

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992162** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.02.28

(51) Int. Cl. *A61K 31/454* (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.03.27

(54) **СОСТАВЫ НА ОСНОВЕ НИРАПАРИБА**

(31) 62/477,425

(32) 2017.03.27

(33) US

(86) PCT/US2018/024597

(87) WO 2018/183349 2018.10.04

(71) Заявитель:
ТЕСАРО, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Макгурк Саймон, Нараян Падма,
Медендорп Клэр, Ву Джордж, Радди
Стивен, Кемпински Хайди, Стюарт
Алистер (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям в капсулах, содержащим соединение, представляющее собой нирапариб, в качестве активного фармацевтического ингредиента, подходящего для перорального введения, а также к способам их получения. Также в данном документе описаны составы в капсулах, содержащие нирапариб, образованные при помощи раскрытых способов, и применения в терапии таких составов в капсулах для лечения различных нарушений и патологических состояний. Нирапариб распределен по сути однородно по всему фармацевтически приемлемому носителю в составах в капсулах и проявляет надлежащую долговременную стабильность и надлежащие свойства растворимости.

201992162
A1

201992162
A1

СОСТАВЫ НА ОСНОВЕ НИРАПАРИБА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/477425, поданной 27 марта 2017 г., которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Нирапариб представляет собой активный при пероральном введении и высокоэффективный ингибитор поли(АДФ-рибоза)полимеразы или PARP. Нирапариб и его фармацевтически приемлемые соли раскрыты в публикации международной заявки № WO2007/113596 и европейском патенте № EP2007733B1; публикации международной заявки № WO2008/084261, и патенте США № 8071623, и публикации международной заявки WO2009/087381, и патенте США № 8436185. Способы получения нирапариба и его фармацевтически приемлемых солей раскрыты в публикациях международных заявок №№ WO2014/088983 и WO2014/088984. Способы лечения рака с использованием нирапариба и его фармацевтически приемлемых солей раскрыты в разделе «Способы лечения рака с помощью нирапариба и его фармацевтически приемлемых солей», которые раскрыты в предварительных заявках на патенты США №№ 62/356461, 62/402427, 62/470141 и PCT/US17/40039. Содержание каждой из вышеупомянутых ссылок включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0003] PARP представляет собой семейство белков, вовлеченных во многие функции в клетке, в том числе в репарацию ДНК, экспрессию генов, контроль клеточного цикла, внутриклеточный перенос и энергетический метаболизм. Белки PARP играют ключевые роли в репарации однонитевых разрывов посредством эксцизионной репарации оснований. Ингибиторы PARP показали активность в качестве монотерапии при опухолях с существующими дефектами репарации ДНК, такими как BRCA1 и BRCA2, и в качестве комбинированной терапии при введении вместе с противораковыми средствами, которые индуцируют повреждение ДНК.

[0004] Несмотря на некоторые достижения в лечении рака яичника, у большинства пациентов в конечном итоге возникает рецидив, а последующие ответы

на дополнительное лечение зачастую ограничены по продолжительности. Женщины с герминативными мутациями в BRCA1 или BRCA2 имеют повышенный риск развития высокодифференцированного серозного рака яичника (HGSOC), то есть опухоли, по-видимому, являются особенно чувствительными к лечению ингибитором PARP. Кроме того, в опубликованных научных публикациях указано, что пациенты с чувствительным к платине HGSOC, которые не имеют герминативных мутаций в BRCA1 или BRCA2, также могут получить клиническую пользу от лечения с использованием ингибитора PARP.

[0005] По имеющимся данным от 5% до 10% женщин, у которых диагностирован рак молочной железы, или более 15000 женщин ежегодно несут герминативные мутации в своих генах BRCA1 или BRCA2. Развитие рака у этих женщин включает нарушение функции ключевого пути репарации ДНК, известного под названием гомологичная рекомбинация. Хотя раковые клетки могут сохранять жизнеспособность, несмотря на нарушение пути гомологичной рекомбинации, они становятся особенно уязвимыми к химиотерапии при нарушении альтернативного пути репарации ДНК. Это явление известно под названием синтетическая летальность – ситуация, при которой индивидуальная потеря какого-либо пути репарации совместима с жизнеспособностью клеток; но одновременная потеря обоих путей приводит к гибели раковых клеток. Поскольку ингибиторы PARP блокируют репарацию ДНК применительно к раковым клеткам с мутацией в BRCA, ингибирование PARP приводит к синтетической летальности. По этой причине пациенты с герминативными мутациями в гене BRCA демонстрируют заметный клинический эффект, который проявляется после лечения с использованием ингибитора PARP.

[0006] Неожиданно было обнаружено, что твердые лекарственные формы согласно настоящему изобретению обладают требуемыми свойствами, предотвращающими заклинивание и/или заедание оборудования в ходе капсулонаполнения, предотвращают прилипание материала к компонентам для капсулонаполнения и демонстрируют приемлемые однородность содержимого единицы дозирования, стабильность при хранении, эффективность и профили растворимости.

[0007] В данном документе представлен способ получения состава, содержащего нирапариб, который предусматривает получение нирапариба; получение моногидрата лактозы, просеянного при помощи сита;

объединение нирапариба с просеянным моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы; перемешивание композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы; объединение перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы со стеаратом магния с образованием композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния; и перемешивание композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния.

[0008] В некоторых вариантах осуществления получение нирапариба предусматривает получение просеянного нирапариба. В некоторых вариантах осуществления объединение нирапариба с просеянным моногидратом лактозы предусматривает объединение непросеянного нирапариба с просеянным моногидратом лактозы. В некоторых вариантах осуществления объединение нирапариба с просеянным моногидратом лактозы предусматривает объединение просеянного нирапариба с просеянным моногидратом лактозы.

[0009] В данном документе представлен способ получения состава, содержащего нирапариб, который предусматривает получение нирапариба или получение просеянного нирапариба; получение просеянного моногидрата лактозы; объединение просеянного нирапариба с просеянным моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы; перемешивание композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы; объединение перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния с образованием композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния; и перемешивание композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния. В некоторых вариантах осуществления получение просеянного нирапариба предусматривает получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более 425 микрон. В некоторых вариантах осуществления получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более

приблизительно 425 микрон, предусматривает получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 850 микрон или приблизительно 1180 микрон. В некоторых вариантах осуществления получение моногидрата лактозы, просеянного при помощи сита, предусматривает получение просеянного моногидрата лактозы, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий не более приблизительно 600 микрон. В некоторых вариантах осуществления более приблизительно 50% просеянного моногидрата лактозы присутствуют в виде частиц с диаметром, составляющим от приблизительно 53 микрон до 500 микрон. В некоторых вариантах осуществления стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 250 микрон. В некоторых вариантах осуществления стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает просеивание перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, перед объединением перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния. В некоторых вариантах осуществления перемешанную композицию, содержащую нирапариб и моногидрат лактозы, просеивают при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон.

[0010] В данном документе представлен способ получения состава, содержащего нирапариб, который предусматривает получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 425 микрон; объединение просеянного нирапариба с моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы; перемешивание композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы; объединение перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния с образованием композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния; и перемешивание композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния. В некоторых вариантах осуществления моногидрат лактозы просеян перед объединением просеянного нирапариба с моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей

нирапариб и моногидрат лактозы. В некоторых вариантах осуществления просеянный моногидрат лактозы получали при помощи просеивания при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий не более приблизительно 600 микрон. В некоторых вариантах осуществления более приблизительно 50% просеянного моногидрата лактозы присутствуют в виде частиц с диаметром, составляющим от приблизительно 53 микрон до 500 микрон. В некоторых вариантах осуществления получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 425 микрон, предусматривает получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 850 микрон или приблизительно 1180 микрон. В некоторых вариантах осуществления стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 250 микрон. В некоторых вариантах осуществления стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает просеивание перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, перед объединением перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния. В некоторых вариантах осуществления перемешанную композицию, содержащую нирапариб и моногидрат лактозы, просеивают при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон.

[0011] В данном документе представлен способ получения состава, содержащего нирапариб, предусматривающий получение просеянного нирапариба; объединение просеянного нирапариба с моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, перемешивание композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, объединение перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния с образованием композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния, где стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего диаметр ячеек, составляющий более приблизительно 250 микрон, и перемешивание композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния. В некоторых вариантах осуществления стеарат

магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон. В некоторых вариантах осуществления моногидрат лактозы просеян перед объединением просеянного нирапариба с моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы. В некоторых вариантах осуществления моногидрат лактозы просеивали при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий не более приблизительно 600 микрон. В некоторых вариантах осуществления более приблизительно 50% просеянного моногидрата лактозы присутствуют в виде частиц с диаметром, составляющим от приблизительно 53 микрон до 500 микрон. В некоторых вариантах осуществления получение просеянного нирапариба предусматривает получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 425 микрон. В некоторых вариантах осуществления получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 425 микрон, предусматривает получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 850 микрон или приблизительно 1180 микрон. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает просеивание перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, перед объединением перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния. В некоторых вариантах осуществления перемешанную композицию, содержащую нирапариб и моногидрат лактозы, просеивают при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон.

[0012] В данном документе представлен способ получения состава, содержащего нирапариб, который предусматривает получение просеянного нирапариба; объединение просеянного нирапариба с моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы; перемешивание композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы; просеивание перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы; объединение просеянной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния с образованием композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния; и перемешивание композиции, содержащей

нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния. В некоторых вариантах осуществления перемешанную композицию, содержащую нирапариб и моногидрат лактозы, просеивают при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон. В некоторых вариантах осуществления моногидрат лактозы просеивают перед объединением просеянного нирапариба с моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы. В некоторых вариантах осуществления моногидрат лактозы просеивали при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий не более приблизительно 600 микрон. В некоторых вариантах осуществления более приблизительно 50% просеянного моногидрата лактозы присутствуют в виде частиц с диаметром, составляющим от приблизительно 53 микрон до 500 микрон. В некоторых вариантах осуществления получение просеянного нирапариба предусматривает получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 425 микрон. В некоторых вариантах осуществления получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 425 микрон, предусматривает получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 850 микрон или приблизительно 1180 микрон. В некоторых вариантах осуществления стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 250 микрон. В некоторых вариантах осуществления стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон. В некоторых вариантах осуществления просеянный нирапариб подвергнут отжигу один или более раз.

[0013] В данном документе представлен способ получения состава, содержащего нирапариб, который предусматривает получение просеянного нирапариба, где нирапариб подвергнут отжигу два или более раз; объединение просеянного нирапариба с моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы; перемешивание композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы; объединение перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния с образованием композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат

магния; и перемешивание композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния. В некоторых вариантах осуществления перемешанную композицию, содержащую нирапариб и моногидрат лактозы, просеивают при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон. В некоторых вариантах осуществления моногидрат лактозы просеян перед объединением просеянного нирапариба с моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы. В некоторых вариантах осуществления моногидрат лактозы просеивали при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий не более приблизительно 600 микрон. В некоторых вариантах осуществления более приблизительно 50% просеянного моногидрата лактозы присутствуют в виде частиц с диаметром, составляющим от приблизительно 53 микрон до 500 микрон. В некоторых вариантах осуществления получение просеянного нирапариба предусматривает получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 425 микрон. В некоторых вариантах осуществления получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 425 микрон, предусматривает получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 850 микрон или приблизительно 1180 микрон. В некоторых вариантах осуществления стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 250 микрон. В некоторых вариантах осуществления стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает просеивание перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, перед объединением перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния. В некоторых вариантах осуществления перемешанную композицию, содержащую нирапариб и моногидрат лактозы, просеивают при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон.

[0014] В данном документе представлен способ получения состава, содержащего нирапариб, предусматривающий получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 425

микрон; получение моногидрата лактозы, просеянного при помощи сита; объединение просеянного нирапариба с моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы; перемешивание композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, просеивание перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы; объединение просеянной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния с образованием композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния, где стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего диаметр ячеек, составляющий более приблизительно 250 микрон, и перемешивание композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния.

[0015] В некоторых вариантах осуществления нирапариб подвергнут отжигу один или два или более раз. В некоторых вариантах осуществления нирапариб подвергают размалыванию. В некоторых вариантах осуществления нирапариб подвергают влажному размалыванию.

[0016] В некоторых вариантах осуществления нирапариб подвергают просеиванию при помощи конической мельницы, вибрационного просеивателя или вибрационного сита. В некоторых вариантах осуществления нирапариб просеивают вручную или механически.

[0017] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает капсулонаполнение перемешанной композицией, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния, с получением одной или более капсул. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает капсулонаполнение составом, содержащего нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния, с получением одной или более капсул. В некоторых вариантах осуществления одна или более капсул представляют собой капсулы с твердой оболочкой. В другом варианте осуществления капсулы представляют собой капсулы с мягкой оболочкой. Капсулы с твердой оболочкой могут быть желатиновыми капсулами. Капсулы с твердой оболочкой изготавливают из двух половин: «основной части» меньшего диаметра, которую заполняют, а затем запаивают с использованием «крышечки» большего диаметра. Твердые капсулы могут представлять собой

желатиновые капсулы. В некоторых вариантах осуществления капсулонаполнение предусматривает применение капсулонаполнительной машины. В некоторых вариантах осуществления капсулонаполнение предусматривает получение по меньшей мере приблизительно 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, 11000, 12000, 13000, 124000, 15000, 16000, 17000, 18000, 19000, 20000, 21000, 22000, 23000, 24000, 25000, 50000, 100000, 150000, 200000, 300000, 400000, 500000 или 1 миллиона одной или более капсул. В некоторых вариантах осуществления капсулонаполнение предусматривает получение при производительности, составляющей по меньшей мере приблизительно 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, 11000, 12000, 13000, 124000, 15000, 16000, 17000, 18000, 19000, 20000, 21000, 22000, 23000, 24000, 25000, 50000, 75000, 100000, 150000 или 200000 одной или более капсул/час. В некоторых вариантах осуществления капсулонаполнение предусматривает получение одной или более капсул из партии, представляющей собой композицию, содержащую нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния, а именно в капсулонаполнительной машине. В некоторых вариантах осуществления часть объема партии в капсулонаполнительной машине используют для получения одной или более капсул. В некоторых вариантах осуществления часть объема партии в капсулонаполнительной машине, используемая для получения одной или более капсул, составляет менее приблизительно 100%, 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85%, 80% или 75% от общего исходного объема партии. В некоторых вариантах осуществления на одну или более составных частей капсулонаполнительной машины нанесено покрытие. В некоторых вариантах осуществления одна или более составных частей с нанесенным покрытием представляют собой набивочный штифт, дозировочный диск или как первый, так и второй. В некоторых вариантах осуществления покрытие содержит никель, хром или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления капсулонаполнение предусматривает автоматическое капсулонаполнение. В некоторых вариантах осуществления прилипание композиции к одному или более компонентам для капсулонаполнения с нанесенным на них покрытием снижено или предотвращено по сравнению с компонентами для капсулонаполнения без покрытия. В некоторых вариантах осуществления заклинивание капсулонаполнительной машины с составными частями для капсулонаполнения с нанесенным на них покрытием снижено или предотвращено по

сравнению с капсулонаполнительной машиной с составными частями для капсулонаполнения без покрытия.

[0018] В некоторых вариантах осуществления, перемешивание композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, предусматривает перемешивание за приблизительно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 или 1000 оборотов. В некоторых вариантах осуществления перемешивание композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния, предусматривает перемешивание за приблизительно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 или 1000 оборотов. В некоторых вариантах осуществления размер частиц моногидрата лактозы приблизительно равен размеру частиц нирапариба. В некоторых вариантах осуществления перемешивание предусматривает использованием смесителя, и при этом нирапариб распределен по сути однородно по всему смесителю.

[0019] В некоторых вариантах осуществления отклонение концентрации нирапариба между дозами в одной или более капсулах составляет менее приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления отклонение концентрации нирапариба между дозами в одной или нескольких капсулах составляет менее приблизительно 40%. В некоторых вариантах осуществления отклонение концентрации нирапариба между дозами в одной или нескольких капсулах составляет менее приблизительно 30%. В некоторых вариантах осуществления отклонение концентрации нирапариба между дозами в одной или нескольких капсулах составляет менее приблизительно 20%. В некоторых вариантах осуществления отклонение концентрации нирапариба между дозами в одной или нескольких капсулах составляет менее приблизительно 10%. В некоторых вариантах осуществления отклонение концентрации нирапариба между дозами в одной или нескольких капсулах составляет менее приблизительно 5%. В некоторых вариантах осуществления отклонение концентрации нирапариба между дозами основано на расчете по 10 или меньше последовательным дозам или капсулам. В некоторых вариантах осуществления отклонение концентрации нирапариба между дозами основано на расчете по 8

последовательным дозам или капсулам. В некоторых вариантах осуществления отклонение концентрации нирапариба между дозами основано на расчете по 5 последовательным дозам или капсулам. В некоторых вариантах осуществления отклонение концентрации нирапариба между дозами основано на расчете по 3 последовательным дозам или капсулам. В некоторых вариантах осуществления отклонение концентрации нирапариба между дозами основано на расчете по 2 последовательным дозам или капсулам.

[0020] В данном документе представлена капсула, содержащая состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где капсула содержит композицию, содержащую нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния, полученную в соответствии со способом, описанным в данном документе. В данном документе представлена композиция, содержащая эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где капсула содержит композицию, содержащую нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния, полученную в соответствии со способом, описанным в данном документе.

[0021] В данном документе представлена капсула, содержащая состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где нирапариб подвергнут отжигу два или более раз. В данном документе представлена капсула, содержащая состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где нирапариб характеризуется отношением Хауснера, составляющим менее приблизительно 1,3 или менее приблизительно 1,7, или где нирапариб характеризуется отношением Хауснера, составляющим менее приблизительно 1,3 или менее приблизительно 1,8. В некоторых вариантах осуществления нирапариб характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,4 или меньше. В некоторых вариантах осуществления нирапариб характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,48 или

меньше. В некоторых вариантах осуществления нирапариб характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,38 или меньше. В некоторых вариантах осуществления нирапариб характеризуется отношением Хауснера, составляющим от приблизительно 1,3 до 1,7. В некоторых вариантах осуществления среднее значение составляет приблизительно 1,5.

[0022] В данном документе представлен состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где нирапариб подвергнут отжигу два или более раз. В данном документе представлен состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где нирапариб характеризуется отношением Хауснера, составляющим менее приблизительно 1,3 градуса или менее приблизительно 1,7 градуса. В некоторых вариантах осуществления нирапариб характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,48 или меньше. В некоторых вариантах осуществления нирапариб характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,38 или меньше. В некоторых вариантах осуществления нирапариб характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,3–1,7, или находящимся в диапазоне, составляющем от приблизительно 1,4 до 1,8. В некоторых вариантах осуществления среднее значение может равняться приблизительно 1,5.

[0023] В данном документе представлена капсула, содержащая состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где состав в капсуле характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,8 или меньше. В данном документе представлена капсула, содержащая состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где состав в капсуле характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,63 или меньше, или где состав в капсуле характеризуется отношением Хауснера, находящимся в диапазоне от

приблизительно 1,18 до 1,63. В некоторых вариантах осуществления отношение Хауснера в среднем составляет приблизительно 1,41.

[0024] В данном документе представлена капсула, содержащая состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где состав в капсуле характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,7 или меньше. В некоторых вариантах осуществления состав в капсуле характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,67 или меньше. В некоторых вариантах осуществления состав в капсуле характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,64 или меньше. В некоторых вариантах осуществления состав в капсуле характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,52 или меньше. В некоторых вариантах осуществления состав в капсуле характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,47 или меньше. В некоторых вариантах осуществления состав в капсуле характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,43 или меньше. В некоторых вариантах осуществления состав в капсуле характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,41 или меньше. В некоторых вариантах осуществления состав в капсуле характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,3 или меньше.

[0025] В данном документе представлен состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где состав в капсуле характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,7 или меньше. В некоторых вариантах осуществления состав характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,67 или меньше. В некоторых вариантах осуществления состав характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,64 или меньше. В некоторых вариантах осуществления состав характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,52 или меньше. В некоторых вариантах осуществления состав характеризуется отношением Хауснера, составляющим

приблизительно 1,47 или меньше. В некоторых вариантах осуществления состав характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,43 или меньше. В некоторых вариантах осуществления состав характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,41 или меньше. В некоторых вариантах осуществления состав характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,3 или меньше.

[0026] В данном документе представлена капсула, содержащая состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где нирапариб в капсуле характеризуется углом внутреннего трения, составляющим приблизительно 29 градусов или больше или приблизительно 33,1 градуса или больше.

[0027] В данном документе представлен состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где нирапариб характеризуется углом внутреннего трения, составляющим приблизительно 29 градусов или больше или приблизительно 33,1 градуса или больше.

[0028] В данном документе представлена капсула, содержащая состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где состав в капсуле характеризуется углом внутреннего трения, составляющим менее приблизительно 34 градусов или менее приблизительно 37 градусов. В данном документе представлен состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где состав характеризуется углом внутреннего трения, составляющим менее приблизительно 34 градусов или менее приблизительно 37 градусов.

[0029] В данном документе представлена капсула, содержащая состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат

лактозы и стеарат магния; где нирапариб характеризуется значением показателя функции текучести, составляющим более приблизительно 3,5 или более приблизительно 6,4. В данном документе представлен состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где нирапариб характеризуется значением показателя функции текучести, составляющим более приблизительно 3,5 или более приблизительно 6,4.

[0030] В данном документе представлена капсула, содержащая состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где состав характеризуется значением показателя функции текучести составляющим более приблизительно 6,5 или более приблизительно 14,4. В данном документе представлен состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где состав характеризуется значением показателя функции текучести, составляющим более приблизительно 6,5 или более приблизительно 14,4.

[0031] В данном документе представлена капсула, содержащая состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где нирапариб характеризуется углом трения о стенки, составляющим менее приблизительно 29 при R_a , составляющем приблизительно 0,05, или менее приблизительно 35 при R_a , составляющем приблизительно 0,05. В данном документе представлен состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где нирапариб характеризуется углом трения о стенки, составляющим менее приблизительно 29 при R_a , составляющем приблизительно 0,05, или менее приблизительно 35 при R_a , составляющем приблизительно 0,05.

[0032] В данном документе представлена капсула, содержащая состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где состав характеризуется углом трения о стенки, составляющим менее приблизительно 15 градусов при Ra, составляющем приблизительно 0,05, или менее приблизительно 25 градусов при Ra, составляющем приблизительно 0,05. В данном документе представлен состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где состав характеризуется углом трения стенки, составляющим менее приблизительно 15 градусов при Ra, составляющем приблизительно 0,05, или менее приблизительно 25 градусов при Ra, составляющем приблизительно 0,05.

[0033] В данном документе представлена капсула, содержащая состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где состав характеризуется углом трения о стенки, составляющим менее приблизительно 26 градусов при Ra, составляющем приблизительно 1,2, или менее приблизительно 30 градусов при Ra, составляющем приблизительно 1,2. В данном документе представлен состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; при этом состав характеризуется углом трения о стенки, составляющим менее приблизительно 26 градусов при Ra, составляющем приблизительно 1,2, или менее приблизительно 30 градусов при Ra, составляющем приблизительно 1,2.

[0034] В данном документе представлен состав содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где моногидрат лактозы характеризуется (i) насыпной плотностью до уплотнения, составляющей приблизительно $0,2-0,8 \text{ мг/см}^3$, и/или (ii) насыпной плотностью после уплотнения, составляющей приблизительно $0,3-0,9 \text{ мг/см}^3$. В данном документе представлена

капсула, содержащая эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где моногидрат лактозы характеризуется (i) насыпной плотностью до уплотнения, составляющей приблизительно $0,2-0,8 \text{ мг/см}^3$, и/или (ii) насыпной плотностью после уплотнения, составляющей приблизительно $0,3-0,9 \text{ мг/см}^3$.

[0035] В данном документе представлен состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, частицы моногидрата лактозы и стеарат магния; где приблизительно 50% или больше частиц моногидрата лактозы характеризуются диаметром, составляющим по меньшей мере приблизительно 106 микрон, и/или приблизительно 50% или больше частиц моногидрата лактозы характеризуются диаметром, составляющим не более приблизительно 250 микрон. В данном документе представлена капсула, содержащая эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, частицы моногидрата лактозы и стеарат магния; где приблизительно 50% или больше частиц моногидрата лактозы характеризуются диаметром, составляющим по меньшей мере приблизительно 106 микрон, и/или приблизительно 50% или больше частиц моногидрата лактозы характеризуются диаметром, составляющим не более приблизительно 250 микрон.

[0036] В некоторых вариантах осуществления состав является стабильным в отношении разложения нирапариба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при 5°C . В некоторых вариантах осуществления композиция содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01% 0,005% или 0,001% по весу одного или более продуктов разложения нирапариба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при 5°C . В некоторых вариантах осуществления состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2% 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%,

0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу одного или более продуктов разложения нирапариба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 25°C и относительной влажности (RH) приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу одного или более продуктов разложения нирапариба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 30°C и относительной влажности (RH) приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу одного или более продуктов разложения нирапариба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 40°C и относительной влажности (RH) приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу примесей после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 5°C. В случае некоторых составов состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу примесей после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 25°C и относительной влажности (RH) приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу примесей после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 30°C и

относительной влажности (RH) приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу примесей после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 40°C и относительной влажности (RH) приблизительно 75%. В некоторых вариантах осуществления состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01% 0,005% или 0,001% по весу какого-либо одного неуточненного продукта разложения нирапариба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 5°C. В некоторых вариантах осуществления состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу какого-либо одного неуточненного продукта разложения нирапариба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 25°C и приблизительно 60% относительной влажности (RH). В некоторых вариантах осуществления состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу какого-либо одного неуточненного продукта разложения нирапариба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 30°C и относительной влажности (RH) приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу какого-либо одного неуточненного продукта разложения нирапариба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 40°C и относительной влажности (RH) приблизительно 75%.

[0037] В некоторых вариантах осуществления один неуточненный продукт разложения характеризуется относительным временем удерживания, составляющим приблизительно 1,84. В некоторых вариантах осуществления один неуточненный продукт разложения характеризуется относительным временем удерживания, составляющим приблизительно 1,93.

[0038] В некоторых вариантах осуществления состав содержит менее приблизительно 3%, 2,5%, 2%, 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05%, 0,025% или 0,001% по весу всех продуктов разложения нирапариба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 5°C. В некоторых вариантах осуществления состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05%, 0,025% или 0,001% по весу всех продуктов разложения нирапариба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 30°C и относительной влажности (RH) приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит менее приблизительно 3%, 2,5%, 2,0%, 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05%, 0,025% или 0,001% по весу всех продуктов разложения нирапариба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 40°C и относительной влажности (RH) приблизительно 70%.

[0039] В некоторых вариантах осуществления состав характеризуется абсолютной биодоступностью нирапариба, составляющей от приблизительно 60 до приблизительно 90%.

[0040] В некоторых вариантах осуществления не менее приблизительно 30%, 35%, 40%, 45%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% нирапариба растворяются в течение приблизительно 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 или 120 минут при оценке растворимости после хранения состава в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 25°C и относительной влажности (RH) приблизительно 60%.

[0041] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит две или более капсул, каждая из которых содержит состав. В некоторых вариантах осуществления состав содержит моногидрат нирапариба тозилата в количестве, составляющем приблизительно 19,16%, 38,32%, 57,48% или 76,64% по весу композиции.

[0042] В некоторых вариантах осуществления состав содержит моногидрат нирапариба тозилата в количестве, составляющем от приблизительно 19,2 до приблизительно 38,3% вес/вес нирапариба.

[0043] В некоторых вариантах осуществления состав содержит от приблизительно 50 мг до приблизительно 300 мг моногидрата нирапариба тозилата, от приблизительно 100 мг до приблизительно 200 мг моногидрата нирапариба тозилата или от приблизительно 125 мг до приблизительно 175 мг моногидрата нирапариба тозилата.

[0044] В некоторых вариантах осуществления состав содержит приблизительно 79,7 мг, приблизительно 159,4 мг, приблизительно 318,8 мг или приблизительно 478,2 мг моногидрата нирапариба тозилата.

[0045] В некоторых вариантах осуществления состав содержит приблизительно 100 мг нирапариба в пересчете на свободное основание (например, приблизительно 159,4 мг моногидрата нирапариба тозилата).

[0046] В некоторых вариантах осуществления состав содержит от приблизительно 61,2 до приблизительно 80,3% вес/вес моногидрата лактозы.

[0047] В некоторых вариантах осуществления состав содержит по меньшей мере приблизительно 0,5% вес/вес стеарата магния.

[0048] В некоторых вариантах осуществления капсула содержит любой состав, описанный в данном документе.

[0049] В данном документе представлен способ лечения рака, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества состава или капсулы, содержащей описанный в данном документе состав.

[0050] В некоторых вариантах осуществления состав или капсулу вводят в дозах, которые характеризуются отклонением концентрации нирапариба между

дозами, составляющим менее 50%, менее 40%, менее 30%, менее 20%, менее 10% или менее 5%.

[0051] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из рака яичника, рака молочной железы, рака шейки матки, рака эндометрия, рака предстательной железы, рака яичка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, рака головы и шеи, рака желудка, рака мочевого пузыря, рака легкого, рака костей, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака щитовидной железы, видов рака головного мозга и центральной нервной системы, глиобластомы, нейробластомы, нейроэндокринного рака, рабдоидного рака, кератоакантомы, эпидермоидной карциномы, семиномы, меланомы, саркомы, рака мочевого пузыря, рака печени, рака почки, миеломы, лимфомы и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из рака яичника, рака фаллопиевой трубы, первичного перитонеального рака и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рецидивирующий рак.

[0052] В некоторых вариантах осуществления субъект является субъектом-человеком. В некоторых вариантах осуществления субъект-человек ранее подвергался лечению при помощи химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления химиотерапия представляет собой химиотерапию с использованием препаратов платины. В некоторых вариантах осуществления у субъекта-человека проявлялся полный или частичный ответ на химиотерапию.

[0053] В некоторых вариантах осуществления средняя пиковая концентрация нирапариба в плазме крови ($C_{\text{макс.}}$) у субъекта составляет от приблизительно 600 нг/мл до 1000 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления средняя пиковая концентрация ($C_{\text{макс.}}$) в плазме крови у субъекта достигается в течение от приблизительно 0,5 до 6 часов после введения. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90% нирапариба связываются с белками плазмы крови человека у субъекта после введения. В некоторых вариантах осуществления кажущийся объем распределения (V_d/F) нирапариба составляет от приблизительно 500 л до приблизительно 2000 л после введения субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления нирапариб характеризуется средним конечным периодом полувыведения ($t_{1/2}$), составляющим от приблизительно

30 до приблизительно 60 часов после введения. В некоторых вариантах осуществления нирапариб характеризуется средним конечным периодом полувыведения ($t_{1/2}$), составляющим от приблизительно 32 до 38 часов после введения. В некоторых вариантах осуществления нирапариб характеризуется средним конечным периодом полувыведения ($t_{1/2}$), составляющим приблизительно 36 часов после введения. В некоторых вариантах осуществления нирапариб характеризуется кажущимся общим клиренсом (CL/F), составляющим от приблизительно 10 л/час до приблизительно 20 л/час после введения. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба высвобождаются из композиции в течение приблизительно 1 минуты, или в течение приблизительно 5 минут, или в течение приблизительно 10 минут, или в течение приблизительно 15 минут, или в течение приблизительно 30 минут, или в течение приблизительно 60 минут, или в течение приблизительно 90 минут после введения. В некоторых вариантах осуществления уровень $C_{\text{мин}}$ нирапариба в плазме крови в стационарном состоянии у субъекта составляет от приблизительно 10 нг/мл до приблизительно 100 нг/мл после введения. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 70%, 80%, 90% или 95% нирапариба абсорбируются в кровоток субъекта в течение приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 18 или 24 часов после введения.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0054] Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка были специально и по отдельности указаны, как подлежащие включению посредством ссылки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0055] В частности, признаки настоящего изобретения изложены в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание признаков и преимуществ настоящего изобретения будет обеспечено посредством ссылки на следующее подробное описание, в котором изложены иллюстративные варианты осуществления,

в которых задействованы принципы настоящего изобретения, и прилагаемые графические материалы, где:

[0056] **фиг. 1А** представляет собой схематическое изображение иллюстративного способа изготовления капсулы с нирапарибом.

[0057] **Фиг. 1В** представляет собой схематическое изображение иллюстративного способа изготовления капсулы с нирапарибом.

[0058] **Фиг. 2** представляет собой иллюстративный график результатов стратифицированного испытания на однородность в ходе капсулонаполнения с использованием партии D. Он показывает средние, минимальные и максимальные значения от заявленного содержания в пределах способа капсулонаполнения.

[0059] **Фиг. 3** представляет собой иллюстративный график размера частиц порошкообразных смесей партий E, F, G, J, K и L.

[0060] **Фиг. 4А** представляет собой иллюстративное графическое представление уровня смеси в смесителе, на котором показана примерная точка отсечения, при достижении которой заполнение капсулы может быть остановлено в некоторых вариантах осуществления.

[0061] **Фиг. 4В** представляет собой чертеж иллюстративного смесителя, подсоединенного к лотку для подачи.

[0062] **Фиг. 4С** представляет собой чертеж иллюстративного лотка для подачи. Лоток для подачи может быть присоединен к смесителю, а порошкообразная смесь может подаваться из смесителя в капсулонаполнительную машину через подающий лоток.

[0063] **Фиг. 4D** представляет собой чертеж иллюстративного лотка для подачи.

[0064] **Фиг. 5** представляет собой иллюстративный график индивидуальных стратифицированных данных однородности содержания для разных тестированных партий. Одна капсула (из партии K), которую тестировали через 170 минут, дала результат анализа, составивший 88,3%, но эта капсула была отклонена в ходе сортировки по весу, поскольку она была вне диапазона производственного

процесса. Образцы со стратифицированной однородностью состава (SCU) не подвергали сортировке по весу.

[0065] На **фиг. 6** представлен иллюстративный график мест отбора образцов в дозирующей емкости для партий E, F, G, J, K и L.

[0066] На **фиг. 7** изображен иллюстративный чертеж аппарата, используемого в оценке растворимости согласно USP.

[0067] На **фиг. 8** изображен иллюстративный чертеж аппарата, используемого в оценке растворимости согласно USP.

[0068] На **фиг. 9** изображен иллюстративный чертеж аппарата, используемого в оценке растворимости согласно USP.

[0069] На **фиг. 10A** представлено иллюстративное изображение, полученное при помощи электронной сканирующей микроскопии (SEM), частиц нирапариба, использованных в партии.

[0070] На **фиг. 10B** представлено иллюстративное изображение, полученное при помощи электронной сканирующей микроскопии (SEM), частиц нирапариба, использованных в партии.

[0071] На **фиг. 10C** представлено иллюстративное изображение, полученное при помощи электронной сканирующей микроскопии (SEM), частиц нирапариба, использованных в партии.

[0072] На **фиг. 10D** представлено иллюстративное изображение, полученное при помощи электронной сканирующей микроскопии (SEM), частиц нирапариба, использованных в партии.

[0073] На **фиг. 10E** представлено иллюстративное изображение, полученное при помощи электронной сканирующей микроскопии (SEM), частиц нирапариба, использованных в партии.

[0074] На **фиг. 10F** представлено иллюстративное изображение, полученное при помощи электронной сканирующей микроскопии (SEM), частиц нирапариба, использованных в партии.

[0075] На **фиг. 10G** представлено иллюстративное изображение, полученное при помощи электронной сканирующей микроскопии (SEM), частиц нирапариба, использованных в партии.

[0076] На **фиг. 10H** представлено иллюстративное изображение, полученное при помощи электронной сканирующей микроскопии (SEM), частиц нирапариба, использованных в партии.

[0077] На **фиг. 10I** представлено иллюстративное изображение, полученное при помощи электронной сканирующей микроскопии (SEM), частиц нирапариба, использованных в партии.

[0078] На **фиг. 11** показана порошковая рентгеновская дифрактограмма для кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамид.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0079] Различные фармацевтические продукты фасуют в виде капсул для перорального введения и высвобождения фармацевтически активной композиции в организме человека. Фармацевтические капсулы для перорального введения, как правило, заполняют микрогранулированным материалом или гранулами порядка нескольких микрон. Частицы, предназначенные для капсулонаполнения, обычно содержат определенное количество одной или более фармацевтически активных композиций вместе с одним или более инертными вспомогательными материалами. В типичном способе капсулонаполнения источник материала в виде частиц или частиц, подлежащих капсулонаполнению, переносят из смесителя в капсулонаполнительную машину, где капсулонаполнительная машина определяет количество частиц, подлежащих внесению в каждую капсулу. Капсулонаполнительная машина подает требуемое количество частиц в открытую капсулу (например, открытую часть оболочки капсулы), а затем открытую капсулу запаивают (например, путем размещения крышки оболочки над открытой частью оболочки, заполненной частицами).

[0080] В зависимости от физических свойств частиц, подлежащих капсулонаполнению, в случае продукта, предназначенного для перорального введения (например, отклонения в размере частиц, липкость материала в виде частиц,

неоднородность геометрических форм поверхности частиц и т. д.), в способе капсулонаполнения могут возникать трудности, такие как заклинивание капсулонаполнительной машины, например, обусловленное нежелательными свойствами текучести порошка. Например, если частицы, подлежащие капсулонаполнению, имеют несферические и/или неравномерные геометрические поверхности, то за счет трения частицы могут прилипать друг к другу или к стенкам капсулонаполнительной машины, а не скользить по отношению друг к другу, поскольку частицы подаются через капсулонаполнительную машину. Результатом этого могут быть значительные и нежелательные отклонения в однородности и количестве частиц, проходящих через капсулонаполнительную машину, и, таким образом, в фармацевтические капсулы. При получении продукта, представляющего собой капсулы с материалом в виде частиц, имеющим нежелательные свойства текучести для капсулонаполнения, в ходе производственного процесса, например, может уменьшаться вес содержимого капсул или может происходить расслоение материала. Например, в ходе капсулонаполнения в процессе производства партии может происходить расслоение исходной смеси с увеличением производственного периода. В данном документе описаны улучшенная система и способ обеспечения однородных и точных дозированных количеств материала в виде частиц при получении фармацевтических продуктов для перорального введения, в частности продуктов, представляющих собой капсулу, содержащую нирапариб. Фармацевтические капсулы для перорального введения, полученные в соответствии с настоящим изобретением, содержат частицы определенных геометрических форм и с определенными показателями распределения частиц по размеру, при этом по сути сохраняя вес капсулы и распределение частиц по размеру в каждой капсуле в пределах требуемого диапазона. Предпочтительно преобладающая часть капсул в производственной партии не отклоняется по заданному весу содержимого на более чем приблизительно 15%, и при этом средний вес содержимого одной капсулы в партии не отклоняется от заданного веса содержимого на более чем приблизительно 10%.

[0081] Таким образом, понятно, что текучесть порошка может зависеть от формы и гладкости частиц порошка и от распределения частиц по размеру в порошке.

[0082] В связи с этим среди объектов по настоящему изобретению соответственно представлены составы на основе сухого порошка, предназначенные

для использования в качестве фармацевтических препаратов, при этом, например, составы характеризуются улучшенными характеристиками текучести и/или сжимаемости, облегчающими капсулонаполнение при использовании новейшего высокопроизводительного производственного оборудования.

Определения

[0083] Термин «AUC» относится к площади под кривой «концентрация в плазме крови в зависимости от времени» после введения фармацевтической композиции. $AUC_{0-\infty}$ обозначает площадь под кривой «концентрация в плазме крови в зависимости от времени» от 0 до бесконечности; AUC_{0-t} обозначает площадь под кривой «концентрация в плазме крови в зависимости от времени» от 0 до времени t .

[0084] «Концентрация в плазме крови» относится к концентрации соединений, представленных в данном документе, в плазменном компоненте крови у субъекта.

[0085] Термин «биоэквивалентный» означает отсутствие значимого различия в скорости и степени, при которых активный ингредиент или активный фрагмент в фармацевтических эквивалентах или фармацевтических альтернативах становится доступным в месте проявления действия лекарственного средства при введении в одной и той же молярной дозе в аналогичных условиях в соответствующем разработанном исследовании. На практике два продукта считаются биоэквивалентными, если 90% доверительный интервал C_{\max} , AUC или необязательно T_{\max} находится в диапазоне от 80,00% до 125,00%.

[0086] Термин «насыпная плотность до уплотнения», используемый в данном документе, относится к соотношению по весу неуплотненного образца порошка и его объема с учетом объема пустот между частицами. Насыпная плотность до уплотнения означает вес порошкообразного материала, которым может быть заполнена единица объема. Например, гранулы, присутствующие в фармацевтической композиции, могут иметь насыпную плотность до уплотнения, превышающую или равную 0,2–0,8 г/см³.

[0087] Термин « C_{\max} » означает максимальную концентрацию изотретиноина в крови после введения фармацевтической композиции.

[0088] Термин «рак» включает как плотные опухоли, так и гематологические злокачественные опухоли. Виды рака включают без ограничения рак яичника, рак молочной железы, рак шейки матки, рак эндометрия, рак предстательной железы, рак яичка, рак поджелудочной железы, рак пищевода, рак головы и шеи, рак желудка, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак желудка, рак мочевого пузыря, рак легкого (например, аденокарциному, NSCLC и SCLC), рак кости (например, остеосаркому), рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак щитовидной железы, виды рака головного мозга и центральной нервной системы, глиобластому, нейробластому, нейроэндокринный рак, рабдоидный рак, кератоакантому, эпидермоидную карциному, семиному, меланому, саркому (например, липосаркому), рак мочевого пузыря, рак печени (например, гепатоцеллюлярную карциному), рак почки (например, почечно-клеточную карциному), миелоидные нарушения (например, AML, CML, миелодиспластический синдром и промиелоцитарную лейкемию) и лимфоидные нарушения (например, лейкемию, множественную миелому, лимфому из клеток мантийной зоны, ALL, CLL, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, волосатоклеточную лимфому).

[0089] Термин «капсула» предназначен для охвата любой герметизированной оболочки, наполненной лекарственными препаратами в порошкообразной форме. Как правило, капсулы получают из жидких растворов гелеобразующих веществ, таких как желатин (белок животного происхождения) и растительные полисахариды. Они включают модифицированные формы крахмала и целлюлозы и другие производные, такие как каррагинаны. Ингредиенты капсулы можно в общем классифицировать как: (1) желатиновые капсулы: желатиновые капсулы, изготовленные из желатина, полученного из коллагена из кожных покровов или костей животного. Также известны как гелевые колпачки или желатиновые колпачки. В состав желатиновых капсул также могут быть добавлены другие ингредиенты для изменения их формы, цвета и твердости, такие как пластификаторы, сорбит для снижения или повышения твердости капсулы, консерванты, красители, смазывающие средства и разрыхлители; (2) капсулы из соединений растительного происхождения: они изготовлены из гипромеллозы, полимера, составленного на основе целлюлозы.

[0090] Термин «композиция» в качестве фармацевтической композиции предназначен для охвата лекарственного продукта, содержащего нирапариб или его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, сольваты, полиморфы, стереоизомеры или их смеси, а также другой инертный ингредиент(ингредиенты) (фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества). Такие фармацевтические композиции являются синонимом «состава» и «лекарственной формы». Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает без ограничения гранулы, таблетки (однослойные таблетки, многослойные таблетки, минитаблетки, биоадгезивные таблетки, каплеты, матричные таблетки, таблетки в таблетке, мукоадгезивные таблетки, таблетки с модифицированным высвобождением, таблетки, распадающиеся в полости рта, таблетки с пульсирующим высвобождением, таблетки с модифицированным высвобождением, таблетки с отсроченным высвобождением, контролируемым высвобождением, замедленным высвобождением и пролонгированным высвобождением), капсулы (твердые и мягкие или наполненные жидкостью мягкие желатиновые капсулы), пилюли, пастилки, саше, порошки, микрокапсулы, минитаблетки, таблетки в капсулах и микросферы, матричная композиция и им подобные. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция относится к капсулам. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция относится к твердым желатиновым капсулам или капсулам на основе НРМС. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция относится к твердым желатиновым капсулам.

[0091] При «D₅₀» означает, что 50% частиц находятся ниже, а 50% частиц находятся выше определенного показателя. D₅₀ может использоваться для описания различных параметров (объем, длина, количество, площадь и т. д.). D₅₀, используемый в данном контексте, означает средневзвешенный медианный диаметр, например, измеренный методом рассеяния лазерного излучения или эквивалентным, при этом 50% частиц по объему имеют меньший диаметр, тогда как 50% по объему имеют больший диаметр. Средневзвешенный D₅₀ также относится к процентному содержанию по весу частицы определенного размера. Например, D₅₀ 500 нм означает, что 50% массы частиц имеют 500 нм в диаметре, и 50% массы частиц больше имеют 500 нм в диаметре. Размер частиц может быть измерен при помощи традиционных методик измерения размера частиц, хорошо известных специалистам в данной области

техники. Такие методики включают, например, седиментационное проточное фракционирование в силовом поле, фотонно-корреляционную спектроскопию, рассеяние света (например, при помощи Microtrac UPA 150), лазерную дифракцию и тарельчатое центрифугирование. Для целей композиций, составов и способов, описанных в данном документе, эффективный размер частиц представляет среднемедианный диаметр частиц, определенный при помощи инструментов и способов рассеяния лазерного излучения, например, Horiba LA-910 или Horiba LA-950. Аналогичным образом, «D₉₀» представляет собой средневзвешенный диаметр, где 90% частиц по объему имеют меньший диаметр, тогда как 10% по объему имеют больший диаметр, и «D₁₀» представляет собой средневзвешенный диаметр, где 10% частиц по объему имеют меньший диаметр, тогда как 90% по объему имеют больший диаметр. Иногда это применимо для выражения значения D₅₀ после обработки ультразвуком. Этот короткий период воздействия малой мощности может разрушать очень рыхлые агрегаты, что, как правило, не будет оказывать отрицательное воздействие на *in vivo* действие композиции у субъекта.

[0092] «Разбавители» увеличивают объем композиции для облегчения сжатия или создания достаточного объема для гомогенной смеси, предназначенной для заполнения капсулы. Такие соединения включают например, лактозу, крахмал, маннит, сорбит, декстрозу, микрокристаллическую целлюлозу, как, например, Avicel®; двухосновный кальция фосфат, дикальция фосфат дигидрат; трикальция фосфат, кальция фосфат; безводную лактозу, высушенную распылением лактозу; прежелатинизированный крахмал, прессованный сахар, как, например, Di-Pac® (Amstar); маннит, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилметилацетилцеллюлозы ацетат-стеарат, разбавители на основе сахарозы, кондитерский сахар; одноосновный кальция сульфат моногидрат, кальция сульфат дигидрат; кальция лактат тригидрат, декстраты; гидролизованный твердые вещества из злаковых, амилозу; порошкообразную целлюлозу, карбонат кальция; глицин, каолин; маннит, хлорид натрия; инозит, бентонит и им подобные. Также можно использовать комбинации одного или более разбавителей.

[0093] Термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество», используемые в данном документе, относятся к достаточному количеству нирапариба, подлежащего введению, которое, как ожидается,

будет облегчать до некоторой степени один или более симптомов заболевания или состояния, подлежащих лечению. Например, результатом введения нирапариба, раскрытого в данном документе, является уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин рака. Например, «эффективное количество» для применения в терапии представляет собой количество нирапариба, в том числе состава, раскрытого в данном документе, требующегося для обеспечения снижения или уменьшения интенсивности симптомов заболевания без нежелательных побочных эффектов. Термин «терапевтически эффективное количество» включает, например, профилактически эффективное количество. Следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» варьируется от субъекта к субъекту из-за варьирования метаболизма вводимого соединения, возраста, веса, общего состояния субъекта, состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, подлежащего лечению, и заключения врача, назначающего лечение.

[0094] Термины «усиление» или «усиливающий» относятся к повышению или пролонгированию либо действия, либо продолжительности требуемого эффекта нирапариба, или к уменьшению любого нежелательного симптомокомплекса, который является следствием введения терапевтического средства. Таким образом, в отношении усиления эффекта нирапариба, раскрытого в данном документе, термин «усиление» относится к способности повышать или пролонгировать либо действие, либо продолжительность эффекта других терапевтических средств, которые используют в комбинации с нирапарибом, раскрытым в данном документе. «Усиливающее эффективность количество», используемое в данном документе, относится к количеству нирапариба или другого терапевтического средства, которое является достаточным для усиления эффекта другого терапевтического средства или нирапариба в требуемой системе. В случае использования у пациента количества, эффективные для данного применения, будут зависеть от тяжести и течения заболевания, нарушения или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента, и ответа на лекарственные средства, и заключение лечащего врача.

[0095] Термин «вспомогательное вещество» означает фармакологически неактивный компонент, такой как разбавитель, смазывающее средство, поверхностно-

активное вещество, носитель или и т. п. Вспомогательные вещества, которые применимы в получении фармацевтической композиции, являются, как правило, безопасными, нетоксичными и приемлемы для использования для фармацевтических целей у человека. Ссылка на вспомогательное средство включает как одно, так и более одного таких вспомогательных веществ. Вспомогательные средства, полученные при помощи сопроцессинга, также охватывают объем настоящего изобретения.

[0096] «Средства для наполнения» или «наполнители» включают такие соединения, как лактоза, моногидрат лактозы, кальция карбонат, кальция фосфат, двухосновный кальция фосфат, кальция сульфат, микрокристаллическая целлюлоза, порошок целлюлозы, декстроза, декстраты, декстран, крахмалы, прежелатинизированный крахмал, сахароза, ксилит, лактит, маннит, сорбит, хлорид натрия, полиэтиленгликоль и им подобные.

[0097] «Смазывающие средства» и «средства, способствующие скольжению» представляют собой соединения, которые предотвращают, снижают или замедляют слипание или трение материалов. Иллюстративные смазывающие средства включают, например, стеариновую кислоту, магния стеарат, кальция гидроксид, тальк, натрия стеарилфумарат, углеводород, такой как минеральное масло, или гидрогенизированное растительное масло, такое как гидрогенизированное соевое масло (Sterotex®), высшие жирные кислоты и их соли щелочных металлов и щелочноземельных металлов, таких как алюминий, кальций, магний, цинк, стеариновую кислоту, стеараты натрия, глицерин, тальк, воски, Stearowet®, борную кислоту, натрия бензоат, натрия ацетат, натрия хлорид, лейцин, полиэтиленгликоль (например, PEG-4000) или метоксиполиэтиленгликоль, такой как Carbowax™, натрия олеат, натрия бензоат, глицерилбегенат, полиэтиленгликоль, магний или натрий лаурилсульфат, коллоидный диоксид кремния, такой как Syloid™, Cab-O-Sil®, крахмал, такой как кукурузный крахмал, силиконовое масло, поверхностно-активное вещество и им подобные.

[0098] «Нирапариб» предназначен для охвата нирапариба или его фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров, сольватов, полиморфов, стереоизомеров или их смесей.

[0099] «Размер частиц» относится к измеренному распределению частиц и обычно выражается в виде «средневзвешенного медианного» размера, если не указано иное.

[00100] «Фармакодинамика» относится к факторам, которые определяют биологический ответ, наблюдаемый по отношению к концентрации лекарственного средства.

[00101] «Фармакокинетика» относится к факторам, которые определяют достижение и поддержание соответствующей концентрации лекарственного средства.

[00102] «Готовый к использованию» относится к фармацевтическим композициям или медицинским продуктам, которые можно применять без необходимости в дополнительных изменениях, модификации или оптимизации композиции или продукта перед введением, например, путем разбавления, восстановления, стерилизации и т. д.

[00103] Термин «субъект» используют для обозначения животного, предпочтительно млекопитающего, включая человека, или вида, отличного от человека. Термины «пациент» и «субъект» могут использоваться взаимозаменяемо.

[00104] «Терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» представляет собой такое количество фармацевтического средства для достижения фармакологического эффекта. Термин «терапевтически эффективное количество» включает, например, профилактически эффективное количество. «Эффективное количество» нирапариба представляет собой количество, необходимое для достижения требуемого фармакологического эффекта или терапевтического улучшения без нежелательных побочных эффектов. Эффективное количество нирапариба будет определено специалистом в данной области техники в зависимости от конкретного пациента и заболевания. Следует понимать, что «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» может варьироваться от субъекта к субъекту вследствие варьирования метаболизма нирапарибавозраст, веса, общего состояния субъекта, состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, подлежащего лечению, и заключения врача, назначающего лечение. Используемое в данном документе уменьшение интенсивности или ослабление симптомов конкретного заболевания, нарушения или состояния путем введения конкретных

соединения или фармацевтической композиции относится к любому снижению тяжести, задержке возникновения, замедлению прогрессирования или сокращению продолжительности, будь то постоянно или временно, длительно или временно, что приписывают введению соединения или композиции или ассоциируют с ним.

[00105] Термин « $t_{\text{макс}}$ » означает время в часах, в течение которого достигается $C_{\text{макс}}$ после введения фармацевтической композиции.

[00106] Термины «лечить», «для лечения» или «лечение», используемые в данном документе, включают ослабление, смягчение или уменьшение тяжести заболевания или состояния, например рака, симптомов, предупреждение возникновения дополнительных симптомов, уменьшение тяжести или предупреждение метаболических причин симптомов, подавление заболевания или состояния, например, остановку развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, содействие регрессии заболевания или состояния, облегчение состояния, обусловленного заболеванием или патологическим состоянием, или прекращение проявления симптомов заболевания или состояния или с профилактической и/или с терапевтической целью.

[00107] Используемый в данном документе термин «весовой процент», «вес. %», «процент по весу», «% по весу» и их варианты относятся к концентрации вещества, поскольку вес этого вещества разделен на общий вес композиции и умножен на 100.

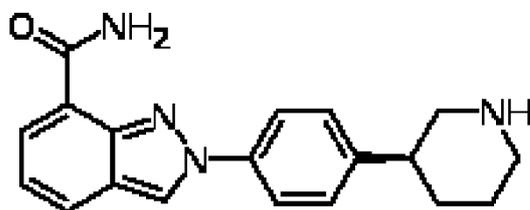
[00108] Другие объекты, признаки и преимущества способов и композиций, описанных в данном документе, станут очевидны из следующего подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, хотя и указывают на конкретные варианты осуществления, приведены только в иллюстративных целях

Составы на основе нирапариба

[00109] В настоящем изобретении установлена необходимость в обеспечении улучшенных лекарственных форм нирапариба, характеризующихся требуемыми профилями растворимости, фармакокинетическими характеристиками, свойствами текучести и/или надлежащей стабильностью при хранении. Существует множество проблем, связанных с составом, способом получения и стабильностью

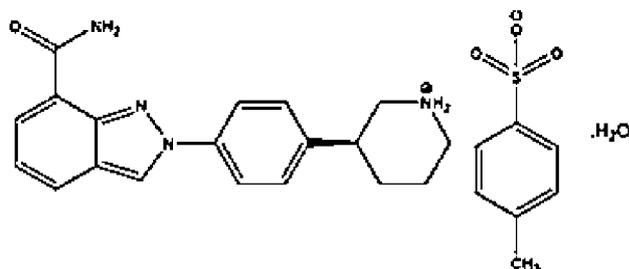
нирапариба в качестве конечного состава или композиции. Данные принятые во внимание факторы являются взаимосвязанными и решены при помощи многосторонних усилий, включающих различные решения производственных аспектов, таких как состав, способ получения и оборудование. Нирапариб создает проблемы в ходе производства, связанные с его когезивной природой, которые приводят к проблемам, ассоциированным с текучестью порошка и расслоением. В настоящем изобретении разрешены данные трудности и представлены улучшенные лекарственные формы нирапариба, характеризующиеся требуемыми свойствами.

[00110] Настоящее изобретение относится к способу получения твердой композиции, пригодной для перорального введения, которая содержит ингибитор поли(аденозиндифосфат[АДФ]-рибоза)-полимеразы (PARP)-1 и -2, и к ее применению для профилактики и/или лечения заболеваний. Настоящее изобретение относится к твердым лекарственным формам нирапариба и его фармацевтически приемлемым солям (например, к моногидрату нирапариба тозилата), обладающих требуемыми фармакокинетическими параметрами, которые проявляют выгодные стабильность при хранении и свойства растворимости. Нирапариб имеет следующую структуру:



[00111] Нирапариб представляет собой селективный ингибитор поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) 1 и 2 и характеризуется доступностью при пероральном введении. Нирапариб демонстрирует ингибирование PARP 1 и 2 с $IC_{50} = 3,8$ и $2,1$ нМ соответственно, и при анализе на цельных клетках он ингибирует активность PARP с $EC_{50} = 4$ нМ и ингибирует пролиферацию раковых клеток с мутантными BRCA-1 и BRCA-2 с CC_{50} в диапазоне 10–100 нМ (смотри Jones et al., Journal Medicinal Chemistry, 2009, 52, 7170-7185). Способы введения нирапариба субъектам, имеющим рак, также описаны в патентном документе WO2018/005818, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00112] Моногидрат нирапариба тозилата имеет следующее химическое название: 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамид-4-метилбензолсульфоната гидрат (1:1:1), и он имеет следующую химическую структуру:



[00113] Эмпирическая молекулярная формула нирапариба представляет собой $C_{26}H_{30}N_4O_5S$, и его молекулярная масса составляет 510,61 г/моль. Лекарственное вещество, представляющее собой моногидрат нирапариба тозилата, является негигроскопичным кристаллическим твердым веществом с цветом от белого до кремового. Растворимость нирапариба не зависит от показателя pH при pKa ниже 9,95, при этом растворимость в воде свободного основания составляет от 0,7 мг/мл до 1,1 мг/мл во всем физиологическом диапазоне pH.

[00114] Способы получения нирапариба включают способы, описанные в патентных документах WO 2014/088983; WO 2014/088984; US 8071623; US 8436185; US 62/489415, поданном 24 апреля 2017 г.; и Jones et al., *J. Med. Chem.*, 52:7170-7185, 2009, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00115] Способы получения определенных твердых форм нирапариба описаны в патенте США № 62/477411, поданном 27 марта 2017 г., который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления нирапариб представлен в кристаллической форме I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамид. Кристаллическая форма I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамид представляет собой 4-толуолсульфоновую соль и является моногидратом. В некоторых вариантах осуществления композиция или состав, описанные в данном документе, содержащие кристаллическую форму I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамид, по сути не содержат форму II и форму III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамид. В другом варианте осуществления

представлена композиция, где кристаллическая форма I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая в общем показана на фигуре 11. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида характеризуется по меньшей мере одной интенсивностью отражения на рентгеновской дифрактограмме, выбранной из значения угла 2θ , составляющего $9,5\pm 0,2$, $12,4\pm 0,2$, $13,2\pm 0,2$, $17,4\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $21,0\pm 0,2$, $24,9\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$ и $26,9\pm 0,2$.

[00116] Нирапариб представляет собой селективный ингибитор поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP) 1 и 2, который селективно уничтожает опухолевые клетки *in vitro* и на мышинных ксенотрансплантатных моделях. Ингибирование PARP приводит к необратимым двухнитевым разрывам (DSB), к задействию репарации ДНК, подверженной ошибкам, что приводит в результате к нестабильности генома и в конечном итоге к гибели клетки. Кроме того, PARP, захваченная в месте генетических повреждений в результате подавления аутолиза, может способствовать цитотоксичности.

[00117] ZEJULA™ показана для поддерживающего лечения или лечения взрослых пациентов с рецидивирующим эпителиальным раком яичника, фаллопиевой трубы или первичным перитонеальным раком после полного или частичного ответа на химиотерапию с использованием препаратов платины. Каждая капсула ZEJULA™ содержит 100 мг нирапариба (в виде моногидрата тозилата). Твердая капсула имеет корпус белого цвета с напечатанной черной краской надписью «100 мг» и пурпурную крышку с надписью «нирапариб», напечатанную белой краской. Рекомендованная доза ZEJULA™ при монотерапии составляет три капсулы по 100 мг, принимаемые перорально один раз в сутки, что эквивалентно общей суточной дозе, составляющей 300 мг.

[00118] В данном документе представлена композиция для перорального введения, содержащая нирапариб или его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления композиция для перорального введения включает от приблизительно 20 вес. % до приблизительно 60 вес. % нирапариба для лечения нарушения или состояния, такого как рак, и фармацевтически приемлемый носитель,

где нирапариб распределен по сути однородно в фармацевтически приемлемом носителе.

[00119] В некоторых вариантах осуществления нарушение или состояние представляет собой рак, например, рак яичника.

[00120] В некоторых вариантах осуществления нирапариб может быть представлен в виде его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой моногидрат нирапариба тозилата.

[00121] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 50 мг до приблизительно 300 мг моногидрата нирапариба тозилата. Например, фармацевтическая композиция может содержать от приблизительно 100 мг до приблизительно 200 мг моногидрата нирапариба тозилата. Например, фармацевтическая композиция может содержать от приблизительно 125 мг до приблизительно 175 мг моногидрата нирапариба тозилата.

[00122] Состав может содержать один или более компонентов, включительно с нирапарибом. Компоненты могут быть объединены для создания порошкообразной смеси, которую используют для наполнения капсул. Например, порошкообразной смесью можно наполнять желатиновые капсулы, как, например, желатиновые капсулы размера 0.

[00123] Нирапариб может присутствовать в составе в виде фармацевтически приемлемой соли. Например, нирапариб может представлять собой моногидрат нирапариба тозилата.

[00124] Состав может содержать один или более разбавителей. Например, состав может содержать моногидрат лактозы.

[00125] Состав может содержать одно или более смазывающих средств. Например, состав может содержать стеарат магния.

[00126] Иллюстративный состав на основе нирапариба по настоящему изобретению содержит 100 мг нирапариба (в пересчете на свободное основание, при этом 1,000 мг безводного свободного основания нирапариба эквивалентны 1,594 мг моногидрата нирапариба тозилата), моногидрат лактозы и стеарат магния.

Иллюстративный состав на основе нирапариба по настоящему изобретению содержит 100 мг нирапариба (в пересчете на свободное основание, при этом 1,000 мг безводного свободного основания нирапариба эквивалентны 1,594 мг моногидрата нирапариба тозилата), моногидрат лактозы, стеарат магния и тартразин.

Фармакодинамические характеристики

[00127] Нирапариб ингибирует активность ферментов PARP-1 и PARP-2 *in vitro* при IC₅₀, составляющей соответственно 3,8 нМ (0,82 нг/мл) и 2,1 нМ (0,67 нг/мл). Нирапариб ингибирует внутриклеточную активность PARP при IC₅₀ 4 нМ (1,28 нг/мл) и IC₉₀ 50 нМ (16 нг/мл). Однократная доза нирапариба 50 мг/кг в опухолевых моделях давала в результате >90% ингибирование PARP, и при ежедневном введении приводила к регрессии опухоли. При дозе 50 мг/кг концентрации в опухоли ~4567 нг/мл достигались через 6 часов, что превысило IC₉₀ PARP, и это приводило в результате к регрессии опухоли. В этой же модели олапариб в дозе 75 мг/кг не приводил к регрессии опухоли; регрессия опухоли достигалась лишь при переключении на дозу нирапариба, составляющую 50 мг/кг.

[00128] Используемые в данном документе фармакокинетические исследования у людей включают исследования с однократной дозой, натощак, фармакокинетические исследования у людей и с многократной дозой, натощак, фармакокинетические исследования у людей. Фармакокинетические исследования с использованием многократных доз, натощак, проводили в соответствии с Руководствами FDA и/или аналогичными руководствами EMEA. Фармакокинетические параметры для значений стационарного состояния можно определить непосредственно в исследованиях с использованием многократных доз, натощак, фармакокинетических исследований у людей, или можно легко определить путем экстраполяции данных исследования с использованием однократной дозы при помощи стандартных методик или программного обеспечения промышленного стандарта, такого как WinNonlin версии 5.3 или выше.

[00129] В некоторых вариантах осуществления пероральное введение один раз в сутки композиции на основе нирапариба, описанной в данном документе, субъекту-человеку обеспечивает среднюю пиковую концентрацию в плазме крови (C_{макс.}) от 600 нг/мл до 1000 нг/мл. Например, пероральное введение один раз в сутки

композиции на основе нирапариба, описанной в данном документе, субъекту-человеку может обеспечить среднюю пиковую концентрацию в плазме крови ($C_{\text{макс}}$), составляющую приблизительно 600 нг/мл, 625 нг/мл, 650 нг/мл, 675 нг/мл, 700 нг/мл, 725 нг/мл, 750 нг/мл, 775 нг/мл, 800 нг/мл, 825 нг/мл, 850 нг/мл, 875 нг/мл, 900 нг/мл, 925 нг/мл, 950 нг/мл, 975 нг/мл или 1000 нг/мл. Например, пероральное введение один раз в сутки композиции на основе нирапариба, описанной в данном документе, субъекту-человеку может обеспечивать среднюю пиковую концентрацию в плазме крови ($C_{\text{макс}}$), составляющую приблизительно 804 нг/мл.

[00130] В некоторых вариантах осуществления пероральное введение один раз в сутки композиции на основе нирапариба, описанной в данном документе, субъекту-человеку обеспечивает достижение средней пиковой концентрации в плазме крови ($C_{\text{макс}}$) в течение 0,5–6 часов. Например, пероральное введение один раз в сутки композиции на основе нирапариба, описанной в данном документе, субъекту-человеку может обеспечить достижение средней пиковой концентрации в плазме крови ($C_{\text{макс}}$) в течение приблизительно 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 или 6 часов.

[00131] В некоторых вариантах осуществления абсолютная биодоступность нирапариба, присутствующего в композиции, описанной в данном документе, составляет приблизительно 60–90%. Например, абсолютная биодоступность нирапариба, присутствующего в композиции, описанной в данном документе, может составлять приблизительно 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90%. Например, абсолютная биодоступность нирапариба, присутствующего в композиции, описанной в данном документе, может составлять приблизительно 73%.

[00132] В некоторых вариантах осуществления сопутствующее потребление пищи с высоким содержанием жиров не оказывает значительного влияния на фармакокинетические параметры композиции на основе нирапариба, описанной в данном документе, после введения дозы, описанной в данном документе. Например, сопутствующее потребление пищи с высоким содержанием жиров может незначительно влиять на фармакокинетические параметры композиции на основе нирапариба, описанной в данном документе, после введения дозы нирапариба,

составляющей приблизительно 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг или 400 мг.

[00133] В некоторых вариантах осуществления нирапариб в умеренной степени связывается с белками плазмы крови человека после введения субъекту-человеку. Например, после введения субъекту-человеку приблизительно 60% – 90% нирапариба связываются с белками плазмы крови человека. Например, после введения субъекту-человеку приблизительно 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90% нирапариба связываются с белками плазмы крови человека. Например, после введения субъекту-человеку приблизительно 83% нирапариба связываются с белками плазмы крови человека.

[00134] В некоторых вариантах осуществления кажущийся объем распределения (V_d/F) нирапариба составляет от приблизительно 500 л до приблизительно 2000 л после введения субъекту-человеку. Например, кажущийся объем распределения (V_d/F) нирапариба может составлять приблизительно 500 л, 550 л, 600 л, 650 л, 700 л, 750 л, 800 л, 850 л, 900 л, 950 л, 1000 л, 1100 л, 1200 л, 1300 л, 1350 л, 1400 л, 1450 л, 1500 л, 1600 л, 1700 л, 1800 л, 1900 л или 2000 л после введения субъекту-человеку. Например, кажущийся объем распределения (V_d/F) нирапариба может составлять приблизительно 1220 л после введения субъекту-человеку. Например, кажущийся объем распределения (V_d/F) нирапариба может составлять приблизительно 1074 л после введения субъекту-человеку, имеющему рак.

[00135] В некоторых вариантах осуществления после введения нирапариба, присутствующего в композиции, описанной в данном документе, средний конечный период полувыведения ($t_{1/2}$) нирапариба составляет от приблизительно 40 до 60 часов. Например, после введения нирапариба, присутствующего в композиции, описанной в данном документе, средний конечный период полувыведения ($t_{1/2}$) нирапариба может составлять приблизительно 40 часов, 42 часа, 44 часа, 46 часов, 48 часов, 50 часов, 52 часа, 54 часа, 56 часов, 58 часов или 60 часов. Например, после введения нирапариба, присутствующего в композиции, описанной в данном документе, средний конечный период полувыведения ($t_{1/2}$) нирапариба может составлять от приблизительно 48 до 51 часа. Например, после введения нирапариба, присутствующего в композиции, описанной в данном документе, средний конечный

период полувыведения ($t_{1/2}$) нирапариба может составлять приблизительно 48 часов, 49 часов, 50 часов или 51 час.

[00136] В некоторых вариантах осуществления после введения нирапариба, присутствующего в композиции, описанной в данном документе, кажущийся общий клиренс (CL/F) нирапариба составляет от приблизительно 10 л/час до приблизительно 20 л/час. Например, после введения нирапариба, присутствующего в композиции, описанной в данном документе, кажущийся общий клиренс (CL/F) нирапариба может составлять приблизительно 10 л/час, 11 л/час, 12 л/час, 13 л/час, 14 л/час, 15 л/час, 16 л/час, 17 л/час, 18 л/час, 19 л/час или 20 л/час. Например, после введения нирапариба, присутствующего в композиции, описанной в данном документе, кажущийся общий клиренс (CL/F) нирапариба может составлять приблизительно 16,2 л/час.

[00137] В некоторых вариантах осуществления составы, раскрытые в данном документе, обеспечивают высвобождение нирапариба из композиции в течение приблизительно 1 минуты, или в течение приблизительно 5 минут, или в течение приблизительно 10 минут, или в течение приблизительно 15 минут, или в течение приблизительно 30 минут, или в течение приблизительно 60 минут, или в течение приблизительно 90 минут. В других вариантах осуществления терапевтически эффективное количество нирапариба высвобождается из композиции в течение приблизительно 1 минуты, или в течение приблизительно 5 минут, или в течение приблизительно 10 минут, или в течение приблизительно 15 минут, или в течение приблизительно 30 минут, или в течение приблизительно 60 минут, или в течение приблизительно 90 минут. В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой состав на основе нирапариба в капсуле, обеспечивающий немедленное высвобождение нирапариба. В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой состав на основе нирапариба в капсуле, обеспечивающий немедленное высвобождение нирапариба в течение приблизительно 1 минуты, или в течение приблизительно 5 минут, или в течение приблизительно 10 минут, или в течение приблизительно 15 минут, или в течение приблизительно 30 минут, или в течение приблизительно 60 минут, или в течение приблизительно 90 минут.

[00138] Составы на основе нирапариба и лекарственные формы, описанные в данном документе, демонстрируют фармакокинетические профили, которые могут приводить к $C_{\text{мин}}$ нирапариба в плазме крови в стационарном состоянии, составляющей от приблизительно 10 нг/мл до приблизительно 100 нг/мл. В одном варианте осуществления описанные в данном документе составы на основе нирапариба обеспечивают уровни в плазме крови непосредственно перед введением следующей дозы ($C_{\text{мин}}$) в стационарном состоянии, составляющие от приблизительно 25 нг/мл до приблизительно 100 нг/мл. В другом варианте осуществления описанные в данном документе составы на основе нирапариба обеспечивают $C_{\text{мин}}$ в плазме крови в стационарном состоянии, составляющую от приблизительно 40 нг/мл до приблизительно 75 нг/мл. В еще одном варианте осуществления описанные в данном документе составы на основе нирапариба обеспечивают $C_{\text{мин}}$ в плазме крови в стационарном состоянии, составляющую приблизительно 50 нг/мл.

[00139] Описанные в данном документе составы на основе нирапариба вводят и дозируют в соответствии с надлежащей медицинской практикой с учетом клинического состояния конкретного пациента, места и способа введения, схемы введения и других факторов, известных медицинским работникам. При терапии человека лекарственные формы, описанные в данном документе, обеспечивают доставку составов на основе нирапариба, которые поддерживают терапевтически эффективное количество нирапариба, составляющее по меньшей мере 10 нг/мл или, как правило, по меньшей мере приблизительно 100 нг/мл в плазме крови в стационарном состоянии при одновременном снижении побочных эффектов, ассоциированных с повышенной $C_{\text{макс}}$ уровня нирапариба в плазме крови.

[00140] В некоторых вариантах осуществления более приблизительно 95%; или более приблизительно 90%; или более приблизительно 80%; или более приблизительно 70% нирапариба, вводимых по весу, абсорбируются в кровоток в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 18 или 24 часов после введения.

Концентрация/количество нирапариба

[00141] С помощью способов и композиций, описанных в данном документе, можно получать составы, которые обеспечивают необходимые характеристики растворимости и целевые фармакокинетические профили, описанные

в данном документе. Например, терапевтически эффективные дозы нирапариба можно вводить один раз, два раза или три раза в сутки в капсулах с использованием способов получения и композиций, которые были описаны в данном документе, с достижением этих результатов. В некоторых вариантах осуществления нирапариб или его фармацевтически приемлемое пролекарство или соль присутствуют в количестве, составляющем от приблизительно 20 до 80 вес. %, от 45 до 70 вес. %, от 40 до 50 вес. %, от 45 до 55 вес. %, от 50 до 60 вес. %, от 55 до 65 вес. %, от 60 до 70 вес. %, от 65 до 75 вес. %, от 70 до 80 вес. % или от 40 до 60 вес. %.

[00142] В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, содержат нирапариб или его фармацевтически приемлемые пролекарство или соль в концентрации, составляющей от приблизительно 1% до приблизительно 50%, от приблизительно 5% до приблизительно 50%, от приблизительно 10% до приблизительно 50%, от приблизительно 15% до приблизительно 50%, от приблизительно 20% до приблизительно 50%, от приблизительно 25% до приблизительно 50%, от приблизительно 30% до приблизительно 50%, от приблизительно 35% до приблизительно 50%, от приблизительно 40% до приблизительно 50% или от приблизительно 45% до приблизительно 50% по весу композиции.

[00143] В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, содержат нирапариб или его фармацевтически приемлемые пролекарство или соль в концентрации, составляющей от приблизительно 1% до приблизительно 45%, от приблизительно 5% до приблизительно 45%, от приблизительно 10% до приблизительно 45%, от приблизительно 15% до приблизительно 45%, от приблизительно 20% до приблизительно 45%, от приблизительно 25% до приблизительно 45%, от приблизительно 30% до приблизительно 45%, от приблизительно 35% до приблизительно 45% или от приблизительно 40% до приблизительно 45% по весу композиции.

[00144] В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, содержат нирапариб или его фармацевтически приемлемые пролекарство или соль в концентрации, составляющей от приблизительно 1% до приблизительно 40%, от приблизительно 5% до приблизительно 40%, от

приблизительно 10% до приблизительно 40%, от приблизительно 15% до приблизительно 40%, от приблизительно 20% до приблизительно 40%, от приблизительно 25% до приблизительно 40%, от приблизительно 30% до приблизительно 40% или от приблизительно 35% до приблизительно 40% по весу композиции.

[00145] В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, содержат нирапариб или его фармацевтически приемлемые пролекарство или соль в концентрации, составляющей от приблизительно 1% до приблизительно 35%, от приблизительно 5% до приблизительно 35%, от приблизительно 10% до приблизительно 35%, от приблизительно 15% до приблизительно 35%, от приблизительно 20% до приблизительно 35%, от приблизительно 25% до приблизительно 35% или от приблизительно 30% до приблизительно 35% по весу композиции.

[00146] В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, содержат нирапариб или его фармацевтически приемлемые пролекарство или соль в концентрации, составляющей приблизительно 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% по весу композиции. В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, содержат моногидрат нирапариба тозилата в концентрации, составляющей приблизительно 19,16% по весу композиции. В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, содержат моногидрат нирапариба тозилата в концентрации, составляющей приблизительно 38,32% по весу композиции. В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, содержат моногидрат нирапариба тозилата в концентрации, составляющей приблизительно 57,48% по весу композиции. В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, содержат моногидрат нирапариба тозилата в концентрации, составляющей приблизительно 76,64% по весу композиции.

[00147] В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, содержат нирапариб или его фармацевтически приемлемые пролекарство или соль в количестве, составляющем от приблизительно 1 мг до 5 мг, от 5 мг до 10 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 25 мг, от 25 мг до 50 мг, от 50 мг до 75 мг,

от 70 мг до 95 мг, от 90 мг до 115 мг, от 110 мг до 135 мг, от 130 мг до 155 мг, от 150 мг до 175 мг, от 170 до 195 мг, от 190 мг до 215 мг, от 210 мг до 235 мг, от 230 мг до 255 мг, от 250 мг до 275 мг, от 270 мг до 300 мг, от 290 мг до 315 мг, от 310 мг до 335 мг, от 330 мг до 355 мг, от 350 мг до 375 мг, от 370 мг до 400 мг, от 400 мг до 450 мг, от 450 мг до 500 мг, от 500 мг до 550 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг до 750 мг, от 750 мг до 800 мг, от 800 мг до 850 мг, от 850 мг до 900 мг, от 900 мг до 950 мг или от 950 мг до 1000 мг. Например, композиции, описанные в данном документе, могут содержать моногидрат нирапариба тозилата в количестве, составляющем от приблизительно 1 мг до 1000 мг, например, от приблизительно 1 мг до 5 мг, от 5 мг до 10 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 25 мг, от 25 мг до 50 мг, от 50 мг до 75 мг, от 70 мг до 95 мг, от 90 мг до 115 мг, от 110 мг до 135 мг, от 130 мг до 155 мг, от 150 мг до 175 мг, от 170 до 195 мг, от 190 мг до 215 мг, от 210 мг до 235 мг, от 230 мг до 255 мг, от 250 мг до 275 мг, от 270 мг до 300 мг, от 290 мг до 315 мг, от 310 мг до 335 мг, от 330 мг до 355 мг, от 350 мг до 375 мг, от 370 мг до 400 мг, от 400 мг до 450 мг, от 450 мг до 500 мг, от 500 мг до 550 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг до 750 мг, от 750 мг до 800 мг, от 800 мг до 850 мг, от 850 мг до 900 мг, от 900 мг до 950 мг или от 950 мг до 1000 мг.

[00148] В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, могут содержать нирапариб или его фармацевтически приемлемые пролекарство или соль в количестве, составляющем приблизительно 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 25 мг, 35 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, от 250 мг до 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг или 1000 мг. Например, композиции, описанные в данном документе, могут содержать моногидрат нирапариба тозилата в количестве, составляющем приблизительно 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 25 мг, 35 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, от 250 мг до 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг или 1000 мг.

[00149] В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе содержат нирапариб или его фармацевтически приемлемые пролекарство или соль в количестве, составляющем приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 150 мг,

приблизительно 200 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 450 мг или приблизительно 500 мг. Например, композиции, описанные в данном документе, могут содержать моногидрат нирапариба тозилата в количестве, составляющем приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 450 мг или приблизительно 500 мг. В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, содержат моногидрат нирапариба тозилата в количестве, составляющем приблизительно 79,7 мг. В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, содержат моногидрат нирапариба тозилата в количестве, составляющем приблизительно 159,4 мг. В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, содержат моногидрат нирапариба тозилата в количестве, составляющем приблизительно 318,8 мг. В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, содержат моногидрат нирапариба тозилата в количестве, составляющем приблизительно 478,2 мг.

Фармацевтически приемлемые соли

[00150] В некоторых вариантах осуществления нирапариб, используемый в композиции, раскрытой в данном документе, представляет собой форму в виде свободного основания, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, аналога или комплекса. В некоторых случаях нирапариб представляет собой форму фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, что касается композиции на основе нирапариба, то фармацевтически приемлемая соль включает без ограничения 4-метилбензолсульфонатные соли, сульфатные соли, бензолсульфатные соли, фумаратные соли, сукцинатные соли и их стереоизомеры или таутомеры. В некоторых вариантах осуществления, что касается нирапариба в композиции, то фармацевтически приемлемая соль включает без ограничения тозилатные соли. В некоторых вариантах осуществления, что касается нирапариба в композиции, то фармацевтически приемлемая соль включает без ограничения тозилат моногидратную соль. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма нирапариба тозилата представляет собой гидрат. В некоторых вариантах

осуществления кристаллическая форма нирапариба тозилата представляет собой моногидрат нирапариба тозилата.

Капсулы

[00151] Термин «капсула» предназначен для охвата любой герметизированной оболочки, наполненной лекарственными препаратами в порошкообразной форме. Как правило, капсулы получают из жидких растворов гелеобразующих веществ, таких как желатин (белок животного происхождения) и растительные полисахариды. Они включают модифицированные формы крахмала и целлюлозы и другие производные, такие как каррагинаны. Ингредиенты капсулы можно в общем классифицировать как: (1) желатиновые капсулы: желатиновые капсулы, изготовленные из желатина, полученного из коллагена из кожных покровов или костей животного. Желатиновые капсулы также известны как гелевые колпачки или желатиновые колпачки. В состав желатиновых капсул также могут быть добавлены другие ингредиенты для изменения их формы, цвета и твердости, такие как пластификаторы, сорбит для снижения или повышения твердости капсулы, консерванты, красители, смазывающие средства и разрыхлители; (2) капсулы из соединений растительного происхождения: они изготовлены из гипромеллозы, полимера, составленного на основе целлюлозы.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества

[00152] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция, раскрытая в данном документе, содержит одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Иллюстративные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, предназначенные для фармацевтических композиций, раскрытых в данном документе, включают без ограничения связующие, разрыхлители, сверхразрыхлители, смазывающие средства, разбавители, наполнители, вкусоароматические средства, средства, способствующие скольжению, сорбенты, солюбилизаторы, хелатообразующие средства, эмульгаторы, загустители, диспергирующие средства, стабилизаторы, суспендирующие средства, адсорбенты, гранулирующие средства, консерванты, буферы, красители и подсластители или их комбинации. Примеры связующих включают микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксивиниловый полимер,

поливинилпирролидон, поливинилполипирролидон, кальций карбоксиметилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, рожковое дерево, хитозан, масло из семян хлопчатника, декстраты, декстрин, этилцеллюлозу, желатин, глюкозу, глицерилбегенат, галактоманновый полисахарид, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксиэтилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гипромеллозу, инулин, лактозу, магния алюмосиликат, мальтодекстрин, метилцеллюлозу, полоксамер, поликарбофил, полидекстрозу, полиэтиленгликоль, полиэтиленоксид, полиметакрилаты, натрия альгинат, сорбит, крахмал, сахарозу, масло подсолнечника, растительное масло, токоферзолан, зеин или их комбинации. Примеры разрыхлителей включают гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (L-НРС), натрий кроскаркармеллозу, натрий крахмалгликолят, лактозу, магния алюмосиликат, метилцеллюлозу, калия полиакрилин, натрия альгинат, крахмал или их комбинации. Примеры смазывающего средства включают стеариновую кислоту, натрия стеарилфумарат, глицерилбегенат, кальция стеарат, моностеарат глицерина, глицерилпальмитостеарат, магния лаурилсульфат, минеральное масло, пальмитиновую кислоту, миристиновую кислоту, полоксамер, полиэтиленгликоль, натрия бензоат, натрия хлорид, натрия лаурилсульфат, калия бензоат, магния стеарат или их комбинации. Примеры разбавителей включают тальк, аммония альгинат, кальция карбонат, кальция лактат, кальция фосфат, кальция силикат, кальция сульфат, целлюлозу, ацетилцеллюлозу, кукурузный крахмал, декстраты, декстрин, декстрозу, эритрит, этилцеллюлозу, фруктозу, фумаровую кислоту, глицерилпальмитостеарат, изомальт, каолин, лактит, лактозу, магния карбонат, магния оксид, мальтодекстрин, мальтозу, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, полидекстрозу, полиметакрилаты, симетикон, натрия альгинат, натрия хлорид, сорбит, крахмал, сахарозу, сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина, трагакант, трегалозу, ксилит или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC). В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (L-НРС). В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой лактозу. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически

приемлемое вспомогательное вещество представляет собой моногидрат лактозы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой стеарат магния. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой моногидрат лактозы и стеарат магния.

[00153] Различные применимые наполнители или разбавители включают без ограничения кальция карбонат (Barcroft™, MagGran™, Millicarb™, Pharma-Carb™, Precarb™, Sturcal™, Vivapres Ca™), кальция фосфат, двухосновный безводный (Emcompress Anhydrous™, Fujicalin™), кальция фосфат, двухосновный безводный (Calstar™, Di-Cafos™, Emcompress™), кальция фосфат трехосновный (Tri-Cafos™, TRI-TAB™), кальция сульфат (Destab™, Drierite™, Snow White™, Cal-Tab™, Compactrol™), порошкообразную целлюлозу (Arbocel™, Elcema™, Sanacet™), силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу, ацетилцеллюлозу, прессованный сахар (Di-Pac™), кондитерский сахар, декстраты (Candex™, Emdex™), декстрин (Avedex™, Caloreen™, Primogran W™), декстрозу (Caridex™, Dextrofin™, Tab fine D-100™), фруктозу (Fructofin™, Krystar™), каолин (Lion™, Sim 90™), лактит (Finlac DC™, Finlac MCX™), лактозу (Anhydrox™, CapsuLac™, Fast-Flo™, FlowLac™, GranuLac™, InhaLac™, Lactochem™, Lactohaie™, Lactopress™, Microfme™, Microtose™, Pharmatose™, Prisma Lac™, Respitose™, SacheLac™, SorboLac™, Super-Tab™, Tablettose™, Wyndale™, Zeparox™), моногидрат лактозы, магния карбонат, магния оксид (MagGran MO™), мальтодекстрин (C*Dry MD™, Lycatab DSH™, Maldex™, Maitagran™, Maltrin™, Maltrin QD™, Paselli MD 10 PH™, Star-Dri™), мальтозу (Advantose 100™), маннит (Mannogem™, Pearlitol™), микрокристаллическую целлюлозу (Avicel PH™, Celex™, Celphere™, Ceolus KG™, Emcocel™, Pharmacel™, Tabulose™, Vivapur™), полидекстрозу (Litesse™), симетикон (Dow Corning Q7- 2243 LVA™, Cow Coming Q7-2587™, Sentry Simethicone™), натрия альгинат (Keltone™, Protanal™), натрия хлорид (Alberger™), сорбит (Liponec 70-NC™, Liponic 76-NCv, Meritol™, Neosorb™, Sorbitol Instant™, Sorbogem™), крахмал (Flufiex W™, Instant Pure-Cote™, Melojei™, Meritena Paygel 55™, Perfectamyl D6PH™, Pure- Cote™, Pure-Dent™, Pure-Gel™, Pure-Set™, Purity 21™, Purity 826™, Tablet White™), прежелатинизированный крахмал, сахарозу, трегалозу и ксилит или их смеси.

некоторых вариантах осуществления такой наполнитель, как моногидрат лактозы, присутствует в количестве, составляющем приблизительно 174,8 мг. В некоторых вариантах осуществления такой наполнитель, как моногидрат лактозы, присутствует в количестве, составляющем приблизительно 95,1 мг. В некоторых вариантах осуществления такой наполнитель, как моногидрат лактозы, присутствует в количестве, составляющем приблизительно 15,4 мг.

[00158] Различные применимые разрыхлители включают без ограничения альгиновую кислоту (Protacid™, Satialgine H8™), кальция фосфат, трехосновный (TRI-TAB™), кальций карбоксиметилцеллюлозу (ECG 505™), натрий карбоксиметилцеллюлозу (Akucell™, Finnfix™, Nymcel Tylose CB™), коллоидный диоксид кремния (Aerosil™, Cab-O-Sil™, Wacker HDK™), натрий кроскармеллозу (Ac-Di-Sol™, Pharmacel XL™, Primellose™, Solutab™, Vivasol™), кросповидон (Collison CL™, Collison CL-M™, Polyplasdone XL™), натрия докюзат, гуаровую камедь (Meuprodor™, Meuprofm™, Meuproguar™), гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, магния алюмосиликат (Magnabite™, Neusilin™, Pharmsorb™, Veegum™), метилцеллюлозу (Methocel™, Metolose™), микрокристаллическую целлюлозу (Avicel PH™, Ceoius KG™, Emcoel™, Ethispheres™, Fibrocel™, Pharmacel™, Vivapur™), повидон (Collison™, Plasdone™), натрия альгинат (Kelcosol™, Ketone™, Protanal™), натрий крахмалгликолят, калия полиакрилин (Amberlite IRP88™), силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу (ProSotv™), крахмал (Aytex P™, Fluftex W™, Melojel™, Meritena™, Paygel 55™, Perfectamyl D6PH™, Pure-Bind™, Pure-Cote™, Pure-Dent™, Purity 21™, Purity 826™, Tablet White™) или прежелатинизированный крахмал (Lycatab PG™, Merigel™, National 78-1551™, Pharma-Gel™, Prejel™, Sepistab ST 200™, Spress B820™, Starch 1500 G™, Tablitz™, Unipure LD™) или их смеси. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель необязательно используют в количестве, составляющем приблизительно 0–10% по весу. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель присутствует в количестве, составляющем от приблизительно 0,1 мг до 0,5 мг, от 0,5 мг до 1 мг, от 1 мг до 2 мг, от 2 мг до 2,5 мг, от 2,5 мг до 5 мг, от 5 мг до 7,5 мг, от 7 мг до 9,5 мг, от 9 мг до 11,5 мг, от 11 мг до 13,5 мг, от 13 мг до 15,5 мг, от 15 мг до 17,5 мг, от 17 до 19,5 мг, от 19 мг до 21,5 мг, от 21 мг до 23,5 мг, от 23 мг до 25,5 мг, от 25 мг до 27,5 мг, от 27 мг до 30 мг, от 29 мг до 31,5 мг, от 31 мг до 33,5 мг, от 33 мг до 35,5 мг, от 35 мг до 37,5 мг, от 37 мг

до 40 мг, от 40 мг до 45 мг, от 45 мг до 50 мг, от 50 мг до 55 мг, от 55 мг до 60 мг, от 60 мг до 65 мг, от 65 мг до 70 мг, от 70 мг до 75 мг, от 75 мг до 80 мг, от 80 мг до 85 мг, от 85 мг до 90 мг, от 90 мг до 95 мг или от 95 мг до 100 мг. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель присутствует в количестве, составляющем приблизительно 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 2,5 мг, 5 мг, 7 мг, 9 мг, 11 мг, 13 мг, 15 мг, 17 мг, 19 мг, 21 мг, 23 мг, 25 мг, 27,5 мг, 30 мг, 31,5 мг, 33,5 мг, 35,5 мг, 37,5 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг или 100 мг.

[00159] Различные применяемые смазывающие средства включают без ограничения кальция стеарат (HyQual™), моностеарат глицерина (Imwitor™ 191 и 900, Kessco GMS5™, 450 и 600, Myvaplex 600P™, Myvatex™, Rita GMS™, Stepan GMS™, Tegin™, Tegin™ 503 и 515, Tegin 4100™, Tegin M™, Unimate GMS™), глицерилбегенат (Compritol 888 ATO™), глицерилпальмитостеарат (Precirol ATO 5™), гидрогенизированное касторовое масло (Castorwax MP 80™, Croduret™, Cutina HR™, FancoI™, Simulsol 1293™), гидрогенизированное растительное масло 0 типа I (Sterotex™, Dynasan P60™, Hydrocote™, Lipovol HS-K™, Sterotex HM™), магния лаурилсульфат, магния стеарат, среднецепочечные триглицериды (Captex 300™, Labrafac CC™, Miglyol 810™, Neobee M5™, Nesatol™, Waglinol 3/9280™), полуксамер (Pluronic™, Synperonic™), полиэтилен-5-гликоль (Carbowax Sentry™, Lipo™, LipoXol™, Lutrol E™, Pluriol E™), натрия бензоат (Antimol™), натрия хлорид, натрия лаурилсульфат (Elfan 240™, Техарон K1 2P™), натрия стеарилфумарат (Pruv™), стеариновую кислоту (Hystrene™, industrene™, Kortacid 1895™, Pristerene™), тальк (Altaic™, Luzenac™, Luzenac Pharma™, Magsil Osmanthus™, 0 Magsil Star™, Superiore™), сахарозы стеарат (Surfhope SE Pharma D-1803 F™) и цинка стеарат (HyQual™) или их смеси. Примеры подходящих смазывающих средств включают без ограничения магния стеарат, кальция стеарат, цинка стеарат, стеариновую кислоту, тальк, глицерилбегенат, полиэтиленгликоль, полимеры на основе полиэтиленоксида, натрий лаурилсульфат, магний лаурилсульфат, натрия олеат, натрия стеарилфумарат, DL-лейцин, коллоидный диоксид кремния и другие, известные в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления смазывающее средство представляет собой стеарат магния.

[00160] В некоторых вариантах осуществления такое смазывающее средство, как стеарат магния, присутствует в количестве, равном приблизительно 0,1–

от 3,5 мг до 3,75 мг, от 3,7 мг до 4,0 мг, от 4,0 мг до 4,5 мг, от 4,5 мг до 5,0 мг, от 5,0 мг до 5,5 мг, от 5,5 мг до 6,0 мг, от 6,0 мг до 6,5 мг, от 6,5 мг до 7,0 мг, от 7,0 мг до 7,5 мг, от 7,5 мг до 8,0 мг, от 8,0 мг до 8,5 мг, от 8,5 мг до 9,0 мг, от 9,0 мг до 9,5 мг или от 9,5 мг до 10,0 мг. В некоторых вариантах осуществления смазывающее средство присутствует в количестве, составляющем приблизительно 0,01 мг, 0,05 мг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,25 мг, 0,5 мг, 0,7 мг, 0,9 мг, 1,1 мг, 1,3 мг, 1,5 мг, 1,7 мг, 1,9 мг, 2 мг, 2,3 мг, 2,5 мг, 2,75 мг, 3,0 мг, 3,1 мг, 3,3 мг, 3,5 мг, 3,7 мг, 4,0 мг, 4,5 мг, 5,0 мг, 5,5 мг, 6,0 мг, 6,5 мг, 7,0 мг, 7,5 мг, 8,0 мг, 8,5 мг, 9,0 мг, 9,5 мг или 10,0 мг.

[00161] Различные применяемые вещества, способствующее скольжению, включают без ограничения трехосновный кальция фосфат (TRI-TAB™), кальция силикат, порошкообразную целлюлозу (Sanacel™, Solka-Floe™), коллоидный диоксид кремния (Aerosil™, Cab-O-Sil M-5P™, Wacker HDK™), магния силикат, магния трисиликат, крахмал (Melojel™, Meritena™, Paygel 55™, Perfectamyl D6PH™, Pure-Bind™, Pure-Cote™, Pure-Dent™, Pure-Gel™, Pure-Set™, Purity 21™, Purity 826™, Tablet White™) и тальк (Luzenac Pharma™, Magsil Osmanthus™, Magsil Star™, Superiore™) или их смеси. В некоторых вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению, необязательно используют в количестве, составляющем приблизительно 0–15% по весу. В некоторых вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению, присутствует в количестве, составляющем от приблизительно 0,1 мг до 0,5 мг, от 0,5 мг до 1 мг, от 1 мг до 2 мг, от 2 мг до 2,5 мг, от 2,5 мг до 5 мг, от 5 мг до 7,5 мг, от 7 мг до 9,5 мг, от 9 мг до 11,5 мг, от 11 мг до 13,5 мг, от 13 мг до 15,5 мг, от 15 мг до 17,5 мг, от 17 до 19,5 мг, от 19 мг до 21,5 мг, от 21 мг до 23,5 мг, от 23 мг до 25,5 мг, от 25 мг до 27,5 мг, от 27 мг до 30 мг, от 29 мг до 31,5 мг, от 31 мг до 33,5 мг, от 33 мг до 35,5 мг, от 35 мг до 37,5 мг, от 37 мг до 40 мг, от 40 мг до 45 мг, от 45 мг до 50 мг, от 50 мг до 55 мг, от 55 мг до 60 мг, от 60 мг до 65 мг, от 65 мг до 70 мг, от 70 мг до 75 мг, от 75 мг до 80 мг, от 80 мг до 85 мг, от 85 мг до 90 мг, от 90 мг до 95 мг или от 95 мг до 100 мг. В некоторых вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению, присутствует в количестве, составляющем приблизительно 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 2,5 мг, 5 мг, 7 мг, 9 мг, 11 мг, 13 мг, 15 мг, 17 мг, 19 мг, 21 мг, 23 мг, 25 мг, 27,5 мг, 30 мг, 31,5 мг, 33,5 мг, 35,5 мг, 37,5 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг или 100 мг.

[00162] Фармацевтически приемлемые поверхностно-активные вещества включают без ограничения как неионогенные, так и ионогенные поверхностно-активные вещества, подходящие для применения в фармацевтических лекарственных формах. Ионогенные поверхностно-активные вещества могут включать одно или более из анионных, катионных или цвиттер-ионных поверхностно-активных веществ. Различные применяемые поверхностно-активные вещества включают без ограничения натрия лаурилсульфат, моноолеат, монолаурат, монопальмитат, моностеарат или другой сложный эфир полиоксиэтиленсорбитана, натрия диоктилсульфосукцинат (DOSS), лецитин, стеариловый спирт, цетостеариловый спирт, холестерин, полиоксиэтиленовое производное касторового масла, полиоксиэтиленовые производные глицеридов жирных кислот, полуксамер или другие коммерчески доступные полученные путем сопроцессинга поверхностно-активные вещества типа SEPITRAP® 80 или SEPITRAP® 4000 и их смеси. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество необязательно используют в количестве, составляющем приблизительно 0–5% по весу. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в количестве, составляющем от приблизительно 0,1 мг до 0,5 мг, от 0,5 мг до 1 мг, от 1 мг до 2 мг, от 2 мг до 2,5 мг, от 2,5 мг до 5 мг, от 5 мг до 7,5 мг, от 7 мг до 9,5 мг, от 9 мг до 11,5 мг, от 11 мг до 13,5 мг, от 13 мг до 15,5 мг, от 15 мг до 17,5 мг, от 17 до 19,5 мг, от 19 мг до 21,5 мг, от 21 мг до 23,5 мг, от 23 мг до 25,5 мг, от 25 мг до 27,5 мг, от 27 мг до 30 мг, от 29 мг до 31,5 мг, от 31 мг до 33,5 мг, от 33 мг до 35,5 мг, от 35 мг до 37,5 мг, от 37 мг до 40 мг, от 40 мг до 45 мг, от 45 мг до 50 мг, от 50 мг до 55 мг, от 55 мг до 60 мг, от 60 мг до 65 мг, от 65 мг до 70 мг, от 70 мг до 75 мг, от 75 мг до 80 мг, от 80 мг до 85 мг, от 85 мг до 90 мг, от 90 мг до 95 мг или от 95 мг до 100 мг. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в количестве, составляющем приблизительно 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 2,5 мг, 5 мг, 7 мг, 9 мг, 11 мг, 13 мг, 15 мг, 17 мг, 19 мг, 21 мг, 23 мг, 25 мг, 27,5 мг, 30 мг, 31,5 мг, 33,5 мг, 35,5 мг, 37,5 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг или 100 мг.

[00163] В некоторых вариантах осуществления состав содержит комбинацию вспомогательных веществ, выбранных из: стеариновой кислоты и лактозы; стеариновой кислоты и моногидрата лактозы; стеариновой кислоты и кальция

карбоната; стеариновой кислоты и кальция фосфата; стеариновой кислоты и двухосновного кальция фосфата; стеариновой кислоты и кальция сульфата; стеариновой кислоты и микрокристаллической целлюлозы; стеариновой кислоты и порошкообразной целлюлозы; стеариновой кислоты и декстрозы; стеариновой кислоты и декстратов; стеариновой кислоты и декстрана; стеариновой кислоты и крахмалов; стеариновой кислоты и прежелатинизированного крахмала; стеариновой кислоты и сахарозы; стеариновой кислоты и ксилита; стеариновой кислоты и лактита; стеариновой кислоты и маннита; стеариновой кислоты и сорбита; стеариновой кислоты и натрия хлорида; стеариновой кислоты и полиэтиленгликоля; натрия стеарилфумарата и лактозы; натрия стеарилфумарата и моногидрата лактозы; натрия стеарилфумарата и кальция карбоната; натрия стеарилфумарата и кальция фосфата; натрия стеарилфумарата и двухосновного кальция фосфата; натрия стеарилфумарата и кальция сульфата; натрия стеарилфумарата и микрокристаллической целлюлозы; натрия стеарилфумарата и порошкообразной целлюлозы; натрия стеарилфумарата и декстрозы; натрия стеарилфумарата и декстратов; натрия стеарилфумарата и декстрана; натрия стеарилфумарата и крахмалов; натрия стеарилфумарата и прежелатинизированного крахмала; натрия стеарилфумарата и сахарозы; натрия стеарилфумарата и ксилита; натрия стеарилфумарата и лактита; натрия стеарилфумарата и маннита; натрия стеарилфумарата и сорбита; натрия стеарилфумарата и натрия хлорида; натрия стеарилфумарата и полиэтиленгликоля; глицерилбегената и лактозы; глицерилбегената и моногидрата лактозы; глицерилбегената и кальция карбоната; глицерилбегената и кальция фосфата; глицерилбегената и двухосновного кальция фосфата; глицерилбегената и кальция сульфата; глицерилбегената и микрокристаллической целлюлозы; глицерилбегената и порошкообразной целлюлозы; глицерилбегената и декстрозы; глицерилбегената и декстратов; глицерилбегената и декстрана; глицерилбегената и крахмалов; глицерилбегената и прежелатинизированного крахмала; глицерилбегената и сахарозы; глицерилбегената и ксилита; глицерилбегената и лактита; глицерилбегената и маннита; глицерилбегената и сорбита; глицерилбегената и натрия хлорида; глицерилбегената и полиэтиленгликоля; кальция стеарата и лактозы; кальция стеарата и моногидрата лактозы; кальция стеарата и кальция карбоната; кальция стеарата и кальция фосфата; кальция стеарата и двухосновного кальция фосфата; кальция стеарата и кальция

сульфата; кальция стеарата и микрокристаллической целлюлозы; кальция стеарата и порошкообразной целлюлозы; кальция стеарата и декстрозы; кальция стеарата и декстратов; кальция стеарата и декстрана; кальция стеарата и крахмалов; кальция стеарата и прежелатинизированного крахмала; кальция стеарата и сахарозы; кальция стеарата и ксилита; кальция стеарата и лактита; кальция стеарата и маннита; кальция стеарата и сорбита; кальция стеарата и натрия хлорида; кальция стеарата и полиэтиленгликоля; глицерина моностеарата и лактозы; глицерина моностеарата и моногидрата лактозы; глицерина моностеарата и кальция карбоната; глицерина моностеарата и кальция фосфата; глицерина моностеарата и двухосновного кальция фосфата; глицерина моностеарата и кальция сульфата; глицерина моностеарата и микрокристаллической целлюлозы; глицерина моностеарата и порошкообразной целлюлозы; глицерина моностеарата и декстрозы; глицерина моностеарата и декстратов; глицерина моностеарата и декстрана; глицерина моностеарата и крахмалов; глицерина моностеарата и прежелатинизированного крахмала; глицерина моностеарата и сахарозы; глицерина моностеарата и ксилита; глицерина моностеарата и лактита; глицерина моностеарата и маннита; глицерина моностеарата и сорбита; глицерина моностеарата и натрия хлорида; глицерина моностеарата и полиэтиленгликоля; глицерилпальмитостеарата и лактозы; глицерилпальмитостеарата и моногидрата лактозы; глицерилпальмитостеарата и кальция карбоната; глицерилпальмитостеарата и кальция фосфата; глицерилпальмитостеарата и двухосновного кальция фосфата; глицерилпальмитостеарата и кальция сульфата; глицерилпальмитостеарата и микрокристаллической целлюлозы; глицерилпальмитостеарата и порошкообразной целлюлозы; глицерилпальмитостеарата и декстрозы; глицерилпальмитостеарата и декстратов; глицерилпальмитостеарата и декстрана; глицерилпальмитостеарата и крахмалов; глицерилпальмитостеарата и прежелатинизированного крахмала; глицерилпальмитостеарата и сахарозы; глицерилпальмитостеарата и ксилита; глицерилпальмитостеарата и лактита; глицерилпальмитостеарата и маннита; глицерилпальмитостеарата и сорбита; глицерилпальмитостеарата и натрия хлорида; глицерилпальмитостеарата и полиэтиленгликоля; магния лаурилсульфата и лактозы; магния лаурилсульфата и моногидрата лактозы; магния лаурилсульфата и кальция карбоната; магния лаурилсульфата и кальция фосфата; магния лаурилсульфата и

двухосновного кальция фосфата; магния лаурилсульфата и кальция сульфата; магния лаурилсульфата и микрокристаллической целлюлозы; магния лаурилсульфата и порошкообразной целлюлозы; магния лаурилсульфата и декстрозы; магния лаурилсульфата и декстратов; магния лаурилсульфата и декстрана; магния лаурилсульфата и крахмалов; магния лаурилсульфата и прежелатинизированного крахмала; магния лаурилсульфата и сахарозы; магния лаурилсульфата и ксилита; магния лаурилсульфата и лактита; магния лаурилсульфата и маннита; магния лаурилсульфата и сорбита; магния лаурилсульфата и натрия хлорида; магния лаурилсульфата и полиэтиленгликоля; минерального масла и лактозы; минерального масла и моногидрата лактозы; минерального масла и кальция карбоната; минерального масла и кальция фосфата; минерального масла и двухосновного кальция фосфата; минерального масла и кальция сульфата; минерального масла и микрокристаллической целлюлозы; минерального масла и порошкообразной целлюлозы; минерального масла и декстрозы; минерального масла и декстратов; минерального масла и декстрана; минерального масла и крахмалов; минерального масла и прежелатинизированного крахмала; минерального масла и сахарозы; минерального масла и ксилита; минерального масла и лактита; минерального масла и маннита; минерального масла и сорбита; минерального масла и натрия хлорида; минерального масла и полиэтиленгликоля; пальмитиновой кислоты и лактозы; пальмитиновой кислоты и моногидрата лактозы; пальмитиновой кислоты и кальция карбоната; пальмитиновой кислоты и кальция фосфата; пальмитиновой кислоты и двухосновного кальция фосфата; пальмитиновой кислоты и кальция сульфата; пальмитиновой кислоты и микрокристаллической целлюлозы; пальмитиновой кислоты и порошкообразной целлюлозы; пальмитиновой кислоты и декстрозы; пальмитиновой кислоты и декстратов; пальмитиновой кислоты и декстрана; пальмитиновой кислоты и крахмалов; пальмитиновой кислоты и прежелатинизированного крахмала; пальмитиновой кислоты и сахарозы; пальмитиновой кислоты и ксилита; пальмитиновой кислоты и лактита; пальмитиновой кислоты и маннита; пальмитиновой кислоты и сорбита; пальмитиновой кислоты и натрия хлорида; пальмитиновой кислоты и полиэтиленгликоля; миристиновой кислоты и лактозы; миристиновой кислоты и моногидрата лактозы; миристиновой кислоты и кальция карбоната; миристиновой кислоты и кальция фосфата; миристиновой кислоты и двухосновного кальция фосфата;

миристиновой кислоты и кальция сульфата; миристиновой кислоты и микрокристаллической целлюлозы; миристиновой кислоты и порошкообразной целлюлозы; миристиновой кислоты и декстрозы; миристиновой кислоты и декстратов; миристиновой кислоты и декстрана; миристиновой кислоты и крахмалов; миристиновой кислоты и прежелатинизированного крахмала; миристиновой кислоты и сахарозы; миристиновой кислоты и ксилита; миристиновой кислоты и лактита; миристиновой кислоты и маннита; миристиновой кислоты и сорбита; миристиновой кислоты и натрия хлорида; миристиновой кислоты и полиэтиленгликоля; поллоксамера и лактозы; поллоксамера и моногидрата лактозы; поллоксамера и кальция карбоната; поллоксамера и кальция фосфата; поллоксамера и двухосновного кальция фосфата; поллоксамера и кальция сульфата; поллоксамера и микрокристаллической целлюлозы; поллоксамера и порошкообразной целлюлозы; поллоксамера и декстрозы; поллоксамера и декстратов; поллоксамера и декстрана; поллоксамера и крахмалов; поллоксамера и прежелатинизированного крахмала; поллоксамера и сахарозы; поллоксамера и ксилита; поллоксамера и лактита; поллоксамера и маннита; поллоксамера и сорбита; поллоксамера и натрия хлорида; поллоксамера и полиэтиленгликоля; полиэтиленгликоля и лактозы; полиэтиленгликоля и моногидрата лактозы; полиэтиленгликоля и кальция карбоната; полиэтиленгликоля и кальция фосфата; полиэтиленгликоля и двухосновного кальция фосфата; полиэтиленгликоля и кальция сульфата; полиэтиленгликоля и микрокристаллической целлюлозы; полиэтиленгликоля и порошкообразной целлюлозы; полиэтиленгликоля и декстрозы; полиэтиленгликоля и декстратов; полиэтиленгликоля и декстрана; полиэтиленгликоля и крахмалов; полиэтиленгликоля и прежелатинизированного крахмала; полиэтиленгликоля и сахарозы; полиэтиленгликоля и ксилита; полиэтиленгликоля и лактита; полиэтиленгликоля и маннита; полиэтиленгликоля и сорбита; полиэтиленгликоля и натрия хлорида; полиэтиленгликоля и полиэтиленгликоля; натрия бензоата и лактозы; натрия бензоата и моногидрата лактозы; натрия бензоата и кальция карбоната; натрия бензоата и кальция фосфата; натрия бензоата и двухосновного кальция фосфата; натрия бензоата и кальция сульфата; натрия бензоата и микрокристаллической целлюлозы; натрия бензоата и порошкообразной целлюлозы; натрия бензоата и декстрозы; натрия бензоата и декстратов; натрия бензоата и декстрана; натрия бензоата и крахмалов; натрия бензоата и прежелатинизированного крахмала; натрия бензоата и сахарозы;

натрия бензоата и ксилита; натрия бензоата и лактита; натрия бензоата и маннита; натрия бензоата и сорбита; натрия бензоата и натрия хлорида; натрия бензоата и полиэтиленгликоля; натрия хлорида и лактозы; натрия хлорида и моногидрата лактозы; натрия хлорида и кальция карбоната; натрия хлорида и кальция фосфата; натрия хлорида и двухосновного кальция фосфата; натрия хлорида и кальция сульфата; натрия хлорида и микрокристаллической целлюлозы; натрия хлорида и порошкообразной целлюлозы; натрия хлорида и декстрозы; натрия хлорида и декстратов; натрия хлорида и декстрана; натрия хлорида и крахмалов; натрия хлорида и прежелатинизированного крахмала; натрия хлорида и сахарозы; натрия хлорида и ксилита; натрия хлорида и лактита; натрия хлорида и маннита; натрия хлорида и сорбита; натрия хлорида и натрия хлорида; натрия хлорида и полиэтиленгликоля; натрия лаурилсульфата и лактозы; натрия лаурилсульфата и моногидрата лактозы; натрия лаурилсульфата и кальция карбоната; натрия лаурилсульфата и кальция фосфата; натрия лаурилсульфата и двухосновного кальция фосфата; натрия лаурилсульфата и кальция сульфата; натрия лаурилсульфата и микрокристаллической целлюлозы; натрия лаурилсульфата и порошкообразной целлюлозы; натрия лаурилсульфата и декстрозы; натрия лаурилсульфата и декстратов; натрия лаурилсульфата и декстрана; натрия лаурилсульфата и крахмалов; натрия лаурилсульфата и прежелатинизированного крахмала; натрия лаурилсульфата и сахарозы; натрия лаурилсульфата и ксилита; натрия лаурилсульфата и лактита; натрия лаурилсульфата и маннита; натрия лаурилсульфата и сорбита; натрия лаурилсульфата и натрия хлорида; натрия лаурилсульфата и полиэтиленгликоля; талька и лактозы; талька и моногидрата лактозы; талька и кальция карбоната; талька и кальция фосфата; талька и двухосновного кальция фосфата; талька и кальция сульфата; талька и микрокристаллической целлюлозы; талька и порошкообразной целлюлозы; талька и декстрозы; талька и декстратов; талька и декстрана; талька и крахмалов; талька и прежелатинизированного крахмала; талька и сахарозы; талька и ксилита; талька и лактита; талька и маннита; талька и сорбита; талька и натрия хлорида; талька и полиэтиленгликоля; цинка стеарата и лактозы; цинка стеарата и моногидрата лактозы; цинка стеарата и кальция карбоната; цинка стеарата и кальция фосфата; цинка стеарата и двухосновного кальция фосфата; цинка стеарата и кальция сульфата; цинка стеарата и микрокристаллической целлюлозы; цинка стеарата и порошкообразной целлюлозы; цинка стеарата и декстрозы; цинка стеарата

и декстратов; цинка стеарата и декстрана; цинка стеарата и крахмалов; цинка стеарата и прежелатинизированного крахмала; цинка стеарата и сахарозы; цинка стеарата и ксилита; цинка стеарата и лактита; цинка стеарата и маннита; цинка стеарата и сорбита; цинка стеарата и натрия хлорида; цинка стеарата и полиэтиленгликоля; калия бензоата и лактозы; калия бензоата и моногидрата лактозы; калия бензоата и кальция карбоната; калия бензоата и кальция фосфата; калия бензоата и двухосновного кальция фосфата; калия бензоата и кальция сульфата; калия бензоата и микрокристаллической целлюлозы; калия бензоата и порошкообразной целлюлозы; калия бензоата и декстрозы; калия бензоата и декстратов; калия бензоата и декстрана; калия бензоата и крахмалов; калия бензоата и прежелатинизированного крахмала; калия бензоата и сахарозы; калия бензоата и ксилита; калия бензоата и лактита; калия бензоата и маннита; калия бензоата и сорбита; калия бензоата и натрия хлорида; калия бензоата и полиэтиленгликоля; магния стеарата и лактозы; магния стеарата и моногидрата лактозы; магния стеарата и кальция карбоната; магния стеарата и кальция фосфата; магния стеарата и двухосновного кальция фосфата; магния стеарата и кальция сульфата; магния стеарата и микрокристаллической целлюлозы; магния стеарата и порошкообразной целлюлозы; магния стеарата и декстрозы; магния стеарата и декстратов; магния стеарата и декстрана; магния стеарата и крахмалов; магния стеарата и прежелатинизированного крахмала; магния стеарата и сахарозы; магния стеарата и ксилита; магния стеарата и лактита; магния стеарата и маннита; магния стеарата и сорбита; магния стеарата и натрия хлорида; и магния стеарата и полиэтиленгликоля. Дополнительные вспомогательные вещества также могут присутствовать в вышеупомянутом составе.

[00164] В некоторых вариантах осуществления состав содержит комбинацию вспомогательных веществ, выбранных из вышеуказанного списка. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит состав, содержащий комбинацию вспомогательных веществ, выбранных из вышеупомянутого списка. В некоторых вариантах осуществления желатиновая капсула содержит состав, содержащий комбинацию вспомогательных веществ, выбранных из вышеупомянутого списка. В некоторых вариантах осуществления капсула из модифицированного крахмала содержит состав, содержащий комбинацию вспомогательных веществ, выбранных из вышеупомянутого списка. В некоторых вариантах осуществления

капсула из каррагенана содержит состав, содержащий комбинацию вспомогательных веществ, выбранных из вышеупомянутого списка. В некоторых вариантах осуществления капсула НРМС содержит состав, содержащий комбинацию вспомогательных веществ, выбранных из вышеупомянутого списка.

Растворимость

[00165] Растворимость лекарственного средства представляет собой ключевой фактор, оказывающий влияние на скорость системной абсорбции. Для оценки свойств растворимости фармацевтических составов был разработан ряд *in vitro* способов, и при этом испытание «Растворимость» иногда используют в качестве замены для прямой оценки биодоступности лекарственного средства. См., например, Emmanuel et al., *Pharmaceutics* (2010), 2:351–363 и цитируемые в нем ссылки. В испытании «Растворимость» измеряют процентную долю активного фармацевтического ингредиента, который высвободился из лекарственного продукта (т. е. таблетки или капсулы) и растворился в среде растворения при контролируемых условиях тестирования в течение определенного периода времени. Для поддержания условий предельного разбавления лекарственного средства в среде растворения растворимость при насыщении должна по меньшей мере в три раза превышать концентрацию лекарственного средства. Для соединений с низкой растворимостью растворимость иногда определяют в условиях неопределенного разбавления. На растворимость оказывают влияние свойства активного фармацевтического ингредиента (например, размер частиц, кристаллическая форма, насыпная плотность до уплотнения), состав лекарственного продукта (например, содержание лекарственного вещества, вспомогательные вещества), технология производства (например, усилие прессования) и стабильность при определенных условиях хранения (например, температура, влажность). Лекарственная форма в виде капсулы, полученная при помощи описанных в данном документе способов, может быть подвергнута *in vitro* оценке растворимости согласно тесту 711 «Растворимость» в Фармакопее США USP 37, United States Pharmacopoeial Convention, Inc., Rockville, Md., 2014 («USP 711») для определения скорости, с которой активное вещество высвобождается из лекарственной формы, при этом содержание активного вещества можно определить в растворе при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии. Данное испытание предназначено для определения соответствия требованиям растворения, если это

указано в отдельной монографии для лекарственных форм, вводимых перорально. В этой общей главе дозированная единица определена как 1 таблетка, или 1 капсула, или указанное количество. Среди типов аппаратов, описанных в данном документе, используют один, указанный в отдельной монографии. Если на этикетке указано, что изделие покрыто кишечнорастворимой оболочкой, и если испытание «Растворимость» или «Распадаемость», для которого конкретно не указано, что его следует использовать в отношении изделий с отсроченным высвобождением, включено в отдельную монографию, то используется процедура и интерпретация данных, приведенная для лекарственных форм с отсроченным высвобождением, если в отдельной монографии не указано иное. В случае твердых или мягких желатиновых капсул и таблеток, покрытых желатином, которые не соответствуют спецификации на растворимость, повторяют испытание следующим образом. Если вода или среда с показателем pH менее 6,8 обозначены как Среда в отдельной монографии, то такая же Среда может быть использована с добавлением очищенного пепсина, который дает в результате активность 750000 единиц или менее на 1000 мл. В случае сред с показателем pH 6,8 или более можно добавлять панкреатин с получением не более 1750 единиц протеазной активности по USP на 1000 мл.

Аппарат 1 USP 711 (аппарат с корзиной)

[00166] Блок может содержать следующее: сосуд из стекла или другого инертного прозрачного материала, который может закрываться; металлический вал и цилиндрическую корзину. Сосуд частично погружают в подходящую водяную баню любого подходящего размера или нагревают при помощи подходящего устройства, такого как нагревательная рубашка. Водяная баня или нагревательное устройство позволяют поддерживать температуру внутри сосуда на уровне $37 \pm 0,5$ в ходе испытания и поддерживать постоянное плавное перемещение текучей среды в бане. Любая часть блока, в том числе среда, в которой размещен данный блок, не привносит значимого вклада в движение, перемешивание или вибрацию, выходящие за пределы того, который обусловлен плавно вращающимся перемешивающим элементом. Предпочтительным является тот аппарат, который обеспечивает возможность наблюдения за образцом и перемешивающим элементом в ходе испытания. Сосуд может быть цилиндрическим с полусферической нижней частью, и характеризоваться одним из следующих размеров и объемов: для номинального объема 1 л высота может

составлять от 160 мм до 210 мм, а его внутренний диаметр может составлять от 98 мм до 106 мм; для номинального объема 2 л высота может составлять от 280 мм до 300 мм, а его внутренний диаметр может составлять от 98 мм до 106 мм; и для номинального объема 4 л высота может составлять от 280 мм до 300 мм, а его внутренний диаметр может составлять от 145 мм до 155 мм. Вверху его стороны загнуты. Для замедления испарения может использоваться плотно прилегающая крышка. Вал может быть расположен таким образом, что его ось отклоняется не более чем на 2 мм в любой точке от вертикальной оси сосуда и плавно вращается без значительной вибрации, которая может влиять на результаты. Может использоваться устройство для регулирования частоты вращения, которое обеспечивает возможность вращения вала с заданной скоростью и ее поддержания согласно отдельной монографии в пределах $\pm 4\%$.

[00167] Компоненты вала и корзины перемешивающего элемента могут быть изготовлены из нержавеющей стали типа 316 или другого инертного материала. Может быть использована корзина, имеющая покрытие из золота толщиной приблизительно 0,0001 дюйма (2,5 мкм). Дозированную единицу можно поместить в сухую корзину в начале каждого испытания. Расстояние между внутренней стенкой дна сосуда и дном корзины может поддерживаться на уровне 25 ± 2 мм в ходе испытания.

Аппарат 2 USP 711 (аппарат с лопастной мешалкой)

[00168] Используют блок из аппарата 1 за исключением того, что в качестве перемешивающего элемента используют лопастную мешалку, состоящую из лопасти и вала. Вал может быть расположен таким образом, что его ось отклоняется не более чем на 2 мм в любой точке от вертикальной оси сосуда и плавно вращается без значительной вибрации, что может повлиять на результаты. Вертикальная центральная линия лопасти проходит по оси вала так, что нижняя часть лопасти находится на одном уровне с нижней частью вала. Лопасть соответствует спецификациям, показанным на фиг. 8. Расстояние между нижней частью лопасти и сосуда и внутренней стенкой дна сосуда может поддерживаться на уровне 25 ± 2 мм в ходе испытания. Металлические или из подходящего инертного материала жесткие лопасть и вал составляют единый элемент. Может быть использована подходящая разборная конструкция из двух частей, при условии, что блок остается надежно

сцепленным в ходе испытания. Лопасть мешалки и вал могут быть покрыты подходящим покрытием для того, чтобы придать инертные характеристики. Дозированной единице позволяют опуститься на дно сосуда перед началом вращения лопасти. Небольшой рыхлый кусок нереакционноспособного материала, например, не более нескольких витков спиральной проволоки, может быть прикреплен к дозированной единице, которая без нее может всплыть. Альтернативное устройство для обеспечения погружения показано на фигуре 9. Можно использовать другое валидированное устройство для обеспечения погружения.

[00169] При сравнении испытуемого и референтного продуктов профили растворимости можно сравнивать с использованием коэффициента подобия (f_2). Коэффициент подобия представляет собой логарифмическое преобразование обратного квадратного корня суммы квадратичной ошибки и является мерой подобия, выраженной в проценте (%) растворимости между двумя кривыми. Два профиля растворимости можно считать подобными, если значение f_2 равно 50 или больше.

$$f_2 = 50 \log^* \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} * 100 \}$$

[00170] В некоторых аспектах скорости растворения измеряют при помощи стандартного аппарата с вращающейся лопастной мешалкой USP 2, раскрытого в USP 711, аппарат 2. В некоторых вариантах осуществления лекарственную форму добавляют в раствор, содержащий буфер, например, фосфатный, HCl, ацетатный, боратный, карбонатный или цитратный буфер. В некоторых вариантах осуществления лекарственную форму добавляют в раствор, содержащий буфер, например, фосфатный, HCl, ацетатный, боратный, карбонатный или цитратный буфер, с количеством фермента, который придает требуемую протеазную активность среде растворения. В некоторых вариантах осуществления в соответствующие моменты времени после начала испытания (например, внесения лекарственной формы в аппарат) отфильтрованные аликвоты из среды испытания анализируют в отношении нирапариба при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC). Результаты по растворимости выражают в виде процентной доли от общей дозы испытуемого нирапариба, растворившегося в зависимости от времени.

[00171] В некоторых аспектах скорости растворения измеряют при помощи стандартного аппарата с вращающейся лопастной мешалкой USP 2,

раскрытого в USP 711, аппарат 2. В некоторых вариантах осуществления лекарственную форму добавляют в раствор, содержащий буфер, например, фосфатный, HCl, ацетатный, боратный, карбонатный или цитратный буфер. В некоторых вариантах осуществления лекарственную форму добавляют в раствор с показателем pH, составляющим от 2 до 13, 3–12, 4–10, 5–9, 6–8, 4,1–5,5 или 5,8–8,8, например, раствор с показателем pH, составляющим 2, 3, 3,5, 4, 4,1, 5, 5,8, 6, 7, 7,2, 7,5, 8, 8,3, 8,8, 9, 10, 11, 12 или 13. В некоторых вариантах осуществления лекарственную форму добавляют в раствор, содержащий буфер, например, фосфатный, HCl, ацетатный, боратный, карбонатный или цитратный буфер, с количеством фермента, который придает требуемую протеазную активность среде растворения. В некоторых вариантах осуществления в соответствующие моменты времени после начала испытания (например, внесения лекарственной формы в аппарат) отфильтрованные аликвоты из среды испытания анализируют в отношении нирапариба при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC). Результаты по растворимости выражают в виде процентной доли от общей дозы испытуемого нирапариба, растворившегося в зависимости от времени. Показатели скорости растворения композиций, описанных в данном документе, могут быть постоянными, например, растворение композиций может составлять по меньшей мере 90%, 95%, 98%, 99% или 100% в течение 5, 10, 15, 30, 45, 60 или 90 минут.

[00172] В некоторых вариантах осуществления при оценке растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 5 минут. В некоторых вариантах осуществления в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 10 минут.

[00173] В некоторых вариантах осуществления в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно

25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапароба в течение приблизительно 15 минут.

[00174] В некоторых вариантах осуществления в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапароба в течение приблизительно 30 минут.

[00175] В некоторых вариантах осуществления в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапароба в течение 45 минут.

[00176] В некоторых вариантах осуществления в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапароба в течение приблизительно 60 минут.

[00177] В некоторых вариантах осуществления в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапароба в течение приблизительно 90 минут.

[00178] В некоторых вариантах осуществления после хранения при 25°C/60% RH в течение приблизительно 3 месяцев при оценке растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапароба в течение приблизительно 5 минут.

[00179] В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 3 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления,

описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 10 минут. В некоторых вариантах осуществления после хранения при 25°C/60% RH в течение приблизительно 3 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 15 минут

[00180] В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 3 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 30 минут. В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение 3 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 10 минут.

[00181] В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 3 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 60 минут. В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение 3 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%,

25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 90 минут.

[00182] В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 6 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 5 минут. В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение 6 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 10 минут.

[00183] В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 6 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 15 минут. В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение 6 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 30 минут.

[00184] В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 6 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%,

85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапароба в течение приблизительно 10 минут.

[00185] В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 6 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапароба в течение приблизительно 60 минут. В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение 6 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапароба в течение приблизительно 90 минут.

[00186] В некоторых вариантах осуществления после хранения при 25°C/60% RH в течение приблизительно 9 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапароба в течение приблизительно 5 минут. В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 9 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапароба в течение приблизительно 10 минут.

[00187] В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 9 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%,

85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 15 минут. В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 9 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 30 минут.

[00188] В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 9 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 10 минут. В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 9 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 60 минут.

[00189] В некоторых вариантах осуществления после хранения при 25°C/60% RH в течение приблизительно 9 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 90 минут. В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 12 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 5 минут.

[00190] В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 12 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 10 минут. В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 12 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 15 минут.

[00191] В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 12 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 30 минут. В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 12 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 10 минут.

[00192] В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 12 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 0 минут. В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 12 месяцев в условиях оценки растворимости

твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапароба в течение приблизительно 90 минут.

[00193] В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 24 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапароба в течение приблизительно 5 минут. В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 24 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапароба в течение приблизительно 10 минут.

[00194] В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 24 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапароба в течение приблизительно 15 минут. В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 24 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапароба в течение приблизительно 30 минут. В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 24 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%,

25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 10 минут. В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 5°C/60% RH в течение приблизительно 24 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 60 минут. В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 24 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 90 минут. В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 36 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 5 минут. В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 36 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 10 минут. В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 36 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 15 минут. В некоторых вариантах

осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 36 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 30 минут.

[00195] В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 36 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 10 минут. В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 36 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 60 минут.

[00196] В некоторых вариантах осуществления после хранения при приблизительно 25°C/60% RH в течение приблизительно 36 месяцев в условиях оценки растворимости твердой лекарственной формы из любого из вариантов осуществления, описанных в данном документе, растворимость составляет: не менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба в течение приблизительно 90 минут.

Стабильность

[00197] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, раскрытая в данном документе, является стабильной в течение меньшей мере приблизительно: 30 дней, 60 дней, 90 дней, 6 месяцев, 1 года, 18 месяцев, 2 лет, 3 лет, 4 лет или 5 лет, например, приблизительно 80% – 100%, например: 80%, 90%, 95% или 100% активного фармацевтического средства в фармацевтической композиции

являются стабильными, что, например, измерено при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC). В некоторых вариантах осуществления, приблизительно 80% – 100% (например, приблизительно: 90% – 100% или 95–100%) нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрата нирапариба тозилата) в фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе, являются стабильными в течение по меньшей мере, приблизительно: 30, 60, 90, 180, 360, 540 или 720 дней, например, более 90 дни, что может быть измерено при помощи HPLC. В некоторых вариантах осуществления приблизительно: 80%, 85%, 90%, 95% или 100% (например, приблизительно 95%) нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрата нирапариба тозилата) являются стабильными в течение 30 дней или более, что может быть измерено при помощи HPLC.

[00198] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы, описанные в данном документе, являются устойчивыми по отношению к разложению соединения (например, характеризуются менее приблизительно 30% разложением, менее приблизительно 25% разложением, менее приблизительно 20% разложением, менее приблизительно 15% разложением, менее приблизительно 10% разложением, менее приблизительно 8% разложением, менее приблизительно 5% разложением, менее приблизительно 3% разложением, менее приблизительно 2% разложением или менее приблизительно 1% разложением) в течение любого периода, составляющего по меньшей мере приблизительно 1 день, по меньшей мере приблизительно 2 дня, по меньшей мере приблизительно 3 дня, по меньшей мере приблизительно 4 дня, по меньшей мере приблизительно 5 дней, по меньшей мере приблизительно 6 дней, по меньшей мере приблизительно 1 неделю, по меньшей мере приблизительно 2 недели, по меньшей мере приблизительно 3 недели, по меньшей мере приблизительно 4 недели, по меньшей мере приблизительно 5 недель, по меньшей мере приблизительно 6 недель, по меньшей мере приблизительно 7 недель, по меньшей мере приблизительно 8 недель, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 24 месяца

или по меньшей мере приблизительно 36 месяцев в условиях хранения (например, при комнатной температуре). В некоторых вариантах осуществления составы, описанные в данном документе, являются устойчивыми в отношении разложения соединения в течение периода, составляющего по меньшей мере приблизительно 1 неделю. В некоторых вариантах осуществления составы, описанные в данном документе, являются устойчивыми в отношении разложения соединения в течение периода, составляющего по меньшей мере приблизительно 1 месяц. В некоторых вариантах осуществления составы, описанные в данном документе, являются устойчивыми в отношении разложения соединения в течение периода, составляющего по меньшей мере приблизительно 3 месяца. В некоторых вариантах осуществления составы, описанные в данном документе, являются устойчивыми в отношении разложения соединения в течение периода, составляющего по меньшей мере приблизительно 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления составы, описанные в данном документе, являются устойчивыми в отношении разложения соединения в течение периода, составляющего по меньшей мере приблизительно 9 месяцев. В некоторых вариантах осуществления составы, описанные в данном документе, являются устойчивыми в отношении разложения соединения в течение периода, составляющего по меньшей мере приблизительно 12 месяцев.

[00199] В литературе описаны способы оценки химической стабильности при хранении твердых лекарственных форм в условиях ускоренного хранения. См. например, 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. 7:205-213 (2012); Waterman KC, Carella AJ, Gumkowski MJ, et al. Улучшенный протокол и анализ данных для ускоренной оценки срока годности твердых лекарственных форм. 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).

[00200] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена лекарственная форма для перорального введения, содержащая нирапариб и фармацевтически приемлемый носитель, где лекарственная форма проявляет менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%,

0,005% или 0,001% по весу образования одного или более продуктов разложения, как, например, одного или более продуктов разложения нирапариба, после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 5°C. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена лекарственная форма для перорального введения, содержащая нирапариб и фармацевтически приемлемый носитель, где лекарственная форма проявляет менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу образования одного или более продуктов разложения, как, например, одного или более продуктов разложения нирапариба, после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 25°C и относительной влажности (RH) приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена лекарственная форма для перорального введения, содержащая нирапариб и фармацевтически приемлемый носитель, где лекарственная форма проявляет менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу образования одного или более продуктов разложения, как, например, одного или более продуктов разложения нирапариба, после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 30°C и относительной влажности (RH) приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена лекарственная форма для перорального введения, содержащая нирапариб и фармацевтически приемлемый носитель, где лекарственная форма проявляет менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу образования одного или более продуктов разложения, как, например, одного или более продуктов разложения нирапариба, после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 40°C и относительной влажности (RH) приблизительно 75%.

[00201] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена лекарственная форма для перорального введения, содержащая нирапариб и фармацевтически приемлемый носитель, где лекарственная форма проявляет менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу образования примесей (например, иллюстративных примесей, описанных в данном документе) после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 5°C. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена лекарственная форма для перорального введения, содержащая нирапариб и фармацевтически приемлемый носитель, где лекарственная форма проявляет менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу образования известных примесей после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 25°C и относительной влажности (RH) приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена лекарственная форма для перорального введения, содержащая нирапариб и фармацевтически приемлемый носитель, где лекарственная форма проявляет менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу образования известных примесей после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 30°C и относительной влажности (RH) приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена лекарственная форма для перорального введения, содержащая нирапариб и фармацевтически приемлемый носитель, где лекарственная форма проявляет менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу образования известных примесей после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или

36 месяцев при приблизительно 40°C и относительной влажности (RH) приблизительно 75%.

[00202] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена лекарственная форма для перорального введения, содержащая нирапариб и фармацевтически приемлемый носитель, где лекарственная форма проявляет менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05%, 0,025% или 0,001% по весу образования какого-либо одного неуточненного продукта разложения нирапариба, как, например, какого-либо одного неуточненного продукта разложения нирапариба, после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 5°C. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена лекарственная форма для перорального введения, содержащая нирапариб и фармацевтически приемлемый носитель, где лекарственная форма проявляет менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05%, 0,025% или 0,001% по весу образования какого-либо одного неуточненного продукта разложения, как, например, какого-либо одного неуточненного продукта разложения нирапариба, после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 25°C и относительной влажности (RH) приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена лекарственная форма, содержащая нирапариб и фармацевтически приемлемый носитель, где лекарственная форма проявляет менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05%, 0,025% или 0,001% по весу образования какого-либо одного неуточненного продукта деградации, как, например, какого-либо одного неуточненного продукта деградации нирапариба, после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 30°C и относительной влажности (RH) приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена лекарственная форма, содержащая нирапариб и фармацевтически приемлемый носитель, где лекарственная форма проявляет менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%,

0,05%, 0,025% или 0,001% по весу образования какого-либо одного неуточненного продукта деградации, как, например, какого-либо одного неуточненного продукта деградации нирапариба, после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 40°C и относительной влажности (RH) приблизительно 75%.

[00203] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена лекарственная форма для перорального введения, содержащая нирапариб и фармацевтически приемлемый носитель, где лекарственная форма проявляет менее приблизительно 3,0%, 2,5%, 2,0%, 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05%, 0,025% или 0,001% по весу образования общих продуктов разложения, как, например, общих продуктов разложения нирапариба, после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 5°C. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена лекарственная форма для перорального введения, содержащая нирапариб и фармацевтически приемлемый носитель, где лекарственная форма проявляет менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05%, 0,025% или 0,001% по весу образования общих продуктов разложения, как, например, общих продуктов разложения нирапариба, после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 25°C и относительной влажности (RH) приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена лекарственная форма, содержащая нирапариб и фармацевтически приемлемый носитель, где лекарственная форма проявляет менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05%, 0,025% или 0,001% по весу образования общих продуктов разложения, как, например, общих продуктов разложения нирапариба, после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 30°C и относительной влажности (RH) приблизительно 65%. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена лекарственная форма, содержащая нирапариб и фармацевтически приемлемый носитель, где лекарственная форма проявляет менее приблизительно 1,5%,

1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05%, 0,025% или 0,001% по весу образования общих продуктов разложения, как, например, общих продуктов разложения нирапариба, после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 40°C и относительной влажности (RH) приблизительно 70%.

Капсулы

[00204] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена в твердые фармацевтические лекарственные формы для перорального введения. Твердые фармацевтические формы для перорального введения включают без ограничения таблетки, капсулы, порошки, гранулы и саше. Например, фармацевтическая лекарственная форма для перорального введения может представлять собой капсулу.

[00205] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, вводимых субъекту посредством твердой лекарственной формы, находится в диапазоне от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, вводимых субъекту посредством твердой лекарственной формы, находится в диапазоне от приблизительно 50 мг до приблизительно 300 мг. В некоторых вариантах осуществления состав на основе нирапариба вводят в количестве, составляющем от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг, в виде твердой лекарственной формы. В некоторых вариантах осуществления состав на основе нирапариба вводят в количестве, составляющем от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг, в виде твердой лекарственной формы. Например, терапевтически эффективное количество нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, вводимых субъекту посредством твердой лекарственной формы, может составлять от приблизительно 1 мг до 5 мг, от 5 мг до 10 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 25 мг, от 35 мг до 50 мг, от 50 мг до 75 мг, от 70 мг до 95 мг, от 90 мг до 115 мг, от 110 мг до 135 мг, от 130 мг до 155 мг, от 150 мг до 175 мг, от 170 до 195 мг, от 190 мг до 215 мг, от 210 мг до 235 мг, от 230 мг до 255 мг,

от 250 мг до 275 мг, от 270 мг до 300 мг, от 290 мг до 315 мг, от 310 мг до 335 мг, от 330 мг до 355 мг, от 350 мг до 375 мг, от 370 мг до 400 мг, от 400 мг до 450 мг, от 450 мг до 500 мг, от 500 мг до 550 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг до 750 мг, от 750 мг до 800 мг, от 800 мг до 850 мг, от 850 мг до 900 мг, от 900 мг до 950 мг или от 950 мг до 1000 мг. Например, терапевтически эффективное количество моногидрата нирапариба тозилата, вводимое субъекту посредством твердой лекарственной формы, может составлять от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг, например, от приблизительно 1 мг до 5 мг, от 5 мг до 10 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 25 мг, от 35 мг до 50 мг, от 50 мг до 75 мг, от 70 мг до 95 мг, от 90 мг до 115 мг, от 110 мг до 135 мг, от 130 мг до 155 мг, от 150 мг до 175 мг, от 170 до 195 мг, от 190 мг до 215 мг, от 210 мг до 235 мг, от 230 мг до 255 мг, от 250 мг до 275 мг, от 270 мг до 300 мг, от 290 мг до 315 мг, от 310 мг до 335 мг, от 330 мг до 355 мг, от 350 мг до 375 мг, от 370 мг до 400 мг, от 400 мг до 450 мг, от 450 мг до 500 мг, от 500 мг до 550 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг до 750 мг, от 750 мг до 800 мг, от 800 мг до 850 мг, от 850 мг до 900 мг, от 900 мг до 950 мг или от 950 мг до 1000 мг. В некоторых аспектах твердую лекарственную форму для перорального введения можно вводить один, два или три раза в сутки (b.i.d).

[00206] Например, терапевтически эффективное количество нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, вводимых субъекту посредством твердой лекарственной формы, может составлять от приблизительно 1 мг до 5 мг, от 5 мг до 10 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 25 мг, от 25 мг до 50 мг, от 50 мг до 75 мг, от 70 мг до 95 мг, от 90 мг до 115 мг, от 110 мг до 135 мг, от 130 мг до 155 мг, от 150 мг до 175 мг, от 170 до 195 мг, от 190 мг до 215 мг, от 210 мг до 235 мг, от 230 мг до 255 мг, от 250 мг до 275 мг, от 270 мг до 300 мг, от 290 мг до 315 мг, от 310 мг до 335 мг, от 330 мг до 355 мг, от 350 мг до 375 мг, от 370 мг до 400 мг, от 400 мг до 450 мг, от 450 мг до 500 мг, от 500 мг до 550 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг до 750 мг, от 750 мг до 800 мг, от 800 мг до 850 мг, от 850 мг до 900 мг, от 900 мг до 950 мг или от 950 мг до 1000 мг. Например, терапевтически эффективное количество моногидрата нирапариба тозилата, вводимое субъекту посредством твердой лекарственной формы, может составлять от приблизительно 1 мг до 5 мг, от 5 мг до 10 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 25 мг, от 25 мг до 50 мг, от 50 мг до 75 мг, от 70 мг до 95 мг, от 90 мг до 115 мг, от 110 мг до 135 мг, от 130 мг до 155 мг, от 150 мг

до 175 мг, от 170 до 195 мг, от 190 мг до 215 мг, от 210 мг до 235 мг, от 230 мг до 255 мг, от 250 мг до 275 мг, от 270 мг до 300 мг, от 290 мг до 315 мг, от 310 мг до 335 мг, от 330 мг до 355 мг, от 350 мг до 375 мг, от 370 мг до 400 мг, от 400 мг до 450 мг, от 450 мг до 500 мг, от 500 мг до 550 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг до 750 мг, от 750 мг до 800 мг, от 800 мг до 850 мг, от 850 мг до 900 мг, от 900 мг до 950 мг или от 950 мг до 1000 мг. В некоторых аспектах твердую лекарственную форму для перорального введения можно вводить один, два или три раза в сутки (b.i.d).

[00207] Например, терапевтически эффективное количество нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, вводимых субъекту посредством твердой лекарственной формы, может составлять от приблизительно 1 мг до 5 мг, от 5 мг до 10 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 25 мг, от 25 мг до 50 мг, от 50 мг до 75 мг, от 70 мг до 95 мг, от 90 мг до 115 мг, от 110 мг до 135 мг, от 130 мг до 155 мг, от 150 мг до 175 мг, от 170 до 195 мг, от 190 мг до 215 мг, от 210 мг до 235 мг, от 230 мг до 255 мг, от 250 мг до 275 мг, от 270 мг до 300 мг, от 290 мг до 315 мг, от 310 мг до 335 мг, от 330 мг до 355 мг, от 350 мг до 375 мг, от 370 мг до 400 мг, от 400 мг до 450 мг, от 450 мг до 500 мг, от 500 мг до 550 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг до 750 мг, от 750 мг до 800 мг, от 800 мг до 850 мг, от 850 мг до 900 мг, от 900 мг до 950 мг или от 950 мг до 1000 мг. Например, терапевтически эффективное количество моногидрата нирапариба тозилата, вводимое субъекту посредством твердой лекарственной формы, может составлять от приблизительно 1 мг до 5 мг, от 5 мг до 10 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 25 мг, от 35 мг до 50 мг, от 50 мг до 75 мг, от 70 мг до 95 мг, от 90 мг до 115 мг, от 110 мг до 135 мг, от 130 мг до 155 мг, от 150 мг до 175 мг, от 170 до 195 мг, от 190 мг до 215 мг, от 210 мг до 235 мг, от 230 мг до 255 мг, от 250 мг до 275 мг, от 270 мг до 300 мг, от 290 мг до 315 мг, от 310 мг до 335 мг, от 330 мг до 355 мг, от 350 мг до 375 мг, от 370 мг до 400 мг, от 400 мг до 450 мг, от 450 мг до 500 мг, от 500 мг до 550 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг до 750 мг, от 750 мг до 800 мг, от 800 мг до 850 мг, от 850 мг до 900 мг, от 900 мг до 950 мг или от 950 мг до 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество моногидрата нирапариба тозилата, вводимое субъекту посредством твердой лекарственной формы, составляет приблизительно 79,7 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное

количество моногидрата нирапариба тозилата, вводимое субъекту посредством твердой лекарственной формы, составляет приблизительно 159,4 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество моногидрата нирапариба тозилата, вводимое субъекту посредством твердой лекарственной формы, составляет приблизительно 318,8 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество моногидрата нирапариба тозилата, вводимое субъекту посредством твердой лекарственной формы, составляет приблизительно 478,2 мг. В некоторых аспектах твердую лекарственную форму для перорального введения можно вводить один, два или три раза в сутки (b.i.d).

[00208] Рассматриваемые композиции по настоящему изобретению обеспечивают терапевтически эффективное количество нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли в течение интервала от приблизительно 30 минут до приблизительно 8 часов после введения, обеспечивая возможность введения, например, один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки и т. д., если это необходимо.

[00209] Составы, описанные в данном документе, можно вводить в подходящую капсулу с использованием капсулонаполнительной машины, например, капсулонаполнительной машины, оснащенной камерой-дозатором пеллет. Размеры капсул могут составлять 00, 00EL, 0, 0EL, 1, 1EL, 2, 2EL, 3, 4 или 5. В некоторых вариантах осуществления частицы находятся в капсуле, имеющей размер 0 или меньше, например, в капсуле, имеющей размер 1 или меньше.

[00210] В некоторых аспектах фармацевтической композицией, раскрытой в данном документе, наполнены отдельные единицы. В некоторых вариантах осуществления отдельные единицы представляют собой капсулы или пакеты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, раскрытая в данном документе, заключена в капсулу.

[00211] В некоторых вариантах осуществления капсулу получают с применением материалов, которые включают без ограничения натуральный или синтетический желатин, пектин, казеин, коллаген, белок, модифицированный крахмал, поливинилпирролидон, акриловые полимеры, производные целлюлозы или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления капсулу получают с применением

консервантов, красителей и веществ, придающих непрозрачность, ароматизаторов и подсластителей, сахаров, веществ, резистентных к действию желудочного сока, или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления капсула имеет покрытие. В некоторых вариантах осуществления покрытие, покрывающее капсулу, включает без ограничения покрытия с немедленным высвобождением, защитные покрытия, кишечнорастворимые покрытия или покрытия с отсроченным высвобождением, покрытия с пролонгированным высвобождением, изолирующие покрытия, предохранительные покрытия или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления капсула в данном документе является твердой или мягкой. В некоторых вариантах осуществления капсула является цельной. В некоторых вариантах осуществления капсула разламывается таким образом, что твердые частицы выпадают на мягкие продукты и проглатывают без жевания. В некоторых вариантах осуществления форма и размер капсулы также варьируются. Примеры форм капсул включают без ограничения круглую, овальную, цилиндрическую, продолговатую, закрученную или нестандартную форму. Размер капсулы может варьироваться в зависимости от объема частиц. В некоторых вариантах осуществления размер капсулы регулируется в зависимости от объема твердых частиц и порошков. Твердые или мягкие желатиновые капсулы могут быть изготовлены в соответствии с традиционными способами в виде единой цельной единицы, предусматривающей капсулу стандартной формы. Цельная мягкая желатиновая капсула, как правило, может быть представлена, например, в размерах от 3 до 22 миним (1 миним равен 0,0616 мл) в овальной, продолговатой или других формах. Желатиновая капсула также может быть изготовлена в соответствии с традиционными способами, например, в виде двухсоставной твердой желатиновой капсулы, запаянной или незапаянной, обычно стандартной формы и различных стандартных размеров, обычно обозначаемых как (000), (00), (0), (1), (2), (3), (4) и (5). Наибольшее число соответствует наименьшему размеру. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, раскрытая в данном документе (например, капсула), проглатывается как единое целое. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, раскрытая в данном документе (например, капсула), не полностью распадается во рту в течение приблизительно: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 минут. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, раскрытая в

данном документе, не является пленкой. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, раскрытая в данном документе, не предназначена для буккального введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, раскрытая в данном документе (например, капсула), растворяется в желудке или кишечнике.

[00212] В некоторых вариантах осуществления, капсула, раскрытая в данном документе, имеет вес нетто, находящийся в диапазоне от приблизительно 1 мг до 5 мг, от 5 мг до 10 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 25 мг, от 35 мг до 50 мг, от 50 мг до 75 мг, от 70 мг до 95 мг, от 90 мг до 115 мг, от 110 мг до 135 мг, от 130 мг до 155 мг, от 150 мг до 175 мг, от 170 до 195 мг, от 190 мг до 215 мг, от 210 мг до 235 мг, от 230 мг до 255 мг, от 250 мг до 275 мг, от 270 мг до 300 мг, от 290 мг до 315 мг, от 310 мг до 335 мг, от 330 мг до 355 мг, от 350 мг до 375 мг, от 370 мг до 400 мг, от 400 мг до 450 мг, от 450 мг до 500 мг, от 500 мг до 550 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг до 750 мг, от 750 мг до 800 мг, от 800 мг до 850 мг, от 850 мг до 900 мг, от 900 мг до 950 мг или от 950 мг до 1000 мг. Например, капсула, раскрытая в данном документе, может иметь вес нетто, находящийся в диапазоне от приблизительно 50 мг до 150 мг, от приблизительно 75 мг до приблизительно 125 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 110 мг, от приблизительно 93 мг до приблизительно 107 мг, от приблизительно 94 мг до приблизительно 106 мг или от приблизительно 95 мг до приблизительно 105 мг.

[00213] В некоторых вариантах осуществления капсула, раскрытая в данном документе имеет вес нетто, составляющий приблизительно 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 25 мг, 35 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, от 250 мг до 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг или 1000 мг. Например, капсула, раскрытая в данном документе, может иметь вес нетто, составляющий приблизительно 100 мг, приблизительно 98 мг, приблизительно 96 мг, приблизительно 94 мг, приблизительно 92 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 60 мг или приблизительно 50 мг.

[00214] В некоторых случаях капсула имеет объем, находящийся в диапазоне от приблизительно 0,1 до 0,9 мл, например, приблизительно 0,6 мл до

приблизительно 0,8 мл, приблизительно 0,4 мл до приблизительно 0,6 мл, приблизительно 0,3 мл до приблизительно 0,5 мл, приблизительно 0,2 мл до приблизительно 0,4 мл или приблизительно 0,1 мл до приблизительно 0,3 мл. В некоторых случаях капсула имеет объем, составляющий приблизительно 0,9 мл, приблизительно 0,8 мл, приблизительно 0,7 мл, приблизительно 0,6 мл, приблизительно 0,5 мл, приблизительно 0,4 мл, приблизительно 0,35 мл, приблизительно 0,3 мл, приблизительно 0,25 мл, приблизительно 0,2 мл, приблизительно 0,15 мл или приблизительно 0,1 мл. В некоторых случаях размер корпуса капсулы находится в диапазоне от приблизительно 9 мм до приблизительно 20 мм в длину, например, от приблизительно 17 мм до приблизительно 20 мм в длину, от приблизительно 17 мм до приблизительно 19 мм в длину, от приблизительно 16 мм до приблизительно 20 мм в длину, от приблизительно 15 мм до приблизительно 19 мм в длину, от приблизительно 14 мм до приблизительно 18 мм в длину, от приблизительно 13 мм до приблизительно 17 мм в длину, от приблизительно 12 мм до приблизительно 16 мм в длину, от приблизительно 11 мм до приблизительно 15 мм в длину, от приблизительно 10 мм до приблизительно 14 мм в длину, от приблизительно 9 мм до приблизительно 13 мм в длину, от приблизительно 9 мм до приблизительно 12 мм в длину, от приблизительно 9 мм до приблизительно 11 мм в длину или от приблизительно 9 мм до приблизительно 10 мм в длину. В некоторых случаях размер корпуса капсулы составляет приблизительно 18 мм в длину, приблизительно 17 мм в длину, приблизительно 16 мм в длину, приблизительно 15 мм в длину, приблизительно 14 мм в длину, приблизительно 13 мм в длину, приблизительно 12 мм в длину, приблизительно 11 мм в длину, приблизительно 10 мм в длину или приблизительно 9 мм в длину. В некоторых случаях размер крышки капсулы находится в диапазоне от приблизительно 6 мм до приблизительно 12 мм в длину, например, от приблизительно 10 мм до 12 мм в длину, от приблизительно 9 мм до приблизительно 11 мм в длину, от приблизительно 8 мм до приблизительно 10 мм в длину, от приблизительно 7 мм до приблизительно 9 мм в длину или от приблизительно 6 мм до приблизительно 8 мм в длину. В некоторых случаях размер крышки капсулы составляет приблизительно 11 мм в длину, приблизительно 10 мм в длину, приблизительно 9 мм в длину, приблизительно 8 мм в длину, приблизительно 7 мм в длину или приблизительно 6 мм в длину. В некоторых случаях внешний диаметр

корпуса капсулы находится в диапазоне от приблизительно 4 мм до приблизительно 9 мм, например, от приблизительно 6 мм до приблизительно 8 мм, от приблизительно 7 мм до приблизительно 9 мм, от приблизительно 7 мм до приблизительно 8 мм, от приблизительно 5 мм до приблизительно 7 мм или от приблизительно 4 мм до приблизительно 6 мм. В некоторых случаях внешний диаметр корпуса капсулы составляет приблизительно 9 мм, приблизительно 8 мм, приблизительно 7 мм, приблизительно 6 мм, приблизительно 5 мм или приблизительно 4 мм. В некоторых случаях внешний диаметр крышки капсулы находится в диапазоне от приблизительно 4 мм до приблизительно 9 мм, например, от приблизительно 7 мм до приблизительно 9 мм, от приблизительно 6 мм до приблизительно 9 мм, от приблизительно 7 мм до приблизительно 8 мм, от приблизительно 5 мм до приблизительно 7 мм или от приблизительно 4 мм до приблизительно 6 мм. В некоторых случаях внешний диаметр крышки капсулы составляет приблизительно 9 мм, приблизительно 8 мм, приблизительно 7 мм, приблизительно 6 мм, приблизительно 5 мм или приблизительно 4 мм. В некоторых случаях общая длина капсулы в закрытом состоянии находится в диапазоне от приблизительно 10 мм до приблизительно 24 мм, например, приблизительно 20 мм до приблизительно 24 мм или приблизительно 21 мм до приблизительно 23 мм, приблизительно 20 мм до приблизительно 22 мм, приблизительно 19 мм до приблизительно 21 мм, приблизительно 18 мм до приблизительно 20 мм, приблизительно 17 мм до приблизительно 19 мм, приблизительно 16 мм до приблизительно 18 мм, приблизительно 15 мм до приблизительно 17 мм, приблизительно 14 мм до приблизительно 16 мм, приблизительно 13 мм до приблизительно 15 мм, приблизительно 12 мм до приблизительно 14 мм, приблизительно 11 мм до приблизительно 13 мм или приблизительно 10 мм до приблизительно 12 мм. В некоторых случаях общая длина капсулы в закрытом состоянии составляет приблизительно 22 мм, приблизительно 24 мм, приблизительно 23 мм, приблизительно 21 мм, приблизительно 20 мм, приблизительно 19 мм, приблизительно 18 мм, приблизительно 17 мм, приблизительно 16 мм, приблизительно 15 мм, приблизительно 14 мм, приблизительно 13 мм, приблизительно 12 мм, приблизительно 11 мм или приблизительно 10 мм.

[00215] В некоторых случаях вместимость капсулы составляет от приблизительно 1 мг до 5 мг, от 5 мг до 10 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 25 мг, от 35 мг до 50 мг, от 50 мг до 75 мг, от 70 мг до 95 мг, от 90 мг до 115 мг, от 110 мг до 135 мг, от 130 мг до 155 мг, от 150 мг до 175 мг, от 170 до 195 мг, от 190 мг до 215 мг, от 210 мг до 235 мг, от 230 мг до 255 мг, от 250 мг до 275 мг, от 270 мг до 300 мг, от 290 мг до 315 мг, от 310 мг до 335 мг, от 330 мг до 355 мг, от 350 мг до 375 мг, от 370 мг до 400 мг, от 400 мг до 450 мг, от 450 мг до 500 мг, от 500 мг до 550 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг до 750 мг, от 750 мг до 800 мг, от 800 мг до 850 мг, от 850 мг до 900 мг, от 900 мг до 950 мг или от 950 мг до 1000 мг. В некоторых случаях капсула характеризуется вместимостью, составляющей приблизительно 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 25 мг, 35 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, от 250 мг до 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг или 1000 мг.

[00216] Например, капсула может характеризоваться вместимостью, составляющей от приблизительно 50 мг до приблизительно 800 мг, например, от приблизительно 400 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 350 мг до приблизительно 450 мг, от приблизительно 300 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 300 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 250 мг до приблизительно 350 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 250 мг, от приблизительно 150 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 425 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 375 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 325 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 275 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 225 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 100 мг или приблизительно 75 мг. В некоторых случаях капсула содержит порошок с плотностью порошка, составляющей от приблизительно 0,4 г/мл до приблизительно 1,6 г/мл,

например, приблизительно 0,4 г/мл, г/мл 1,2 г/мл, г/мл 1 г/мл или г/мл 0,8 г/мл. В некоторых случаях капсула является продолговатой.

[00217] Способ может предусматривать введение композиции на основе нирапариба в 1, 2, 3 или 4 капсулах один, два или три раза в сутки, например, 1 или 2 или 3 капсул.

[00218] В некоторых вариантах осуществления соотношение по весу активного фармацевтического ингредиента (например, нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, как, например, моногидрата нирапариба тозилата) и неактивного фармацевтического ингредиента (например, моногидрата лактозы) составляет от приблизительно 1:10 до приблизительно 10:1, соответственно, например приблизительно 1:2, приблизительно 1:3, приблизительно 1:4, приблизительно 1:5, приблизительно 1:6, приблизительно 1:7, приблизительно 1:8, приблизительно 1:9, приблизительно 1:10, приблизительно 10:1, приблизительно 9:1, приблизительно 8:1, приблизительно 7:1, приблизительно 6:1, приблизительно 5:1, приблизительно 4:1, приблизительно 3:1 или приблизительно 2:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение по весу активного фармацевтического ингредиента (например, нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, как, например, моногидрата нирапариба тозилата) и неактивного фармацевтического ингредиента (например, стеарата магния) составляет от приблизительно 10:1 до приблизительно 100:1, соответственно, например, приблизительно 10:1, приблизительно 20:1, приблизительно 30:1, приблизительно 40:1, приблизительно 50:1, приблизительно 60:1, приблизительно 70:1, приблизительно 80:1 или приблизительно 90:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение по весу неактивного фармацевтического ингредиента (например, моногидрата лактозы или стеарата магния) и активного фармацевтического ингредиента (например, нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, как, например, моногидрата нирапариба тозилата) составляет от приблизительно 3:2 до приблизительно 11:1, от приблизительно 3:1 до приблизительно 7:1, от приблизительно 1:1 до приблизительно 5:1, от приблизительно 9:2 до приблизительно 11:2, от приблизительно 4:2 до приблизительно 6:2, приблизительно 5:1 или приблизительно 2,5:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение по весу активного фармацевтического ингредиента (например, нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, как, например, моногидрата нирапариба тозилата)

и неактивного фармацевтического ингредиента (например, моногидрата лактозы или стеарата магния) составляет приблизительно 1:1,6. В некоторых вариантах осуществления соотношение по весу активного фармацевтического ингредиента (например, нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, как, например, моногидрата нирапариба тозилата) и неактивного фармацевтического ингредиента (например, моногидрата лактозы или стеарата магния) составляет приблизительно 1:2. В некоторых вариантах осуществления соотношение по весу нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, как, например, моногидрата нирапариба тозилата, и моногидрата лактозы составляет приблизительно 38:61, например, 38,32:61,18. В некоторых вариантах осуществления соотношение по весу нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, как, например, моногидрата нирапариба тозилата, и стеарата магния составляет приблизительно 77:1, например, 76,64:1.

[00219] В некоторых вариантах осуществления соотношение по весу первого неактивного фармацевтического ингредиента и второго неактивного фармацевтического ингредиента составляет от приблизительно 5:1 до приблизительно 200:1, соответственно, например, приблизительно 5:1, приблизительно 10:1, приблизительно 20:1, приблизительно 40:1, приблизительно 50:1, приблизительно 75:1, приблизительно 100:1, приблизительно 110:1, приблизительно 120:1, приблизительно 130:1, приблизительно 140:1, приблизительно 150:1, приблизительно 160:1, приблизительно 170:1, приблизительно 180:1, приблизительно 190:1 или приблизительно 200:1. В некоторых вариантах осуществления вес соотношение моногидрата лактозы и стеарата магния составляет от приблизительно 120:1 до приблизительно 125:1. В некоторых вариантах осуществления соотношение по весу моногидрата лактозы и стеарата магния составляет приблизительно 122,36:1.

Показания для лечения

[00220] Любого субъекта, у которого имеется рак, включая рак молочной железы, рак яичника, рак шейки матки, эпителиальный рак яичника, рак фаллопиевой трубы, первичный перитонеальный рак, рак эндометрия, рак предстательной железы, рак яичка, рак поджелудочной железы, рак пищевода, рак головы и шеи, рак желудка, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак желудка, рак мочевого пузыря, рак легкого (например, аденокарциному, NSCLC и SCLC), рак кости (например, остеосаркому), рак

толстой кишки, рак прямой кишки, рак щитовидной железы, виды рака головного мозга и центральной нервной системы, глиобластома, нейробластома, нейроэндокринный рак, рабдоидный рак, кератоакантома, эпидермоидную карциному, семиному, меланому, саркому (например, липосаркому), рак мочевого пузыря, рак печени (например, гепатоцеллюлярную карциному), рак почки (например, почечно-клеточную карциному), миелоидные нарушения (например, AML, CML, миелодиспластический синдром и промиелоцитарную лейкемию) и лимфоидные нарушения (например, лейкемию, множественную миелому, лимфому из клеток мантийной зоны, ALL, CLL, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, волосатоклеточную лимфому), можно лечить с использованием соединений и способов, описанных в данном документе.

[00221] В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению предусматривают лечение субъектов с раком яичника. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению предусматривают лечение субъектов с эпителиальным раком яичника. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению предусматривают лечение субъектов с раком фаллопиевой трубы. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению предусматривают лечение субъектов с первичным перитонеальным раком.

[00222] В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению предусматривают лечение субъектов с рецидивирующим раком яичника. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению предусматривают лечение субъектов с рецидивирующим эпителиальным раком яичника. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению предусматривают лечение субъектов с рецидивирующим раком фаллопиевой трубы. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению предусматривают лечение субъектов с рецидивирующим первичным перитонеальным раком.

[00223] В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению предусматривают лечение субъектов с рецидивирующим раком яичника после полного или частичного ответа на химиотерапию, как, например, химиотерапию

с использованием препаратов платины. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению предусматривают лечение субъектов с рецидивирующим эпителиальным раком яичника после полного или частичного ответа на химиотерапию, как, например, химиотерапию с использованием препаратов платины. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению предусматривают лечение субъектов с рецидивирующим раком фаллопиевой трубы после полного или частичного ответа на химиотерапию, как, например, химиотерапию с использованием препаратов платины. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению предусматривают лечение пациентов с первичным перитонеальным раком после полного или частичного ответа на химиотерапию, как, например, химиотерапию с использованием препаратов платины.

[00224] В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению предусматривают лечение субъектов с рецидивирующим раком яичника, рецидивирующим эпителиальным раком яичника, рецидивирующим раком фаллопиевой трубы и/или рецидивирующим первичным перитонеальным раком после полного или частичного ответа на химиотерапию с использованием препаратов платины, где субъект начинает лечение на позднее, чем через 8 недель после самой последней схемы лечения с использованием препаратов платины. Например, субъекты могут начать лечение нирапарибом через приблизительно 7 недель после самой последней схемы лечения с использованием препаратов платины. Например, субъекты могут начать лечение нирапарибом через приблизительно 6 недель после самой последней схемы лечения с использованием препаратов платины. Например, субъекты могут начать лечение нирапарибом через приблизительно 6 недель после самой последней схемы лечения с использованием препаратов платины. Например, субъекты могут начать лечение нирапарибом через приблизительно 5 недель после самой последней схемы лечения с использованием препаратов платины. Например, субъекты могут начать лечение нирапарибом через приблизительно 4 недели после самой последней схемы лечения с использованием препаратов платины. Например, субъекты могут начать лечение нирапарибом через приблизительно 3 недели после самой последней схемы лечения с использованием препаратов платины. Например, субъекты могут начать лечение нирапарибом через приблизительно 2 недели после самой последней схемы лечения с использованием препаратов платины. Например, пациенты

могут начать лечение нирапарибом через приблизительно 1 неделю после самой последней схемы лечения с использованием препаратов платины.

[00225] В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению предусматривают лечение субъектов с раком предстательной железы.

[00226] В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению предусматривают лечение субъектов с детским раком. Иллюстративные виды детского рака включают без ограничения аденокарциному, астроцитому, атипичную тератоидную рабдоидную опухоль, опухоли головного мозга, хондробластому, опухоль хороидного сплетения, краниофарингиому, десмоидную опухоль, дизэмбриопластическую нейроэпителиальную опухоль (DNT), эпендимому, фибросаркому, герминогенную опухоль головного мозга, мультиформную глиобластому, диффузную глиому ствола головного мозга, низкодифференцированную глиому, церебральный глиоматоз, гепатобластому, гистиоцитоз, опухоль почки, острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический миелолейкоз (CML), липосаркому, рак печени, лимфому Беркитта, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, меланому, миелодиспластический синдром, нефробластому, нейробластому, нейрофибросаркому, остеосаркому, пилоидную астроцитому, ретинобластому, рабдоидную опухоль почки, рабдомиосаркому, саркому Юинга, саркому мягких тканей, синовиальную саркому, опухоль спинного мозга и опухоль Вильмса.

[00227] В некоторых вариантах осуществления способы настоящего изобретения предусматривают лечение субъектов с раком с использованием дозы нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, составляющей приблизительно 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 25 мг, 35 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, от 250 мг до 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг или 1000 мг, вводимой один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению предусматривают лечение субъектов с раком с использованием дозы нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, составляющей от приблизительно 150 мг до

175 мг, от 170 мг до 195 мг, от 190 мг до 215 мг, от 210 мг до 235 мг, от 230 мг до 255 мг, от 250 мг до 275 мг, от 270 до 295 мг, от 290 мг до 315 мг, от 310 мг до 335 мг, от 330 мг до 355 мг, от 350 мг до 375 мг или от 370 мг до 400 мг, вводимой один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению предусматривают лечение субъектов с раком с использованием дозы нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, составляющей 5 мг, 7,5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг, 17,5 мг, 20 мг, 22,5 мг, 25 мг, 27,5 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг или 100 мг, вводимой один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки.

[00228] В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению предусматривают лечение субъектов с использованием дозировки нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, составляющей от приблизительно 1 мг до 5 мг, от 5 мг до 10 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 25 мг, от 35 мг до 50 мг, от 50 мг до 75 мг, от 70 мг до 95 мг, от 90 мг до 115 мг, от 110 мг до 135 мг, от 130 мг до 155 мг, от 150 мг до 175 мг, от 170 до 195 мг, от 190 мг до 215 мг, от 210 мг до 235 мг, от 230 мг до 255 мг, от 250 мг до 275 мг, от 270 мг до 300 мг, от 290 мг до 315 мг, от 310 мг до 335 мг, от 330 мг до 355 мг, от 350 мг до 375 мг, от 370 мг до 400 мг, от 400 мг до 450 мг, от 450 мг до 500 мг, от 500 мг до 550 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг до 750 мг, от 750 мг до 800 мг, от 800 мг до 850 мг, от 850 мг до 900 мг, от 900 мг до 950 мг или от 950 мг до 1000 мг, вводимой один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению предусматривают лечение субъектов с использованием дозировки нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, составляющей от приблизительно 5 мг до 7,5 мг, от 7 мг до 9,5 мг, от 9 мг до 11,5 мг, от 11 мг до 13,5 мг, от 13 мг до 15,5 мг, от 15 мг до 17,5 мг, от 17 до 19,5 мг, от 19 мг до 21,5 мг, от 21 мг до 23,5 мг, от 23 мг до 25,5 мг, от 25 мг до 27,5 мг, от 27 мг до 30 мг, от 30 мг до 35 мг, от 35 мг до 40 мг, от 40 мг до 45 мг, от 45 мг до 50 мг, от 50 мг до 55 мг, от 55 мг до 60 мг, от 60 до 65 мг, от 65 мг до 70 мг, от 70 мг до 75 мг, от 75 мг до 80 мг, от 80 мг до 85 мг, от 85 мг до 90 мг, от 90 мг до 95 мг или от 95 мг до 100 мг, вводимой один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки.

Введение композиций

[00229] Рекомендованная доза составов на основе нирапариба в капсуле, описанных в данном документе (например, ZEJULA™), в качестве монотерапии составляет три 100 мг капсулы, принимаемые перорально один раз в сутки, что эквивалентно общей суточной дозе 300 мг. Пациентам может быть предложено принимать их дозу ZEJULA™ каждый день примерно в одно и то же время. Прием перед отходом ко сну может быть действенным способом борьбы с тошнотой.

[00230] Описываемые в данном документе дозы нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли от 1 до 1000 мг можно вводить для лечения субъектов, и при этом способы и композиции, описанные в данном документе, могут предусматривать введение один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки дозы, составляющей не более 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 25 мг, 35 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, от 250 мг до 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг или 1000 мг, один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления доза нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 1 мг до 5 мг, от 5 мг до 10 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 25 мг, от 35 мг до 50 мг, от 50 мг до 75 мг, от 70 мг до 95 мг, от 90 мг до 115 мг, от 110 мг до 135 мг, от 130 мг до 155 мг, от 150 мг до 175 мг, от 170 до 195 мг, от 190 мг до 215 мг, от 210 мг до 235 мг, от 230 мг до 255 мг, от 250 мг до 275 мг, от 270 мг до 300 мг, от 290 мг до 315 мг, от 310 мг до 335 мг, от 330 мг до 355 мг, от 350 мг до 375 мг, от 370 мг до 400 мг, от 400 мг до 450 мг, от 450 мг до 500 мг, от 500 мг до 550 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг до 750 мг, от 750 мг до 800 мг, от 800 мг до 850 мг, от 850 мг до 900 мг, от 900 мг до 950 мг или от 950 мг до 1000 мг, вводимая один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления способы настоящего изобретения предусматривают лечение субъектов с раком с использованием дозы нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, составляющей 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 25 мг, 35 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, от 250 мг до 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг или 1000 мг, вводимой один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки.

[00231] В некоторых вариантах осуществления общая вводимая суточная доза нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 1 мг до 1000 мг, например, или от 50 до 300 мг. В некоторых вариантах осуществления общая суточная доза нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли превышает 100 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления общая суточная доза нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли превышает 200 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления общая суточная доза нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли превышает 300 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления общая суточная доза нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли превышает 400 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления общая суточная доза нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли превышает 500 мг в сутки.

[00232] В некоторых вариантах осуществления общая суточная доза нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли не превышает 500 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления общая суточная доза нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли не превышает 300 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления общая суточная доза нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли не превышает 100 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления общая суточная доза нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли не превышает 50 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления общая суточная доза нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 1 мг до 5 мг, от 5 мг до 10 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 25 мг, от 35 мг до 50 мг, от 50 мг до 75 мг, от 70 мг до 95 мг, от 90 мг до 115 мг, от 110 мг до 135 мг, от 130 мг до 155 мг, от 150 мг до 175 мг, от 170 до 195 мг, от 190 мг до 215 мг, от 210 мг до 235 мг, от 230 мг до 255 мг, от 250 мг до 275 мг, от 270 мг до 300 мг, от 290 мг до 315 мг, от 310 мг до 335 мг, от 330 мг до 355 мг, от 350 мг до 375 мг, от 370 мг до 400 мг, от 400 мг до 450 мг, от 450 мг до 500 мг, от 500 мг до 550 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг до 750 мг, от 750 мг до 800 мг, от 800 мг до 850 мг, от 850 мг до 900 мг, от 900 мг до 950 мг или от 950 мг до 1000 мг. Общая суточная доза нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 25 мг, 35 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, от 250 мг до 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг,

500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг или 1000 мг.

[00233] Терапевтически эффективная доза нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли может составлять приблизительно 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 25 мг, 35 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, от 250 мг до 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг или 1000 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления количество нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое ежедневно, составляет от приблизительно 1 мг до 5 мг, от 5 мг до 10 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 25 мг, от 35 мг до 50 мг, от 50 мг до 75 мг, от 70 мг до 95 мг, от 90 мг до 115 мг, от 110 мг до 135 мг, от 130 мг до 155 мг, от 150 мг до 175 мг, от 170 до 195 мг, от 190 мг до 215 мг, от 210 мг до 235 мг, от 230 мг до 255 мг, от 250 мг до 275 мг, от 270 мг до 300 мг, от 290 мг до 315 мг, от 310 мг до 335 мг, от 330 мг до 355 мг, от 350 мг до 375 мг, от 370 мг до 400 мг, от 400 мг до 450 мг, от 450 мг до 500 мг, от 500 мг до 550 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг до 750 мг, от 750 мг до 800 мг, от 800 мг до 850 мг, от 850 мг до 900 мг, от 900 мг до 950 мг или от 950 мг до 1000 мг в сутки.

[00234] В некоторых вариантах осуществления количество нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое один раз в сутки, составляет от приблизительно 1 мг до 5 мг, от 5 мг до 10 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 25 мг, от 35 мг до 50 мг, от 50 мг до 75 мг, от 70 мг до 95 мг, от 90 мг до 115 мг, от 110 мг до 135 мг, от 130 мг до 155 мг, от 150 мг до 175 мг, от 170 до 195 мг, от 190 мг до 215 мг, от 210 мг до 235 мг, от 230 мг до 255 мг, от 250 мг до 275 мг, от 270 мг до 300 мг, от 290 мг до 315 мг, от 310 мг до 335 мг, от 330 мг до 355 мг, от 350 мг до 375 мг, от 370 мг до 400 мг, от 400 мг до 450 мг, от 450 мг до 500 мг, от 500 мг до 550 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг до 750 мг, от 750 мг до 800 мг, от 800 мг до 850 мг, от 850 мг до 900 мг, от 900 мг до 950 мг или от 950 мг до 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления количество нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое один раз в сутки, составляет приблизительно 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 25 мг, 35 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, от 250 мг до 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг,

450 мг, 475 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг или 1000 мг.

[00235] В некоторых вариантах осуществления количество нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое два раза в сутки, составляет от приблизительно 1 мг до 5 мг, от 5 мг до 10 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 25 мг, от 35 мг до 50 мг, от 50 мг до 75 мг, от 70 мг до 95 мг, от 90 мг до 115 мг, от 110 мг до 135 мг, от 130 мг до 155 мг, от 150 мг до 175 мг, от 170 до 195 мг, от 190 мг до 215 мг, от 210 мг до 235 мг, от 230 мг до 255 мг, от 250 мг до 275 мг, от 270 мг до 300 мг, от 290 мг до 315 мг, от 310 мг до 335 мг, от 330 мг до 355 мг, от 350 мг до 375 мг, от 370 мг до 400 мг, от 400 мг до 450 мг, от 450 мг до 500 мг, от 500 мг до 550 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг до 750 мг, от 750 мг до 800 мг, от 800 мг до 850 мг, от 850 мг до 900 мг, от 900 мг до 950 мг или от 950 мг до 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления количество нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое два раза в сутки, составляет приблизительно 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 25 мг, 35 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, от 250 мг до 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг или 1000 мг.

[00236] В некоторых вариантах осуществления количество нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое три раза в сутки, составляет от приблизительно 1 мг до 5 мг, от 5 мг до 10 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 25 мг, от 35 мг до 50 мг, от 50 мг до 75 мг, от 70 мг до 95 мг, от 90 мг до 115 мг, от 110 мг до 135 мг, от 130 мг до 155 мг, от 150 мг до 175 мг, от 170 до 195 мг, от 190 мг до 215 мг, от 210 мг до 235 мг, от 230 мг до 255 мг, от 250 мг до 275 мг, от 270 мг до 300 мг, от 290 мг до 315 мг, от 310 мг до 335 мг, от 330 мг до 355 мг, от 350 мг до 375 мг, от 370 мг до 400 мг, от 400 мг до 450 мг, от 450 мг до 500 мг, от 500 мг до 550 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг до 750 мг, от 750 мг до 800 мг, от 800 мг до 850 мг, от 850 мг до 900 мг, от 900 мг до 950 мг или от 950 мг до 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления количество нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое три раза в сутки, составляет приблизительно 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 25 мг, 35 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, от 250 мг до 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг 375 мг, 400 мг, 425 мг,

450 мг, 475 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг или 1000 мг.

[00237] В некоторых вариантах осуществления нирапариб или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в дозе, составляющей от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг, в том числе без ограничения приблизительно 1 мг, 5 мг, 10,0 мг, 10,5 мг, 11,0 мг, 11,5 мг, 12,0 мг, 12,5 мг, 13,0 мг, 13,5 мг, 14,0 мг, 14,5 мг, 15,0 мг, 15,5 мг, 16 мг, 16,5 мг, 17 мг, 17,5 мг, 18 мг, 18,5 мг, 19 мг, 19,5 мг, 20 мг, 20,5 мг, 21 мг, 21,5 мг, 22 мг, 22,5 мг, 23 мг, 23,5 мг, 24 мг, 24,5 мг, 25 мг, 25,5 мг, 26 мг, 26,5 мг, 27 мг, 27,5 мг, 28 мг, 28,5 мг, 29 мг, 29,5 мг, 30 мг, 30,5 мг, 31 мг, 31,5 мг, 32 мг, 32,5 мг, 33 мг, 33,5 мг, 34 мг, 34,5 мг, 35 мг, 35,5 мг, 36 мг, 36,5 мг, 37 мг, 37,5 мг, 38 мг, 38,5 мг, 39 мг, 39,5 мг, 40 мг, 40,5 мг, 41 мг, 41,5 мг, 42 мг, 42,5 мг, 43 мг, 43,5 мг, 44 мг, 44,5 мг, 45 мг, 45,5 мг, 46 мг, 46,5 мг, 47 мг, 47,5 мг, 48 мг, 48,5 мг, 49 мг, 49,5 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 120,5 мг, 121 мг, 121,5 мг, 122 мг, 122,5 мг, 123 мг, 123,5 мг, 124 мг, 124,5 мг, 125 мг, 125,5 мг, 126 мг, 126,5 мг, 127 мг, 127,5 мг, 128 мг, 128,5 мг, 129 мг, 129,5 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 225 мг, от 250 мг до 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг или 1000 мг.

[00238] В некоторых вариантах осуществления нирапариб или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в дозе, составляющей от приблизительно 1 мг до 5 мг, от 5 мг до 10 мг, от 10 мг до 20 мг, от 20 мг до 25 мг, от 25 мг до 100 мг, от 35 мг до 140 мг, от 70 мг до 140 мг, от 80 мг до 135 мг, от 10 мг до 25 мг, от 25 мг до 50 мг, от 50 мг до 100 мг, от 100 мг до 150 мг, от 150 мг до 200 мг, от 10 мг до 35 мг, от 35 мг до 70 мг, от 70 мг до 105 мг, от 105 мг до 140 мг, от 140 мг до 175 мг или от 175 мг до 200 мг, от 35 мг до 50 мг, от 50 мг до 75 мг, от 70 мг до 95 мг, от 90 мг до 115 мг, от 110 мг до 135 мг, от 130 мг до 155 мг, от 150 мг до 175 мг, от 170 до 195 мг, от 190 мг до 215 мг, от 210 мг до 235 мг, от 230 мг до 255 мг, от 250 мг до 275 мг, от 270 мг до 300 мг, от 290 мг до 315 мг, от 310 мг до 335 мг, от 330 мг до 355 мг, от 350 мг до 375 мг, от 370 мг до 400 мг, от 400 мг до 450 мг, от 450 мг до 500 мг, от 500 мг до 550 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг

до 750 мг, от 750 мг до 800 мг, от 800 мг до 850 мг, от 850 мг до 900 мг, от 900 мг до 950 мг или от 950 мг до 1000 мг.

Частота введения

[00239] В некоторых вариантах осуществления композицию, раскрытую в данном документе, однократно вводят нуждающемуся в этом индивидууму. В некоторых вариантах осуществления композицию, раскрытую в данном документе, вводят нуждающемуся в этом индивидууму более одного раза. В некоторых вариантах осуществления после первого введения композиции, раскрытой в данном документе, следует второе введение композиции, раскрытой в данном документе. В некоторых вариантах осуществления после первого введения композиции, раскрытой в данном документе, следуют второе и третье введения композиции, раскрытой в данном документе. В некоторых вариантах осуществления после первого введения композиции, раскрытой в данном документе, следуют второе, третье и четвертое введения композиции, раскрытой в данном документе. В некоторых вариантах осуществления после первого введения композиции, раскрытой в данном документе, следуют второе, третье, четвертое и пятое введения композиции, раскрытой в данном документе. В некоторых вариантах осуществления после первого введения композиции, раскрытой в данном документе, следует перерыв в применении препарата.

[00240] Количество раз введения композиции нуждающемуся в этом индивидууму зависит от решения медицинского специалиста, нарушения, тяжести нарушения и ответа индивидуума на лечение данным составом. В некоторых вариантах осуществления композицию, раскрытую в данном документе, однократно вводят нуждающемуся в этом индивидууму с состоянием со степенью тяжести от умеренной до острой. В некоторых вариантах осуществления композицию, раскрытую в данном документе, вводят более одного раза нуждающемуся в этом индивидууму с состоянием со степенью тяжести от умеренной до тяжелой. В том случае, если состояние пациента не улучшается, на усмотрение врача введение нирапариба можно осуществлять постоянно, то есть в течение длительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни пациента для облегчения тяжести или иного контроля или ограничения развития симптомов заболевания или состояния у пациента.

[00241] В некоторых вариантах осуществления композицию вводят с предварительно заданными временными интервалами в течение продолжительного периода времени. В некоторых вариантах осуществления композицию на основе нирапариба ежедневно один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления композицию на основе нирапариба вводят через день. В некоторых вариантах осуществления композицию на основе нирапариба вводят в течение приблизительно 1 недели, 2 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 6 месяцев, 1 года, 2 лет, 3 лет, 4 лет, 5 лет, 6 лет, 7 лет, 8 лет, 9 лет, 10 лет, 11 лет или 12-15 лет.

[00242] В некоторых вариантах осуществления композицию на основе нирапариба вводят в дозах, имеющих отклонение концентрации нирапариба между дозами, составляющее менее 50%, менее 40%, менее 30%, менее 20%, менее 10% или менее 5%.

[00243] В том случае, если состояние пациента не улучшается, на усмотрение врача нирапариб может вводиться непрерывно; в качестве альтернативы доза лекарственного средства, подлежащая введению, может быть временно уменьшена или ее введение может быть приостановлено на определенный период времени (т. е. «перерыв в применении лекарственного средства»). Продолжительность перерыва в применении лекарственного средства может варьироваться от приблизительно 2 дней до 1 года, включая лишь в качестве примера приблизительно 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней, 12 дней, 15 дней, 20 дней, 28 дней, 35 дней, 50 дней, 70 дней, 100 дней, 120 дней, 150 дней, 180 дней, 200 дней, 250 дней, 280 дней, 300 дней, 320 дней, 350 дней и 365 дней. Первое или второе снижение дозы в течение перерыва в применении лекарственного средства может составлять 10% – 100%, в том числе лишь на приблизительно 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и 100%. Например, первое или второе снижение дозы в течение перерыва в применении лекарственного средства может составлять от приблизительно 5 мг до 1 мг, от 10 мг до 5 мг, от 20 мг до 10 мг, от 25 мг до 10 мг, от 50 мг до 25 мг, от 75 мг до 50 мг, от 75 мг до 25 мг, от 100 мг до 50 мг, от 150 мг до 75 мг, от 100 мг до 25 мг, от 200 мг до 100 мг, от 200 до 50 мг, от 250 мг до 100 мг, от 300 мг до 50 мг, от 300 мг до 100 мг, от 300 мг до 200 мг, от 400 мг до 50 мг, от 400 мг до 100 мг, от 400 мг до 200 мг, от 500 мг до 50 мг, от 500 мг до 100 мг, от 500 мг до 250 мг, от 1000 мг до 50 мг, от 1000 мг до 100 мг или от 1000 мг до

500 мг, от 550 мг до 600 мг, от 600 мг до 650 мг, от 650 мг до 700 мг, от 700 мг до 750 мг, от 750 мг до 800 мг, от 800 мг до 850 мг, от 850 мг до 900 мг, от 900 мг до 950 мг или от 950 мг до 1000 мг. Например, первое или второе снижение дозы в течение перерыва в применении лекарственного средства может представлять собой снижение дозы на приблизительно 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 25 мг, 35 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, от 250 мг до 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг или 1000 мг.

[00244] Как только состояние пациента улучшилось, вводили поддерживающую дозу нирапароба, если это необходимо. Затем дозировку или частоту введения или и первое, и второе необязательно снижают в зависимости от симптомов до уровня, при котором поддерживается улучшение симптомов заболевания, нарушения или состояния. В определенных вариантах осуществления пациенты нуждаются в интермиттирующей терапии на длительной основе при любом рецидиве симптомов.

Размер частиц

[00245] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, раскрытая в данном документе, содержит множество твердых частиц. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит множество первых твердых частиц и множество вторых твердых частиц. В некоторых вариантах осуществления множество первых твердых частиц представляет собой нирапароб. В некоторых вариантах осуществления множество вторых частиц представляет собой моногидрат лактозы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, раскрытая в данном документе, содержит множество третьих твердых частиц. В некоторых вариантах осуществления множество третьих твердых частиц представляет собой стеарат магния.

[00246] Размер частиц нирапароба может быть важным фактором, который может влиять на биодоступность, однородность смеси, расслоение и текучесть порошка. В целом частицы меньшего размера лекарственного средства повышают скорость абсорбции способных к проникновению лекарственных средств при по сути слабой растворимости в воде за счет увеличения площади поверхности и кинетической

скорости растворения. Размер частиц нирапариба также может влиять на свойства смеси или смеси фармацевтического состава. Например, меньшие частицы с меньшей вероятностью оседают, и, таким образом, образуют лучшие суспензии. В некоторых вариантах осуществления нирапариб необязательно можно подвергать просеиванию. В некоторых вариантах осуществления нирапариб не подвергают просеиванию.

[00247] Фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат частицы нирапариба. В различных вариантах осуществления составы на основе нирапариба в водных дисперсиях или в виде сухих порошков (которые можно вводить непосредственно в виде порошка для суспензии или применять в твердой лекарственной форме) могут содержать нирапариб и совместимые вспомогательные вещества.

[00248] Методики уменьшения размера частиц включают в качестве примера: измельчение, размалывание (например, воздушное размалывание (размалывание на струйной мельнице), размалывание в шаровой мельнице), коацервацию, комплексную коацервацию, гомогенизацию под высоким давлением, высушивание распылением и/или кристаллизацию сверхкритическую жидкостную кристаллизацию. В некоторых случаях частицы обрабатывают до определенного размера при помощи механического воздействия (например, при помощи молотковых мельниц, шаровой мельницы и/или штифтовых мельниц). В некоторых случаях частицы определяют до определенного размера при помощи энергии потока жидкости (например, при помощи спиральных струйных мельниц, струйных мельниц петлевого типа и/или струйной мельницы псевдооживленного слоя).

[00249] В некоторых вариантах осуществления целевой и максимальный размер частиц, включая распределение частиц по размерам, определяют при помощи ситового анализа в соответствии с USP <786> или другим соответствующим валидированным методом. Иллюстративные фильтры, используемые в распределении частиц по размеру включают без ограничения сетчатые фильтры с размером ячеек #16, #18, #20, #25, #30, #40, #60, #80, #100, #120, #140, #160, #180, #200, #220 и #240. Диаметр гранул может также определить с использованием магнитного аппарата для ситового анализа Retsch AS 200 при частоте колебаний 30–90 Гц с временным интервалом 5–30

минут {ссылка на: USP 29 <786> Оценка распределения частиц по размерам при помощи ситового анализа).

[00250] В некоторых вариантах осуществления частицы нирапароба характеризуются насыпной плотностью после уплотнения, составляющей менее 0,99 мг/мл, менее 0,98 мг/мл, менее 0,97 мг/мл, менее 0,96 мг/мл, менее 0,95 мг/мл, менее 0,94 мг/мл, менее 0,93 мг/мл, менее 0,92 мг/мл, менее 0,91 мг/мл, менее 0,90 мг/мл, менее 0,89 мг/мл, менее 0,88 мг/мл, менее 0,87 мг/мл, менее 0,86 мг/мл, менее 0,85 мг/мл, менее 0,84 мг/мл, менее 0,83 мг/мл, менее 0,82 мг/мл, менее 0,81 мг/мл, менее 0,80 мг/мл, менее 0,79 мг/мл, менее 0,78 мг/мл, менее 0,77 мг/мл, менее 0,76 мг/мл, менее 0,75 мг/мл, менее 0,74 мг/мл, менее 0,73 мг/мл, менее 0,72 мг/мл, менее 0,71 мг/мл, менее 0,70 мг/мл, менее 0,69 мг/мл, менее 0,68 мг/мл, менее 0,67 мг/мл, менее 0,66 мг/мл, менее 0,65 мг/мл, менее 0,64 мг/мл, менее 0,63 мг/мл, менее 0,62 мг/мл, менее 0,61 мг/мл, менее 0,60 мг/мл, менее 0,59 мг/мл, менее 0,58 мг/мл, менее 0,57 мг/мл, менее 0,56 мг/мл, менее 0,55 мг/мл, менее 0,54 мг/мл, менее 0,53 мг/мл, менее 0,52 мг/мл, менее 0,51 мг/мл, менее 0,50 мг/мл, менее 0,49 мг/мл, менее 0,48 мг/мл, менее 0,47 мг/мл, менее 0,46 мг/мл, менее 0,45 мг/мл, менее 0,44 мг/мл, менее 0,43 мг/мл, менее 0,42 мг/мл, менее 0,41 мг/мл, менее 0,40 мг/мл, менее 0,39 мг/мл, менее 0,38 мг/мл, менее 0,37 мг/мл, менее 0,36 мг/мл, менее 0,35 мг/мл, менее 0,34 мг/мл, менее 0,33 мг/мл, менее 0,32 мг/мл, менее 0,31 мг/мл, менее 0,30 мг/мл, менее 0,29 мг/мл, менее 0,28 мг/мл, менее 0,27 мг/мл, менее 0,26 мг/мл, менее 0,25 мг/мл, менее 0,24 мг/мл, менее 0,23 мг/мл, менее 0,22 мг/мл, менее 0,21 мг/мл, менее 0,20 мг/мл, менее 0,19 мг/мл, менее 0,18 мг/мл, менее 0,17 мг/мл, менее 0,16 мг/мл, менее 0,15 мг/мл, менее 0,14 мг/мл, менее 0,13 мг/мл, менее 0,12 мг/мл, менее 0,11 мг/мл или менее 0,10 мг/мл.

[00251] В некоторых вариантах осуществления частицы нирапароба характеризуются насыпной плотностью до уплотнения, составляющей менее 0,99 мг/мл, менее 0,98 мг/мл, менее 0,97 мг/мл, менее 0,96 мг/мл, менее 0,95 мг/мл, менее 0,94 мг/мл, менее 0,93 мг/мл, менее 0,92 мг/мл, менее 0,91 мг/мл, менее 0,90 мг/мл, менее 0,89 мг/мл, менее 0,88 мг/мл, менее 0,87 мг/мл, менее 0,86 мг/мл, менее 0,85 мг/мл, менее 0,84 мг/мл, менее 0,83 мг/мл, менее 0,82 мг/мл, менее 0,81 мг/мл, менее 0,80 мг/мл, менее 0,79 мг/мл, менее 0,78 мг/мл, менее 0,77 мг/мл, менее 0,76 мг/мл, менее 0,75 мг/мл, менее 0,74 мг/мл, менее 0,73 мг/мл, менее

0,72 мг/мл, менее 0,71 мг/мл, менее 0,70 мг/мл, менее 0,69 мг/мл, менее 0,68 мг/мл, менее 0,67 мг/мл, менее 0,66 мг/мл, менее 0,65 мг/мл, менее 0,64 мг/мл, менее 0,63 мг/мл, менее 0,62 мг/мл, менее 0,61 мг/мл, менее 0,60 мг/мл, менее 0,59 мг/мл, менее 0,58 мг/мл, менее 0,57 мг/мл, менее 0,56 мг/мл, менее 0,55 мг/мл, менее 0,54 мг/мл, менее 0,53 мг/мл, менее 0,52 мг/мл, менее 0,51 мг/мл, менее 0,50 мг/мл, менее 0,49 мг/мл, менее 0,48 мг/мл, менее 0,47 мг/мл, менее 0,46 мг/мл, менее 0,45 мг/мл, менее 0,44 мг/мл, менее 0,43 мг/мл, менее 0,42 мг/мл, менее 0,41 мг/мл, менее 0,40 мг/мл, менее 0,39 мг/мл, менее 0,38 мг/мл, менее 0,37 мг/мл, менее 0,36 мг/мл, менее 0,35 мг/мл, менее 0,34 мг/мл, менее 0,33 мг/мл, менее 0,32 мг/мл, менее 0,31 мг/мл, менее 0,30 мг/мл, менее 0,29 мг/мл, менее 0,28 мг/мл, менее 0,27 мг/мл, менее 0,26 мг/мл, менее 0,25 мг/мл, менее 0,24 мг/мл, менее 0,23 мг/мл, менее 0,22 мг/мл, менее 0,21 мг/мл, менее 0,20 мг/мл, менее 0,19 мг/мл, менее 0,18 мг/мл, менее 0,17 мг/мл, менее 0,16 мг/мл, менее 0,15 мг/мл, менее 0,14 мг/мл, менее 0,13 мг/мл, менее 0,12 мг/мл, менее 0,11 мг/мл или менее 0,10 мг/мл.

[00252] В некоторых вариантах осуществления, приблизительно 10%, 50% или 90% по весу частиц вспомогательного вещества характеризуются размером частиц, составляющим менее приблизительно 100 мкм, 125 мкм, 150 мкм, 175 мкм, 200 мкм, 225 мкм, 250 мкм, 275 мкм, 300 мкм, 325 мкм, 350 мкм, 375 мкм, 400 мкм, 425 мкм, 450 мкм, 475 мкм, 500 мкм, 550 мкм, 600 мкм, 650 мкм, 700 мкм, 750 мкм, 800 мкм, 850 мкм, 900 мкм, 950 мкм, 1000 мкм, 1050 мкм, 1100 мкм, 1150 мкм или 1200 мкм.

[00253] В некоторых вариантах осуществления, приблизительно 10%, 50% или 90% по весу частиц вспомогательного вещества характеризуются размером частиц, составляющим более приблизительно 100 мкм, 125 мкм, 150 мкм, 175 мкм, 200 мкм, 225 мкм, 250 мкм, 275 мкм, 300 мкм, 325 мкм, 350 мкм, 375 мкм, 400 мкм, 425 мкм, 450 мкм, 475 мкм, 500 мкм, 550 мкм, 600 мкм, 650 мкм, 700 мкм, 750 мкм, 800 мкм, 850 мкм, 900 мкм, 950 мкм, 1000 мкм, 1050 мкм, 1100 мкм, 1150 мкм или 1200 мкм.

[00254] В некоторых вариантах осуществления приблизительно 10% по весу частиц моногидрата лактозы характеризуются размером частиц, составляющим менее приблизительно 100 мкм, 125 мкм, 150 мкм, 175 мкм, 200 мкм, 225 мкм, 250 мкм, 275 мкм, 300 мкм, 325 мкм, 350 мкм, 375 мкм, 400 мкм, 425 мкм, 450 мкм, 475 мкм, 500 мкм, 550 мкм, 600 мкм, 650 мкм, 700 мкм, 750 мкм, 800 мкм, 850 мкм, 900 мкм,

950 мкм, 1000 мкм, 1050 мкм, 1100 мкм, 1150 мкм или 1200 мкм. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 50% по весу частиц моногидрата лактозы характеризуются размером частиц, составляющим менее приблизительно 100 мкм, 125 мкм, 150 мкм, 175 мкм, 200 мкм, 225 мкм, 250 мкм, 275 мкм, 300 мкм, 325 мкм, 350 мкм, 375 мкм, 400 мкм, 425 мкм, 450 мкм, 475 мкм, 500 мкм, 550 мкм, 600 мкм, 650 мкм, 700 мкм, 750 мкм, 800 мкм, 850 мкм, 900 мкм, 950 мкм, 1000 мкм, 1050 мкм, 1100 мкм, 1150 мкм или 1200 мкм. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 90% по весу частиц моногидрата лактозы характеризуются размером частиц, составляющим менее приблизительно 100 мкм, 125 мкм, 150 мкм, 175 мкм, 200 мкм, 225 мкм, 250 мкм, 275 мкм, 300 мкм, 325 мкм, 350 мкм, 375 мкм, 400 мкм, 425 мкм, 450 мкм, 475 мкм, 500 мкм, 550 мкм, 600 мкм, 650 мкм, 700 мкм, 750 мкм, 800 мкм, 850 мкм, 900 мкм, 950 мкм, 1000 мкм, 1050 мкм, 1100 мкм, 1150 мкм или 1200 мкм.

[00255] В некоторых вариантах осуществления, приблизительно 10% по весу частиц моногидрата лактозы характеризуются размером частиц, составляющим более приблизительно 5 мкм, 10 мкм, 15 мкм, 20 мкм, 25 мкм, 30 мкм, 35 мкм, 40 мкм, 45 мкм, 50 мкм, 55 мкм, 60 мкм, 65 мкм, 70 мкм, 75 мкм, 80 мкм, 85 мкм, 90 мкм, 95 мкм, 100 мкм, 125 мкм, 150 мкм, 175 мкм, 200 мкм, 225 мкм, 250 мкм, 275 мкм, 300 мкм, 325 мкм, 350 мкм, 375 мкм, 400 мкм, 425 мкм, 450 мкм, 475 мкм, 500 мкм, 550 мкм, 600 мкм, 650 мкм, 700 мкм, 750 мкм, 800 мкм, 850 мкм, 900 мкм, 950 мкм или 1000 мкм. В некоторых вариантах осуществления, приблизительно 50% по весу частиц моногидрата лактозы характеризуются размером частиц, составляющим более приблизительно 5 мкм, 10 мкм, 15 мкм, 20 мкм, 25 мкм, 30 мкм, 35 мкм, 40 мкм, 45 мкм, 50 мкм, 55 мкм, 60 мкм, 65 мкм, 70 мкм, 75 мкм, 80 мкм, 85 мкм, 90 мкм, 95 мкм, 100 мкм, 125 мкм, 150 мкм, 175 мкм, 200 мкм, 225 мкм, 250 мкм, 275 мкм, 300 мкм, 325 мкм, 350 мкм, 375 мкм, 400 мкм, 425 мкм, 450 мкм, 475 мкм, 500 мкм, 550 мкм, 600 мкм, 650 мкм, 700 мкм, 750 мкм, 800 мкм, 850 мкм, 900 мкм, 950 мкм или 1000 мкм. В некоторых вариантах осуществления, приблизительно 90% по весу частиц моногидрата лактозы характеризуются размером частиц, составляющим более приблизительно 5 мкм, 10 мкм, 15 мкм, 20 мкм, 25 мкм, 30 мкм, 35 мкм, 40 мкм, 45 мкм, 50 мкм, 55 мкм, 60 мкм, 65 мкм, 70 мкм, 75 мкм, 80 мкм, 85 мкм, 90 мкм, 95 мкм, 100 мкм, 125 мкм, 150 мкм, 175 мкм, 200 мкм, 225 мкм, 250 мкм, 275 мкм,

300 мкм, 325 мкм, 350 мкм, 375 мкм, 400 мкм, 425 мкм, 450 мкм, 475 мкм, 500 мкм, 550 мкм, 600 мкм, 650 мкм, 700 мкм, 750 мкм, 800 мкм, 850 мкм, 900 мкм, 950 мкм или 1000 мкм.

[00256] В некоторых вариантах осуществления частицы моногидрата лактозы характеризуются насыпной плотностью после уплотнения, составляющей менее 0,99 мг/мл, менее 0,98 мг/мл, менее 0,97 мг/мл, менее 0,96 мг/мл, менее 0,95 мг/мл, менее 0,94 мг/мл, менее 0,93 мг/мл, менее 0,92 мг/мл, менее 0,91 мг/мл, менее 0,90 мг/мл, менее 0,89 мг/мл, менее 0,88 мг/мл, менее 0,87 мг/мл, менее 0,86 мг/мл, менее 0,85 мг/мл, менее 0,84 мг/мл, менее 0,83 мг/мл, менее 0,82 мг/мл, менее 0,81 мг/мл, менее 0,80 мг/мл, менее 0,79 мг/мл, менее 0,78 мг/мл, менее 0,77 мг/мл, менее 0,76 мг/мл, менее 0,75 мг/мл, менее 0,74 мг/мл, менее 0,73 мг/мл, менее 0,72 мг/мл, менее 0,71 мг/мл, менее 0,70 мг/мл, менее 0,69 мг/мл, менее 0,68 мг/мл, менее 0,67 мг/мл, менее 0,66 мг/мл, менее 0,65 мг/мл, менее 0,64 мг/мл, менее 0,63 мг/мл, менее 0,62 мг/мл, менее 0,61 мг/мл, менее 0,60 мг/мл, менее 0,59 мг/мл, менее 0,58 мг/мл, менее 0,57 мг/мл, менее 0,56 мг/мл, менее 0,55 мг/мл, менее 0,54 мг/мл, менее 0,53 мг/мл, менее 0,52 мг/мл, менее 0,51 мг/мл, менее 0,50 мг/мл, менее 0,49 мг/мл, менее 0,48 мг/мл, менее 0,47 мг/мл, менее 0,46 мг/мл, менее 0,45 мг/мл, менее 0,44 мг/мл, менее 0,43 мг/мл, менее 0,42 мг/мл, менее 0,41 мг/мл, менее 0,40 мг/мл, менее 0,39 мг/мл, менее 0,38 мг/мл, менее 0,37 мг/мл, менее 0,36 мг/мл, менее 0,35 мг/мл, менее 0,34 мг/мл, менее 0,33 мг/мл, менее 0,32 мг/мл, менее 0,31 мг/мл, менее 0,30 мг/мл, менее 0,29 мг/мл, менее 0,28 мг/мл, менее 0,27 мг/мл, менее 0,26 мг/мл, менее 0,25 мг/мл, менее 0,24 мг/мл, менее 0,23 мг/мл, менее 0,22 мг/мл, менее 0,21 мг/мл, менее 0,20 мг/мл, менее 0,19 мг/мл, менее 0,18 мг/мл, менее 0,17 мг/мл, менее 0,16 мг/мл, менее 0,15 мг/мл, менее 0,14 мг/мл, менее 0,13 мг/мл, менее 0,12 мг/мл, менее 0,11 мг/мл или менее 0,10 мг/мл.

[00257] В некоторых вариантах осуществления частицы моногидрата лактозы характеризуются насыпной плотностью до уплотнения, составляющей менее 0,99 мг/мл, менее 0,98 мг/мл, менее 0,97 мг/мл, менее 0,96 мг/мл, менее 0,95 мг/мл, менее 0,94 мг/мл, менее 0,93 мг/мл, менее 0,92 мг/мл, менее 0,91 мг/мл, менее 0,90 мг/мл, менее 0,89 мг/мл, менее 0,88 мг/мл, менее 0,87 мг/мл, менее 0,86 мг/мл, менее 0,85 мг/мл, менее 0,84 мг/мл, менее 0,83 мг/мл, менее 0,82 мг/мл, менее 0,81 мг/мл, менее 0,80 мг/мл, менее 0,79 мг/мл, менее 0,78 мг/мл, менее 0,77 мг/мл,

менее 0,76 мг/мл, менее 0,75 мг/мл, менее 0,74 мг/мл, менее 0,73 мг/мл, менее 0,72 мг/мл, менее 0,71 мг/мл, менее 0,70 мг/мл, менее 0,69 мг/мл, менее 0,68 мг/мл, менее 0,67 мг/мл, менее 0,66 мг/мл, менее 0,65 мг/мл, менее 0,64 мг/мл, менее 0,63 мг/мл, менее 0,62 мг/мл, менее 0,61 мг/мл, менее 0,60 мг/мл, менее 0,59 мг/мл, менее 0,58 мг/мл, менее 0,57 мг/мл, менее 0,56 мг/мл, менее 0,55 мг/мл, менее 0,54 мг/мл, менее 0,53 мг/мл, менее 0,52 мг/мл, менее 0,51 мг/мл, менее 0,50 мг/мл, менее 0,49 мг/мл, менее 0,48 мг/мл, менее 0,47 мг/мл, менее 0,46 мг/мл, менее 0,45 мг/мл, менее 0,44 мг/мл, менее 0,43 мг/мл, менее 0,42 мг/мл, менее 0,41 мг/мл, менее 0,40 мг/мл, менее 0,39 мг/мл, менее 0,38 мг/мл, менее 0,37 мг/мл, менее 0,36 мг/мл, менее 0,35 мг/мл, менее 0,34 мг/мл, менее 0,33 мг/мл, менее 0,32 мг/мл, менее 0,31 мг/мл, менее 0,30 мг/мл, менее 0,29 мг/мл, менее 0,28 мг/мл, менее 0,27 мг/мл, менее 0,26 мг/мл, менее 0,25 мг/мл, менее 0,24 мг/мл, менее 0,23 мг/мл, менее 0,22 мг/мл, менее 0,21 мг/мл, менее 0,20 мг/мл, менее 0,19 мг/мл, менее 0,18 мг/мл, менее 0,17 мг/мл, менее 0,16 мг/мл, менее 0,15 мг/мл, менее 0,14 мг/мл, менее 0,13 мг/мл, менее 0,12 мг/мл, менее 0,11 мг/мл или менее 0,10 мг/мл.

[00258] В некоторых вариантах осуществления приблизительно 10% по весу частиц стеарата магния характеризуются размером частиц, составляющим менее приблизительно 100 мкм, 125 мкм, 150 мкм, 175 мкм, 200 мкм, 225 мкм, 250 мкм, 275 мкм, 300 мкм, 325 мкм, 350 мкм, 375 мкм, 400 мкм, 425 мкм, 450 мкм, 475 мкм, 500 мкм, 550 мкм, 600 мкм, 650 мкм, 700 мкм, 750 мкм, 800 мкм, 850 мкм, 900 мкм, 950 мкм, 1000 мкм, 1050 мкм, 1100 мкм, 1150 мкм или 1200 мкм. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 50% по весу частиц стеарата магния характеризуются размером частиц, составляющим менее приблизительно 100 мкм, 125 мкм, 150 мкм, 175 мкм, 200 мкм, 225 мкм, 250 мкм, 275 мкм, 300 мкм, 325 мкм, 350 мкм, 375 мкм, 400 мкм, 425 мкм, 450 мкм, 475 мкм, 500 мкм, 550 мкм, 600 мкм, 650 мкм, 700 мкм, 750 мкм, 800 мкм, 850 мкм, 900 мкм, 950 мкм, 1000 мкм, 1050 мкм, 1100 мкм, 1150 мкм или 1200 мкм. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 90% по весу частиц стеарата магния характеризуются размером частиц, составляющим менее приблизительно 100 мкм, 125 мкм, 150 мкм, 175 мкм, 200 мкм, 225 мкм, 250 мкм, 275 мкм, 300 мкм, 325 мкм, 350 мкм, 375 мкм, 400 мкм, 425 мкм, 450 мкм, 475 мкм, 500 мкм, 550 мкм, 600 мкм, 650 мкм, 700 мкм, 750 мкм, 800 мкм, 850 мкм, 900 мкм, 950 мкм, 1000 мкм, 1050 мкм, 1100 мкм, 1150 мкм или 1200 мкм.

[00259] В некоторых вариантах осуществления, приблизительно 10% по весу частиц стеарата магния характеризуются размером частиц, составляющим более приблизительно 5 мкм, 10 мкм, 15 мкм, 20 мкм, 25 мкм, 30 мкм, 35 мкм, 40 мкм, 45 мкм, 50 мкм, 55 мкм, 60 мкм, 65 мкм, 70 мкм, 75 мкм, 80 мкм, 85 мкм, 90 мкм, 95 мкм, 100 мкм, 125 мкм, 150 мкм, 175 мкм, 200 мкм, 225 мкм, 250 мкм, 275 мкм, 300 мкм, 325 мкм, 350 мкм, 375 мкм, 400 мкм, 425 мкм, 450 мкм, 475 мкм, 500 мкм, 550 мкм, 600 мкм, 650 мкм, 700 мкм, 750 мкм, 800 мкм, 850 мкм, 900 мкм, 950 мкм или 1000 мкм. В некоторых вариантах осуществления, приблизительно 50% по весу частиц стеарата магния характеризуются размером частиц, составляющим более приблизительно 5 мкм, 10 мкм, 15 мкм, 20 мкм, 25 мкм, 30 мкм, 35 мкм, 40 мкм, 45 мкм, 50 мкм, 55 мкм, 60 мкм, 65 мкм, 70 мкм, 75 мкм, 80 мкм, 85 мкм, 90 мкм, 95 мкм, 100 мкм, 125 мкм, 150 мкм, 175 мкм, 200 мкм, 225 мкм, 250 мкм, 275 мкм, 300 мкм, 325 мкм, 350 мкм, 375 мкм, 400 мкм, 425 мкм, 450 мкм, 475 мкм, 500 мкм, 550 мкм, 600 мкм, 650 мкм, 700 мкм, 750 мкм, 800 мкм, 850 мкм, 900 мкм, 950 мкм или 1000 мкм. В некоторых вариантах осуществления, приблизительно 90% по весу частиц стеарата магния характеризуются размером частиц, составляющим более приблизительно 5 мкм, 10 мкм, 15 мкм, 20 мкм, 25 мкм, 30 мкм, 35 мкм, 40 мкм, 45 мкм, 50 мкм, 55 мкм, 60 мкм, 65 мкм, 70 мкм, 75 мкм, 80 мкм, 85 мкм, 90 мкм, 95 мкм, 100 мкм, 125 мкм, 150 мкм, 175 мкм, 200 мкм, 225 мкм, 250 мкм, 275 мкм, 300 мкм, 325 мкм, 350 мкм, 375 мкм, 400 мкм, 425 мкм, 450 мкм, 475 мкм, 500 мкм, 550 мкм, 600 мкм, 650 мкм, 700 мкм, 750 мкм, 800 мкм, 850 мкм, 900 мкм, 950 мкм или 1000 мкм.

[00260] В некоторых вариантах осуществления, приблизительно 10% по весу частиц моногидрата лактозы характеризуются размером частиц, составляющим от 5 мкм до 1000 мкм, от 20 мкм до 1000 мкм, от 50 мкм до 1000 мкм, от 75 мкм до 1000 мкм, от 100 мкм до 1000 мкм, от 250 мкм до 1000 мкм, от 500 мкм до 1000 мкм или от 750 мкм до 1000 мкм. В некоторых вариантах осуществления, приблизительно 50% по весу частиц моногидрата лактозы характеризуются размером частиц, составляющим от 5 мкм до 1000 мкм, от 20 мкм до 1000 мкм, от 50 мкм до 1000 мкм, от 75 мкм до 1000 мкм, от 100 мкм до 1000 мкм, от 250 мкм до 1000 мкм, от 500 мкм до 1000 мкм или от 750 мкм до 1000 мкм. В некоторых вариантах осуществления, приблизительно 90% по весу частиц моногидрата лактозы характеризуются размером

частиц, составляющим от 5 мкм до 1000 мкм, от 20 мкм до 1000 мкм, от 50 мкм до 1000 мкм, от 75 мкм до 1000 мкм, от 100 мкм до 1000 мкм, от 250 мкм до 1000 мкм, от 500 мкм до 1000 мкм или от 750 мкм до 1000 мкм.

[00261] В некоторых вариантах осуществления приблизительно 10% по весу частиц моногидрата лактозы характеризуются размером частиц, составляющим от 5 мкм до 500 мкм, от 20 мкм до 500 мкм, от 50 мкм до 500 мкм, от 75 мкм до 500 мкм, от 100 мкм до 500 мкм или от 250 мкм до 500 мкм. В некоторых вариантах осуществления 5 приблизительно 0% по весу частиц моногидрата лактозы характеризуются размером частиц, составляющим от 5 мкм до 500 мкм, от 20 мкм до 500 мкм, от 50 мкм до 500 мкм, от 75 мкм до 500 мкм, от 100 мкм до 500 мкм или от 250 мкм до 500 мкм. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 90% по весу частиц моногидрата лактозы характеризуются размером частиц, составляющим от 5 мкм до 500 мкм, от 20 мкм до 500 мкм, от 50 мкм до 500 мкм, от 75 мкм до 500 мкм, от 100 мкм до 500 мкм или от 250 мкм до 500 мкм.

[00262] В некоторых вариантах осуществления приблизительно 10% по весу частиц моногидрата лактозы характеризуются размером частиц, составляющим от 5 мкм до 250 мкм, от 20 мкм до 250 мкм, от 50 мкм до 250 мкм, от 75 мкм до 250 мкм или от 100 мкм до 250 мкм. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 50% по весу частиц моногидрата лактозы характеризуются размером частиц, составляющим от 5 мкм до 250 мкм, от 20 мкм до 250 мкм, от 50 мкм до 250 мкм, от 75 мкм до 250 мкм или от 100 мкм до 250 мкм. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 90% по весу частиц моногидрата лактозы характеризуются размером частиц, составляющим от 5 мкм до 250 мкм, от 20 мкм до 250 мкм, от 50 мкм до 250 мкм, от 75 мкм до 250 мкм или от 100 мкм до 250 мкм.

[00263] В некоторых вариантах осуществления приблизительно 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80% по весу частиц моногидрата лактозы характеризуются размером частиц, составляющим от приблизительно 53 мкм до 500 мкм.

[00264] Способ получения состава, содержащего нирапариб, может предусматривать получение нирапариба; получение моногидрата лактозы, просеянного при помощи сита; объединение нирапариба с просеянным моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы;

перемешивание композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы; объединение перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния с образованием композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния; и перемешивание композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния. В некоторых вариантах осуществления получение нирапариба предусматривает получение просеянного нирапариба. В некоторых вариантах осуществления объединение нирапариба с просеянным моногидратом лактозы предусматривает объединение непросеянного нирапариба с просеянным моногидратом лактозы.

Характеристики порошка

[00265] Используемый в данном документе термин «проницаемость» является показателем устойчивости порошка относительно потока воздуха. В испытании на проницаемость используется поршень с отверстиями для удерживания столбика порошка в диапазоне прилагаемых нормальных нагрузок; в то время как воздух проходит через столбик порошка. Относительная разница в давлении воздуха между нижней и верхней частями столбика порошка зависит от проницаемости порошка. Испытания можно проводить в диапазоне нормальных нагрузок и скоростей воздушного потока. Обычно низкий перепад давления является показателем более высокой проницаемости и зачастую лучших свойств текучести.

[00266] Используемый в данном документе термин «индекс текучести» (или FRI) представляет собой показатель чувствительности порошка к разным скоростям потока, который получают в виде соотношения общей энергии, требуемой для того, чтобы инициировать текучесть порошка при от 10 мм/сек до 100 мм/сек окружной скорости концевой части лопатки. Большее отклонение от 1 свидетельствует о большей чувствительности порошка к различным скоростям потока.

$$\text{FRI} = \text{энергия потока при } 10 \text{ мм/сек} / \text{энергия потока при } 100 \text{ мм/сек}$$

[00267] Используемая в данном документе «удельная энергия» или SE представляет собой показатель текучести порошка в условиях низкого напряжения, и она возникает из напряжения при сдвиге, действующего на лопасти, поскольку они вращаются в направлении вверх через слой порошка. SE регистрируют в виде энергии потока порошка, нормализованной по его весу в мДж/г, во время восходящего

спирального движения лопастей в порошковом реометре FT4, описанном выше. Более низкая SE является показателем менее когезивного порошка и лучших свойств текучести.

[00268] Используемая в данном документе «функция текучести» или FF представляет собой параметр, традиционно используемый для классифицирования порошка по текучести, и его определяют с использованием испытания на сдвиг. Данные, полученные в испытании на сдвиг, представляют собой зависимость между напряжением при сдвиге и нормальным напряжением, которую можно построить на графике для выведения кривой текучести порошка. Аппроксимация кругов напряжения Мора и кривой текучести позволяет определить основное напряжение (MPS) и неограниченный предел текучести (UYS). Функция текучести представляет собой соотношение основного напряжения (MPS) и неограниченного предела текучести (UYS):

$$FF = MPS/UYS.$$

[00269] Характеристики текучести можно оценить при помощи различных испытаний, таких как угол внутреннего трения, индекс Карра, отношение Хауснера или скорость потока через отверстие. Меры, которые могут быть предприняты для обеспечения того, чтобы композиции в соответствии с настоящим изобретением характеризовались приемлемыми свойствами текучести и диспергирования, включают получение или обработку частиц порошка. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где нирапариб характеризуется отношением Хауснера, составляющим менее приблизительно 1,3 или менее приблизительно 1,7, или где нирапариб характеризуется отношением Хауснера, составляющим менее приблизительно 1,3 или менее приблизительно 1,8. В некоторых вариантах осуществления нирапариб характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,4 или меньше. В некоторых вариантах осуществления нирапариб характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,48 или меньше. В некоторых вариантах осуществления нирапариб характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,38 или

меньше. В некоторых вариантах осуществления нирапариб характеризуется отношением Хауснера, составляющим от приблизительно 1,3 до 1,7. В некоторых вариантах осуществления среднее значение составляет приблизительно 1,5. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где нирапариб характеризуется отношением Хауснера, составляющим менее приблизительно 1,3 или менее приблизительно 1,7. В некоторых вариантах осуществления нирапариб характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,48 или меньше. В некоторых вариантах осуществления нирапариб характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,38 или меньше. В некоторых вариантах осуществления нирапариб характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,3–1,7, или находящимся в диапазоне, составляющем от приблизительно 1,4 до 1,8. В некоторых вариантах осуществления среднее значение может равняться приблизительно 1,5. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где состав в капсуле характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,8 или меньше. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где состав в капсуле характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,63 или меньше, или где состав в капсуле характеризуется отношением Хауснера, находящимся в диапазоне от приблизительно 1,18 до 1,63. В некоторых вариантах осуществления отношение Хауснера в среднем составляет приблизительно 1,41, В данном документе представлена капсула, содержащая состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где состав в капсуле характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,7 или меньше. В некоторых вариантах

осуществления состав в капсуле характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,67 или меньше. В некоторых вариантах осуществления состав в капсуле характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,64 или меньше. В некоторых вариантах осуществления состав в капсуле характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,52 или меньше. В некоторых вариантах осуществления состав в капсуле характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,47 или меньше. В некоторых вариантах осуществления состав в капсуле характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,43 или меньше. В некоторых вариантах осуществления состав в капсуле характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,41 или меньше. В некоторых вариантах осуществления состав в капсуле характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,3 или меньше. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,7 или меньше. В некоторых вариантах осуществления состав характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,67 или меньше. В некоторых вариантах осуществления состав характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,64 или меньше. В некоторых вариантах осуществления состав характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,52 или меньше. В некоторых вариантах осуществления состав характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,47 или меньше. В некоторых вариантах осуществления состав характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,43 или меньше. В некоторых вариантах осуществления состав характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,41 или меньше. В некоторых вариантах осуществления состав характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,3 или меньше.

[00270] В некоторых вариантах осуществления определение характеристик порошка может быть проведено с использованием порошкового

реометра FT4 (Freeman Technology), например, порошковый реометр FT4 с блоком в виде сосуда 25 мм с лопастями диаметром 23,5 мм, поршнем с отверстиями, приспособлением, представляющим собой сегментированную вращающуюся сдвиговую ячейку, и боросиликатный сосуд объемом 10 или 25 мл. Порошковый реометр FT4 способен количественно измерять характеристики текучести дисперсных композиций, и такие показатели может использовать для прогнозирования характеристик дисперсной композиции при пневматической транспортировке, например, в разбавленной фазе. Порошковый реометр FT4 содержит контейнер для удерживания образца порошка и ротор, имеющий множество лопастей, выполненных с возможностью перемещения в осевом направлении (например, вертикально) через образец порошка при вращении лопастей относительно контейнера. См., например, патент США № 6065330, выданный Freeman et al., который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Испытание порошка в целом можно разделить на три категории: динамические испытания, испытания проницаемости и испытание на сдвиг.

[00271] Например, при динамическом испытании можно использовать лопасти диаметром 23,5 мм и объем образца порошка 25 мл в боросиликатном сосуде для испытания. Порошком заполняют сосуд, при этом лопасти одновременно вращаются и перемещаются в продольном направлении в образец порошка при одновременном измерении продольных и вращательных усилий, которые используют для расчета динамических параметров текучести, таких как индекс текучести (ПТ) и удельная энергия (SE).

[00272] Например, используя порошковый реометр FT4, различные изготовленные смеси можно подвергнуть следующим испытаниям, которые описаны в руководстве пользователя FT4 и/или в сопутствующих литературных источниках от Freeman Technology: Испытание на аэрацию FT4 определяет основную энергию текучести, удельную энергию, кондиционированную насыпную плотность, энергию аэрации, коэффициент аэрации и нормализованную чувствительность к аэрации. Стандартная программа испытания на аэрацию 25 мм может быть оптимизирована для достижения воспроизводимости по сравнению со способом Фримена. При испытании на проницаемость FT4 определяет перепад давления при давлении уплотнения, составляющем от 0,6 кПа до 15 кПа. Стандартная программа испытания на

проницаемость 25 мм может быть оптимизирована для достижения воспроизводимости по сравнению со способом Фримена. Испытание на сдвиг FT4 можно осуществлять с использованием стандартной программы 25 мм сдвига при 3 кПа, которая определяет возникающее в начале напряжение при сдвиге, вплоть до достижения давления уплотнения 3 кПа. Испытание на сжимаемость FT4 можно осуществлять с использованием стандартной программы 25 мм при сжимаемости 1–15 кПа, при котором определяют процент сжимаемости вплоть до достижения давления уплотнения 15 кПа. Например, порошком наполняют сосуд. Посредством вентилируемого поршня слой порошка можно подвергать воздействию варьируемого нормального напряжения со ступенчатым повышением, например, от 1 кПа до 15 кПа. Перепад давления во всем слое порошка может быть измерен с одновременным пропусканием воздуха через порошок при постоянной скорости потока, например, 2 мм/сек.

[00273] Испытание на сдвиг может использоваться для измерения свойств порошках при сдвиговых нагрузках, которые включают предельное напряжение, требуемое для инициации потока порошка. В испытании на сдвиг используют сегментированную вращающуюся сдвиговую ячейку и образец порошка в объеме 10 мл в боросиликатном сосуде для испытания. Порошком наполняют сосуд. Головка со сдвиговой ячейкой одновременно вращается и перемещается в продольном направлении под образцом порошка при предварительно заданных значениях нормального напряжения, при этом измеряют сдвиговое напряжение для расчета нескольких параметров, включая функцию текучести (FF). Обычно порошки с низкой когезией имеют более высокий показатель FF, что обеспечивает лучшие свойства текучести. Посредством испытания на проницаемость можно измерить легкость прохождения воздуха через массу порошка, что может быть связано с текучестью порошка. Например, в испытании на проницаемость можно использовать поршень с отверстиями с аэрируемым основанием и 10 мл образца порошка в боросиликатном сосуде для испытания.

[00274] BFE и SE определяют при помощи порошкового реометра FT4 с согласно способу «Неизменная и варьируемая скорость вращения» («способ SVFR»). Способ SVFR включает циклов испытаний с использованием способа неизменной скорости течения потока и четырех циклов испытаний с использованием варьируемой

скорости вращения, где каждый цикл испытания включает стадию кондиционирования перед снятием показателей. На стадии кондиционирования осуществляется гомогенизация композиций за счет создания однородных скоплений частиц с низким напряжением во всем образце, что удаляет любую историю напряжений во времени или избыток захваченного до измерения воздуха. Способ с неизменной скоростью течения потока включает поддержание скорости вращения лопасти при приблизительно 100 миллиметром в секунду (мм/сек) на протяжении циклов испытаний, при этом способ с варьируемой скоростью предусматривает четыре разные скорости вращения лопасти, а именно приблизительно 100 мм/сек, приблизительно 70 мм/сек, приблизительно 40 мм/сек и приблизительно 10 мм/сек. В ходе испытания измеряют энергию, требующуюся для вращения лопасти в толще порошка от верха к низу сосуда и для вращения лопасти в толще порошке от низа к верху сосуда.

[00275] BFE представляет собой общую энергию, измеренную в ходе седьмого цикла испытаний с использованием способа с неизменяемой скоростью согласно способу SVFR, описанному выше (т. е. при скорости лопасти, установленной на 100 мм/сек), при этом лопасть вращается с перемещением от верха к низу сосуда. BFE представляет собой показатель энергии, необходимой для создания определенного характера движения в (предварительно подготовленном) порошке, который образуется в результате направленного вниз по часовой стрелке перемещения лопасти, которая подвергает порошок воздействию сжимающего напряжения. BFE, при рассмотрении в сочетании с другими характеристиками порошка, характеристики, может использоваться для прогнозирования свойств композиций, описанных в данном документе, при пневматической транспортировке. Для некоторых порошкообразных композиций чем ниже BFE, тем легче композиции, описанные в данном документе, сделать текучими на постоянной и неизменной основе, например, без значительных изменений рабочего давления на линии Однако в случае композиций, имеющих небольшое количество ультратонкодисперсных частиц, композиция может являться относительно несжимаемой из-за отсутствия захваченного воздуха, который в ином случае окружал бы тонкодисперсные частицы. То есть композиции, раскрытые в данном документе, изначально могут находиться в относительно эффективном состоянии плотности упаковки, и, следовательно, движение лопастей в реометре не обеспечивается воздушными пузырями, которые присутствуют в более когезивных

порошках, т. е. порошках, содержащих более высокие количества ультратонкодисперсных частиц. В результате это может привести к большему контактному напряжению и, следовательно, к более высокому показателю BFE, чем у порошков, которые могут включать множество ультратонкодисперсных частиц.

[00276] SE представляет собой обратное значение BFE в том смысле, что характер движения потока создается за счет движения вверх по часовой стрелке лопасти в порошковом реометре, что создает плавный поднимающийся поток и поток с низким напряжением композиции. В частности, SE представляет собой общую энергию, измеренную в ходе седьмого цикла испытаний с использованием способа с неизменной скоростью течения потока согласно способу SVFR, описанному выше (т. е. при скорости лопасти, установленной на 100 мм/сек), при этом лопасть вращается с перемещением от низа к верху сосуда. Как и в случае с BFE, уменьшенное количество ультратонкодисперсных частиц в композициях, описанных в данном документе, может создавать эффективное состояние плотности упаковки частиц, и SE будет повышаться по сравнению с таким же или аналогичным порошком, который включает больший объем ультратонкодисперсных частиц.

[00277] Кондиционированную насыпную плотность («CBD») можно также измерить при помощи порошкового реометра FT4 с использованием методики SVFR. Насыпную плотность можно измерить при различных условиях плотности упаковки, при этом измерение веса точного объема кондиционированного порошка дает CBD. Показатель CBD для композиции, имеющей низкую процентную долю ультратонкодисперсных частиц, например, которая была отнесена к категории не содержащие ультратонкодисперсные частицы, может быть более высоким, чем CBD для того же самого порошка, который включает более высокую процентную долю ультратонкодисперсных частиц (например, который не был отнесен к категории не содержащие ультратонкодисперсные частицы). Таким образом, более высокий CBD может свидетельствовать о присутствии незначительного количества частиц очень мелкого размера (например, < 5 мкм) в композиции.

[00278] AE представляет собой показатель того, сколько энергии требуется для порошка, чтобы он стал аэрированным, который непосредственно связан с когезионной прочностью порошка (т. е. с тенденцией частиц к «слипанию» друг с

другом). АЕ можно определить при помощи порошкового реометра FT4, используя испытание на аэрацию, при котором обеспечивается воздушный поток с точно заданной скоростью в направлении основания сосуда, содержащего порошок, и измеряется изменение энергии, требующейся для вращения лопастей в образце порошка, поскольку скорость потока воздуха изменяется. В ходе испытания на аэрацию скорость потока воздуха (например, в мм/сек) варьируется в диапазоне от приблизительно 0,2 миллиметра в секунду (мм/сек) до приблизительно 2,0 мм/сек, например, с шагом повышения 0,2 мм/сек. Как правило, чем менее когезивной является композиция и, следовательно, легче подвергаемой ожижению, тем ниже АЕ, и при этом порошкообразную композицию легче пневматически транспортировать.

[00279] Другим показателем когезивности является AR, который представляет собой безразмерное количество, выражающее соотношение АЕ при нулевой скорости потока воздуха и АЕ при заданной скорости потока воздуха. Если AR равно 1, то изменение в АЕ незначительно, поскольку скорость потока воздуха возрастает, и композицию называют когезивной. Считается, что порошки с AR от 2 до 20 имеют среднюю чувствительность к аэрации, при этом большинство порошков находятся в данном диапазоне. Считается, что при AR выше 20 порошки являются чувствительными к аэрации. Как правило, чем выше показатель AR и ниже показатель АЕ, тем порошок является менее когезивным и, следовательно, легче поддается ожижению и пневматической транспортировке.

[00280] Перепад давления, измеряемый при помощи испытания на проницаемость, является показателем устойчивости к потоку воздуха, проходящему между частицами и через слой порошка. Перепад давления может быть измерен при помощи порошкового реометра FT4 с использованием испытания на проницаемость, при котором измеряется перепад давления по всему слою порошка в зависимости от приложенного нормального напряжения (кинематического) в кПа. Чем меньше измеренный перепад давления, тем существует большая вероятность того, что порошок будет течь при пневматической транспортировке. Обычно порошок с низкой проницаемостью будет давать перепад давления, составляющий более 50 мбар, при приблизительно 15 кПа и при скорости потока воздуха 0,5 мм/сек. И наоборот, в проницаемых порошках будут регистрировать едва заметный перепад давления при данном потоке воздуха. Проницаемость порошка может быть связана его склонностью

к забиванию пространств или расслоению, которые являются крайне нежелательными явлениями в ходе производства лекарственного продукта. Показатель проницаемости измеряет относительную легкость прохождения воздуха через кондиционированный слой порошка; низкое значение указывает на высокую проницаемость и, следовательно, меньшую вероятность забивания пространств/расслоения

[00281] Сжимаемость представляет собой другую характеристику, которая может влиять на текучесть, и ее можно измерить при помощи порошкового реометра FT4 с использованием испытания на сжимаемость. Сжимаемость представляет собой показатель того, насколько возрастает насыпная плотность при сжимании. Чем менее сжимаемый порошок, тем большая вероятность того, что он будет течь при пневматической транспортировке, поскольку имеется больше каналов для прохождения воздуха. Другими словами, свободнотекущие материалы проявляют тенденцию нечувствительности к сжимаемости. Например, композиция с высокой сжимаемостью и с низкой текучестью будет характеризоваться сжимаемостью, составляющей приблизительно 40% при 15 кПа; а более текучие образцы будут характеризоваться сжимаемостью, составляющей менее 20% при 15 кПа.

Структура

[00282] Трехмерная структура может делать размолотые, или подвергнутые отжигу, или просеянные частицы нирапариба или перемешанные композиции по настоящему изобретению более подходящими для изготовления лекарственного продукта, например, для нанесения покрытия, перемешивания, прессования, экструзии и т. д., по сравнению с подвергнутыми размалыванию, или не подвергнутыми отжигу, или непросеянными частицами нирапариба или перемешанными композициями.

[00283] Частицы нирапариба или перемешанные композиции по настоящему изобретению может быть получены посредством любых подходящих способов, известных в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления частицы нирапариба или перемешанные композиции по настоящему изобретению получают посредством способа, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления частицы нирапариба могут иметь игольчатую форму. В некоторых вариантах осуществления частицы нирапариба могут иметь палочковидную

форму. В некоторых вариантах осуществления частицы нирапариба имеют форму тонких палочек и пластин, и они обладают свойствами двойного лучепреломления в перекрестно поляризованном свете.

[00284] Термин «соотношение размеров сечения» представляет собой соотношение, полученное путем деления ширины на длину частицы.

[00285] «Удлинение» определяют как $1 - \text{соотношение размеров сечения}$. Формы, симметричные по всем осям, такие как круги или квадраты, будут проявлять тенденцию к удлинению, близкому к 0, при этом частицы игольчатой формы будут иметь значение ближе к 1. Удлинение в больше степени является показателем общей формы, чем поверхностной неровности.

[00286] «Выпуклость» представляет собой показатель поверхностной неровности частицы, и его рассчитывают путем деления периметра условной эластичной полосы вокруг частицы на истинный периметр частицы. Гладкая поверхность, независимо от формы, характеризуется выпуклостью, составляющей 1, тогда как очень «колючий» объект или объект неправильной формы характеризуется выпуклостью ближе к 0.

[00287] «Округлость» или «округлость высокой чувствительности» представляет собой показатель соотношения фактического периметра частицы и периметра круга с такой же площадью. Идеальный круг характеризуется округлостью, составляющей 1, тогда как палочка очень узкого сечения характеризуется округлостью высокой чувствительности (HS) ближе к 0. Чем выше значение HS округлости, тем ближе оно к кругу. Если наглядно, то округлость представляет собой показатель отклонения или отличия от идеального круга.

Размалывание

[00288] В некоторых вариантах осуществления композиция, описанная в данном документе, содержит неразмолотые, размолотые или смесь размолотых и неразмолотых частиц нирапариба. В некоторых вариантах осуществления частицы нирапариба в композиции, описанной в данном документе, представляют собой неразмолотые частицы нирапариба. В некоторых вариантах осуществления частицы нирапариба в композиции, описанной в данном документе, представляют собой размолотые частицы нирапариба. В некоторых вариантах осуществления частицы

нирапароба в композиции, описанной в данном документе, представляют собой подвергнутые влажному размалыванию частицы.

[00289] В некоторых вариантах осуществления частицы нирапароба можно размалывать при помощи размалывающего аппарата. Различные размалывающие аппараты известны в данной области техники, включая, например, мельницы для влажного размалывания, шаровые мельницы, мельницы роторного типа и системы для струйного воздушного размалывания.

[00290] В одном варианте осуществления способа по настоящему изобретению предусматривается влажное размалывание нирапароба с обеспечением композиции на основе подвергнутого влажному размалыванию нирапароба. «Влажное размалывание» может также называться как «размалывание мелющими телами» или «влажное шаровое размалывание». В одном варианте осуществления по настоящему изобретению способ предусматривает влажное размалывание нирапароба посредством любого подходящего средства. Иллюстративные мельницы, подходящие для влажного размалывания, включают без ограничения шаровую (или бисерную) мельницу, стержневую мельницу, молотковую мельницу, коллоидную мельницу, струйную мельницу, высокоскоростную механическую мельницу с ситовым сепаратором и мельницу с центробежным разделителем. Размер и количество мелющих тел (например, шаров) может варьироваться согласно обстоятельствам в зависимости от, например, требуемого размера частиц нирапароба и продолжительности размалывания. В некоторых вариантах осуществления размер мелющих тел (например, шаров) может составлять от приблизительно 0,5 мм до приблизительно 10 мм. Способ может предусматривать влажное размалывание с использованием любого подходящего количества мелющих тел. В некоторых вариантах осуществления мелющие тела могут составлять от приблизительно 30% до приблизительно 70% от объема размалывающего барабана.

[00291] Способ по настоящему изобретению может предусматривать влажное размалывание смеси в течение любого соответствующего периода. Продолжительность влажного размалывания может варьироваться согласно обстоятельствам в зависимости от, например, требуемого размера частиц нирапароба, размера и/или количества шаров, и/или размера партии. В некоторых вариантах

осуществления по настоящему изобретению продолжительность влажного размалывания может составлять от приблизительно одной минуты или меньше до приблизительно 20 минут или больше. В некоторых вариантах осуществления продолжительность влажного размалывания может составлять от приблизительно 2 минут до приблизительно 15 минут. В одном варианте осуществления по настоящему изобретению изменение какого-либо одного или более из следующих параметров: скорости размалывания (окружной скорости лопасти), размера или количества мелющих тел, скорости, с которой смесь подается в мельницу, вязкости или температуры смеси, количества нирапариба в смеси и размера или твердости частиц нирапариба может изменять продолжительность размалывания, требующуюся для достижения требуемого размера частиц.

[00292] В некоторых вариантах осуществления, включающих влажное размалывание смеси нирапариба и водного жидкого носителя, способ предусматривает высушивание подвергнутой влажному размалыванию композиции на основе нирапариба, содержащей частицы нирапариба требуемого размера. Высушивание можно осуществлять посредством любого подходящего способа, включая без ограничения высушивание распылением. Один вариант осуществления данного способа дополнительно предусматривает обработку подвергнутой влажному размалыванию композиции на основе нирапариба с получением любой подходящей фармацевтической композиции.

[00293] В некоторых вариантах осуществления способ может предусматривать реаэрацию подвергнутой влажному измельчению композиции на основе нирапариба. Деаэрация является необязательной, а в некоторых вариантах осуществления в данном способе стадия реаэрации может отсутствовать. Деаэрацию можно осуществлять посредством любого подходящего способа, такого как, например, вакуумирование смеси.

[00294] В некоторых вариантах осуществления реаэрация композиции на основе подвергнутого влажному размалыванию нирапариба представляет собой первую обработку композиции на основе подвергнутого влажному размалыванию нирапариба. «Обработка», используемая в данном документе, представляет собой однократное влажное размалывание и однократную реаэрацию так, как это описано в

данном документе. Способы по настоящему изобретению могут предусматривать любое подходящее количество обработок. Количество обработок не ограничено, а в некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению могут предусматривать одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более обработок. В этом отношении в способе по настоящему изобретению может предусматриваться повтор влажного размалывания и/или реаэрации, описанных в данном документе, один или более раз. Количество обработок может варьироваться, если это необходимо, в зависимости от требуемого размера частиц нирапариба, исходного размера частиц нирапариба, количества нирапариба в смеси, количества жидкого носителя, скорости, с которой смесь подают в мельницу и/или температуры в размалывающем барабане. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает определение размера образа композиции на основе нирапариба, подвергнутого влажному измельчению, после каждой обработки для определения, имеют ли частицы нирапариба размер требуемого диапазона. Если частицы нирапариба слишком крупные, то способ может предусматривать повтор влажного размалывания в ходе одной или более дополнительных обработок. Если частицы нирапариба имеют приемлемый размер, то способ может предусматривать обработку композиции на основе подвергнутого влажному размалыванию нирапариба с обеспечением фармацевтической композиции.

[00295] Влажное размалывание в соответствии со способом по настоящему изобретению независимо от количества обработок может обеспечивать частицы нирапариба, характеризующиеся любым подходящим конечным распределением частиц по размеру.

[00296] Один вариант осуществления способа по настоящему изобретению предусматривает обработку композиции на основе подвергнутого влажному размалыванию нирапариба с обеспечением фармацевтической композиции. Данная обработка в соответствии со способом по настоящему изобретению может быть осуществлена посредством любого надлежащего способа с обеспечением любой подходящей лекарственной формы. В некоторых вариантах осуществления обработка подвергнутой влажному размалыванию композиции на основе нирапариба предусматривает капсулонаполнение с использованием композиции на основе подвергнутого влажному размалыванию нирапариба с обеспечением капсулы.

Фармацевтическими композициями, полученными посредством способов по настоящему изобретению, можно наполнять капсулы с использованием крупномасштабных производственных способов. Подходящие способы капсулонаполнения включают способы прессования, способы ротационного капсулонаполнения, способы включения в микрокапсулы и способы автоматического капсулонаполнения, раскрытые в справочнике Remington's.

[00297] В другом варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ получения фармацевтической композиции, предусматривающий влажное размалывание частиц нирапариба в жидком носителе с целью обеспечения композиции на основе подвергнутого влажному размалыванию нирапариба и обработки композиции на основе подвергнутого влажному размалыванию нирапариба с получением фармацевтической композиции. Способ предусматривает влажное размалывание и обработку так, как это описано в данном документе по отношению к другим аспектам настоящего изобретения.

[00298] Шаровая мельница представляет собой цилиндрическое устройство, используемое в измельчении или смешивании материалов. Шаровые мельницы, как правило вращающиеся вокруг горизонтальной оси, частично заполнены материалом, подлежащим измельчению, в дополнение к любому мелющему телу, если оно используется. Различные материалы используются в качестве мелющих тел, в том числе керамические шары, как, например, абразивные материалы на основе оксида алюминия высокой плотности, кремневая галька и шары из нержавеющей стали. Внутренний последовательный эффект уменьшает размер материала в виде частиц до тонкодисперсного порошка. Промышленные шаровые мельницы могут эксплуатироваться в непрерывном режиме при загрузке с одного конца и выгрузке с другого конца. Шаровые мельницы размером от среднего до крупного механически вращают вокруг их оси, при этом мельницы малого размера обычно состоят из цилиндрического барабана с крышкой, который приводится в движение двумя валами через приводные ремни, используемые для передачи вращательного движения.

[00299] Мельницы роторного типа, также называемые жерновыми мельницами, дисковыми мельницами и фрикционными мельницами, как правило, содержат два металлических диска, имеющих небольшие выступы (т. е.

шероховатости). В качестве альтернативы абразивные камни могут использоваться в качестве размалывающих дисков. Один диск может быть неподвижным, тогда как другой вращается, или оба могут вращаться в противоположных направлениях.

[00300] В системе струйного воздушного размалывания используются свободные турбулентные струи в сочетании с высокоэффективным центробежным сепаратором в едином корпусе. Стандартная система для струйного воздушного размалывания содержит впускное отверстие, барабан с ротором, сито и выпускное отверстие. Материал может подаваться в единый корпус с использованием либо двойного откидного клапана, либо форсунки. Заполнение зоны пульверизации до уровня выше диспергирующей насадки обеспечивает загрузку мельницы. Свободные турбулентные струи могут использоваться для ускорения частиц с целью механического воздействия и разрушения. После механического воздействия жидкость и измельченные частицы покидают слой и перемещаются вверх к центробежному сепаратору, где скорость ротора задает, частицы какого размера продолжат перемещаться с жидкостью посредством ротора, а какие возвратятся обратно в слой частиц для дополнительного измельчения. Высокая степень диспергирования частиц, покидающих зону пульверизации, способствует эффективному удалению тонкодисперсных частиц, осуществляемого сепаратором. Эксплуатационные параметры включают скорость ротора, давление в форсунке и уровень слоя, которые обеспечивают оптимальную производительность, размер продукта и профиль (кривую) распределения. Продувка воздухом под низким давлением может использоваться для уменьшения зазора между ротором и выпускным отверстием, что удаляет частицы, обходящие ротор, и обеспечивает возможность строгого контроля максимального размера частиц, проходящего через сито.

[00301] Поскольку размер порошка снижен, площадь поверхности, как правило, повышена. Однако поскольку размер частиц порошка снижен, также может повышаться тенденция к образованию агломератов. Данная тенденция к образованию агломератов может свести на нет любые преимущества, достигаемые за счет увеличения площади поверхности.

[00302] В некоторых вариантах осуществления размолотые частица характеризуются более высокой плотностью упаковки (т. е. по сравнению с теми же

частицами, не подвергнутыми размалыванию). Например, плотность упаковки может быть повышена на 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1,0 или 1,2 г/см³. Повышение плотности упаковки хотя бы на 5 или 10% может быть, в частности, предпочтительным для снижения объема порошкообразных материалов, предназначенных для доставки. В некоторых вариантах осуществления плотность упаковки размолотых частиц или частиц смеси повышена на по меньшей мере 20% по сравнению с теми же частицами или частицами смеси, не подвергнутыми размалыванию.

Отжиг

[00303] В некоторых вариантах осуществления способ получения композиции, описанной в данном документе, как, например, состава на основе нирапариба в капсуле, предусматривает осуществление отжига частиц нирапариба один или более раз. Например, способ получения состава на основе нирапариба в капсуле может предусматривать нагревание и охлаждение частиц нирапариба один, два, три, четыре, пять или более раз. В некоторых вариантах осуществления частицы нирапариба подвергают размалыванию, как, например, влажному размалыванию.

[00304] Отжиг может предусматривать нагревание и охлаждение частиц нирапариба. Например, отжиг может предусматривать нагревание частиц нирапариба до температуры, составляющей приблизительно 50°C, 51°C, 52°C, 53°C, 54°C, 55°C, 56°C, 57°C, 58°C, 59°C, 60°C, 61°C, 62°C, 63°C, 64°C, 65°C, 66°C, 67°C, 68°C, 69°C, 70°C, 71°C, 72°C, 73°C, 74°C, 75°C, 76°C, 77°C, 78°C, 79°C, 80°C, 81°C, 82 °C, 83°C, 84°C, 85°C, 86°C, 87°C, 88°C, 89°C или 90°C, в течение приблизительно 1 часа, 1,5 часа, 2 часов, 2,5 часа, 3 часов, 3,5 часа, 4 часов, 4,5 часа, 5 часов, 5,5 часа, 6 часов, 6,5 часа, 7 часов, 7,5 часа, 8 часов, 8,5 часа, 9 часов, 9,5 часа, 10 часов, 10,5 часа, 11 часов, 11,5 часа, 12 часов, 12,5 часа, 13 часов, 13,5 часа или 14 часов с последующим охлаждением частиц нирапариба.

[00305] Например, после нагревания частиц нирапариба частицы нирапариба можно охладить до температуры, составляющей приблизительно 0°C, 1°C, 2°C, 3°C, 4°C, 5°C, 6°C, 7°C, 8°C, 9°C, 10°C, 11°C, 12°C, 13°C, 14°C, 15°C, 16°C, 17°C, 18°C, 19°C, 20°C, 21°C, 22°C, 23°C, 24°C или 25°C, за определенный период времени. Например, после нагревания частиц нирапариба частицы нирапариба можно охладить до температуры, составляющей приблизительно 0°C, 1°C, 2°C, 3°C, 4°C, 5°C, 6°C, 7°C,

8°C, 9°C, 10°C, 11°C, 12°C, 13°C, 14°C, 15°C, 16°C, 17°C, 18°C, 19°C, 20°C, 21°C, 22°C, 23°C, 24°C или 25°C, за период, составляющий приблизительно 1 час, 1,5 часа, 2 часа, 2,5 часа, 3 часа, 3,5 часа, 4 часа, 4,5 часа, 5 часа, 5,5 часа, 6 часов, 6,5 часа, 7 часов, 7,5 часа, 8 часов, 8,5 часа, 9 часов, 9,5 часа, 10 часов, 10,5 часа, 11 часов, 11,5 часа, 12 часов, 12,5 часа, 13 часов, 13,5 часа, 14 часов, 15 часов, 15 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 час, 22 часа, 23 часа или 24 часа или дольше.

[00306] Например, отжиг может предусматривать нагревание частиц нирапариба до температуры, составляющей приблизительно

50°C, 51°C, 52°C, 53°C, 54°C, 55°C, 56°C, 57°C, 58°C, 59°C, 60°C, 61°C, 62°C, 63°C, 64°C, 65°C, 66°C, 67°C, 68°C, 69°C, 70°C, 71°C, 72°C, 73°C, 74°C, 75°C, 76°C, 77°C, 78°C, 79°C, 80°C, 81°C, 82°C, 83°C, 84°C, 85°C, 86°C, 87°C, 88°C, 89°C или 90°C, с последующим охлаждением частиц нирапариба до температуры, составляющей приблизительно 0°C, 1°C, 2°C, 3°C, 4°C, 5°C, 6°C, 7°C, 8°C, 9°C, 10°C, 11°C, 12°C, 13°C, 14°C, 15°C, 16°C, 17°C, 18°C, 19°C, 20°C, 21°C, 22°C, 23°C, 24°C или 25°C, в течение периода, составляющего приблизительно 1 час, 1,5 часа, 2 часа, 2,5 часа, 3 часа, 3,5 часа, 4 часа, 4,5 часа, 5 часов, 5,5 часа, 6 часов, 6,5 часа, 7 часов, 7,5 часа, 8 часов, 8,5 часа, 9 часов, 9,5 часа, 10 часов, 10,5 часа, 11 часов, 11,5 часа, 12 часов, 12,5 часа, 13 часов, 13,5 часа, 14 часов, 15 часов, 15 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 час, 22 часа, 23 часа или 24 часа или дольше.

[00307] В некоторых вариантах осуществления частицы композиции, описанной в данном документе, как, например, частицы нирапариба, подвергнуты отжигу (например, нагреты и охлаждены) один или более раз. Например, частицы нирапариба в композиции, описанной в данном документе, могут быть нагреты и охлаждены один, два, три, четыре, пять или более раз.

[00308] В некоторых вариантах осуществления подвергнуты отжигу частицы проявляют более низкую общую энергию потока порошка (т. е. по сравнению с теми же частицами, которые не подвергли отжигу). В некоторых вариантах осуществления частицы, который подвергали отжигу два или более раз, а именно два, или три, или четыре, или пять или более раз, проявляют более низкую общую энергию потока порошка (т. е. по сравнению с теми же частицами, которые не подвергли отжигу или подвергли однократному отжигу). Это приводит к меньшим энергозатратам в

обработке (например, транспортировка и смешивание) порошкообразных материалов. Отжиг два или более раз может снизить общую энергию потока порошка на приблизительно 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% или больше.

[00309] сыпучий порошок может проявлять любое из улучшенных свойств или их комбинацию, которые только были описаны. В некоторых вариантах осуществления частицы нирапариба по настоящему изобретению характеризуются трехмерной структурой.

[00310] Для измерения размера частиц составов на основе нирапариба, описанных в данном документе, может использоваться, например, методика лазерной дифракции жидких дисперсий, предназначенная для определения размера частиц с использованием анализатора размера частиц Malvern Mastersizer 3000, оснащенного блоком для дисперсных образцов Hydro MV. Анализатор размера частиц может определять размер частиц с использованием малоуглового лазерного светорассеяния, и он вычисляет результаты в объемных % на основе эквивалентных сфер. Можно определить распределения по объему для D_{10} , D_{50} , D_{90} , $D_{4,3}$ и $D_{3,2}$. Суспензию добавляют в контейнер до тех пор, пока затемнение луча находится в заданном диапазоне, ориентируясь на 10% затемнение луча. Измерения осуществляют однократно, как только затемнение луча станет постоянным.

[00311] Процентная доля более крупных частиц может быть определена с использованием прибора, который измеряет размер и форму частиц, как, например, при помощи методики анализа статического анализа изображений, например, Malvern Instrument Morphologi G3. Интенсивность света можно количественно определить по фактору шкалы серого, который зависит от количества света, достигающего детектора. Изображение частицы в градациях шкалы серого находится в диапазоне от 0 (черный) до 255 (белый) и относится к размеру частицы. Чем ниже значение интенсивности, тем темнее изображение, тем, следовательно, более крупная частица. В некоторых вариантах осуществления частицы нирапариба или перемешанной композиции по настоящему изобретению характеризуются тем, что более приблизительно 30%, более приблизительно 40%, более приблизительно 45% или более приблизительно 50% частиц имеют интенсивность, составляющую менее приблизительно 80. В одном варианте осуществления, приблизительно 30–100%, 30–90%, 30–80%, 30% – 70%, 30–

60%, 40–60% или 40–50% частиц нирапариба или перемешанной композиции по настоящему изобретению характеризуются интенсивностью, составляющей менее приблизительно 80.

[00312] В некоторых вариантах осуществления подвергнутые размалыванию, или отжигу, или просеиванию частицы нирапариба в перемешанной композиции по настоящему изобретению имеют несколько более удлиненную, менее круглую и более заостренную или зернистую форму, на что указывают более низкие значения соотношения размеров сечения, более низкие значения HS-округлости и более низкие значения выпуклости, соответственно, по сравнению с не подвергнутыми размалыванию, или отжигу, или просеиванию частицами нирапариба в перемешанных композициях. В некоторых вариантах осуществления частицы нирапариба в перемешанных композициях по настоящему изобретению характеризуются значением округлости в диапазоне, составляющем менее приблизительно 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 или 0,1. В другом варианте осуществления приблизительно 40% частиц нирапариба в перемешанных композициях в совокупном объеме характеризуются значением округлости в диапазоне, составляющем от приблизительно 0,1 до 0,6. В некоторых вариантах осуществления частицы нирапариба в перемешанных композициях по настоящему изобретению характеризуются соотношением размеров сечения, находящимся в диапазоне от 0,55 до 1,0, В некоторых вариантах осуществления частицы нирапариба в перемешанных композициях по настоящему изобретению характеризуются значением выпуклости в диапазоне от 0,95 до 1,0.

Угол внутреннего трения

[00313] В некоторых вариантах осуществления угол внутреннего трения между частицами нирапариба или между частицами перемешанной композиции, описанной в данном документе может составлять не более приблизительно 28,0, 28,1, 28,2, 28,3, 28,4, 28,5, 28,6, 28,7, 28,8, 28,9, 30,0, 29,1, 29,2, 29,3, 29,4, 29,5, 29,6, 29,7, 29,8, 29,9, 30,0, 30,1, 30,2, 30,3, 30,4, 30,5, 30,6, 30,7, 30,8, 30,9, 31,0, 31,1, 31,2, 31,3, 31,4, 31,5, 31,6, 31,7, 31,8, 31,9, 32,0, 32,1, 32,2, 32,3, 32,4, 32,5, 32,6, 32,7, 32,8, 32,9, 33,0, 33,1, 33,2, 33,3, 33,4, 33,5, 33,6, 33,7, 33,8, 33,9, 34,0, 34,1, 34,2, 34,3, 34,4, 34,5, 34,6, 34,7, 34,8, 34,9, 35,0, 35,1, 35,2, 35,3, 35,4, 35,5, 35,6, 35,7, 35,8, 35,9, 36,0, 36,1, 36,2, 36,3, 36,4, 36,5, 36,6, 36,7, 36,8, 36,9, 37,0, 37,1, 37,2, 37,3, 37,4, 37,5, 37,6, 37,7,

37,8, 37,9, 38,0, 38,1, 38,2, 38,3, 38,4, 38,5, 38,6, 38,7, 38,8, 38,9, 39,0, 39,1, 39,2, 39,3, 39,4, 39,5, 39,6, 39,7, 39,8, 39,9, 40,0, 40,1, 40,2, 40,3, 40,4, 40,5, 40,6, 40,7, 40,8, 40,9 или 50,0 градуса.

[00314] В некоторых вариантах осуществления угол внутреннего трения между частицами нирапариба может составлять не более приблизительно 28,0, 28,1, 28,2, 28,3, 28,4, 28,5, 28,6, 28,7, 28,8, 28,9, 30,0, 29,1, 29,2, 29,3, 29,4, 29,5, 29,6, 29,7, 29,8, 29,9, 30,0, 30,1, 30,2, 30,3, 30,4, 30,5, 30,6, 30,7, 30,8, 30,9, 31,0, 31,1, 31,2, 31,3, 31,4, 31,5, 31,6, 31,7, 31,8, 31,9, 32,0, 32,1, 32,2, 32,3, 32,4, 32,5, 32,6, 32,7, 32,8, 32,9, 33,0, 33,1, 33,2, 33,3, 33,4, 33,5, 33,6, 33,7, 33,8, 33,9, 34,0, 34,1, 34,2, 34,3, 34,4, 34,5, 34,6, 34,7, 34,8, 34,9, 35,0, 35,1, 35,2, 35,3, 35,4, 35,5, 35,6, 35,7, 35,8, 35,9, 36,0, 36,1, 36,2, 36,3, 36,4, 36,5, 36,6, 36,7, 36,8, 36,9, 37,0, 37,1, 37,2, 37,3, 37,4, 37,5, 37,6, 37,7, 37,8, 37,9, 38,0, 38,1, 38,2, 38,3, 38,4, 38,5, 38,6, 38,7, 38,8, 38,9, 39,0, 39,1, 39,2, 39,3, 39,4, 39,5, 39,6, 39,7, 39,8, 39,9, 40,0, 40,1, 40,2, 40,3, 40,4, 40,5, 40,6, 40,7, 40,8, 40,9 или 50,0 градуса.

[00315] В некоторых вариантах осуществления угол внутреннего трения между частицами в смеси частиц нирапариба и частиц моногидрата лактозы может составлять не более приблизительно 28,0, 28,1, 28,2, 28,3, 28,4, 28,5, 28,6, 28,7, 28,8, 28,9, 30,0, 29,1, 29,2, 29,3, 29,4, 29,5, 29,6, 29,7, 29,8, 29,9, 30,0, 30,1, 30,2, 30,3, 30,4, 30,5, 30,6, 30,7, 30,8, 30,9, 31,0, 31,1, 31,2, 31,3, 31,4, 31,5, 31,6, 31,7, 31,8, 31,9, 32,0, 32,1, 32,2, 32,3, 32,4, 32,5, 32,6, 32,7, 32,8, 32,9, 33,0, 33,1, 33,2, 33,3, 33,4, 33,5, 33,6, 33,7, 33,8, 33,9, 34,0, 34,1, 34,2, 34,3, 34,4, 34,5, 34,6, 34,7, 34,8, 34,9, 35,0, 35,1, 35,2, 35,3, 35,4, 35,5, 35,6, 35,7, 35,8, 35,9, 36,0, 36,1, 36,2, 36,3, 36,4, 36,5, 36,6, 36,7, 36,8, 36,9, 37,0, 37,1, 37,2, 37,3, 37,4, 37,5, 37,6, 37,7, 37,8, 37,9, 38,0, 38,1, 38,2, 38,3, 38,4, 38,5, 38,6, 38,7, 38,8, 38,9, 39,0, 39,1, 39,2, 39,3, 39,4, 39,5, 39,6, 39,7, 39,8, 39,9, 40,0, 40,1, 40,2, 40,3, 40,4, 40,5, 40,6, 40,7, 40,8, 40,9 или 50,0 градуса. В некоторых вариантах осуществления угол внутреннего трения между частицами в смеси частиц нирапариба и частиц моногидрата лактозы может составлять не более приблизительно 28,0, 28,1, 28,2, 28,3, 28,4, 28,5, 28,6, 28,7, 28,8, 28,9, 30,0, 29,1, 29,2, 29,3, 29,4, 29,5, 29,6, 29,7, 29,8, 29,9, 30,0, 30,1, 30,2, 30,3, 30,4, 30,5, 30,6, 30,7, 30,8, 30,9, 31,0, 31,1, 31,2, 31,3, 31,4, 31,5, 31,6, 31,7, 31,8, 31,9, 32,0, 32,1, 32,2, 32,3, 32,4, 32,5, 32,6, 32,7, 32,8, 32,9, 33,0.

[00316] В некоторых вариантах осуществления угол внутреннего трения между частицами в смеси частиц нирапариба, частиц моногидрата лактозы и частиц стеарата магния может составлять не более приблизительно 28,0, 28,1, 28,2, 28,3, 28,4, 28,5, 28,6, 28,7, 28,8, 28,9, 30,0, 29,1, 29,2, 29,3, 29,4, 29,5, 29,6, 29,7, 29,8, 29,9, 30,0, 30,1, 30,2, 30,3, 30,4, 30,5, 30,6, 30,7, 30,8, 30,9, 31,0, 31,1, 31,2, 31,3, 31,4, 31,5, 31,6, 31,7, 31,8, 31,9, 32,0, 32,1, 32,2, 32,3, 32,4, 32,5, 32,6, 32,7, 32,8, 32,9, 33,0, 33,1, 33,2, 33,3, 33,4, 33,5, 33,6, 33,7, 33,8, 33,9, 34,0, 34,1, 34,2, 34,3, 34,4, 34,5, 34,6, 34,7, 34,8, 34,9, 35,0, 35,1, 35,2, 35,3, 35,4, 35,5, 35,6, 35,7, 35,8, 35,9, 36,0, 36,1, 36,2, 36,3, 36,4, 36,5, 36,6, 36,7, 36,8, 36,9, 37,0, 37,1, 37,2, 37,3, 37,4, 37,5, 37,6, 37,7, 37,8, 37,9, 38,0, 38,1, 38,2, 38,3, 38,4, 38,5, 38,6, 38,7, 38,8, 38,9, 39,0, 39,1, 39,2, 39,3, 39,4, 39,5, 39,6, 39,7, 39,8, 39,9, 40,0, 40,1, 40,2, 40,3, 40,4, 40,5, 40,6, 40,7, 40,8, 40,9 или 50,0 градуса. В некоторых вариантах осуществления угол внутреннего трения между частицами в смеси частиц нирапариба, частиц моногидрата лактозы и частиц стеарата магния может составлять не более приблизительно 28,0, 28,1, 28,2, 28,3, 28,4, 28,5, 28,6, 28,7, 28,8, 28,9, 30,0, 29,1, 29,2, 29,3, 29,4, 29,5, 29,6, 29,7, 29,8, 29,9, 30,0, 30,1, 30,2, 30,3, 30,4, 30,5, 30,6, 30,7, 30,8, 30,9, 31,0, 31,1, 31,2, 31,3, 31,4, 31,5, 31,6, 31,7, 31,8, 31,9, 32,0, 32,1, 32,2, 32,3, 32,4, 32,5, 32,6, 32,7, 32,8, 32,9, 33,0. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где нирапариб в капсуле характеризуется углом внутреннего трения, составляющим приблизительно 29 градусов или больше или приблизительно 33,1 градуса или больше. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где нирапариб характеризуется углом внутреннего трения, составляющим приблизительно 29 градусов или больше или приблизительно 33,1 градуса или больше. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где состав в капсуле характеризуется углом внутреннего трения, составляющим менее приблизительно 34 градусов или менее приблизительно 37 градусов. В некоторых

вариантах осуществления капсула содержит состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где состав характеризуется углом внутреннего трения, составляющим менее приблизительно 34 градусов или менее приблизительно 37 градусов.

Показатель функции текучести (FF)

[00317] В некоторых вариантах осуществления показатель функции текучести (FF) для частиц нирапариба или частиц перемешанной композиции, описанной в данном документе, может составлять по меньшей мере приблизительно 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10,0, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11,0, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12,0, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13,0, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14,0, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9, 15,0, 15,1, 15,2, 15,3, 15,4, 15,5, 15,6, 15,7, 15,8, 15,9, 16,0, 16,1, 16,2, 16,3, 16,4, 16,5, 16,6, 16,7, 16,8, 16,9, 17,0, 17,1, 17,2, 17,3, 17,4, 17,5, 17,6, 17,7, 17,8, 17,9, 18,0, 18,1, 18,2, 18,3, 18,4, 18,5, 18,6, 18,7, 18,8, 18,9, 19,0, 19,1, 19,2, 19,3, 19,4, 19,5, 19,6, 19,7, 19,8, 19,9, 20,0, 20,1, 20,2, 20,3, 20,4, 20,5, 20,6, 20,7, 20,8, 20,9, 21,0, 21,1, 21,2, 21,3, 21,4, 21,5, 21,6, 21,7, 21,8, 21,9, 22,0, 22,1, 22,2, 22,3, 22,4, 22,5, 22,6, 22,7, 22,8, 22,9, 23,0, 23,1, 23,2, 23,3, 23,4, 23,5, 23,6, 23,7, 23,8, 23,9, 24,0, 24,1, 24,2, 24,3, 24,4, 24,5, 24,6, 24,7, 24,8, 24,9, 25,0, 25,1, 25,2, 25,3, 25,4, 25,5, 25,6, 25,7, 25,8, 25,9 или 26,0.

[00318] В некоторых вариантах осуществления показатель функции текучести (FF) для частиц нирапариба может составлять по меньшей мере приблизительно 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9 или 9,0.

[00319] В некоторых вариантах осуществления показатель функции текучести (FF) для частиц в смеси частиц нирапариба и частиц моногидрата лактозы

может составлять по меньшей мере приблизительно 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10,0, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11,0, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12,0, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13,0, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14,0, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9, 15,0, 15,1, 15,2, 15,3, 15,4, 15,5, 15,6, 15,7, 15,8, 15,9, 16,0, 16,1, 16,2, 16,3, 16,4, 16,5, 16,6, 16,7, 16,8, 16,9, 17,0, 17,1, 17,2, 17,3, 17,4, 17,5, 17,6, 17,7, 17,8, 17,9, 18,0, 18,1, 18,2, 18,3, 18,4, 18,5, 18,6, 18,7, 18,8, 18,9, 19,0, 19,1, 19,2, 19,3, 19,4, 19,5, 19,6, 19,7, 19,8, 19,9, 20,0, 20,1, 20,2, 20,3, 20,4, 20,5, 20,6, 20,7, 20,8, 20,9, 21,0, 21,1, 21,2, 21,3, 21,4, 21,5, 21,6, 21,7, 21,8, 21,9, 22,0, 22,1, 22,2, 22,3, 22,4, 22,5, 22,6, 22,7, 22,8, 22,9, 23,0, 23,1, 23,2, 23,3, 23,4, 23,5, 23,6, 23,7, 23,8, 23,9, 24,0, 24,1, 24,2, 24,3, 24,4, 24,5, 24,6, 24,7, 24,8, 24,9, 25,0, 25,1, 25,2, 25,3, 25,4, 25,5, 25,6, 25,7, 25,8, 25,9 или 26,0. В некоторых вариантах осуществления показатель функции текучести (FF) для частиц в смеси частиц нирапариба (например, размолотых частиц нирапариба) и частиц моногидрата лактозы может составлять по меньшей мере приблизительно 13,0, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14,0, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9, 15,0, 15,1, 15,2, 15,3, 15,4, 15,5, 15,6, 15,7, 15,8, 15,9, 16,0, 16,1, 16,2, 16,3, 16,4, 16,5, 16,6, 16,7, 16,8, 16,9, 17,0, 17,1, 17,2, 17,3, 17,4, 17,5, 17,6, 17,7, 17,8, 17,9, 18,0, 18,1, 18,2, 18,3, 18,4, 18,5, 18,6, 18,7, 18,8, 18,9, 19,0, 19,1, 19,2, 19,3, 19,4, 19,5, 19,6, 19,7, 19,8, 19,9, 20,0, 20,1, 20,2, 20,3, 20,4, 20,5, 20,6, 20,7, 20,8, 20,9, 21,0, 21,1, 21,2, 21,3, 21,4, 21,5, 21,6, 21,7, 21,8, 21,9, 22,0, 22,1, 22,2, 22,3, 22,4, 22,5, 22,6, 22,7, 22,8, 22,9, 23,0, 23,1, 23,2, 23,3, 23,4, 23,5, 23,6, 23,7, 23,8, 23,9, 24,0, 24,1, 24,2, 24,3, 24,4, 24,5, 24,6, 24,7, 24,8, 24,9, 25,0, 25,1, 25,2, 25,3, 25,4, 25,5, 25,6, 25,7, 25,8, 25,9 или 26,0.

[00320] В некоторых вариантах осуществления показатель функции текучести (FF) для частиц в смеси частиц нирапариба, частиц моногидрата лактозы и частиц стеарата магния может составлять по меньшей мере приблизительно 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4,

8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10,0, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11,0, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12,0, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13,0, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14,0, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9, 15,0, 15,1, 15,2, 15,3, 15,4, 15,5, 15,6, 15,7, 15,8, 15,9, 16,0, 16,1, 16,2, 16,3, 16,4, 16,5, 16,6, 16,7, 16,8, 16,9, 17,0, 17,1, 17,2, 17,3, 17,4, 17,5, 17,6, 17,7, 17,8, 17,9, 18,0, 18,1, 18,2, 18,3, 18,4, 18,5, 18,6, 18,7, 18,8, 18,9, 19,0, 19,1, 19,2, 19,3, 19,4, 19,5, 19,6, 19,7, 19,8, 19,9, 20,0, 20,1, 20,2, 20,3, 20,4, 20,5, 20,6, 20,7, 20,8, 20,9, 21,0, 21,1, 21,2, 21,3, 21,4, 21,5, 21,6, 21,7, 21,8, 21,9, 22,0, 22,1, 22,2, 22,3, 22,4, 22,5, 22,6, 22,7, 22,8, 22,9, 23,0, 23,1, 23,2, 23,3, 23,4, 23,5, 23,6, 23,7, 23,8, 23,9, 24,0, 24,1, 24,2, 24,3, 24,4, 24,5, 24,6, 24,7, 24,8, 24,9, 25,0, 25,1, 25,2, 25,3, 25,4, 25,5, 25,6, 25,7, 25,8, 25,9 или 26,0. В некоторых вариантах осуществления показатель функции текучести (FF) для частиц в смеси частиц нирапариба, частиц моногидрата лактозы и частиц стеарата магния может составлять по меньшей мере приблизительно 13,0, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14,0, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9, 15,0, 15,1, 15,2, 15,3, 15,4, 15,5, 15,6, 15,7, 15,8, 15,9, 16,0, 16,1, 16,2, 16,3, 16,4, 16,5, 16,6, 16,7, 16,8, 16,9, 17,0, 17,1, 17,2, 17,3, 17,4, 17,5, 17,6, 17,7, 17,8, 17,9, 18,0, 18,1, 18,2, 18,3, 18,4, 18,5, 18,6, 18,7, 18,8, 18,9, 19,0, 19,1, 19,2, 19,3, 19,4, 19,5, 19,6, 19,7, 19,8, 19,9, 20,0, 20,1, 20,2, 20,3, 20,4, 20,5, 20,6, 20,7, 20,8, 20,9, 21,0, 21,1, 21,2, 21,3, 21,4, 21,5, 21,6, 21,7, 21,8, 21,9, 22,0, 22,1, 22,2, 22,3, 22,4, 22,5, 22,6, 22,7, 22,8, 22,9, 23,0, 23,1, 23,2, 23,3, 23,4, 23,5, 23,6, 23,7, 23,8, 23,9, 24,0, 24,1, 24,2, 24,3, 24,4, 24,5, 24,6, 24,7, 24,8, 24,9, 25,0, 25,1, 25,2, 25,3, 25,4, 25,5, 25,6, 25,7, 25,8, 25,9 или 26,0. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где нирапариб характеризуется значением показателя функции текучести, составляющим более приблизительно 3,5 или более приблизительно 6,4. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где нирапариб характеризуется значением показателя функции текучести, составляющим более приблизительно 3,5 или более приблизительно 6,4. В некоторых вариантах

осуществления капсула содержит состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где состав характеризуется значением показателя функции текучести, составляющим более приблизительно 6,5 или более приблизительно 14,4. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где состав характеризуется значением показателя функции текучести, составляющим более приблизительно 6,5 или более приблизительно 14,4.

Трение о стенки

[00321] Испытание на трение о стенки может использоваться для проведения измерения сопротивления скольжению между порошком и поверхностью производственного оборудования, такого как капсулонаполнительная машина, или смеситель, или дозатор. Это может быть важным для понимания характера опорожнения дозаторов, непрерывности потока в лотках для подачи и усилий выталкивания таблетки. Также это используют при исследовании того, будет ли порошок прилипать к стенкам производственного оборудования и различным другим поверхностям, как, например, к внутренним поверхностям саше, капсул и других упаковочных материалов. Принцип измерения аналогичен испытанию для определения силы сдвига в сдвиговой ячейке, но вместо сдвига порошка против порошка в данном испытании используют образец материала, представляющего собой часть стенки производственного оборудования, который сдвигают относительно исследуемого порошка. Вспомогательное оборудование для FT4, предназначенное для испытания на трение о стенки, обеспечивает возможность анализа серии образцов, при этом поверхности могут быть изготовлены по индивидуальному заказу, если это необходимо. Как правило, данные выражают на графике зависимости напряжения при сдвиге от нормального напряжения, что позволяет определить *угол трения о стенки* (ϕ). Чем больше угол трения о стенки, тем выше сопротивление между образцом порошка и образцом стенки.

[00322] Дозаторы используются повсеместно в обрабатывающей промышленности, и хотя они зачастую считаются простыми системами, они могут быть причиной массы серьезных проблем в виде остановки производственного процесса и проблем с качеством продукта. Если порошок обладает свойствами, которые не оптимизированы под параметры дозатора и параметры поверхностей оборудования, то поток из дозатора может быть неоднородным, а в некоторых случаях вообще отсутствовать. Данные, полученные при испытаниях в сдвиговой ячейке и в испытаниях трения о стенки, могут быть использованы для расчета оптимальных размеров бункера, чтобы обеспечить полноценный поток.

[00323] Испытание на трение о стенки можно использовать для измерения сопротивления скольжению между порошком и поверхностью технологического оборудования. Это особенно важно для понимания характера опорожнения дозаторов, непрерывности потока в лотках для подачи и усилий выталкивания таблетки. Также это используют при исследовании того, будет ли порошок прилипать к стенкам производственного оборудования и различным другим поверхностям, как, например, к внутренним поверхностям саше, капсул и других упаковочных материалов.

[00324] Принцип измерения аналогичен испытанию для определения силы сдвига в сдвиговой ячейке, но вместо сдвига порошка против порошка в данном испытании используют образец материала, представляющего собой часть стенки производственного оборудования, который сдвигают относительно исследуемого порошка. Вспомогательное оборудование для FT4, предназначенное для испытания на трение о стенки, обеспечивает возможность анализа серии образцов. Как правило, трение о стенки выражают на графике зависимости напряжения при сдвиге от нормального напряжения, что позволяет определить *угол трения о стенки* (ϕ). Чем больше угол трения о стенки, тем выше сопротивление между образцом порошка и образцом стенки.

[00325] В некоторых вариантах осуществления угол трения о стенки частиц нирапариба или частиц перемешанной композиции, описанной в данном документе, может составлять не более приблизительно 10,0, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11,0, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12,0, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13,0, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7,

13,8, 13,9, 14,0, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9, 15,0, 15,1, 15,2, 15,3, 15,4, 15,5, 15,6, 15,7, 15,8, 15,9, 16,0, 16,1, 16,2, 16,3, 16,4, 16,5, 16,6, 16,7, 16,8, 16,9, 17,0, 17,1, 17,2, 17,3, 17,4, 17,5, 17,6, 17,7, 17,8, 17,9, 18,0, 18,1, 18,2, 18,3, 18,4, 18,5, 18,6, 18,7, 18,8, 18,9, 19,0, 19,1, 19,2, 19,3, 19,4, 19,5, 19,6, 19,7, 19,8, 19,9, 20,0, 20,1, 20,2, 20,3, 20,4, 20,5, 20,6, 20,7, 20,8, 20,9, 21,0, 21,1, 21,2, 21,3, 21,4, 21,5, 21,6, 21,7, 21,8, 21,9, 22,0, 22,1, 22,2, 22,3, 22,4, 22,5, 22,6, 22,7, 22,8, 22,9, 23,0, 23,1, 23,2, 23,3, 23,4, 23,5, 23,6, 23,7, 23,8, 23,9, 24,0, 24,1, 24,2, 24,3, 24,4, 24,5, 24,6, 24,7, 24,8, 24,9, 25,0, 25,1, 25,2, 25,3, 25,4, 25,5, 25,6, 25,7, 25,8, 25,9, 26,0, 26,1, 26,2, 26,3, 26,4, 26,5, 26,6, 26,7, 26,8, 26,9, 27,0, 27,1, 27,2, 27,3, 27,4, 27,5, 27,6, 27,7, 27,8, 27,9, 28,0, 28,1, 28,2, 28,3, 28,4, 28,5, 28,6, 28,7, 28,8, 28,9, 29,0, 29,1, 29,2, 29,3, 29,4, 29,5, 29,6, 29,7, 29,8, 29,9 или 30,0, 30,1, 30,2, 30,3, 30,4, 30,5, 30,6, 30,7, 30,8, 30,9, 31,0, 31,1, 31,2, 31,3, 31,4, 31,5, 31,6, 31,7, 31,8, 31,9, 32,0, 32,1, 32,2, 32,3, 32,4, 32,5, 32,6, 32,7, 32,8, 32,9, 33,0, 33,1, 33,2, 33,3, 33,4, 33,5, 33,6, 33,7, 33,8, 33,9, 34,0, 34,1, 34,2, 34,3, 34,4, 34,5, 34,6, 34,7, 34,8, 34,9, 35,0, 35,1, 35,2, 35,3, 35,4, 35,5, 35,6, 35,7, 35,8, 35,9 или 36,0 градуса. В некоторых вариантах осуществления угол трения о стенки частиц нирапароба или частиц перемешанной композиции, описанной в данном документе, может составлять не более приблизительно 10,0, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11,0, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12,0, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13,0, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14,0, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9, 15,0, 15,1, 15,2, 15,3, 15,4, 15,5, 15,6, 15,7, 15,8, 15,9, 16,0, 16,1, 16,2, 16,3, 16,4, 16,5, 16,6, 16,7, 16,8, 16,9, 17,0, 17,1, 17,2, 17,3, 17,4, 17,5, 17,6, 17,7, 17,8, 17,9, 18,0, 18,1, 18,2, 18,3, 18,4, 18,5, 18,6, 18,7, 18,8, 18,9, 19,0, 19,1, 19,2, 19,3, 19,4, 19,5, 19,6, 19,7, 19,8, 19,9, 20,0, 20,1, 20,2, 20,3, 20,4, 20,5, 20,6, 20,7, 20,8, 20,9, 21,0, 21,1, 21,2, 21,3, 21,4, 21,5, 21,6, 21,7, 21,8, 21,9, 22,0, 22,1, 22,2, 22,3, 22,4, 22,5, 22,6, 22,7, 22,8, 22,9, 23,0, 23,1, 23,2, 23,3, 23,4, 23,5, 23,6, 23,7, 23,8, 23,9, 24,0, 24,1, 24,2, 24,3, 24,4, 24,5, 24,6, 24,7, 24,8, 24,9, 25,0, 25,1, 25,2, 25,3, 25,4, 25,5, 25,6, 25,7, 25,8, 25,9, 26,0, 26,1, 26,2, 26,3, 26,4, 26,5, 26,6, 26,7, 26,8, 26,9, 27,0, 27,1, 27,2, 27,3, 27,4, 27,5, 27,6, 27,7, 27,8, 27,9, 28,0, 28,1, 28,2, 28,3, 28,4, 28,5, 28,6, 28,7, 28,8, 28,9, 29,0, 29,1, 29,2, 29,3, 29,4, 29,5, 29,6, 29,7, 29,8, 29,9 или 30,0, 30,1, 30,2, 30,3, 30,4, 30,5, 30,6, 30,7, 30,8, 30,9, 31,0, 31,1, 31,2, 31,3, 31,4, 31,5, 31,6, 31,7, 31,8, 31,9, 32,0, 32,1, 32,2, 32,3, 32,4, 32,5, 32,6, 32,7, 32,8, 32,9, 33,0, 33,1, 33,2, 33,3, 33,4, 33,5, 33,6, 33,7, 33,8, 33,9, 34,0, 34,1, 34,2, 34,3, 34,4, 34,5, 34,6, 34,7,

34,8, 34,9, 35,0, 35,1, 35,2, 35,3, 35,4, 35,5, 35,6, 35,7, 35,8, 35,9 или 36,0 градуса при R_a , составляющем приблизительно 0,05, или при R_a , составляющем приблизительно 1,2.

[00326] В некоторых вариантах осуществления угол трения о стенки частиц нирапароба может составлять не более приблизительно 10,0, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11,0, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12,0, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13,0, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14,0, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9, 15,0, 15,1, 15,2, 15,3, 15,4, 15,5, 15,6, 15,7, 15,8, 15,9, 16,0, 16,1, 16,2, 16,3, 16,4, 16,5, 16,6, 16,7, 16,8, 16,9, 17,0, 17,1, 17,2, 17,3, 17,4, 17,5, 17,6, 17,7, 17,8, 17,9, 18,0, 18,1, 18,2, 18,3, 18,4, 18,5, 18,6, 18,7, 18,8, 18,9, 19,0, 19,1, 19,2, 19,3, 19,4, 19,5, 19,6, 19,7, 19,8, 19,9, 20,0, 20,1, 20,2, 20,3, 20,4, 20,5, 20,6, 20,7, 20,8, 20,9, 21,0, 21,1, 21,2, 21,3, 21,4, 21,5, 21,6, 21,7, 21,8, 21,9, 22,0, 22,1, 22,2, 22,3, 22,4, 22,5, 22,6, 22,7, 22,8, 22,9, 23,0, 23,1, 23,2, 23,3, 23,4, 23,5, 23,6, 23,7, 23,8, 23,9, 24,0, 24,1, 24,2, 24,3, 24,4, 24,5, 24,6, 24,7, 24,8, 24,9, 25,0, 25,1, 25,2, 25,3, 25,4, 25,5, 25,6, 25,7, 25,8, 25,9, 26,0, 26,1, 26,2, 26,3, 26,4, 26,5, 26,6, 26,7, 26,8, 26,9, 27,0, 27,1, 27,2, 27,3, 27,4, 27,5, 27,6, 27,7, 27,8, 27,9, 28,0, 28,1, 28,2, 28,3, 28,4, 28,5, 28,6, 28,7, 28,8, 28,9, 29,0, 29,1, 29,2, 29,3, 29,4, 29,5, 29,6, 29,7, 29,8, 29,9 или 30,0, 30,1, 30,2, 30,3, 30,4, 30,5, 30,6, 30,7, 30,8, 30,9, 31,0, 31,1, 31,2, 31,3, 31,4, 31,5, 31,6, 31,7, 31,8, 31,9, 32,0, 32,1, 32,2, 32,3, 32,4, 32,5, 32,6, 32,7, 32,8, 32,9, 33,0, 33,1, 33,2, 33,3, 33,4, 33,5, 33,6, 33,7, 33,8, 33,9, 34,0, 34,1, 34,2, 34,3, 34,4, 34,5, 34,6, 34,7, 34,8, 34,9, 35,0, 35,1, 35,2, 35,3, 35,4, 35,5, 35,6, 35,7, 35,8, 35,9 или 36,0 градуса. В некоторых вариантах осуществления угол трения о стенки частиц нирапароба может составлять не более приблизительно 10,0, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11,0, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12,0, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13,0, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14,0, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9, 15,0, 15,1, 15,2, 15,3, 15,4, 15,5, 15,6, 15,7, 15,8, 15,9, 16,0, 16,1, 16,2, 16,3, 16,4, 16,5, 16,6, 16,7, 16,8, 16,9, 17,0, 17,1, 17,2, 17,3, 17,4, 17,5, 17,6, 17,7, 17,8, 17,9, 18,0, 18,1, 18,2, 18,3, 18,4, 18,5, 18,6, 18,7, 18,8, 18,9, 19,0, 19,1, 19,2, 19,3, 19,4, 19,5, 19,6, 19,7, 19,8, 19,9, 20,0, 20,1, 20,2, 20,3, 20,4, 20,5, 20,6, 20,7, 20,8, 20,9, 21,0, 21,1, 21,2, 21,3, 21,4, 21,5, 21,6, 21,7, 21,8, 21,9, 22,0, 22,1, 22,2, 22,3, 22,4, 22,5, 22,6, 22,7, 22,8, 22,9, 23,0, 23,1, 23,2, 23,3, 23,4, 23,5, 23,6, 23,7, 23,8, 23,9, 24,0, 24,1, 24,2, 24,3, 24,4, 24,5, 24,6, 24,7, 24,8, 24,9, 25,0, 25,1, 25,2, 25,3, 25,4, 25,5, 25,6, 25,7, 25,8, 25,9, 26,0, 26,1, 26,2, 26,3, 26,4, 26,5,

26,6, 26,7, 26,8, 26,9, 27,0, 27,1, 27,2, 27,3, 27,4, 27,5, 27,6, 27,7, 27,8, 27,9, 28,0, 28,1, 28,2, 28,3, 28,4, 28,5, 28,6, 28,7, 28,8, 28,9, 29,0, 29,1, 29,2, 29,3, 29,4, 29,5, 29,6, 29,7, 29,8, 29,9 или 30,0, 30,1, 30,2, 30,3, 30,4, 30,5, 30,6, 30,7, 30,8, 30,9, 31,0, 31,1, 31,2, 31,3, 31,4, 31,5, 31,6, 31,7, 31,8, 31,9, 32,0, 32,1, 32,2, 32,3, 32,4, 32,5, 32,6, 32,7, 32,8, 32,9, 33,0, 33,1, 33,2, 33,3, 33,4, 33,5, 33,6, 33,7, 33,8, 33,9, 34,0, 34,1, 34,2, 34,3, 34,4, 34,5, 34,6, 34,7, 34,8, 34,9, 35,0, 35,1, 35,2, 35,3, 35,4, 35,5, 35,6, 35,7, 35,8, 35,9 или 36,0 градуса при R_a , составляющем приблизительно 0,05, или при R_a , составляющем приблизительно 1,2.

[00327] В некоторых вариантах осуществления угол трения о стенки частиц в смеси частиц нирапароба и частиц моногидрата лактозы может составлять не более приблизительно 10,0, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11,0, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12,0, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13,0, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14,0, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9, 15,0, 15,1, 15,2, 15,3, 15,4, 15,5, 15,6, 15,7, 15,8, 15,9, 16,0, 16,1, 16,2, 16,3, 16,4, 16,5, 16,6, 16,7, 16,8, 16,9, 17,0, 17,1, 17,2, 17,3, 17,4, 17,5, 17,6, 17,7, 17,8, 17,9, 18,0, 18,1, 18,2, 18,3, 18,4, 18,5, 18,6, 18,7, 18,8, 18,9, 19,0, 19,1, 19,2, 19,3, 19,4, 19,5, 19,6, 19,7, 19,8, 19,9, 20,0, 20,1, 20,2, 20,3, 20,4, 20,5, 20,6, 20,7, 20,8, 20,9, 21,0, 21,1, 21,2, 21,3, 21,4, 21,5, 21,6, 21,7, 21,8, 21,9, 22,0, 22,1, 22,2, 22,3, 22,4, 22,5, 22,6, 22,7, 22,8, 22,9, 23,0, 23,1, 23,2, 23,3, 23,4, 23,5, 23,6, 23,7, 23,8, 23,9, 24,0, 24,1, 24,2, 24,3, 24,4, 24,5, 24,6, 24,7, 24,8, 24,9, 25,0, 25,1, 25,2, 25,3, 25,4, 25,5, 25,6, 25,7, 25,8, 25,9, 26,0, 26,1, 26,2, 26,3, 26,4, 26,5, 26,6, 26,7, 26,8, 26,9, 27,0, 27,1, 27,2, 27,3, 27,4, 27,5, 27,6, 27,7, 27,8, 27,9, 28,0, 28,1, 28,2, 28,3, 28,4, 28,5, 28,6, 28,7, 28,8, 28,9, 29,0, 29,1, 29,2, 29,3, 29,4, 29,5, 29,6, 29,7, 29,8, 29,9 или 30,0, 30,1, 30,2, 30,3, 30,4, 30,5, 30,6, 30,7, 30,8, 30,9, 31,0, 31,1, 31,2, 31,3, 31,4, 31,5, 31,6, 31,7, 31,8, 31,9, 32,0, 32,1, 32,2, 32,3, 32,4, 32,5, 32,6, 32,7, 32,8, 32,9, 33,0, 33,1, 33,2, 33,3, 33,4, 33,5, 33,6, 33,7, 33,8, 33,9, 34,0, 34,1, 34,2, 34,3, 34,4, 34,5, 34,6, 34,7, 34,8, 34,9, 35,0, 35,1, 35,2, 35,3, 35,4, 35,5, 35,6, 35,7, 35,8, 35,9 или 36,0 градуса. В некоторых вариантах осуществления угол трения о стенки частиц в смеси частиц нирапароба и частиц моногидрата лактозы может составлять не более приблизительно 10,0, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11,0, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12,0, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13,0, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14,0, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9, 15,0, 15,1,

15,2, 15,3, 15,4, 15,5, 15,6, 15,7, 15,8, 15,9, 16,0, 16,1, 16,2, 16,3, 16,4, 16,5, 16,6, 16,7, 16,8, 16,9, 17,0, 17,1, 17,2, 17,3, 17,4, 17,5, 17,6, 17,7, 17,8, 17,9, 18,0, 18,1, 18,2, 18,3, 18,4, 18,5, 18,6, 18,7, 18,8, 18,9, 19,0, 19,1, 19,2, 19,3, 19,4, 19,5, 19,6, 19,7, 19,8, 19,9, 20,0, 20,1, 20,2, 20,3, 20,4, 20,5, 20,6, 20,7, 20,8, 20,9, 21,0, 21,1, 21,2, 21,3, 21,4, 21,5, 21,6, 21,7, 21,8, 21,9, 22,0, 22,1, 22,2, 22,3, 22,4, 22,5, 22,6, 22,7, 22,8, 22,9, 23,0, 23,1, 23,2, 23,3, 23,4, 23,5, 23,6, 23,7, 23,8, 23,9, 24,0, 24,1, 24,2, 24,3, 24,4, 24,5, 24,6, 24,7, 24,8, 24,9, 25,0, 25,1, 25,2, 25,3, 25,4, 25,5, 25,6, 25,7, 25,8, 25,9, 26,0, 26,1, 26,2, 26,3, 26,4, 26,5, 26,6, 26,7, 26,8, 26,9, 27,0, 27,1, 27,2, 27,3, 27,4, 27,5, 27,6, 27,7, 27,8, 27,9, 28,0, 28,1, 28,2, 28,3, 28,4, 28,5, 28,6, 28,7, 28,8, 28,9, 29,0, 29,1, 29,2, 29,3, 29,4, 29,5, 29,6, 29,7, 29,8, 29,9 или 30,0, 30,1, 30,2, 30,3, 30,4, 30,5, 30,6, 30,7, 30,8, 30,9, 31,0, 31,1, 31,2, 31,3, 31,4, 31,5, 31,6, 31,7, 31,8, 31,9, 32,0, 32,1, 32,2, 32,3, 32,4, 32,5, 32,6, 32,7, 32,8, 32,9, 33,0, 33,1, 33,2, 33,3, 33,4, 33,5, 33,6, 33,7, 33,8, 33,9, 34,0, 34,1, 34,2, 34,3, 34,4, 34,5, 34,6, 34,7, 34,8, 34,9, 35,0, 35,1, 35,2, 35,3, 35,4, 35,5, 35,6, 35,7, 35,8, 35,9 или 36,0 градуса при R_a , составляющем приблизительно 0,05, или при R_a , составляющем приблизительно 1,2. В некоторых вариантах осуществления угол трения о стенки частиц в смеси частиц нирапариба (например, размолотых частиц нирапариба) и частиц моногидрата лактозы может составлять не более приблизительно 10,0, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11,0, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12,0, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13,0, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14,0, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9, 15,0, 15,1, 15,2, 15,3, 15,4, 15,5, 15,6, 15,7, 15,8, 15,9, 16,0, 16,1, 16,2, 16,3, 16,4, 16,5, 16,6, 16,7, 16,8, 16,9, 17,0, 17,1, 17,2, 17,3, 17,4, 17,5, 17,6, 17,7, 17,8, 17,9, 18,0, 18,1, 18,2, 18,3, 18,4, 18,5, 18,6, 18,7, 18,8, 18,9, 19,0, 19,1, 19,2, 19,3, 19,4, 19,5, 19,6, 19,7, 19,8, 19,9, 20,0, 20,1, 20,2, 20,3, 20,4, 20,5, 20,6, 20,7, 20,8, 20,9, 21,0, 21,1, 21,2, 21,3, 21,4, 21,5, 21,6, 21,7, 21,8, 21,9, 22,0, 22,1, 22,2, 22,3, 22,4, 22,5, 22,6, 22,7, 22,8, 22,9, 23,0, 23,1, 23,2, 23,3, 23,4, 23,5, 23,6, 23,7, 23,8, 23,9, 24,0, 24,1, 24,2, 24,3, 24,4, 24,5, 24,6, 24,7, 24,8, 24,9, 25,0, 25,1, 25,2, 25,3, 25,4, 25,5, 25,6, 25,7, 25,8, 25,9, 26,0, 26,1, 26,2, 26,3, 26,4, 26,5, 26,6, 26,7, 26,8, 26,9, 27,0, 27,1, 27,2, 27,3, 27,4, 27,5, 27,6, 27,7, 27,8, 27,9, 28,0, 28,1, 28,2, 28,3, 28,4, 28,5, 28,6, 28,7, 28,8, 28,9, 29,0, 29,1, 29,2, 29,3, 29,4, 29,5, 29,6, 29,7, 29,8, 29,9 или 30,0, 30,1, 30,2, 30,3, 30,4, 30,5, 30,6, 30,7, 30,8, 30,9, 31,0, 31,1, 31,2, 31,3, 31,4, 31,5, 31,6, 31,7, 31,8, 31,9, 32,0, 32,1, 32,2, 32,3, 32,4, 32,5, 32,6, 32,7, 32,8, 32,9, 33,0, 33,1, 33,2, 33,3, 33,4, 33,5, 33,6, 33,7, 33,8, 33,9, 34,0, 34,1, 34,2, 34,3,

34,4, 34,5, 34,6, 34,7, 34,8, 34,9, 35,0, 35,1, 35,2, 35,3, 35,4, 35,5, 35,6, 35,7, 35,8, 35,9 или 36,0 градуса. В некоторых вариантах осуществления угол трения о стенки частиц в смеси частиц нирапариба (например, частиц измельченного нирапариба) и частиц моногидрата лактозы может составлять не более приблизительно 10,0, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11,0, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12,0, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13,0, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14,0, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9, 15,0, 15,1, 15,2, 15,3, 15,4, 15,5, 15,6, 15,7, 15,8, 15,9, 16,0, 16,1, 16,2, 16,3, 16,4, 16,5, 16,6, 16,7, 16,8, 16,9, 17,0, 17,1, 17,2, 17,3, 17,4, 17,5, 17,6, 17,7, 17,8, 17,9, 18,0, 18,1, 18,2, 18,3, 18,4, 18,5, 18,6, 18,7, 18,8, 18,9, 19,0, 19,1, 19,2, 19,3, 19,4, 19,5, 19,6, 19,7, 19,8, 19,9, 20,0, 20,1, 20,2, 20,3, 20,4, 20,5, 20,6, 20,7, 20,8, 20,9, 21,0, 21,1, 21,2, 21,3, 21,4, 21,5, 21,6, 21,7, 21,8, 21,9, 22,0, 22,1, 22,2, 22,3, 22,4, 22,5, 22,6, 22,7, 22,8, 22,9, 23,0, 23,1, 23,2, 23,3, 23,4, 23,5, 23,6, 23,7, 23,8, 23,9, 24,0, 24,1, 24,2, 24,3, 24,4, 24,5, 24,6, 24,7, 24,8, 24,9, 25,0, 25,1, 25,2, 25,3, 25,4, 25,5, 25,6, 25,7, 25,8, 25,9, 26,0, 26,1, 26,2, 26,3, 26,4, 26,5, 26,6, 26,7, 26,8, 26,9, 27,0, 27,1, 27,2, 27,3, 27,4, 27,5, 27,6, 27,7, 27,8, 27,9, 28,0, 28,1, 28,2, 28,3, 28,4, 28,5, 28,6, 28,7, 28,8, 28,9, 29,0, 29,1, 29,2, 29,3, 29,4, 29,5, 29,6, 29,7, 29,8, 29,9 или 30,0, 30,1, 30,2, 30,3, 30,4, 30,5, 30,6, 30,7, 30,8, 30,9, 31,0, 31,1, 31,2, 31,3, 31,4, 31,5, 31,6, 31,7, 31,8, 31,9, 32,0, 32,1, 32,2, 32,3, 32,4, 32,5, 32,6, 32,7, 32,8, 32,9, 33,0, 33,1, 33,2, 33,3, 33,4, 33,5, 33,6, 33,7, 33,8, 33,9, 34,0, 34,1, 34,2, 34,3, 34,4, 34,5, 34,6, 34,7, 34,8, 34,9, 35,0, 35,1, 35,2, 35,3, 35,4, 35,5, 35,6, 35,7, 35,8, 35,9 или 36,0 градуса при R_a , составляющем приблизительно 0,05, или при R_a , составляющем приблизительно 1,2.

[00328] В некоторых вариантах осуществления угол трения о стенки частиц в смеси частиц нирапариба, частиц моногидрата лактозы и частиц стеарата магния может составлять не более приблизительно 10,0, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11,0, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12,0, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13,0, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14,0, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9, 15,0, 15,1, 15,2, 15,3, 15,4, 15,5, 15,6, 15,7, 15,8, 15,9, 16,0, 16,1, 16,2, 16,3, 16,4, 16,5, 16,6, 16,7, 16,8, 16,9, 17,0, 17,1, 17,2, 17,3, 17,4, 17,5, 17,6, 17,7, 17,8, 17,9, 18,0, 18,1, 18,2, 18,3, 18,4, 18,5, 18,6, 18,7, 18,8, 18,9, 19,0, 19,1, 19,2, 19,3, 19,4, 19,5, 19,6, 19,7, 19,8, 19,9, 20,0, 20,1, 20,2, 20,3, 20,4, 20,5, 20,6, 20,7, 20,8, 20,9, 21,0, 21,1, 21,2, 21,3, 21,4, 21,5, 21,6, 21,7, 21,8,

21,9, 22,0, 22,1, 22,2, 22,3, 22,4, 22,5, 22,6, 22,7, 22,8, 22,9, 23,0, 23,1, 23,2, 23,3, 23,4, 23,5, 23,6, 23,7, 23,8, 23,9, 24,0, 24,1, 24,2, 24,3, 24,4, 24,5, 24,6, 24,7, 24,8, 24,9, 25,0, 25,1, 25,2, 25,3, 25,4, 25,5, 25,6, 25,7, 25,8, 25,9, 26,0, 26,1, 26,2, 26,3, 26,4, 26,5, 26,6, 26,7, 26,8, 26,9, 27,0, 27,1, 27,2, 27,3, 27,4, 27,5, 27,6, 27,7, 27,8, 27,9, 28,0, 28,1, 28,2, 28,3, 28,4, 28,5, 28,6, 28,7, 28,8, 28,9, 29,0, 29,1, 29,2, 29,3, 29,4, 29,5, 29,6, 29,7, 29,8, 29,9 или 30,0, 30,1, 30,2, 30,3, 30,4, 30,5, 30,6, 30,7, 30,8, 30,9, 31,0, 31,1, 31,2, 31,3, 31,4, 31,5, 31,6, 31,7, 31,8, 31,9, 32,0, 32,1, 32,2, 32,3, 32,4, 32,5, 32,6, 32,7, 32,8, 32,9, 33,0, 33,1, 33,2, 33,3, 33,4, 33,5, 33,6, 33,7, 33,8, 33,9, 34,0, 34,1, 34,2, 34,3, 34,4, 34,5, 34,6, 34,7, 34,8, 34,9, 35,0, 35,1, 35,2, 35,3, 35,4, 35,5, 35,6, 35,7, 35,8, 35,9 или 36,0 градуса. В некоторых вариантах осуществления угол трения о стенки частиц в смеси частиц нирапариба, частиц моногидрата лактозы и частиц стеарата магния может составлять не более приблизительно 10,0, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11,0, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12,0, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13,0, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14,0, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9, 15,0, 15,1, 15,2, 15,3, 15,4, 15,5, 15,6, 15,7, 15,8, 15,9, 16,0, 16,1, 16,2, 16,3, 16,4, 16,5, 16,6, 16,7, 16,8, 16,9, 17,0, 17,1, 17,2, 17,3, 17,4, 17,5, 17,6, 17,7, 17,8, 17,9, 18,0, 18,1, 18,2, 18,3, 18,4, 18,5, 18,6, 18,7, 18,8, 18,9, 19,0, 19,1, 19,2, 19,3, 19,4, 19,5, 19,6, 19,7, 19,8, 19,9, 20,0, 20,1, 20,2, 20,3, 20,4, 20,5, 20,6, 20,7, 20,8, 20,9, 21,0, 21,1, 21,2, 21,3, 21,4, 21,5, 21,6, 21,7, 21,8, 21,9, 22,0, 22,1, 22,2, 22,3, 22,4, 22,5, 22,6, 22,7, 22,8, 22,9, 23,0, 23,1, 23,2, 23,3, 23,4, 23,5, 23,6, 23,7, 23,8, 23,9, 24,0, 24,1, 24,2, 24,3, 24,4, 24,5, 24,6, 24,7, 24,8, 24,9, 25,0, 25,1, 25,2, 25,3, 25,4, 25,5, 25,6, 25,7, 25,8, 25,9, 26,0, 26,1, 26,2, 26,3, 26,4, 26,5, 26,6, 26,7, 26,8, 26,9, 27,0, 27,1, 27,2, 27,3, 27,4, 27,5, 27,6, 27,7, 27,8, 27,9, 28,0, 28,1, 28,2, 28,3, 28,4, 28,5, 28,6, 28,7, 28,8, 28,9, 29,0, 29,1, 29,2, 29,3, 29,4, 29,5, 29,6, 29,7, 29,8, 29,9 или 30,0, 30,1, 30,2, 30,3, 30,4, 30,5, 30,6, 30,7, 30,8, 30,9, 31,0, 31,1, 31,2, 31,3, 31,4, 31,5, 31,6, 31,7, 31,8, 31,9, 32,0, 32,1, 32,2, 32,3, 32,4, 32,5, 32,6, 32,7, 32,8, 32,9, 33,0, 33,1, 33,2, 33,3, 33,4, 33,5, 33,6, 33,7, 33,8, 33,9, 34,0, 34,1, 34,2, 34,3, 34,4, 34,5, 34,6, 34,7, 34,8, 34,9, 35,0, 35,1, 35,2, 35,3, 35,4, 35,5, 35,6, 35,7, 35,8, 35,9 или 36,0 градуса при R_a , составляющем приблизительно 0,05, или при R_a , составляющем приблизительно 1,2. В некоторых вариантах осуществления угол трения о стенки частиц в смеси частиц нирапариба, частиц моногидрата лактозы и частиц стеарата магния может составлять не более приблизительно 10,0, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11,0, 11,1, 11,2,

11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12,0, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13,0, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14,0, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9, 15,0, 15,1, 15,2, 15,3, 15,4, 15,5, 15,6, 15,7, 15,8, 15,9, 16,0, 16,1, 16,2, 16,3, 16,4, 16,5, 16,6, 16,7, 16,8, 16,9, 17,0, 17,1, 17,2, 17,3, 17,4, 17,5, 17,6, 17,7, 17,8, 17,9, 18,0, 18,1, 18,2, 18,3, 18,4, 18,5, 18,6, 18,7, 18,8, 18,9, 19,0, 19,1, 19,2, 19,3, 19,4, 19,5, 19,6, 19,7, 19,8, 19,9, 20,0, 20,1, 20,2, 20,3, 20,4, 20,5, 20,6, 20,7, 20,8, 20,9, 21,0, 21,1, 21,2, 21,3, 21,4, 21,5, 21,6, 21,7, 21,8, 21,9, 22,0, 22,1, 22,2, 22,3, 22,4, 22,5, 22,6, 22,7, 22,8, 22,9, 23,0, 23,1, 23,2, 23,3, 23,4, 23,5, 23,6, 23,7, 23,8, 23,9, 24,0, 24,1, 24,2, 24,3, 24,4, 24,5, 24,6, 24,7, 24,8, 24,9, 25,0, 25,1, 25,2, 25,3, 25,4, 25,5, 25,6, 25,7, 25,8, 25,9, 26,0, 26,1, 26,2, 26,3, 26,4, 26,5, 26,6, 26,7, 26,8, 26,9, 27,0, 27,1, 27,2, 27,3, 27,4, 27,5, 27,6, 27,7, 27,8, 27,9, 28,0, 28,1, 28,2, 28,3, 28,4, 28,5, 28,6, 28,7, 28,8, 28,9, 29,0, 29,1, 29,2, 29,3, 29,4, 29,5, 29,6, 29,7, 29,8, 29,9 или 30,0, 30,1, 30,2, 30,3, 30,4, 30,5, 30,6, 30,7, 30,8, 30,9, 31,0, 31,1, 31,2, 31,3, 31,4, 31,5, 31,6, 31,7, 31,8, 31,9, 32,0, 32,1, 32,2, 32,3, 32,4, 32,5, 32,6, 32,7, 32,8, 32,9, 33,0, 33,1, 33,2, 33,3, 33,4, 33,5, 33,6, 33,7, 33,8, 33,9, 34,0, 34,1, 34,2, 34,3, 34,4, 34,5, 34,6, 34,7, 34,8, 34,9, 35,0, 35,1, 35,2, 35,3, 35,4, 35,5, 35,6, 35,7, 35,8, 35,9 или 36,0 градуса. В некоторых вариантах осуществления угол трения о стенки частиц в смеси частиц нирапариба, частиц моногидрата лактозы и частиц стеарата магния может составлять не более приблизительно 10,0, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11,0, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12,0, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13,0, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14,0, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9, 15,0, 15,1, 15,2, 15,3, 15,4, 15,5, 15,6, 15,7, 15,8, 15,9, 16,0, 16,1, 16,2, 16,3, 16,4, 16,5, 16,6, 16,7, 16,8, 16,9, 17,0, 17,1, 17,2, 17,3, 17,4, 17,5, 17,6, 17,7, 17,8, 17,9, 18,0, 18,1, 18,2, 18,3, 18,4, 18,5, 18,6, 18,7, 18,8, 18,9, 19,0, 19,1, 19,2, 19,3, 19,4, 19,5, 19,6, 19,7, 19,8, 19,9, 20,0, 20,1, 20,2, 20,3, 20,4, 20,5, 20,6, 20,7, 20,8, 20,9, 21,0, 21,1, 21,2, 21,3, 21,4, 21,5, 21,6, 21,7, 21,8, 21,9, 22,0, 22,1, 22,2, 22,3, 22,4, 22,5, 22,6, 22,7, 22,8, 22,9, 23,0, 23,1, 23,2, 23,3, 23,4, 23,5, 23,6, 23,7, 23,8, 23,9, 24,0, 24,1, 24,2, 24,3, 24,4, 24,5, 24,6, 24,7, 24,8, 24,9, 25,0, 25,1, 25,2, 25,3, 25,4, 25,5, 25,6, 25,7, 25,8, 25,9, 26,0, 26,1, 26,2, 26,3, 26,4, 26,5, 26,6, 26,7, 26,8, 26,9, 27,0, 27,1, 27,2, 27,3, 27,4, 27,5, 27,6, 27,7, 27,8, 27,9, 28,0, 28,1, 28,2, 28,3, 28,4, 28,5, 28,6, 28,7, 28,8, 28,9, 29,0, 29,1, 29,2, 29,3, 29,4, 29,5, 29,6, 29,7, 29,8, 29,9 или 30,0, 30,1, 30,2, 30,3, 30,4, 30,5, 30,6, 30,7, 30,8, 30,9, 31,0, 31,1, 31,2, 31,3, 31,4, 31,5, 31,6, 31,7, 31,8, 31,9, 32,0,

32,1, 32,2, 32,3, 32,4, 32,5, 32,6, 32,7, 32,8, 32,9, 33,0, 33,1, 33,2, 33,3, 33,4, 33,5, 33,6, 33,7, 33,8, 33,9, 34,0, 34,1, 34,2, 34,3, 34,4, 34,5, 34,6, 34,7, 34,8, 34,9, 35,0, 35,1, 35,2, 35,3, 35,4, 35,5, 35,6, 35,7, 35,8, 35,9 или 36,0 градуса при R_a , составляющем приблизительно 0,05, или при R_a , составляющем приблизительно 1,2. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где нирапариб характеризуется углом трения о стенки, составляющим менее приблизительно 29 при R_a , составляющем приблизительно 0,05, или менее приблизительно 35 при R_a , составляющем приблизительно 0,05. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где нирапариб характеризуется углом трения о стенки, составляющим менее приблизительно 29 при R_a , составляющем приблизительно 0,05, или менее приблизительно 35 при R_a , составляющем приблизительно 0,05. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где состав характеризуется углом трения о стенки, составляющим менее приблизительно 15 градусов при R_a , составляющем приблизительно 0,05, или менее приблизительно 25 градусов при R_a , составляющем приблизительно 0,05. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где состав характеризуется углом трения о стенки, составляющим менее приблизительно 15 градусов при R_a , составляющем приблизительно 0,05, или менее приблизительно 25 градусов при R_a , составляющем приблизительно 0,05. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит состав, содержащий эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где состав характеризуется углом трения о стенки, составляющим менее приблизительно 26 градусов при R_a , составляющем

приблизительно 1,2, или менее приблизительно 30 градусов при Ra, составляющем приблизительно 1,2. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит состав, содержащий эффективное количество нирапароба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозаполимеразы (PARP) при введении человеку, моногидрат лактозы и стеарат магния; где состав характеризуется углом трения о стенки, составляющим менее приблизительно 26 градусов при Ra, составляющем приблизительно 1,2, или менее приблизительно 30 градусов при Ra, составляющем приблизительно 1,2.

Прессуемость

[00329] В некоторых вариантах осуществления измеренная при 15 кПа процентная доля прессуемых частиц в композиции, как, например, в неразмолотой или размолотой композиции, описанной в данном документе, может составлять не более или по меньшей мере приблизительно 3,0%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9%, 5,0%, 5,1%, 5,2%, 5,3%, 5,4%, 5,5%, 5,6%, 5,7%, 5,8%, 5,9%, 6,0%, 6,1%, 6,2%, 6,3%, 6,4%, 6,5%, 6,6%, 6,7%, 6,8%, 6,9%, 7,0%, 7,1%, 7,2%, 7,3%, 7,4%, 7,5%, 7,6%, 7,7%, 7,8%, 7,9%, 8,0%, 8,1%, 8,2%, 8,3%, 8,4%, 8,5%, 8,6%, 8,7%, 8,8%, 8,9%, 9,0%, 9,1%, 9,2%, 9,3%, 9,4%, 9,5%, 9,6%, 9,7%, 9,8%, 9,9%, 10,0%, 10,1%, 10,2%, 10,3%, 10,4%, 10,5%, 10,6%, 10,7%, 10,8%, 10,9%, 11,0%, 11,1%, 11,2%, 11,3%, 11,4%, 11,5%, 11,6%, 11,7%, 11,8%, 11,9%, 12,0%, 12,1%, 12,2%, 12,3%, 12,4%, 12,5%, 12,6%, 12,7%, 12,8%, 12,9%, 13,0%, 13,1%, 13,2%, 13,3%, 13,4%, 13,5%, 13,6%, 13,7%, 13,8%, 13,9%, 14,0%, 14,1%, 14,2%, 14,3%, 14,4%, 14,5%, 14,6%, 14,7%, 14,8%, 14,9%, 15,0%, 15,1%, 15,2%, 15,3%, 15,4%, 15,5%, 15,6%, 15,7%, 15,8%, 15,9%, 16,0%, 16,1%, 16,2%, 16,3%, 16,4%, 16,5%, 16,6%, 16,7%, 16,8%, 16,9%, 17,0%, 17,1%, 17,2%, 17,3%, 17,4%, 17,5%, 17,6%, 17,7%, 17,8%, 17,9%, 18,0%, 18,1%, 18,2%, 18,3%, 18,4%, 18,5%, 18,6%, 18,7%, 18,8%, 18,9%, 19,0%, 19,1%, 19,2%, 19,3%, 19,4%, 19,5%, 19,6%, 19,7%, 19,8%, 19,9%, 20,0%, 20,1%, 20,2%, 20,3%, 20,4%, 20,5%, 20,6%, 20,7%, 20,8%, 20,9%, 21,0%, 21,1%, 21,2%, 21,3%, 21,4%, 21,5%, 21,6%, 21,7%, 21,8%, 21,9%, 22,0%, 22,1%, 22,2%, 22,3%, 22,4%, 22,5%, 22,6%, 22,7%, 22,8%, 22,9%, 23,0%, 23,1%, 23,2%, 23,3%, 23,4%, 23,5%, 23,6%, 23,7%, 23,8%, 23,9%, 24,0%, 24,1%, 24,2%, 24,3%, 24,4%, 24,5%, 24,6%, 24,7%, 24,8%, 24,9%, 25,0%, 25,1%, 25,2%, 25,3%, 25,4%, 25,5%, 25,6%, 25,7%, 25,8%, 25,9%, 26,0%, 26,1%, 26,2%, 26,3%, 26,4%, 26,5%, 26,6%, 26,7%, 26,8%, 26,9%, 27,1%, 27,2%, 27,3%, 27,4%, 27,5%,

27,6%, 27,7%, 27,8%, 27,9%, 28,0%, 28,1%, 28,2%, 28,3%, 28,4%, 28,5%, 28,6%, 28,7%, 28,8%, 28,9%, 30,0%, 29,1%, 29,2%, 29,3%, 29,4%, 29,5%, 29,6%, 29,7%, 29,8%, 29,9%, 30,0%, 30,1%, 30,2%, 30,3%, 30,4%, 30,5%, 30,6%, 30,7%, 30,8%, 30,9%, 31,0%, 31,1%, 31,2%, 31,3%, 31,4%, 31,5%, 31,6%, 31,7%, 31,8%, 31,9%, 32,0%, 32,1%, 32,2%, 32,3%, 32,4%, 32,5%, 32,6%, 32,7%, 32,8%, 32,9%, 33,0%, 33,1%, 33,2%, 33,3%, 33,4%, 33,5%, 33,6%, 33,7%, 33,8%, 33,9%, 34,0%, 34,1%, 34,2%, 34,3%, 34,4%, 34,5%, 34,6%, 34,7%, 34,8%, 34,9%, 35,0%, 35,1%, 35,2%, 35,3%, 35,4%, 35,5%, 35,6%, 35,7%, 35,8%, 35,9%, 36,0%, 36,1%, 36,2%, 36,3%, 36,4%, 36,5%, 36,6%, 36,7%, 36,8%, 36,9%, 37,0%, 37,1%, 37,2%, 37,3%, 37,4%, 37,5%, 37,6%, 37,7%, 37,8%, 37,9%, 38,0%, 38,1%, 38,2%, 38,3%, 38,4%, 38,5%, 38,6%, 38,7%, 38,8%, 38,9%, 39,0%, 39,1%, 39,2%, 39,3%, 39,4%, 39,5%, 39,6%, 39,7%, 39,8%, 39,9%, 40,0%, 40,1%, 40,2%, 40,3%, 40,4%, 40,5%, 40,6%, 40,7%, 40,8%, 40,9% или 50,0%.

[00330] В некоторых вариантах осуществления измеренная при 15 кПа процентная доля прессуемых частиц неразмолотого или размолотого нирапароба в композиции, описанной в данном документе, может составлять не более или по меньшей мере приблизительно 20,0%, 20,1%, 20,2%, 20,3%, 20,4%, 20,5%, 20,6%, 20,7%, 20,8%, 20,9%, 21,0%, 21,1%, 21,2%, 21,3%, 21,4%, 21,5%, 21,6%, 21,7%, 21,8%, 21,9%, 22,0%, 22,1%, 22,2%, 22,3%, 22,4%, 22,5%, 22,6%, 22,7%, 22,8%, 22,9%, 23,0%, 23,1%, 23,2%, 23,3%, 23,4%, 23,5%, 23,6%, 23,7%, 23,8%, 23,9%, 24,0%, 24,1%, 24,2%, 24,3%, 24,4%, 24,5%, 24,6%, 24,7%, 24,8%, 24,9%, 25,0%, 25,1%, 25,2%, 25,3%, 25,4%, 25,5%, 25,6%, 25,7%, 25,8%, 25,9%, 26,0%, 26,1%, 26,2%, 26,3%, 26,4%, 26,5%, 26,6%, 26,7%, 26,8%, 26,9%, 27,1%, 27,2%, 27,3%, 27,4%, 27,5%, 27,6%, 27,7%, 27,8%, 27,9%, 28,0%, 28,1%, 28,2%, 28,3%, 28,4%, 28,5%, 28,6%, 28,7%, 28,8%, 28,9%, 30,0%, 29,1%, 29,2%, 29,3%, 29,4%, 29,5%, 29,6%, 29,7%, 29,8%, 29,9%, 30,0%, 30,1%, 30,2%, 30,3%, 30,4%, 30,5%, 30,6%, 30,7%, 30,8%, 30,9%, 31,0%, 31,1%, 31,2%, 31,3%, 31,4%, 31,5%, 31,6%, 31,7%, 31,8%, 31,9%, 32,0%, 32,1%, 32,2%, 32,3%, 32,4%, 32,5%, 32,6%, 32,7%, 32,8%, 32,9%, 33,0%, 33,1%, 33,2%, 33,3%, 33,4%, 33,5%, 33,6%, 33,7%, 33,8%, 33,9%, 34,0%, 34,1%, 34,2%, 34,3%, 34,4%, 34,5%, 34,6%, 34,7%, 34,8%, 34,9%, 35,0%, 35,1%, 35,2%, 35,3%, 35,4%, 35,5%, 35,6%, 35,7%, 35,8%, 35,9%, 36,0%, 36,1%, 36,2%, 36,3%, 36,4%, 36,5%, 36,6%, 36,7%, 36,8%, 36,9%, 37,0%, 37,1%, 37,2%, 37,3%, 37,4%, 37,5%, 37,6%, 37,7%, 37,8%, 37,9%, 38,0%, 38,1%, 38,2%, 38,3%, 38,4%, 38,5%, 38,6%, 38,7%, 38,8%,

38,9%, 39,0%, 39,1%, 39,2%, 39,3%, 39,4%, 39,5%, 39,6%, 39,7%, 39,8%, 39,9%, 40,0%, 40,1%, 40,2%, 40,3%, 40,4%, 40,5%, 40,6%, 40,7%, 40,8%, 40,9% или 50,0%.

[00331] В некоторых вариантах осуществления измеренная при 15 кПа процентная доля прессуемых неразмолотых или размолотых частиц нирапароба в композиции, описанной в данном документе, которые однократно подвергли отжигу, может составлять по меньшей мере приблизительно 20,0%, 20,1%, 20,2%, 20,3%, 20,4%, 20,5%, 20,6%, 20,7%, 20,8%, 20,9%, 21,0%, 21,1%, 21,2%, 21,3%, 21,4%, 21,5%, 21,6%, 21,7%, 21,8%, 21,9%, 22,0%, 22,1%, 22,2%, 22,3%, 22,4%, 22,5%, 22,6%, 22,7%, 22,8%, 22,9%, 23,0%, 23,1%, 23,2%, 23,3%, 23,4%, 23,5%, 23,6%, 23,7%, 23,8%, 23,9%, 24,0%, 24,1%, 24,2%, 24,3%, 24,4%, 24,5%, 24,6%, 24,7%, 24,8%, 24,9%, 25,0%, 25,1%, 25,2%, 25,3%, 25,4%, 25,5%, 25,6%, 25,7%, 25,8%, 25,9%, 26,0%, 26,1%, 26,2%, 26,3%, 26,4%, 26,5%, 26,6%, 26,7%, 26,8%, 26,9%, 27,1%, 27,2%, 27,3%, 27,4%, 27,5%, 27,6%, 27,7%, 27,8%, 27,9%, 28,0%, 28,1%, 28,2%, 28,3%, 28,4%, 28,5%, 28,6%, 28,7%, 28,8%, 28,9%, 30,0%, 29,1%, 29,2%, 29,3%, 29,4%, 29,5%, 29,6%, 29,7%, 29,8%, 29,9%, 30,0%, 30,1%, 30,2%, 30,3%, 30,4%, 30,5%, 30,6%, 30,7%, 30,8%, 30,9%, 31,0%, 31,1%, 31,2%, 31,3%, 31,4%, 31,5%, 31,6%, 31,7%, 31,8%, 31,9%, 32,0%, 32,1%, 32,2%, 32,3%, 32,4%, 32,5%, 32,6%, 32,7%, 32,8%, 32,9%, 33,0%, 33,1%, 33,2%, 33,3%, 33,4%, 33,5%, 33,6%, 33,7%, 33,8%, 33,9%, 34,0%, 34,1%, 34,2%, 34,3%, 34,4%, 34,5%, 34,6%, 34,7%, 34,8%, 34,9%, 35,0%, 35,1%, 35,2%, 35,3%, 35,4%, 35,5%, 35,6%, 35,7%, 35,8%, 35,9%, 36,0%, 36,1%, 36,2%, 36,3%, 36,4%, 36,5%, 36,6%, 36,7%, 36,8%, 36,9%, 37,0%, 37,1%, 37,2%, 37,3%, 37,4%, 37,5%, 37,6%, 37,7%, 37,8%, 37,9%, 38,0%, 38,1%, 38,2%, 38,3%, 38,4%, 38,5%, 38,6%, 38,7%, 38,8%, 38,9%, 39,0%, 39,1%, 39,2%, 39,3%, 39,4%, 39,5%, 39,6%, 39,7%, 39,8%, 39,9%, 40,0%, 40,1%, 40,2%, 40,3%, 40,4%, 40,5%, 40,6%, 40,7%, 40,8%, 40,9% или 50,0%. В некоторых вариантах осуществления измеренная при 15 кПа процентная доля прессуемых неразмолотых или размолотых частиц нирапароба в композиции, описанной в данном документе, которые однократно подвергли отжигу, может составлять не более приблизительно 30,0%, 29,1%, 29,2%, 29,3%, 29,4%, 29,5%, 29,6%, 29,7%, 29,8%, 29,9%, 30,0%, 30,1%, 30,2%, 30,3%, 30,4%, 30,5%, 30,6%, 30,7%, 30,8%, 30,9%, 31,0%, 31,1%, 31,2%, 31,3%, 31,4%, 31,5%, 31,6%, 31,7%, 31,8%, 31,9%, 32,0%, 32,1%, 32,2%, 32,3%, 32,4%, 32,5%, 32,6%, 32,7%, 32,8%, 32,9%, 33,0%, 33,1%, 33,2%, 33,3%, 33,4%, 33,5%, 33,6%, 33,7%, 33,8%, 33,9%, 34,0%, 34,1%, 34,2%, 34,3%, 34,4%, 34,5%, 34,6%, 34,7%, 34,8%, 34,9%, 35,0%, 35,1%, 35,2%, 35,3%, 35,4%, 35,5%, 35,6%,

35,7%, 35,8%, 35,9%, 36,0%, 36,1%, 36,2%, 36,3%, 36,4%, 36,5%, 36,6%, 36,7%, 36,8%, 36,9%, 37,0%, 37,1%, 37,2%, 37,3%, 37,4%, 37,5%, 37,6%, 37,7%, 37,8%, 37,9%, 38,0%, 38,1%, 38,2%, 38,3%, 38,4%, 38,5%, 38,6%, 38,7%, 38,8%, 38,9%, 39,0%, 39,1%, 39,2%, 39,3%, 39,4%, 39,5%, 39,6%, 39,7%, 39,8%, 39,9%, 40,0%, 40,1%, 40,2%, 40,3%, 40,4%, 40,5%, 40,6%, 40,7%, 40,8%, 40,9%, 50,0% или 60%.

[00332] В некоторых вариантах осуществления измеренная при 15 кПа процентная доля прессуемых неразмолотых или размолотых частиц нирапароба в композиции, описанной в данном документе, которые подвергли отжигу два или более раз, может составлять по меньшей мере приблизительно 3,0%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9%, 5,0%, 5,1%, 5,2%, 5,3%, 5,4%, 5,5%, 5,6%, 5,7%, 5,8%, 5,9%, 6,0%, 6,1%, 6,2%, 6,3%, 6,4%, 6,5%, 6,6%, 6,7%, 6,8%, 6,9%, 7,0%, 7,1%, 7,2%, 7,3%, 7,4%, 7,5%, 7,6%, 7,7%, 7,8%, 7,9%, 8,0%, 8,1%, 8,2%, 8,3%, 8,4%, 8,5%, 8,6%, 8,7%, 8,8%, 8,9%, 9,0%, 9,1%, 9,2%, 9,3%, 9,4%, 9,5%, 9,6%, 9,7%, 9,8%, 9,9%, 10,0%, 10,1%, 10,2%, 10,3%, 10,4%, 10,5%, 10,6%, 10,7%, 10,8%, 10,9%, 11,0%, 11,1%, 11,2%, 11,3%, 11,4%, 11,5%, 11,6%, 11,7%, 11,8%, 11,9%, 12,0%, 12,1%, 12,2%, 12,3%, 12,4%, 12,5%, 12,6%, 12,7%, 12,8%, 12,9%, 13,0%, 13,1%, 13,2%, 13,3%, 13,4%, 13,5%, 13,6%, 13,7%, 13,8%, 13,9%, 14,0%, 14,1%, 14,2%, 14,3%, 14,4%, 14,5%, 14,6%, 14,7%, 14,8%, 14,9%, 15,0%, 15,1%, 15,2%, 15,3%, 15,4%, 15,5%, 15,6%, 15,7%, 15,8%, 15,9%, 16,0%, 16,1%, 16,2%, 16,3%, 16,4%, 16,5%, 16,6%, 16,7%, 16,8%, 16,9%, 17,0%, 17,1%, 17,2%, 17,3%, 17,4%, 17,5%, 17,6%, 17,7%, 17,8%, 17,9%, 18,0%, 18,1%, 18,2%, 18,3%, 18,4%, 18,5%, 18,6%, 18,7%, 18,8%, 18,9%, 19,0%, 19,1%, 19,2%, 19,3%, 19,4%, 19,5%, 19,6%, 19,7%, 19,8%, 19,9%, 20,0%, 20,1%, 20,2%, 20,3%, 20,4%, 20,5%, 20,6%, 20,7%, 20,8%, 20,9%, 21,0%, 21,1%, 21,2%, 21,3%, 21,4%, 21,5%, 21,6%, 21,7%, 21,8%, 21,9%, 22,0%, 22,1%, 22,2%, 22,3%, 22,4%, 22,5%, 22,6%, 22,7%, 22,8%, 22,9%, 23,0%, 23,1%, 23,2%, 23,3%, 23,4%, 23,5%, 23,6%, 23,7%, 23,8%, 23,9%, 24,0%, 24,1%, 24,2%, 24,3%, 24,4%, 24,5%, 24,6%, 24,7%, 24,8%, 24,9%, 25,0%, 25,1%, 25,2%, 25,3%, 25,4%, 25,5%, 25,6%, 25,7%, 25,8%, 25,9%, 26,0%, 26,1%, 26,2%, 26,3%, 26,4%, 26,5%, 26,6%, 26,7%, 26,8%, 26,9%, 27,1%, 27,2%, 27,3%, 27,4%, 27,5%, 27,6%, 27,7%, 27,8%, 27,9%, 28,0%, 28,1%, 28,2%, 28,3%, 28,4%, 28,5%, 28,6%, 28,7%, 28,8%, 28,9%, 30,0%, 29,1%, 29,2%, 29,3%, 29,4%, 29,5%, 29,6%, 29,7%, 29,8%, 29,9% или 30,0%. В некоторых вариантах осуществления измеренная при 15 кПа процентная доля прессуемых неразмолотых или размолотых частиц нирапароба

в композиции, описанной в данном документе, которые подвергли отжигу два или более раз, может составлять не более приблизительно 10,0%, 10,1%, 10,2%, 10,3%, 10,4%, 10,5%, 10,6%, 10,7%, 10,8%, 10,9%, 11,0%, 11,1%, 11,2%, 11,3%, 11,4%, 11,5%, 11,6%, 11,7%, 11,8%, 11,9%, 12,0%, 12,1%, 12,2%, 12,3%, 12,4%, 12,5%, 12,6%, 12,7%, 12,8%, 12,9%, 13,0%, 13,1%, 13,2%, 13,3%, 13,4%, 13,5%, 13,6%, 13,7%, 13,8%, 13,9%, 14,0%, 14,1%, 14,2%, 14,3%, 14,4%, 14,5%, 14,6%, 14,7%, 14,8%, 14,9%, 15,0%, 15,1%, 15,2%, 15,3%, 15,4%, 15,5%, 15,6%, 15,7%, 15,8%, 15,9%, 16,0%, 16,1%, 16,2%, 16,3%, 16,4%, 16,5%, 16,6%, 16,7%, 16,8%, 16,9%, 17,0%, 17,1%, 17,2%, 17,3%, 17,4%, 17,5%, 17,6%, 17,7%, 17,8%, 17,9%, 18,0%, 18,1%, 18,2%, 18,3%, 18,4%, 18,5%, 18,6%, 18,7%, 18,8%, 18,9%, 19,0%, 19,1%, 19,2%, 19,3%, 19,4%, 19,5%, 19,6%, 19,7%, 19,8%, 19,9%, 20,0%, 20,1%, 20,2%, 20,3%, 20,4%, 20,5%, 20,6%, 20,7%, 20,8%, 20,9%, 21,0%, 21,1%, 21,2%, 21,3%, 21,4%, 21,5%, 21,6%, 21,7%, 21,8%, 21,9%, 22,0%, 22,1%, 22,2%, 22,3%, 22,4%, 22,5%, 22,6%, 22,7%, 22,8%, 22,9%, 23,0%, 23,1%, 23,2%, 23,3%, 23,4%, 23,5%, 23,6%, 23,7%, 23,8%, 23,9%, 24,0%, 24,1%, 24,2%, 24,3%, 24,4%, 24,5%, 24,6%, 24,7%, 24,8%, 24,9%, 25,0%, 25,1%, 25,2%, 25,3%, 25,4%, 25,5%, 25,6%, 25,7%, 25,8%, 25,9%, 26,0%, 26,1%, 26,2%, 26,3%, 26,4%, 26,5%, 26,6%, 26,7%, 26,8%, 26,9%, 27,1%, 27,2%, 27,3%, 27,4%, 27,5%, 27,6%, 27,7%, 27,8%, 27,9%, 28,0%, 28,1%, 28,2%, 28,3%, 28,4%, 28,5%, 28,6%, 28,7%, 28,8%, 28,9%, 30,0%, 29,1%, 29,2%, 29,3%, 29,4%, 29,5%, 29,6%, 29,7%, 29,8%, 29,9% или 30,0%.

[00333] В некоторых вариантах осуществления измеренная при 15 кПа процентная доля прессуемых частиц нирапариба может составлять не более или по меньшей мере приблизительно 20,0%, 20,1%, 20,2%, 20,3%, 20,4%, 20,5%, 20,6%, 20,7%, 20,8%, 20,9%, 21,0%, 21,1%, 21,2%, 21,3%, 21,4%, 21,5%, 21,6%, 21,7%, 21,8%, 21,9%, 22,0%, 22,1%, 22,2%, 22,3%, 22,4%, 22,5%, 22,6%, 22,7%, 22,8%, 22,9%, 23,0%, 23,1%, 23,2%, 23,3%, 23,4%, 23,5%, 23,6%, 23,7%, 23,8%, 23,9%, 24,0%, 24,1%, 24,2%, 24,3%, 24,4%, 24,5%, 24,6%, 24,7%, 24,8%, 24,9%, 25,0%, 25,1%, 25,2%, 25,3%, 25,4%, 25,5%, 25,6%, 25,7%, 25,8%, 25,9%, 26,0%, 26,1%, 26,2%, 26,3%, 26,4%, 26,5%, 26,6%, 26,7%, 26,8%, 26,9%, 27,1%, 27,2%, 27,3%, 27,4%, 27,5%, 27,6%, 27,7%, 27,8%, 27,9%, 28,0%, 28,1%, 28,2%, 28,3%, 28,4%, 28,5%, 28,6%, 28,7%, 28,8%, 28,9%, 30,0%, 29,1%, 29,2%, 29,3%, 29,4%, 29,5%, 29,6%, 29,7%, 29,8%, 29,9%, 30,0%, 30,1%, 30,2%, 30,3%, 30,4%, 30,5%, 30,6%, 30,7%, 30,8%, 30,9%, 31,0%, 31,1%, 31,2%, 31,3%, 31,4%, 31,5%, 31,6%, 31,7%, 31,8%, 31,9%, 32,0%, 32,1%, 32,2%, 32,3%, 32,4%, 32,5%, 32,6%, 32,7%, 32,8%,

32,9%, 33,0%, 33,1%, 33,2%, 33,3%, 33,4%, 33,5%, 33,6%, 33,7%, 33,8%, 33,9%, 34,0%, 34,1%, 34,2%, 34,3%, 34,4%, 34,5%, 34,6%, 34,7%, 34,8%, 34,9%, 35,0%, 35,1%, 35,2%, 35,3%, 35,4%, 35,5%, 35,6%, 35,7%, 35,8%, 35,9%, 36,0%, 36,1%, 36,2%, 36,3%, 36,4%, 36,5%, 36,6%, 36,7%, 36,8%, 36,9%, 37,0%, 37,1%, 37,2%, 37,3%, 37,4%, 37,5%, 37,6%, 37,7%, 37,8%, 37,9%, 38,0%, 38,1%, 38,2%, 38,3%, 38,4%, 38,5%, 38,6%, 38,7%, 38,8%, 38,9%, 39,0%, 39,1%, 39,2%, 39,3%, 39,4%, 39,5%, 39,6%, 39,7%, 39,8%, 39,9%, 40,0%, 40,1%, 40,2%, 40,3%, 40,4%, 40,5%, 40,6%, 40,7%, 40,8%, 40,9% или 50,0%.

[00334] В некоторых вариантах осуществления измеренная при 15 кПа процентная доля прессуемых частиц нирапариба или смеси частиц нирапариба и частиц моногидрата лактозы может составлять не более или по меньшей мере приблизительно 3,0%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9%, 5,0%, 5,1%, 5,2%, 5,3%, 5,4%, 5,5%, 5,6%, 5,7%, 5,8%, 5,9%, 6,0%, 6,1%, 6,2%, 6,3%, 6,4%, 6,5%, 6,6%, 6,7%, 6,8%, 6,9%, 7,0%, 7,1%, 7,2%, 7,3%, 7,4%, 7,5%, 7,6%, 7,7%, 7,8%, 7,9%, 8,0%, 8,1%, 8,2%, 8,3%, 8,4%, 8,5%, 8,6%, 8,7%, 8,8%, 8,9%, 9,0%, 9,1%, 9,2%, 9,3%, 9,4%, 9,5%, 9,6%, 9,7%, 9,8%, 9,9%, 10,0%, 10,1%, 10,2%, 10,3%, 10,4%, 10,5%, 10,6%, 10,7%, 10,8%, 10,9%, 11,0%, 11,1%, 11,2%, 11,3%, 11,4%, 11,5%, 11,6%, 11,7%, 11,8%, 11,9%, 12,0%, 12,1%, 12,2%, 12,3%, 12,4%, 12,5%, 12,6%, 12,7%, 12,8%, 12,9%, 13,0%, 13,1%, 13,2%, 13,3%, 13,4%, 13,5%, 13,6%, 13,7%, 13,8%, 13,9%, 14,0%, 14,1%, 14,2%, 14,3%, 14,4%, 14,5%, 14,6%, 14,7%, 14,8%, 14,9%, 15,0%, 15,1%, 15,2%, 15,3%, 15,4%, 15,5%, 15,6%, 15,7%, 15,8%, 15,9%, 16,0%, 16,1%, 16,2%, 16,3%, 16,4%, 16,5%, 16,6%, 16,7%, 16,8%, 16,9%, 17,0%, 17,1%, 17,2%, 17,3%, 17,4%, 17,5%, 17,6%, 17,7%, 17,8%, 17,9%, 18,0%, 18,1%, 18,2%, 18,3%, 18,4%, 18,5%, 18,6%, 18,7%, 18,8%, 18,9%, 19,0%, 19,1%, 19,2%, 19,3%, 19,4%, 19,5%, 19,6%, 19,7%, 19,8%, 19,9% или 20,0%. В некоторых вариантах осуществления измеренная при 15 кПа процентная доля прессуемых частиц нирапариба в смеси (например, размолотых частиц нирапариба) и частиц моногидрата лактозы может составлять не более приблизительно 3,0%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9%, 5,0%, 5,1%, 5,2%, 5,3%, 5,4%, 5,5%, 5,6%, 5,7%, 5,8%, 5,9%, 6,0%, 6,1%, 6,2%, 6,3%, 6,4%, 6,5%, 6,6%, 6,7%, 6,8%, 6,9%, 7,0%, 7,1%, 7,2%, 7,3%, 7,4%, 7,5%, 7,6%, 7,7%, 7,8%, 7,9%, 8,0%, 8,1%, 8,2%, 8,3%, 8,4%, 8,5%, 8,6%, 8,7%, 8,8%, 8,9%, 9,0%, 9,1%, 9,2%, 9,3%, 9,4%, 9,5%, 9,6%, 9,7%, 9,8%, 9,9%, 10,0%, 10,1%, 10,2%, 10,3%, 10,4%,

10,5%, 10,6%, 10,7%, 10,8%, 10,9%, 11,0%, 11,1%, 11,2%, 11,3%, 11,4%, 11,5%, 11,6%, 11,7%, 11,8%, 11,9%, 12,0%, 12,1%, 12,2%, 12,3%, 12,4%, 12,5%, 12,6%, 12,7%, 12,8%, 12,9% или 13,0%. В некоторых вариантах осуществления измеренная при 15 кПа процентная доля прессуемых частиц нирапариба в смеси (например, размолотых частиц нирапариба) и частиц моногидрата лактозы может составлять по меньшей мере приблизительно 5,0%, 5,1%, 5,2%, 5,3%, 5,4%, 5,5%, 5,6%, 5,7%, 5,8%, 5,9%, 6,0%, 6,1%, 6,2%, 6,3%, 6,4%, 6,5%, 6,6%, 6,7%, 6,8%, 6,9%, 7,0%, 7,1%, 7,2%, 7,3%, 7,4%, 7,5%, 7,6%, 7,7%, 7,8%, 7,9%, 8,0%, 8,1%, 8,2%, 8,3%, 8,4%, 8,5%, 8,6%, 8,7%, 8,8%, 8,9%, 9,0%, 9,1%, 9,2%, 9,3%, 9,4%, 9,5%, 9,6%, 9,7%, 9,8%, 9,9%, 10,0%, 10,1%, 10,2%, 10,3%, 10,4%, 10,5%, 10,6%, 10,7%, 10,8%, 10,9%, 11,0%, 11,1%, 11,2%, 11,3%, 11,4%, 11,5%, 11,6%, 11,7%, 11,8%, 11,9%, 12,0%, 12,1%, 12,2%, 12,3%, 12,4%, 12,5%, 12,6%, 12,7%, 12,8%, 12,9%, 13,0%, 13,1%, 13,2%, 13,3%, 13,4%, 13,5%, 13,6%, 13,7%, 13,8%, 13,9%, 14,0%, 14,1%, 14,2%, 14,3%, 14,4%, 14,5%, 14,6%, 14,7%, 14,8%, 14,9%, 15,0%, 15,1%, 15,2%, 15,3%, 15,4%, 15,5%, 15,6%, 15,7%, 15,8%, 15,9%, 16,0%, 16,1%, 16,2%, 16,3%, 16,4%, 16,5%, 16,6%, 16,7%, 16,8%, 16,9% или 17,0%.

[00335] В некоторых вариантах осуществления измеренная при 15 кПа процентная доля прессуемых частиц нирапариба в смеси (например, размолотых частиц нирапариба) и частиц моногидрата лактозы может составлять по меньшей мере приблизительно 3,0%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9%, 5,0%, 5,1%, 5,2%, 5,3%, 5,4%, 5,5%, 5,6%, 5,7%, 5,8%, 5,9%, 6,0%, 6,1%, 6,2%, 6,3%, 6,4%, 6,5%, 6,6%, 6,7%, 6,8%, 6,9%, 7,0%, 7,1%, 7,2%, 7,3%, 7,4%, 7,5%, 7,6%, 7,7%, 7,8%, 7,9%, 8,0%, 8,1%, 8,2%, 8,3%, 8,4%, 8,5%, 8,6%, 8,7%, 8,8%, 8,9%, 9,0%, 9,1%, 9,2%, 9,3%, 9,4%, 9,5%, 9,6%, 9,7%, 9,8%, 9,9%, 10,0%, 10,1%, 10,2%, 10,3%, 10,4%, 10,5%, 10,6%, 10,7%, 10,8%, 10,9%, 11,0%, 11,1%, 11,2%, 11,3%, 11,4%, 11,5%, 11,6%, 11,7%, 11,8%, 11,9%, 12,0%, 12,1%, 12,2%, 12,3%, 12,4%, 12,5%, 12,6%, 12,7%, 12,8%, 12,9%, 13,0%, 13,1%, 13,2%, 13,3%, 13,4%, 13,5%, 13,6%, 13,7%, 13,8%, 13,9%, 14,0%, 14,1%, 14,2%, 14,3%, 14,4%, 14,5%, 14,6%, 14,7%, 14,8%, 14,9%, 15,0%, 15,1%, 15,2%, 15,3%, 15,4%, 15,5%, 15,6%, 15,7%, 15,8%, 15,9%, 16,0%, 16,1%, 16,2%, 16,3%, 16,4%, 16,5%, 16,6%, 16,7%, 16,8%, 16,9%, 17,0%, 17,1%, 17,2%, 17,3%, 17,4%, 17,5%, 17,6%, 17,7%, 17,8%, 17,9%, 18,0%, 18,1%, 18,2%, 18,3%, 18,4%, 18,5%, 18,6%, 18,7%, 18,8%, 18,9%, 19,0%, 19,1%, 19,2%, 19,3%, 19,4%, 19,5%, 19,6%, 19,7%, 19,8%, 19,9% или 20,0%. В некоторых вариантах

осуществления измеренная при 15 кПа процентная доля прессуемых частиц нирапариба в смеси, частиц моногидрата лактозы и частиц стеарата магния может составлять не более приблизительно 3,0%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9%, 5,0%, 5,1%, 5,2%, 5,3%, 5,4%, 5,5%, 5,6%, 5,7%, 5,8%, 5,9%, 6,0%, 6,1%, 6,2%, 6,3%, 6,4%, 6,5%, 6,6%, 6,7%, 6,8%, 6,9%, 7,0%, 7,1%, 7,2%, 7,3%, 7,4%, 7,5%, 7,6%, 7,7%, 7,8%, 7,9%, 8,0%, 8,1%, 8,2%, 8,3%, 8,4%, 8,5%, 8,6%, 8,7%, 8,8%, 8,9%, 9,0%, 9,1%, 9,2%, 9,3%, 9,4%, 9,5%, 9,6%, 9,7%, 9,8%, 9,9%, 10,0%, 10,1%, 10,2%, 10,3%, 10,4%, 10,5%, 10,6%, 10,7%, 10,8%, 10,9%, 11,0%, 11,1%, 11,2%, 11,3%, 11,4%, 11,5%, 11,6%, 11,7%, 11,8%, 11,9%, 12,0%, 12,1%, 12,2%, 12,3%, 12,4%, 12,5%, 12,6%, 12,7%, 12,8%, 12,9% или 13,0%.

[00336] В некоторых вариантах осуществления измеренная при 15 кПа процентная доля прессуемых частиц нирапариба в смеси, частиц моногидрата лактозы и частиц стеарата магния может составлять по меньшей мере приблизительно 5,0%, 5,1%, 5,2%, 5,3%, 5,4%, 5,5%, 5,6%, 5,7%, 5,8%, 5,9%, 6,0%, 6,1%, 6,2%, 6,3%, 6,4%, 6,5%, 6,6%, 6,7%, 6,8%, 6,9%, 7,0%, 7,1%, 7,2%, 7,3%, 7,4%, 7,5%, 7,6%, 7,7%, 7,8%, 7,9%, 8,0%, 8,1%, 8,2%, 8,3%, 8,4%, 8,5%, 8,6%, 8,7%, 8,8%, 8,9%, 9,0%, 9,1%, 9,2%, 9,3%, 9,4%, 9,5%, 9,6%, 9,7%, 9,8%, 9,9%, 10,0%, 10,1%, 10,2%, 10,3%, 10,4%, 10,5%, 10,6%, 10,7%, 10,8%, 10,9%, 11,0%, 11,1%, 11,2%, 11,3%, 11,4%, 11,5%, 11,6%, 11,7%, 11,8%, 11,9%, 12,0%, 12,1%, 12,2%, 12,3%, 12,4%, 12,5%, 12,6%, 12,7%, 12,8%, 12,9%, 13,0%, 13,1%, 13,2%, 13,3%, 13,4%, 13,5%, 13,6%, 13,7%, 13,8%, 13,9%, 14,0%, 14,1%, 14,2%, 14,3%, 14,4%, 14,5%, 14,6%, 14,7%, 14,8%, 14,9%, 15,0%, 15,1%, 15,2%, 15,3%, 15,4%, 15,5%, 15,6%, 15,7%, 15,8%, 15,9%, 16,0%, 16,1%, 16,2%, 16,3%, 16,4%, 16,5%, 16,6%, 16,7%, 16,8%, 16,9% или 17,0%.

Способы получения составов на основе нирапариба

[00337] В данном документе представлены способы изготовления композиций на основе нирапариба в капсуле, предназначенных для лечения рака. Также в данном документе описаны композиции в капсулах, содержащие моногидрат нирапариба тозилата, моногидрат лактозы и стеарат магния, полученные при помощи раскрытых способов, и терапевтическое применение такого состава для перорального введения. Раскрытый состав может представлять собой сухую порошкообразную смесь

в капсуле, содержащую нирапариб в качестве активного фармацевтического ингредиента (АФИ), вспомогательное вещество, такое как моногидрат лактозы, и смазывающее вещество, такое как стеарат магния. Композиция на основе нирапариба в капсуле может содержать 19,2–38,3% вес/вес нирапариба, 61,2–80,3% вес/вес лактозы и по меньшей мере 0,5% вес/вес стеарата магния.

[00338] Способ изготовления может предусматривать перемешивание просеянной лактозы с нирапарибом с последующим смешиванием и перемешиванием с просеянным стеаратом магния и дополнительно с последующим капсулонаполнением, при этом лактозу просеивают через сито, например, имеющее размер ячеек, составляющий не более 600 микрон, а стеарат магния просеивают через ячеечное сито, например, имеющее размер ячеек, составляющий более 250 микрон. Способ изготовления может предусматривать перемешивание просеянной лактозы с нирапарибом с последующим смешиванием и перемешиванием с просеянным стеаратом магния и дополнительно с последующим капсулонаполнением, при этом лактозу просеивают через ячеечное сито, например, имеющее размер ячеек, составляющий не более 600 микрон, и нирапариб просеивают через ячеечное сито, например, имеющее размер ячеек, составляющий более 425 микрон, а стеарат магния просеивают через сито, например, имеющее размер ячеек, составляющий более 250 микрон. В некоторых вариантах осуществления способ изготовления предусматривает получение просеянной лактозы, которую просеивали через сито, например, имеющее размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон, и получение просеянного нирапариба, который просеивали через ячеечное сито, например, имеющее размер ячеек, составляющий приблизительно 1180 микрон, и получение просеянного стеарата магния, который просеивали через сито, например, имеющее размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон. На **фиг. 1** показана иллюстративная блок-схема, показывающая способ изготовления.

[00339] Для просеивания нирапариба можно использовать различные способы просеивания, например, с использованием конической мельницы, вибрационного просеивателя или вибрационного сита, где в ходе процесса изготовления используют просеивание нирапариба.

[00340] Разные смесители можно использовать для перемешивания смешанных композиций, например, V-образный смеситель и барабанный смеситель двухконусной конфигурации. Различные условия перемешивания можно использовать сосмесителями разных размеров, включая изменения в объеме, скорости и времени перемешивания.

[00341] В некоторых вариантах осуществления время удерживания между перемешиванием и капсулонаполнением составляет приблизительно 1, 2, 3 или 4 дня. В некоторых вариантах осуществления время удерживания между смешиванием и капсулонаполнением составляет менее 1, 2, 3 или 4 дней.

[00342] Используются различные капсулонаполнительные машины, в том числе ручные, полуавтоматические и полностью автоматические капсулонаполнительные машины. В некоторых вариантах осуществления для наполнения капсул используется ручная капсулонаполнительная машина. А в некоторых других вариантах осуществления используется автоматическая капсулонаполнительная машина. В некоторых вариантах осуществления используют ручную капсулонаполнительную машину Profill (Торпас, Фэрфилд, Нью-Джерси). А в некоторых других вариантах осуществления используется автоматическая капсулонаполнительная машина для порошков Bosch GKF 330. Скорость капсулонаполнения может регулироваться, чтобы способствовать неидеальной текучести порошка. В основу работы капсулонаполнительной машины положена центробежная сила, предназначенная для перемещения порошка из бункера через дозирующую емкость, где порошок затем заполняет отверстия в дозирочном диске. Повышение скорости капсулонаполнительной машины повышает скорость вращения чаши и связанной с ней центробежной силы. Повышенное усилие может улучшить текучесть порошка и уменьшить расслоение.

[00343] В некоторых вариантах осуществления производительность капсулонаполнительной машины составляет более приблизительно 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, 11000, 12000, 13000, 124000, 15000, 16000, 17000, 18000, 19000, 20000, 21000, 22000, 23000, 24000, 25000, 50000, 75000, 100000, 150000 или 200000 капсул/час. В некоторых

вариантах осуществления производительность капсулонаполнительной машины находится в диапазоне от приблизительно 12000 до 18000 капсул/час.

[00344] Уровень высоты дозирочного диска может установлен на уровне, ниже 17,5 мм, для предотвращения переполнения. В ходе изготовления в случае некоторых партий отмечали налипание на набивочных штифтах и дозирочном диске. Для уменьшения возможности налипания на набивочные штифты и дозирочный диск наносят покрытие, а также может быть проведено просеивание лекарственного средства. Набивочный штифт и дозирочный диск могут быть покрыты никелем и хромом, что способствует устранению образования скоплений и возможного налипания в ходе капсулонаполнения. Для устранения или уменьшения неидеальной текучести порошка и прилипания в ходе капсулонаполнения, что может быть результатом статического заряда, просеивание можно осуществлять для протирания лекарственного вещества. С учетом сниженного механического перемешивания просеивание может снизить вероятность электризации лекарственного вещества трением.

[00345] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию по настоящему изобретению получают при помощи перемешивания нирапароба со вспомогательными веществами. Перемешивание вышеуказанных компонентов может предпочтительно осуществляться в смесителе, например, в барабанном смесителе. Насыпная плотность до уплотнения и насыпная плотность после уплотнения может быть определена в соответствии с USP 24, испытание 616 «Насыпная плотность до уплотнения и насыпная плотность после уплотнения».

[00346] В некоторых вариантах осуществления твердые лекарственные формы по настоящему изобретению могут быть представлены в виде порошка (включая стерильно фасованный порошок, диспергируемый порошок или порошок для приготовления сухого шипучего напитка) или капсулы (включая как мягкие, так и твердые капсулы, например, капсулы, изготовленные из желатина, полученного из животных, или из НРМС растительного происхождения, или «капсулы с покрытыми частицами»). В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав представлен в виде порошка. Дополнительно фармацевтические составы по настоящему изобретению могут вводиться в виде лекарственной формы,

представляющей собой одну капсулу или несколько капсул. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав вводят в одной, или двух, или трех, или четырех капсулах.

[00347] В некоторых вариантах осуществления твердые лекарственные формы, например, капсулы, получают при помощи перемешивания частиц нирапариба с одним или более фармацевтическими вспомогательными веществами с образованием нерасфасованной перемешанной композиции. Если такие нерасфасованные перемешанные композиции называют однородными, это означает, что частицы нирапариба диспергированы равномерно по всей композиции таким образом, что композицию с легкостью можно разделить на равные эффективный стандартные лекарственные формы, такие как капсулы. Отдельные единицы дозирования могут также содержать пленочные покрытия, которые распадаются при пероральном приеме внутрь или при контакте с разбавителями.

[00348] Неограничивающие фармацевтические методики получения твердых лекарственных форм включают, например, один из или комбинацию способов: (1) сухого смешивания, (2) прямого прессования, (3) размалывания, (4) сухой грануляции или грануляции в неводной среде, (5) влажной грануляции или (6) сплавления. Смотри, например, Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986). Другие способы включают, например, высушивание распылением, дражирование, грануляцию из расплава, грануляцию, высушивание распылением или нанесение покрытия в псевдооживленном слое (например, нанесение покрытия с использованием метода Wurster), нанесение покрытия с распылением по касательной, нанесение покрытия с распылением сверху, таблетирование, экструдирование и им подобные.

[00349] Изобретение не следует рассматривать как ограниченное этими конкретными условиями объединения компонентов, и на основании этого раскрытия будет понятно, что предпочтительные свойства могут быть достигнуты при других условиях, при условии, что компоненты сохраняют свои основные свойства, при этом фактическая однородность компонентов перемешанного состава без учета этого обстоятельства достигается без какого-либо значительного расслоения.

[00350] В одном варианте осуществления для получения смеси компоненты отвешивают и помещают в контейнер для перемешивания. Перемешивание осуществляют в течение определенного периода времени с получением однородной смеси, используя подходящее смесительное оборудование. Необязательно смесь пропускают через ячеечное сито для распределения с протиранием смеси. Просеянную смесь можно возвращать в контейнер для перемешивания и перемешивать в течение дополнительного периода времени. Затем можно добавлять смазывающее средство и перемешивать смесь в течение дополнительного периода времени.

[00351] В фармацевтической промышленности размалывание часто используют для уменьшения размера частиц твердых материалов. Доступно множество типов мельниц, включая конусные мельницы, штифтовые мельницы, молотковые мельницы и струйные мельницы. Одним из наиболее распространенных используемых типов мельниц является молотковая мельница. В молотковой мельнице используется высокоскоростной ротор, к которому прикреплен ряд фиксированных или качающихся молотков. Молотки могут быть установлены таким образом, что каждая поверхность ножа или поверхность молотка соприкасается с материалом. По мере того, как материал подается в мельницу, он подвергается механическому воздействию вращающихся молотков и разрушается на более мелкие частицы. Сито расположено ниже молотков, что позволяет меньшим частицам проходить через отверстия в сите. Более крупные частицы задерживаются в мельнице и продолжается их разрушение молотками до тех пор, пока частицы не станут достаточно мелкими для прохождения через сито. Материал необязательно может быть просеян. В ходе просеивания материал пропускают через ячеечное сито или ряд ячеечных сит с получением частиц требуемого размера.

[00352] Капсула может быть получена, например, путем размещения нерасфасованного перемешанного состава на основе нирапариба, описанного выше, внутри капсулы. В некоторых вариантах осуществления составы на основе нирапариба (неводные суспензии и растворы) размещены в мягкой желатиновой капсуле. В других вариантах осуществления составы на основе нирапариба размещены в стандартных желатиновых капсулах или нежелатиновых капсулах. В других вариантах осуществления составы на основе нирапариба размещены в капсулу с покрытыми

частицами, где капсула может быть проглочена целиком или капсула может быть открыта и содержимое высыпано на пищу перед ее приемом. В некоторых вариантах осуществления по настоящему изобретению терапевтическая доза разделена на несколько (например, две, три или четыре) капсул. В некоторых вариантах осуществления полная доза состава на основе нирапариба доставляет в форме капсулы. Например капсула может содержать от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит от приблизительно 1 мг до 5 мг, 5 мг до 10 мг, 10 мг до 20 мг, 20 мг до 25 мг, 35 мг до 50 мг, 50 мг до 75 мг, 70 мг до 95 мг, 90 мг до 115 мг, 110 мг до 135 мг, 130 мг до 155 мг, 150 мг до 175 мг, 170 до 195 мг, 190 мг до 215 мг, 210 мг до 235 мг, 230 мг до 255 мг, от 250 мг до 275 мг или 270 мг до 300 мг, 290 мг до 315 мг, 310 мг до 335 мг, 330 мг до 355 мг, 350 мг до 375 мг, 370 мг до 400 мг, 400 мг до 450 мг, 450 мг до 500 мг, 500 мг до 550 мг, 550 мг до 600 мг, 600 мг до 650 мг, 650 мг до 700 мг, 700 мг до 750 мг, 750 мг до 800 мг, 800 мг до 850 мг, 850 мг до 900 мг, 900 мг до 950 мг или 950 мг до 1000 мг нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит от приблизительно 1 до приблизительно 300 мг нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит от приблизительно 300 мг до приблизительно 1000 мг нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления капсула содержит приблизительно 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 25 мг, 35 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, от 250 мг до 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг или 1000 мг нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли.

[00353] В другом варианте осуществления по настоящему изобретению также представлен способ получения фармацевтической композиции на основе нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрата нирапариба тозилата), предусматривающий стадии получения нирапариба, просеянного при помощи сита; получения моногидрата лактозы, просеянного при помощи сита; объединения просеянного нирапариба с просеянным моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы;

перемешивания композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы; объединения перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния с образованием композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния; и перемешивания композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния. Способ может дополнительно предусматривать капсулонаполнение композицией, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния.

[00354] В другом варианте осуществления по настоящему изобретению также представлен способ получения фармацевтической композиции на основе нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрата нирапариба тозилата), предусматривающий стадии получения нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 425 микрон; объединения просеянного нирапариба с моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы; перемешивания композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы; объединения перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния с образованием композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния; и перемешивания композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния. Способ может дополнительно предусматривать капсулонаполнение композицией, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния.

[00355] В другом варианте осуществления по настоящему изобретению также представлен способ получения фармацевтической композиции на основе нирапариба или его фармацевтически приемлемой соли (например, моногидрата нирапариба тозилата), предусматривающий стадии получения просеянного нирапариба; объединения просеянного нирапариба с просеянным моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, перемешивания композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, объединения перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния с образованием композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния, где стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего диаметр ячеек, составляющий более

приблизительно 250 микрон, и перемешивания композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния.

[00356] В некоторых вариантах осуществления получение нирапариба, просеянного при помощи сита, предусматривает получение просеянного нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 5 мкм, 10 мкм, 15 мкм, 20 мкм, 25 мкм, 30 мкм, 35 мкм, 40 мкм, 45 мкм, 50 мкм, 55 мкм, 60 мкм, 65 мкм, 70 мкм, 75 мкм, 80 мкм, 85 мкм, 90 мкм, 95 мкм, 100 мкм, 125 мкм, 150 мкм, 175 мкм, 200 мкм, 225 мкм, 250 мкм, 275 мкм, 300 мкм, 325 мкм, 350 мкм, 375 мкм, 400 мкм, 425 мкм, 450 мкм, 475 мкм, 500 мкм, 550 мкм, 600 мкм, 650 мкм, 700 мкм, 750 мкм, 800 мкм, 850 мкм, 900 мкм, 950 мкм или 1000 мкм. В некоторых вариантах осуществления получение просеянного нирапариба предусматривает получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более 425 микрон.

[00357] В некоторых вариантах осуществления получение нирапариба, просеянного при помощи сита, предусматривает получение просеянного нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 5 мкм, 10 мкм, 15 мкм, 20 мкм, 25 мкм, 30 мкм, 35 мкм, 40 мкм, 45 мкм, 50 мкм, 55 мкм, 60 мкм, 65 мкм, 70 мкм, 75 мкм, 80 мкм, 85 мкм, 90 мкм, 95 мкм, 100 мкм, 125 мкм, 150 мкм, 175 мкм, 200 мкм, 225 мкм, 250 мкм, 275 мкм, 300 мкм, 325 мкм, 350 мкм, 375 мкм, 400 мкм, 425 мкм, 450 мкм, 475 мкм, 500 мкм, 550 мкм, 600 мкм, 650 мкм, 700 мкм, 750 мкм, 800 мкм, 850 мкм, 900 мкм, 950 мкм или 1000 мкм. В некоторых вариантах осуществления получение просеянного нирапариба, предусматривает получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 1180 микрон.

[00358] В некоторых вариантах осуществления получение просеянного моногидрата лактозы, просеянного при помощи сита, предусматривает получение просеянного моногидрата лактозы, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий не более приблизительно 5 мкм, 10 мкм, 15 мкм, 20 мкм, 25 мкм, 30 мкм, 35 мкм, 40 мкм, 45 мкм, 50 мкм, 55 мкм, 60 мкм, 65 мкм, 70 мкм, 75 мкм, 80 мкм, 85 мкм, 90 мкм, 95 мкм, 100 мкм, 125 мкм, 150 мкм, 175 мкм, 200 мкм, 225 мкм, 250 мкм, 275 мкм, 300 мкм, 325 мкм, 350 мкм, 375 мкм, 400 мкм, 425 мкм, 450 мкм,

475 мкм, 500 мкм, 550 мкм, 600 мкм, 650 мкм, 700 мкм, 750 мкм, 800 мкм, 850 мкм, 900 мкм, 950 мкм или 1000 мкм. В некоторых вариантах осуществления получение просеянного моногидрата лактозы, просеянного при помощи сита, предусматривает получение просеянного моногидрата лактозы, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий не более приблизительно 600 микрон.

[00359] В некоторых вариантах осуществления получение просеянного моногидрата лактозы, просеянного при помощи сита, предусматривает получение просеянного моногидрата лактозы, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 5 мкм, 10 мкм, 15 мкм, 20 мкм, 25 мкм, 30 мкм, 35 мкм, 40 мкм, 45 мкм, 50 мкм, 55 мкм, 60 мкм, 65 мкм, 70 мкм, 75 мкм, 80 мкм, 85 мкм, 90 мкм, 95 мкм, 100 мкм, 125 мкм, 150 мкм, 175 мкм, 200 мкм, 225 мкм, 250 мкм, 275 мкм, 300 мкм, 325 мкм, 350 мкм, 375 мкм, 400 мкм, 425 мкм, 450 мкм, 475 мкм, 500 мкм, 550 мкм, 600 мкм, 650 мкм, 700 мкм, 750 мкм, 800 мкм, 850 мкм, 900 мкм, 950 мкм или 1000 мкм. В некоторых вариантах осуществления получение просеянного моногидрата лактозы, просеянного при помощи сита, предусматривает получение просеянного моногидрата лактозы, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон. В некоторых вариантах осуществления более 50% просеянного моногидрата лактозы присутствуют в виде частиц с диаметром от 53 микрон до 500 микрон.

[00360] В некоторых вариантах осуществления стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер частиц, составляющий более приблизительно 5 мкм, 10 мкм, 15 мкм, 20 мкм, 25 мкм, 30 мкм, 35 мкм, 40 мкм, 45 мкм, 50 мкм, 55 мкм, 60 мкм, 65 мкм, 70 мкм, 75 мкм, 80 мкм, 85 мкм, 90 мкм, 95 мкм, 100 мкм, 125 мкм, 150 мкм, 175 мкм, 200 мкм, 225 мкм, 250 мкм, 275 мкм, 300 мкм, 325 мкм, 350 мкм, 375 мкм, 400 мкм, 425 мкм, 450 мкм, 475 мкм, 500 мкм, 550 мкм, 600 мкм, 650 мкм, 700 мкм, 750 мкм, 800 мкм, 850 мкм, 900 мкм, 950 мкм или 1000 мкм. В некоторых вариантах осуществления стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более 250 микрон.

[00361] В некоторых вариантах осуществления стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер

частиц, составляющий приблизительно 5 мкм, 10 мкм, 15 мкм, 20 мкм, 25 мкм, 30 мкм, 35 мкм, 40 мкм, 45 мкм, 50 мкм, 55 мкм, 60 мкм, 65 мкм, 70 мкм, 75 мкм, 80 мкм, 85 мкм, 90 мкм, 95 мкм, 100 мкм, 125 мкм, 150 мкм, 175 мкм, 200 мкм, 225 мкм, 250 мкм, 275 мкм, 300 мкм, 325 мкм, 350 мкм, 375 мкм, 400 мкм, 425 мкм, 450 мкм, 475 мкм, 500 мкм, 550 мкм, 600 мкм, 650 мкм, 700 мкм, 750 мкм, 800 мкм, 850 мкм, 900 мкм, 950 мкм или 1000 мкм. В некоторых вариантах осуществления стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон.

[00362] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает получение моногидрата лактозы, просеянного перед объединением просеянного нирапариба с просеянным моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы. В некоторых вариантах осуществления размер частиц моногидрата лактозы приблизительно такой же, как размер частиц нирапариба.

[00363] В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую нирапариб и моногидрат лактозы, просеивают при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий не более приблизительно 5 мкм, 10 мкм, 15 мкм, 20 мкм, 25 мкм, 30 мкм, 35 мкм, 40 мкм, 45 мкм, 50 мкм, 55 мкм, 60 мкм, 65 мкм, 70 мкм, 75 мкм, 80 мкм, 85 мкм, 90 мкм, 95 мкм, 100 мкм, 125 мкм, 150 мкм, 175 мкм, 200 мкм, 225 мкм, 250 мкм, 275 мкм, 300 мкм, 325 мкм, 350 мкм, 375 мкм, 400 мкм, 425 мкм, 450 мкм, 475 мкм, 500 мкм, 550 мкм, 600 мкм, 650 мкм, 700 мкм, 750 мкм, 800 мкм, 850 мкм, 900 мкм, 950 мкм или 1000 мкм.

[00364] В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую нирапариб и моногидрат лактозы, просеивают при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 5 мкм, 10 мкм, 15 мкм, 20 мкм, 25 мкм, 30 мкм, 35 мкм, 40 мкм, 45 мкм, 50 мкм, 55 мкм, 60 мкм, 65 мкм, 70 мкм, 75 мкм, 80 мкм, 85 мкм, 90 мкм, 95 мкм, 100 мкм, 125 мкм, 150 мкм, 175 мкм, 200 мкм, 225 мкм, 250 мкм, 275 мкм, 300 мкм, 325 мкм, 350 мкм, 375 мкм, 400 мкм, 425 мкм, 450 мкм, 475 мкм, 500 мкм, 550 мкм, 600 мкм, 650 мкм, 700 мкм, 750 мкм, 800 мкм, 850 мкм, 900 мкм, 950 мкм или 1000 мкм.

[00365] В некоторых вариантах осуществления просеянный нирапариб просеивают при помощи конической мельницы, вибрационного просеивателя или вибрационного сита.

[00366] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает капсулонаполнение перемешанной композицией, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния, одной или более капсул.

[00367] В некоторых вариантах осуществления капсулонаполнение предусматривает капсулонаполнение перемешанной композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния, капсулы, содержащей желатин.

[00368] В некоторых вариантах осуществления количество оборотов смесителя для перемешивания нирапариба и вспомогательного вещества составляет приблизительно 5 оборотов, 10 оборотов, 15 оборотов, 20 оборотов, 25 оборотов, 30 оборотов, 35 оборотов, 40 оборотов, 45 оборотов, 50 оборотов, 55 оборотов, 60 оборотов, 65 оборотов, 70 оборотов, 75 оборотов, 80 оборотов, 85 оборотов, 90 оборотов, 95 оборотов, 100 оборотов, 125 оборотов, 150 оборотов, 175 оборотов, 200 оборотов, 225 оборотов, 250 оборотов, 275 оборотов, 300 оборотов, 325 оборотов, 350 оборотов, 375 оборотов, 400 оборотов, 425 оборотов, 450 оборотов, 475 оборотов, 500 оборотов, 550 оборотов, 600 оборотов, 650 оборотов, 700 оборотов, 750 оборотов, 800 оборотов, 850 оборотов, 900 оборотов, 950 оборотов или 1000 оборотов.

[00369] В некоторых вариантах осуществления количество оборотов смесителя для перемешивания нирапариба и моногидрата лактозы составляет приблизительно 5 оборотов, 10 оборотов, 15 оборотов, 20 оборотов, 25 оборотов, 30 оборотов, 35 оборотов, 40 оборотов, 45 оборотов, 50 оборотов, 55 оборотов, 60 оборотов, 65 оборотов, 70 оборотов, 75 оборотов, 80 оборотов, 85 оборотов, 90 оборотов, 95 оборотов, 100 оборотов, 125 оборотов, 150 оборотов, 175 оборотов, 200 оборотов, 225 оборотов, 250 оборотов, 275 оборотов, 300 оборотов, 325 оборотов, 350 оборотов, 375 оборотов, 400 оборотов, 425 оборотов, 450 оборотов, 475 оборотов, 500 оборотов, 550 оборотов, 600 оборотов, 650 оборотов, 700 оборотов, 750 оборотов, 800 оборотов, 850 оборотов, 900 оборотов, 950 оборотов или 1000 оборотов.

[00370] В некоторых вариантах осуществления количество оборотов смесителя для перемешивания композиции, содержащей нирапариб и моногидрат

лактозы со стеаратом магния, составляет приблизительно 5 оборотов, 10 оборотов, 15 оборотов, 20 оборотов, 25 оборотов, 30 оборотов, 35 оборотов, 40 оборотов, 45 оборотов, 50 оборотов, 55 оборотов, 60 оборотов, 65 оборотов, 70 оборотов, 75 оборотов, 80 оборотов, 85 оборотов, 90 оборотов, 95 оборотов, 100 оборотов, 125 оборотов, 150 оборотов, 175 оборотов, 200 оборотов, 225 оборотов, 250 оборотов, 275 оборотов, 300 оборотов, 325 оборотов, 350 оборотов, 375 оборотов, 400 оборотов, 425 оборотов, 450 оборотов, 475 оборотов, 500 оборотов, 550 оборотов, 600 оборотов, 650 оборотов, 700 оборотов, 750 оборотов, 800 оборотов, 850 оборотов, 900 оборотов, 950 оборотов или 1000 оборотов.

Однородность между дозами

[00371] Стандартные капсулы упаковывают и вводят перорально. Например, однократное введение (т. е. однократной дозы) капсулы с нирапарибом может включать одну капсулу, две капсулы, три капсулы или более, принимаемых субъектом перорально.

[00372] В настоящем раскрытии дополнительно раскрыты сложности, связанные с составом в капсулах, где каждая содержит по сути аналогичные концентрации нирапариба или его фармацевтически приемлемых солей. В частности, желательно обеспечивать однородность между дозами в каждой капсуле по содержанию и/или распределению нирапариба.

[00373] Отклонение между дозами может представлять собой проблему. В частности, нежелательно, чтобы одна или более капсул из серии или партии капсул имели значительные отклонения в содержании лекарственного средства от одной капсулы к другой. Например, нежелательно, чтобы одна или более капсул из серии или партии капсул, наполненных в более позднее время в ходе процесса капсулонаполнения, содержали более высокие концентрации нирапариба, чем одна или более или все капсулы, наполненные в более ранний период времени в ходе процесса капсулонаполнения. Нежелательно, чтобы одна или более капсул из серии или партии капсул, наполненных в определенные моменты времени в ходе процесса капсулонаполнения, содержали более высокие концентрации нирапариба, чем одна или более или все капсулы, наполненные в другие моменты времени в ходе процесса капсулонаполнения.

[00374] Не вдаваясь в теорию, существуют по меньшей мере две возможности, которые могут приводить к отклонениям в содержании лекарственного средства от одной капсулы к другой. Отклонение может быть результатом расслоения нирапариба в контейнере для нерасфасованного продукта или следствием расслоения нирапариба в ходе процесса капсулонаполнения. Расслоение физической смеси может происходить по многим причинам, но обычно включает два основных и иногда одновременно сопутствующих атрибута: физические свойства компонентов состава и способ изготовления.

[00375] В некоторых вариантах осуществления композиция характеризуется отклонением концентрации нирапариба между дозами, составляющим менее приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления композиция характеризуется отклонением концентрации нирапариба между дозами, составляющим менее приблизительно 40%. В некоторых вариантах осуществления композиция характеризуется отклонением концентрации нирапариба между дозами, составляющим менее приблизительно 30%. В некоторых вариантах осуществления композиция характеризуется отклонением концентрации нирапариба между дозами, составляющим менее приблизительно 20%. В некоторых вариантах осуществления композиция характеризуется отклонением концентрации нирапариба между дозами, составляющим менее приблизительно 10%. В некоторых вариантах осуществления композиция характеризуется отклонением концентрации нирапариба между дозами, составляющим менее 5%.

[00376] В некоторых вариантах осуществления отклонение концентрации нирапариба между дозами основано на расчете по 10 последовательным дозам. В некоторых вариантах осуществления отклонение концентрации нирапариба между дозами основано на расчете по 8 последовательным дозам. В некоторых вариантах осуществления отклонение концентрации нирапариба между дозами основано на расчете по 5 последовательным дозам. В некоторых вариантах осуществления отклонение концентрации нирапариба между дозами основано на расчете по 3 последовательным дозам. В некоторых вариантах осуществления отклонение концентрации нирапариба между дозами основано на расчете по 2 последовательным дозам.

Наборы/изделия, предназначенные для производства

[00377] При необходимости нирапариб может быть представлен в наборе. Наборы включают терапевтически эффективную дозу нирапариба, предназначенного для лечения таких заболеваний и патологических состояний, как рак. Лекарственные формы могут быть упакованы в блистерные пластины для удобства ежедневного приема и для уменьшения прилипания.

[00378] В настоящем изобретении также представлены наборы, предназначенные для предупреждения возникновения, лечения или облегчения тяжести симптомов заболевания или нарушения у млекопитающего. Такие наборы, как правило, будут содержать одно или более из композиций или устройств на основе нирапариба, раскрытых в данном документе, и инструкции по применению набора. В настоящем изобретении также рассматривается применение одной или более композиций на основе нирапариба в производстве лекарственных средств для лечения, ослабления тяжести, уменьшения или облегчения тяжести симптомов заболевания, нарушения функции или нарушения у млекопитающего, такого как человек, у которого имеется рак или который подвержен риску развития рака.

[00379] В некоторых вариантах осуществления набор включает один или более дополнительных контейнеров, каждый из которых содержит один или более разных материалов (таких как реагенты, необязательно в концентрированной форме, и/или устройства), которые целесообразны с точки зрения коммерции и для конечного пользователя для применения с составом, описанным в данном документе. Неограничивающие примеры таких материалов включают без ограничения буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы; носитель, упаковку, контейнер, этикетки для флакона и/или пробирки с перечнем содержимого и/или инструкции по применению и листки-вкладыши с инструкциями по применению. Необязательно включен набор инструкций. В дополнительном варианте осуществления этикетка расположена на контейнере или приклеена к нему. В еще одном дополнительном варианте осуществления этикетка расположена на контейнере в том случае, если буквы, цифры или другие символы, составляющие этикетку, прикреплены к контейнеру, выдавлены или выгравированы на самом контейнере; этикетка связана с контейнером в том случае, если она расположена внутри коробки или емкости, которые также содержат контейнер,

например, в виде листовки-вкладыша в упаковке. В других вариантах осуществления этикетку используют для указания того, что содержимое должно быть использовано только для конкретной терапии. В еще одном варианте осуществления на этикетку нанесено указание об использовании содержимого, как, например, в способах, описанных в данном документе.

[00380] В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции присутствующие в упаковке или дозирующем устройстве, которое содержит одну или более единичных лекарственных форм, содержащих соединение, представленное в данном документе. В другом варианте осуществления упаковка, например, содержит металл или полимерную пленку, и, в частности, представляет собой блистерную упаковку. В дополнительном варианте осуществления к упаковке или дозирующему устройству приложены инструкции по введению. В еще одном дополнительном варианте осуществления к упаковке или дозирующему устройству также прилагается уведомление, связанное с контейнером, в форме, предписанной правительственным регуляторным органом, регулирующим изготовление, использование или реализацию фармацевтических препаратов, при этом в уведомлении отражена форма лекарственного средства, утвержденная регуляторным органом для применения в медицине или ветеринарной медицине. В другом варианте осуществления такое уведомление, например, представляет собой маркировку, утвержденную Управлением США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств для отпускаемых по рецепту лекарственных средств, или утвержденный листок-вкладыш для продукта. В еще одном варианте осуществления также получали композиции, содержащие соединение, представленное в данном документе, составленное в совместимом фармацевтическом носителе, помещали их в соответствующий контейнер и маркировали при помощи этикетки с указанием для лечения указанного состояния.

[00381] Несмотря на то, что предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения были показаны и описаны в данном документе, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления представлены лишь в качестве примера. Ряд вариантов, изменений и замен могут быть осуществлены специалистами в данной области техники без отступления от настоящего изобретения. Следует понимать, что различные альтернативы вариантов

осуществления настоящего изобретения, описанных в данном документе, могут быть использованы при практической реализации настоящего изобретения. Предполагается, что нижеследующая формула изобретения определяет объем настоящего изобретения и тем самым будут охвачены способы и структуры в пределах объема данной формулы изобретения и их эквиваленты.

ПРИМЕРЫ

[00382] В следующих примерах иллюстрируются некоторые варианты осуществления и аспекты настоящего изобретения. Специалистам в соответствующей области техники будет очевидно, что различные модификации, дополнения, замены и им подобные могут быть выполнены без изменения сущности или объема изобретения, и такие модификации и изменения охватываются изобретением, что определено в формуле изобретения, следующей после примеров. Раскрытое в данном документе изобретение дополнительно иллюстрируется посредством следующих примеров, которые никоим образом не следует истолковывать как ограничивающие.

Пример 1

[00383] Различные партии капсул со 100 мг нирапариба при разных объемах партий получали посредством способов, описанных в данном документе. Размер партии варьировался от приблизительно 10000 капсул до приблизительно 300000 капсул, при этом их получали с использованием V-образных смесителей или барабанных смесителей двухконусной конфигурации. При получении всех партий просеивали все компоненты (API, лактозу и стеарат магния). Использовали и ручные, и автоматизированные капсулонаполнительные машины. Состав различных партий, полученных в данном документе, кратко изложен в таблице 1.

Таблица 1. Полученные партии капсул, содержащих 100 мг нирапариба

Обозначение партии	Размер партии (капсулы)	Способ просеивания	Смеситель	Капсулонаполнительная машина
A	108000	API – просеивали при помощи ячеечного сита	Двухконусная конфигурация	Ручная капсулонаполнительная машина
M	115000	Лактоза – просеивали или использовали	Двухконусная конфигурация	Автоматическая капсулонаполнительная машина
B	250000		V-образный смеситель	

С	185000	круглый сепаратор Стеарат магния – просеивали при помощи ячеечного сита	V-образный смеситель
Н	18750		V-образный смеситель
I	55000		V-образный смеситель

Пример 2

[00384] Испытание на однородность смеси проводили с использованием барабана для нерасфасованного продукта в два момента времени. Образцы отбирали из верхней части, средней части и нижней части барабана. Результаты испытания на однородность кратко изложены в таблице 2. Видно, что результаты в колонке % извлечения находятся в пределах 5,9% для трех отобранных образцов.

Таблица 2. Результаты однородности смеси при хранении в барабане для нерасфасованного продукта

Место отбора образца	Вес образца (мг)	% Извлечения
Верхняя часть	884,45	100,9
Средняя часть	821,17	98,7
Нижняя часть	504,30	95,0
Среднее значение	Нет данных	98,2
Стандартное отклонение	Нет данных	2,98

Пример 3

[00385] Анализ и испытание на однородность описаны в таблице 3.

Таблица 3. Анализ и однородность состава по содержанию

Обозначение партии	Анализ (% заявленного содержания)	Однородность состава по содержанию
А	98,0	6,3
М	99,7	2,6

Пример 4

[00386] Получали две партии более крупного объема. При увеличении объема партии образцы перемешанного материала отбирали для подтверждения того, что используемые технологические параметры давали в результате однородную смесь. Дополнительный отбор образцов включал определение однородности смеси в V-образном смесителе и контейнер для приема нерасфасованного продукта. Измеряли

насыпную плотность до уплотнения и насыпную плотность после уплотнения, и их использовали для расчета отношения Хауснера и индекса Карра. Полученные данные демонстрирует насыпную плотность до уплотнения, составляющую 0,525–0,590 г/см³, насыпную плотность после уплотнения, составляющую 0,820–0,900 г/см³, отношение Хауснера, составляющее 1,52–1,67, и индекс Карра, составляющий 34–40. Смесь перед добавлением смазывающего средства и после добавления стеарата магния была однородной.

Пример 5

[00387] После стадий перемешивания и отбора образцов каждую нерасфасованную смесь для партий В и С разделяли в несколько контейнеров, и из каждого отбирали образцы перед капсулонаполнением. Все контейнеры демонстрирует аналогичную однородность около 100% с низким стандартным отклонением. Обе партии демонстрировали сходные профили растворимости.

Пример 6

[00388] Однородность смеси анализировали после исходного перемешивания и после добавления смазывающего средства. Затем выгруженную смесь испытывали на однородность в контейнере для нерасфасованного продукта. Капсулонаполнение останавливали в предварительно указанной точке отсечения для обеспечения равномерности анализа в капсулах в ходе цикла капсулонаполнения. На фигуре 1А и 1В проиллюстрирован основной производственный процесс. Смесь равномерно перемешивали до и после добавления смазывающего средства. Содержимое выгружали в один контейнер для обеих партий с целью подготовки к капсулонаполнению. Из одного контейнера отбирали образцы для анализа однородности, и результаты указывают, что смесь сыпучих материалов была однородной после переноса в конечного нерасфасованного продукта в контейнер. Измеряли насыпную плотность до уплотнения и насыпную плотность после уплотнения, и их использовали для расчета отношения Хауснера и индекса Карра. Измеряли насыпную плотность до уплотнения и насыпную плотность после уплотнения, и их использовали для расчета отношения Хауснера и индекса Карра. Полученные данные демонстрируют насыпную плотность до уплотнения, составляющую 0,516–0,582 г/см³, насыпную плотность после уплотнения,

составляющую 0,831–0,846 г/см³, отношение Хауснера, составляющее 1,43–1,64, и индекс Карра, составляющий 20–22.

Пример 7

[00389] При получении определенных партий лекарственного продукта расслоение смеси происходит во время наполнения капсулы, в частности, в конце наполнения капсул порошкообразной смесью. Следовательно, измерение стратифицированной однородности состава (SCU) в капсуле и отбор образцов из дозирующей емкости проводили в конце цикла. Результаты анализа отобранных образцов демонстрируют, что содержание нирапариба на протяжении подготовки и капсулонаполнения было однородным. Содержание нирапариба по результатам измерений стратифицированной однородности состава (SCU) составило от 98,7% до 105,6% в течение всего периода подготовки и цикла капсулонаполнения. Результаты однородности смеси, полученные с образцами, отобранными из дозирующей емкости в конце цикла, демонстрируют незначительное повышение содержания нирапариба по сравнению с результатами испытания однородности нерасфасованной смеси (от 104,9% до 105,1%). Растворимость таких партий была одинаковой.

Пример 8

[00390] Одну или более партий получали в объеме 185000 капсул с использованием V-образного смесителя и автоматизированной капсулонаполнительной машины. Отбор образцов в ходе производственного процесса проводили для оценки однородности капсул на протяжении всего процесса капсулонаполнения. Не менее двадцати образцов, отобранных в ходе производственного процесса, со стратифицированной однородностью содержания (SCU) отбирали на протяжении процесса капсулонаполнения партии D. Проводили испытание на однородность смеси, и результаты демонстрируют однородность смеси перед добавлением смазывающего средства и конечной смеси с относительно низким стандартным отклонением во все временные точки отбора. Измеряли и рассчитывали характеристики порошкообразной смеси. Полученные данные демонстрирует насыпную плотность до уплотнения, составляющую 0,525–0,590 г/см³, насыпную плотность после уплотнения, составляющую 0,8086–0,900 г/см³, отношение Хауснера, составляющее 1,41–1,67, и индекс Карра, составляющий 29–40, и показатель Flowdex,

составляющий 20–22 мм. В ходе изготовления одной или более партий стратифицированная однородность содержания (SCU) была сопоставимой на протяжении цикла (циклов) до самых последних временных точек и, в частности, до двух последних временных точек (855 и 885 минут). На фиг. 3 проиллюстрировано усредненное, минимальное и максимальное процентное значение заявленного содержания на протяжении всего процесса капсулонаполнения партии.

Пример 9

[00391] Дополнительные партии получали для сведения к минимуму расслоения смеси. Такие партии разделяли на части партии в разные временные интервалы, и каждую часть партии анализировали в отношении однородности содержания. Использованные партии описаны в таблице 4. Моногидрат нирапароба тозилата характеризовался среднеобъемным диаметром, составляющим от приблизительно 34,4 микрона до приблизительно 58,4 микрона, $D_{(3,2)}$ от приблизительно 14,9 микрона до приблизительно 23,4 микрона, насыпной плотностью до уплотнения, составляющей 0,34–0,45 г/см³, и/или насыпной плотностью после уплотнения, составляющей 0,53–0,66 г/см³.

Таблица 4. Примеры изготовленных партий

Обозначение партии	Размер партии (капсулы)	Способ просеивания	Смеситель	Капсулонаполнительная машина
E	185000	Лекарственное вещество – просеивали при помощи ячеечного сита Лактоза – просеивали или использовали круглый сепаратор Стеарат магния (просеивали при помощи ячеечного сита)	V-образный смеситель	Автоматическая капсулонаполнительная машина (200 капсул/минута)
F	185000			
G	185000			
J	55000		V-образный смеситель	
K	185000			
L	185000		V-образный смеситель	

Пример 10

[00392] После исходного перемешивания смеси API и лактозы (перед добавлением стеарата магния) перед добавлением смазывающего средства образцы отбирали для анализа однородности смеси. Все результаты демонстрировали однородную смесь перед тем, как добавляли смазывающее средство – стеарат магния. В случае выявления комков в какой-либо партии всю смесь выгружали из V-образного смесителя, просеивали при помощи ячеечного сита и загружали обратно в V-образный

смеситель для дополнительного перемешивания. Любые изменения в содержании влаги, если их выявляли в ходе хранения смеси, не влияли на капсулонаполнение или на конечный лекарственный продукт. После проверки и допуска смеси перед добавлением смазывающего средства, добавляли стеарат магния и перемешивали в V-образных смесителях. В V-образном смесителе образцы отбирали из разных мест для анализа однородности конечной смеси, и результаты демонстрируют, что конечная смесь была однородно перемешана. После заключительного перемешивания образцы отбирали для анализа, и результаты демонстрируют, что показатели плотности партий являются очень схожими. Размер частиц представлен графически на фиг. 4. Конечную смесь выгружали в контейнер для нерасфасованного продукта после отбора образцов из конечной смеси, и было показано, что смесь остается однородной после выгрузки в контейнеры для сыпучих материалов перед капсулонаполнением. Усредненный % извлечения для всех образцов, отобранных из партий, составил от 96,8% до 101,7%, указывая на достаточную однородность смеси.

Пример 11

[00393] Проверяли стратифицированную однородность описанных выше образцов партий. Для устранения возможного расслоения, наблюдаемого в ходе капсулонаполнения, партии капсул разделяли на части партий. Как только в дозирующем бункере достигался заданный уровень, сбор капсул останавливали. Предварительно установленная точка отсечения представляла собой момент достижения порошкообразной смеси конца цилиндрической части дозирующего бункера. Все капсулы, которые подвергали испытаниям до точки отсечения, соответствуют допустимым нормам в ходе производственного процесса. В любой из партий расслоения не наблюдали.

Пример 12

[00394] Испытание стабильности нерасфасованного продукта проводили с определенными партиями в упаковке, представляющей собой коммерческую упаковку. Испытание капсул проводили для анализа продуктов разложения и растворимости с регулярными интервалами для оценки стабильности нерасфасованного продукта. Получали показатели исследования стабильности нерасфасованного материала из партий, которые хранили при 5°C, 25°C/60% RH, 30°C/65% RH, 40°C/75% RH.

Результаты демонстрируют, что менее 0,05% вес/вес примесей присутствовали исходно и менее 0,05% вес/вес присутствовали после хранения в течение 1 и 3 месяцев и 0,1% после хранения в течение 6, 9 и 12 месяцев при 5°C, 25°C/60% RH, 30°C/65% RH, 40°C/75% RH во всех испытуемых образцах. Менее чем или приблизительно 0,06% вес/вес любого одного продукта разложения присутствовали исходно, и менее 0,1% вес/вес любого одного продукта разложения присутствовали после хранения в течение 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев при 5°C, 25°C/60% RH, 30°C/65% RH, 40°C/75% RH во всех испытуемых образцах. Менее чем или приблизительно 0,06% вес/вес всех продуктов разложения присутствовали исходно, и менее 0,1% вес/вес всех продуктов разложения присутствовали после хранения в течение 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев при 5°C, 25°C/60% RH, 30°C/65% RH, 40°C/75% RH во всех испытуемых образцах. По растворимости все образцы соответствовали допустимым нормам.

Пример 13. Данные по растворимости

[00395] Изготавливали капсулы, содержащие 100 мг нирапариба. В ходе изготовления капсулы проводили испытание капсул и высвобождение из них при помощи USP 711 аппарата 2 с использованием забуференного раствора. Профили растворимости капсул с нирапарибом определяли при выпуске нерасфасованного материала, после парковки в определенной коммерческой упаковке и в ходе испытаний на стабильность при хранении в определенные временные интервалы. По растворимости все образцы соответствовали допустимым нормам.

Пример 14. Определение характеристик порошкообразной композиции

[00396] Образцы порошкообразных композиций получали для оценки порошкообразных композиций, раскрытых в данном документе. Следующие испытания/измерения проводили с использованием порошкового реометра FT-4 от Freeman technology.

Таблица 5. Испытания/измерения, проведенные с использованием порошкового реометра FT-4

Испытание	Требуемый показатель
Неизменная и варьируемая скорости течения потока	Профиль стабильности и индекс стабильности Основная энергия текучести Кондиционированная насыпная плотность Индекс текучести Удельная энергия

Трение о стенки	Усилие в зависимости от крутящего момента и угла трения о стенки Осуществляли с использованием чрезмерно шероховатого устройства (с высокой степенью обработки и шероховатости)
Проницаемость	График зависимости «нормальное напряжение – перепад давления»
Аэрация	График зависимости «скорость потока воздуха – энергия» Индекс аэрации Энергия аэрации
Сжимаемость	График зависимости «нормальное напряжение – сжимаемость» Индекс сжимаемости
Сдвиговая ячейка	Полный анализ с использованием кругов напряжения Мора

[00397] Когезию (кПа), неограниченный предел текучести (UYS)(кПа), основное напряжение (MPS) (кПа), функцию текучести (FF) (MPS/UYS), угол внутреннего трения (AIF) и насыпную плотность до уплотнения (BD) (г/см³) определяли посредством проведения испытания со сдвиговой ячейкой с использованием порошкового реометра FT-4, и данные результаты можно увидеть в таблицах ниже.

Таблица 6. Результаты, полученные в испытаниях со сдвиговой ячейкой для указанного нирапароба

Материал	Когезия, кПа	UYS, кПа	MPS, кПа	FF	AIF, °	BD, г/см ³
Размолотый, подвергнутый отжигу	0,87	3,32	17,83	5,37	34,60	0,33
Размолотый, подвергнутый отжигу	0,82	3,04	17,24	5,67	33,26	0,40
Неразмолотый, подвергнутый отжигу А	1,02	3,97	18,50	4,66	35,80	0,37
Неразмолотый, подвергнутый отжигу А	1,10	4,36	18,64	4,27	36,54	0,38
Размолотый, не подвергнутый отжигу	1,44	6,09	20,76	3,41	39,51	0,82
Размолотый, не подвергнутый отжигу	1,14	5,07	21,68	4,27	41,44	0,54
Неразмолотый, не подвергнутый отжигу	2,84	10,46	19,48	1,86	32,94	0,53
Неразмолотый, не подвергнутый отжигу	2,67	10,20	20,05	1,96	34,74	0,55
Размолотый, подвергнутый отжигу	0,75	2,98	18,81	6,31	36,91	0,54
Размолотый, подвергнутый отжигу	0,84	3,30	19,12	5,79	36,11	0,54
Неразмолотый, подвергнутый отжигу	0,65	2,70	18,87	6,99	38,33	0,51
Неразмолотый, подвергнутый отжигу	0,61	2,54	19,35	7,62	38,91	0,50
Неразмолотый, подвергнутый отжигу С	0,97	3,44	15,95	4,63	31,07	0,50
Неразмолотый, подвергнутый отжигу С	0,98	3,44	15,66	4,56	30,37	0,50

Неразмолотый, подвергнутый отжигу D	1,14	3,99	16,44	4,12	30,49	0,44
Неразмолотый, подвергнутый отжигу D	1,06	3,76	16,24	4,32	31,30	0,46
Неразмолотый, подвергнутый отжигу B	1,26	4,56	16,70	3,66	31,99	0,50
Неразмолотый, подвергнутый отжигу B	1,13	4,10	16,62	4,05	32,24	0,50

AIF = Угол внутреннего трения; BD = насыпная плотность до уплотнения; UYS = неограниченный предел текучести; MPS = основное напряжение; FF = функция текучести (MPS/UYS)

Таблица 7. Результаты, полученные в испытаниях со сдвиговой ячейкой для смесей, полученных с указанным нирапарибом

Материал	Когезия, кПа	UYS, кПа	MPS, кПа	FF	AIF, °	BD, г/см ³
Неразмолотый, подвергнутый отжигу	0,37	1,34	14,99	11,15	32,49	0,59
Неразмолотый, подвергнутый отжигу	0,32	1,15	14,61	12,67	31,43	0,57
Размолотый, подвергнутый отжигу	0,19	0,67	13,82	20,63	30,52	0,63
Размолотый, подвергнутый отжигу	0,21	0,73	14,27	19,45	30,55	0,65
Размолотый, подвергнутый отжигу	0,51	1,91	15,46	8,11	33,71	0,50
Размолотый, подвергнутый отжигу	0,41	1,56	15,49	9,96	34,98	0,52
Неразмолотый, подвергнутый отжигу A	0,40	1,54	15,64	10,14	35,25	0,49
Неразмолотый, подвергнутый отжигу A	0,32	1,27	15,61	12,32	36,25	0,51
Неразмолотый, не подвергнутый отжигу	0,72	2,80	16,73	5,98	35,31	0,62
Неразмолотый, не подвергнутый отжигу	0,75	2,86	16,89	5,91	34,53	0,61
Размолотый, не подвергнутый отжигу	0,33	1,32	16,29	12,34	36,29	0,59
Размолотый, не подвергнутый отжигу	0,56	2,17	16,27	7,50	35,00	0,60
Неразмолотый, подвергнутый отжигу B	0,58	2,18	14,99	6,88	33,93	0,59
Неразмолотый, подвергнутый отжигу B	0,57	2,17	15,11	6,97	34,60	0,60
Неразмолотый, подвергнутый отжигу C	0,55	2,05	14,94	7,28	33,38	0,61
Неразмолотый, подвергнутый отжигу C	0,32	1,16	14,41	12,40	32,84	0,62
Неразмолотый, подвергнутый отжигу D	0,37	1,34	14,36	10,69	32,49	0,58
Неразмолотый, подвергнутый отжигу D	0,27	1,01	14,51	14,35	33,85	0,58

AIF = Угол внутреннего трения; BD = насыпная плотность до уплотнения; UYS = неограниченный предел текучести; MPS = основное напряжение; FF = функция текучести (MPS/UYS)

Пример 15. Испытания на трение о стенки

[00398] Методику испытания на трение о стенки разработали для оценки взаимодействия между лекарственным веществом и нержавеющей сталью. Используемый аппарат представляет собой порошковый реометр FT-4 от Freeman technology. Различные частицы нирапариба и смеси на основе нирапариба, полученные посредством способов по настоящему изобретению, помещали в сосуд, содержащий образец и головку для трения о стенки, которая индуцирует возникновение как вертикального напряжения, так и вращательного напряжения. Образец порошка готовили посредством кондиционирования с последующим предварительным уплотнением с использованием стандартной лопасти FT4 и поршня с отверстиями.

[00399] Головка для трения о стенки оснащена дисками из нержавеющей стали 316 с шероховатой поверхностью 1,2 микрона, вращающейся по направлению сверху вниз к поверхности образца и индуцирующей нормальное напряжение по мере того, как диск контактирует с верхней частью образца. Головка продолжает вращаться сверху вниз до тех пор, пока нормальное напряжение не станет постоянным. Затем начинается медленное вращение головки для трения о стенки, что вызывает напряжение при сдвиге. Плоскость сдвига образуется между диском и поверхностью образца. По мере того, как слой порошка оказывает сопротивление вращению головки для трения о стенки, крутящий момент увеличивают для преодоления в конечном итоге сопротивления. В этот момент наблюдается максимальный крутящий момент. Головка для трения о стенки продолжает вращаться при 18 углов/мин в течение 5 минут. Измеряют крутящий момент, необходимый для поддержания этого вращения, что позволяет рассчитать напряжение сдвига в «устойчивом состоянии». Нормальное напряжение поддерживают постоянным при заданном приложенном напряжении для каждой стадии на всем протяжении данной стадии. Ряд значений напряжения при сдвиге измеряют в диапазоне заданных приложенных напряжений. Из-за природы образцов и того факта, что достижение точного постоянного крутящего момента маловероятно, программное обеспечение определяет среднее значение в течение 10% времени сдвига. Затем угол трения о стенки рассчитывают посредством построения линии наибольшего соответствия по точкам данных на графике и измерения угла, образующегося между этой линией наибольшего соответствия и горизонтальной линией. Результаты нанесены на график. Эти результаты свидетельствуют о том, что частицы по настоящему изобретению проявляют меньшую тенденцию прилипания к

металлическим поверхностям, и, таким образом, обладают улучшенной обрабатываемостью, например, для автоматического капсулонаполнения составами на основе нирапариба, описанными в данном документе.

Таблица 8. Результаты, полученные в испытаниях трения о стенки для указанных партий нирапариба

Материал	Ra	WFA, °	BD, г/см ³
Неразмолотый, подвергнутый отжигу	0,05	24,32	0,51
Неразмолотый, подвергнутый отжигу	0,05	22,60	0,50
Неразмолотый, подвергнутый отжигу	0,05	21,91	0,49
Размолотый, подвергнутый отжигу	0,05	25,26	0,33
Размолотый, подвергнутый отжигу	0,05	29,53	0,65
Размолотый, подвергнутый отжигу	0,05	28,57	0,33
Неразмолотый, подвергнутый отжигу А	0,05	0,56	0,37
Неразмолотый, подвергнутый отжигу А	0,05	25,19	0,38
Неразмолотый, подвергнутый отжигу А	0,05	33,40	0,39
Неразмолотый, не подвергнутый отжигу	0,05	37,05	0,53
Неразмолотый, не подвергнутый отжигу	0,05	38,17	0,55
Неразмолотый, не подвергнутый отжигу	0,05	38,86	-0,73
Размолотый, не подвергнутый отжигу	0,05	32,16	0,48
Размолотый, не подвергнутый отжигу	0,05	34,29	0,51
Размолотый, не подвергнутый отжигу	0,05	31,26	0,50
Размолотый, подвергнутый отжигу	0,05	15,77	0,53
Размолотый, подвергнутый отжигу	0,05	17,30	0,54
Размолотый, подвергнутый отжигу	0,05	19,94	0,53
Неразмолотый, подвергнутый отжигу В	0,05	16,71	0,50
Неразмолотый, подвергнутый отжигу В	0,05	29,20	0,49
Неразмолотый, подвергнутый отжигу В	0,05	30,86	0,48
Неразмолотый, подвергнутый отжигу С	0,05	29,60	0,50
Неразмолотый, подвергнутый отжигу С	0,05	29,83	0,50
Неразмолотый, подвергнутый отжигу С	0,05	30,54	0,49
Неразмолотый, подвергнутый отжигу D	0,05	27,29	0,44
Неразмолотый, подвергнутый отжигу D	0,05	31,10	0,46
Неразмолотый, подвергнутый отжигу D	0,05	30,98	0,45

WFA = угол трения о стенки; BD = насыпная плотность до уплотнения

Таблица 9. Результаты, полученные в испытаниях трения о стенки для порошкообразных смесей, полученных вместе с указанными партиями нирапариба

Материал	Ra	WFA, °	BD, г/см ³
Неразмолотый, подвергнутый отжигу В	0,05	8,15	0,59
Неразмолотый, подвергнутый отжигу В	0,05	14,09	0,60
Неразмолотый, подвергнутый отжигу В	0,05	11,63	0,59

Неразмолотый, подвергнутый отжигу В	1,2	24,39	0,59
Неразмолотый, подвергнутый отжигу В	1,2	24,25	0,59
Неразмолотый, подвергнутый отжигу В	1,2	24,15	0,61
Неразмолотый, подвергнутый отжигу С	0,05	11,00	0,58
Неразмолотый, подвергнутый отжигу С	0,05	13,05	0,63
Неразмолотый, подвергнутый отжигу С	0,05	15,52	0,62
Неразмолотый, подвергнутый отжигу С	1,2	25,21	0,62
Неразмолотый, подвергнутый отжигу С	1,2	25,72	0,63
Неразмолотый, подвергнутый отжигу С	1,2	24,38	0,62
Размолотый, подвергнутый отжигу	0,05	8,79	0,65
Размолотый, подвергнутый отжигу	0,05	17,36	0,65
Размолотый, подвергнутый отжигу	1,2	24,03	0,66
Размолотый, подвергнутый отжигу	1,2	25,02	0,65
Неразмолотый, подвергнутый отжигу	0,05	13,22	0,64
Неразмолотый, подвергнутый отжигу	0,05	16,37	0,63
Неразмолотый, подвергнутый отжигу	1,2	24,80	0,62
Неразмолотый, подвергнутый отжигу	1,2	24,70	0,63
Размолотый, подвергнутый отжигу	0,05	19,00	0,51
Размолотый, подвергнутый отжигу	0,05	22,77	0,54
Размолотый, подвергнутый отжигу	1,2	26,65	0,50
Размолотый, подвергнутый отжигу	1,2	27,23	0,87
Неразмолотый, подвергнутый отжигу	0,05	14,17	0,49
Неразмолотый, подвергнутый отжигу	0,05	22,72	0,52
Неразмолотый, подвергнутый отжигу	1,2	26,96	0,50
Неразмолотый, подвергнутый отжигу	1,2	27,78	0,54
Неразмолотый, не подвергнутый отжигу	0,05	15,90	0,61
Неразмолотый, не подвергнутый отжигу	0,05	21,46	0,62

Неразмолотый, подвергнутый отжигу	не	1,2	25,27	0,60
Неразмолотый, подвергнутый отжигу	не	1,2	25,57	0,59
Размолотый, подвергнутый отжигу	не	0,05	13,40	0,60
Размолотый, подвергнутый отжигу	не	0,05	15,66	0,60
Размолотый, подвергнутый отжигу	не	1,2	27,17	0,60
Размолотый, подвергнутый отжигу	не	1,2	26,86	0,61

WFA = угол трения о стенки; BD = насыпная плотность до уплотнения

Таблица 10. Результаты, полученные в испытаниях трения о стенки для гомогенных готовых порошкообразных смесей, полученных вместе с указанными партиями нирапароба

Обозначение серии	Ra	WFA, °	BD, г/см ³
Размолотая, подвергнутая отжигу	0,05	8,79	0,65
Размолотая, подвергнутая отжигу	0,05	17,21	0,64
Размолотая, подвергнутая отжигу	0,05	17,36	0,65
Неразмолотая, не подвергнутая отжигу	0,05	19,00	0,51
Неразмолотая, не подвергнутая отжигу	0,05	22,77	0,54
Неразмолотая, не подвергнутая отжигу	0,05	19,52	0,50
Неразмолотая, подвергнутая отжигу	0,05	14,17	0,49
Неразмолотая, подвергнутая отжигу	0,05	22,72	0,52
Неразмолотая, подвергнутая отжигу	0,05	18,84	0,53
Неразмолотая, не подвергнутая отжигу	0,05	24,11	0,59
Неразмолотая, не подвергнутая отжигу	0,05	15,90	0,61
Неразмолотая, не подвергнутая отжигу	0,05	21,46	0,62
Размолотая, не подвергнутая отжигу	0,05	13,40	0,60
Размолотая, не подвергнутая отжигу	0,05	14,95	0,60
Размолотый, не подвергнутая отжигу	0,05	15,66	0,60
Неразмолотая, подвергнутая отжигу	0,05	13,22	0,64
Неразмолотая, подвергнутая отжигу	0,05	16,37	0,63
Неразмолотая, подвергнутая отжигу	0,05	17,73	0,63

WFA = угол трения о стенки; BD = насыпная плотность до уплотнения

Пример 16. Определение сжимаемости

[00400] Сжимаемость является показателем того, как изменяется плотность в зависимости от прилагаемого нормального напряжения. По определению сжимаемость представляет собой процентное изменение в объеме после сжимания (%). Измерения проводили с использованием порошкового реометра FT-4 от Freeman technology.

[00401] Частицы нирапариба и его смеси помещали в сосуд и для сжимания частиц задействовали поршень с отверстиями. Поршень с отверстиями сконструирован так, что прижимная сторона, изготовленная из плетеной сетки из нержавеющей стали, обеспечивает возможность равномерного прохождения захваченного воздуха в порошке равномерно по всей поверхности слоя порошка. Нормальное напряжение прикладывали в ходе 8 последовательных стадий сжимания, начиная при 0,5 кПа и заканчивая при 15 кПа. На каждой стадии нормальное напряжение удерживали постоянным на протяжении 60 секунд, и сжимаемость рассчитывалась автоматически в пересчете на изменение объема в процентах. Результаты наносили на график, и процент сжимаемости измеряли при 15 кПа для разных композиций на основе порошка нирапариба.

Как показано посредством приведенных выше данных в примерах 14–16, было установлено, что использование способов, описанных в данном документе, для получения порошкообразных композиций в значительной степени повышает текучесть, что подтверждается благоприятными изменениями характеристик, указанных выше, особенно порошков нирапариба.

Пример 17. Твердые формы нирапариба

[00402] Кристаллические твердые формы нирапариба могут использоваться для получения составов и капсул, описанных в данном документе.

[00403] Кристаллическая форма I моногидрата нирапариба тозилата может быть получена в соответствии со следующей иллюстративной процедурой. Партию 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамид тозилата растворяют в смеси вода:DMSO / 200:1 с достижением концентрации, составляющей

приблизительно 0,15 М. Полученную смесь нагревают до растворения, а затем охлаждают до приблизительно 25°C в течение ночи с получением кристаллической формы I моногидрата нирапариба тозилата. Характеристики кристаллической формы I с могут быть получены посредством порошковой рентгеновской дифракции, дифференциальной сканирующей калориметрии, рамановской спектроскопии, инфракрасной спектроскопии, динамической сорбции водяного пара или любой их комбинации. Например, на фигуре 11 показана иллюстративная порошковая рентгеновская дифрактограмма для кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2Н-индазол-7-карбоксамид.

Абзацы вариантов осуществления

[00404] Способ получения состава, содержащего нирапариб, предусматривающий:

- a. получение нирапариба;
- b. получение моногидрата лактозы, просеянного при помощи сита;
- c. объединение нирапариба с просеянным моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы;
- d. перемешивание композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы;
- e. объединение перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния с образованием композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния; и
- f. перемешивание композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния.

[00405] Способ согласно абзацу [00404], где получение нирапариба предусматривает получение просеянного нирапариба.

[00406] Способ согласно абзацу [00404], где объединение нирапариба с просеянным моногидратом лактозы предусматривает объединение непросеянного нирапариба с просеянным моногидратом лактозы.

[00407] Способ получения состава, содержащего нирапариб, предусматривающий:

- a. получение нирапариба, где нирапариб необязательно представляет собой просеянный нирапариб;
- b. получение моногидрата лактозы, просеянного при помощи сита;
- c. объединение просеянного нирапариба с просеянным моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы;
- d. перемешивание композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы;
- e. объединение перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния с образованием композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния; и
- f. перемешивание композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния.

[00408] Способ согласно абзацу [00407], где получение нирапариба предусматривает получение просеянного нирапариба.

[00409] Способ согласно абзацу [00408], где получение просеянного нирапариба предусматривает получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 425 микрон.

[00410] Способ согласно абзацу [00409], где получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 425 микрон, предусматривает получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 850 микрон или приблизительно 1180 микрон.

[00411] Способ согласно любому из абзацев [00404] – [00410], где получение моногидрата лактоза, просеянного при помощи сита, предусматривает

получение просеянного моногидрата лактозы, который просеян при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий не более приблизительно 600 микрон.

[00412] Способ согласно абзацу [00411], где более 50% просеянного моногидрата лактозы присутствуют в виде частиц с диаметром, составляющим от приблизительно 53 микрон до приблизительно 500 микрон.

[00413] Способ согласно любому из абзацев [00404] – [00412], где стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 250 микрон.

[00414] Способ согласно абзацу [00413], где стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон.

[00415] Способ согласно любому из абзацев [00404] – [00414], где способ дополнительно предусматривает просеивание перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, перед объединением перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния.

[00416] Способ согласно абзацу [00415], где перемешанную композицию, содержащую нирапариб и моногидрат лактозы, просеивают при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон.

[00417] Способ получения состава, содержащего нирапариб, предусматривающий:

- a. получение нирапариба, где нирапариб необязательно представляет собой нирапариб, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 425 микрон;
- b. объединение нирапариба с моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы;
- c. перемешивание композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы;
- d. объединение перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния с образованием композиции,

содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния; и

е. перемешивание композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния.

[00418] Способ согласно абзацу [00417], где моногидрат лактозы просеян перед объединением просеянного нирапариба с моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы.

[00419] Способ согласно абзацу [00418], где просеянный моногидрат лактозы просеян при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий не более приблизительно 600 микрон.

[00420] Способ согласно абзацу [00418] или [00419], где более 50% просеянного моногидрата лактозы присутствуют в виде частиц с диаметром, составляющим от приблизительно 53 микрон до 500 микрон.

[00421] Способ согласно любому из абзацев [00417] – [00420], где получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек более приблизительно 425 микрон, предусматривает получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 850 микрон или приблизительно 1180 микрон.

[00422] Способ согласно любому из абзацев [00417] – [00421], где стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 250 микрон.

[00423] Способ согласно абзацу [00422], где стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон.

[00424] Способ согласно любому из абзацев [00417] – [00423], где способ дополнительно предусматривает просеивание перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, перед объединением перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния.

[00425] Способ согласно абзацу [00424], где перемешанную композицию, содержащую нирапариб и моногидрат лактозы, просеивают при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон.

[00426] Способ получения состава, содержащего нирапариб, предусматривающий:

- a. получение нирапариба, где необязательно нирапариб представляет собой просеянный нирапариб;
- b. объединение нирапариба с моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы,
- c. перемешивание композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы,
- d. объединение перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния с образованием композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния, где стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 250 микрон, и
- e. перемешивание композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния.

[00427] Способ согласно абзацу [00426], где стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон.

[00428] Способ согласно абзацу [00426] или [00427], где моногидрат лактозы просеян перед объединением просеянного нирапариба с моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы.

[00429] Способ согласно абзацу [00428], где моногидрат лактозы просеян при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий не более приблизительно 600 микрон.

[00430] Способ согласно абзацу [00428] или [00429], где более 50% просеянного моногидрата лактозы присутствуют в виде частиц с диаметром, составляющим от приблизительно 53 микрон до 500 микрон.

[00431] Способ согласно любому из абзацев [00426] – [00430], где получение просеянного нирапариба предусматривает получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 425 микрон.

[00432] Способ согласно абзацу [00431], где получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 425 микрон, предусматривает получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 850 микрон или приблизительно 1180 микрон.

[00433] Способ согласно любому из абзацев [00426] – [00432], где способ дополнительно предусматривает просеивание перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, перед объединением перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния.

[00434] Способ согласно абзацу [00433], где перемешанную композицию, содержащую нирапариб и моногидрат лактозы, просеивают при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон.

[00435] Способ получения состава, содержащего нирапариб, предусматривающий:

- a. получение нирапариба, где необязательно нирапариб представляет собой просеянный нирапариб;
- b. объединение нирапариба с моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы;
- c. перемешивание композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы;
- d. просеивание перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы;
- e. объединение просеянной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния с образованием композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния; и

f. перемешивание композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния.

[00436] Способ согласно абзацу [00435], где перемешанную композицию, содержащую нирапариб и моногидрат лактозы, просеивают при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон.

[00437] Способ согласно абзацу [00435] или [00436], где моногидрат лактозы просеян перед объединением просеянного нирапариба с моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы.

[00438] Способ согласно абзацу [00437], где моногидрат лактозы просеян при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий не более приблизительно 600 микрон.

[00439] Способ согласно абзацу [00437] или [00438], где более 50% просеянного моногидрата лактозы присутствуют в виде частиц с диаметром, составляющим от приблизительно 53 микрон до 500 микрон.

[00440] Способ согласно любому из абзацев [00435] – [00439], где получение просеянного нирапариба предусматривает получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 425 микрон.

[00441] Способ согласно абзацу [00440], где получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 425 микрон, предусматривает получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 850 микрон или приблизительно 1180 микрон.

[00442] Способ согласно любому из абзацев [00435] – [00441], где стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 250 микрон.

[00443] Способ согласно абзацу [00442], где стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон.

[00444] Способ согласно любому из абзацев [00404] – [00443], где просеянный нирапариб подвергнут отжигу один или более раз.

[00445] Способ получения состава, содержащего нирапариб, предусматривающий:

- a. получение нирапариба, где необязательно нирапариб представляет собой просеянный нирапариб, где нирапариб подвергнут отжигу два или более раз;
- b. объединение нирапариба с моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы;
- c. перемешивание композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы;
- d. объединение перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния с образованием композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния; и
- e. перемешивание композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния.

[00446] Способ согласно абзацу [00445], где перемешанную композицию, содержащую нирапариб и моногидрат лактозы, просеивают при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон.

[00447] Способ согласно абзацу [00445] или [00446], где моногидрат лактозы просеян перед объединением просеянного нирапариба с моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы.

[00448] Способ согласно абзацу [00447], где моногидрат лактозы просеян при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий не более приблизительно 600 микрон.

[00449] Способ согласно абзацу [00447] или [00448], где более 50% просеянного моногидрата лактозы присутствуют в виде частиц с диаметром, составляющим от приблизительно 53 микрон до 500 микрон.

[00450] Способ согласно любому из абзацев [00445] – [00449], где получение просеянного нирапариба предусматривает получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 425 микрон.

[00451] Способ согласно абзацу [00450], где получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 425 микрон, предусматривает получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 850 микрон или приблизительно 1180 микрон.

[00452] Способ согласно любому из абзацев [00445] – [00451], где стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 250 микрон.

[00453] Способ согласно абзацу [00452], где стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон.

[00454] Способ согласно любому из абзацев [00445] – [00453], где способ дополнительно предусматривает просеивание перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, перед объединением перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния.

[00455] Способ согласно абзацу [00454], где перемешанную композицию, содержащую нирапариб и моногидрат лактозы, просеивают при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон.

[00456] Способ получения состава, содержащего нирапариб, предусматривающий:

- a. получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 425 микрон;

- b. получение моногидрата лактозы, просеянного при помощи сита;
- c. объединение просеянного нирапариба с моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы;
- d. перемешивание композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы;
- e. просеивание перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы;
- f. объединение просеянной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния с образованием композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния, где стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 250 микрон; и
- g. перемешивание композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния.

[00457] Способ согласно абзацу [00456], где нирапариб подвергнут отжигу один или более раз.

[00458] Способ согласно любому из абзацев [00404] – [00457], где нирапариб подвергнут размалыванию.

[00459] Способ согласно абзацу [00458], где нирапариб подвергнут влажному размалыванию.

[00460] Способ согласно любому из абзацев [00404] – [00459], где осуществляют просеивание нирапариба, где просеивание может быть распределяющим или представлять собой другую подобную ручную или механическую обработку порошка.

[00461] Способ согласно любому из абзацев [00404] – [00460], где способ дополнительно предусматривает капсулонаполнение перемешанной композицией, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния, одной или более капсул.

[00462] Способ согласно абзацу [00461], где одна или более капсул представляют собой желатиновые капсулы.

[00463] Способ согласно абзацу [00461] или [00462], где капсулонаполнение предусматривает применение капсулонаполнительной машины.

[00464] Способ согласно любому из абзацев [00461] – [00463], где капсулонаполнение предусматривает капсулонаполнение при по меньшей мере приблизительно 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, 11000, 12000, 13000, 124000, 15000, 16000, 17000, 18000, 19000, 20000, 21000, 22000, 23000, 24000, 25000, 50000, 100000, 150000, 200000, 300000, 400000 или 500000 одной или более капсул.

[00465] Способ согласно любому из абзацев [00461] – [00464], где капсулонаполнение предусматривает капсулонаполнение при производительности, составляющей по меньшей мере приблизительно 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, 11000, 12000, 13000, 124000, 15000, 16000, 17000, 18000, 19000, 20000, 21000, 22000, 23000, 24000, 25000, 50000, 75000, 100000, 150000 или 200000 одной или более капсул/час.

[00466] Способ согласно любому из абзацев [00461] – [00465], где капсулонаполнение предусматривает капсулонаполнение одной или более капсул с использованием партии, которая содержит композицию, содержащую нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния, а именно в капсулонаполнительной машине.

[00467] Способ согласно абзацу [00466], где часть объема партии в капсулонаполнительной машине используют для капсулонаполнения одной или более капсул.

[00468] Способ согласно абзацу [00467], где часть объема партии в капсулонаполнительной машине, используемая для капсулонаполнения одной или более капсул, составляет менее приблизительно 100%, 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85%, 80% или 75% от общего исходного объема партии.

[00469] Способ согласно любому из абзацев [00461] – [00468], где на одну или более составных частей капсулонаполнительной машины нанесено покрытие.

[00470] Способ согласно абзацу [00469], где одна или более составных частей с нанесенным покрытием предусматривают набивочный штифт, дозировочный диск или как первый, так и второй.

[00471] Способ согласно абзацу [00469] или [00470], где покрытие содержит никель, хром или их комбинацию.

[00472] Способ согласно любому из абзацев [00461] – [00471], где капсулонаполнение предусматривает автоматическое капсулонаполнение.

[00473] Способ согласно любому из абзацев [00461] – [00472], где прилипание композиции к одному или более компонентам для капсулонаполнения снижено или предотвращено.

[00474] Способ согласно любому из абзацев [00461] – [00473], где заклинивание капсулонаполнительной машины снижено или предотвращено.

[00475] Способ согласно любому из абзацев [00404] – [00474], где перемешивание композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, предусматривает перемешивание за приблизительно 5 оборотов, 10 оборотов, 15 оборотов, 20 оборотов, 25 оборотов, 30 оборотов, 35 оборотов, 40 оборотов, 45 оборотов, 50 оборотов, 55 оборотов, 60 оборотов, 65 оборотов, 70 оборотов, 75 оборотов, 80 оборотов, 85 оборотов, 90 оборотов, 95 оборотов, 100 оборотов, 125 оборотов, 150 оборотов, 175 оборотов, 200 оборотов, 225 оборотов, 250 оборотов, 275 оборотов, 300 оборотов, 325 оборотов, 350 оборотов, 375 оборотов, 400 оборотов, 425 оборотов, 450 оборотов, 475 оборотов, 500 оборотов, 550 оборотов, 600 оборотов, 650 оборотов, 700 оборотов, 750 оборотов, 800 оборотов, 850 оборотов, 900 оборотов, 950 оборотов или 1000 оборотов.

[00476] Способ согласно любому из абзацев [00404] – [00475], где перемешивание композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния, предусматривает перемешивание за приблизительно 5 оборотов, 10 оборотов, 15 оборотов, 20 оборотов, 25 оборотов, 30 оборотов, 35 оборотов, 40 оборотов, 45 оборотов, 50 оборотов, 55 оборотов, 60 оборотов, 65 оборотов, 70 оборотов, 75

оборотов, 80 оборотов, 85 оборотов, 90 оборотов, 95 оборотов, 100 оборотов, 125 оборотов, 150 оборотов, 175 оборотов, 200 оборотов, 225 оборотов, 250 оборотов, 275 оборотов, 300 оборотов, 325 оборотов, 350 оборотов, 375 оборотов, 400 оборотов, 425 оборотов, 450 оборотов, 475 оборотов, 500 оборотов, 550 оборотов, 600 оборотов, 650 оборотов, 700 оборотов, 750 оборотов, 800 оборотов, 850 оборотов, 900 оборотов, 950 оборотов или 1000 оборотов.

[00477] Способ согласно любому из абзацев [00404] – [00476], где перемешивание предусматривает использование смесителя, и при этом нирапариб распределен по сути однородно по всему смесителю.

[00478] Способ согласно любому из абзацев [00461] – [00477], где отклонение концентрации нирапароба между дозами в одной или более капсулах составляет менее приблизительно 50%.

[00479] Способ согласно абзацу [00478], где отклонение концентрации нирапароба между дозами в одной или более капсулах составляет менее приблизительно 40%.

[00480] Способ согласно абзацу [00478], где отклонение концентрации нирапароба между дозами в одной или более капсулах составляет менее приблизительно 30%.

[00481] Способ согласно абзацу [00478], где отклонение концентрации нирапароба между дозами в одной или более капсулах составляет менее приблизительно 20%.

[00482] Способ согласно абзацу [00478], где отклонение концентрации нирапароба между дозами в одной или более капсулах составляет менее приблизительно 10%.

[00483] Способ согласно абзацу [00478], где отклонение концентрации нирапароба между дозами в одной или более капсулах составляет менее приблизительно 5%.

[00484] Способ согласно любому из абзацев [00478] – [00483], где отклонение концентрации нирапароба между дозами основано на расчете по 10 последовательным дозам или меньшему количеству.

[00485] Способ согласно абзацу [00484], где отклонение концентрации нирапариба между дозами основано на расчете по 8 последовательным дозам.

[00486] Способ согласно абзацу [00484], где отклонение концентрации нирапариба между дозами основано на расчете по 5 последовательным дозам.

[00487] Способ согласно абзацу [00484], где отклонение концентрации нирапариба между дозами основано на расчете по 3 последовательным дозам.

[00488] Способ согласно абзацу [00484], где отклонение концентрации нирапариба между дозами основано на расчете по 2 последовательным дозам.

[00489] Состав, содержащий

- a. эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозаполимеразы (PARP) при введении человеку,
- b. моногидрат лактозы и
- c. стеарат магния;

где состав, содержащий нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния, получен посредством способа по любому из абзацев [00404] – [00488].

[00490] Состав, содержащий

- a. эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозаполимеразы (PARP) при введении человеку,
- b. моногидрат лактозы и
- c. стеарат магния.

[00491] Состав, содержащий

- a. эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозаполимеразы (PARP) при введении человеку,
- b. моногидрат лактозы и

с. стеарат магния;

где нирапариб подвергнут отжигу два или более раз.

[00492] Состав, содержащий

а. эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозаполимеразы (PARP) при введении человеку,

б. моногидрат лактозы и

с. стеарат магния;

где нирапариб в капсуле характеризуется отношением Хауснера, составляющим менее приблизительно 1,7.

[00493] Состав согласно абзацу [00492], где нирапариб характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,48 или меньше.

[00494] Состав согласно абзацу [00492], где нирапариб характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,38 или меньше.

[00495] Состав, содержащий

а. эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозаполимеразы (PARP) при введении человеку,

б. моногидрат лактозы и

с. стеарат магния;

где состав характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,7 или меньше.

[00496] Состав согласно абзацу [00495], где состав характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,64 или меньше.

[00497] Состав согласно абзацу [00495], где состав характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,52 или меньше.

[00498] Состав согласно абзацу [00495], где состав характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,47 или меньше.

[00499] Состав согласно абзацу [00495], где состав характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,43 или меньше.

[00500] Состав согласно абзацу [00495], где состав характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,41 или меньше.

[00501] Состав, содержащий

a. эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозаполимеразы (PARP) при введении человеку,

b. моногидрат лактозы и

c. стеарат магния;

где моногидрат лактозы характеризуется (i) насыпной плотностью до уплотнения, составляющей от приблизительно 0,2 до 0,8 мг/см³, и/или (ii) насыпной плотностью после уплотнения, составляющей от приблизительно 0,3 до 0,9 мг/см³.

[00502] Состав, содержащий

a. эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозаполимеразы (PARP) при введении человеку,

b. частицы моногидрата лактозы и

c. стеарат магния;

где приблизительно 50% или больше частиц моногидрата лактозы характеризуются диаметром, составляющим от по меньшей мере приблизительно 53 микрон до приблизительно 500 микрон, и/или приблизительно 50% или больше частиц моногидрата лактозы характеризуются диаметром, составляющим не более приблизительно 250 микрон.

[00503] Состав согласно любому из абзацев [00489] – [00502], где нирапариб характеризуется углом внутреннего трения, составляющим приблизительно 33,1 градуса или больше.

[00504] Состав согласно любому из абзацев [00489] – [00503], где состав характеризуется углом внутреннего трения, составляющим менее приблизительно 34 градусов.

[00505] Состав согласно любому из абзацев [00489] – [00504], где нирапариб характеризуется значением показателя функции текучести, составляющим более приблизительно 6,4.

[00506] Состав согласно любому из абзацев [00489] – [00505], где состав характеризуется значением показателя функции текучести, составляющим более приблизительно 14,4.

[00507] Состав согласно любому из абзацев [00489] – [00506], где нирапариб характеризуется углом трения о стенки, составляющим менее приблизительно 29 при R_a , составляющем приблизительно 0,05.

[00508] Состав согласно любому из абзацев [00489] – [00507], где состав характеризуется углом трения о стенки, составляющим менее приблизительно 15 градусов при R_a , составляющем приблизительно 0,05.

[00509] Состав согласно любому из абзацев [00489] – [00508], где состав характеризуется углом трения о стенки, составляющим менее приблизительно 26 градусов при R_a , составляющем приблизительно 1,2.

[00510] Состав согласно любому из абзацев [00489] – [00509], где состав является стабильным в отношении разложения нирапароба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев.

[00511] Состав согласно абзацу [00510], где состав является стабильным в отношении разложения нирапароба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при 5°C.

[00512] Состав согласно абзацу [00510], где состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу одного или более продуктов разложения нирапароба после

хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 5°C.

[00513] Состав согласно абзацу [00510], где состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу одного или более продуктов разложения нирапароба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 25°C и относительной влажности (RH) приблизительно 60%.

[00514] Состав согласно абзацу [00510], где состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу одного или более продуктов разложения нирапароба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 30°C и относительной влажности (RH) приблизительно 65%.

[00515] Состав согласно абзацу [00510], где состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу одного или более продуктов разложения нирапароба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 40°C и относительной влажности (RH) приблизительно 75%.

[00516] Состав согласно абзацу [00510], где состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу примеси после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 5°C.

[00517] Состав согласно абзацу [00510], где состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%,

0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу примеси после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 25°C и относительной влажности (RH) приблизительно 60%.

[00518] Состав согласно абзацу [00510], где состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу примеси после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 30°C и относительной влажности (RH) приблизительно 65%.

[00519] Состав согласно абзацу [00510], где состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу примеси после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 40°C и относительной влажности (RH) приблизительно 75%.

[00520] Состав согласно абзацу [00510], где состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу какого-либо одного неуточненного продукта разложения нирапариба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 5°C.

[00521] Состав согласно абзацу [00510], где состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу какого-либо одного неуточненного продукта разложения нирапариба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 25°C и относительной влажности (RH) приблизительно 60%.

[00522] Состав согласно абзацу [00510], где состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%,

0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01% 0,005% или 0,001% по весу какого-либо одного неуточненного продукта разложения нирапароба после хранения в течение 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 30°C и относительной влажности (RH) приблизительно 65%.

[00523] Состав согласно абзацу [00510], где состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2% 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01% 0,005% или 0,001% по весу какого-либо одного неуточненного продукта разложения нирапароба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 40°C и относительной влажности (RH) приблизительно 75%.

[00524] Состав согласно абзацу [00510], где состав содержит менее приблизительно 3,0%, 2,5%, 2,0%, 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2% 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05%, 0,025% или 0,001% по весу всех продуктов разложения нирапароба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 5°C.

[00525] Состав согласно абзацу [00510], где состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2% 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05%, 0,025% или 0,001% по весу всех продуктов разложения нирапароба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 30°C и относительной влажности (RH) приблизительно 65%.

[00526] Состав согласно абзацу [00510], где состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2% 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05%, 0,025% или 0,001% по весу всех продуктов разложения нирапароба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 40°C и относительной влажности (RH) приблизительно 70%.

[00527] Состав согласно любому из абзацев [00489] – [00526], где состав характеризуется абсолютной биодоступностью нирапариба, составляющей от приблизительно 60 до приблизительно 90%.

[00528] Состав согласно любому из абзацев [00489] – [00527], где не менее приблизительно 30%, 35%, 40%, 45%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% нирапариба растворяются в течение приблизительно 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 или 120 минут при оценке растворимости.

[00529] Состав согласно абзацу [00528] или [00529], где не менее приблизительно 30%, 35%, 40%, 45%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% нирапариба растворяются в течение приблизительно 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 или 120 минут при оценке растворимости после хранения композиции в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 25°C и относительной влажности (RH) приблизительно 60%.

[00530] Состав согласно любому из абзацев [00489] – [00529], содержащий моногидрат нирапариба тозилата в количестве, составляющем приблизительно 19,16%, 38,32%, 57,48% или 76,64% по весу композиции.

[00531] Состав согласно любому из абзацев [00489] – [00529], содержащий моногидрат нирапариба тозилата в количестве, которое составляет от приблизительно 19,2 до приблизительно 38,3% вес/вес нирапариба.

[00532] Состав согласно любому из абзацев [00489] – [00529], содержащий от приблизительно 50 мг до приблизительно 300 мг моногидрата нирапариба тозилата, от приблизительно 100 мг до приблизительно 200 мг моногидрата нирапариба тозилата или от приблизительно 125 мг до приблизительно 175 мг моногидрата нирапариба тозилата.

[00533] Состав согласно абзацу [00532], содержащий приблизительно 79,7 мг, приблизительно 159,4 мг, приблизительно 318,8 мг или приблизительно 478,2 мг моногидрата нирапариба тозилата.

[00534] Состав согласно любому из абзацев [00489] – [00529], содержащий приблизительно 100 мг нирапариба в пересчете на свободное основание.

[00535] Состав согласно абзацу [00534], содержащий приблизительно 159,4 мг моногидрата нирапариба тозилата.

[00536] Состав согласно любому из абзацев [00489] – [00535], содержащий от приблизительно 61,2 до приблизительно 80,3% вес/вес моногидрата лактозы.

[00537] Состав согласно любому из абзацев [00489] – [00536], содержащий по меньшей мере приблизительно 0,5% вес/вес стеарата магния.

[00538] Капсула, содержащая состав согласно любому из абзацев [00489] – [00537].

[00539] Способ лечения рака, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту состава согласно любому из абзацев [00489] – [00537] или капсулы согласно абзацу [00538].

[00540] Способ согласно абзацу [00539], где капсулу вводят в дозах, характеризующихся отклонением концентрации нирапариба между дозами, составляющим менее 50%, менее 40%, менее 30%, менее 20%, менее 10% или менее 5%.

[00541] Способ согласно абзацу [00539] или [00540], где рак выбран из группы, состоящей из рака яичника, рака молочной железы, рака шейки матки, рака эндометрия, рака предстательной железы, рака яичка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, рака головы и шеи, рака желудка, рака мочевого пузыря, рака легкого, рака костей, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака щитовидной железы, видов рака головного мозга и центральной нервной системы, глиобластомы, нейробластомы, нейроэндокринного рака, рабдоидного рака, кератоакантомы, эпидермоидной карциномы, семиномы, меланомы, саркомы, рака мочевого пузыря, рака печени, рака почки, миеломы, лимфомы и их комбинаций.

[00542] Способ согласно любому из абзацев [00539] – [00541], где рак выбран из группы, состоящей из рака яичника, рака фаллопиевой трубы, первичного перитонеального рака и их комбинаций.

[00543] Способ согласно любому из абзацев [00539] – [00542], где рак представляет собой рецидивирующий рак.

[00544] Способ согласно любому из абзацев [00539] – [00543], где субъект является субъектом-человеком.

[00545] Способ согласно абзацу [00544], где субъект-человек ранее подвергался лечению при помощи химиотерапии.

[00546] Способ согласно абзацу [00545], где химиотерапия представляет собой химиотерапию с использованием препаратов платины.

[00547] Способ согласно абзацу [00545] или [00546], где у субъекта-человека проявлялся полный или частичный ответ на химиотерапию.

[00548] Способ согласно любому из абзацев [00539] – [00547], где средняя пиковая концентрация (Смакс.) нирапариба в плазме крови у субъекта составляет от 600 нг/мл до 1000 нг/мл.

[00549] Способ согласно абзацу [00548], где средняя пиковая концентрация (Смакс.) в плазме крови у субъекта достигается в течение 0,5–6 часов после введения.

[00550] Способ согласно любому из абзацев [00539] – [00549], где приблизительно 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90% нирапариба связываются с белками плазмы крови человека у субъекта после введения.

[00551] Способ согласно любому из абзацев [00539] – [00550], где кажущийся объем распределения (Vd/F) нирапариба составляет от приблизительно 500 л до приблизительно 2000 л после введения субъекту-человеку.

[00552] Способ согласно любому из абзацев [00539] – [00551], где нирапариб характеризуется средним конечным периодом полувыведения ($t_{1/2}$), составляющим от приблизительно 30 до приблизительно 60 часов после введения.

[00553] Способ согласно любому из абзацев [00539] – [00552], где нирапариб характеризуется кажущимся общим клиренсом (CL/F), составляющим от приблизительно 10 л/час до приблизительно 20 л/час после введения.

[00554] Способ согласно любому из абзацев [00539] – [00553], где по меньшей мере приблизительно 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба высвобождаются из композиции в течение 1 минуты,

или в течение 5 минут, или в течение 10 минут, или в течение 15 минут, или в течение 30 минут, или в течение 60 минут, или в течение 90 минут после введения.

[00555] Способ согласно любому из абзацев [00539] – [00554], где уровень Смин. нирапариба в плазме крови в стационарном состоянии у субъекта составляет от приблизительно 10 нг/мл до приблизительно 100 нг/мл после введения.

[00556] Способ согласно любому из абзацев [00539] – [00555], где по меньшей мере приблизительно 70%, 80%, 90% или 95% нирапариба абсорбируются в кровоток субъекта в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 18 или 24 часов после введения.

Формула изобретения

1. Способ получения состава, содержащего нирапариб, предусматривающий:

- (a) получение нирапариба;
- (b) получение моногидрата лактозы, просеянного при помощи сита;
- (c) объединение нирапариба с просеянным моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы;
- (d) перемешивание композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы;
- (e) объединение перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния с образованием композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния; и
- (f) перемешивание композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния.

2. Способ по п. 1, где получение нирапариба предусматривает получение просеянного нирапариба.

3. Способ по п. 1, где объединение нирапариба с просеянным моногидратом лактозы предусматривает объединение непросеянного нирапариба с просеянным моногидратом лактозы.

4. Способ получения состава, содержащего нирапариб, предусматривающий:

- (a) получение нирапариба, где нирапариб необязательно представляет собой просеянный нирапариб;
- (b) получение моногидрата лактозы, просеянного при помощи сита;
- (c) объединение просеянного нирапариба с просеянным моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы;
- (d) перемешивание композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы;
- (e) объединение перемешанной композиции, содержащей нирапариб и

моногидрат лактозы, со стеаратом магния с образованием композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния; и

(f) перемешивание композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния.

5. Способ по п. 4, где получение нирапариба предусматривает получение просеянного нирапариба.

6. Способ по п. 5, где получение просеянного нирапариба предусматривает получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 425 микрон.

7. Способ по п. 6, где получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 425 микрон, предусматривает получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 850 микрон или приблизительно 1180 микрон.

8. Способ по любому из пп. 1–7, где получение моногидрата лактоза, просеянного при помощи сита, предусматривает получение просеянного моногидрата лактозы, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий не более приблизительно 600 микрон.

9. Способ по п. 8, где более 50% просеянного моногидрата лактозы присутствуют в виде частиц с диаметром, составляющим от приблизительно 53 микрон до приблизительно 500 микрон.

10. Способ по любому из пп. 1–9, где стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 250 микрон.

11. Способ по п. 10, где стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон.

12. Способ по любому из пп. 1–11, где способ дополнительно предусматривает просеивание перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, перед объединением перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния.

13. Способ по п. 12, где перемешанную композицию, содержащую нирапариб и моногидрат лактозы, просеивают при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон.

14. Способ получения состава, содержащего нирапариб, предусматривающий:

(a) получение нирапариба, где нирапариб необязательно представляет собой нирапариб, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 425 микрон;

(b) объединение нирапариба с моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы;

(c) перемешивание композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы;

(d) объединение перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния с образованием композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния; и

(e) перемешивание композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния.

15. Способ по п. 14, где моногидрат лактозы просеян перед объединением просеянного нирапариба с моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы.

16. Способ по п. 15, где просеянный моногидрат лактозы просеян при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий не более приблизительно 600 микрон.

17. Способ по п. 15 или п. 16, где более 50% просеянного моногидрата лактозы присутствуют в виде частиц с диаметром, составляющим от приблизительно 53 микрон до 500 микрон.

18. Способ по любому из пп. 14–17, где получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек более приблизительно 425 микрон, предусматривает получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 850 микрон или приблизительно 1180

микрон.

19. Способ по любому из пп. 14–18, где стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 250 микрон.

20. Способ по п. 19, где стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон.

21. Способ по любому из пп. 14–20, где способ дополнительно предусматривает просеивание перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, перед объединением перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния.

22. Способ по п. 21, где перемешанную композицию, содержащую нирапариб и моногидрат лактозы, просеивают при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон.

23. Способ получения состава, содержащего нирапариб, предусматривающий:

(a) получение нирапариба, где необязательно нирапариб представляет собой просеянный нирапариб;

(b) объединение нирапариба с моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы,

(c) перемешивание композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы,

(d) объединение перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния с образованием композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния, где стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 250 микрон, и

(e) перемешивание композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния.

24. Способ по п. 23, где стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон.

25. Способ по п. 23 или п. 24, где моногидрат лактозы просеян перед объединением просеянного нирапариба с моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы.

26. Способ по п. 25, где моногидрат лактозы просеян при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий не более приблизительно 600 микрон.

27. Способ по п. 25 или п. 26, где более 50% просеянного моногидрата лактозы присутствуют в виде частиц с диаметром, составляющим от приблизительно 53 микрон до 500 микрон.

28. Способ по любому из пп. 23–27, где получение просеянного нирапариба предусматривает получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 425 микрон.

29. Способ по п. 28, где получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 425 микрон, предусматривает получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 850 микрон или приблизительно 1180 микрон.

30. Способ по любому из пп. 23–29, где способ дополнительно предусматривает просеивание перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, перед объединением перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния.

31. Способ по п. 30, где перемешанную композицию, содержащую нирапариб и моногидрат лактозы, просеивают при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон.

32. Способ получения состава, содержащего нирапариб, предусматривающий:

(а) получение нирапариба, где необязательно нирапариб представляет собой просеянный нирапариб;

(b) объединение нирапариба с моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы;

(c) перемешивание композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы;

(d) просеивание перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы;

(e) объединение просеянной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния с образованием композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния; и

(f) перемешивание композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния.

33. Способ по п. 32, где перемешанную композицию, содержащую нирапариб и моногидрат лактозы, просеивают при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон.

34. Способ по п. 32 или п. 33, где моногидрат лактозы просеян перед объединением просеянного нирапариба с моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы.

35. Способ по п. 34, где моногидрат лактозы просеян при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий не более приблизительно 600 микрон.

36. Способ по п. 34 или п. 35, где более 50% просеянного моногидрата лактозы присутствуют в виде частиц с диаметром, составляющим от приблизительно 53 микрон до 500 микрон.

37. Способ по любому из пп. 32–36, где получение просеянного нирапариба предусматривает получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 425 микрон.

38. Способ по п. 37, где получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 425 микрон, предусматривает получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 850 микрон или приблизительно 1180 микрон.

39. Способ по любому из пп. 32–38, где стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 250 микрон.

40. Способ по п. 39, где стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон.

41. Способ по любому из пп. 1–40, где просеянный нирапариб подвергнут отжигу один или более раз.

42. Способ получения состава, содержащего нирапариб, предусматривающий:

(a) получение нирапариба, где необязательно нирапариб представляет собой просеянный нирапариб, где нирапариб подвергнут отжигу два или более раз;

(b) объединение нирапариба с моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы;

(c) перемешивание композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы;

(d) объединение перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния с образованием композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния; и

(e) перемешивание композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния.

43. Способ по п. 42, где перемешанную композицию, содержащую нирапариб и моногидрат лактозы, просеивают при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон.

44. Способ по п. 42 или п. 43, где моногидрат лактозы просеян перед объединением просеянного нирапариба с моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы.

45. Способ по п. 44, где моногидрат лактозы просеян при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий не более приблизительно 600 микрон.

46. Способ по п. 44 или п. 45, где более 50% просеянного моногидрата

лактозы присутствуют в виде частиц с диаметром, составляющим от приблизительно 53 микрон до 500 микрон.

47. Способ по любому из пп. 42–46, где получение просеянного нирапариба предусматривает получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 425 микрон.

48. Способ по п. 47, где получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 425 микрон, предусматривает получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 850 микрон или приблизительно 1180 микрон.

49. Способ по любому из пп. 42–48, где стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 250 микрон.

50. Способ по п. 49, где стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон.

51. Способ по любому из пп. 42–50, где способ дополнительно предусматривает просеивание перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, перед объединением перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния.

52. Способ по п. 51, где перемешанную композицию, содержащую нирапариб и моногидрат лактозы, просеивают при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий приблизительно 600 микрон.

53. Способ получения состава, содержащего нирапариб, предусматривающий:

(a) получение нирапариба, просеянного при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 425 микрон;

(b) получение моногидрата лактозы, просеянного при помощи сита;

(c) объединение просеянного нирапариба с моногидратом лактозы с образованием композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы;

(d) перемешивание композиции, содержащей нирапариб и моногидрат

лактозы;

(e) просеивание перемешанной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы;

(f) объединение просеянной композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, со стеаратом магния с образованием композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния, где стеарат магния представляет собой стеарат магния, просеянный при помощи сита, имеющего размер ячеек, составляющий более приблизительно 250 микрон; и

(g) перемешивание композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния.

54. Способ по п. 53, где нирапариб подвергнут отжигу один или более раз.

55. Способ по любому из пп. 1–54, где нирапариб подвергнут размалыванию.

56. Способ по п. 55, где нирапариб подвергнут влажному размалыванию.

57. Способ по любому из пп. 1–56, где осуществляют просеивание нирапариба, где просеивание может быть распределяющим или представлять собой другую подобную ручную или механическую обработку порошка.

58. Способ по любому из пп. 1–57, где способ дополнительно предусматривает капсулонаполнение перемешанной композицией, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния, одной или более капсул.

59. Способ по п. 58, где одна или более капсул представляют собой желатиновые капсулы.

60. Способ по п. 58 или п. 59, где капсулонаполнение предусматривает применение капсулонаполнительной машины.

61. Способ по любому из пп. 58–60, где капсулонаполнение предусматривает капсулонаполнение при по меньшей мере приблизительно 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, 11000, 12000, 13000, 124000, 15000, 16000, 17000, 18000, 19000, 20000, 21000, 22000, 23000, 24000, 25000, 50000, 100000, 150000, 200000, 300000, 400000 или 500000 одной или более капсул.

62. Способ по любому из пп. 58–61, где капсулонаполнение предусматривает

капсулонаполнение при производительности, составляющей по меньшей мере приблизительно 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, 11000, 12000, 13,000, 124000, 15000, 16000, 17000, 18000, 19000, 20000, 21000, 22000, 23000, 24000, 25000, 50000, 75000, 100000, 150000 или 200000 одной или более капсул/час.

63. Способ по любому из пп. 58–62, где капсулонаполнение предусматривает капсулонаполнение одной или более капсул с использованием партии, которая содержит композицию, содержащую нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния, а именно в капсулонаполнительной машине.

64. Способ по п. 63, где часть объема партии в капсулонаполнительной машине используют для капсулонаполнения одной или более капсул.

65. Способ по п. 64, где часть объема партии в капсулонаполнительной машине, используемая для капсулонаполнения одной или более капсул, составляет менее приблизительно 100%, 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85%, 80% или 75% от общего исходного объема партии.

66. Способ по любому из пп. 58–65, где на одну или более составных частей капсулонаполнительной машины нанесено покрытие.

67. Способ по п. 66, где одна или более составных частей с нанесенным покрытием представляют собой набивочный штифт, дозировочный диск или и то, и другое.

68. Способ по п. 66 или п. 67, где покрытие содержит никель, хром или их комбинацию.

69. Способ по любому из пп. 58–68, где капсулонаполнение предусматривает автоматическое капсулонаполнение.

70. Способ по любому из пп. 58–69, где прилипание композиции к одному или более компонентам для капсулонаполнения снижено или предотвращено.

71. Способ по любому из пп. 58–70, где заклинивание капсулонаполнительной машины снижено или предотвращено.

72. Способ по любому из пп. 1–71, где перемешивание композиции, содержащей нирапариб и моногидрат лактозы, предусматривает перемешивание за

приблизительно 5 оборотов, 10 оборотов, 15 оборотов, 20 оборотов, 25 оборотов, 30 оборотов, 35 оборотов, 40 оборотов, 45 оборотов, 50 оборотов, 55 оборотов, 60 оборотов, 65 оборотов, 70 оборотов, 75 оборотов, 80 оборотов, 85 оборотов, 90 оборотов, 95 оборотов, 100 оборотов, 125 оборотов, 150 оборотов, 175 оборотов, 200 оборотов, 225 оборотов, 250 оборотов, 275 оборотов, 300 оборотов, 325 оборотов, 350 оборотов, 375 оборотов, 400 оборотов, 425 оборотов, 450 оборотов, 475 оборотов, 500 оборотов, 550 оборотов, 600 оборотов, 650 оборотов, 700 оборотов, 750 оборотов, 800 оборотов, 850 оборотов, 900 оборотов, 950 оборотов или 1000 оборотов.

73. Способ по любому из пп. 1–72, где перемешивание композиции, содержащей нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния, предусматривает перемешивание за приблизительно 5 оборотов, 10 оборотов, 15 оборотов, 20 оборотов, 25 оборотов, 30 оборотов, 35 оборотов, 40 оборотов, 45 оборотов, 50 оборотов, 55 оборотов, 60 оборотов, 65 оборотов, 70 оборотов, 75 оборотов, 80 оборотов, 85 оборотов, 90 оборотов, 95 оборотов, 100 оборотов, 125 оборотов, 150 оборотов, 175 оборотов, 200 оборотов, 225 оборотов, 250 оборотов, 275 оборотов, 300 оборотов, 325 оборотов, 350 оборотов, 375 оборотов, 400 оборотов, 425 оборотов, 450 оборотов, 475 оборотов, 500 оборотов, 550 оборотов, 600 оборотов, 650 оборотов, 700 оборотов, 750 оборотов, 800 оборотов, 850 оборотов, 900 оборотов, 950 оборотов или 1000 оборотов.

74. Способ по любому из пп. 1–73, где перемешивание предусматривает использование смесителя, и при этом нирапариб распределен по сути однородно по всему смесителю.

75. Способ по любому из пп. 58–74, где отклонение концентрации нирапариба между дозами в одной или более капсулах составляет менее приблизительно 50%.

76. Способ по п. 75, где отклонение концентрации нирапариба между дозами в одной или более капсулах составляет менее приблизительно 40%.

77. Способ по п. 75, где отклонение концентрации нирапариба между дозами в одной или более капсулах составляет менее приблизительно 30%.

78. Способ по п. 75, где отклонение концентрации нирапариба между дозами в одной или более капсулах составляет менее приблизительно 20%.

79. Способ по п. 75, где отклонение концентрации нирапариба между дозами в одной или более капсулах составляет менее приблизительно 10%.

80. Способ по п. 75, где отклонение концентрации нирапариба между дозами в одной или более капсулах составляет менее приблизительно 5%.

81. Способ по любому из пп. 75–80, где отклонение концентрации нирапариба между дозами основано на расчете по 10 последовательным дозам или меньшему количеству.

82. Способ по п. 81, где отклонение концентрации нирапариба между дозами основано на расчете по 8 последовательным дозам.

83. Способ по п. 81, где отклонение концентрации нирапариба между дозами основано на расчете по 5 последовательным дозам.

84. Способ по п. 81, где отклонение концентрации нирапариба между дозами основано на расчете по 3 последовательным дозам.

85. Способ по п. 81, где отклонение концентрации нирапариба между дозами основано на расчете по 2 последовательным дозам.

86. Состав, содержащий

(a) эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку,

(b) моногидрат лактозы и

(c) стеарат магния;

где состав, содержащий нирапариб, моногидрат лактозы и стеарат магния, получен посредством способа по любому из пп. 1–85.

87. Состав, содержащий

(a) эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку,

(b) моногидрат лактозы и

(c) стеарат магния.

88. Состав, содержащий

(a) эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку,

(b) моногидрат лактозы и

(c) стеарат магния;

где нирапариб подвергнут отжигу два или более раз.

89. Состав, содержащий

(a) эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку,

(b) моногидрат лактозы и

(c) стеарат магния;

где нирапариб в капсуле характеризуется отношением Хауснера, составляющим менее приблизительно 1,7.

90. Состав по п. 89, где нирапариб характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,48 или меньше.

91. Состав по п. 89, где нирапариб характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,38 или меньше.

92. Состав, содержащий

(a) эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку,

(b) моногидрат лактозы и

(c) стеарат магния;

где состав характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,7 или меньше.

93. Состав по п. 92, где состав характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,64 или меньше.

94. Состав по п. 92, где состав характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,52 или меньше.

95. Состав по п. 92, где состав характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,47 или меньше.

96. Состав по п. 92, где состав характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,43 или меньше.

97. Состав по п. 92, где состав характеризуется отношением Хауснера, составляющим приблизительно 1,41 или меньше.

98. Состав, содержащий

(a) эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку,

(b) моногидрат лактозы и

(c) стеарат магния;

где моногидрат лактозы характеризуется (i) насыпной плотностью до уплотнения, составляющей от приблизительно 0,2 до 0,8 мг/см³, и/или (ii) насыпной плотностью после уплотнения, составляющей от приблизительно 0,3 до 0,9 мг/см³.

99. Состав, содержащий

(a) эффективное количество нирапариба для ингибирования полиаденозиндифосфатрибозополимеразы (PARP) при введении человеку,

(b) частицы моногидрата лактозы и

(c) стеарат магния;

где приблизительно 50% или больше частиц моногидрата лактозы характеризуются диаметром, составляющим от по меньшей мере приблизительно 53 микрон до приблизительно 500 микрон, и/или приблизительно 50% или больше частиц моногидрата лактозы характеризуются диаметром, составляющим не более приблизительно 250 микрон.

100. Состав по любому из пп. 86–99, где нирапариб характеризуется углом внутреннего трения, составляющим приблизительно 33,1 градуса или больше.

101. Состав по любому из пп. 86–100, где состав характеризуется углом внутреннего трения, составляющим менее приблизительно 34 градусов.

102. Состав по любому из пп. 86–101, где нирапариб характеризуется значением показателя функции текучести, составляющим более приблизительно 6,4.

103. Состав по любому из пп. 86–102, где состав характеризуется значением показателя функции текучести, составляющим более приблизительно 14,4.

104. Состав по любому из пп. 86–103, где нирапариб характеризуется углом трения о стенки, составляющим менее приблизительно 29 при R_a , составляющем приблизительно 0,05.

105. Состав по любому из пп. 86–104, где состав характеризуется углом трения о стенки, составляющим менее приблизительно 15 градусов при R_a , составляющем приблизительно 0,05.

106. Состав по любому из пп. 86–105, где состав характеризуется углом трения о стенки, составляющим менее приблизительно 26 градусов при R_a , составляющем приблизительно 1,2.

107. Состав по любому из пп. 86–106, где состав является стабильным в отношении разложения нирапариба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев.

108. Состав по п. 107, где состав является стабильным в отношении разложения нирапариба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при 5°C.

109. Состав по п. 107, где состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу одного или более продуктов разложения нирапариба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 5°C.

110. Состав по п. 107, где состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу одного или более продуктов разложения нирапариба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или

36 месяцев при приблизительно 25°C и относительной влажности (RH) приблизительно 60%.

111. Состав по п. 107, где состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу одного или более продуктов разложения нирапароба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 30°C и относительной влажности (RH) приблизительно 65%.

112. Состав по п. 107, где состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу одного или более продуктов разложения нирапароба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 40°C и относительной влажности (RH) приблизительно 75%.

113. Состав по п. 107, где состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу примеси после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 5°C.

114. Состав по п. 107, где состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу примеси после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 25°C и относительной влажности (RH) приблизительно 60%.

115. Состав по п. 107, где состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005% или 0,001% по весу примеси после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9

месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 30°C и относительной влажности (RH) приблизительно 65%.

116. Состав по п. 107, где состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01% 0,005% или 0,001% по весу примеси после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 40°C и относительной влажности (RH) приблизительно 75%.

117. Состав по п. 107, где состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01% 0,005% или 0,001% по весу какого-либо одного неуточненного продукта разложения нирапариба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 5°C.

118. Состав по п. 107, где состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01% 0,005% или 0,001% по весу какого-либо одного неуточненного продукта разложения нирапариба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 25°C и относительной влажности (RH) приблизительно 60%.

119. Состав по п. 107, где состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01% 0,005% или 0,001% по весу какого-либо одного неуточненного продукта разложения нирапариба после хранения в течение 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 30°C и относительной влажности (RH) приблизительно 65%.

120. Состав по п. 107, где состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01% 0,005% или 0,001% по весу

какого-либо одного неуточненного продукта разложения нирапароба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 40°C и относительной влажности (RH) приблизительно 75%.

121. Состав по п. 107, где состав содержит менее приблизительно 3,0%, 2,5%, 2,0%, 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05%, 0,025% или 0,001% по весу всех продуктов разложения нирапароба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 5°C.

122. Состав по п. 107, где состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05%, 0,025% или 0,001% по весу всех продуктов разложения нирапароба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 30°C и относительной влажности (RH) приблизительно 65%.

123. Состав по п. 107, где состав содержит менее приблизительно 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05%, 0,025% или 0,001% по весу всех продуктов разложения нирапароба после хранения в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 40°C и относительной влажности (RH) приблизительно 70%.

124. Состав по любому из пп. 86–123, где состав характеризуется абсолютной биодоступностью нирапароба, составляющей от приблизительно 60 до приблизительно 90%.

125. Состав по любому из пп. 86–124, где не менее приблизительно 30%, 35%, 40%, 45%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% нирапароба растворяются в течение приблизительно 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 или 120 минут при оценке растворимости.

126. Состав по п. 125 или п. 126, где не менее приблизительно 30%, 35%, 40%, 45%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% нирапароба растворяются в течение приблизительно 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 или 120 минут при

оценке растворимости после хранения композиции в течение приблизительно 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 24 месяцев или 36 месяцев при приблизительно 25°C и относительной влажности (RH) приблизительно 60%.

127. Состав по любому из пп. 86–126, содержащий моногидрат нирапариба тозилата в количестве, составляющем приблизительно 19,16%, 38,32%, 57,48% или 76,64% по весу композиции.

128. Состав по любому из пп. 86–126, содержащий моногидрат нирапариба тозилата в количестве, составляющем от приблизительно 19,2 до приблизительно 38,3% вес/вес нирапариба.

129. Состав по любому из пп. 86–126, содержащий от приблизительно 50 мг до приблизительно 300 мг моногидрата нирапариба тозилата, от приблизительно 100 мг до приблизительно 200 мг моногидрата нирапариба тозилата или от приблизительно 125 мг до приблизительно 175 мг моногидрата нирапариба тозилата.

130. Состав по п. 129, содержащий приблизительно 79,7 мг, приблизительно 159,4 мг, приблизительно 318,8 мг или приблизительно 478,2 мг моногидрата нирапариба тозилата.

131. Состав по любому из пп. 86–126, содержащий приблизительно 100 мг нирапариба в пересчете на свободное основание.

132. Состав по п. 131, содержащий приблизительно 159,4 мг моногидрата нирапариба тозилата.

133. Состав по любому из пп. 86–132, содержащий от приблизительно 61,2 до приблизительно 80,3% вес/вес моногидрата лактозы.

134. Состав по любому из пп. 86–133, содержащий по меньшей мере приблизительно 0,5% вес/вес стеарата магния.

135. Капсула, содержащая состав по любому из пп. 86–134.

136. Способ лечения рака, предусматривающий введение нуждающемуся в этом субъекту состава по любому из пп. 86–134 или капсулы по п. 135.

137. Способ по п. 136, где капсулу вводят в дозах, характеризующихся отклонением концентрации нирапариба между дозами, составляющим менее 50%,

менее 40%, менее 30%, менее 20%, менее 10% или менее 5%.

138. Способ по п. 136 или п. 137, где рак выбран из группы, состоящей из рака яичника, рака молочной железы, рака шейки матки, рака эндометрия, рака предстательной железы, рака яичка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, рака головы и шеи, рака желудка, рака мочевого пузыря, рака легкого, рака костей, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака щитовидной железы, видов рака головного мозга и центральной нервной системы, глиобластомы, нейробластомы, нейроэндокринного рака, рабдоидного рака, кератоакантомы, эпидермоидной карциномы, семиномы, меланомы, саркомы, рака мочевого пузыря, рака печени, рака почки, миеломы, лимфомы и их комбинаций.

139. Способ по любому из пп. 136–138, где рак выбран из группы, состоящей из рака яичника, рака фаллопиевой трубы, первичного перитонеального рака и их комбинаций.

140. Способ по любому из пп. 136–139, где рак представляет собой рецидивирующий рак.

141. Способ по любому из пп. 136–140, где субъект является субъектом-человеком.

142. Способ по п. 141, где субъект-человек ранее подвергался лечению при помощи химиотерапии.

143. Способ по п. 142, где химиотерапия представляет собой химиотерапию с использованием препаратов платины.

144. Способ по п. 142 или п. 143, где у субъекта-человека проявлялся полный или частичный ответ на химиотерапию.

145. Способ по любому из пп. 136–144, где средняя пиковая концентрация ($C_{\text{макс.}}$) нирапариба в плазме крови у субъекта составляет от 600 нг/мл до 1000 нг/мл.

146. Способ по п. 145, где средняя пиковая концентрация ($C_{\text{макс.}}$) в плазме крови у субъекта достигается в течение 0,5–6 часов после введения.

147. Способ по любому из пп. 136–146, где приблизительно 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90% нирапариба связываются с белками плазмы крови человека у

субъекта после введения.

148. Способ по любому из пп. 136–147, где кажущийся объем распределения (V_d/F) нирапариба составляет от приблизительно 500 л до приблизительно 2000 л после введения субъекту-человеку.

149. Способ по любому из пп. 136–148, где нирапариб характеризуется средним конечным периодом полувыведения ($t_{1/2}$), составляющим от приблизительно 30 до приблизительно 60 часов после введения.

150. Способ по любому из пп. 136–149, где нирапариб характеризуется кажущимся общим клиренсом (CL/F), составляющим от приблизительно 10 л/час до приблизительно 20 л/час после введения.

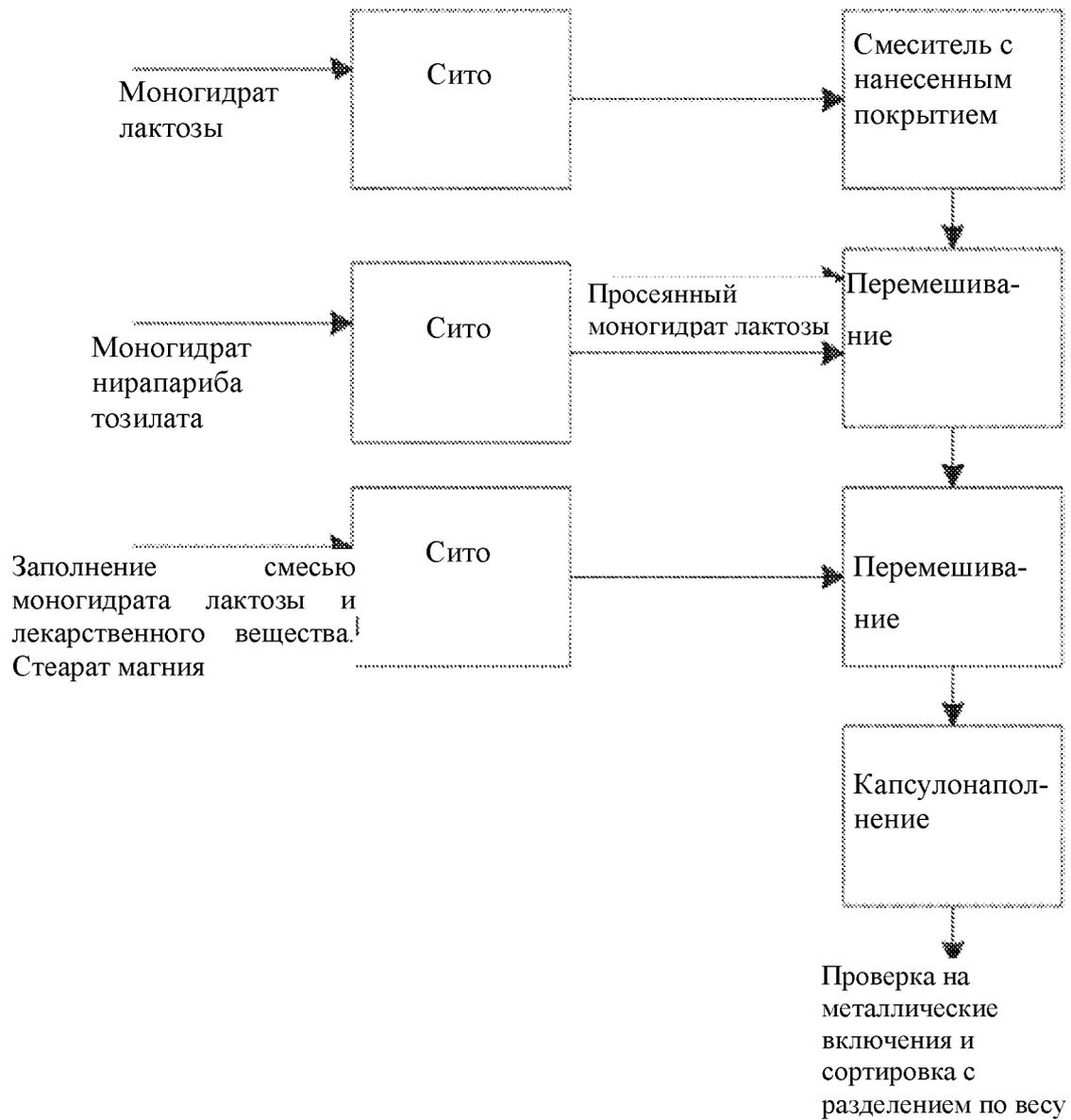
151. Способ по любому из пп. 136–150, где по меньшей мере приблизительно 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% нирапариба высвобождаются из композиции в течение 1 минуты, или в течение 5 минут, или в течение 10 минут, или в течение 15 минут, или в течение 30 минут, или в течение 60 минут, или в течение 90 минут после введения.

152. Способ по любому из пп. 136–151, где уровень $C_{\text{мин}}$ нирапариба в плазме крови в стационарном состоянии у субъекта составляет от приблизительно 10 нг/мл до приблизительно 100 нг/мл после введения.

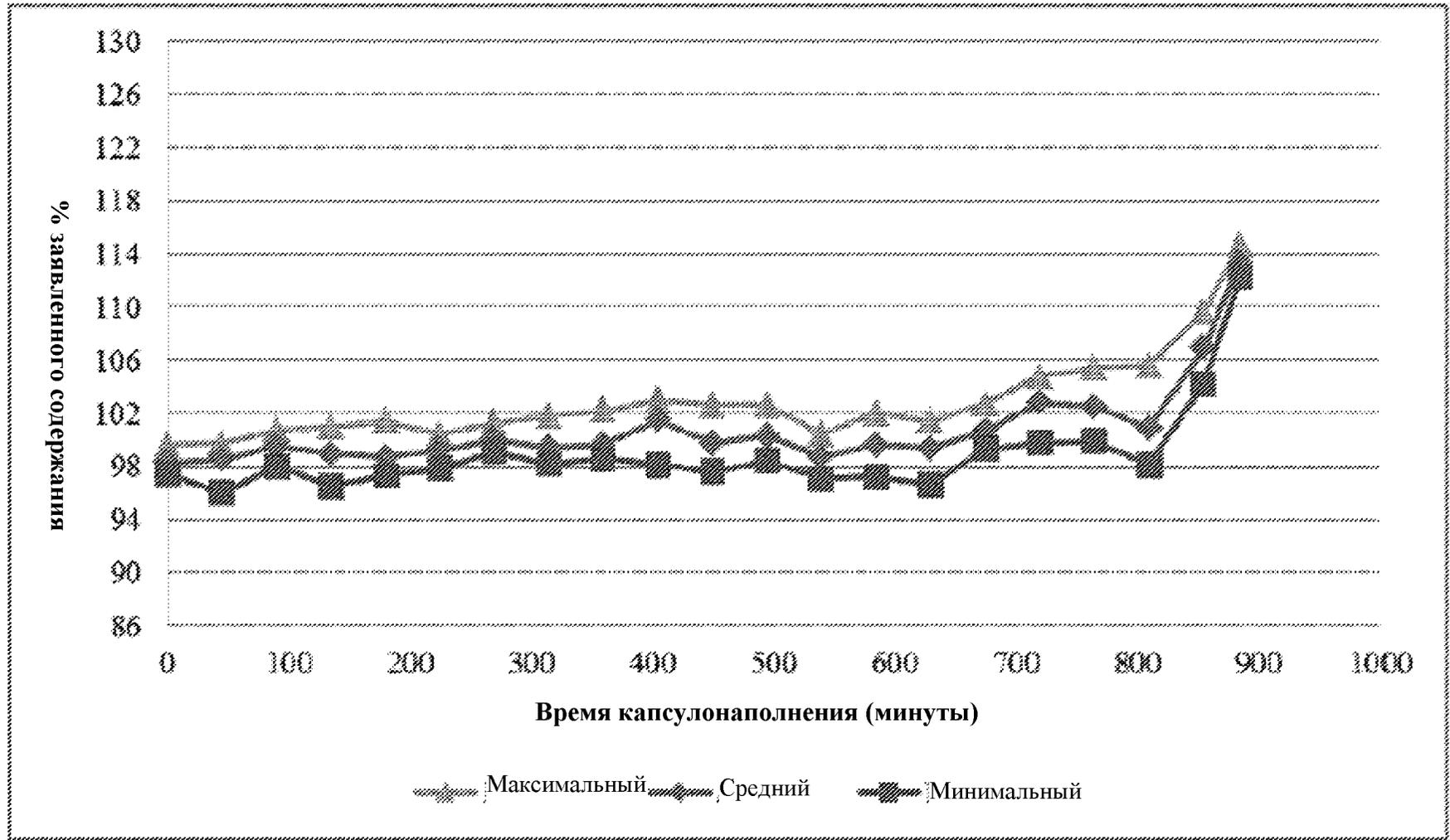
153. Способ по любому из пп. 136–152, где по меньшей мере приблизительно 70%, 80%, 90% или 95% нирапариба абсорбируются в кровоток субъекта в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 18 или 24 часов после введения.



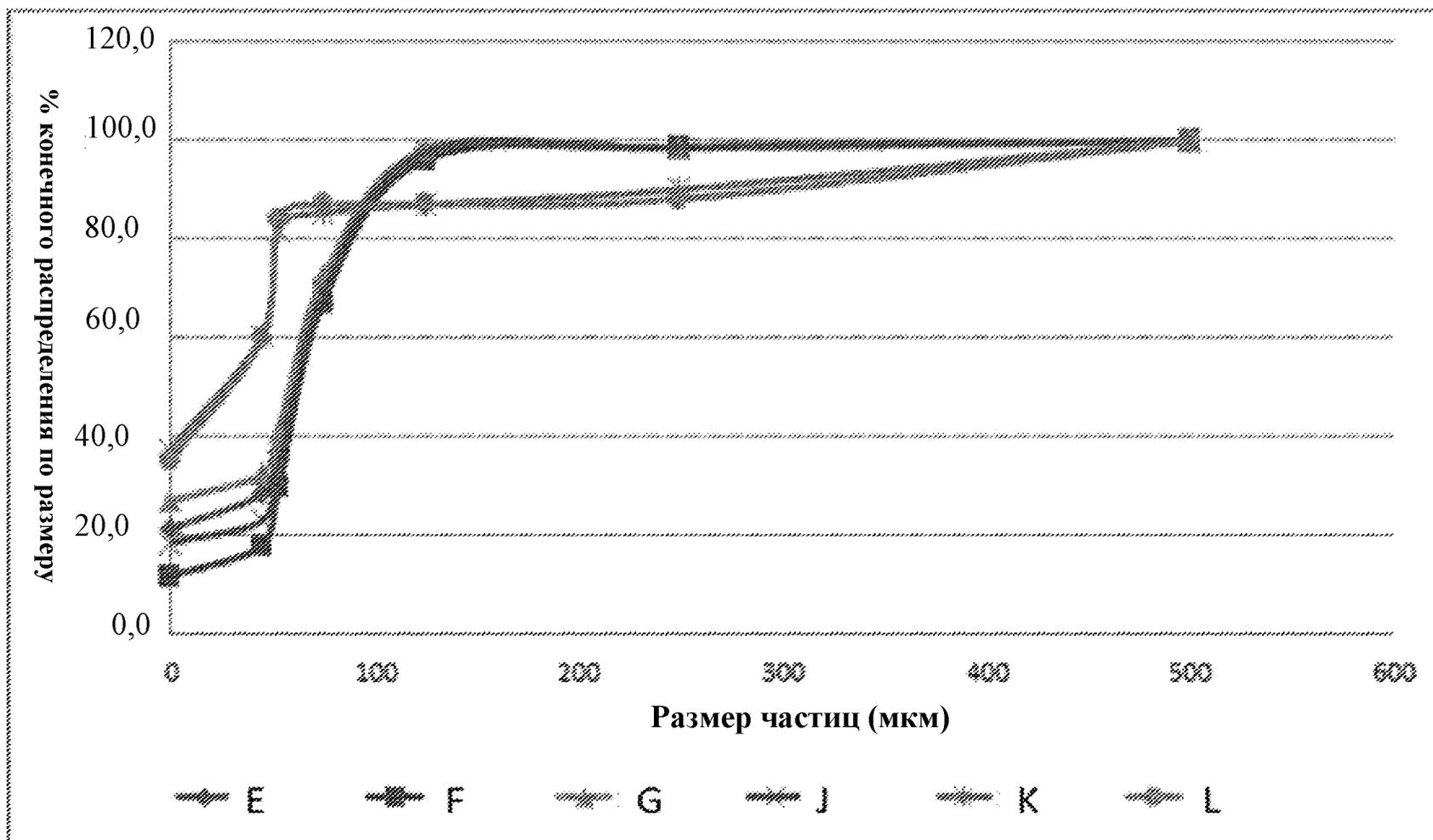
Фигура 1А



Фигура 1В

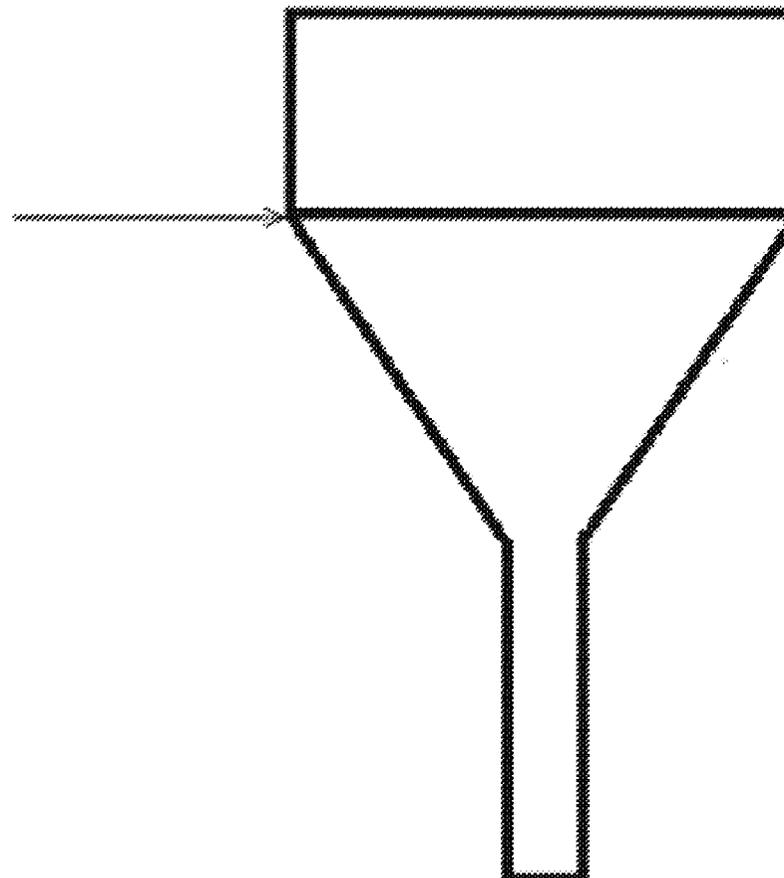


Фигура 2

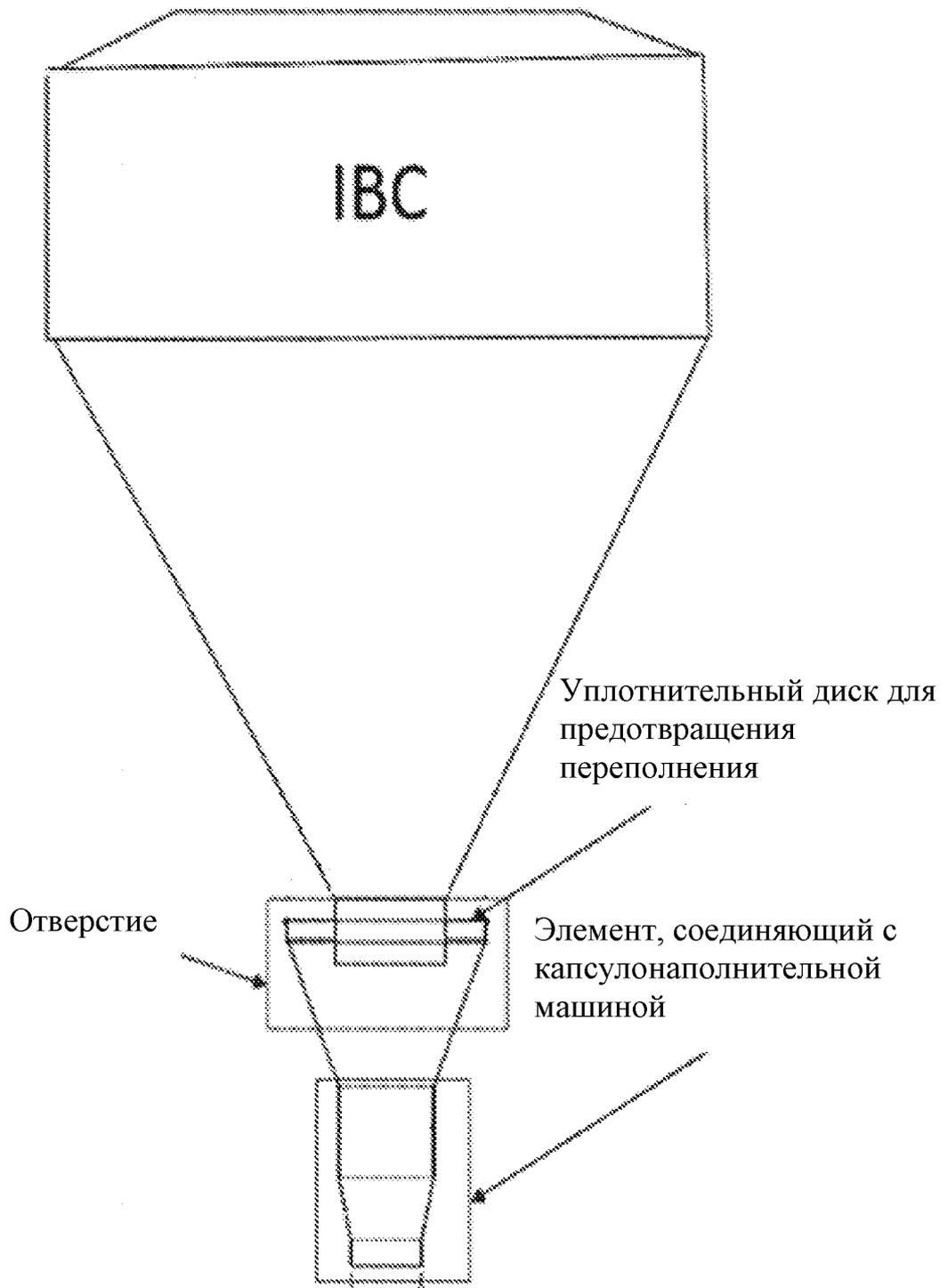


Фигура 3

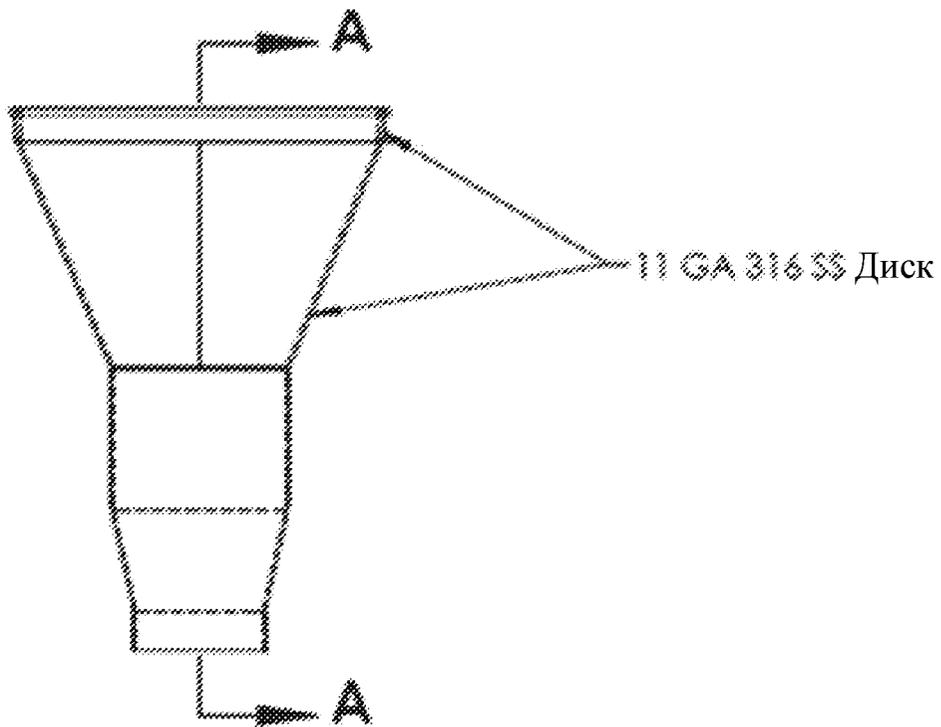
Уровень смеси для
отсечения
капсулонаполнения



Фигура 4



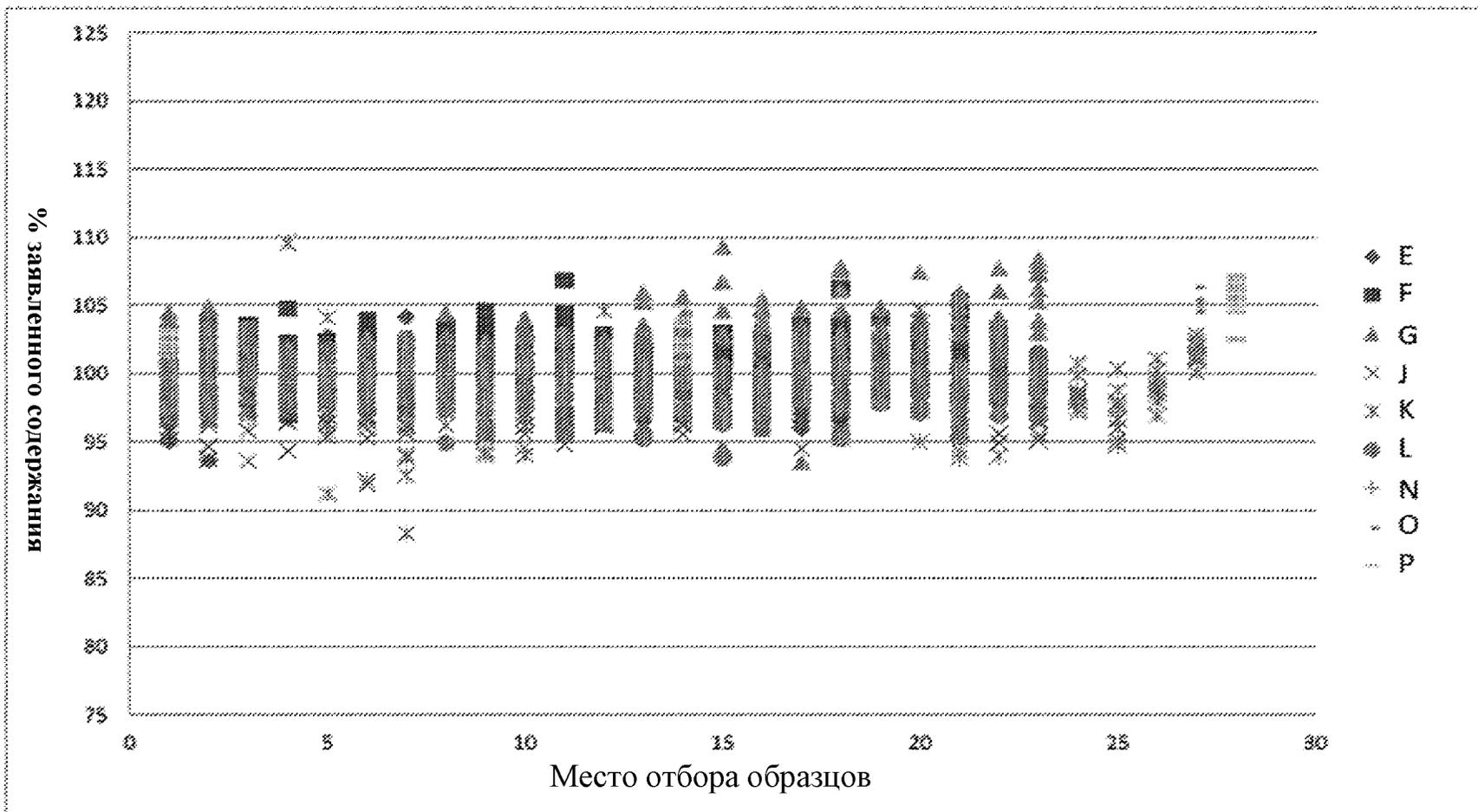
Фигура 4В



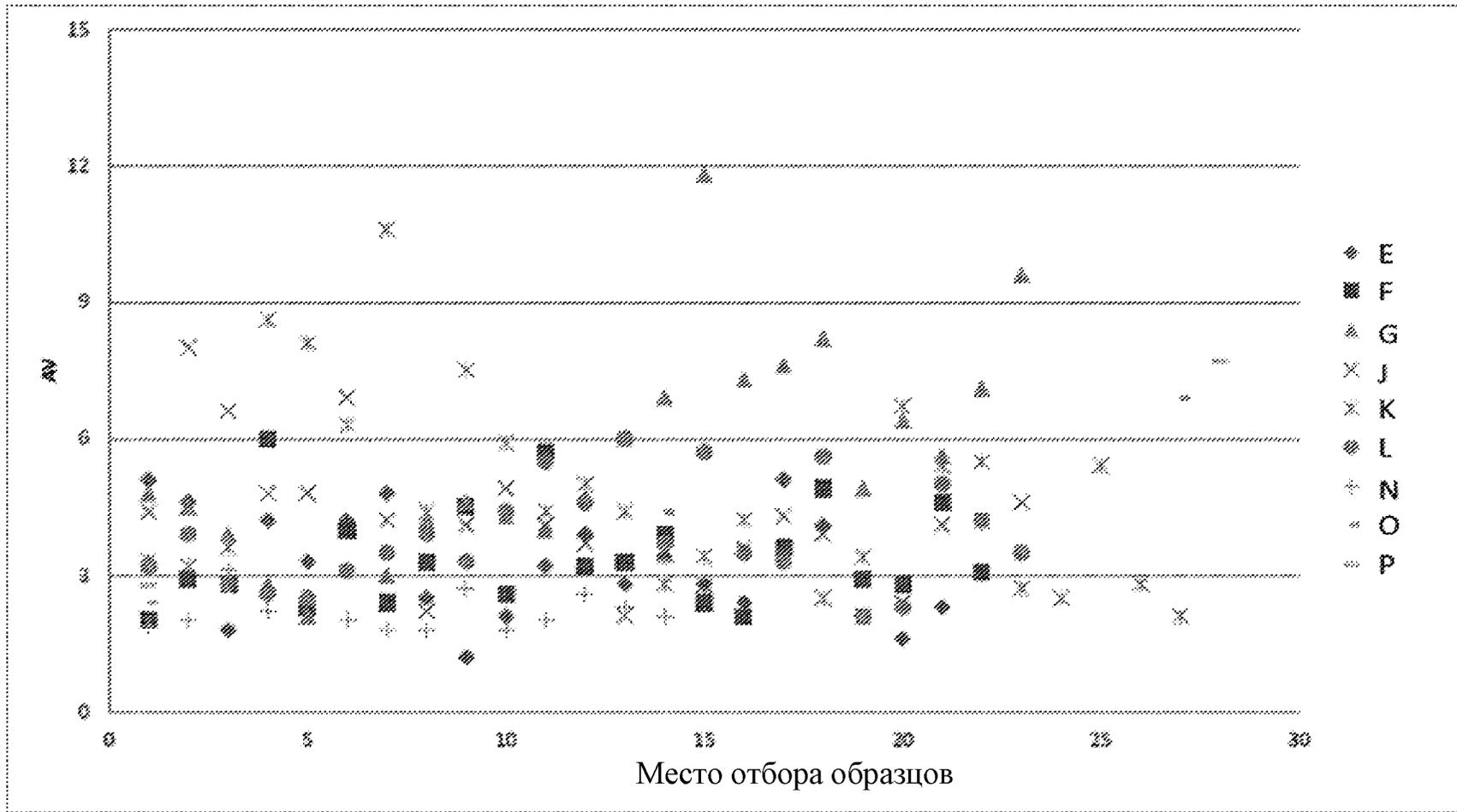
Фигура 4С



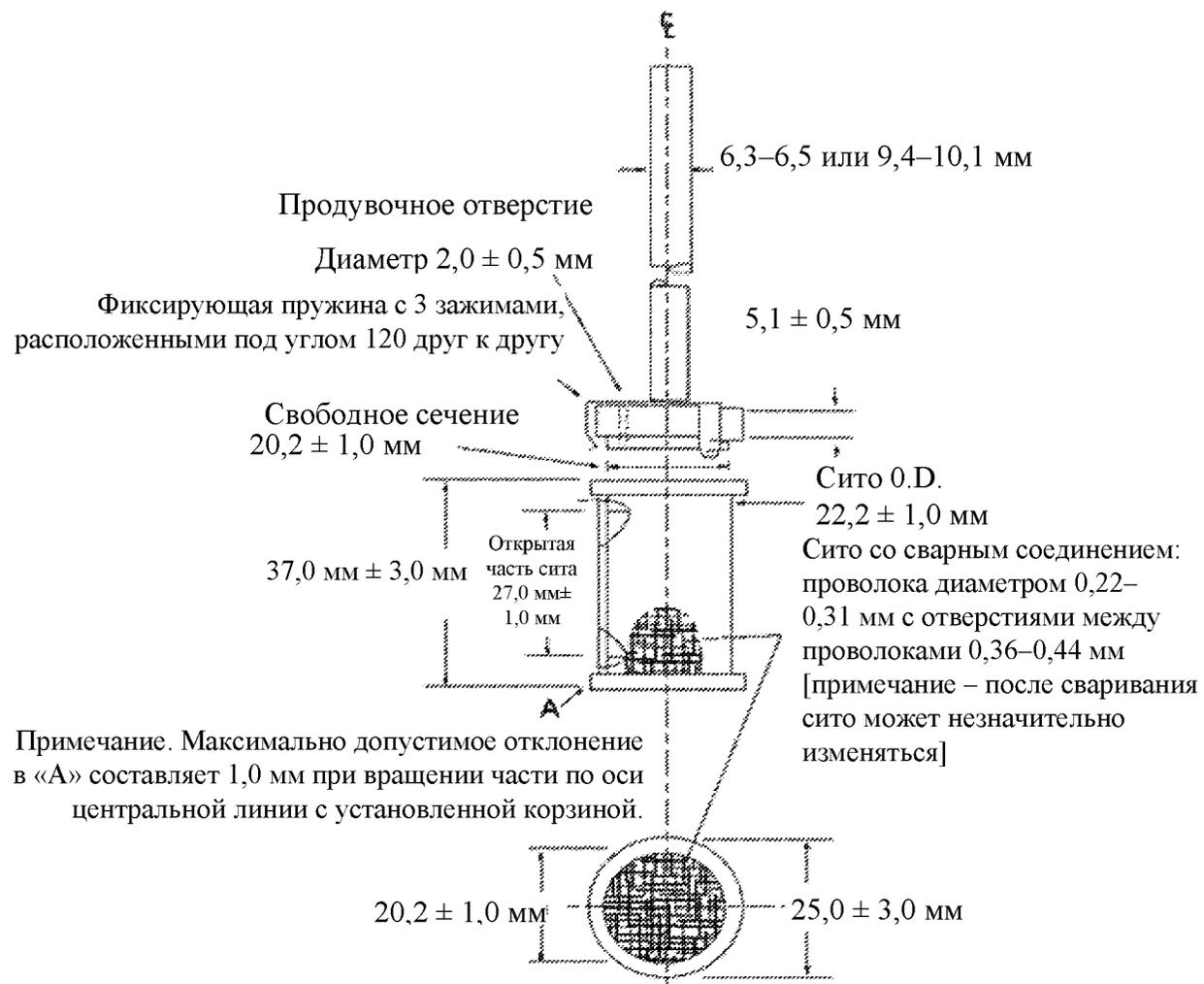
Фигура 4D



Фигура 5



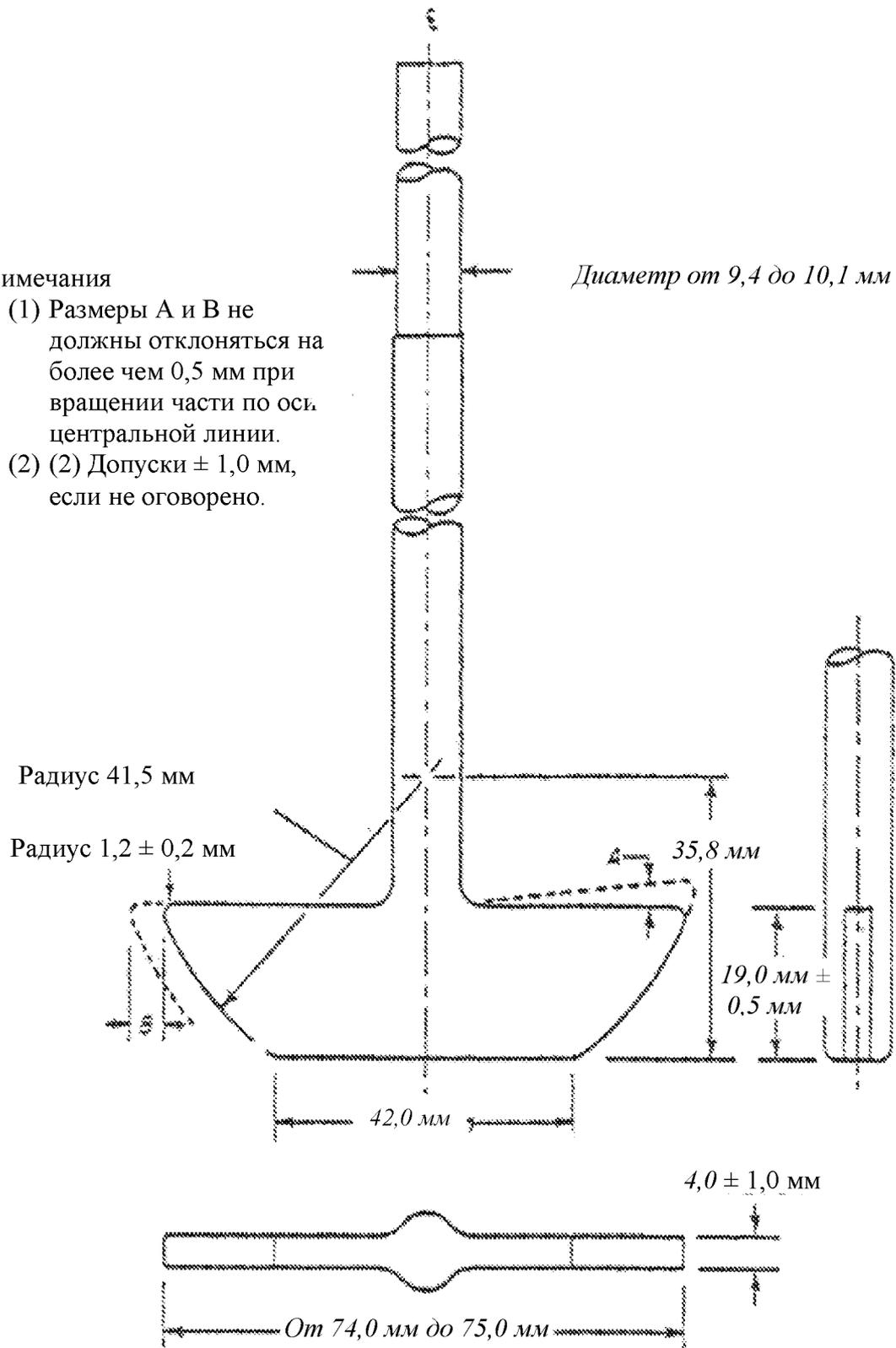
Фигура 6



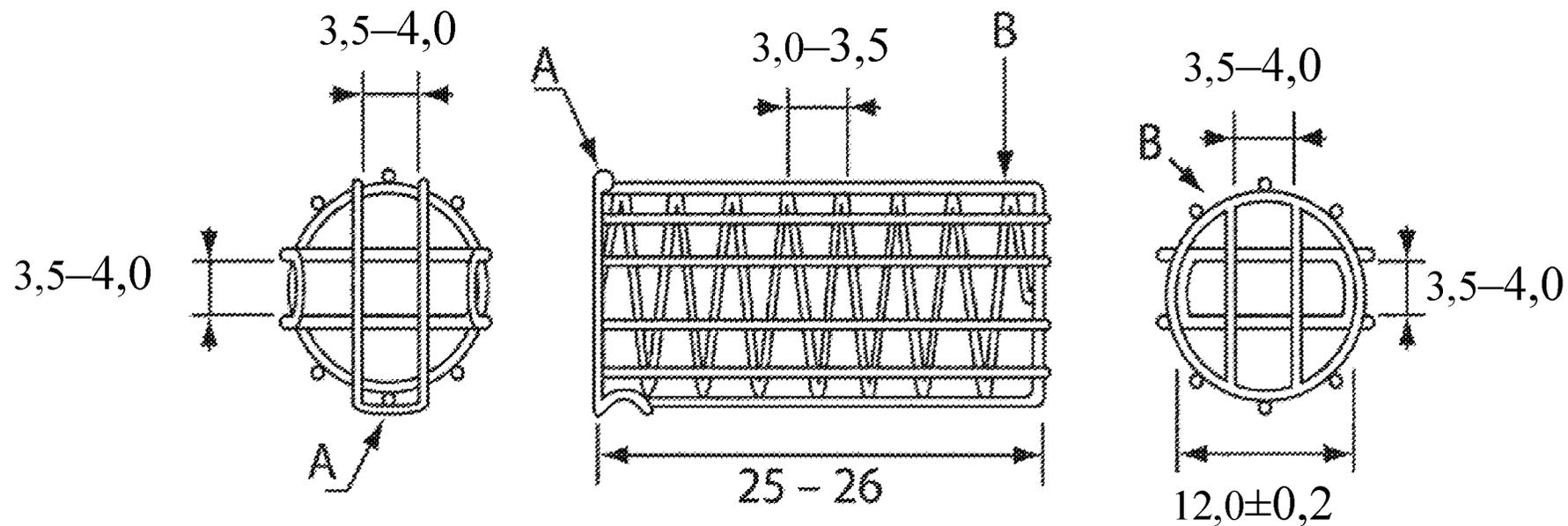
Фигура 7

Примечания

- (1) Размеры А и В не должны отклоняться на более чем 0,5 мм при вращении части по оси центральной линии.
- (2) Допуски $\pm 1,0$ мм, если не оговорено.



Фигура 8



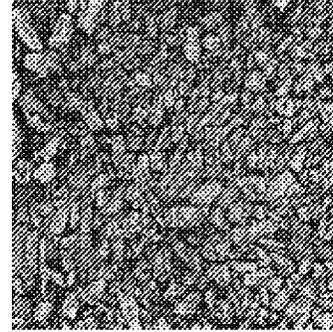
А. Кислотоустойчивый проволочный фиксатор

В. Кислотоустойчивая проволочное основание

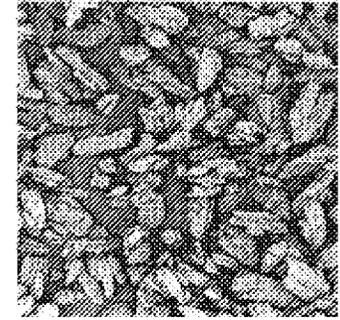
Фигура 9



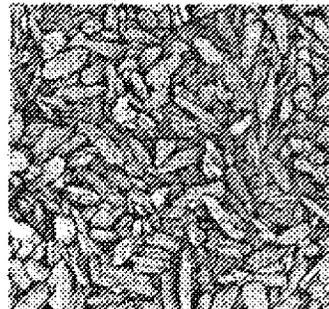
Фигура 10А



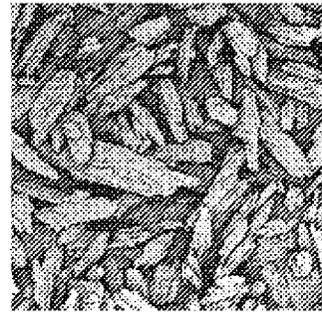
Фигура 10В



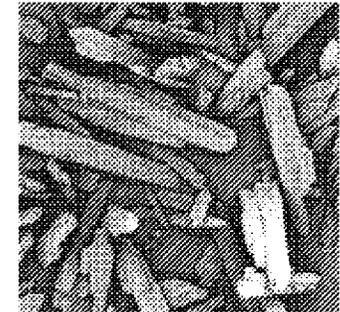
Фигура 10С



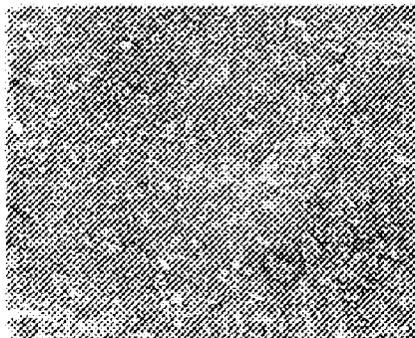
Фигура 10D



Фигура 10Е



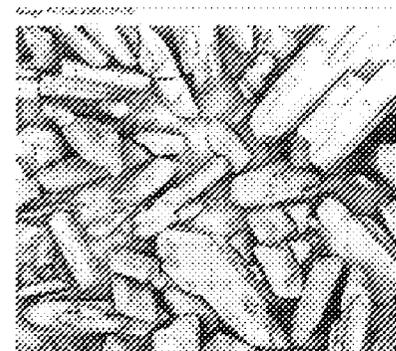
Фигура 10F



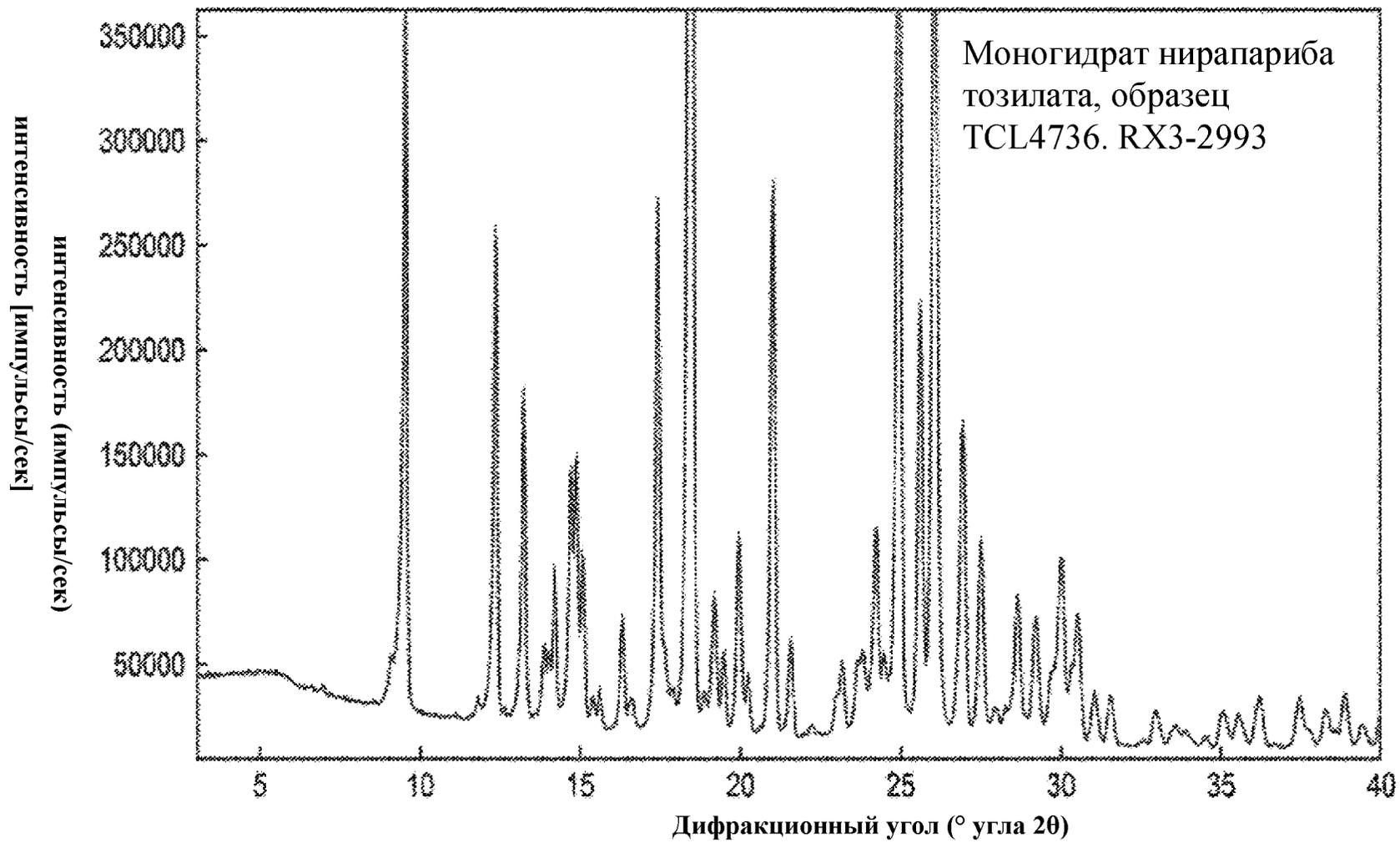
Фигура 10G



Фигура 10H



Фигура 10I



Фигура 11