

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201992177 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.25

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

(22) Дата подачи заявки
2018.03.27

(54) КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ НИРАПАРИБА

(31) 62/477,411

(32) 2017.03.27

(33) US

(86) PCT/US2018/024603

(87) WO 2018/183354 2018.10.04

(71) Заявитель:
ТЕСАРО, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Бу Джордж, Чабер Джон (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим соединение нирапариб, в частности некоторые твердые формы нирапариб.

A1

201992177

201992177

A1

КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ НИРАПАРИБА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/477411, поданной 27 марта 2017 г., которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[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 помощью нирапариба и его фармацевтически приемлемых солей раскрыты в предварительных заявках на патенты США №№ 62/356461, 62/402427, 62/470141 и поданной согласно PCT заявке 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 одонитевых 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 HGSOС, 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] В одном варианте осуществления представлена композиция, содержащая кристаллическую форму I 2- $\{4-[(3S)\text{-пиперидин-3-ил}]\text{фенил}\}$ -2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая форму II и форму III 2- $\{4-[(3S)\text{-пиперидин-3-ил}]\text{фенил}\}$ -2H-индазол-7-карбоксамида. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I 2- $\{4-[(3S)\text{-пиперидин-3-ил}]\text{фенил}\}$ -2H-индазол-7-карбоксамида характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 1. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I 2- $\{4-[(3S)\text{-пиперидин-3-ил}]\text{фенил}\}$ -2H-индазол-7-карбоксамида характеризуется по меньшей мере одной интенсивностью отражения на рентгеновской дифрактограмме, выбранной

из значения угла 2θ , составляющего $9,5\pm0,2$, $12,4\pm0,2$, $13,2\pm0,2$, $17,4\pm0,2$, $18,4\pm0,2$, $21,0\pm0,2$, $24,9\pm0,2$, $25,6\pm0,2$, $26,0\pm0,2$ и $26,9\pm0,2$. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида характеризуется интенсивностью отражения на рентгеновской дифрактограмме при $2\theta=24,9\pm0,2$. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I характеризуется значениями интенсивности отражения на рентгеновской дифрактограмме при значениях угла 2θ , составляющих $9,5\pm0,2$ и $26,0\pm0,2$. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I характеризуется значениями интенсивности отражения на рентгеновской дифрактограмме при значениях угла 2θ , составляющих $12,4\pm0,2$, $13,2\pm0,2$, $17,4\pm0,2$, $18,4\pm0,2$, $21,0\pm0,2$, $25,6\pm0,2$ и $26,9\pm0,2$. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I характеризуется по меньшей мере одной интенсивностью отражения на рентгеновской дифрактограмме, выбранной из значения угла 2θ , составляющего $12,4\pm0,2$, $13,2\pm0,2$, $17,4\pm0,2$, $18,4\pm0,2$, $21,0\pm0,2$, $25,6\pm0,2$ и $26,9\pm0,2$. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I характеризуется по меньшей мере двумя значениями интенсивности отражения на рентгеновской дифрактограмме, выбранными из значения угла 2θ , составляющего $12,4\pm0,2$, $13,2\pm0,2$, $17,4\pm0,2$, $18,4\pm0,2$, $21,0\pm0,2$, $25,6\pm0,2$ и $26,9\pm0,2$. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I характеризуется по меньшей мере тремя значениями интенсивности отражения на рентгеновской дифрактограмме, выбранными из значения угла 2θ , составляющего $12,4\pm0,2$, $13,2\pm0,2$, $17,4\pm0,2$, $18,4\pm0,2$, $21,0\pm0,2$, $25,6\pm0,2$ и $26,9\pm0,2$. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I характеризуется по меньшей мере четырьмя значениями интенсивности отражения на рентгеновской дифрактограмме, выбранными из значения угла 2θ , составляющего $12,4\pm0,2$, $13,2\pm0,2$, $17,4\pm0,2$, $18,4\pm0,2$, $21,0\pm0,2$, $25,6\pm0,2$ и $26,9\pm0,2$. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I характеризуется диаграммой дифференциальной сканирующей калориметрии, которая по сути представлена на фигуре 2. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I характеризуется спектрограммой рамановской спектроскопии, которая по сути представлена на фигуре 3. В другом варианте

осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I характеризуется спектрограммой инфракрасной спектроскопии, которая по сути представлена на фигуре 4. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I характеризуется диаграммой динамической сорбции водяного пара, которая по сути представлена на фигуре 5. В другом варианте осуществления представлена композиция, где присутствие формы III характеризуется по меньшей мере одной интенсивностью отражения на рентгеновской дифрактограмме, выбранной из значения угла 2θ , составляющего $17,8 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$ или $22,8 \pm 0,2$.

[0007] В другом варианте осуществления представлена композиция, где «по сути не содержащая формы II и формы III» означает менее приблизительно 20% (вес/вес) объединенного общего веса формы II и формы III в пересчете на объединенный общий вес формы I, формы II и формы III. В другом варианте осуществления представлена композиция, где «по сути не содержащая формы II и формы III» означает менее приблизительно 15% (вес/вес) объединенного общего веса формы II и формы III в пересчете на объединенный общий вес формы I, формы II и формы III. В другом варианте осуществления представлена композиция, где «по сути не содержащая формы II и формы III» означает менее приблизительно 10% (вес/вес) объединенного общего веса формы II и формы III в пересчете на объединенный общий вес формы I, формы II и формы III. В другом варианте осуществления представлена композиция, где «по сути не содержащая формы II и формы III» означает менее приблизительно 8% (вес/вес) объединенного общего веса формы II и формы III в пересчете на объединенный общий вес формы I, формы II и формы III. В другом варианте осуществления представлена композиция, где «по сути не содержащая формы II и формы III» означает менее приблизительно 6% (вес/вес) объединенного общего веса формы II и формы III в пересчете на объединенный общий вес формы I, формы II и формы III. В другом варианте осуществления представлена композиция, где «по сути не содержащая формы II и формы III» означает менее приблизительно 4% (вес/вес) объединенного общего веса формы II и формы III в пересчете на объединенный общий вес формы I, формы II и формы III. В другом варианте осуществления представлена композиция, где «по сути не содержащая формы II и формы III» означает менее

приблизительно 3% (вес/вес) объединенного общего веса формы II и формы III в пересчете на объединенный общий вес формы I, формы II и формы III. В другом варианте осуществления представлена композиция, где «по сути не содержащая формы II и формы III» означает менее приблизительно 2% (вес/вес) объединенного общего веса формы II и формы III в пересчете на объединенный общий вес формы I, формы II и формы III. В другом варианте осуществления представлена композиция, где «по сути не содержащая формы II и формы III» означает менее приблизительно 1% (вес/вес) объединенного общего веса формы II и формы III в пересчете на объединенный общий вес формы I, формы II и формы III.

[0008] В одном варианте осуществления представлена композиция, содержащая кристаллическую форму II 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида и кристаллической формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида. В одном варианте осуществления представлена композиция, содержащая кристаллическую форму II 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида. В одном варианте осуществления представлена композиция, содержащая кристаллическую форму II 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида и кристаллическую форму III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида. В одном варианте осуществления кристаллическая форма II характеризуется по меньшей мере одной интенсивностью отражения на рентгеновской дифрактограмме, выбранной из значения угла 2θ , составляющего $9,7\pm 0,3$, $12,8\pm 0,3$, $17,9\pm 0,3$, $19,7\pm 0,3$ и $21,8\pm 0,3$. В одном варианте осуществления кристаллическая форма II характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 9 для формы II.

[0009] В одном варианте осуществления представлена композиция, содержащая кристаллическую форму III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-

3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида и кристаллической формы II 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида. В одном варианте осуществления представлена композиция, содержащая кристаллическую форму III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида. В одном варианте осуществления представлена кристаллическая форма III, характеризующаяся по меньшей мере одной интенсивностью отражения на рентгеновской дифрактограмме, выбранной из значения угла 2θ , составляющего $17,8 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$ или $22,8 \pm 0,2$. В одном варианте осуществления представлена кристаллическая форма III, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 9 для формы III. В одном варианте осуществления представлена кристаллическая форма III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 7. В одном варианте осуществления представлена кристаллическая форма III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, характеризующаяся диаграммой динамической сорбции водяного пара, которая по сути представлена на фигуре 8. В одном варианте осуществления представлена кристаллическая форма III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, характеризующаяся диаграммой дифференциальной сканирующей калориметрии, которая по сути представлена на фигуре 2.

[0010] В одном варианте осуществления представлен способ получения кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащей формы II и формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, включающий растворение композиции, содержащей форму II 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида или форму III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида или их смесь, в растворителе, характеризующемся соотношением вода:органический растворитель, составляющим от приблизительно 10:1 до приблизительно 400:1 (об./об.), и обеспечение кристаллизации кристаллической формы I. В другом варианте осуществления представлен способ, где соотношение вода:органический растворитель

составляет приблизительно 10:1 (об./об.), приблизительно 50:1 (об./об.), приблизительно 100:1 (об./об.), приблизительно 200:1 (об./об.), приблизительно 300:1 (об./об.) или приблизительно 400:1 (об./об.). В другом варианте осуществления представлена композиция, где органический растворитель представляет собой полярный растворитель, полярный протонный растворитель, полярный апротонный растворитель, эфирсодержащий растворитель или любую их комбинацию. В другом варианте осуществления представлена композиция, где органический растворитель представляет собой 2-пропанол, ацетон, метилэтилкетон, ацетонитрил, уксусную кислоту, муравьиную кислоту, метил-трет-бутиловый эфир, диоксан, диметилсульфоксид или любую их комбинацию. В другом варианте осуществления представлена композиция, где органический растворитель представляет собой ацетон, метилэтилкетон, ацетонитрил, метил-трет-бутиловый эфир, диоксан, диметилсульфоксид или любую их комбинацию. В другом варианте осуществления представлена композиция, где органический растворитель представляет собой 2-пропанол, уксусную кислоту, муравьиную кислоту или любую их комбинацию. В другом варианте осуществления представлена композиция, где органический растворитель и воду нагревают перед обеспечением кристаллизации.

[0011] В одном варианте осуществления представлена композиция, содержащая кристаллическую форму I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая форму II и форму III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, полученная путем растворения композиции, содержащей форму II 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида или форму III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида или их смесь, в растворителе, характеризующемся соотношением вода:органический растворитель, составляющим от приблизительно 10:1 до приблизительно 400:1 (об./об.), и обеспечения кристаллизации кристаллической формы I. В другом варианте осуществления представлена композиция, где соотношение вода:органический растворитель составляет приблизительно 10:1 (об./об.), приблизительно 50:1 (об./об.), приблизительно 100:1 (об./об.), приблизительно 200:1 (об./об.), приблизительно 300:1 (об./об.) или приблизительно 400:1 (об./об.). В другом варианте осуществления представлена композиция, где органический растворитель представляет собой

полярный растворитель, полярный протонный растворитель, полярный апротонный растворитель, эфирсодержащий растворитель или любую их комбинацию. В другом варианте осуществления представлена композиция, где органический растворитель представляет собой 2-пропанол, ацетон, метилэтилкетон, ацетонитрил, уксусную кислоту, муравьиную кислоту, метил-трет-бутиловый эфир, диоксан, диметилсульфоксид или любую их комбинацию. В другом варианте осуществления представлена композиция, где органический растворитель представляет собой ацетон, метилэтилкетон, ацетонитрил, метил-трет-бутиловый эфир, диоксан, диметилсульфоксид или любую их комбинацию. В другом варианте осуществления представлена композиция, где органический растворитель представляет собой 2-пропанол, уксусную кислоту, муравьиную кислоту или любую их комбинацию. В другом варианте осуществления представлена композиция, где органический растворитель и воду нагревают перед обеспечением кристаллизации.

[0012] В некоторых вариантах осуществления композиция, описанная в данном документе, представляет собой фармацевтическую композицию (например, фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество). В одном варианте осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая формы II и формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида и содержащая по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В другом варианте осуществления представлена фармацевтическая композиция, где композиция представлена в виде лекарственной формы для перорального применения. В другом варианте осуществления представлена фармацевтическая композиция, где лекарственная форма для перорального применения представляет собой таблетку или капсулу. В одном варианте осуществления представлено изделие, содержащее множество однократных доз фармацевтической композиции в герметизированном контейнере с письменными инструкциями по применению. В другом варианте осуществления изделие, содержащее множество однократных доз фармацевтической композиции в герметизированном контейнере с письменными инструкциями по

применению, дополнительно предусматривает индукционную запайку, высушивающее средство или любую их комбинацию.

[0013] В одном варианте осуществления представлен способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую форму I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащей формы II и формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида и содержащей по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, 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 кости, 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.

[0014] В одном варианте осуществления представлен способ лечения рака у пациента, у которого был диагностирован рак, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтического препарата, содержащего кристаллическую форму I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащего формы II и формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида и содержащего по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, 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 кости, 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 другом варианте осуществления представлен способ, где рак выбран из группы, состоящей из рака яичника, рака фаллопиевой трубы, первичного перитонеального рака и их комбинаций. В другом варианте осуществления представлен способ, где рак представляет собой рецидивирующий рак. В другом варианте осуществления представлен способ, где субъект является субъектом-человеком. В другом варианте осуществления представлен способ, где субъект-человек ранее подвергался лечению посредством химиотерапии. В другом варианте осуществления представлен способ, где химиотерапия представляет собой химиотерапию с использованием препаратов платины. В другом варианте осуществления представлен способ, где у субъекта-человека проявлялся полный или частичный ответ на химиотерапию. В другом варианте осуществления представлен способ, где фармацевтическую композицию вводят один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день. В другом варианте осуществления представлен способ, где фармацевтическую композицию вводят один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю или четыре раза в неделю. В другом варианте осуществления представлен способ, где фармацевтическую композицию вводят через день. В другом варианте осуществления представлен способ, где фармацевтическую композицию вводят один раз в день. В другом варианте осуществления представлен способ, где общая доза фармацевтической композиции, вводимой в течение 24 часов, составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг. В другом варианте осуществления представлен способ, где общая доза составляет приблизительно 1000 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 700 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 5 мг или приблизительно 1 мг. В другом варианте осуществления представлен способ, где фармацевтическую композицию вводят один раз в день и общая суточная доза составляет приблизительно 300 мг. В другом варианте осуществления представлен способ, где введение представляет собой пероральное введение.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0015] 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

[0016] 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:

[0017] На **фиг. 1** показана иллюстративная порошковая рентгеновская дифрактограмма для кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида.

[0018] На **фиг. 2** показана иллюстративная диаграмма дифференциальной сканирующей калориметрии для кристаллической моногидратной формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида и кристаллической безводной формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида.

[0019] На **фиг. 3** показана иллюстративная спектрограмма рамановской спектроскопии для кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида.

[0020] На **фиг. 4** показана иллюстративная спектрограмма инфракрасной спектроскопии для кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида.

[0021] На **фиг. 5** показана иллюстративная диаграмма динамической сорбции водяного пара для кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида.

[0022] На **фиг. 6** показано наложение иллюстративных порошковых рентгеновских дифрактограмм для кристаллических формы I и формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида.

[0023] На **фиг. 7** показана иллюстративная порошковая рентгеновская дифрактограмма для кристаллической формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида.

[0024] На **фиг. 8** показана иллюстративная диаграмма динамической сорбции водяного пара для кристаллической безводной формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида.

[0025] На **фиг. 9** показано наложение иллюстративных порошковых рентгеновских дифрактограмм для кристаллических формы I, формы II и формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[0026] 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).

[0027] 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». Фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают 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.

[0028] «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; гидролизированный 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.

[0029] 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.

[0030] 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 эффективное количество», используемое в данном документе, относится к количеству нирапариба или другого терапевтического средства, которое

является достаточным для усиления эффекта другого терапевтического средства или нирапароба 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.

[0031] 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.

[0032] «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.

[0033] «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.

[0034] Термин «субъект» используют для обозначения животного, предпочтительно млекопитающего, в том числе человека или вида, отличного от человека. Термины «пациент» и «субъект» могут использоваться взаимозаменяемо.

[0035] «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 нирапариба, возраста, 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.

[0036] 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,

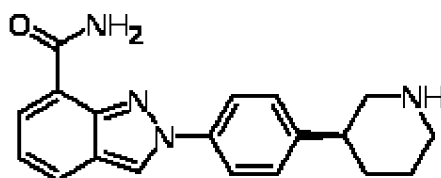
обусловленного заболеванием или патологическим состоянием, или прекращение проявления симптомов заболевания или состояния или с профилактической и/или с терапевтической целью.

[0037] 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.

[0038] 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

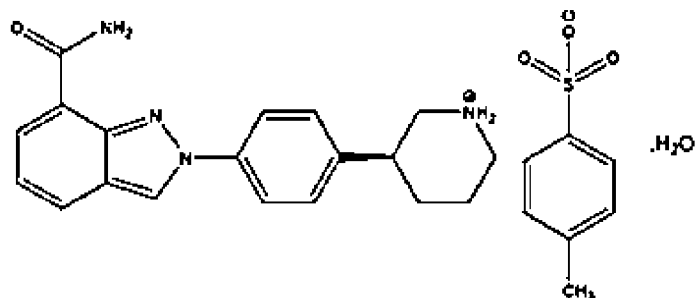
Нирапариб и его формы в твердом состоянии

[0039] Настоящее изобретение относится к твердым лекарственным формам нирапариба и его фармацевтически приемлемым солям (например, к моногидрату нирапариба тозилата), включая твердые формы, имеющие необходимые характеристики, подходящие для фармацевтической разработки. Нирапариб имеет следующую структуру:



[0040] 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.

[0041] 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:



[0042] 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.

[0043] 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. Нирапариб, полученный в соответствии с такими способами, можно применять в способах получения кристаллических твердых форм, описанных в данном документе. Например, кристаллическую форму I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамид можно получать из систем растворителей, содержащих воду (например, как описано в примере 1 и примере 2). Кристаллическую форму II 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамид можно получать в безводных условиях. Кристаллическая форма III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамид может быть получена из кристаллической формы I в условиях нагревания (например, как описано в примере 3).

[0044] В данном документе представлены кристаллические твердые формы 4-толуолсульфонатных солей 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-

карбоксамида. Например, в данном документе представлены кристаллические твердые формы 4-толуолсульфонатных солей 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, имеющие стехиометрию 1:1.

[0045] В данном документе представлена кристаллическая форма I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида. Кристаллическая форма I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида представляет собой 4-толуолсульфоновую соль и является моногидратом. Кристаллическая форма I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида также обозначается взаимозаменяемыми терминами, такими как: форма I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида; кристаллическая моногидратная форма I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида; кристаллическая форма I моногидрата нирапариба тозилата; кристаллическая форма I или форма I. Иллюстративные данные порошковой рентгеновской дифракции для формы I представлены на фигуре 1 и фигуре 6. На фигуре 2 показана иллюстративная диаграмма дифференциальной сканирующей калориметрии для кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида. На фигуре 3 показана иллюстративная спектрограмма рамановской спектроскопии для кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида. На фигуре 4 показана иллюстративная спектрограмма инфракрасной спектроскопии для кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида. На фигуре 5 показана иллюстративная диаграмма динамической сорбции водяного пара для кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида.

[0046] В данном документе представлена кристаллическая форма II 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида. Кристаллическая форма II 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида представляет собой 4-толуолсульфонатную соль и является нестехиометрическим гидратом. Кристаллическая форма II 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида также обозначается взаимозаменяемыми терминами, такими как: форма II 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида; кристаллическая форма II нирапариба; кристаллическая форма II или форма II.

[0047] В данном документе представлена кристаллическая форма III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида. Кристаллическая форма III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида представляет собой 4-толуолсульфонатную соль и является безводной формой. Иллюстративные данные порошковой рентгеновской дифракции для формы III представлены на фигуре 6 и фигуре 7. На фигуре 2 показана иллюстративная диаграмма дифференциальной сканирующей калориметрии для кристаллической формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида. На фигуре 8 показана иллюстративная диаграмма динамической сорбции водяного пара для кристаллической безводной формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида. Кристаллическая форма III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида также обозначается взаимозаменяемыми терминами, такими как: форма III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида; кристаллическая безводная форма III из 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида; кристаллическая форма III нирапариба; кристаллическая форма III или форма III. На фигуре 2 показана иллюстративная диаграмма дифференциальной сканирующей калориметрии для кристаллической формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида.

[0048] Твердые формы 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, описанные в данном документе, могут иметь полезные свойства, в том числе подходящие свойства для применения в способах лечения или в способах изготовления фармацевтических составов. Например, было показано, что гидрохлоридная соль 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида является крайне гигроскопичной. Напротив, кристаллическая форма I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида представляет собой негигроскопичную твердую форму, обладающую свойствами подходящей растворимости, а также благоприятной физической и химической стабильностью.

[0049] В одном варианте осуществления представлена композиция, содержащая кристаллическую форму I моногидрата нирапариба тозилата, по сути не содержащая формы II и формы III. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I моногидрата нирапариба тозилата характеризуется

порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 1. 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 $9,5\pm0,2$, $12,4\pm0,2$, $13,2\pm0,2$, $17,4\pm0,2$, $18,4\pm0,2$, $21,0\pm0,2$, $24,9\pm0,2$, $25,6\pm0,2$, $26,0\pm0,2$ и $26,9\pm0,2$. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида характеризуется интенсивностью отражения на рентгеновской дифрактограмме при $2\theta=24,9\pm0,2$. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I характеризуется значениями интенсивности отражения на рентгеновской дифрактограмме при значениях угла 2θ , составляющих $9,5\pm0,2$ и $26,0\pm0,2$. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I характеризуется значениями интенсивности отражения на рентгеновской дифрактограмме при значениях угла 2θ , составляющих $12,4\pm0,2$, $13,2\pm0,2$, $17,4\pm0,2$, $18,4\pm0,2$, $21,0\pm0,2$, $25,6\pm0,2$ и $26,9\pm0,2$. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I характеризуется по меньшей мере одной интенсивностью отражения на рентгеновской дифрактограмме, выбранной из значения угла 2θ , составляющего $12,4\pm0,2$, $13,2\pm0,2$, $17,4\pm0,2$, $18,4\pm0,2$, $21,0\pm0,2$, $25,6\pm0,2$ и $26,9\pm0,2$. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I характеризуется по меньшей мере двумя значениями интенсивности отражения на рентгеновской дифрактограмме, выбранными из значения угла 2θ , составляющего $12,4\pm0,2$, $13,2\pm0,2$, $17,4\pm0,2$, $18,4\pm0,2$, $21,0\pm0,2$, $25,6\pm0,2$ и $26,9\pm0,2$. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I характеризуется по меньшей мере тремя значениями интенсивности отражения на рентгеновской дифрактограмме, выбранными из значения угла 2θ , составляющего $12,4\pm0,2$, $13,2\pm0,2$, $17,4\pm0,2$, $18,4\pm0,2$, $21,0\pm0,2$, $25,6\pm0,2$ и $26,9\pm0,2$. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I характеризуется по меньшей мере четырьмя значениями интенсивности отражения на рентгеновской дифрактограмме, выбранными из значения угла 2θ , составляющего $12,4\pm0,2$, $13,2\pm0,2$, $17,4\pm0,2$, $18,4\pm0,2$, $21,0\pm0,2$, $25,6\pm0,2$ и $26,9\pm0,2$. В другом варианте осуществления представлена композиция, где

кристаллическая форма I характеризуется диаграммой дифференциальной сканирующей калориметрии, которая по сути представлена на фигуре 2. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I характеризуется спектрограммой рамановской спектроскопии, которая по сути представлена на фигуре 3. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I характеризуется спектрограммой инфракрасной спектроскопии, которая по сути представлена на фигуре 4. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I характеризуется диаграммой динамической сорбции водяного пара, которая по сути представлена на фигуре 5.

[0050] В одном варианте осуществления представлена композиция, содержащая кристаллическую форму II 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида и кристаллической формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида. В одном варианте осуществления представлена композиция, содержащая кристаллическую форму II 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида. В одном варианте осуществления представлена композиция, содержащая кристаллическую форму II 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида и кристаллическую форму III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида. В одном варианте осуществления кристаллическая форма II характеризуется по меньшей мере одной интенсивностью отражения на рентгеновской дифрактограмме, выбранной из значения угла 2θ , составляющего $9,7\pm 0,3$, $12,8\pm 0,3$, $17,9\pm 0,3$, $19,7\pm 0,3$ и $21,8\pm 0,3$. В одном варианте осуществления кристаллическая форма II характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 9 для формы II.

[0051] В одном варианте осуществления представлена композиция, содержащая кристаллическую форму III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-

карбоксамид, по сути не содержащая кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамид и кристаллической формы II 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамид. В одном варианте осуществления представлена композиция, содержащая кристаллическую форму III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамид, по сути не содержащая кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамид. В одном варианте осуществления представлена кристаллическая форма III, характеризующаяся по меньшей мере одной интенсивностью отражения на рентгеновской дифрактограмме, выбранной из значения угла 2θ , составляющего $17,8 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$ или $22,8 \pm 0,2$. В одном варианте осуществления представлена кристаллическая форма III, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 9 для формы III. В одном варианте осуществления представлена кристаллическая форма III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамид, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 7. В одном варианте осуществления представлена кристаллическая форма III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамид, характеризующаяся диаграммой динамической сорбции водяного пара, которая по сути представлена на фигуре 8. В одном варианте осуществления представлена кристаллическая форма III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамид, характеризующаяся диаграммой дифференциальной сканирующей калориметрии, которая по сути представлена на фигуре 2.

[0052] 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 (DSL), 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.

[0053] 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.

[0054] 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.

[0055] В некоторых вариантах осуществления нарушение или состояние представляет собой рак, например, рак яичника.

[0056] В некоторых вариантах осуществления нирапариб представляет собой фармацевтически приемлемую соль на его основе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой моногидрат нирапариба тозилата.

[0057] В некоторых вариантах осуществления моногидрат нирапариба тозилата представляет собой кристаллическую форму I, по сути не содержащую формы II и формы III. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I моногидрата нирапариба тозилата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 1.

[0058] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 50 мг до приблизительно 300 мг моногидрата нирапариба тозилата. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 50 мг до приблизительно 300 мг моногидрата нирапариба тозилата в виде кристаллической формы I, по сути не содержащей формы II и формы III. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I моногидрата нирапариба тозилата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 1.

[0059] 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.

[0060] Состав может содержать один или более компонентов, в том числе нирапариб. 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.

[0061] Нирапариб может присутствовать в составе в виде фармацевтически приемлемой соли. Например, нирапариб может представлять собой моногидрат нирапариба тозилата.

[0062] Состав может содержать один или более разбавителей. Например, состав может содержать моногидрат лактозы.

[0063] Состав может содержать одно или более смазывающих средств. Например, например, состав может содержать стеарат магния.

[0064] 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 эквивалентен 1,594 мг моногидрата нирапариба тозилата), 254,5 мг моногидрата 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 эквивалентен 1,594 мг моногидрата нирапариба тозилата), 254,5 мг моногидрата лактозы и стеарат магния. Он необязательно также может содержать тартразин.

Концентрация/количество нирапариба

[0065] С помощью способов и композиций, описанных в данном документе, могут быть получены составы, которые обеспечивают терапевтически эффективные фармакокинетические профили. 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 присутствует в количестве от приблизительно 20—80 вес. %, приблизительно 45—70 вес. %, приблизительно 40—50 вес. %, приблизительно 45—55 вес. %, приблизительно 50—60 вес. %, приблизительно 55—65 вес. %, приблизительно 60—70 вес. %, приблизительно 65—75 вес. %, приблизительно 70—80 вес. % или приблизительно 40—60 вес. %. В некоторых вариантах осуществления нирапариб представляет собой моногидрат нирапариба тозилата, представляющий собой кристаллическую форму I, по сути не содержащую формы II и формы III. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I моногидрата нирапариба тозилата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 1.

[0066] В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, содержат нирапариб 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. В некоторых вариантах осуществления нирапариб представляет собой моногидрат нирапариба тозилата, представляющий собой кристаллическую форму I, по сути не содержащую формы II и формы III. В

другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I моногидрата нирапариба тозилата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 1.

[0067] В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, содержат нирапариб 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. В некоторых вариантах осуществления нирапариб представляет собой моногидрат нирапариба тозилата, представляющий собой кристаллическую форму I, по сути не содержащую формы II и формы III. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I моногидрата нирапариба тозилата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 1.

[0068] В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, содержат нирапариб 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%, от приблизительно 35% до приблизительно 40% по весу композиции. В некоторых вариантах осуществления нирапариб представляет собой моногидрат нирапариба тозилата, представляющий собой кристаллическую форму I, по сути не содержащую формы II и формы III. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I моногидрата нирапариба тозилата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 1.

[0069] В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, содержат нирапариб 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. В некоторых вариантах осуществления нирапариб представляет собой моногидрат нирапариба тозилата, представляющий собой кристаллическую форму I, по сути не содержащую формы II и формы III. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I моногидрата нирапариба тозилата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 1.

[0070] В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, содержат нирапариб 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. В некоторых вариантах осуществления нирапариб представляет собой моногидрат нирапариба тозилата, представляющий собой кристаллическую форму I, по сути не содержащую формы II и формы III. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I моногидрата нирапариба тозилата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 1.

[0071] В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, содержат нирапариб в количестве, составляющем от приблизительно 1 мг до 5 мг, от 5 мг до 10 мг, от 10 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 вариантах осуществления нирапариб представляет собой моногидрат нирапариба тозилата, представляющий собой кристаллическую форму I, по сути не содержащую формы II и формы III. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I моногидрата нирапариба тозилата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 1. 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.

[0072] В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, содержат нирапариб 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. В некоторых вариантах осуществления нирапариб представляет собой моногидрат нирапариба тозилата, представляющий собой кристаллическую форму I, по сути не содержащую формы II и формы III. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I моногидрата нирапариба тозилата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 1. 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.

[0073] В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, содержат нирапариб 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 159,4 мг, где нирапариб представляет собой моногидрат нирапариба тозилата, представляющий собой кристаллическую форму I, по сути не содержащую формы II и формы III. В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные

в данном документе, содержат моногидрат нирапариба тозилата в количестве, составляющем приблизительно 159,4 мг, где нирапариб представляет собой моногидрат нирапариба тозилата, представляющий собой кристаллическую форму I, по сути не содержащую формы II и формы III. В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, содержат моногидрат нирапариба тозилата в количестве, составляющем приблизительно 159,4 мг, где моногидрат нирапариба тозилата представляет собой кристаллическую форму I с порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 1. 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. В некоторых вариантах осуществления нирапариб представляет собой моногидрат нирапариба тозилата, представляющий собой кристаллическую форму I, по сути не содержащую формы II и формы III. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I моногидрата нирапариба тозилата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 1.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества

[0074] 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, галактоманнанный 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-HPC), 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-HPC). 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.

[0075] 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-Пас™), кондитерский сахар, декстраты (Candex™, Emdex™), декстрин (Avedex™, Caloreen™, Primogran W™), декстрозу (Caridex™, Dextrofin™, Tab fine D-IOO™), 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.

[0076] В некоторых вариантах осуществления такой наполнитель, как моногидрат лактозы, присутствует в количестве, составляющем приблизительно 5—90% по весу. В некоторых вариантах осуществления такой наполнитель, как моногидрат лактозы, присутствует в количестве, составляющем приблизительно 5—80% по весу. В некоторых вариантах осуществления такой наполнитель, как моногидрат лактозы, присутствует в количестве, составляющем приблизительно 5—70% по весу. В некоторых вариантах осуществления такой наполнитель, как моногидрат лактозы, присутствует в количестве, составляющем приблизительно 5—60% по весу. В некоторых вариантах осуществления такой наполнитель, как моногидрат лактозы, присутствует в количестве, составляющем приблизительно 5—50% по весу. В некоторых вариантах осуществления такой наполнитель, как моногидрат лактозы, присутствует в количестве, составляющем приблизительно 5—40% по весу. В некоторых вариантах осуществления такой наполнитель, как моногидрат лактозы, присутствует в количестве, составляющем приблизительно 5—30% по весу. В некоторых вариантах осуществления такой наполнитель, как моногидрат лактозы, присутствует в количестве, составляющем приблизительно 25—90% по весу. В некоторых вариантах осуществления такой наполнитель, как моногидрат лактозы, присутствует в количестве, составляющем приблизительно 25—80% по весу. В некоторых вариантах осуществления такой наполнитель, как моногидрат лактозы, присутствует в количестве, составляющем приблизительно 25—70% по весу. В некоторых вариантах осуществления такой наполнитель, как моногидрат лактозы, присутствует в количестве, составляющем приблизительно 25—60% по весу. В некоторых вариантах осуществления такой наполнитель, как моногидрат лактозы, присутствует в количестве, составляющем приблизительно 25—50% по весу. В некоторых вариантах осуществления такой наполнитель, как моногидрат лактозы, присутствует в количестве, составляющем приблизительно 25—40% по весу. В некоторых вариантах осуществления такой наполнитель, как моногидрат лактозы, присутствует в количестве, составляющем приблизительно 40—90% по весу. В некоторых вариантах осуществления такой наполнитель, как

приблизительно 1000 мг, от приблизительно 300 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 350 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 450 мг до приблизительно 1000 мг, или от приблизительно 500 мг до приблизительно 1000 мг.

[0078] В некоторых вариантах осуществления такой наполнитель, как моногидрат лактозы, присутствует в количестве, составляющем от приблизительно 25 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 150 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 250 мг, от приблизительно 250 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 300 мг до приблизительно 350 мг, от приблизительно 350 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 450 мг, от приблизительно 450 мг до приблизительно 500 мг или от приблизительно 500 мг до приблизительно 550 мг. Например, такой наполнитель, как моногидрат лактозы, может присутствовать в количестве, составляющем от приблизительно 25 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 150 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 250 мг, от приблизительно 250 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 300 мг до приблизительно 350 мг, от приблизительно 350 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 400 мг до приблизительно 450 мг, от приблизительно 450 мг до приблизительно 500 мг или от приблизительно 500 мг до приблизительно 550 мг.

[0079] В некоторых вариантах осуществления такой наполнитель, как моногидрат лактозы, присутствует в количестве, составляющем приблизительно 15 мг, 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, такой наполнитель, как моногидрат лактозы, может присутствовать в количестве, составляющем приблизительно 15 мг, 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 такой наполнитель, как моногидрат лактозы, присутствует в количестве, составляющем приблизительно 334,2 мг. В некоторых вариантах осуществления такой наполнитель, как моногидрат лактозы, присутствует в количестве, составляющем приблизительно 254,5 мг. В 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.

[0080] 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 докузат, гуаровую камедь (Meuprodor™, Meuprofm™, Meuproguar™), гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, магния алюмосиликат (Magnabite™, Neusilin™, Pharmsorb™, Veegum™), метилцеллюлозу (Methocel™, Metolose™), микрокристаллическую целлюлозу (Avicel PH™, Ceoious 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 PGST™, 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.

[0081] 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™, Texapon KI 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.

[0082] В некоторых вариантах осуществления такое смазывающее средство, как стеарат магния, присутствует в количестве, равном приблизительно 0,1—5% по весу. В некоторых вариантах осуществления такое смазывающее средство, как стеарат магния, присутствует в количестве, равном приблизительно 0,1—2% по весу. В некоторых вариантах осуществления такое смазывающее средство, как стеарат магния, присутствует в количестве, равном приблизительно 0,1—1% по весу. В некоторых вариантах осуществления такое смазывающее средство, как стеарат магния, присутствует в количестве, равном приблизительно 0,1—0,75% по весу. В некоторых вариантах осуществления такое смазывающее средство, как стеарат магния, присутствует в количестве, равном приблизительно 0,1—5% по весу. В некоторых вариантах осуществления такое смазывающее средство, как стеарат магния, присутствует в количестве, равном приблизительно 0,2—5% по весу. В некоторых вариантах осуществления такое смазывающее средство, как стеарат магния, присутствует в количестве, равном приблизительно 0,2—2% по весу. В некоторых вариантах осуществления такое смазывающее средство, как стеарат магния, присутствует в количестве, равном приблизительно 0,2—1% по весу. В некоторых вариантах осуществления такое смазывающее средство, как стеарат магния, присутствует в количестве, равном приблизительно 0,2—0,75% по весу. В некоторых вариантах осуществления такое смазывающее средство, как стеарат магния, присутствует в количестве, равном приблизительно 0,3% по весу. В некоторых вариантах осуществления такое смазывающее средство, как стеарат магния, присутствует в количестве, равном приблизительно 0,4% по весу. В некоторых вариантах осуществления такое смазывающее средство, как стеарат магния, присутствует в количестве, равном приблизительно 0,5% по весу. В некоторых вариантах осуществления такое смазывающее средство, как стеарат магния, присутствует в количестве, равном приблизительно 0,6% по весу. В некоторых

вариантах осуществления такое смазывающее средство, как стеарат магния, присутствует в количестве, равном приблизительно 0,7% по весу. В некоторых вариантах осуществления смазывающее средство присутствует в количестве, составляющем от приблизительно 0,01 мг до 0,05 мг, от 0,05 мг до 0,1 мг, от 0,1 мг до 0,2 мг, от 0,2 мг до 0,25 мг, от 0,25 мг до 0,5 мг, от 0,5 мг до 0,75 мг, от 0,7 мг до 0,95 мг, от 0,9 мг до 1,15 мг, от 1,1 мг до 1,35 мг, от 1,3 мг до 1,5 мг, от 1,5 мг до 1,75 мг, от 1,75 до 1,95 мг, от 1,9 мг до 2,15 мг, от 2,1 мг до 2,35 мг, от 2,3 мг до 2,55 мг, от 2,5 мг до 2,75 мг, от 2,7 мг до 3,0 мг, от 2,9 мг до 3,15 мг, от 3,1 мг до 3,35 мг, от 3,3 мг до 3,5 мг, 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.

[0083] 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.

[0084] 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 коммерческие 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.

Стабильность

[0085] 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%) кристаллической формы I моногидрата нирапариба тозилата являются стабильными в течение 30 дней или больше.

[0086] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы, описанные в данном документе, являются стабильными в отношении разложения соединения (например, характеризуются менее чем 30% разложением, менее чем 25% разложением, менее чем 20% разложением, менее чем 15% разложением, менее чем 10% разложением, менее чем 8% разложением, менее чем 5% разложением, менее чем 3% разложением, менее чем 2% разложением или менее чем 5% 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.

[0087] В литературе описаны способы оценки химической стабильности при хранении твердых лекарственных форм в условиях ускоренного хранения. Смотри, 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. 7:205-2013 (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).

Капсулы

[0088] 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.

[0089] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество нирапариба, вводимое субъекту посредством твердой лекарственной формы, находится в диапазоне от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления нирапариб представляет собой моногидрат нирапариба тозилата, представляющий собой кристаллическую форму I, по сути не содержащую формы II и формы III. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I моногидрата нирапариба тозилата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 1. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество нирапариба, вводимое субъекту посредством твердой лекарственной формы, находится в диапазоне от приблизительно 50 мг до приблизительно 300 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество нирапариба, вводимое субъекту посредством твердой лекарственной формы, находится в диапазоне от приблизительно 50 мг до приблизительно 300 мг, где нирапариб представляет собой моногидрат нирапариба

тозилата, представляющий собой кристаллическую форму I, по сути не содержащую формы II и формы III. В другом варианте осуществления представлена лекарственная форма, содержащая нирапариб в виде кристаллической формы I моногидрата нирапариба тозилата с порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 1. В некоторых вариантах осуществления состав на основе нирапариба вводят в виде твердой лекарственной формы в концентрации от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг. В некоторых вариантах осуществления состав на основе нирапариба вводят в виде твердой лекарственной формы в концентрации от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг. Например, терапевтически эффективное количество кристаллической формы I моногидрата нирапариба тозилата, по сути не содержащей его формы II и формы III, вводимой 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).

[0090] Например, терапевтически эффективное количество нирапариба, 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. 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 вариантах осуществления нирапариб представляет собой моногидрат нирапариба тозилата, представляющий собой кристаллическую форму I, по сути не содержащую формы II и формы III. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I моногидрата нирапариба тозилата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 1. В некоторых аспектах твердую лекарственную форму для перорального введения можно вводить один, два или три раза в сутки (b.i.d).

[0091] Например, терапевтически эффективное количество нирапариба, 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. 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 нирапариб представляет собой моногидрат нирапариба тозилата, представляющий собой кристаллическую форму I, по сути не содержащую формы II и формы III. В другом варианте осуществления представлена композиция, где кристаллическая форма I моногидрата нирапариба тозилата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 1. 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 159,4 мг, где нирапариб представляет собой моногидрат нирапариба тозилата, представляющий собой кристаллическую форму I, по сути не содержащую формы II и формы III. 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).

[0092] Рассматриваемые композиции по настоящему изобретению обеспечивают терапевтически эффективное количество нирапариба 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.

[0093] В некоторых вариантах осуществления соотношение по весу активного фармацевтического ингредиента (например, моногидрата нирапариба тозилата, представляющего собой кристаллическую форму I, по сути не содержащую формы II и формы III) 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, моногидрата нирапариба тозилата, представляющего собой кристаллическую форму I, по сути не содержащую формы II и формы III) 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, моногидрата нирапариба тозилата, представляющего собой кристаллическую форму I, по сути не содержащую формы II и формы III) 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, моногидрата нирапариба тозилата, представляющего собой кристаллическую форму I, по сути не содержащую формы II и формы III) 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, моногидрата нирапариба тозилата, представляющего собой кристаллическую форму I, по сути не содержащую формы II и формы III) и неактивного фармацевтического ингредиента (например, моногидрата лактозы или стеарата магния) составляет приблизительно 1:2. В некоторых вариантах осуществления соотношение по весу моногидрата нирапариба тозилата и моногидрата лактозы составляет приблизительно 38:61, например 38,32:61,18. В некоторых вариантах осуществления соотношение по весу моногидрата нирапариба тозилата и стеарата магния составляет приблизительно 77:1, например 76,64:1.

[0094] 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, подходящие для лечения

[0095] 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, 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), можно лечить с использованием соединений и способов, описанных в данном документе.

[0096] 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.

[0097] 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.

[0098] 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.

[0099] 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 на основе 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 недель 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.

[00100] В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению предусматривают лечение субъектов с раком предстательной железы.

[00101] 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.

[00102] В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению предусматривают лечение субъектов с раком с использованием дозы нирапариба, 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. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению предусматривают лечение субъектов с раком с использованием дозы нирапариба, составляющей от 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, 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.

[00103] В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению предусматривают лечение субъектов с использованием дозы нирапариба, 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 дозы нирапариба, 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

[00104] Рекомендованная доза составов на основе нирапариба в капсуле, описанных в данном документе, в качестве монотерапии составляет три 100-мг капсулы, принимаемые перорально один раз в сутки, что эквивалентно общей суточной дозе, составляющей 300 мг. Пациентам может быть предложено принимать их дозу каждый день примерно в одно и то же время. Прием перед отходом ко сну может быть действенным способом борьбы с тошнотой.

[00105] Описываемые в данном документе дозы нирапариба 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, вводимая один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки, вводимая один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки, 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. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению предусматривают лечение субъектов с раком с использованием дозы нирапариба, 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.

[00106] В некоторых вариантах осуществления общая вводимая суточная доза нирапариба составляет от 1 мг до 1000 мг, например, или от 50 до 300 мг. В некоторых вариантах осуществления суточная доза нирапариба представляет собой моногидрат нирапариба тозилата, представляющий собой кристаллическую форму I, по сути не содержащую формы II и формы III. В другом варианте осуществления представлена суточная доза, где кристаллическая форма I моногидрата нирапариба тозилата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 1. В некоторых вариантах осуществления общая суточная доза вводимого нирапариба превышает 100 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления общая суточная доза вводимого нирапариба превышает 200 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления общая суточная доза вводимого нирапариба превышает 300 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления общая суточная доза вводимого нирапариба превышает 400 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления общая суточная доза вводимого нирапариба превышает 500 мг в сутки.

[00107] В некоторых вариантах осуществления общая суточная доза вводимого нирапариба не превышает 500 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления суточная доза нирапариба представляет собой моногидрат нирапариба тозилата, представляющий собой кристаллическую форму I, по сути не содержащую формы II и формы III. В другом варианте осуществления представлена суточная доза, где кристаллическая форма I моногидрата нирапариба тозилата характеризуется

порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 1. В некоторых вариантах осуществления общая суточная доза вводимого нирапариба не превышает 300 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления общая суточная доза вводимого нирапариба не превышает 100 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления общая суточная доза вводимого нирапариба не превышает 50 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления общая суточная доза нирапариба 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 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. В некоторых вариантах осуществления суточная доза нирапариба представляет собой моногидрат нирапариба тозилата, представляющий собой кристаллическую форму I, по сути не содержащую формы II и формы III. В другом варианте осуществления представлена суточная доза, где кристаллическая форма I моногидрата нирапариба тозилата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 1.

[00108] Терапевтически эффективная доза моногидрата нирапариба тозилата в виде кристаллической формы I, по сути не содержащей формы II и формы III, 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 в сутки. В некоторых вариантах осуществления количество нирапариба, 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.

[00109] В некоторых вариантах осуществления количество моногидрата нирапариба тозилата в виде кристаллической формы I, по сути не содержащей формы II и формы III, вводимое один раз в сутки, 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. В некоторых вариантах осуществления количество нарапариба, вводимого один раз в сутки, составляет 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.

[00110] В некоторых вариантах осуществления количество моногидрата нирапариба тозилата в виде кристаллической формы I, по сути не содержащей формы II и формы III, вводимое два раза в сутки, 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. В некоторых вариантах осуществления количество нирапариба, вводимого два раза в сутки, составляет 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.

[00111] В некоторых вариантах осуществления количество моногидрата нирапариба тозилата в виде кристаллической формы I, по сути не содержащей формы II и формы III, вводимое три раза в сутки, 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. В некоторых вариантах осуществления количество нирапариба, вводимого три раза в сутки, составляет 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.

[00112] В некоторых вариантах осуществления моногидрат нирапариба тозилата в виде кристаллической формы I, по сути не содержащей формы II и формы III, присутствует в дозе, составляющей от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг, включая 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.

[00113] В некоторых вариантах осуществления моногидрат нирапариба тозилата в виде кристаллической формы I, по сути не содержащей формы II и формы III, присутствует 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

[00114] 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.

[00115] 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.

[00116] В некоторых вариантах осуществления композицию на основе нирапариба 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 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.

[00117] В некоторых вариантах осуществления композицию на основе нирапариба вводят в дозах, которые характеризуются отклонением концентрации

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

[00118] В том случае, если состояние пациента не улучшается, на усмотрение врача нирапароб 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 2 дней до 1 года, включая лишь в качестве примера 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 от 10% до 100%, в том числе лишь на 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 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 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.

[00119] Как только состояние пациента улучшилось, вводили поддерживающую дозу нирапароба, если это необходимо. Затем дозу 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.

ПРИМЕРЫ

[00120] Следующие примеры иллюстрируют некоторые варианты осуществления и аспекты настоящего изобретения. Специалистам в соответствующей области техники будет очевидно, что различные модификации, дополнения, замены и т. п. могут быть выполнены без изменения сущности или объема настоящего изобретения, и такие модификации и изменения охватываются настоящим изобретением, как определено далее в нижеследующей формуле изобретения. Настоящее изобретение, раскрытое в данном документе, дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые ни в коем случае не следует толковать как ограничивающие.

Экспериментальные методики

Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD)

[00121] Рентгеновская дифракционная система Rigaku Smart-Lab была настроена для отражения геометрии Брэгга-Брентано с использованием пучка рентгеновских лучей с линейным источником. Источник рентгеновских лучей представляет собой медную длинную острофокусную трубку, которую эксплуатировали при 40 кВ и 44 мА. Этот источник обеспечивает профиль падающего пучка лучей на образце, который изменяется от узкой линии под большими углами к широкому прямоугольнику под низкими углами. Щели для обеспечения требуемых параметров пучка применяют на линейном источнике рентгеновского излучения для обеспечения того, что максимальный размер пучка лучей составляет менее 10 мм как вдоль линии, так и перпендикулярно линии. Геометрия Брэгга-Брентано представляет собой парафокусирующую геометрию, контролируемую пассивной расходимостью и приемными щелями, причем сам образец выступает в качестве фокусирующего компонента для оптики. Собственное разрешение геометрии Брэгга-Брентано частично

определяется радиусом дифрактометра и шириной используемой приемной щели. Как правило, Rigaku Smart-Lab эксплуатируют с получением значений ширины пика, составляющих $0,1^\circ$ угла 2θ или меньше. Осевая расходимость пучка рентгеновских лучей контролируется 5,0-градусными щелями Соллера как на пути падающего, так и на дифрагированного пучка.

[00122] Образцы порошка получали в низкофоновом Si-держателе с применением легкого ручного надавливания для удерживания поверхностей образца в одной плоскости с эталонной поверхностью держателя образца и вровень с ней. Каждый образец анализировали от 2 до 40° угла 2θ , осуществляя непрерывное сканирование, составляющее 6° угла 2θ в минуту с эффективным размером шага $0,02^\circ$ угла 2θ . Если не указано иное, XPRD-исследования проводили при комнатной температуре и комнатной влажности.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)

[00123] Анализы DSC осуществляли с применением прибора TA Instruments Q2000. Температурную калибровку прибора осуществляли с использованием индия. Кювету для DSC выдерживали, продувая азотом ~ 50 мл в минуту в ходе каждого анализа. Образец помещали в стандартный завальцованный алюминиевый тигель и нагревали от 25°C до 350°C со скоростью 10°C в минуту.

Анализ динамической сорбции пара (DVS)

[00124] DVS-анализы проводили с помощью анализатора динамической сорбции пара TA Instruments Q5000. Прибор калибровали с помощью эталонных гирь и стандарта в виде бромида натрия в отношении влажности. Образцы анализировали при 25°C с максимальным временем уравнивания 60 минут с шагом 10% относительной влажности (RH) от 5 до 95% RH (цикл адсорбции) и от 95 до 5% RH (цикл десорбции).

Пример 1. Исследования активности воды

[00125] Эксперименты со взвесью, предназначенные для обеспечения диапазона значений активности воды, проводились в смесях растворителей, содержащих воду и диметилсульфоксид (таблица 1). По-видимому, безводная форма является предпочтительной формой при значениях активности воды, составляющих 0,11 или

меньше, а моногидрат, по-видимому, является предпочтительной формой при значениях активности воды, составляющих 0,22 или больше. Аморфный ореол, наблюдаемый во многих диаграммах обусловлен растворителем. Образцы анализировали во влажном состоянии, чтобы избежать изменений, таких как, например, гидрат, превращающийся в безводную форму, после высушивания.

Таблица 1

Растворитель (% воды в DMSO)	Активность воды	Время (сутки)	Результат XRPD
0	0	2	безводная форма
9,8	0,11	2	безводная форма
17,2	0,22	2	гидрат
27,6	0,38	2	гидрат
43,3	0,60	2	гидрат
82,8	0,84	2	гидрат
100,0	1,00	2	гидрат

Пример 2. Получение формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамид

[00126] Партию 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамид тозилата, которая представляет собой смесь формы I, формы II и формы III, растворяли в смеси вода:DMSO / 200:1 с обеспечением концентрации, составляющей приблизительно 0,15 М. Полученную смесь нагревали до растворения и затем охлаждали до приблизительно 25°C в течение ночи. Полученное твердое вещество собирали, высушивали и анализировали с применением порошковой рентгеновской дифракции, дифференциальной сканирующей калориметрии, рамановской спектроскопии, инфракрасной спектроскопии, динамической сорбции водяного пара или любой их комбинации с определением присутствия формы II или формы III. На фиг. 6 представлено сравнение наложения порошковых рентгеновских дифрактограмм формы I и формы III. На фиг. 9 представлено сравнение наложения порошковых рентгеновских дифрактограмм формы I, формы II и формы III.

Пример 3. Получение безводной формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида

[00127] Моногидрат нирапариба 4-толуолсульфоната (3,01 г) суспендировали в 110 мл толуола и полученную смесь нагревали до температуры образования флегмы в течение 2 часов, собирая толуол/воду в ловушку Дина-Старка. В ловушке наблюдали небольшое количество воды. Обеспечивали охлаждение взвеси до температуры окружающей среды, осуществляли вакуумную фильтрацию взвеси и твердые вещества высушивали на воздухе.

Пример 4. Определение характеристик формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида

Порошковая рентгеновская дифракция

На фигурах 1 и 6 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма для кристаллической формы I моногидрата 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида. В таблице 2 представлен перечень значений интенсивности отражения.

ТАБЛИЦА 2

Пол. [° угла 2-тета]	межатомное расстояние [Å]	Высота [импульсы]	FWHM [° угла 2-тета]
6,5879	13,40619	460,5	0,5288
6,985	12,64485	477,57	0,823
9,0602	9,75275	2868,98	0,4263
9,524	9,27879	78535,62	0,1109
11,7927	7,49835	1707,43	0,1243
12,355	7,15828	54936,48	0,1168
12,6092	7,01457	1188,76	0,0993
13,2213	6,69113	35563,92	0,1254
13,5062	6,55063	569,25	0,3698
13,8394	6,39368	6772,92	0,1125
13,9958	6,32258	6011,08	0,1324
14,1943	6,23457	16335,01	0,1248
14,6912	6,0248	24730,51	0,1255
14,858	5,95753	27991,59	0,1169
15,0707	5,87396	18385,48	0,1353
15,3794	5,75672	2780,53	0,1073
15,5881	5,68013	3779,59	0,1025
16,3332	5,42265	9823,46	0,1415
16,617	5,33067	2329,47	0,201
17,4264	5,08485	50122,63	0,1333
17,573	5,04276	8100,61	0,3643
17,8849	4,95552	2229,24	0,1546

18,427	4,81093	204163,1	0,1721
18,8482	4,70436	3012,17	0,1544
19,177	4,62444	14586,06	0,166
19,4706	4,55535	8731,12	0,1299
19,9266	4,45213	21822,89	0,1538
20,2412	4,38364	6045,22	0,1614
21,0044	4,22605	63640,16	0,1445
21,5548	4,11937	10560,25	0,1515
22,2131	3,99876	753,36	0,1605
22,9905	3,86526	4058,7	0,1646
23,1768	3,83462	7387,16	0,1302
23,6115	3,76499	6636,48	0,3093
23,8073	3,73447	3271,55	0,0929
24,2164	3,6723	21759,7	0,1697
24,4265	3,64119	6345,06	0,161
24,9128	3,5712	103096	0,1575
25,5764	3,48002	47498,83	0,1529
26,0348	3,41979	99687,98	0,1845
26,9234	3,3089	32700,42	0,1866
27,4696	3,24434	21472,77	0,1595
27,9243	3,19253	1792,33	0,1146
28,3295	3,14778	1967,85	0,8105
28,6335	3,11505	13930,93	0,1549
29,1807	3,05787	12702,19	0,1798
29,6703	3,00852	6677,41	0,4434
29,9963	2,97655	16868,65	0,1759
30,3008	2,94733	6812,67	0,1494
30,508	2,92779	14421,1	0,1956
31,0316	2,87957	5755,4	0,1828
31,5213	2,83594	5497,13	0,179
32,575	2,74657	498,46	0,1586
32,9187	2,71867	3851,61	0,2345
33,532	2,67034	2240,41	0,2865
33,8569	2,64546	1516,95	0,2802
34,4808	2,599	1196,67	0,1616
35,0202	2,5602	3988,39	0,2523
35,4178	2,53236	2443,9	0,1374
35,5372	2,52412	2795	0,2115
36,1608	2,48202	5523,84	0,2396
37,3996	2,4026	5344,49	0,2021
37,7359	2,38196	1623,87	0,2622
38,2141	2,35324	4115,75	0,203
38,55	2,33351	1414,01	0,1982
38,8559	2,31584	6323,46	0,1835
30,508	2,92779	14421,1	0,1956
31,0316	2,87957	5755,4	0,1828

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)

[00128] На фигуре 2 показана иллюстративная диаграмма дифференциальной сканирующей калориметрии для кристаллической моногидратной формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида. Кривая DSC моногидрата

демонстрирует эндотерму при примерно 154°C, что, вероятно, связано с дегидратацией, за которой следует эндотерма при примерно 231°C, что, вероятно, связано с плавлением.

Анализ динамической сорбции пара (DVS)

[00129] На фигуре 5 показана иллюстративная диаграмма динамической сорбции водяного пара для кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида. Кривая DVS моногидрата указывает на то, что моногидрат не является гигроскопичным. После осуществления эксперимента образцы анализировали посредством XRPD. Моногидрат оставался неизменным.

Пример 5. Определение характеристик безводной формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида

Порошковая рентгеновская дифракция

[00130] На фигурах 6 и 7 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма для кристаллической безводной формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида. В таблице 3 представлен перечень значений интенсивности отражения.

ТАБЛИЦА 3

Пол. [° угла 2-тета]	межатомное расстояние [Å]	Высота [импульсы]	FWHM [° угла 2-тета]
7,8499	11,25339	895,67	0,1707
9,5009	9,30126	2320,94	0,1654
10,2259	8,64344	4750,18	0,2032
10,9698	8,05886	18992,07	0,164
11,2525	7,85708	10175,98	0,1595
11,7171	7,54655	3014,31	0,1668
12,1661	7,26901	1145,84	0,2273
12,9299	6,84128	6553,68	0,1857
13,5713	6,51937	14717,58	0,1828
14,1376	6,25944	13082,42	0,2387
15,78	5,61146	13659,23	0,236
16,6445	5,3219	10574,32	0,39
16,8657	5,25261	9058,46	0,3716
17,4485	5,07847	51335,75	0,2087
17,814	4,97508	86267,17	0,1798
18,0524	4,90991	19854,59	0,2729
18,9679	4,67494	123782,4	0,199
19,1913	4,62102	31339,04	0,4525
19,9466	4,44771	3909,81	0,1923

20,5575	4,3169	10356,35	0,2796
21,2948	4,16907	3968,5	0,4668
22,0804	4,02248	4071,42	0,1664
22,7882	3,89912	32060,48	0,3358
23,7401	3,74489	21269,23	0,2247
24,8296	3,58298	11374,86	0,3818
25,2491	3,5244	9642,6	0,2188
25,471	3,49419	12822,77	0,2109
25,9789	3,42702	898,11	0,3533
26,5278	3,35734	1135,46	0,3302
26,9336	3,30767	8691,48	0,176
27,3191	3,26186	4697,95	0,304
27,5324	3,23707	7412,05	0,279
28,3515	3,14539	5097,68	0,1787
29,1345	3,06262	4974,1	0,254
29,6226	3,01325	685,05	0,0679
30,06	2,97039	3581,07	0,1928
30,6913	2,91071	1865,07	0,223
31,7871	2,81283	8828,05	0,5478
32,9385	2,71709	884,34	0,3145
33,3656	2,68328	1576,57	0,2445
34,2199	2,61822	1660,9	0,3393
34,9489	2,56526	699,93	0,2234
36,0738	2,4878	1800,14	0,2491
36,7177	2,44564	2321,23	0,3452
37,1849	2,41597	800,76	0,3354
38,4831	2,33741	2823,91	0,3912
38,7512	2,32185	925,86	0,3342
39,0789	2,30313	877,67	0,3596
39,8123	2,26238	765,08	0,5313

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)

[00131] На фигуре 2 показана иллюстративная диаграмма дифференциальной сканирующей калориметрии для кристаллической безводной формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида. Кривая DSC безводной формы демонстрирует эндотерму при примерно 230°C, что, вероятно, связано с плавлением.

Анализ динамической сорбции пара (DVS)

[00132] На фигуре 8 показана иллюстративная диаграмма динамической сорбции водяного пара для кристаллической безводной формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида. Кривая DVS безводной формы указывала на высокую гигроскопичность и демонстрировала прирост веса, составляющий от примерно 15,8% до не более 95% RH. После осуществления эксперимента образцы анализировали посредством XRPD. Безводная форма превращалась в моногидрат.

Абзацы вариантов осуществления

[00133] Композиция, содержащая кристаллическую форму I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая формы II и формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида.

[00134] Композиция в соответствии с абзацем [00133], где кристаллическая форма I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 1.

[00135] Композиция в соответствии с абзацем [00133] или [00134], 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 $26,9\pm 0,2$.

[00136] Композиция в соответствии с любым из абзацев [00133]—[00135], где кристаллическая форма I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида характеризуется интенсивностью отражения на рентгеновской дифрактограмме при $2\theta=24,9\pm 0,2$.

[00137] Композиция в соответствии с абзацем [00136], где кристаллическая форма I дополнительно характеризуется значениями интенсивности отражения на рентгеновской дифрактограмме при значении угла 2θ , составляющем $9,5\pm 0,2$ и $26,0\pm 0,2$.

[00138] Композиция в соответствии с абзацем [00136] или [00137], где кристаллическая форма I дополнительно характеризуется значениями интенсивности отражения на рентгеновской дифрактограмме при значении угла 2θ , составляющем $12,4\pm 0,2$, $13,2\pm 0,2$, $17,4\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $21,0\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$ и $26,9\pm 0,2$.

[00139] Композиция в соответствии с абзацем [00136] или [00137], где кристаллическая форма I дополнительно характеризуется по меньшей мере одной интенсивностью отражения на рентгеновской дифрактограмме, выбранной из значения

угла 2θ , составляющего $12,4\pm0,2$, $13,2\pm0,2$, $17,4\pm0,2$, $18,4\pm0,2$, $21,0\pm0,2$, $25,6\pm0,2$ и $26,9\pm0,2$.

[00140] Композиция в соответствии с абзацем [00136] или [00137], где кристаллическая форма I дополнительно характеризуется по меньшей мере двумя значениями интенсивности отражения на рентгеновской дифрактограмме, выбранными из значения угла 2θ , составляющего $12,4\pm0,2$, $13,2\pm0,2$, $17,4\pm0,2$, $18,4\pm0,2$, $21,0\pm0,2$, $25,6\pm0,2$ и $26,9\pm0,2$.

[00141] Композиция в соответствии с абзацем [00136] или [00137], где кристаллическая форма I дополнительно характеризуется по меньшей мере тремя значениями интенсивности отражения на рентгеновской дифрактограмме, выбранными из значения угла 2θ , составляющего $12,4\pm0,2$, $13,2\pm0,2$, $17,4\pm0,2$, $18,4\pm0,2$, $21,0\pm0,2$, $25,6\pm0,2$ и $26,9\pm0,2$.

[00142] Композиция в соответствии с абзацем [00136] или [00137], где кристаллическая форма I дополнительно характеризуется по меньшей мере четырьмя значениями интенсивности отражения на рентгеновской дифрактограмме, выбранными из значения угла 2θ , составляющего $12,4\pm0,2$, $13,2\pm0,2$, $17,4\pm0,2$, $18,4\pm0,2$, $21,0\pm0,2$, $25,6\pm0,2$ и $26,9\pm0,2$.

[00143] Композиция, содержащая кристаллическую форму I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая формы II и формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, где кристаллическая форма I характеризуется диаграммой дифференциальной сканирующей калориметрии, которая по сути представлена на фигуре 2.

[00144] Композиция в соответствии с абзацем [00143], где композиция представляет собой композицию в соответствии с любым из абзацев [00133]—[00142].

[00145] Композиция, содержащая кристаллическую форму I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая формы II и формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, где кристаллическая форма I характеризуется спектрограммой рамановской спектроскопии, которая по сути представлена на фигуре 3.

[00146] Композиция в соответствии с абзацем [00145], где композиция представляет собой композицию в соответствии с любым из абзацев [00133]—[00144].

[00147] Композиция, содержащая кристаллическую форму I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая формы II и формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, где кристаллическая форма I характеризуется диаграммой динамической сорбции водяного пара, которая по сути представлена на фигуре 5.

[00148] Композиция в соответствии с абзацем [00147], где композиция представляет собой композицию в соответствии с любым из абзацев [00133]—[00146].

[00149] Композиция, содержащая кристаллическую форму I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая формы II и формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, где кристаллическая форма I характеризуется спектрограммой инфракрасной спектроскопии, которая по сути представлена на фигуре 4.

[00150] Композиция в соответствии с абзацем [00149], где композиция представляет собой композицию в соответствии с любым из абзацев [00133]—[00148].

[00151] Композиция в соответствии с любым из абзацев [00133]—[00150], где присутствие формы III характеризуется по меньшей мере одной интенсивностью отражения на рентгеновской дифрактограмме, выбранной из значения угла 2θ , составляющего $17,8 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$ или $22,8 \pm 0,2$.

[00152] Композиция в соответствии с любым из абзацев [00133]—[00151], где «по сути не содержащая формы II и формы III» означает менее приблизительно 20% (вес/вес) объединенного общего веса формы II и формы III в пересчете на объединенный общий вес формы I, формы II и формы III.

[00153] Композиция в соответствии с любым из абзацев [00133]—[00151], где «по сути не содержащая формы II и формы III» означает менее приблизительно 15% (вес/вес) объединенного общего веса формы II и формы III в пересчете на объединенный общий вес формы I, формы II и формы III.

[00154] Композиция в соответствии с любым из абзацев [00133]—[00151], где «по сути не содержащая формы II и формы III» означает менее приблизительно 10% (вес/вес) объединенного общего веса формы II и формы III в пересчете на объединенный общий вес формы I, формы II и формы III.

[00155] Композиция в соответствии с любым из абзацев [00133]—[00151], где «по сути не содержащая формы II и формы III» означает менее приблизительно 8% (вес/вес) объединенного общего веса формы II и формы III в пересчете на объединенный общий вес формы I, формы II и формы III.

[00156] Композиция в соответствии с любым из абзацев [00133]—[00151], где «по сути не содержащая формы II и формы III» означает менее приблизительно 6% (вес/вес) объединенного общего веса формы II и формы III в пересчете на объединенный общий вес формы I, формы II и формы III.

[00157] Композиция в соответствии с любым из абзацев [00133]—[00151], где «по сути не содержащая формы II и формы III» означает менее приблизительно 4% (вес/вес) объединенного общего веса формы II и формы III в пересчете на объединенный общий вес формы I, формы II и формы III.

[00158] Композиция в соответствии с любым из абзацев [00133]—[00151], где «по сути не содержащая формы II и формы III» означает менее приблизительно 3% (вес/вес) объединенного общего веса формы II и формы III в пересчете на объединенный общий вес формы I, формы II и формы III.

[00159] Композиция в соответствии с любым из абзацев [00133]—[00151], где «по сути не содержащая формы II и формы III» означает менее приблизительно 2% (вес/вес) объединенного общего веса формы II и формы III в пересчете на объединенный общий вес формы I, формы II и формы III.

[00160] Композиция в соответствии с любым из абзацев [00133]—[00151], где «по сути не содержащая формы II и формы III» означает менее приблизительно 1% (вес/вес) объединенного общего веса формы II и формы III в пересчете на объединенный общий вес формы I, формы II и формы III.

[00161] Композиция, содержащая кристаллическую форму II 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамид, по сути не содержащая

кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида и кристаллической формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида.

[00162] Композиция, содержащая кристаллическую форму II 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида.

[00163] Композиция, содержащая кристаллическую форму II 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида и кристаллическую форму III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида.

[00164] Композиция в соответствии с любым из абзацев [00161]—[00163], где кристаллическая форма II характеризуется по меньшей мере одной интенсивностью отражения на рентгеновской дифрактограмме, выбранной из значения угла 2θ , составляющего $9,7\pm 0,3$, $12,8\pm 0,3$, $17,9\pm 0,3$, $19,7\pm 0,3$ и $21,8\pm 0,3$.

[00165] Композиция в соответствии с любым из абзацев [00161]—[00164], где кристаллическая форма II характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 9 для формы II.

[00166] Композиция, содержащая кристаллическую форму III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида и кристаллической формы II 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида.

[00167] Композиция, содержащая кристаллическую форму III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида.

[00168] Композиция в соответствии с любым из абзацев [00163]—[00167], где кристаллическая форма III характеризуется по меньшей мере одной интенсивностью

отражения на рентгеновской дифрактограмме, выбранной из значения угла 2θ , составляющего $17,8 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$ или $22,8 \pm 0,2$.

[00169] Композиция в соответствии с любым из абзацев [00163]—[00167], где кристаллическая форма III характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 9 для формы III.

[00170] Композиция в соответствии с любым из абзацев [00163]—[00167], где кристаллическая форма III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 7.

[00171] Композиция в соответствии с любым из абзацев [00163]—[00170], где кристаллическая форма III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида характеризуется диаграммой динамической сорбции водяного пара, которая по сути представлена на фигуре 8.

[00172] Композиция в соответствии с любым из абзацев [00163]—[00171], где кристаллическая форма III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида характеризуется диаграммой дифференциальной сканирующей калориметрии, которая по сути представлена на фигуре 2.

[00173] Способ получения кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащей формы II и формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, включающий растворение композиции, содержащей форму II 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида или форму III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида или их смесь, в растворителе, характеризующемся соотношением вода:органический растворитель, составляющим от приблизительно 10:1 до приблизительно 400:1 (об./об.), и обеспечение кристаллизации кристаллической формы I.

[00174] Способ в соответствии с абзацем [00173], где соотношение вода:органический растворитель составляет приблизительно 10:1 (об./об.), приблизительно 50:1 (об./об.), приблизительно 100:1 (об./об.), приблизительно 200:1 (об./об.), приблизительно 300:1 (об./об.) или приблизительно 400:1 (об./об.).

[00175] Способ в соответствии с абзацем [00173], где органический растворитель представляет собой полярный растворитель, полярный протонный растворитель, полярный апротонный растворитель, эфирсодержащий растворитель или любую их комбинацию.

[00176] Способ в соответствии с абзацем [00173], где органический растворитель представляет собой 2-пропанол, ацетон, метилэтилкетон, ацетонитрил, уксусную кислоту, муравьиную кислоту, метил-трет-бутиловый эфир, диоксан, диметилсульфоксид или любую их комбинацию.

[00177] Способ в соответствии с абзацем [00173], где органический растворитель представляет собой ацетон, метилэтилкетон, ацетонитрил, метил-трет-бутиловый эфир, диоксан, диметилсульфоксид или любую их комбинацию.

[00178] Способ в соответствии с абзацем [00173], где органический растворитель представляет собой 2-пропанол, уксусную кислоту, муравьиную кислоту или любую их комбинацию.

[00179] Способ в соответствии с абзацем [00173], где органический растворитель и воду нагревают перед обеспечением кристаллизации.

[00180] Композиция, содержащая кристаллическую форму I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая формы II и формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, описанная в любом из абзацев 1—[00160], полученная путем растворения композиции, содержащей форму II 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида или форму III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида или их смесь, в растворителе, характеризующемся соотношением вода:органический растворитель, составляющим от приблизительно 10:1 до приблизительно 400:1 (об./об.), и обеспечения кристаллизации кристаллической формы I.

[00181] Композиция в соответствии с абзацем [00180], где соотношение вода:органический растворитель составляет приблизительно 10:1 (об./об.), приблизительно 50:1 (об./об.), приблизительно 100:1 (об./об.), приблизительно 200:1 (об./об.), приблизительно 300:1 (об./об.) или приблизительно 400:1 (об./об.).

[00182] Композиция в соответствии с абзацем [00180], где органический растворитель представляет собой полярный растворитель, полярный протонный растворитель, полярный апротонный растворитель, эфирсодержащий растворитель или любую их комбинацию.

[00183] Композиция в соответствии с абзацем [00180], где органический растворитель представляет собой 2-пропанол, ацетон, метилэтилкетон, ацетонитрил, уксусную кислоту, муравьиную кислоту, метил-трет-бутиловый эфир, диоксан, диметилсульфоксид или любую их комбинацию.

[00184] Композиция в соответствии с абзацем [00180], где органический растворитель представляет собой ацетон, метилэтилкетон, ацетонитрил, метил-трет-бутиловый эфир, диоксан, диметилсульфоксид или любую их комбинацию.

[00185] Композиция в соответствии с абзацем [00180], где органический растворитель представляет собой 2-пропанол, уксусную кислоту, муравьиную кислоту или любую их комбинацию.

[00186] Композиция в соответствии с абзацем [00180], где органический растворитель и воду нагревают перед обеспечением кристаллизации.

[00187] Композиция в соответствии с любым из абзацев [00133]—[00172] и [00180]—[00186], где композиция представляет собой фармацевтическую композицию.

[00188] Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая формы II и формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида и содержащая по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[00189] Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из абзацев [00133]—[00188], где композиция представлена в виде лекарственной формы для перорального применения.

[00190] Фармацевтическая композиция в соответствии с абзацем [00189], где лекарственная форма для перорального применения представляет собой таблетку или капсулу.

[00191] Изделие, содержащее множество однократных доз фармацевтической композиции в соответствии с любым из абзацев [00187]—[00190] в герметизированном контейнере с письменными инструкциями по применению.

[00192] Изделие в соответствии с абзацем [00191], дополнительно предусматривающее индукционную запайку, высушивающее средство или любую их комбинацию.

[00193] Фармацевтическая композиция в соответствии с абзацем [00187] или [00188], где композиция находится в форме однократной дозы.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая кристаллическую форму I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая формы II и формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида.

2. Композиция по п. 1, где кристаллическая форма I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 1.

3. Композиция по п. 1 или п. 2, 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 $26,9\pm 0,2$.

4. Композиция по любому из пп. 1—3, где кристаллическая форма I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида характеризуется интенсивностью отражения на рентгеновской дифрактограмме при $2\theta=24,9\pm 0,2$.

5. Композиция по п. 4, где кристаллическая форма I дополнительно характеризуется значениями интенсивности отражения на рентгеновской дифрактограмме при значении угла 2θ , составляющем $9,5\pm 0,2$ и $26,0\pm 0,2$.

6. Композиция по п. 4 или п. 5, где кристаллическая форма I дополнительно характеризуется значениями интенсивности отражения на рентгеновской дифрактограмме при значении угла 2θ , составляющем $12,4\pm 0,2$, $13,2\pm 0,2$, $17,4\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $21,0\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$ и $26,9\pm 0,2$.

7. Композиция по п. 4 или п. 5, где кристаллическая форма I дополнительно характеризуется по меньшей мере одной интенсивностью отражения на рентгеновской дифрактограмме, выбранной из значения угла 2θ , составляющего $12,4\pm 0,2$, $13,2\pm 0,2$, $17,4\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $21,0\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$ и $26,9\pm 0,2$.

8. Композиция по п. 4 или п. 5, где кристаллическая форма I дополнительно характеризуется по меньшей мере двумя значениями интенсивности отражения на

рентгеновской дифрактограмме, выбранными из значения угла 2θ , составляющего $12,4\pm 0,2$, $13,2\pm 0,2$, $17,4\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $21,0\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$ и $26,9\pm 0,2$.

9. Композиция по п. 4 или п. 5, где кристаллическая форма I дополнительно характеризуется по меньшей мере тремя значениями интенсивности отражения на рентгеновской дифрактограмме, выбранными из значения угла 2θ , составляющего $12,4\pm 0,2$, $13,2\pm 0,2$, $17,4\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $21,0\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$ и $26,9\pm 0,2$.

10. Композиция по п. 4 или п. 5, где кристаллическая форма I дополнительно характеризуется по меньшей мере четырьмя значениями интенсивности отражения на рентгеновской дифрактограмме, выбранными из значения угла 2θ , составляющего $12,4\pm 0,2$, $13,2\pm 0,2$, $17,4\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $21,0\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$ и $26,9\pm 0,2$.

11. Композиция, содержащая кристаллическую форму I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая формы II и формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, где кристаллическая форма I характеризуется диаграммой дифференциальной сканирующей калориметрии, которая по сути представлена на фигуре 2.

12. Композиция по п. 11, где композиция представляет собой композицию по любому из пп. 1—10.

13. Композиция, содержащая кристаллическую форму I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая формы II и формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, где кристаллическая форма I характеризуется спектрограммой рамановской спектроскопии, которая по сути представлена на фигуре 3.

14. Композиция по п. 13, где композиция представляет собой композицию по любому из пп. 1—12.

15. Композиция, содержащая кристаллическую форму I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая формы II и формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, где кристаллическая форма I характеризуется диаграммой динамической сорбции водяного пара, которая по сути представлена на фигуре 5.

16. Композиция по п. 15, где композиция представляет собой композицию по любому из пп. 1—14.

17. Композиция, содержащая кристаллическую форму I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая формы II и формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, где кристаллическая форма I характеризуется спектрограммой инфракрасной спектроскопии, которая по сути представлена на фигуре 4.

18. Композиция по п. 17, где композиция представляет собой композицию по любому из пп. 1—16.

19. Композиция по любому из пп. 1—18, где присутствие формы III характеризуется по меньшей мере одной интенсивностью отражения на рентгеновской дифрактограмме, выбранной из значения угла 2θ , составляющего $17,8 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$ или $22,8 \pm 0,2$.

20. Композиция по любому из пп. 1—19, где «по сути не содержащая формы II и формы III» означает менее приблизительно 20% (вес/вес) объединенного общего веса формы II и формы III в пересчете на объединенный общий вес формы I, формы II и формы III.

21. Композиция по любому из пп. 1—19, где «по сути не содержащая формы II и формы III» означает менее приблизительно 15% (вес/вес) объединенного общего веса формы II и формы III в пересчете на объединенный общий вес формы I, формы II и формы III.

22. Композиция по любому из пп. 1—19, где «по сути не содержащая формы II и формы III» означает менее приблизительно 10% (вес/вес) объединенного общего веса формы II и формы III в пересчете на объединенный общий вес формы I, формы II и формы III.

23. Композиция по любому из пп. 1—19, где «по сути не содержащая формы II и формы III» означает менее приблизительно 8% (вес/вес) объединенного общего веса формы II и формы III в пересчете на объединенный общий вес формы I, формы II и формы III.

24. Композиция по любому из пп. 1—19, где «по сути не содержащая формы II и формы III» означает менее приблизительно 6% (вес/вес) объединенного общего веса формы II и формы III в пересчете на объединенный общий вес формы I, формы II и формы III.

25. Композиция по любому из пп. 1—19, где «по сути не содержащая формы II и формы III» означает менее приблизительно 4% (вес/вес) объединенного общего веса формы II и формы III в пересчете на объединенный общий вес формы I, формы II и формы III.

26. Композиция по любому из пп. 1—19, где «по сути не содержащая формы II и формы III» означает менее приблизительно 3% (вес/вес) объединенного общего веса формы II и формы III в пересчете на объединенный общий вес формы I, формы II и формы III.

27. Композиция по любому из пп. 1—19, где «по сути не содержащая формы II и формы III» означает менее приблизительно 2% (вес/вес) объединенного общего веса формы II и формы III в пересчете на объединенный общий вес формы I, формы II и формы III.

28. Композиция по любому из пп. 1—19, где «по сути не содержащая формы II и формы III» означает менее приблизительно 1% (вес/вес) объединенного общего веса формы II и формы III в пересчете на объединенный общий вес формы I, формы II и формы III.

29. Композиция, содержащая кристаллическую форму II 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида и кристаллической формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида.

30. Композиция, содержащая кристаллическую форму II 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида.

31. Композиция, содержащая кристаллическую форму II 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамид и кристаллическую форму III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамид, по сути не содержащая кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамид.

32. Композиция по любому из пп. 29—31, где кристаллическая форма II характеризуется по меньшей мере одной интенсивностью отражения на рентгеновской дифрактограмме, выбранной из значения угла 2θ , составляющего $9,7\pm 0,3$, $12,8\pm 0,3$, $17,9\pm 0,3$, $19,7\pm 0,3$ и $21,8\pm 0,3$.

33. Композиция по любому из пп. 29—32, где кристаллическая форма II характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 9 для формы II.

34. Композиция, содержащая кристаллическую форму III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамид, по сути не содержащая кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамид и кристаллической формы II 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамид.

35. Композиция, содержащая кристаллическую форму III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамид, по сути не содержащая кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамид.

36. Композиция по любому из пп. 31—35, где кристаллическая форма III характеризуется по меньшей мере одной интенсивностью отражения на рентгеновской дифрактограмме, выбранной из значения угла 2θ , составляющего $17,8\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$ или $22,8\pm 0,2$.

37. Композиция по любому из пп. 31—35, где кристаллическая форма III характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 9 для формы III.

38. Композиция по любому из пп. 31—35, где кристаллическая форма III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамид характеризуется

порошковой рентгеновской дифрактограммой, которая по сути представлена на фигуре 7.

39. Композиция по любому из пп. 31—38, где кристаллическая форма III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида характеризуется диаграммой динамической сорбции водяного пара, которая по сути представлена на фигуре 8.

40. Композиция по любому из пп. 31—39, где кристаллическая форма III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида характеризуется диаграммой дифференциальной сканирующей калориметрии, которая по сути представлена на фигуре 2.

41. Способ получения кристаллической формы I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащей формы II и формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, включающий растворение композиции, содержащей форму II 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида или форму III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида или их смесь, в растворителе, характеризующемся соотношением вода:органический растворитель, составляющим от приблизительно 10:1 до приблизительно 400:1 (об./об.), и обеспечение кристаллизации кристаллической формы I.

42. Способ по п. 41, где соотношение вода:органический растворитель составляет приблизительно 10:1 (об./об.), приблизительно 50:1 (об./об.), приблизительно 100:1 (об./об.), приблизительно 200:1 (об./об.), приблизительно 300:1 (об./об.) или приблизительно 400:1 (об./об.).

43. Способ по п. 41, где органический растворитель представляет собой полярный растворитель, полярный протонный растворитель, полярный апротонный растворитель, эфирсодержащий растворитель или любую их комбинацию.

44. Способ по п. 41, где органический растворитель представляет собой 2-пропанол, ацетон, метилэтилкетон, ацетонитрил, уксусную кислоту, муравьиную кислоту, метил-трет-бутиловый эфир, диоксан, диметилсульфоксид или любую их комбинацию.

45. Способ по п. 41, где органический растворитель представляет собой ацетон, метилэтилкетон, ацетонитрил, метил-трет-бутиловый эфир, диоксан, диметилсульфоксид или любую их комбинацию.

46. Способ по п. 41, где органический растворитель представляет собой 2-пропанол, уксусную кислоту, муравьиную кислоту или любую их комбинацию.

47. Способ по п. 41, где органический растворитель и воду нагревают перед обеспечением кристаллизации.

48. Композиция, содержащая кристаллическую форму I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая формы II и формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, описанная в любом из пп. 1—28, полученная путем растворения композиции, содержащей форму II 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида или форму III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида или их смесь, в растворителе, характеризующемся соотношением вода:органический растворитель, составляющим от приблизительно 10:1 до приблизительно 400:1 (об./об.), и обеспечения кристаллизации кристаллической формы I.

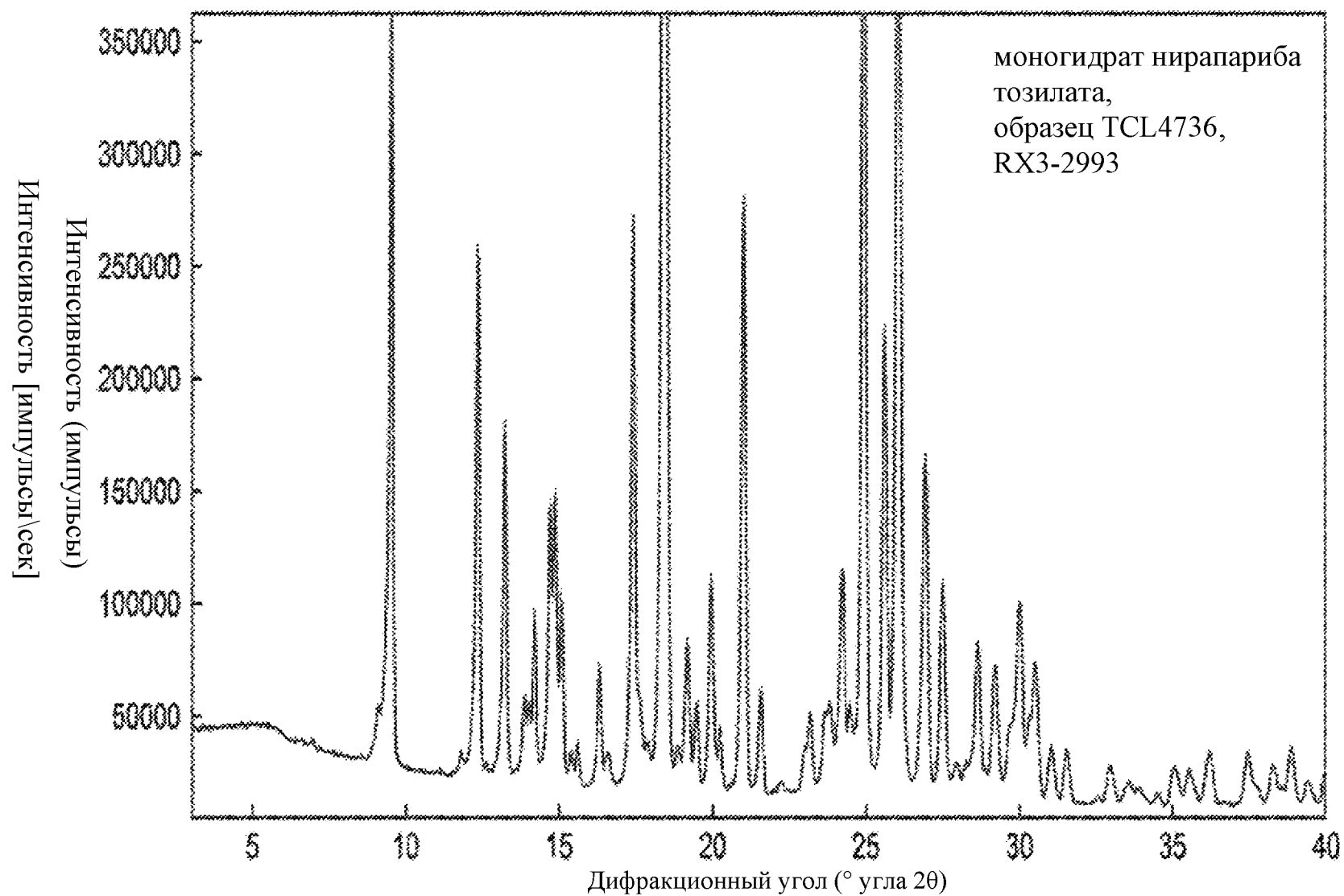
49. Композиция по п. 48, где соотношение вода:органический растворитель составляет приблизительно 10:1 (об./об.), приблизительно 50:1 (об./об.), приблизительно 100:1 (об./об.), приблизительно 200:1 (об./об.), приблизительно 300:1 (об./об.) или приблизительно 400:1 (об./об.).

50. Композиция по п. 48, где органический растворитель представляет собой полярный растворитель, полярный протонный растворитель, полярный апротонный растворитель, эфирсодержащий растворитель или любую их комбинацию.

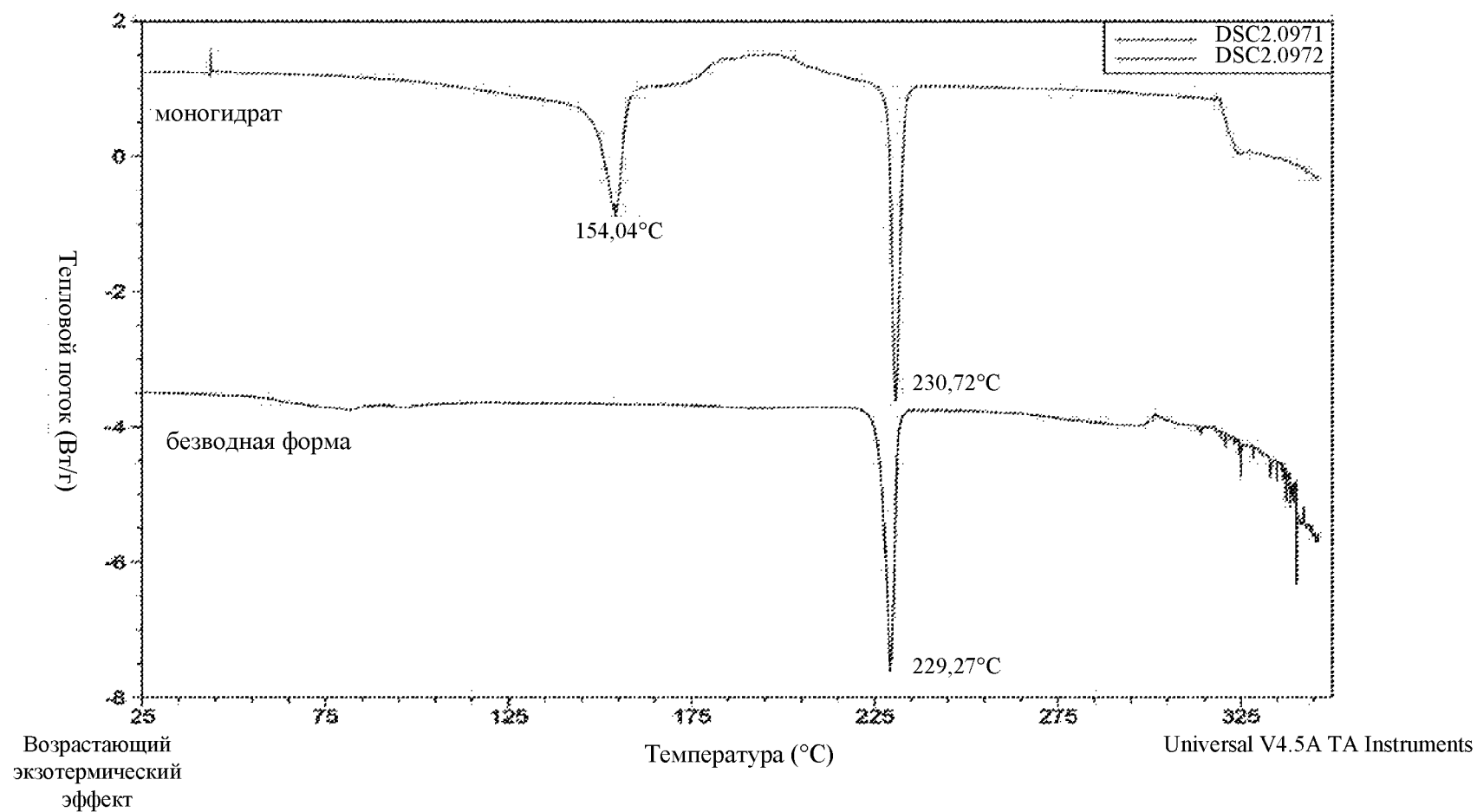
51. Композиция по п. 48, где органический растворитель представляет собой 2-пропанол, ацетон, метилэтилкетон, ацетонитрил, уксусную кислоту, муравьиную кислоту, метил-трет-бутиловый эфир, диоксан, диметилсульфоксид или любую их комбинацию.

52. Композиция по п. 48, где органический растворитель представляет собой ацетон, метилэтилкетон, ацетонитрил, метил-трет-бутиловый эфир, диоксан, диметилсульфоксид или любую их комбинацию.

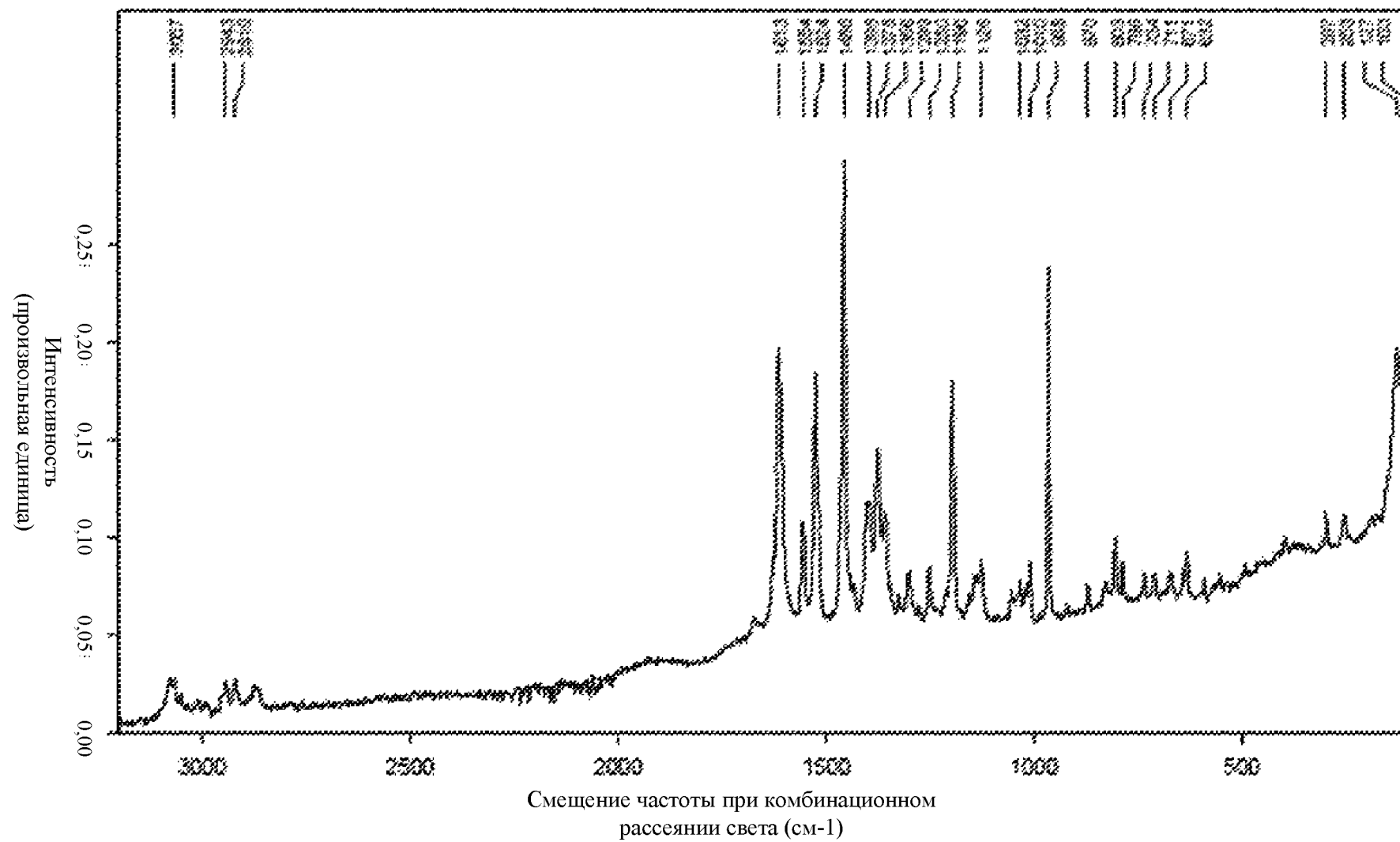
53. Композиция по п. 48, где органический растворитель представляет собой 2-пропанол, уксусную кислоту, муравьиную кислоту или любую их комбинацию.
54. Композиция по п. 48, где органический растворитель и воду нагревают перед обеспечением кристаллизации.
55. Композиция по любому из пп. 1—40 и пп. 48—54, где композиция представляет собой фармацевтическую композицию.
56. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму I 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида, по сути не содержащая формы II и формы III 2-{4-[(3S)-пиперидин-3-ил]фенил}-2H-индазол-7-карбоксамида и содержащая по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
57. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1—56, где композиция представлена в виде лекарственной формы для перорального применения.
58. Фармацевтическая композиция по п. 57, где лекарственная форма для перорального применения представляет собой таблетку или капсулу.
59. Изделие, содержащее множество однократных доз фармацевтической композиции по любому из пп. 55—58 в герметизированном контейнере с письменными инструкциями по применению.
60. Изделие по п. 59, дополнительно предусматривающее индукционную запайку, высушивающее средство или любую их комбинацию.
61. Фармацевтическая композиция по п. 55 или п. 56, где композиция находится в форме однократной дозы.



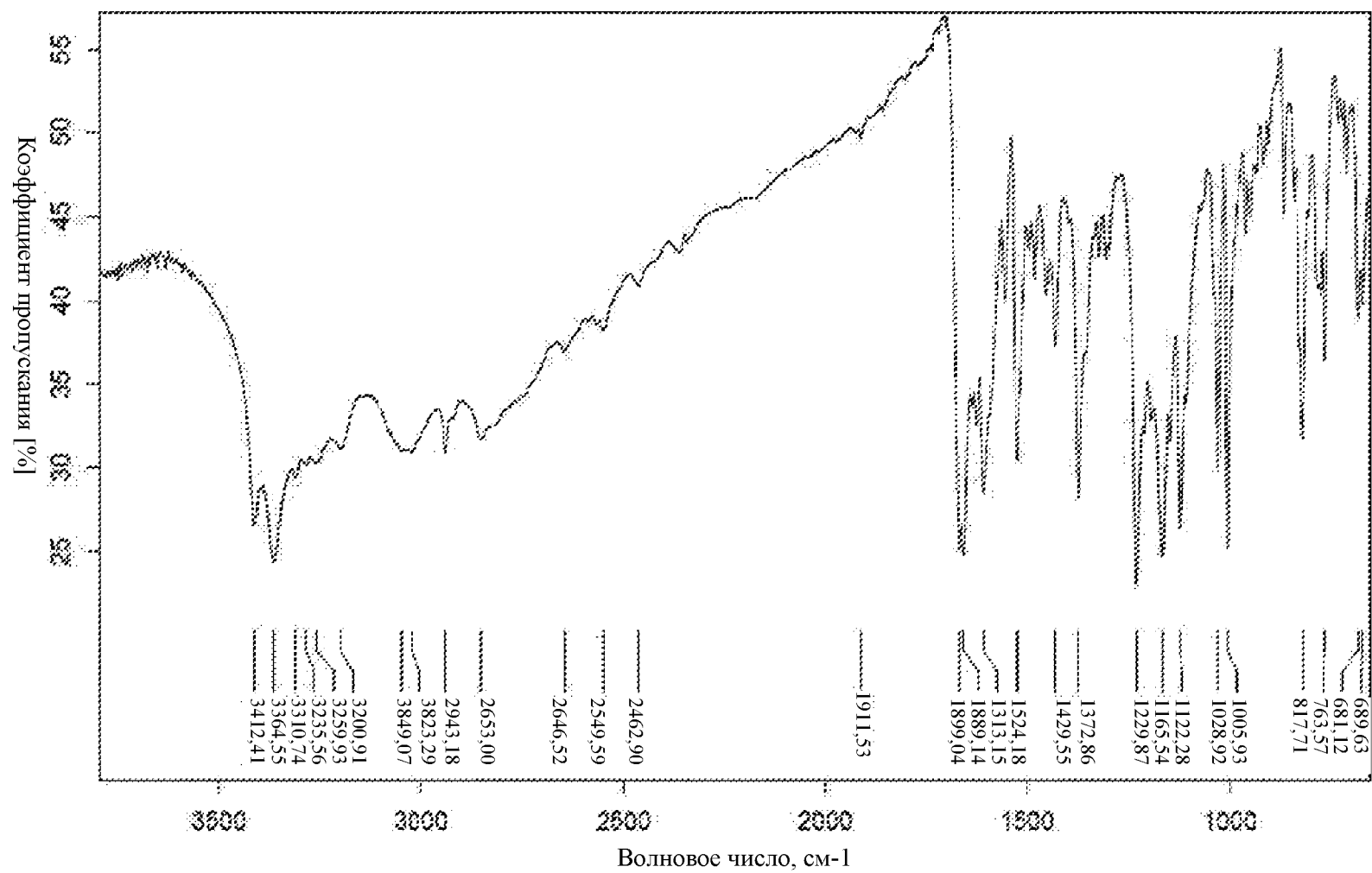
Фиг. 1



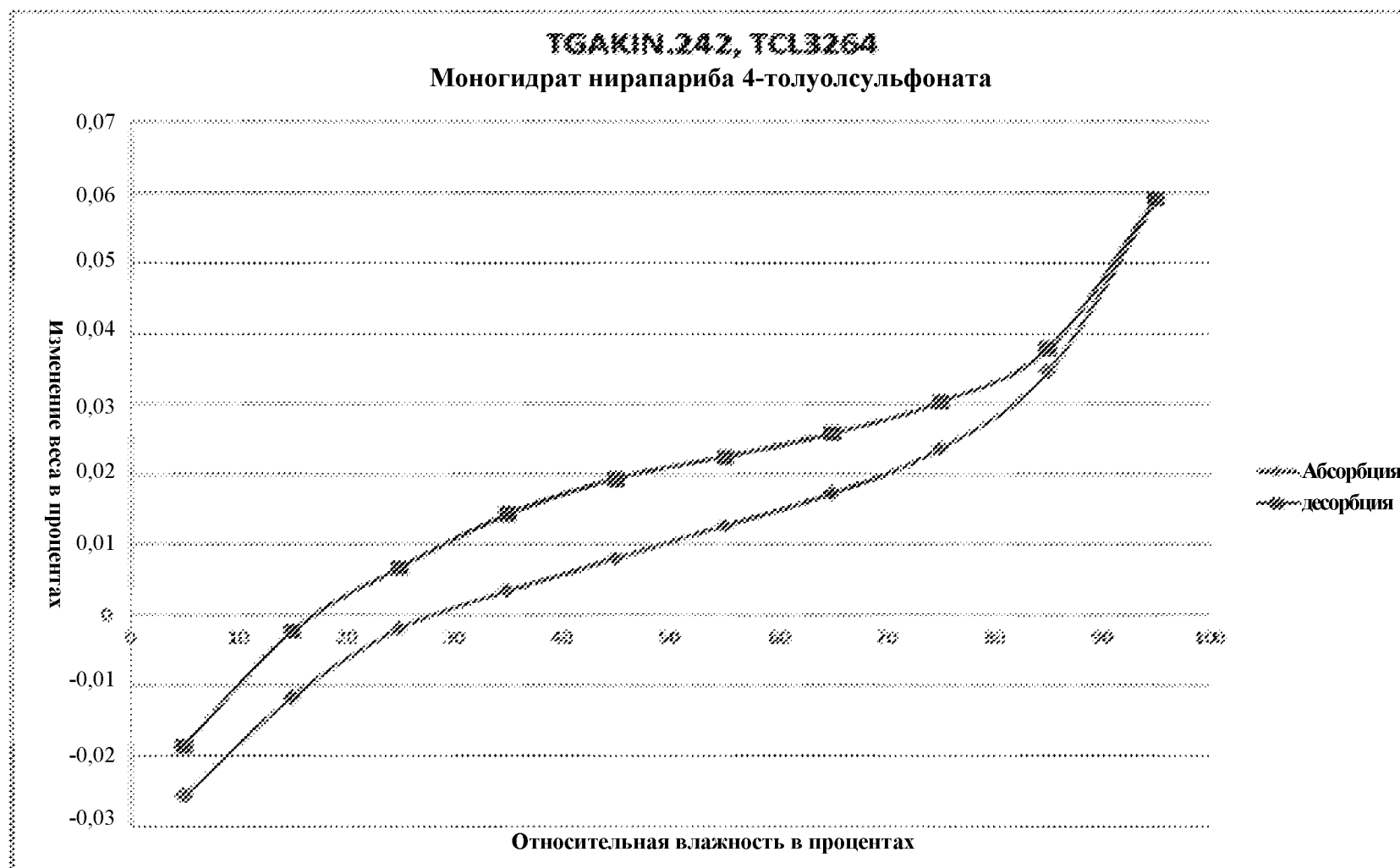
Фиг. 2



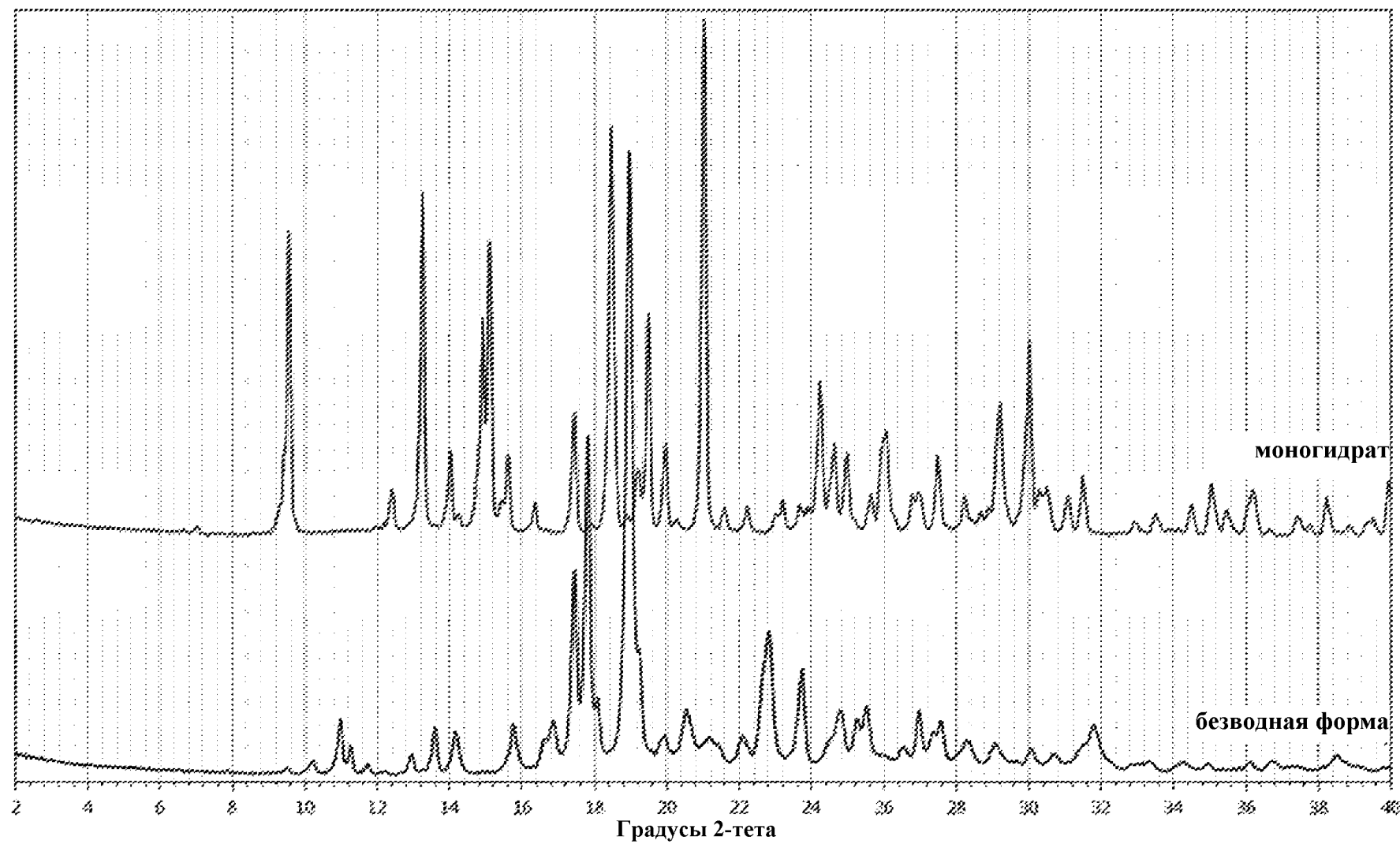
Фиг. 3



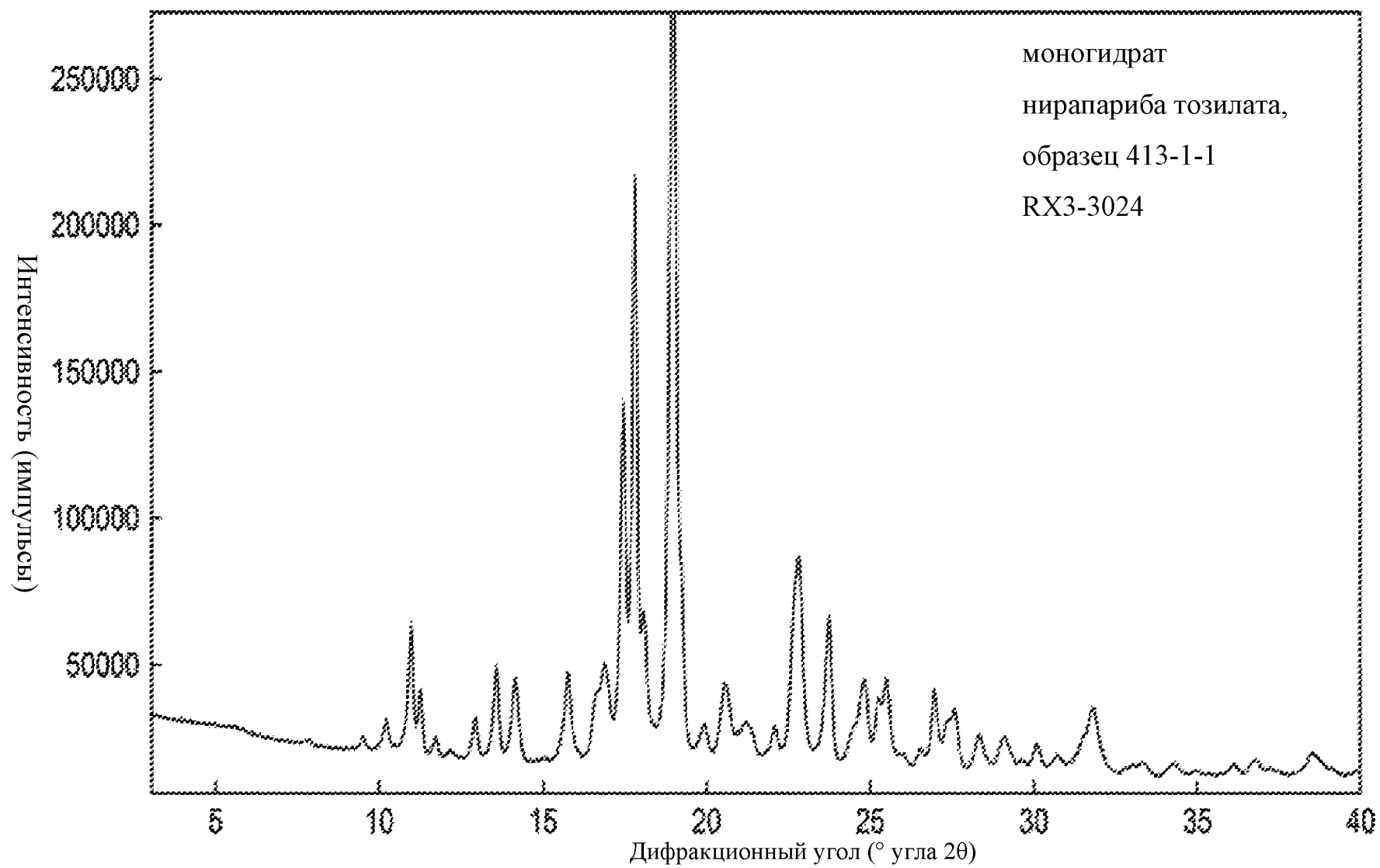
Фиг. 4



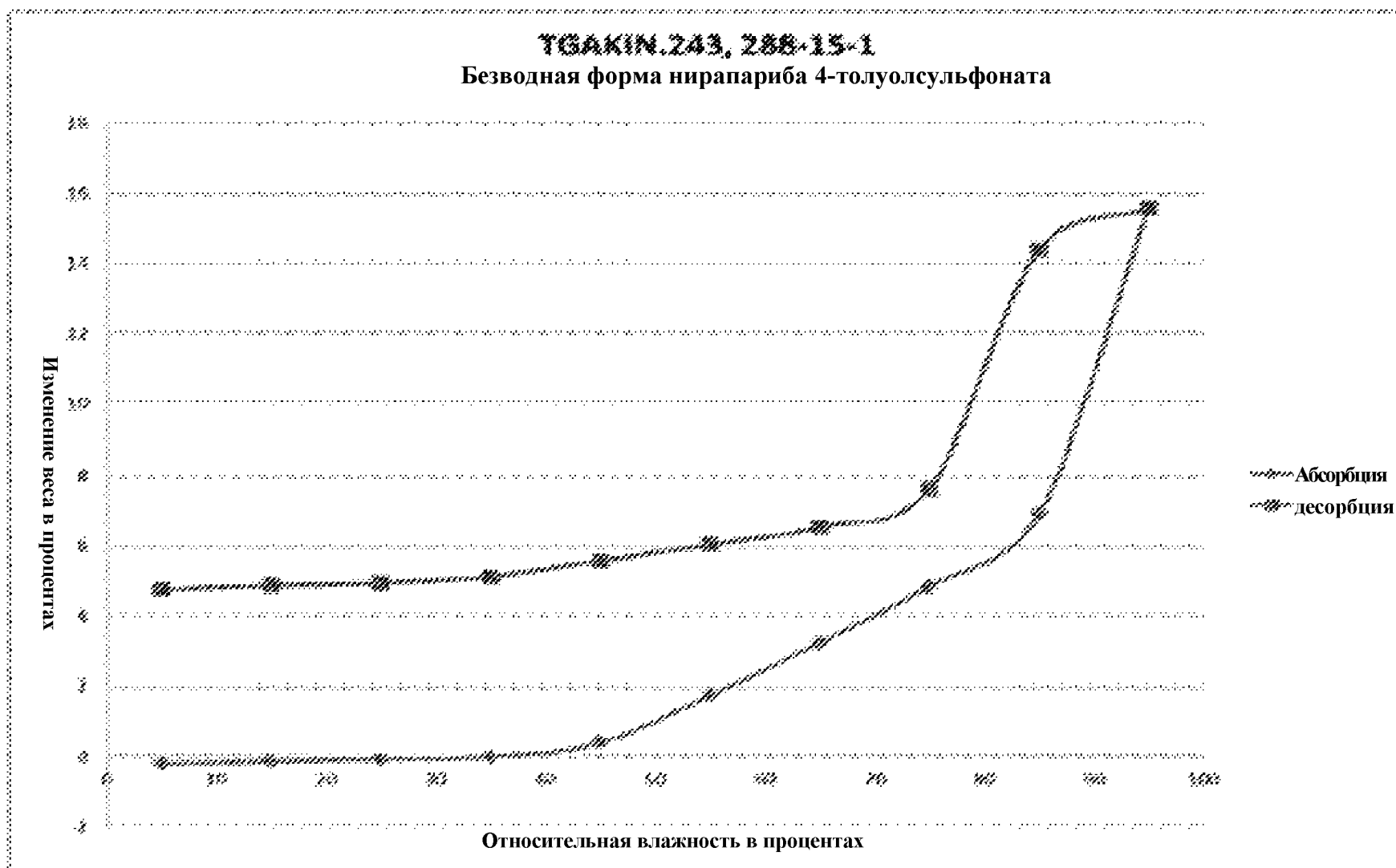
Фиг. 5



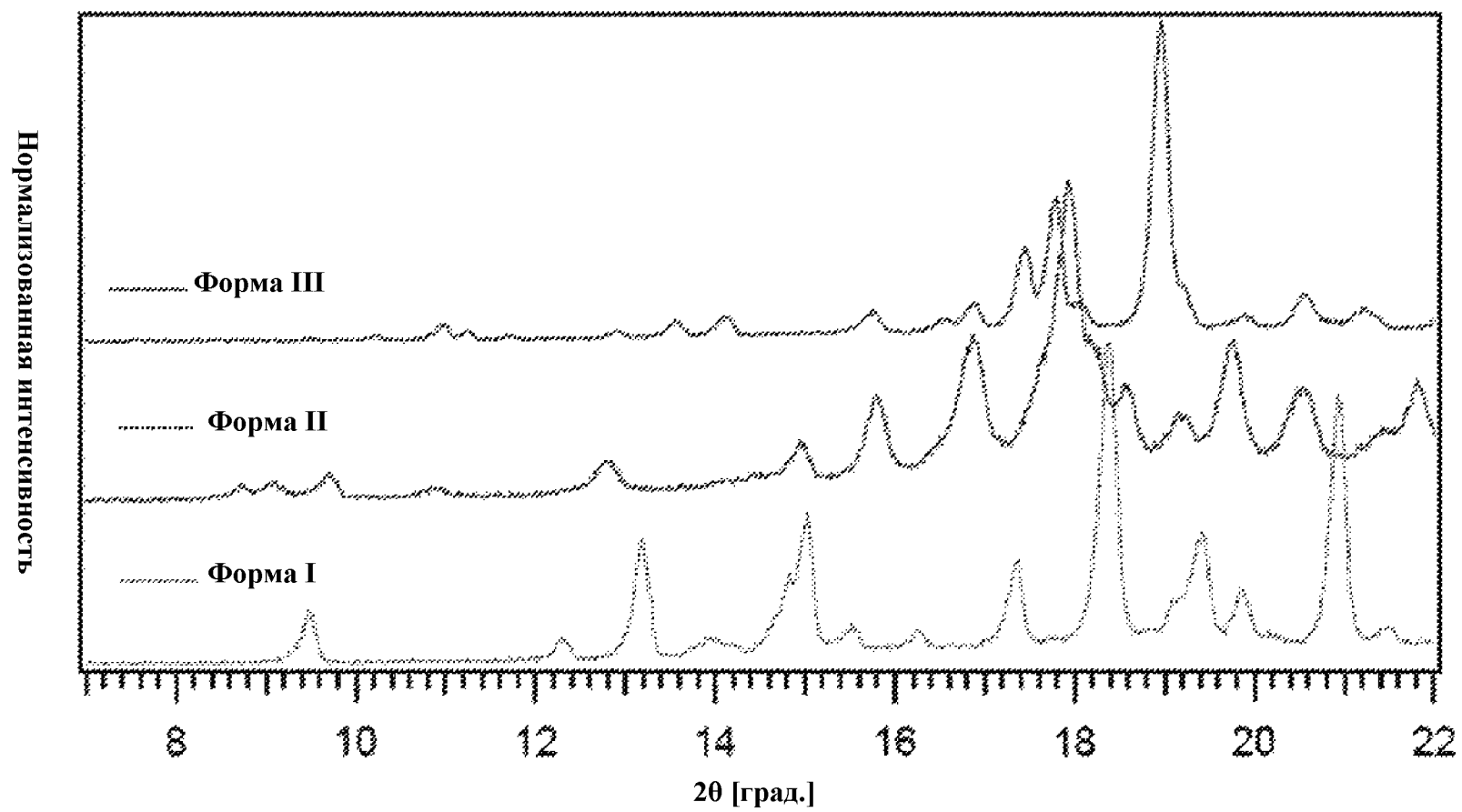
Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9