내지 1350 mg, 1350 mg 내지 1400 mg, 1400 mg 내지 1450 mg, 1450 mg 내지 1500 mg, 1500 mg 내지 1550 mg, 1550 mg 내지 1600 mg, 1600 mg 내지 1650 mg, 1650 mg 내지 1700 mg, 1700 mg 내지 1750 mg, 1750 mg 내지 1800 mg, 1800 mg 내지 1850 mg, 1850 mg 내지 1900 mg, 1900 mg 내지 1950 mg, 또는 1950 mg 내지 2000 mg일 수 있다. 예를 들면, 고체 투여 형태를 통해 대상체에 투여되는 치료 유효량의 니라파립 토실레이트 1수화물은 약 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 35 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 950 mg 내지 1000 mg, 1000 mg 내지 1050 mg, 1050 mg 내지 1100 mg, 1100 mg 내지 1150 mg, 1150 mg 내지 1200 mg, 1200 mg 내지 1250 mg, 1250 mg 내지 1300 mg, 1300 mg 내지 1350 mg, 1350 mg 내지 1400 mg, 1400 mg 내지 1450 mg, 1450 mg 내지 1500 mg, 1500 mg 내지 1550 mg, 1550 mg 내지 1600 mg, 1600 mg 내지 1650 mg, 1650 mg 내지 1700 mg, 1700 mg 내지 1750 mg, 1750 mg 내지 1800 mg, 1800 mg 내지 1850 mg, 1850 mg 내지 1900 mg, 1900 mg 내지 1950 mg, 또는 1950 mg 내지 2000 mg일 수 있다. 일부 실시양태에서, 고체 투여 형태를 통해 대상체에 투여되는 치료 유효량의 니라파립 토실레이트 1수화물은 약 79.7 mg이다. 일부 실시양태에서, 고체 투여 형태를 통해 대상체에 투여되는 치료 유효량의 니라파립 토실레이트 1수화물은 약 159.4 mg이다. 일부 실시양태에서, 고체 투여 형태를 통해 대상체에 투여되는 치료 유효량의 니라파립 토실레이트 1수화물은 약 318.8 mg이다. 일부 실시양태에서, 고체 투여 형태를 통해 대상체에 투여되는 치료 유효량의 니라파립 토실레이트 1수화물은 약 478.0 mg이다. 일부 측면에서, 고체 경구 투여 형태는 1일 1 (s.i.d.), 2 (b.i.d.), 또는 3회 (t.i.d.) 투여될 수 있다.

[0434] 본 발명의 고려되는 조성물은 원하는 경우에 투여 후 약 30분 내지 약 8시간의 간격에 걸쳐 치료 유효량의 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공하여, 예를 들어 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 등의 투여를 가능하게 한다.

[0435] 일부 실시양태에서, 정제는 천연 또는 합성 젤라틴, 펙틴, 카세인, 콜라겐, 단백질, 변형된 전분, 폴리비닐피롤리돈, 아크릴 중합체, 셀룰로스 유도체 또는 그의 조합을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 물질을 이용하여 형성된다. 일부 실시양태에서, 정제는 보존제, 착색제 및 불투명화제, 향미제 및 감미제, 당, 위-저항성 물질 또는 그의 조합을 이용하여 형성된다. 일부 실시양태에서, 정제는 코팅된다. 일부 실시양태에서, 정제를 덮는 코팅은 즉시 방출 코팅, 보호 코팅, 장용 코팅 또는 지연 방출 코팅, 지속 방출 코팅, 차단 코팅, 밀봉 코팅 또는 그의 조합을 포함한다. 용어 "코팅"은 비코팅된 종류를 능가하는 특정한 이익을 부여하기 위해 투여 형태의 표면에 코팅 물질의 외부 층이 적용되는 공정을 의미한다. 이는 투여 형태 상에 당 또는 중합체 코트를 비롯한 코트의 적용을 수반한다. 정제 코팅의 이점은 맛 차폐, 냄새 차폐, 물리적 및 화학적 보호, 위에서의 약물의 보호 및 약물의 방출 프로파일 제어이다. 코팅은 넓은 범위의 경구 고체 투여 형태, 예컨대 입자, 분말, 파립, 결정, 펠렛 및 정제에 적용될 수 있다. 코팅 조성물이 코팅 팬내의 정제 배치에 적용될 때, 정제 표면은 중합체 필름으로 덮이게 된다.

[0436] 필름 코팅

[0437] 일부 실시양태에서, 정제는 임의적인 필름 코팅을 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 필름 코팅은 수용성 중합체(들)를 포함하고, 조성물의 즉시 방출 또는 템퍼링 내성 특성에 영향을 미치지 않는다.

[0438] 일부 실시양태에서, 필름 코팅은 중합체, 안료, 가소제, 향미제, 계면활성제, 부착 증진제, 비히클(들) 및 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 필름 코팅은 중합체, 안료 및 가소제를 포함한다.

[0439] 일부 실시양태에서, 필름 코팅은 사카라이드, 폴리텍스트로스, 말토텍스트린, 락토스, 왁스, 셀룰로스 유도체, 셀룰로스 에테르, 아크릴 중합체 및 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 알콜, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스 및 그의 임의의 조합을

포함한다. 일부 실시양태에서, 필름 코팅은 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 알콜 및 그의 임의의 조합을 포함한다.

- [0440] 일부 실시양태에서, 필름 코팅은 폴리오 올 에컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 마크로콜, 유기 에스테르 에컨대 프탈레이트 에스테르, 디부틸 세바세테이트, 시트레이트 에스테르, 트리아세틴, 오일/글리세리드 에컨대 피마자 오일, 아세틸화 모노글리세리드, 분별화 코코넛 오일 및 그의 임의의 조합을 포함한다.
- [0441] 일부 실시양태에서, 필름 코팅은 폴리비닐 알콜, 이산화티타늄, 폴리에틸렌 글리콜, 활석, 산화제1철제2철 및 그의 임의의 조합을 포함한다.
- [0442] 일부 실시양태에서, 필름 코팅은 폴리비닐 알콜, 이산화티타늄, 폴리에틸렌 글리콜, 활석, FD&C 블루 #2/인디고 카르민 알루미늄 레이크 및 그의 임의의 조합을 포함한다.
- [0443] 일부 실시양태에서, 필름 코팅은 폴리비닐 알콜, 이산화티타늄, 폴리에틸렌 글리콜, 활석, FD&C 블루 #1/브릴리언트 블루 FCF 알루미늄 레이크 및 그의 임의의 조합을 포함한다.
- [0444] 일부 실시양태에서, 필름 코팅은 유기 염료 및 그의 레이크, 무기 색소, 천연 색소 및 그의 임의의 조합을 포함한다.
- [0445] 일부 실시양태에서, 필름 코팅은 오파드라이®, 오파드라이® II, 오파드라이® QX, 오파드라이® SGR, 오파드라이® AMB, 오파드라이® fxtm, 오파드라이® ns-g, 오파드라이® NS, 오파드라이® tm, 오파록스®, 오파드라이® EZ 및 그의 임의의 조합을 포함한다.
- [0446] 일부 실시양태에서, 필름 코팅은 다양한 용매 에컨대 물, 알콜, 케톤, 에스테르, 염소화 탄화수소 및 그의 임의의 조합을 사용하여 제조된 분산액을 포함한다. 일부 실시양태에서, 분산액은 물 및 알콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, 분산액은 물을 포함한다.
- [0447] 일부 실시양태에서, 필름 코팅은 오파드라이® II를 포함한다. 일부 실시양태에서, 오파드라이® II는 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 오파드라이® II는 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 오파드라이® II는 약 0.1 중량%, 약 0.2 중량%, 약 0.3 중량%, 약 0.4 중량%, 약 0.5 중량%, 약 0.6, 약 0.7 중량%, 약 0.8 중량%, 약 0.9 중량%, 약 1 중량%, 약 1.5 중량%, 약 2 중량%, 약 2.5 중량%, 약 3 중량%, 약 3.5 중량%, 약 4 중량%, 약 4.5 중량% 또는 약 5 중량%의 양으로 존재한다.
- [0448] 일부 실시양태에서, 정제는 미립자가 부드러운 음식물 상에 뿌려지고, 저작 없이 삼켜지도록 부서진다. 일부 실시양태에서, 정제의 형상 및 크기는 또한 변한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물 (예를 들면, 정제)는 전체로 삼겨진다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물은 필름이 아니다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물은 협착 투여를 위한 것이 아니다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물 (예를 들면, 정제)는 위 또는 장에서 용해한다.
- [0449] 한 측면에서 하기를 포함하는 정제를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다: 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)의 억제제 필요로 하는 대상체에게 투여되는 경우 폴리아데노신 디포스페이트 리보스 폴리머라제 (PARP)를 억제하는 유효량의 니라파립; 여기서 정제는 하기 중 적어도 하나를 갖는다: a) 적어도 200, 500 또는 800 mg의 순 중량; b) 적어도 4.0 mm의 두께; 및 c) 2% 미만의 이쇄성; 여기서 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 50 mg 내지 약 350 mg임.
- [0450] 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 75 mg 내지 약 125 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 50 mg, 약 100 mg 또는 약 150 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 100 mg이다.
- [0451] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 정제는 적어도 210 mg, 적어도 220 mg, 적어도 230 mg, 적어도 240 mg, 적어도 250 mg, 적어도 260 mg, 적어도 270 mg, 적어도 280 mg, 적어도 290 mg, 적어도 300 mg, 적어도 310 mg, 적어도 320 mg, 적어도 330 mg, 적어도 340 mg, 적어도 350 mg, 적어도 360 mg, 적어도 370 mg, 적어도 380 mg, 적어도 390 mg, 적어도 400 mg, 적어도 410 mg, 적어도 420 mg, 적어도 430 mg, 적어도 440 mg, 적어도 450 mg, 적어도 460 mg, 적어도 470 mg, 적어도 480 mg, 적어도 490 mg 또는 적어도 500 mg 적어도 200 mg의 순 중량을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 정제는 적어도 300 mg의 순 중량을 갖는다.
- [0452] 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 175 mg 내지 약 225 mg이다. 일부

실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 150 mg, 약 200 mg 또는 약 250 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 200 mg이다.

- [0453] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 정제는 적어도 510 mg, 적어도 520 mg, 적어도 530 mg, 적어도 540 mg, 적어도 550 mg, 적어도 560 mg, 적어도 570 mg, 적어도 580 mg, 적어도 590 mg, 적어도 600 mg, 적어도 610 mg, 적어도 620 mg, 적어도 630 mg, 적어도 640 mg, 적어도 650 mg, 적어도 660 mg, 적어도 670 mg, 적어도 680 mg, 적어도 690 mg, 적어도 700 mg, 적어도 710 mg, 적어도 720 mg, 적어도 730 mg, 적어도 740 mg, 적어도 750 mg, 적어도 760 mg, 적어도 770 mg, 적어도 780 mg, 적어도 790 mg 또는 적어도 800 mg 적어도 500 mg의 순 중량을 갖는다. 일부 실시양태에서, 정제는 적어도 600 mg의 순 중량을 갖는다.
- [0454] 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 275 mg 내지 약 325 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 250 mg, 약 300 mg 또는 약 350 mg이다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 유효량은 니라파립 유리 염기 기준으로 약 300 mg이다.
- [0455] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 정제는 적어도 800 mg, 적어도 810 mg, 적어도 820 mg, 적어도 830 mg, 적어도 840 mg, 적어도 850 mg, 적어도 860 mg, 적어도 870 mg, 적어도 880 mg, 적어도 890 mg, 적어도 900 mg, 적어도 910 mg, 적어도 920 mg, 적어도 930 mg, 적어도 940 mg, 적어도 950 mg, 적어도 960 mg, 적어도 970 mg, 적어도 980 mg, 적어도 990 mg, 적어도 1000 mg, 적어도 1010 mg, 적어도 1020 mg, 적어도 1030 mg, 적어도 1040 mg, 적어도 1050 mg, 적어도 1060 mg, 적어도 1070 mg, 적어도 1080 mg, 적어도 1090 mg, 적어도 1100 mg, 적어도 1110 mg, 적어도 1120 mg, 적어도 1130 mg, 적어도 1140 mg, 적어도 1150 mg, 적어도 1160 mg, 적어도 1170 mg, 적어도 1180 mg, 적어도 1190 mg 또는 적어도 1200 mg의 순 중량을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 정제는 약 900 mg, 약 910 mg, 약 920 mg, 약 930 mg, 약 940 mg, 약 950 mg, 약 960 mg, 약 970 mg, 약 980 mg, 약 990 mg, 약 1000 mg, 약 1010 mg, 약 1020 mg, 약 1030 mg, 약 1040 mg, 약 1050 mg, 약 1060 mg, 약 1070 mg, 약 1080 mg, 약 1090 mg, 약 1100 mg, 약 1110 mg, 약 1120 mg, 약 1130 mg, 약 1140 mg, 약 1150 mg, 약 1160 mg, 약 1170 mg, 약 1180 mg, 약 1190 mg 또는 약 1200 mg의 순 중량을 갖는다. 일부 실시양태에서, 정제는 적어도 1000의 순 중량을 갖는다.
- [0456] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 정제는 적어도 4.0 mm, 적어도 4.1 mm, 적어도 4.2 mm, 적어도 4.3 mm, 적어도 4.4 mm, 적어도 4.5 mm, 적어도 4.6 mm, 적어도 4.7 mm, 적어도 4.8 mm, 적어도 4.9 mm, 적어도 5.0 mm, 적어도 5.1 mm, 적어도 5.2 mm, 적어도 5.3 mm, 적어도 5.4 mm, 적어도 5.5 mm, 적어도 5.6 mm, 적어도 5.7 mm, 적어도 5.8 mm, 적어도 5.9 mm, 적어도 6.0 mm, 적어도 6.1 mm, 적어도 6.2 mm, 적어도 6.3 mm, 적어도 6.4 mm, 적어도 6.5 mm, 적어도 6.6 mm, 적어도 6.7 mm, 적어도 6.8, 적어도 6.9 mm, 적어도 7.0 mm, 적어도 7.1 mm, 적어도 7.2 mm, 적어도 7.3 mm, 적어도 7.4 mm, 적어도 7.5 mm, 적어도 7.6 mm, 적어도 7.7 mm, 적어도 7.8 mm, 적어도 7.9 mm, 적어도 8.0 mm, 적어도 8.5 mm, 적어도 9.0 mm, 적어도 9.5 mm 또는 적어도 10 mm의 두께를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 정제는 약 4.5 mm, 약 4.6 mm, 약 4.7 mm, 약 4.8 mm, 약 4.9 mm, 약 5.0 mm, 약 5.1 mm, 약 5.2 mm, 약 5.3 mm, 약 5.4 mm, 약 5.5 mm, 약 5.6 mm, 약 5.7 mm, 약 5.8 mm, 약 5.9 mm, 약 6.0 mm, 약 6.1 mm, 약 6.2 mm, 약 6.3 mm, 약 6.4 mm, 약 6.5 mm, 약 6.6 mm, 약 6.7 mm, 약 6.8, 약 6.9 mm, 약 7.0 mm, 약 7.1 mm, 약 7.2 mm, 약 7.3 mm, 약 7.4 mm, 약 7.5 mm, 약 7.6 mm, 약 7.7 mm, 약 7.8 mm, 약 7.9 mm, 약 8.0 mm, 약 8.5 mm, 약 9.0 mm, 약 9.5 mm 또는 약 10 mm의 두께를 갖는다.
- [0457] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 정제는 2% 미만, 1.9% 미만, 1.8% 미만, 1.7% 미만, 1.6% 미만, 1.5% 미만, 1.4% 미만, 1.3% 미만, 1.2% 미만, 1.1% 미만, 1.0% 미만, 0.9% 미만, 0.8% 미만, 0.7% 미만, 0.6% 미만, 0.5% 미만, 0.4% 미만, 0.3% 미만, 0.2% 미만 또는 0.1% 미만의 이쇄성을 갖는다.
- [0458] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 정제는 약 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 35 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 950 mg 내지 1000 mg, 1000 mg 내지 1050 mg, 1050 mg 내지 1100 mg, 1100 mg 내지 1150 mg, 1150 mg 내지 1200 mg, 1200 mg 내지 1250 mg, 1250 mg 내지 1300 mg, 1300 mg 내지 1350 mg, 1350 mg 내지 1400 mg, 1400 mg 내지 1450 mg, 1450 mg 내지 1500 mg, 1500 mg 내지 1550 mg, 1550 mg 내지 1600 mg, 1600 mg 내지 1650 mg, 1650 mg 내지 1700 mg, 1700 mg 내

지 1750 mg, 1750 mg 내지 1800 mg, 1800 mg 내지 1850 mg, 1850 mg 내지 1900 mg, 1900 mg 내지 1950 mg, 또는 1950 mg 내지 2000 mg 범위의 순 중량을 갖는다. 예를 들면, 본원에 개시된 정제는 약 50 mg 내지 150 mg, 약 75 mg 내지 약 125 mg, 약 90 mg 내지 약 110 mg, 약 93 mg 내지 약 107 mg, 약 94 mg 내지 약 106 mg, 또는 약 95 mg 내지 약 105 mg 범위의 순 중량을 가질 수 있다. 다른 경우에, 본원에 개시된 정제는 약 850 mg 내지 900 mg, 약 900 mg 내지 약 950 mg, 약 950 mg 내지 1000 mg, 약 1000 mg 내지 약 1050 mg, 약 1050 mg 내지 약 1100 mg, 약 1100 mg 내지 1150 mg, 약 1150 mg 내지 1200 mg, 약 1200 mg 내지 1250 mg, 약 1250 mg 내지 1300 mg, 약 1300 mg 내지 1350 mg, 약 1350 mg 내지 1400 mg, 약 1400 mg 내지 1450 mg, 약 1450 mg 내지 1500 mg, 약 1500 mg 내지 1550 mg, 약 1550 mg 내지 1600 mg, 약 1600 mg 내지 1650 mg, 약 1650 mg 내지 1700 mg, 약 1700 내지 약 1750 mg, 약 1750 mg 내지 1800 mg, 약 1800 mg 내지 약 1850 mg, 약 1850 mg 내지 1900 mg, 약 1900 mg 내지 약 1950 mg, 또는 약 1950 mg 내지 2000 mg 범위의 순 중량을 갖는다.

[0459] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 정제는 약 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg 내지 275 mg, 300 mg, 325 mg, 375 mg 350 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 1050 mg, 1100 mg, 1150 mg, 1200 mg, 1250 mg, 1300 mg, 1350 mg, 1400 mg, 1450 mg, 1500 mg, 1550 mg, 1600 mg, 1650 mg, 1700 mg, 1750 mg, 1800 mg, 1850 mg, 1900 mg, 1950 mg 또는 2000 mg의 순 중량을 갖는다. 예를 들면, 본원에 개시된 정제는 약 100 mg, 약 98 mg, 약 96 mg, 약 94 mg, 약 92 mg, 약 90 mg, 약 80 mg, 약 70 mg, 약 60 mg 또는 약 50 mg의 순 중량을 가질 수 있다. 다른 경우에서, 본원에 개시된 정제는 약 1050 mg, 1040 mg, 1030 mg, 1020 mg, 1010 mg, 약 1000 mg, 약 990 mg, 약 980 mg, 약 970 mg, 약 960 mg, 약 950 mg 또는 약 940 mg 범위의 순 중량을 갖는다.

[0460] 일부 실시양태에서, 니라파립은 니라파립 유리 염기 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 니라파립의 제약상 허용되는 염은 니라파립 토실레이트이다.

[0461] 방법은 1일 1, 2 또는 3회 1, 2, 3 또는 4개의 정제, 예를 들어 1 또는 2 또는 3개의 정제로의 니라파립 조성물의 투여를 포함할 수 있다.

[0462] 일부 실시양태에서, 활성 제약 성분 (예를 들면, 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염 예컨대 니라파립 토실레이트 1수화물) 대 비-활성 제약 성분 (예를 들면, 락토스 1수화물, 무수 락토스, 만니톨 또는 이염기성 인산 칼슘)의 중량비는 약 1:10 내지 약 10:1, 각각, 예를 들어 약 1:2, 약 1:3, 약 1:4, 약 1:5, 약 1:6, 약 1:7, 약 1:8, 약 1:9, 약 1:10, 약 10:1, 약 9:1, 약 8:1, 약 7:1, 약 6:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1 또는 약 2:1이다. 일부 실시양태에서, 활성 제약 성분 (예를 들면, 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염 예컨대 니라파립 토실레이트 1수화물) 대 비-활성 제약 성분 (예를 들면, 미세결정질 셀룰로스, 전분, 폴리에틸렌 옥사이드, 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC))의 중량비는 약 1:10 내지 약 10:1, 각각, 예를 들어 약 1:2, 약 1:3, 약 1:4, 약 1:5, 약 1:6, 약 1:7, 약 1:8, 약 1:9, 약 1:10, 약 10:1, 약 9:1, 약 8:1, 약 7:1, 약 6:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1 또는 약 2:1이다. 일부 실시양태에서, 활성 제약 성분 (예를 들면, 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염 예컨대 니라파립 토실레이트 1수화물) 대 비-활성 제약 성분 (예를 들면, 포비돈, 히드록시프로필 셀룰로스 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스)의 중량비는 약 10:1 내지 약 100:1, 각각, 예를 들어 약 10:1, 약 20:1, 약 30:1, 약 40:1, 약 50:1, 약 60:1, 약 70:1, 약 80:1 또는 약 90:1이다. 일부 실시양태에서, 활성 제약 성분 (예를 들면, 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염 예컨대 니라파립 토실레이트 1수화물) 대 비-활성 제약 성분 (예를 들면, 스테아르산마그네슘)의 중량비는 약 10:1 내지 약 100:1, 각각, 예를 들어 약 10:1, 약 20:1, 약 30:1, 약 40:1, 약 50:1, 약 60:1, 약 70:1, 약 80:1 또는 약 90:1이다. 일부 실시양태에서, 활성 제약 성분 (예를 들면, 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염 예컨대 니라파립 토실레이트 1수화물) 대 비-활성 제약 성분의 중량비는 약 3:2 내지 약 11:1, 약 3:1 내지 약 7:1, 약 1:1 내지 약 5:1, 약 9:2 내지 약 11:2, 약 4:2 내지 약 6:2, 약 5:1 또는 약 2.5:1이다. 일부 실시양태에서, 활성 제약 성분 (예를 들면, 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염 예컨대 니라파립 토실레이트 1수화물) 대 비-활성 제약 성분의 중량비는 약 1:1.6이다. 일부 실시양태에서, 활성 제약 성분 (예를 들면, 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염 예컨대 니라파립 토실레이트 1수화물) 대 비-활성 제약 성분의 중량비는 약 1:2이다. 일부 실시양태에서, 활성 제약 성분 (예를 들면, 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염 예컨대 니라파립 토실레이트 1수화물) 대 비-활성 제약 성분의 중량비는 약 1:1.1이다. 일부 실시양태에서, 활성 제약 성분 (예를 들면, 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염 예컨대 니라파립 토실레이트 1수화물) 대 비-활성 제약 성분의 중량비는 약 1:1이다. 일부 실시양태에서, 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염 예컨대 니라파립 토실레이트 1수화물 대 락토스 1수화물의 중량비는 약 48:20, 예를 들어, 47.8:20.4이다. 일부 실시양태에서, 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염

예컨대 니라파립 토실레이트 1수화물 대 락토스 1수화물의 중량비는 약 48:19, 예를 들어, 47.8:19.4이다. 일부 실시양태에서, 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염 예컨대 니라파립 토실레이트 1수화물 대 락토스 1수화물의 중량비는 약 48:18, 예를 들어, 47.8:17.9이다. 일부 실시양태에서, 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염 예컨대 니라파립 토실레이트 1수화물 대 스테아르산마그네슘의 중량비는 약 48:1, 예를 들어, 47.8:1이다.

[0463] 일부 실시양태에서, 제1 비-활성 제약 성분 대 제2 비-활성 제약 성분의 중량비는 약 1:1 내지 약 200:1, 각각, 예를 들어 약 1:1, 약 2:1, 약 3:1, 약 4:1, 약 5:1, 약 10:1, 약 15:1, 약 20:1, 약 25:1, 약 30:1, 약 40:1, 약 50:1, 약 60:1, 약 70:1, 약 75:1, 약 80:1, 약 90:1, 약 100:1, 약 110:1, 약 120:1, 약 130:1, 약 140:1, 약 150:1, 약 160:1, 약 170:1, 약 180:1, 약 190:1 또는 약 200:1이다. 일부 실시양태에서, 락토스 1수화물 대 스테아르산마그네슘의 중량비는 약 120:1 내지 약 125:1이다. 일부 실시양태에서, 락토스 1수화물 대 스테아르산마그네슘의 중량비는 약 122.36:1이다. 일부 실시양태에서, 락토스 1수화물 대 스테아르산마그네슘의 중량비는 약 20:1이다. 일부 실시양태에서, 락토스 1수화물 대 스테아르산마그네슘의 중량비는 약 10:1이다

[0464] 치료에 적합한 적응증

[0465] 유방암, 난소암, 자궁경부암, 상피 난소암, 난관암, 원발성 복막암, 자궁내막암, 전립선암, 고환암, 췌장암, 식도암, 두경부암, 위암, 방광암, 폐암 (예를 들어, 선암종, NSCLC 및 SCLC), 골암 (예를 들어, 골육종), 결장암, 직장암, 갑상선암, 뇌 및 중추 신경계암, 교모세포종, 신경모세포종, 신경내분비암, 횡문근양암, 각화극세포종, 표피양 암종, 정상피종, 흑색종, 육종 (예를 들어, 지방육종), 방광암, 간암 (예를 들어, 간세포성 암종), 신장암 (예를 들어, 신세포 암종), 골수성 장애 (예를 들어, AML, CML, 골수이형성 증후군 및 전골수구성 백혈병), 및 림프성 장애 (예를 들어, 백혈병, 다발성 골수종, 외투 세포 림프종, ALL, CLL, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 모발상 세포 림프종)을 포함한 암을 갖는 임의의 대상체는 본원에 기재된 화합물 및 방법을 사용하여 치료될 수 있다.

[0466] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 난소암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 상피 난소암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 난관암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 원발성 복막암을 갖는 대상체를 치료한다.

[0467] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 재발성 난소암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 재발성 상피 난소암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 재발성 난관암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 재발성 원발성 복막암을 갖는 대상체를 치료한다.

[0468] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 화학요법, 예컨대 백금-기반 화학요법에 대해 완전한 또는 부분적인 반응 후 재발성 난소암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 화학요법, 예컨대 백금-기반 화학요법에 대해 완전한 또는 부분적인 반응 후 재발성 상피 난소암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 화학요법, 예컨대 백금-기반 화학요법에 대해 완전한 또는 부분적인 반응 후 재발성 난관암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 화학요법, 예컨대 백금-기반 화학요법에 대해 완전한 또는 부분적인 반응 후 원발성 복막암을 갖는 대상체를 치료한다.

[0469] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 백금-기반 화학요법에 대해 완전한 또는 부분적인 반응 후, 재발성 난소암, 재발성 상피 난소암, 재발성 난관암 및/또는 재발성 원발성 복막암을 갖는 대상체를 치료하며, 여기서 대상체는 그의 가장 최근 백금-함유 요법 후 8주 내에 치료를 시작한다. 예를 들면, 대상체는 그의 가장 최근 백금-함유 요법 약 7주 후에 니라파립을 사용하는 치료를 시작할 수 있다. 예를 들면, 대상체는 그의 가장 최근 백금-함유 요법 약 6주 후에 니라파립을 사용하는 치료를 시작할 수 있다. 예를 들면, 대상체는 그의 가장 최근 백금-함유 요법 약 6주 후에 니라파립을 사용하는 치료를 시작할 수 있다. 예를 들면, 대상체는 그의 가장 최근 백금-함유 요법 약 5주 후에 니라파립을 사용하는 치료를 시작할 수 있다. 예를 들면, 대상체는 그의 가장 최근 백금-함유 요법 약 4주 후에 니라파립을 사용하는 치료를 시작할 수 있다. 예를 들면, 대상체는 그의 가장 최근 백금-함유 요법 약 3주 후에 니라파립을 사용하는 치료를 시작할 수 있다. 예를 들면, 대상체는 그의 가장 최근 백금-함유 요법 약 2주 후에 니라파립을 사용하는 치료를 시작할 수 있다. 예를 들면, 대상체는 그의 가장 최근 백금-함유 요법 약 1주 후에 니라파립을 사용하는 치료를 시작할 수 있다.

[0470] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 전립선암을 갖는 대상체를 치료한다.

[0471] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 소아암을 갖는 대상체를 치료한다. 예시적인 소아암은 부신피질 암종,

정상세포종, 비정형 기형 황문근양 종양, 뇌 종양, 연골모세포종, 맥락종 종양, 두개인두종, 테스모이드 종양, 배아이형성 신경상피 종양 (DNT), 상의세포종, 섬유육종, 뇌의 배세포 종양, 다형성 교모세포종, 미만성 뇌교 신경교종, 저등급 신경교종, 대뇌 신경교종증, 간모세포종, 조직구종, 신장 종양, 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수 백혈병 (CML), 지방육종, 간암, 버킷 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 악성 섬유성 조직구종, 흑색종, 골수이형성 증후군, 신모세포종, 신경모세포종, 신경섬유육종, 골육종, 모양세포성 성상세포종, 망막모세포종, 신장의 황문근양 종양, 황문근육종, 유잉 육종, 연부 조직 육종, 활막 육종, 척수 종양 및 윌름스 종양을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0472] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg 내지 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 1050 mg, 1100 mg, 1150 mg, 1200 mg, 1250 mg, 1300 mg, 1350 mg, 1400 mg, 1450 mg, 1500 mg, 1550 mg, 1600 mg, 1650 mg, 1700 mg, 1750 mg, 1800 mg, 1850 mg, 1900 mg, 1950 mg, 또는 2000 mg의 투여량의 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회 사용하여 암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 150 mg 내지 175 mg, 170 mg 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 295 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 또는 370 mg 내지 400 mg의 투여량의 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회 사용하여 암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 15 mg, 17.5 mg, 20 mg, 22.5 mg, 25 mg, 27.5 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 또는 100 mg의 투여량의 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회 사용하여 암을 갖는 대상체를 치료한다.

[0473] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 약 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 35 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 mg 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 950 mg 내지 1000 mg, 1000 mg 내지 1050 mg, 1050 mg 내지 1100 mg, 1100 mg 내지 1150 mg, 1150 mg 내지 1200 mg, 1200 mg 내지 약 1250 mg, 1250 mg 내지 1300 mg, 1300 mg 내지 1350 mg, 1350 mg 내지 1400 mg, 1400 mg 내지 1450 mg, 1450 mg 내지 1500 mg, 1500 mg 내지 1550 mg, 1550 mg 내지 1600 mg, 1600 mg 내지 1650 mg, 1650 mg 내지 1700 mg, 1700 mg 내지 1750 mg, 1750 mg 내지 1800 mg, 1800 mg 내지 1850 mg, 1850 mg 내지 1900 mg, 1900 mg 내지 1950 mg, 또는 1950 mg 내지 2000 mg의 투여량의 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회 사용하여 암을 갖는 대상체를 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 약 5 mg 내지 7.5 mg, 7 mg 내지 9.5 mg, 9 mg 내지 11.5 mg, 11 mg 내지 13.5 mg, 13 mg 내지 15.5 mg, 15 mg 내지 17.5 mg, 17 mg 내지 19.5 mg, 19 mg 내지 21.5 mg, 21 mg 내지 23.5 mg, 23 mg 내지 25.5 mg, 25 mg 내지 27.5 mg, 27 mg 내지 30 mg, 30 mg 내지 35 mg, 35 mg 내지 40 mg, 40 mg 내지 45 mg, 45 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 55 mg, 55 mg 내지 60 mg, 60 mg 내지 65 mg, 65 mg 내지 70 mg, 70 mg 내지 75 mg, 75 mg 내지 80 mg, 80 mg 내지 85 mg, 85 mg 내지 90 mg, 90 mg 내지 95 mg, 또는 95 mg 내지 100 mg의 투여량의 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회 사용하여 암을 갖는 대상체를 치료한다.

[0474] 조성물의 투여

[0475] 본원에 기재된 니라파립 (예를 들면, 단독요법으로서)의 권장 용량 중 하나는 300 mg의 총 1일 용량과 동등한 경구로 1일 1회 3개의 100 mg 용량이다. 환자는 매일 거의 동일한 시간에 그의 용량을 복용하도록 지시받아야 한다. 취침시간 투여는 오심을 해결하기 위한 잠재적 방법일 수 있다.

[0476] 본원에 기재된 바와 같이, 1 내지 2000 mg의 용량의 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염이 대상체의 치료를 위해 투여될 수 있고, 본원에 기재된 방법 및 조성물은 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회 최대 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg 내지 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 1050 mg, 1100 mg, 1150 mg, 1200 mg, 1250 mg, 1300

mg, 1350 mg, 1400 mg, 1450 mg, 1500 mg, 1550 mg, 1600 mg, 1650 mg, 1700 mg, 1750 mg, 1800 mg, 1850 mg, 1900 mg, 1950 mg, 또는 2000 mg의 용량의 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회 투여를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용량은 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 35 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 950 mg 내지 1000 mg, 1000 mg 내지 1050 mg, 1050 mg 내지 1100 mg, 1100 mg 내지 1150 mg, 1150 mg 내지 1200 mg, 1200 mg 내지 1250 mg, 1250 mg 내지 1300 mg, 1300 mg 내지 1350 mg, 1350 mg 내지 1400 mg, 1400 mg 내지 1450 mg, 1450 mg 내지 1500 mg, 1500 mg 내지 1550 mg, 1550 mg 내지 1600 mg, 1600 mg 내지 1650 mg, 1650 mg 내지 1700 mg, 1700 mg 내지 1750 mg, 1750 mg 내지 1800 mg, 1800 mg 내지 1850 mg, 1850 mg 내지 1900 mg, 1900 mg 내지 1950 mg, 또는 1950 mg 내지 2000 mg이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg 내지 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 1050 mg, 1100 mg, 1150 mg, 1200 mg, 1250 mg, 1300 mg, 1350 mg, 1400 mg, 1450 mg, 1500 mg, 1550 mg, 1600 mg, 1650 mg, 1700 mg, 1750 mg, 1800 mg, 1850 mg, 1900 mg, 1950 mg, 또는 2000 mg의 투여량의 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회 사용하여 암을 갖는 대상체를 치료한다.

[0477]

일부 실시양태에서, 1 mg 내지 2000 mg의 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염의 총 1일 용량. 일부 실시양태에서, 1 mg 내지 1000 mg, 예를 들어, 또는 50 내지 300 mg의 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염의 총 1일 용량이 투여된다. 일부 실시양태에서, 투여되는 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염의 총 1일 용량은 1일당 100 mg을 초과한다. 일부 실시양태에서, 투여되는 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염의 총 1일 용량은 1일당 200 mg을 초과한다. 일부 실시양태에서, 투여되는 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염의 총 1일 용량은 1일당 300 mg을 초과한다. 일부 실시양태에서, 투여되는 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염의 총 1일 용량은 1일당 400 mg을 초과한다. 일부 실시양태에서, 투여되는 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염의 총 1일 용량은 1일당 500 mg을 초과한다.

[0478]

일부 실시양태에서, 투여되는 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염의 총 1일 용량은 1일당 500 mg을 초과하지 않는다. 일부 실시양태에서, 투여되는 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염의 총 1일 용량은 1일당 300 mg을 초과하지 않는다. 일부 실시양태에서, 투여되는 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염의 총 1일 용량은 1일당 100 mg을 초과하지 않는다. 일부 실시양태에서, 투여되는 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염의 총 1일 용량은 1일당 50 mg을 초과하지 않는다. 일부 실시양태에서, 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염의 총 1일 용량은 약 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 35 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 또는 950 mg 내지 1000 mg, 1000 mg 내지 1050 mg, 1050 mg 내지 1100 mg, 1100 mg 내지 1150 mg, 1150 mg 내지 1200 mg, 1200 mg 내지 1250 mg, 1250 mg 내지 1300 mg, 1300 mg 내지 1350 mg, 1350 mg 내지 1400 mg, 1400 mg 내지 1450 mg, 1450 mg 내지 1500 mg, 1500 mg 내지 1550 mg, 1550 mg 내지 1600 mg, 1600 mg 내지 1650 mg, 1650 mg 내지 1700 mg, 1700 mg 내지 1750 mg, 1750 mg 내지 1800 mg, 1800 mg 내지 1850 mg, 1850 mg 내지 1900 mg, 1900 mg 내지 1950 mg, 또는 1950 mg 내지 2000 mg이다. 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염의 총 1일 용량은 약 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg 내지 275 mg, 300 mg, 325 mg, 375 mg, 350 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 약 1050 mg, 약 1100 mg, 약 1150 mg, 약 1200 mg, 약 1250 mg, 약 1300 mg, 약 1350 mg, 약 1400 mg, 약 1450 mg, 약 1500 mg, 약 1550 mg, 약 1600 mg, 약 1650 mg, 약 1700 mg, 약 1750 mg, 약 1800 mg, 약 1850 mg, 약 1900 mg, 약 1950 mg, 또는 약 2000 mg이다.

[0479] 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료 유효 용량은 1일당 약 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg 내지 275 mg, 300 mg, 325 mg, 375 mg, 350 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 약 1050 mg, 약 1100 mg, 약 1150 mg, 약 1200 mg, 약 1250 mg, 약 1300 mg, 약 1350 mg, 약 1400 mg, 약 1450 mg, 약 1500 mg, 약 1550 mg, 약 1600 mg, 약 1650 mg, 약 1700 mg, 약 1750 mg, 약 1800 mg, 약 1850 mg, 약 1900 mg, 약 1950 mg 또는 약 2000 mg일 수 있다. 일부 실시양태에서, 매일 투여되는 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 1일당 약 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 35 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 mg 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 950 mg 내지 1000 mg, 1000 mg 내지 1050 mg, 1050 mg 내지 1100 mg, 1100 mg 내지 1150 mg, 1150 mg 내지 1200 mg, 1200 mg 내지 1250 mg, 1250 mg 내지 1300 mg, 1300 mg 내지 1350 mg, 1350 mg 내지 1400 mg, 1400 mg 내지 1450 mg, 1450 mg 내지 1500 mg, 1500 mg 내지 1550 mg, 1550 mg 내지 1600 mg, 1600 mg 내지 1650 mg, 1650 mg 내지 1700 mg, 1700 mg 내지 1750 mg, 1750 mg 내지 1800 mg, 1800 mg 내지 1850 mg, 1850 mg 내지 1900 mg, 1900 mg 내지 1950 mg 또는 1950 mg 내지 2000 mg이다.

[0480] 일부 실시양태에서, 1일 1회 투여되는 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 35 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 mg 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 또는 950 mg 내지 1000 mg, 1000 mg 내지 1050 mg, 1050 mg 내지 1100 mg, 1100 mg 내지 1150 mg, 1150 mg 내지 1200 mg, 1200 mg 내지 1250 mg, 1250 mg 내지 1300 mg, 1300 mg 내지 1350 mg, 1350 mg 내지 1400 mg, 1400 mg 내지 1450 mg, 1450 mg 내지 1500 mg, 1500 mg 내지 1550 mg, 1550 mg 내지 1600 mg, 1600 mg 내지 1650 mg, 1650 mg 내지 1700 mg, 1700 mg 내지 1750 mg, 1750 mg 내지 1800 mg, 1800 mg 내지 1850 mg, 1850 mg 내지 1900 mg, 1900 mg 내지 1950 mg, 또는 1950 mg 내지 2000 mg이다. 일부 실시양태에서, 1일 1회 투여되는 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg 내지 275 mg, 300 mg, 325 mg, 375 mg, 350 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 약 1050 mg, 약 1100 mg, 약 1150 mg, 약 1200 mg, 약 1250 mg, 약 1300 mg, 약 1350 mg, 약 1400 mg, 약 1450 mg, 약 1500 mg, 약 1550 mg, 약 1600 mg, 약 1650 mg, 약 1700 mg, 약 1750 mg, 약 1800 mg, 약 1850 mg, 약 1900 mg, 약 1950 mg, 또는 약 2000 mg이다.

[0481] 일부 실시양태에서, 1일 2회 투여되는 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 35 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 mg 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 950 mg 내지 1000 mg, 1000 mg 내지 1050 mg, 1050 mg 내지 1100 mg, 1100 mg 내지 1150 mg, 1150 mg 내지 1200 mg, 1200 mg 내지 1250 mg, 1250 mg 내지 1300 mg, 1300 mg 내지 1350 mg, 1350 mg 내지 1400 mg, 1400 mg 내지 1450 mg, 1450 mg 내지 1500 mg, 1500 mg 내지 1550 mg, 1550 mg 내지 1600 mg, 1600 mg 내지 1650 mg, 1650 mg 내지 1700 mg, 1700 mg 내지 1750 mg, 1750 mg 내지 1800 mg, 1800 mg 내지 1850 mg, 1850 mg 내지 1900 mg, 1900 mg 내지 1950 mg, 또는 1950 mg 내지 2000 mg이다. 일부 실시양태에서, 1일 2회 투여되는 니라파립 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg 내지 275 mg, 300 mg, 325 mg, 375 mg, 350 mg, 400 mg,

mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 약 1050 mg, 약 1100 mg, 약 1150 mg, 약 1200 mg, 약 1250 mg, 약 1300 mg, 약 1350 mg, 약 1400 mg, 약 1450 mg, 약 1500 mg, 약 1550 mg, 약 1600 mg, 약 1650 mg, 약 1700 mg, 약 1750 mg, 약 1800 mg, 약 1850 mg, 약 1900 mg, 약 1950 mg, 또는 약 2000 mg이다.

[0482] 일부 실시양태에서, 1일 3회 투여되는 니라과립 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 35 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 mg 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 950 mg 내지 1000 mg, 1000 mg 내지 1050 mg, 1050 mg 내지 1100 mg, 1100 mg 내지 1150 mg, 1150 mg 내지 1200 mg, 1200 mg 내지 1250 mg, 1250 mg 내지 1300 mg, 1300 mg 내지 1350 mg, 1350 mg 내지 1400 mg, 1400 mg 내지 1450 mg, 1450 mg 내지 1500 mg, 1500 mg 내지 1550 mg, 1550 mg 내지 1600 mg, 1600 mg 내지 1650 mg, 1650 mg 내지 1700 mg, 1700 mg 내지 1750 mg, 1750 mg 내지 1800 mg, 1800 mg 내지 1850 mg, 1850 mg 내지 1900 mg, 1900 mg 내지 1950 mg, 또는 1950 mg 내지 2000 mg이다. 일부 실시양태에서, 1일 1회 투여되는 니라과립 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg 내지 275 mg, 300 mg, 325 mg, 375 mg, 350 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 약 1050 mg, 약 1100 mg, 약 1150 mg, 약 1200 mg, 약 1250 mg, 약 1300 mg, 약 1350 mg, 약 1400 mg, 약 1450 mg, 약 1500 mg, 약 1550 mg, 약 1600 mg, 약 1650 mg, 약 1700 mg, 약 1750 mg, 약 1800 mg, 약 1850 mg, 약 1900 mg, 약 1950 mg, 또는 약 2000 mg이다.

[0483] 일부 실시양태에서, 니라과립 또는 그의 제약상 허용되는 염은 약 1 mg, 5 mg, 10.0 mg, 10.5 mg, 11.0 mg, 11.5 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13.0 mg, 13.5 mg, 14.0 mg, 14.5 mg, 15.0 mg, 15.5 mg, 16 mg, 16.5 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18 mg, 18.5 mg, 19 mg, 19.5 mg, 20 mg, 20.5 mg, 21 mg, 21.5 mg, 22 mg, 22.5 mg, 23 mg, 23.5 mg, 24 mg, 24.5 mg, 25 mg, 25.5 mg, 26 mg, 26.5 mg, 27 mg, 27.5 mg, 28 mg, 28.5 mg, 29 mg, 29.5 mg, 30 mg, 30.5 mg, 31 mg, 31.5 mg, 32 mg, 32.5 mg, 33 mg, 33.5 mg, 34 mg, 34.5 mg, 35 mg, 35.5 mg, 36 mg, 36.5 mg, 37 mg, 37.5 mg, 38 mg, 38.5 mg, 39 mg, 39.5 mg, 40 mg, 40.5 mg, 41 mg, 41.5 mg, 42 mg, 42.5 mg, 43 mg, 43.5 mg, 44 mg, 44.5 mg, 45 mg, 45.5 mg, 46 mg, 46.5 mg, 47 mg, 47.5 mg, 48 mg, 48.5 mg, 49 mg, 49.5 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 120.5 mg, 121 mg, 121.5 mg, 122 mg, 122.5 mg, 123 mg, 123.5 mg, 124 mg, 124.5 mg, 125 mg, 125.5 mg, 126 mg, 126.5 mg, 127 mg, 127.5 mg, 128 mg, 128.5 mg, 129 mg, 129.5 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg 내지 275 mg, 300 mg, 325 mg, 375 mg, 350 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 약 1050 mg, 약 1100 mg, 약 1150 mg, 약 1200 mg, 약 1250 mg, 약 1300 mg, 약 1350 mg, 약 1400 mg, 약 1450 mg, 약 1500 mg, 약 1550 mg, 약 1600 mg, 약 1650 mg, 약 1700 mg, 약 1750 mg, 약 1800 mg, 약 1850 mg, 약 1900 mg, 약 1950 mg, 또는 약 2000 mg을 포함하나 이에 제한되지는 않는 약 1 mg 내지 약 2000 mg의 용량으로 존재한다.

[0484] 일부 실시양태에서, 니라과립 또는 그의 제약상 허용되는 염은 약 1 mg 내지 5 mg, 5 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 20 mg, 20 mg 내지 25 mg, 25 mg 내지 100 mg, 35 mg 내지 140 mg, 70 mg 내지 140 mg, 80 mg 내지 135 mg, 10 mg 내지 25 mg, 25 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 100 mg, 100 mg 내지 150 mg, 150 mg 내지 200 mg, 10 mg 내지 35 mg, 35 mg 내지 70 mg, 70 mg 내지 105 mg, 105 mg 내지 140 mg, 140 mg 내지 175 mg, 또는 175 mg 내지 200 mg, 35 mg 내지 50 mg, 50 mg 내지 75 mg, 70 mg 내지 95 mg, 90 mg 내지 115 mg, 110 mg 내지 135 mg, 130 mg 내지 155 mg, 150 mg 내지 175 mg, 170 mg 내지 195 mg, 190 mg 내지 215 mg, 210 mg 내지 235 mg, 230 mg 내지 255 mg, 250 mg 내지 275 mg, 270 mg 내지 300 mg, 290 mg 내지 315 mg, 310 mg 내지 335 mg, 330 mg 내지 355 mg, 350 mg 내지 375 mg, 370 mg 내지 400 mg, 400 mg 내지 450 mg, 450 mg 내지 500 mg, 500 mg 내지 550 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 또는 950 mg 내지 1000 mg, 1000 mg 내지 1050 mg, 1050 mg 내지 1100 mg, 1100 mg 내지 1150 mg, 1150 mg 내지 1200 mg, 1200 mg 내지 1250 mg, 1250 mg 내지 1300 mg, 1300 mg 내지 1350 mg, 1350 mg 내지 1400 mg, 1400 mg 내지 1450 mg, 1450 mg 내지

1500 mg, 1500 mg 내지 1550 mg, 1550 mg 내지 1600 mg, 1600 mg 내지 1650 mg, 1650 mg 내지 1700 mg, 1700 mg 내지 1750 mg, 1750 mg 내지 1800 mg, 1800 mg 내지 1850 mg, 1850 mg 내지 1900 mg, 1900 mg 내지 1950 mg, 또는 1950 mg 내지 2000 mg의 용량으로 존재한다.

[0485] 투여 빈도

[0486] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 그를 필요로 하는 개체에게 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 그를 필요로 하는 개체에게 1회 초과로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물의 제1 투여에 본원에 개시된 조성물의 제2 투여가 이어진다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물의 제1 투여에 본원에 개시된 조성물의 제2 및 제3 투여가 이어진다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물의 제1 투여에 본원에 개시된 조성물의 제2, 제3 및 제4 투여가 이어진다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물의 제1 투여에 본원에 개시된 조성물의 제2, 제3, 제4 및 제5 투여가 이어진다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물의 제1 투여에 휴약기가 이어진다.

[0487] 조성물의 투여를 필요로 하는 개체에 조성물이 투여되는 횟수는 의료 전문가의 판단, 장애, 장애의 중증도 및 제제에 대한 개체의 반응에 의존한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 조성물의 투여를 필요로 하는 정도 급성 상태를 갖는 개체에게 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 조성물의 투여를 필요로 하는 중증도 또는 중증 급성 상태를 갖는 개체에게 1회 초과로 투여된다. 환자의 상태가 개선되지 않는 경우에는, 의사의 판단에 따라, 환자의 질환 또는 상태의 증상을 호전시키거나 또는 달리 제어 또는 제한하기 위해, 니라파립의 투여가 만성적으로, 즉 환자 삶의 지속기간 전반을 포함한 연장된 기간 동안 투여될 수 있다.

[0488] 일부 실시양태에서, 조성물은 연장된 기간에 걸쳐 미리결정된 소정 시간 간격으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 니라파립 조성물은 매일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 니라파립 조성물은 격일 투여된다. 일부 실시양태에서, 니라파립 조성물은 1주, 2주, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년, 11년, 또는 12-15년에 걸쳐 투여된다.

[0489] 일부 실시양태에서, 니라파립 조성물은 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 20% 미만, 10% 미만 또는 5% 미만의 용량간 니라파립 농도 변동을 갖는 용량으로 투여된다.

[0490] 환자의 상태가 개선되는 경우, 의사의 판단에 따라, 니라파립의 투여가 연속적으로 제공될 수 있고; 대안적으로, 투여되는 약물의 용량이 일시적으로 감소되거나 또는 특정 시간 동안 일시적으로 중지될 수 있다 (즉 "휴약기"). 휴약기의 길이는 2일 내지 1년일 수 있고, 단지 예로서, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 35일, 50일, 70일, 100일, 120일, 150일, 180일, 200일, 250일, 280일, 300일, 320일, 350일, 및 365일을 포함한다. 휴약기 동안 제1 또는 제2 용량 감소는 10%-100%일 수 있고, 단지 예로서 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 및 100%를 포함한다. 예를 들면, 휴약기 동안 제1 또는 제2 용량 감소는 5 mg 내지 1 mg, 10 mg 내지 5 mg, 20 mg 내지 10 mg, 25 mg 내지 10 mg, 50 mg 내지 25 mg, 75 mg 내지 50 mg, 75 mg 내지 25 mg, 100 mg 내지 50 mg, 150 mg 내지 75 mg, 100 mg 내지 25 mg, 200 mg 내지 100 mg, 200 내지 50 mg, 250 mg 내지 100 mg, 300 mg 내지 50 mg, 300 mg 내지 100 mg, 300 mg 내지 200 mg, 400 mg 내지 50 mg, 400 mg 내지 100 mg, 400 mg 내지 200 mg, 500 mg 내지 50 mg, 500 mg 내지 100 mg, 500 mg 내지 250 mg, 1000 mg 내지 50 mg, 1000 mg 내지 100 mg, 또는 1000 mg 내지 500 mg, 550 mg 내지 600 mg, 600 mg 내지 650 mg, 650 mg 내지 700 mg, 700 mg 내지 750 mg, 750 mg 내지 800 mg, 800 mg 내지 850 mg, 850 mg 내지 900 mg, 900 mg 내지 950 mg, 950 mg 내지 1000 mg, 1000 mg 내지 1050 mg, 1050 mg 내지 1100 mg, 1100 mg 내지 1150 mg, 1150 mg 내지 1200 mg, 1200 mg 내지 1250 mg, 1250 mg 내지 1300 mg, 1300 mg 내지 1350 mg, 1350 mg 내지 1400 mg, 1400 mg 내지 1450 mg, 1450 mg 내지 1500 mg, 1500 mg 내지 1550 mg, 1550 mg 내지 1600 mg, 1600 mg 내지 1650 mg, 1650 mg 내지 1700 mg, 1700 mg 내지 1750 mg, 1750 mg 내지 1800 mg, 1800 mg 내지 1850 mg, 1850 mg 내지 1900 mg, 1900 mg 내지 1950 mg, 또는 1950 mg 내지 2000 mg 감소된 용량일 수 있다. 예를 들면, 휴약기 동안 제1 또는 제2 용량 감소는 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg 내지 275 mg, 300 mg, 325 mg, 375 mg 350 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 1050 mg, 1100 mg, 1150 mg, 1200 mg, 1250 mg, 1300 mg, 1350 mg, 1400 mg, 1450 mg, 1500 mg, 1550 mg, 1600 mg, 1650 mg, 1700 mg, 1750 mg, 1800 mg, 1850 mg, 1900 mg, 1950 mg 또는 2000 mg만큼 감소된 용량일 수 있다.

[0491] 일단 환자의 상태가 개선되면, 필요한 경우에 유지 니라파립 용량이 투여된다. 후속적으로, 투여량 또는 투여

빈도 또는 둘 다는 임의로 증상에 따라 개선된 질환, 장애 또는 상태가 유지되는 수준으로 감소된다. 특정 실시양태에서, 환자는 증상의 임의의 재발 시에 장기간에 걸쳐 간헐적 치료를 필요로 한다.

[0492] 조합 요법

[0493] 본원에 기재된 니라파립 정제 조성물은 단독요법으로서 또는 1종 이상의 추가의 치료제의 투여 또는 일련의 요법와의 조합 요법에서 유용할 수 있다.

[0494] 예를 들면, 본원에 기재된 정제 조성물은 수술, 방사선요법, 화학요법, 면역요법, 항혈관신생제 또는 항염증제와 조합하여 투여될 수 있다.

[0495] 니라파립 정제 조성물이 (예를 들면, 본원에 기재된 바와 같은) 1종 이상의 다양한 치료제와 조합하여 투여되는 경우, 니라파립 정제 조성물의 투여는 1종 이상의 다양한 치료제의 투여와 순차적으로 발생한다. 예를 들면, 니라파립 정제 조성물의 투여는 1종 이상의 다양한 치료제의 투여 전에 발생한다. 실시양태에서, 니라파립 정제 조성물의 투여는 1종 이상의 다양한 치료제의 투여 후에 발생한다. 다른 실시양태에서, 니라파립 정제 조성물의 투여는 1종 이상의 다양한 치료제의 투여와 동시에 발생한다.

[0496] 실시양태에서, 본원에 기재된 정제 조성물은 1종 이상의 면역 체크포인트 억제제와 조합하여 투여된다. 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 하기 중 어느 것을 억제할 수 있는 작용제이다: PD-1 (예를 들어, 항-PD-1, 항-PD-L1, 또는 항-PD-L2 요법을 통한 억제), CTLA-4, TIM-3, TIGIT, LAGs (예를 들어, LAG-3), CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), VISTA, BTLA, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 또는 CD270), KIR, A2aR, MHC 부류 I, MHC 부류 II, GALS, 아데노신, TGFR (예를 들어, TGFR 베타), B7-H1, B7-H4 (VTCN1), OX-40, CD137, CD40, IDO, 또는 CSF-1R. 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 소분자, 핵산, 폴리펩티드 (예를 들면, 항체), 탄수화물, 지질, 금속 또는 독소이다. 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 항체, 항체 접합체 또는 그의 항원-결합 단편이다.

[0497] 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 PD-1 억제제이다. 실시양태에서, PD-1 억제제는 소분자, 핵산, 폴리펩티드 (예를 들면, 항체, 항체 접합체 또는 그의 항원-결합 단편), 탄수화물, 지질, 금속 또는 독소이다. 실시양태에서, PD-1 억제제는 PD-1 결합체 (예를 들면, 항체, 항체 접합체 또는 그의 항원-결합 단편)이다. 실시양태에서, PD-1 결합체는 항체, 항체 접합체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 실시양태에서, PD-1 결합체는 TSR-042, 니볼루맵, 펌브롤리주맵, 아테졸리주맵, 두르발루맵, 아벨루맵, PDR-001, 티스렐리주맵 (BGB-A317), 세미플리맵 (REGN2810), LY-3300054, JNJ-63723283, MGA012, BI-754091, IBI-308, 캄렐리주맵 (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, 게놀리주맵 (CBT-501), FAZ-053, CK-301, AK 104 또는 GLS-010이다. 실시양태에서, PD-1 억제제는 PD-L1 또는 PD-L2 결합체 예컨대 두르발루맵 아테졸리주맵, 아벨루맵, BGB-A333, SHR-1316, FAZ-053, CK-301 또는, PD-L1 밀라몰레쿨 또는 그의 유도체이다. 실시양태에서, 항-PD-1 작용제는 펌브롤리주맵이다. 실시양태에서, 항-PD-1 작용제는 니볼루맵이다. 일부 실시양태에서, PD-1 항체 작용제는 국제 특허 출원 공개 번호 WO2014/179664, WO 2018/085468 또는 WO 2018/129559에 개시된 바와 같다. 추가 실시양태에서, PD-1 항체 작용제는 국제 특허 출원 공개 번호 WO2014/179664, WO 2018/085468 또는 WO 2018/129559에 개시된 방법에 따라 투여된다. 실시양태에서, 항-PD-1 작용제는 TSR-042이다.

[0498] 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 TIM-3 억제제이다. 실시양태에서, TIM-3 억제제는 소분자, 핵산, 폴리펩티드 (예를 들면, 항체, 항체 접합체 또는 그의 항원-결합 단편), 탄수화물, 지질, 금속 또는 독소이다. 실시양태에서, TIM-3 억제제는 TIM-3 결합체 (예를 들면, 항체, 항체 접합체 또는 그의 항원-결합 단편)이다. 실시양태에서, TIM-3 결합체는 항체, 항체 접합체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 일부 실시양태에서, TIM-3 항체 작용제는 MBG453, LY3321367, Sym023, TSR-022 또는 그의 유도체이다. 일부 실시양태에서, TIM-3 항체 작용제는 국제 특허 출원 공개 번호 WO2016/161270, WO 2018/085469 또는 WO 2018/129553에 개시된 바와 같다. 일부 실시양태에서, TIM-3 항체 작용제는 국제 특허 출원 공개 번호 WO2016/161270, WO 2018/085469 또는 WO 2018/129553에 개시된 바와 같이 투여된다. 일부 실시양태에서, TIM-3 항체 작용제는 TSR-022이다.

[0499] 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 LAG-3 억제제이다. 실시양태에서, 항-LAG-3 작용제는 항체, 항체 접합체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 실시양태에서, 항-LAG-3 작용제는 소분자, 핵산, 폴리펩티드 (예를 들면, 항체), 탄수화물, 지질, 금속 또는 독소이다. 실시양태에서, 항-LAG-3 작용제는 소분자이다. 실시양태에서, 항-LAG-3 작용제는 LAG-3 결합체이다. 실시양태에서, 항-LAG-3 작용제는 항체, 항체 접합체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 실시양태에서, 항-LAG-3 작용제는 IMP321, 텔라트리맵 (BMS-986016), BI 754111, GSK2831781

(IMP-731), 노파르티스 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 이중특이적 아파머, 아이온크투라 (iOnctura) 항-LAG-3 항체, 아르쿠스 항-LAG-3 항체 또는 Sym022 또는 TSR-033이다. 일부 실시양태에서, LAG-3 항체 작용제는 국제 특허 출원 공개 W02016/126858 또는 국제 특허 출원 번호 PCT/US18/30027에 개시된 바와 같다. 일부 실시양태에서, LAG-3 항체 작용제는 국제 특허 출원 공개 W02016/126858 또는 국제 특허 출원 번호 PCT/US18/30027에 개시된 바와 같이 투여된다. 실시양태에서, LAG-3 항체 작용제는 TSR-033이다.

[0500] 실시양태에서, 니라파립 정제 조성물은 PD-1 억제제 (예를 들면, TSR-042, 펙브롤리주맙 또는 니볼루맙)와 조합하여 투여된다. 실시양태에서, 니라파립 정제 조성물은 TIM-3 억제제 (예를 들면, TSR-022)와 조합하여 투여된다. 실시양태에서, 니라파립 정제 조성물은 LAG-3 억제제 (예를 들면, TSR-033)와 조합하여 투여된다. 실시양태에서, 니라파립 정제 조성물은 PD-1 억제제 (예를 들면, TSR-042, 펙브롤리주맙 또는 니볼루맙) 및 TIM-3 억제제 (예를 들면, TSR-022)와 조합하여 투여된다. 실시양태에서, 니라파립 정제 조성물은 PD-1 억제제 (예를 들면, TSR-042, 펙브롤리주맙 또는 니볼루맙) 및 LAG-3 억제제 (예를 들면, TSR-033)와 조합하여 투여된다. 실시양태에서, 니라파립 정제 조성물은 TIM-3 억제제 (예를 들면, TSR-022) 및 LAG-3 억제제 (예를 들면, TSR-033)와 조합하여 투여된다. 실시양태에서, 니라파립 정제 조성물은 PD-1 억제제 (예를 들면, TSR-042, 펙브롤리주맙 또는 니볼루맙), TIM-3 억제제 (예를 들면, TSR-022) 및 LAG-3 억제제 (예를 들면, TSR-033)와 조합하여 투여된다.

[0501] 실시양태에서, 니라파립 정제 조성물은 1종 이상의 화학요법제와 조합하여 투여된다.

[0502] 실시양태에서, 니라파립 정제 조성물은 백금-기반 화학요법제 (예를 들면, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페난트리플라틴, 피코플라틴 및 사트라플라틴 중 1종 이상)와 조합하여 투여된다.

[0503] 실시양태에서, 니라파립 정제 조성물은 아미노글루테티미드, 암사크린, 아나스트로졸, 아스파라기나제, bcg, 비칼루타미드, 블레오마이신, 부세렐린, 부술판, 캄프토테신, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카르무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 콜키신, 시클로포스파미드, 시프로테론, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 디에네스트롤, 디에틸스틸베스트롤, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에스트라디올, 에스트라무스틴, 에토포시드, 엑세메스탄, 필그라스탐, 플루다라빈, 플루드로코르티손, 플루오로우라실, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 겐시타빈, 게니스테인, 고세렐린, 히드록시우레아, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙, 인터페론, 이리노테칸, 이리노테칸, 레트로졸, 류코보린, 류프롤리드, 레바미솔, 로무스틴, 메클로레타민, 메드록시프로게스테론, 메게스트롤, 멜팔란, 메르캅토피린, 메스나, 메토타렉세이트, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 닐루타미드, 노코다졸, 옥트레오티드, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파미드로네이트, 펜토스타틴, 폴리카마이신, 포르피머, 프로카르바진, 칼티트렉세드, 리톡시맙, 스트렙토조신, 수라민, 타목시펜, 테모졸로미드, 테니포시드, 테스토스테론, 티오구아닌, 티오테파, 티타노센 디클로라이드, 토포테칸, 트라스투주맙, 트레티노인, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신 또는 비노렐빈인 화학요법제와 조합하여 투여된다.

[0504] 실시양태에서, 니라파립 정제 조성물은 조절 T 세포 (Treg) 억제제, 대식세포 억제제, 항원 특이적 면역 반응 증진 작용제, 항원 특이적 면역 반응 증진 작용제, 항혈관신생제, 화학요법제 또는 그의 조합인 제2 작용제와 조합하여 투여된다. 실시양태에서, 제2 작용제는 그의 전문이 본원에 참조로 포함된 국제 출원 번호 PCT/US18/33437에 기재된 임의의 제2 작용제이다.

[0505] 실시양태에서, 대식세포 억제제는 대식세포 동원 억제제 (예를 들면, 항-CCL2/CCR2 작용제, 항-IL6 작용제, 항-M-CSFR 작용제 및 그의 조합), M2 대식세포 항생존제, M1 대식세포 증진제, M2에서 M1로의 분극화 작용제, 대식세포 활성화 억제제 작용제, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시양태에서, 대식세포 동원 억제제는 트라벡테딘, RS102895, PF-04136309, CNT0888, MLN1202, 실룩시맙, JNJ-28312141, GW2580, IMC-CS4 (LY3022855), 에막투주맙, AMG820, 펙시다르티닙, 리니파닙, OSI-930, CEP-32496, PLX7846, BLZ945, ARRY-382, JNJ-40346527, MCS110, PLX3397, PLX6134, PD-0360324, FPA008 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시양태에서, M2 대식세포 항생존제는 MMP 억제제, 클로드로네이트, 졸레드론산, 디클로로메틸렌 비스포스포네이트, 트라벡테딘, 다사티닙, 레티노산, 약독화 박테리아 (예를 들어, 시겔라 플렉스네리(*Shigella flexneri*), 살모넬라 티피무리움(*Salmonella typhimurium*), 리스테리아 모노시토게네스(*Listeria monocytogens*), 클라미디아 프시타시(*Chlamydia psittaci*), 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*)) 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시양태에서, M1 대식세포 증진제 또는 M2에서 M1로의 분극화 작용제는 항-CD40 작용제, 항-IL-10R 작용제, CD47 길항제 (예를 들면, Hu5F9-G4, CC-90002, 및 CD47-Fc 융합

단백질 TTI-621), 폴리I : C, LPS, 모노포스포릴 A, 이미퀴모드, R-848, CpG-ODN, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , GM-CSF, IL-12, IL-2, IL-15, T α 1, 이브루티닙, EF-022 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시양태에서, 대식세포 활성 억제제는 STAT3 억제제, STAT6 억제제 또는 항종양 약물 작용제로 이루어진 군으로부터 선택된다 (예를 들면, 대식세포 활성 억제제는 WP1066, 수니티닙, 소라페닙, STA-21, IS3 295, S3I-M2001, AS1517499, 레플루노미드, TMC-264, 히스티딘-풍부 당단백질 (HRG), 구리 킬레이트 (CuNG), 5,6-디메틸 크산테논-4-아세트산 (MDXAA), 바디메잔 (ASA404), 시스플라틴, 실리비닌, 양성자 펌프 억제제 판토프라졸 (PPZ), 또는 CNI-1493 또는 그의 조합이다). 실시양태에서, 대식세포 억제제 작용제는 항-IL-1 α 작용제 (예를 들면, 실로닉스)이다.

[0506] 실시양태에서 조절 T 세포 (Treg) 억제제는 Treg 제거제, Treg 이동 억제제 작용제, Treg 기능 억제제 작용제 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시양태에서, Treg 제거제는 시클로포스파미드, 파클리탁셀, 이마티닙, 수니티닙, 소라페닙, 다사티닙, 테모졸로미드, 다클리주맙, 테니류킨 디프티톡스 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시양태에서, Treg 이동 억제제 작용제는 AMD3100, 모가몰리주맙, 카수아리닌, 푸코이단 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시양태에서, Treg 기능 억제제 작용제는 항-CTLA4 작용제 (예를 들면, 이필리무맙, 트레멜리무맙), 항-OX40 작용제, 항-GITR 작용제, 아데노신 수용체 길항제 (예를 들면, 카페인, 테오필린, 테오브로민, 및 8-페닐크산틴), P60 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0507] 실시양태에서, 항원 특이적 면역 반응 증진 작용제는 항-PD-1 작용제, 항-PD-L1 작용제, GITR (글루코코르티코이드-유도된 TNFR-관련 단백질) 자극제, 항-CTLA4 작용제, 항-TIM-3 작용제, 항-LAG-3 작용제, 항-IDO 작용제, 종양 항원 제시 (예를 들면, 개인맞춤형 암 백신, 자가 항원 제시 세포, 자가 수지상 세포, 인공 항원 제시 세포)를 개선한 작용제, 케모카인 신호전달 작용제, 항-VEGF 작용제, 시토카인 신호 자극제 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0508] 실시양태에서, GITR 자극제는 DTA-1, mGITRL, pGITRL 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시양태에서, 항-CTLA4 작용제는 이필리무맙, 트레멜리무맙 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시양태에서, 케모카인 신호전달 작용제는 CXCL16, CXCR6 케모카인 수용체 (CD186) 효능제 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시양태에서, 항-VEGF 작용제는 베바시주맙, 파조파닙, 수니티닙, 소라페닙, 악시티닙, 포나티닙, 레고라페닙, 카보잔티닙, 반데타닙, 라무시루맙, 렌바티닙, 지브-아플리베르셉트 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시양태에서, 시토카인 신호 자극제는 인터류킨 또는 인터페론이다. 실시양태에서, 인터류킨은 IL-2, IL-1, IL-7, IL-15, IL-12, IL-18 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시양태에서, 인터페론은 IFN 알파이다.

[0509] 실시양태에서, 항원 특이적 면역 반응 증진 작용제는 플라보노이드 (예를 들면, 플라보노이드 글리코시드), 리도카인, 라모트리진, 술파메톡사졸, 페니토인, 카르바마제핀, 술파메톡사졸, 페니토인, 알로푸리놀, 파라세타몰, 메피바카인, p-페닐렌디아민, 시프로플록사신 및 목시플록사신으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0510] 실시양태에서, 항혈관신생제는 TNP-470, 혈소판 인자 4, 트롬보스폰딘-1, 메탈로프로테아제의 조직 억제제 (TIMP1 및 TIMP2), 프로락틴, 안지오테라틴, 엔도스타틴, bFGF 가용성 수용체, 형질전환 성장 인자 베타, 인터페론 알파, 가용성 KDR 및 FLT-1 수용체, 태반 프로리페린-관련 단백질 및 그의 조합이다. 실시양태에서, 항혈관신생제는 혈관신생촉진 인자의 생산을 감소시키고, 혈관신생촉진 인자와 혈관신생촉진 수용체 사이의 상호작용을 억제하고, 혈관신생촉진의 기능을 억제하고, 혈관신생촉진 인자 수용체의 기능을 억제하고, 혈관의 파괴에 의해 혈류를 감소시키고, 혈관 발아를 억제하거나 또는 이들의 임의의 조합이다. 실시양태에서, 항혈관신생제는 소형 유기 또는 무기 분자; 사카린; 올리고사카라이드; 폴리사카라이드; 탄수화물; 펩티드; 단백질; 펩티드 유사체; 펩티드 유도체; 지질; 항체; 항체 단편, 펩티드모방체; 핵산; 핵산 유사체; 핵산 유도체; 생물학적 물질로 만들어진 추출물; 자연 발생 또는 합성 조성물; 금속; 독소; 또는 그의 임의의 조합이다. 실시양태에서, 항혈관신생제는 베바시주맙, 이트라코나졸, 카르복시아미도트리아졸, TNP-470, 푸마길린, CM101, IL-12, 혈소판 인자-4, 수라민, SU5416, 트롬보스폰딘, 혈관신생억제 스테로이드, 헤파린, 연골-유래 혈관신생 억제 인자, 매트릭스 메탈로프로테아제 억제제, 안지오테라틴, 엔도스타틴, 2-메톡시에스트라디올, 테코갈란, 테트라티오몰리브데이트, 트롬보스폰딘, 탈리도미드, 프로락틴, α V β 3 억제제, 레날리도미드, 리노미드, 라무시루맙, 타스퀴니모드, 라니비주맙, 소라페닙, 수니티닙, 파조파닙, 에베롤리무스, 메탈로프로테아제의 조직 억제제 (TIMP1 및 TIMP2), bFGF 가용성 수용체, 형질전환 성장 인자 베타, 인터페론 알파, 가용성 KDR 및 FLT-1 수용체, 태반 프로리페린-관련 단백질, 파조파닙, 수니티닙, 소라페닙, 악시티닙, 포나티닙, 카보잔티닙, 레고라페닙, 반데타닙, 렌바티닙, 세막사닙, SU6668, 바탈라닙, 티보자닙, 세디라닙, 프로타민, 헤파린, 스테로이드, 아스코르브산

에테르, 황산화 폴리사카라이드 DS 4152, 푸마길린, AGM 12470, 네오바스타트, R04929097, MRK-003, MK-0752, PF03084014, MEDI0639, 쿠르쿠민, 3,3'-디인돌릴메탄 (DIM), 레스베라트롤, 3,5-비스(2,4-디플루오로벤질리덴)-4-피페리돈 (DiFiD) 및 에피갈로카테킨-3-갈레이트 (EGCG), 호노키올, OMP-21M18, 나비시시주맵 (OMP-305B83), Flt2-11, CBO-P11, Je-11, V1 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0511] 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 DLL4/노치 신호전달 경로를 억제한다.

[0512] 일부 실시양태에서, DLL4/노치 신호전달 경로를 억제하는 혈관신생 억제제는 감마-세크레타제 억제제 (GSI), siRNA, 또는 노치 수용체 또는 리간드에 대한 모노클로날 항체이다. 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 R04929097, MRK-003, MK-0752, PF03084014, MEDI0639, 쿠르쿠민, 3,3'-디인돌릴메탄 (DIM), 레스베라트롤, 3,5-비스(2,4-디플루오로벤질리덴)-4-피페리돈 (DiFiD) 및 에피갈로카테킨-3-갈레이트 (EGCG), 호노키올 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0513] 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)/혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFR) 경로를 억제한다. 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 Akt 억제제, 칼시뉴린 자동억제 펩티드, ET-18-OCH₃, Go 6983, NG-니트로-L-아르기닌 메틸 에스테르, p21-활성화 키나제 억제제, cPLA2 α 억제제, PI-103, PP2, SB 203580, U0126, VEGFR 티로신 키나제 억제제 V, VEGFR2 키나제 억제제 VI, VEGFR2 키나제 억제제 IIII, ZM 336372 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0514] 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 VEGF 패밀리 단백질 및/또는 VEGFR 패밀리 단백질을 억제한다. 일부 실시양태에서, VEGF 패밀리 단백질은 VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PlGF (태반 성장 인자), VEGF-E (Orf-VEGF), 하브 svVEGF 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 베바시주맵, 라니비주맵, OPT-302, 지브-아플리베르셉트 또는 그의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 Flt2-11, CBO-P11, Je-11, V1 또는 그의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 파조파닙, 수니티닙, 소라페닙, 악시티닙, 포나티닙, 카보잔티닙, 레고라페닙, 반데타닙, 렌바티닙, 세막사닙, SU6668, 바탈라닙, 티보자닙, 세디라닙 또는 그의 임의의 조합이다.

[0515] 니라파립 제제를 제조하는 방법

[0516] 암을 치료하기 위한 니라파립 정제 조성물을 제조하는 방법이 본원에 제공된다. 개시된 방법에 의해 형성된 니라파립 토실레이트 1수화물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 니라파립 정제 제제 및 이러한 제제의 경구로의 치료 용도가 또한 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 제제는 니라파립; 락토스 1수화물, 무수 락토스, 만니톨 및 이염기성 인산칼슘으로부터 선택되는 제1 회석제, 스테아르산마그네슘; 미세결정질 셀룰로스, 전분, 폴리에틸렌 옥사이드 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)로부터 선택되는 제2 회석제; 포비돈, 히드록시프로필 셀룰로스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스로부터 선택된 결합제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제제는 약 35% w/w 내지 약 60% w/w로 활성 니라파립 토실레이트 (1수화물)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제제는 약 40% w/w 내지 약 55% w/w로 활성 니라파립 토실레이트 (1수화물)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제제는 약 45% w/w 내지 약 50% w/w로 활성 니라파립 토실레이트 (1수화물)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제제는 약 46% w/w 내지 약 48% w/w로 활성 니라파립 토실레이트 (1수화물)를 포함한다.

[0517] 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 니라파립을 부형제와 블렌딩함으로써 제조된다. 상기 성분의 블렌딩은 바람직하게는 혼합기, 예를 들어 텀블 블랜더에서 수행될 수 있다. 벌크 밀도 및 탭 밀도는 USP 24, 시험 616 "벌크 밀도 및 탭 밀도"에 따라 결정될 수 있다.

[0518] 일부 실시양태에서, 본 발명의 고체 투여 형태는 분말 (멸균 포장된 분말, 분배가능 분말, 또는 발포성 분말 포함), 또는 캡슐 (연질 캡슐 또는 경질 캡슐 둘 다 포함, 예를 들어, 동물-유래 젤라틴 또는 식물-유래 HPMC로부터 제조된 캡슐, 또는 "스프링클 캡슐" 포함) 또는 정제의 형태일 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 분말 형태이다. 추가로, 본 발명의 제약 제제는 단일 캡슐 또는 다중 캡슐 투여 형태로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 1종, 또는 2종, 또는 3종 또는 4종의 캡슐로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 고체 투여 형태는 정제의 형태이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 제제는 단일 정제로서 또는 다중 정제 투여 형태로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 1종, 또는 2종, 또는 3종 또는 4종의 정제로 투여된다.

[0519] 일부 실시양태에서, 고체 투여 형태, 예를 들어 캡슐은 니라파립 입자를 1종 이상의 제약 부형제와 혼합하여 벌크 블렌드 조성물을 형성함으로써 제조된다. 이러한 벌크 블렌드 조성물을 균질한 것으로서 언급할 때, 이는 니라파립 입자가 조성물 전체에 걸쳐 균일하게 분산되어 조성물이 동등하게 효과적인 단위 투여 형태, 예컨대

캡슐 또는 정제로 용이하게 세분될 수 있도록 함을 의미한다. 개별 단위 투여량은 또한 경구 섭취시 또는 희석제와 접촉시 분해되는 필름 코팅을 포함할 수 있다.

- [0520] 고체 투여 형태의 제조를 위한 비제한적인 제약 기술은 예를 들어 방법 (1) 건식 혼합, (2) 직접 압축, (3) 밀링, (4) 건식 또는 비-수성 과립화, (5) 습식 또는 건식 과립화 또는 (6) 융합 중 하나 또는 조합을 포함한다. 예를 들어, 문헌 [Lachman et al., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (1986)]을 참조한다. 다른 방법은, 예를 들어, 분무 건조, 팬 코팅, 용융 과립화, 과립화, 유동층 분무 건조 또는 코팅 (예를 들어, 부르스터 코팅), 점선 코팅, 상부 분무, 타정, 압출 등을 포함한다.
- [0521] 본 발명은 성분들을 합하기 위한 이들 특정 조건에 제한되는 것으로 간주되어서는 안되며, 본 개시내용에 기초하여 성분들이 그의 기본적인 특성을 유지하고 제제의 블렌딩된 제제 성분의 실질적인 균질성이 달리 임의의 유익한 분리 없이 달성되는 한 다른 조건을 통해 유리한 특성을 달성할 수 있다는 것이 이해될 것이다.
- [0522] 블렌드를 제조하기 위한 한 실시양태에서, 성분을 칭량하고 블렌딩 용기에 넣는다. 적합한 혼합 장비를 사용하여 균질한 블렌드를 제조하기 위해 일정 기간 동안 블렌딩을 수행한다. 임의로, 블렌드를 메쉬 스크린을 통해 통과시켜 블렌드를 탈덩어리화하였다. 스크리닝된 블렌드를 블렌딩 용기로 복귀시키고, 추가의 기간 동안 블렌딩할 수 있다. 이어서, 유효성분을 첨가하고, 블렌드를 추가의 시간 동안 혼합할 수 있다.
- [0523] 제약 산업에서, 밀링은 종종 고체 물질의 입자 크기를 감소시키기 위해 사용된다. 핀 밀, 해머 밀 및 제트 밀을 비롯한 많은 유형의 밀이 이용가능하다. 가장 흔히 사용되는 유형의 밀 중 하나는 해머 밀이다. 해머 밀은 다수의 고정 또는 스윙 해머가 부착된 고속 로터를 이용한다. 해머는 나이프 면 또는 해머 면이 물질과 접촉하도록 부착될 수 있다. 물질이 밀 내로 공급되는 경우, 이는 회전하는 해머에 충돌하고, 보다 작은 입자로 분해된다. 스크린은 해머 아래에 위치하고, 이는 더 작은 입자가 스크린의 개구를 통과하도록 허용한다. 보다 큰 입자는 밀 내에 남아있고, 입자가 스크린을 통해 유동하기에 충분히 미세할 때까지 해머에 의해 계속 분해된다. 물질은 임의로 스크리닝될 수 있다. 스크리닝에서는, 목적하는 입자 크기를 얻기 위해 메쉬 스크린 또는 일련의 메쉬 스크린을 통해 물질을 배치한다.
- [0524] 습식 과립화
- [0525] 일부 실시양태에서, 습식 과립화가 본원에 개시된 제제를 제조하는데 사용된다.
- [0526] 하기를 포함하는 니라과립을 포함하는 습식 과립화로부터 정제를 포함하는 조성물을 제조하는 방법이 한 측면에서 본원에 개시된다: a) 하기를 포함하는 과립내 상을 형성하는 단계 i) 니라과립, 제1 희석제 (예를 들면, 락토스 1수화물, 무수 락토스, 만니톨 및 이염기성 인산칼슘) 및 제2 희석제 (예를 들면, 미세결정질 셀룰로스 미세결정질 셀룰로스, 전분, 폴리에틸렌 옥사이드, 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC))를 합하여 니라과립, 제1 희석제 및 제2 희석제를 포함하는 조성물을 형성하는 단계; 및 ii) 니라과립, 제1 희석제 및 제2 희석제를 포함하는 조성물을 습식 과립화하여 과립을 형성하는 단계; b) 하기를 포함하는 과립외 상을 형성하는 단계 iii) 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계; 및 c) 단계 iii)으로부터 수득된 혼합물을 압착하여 정제를 형성하는 단계.
- [0527] 하기를 포함하는 니라과립을 포함하는 습식 과립화로부터 정제를 포함하는 조성물을 제조하는 방법이 또한 본원에 개시된다: a) 하기를 포함하는 과립내 상을 형성하는 단계 i) 니라과립, 락토스 1수화물 및 미세결정질 셀룰로스를 합하여 니라과립, 락토스 1수화물 및 미세결정질 셀룰로스를 포함하는 조성물을 형성하는 단계; 및 ii) 니라과립, 락토스 1수화물 및 미세결정질 셀룰로스를 포함하는 조성물을 습식 과립화하여 과립을 형성하는 단계; b) 하기를 포함하는 과립외 상을 형성하는 단계 iii) 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계; 및 c) 단계 iii)으로부터 수득된 혼합물을 압착하여 정제를 형성하는 단계.
- [0528] 일부 실시양태에서, 단계 ii)로부터의 습식 과립화는 결합제를 첨가하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 결합제는 액체 결합제이다. 일부 실시양태에서, 액체 결합제는 용해된 포비돈이다. 일부 실시양태에서, 액체 결합제는 용해된 전분, 용해된 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 용해된 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)이다. 일부 실시양태에서, 액체 결합제는 용융된 결합제이다. 일부 실시양태에서, 용융된 결합제는 친수성 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴록사머, 소수성 지방산, 지방 알콜, 왁스, 수소화 식물성 오일 또는 글리세리드이다. 일부 실시양태에서, 결합제는 건조 결합제이다. 일부 실시양태에서, 건조 결합제는 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC)이다. 일부 실시양태에서, 건조 결합제는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)이다. 일부 실시양태에서, 건조 결합제는 포비돈 (PVP) 또는 전분이다. 일부 실시양태에서, 단계 ii)로부터의 습식 과립화는 추가로 습식 체질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 ii)로부터

터의 습식 과립화는 추가로 건조 및 건식 체질을 포함한다.

[0529] 수분 활성화 건식 과립화

[0530] 일부 실시양태에서, 수분 활성화 건식 과립화가 본원에 기재된 제제를 제조하는데 사용된다.

[0531] 하기를 포함하는 니라과립을 포함하는 수분 활성화 건식 과립화로부터 정제를 포함하는 조성물을 제조하는 방법이 또 다른 측면에서 본원에 제공된다: (a) 하기를 포함하는 과립내 상을 형성하는 단계 i) 니라과립, 제1 희석제 (예를 들면, 락토스 1수화물, 무수 락토스, 만니톨 및 이염기성 인산칼슘) 및 제2 희석제 (예를 들면, 미세결정질 셀룰로스 미세결정질 셀룰로스, 전분, 폴리에틸렌 옥시드, 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC))를 합하여 니라과립, 제1 희석제 및 제2 희석제를 포함하는 조성물을 형성하는 단계; ii) 니라과립, 제1 희석제 및 제2 희석제를 포함하는 조성물을 과립화하여 과립을 형성하는 단계; 및 (b) 하기를 포함하는 과립외 상을 형성하는 단계 iii) 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계; 및 (c) 단계 iii)으로부터 수득된 혼합물을 압착하여 정제를 형성하는 단계. 본원에 제공된 바와 같은 방법은 합하는 단계 i)가 추가로 흡착제 또는 흡수제와 합하는 것을 포함할 수 있다.

[0532] 하기를 포함하는 니라과립을 포함하는 수분 활성화 건식 과립화로부터 정제를 포함하는 조성물을 제조하는 방법이 또 다른 측면에서 본원에 제공된다: (a) 하기를 포함하는 과립내 상을 형성하는 단계 i) 니라과립, 락토스 1수화물 및 미세결정질 셀룰로스를 합하여 니라과립, 락토스 1수화물 및 미세결정질 셀룰로스를 포함하는 조성물을 형성하는 단계; ii) 니라과립, 락토스 1수화물 및 미세결정질 셀룰로스를 포함하는 조성물을 과립화하여 과립을 형성하는 단계; 및 (b) 하기를 포함하는 과립외 상을 형성하는 단계 iii) 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계; 및 (c) 단계 iii)으로부터 수득된 혼합물을 압착하여 정제를 형성하는 단계.

[0533] 일부 실시양태에서, 단계 ii)로부터의 과립화는 결합제를 첨가하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 결합제는 액체 결합제이다. 일부 실시양태에서, 액체 결합제는 용해된 포비돈이다. 일부 실시양태에서, 액체 결합제는 물, 용해된 전분, 용해된 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 용해된 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 건조 결합제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 물은 건조 결합제를 포함하는 조성물에 첨가된다. 일부 실시양태에서, 단계 ii)로부터의 과립화는 추가로 건조 및 건식 체질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 건조는 활택제의 첨가를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활택제는 이산화규소이다. 일부 실시양태에서, 활택제는 이산화규소, 삼염기성 인산칼슘, 규산칼슘, 셀룰로스, 규산마그네슘, 삼규산마그네슘, 전분, 활석 또는 그의 혼합물이다.

[0534] 건식 과립화

[0535] 일부 실시양태에서, 건식 과립화가 본원에 기재된 제제를 제조하는데 사용된다.

[0536] 또 다른 측면에서 하기를 포함하는 니라과립을 포함하는 건식 과립화로부터 정제를 포함하는 조성물을 제조하는 방법이 제공된다: a) 하기를 포함하는 과립내 상을 형성하는 단계 i) 니라과립, 제1 희석제 (예를 들면, 락토스 1수화물, 무수 락토스, 만니톨 및 이염기성 인산칼슘), 제2 희석제 (예를 들면, 미세결정질 셀룰로스 미세결정질 셀룰로스, 전분, 폴리에틸렌 옥시드, 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)) 및 윤활제 (예를 들면, 스테아르산마그네슘)를 합하여 니라과립, 제1 희석제, 제2 희석제와 윤활제를 포함하는 조성물을 형성하는 단계; 및 ii) 니라과립, 제1 희석제, 제2 희석제 및 윤활제를 포함하는 조성물을 건식 과립화하여 과립을 형성하는 단계; b) 하기를 포함하는 과립외 상을 형성하는 단계 iii) 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계; 및 c) 단계 iii)으로부터 수득된 혼합물을 압착하여 정제를 형성하는 단계.

[0537] 일부 실시양태에서, 조성물은 건조 결합제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 물은 건조 결합제를 포함하는 조성물에 첨가된다. 일부 실시양태에서, 단계 i)로부터 니라과립, 제1 희석제, 제2 희석제, 및 윤활제를 합하여 니라과립, 제1 희석제, 제2 희석제 및 윤활제를 포함하는 조성물을 형성하는 단계는 추가로 니라과립, 제1 희석제, 제2 희석제 및 윤활제를 블렌딩하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 ii)로부터의 건식 과립화는 슬러깅 및 밀링을 포함한다. 일부 실시양태에서, 리본 두께는 약 0.1 mm 내지 약 3.5 mm이다. 일부 실시양태에서, 리본 두께는 약 0.1 mm, 약 0.2 mm, 약 0.3 mm, 약 0.4 mm, 약 0.5 mm, 약 0.6 mm, 약 0.7 mm, 약 0.8 mm, 약 0.9 mm, 약 1.0 mm, 약 1.1 mm, 약 1.2 mm, 약 1.3, 약 1.4 mm, 약 1.5 mm, 약 1.6 mm, 약 1.7 mm, 약 1.8 mm, 약 1.9 mm, 약 2.0 mm, 약 2.1 mm, 약 2.2 mm 약 2.3 mm, 약 2.4 mm, 약 2.5 mm, 약 2.6 mm, 약 2.7 mm, 약 2.8 mm, 약 2.9 mm, 약 3.0 mm, 약 3.1 mm, 약 3.2 mm, 약 3.3 mm, 약 3.4 mm 또는 약 3.5 mm이다.

- [0538] 또 다른 측면에서 하기를 포함하는 나라과립을 포함하는 건식 과립화로부터 정제를 포함하는 조성물을 제조하는 방법이 제공된다: a) 하기를 포함하는 과립내 상을 형성하는 단계 i) 나라과립, 만니톨 및 이염기성 인산칼슘으로부터 선택된 회석제, 미세결정질 셀룰로스, 및 스테아르산마그네슘을 합하여 나라과립, 만니톨 및 이염기성 인산칼슘으로부터 선택된 회석제, 미세결정질 셀룰로스, 및 스테아르산마그네슘을 포함하는 조성물을 형성하는 단계; 및 ii) 나라과립, 만니톨 및 이염기성 인산칼슘으로부터 선택된 회석제, 미세결정질 셀룰로스 및 스테아르산마그네슘을 포함하는 조성물을 건식 과립화하여 과립을 형성하는 단계; b) 하기를 포함하는 과립외 상을 형성하는 단계 iii) 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계; 및 c) 단계 iii)으로부터 수득된 혼합물을 압착하여 정제를 형성하는 단계.
- [0539] 일부 실시양태에서, 조성물은 건조 결합제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 물은 건조 결합제를 포함하는 조성물에 첨가된다. 일부 실시양태에서, 단계 i)로부터의 나라과립, 만니톨 및 이염기성 인산칼슘으로부터 선택된 회석제, 미세결정질 셀룰로스, 및 스테아르산마그네슘을 합하여 나라과립, 만니톨 및 이염기성 인산칼슘으로부터 선택된 회석제, 미세결정질 셀룰로스 및 스테아르산마그네슘을 포함하는 조성물을 형성하는 단계는 나라과립, 만니톨 및 이염기성 인산칼슘으로부터 선택된 회석제, 미세결정질 셀룰로스, 및 스테아르산마그네슘을 블렌딩하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 ii)로부터의 건식 과립화는 슬러깅 및 밀링을 포함한다. 일부 실시양태에서, 리본 두께는 약 0.1 mm 내지 약 2 mm이다.
- [0540] 일부 실시양태에서, 단계 i)로부터의 조성물은 추가로 활택제 (예를 들면, 이산화규소)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 iii)으로부터 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계를 위한 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제는 활택제 (예를 들면, 이산화규소)이다. 일부 실시양태에서, 단계 iii)으로부터 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계를 위한 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제는 윤활제 (예를 들면, 스테아르산마그네슘)이다. 일부 실시양태에서, 단계 iii)으로부터 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계는 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 블렌딩하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 i)로부터의 조성물은 블렌드 조성물이다.
- [0541] 일부 실시양태에서, 단계 i)로부터의 조성물은 추가로 이산화규소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 iii)으로부터 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계를 위한 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제는 이산화규소이다. 일부 실시양태에서, 단계 iii)으로부터 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계를 위한 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제는 스테아르산마그네슘이다. 일부 실시양태에서, 단계 iii)으로부터 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계는 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 블렌딩하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 i)로부터의 조성물은 블렌드 조성물이다.
- [0542] 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 50 중량% 내지 약 98 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 85 중량% 내지 약 98 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 90 중량% 내지 약 98 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 92.5 중량% 내지 약 97.5 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 95 중량%이다.
- [0543] 일부 실시양태에서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 50 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 15 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 10 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2.5 중량% 내지 약 7.5 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립외 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 5 중량%이다.
- [0544] 일부 실시양태에서, 과립은 약 0.10 내지 약 0.99 g/cm³의 벌크 밀도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 과립은 약 0.10 내지 약 0.90 g/cm³의 벌크 밀도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 과립은 약 0.10 내지 약 0.80 g/cm³의 벌크 밀도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 과립은 약 0.10 내지 약 0.70 g/cm³의 벌크 밀도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 과립은 약 0.10 내지 약 0.60 g/cm³의 벌크 밀도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 과립은 약 0.10 내

지 약 0.50 g/cm^3 의 벌크 밀도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 과립은 약 0.10 내지 약 0.40 g/cm^3 의 벌크 밀도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 과립은 약 0.10 내지 약 0.30 g/cm^3 의 벌크 밀도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 과립은 약 0.10 내지 약 0.20 g/cm^3 의 벌크 밀도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 과립은 약 0.20 내지 약 0.99 g/cm^3 의 벌크 밀도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 과립은 약 0.20 내지 약 0.90 g/cm^3 의 벌크 밀도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 과립은 약 0.20 내지 약 0.80 g/cm^3 의 벌크 밀도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 과립은 약 0.20 내지 약 0.70 g/cm^3 의 벌크 밀도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 과립은 약 0.20 내지 약 0.60 g/cm^3 의 벌크 밀도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 과립은 약 0.20 내지 약 0.50 g/cm^3 의 벌크 밀도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 과립은 약 0.20 내지 약 0.40 g/cm^3 의 벌크 밀도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 과립은 약 0.20 내지 약 0.30 g/cm^3 의 벌크 밀도를 갖는다.

[0545] 일부 실시양태에서, 과립은 약 0.10, 약 0.11, 약 0.12, 약 0.13, 약 0.14, 약 0.15, 약 0.16, 약 0.17, 약 0.18, 약 0.19, 약 0.20, 약 0.21, 약 0.22, 약 0.23, 약 0.24, 약 0.25, 약 0.26, 약 0.27, 약 0.28, 약 0.29, 약 0.30, 약 0.31, 약 0.32, 약 0.33, 약 0.34, 약 0.35, 약 0.36, 약 0.37, 약 0.38, 약 0.39, 약 0.40, 약 0.41, 약 0.42, 약 0.43, 약 0.44, 약 0.45, 약 0.46, 약 0.47, 약 0.48, 약 0.49, 약 0.50, 약 0.51, 약 0.52, 약 0.53, 약 0.54, 약 0.55, 약 0.56, 약 0.57, 약 0.58, 약 0.59, 약 0.60, 약 0.61, 약 0.62, 약 0.63, 약 0.64, 약 0.65, 약 0.66, 약 0.67, 약 0.68, 약 0.69, 약 0.70, 약 0.71, 약 0.72, 약 0.73, 약 0.74, 약 0.75, 약 0.76, 약 0.77, 약 0.78, 약 0.79, 약 0.80, 약 0.81, 약 0.82, 약 0.83, 약 0.84, 약 0.85, 약 0.86, 약 0.87, 약 0.88, 약 0.89, 약 0.90, 약 0.91, 약 0.92, 약 0.93, 약 0.94, 약 0.95, 약 0.96, 약 0.97, 약 0.98 또는 약 0.99 g/cm³의 벌크 밀도를 갖는다.

[illegible]

[0547] 일부 실시양태에서, 과립은 약 0.10, 약 0.11, 약 0.12, 약 0.13, 약 0.14, 약 0.15, 약 0.16, 약 0.17, 약 0.18, 약 0.19, 약 0.20, 약 0.21, 약 0.22, 약 0.23, 약 0.24, 약 0.25, 약 0.26, 약 0.27, 약 0.28, 약 0.29, 약 0.30, 약 0.31, 약 0.32, 약 0.33, 약 0.34, 약 0.35, 약 0.36, 약 0.37, 약 0.38, 약 0.39, 약 0.40, 약 0.41, 약 0.42, 약 0.43, 약 0.44, 약 0.45, 약 0.46, 약 0.47, 약 0.48, 약 0.49, 약 0.50, 약

0.51, 약 0.52, 약 0.53, 약 0.54, 약 0.55, 약 0.56, 약 0.57, 약 0.58, 약 0.59, 약 0.60, 약 0.61, 약 0.62, 약 0.63, 약 0.64, 약 0.65, 약 0.66, 약 0.67, 약 0.68, 약 0.69, 약 0.70, 약 0.71, 약 0.72, 약 0.73, 약 0.74, 약 0.75, 약 0.76, 약 0.77, 약 0.78, 약 0.79, 약 0.80, 약 0.81, 약 0.82, 약 0.83, 약 0.84, 약 0.85, 약 0.86, 약 0.87, 약 0.88, 약 0.89, 약 0.90, 약 0.91, 약 0.92, 약 0.93, 약 0.94, 약 0.95, 약 0.96, 약 0.97, 약 0.98 또는 약 0.99 g/cm³의 탭 밀도를 갖는다.

[0548] 과립내 상/과립의 상 분포

[0549] 또 다른 측면에서, 과립내 상 및 과립의 상 성분의 특정한 분포를 갖는 제제를 제조하는 방법이 본원에 제공된다. 한 측면에서 하기를 포함하는 니라과립을 포함하는 정제를 포함하는 조성물을 제조하는 방법이 제공된다: a) 하기를 포함하는 과립내 상을 형성하는 단계 i) 니라과립 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 합하여 니라과립 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 조성물을 형성하는 단계; 및 ii) 니라과립을 포함하는 조성물을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 과립화하여 과립을 형성하는 단계; b) 하기를 포함하는 과립의 상을 형성하는 단계 iii) 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 합하여 혼합물을 형성하는 단계; 및 c) 단계 iii)으로부터 수득된 혼합물을 압착하여 정제를 형성하는 단계; 여기서 정제는 하기 중 적어도 하나를 갖는다: (1) 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 50 중량% 내지 약 98 중량%임; (2) 과립의 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 50 중량%임.

[0550] 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 50 중량% 내지 약 98 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 85 중량% 내지 약 98 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 90 중량% 내지 약 98 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 92.5 중량% 내지 약 97.5 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립내 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 95 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립의 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 50 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립의 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 15 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립의 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2 중량% 내지 약 10 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립의 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 2.5 중량% 내지 약 7.5 중량%이다. 일부 실시양태에서, 과립의 상을 형성하는데 사용되는 성분의 양은 정제 조성물의 약 5 중량%이다.

[0551] 일부 실시양태에서, 단계 i)로부터의 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제는 제2 희석제 (예를 들면, 미세결정질 셀룰로스, 전분, 폴리에틸렌 옥사이드, 및 히드록실프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)이다. 일부 실시양태에서, 단계 i)로부터의 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제는 제1 희석제 (예를 들면, 락토스 1수화물, 무수 락토스, 만니톨 및 이염기성 인산칼슘)이다. 일부 실시양태에서, 단계 i)로부터의 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제는 윤활제 (예를 들면, 스테아르산마그네슘)이다. 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제는 활택제 (예를 들면, 이산화규소)이다.

[0552] 일부 실시양태에서, 단계 i)로부터의 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제는 미세결정질 셀룰로스이다. 일부 실시양태에서, 단계 i)로부터의 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제는 락토스 1수화물, 무수 락토스, 만니톨 또는 이염기성 인산칼슘이다. 일부 실시양태에서, 단계 i)로부터의 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제는 스테아르산마그네슘이다. 일부 실시양태에서, 단계 i)로부터의 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제는 이산화규소이다.

[0553] 일부 실시양태에서, 단계 ii)로부터의 과립화는 습식 과립화이다. 일부 실시양태에서, 습식 과립화는 결합제를 첨가하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 결합제는 액체 결합제이다. 일부 실시양태에서, 액체 결합제는 용해된 포비돈이다. 일부 실시양태에서, 액체 결합제는 용해된 전분, 용해된 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 용해된 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 (PEG). 일부 실시양태에서, 액체 결합제는 용융된 결합제이다. 일부 실시양태에서, 용융된 결합제는 친수성 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴록사머, 소수성 지방산, 지방 알콜, 왁스, 수소화 식물성 오일 또는 글리세리드이다. 일부 실시양태에서, 결합제는 건조 결합제이다. 일부 실시양태에서, 건조 결합제는 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC)이다. 일부 실시양태에서, 건조 결합제는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)이다. 일부 실시양태에서, 건조 결합제는 포비돈 (PVP) 또는 전분이다. 일부 실시양태에서, 단계 ii)로부터의 습식 과립화는 추가로 습식 체질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 ii)로부터의 습식 과립화는 추가로 건조 및 건식 체질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 건조는 활택제의 첨가를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활택제는 이산화규소이다.

- [0554] 일부 실시양태에서, 단계 ii)로부터의 과립화는 건식 과립화이다. 일부 실시양태에서, 건식 과립화는 슬러깅 및 밀링을 포함한다.
- [0555] 일부 실시양태에서, 단계 iii)으로부터 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계를 위한 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제는 이산화규소이다. 일부 실시양태에서, 단계 iii)으로부터 과립을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 합하여 혼합물을 형성하는 단계를 위한 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제는 스테아르산마그네슘이다.
- [0556] 투여 형태 코팅
- [0557] 용어 "코팅"은 비코팅된 종류를 능가하는 특정한 이익을 부여하기 위해 투여 형태의 표면에 코팅 물질의 외부 층이 적용되는 공정을 의미한다. 이는 투여 형태 상에의 당 또는 중합체 코트를 비롯한 코트의 적용을 수반한다. 정제 코팅의 이점은 맛 차폐, 냄새 차폐, 물리적 및 화학적 보호, 투여 형태 취급의 안전성 증진, 화학적으로 도전적인 환경 (예를 들어, 위)에서의 약물의 보호 및 약물의 방출 프로파일 제어이다. 코팅은 수분 보호, 증진된 외관, 증가된 기계적 강도, 개선된 저장성, 개선된 맛, 및/또는 냄새 차폐를 제공할 수 있다. 코팅은 넓은 범위의 경구 고체 투여 형태, 예컨대 입자, 분말, 과립, 결정, 펠릿 및 정제에 적용될 수 있다. 코팅 조성물이 코팅 팬내의 정제 배치에 적용될 때, 정제 표면은 중합체 필름으로 덮이게 된다. 일부 실시양태에서, 고체 투여 형태는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG/ 마크로콜)을 가소제로 하는 폴리비닐 알콜 (PVA)의 코팅 시스템을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 코팅 시스템은 하기를 포함할 수 있다: i) PVA, ii) 가소제로서의 글리세롤 트리아세테이트 (트리아세틴)를 갖는 HPMC, iii) 가소제 작용제를 갖는 에틸셀룰로스, iv) 가소제 작용제를 갖는 유드라짓 및 v) 아크릴레이트. 상업적 코팅 시스템은 또한 관련 기술분야에서 이용가능하고, 본원에 개시된 고체 투여 형태 중 어느 것과 함께 사용될 수 있다.
- [0558] 용량간 균일성
- [0559] 일부 실시양태에서, 조성물은 50% 미만의 용량간 니라파립 농도 변동을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 40% 미만의 용량간 니라파립 농도 변동을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 30% 미만의 용량간 니라파립 농도 변동을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 20% 미만의 용량간 니라파립 농도 변동을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 10% 미만의 용량간 니라파립 농도 변동을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 5% 미만의 용량간 니라파립 농도 변동을 갖는다. 투여량 균일성을 위한 구체적인 표준은 각각이 본원에 참조로 포함된 문헌 [1) Ph.Eur. 2.9.40. Uniformity of Dosage Units, 2) JP 6.02 Uniformity of Dosage Units, and 3) USP General Chapter Uniformity of Dosage Units]에서 찾아볼 수 있다.
- [0560] 일부 실시양태에서, 용량간 니라파립 농도 변동은 10회 연속 용량을 기준으로 한다. 일부 실시양태에서, 용량간 니라파립 농도 변동은 8회 연속 용량을 기준으로 한다. 일부 실시양태에서, 용량간 니라파립 농도 변동은 5회 연속 용량을 기준으로 한다. 일부 실시양태에서, 용량간 니라파립 농도 변동은 3회 연속 용량을 기준으로 한다. 일부 실시양태에서, 용량간 니라파립 농도 변동은 2회 연속 용량을 기준으로 한다.
- [0561] 키트/제조 물품
- [0562] 원하는 경우, 니라파립은 키트로 제공될 수 있다. 키트는 질환 및 상태, 예컨대 암의 치료를 위한 치료 유효 용량의 니라파립을 포함한다. 투여 형태는 매일 투여 편의를 위해 및 처방준수를 개선하기 위해 블리스터 카드 상에 포장될 수 있다.
- [0563] 본 개시내용은 또한 포유동물에서 질환 또는 장애의 증상을 예방, 치료 또는 호전시키기 위한 키트를 제공한다. 이러한 키트는 일반적으로 본원에 개시된 하나 이상의 니라파립 조성물 또는 장치, 및 키트 사용에 대한 지침서를 포함할 것이다. 본 개시내용은 또한, 포유동물, 예컨대 암을 앓고 있는 것으로 의심되거나 또는 암의 발병 위험이 있는 인간에서 질환, 기능장애 또는 장애의 증상을 치료, 경감, 감소 또는 완화시키기 위한 의약의 제조에서의, 1종 이상의 니라파립 조성물의 용도를 고려한다.
- [0564] 일부 실시양태에서, 키트는 전형적으로 하나 이상의 추가의 용기를 포함하고, 각각은 본원에 기재된 제제의 사용에 대해 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 다양한 물질 (예컨대 임의로 농축된 형태의 시약, 및/또는 장치) 중 하나 이상을 포함한다. 이러한 물질의 비제한적 예는 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 시린지; 내용물 및/또는 사용에 대한 지침서를 열거하는 캐리어, 패키지, 용기, 바이알 및/또는 튜브 라벨, 및 사용에 대한 지침서를 갖는 패키지 삽입물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 하나의 세트의 지침서가 임의로 포함된다. 추가의 실시양태에서, 표지는 용기 상에 있거나, 또는 그와 함께 있다. 추가의 실시양태에서, 표지를 형성하는

문자, 숫자 또는 다른 기호가 용기 자체에 부착되거나, 몰딩되거나 에칭될 경우에 표지는 용기 상에 있고; 이것 이 또한 용기를 보유하는 수용기 또는 운반체 내에, 예를 들어 포장 삽입물로서 존재할 경우에 용기와 함께 있다. 다른 실시양태에서, 라벨은 내용물이 구체적 치료 용도에 사용되기 위한 것임을 나타내는데 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 라벨은, 본원에 기재된 방법에서와 같이, 내용물의 사용 지침서를 또한 나타낸다.

[0565] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 본원에 제공된 화합물을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유하는 팩 또는 분배기 장치 내에 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 팩은 예를 들어 금속 또는 플라스틱 호일, 예컨대 블리스터 팩을 함유한다. 추가의 실시양태에서, 팩 또는 분배기 장치는 투여에 대한 지침서를 동반한다. 추가의 실시양태에서, 팩 또는 분배기는 또한 약제의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태로 용기와 함께 있는 안내문을 동반하며, 상기 안내문은 인간 또는 수의학적 투여를 위한 약물의 형태에 대한 상기 기관에 의한 승인을 반영한다. 또 다른 실시양태에서, 이러한 안내문은, 예를 들어 처방 약물 또는 승인된 제품 삽입물에 대해 미국 식품 의약품국에 의해 승인된 라벨링이다. 또 다른 실시양태에서, 상용성 제약 담체 중에 제제화된 본원에서 제공된 화합물을 함유하는 조성물을 또한 제조하고, 적절한 용기에 배치하고, 지시된 상태의 치료용으로서 라벨링한다.

[0566] 본 발명의 바람직한 실시양태가 본원에 제시되고 기재되었지만, 이러한 실시양태는 단지 예로서 제공된다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 본 발명을 벗어나지 않으면서 다수의 변경, 변화 및 치환이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 이제 일어날 것이다. 본원에 기재된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대안이 본 발명의 실시예에 사용될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 하기 청구범위는 본 발명의 범주를 한정하고, 이들 청구범위의 범주 내의 방법 및 구조 및 그의 등가물은 그에 의해 포괄되는 것으로 의도된다.

[0567] 실시예

[0568] 하기 실시예는 본 발명의 일부 실시양태 및 측면을 예시한다. 본 발명의 사상 또는 범위를 변경하지 않으면서 다양한 변형, 첨가, 치환 등이 수행될 수 있고, 이러한 변형 및 변화는 청구범위상기 정의되는 본 발명에 포함된다. 본원은 관련 기술분야의 숙련자에게 명백해질 것이다. 본원에 개시된 본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 예시되며, 이러한 실시예는 어떠한 방식으로든 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0569] 실시예 1 - 습식 과립화로부터 제조된 정제 제제

[0570] 표 13-14에 제시된 하기 제제는 도 1에 제시된 바와 같이 습식 과립화를 통하여 제조하였다.

[0571] 표 13: 제제 1 (300 mg 니라파립)

성분	양 (mg)	%
<i>과립내 상</i>		
니라파립 토실레이트 1수화물	478.0	47.8
락토스 1수화물	203.5	20.4
미세결정질 셀룰로스	203.5	20.4
크로스포비돈	40.0	4.0
포비돈	20.0	2.0
정제수		N/A
<i>합계 (과립내 상)</i>	<i>945.0</i>	<i>94.5</i>
<i>과립외 상</i>		
크로스포비돈	40.0	4.0
이산화규소	5.0	0.5
스테아르산마그네슘	10.00	1.0
<i>합계 (과립외 상)</i>	<i>55.0</i>	<i>5.5</i>

[0572]

[0573] 표 14: 제제 2 (300 mg 니라파립)

성분	양 (mg)	%
<i>과립내 상</i>		
니라파립 토실레이트 1수화물	478.0	47.8
락토스 1수화물	193.5	19.4
미세결정질 셀룰로스	193.50	19.4
크로스카르멜로스	40.0	4.0
히드록시프로필 셀룰로스	40.0	4.0
정제수		N/A
<i>합계 (과립내 상)</i>	945.0	94.5
<i>과립외 상</i>		
크로스카르멜로스 소듐	40.0	4.0
이산화규소	5.00	0.5
스테아르산마그네슘	10.00	1.0
<i>합계 (과립외 상)</i>	55.00	5.5

[0574]

[0575] 실시예 2 - 수분 활성화 건식 과립화로부터 제조된 정제 제제

[0576] 표 15에 제시된 하기 제제는 도 2에 제시된 바와 같이 수분 활성화 건식 과립화를 통하여 제조하였다.

[0577] 표 15: 제제 3 (300 mg 니라파립)

성분	양 (mg)	%
<i>과립내 상</i>		
니라파립 토실레이트 1수화물	478.0	47.8
락토스 1수화물	178.5	17.9
미세결정질 셀룰로스	178.5	17.9
크로스포비돈	40.0	4.0
포비돈	40.0	4.0
정제수		N/A
이산화규소	25.0	2.5
합계 (<i>과립내 상</i>)	940.0	94.0
<i>과립외 상</i>		
크로스포비돈	40.0	4.0
이산화규소	10.0	1.0
스테아르산마그네슘	10.00	1.0
합계 (<i>과립외 상</i>)	60.00	6.00

[0578]

[0579] 실시예 3 - 건식 과립화로부터 제조된 정제 제제

[0580] 표 16-18에 제시된 하기 제제는 도 3에 제시된 바와 같이 건식 과립화를 통하여 제조하였다.

[0581] 표 16: 제제 4 (300 mg 니라파립)

성분	양 (mg)	%
<i>과립내 상</i>		
니라파립 토실레이트 1수화물	478.0	47.8
미세결정질 셀룰로스	201.0	20.1
이염기성 인산칼슘	201.0	20.1
크로스포비돈	40.0	4.0
포비돈	20.0	2.0
스테아르산마그네슘	5.0	0.5
<i>합계 (과립내 상)</i>	945.0	94.5
<i>과립외 상</i>		
크로스포비돈	40.0	4.0
이산화규소	5.0	0.5
스테아르산마그네슘	10.00	1.0
<i>합계 (과립외 상)</i>	55.0	5.5

[0582]

[0583] 표 17: 제제 5 (300 mg 니라파립)

성분	양 (mg)	%
<i>과립내 상</i>		
니라파립 토실레이트 1수화물	478.0	47.8
미세결정질 셀룰로스	201.0	20.1
만니톨	201.0	20.1
크로스카르멜로스 나트륨	40.0	4.0
히드록시프로필 셀룰로스	20.0	2.0
스테아르산마그네슘	5.0	0.5
<i>합계 (과립내 상)</i>	945.0	94.5
<i>과립외 상</i>		
크로스카르멜로스 소듐	40.0	4.0
이산화규소	5.0	0.5
스테아르산마그네슘	10.00	1.0
<i>합계 (과립외 상)</i>	55.0	5.5

[0584]

[0585] 표 18: 제제 6 (300 mg 니라파립)

성분	양 (mg)	%
<i>과립내 상</i>		
니라파립 토실레이트 1수화물	478.0	47.8
미세결정질 셀룰로스	201.0	20.1
만니톨	201.0	20.1
크로스포비돈	40.0	4.0
포비돈	20.0	2.0
스테아르산마그네슘	5.0	0.5
<i>합계 (과립내 상)</i>	945.0	94.5
<i>과립외 상</i>		
크로스포비돈	40.0	4.0
이산화규소	5.0	0.5
스테아르산마그네슘	10.00	1.0
<i>합계 (과립외 상)</i>	55.0	5.5

[0586]

[0587] 실시예 4-임상 연구

[0588] 백금-감수성 재발성 상피 난소암, 난관암, 또는 원발성 복막암을 갖는 환자에서의 3상 무작위화 이중-맹검 위약-대조 시험 (NOVA)에서 유지 요법으로서의 니라파립의 안전성 및 효능을 연구하였다. 모든 환자는 적어도 2회의 선행 백금-함유 요법을 받았고, 그의 가장 최근의 백금-기반 요법에 반응 (완전 또는 부분)하였다.

[0589] 적격 환자를 배선 BRCA 돌연변이 시험의 결과에 기초하여 2개의 코호트 중 하나에 할당하였다. 유전적인 배선 BRCA 돌연변이 보유자인 여성을 배선 BRCA 돌연변이 (gBRCAmut) 코호트 (n= 203)에 할당하였고 유전적인 배선 BRCA 돌연변이를 보유하지 않은 여성을 비-gBRCAmut 코호트 (n= 350)에 할당하였다. 각각의 코호트 내에서, 환자를 니라파립 대 위약의 2:1 할당을 사용하여 무작위화하였다. 가장 최근의 백금-함유 요법의 마지막 용량의 8주 이내에 무작위화가 이루어졌다.

[0590] 각각의 코호트 내의 무작위화는 끝에서 두 번째 백금 요법 후 진행까지의 시간 (6 내지 <12개월 및 ≥12개월); 끝에서 두 번째 또는 마지막 백금 요법과 함께 베바시주맙의 사용 (사용함/사용하지 않음); 및 가장 최근의 백금 요법 동안 최상의 반응 (완전 반응 및 부분 반응)에 의해 계층화되었다.

[0591] 환자는 연속 28-일 주기에서 니라파립 300 mg 또는 매칭된 위약을 QD 투여하는 주기 1/제1일에 치료를 시작하였다. 임상 방문은 각각의 주기 (4주 ± 3일)에 이루어졌다. 위약에 무작위배정된 환자는 어느 때에도 니라파립 치료로 교차하는 것이 허용되지 않았다.

[0592] 1차 종점인 PFS (무진행 생존)를 RECIST (고형 종양의 반응 평가 기준, 버전 1.1) 또는 임상 징후 및 증상 및 증가된 CA-125에 의한 중앙기관 독립 평가에 의해 결정하였다. NOVA 연구에서 정의된 바와 같은 PFS는 무작위화 시간 (가장 최근의 화학치료 요법 처방의 완료 후 2개월 이내에 이루어짐)으로부터 질환 진행 또는 사망까지로 측정하였다.

[0593] 본 연구의 맹검 해제에 앞서, 종양 계층 불안정성의 3개의 독립적인 바이오마커: 이형접합성의 상실, 텔로머 대립유전자 불균형, 및 대규모 상태 전이를 평가하는 미리아드 마이초이스(Myriad myChoice)® HRD 시험을 사용하

여 상동 제조합 결핍 (HRD)의 존재에 대해 비-gBRCAmut 코호트로 무작위배정된 환자의 종양을 시험하였다. 상동성 제조합 결핍을 갖는 종양 및 체세포 BRCA 돌연변이를 갖는 종양을 HRD 양성 (HRDpos)으로서 규정하였다.

[0594] PFS에 대한 1차 효능 분석을 gBRCAmut 코호트에 대해 전향적으로 규정하고, 평가하였다. PFS에 대한 1차 효능 분석을 비-gBRCAmut 코호트에 대해 전향적으로 규정하고, 계층적 시험 계획으로 평가하였다. 제1 단계에서, HRDpos 종양을 갖는 환자의 군에서 PFS를 평가하고, 유의한 경우, 전체 비-gBRCAmut 코호트에서 PFS를 평가하였다.

[0595] 2차 효능 종점은 무화학요법 간격 (CFI), 제1 후속 요법까지의 시간 (TFST), 제1 후속 요법 후 PFS (PFS2), 제2 후속 요법까지의 시간 (TSST) 및 OS (전체 생존)를 포함하였다.

[0596] 표 19는 각각의 1차 효능 집단에 대한 PFS 1차 종점에 대한 결과를 보여준다 (gBRCAmut 코호트, 전체 비-gBRCAmut 코호트 및 비-gBRCAmut 코호트 내의 HRDpos 군).

[0597] PFS는 모든 3개의 1차 효능 집단에서 위약을 투여받는 환자에 비해 니라파립을 투여받는 환자에 대해 유의하게 더 길었다.

[0598] gBRCAmut 코호트 내에서, 무작위화 시간으로부터의 중앙값 PFS가 니라파립은 21.0개월이었고, 위약은 5.5개월이었다.

[0599] 전체 비-gBRCAmut 코호트에서, 무작위화 시간으로부터의 중앙값 PFS가 니라파립은 9.3개월이었고, 위약은 3.9개월이었다.

[0600] PFS는 또한 비-gBRCAmut 코호트의 HRDpos 군에서 위약보다 니라파립을 사용한 경우 유의하게 더 길었다: 12.9개월 대 3.8개월.

[0601] 표 19. PFS 1차 종점

	gBRCAmut 코호트		비-gBRCAmut 코호트		HRDpos*	
	니라파립 (N=138)	위약 (N=65)	니라파립 (N=234)	위약 (N=116)	니라파립 (N=106)	위약 (N=56)
PFS 중앙값 (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-값	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
위험 비 (HR) (95% CI)	0.27 (0.173, 0.410)		0.45 (0.338, 0.607)		0.38 (0.243, 0.586)	

[0602]

[0603] * HRDpos는 비-gBRCAmut 코호트의 전향적으로 규정된 하위군을 나타낸다.

[0604] [†] 무진행 생존은 무작위화 날짜로부터 질환 진행 또는 사망까지의 시간으로서 개월수로 정의된다.

[0605] gBRCAmut 코호트에서 2개의 치료 부문에 대한 카플란-마이어 곡선은 곡선의 초기에 발산을 보이고, 여기서 니라파립 곡선이 일관되게 위약의 곡선보다 위에 위치하며 관찰 기간 전체에 걸쳐 곡선에서 지속적인 분리를 보여준다 (도 4).

[0606] 전체 비-gBRCAmut 코호트에서 2개의 치료 부문에 대한 카플란-마이어 곡선은 곡선의 초기에 발산을 보이고, 여기서 니라파립 곡선이 일관되게 위약의 곡선보다 위에 위치하며 관찰 기간 전체에 걸쳐 곡선에서 지속적인 분리를 보여준다 (도 5).

[0607] 2차 종점 CFI 및 TFST는 gBRCAmut 코호트에서의 니라파립 치료 부문에 유리한 지속적인 치료 효과를 나타냈다: 중앙값 CFI는 0.26 (95% CI: 0.166, 0.409) (p<0.0001)의 HR로 위약 부문에서 9.4개월 (95% CI: 7.9, 10.6)과 비교하여 니라파립 부문에서 22.8개월 (95% CI: 17.9, NE)이었다. 중앙값 TFST는 0.31 (95% CI: 0.205, 0.481) (p<0.0001)의 HR로 위약 부문에서 8.4개월 (95% CI: 6.6, 10.6)과 비교하여 니라파립 부문에서 21.0개월

월 (95% CI: 17.5, NE)이었다.

[0608] 비-gBRCAmut 코호트에서, 중앙값 CFI는 0.50 (95% CI: 0.370, 0.666) ($p < 0.0001$)의 HR로 위약 부문에서 8.6개월 (95% CI: 6.9, 10.0)과 비교하여 니라파립 부문에서 12.7개월 (95% CI: 11.0, 14.7)이었다. 중앙값 TFST는 0.55 (95% CI: 0.412, 0.721) ($p < 0.0001$)의 HR로 위약 부문에서 7.2개월 (95% CI: 5.7, 8.5)과 비교하여 니라파립 부문에서 11.8개월 (95% CI: 9.7, 13.1)이었다.

[0609] 분석 시점에, PFS2, OS 및 TSST에 대한 2차 종점 결과는 평가할 정도로 충분히 성숙하지 않았다. 그러나, 종점에 대한 데이터 컷오프의 시점에서 어떠한 유해한 효과도 관찰되지 않았다.

[0610] 실시예 5 - 저장 조건 하의 정제 안정성

[0611] 본원에 개시된 정제, 예컨대 실시예 1-3에 개시된 것들의 안정성을 가속 조건 하에, 예컨대 40°C 및 75% 상대 습도 (RH)에서 HDPE 병 '개방 접시'에서의 저장 하에 평가하였다. 안정성은 예를 들어 1, 3, 6, 9, 12, 24 또는 36개월 동안 평가될 수 있다.

[0612] 제제 1 내지 6에 상응하는 정제를 0, 1, 및 2개월 동안 저장 후 40°C 및 75% 상대 습도 (RH)에서 총 불순물의 양에 대해 평가하였고, 각각의 정제에 대해 측정된 총 불순물은 0.2% 미만이었다.

[0613] 또한, 제제 1 내지 6에 상응하는 정제를 0, 1, 및 2개월 동안 저장 후 40°C 및 75% 상대 습도 (RH)에서 수분 함량에 대해 평가하고, 결과를 표 20에 요약하였다.

[0614] 표 20: 수분 함량 (%)

정제	0개월에서의 수분 함량 [%]	1개월에서의 수분 함량 (40 °C/75 RH) [%]	2개월에서의 수분 함량 (40 °C/75 RH) [%]
제제 1	5.0	7.2	6.0
제제 2	4.3	6.4	5.7
제제 3	7.7	7.6	7.0
제제 4	4.3	6.4	6.0
제제 5	3.4	5.1	4.1
제제 6	4.2	6.0	4.9

[0615]

[0616] 실시예 6 - 정제 조성물의 임상 연구

[0617] 본 연구는 캡슐 제제 대비 니라파립 정제 제제의 상대적 생체이용률 (BA) 및 생물학적 동등성 (BE)을 평가하기 위한, 진행성 고형 종양을 갖는 환자에서의 다기관 개방 표지 연구이고, 2-단계 무작위-순서 단일-교차 연구이다.

[0618] 니라파립은 니라파립 토실레이트 1수화물로서 제공될 것이며, 여기서 명시된 양은 니라파립 유리 염기의 등가량과 관련된다.

[0619] 연구의 제1 단계는 약동학 (PK)의 연구이다. PK 단계에서, 환자에게 단일 용량의 제제 (예를 들어, 단일 300 mg 정제 또는 3개의 100 mg 캡슐)을 제공받은 후, 연구의 단계 1의 경우 7일 (+ 1일) 세척/PK 기간, 및 연구의 단계 2의 경우 14일 (+/-4일) 세척/PK 기간 후, 공복 상태에서 대체 제제를 투여한 후, 7일 세척/PK 기간이 이어질 수 있다. 제1 치료 기간 내에 정제를 투여받는 환자는 제2 치료 기간 내에 캡슐을 제공받을 것이고, 그 반대의 경우도 가능하다.

[0620] 추정될 PK 파라미터는 시간 0에서 최종 정량가능한 농도의 시간까지의 혈장 농도-시간 곡선하 면적 (AUC)인 곡선하 면적 (AUC_{0-t}), 시간 0에서 무한대까지 외삽된 혈장 농도-시간 곡선하 면적 ($AUC_{0-\infty}$), 겔보기 전신 클리어런스 (CL/F), C_{max} , t_{max} , 말단 제거 반감기 ($t_{1/2}$), 겔보기 최종 분포 부피 (V_z/F), 및 캡슐 제제 대비 정제 제제의 생체이용률/생물학적 동등성을 포함한다.

- [0621] 실시양태에서, 정제 조성물에 대한 PK 파라미터의 기하 최소 제곱 평균의 비의 90% 신뢰 구간은, 니라파립의 등가 투여 용량을 제공하는 캡슐 제제에 대한 동일한 PK 파라미터의 약 80-125% 또는 약 90-110%이다.
- [0622] 환자가 연구의 PK 단계를 완료한 때에 (PK 기간 2의 시작으로부터 적어도 7일), 이들은 연장 단계에 참여하고 계속해서 니라파립을 제공받는데 적격일 수 있다. 중앙 평가는 연장의 제1 용량 전에 수행될 수 있다 (전-연장 단계).
- [0623] 연장 단계에서의 니라파립의 출발 용량은 환자의 기준선 실제 체중 또는 혈소판 계수에 기초할 수 있다. ≥ 77 kg의 기준선 실제 체중 및 $\geq 150,000/\mu\text{L}$ 의 스크리닝 혈소판 계수 (PK 단계의 완료 후 수득됨, 연장 단계 스크리닝의 일부로서)를 갖는 환자는 각각의 용량 투여 (QD)에서 1개의 300 mg 농도 정제 또는 3 x 100 mg 캡슐을 복용할 것이다. <77 kg의 기준선 실제 체중 및/또는 $<150,000/\mu\text{L}$ 의 스크리닝 혈소판 계수를 갖는 환자는 각각의 용량 투여 (QD)에서 1개의 200 mg 농도 정제 또는 2 x 100 mg 캡슐을 복용할 것이다. 초기 출발 용량이 200 mg QD인 환자의 경우, 연장 단계 요법의 처음 2회 주기 동안 치료 중단 또는 중지가 요구되지 않으면, 300 mg QD로의 증량이 요법의 2회 주기 후에 허용된다. 환자가 100 mg에서 연장 단계를 시작한 경우, 연장 단계 요법의 처음 2회 주기 동안 치료 중단 또는 중지가 요구되지 않으면 의뢰자로부터의 승인 후 요법의 2회 주기 후에 200 mg으로 증량하는 것이 고려될 수 있다. 환자는 연장 단계 전체에 걸쳐 동일한 제제 (정제 대 캡슐)를 유지할 수 있다.
- [0624] 환자는 연구 약물을 제공받고 안전성 평가를 위해 매 치료 주기 (28 $\pm$ 7일)의 제1일에 복귀할 것이다. 치료 중단까지 대략 4주마다 방문이 계속될 것이다. 니라파립 US PI와 일치하게, 유해 사건 (AE)을 기초로 하여 용량 중단 (28일 이하)이 허용될 것이다. 또한, AE에 기초하여 200 mg QD 및 후속적으로 100 mg QD로의 용량 감소가 허용될 것이다.
- [0625] 예를 들어, 표 21은 비-혈액학적 독성에 기초한 예시적인 용량 조절을 제공한다.
- [0626] 표 21: 비-혈액학적 독성에 대한 니라파립 용량 감소

사건	용량 ¹
초기 용량	300 mg QD
치료-관련 NCI-CTCAE v.4.03 등급 3 또는 4 AE 또는 SAE에 대한 제1 용량 감소, 여기서 예방은 실현가능한 것으로 간주되지 않음	200 mg QD
NCI-CTCAE v.4.03 등급 3 또는 4 AE 또는 SAE에 대한 제2 용량 감소, 여기서 예방은 실현가능한 것으로 간주되지 않음	100 mg QD
연속 치료-관련 CTCAE 등급 3 또는 4 AE 또는 SAE $\geq$ 28일	연구 의약 중단

- [0627]
- [0628] 약어: AE = 유해 사건; CTCAE = 유해 사건 공통 용어 기준; NCI-CTCAE = 국립 암 연구소 CTCAE; SAE = 심각한 유해 사건; QD = 1일 1회
- [0629] ¹ 용량은 1일 100 mg 미만으로 감소되지 않음.
- [0630] 실시예 7 - 안정성 데이터
- [0631] 100 및 300 mg 정제로 제공된 예시적인 니라파립 제제에 대한 안정성 데이터는 표 22 및 도 6-9에 요약된다. 이들 데이터에 의해 보여진 것처럼, 본원에 기재된 제제는 바람직한 안정성을 특색으로 할 수 있다.

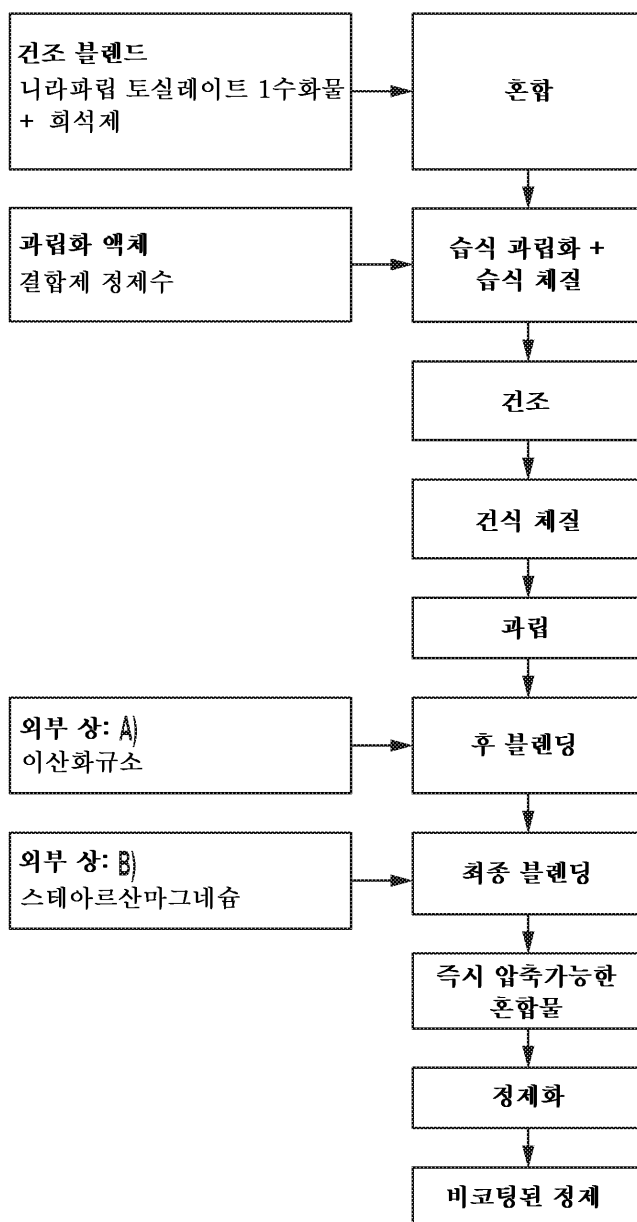
[0632] 표 22: 니라파립 정제에 대한 안정성 데이터

로트 번호 및 투여량 농도	저장 조건	저장 시간 (개월)	상응하는 도면
로트 A (100 mg)	25°C/60%RH	T = 6	도 6
	40°C/75%RH	T = 6	도 7
로트 B (300 mg)	25°C/60%RH	T = 6	도 8
	40°C/75%RH	T = 6	도 9

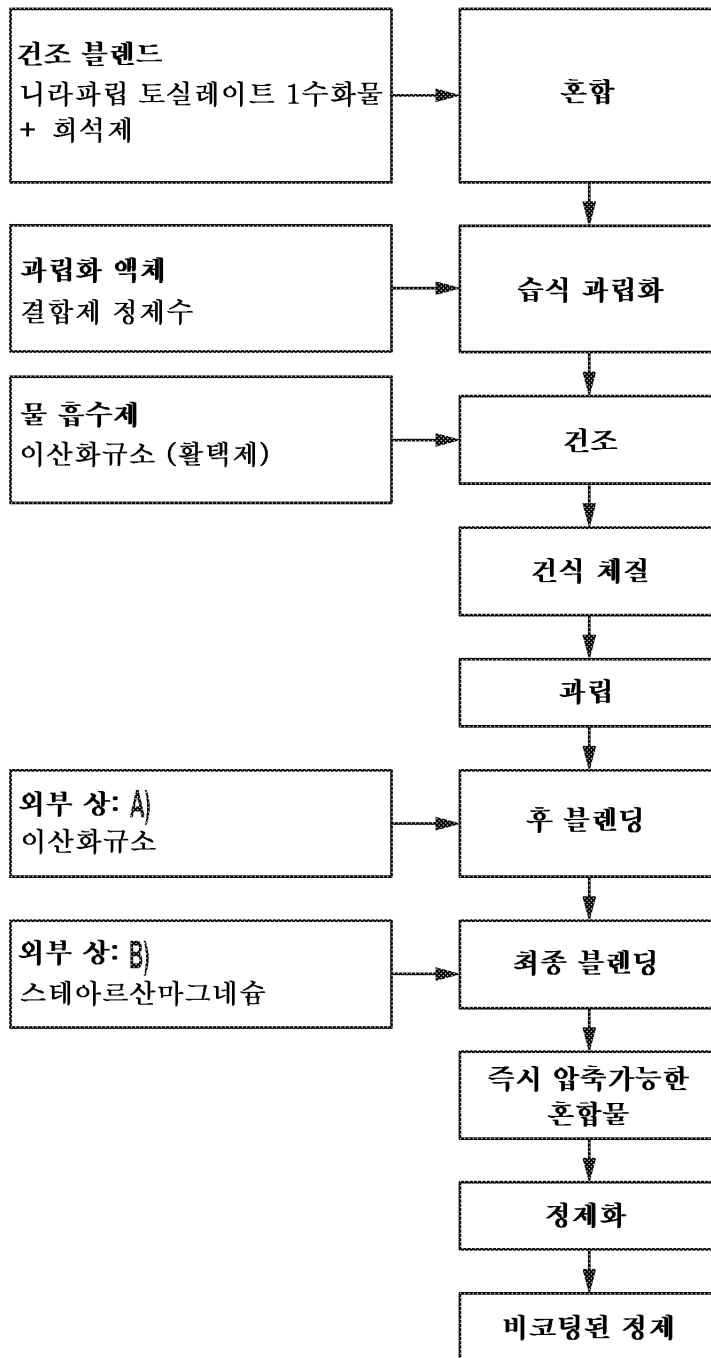
[0633]

도면

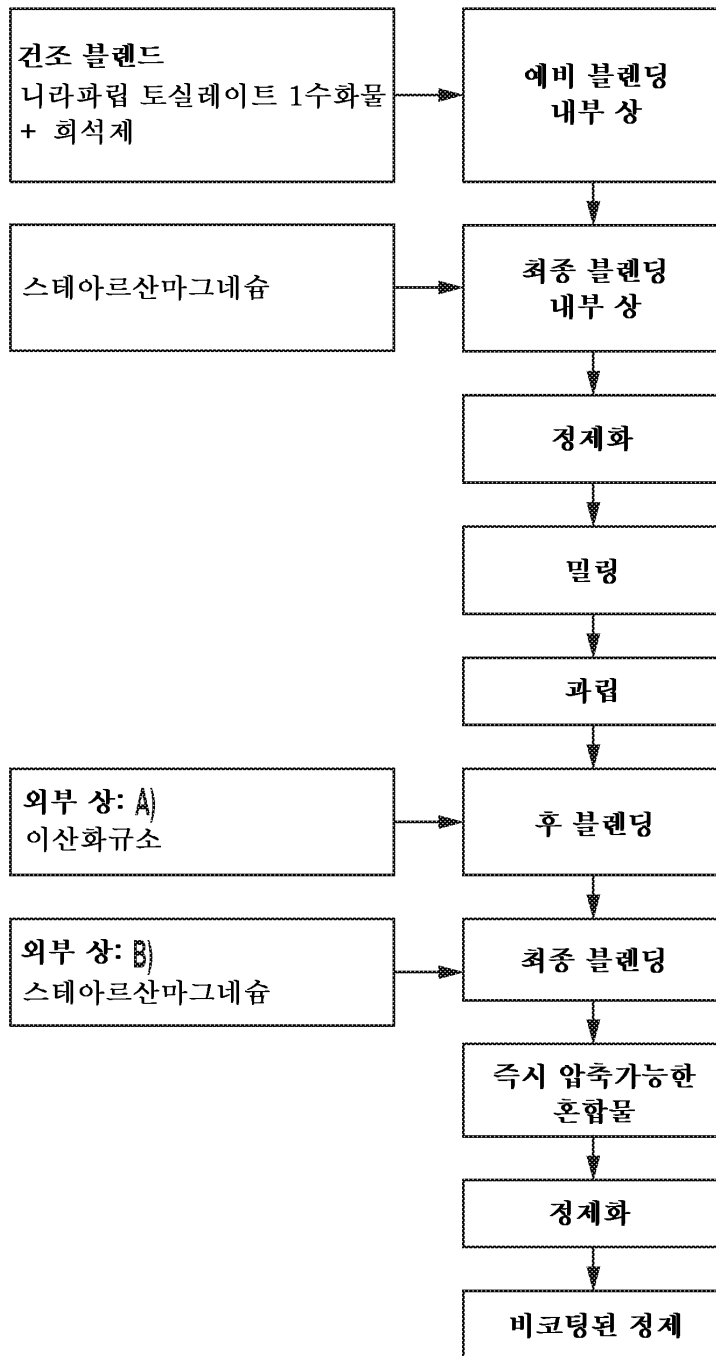
도면1



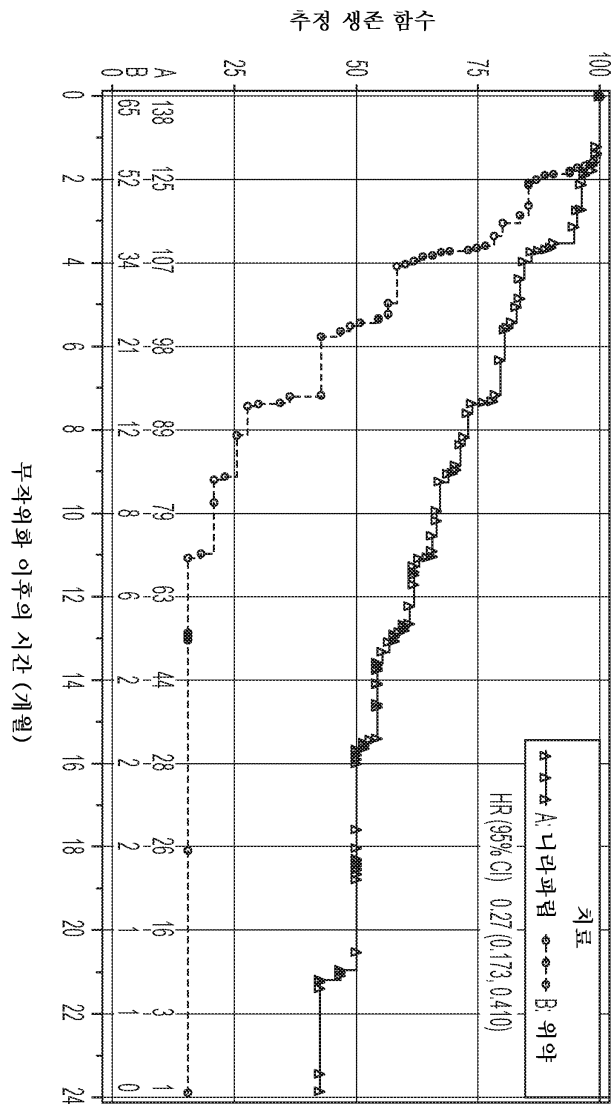
도면2



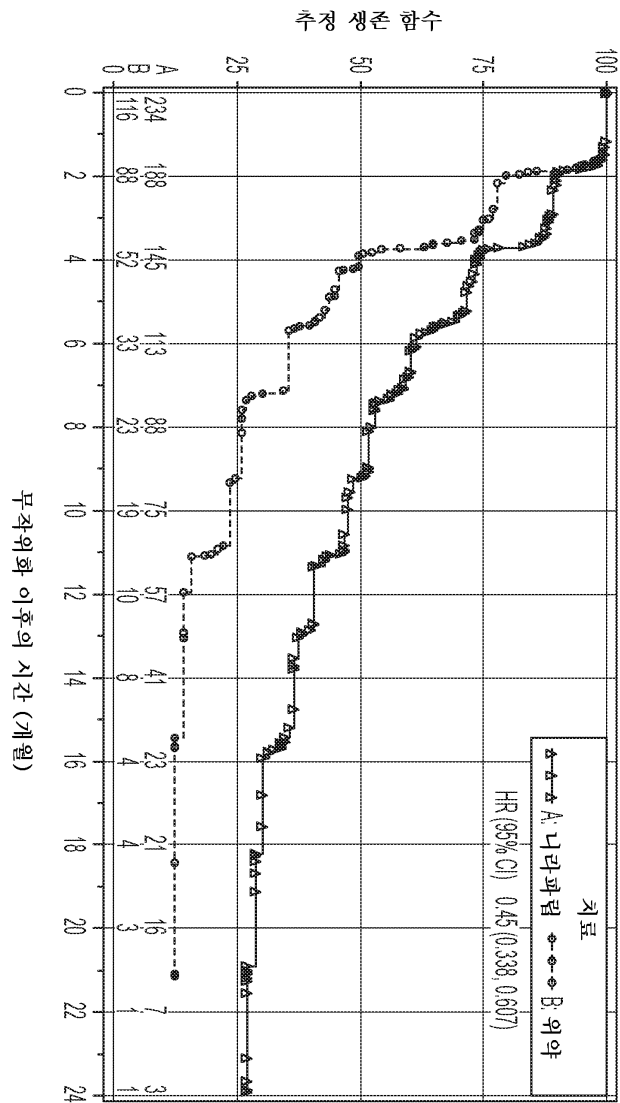
도면3



도면4



도면5



도면6

저장 조건:	25°C/60%RH	저장 시간 (개월)									
시험/질차	수용 기준										
검정	90-110%LC	초기	1	3	6	9	12	18	24	36	
분해 산물: 총	NMT 1.0% w/w	부합	부합	부합	부합	-	-	-	-	-	
수분 함량	보고 결과	<10%	N.C.	N.C.	N.C.	-	-	-	-	-	
N.C. = 변화 없음											

도면7

저장 조건:	40°C/75%RH	저장 시간 (개월)			
시험/절차	수용 기준				
검정	90-110%LC	초기	1	3	6
		부합	부합	부합	부합
분해 산물: 중	NMT 1.0% w/w	<0.2%	n.c.	n.c.	n.c.
수분 함량	보고 결과	<10%	n.c.	n.c.	n.c.
N.C. = 변화 없음					

도면8

저장 조건:	25°C/60%RH	시간 (개월)										
시험/절차	수용 기준	초기	1	3	6	9	12	18	24	36		
검정	90-110% LC	부합	부합	부합	부합	-	-	-	-	-		
분해 산물: 총	NMT 1.0% w/w	<0.2%	n.c.	n.c.	n.c.	-	-	-	-	-		
수분 함량	보고 결과	<10%	n.c.	n.c.	n.c.	-	-	-	-	-		
N.C. = 변화 없음												

도면9

저장 조건:	40°C/75%RH	저장 시간 (개월)			
시험/원차	수용 기준				
검정	90-110% LC	초기	1	3	6
분해 산물: 총	NMT 1.0% w/w	부합	부합	부합	부합
		<0.2%	n.c.	n.c.	n.c.
수분 함량	보고 결과	<10%	n.c.	n.c.	n.c.
N.C. = 변화 없음					