

FORMULACIONES DE NIRAPARIB

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de EE. UU. n.º 62/563.535, presentada el 26 de septiembre de 2017, que se incorpora como referencia en la presente en su totalidad.

SUMARIO DE LA INVENCION

El niraparib es un inhibidor de la poli(ADP-ribosa) polimerasa, o PARP, potente y oralmente activo. El niraparib y sus sales farmacéuticamente aceptables se describen en la publicación internacional n.º WO2007/113596 y la patente europea n.º EP2007733B1; la publicación internacional n.º WO2008/084261 y la patente de EE. UU. n.º 8.071.623; y la publicación internacional n.º WO2009/087381 y la patente de EE. UU. n.º 8.436.185. Los métodos para fabricar el niraparib y sus sales farmacéuticamente aceptables se describen en las publicaciones internacionales n.ºs WO2014/088983 y WO2014/088984. Se describen métodos para tratar el cáncer con niraparib y sus farmacéuticamente aceptables en las solicitudes de patente provisional de EE. UU. n.ºs 62/356.461 y 62/402.427, así como en la publicación internacional n.º WO 2018/005818. Los contenidos de cada una de las anteriores referencias se incorporan en la presente como referencia en su totalidad.

PARP es una familia de proteínas implicadas en muchas funciones en una célula, que incluyen la reparación del ADN, la expresión génica, el control del ciclo celular, el tráfico intracelular y el metabolismo energético. Las proteínas PARP desempeñan papeles clave en la reparación de roturas en una sola hebra a través de la vía de reparación de la escisión de bases. Los inhibidores de PARP han demostrado actividad como monoterapia contra tumores con defectos existentes en la reparación del ADN, tales como BRCA1 y BRCA2, y como terapia de combinación cuando se administran junto con agentes anticáncer que inducen daños en el ADN.

A pesar de varios avances en el tratamiento del cáncer ovárico, la mayoría de los pacientes acaban por recaer, y las posteriores respuestas a un tratamiento adicional a menudo tienen una duración limitada. Las mujeres con mutaciones de BRCA1 o BRCA2 en la línea germinal tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer ovárico seroso de grado alto ("high grade serous ovarian cancer", HGSOC), y sus tumores parecen ser particularmente sensibles a un tratamiento con un inhibidor de PARP. Además, la bibliografía científica publicada indica que las pacientes con HGSOC sensible al platino que no poseen mutaciones de BRCA1 o BRCA2 en la línea germinal también pueden obtener un beneficio clínico del tratamiento con un inhibidor de PARP.

Se calcula que del 5% al 10% de las mujeres que son diagnosticadas con cáncer de mama, o más de 15.000 mujeres al año, portan una mutación en la línea germinal en cualquiera de sus genes BRCA1 o BRCA2. El desarrollo de un cáncer en estas mujeres implica la disfunción de una vía de reparación del ADN clave conocida como la recombinación homóloga. Aunque las células de cáncer pueden mantener la viabilidad a pesar de que exista una alteración en la vía de la recombinación homóloga, se transforman en particularmente vulnerables a la quimioterapia si se altera una vía de reparación del ADN alternativa. Esto se conoce como letalidad sintética, una situación en la que la pérdida individual de cualquiera de las vías de reparación es compatible con la viabilidad celular, pero la pérdida simultánea de ambas vías provoca la muerte de las células de cáncer. Puesto que los inhibidores de PARP bloquean la reparación del ADN, en el contexto de las células de cáncer con la mutación de BRCA, la inhibición de PARP provoca la letalidad sintética. Por esta razón, los pacientes con mutaciones en la línea germinal en un gen BRCA muestran un marcado beneficio clínico tras un tratamiento con un inhibidor de PARP.

Se ha descubierto, de modo sorprendente, que las formas de dosificación sólidas según la presente invención tienen propiedades deseables que demuestran una estabilidad durante la conservación, una potencia y unos perfiles de disgregación excelentes. Por tanto, dichas formas de dosificación pueden ser beneficiosas para su uso en el tratamiento de sujetos que padecen enfermedades, tales como el cáncer. En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas descritas en la presente proporcionan la fabricación de un comprimido, lo cual incluye reducir la pegajosidad del ingrediente farmacéutico activo durante el proceso de fabricación.

Por consiguiente, en un aspecto, la invención incluye una composición que comprende una cantidad eficaz de niraparib para inhibir la poliadenosina difosfato ribosa polimerasa (PARP) cuando se administra a un sujeto que lo necesita, en la que la composición es una composición farmacéutica formulada como un comprimido.

En un aspecto, se proporciona una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica formulada como un comprimido) que comprende:

una cantidad eficaz de niraparib para inhibir la poliadenosina difosfato ribosa polimerasa (PARP) cuando se administra a un sujeto que lo necesita;

en la que el comprimido se caracteriza por al menos una de las siguientes características:

(a) el comprimido comprende menos de aproximadamente 0,2% en peso de

cualquier producto de la degradación del niraparib individual después de una conservación durante aproximadamente 1 mes a aproximadamente 40 °C y aproximadamente 75% de humedad relativa (HR); y

5 (b) el comprimido comprende menos de aproximadamente 0,2% en peso de cualquier producto de la degradación del niraparib individual después de una conservación durante aproximadamente 1 mes a aproximadamente 40 °C y aproximadamente 75% de humedad relativa (HR); y

10 (c) el comprimido comprende menos de aproximadamente 0,2% en peso de cualquier producto de la degradación del niraparib individual después de una conservación durante aproximadamente 2 meses a aproximadamente 40 °C y aproximadamente 75% de humedad relativa (HR).

En unas realizaciones, el comprimido comprende menos de aproximadamente 0,2% en peso de cualquier producto de la degradación del niraparib individual. En unas realizaciones, el comprimido comprende menos de aproximadamente 0,2% en peso de cualquier producto de la degradación del niraparib individual después de una conservación durante aproximadamente 1 mes a aproximadamente 40 °C y aproximadamente 75% de humedad relativa (HR). En unas realizaciones, el comprimido comprende menos de aproximadamente 0,2% en peso de cualquier producto de la degradación del niraparib individual después de una conservación durante 2 meses a aproximadamente 40 °C y aproximadamente 75% de humedad relativa (HR).

En algunas realizaciones, el comprimido comprende menos de aproximadamente 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, o 0,001% en peso de cualquier producto de la degradación del niraparib individual. En algunas realizaciones, el comprimido comprende menos de aproximadamente 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, o 0,001% en peso de cualquier producto de la degradación del niraparib individual después de una conservación durante aproximadamente 1 mes a aproximadamente 40 °C y aproximadamente 75% de humedad relativa (HR). En algunas realizaciones, el comprimido comprende menos de aproximadamente 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, o 0,001% en peso de cualquier producto de la degradación del niraparib individual después de una conservación durante aproximadamente 2 meses a aproximadamente 40 °C y aproximadamente 75% de humedad relativa (HR).

Las impurezas o los productos de la degradación que surgen de un cambio químico en la sustancia fármaco provocado durante la fabricación y/o la conservación del producto de fármaco por efecto de la luz, la temperatura, la humedad o por una reacción con un excipiente se determinan cuantitativamente de modo específico usando técnicas y equipos disponibles y conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos de métodos incluyen métodos cromatográficos, tales como la cromatografía líquida de alta resolución ("high performance liquid chromatography", HPLC) (por ejemplo, cromatografía quiral, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de afinidad/pares de iones, cromatografía en fase inversa, y cromatografía de exclusión molecular); cromatografía de gases ("gas chromatography", GC); y cromatografía en capa fina ("thin-layer chromatography", TLC). Por ejemplo, un método adecuado puede ser un método de HPLC en fase inversa con gradiente que indique la estabilidad validado con detección por UV y que use un método de patrones externos. La espectrometría de masas ("mass spectrometry", MS) puede usarse por sí sola o en tándem con métodos cromatográficos (por ejemplo, HPLC-MS o GC-MS). La espectrofotometría (por ejemplo, espectrofotometría de UV-vis) también puede usarse. Los niveles de impurezas del producto de fármaco se indican y se controlan según los requisitos de las líneas directrices Q3B de International Conference on Harmonization (ICH).

En otro aspecto, se proporciona una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica formulada como un comprimido) que comprende:

una cantidad eficaz de niraparib para inhibir la poliadenosina difosfato ribosa polimerasa (PARP) cuando se administra a un sujeto que lo necesita;

en la que el comprimido presenta al menos uno de lo siguiente:

(a) un peso de al menos aproximadamente 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, o 1200 mg;

(b) un espesor de al menos aproximadamente 4,0 mm; y

(c) una friabilidad menor que aproximadamente 2%;

en la que la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 350 mg basándose en la base libre del niraparib.

En unas realizaciones, el comprimido tiene un peso de al menos aproximadamente 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, o 1200 mg. En unas realizaciones, el comprimido tiene un peso de al menos aproximadamente 200, 500, o 800 mg.

En unas realizaciones, el comprimido tiene un espesor de al menos aproximadamente 4,0 mm.

En unas realizaciones, el comprimido tiene una friabilidad menor que aproximadamente 2%.

En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 150 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 100 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, el niraparib comprende la base libre del niraparib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable del niraparib es tosilato de niraparib. En algunas realizaciones, el comprimido tiene un peso neto de al menos aproximadamente 200 mg, al menos aproximadamente 210 mg, al menos aproximadamente 220 mg, al menos aproximadamente 230 mg, al menos aproximadamente 240 mg, al menos aproximadamente 250 mg, al menos aproximadamente 260 mg, al menos aproximadamente 270 mg, al menos aproximadamente 280 mg, al menos aproximadamente 290 mg, al menos aproximadamente 300 mg, al menos aproximadamente 310 mg, al menos aproximadamente 320 mg, al menos aproximadamente 330 mg, al menos aproximadamente 340 mg, al menos aproximadamente 350 mg, al menos aproximadamente 360 mg, al menos aproximadamente 370 mg, al menos aproximadamente 380 mg, al menos aproximadamente 390 mg, al menos aproximadamente 400 mg, al menos aproximadamente 410 mg, al menos aproximadamente 420 mg, al menos aproximadamente 430 mg, al menos aproximadamente 440 mg, al menos aproximadamente 450 mg, al menos aproximadamente 460 mg, al menos aproximadamente 470 mg, al menos aproximadamente 480 mg, al menos aproximadamente 490 mg, o al menos aproximadamente 500 mg. En algunas realizaciones, el comprimido tiene un peso neto de al menos aproximadamente 300 mg. En unas realizaciones, el comprimido tiene un peso neto de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 450 mg. En unas realizaciones, el comprimido tiene un peso neto de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 400 mg, o de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 450 mg. En unas realizaciones, el comprimido tiene un peso neto de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 350 mg. En unas realizaciones, el comprimido tiene un peso neto de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 400 mg. En unas realizaciones, el comprimido tiene un peso neto

de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 450 mg.

En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 175 mg a aproximadamente 225 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 250 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 200 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, el niraparib comprende la base libre del niraparib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable del niraparib es tosilato de niraparib. En algunas realizaciones, el comprimido tiene un peso neto de al menos aproximadamente 500 mg, al menos aproximadamente 510 mg, al menos aproximadamente 520 mg, al menos aproximadamente 530 mg, al menos aproximadamente 540 mg, al menos aproximadamente 550 mg, al menos aproximadamente 560 mg, al menos aproximadamente 570 mg, al menos aproximadamente 580 mg, al menos aproximadamente 590 mg, al menos aproximadamente 600 mg, al menos aproximadamente 610 mg, al menos aproximadamente 620 mg, al menos aproximadamente 630 mg, al menos aproximadamente 640 mg, al menos aproximadamente 650 mg, al menos aproximadamente 660 mg, al menos aproximadamente 670 mg, al menos aproximadamente 680 mg, al menos aproximadamente 690 mg, al menos aproximadamente 700 mg, al menos aproximadamente 710 mg, al menos aproximadamente 720 mg, al menos aproximadamente 730 mg, al menos aproximadamente 740 mg, al menos aproximadamente 750 mg, al menos aproximadamente 760 mg, al menos aproximadamente 770 mg, al menos aproximadamente 780 mg, al menos aproximadamente 790 mg, o al menos aproximadamente 800 mg. En algunas realizaciones, el comprimido tiene un peso neto de al menos aproximadamente 600 mg. En unas realizaciones, el comprimido tiene un peso neto de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 750 mg. En unas realizaciones, el comprimido tiene un peso neto de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 650 mg a aproximadamente 700 mg, o de aproximadamente 700 mg a aproximadamente 750 mg. En unas realizaciones, el comprimido tiene un peso neto de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 650 mg. En unas realizaciones, el comprimido tiene un peso neto de aproximadamente 650 mg a aproximadamente 700 mg. En unas realizaciones, el comprimido tiene un peso neto de aproximadamente 700 mg a aproximadamente 750 mg.

En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 275 mg a aproximadamente 325 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, o aproximadamente 350 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 300 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, el niraparib comprende la base libre del niraparib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable del niraparib es tosilato de niraparib. En algunas realizaciones, el comprimido tiene un peso neto de al menos aproximadamente 800 mg, al menos aproximadamente 810 mg, al menos aproximadamente 820 mg, al menos aproximadamente 830 mg, al menos aproximadamente 840 mg, al menos aproximadamente 850 mg, al menos aproximadamente 860 mg, al menos aproximadamente 870 mg, al menos aproximadamente 880 mg, al menos aproximadamente 890 mg, al menos aproximadamente 900 mg, al menos aproximadamente 910 mg, al menos aproximadamente 920 mg, al menos aproximadamente 930 mg, al menos aproximadamente 940 mg, al menos aproximadamente 950 mg, al menos aproximadamente 960 mg, al menos aproximadamente 970 mg, al menos aproximadamente 980 mg, al menos aproximadamente 990 mg, al menos aproximadamente 1000 mg, al menos aproximadamente 1010 mg, al menos aproximadamente 1020 mg, al menos aproximadamente 1030 mg, al menos aproximadamente 1040 mg, al menos aproximadamente 1050 mg, al menos aproximadamente 1060 mg, al menos aproximadamente 1070 mg, al menos aproximadamente 1080 mg, al menos aproximadamente 1090 mg, al menos aproximadamente 1100 mg, al menos aproximadamente 1110 mg, al menos aproximadamente 1120 mg, al menos aproximadamente 1130 mg, al menos aproximadamente 1140 mg, al menos aproximadamente 1150 mg, al menos aproximadamente 1160 mg, al menos aproximadamente 1170 mg, al menos aproximadamente 1180 mg, al menos aproximadamente 1190 mg, o al menos aproximadamente 1200 mg. En algunas realizaciones, el comprimido tiene un peso neto de al menos aproximadamente 1000 mg. En unas realizaciones, el comprimido tiene un peso neto de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1150 mg. En unas realizaciones, el comprimido tiene un peso neto de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1050 mg, de aproximadamente 1050 mg a aproximadamente 1100 mg, o de aproximadamente 1100 mg a aproximadamente 1150 mg. En unas realizaciones, el comprimido tiene

un peso neto de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1050 mg. En unas realizaciones, el comprimido tiene un peso neto de aproximadamente 1050 mg a aproximadamente 1100 mg. En unas realizaciones, el comprimido tiene un peso neto de aproximadamente 1100 mg a aproximadamente 1150 mg.

- 5 En algunas realizaciones, el comprimido tiene un espesor de al menos 4,0 mm, al menos 4,1 mm, al menos 4,2 mm, al menos 4,3 mm, al menos 4,4, al menos 4,5 mm, al menos 4,6 mm, al menos 4,7 mm, al menos 4,8 mm, al menos 4,9 mm, al menos 5,0 mm, al menos 5,1 mm, al menos 5,2 mm, al menos 5,3 mm, al menos 5,4 mm, al menos 5,5 mm, al menos 5,6 mm, al menos 5,7 mm, al menos 5,8 mm, al menos 5,9 mm, al menos 6,0 mm, al menos 6,1 mm, al menos 6,2 mm, al menos 6,3 mm, al menos 6,4 mm, al menos 6,5 mm, al menos 6,6 mm, al menos 6,7 mm, al menos 6,8, al menos 6,9 mm, al menos 7,0 mm, al menos 7,1 mm, al menos 7,2 mm, al menos 7,3 mm, al menos 7,4 mm, al menos 7,5 mm, al menos 7,6 mm, al menos 7,7 mm, al menos 7,8 mm, al menos 7,9 mm, al menos 8,0 mm, al menos 8,5 mm, al menos 9,0 mm, al menos 9,5 mm, o al menos 10 mm.

- 15 En algunas realizaciones, el comprimido tiene una friabilidad menor que 2%, menor que 1,9%, menor que 1,8%, menor que 1,7%, menor que 1,6%, menor que 1,5%, menor que 1,4%, menor que 1,3%, menor que 1,2%, menor que 1,1%, menor que 1,0%, menor que 0,9%, menor que 0,8%, menor que 0,7%, menor que 0,6%, menor que 0,5%, menor que 0,4%, menor que 0,3%, menor que 0,2%, o menor que 0,1%.

En algunas realizaciones, el niraparib comprende la base libre del niraparib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable del niraparib es tosilato de niraparib.

- 25 En otro aspecto, se proporciona una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica formulada como un comprimido) que comprende:

(a) una cantidad eficaz de niraparib para inhibir la poliadenosina difosfato ribosa polimerasa (PARP) cuando se administra a un sujeto que lo necesita; y
(b) dióxido de silicio;

- 30 en la que la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 350 mg basándose en la base libre del niraparib.

- En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 150 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz

del niraparib es de aproximadamente 100 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 175 mg a aproximadamente 225 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 250 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 200 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 275 mg a aproximadamente 325 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, o aproximadamente 350 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 300 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, el niraparib comprende la base libre del niraparib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable del niraparib es tosilato de niraparib.

En otro aspecto, la invención incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica formulada como un comprimido) que comprende niraparib en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 350 mg basándose en la base libre del niraparib, en la que el comprimido comprende una fase intragranular y una fase extragranular, y en la que:

- (a) al menos un componente de la fase intragranular es un diluyente, un ligante, un disgregante, un deslizante o un lubricante; y/o
- (b) al menos un componente de la fase extragranular es un disgregante, un deslizante o un lubricante.

En otro aspecto, se proporciona una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica formulada como un comprimido) que comprende:

una cantidad eficaz de niraparib para inhibir la poliadenosina difosfato ribosa polimerasa (PARP) cuando se administra a un sujeto que lo necesita;

en la que el comprimido comprende además una fase intragranular y una fase extragranular; y

el comprimido presenta al menos uno de lo siguiente:

- (a) la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 50% a aproximadamente 98% en peso de la composición de comprimido; y

(b) la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de

aproximadamente 2% a aproximadamente 50% en peso de la composición de comprimido.

En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 50% a aproximadamente 98% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 85% a aproximadamente 98% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 90% a aproximadamente 98% en peso de la composición de comprimido (por ejemplo, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de al menos aproximadamente 90%, aproximadamente 91%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, o aproximadamente 97% o la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 90%, aproximadamente 91%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, o aproximadamente 97%). En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 92,5% a aproximadamente 97,5% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 95% en peso de la composición de comprimido.

En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2% a aproximadamente 50% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2% a aproximadamente 15% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% en peso de la composición de comprimido (por ejemplo, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular no es mayor que aproximadamente 9%, aproximadamente 8%, aproximadamente 7%, aproximadamente 6%, aproximadamente 5%, aproximadamente 4%, o aproximadamente 3%, o la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, o aproximadamente 5%). En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de

aproximadamente 2,5% a aproximadamente 7,5% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 5% en peso de la composición de comprimido.

- 5 En algunas realizaciones, una cualquiera de las composiciones descritas en la presente comprende un primer diluyente. En algunas realizaciones, una cualquiera de las composiciones descritas en la presente comprende un segundo diluyente. En algunas realizaciones, una cualquiera de las composiciones descritas en la presente comprende un lubricante. En algunas realizaciones, una cualquiera de las composiciones descritas en la presente comprende un ligante.

10 En otro aspecto, se proporciona una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica formulada como un comprimido) que comprende tosilato de niraparib monohidrato en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 550 mg, en la que la composición es una composición farmacéutica formulada como un comprimido que comprende una fase intragranular y una fase extragranular. En unas realizaciones, la composición comprende tosilato de niraparib monohidrato en una cantidad que es aproximadamente 40-50% en peso de la composición de comprimido.

15 En unas realizaciones, la fase intragranular comprende un diluyente (por ejemplo, un primer diluyente) en una cantidad que es aproximadamente 7,5-15%, aproximadamente 8-14%, o aproximadamente 9-11% en peso de la composición de comprimido. En unas realizaciones, la fase intragranular comprende un segundo diluyente en una cantidad que es aproximadamente 25-40%, aproximadamente 30-40%, o aproximadamente 30-35% en peso de la composición de comprimido. En unas realizaciones, la fase intragranular comprende un ligante en una cantidad que es aproximadamente 1-3% en peso de la composición de comprimido. En unas realizaciones, la fase intragranular comprende un disgregante en una cantidad que es aproximadamente 0,1-2% o aproximadamente 0,5%-1,5% en peso de la composición de comprimido. En unas realizaciones, la fase intragranular comprende un deslizante, un adsorbente o un absorbente una cantidad que es aproximadamente 1-5% o aproximadamente 2-4% en peso de la composición de comprimido. En unas realizaciones, la fase intragranular comprende un lubricante en una cantidad que es aproximadamente 0,1-2% en peso de la composición de comprimido. En unas realizaciones, la fase extragranular comprende un disgregante en una cantidad que es aproximadamente 0,1-2% en peso de la composición de comprimido. En unas realizaciones, la fase extragranular comprende un deslizante, un adsorbente o un

absorbente una cantidad que es aproximadamente 0,1-2% en peso de la composición de comprimido. En unas realizaciones, la fase extragranular comprende un lubricante en una cantidad que es aproximadamente 0,1-2% en peso de la composición de comprimido.

5 En otro aspecto, en la presente se proporciona una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica formulada como un comprimido) que comprende los siguientes componentes basándose en el porcentaje en peso:

(a) en una porción intragranular:

- (i) aproximadamente 40-50% de tosilato de niraparib monohidrato;
- 10 (ii) aproximadamente 8-14% de un primer diluyente;
- (iii) aproximadamente 30-40% de un segundo diluyente;
- (iv) aproximadamente 1-3% de un ligante;
- (v) aproximadamente 0,1-2% de un disgregante;
- (vi) aproximadamente 2-4% de un deslizante, un adsorbente o un absorbente;

15 y

(vii) aproximadamente 0,1-2% de un lubricante;

(b) en una porción extragranular:

- (i) aproximadamente 0,1-2% de un disgregante;
- (ii) aproximadamente 0,1-2% de un deslizante, un adsorbente o un
- 20 absorbente; y
- (iii) aproximadamente 0,1-2% de un lubricante.

En otro aspecto, en la presente se proporciona una composición que comprende un comprimido que comprende los siguientes componentes basándose en el porcentaje en peso:

25 (a) en una porción intragranular:

- (i) 40-50% de tosilato de niraparib monohidrato;
- (ii) 9-11% de un primer diluyente;
- (iii) 30-40% de un segundo diluyente;
- (iv) 1-3% de un ligante;
- 30 (v) 0,1-2% de un disgregante;
- (vi) 2-4% de un deslizante, un adsorbente o un absorbente; y
- (vii) 0,1-2% de un lubricante;

(b) en una porción extragranular:

- (i) 0,1-2% de un disgregante;
- 35 (ii) 0,1-2% de un deslizante, un adsorbente o un absorbente; y
- (iii) 0,1-2% de un lubricante.

En otro aspecto, en la presente se proporciona una composición que comprende un comprimido que comprende los siguientes componentes basándose en el porcentaje en peso:

- (a) en una porción intragranular:
 - 5 (i) aproximadamente 40-50% de tosilato de niraparib monohidrato;
 - (ii) aproximadamente 9-40% de un diluyente;
 - (iii) aproximadamente 1-3% de un ligante;
 - (iv) aproximadamente 0,1-2% de un disgregante;
 - (v) aproximadamente 2-4% de un deslizante, un adsorbente o un absorbente;
 - 10 y (vi) aproximadamente 0,1-2% de un lubricante;
- (b) en una porción extragranular:
 - (i) aproximadamente 0,1-2% de un disgregante;
 - (ii) aproximadamente 0,1-2% de un deslizante, un adsorbente o un
 - 15 absorbente; y
 - (iii) aproximadamente 0,1-2% de un lubricante.

En algunas realizaciones, el lubricante es estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, el disgregante es crospovidona.

En algunas realizaciones, el deslizante es dióxido de silicio, opcionalmente el
 20 deslizante es sílice mesoporoso intermedio, también opcionalmente el sílice mesoporoso intermedio comprende siloide FP-244.

En otro aspecto, se proporciona una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica formulada como un comprimido) que comprende:

- (a) una cantidad eficaz de niraparib para inhibir la poliadenosina difosfato
- 25 ribosa polimerasa (PARP) cuando se administra a un sujeto que lo necesita;
- (b) un primer diluyente seleccionado de lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, y fosfato de calcio dibásico;
- (c) estearato de magnesio;
- (d) un segundo diluyente seleccionado de celulosa microcristalina, almidón,
- 30 poli(óxido de etileno) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); y
- (e) un ligante seleccionado de povidona (PVP), hidroxipropilcelulosa (HPC), e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

En algunas realizaciones, el diluyente es lactosa, manitol, fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno) o
 35 hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En algunas realizaciones, la lactosa es anhidra, monohidrato, cristalina o secada por pulverización. En algunas realizaciones, el

manitol está secado por pulverización o es cristalino. En algunas realizaciones, el primer diluyente es lactosa monohidrato. En algunas realizaciones, la lactosa monohidrato está modificada (por ejemplo, secada por pulverización) o no modificada (por ejemplo, polvo). En algunas realizaciones, el primer diluyente es manitol. En algunas realizaciones, el manitol está secado por pulverización o es cristalino. En algunas realizaciones, el primer diluyente es fosfato de calcio dibásico. En algunas realizaciones, el segundo diluyente es celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, el segundo diluyente es almidón, poli(óxido de etileno) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En algunas realizaciones, el ligante es povidona (PVP). En algunas realizaciones, el ligante es hidroxipropilcelulosa (HPC). En algunas realizaciones, el ligante es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En algunas realizaciones, la composición comprende además un disgregante. En algunas realizaciones, el disgregante es crospovidona o croscarmelosa. En algunas realizaciones, la croscarmelosa es croscarmelosa sodio. En algunas realizaciones, un disgregante es crospovidona. En algunas realizaciones, la composición comprende además un excipiente de sílice mesoporoso grande como adsorbente o absorbente. En algunas realizaciones, el excipiente de sílice mesoporoso grande absorbe agua. En algunas realizaciones, la composición comprende además un excipiente de sílice mesoporoso intermedio como deslizante. En algunas realizaciones, el excipiente de sílice mesoporoso intermedio comprende siloide FP-244.

En algunas realizaciones, la composición comprende además dióxido de silicio. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1%, aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,7%, aproximadamente 0,8%, aproximadamente 0,9%, aproximadamente 1%, aproximadamente 1,5%, aproximadamente 2%, aproximadamente 2,5%, aproximadamente 3%, aproximadamente 3,5%, aproximadamente 4%, aproximadamente 4,5%, o aproximadamente 5% en peso.

En algunas realizaciones, la composición comprende además una fase intragranular. En algunas realizaciones, la fase intragranular comprende dióxido de silicio. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio en la fase intragranular está

presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio en la fase intragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio en la fase intragranular está

5 presente en una cantidad de aproximadamente 0,1%, aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,7%, aproximadamente 0,8%, aproximadamente 0,9%, aproximadamente 1%, aproximadamente 1,5%, aproximadamente 2%, aproximadamente 2,5%, aproximadamente 3%,

10 aproximadamente 3,5%, aproximadamente 4%, aproximadamente 4,5%, o aproximadamente 5% en peso.

En algunas realizaciones, la fase intragranular no comprende estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la fase intragranular comprende niraparib, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, crospovidona, y povidona. En algunas

15 realizaciones, la fase intragranular comprende niraparib, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa, e hidroxipropilcelulosa (HPC). En algunas realizaciones, la fase intragranular comprende niraparib, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa, e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En algunas realizaciones, la fase intragranular comprende niraparib, lactosa

20 monohidrato, celulosa microcristalina, crospovidona, povidona y un excipiente de sílice mesoporoso grande como adsorbente o absorbente/adsorbente o un excipiente de sílice mesoporoso intermedio como deslizante. En algunas realizaciones, la fase intragranular comprende niraparib, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, crospovidona, povidona y un excipiente de sílice mesoporoso grande como

25 adsorbente o absorbente. En algunas realizaciones, la fase intragranular comprende niraparib, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, crospovidona, povidona y un excipiente de sílice mesoporoso intermedio como deslizante.

En algunas realizaciones, la fase intragranular comprende estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la fase intragranular comprende niraparib,

30 celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico, crospovidona, povidona y estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la fase intragranular comprende niraparib, celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa, hidroxipropilcelulosa (HPC) y estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la fase intragranular comprende niraparib, celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa,

35 hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la fase intragranular comprende niraparib, celulosa microcristalina,

manitol, crospovidona, povidona y estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la fase intragranular comprende niraparib, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, crospovidona, y povidona. En algunas realizaciones, la fase intragranular comprende niraparib, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa, e hidroxipropilcelulosa (HPC).

En algunas realizaciones, la composición comprende además una fase extragranular. En algunas realizaciones, la fase extragranular comprende estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la fase extragranular comprende crospovidona. En algunas realizaciones, la fase extragranular comprende croscarmelosa.

En algunas realizaciones, la fase extragranular comprende dióxido de silicio. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio en la fase extragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio en la fase extragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio en la fase extragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2,5% en peso. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio en la fase extragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1%, aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,6%, aproximadamente 0,7%, aproximadamente 0,8%, aproximadamente 0,9%, aproximadamente 1%, aproximadamente 1,5%, aproximadamente 2%, aproximadamente 2,5%, aproximadamente 3%, aproximadamente 3,5%, aproximadamente 4%, aproximadamente 4,5%, o aproximadamente 5% en peso.

En otro aspecto, la invención incluye una composición que es un comprimido que comprende una cualquiera de las formulaciones 1-42.

En unas realizaciones, un comprimido comprende una cualquiera de las formulaciones 1-6.

En unas realizaciones, un comprimido comprende una cualquiera de las formulaciones 7-18.

En unas realizaciones, un comprimido comprende una cualquiera de las formulaciones 19-30.

En unas realizaciones, un comprimido comprende una cualquiera de las formulaciones 31-42.

En algunas realizaciones, el comprimido tiene un tiempo de disgregación de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 300 segundos. En algunas

realizaciones, el comprimido tiene un tiempo de disgregación de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 200 segundos. En algunas realizaciones, el comprimido tiene un tiempo de disgregación de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 150 segundos. En algunas realizaciones, el comprimido tiene un tiempo de disgregación de aproximadamente 30 segundos, aproximadamente 40 segundos, aproximadamente 50 segundos, aproximadamente 60 segundos, aproximadamente 70 segundos, aproximadamente 80 segundos, aproximadamente 90 segundos, aproximadamente 100 segundos, aproximadamente 110 segundos, aproximadamente 120 segundos, aproximadamente 130 segundos, aproximadamente 140 segundos, aproximadamente 150 segundos, aproximadamente 160 segundos, aproximadamente 170 segundos, aproximadamente 180 segundos, aproximadamente 190 segundos, aproximadamente 200 segundos, aproximadamente 210 segundos, aproximadamente 220 segundos, aproximadamente 230 segundos, aproximadamente 240 segundos, aproximadamente 250 segundos, aproximadamente 260 segundos, aproximadamente 270 segundos, aproximadamente 280 segundos, aproximadamente 290 segundos, o aproximadamente 300 segundos.

En algunas realizaciones, la composición comprende menos del 10% en peso de agua. En algunas realizaciones, la composición comprende menos del 10% en peso de agua después de una conservación durante 1 mes a 40 °C y 75% de humedad relativa (HR). En algunas realizaciones, la composición comprende menos del 10% en peso de agua después de una conservación durante 2 meses a 40 °C y 75% de humedad relativa (HR).

En unas realizaciones, una composición comprende además una capa de revestimiento. En unas realizaciones, una capa de revestimiento comprende poli(alcohol vinílico), dióxido de titanio, polietilenglicol y/o talco. En unas realizaciones, está presente una capa de revestimiento en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso de la composición.

En oro aspecto, la invención incluye métodos para fabricar composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas formuladas como un comprimido). En unas realizaciones, un método descrito en la presente puede usarse para preparar una composición descrita en la presente (por ejemplo, cualquiera de las composiciones de comprimidos descritas en la presente).

En un aspecto, en la presente se proporciona un método para fabricar una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica formulada como un

comprimido) a partir de una granulación en húmedo que comprende niraparib, que comprende:

(a) formar una fase intragranular que comprende:

5 i) combinar niraparib, lactosa monohidrato, y celulosa microcristalina para formar una composición que comprende niraparib, lactosa monohidrato, y celulosa microcristalina; y

ii) granular en húmedo la composición que comprende niraparib, lactosa monohidrato, y celulosa microcristalina para formar gránulos;

(b) formar una fase extragranular que comprende:

10 iii) combinar los gránulos con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla; y

(c) formar un comprimido mediante prensado de la mezcla obtenida en la etapa iii).

En algunas realizaciones, la granulación en húmedo de la etapa ii) comprende
15 además la adición de un ligante. En algunas realizaciones, el ligante es un ligante líquido. En algunas realizaciones, el ligante líquido es povidona disuelta. En algunas realizaciones, el ligante líquido es almidón disuelto, hidroxipropilcelulosa (HPC) disuelta, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) disuelta o polietilenglicol (PEG) líquido. En algunas realizaciones, el ligante líquido es un ligante fundido. En algunas
20 realizaciones, el ligante fundido es un polietilenglicol (PEG) hidrófilo, poloxámero, ácido graso hidrófobo, alcohol graso, cera, aceite vegetal hidrogenado o glicérido. En algunas realizaciones, el ligante es un ligante seco. En algunas realizaciones, el ligante seco es hidroxipropilcelulosa (HPC). En algunas realizaciones, el ligante seco es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En algunas realizaciones, el ligante seco es
25 povidona (PVP) o almidón. En algunas realizaciones, la granulación en húmedo de la etapa ii) comprende además un tamizado en húmedo. En algunas realizaciones, la granulación en húmedo de la etapa ii) comprende además un secado y un tamizado en seco.

En otro aspecto, en la presente se proporciona un método para fabricar una
30 composición (por ejemplo, una composición farmacéutica formulada como un comprimido) a partir de una granulación en seco activada por humedad que comprende niraparib, que comprende:

(a) formar una fase intragranular que comprende:

35 i) combinar niraparib, lactosa monohidrato, y celulosa microcristalina para formar una composición que comprende niraparib, lactosa monohidrato, y celulosa microcristalina; y

ii) granular la composición que comprende niraparib, lactosa monohidrato, y celulosa microcristalina para formar gránulos;

(b) formar una fase extragranular que comprende:

iii) combinar los gránulos con al menos un excipiente farmacéuticamente
5 aceptable para formar una mezcla; y

(c) formar un comprimido mediante prensado de la mezcla obtenida en la etapa iii).

En algunas realizaciones, la etapa de combinación i) comprende además un adsorbente, por ejemplo, sílice coloidal mesoporoso u otro adsorbente. En algunas
10 realizaciones, la granulación de la etapa ii) comprende además la adición de un ligante. En algunas realizaciones, el ligante es un ligante líquido. En algunas realizaciones, el ligante líquido es povidona disuelta. En algunas realizaciones, el ligante líquido es agua, almidón disuelto, hidroxipropilcelulosa (HPC) disuelta, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) disuelta o polietilenglicol (PEG) líquido. En
15 algunas realizaciones, la composición comprende además un ligante seco. En algunas realizaciones, se añade agua a la composición que comprende el ligante seco. En algunas realizaciones, la granulación de la etapa ii) comprende además un secado y un tamizado en seco. En algunas realizaciones, se añade un deslizante. En algunas realizaciones, el deslizante es dióxido de silicio. En algunas realizaciones, el
20 deslizante es dióxido de silicio, fosfato de calcio tribásico, silicato de calcio, celulosa, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, almidón, talco o sus mezclas.

En un aspecto, en la presente se proporciona un método para fabricar una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica formulada como un comprimido) a partir de una granulación en seco que comprende niraparib, que
25 comprende:

(a) formar una fase intragranular que comprende:

i) combinar niraparib, un diluyente seleccionado de manitol y fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina y estearato de magnesio para formar una
30 composición que comprende niraparib, el diluyente seleccionado de manitol y fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina y estearato de magnesio; y

ii) granular en seco la composición que comprende niraparib, el diluyente seleccionado de manitol y fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina y estearato de magnesio para formar gránulos;

(b) formar una fase extragranular que comprende:

iii) combinar los gránulos con al menos un excipiente farmacéuticamente
35 aceptable para formar una mezcla; y

(c) formar un comprimido mediante prensado de la mezcla obtenida en la etapa iii).

En algunas realizaciones, la composición comprende además un ligante seco. En algunas realizaciones, se añade agua a la composición que comprende el ligante seco. En algunas realizaciones, la combinación de niraparib, un diluyente seleccionado de manitol y fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina y estearato de magnesio para formar una composición que comprende niraparib, el diluyente seleccionado de manitol y fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina y estearato de magnesio de la etapa i) comprende además mezclar el niraparib, un diluyente seleccionado de manitol y fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina y estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la granulación en seco de la etapa ii) comprende la formación de discos y la molienda. En algunas realizaciones, el espesor de la cinta es de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 2 mm. En algunas realizaciones, la composición de la etapa i) comprende además dióxido de silicio. En algunas realizaciones, dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para combinar los gránulos con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla en la etapa iii) es dióxido de silicio. En algunas realizaciones, dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para combinar los gránulos con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla en la etapa iii) es estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la combinación de los gránulos con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla en la etapa iii) comprende mezclar los gránulos con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición de la etapa i) es una composición mezclada.

En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 50% a aproximadamente 98% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 85% a aproximadamente 98% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 90% a aproximadamente 98% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 92,5% a aproximadamente 97,5% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de

aproximadamente 95% en peso de la composición de comprimido.

En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2% a aproximadamente 50% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2% a aproximadamente 15% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 7,5% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 5% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, los gránulos tienen una densidad en masa de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,7 g/cm³. En algunas realizaciones, los gránulos tienen una densidad compactada de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,9 g/cm³.

En un aspecto, en la presente se proporciona un método para fabricar una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica formulada como un comprimido) que comprende niraparib, que comprende:

- (a) formar una fase intragranular que comprende:
 - i) combinar niraparib y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una composición que comprende niraparib y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y
 - ii) granular la composición que comprende niraparib y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar gránulos;
 - (b) formar una fase extragranular que comprende:
 - iii) combinar los gránulos con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla; y
 - (c) formar un comprimido mediante prensado de la mezcla obtenida en la etapa iii);
- en la que el comprimido presenta al menos uno de lo siguiente:
- (1) la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 50% a aproximadamente 98% en peso de la composición de comprimido; y
 - (2) la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2% a aproximadamente 50% en peso de la composición de

comprimido.

En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 50% a aproximadamente 98% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 85% a aproximadamente 98% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 90% a aproximadamente 98% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 92,5% a aproximadamente 97,5% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 95% en peso de la composición de comprimido.

En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2% a aproximadamente 50% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2% a aproximadamente 15% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 7,5% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 5% en peso de la composición de comprimido.

En algunas realizaciones, dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable de la etapa i) es celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable de la etapa i) es lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, o fosfato de calcio dibásico. En algunas realizaciones, dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable de la etapa i) es estearato de magnesio. En algunas realizaciones, dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable de la etapa i) es dióxido de silicio.

En algunas realizaciones, la granulación de la etapa ii) es una granulación en húmedo. En algunas realizaciones, la granulación en húmedo comprende además la adición de un ligante. En algunas realizaciones, el ligante es un ligante líquido. En algunas realizaciones, el ligante líquido es povidona disuelta. En algunas

realizaciones, el ligante líquido es almidón disuelto, hidroxipropilcelulosa (HPC) disuelta, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) disuelta o polietilenglicol (PEG) líquido. En algunas realizaciones, el ligante líquido es un ligante fundido. En algunas realizaciones, el ligante fundido es un polietilenglicol (PEG) hidrófilo, poloxámero, ácido graso hidrófobo, alcohol graso, cera, aceite vegetal hidrogenado o glicérido. En algunas realizaciones, el ligante es un ligante seco. En algunas realizaciones, el ligante seco es hidroxipropilcelulosa (HPC). En algunas realizaciones, el ligante seco es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En algunas realizaciones, el ligante seco es povidona (PVP) o almidón.

En algunas realizaciones, la granulación en húmedo de la etapa ii) comprende además un tamizado en húmedo. En algunas realizaciones, la granulación en húmedo de la etapa ii) comprende además un secado y un tamizado en seco. En algunas realizaciones, el secado comprende la adición de un deslizante. En algunas realizaciones, la granulación de la etapa ii) es una granulación en seco. En algunas realizaciones, la granulación en seco comprende la formación de discos y la molienda. En algunas realizaciones, dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para combinar los gránulos con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla en la etapa iii) es dióxido de silicio. En algunas realizaciones, dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para combinar los gránulos con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla en la etapa iii) es estearato de magnesio.

La invención también incluye métodos para tratar un sujeto con las composiciones (por ejemplo, un comprimido) descritas en la presente.

En un aspecto, también se proporciona un método para tratar el cáncer, que comprende administrar, a un sujeto que lo necesita, una cantidad eficaz de una cualquiera de las composiciones de comprimidos descritas en la presente. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer ovárico, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer pancreático, cáncer esofágico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer de hueso, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de tiroides, cánceres cerebrales y del sistema nervioso central, glioblastoma, neuroblastoma, cáncer neuroendocrino, cáncer rabdoide, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, seminoma, melanoma, sarcoma, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, cáncer de riñón, mieloma, linfoma y sus combinaciones. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer ovárico, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer peritoneal primario y sus

combinaciones.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan en la presente por referencia en la misma medida que si se hubiera indicado específica e individualmente, que cada publicación, patente o solicitud de patente individual se incorpora por referencia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las características de la invención se indican en particular en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y las ventajas de la presente invención remitiéndose a la siguiente descripción detallada que ofrece realizaciones ilustrativas, en las cuales se emplean los principios de la invención, y los dibujos adjuntos, en los que:

La figura 1 es un esquema de un ejemplo de un proceso de fabricación de granulación en húmedo del comprimido de niraparib.

La figura 2 es un esquema de un ejemplo de un proceso de fabricación de granulación en seco activada por humedad ("moisture-activated dry granulation", MADG) del comprimido de niraparib.

La figura 3 es un esquema de un ejemplo de un proceso de fabricación de granulación en seco del comprimido de niraparib.

La figura 4 es un ejemplo de un diagrama de Kaplan-Meier para la supervivencia sin progresión en la cohorte de gBRCAmut basándose en la evaluación de IRC (población ITT, N = 203).

La figura 5 es un ejemplo de un diagrama de Kaplan-Meier para la supervivencia sin progresión en la cohorte de no-gBRCAmut global basándose en la evaluación de IRC (población ITT, N = 350).

La figura 6 describe los datos de estabilidad para un ejemplo de formulación proporcionada como un comprimido de 100 mg de niraparib conservado a 25 °C/60% de humedad relativa (HR).

La figura 7 describe los datos de estabilidad para un ejemplo de formulación proporcionada como un comprimido de 100 mg de niraparib conservado a 40 °C/75% de HR.

La figura 8 describe los datos de estabilidad para un ejemplo de formulación proporcionada como un comprimido de 300 mg de niraparib conservado a 25 °C/60% de HR.

La figura 9 describe los datos de estabilidad para un ejemplo de formulación proporcionada como un comprimido de 300 mg de niraparib conservado a 40 °C/75%

de HR.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Diversos productos farmacéuticos se envasan en forma de comprimidos para la dosificación oral y la liberación de una composición farmacéuticamente activa dentro del cuerpo de un individuo. Los comprimidos farmacéuticos de dosificación oral generalmente contienen una cantidad seleccionada de una o más composiciones farmacéuticamente activas, junto con uno o más materiales excipientes inertes.

En algunas realizaciones, los comprimidos farmacéuticos de dosificación oral descritos en la presente mejoran la fabricación del comprimido reduciendo la pegajosidad/adherencia del ingrediente farmacéutico activo durante el proceso de fabricación del comprimido. En algunas realizaciones, los comprimidos farmacéuticos de dosificación oral descritos en la presente mejoran propiedades deseables, las relacionadas con el flujo, la resistencia a la tracción, la dureza, la disgregación y la cohesión de los materiales intragranulares y extragranulares. En algunas realizaciones, los comprimidos farmacéuticos de dosificación oral descritos en la presente imparten propiedades deseables a la mezcla final usada para prensar los comprimidos para mejorar la formación de los comprimidos. En algunas realizaciones, los comprimidos farmacéuticos de dosificación oral se preparan a partir de gránulos con el tamaño de granulación deseable que proporciona un buen flujo, cohesión del comprimido y perfiles de disgregación deseables del comprimido. En algunas realizaciones, los comprimidos farmacéuticos de dosificación oral tienen una distribución de los componentes de la fase intragranular frente a los componentes de la fase extragranular que proporcionan unos perfiles de disgregación deseables.

Las composiciones de comprimidos descritas en la presente también pueden usarse para proporcionar métodos mejorados para el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, las composiciones de comprimidos descritas en la presente pueden proporcionar una variabilidad reducida en los parámetros de PK, comparado con otras formas de dosificación farmacéuticas.

Definiciones

El término "AUC" ("area under curve") se refiere al área bajo la curva de tiempo/concentración en plasma después de la administración de la composición farmacéutica. $AUC_{0-\infty}$ indica el área bajo la curva de concentración en plasma frente al tiempo desde el momento 0 al infinito; AUC_{0-t} indica el área bajo la curva de concentración en plasma frente al tiempo desde el momento 0 al momento t.

Se usan "ligantes" para mantener cohesionados los componentes en una composición, tal como una composición de comprimido. En algunas realizaciones,

los ligantes se usan para formar gránulos. Los ejemplos de ligantes adecuados incluyen, pero no se limitan a disacáridos, tales como sacarosa y lactosa; polisacáridos y sus derivados, tales como almidones, celulosa microcristalina, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa; alcoholes de azúcares, tales como xilitol, sorbitol, o maltitol, gelatina, polivinilpirrolidona (polividona o povidona), polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), y polimetacrilatos. En algunas realizaciones, el ligante es un ligante líquido o un ligante en disolución. Los ejemplos de ligantes líquidos incluyen, pero no se limitan a agua, gelatina, celulosa, derivados de celulosa, povidona, almidón, sacarosa y polietilenglicol. En algunas realizaciones, la gelatina, celulosa, derivados de celulosa, povidona, almidón, sacarosa o polietilenglicol pueden disolverse. Por ejemplo, pueden disolverse en agua. En algunas realizaciones, el ligante líquido es povidona (PVP). En algunas realizaciones, el ligante es un ligante seco. Los ejemplos de un ligante seco adecuado incluyen, pero no se limitan a celulosa, metilcelulosa, hidroxilpropilcelulosa, povidona, polietilenglicol. En algunas realizaciones, el ligante seco es hidroxipropilcelulosa (HPC). En algunas realizaciones, el ligante líquido es un ligante fundido que utiliza un líquido fundido como ligante. Con los ligantes fundidos pueden no ser necesarios disolventes acuosos u orgánicos. Por consiguiente, puede no ser necesaria una etapa de secado, lo cual acorta el tiempo de procesamiento total y disminuye el coste de la operación. Además, pueden procesarse materiales sensibles al agua usando este método no acuoso de granulación. Los ligantes fundidos pueden incluir polietilenglicoles (PEG) hidrófilos y poloxámeros, y ácidos grasos hidrófobos, alcoholes grasos, ceras, aceites vegetales hidrogenados y glicéridos.

La “concentración en plasma sanguíneo” se refiere a la concentración de los compuestos proporcionados en la presente en el componente de plasma de la sangre de un sujeto.

El término “bioequivalente” significa la ausencia de una diferencia significativa en la tasa y el grado en que el ingrediente activo o el resto activo en equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas se convierte en disponible en el sitio de acción del fármaco cuando se administra a la misma dosis molar bajo condiciones similares en un estudio diseñado de modo apropiado. En la práctica, dos productos se consideran bioequivalentes si el intervalo de confianza del 90% de C_{max} , AUC, u, opcionalmente, T_{max} , está dentro del intervalo de 80,00% a 125,00%.

La “densidad en masa”, tal como se emplea en la presente, se refiere a la proporción de la masa de una muestra de polvo no compactada y su volumen, incluyendo la contribución del volumen del vacío entre partículas. La densidad en

masa indica la masa de un material en polvo que puede introducirse por unidad de volumen. Por ejemplo, los gránulos presentes en la composición farmacéutica pueden tener una densidad en masa mayor o igual a 0,5 g/cm³.

El término “C_{max}” se refiera a la concentración máxima de niraparib en la sangre después de la administración de la composición farmacéutica.

El término “cáncer” incluye tumores sólidos y malignidades hematológicas. Los cánceres incluyen, pero no se limitan a cáncer ovárico, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer pancreático, cáncer esofágico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma, NSCLC y SCLC), cáncer de hueso (por ejemplo, osteosarcoma), cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de tiroides, cánceres cerebrales y del sistema nervioso central, glioblastoma, neuroblastoma, cáncer neuroendocrino, cáncer rabdoide, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, seminoma, melanoma, sarcoma (por ejemplo, liposarcoma), cáncer de vejiga, cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular), cáncer de riñón (por ejemplo, carcinoma de células renales), trastornos mieloides (por ejemplo, AML, CML, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítico), y trastornos linfoides (por ejemplo, leucemia, mieloma múltiple, linfoma de las células del manto, ALL, CLL, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, linfoma de células pilosas).

El término “composición”, como en composición farmacéutica, incluye un producto de fármaco que comprende niraparib o sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, solvatos, polimorfos, estereoisómeros o sus mezclas, y el otro u otros ingredientes inertes (excipientes farmacéuticamente aceptables). Estas composiciones farmacéuticas pueden ser, en ciertas realizaciones, sinónimas de “formulación” y “forma de dosificación”. Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen, pero no se limitan a gránulos, comprimidos (comprimidos de una sola capa, comprimidos de múltiples capas, minicomprimidos, comprimidos bioadhesivos, comprimidos oblongos, comprimidos de matriz, comprimidos dentro de comprimidos, comprimidos mucoadhesivos, comprimidos de liberación modificada, comprimidos de disgregación oral, comprimidos de liberación pulsátil, comprimidos de liberación programada, comprimidos de liberación retrasada, de liberación controlada, de liberación extendida y de liberación sostenida), cápsulas (duras y blandas o cápsulas de gelatina blanda rellena de líquido), píldoras, trociscos, sobres, polvos, microcápsulas, minicomprimidos, comprimidos en cápsulas y microesferas, composición de matriz y similares. En algunas realizaciones, la composición

farmacéutica se refiere a comprimidos. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye la mezcla bruta de las composiciones proporcionadas en la presente antes de su procesamiento en la forma de dosificación final. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye una mezcla o composición intermedia que comprende niraparib en una formulación con uno o más excipientes de las composiciones proporcionadas en la presente.

La "liberación inmediata" se refiere a una forma de dosificación que libera el agente activo sustancialmente de una manera inmediata tras el contacto con los jugos gástricos y que proporciona una disolución sustancialmente completa dentro de aproximadamente 1 hora. Los componentes de liberación inmediata ("immediate release", IR) también pueden denominarse de liberación instantánea.

"D₅₀" significa que 50% de las partículas están por debajo de una medición definida y 50% de las partículas están por encima de una medición definida. D₅₀ puede usarse para describir diferentes parámetros (volumen, longitud, número, área, etc.). D₅₀, tal como se usa en la presente, indica la mediana del diámetro ponderado por volumen, por ejemplo, medido mediante un método de dispersión de luz/láser o equivalente, en el que 50% de las partículas, en volumen, tienen un diámetro menor, mientras que 50% en volumen tienen un diámetro mayor. El D₅₀ ponderado por volumen también se refiere al porcentaje de peso de la partícula bajo un tamaño concreto. Por ejemplo, un D₅₀ de 500 nm significa que 50% de la masa de las partículas tiene un diámetro menor que 500 nm y 50% de la masa de las partículas tiene un diámetro mayor que 500 nm. El tamaño de partícula puede medirse mediante técnicas de medición del tamaño de partícula convencionales muy conocidas por los expertos en la técnica. Estas técnicas incluyen, por ejemplo, el fraccionamiento de flujo de campo de sedimentación, la espectroscopía de correlación de fotones, la dispersión de luz (por ejemplo, con un Microtrac UPA 150), la difracción de láser y la centrifugación de disco. Para los objetivos de las composiciones, las formulaciones y los métodos descritos en la presente, un tamaño de partícula eficaz es la mediana por volumen del diámetro, según se determina usando métodos e instrumentos de dispersión de luz/láser, por ejemplo, un Horiba LA-910 o Horiba LA-950. De modo similar, "D₉₀" es el diámetro ponderado por volumen, en el que 90% de las partículas, en volumen, tienen un diámetro menor, mientras que 10% en volumen tienen un diámetro mayor, y "D₁₀" es el diámetro ponderado por volumen, en el que 1% de las partículas, en volumen, tienen un diámetro menor, mientras que 90% en volumen tienen un diámetro mayor. A veces es útil expresar el valor de D₅₀ después de una sonicación durante 1 minuto o menos usando aproximadamente 40 vatios de

potencia de sonicación a temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Esta baja potencia y periodo de tiempo corto pueden romper los agregados muy sueltos que generalmente no tendrían un impacto negativo sobre la actuación *in vivo* de la composición en un sujeto.

5 Los “diluyentes” aumentan la masa de la composición para facilitar la compresión o para crear la masa suficiente para la mezcla homogénea para las formulaciones en comprimidos. Tal como se emplean en la presente, los diluyentes son sinónimos de “carga”. Estos compuestos incluyen, por ejemplo, lactosa, tal como lactosa monohidrato, almidón, manitol, sorbitol, dextrosa, celulosa microcristalina, tal
10 como Avicel®; fosfato de calcio dibásico, fosfato de dicalcio dihidrato; fosfato de tricalcio, fosfato de calcio; lactosa anhidra, lactosa secada por pulverización; almidón pregelatinizado, azúcar comprimible, tal como Di-Pac® (Amstar); manitol, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa, diluyentes basados en sacarosa, azúcar de repostería; sulfato de calcio monobásico
15 monohidrato, sulfato de calcio dihidrato; lactato de calcio trihidrato, dextratos; sólidos de cereales hidrolizados, amilosa; celulosa en polvo, carbonato de calcio; glicina, caolín; manitol, cloruro de sodio; inositol, bentonita, y similares. También pueden usarse combinaciones de uno o más diluyentes. En algunas realizaciones, el diluyente es lactosa monohidrato. En algunas realizaciones, el diluyente es lactosa
20 anhidra. En algunas realizaciones, el diluyente es manitol. En algunas realizaciones, el diluyente es fosfato de calcio dibásico. En algunas realizaciones, el diluyente es celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, uno o más diluyentes afectan a la fragilidad de la composición. En algunas realizaciones, uno o más diluyentes contribuyen a la plasticidad de la composición. En algunas realizaciones, el primer
25 diluyente se usa para ajustar la fragilidad de la composición, y el segundo diluyente se usa para ajustar la plasticidad de la composición. En algunas realizaciones, el primer diluyente es lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, o fosfato de calcio dibásico. En algunas realizaciones, el segundo diluyente es celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

30 Un “disgregante” se expande y se disuelve cuando está húmedo, lo cual provoca que un comprimido o una forma de dosificación sólida se rompa, por ejemplo, en el tracto digestivo, liberando los ingredientes activos para su absorción. Los disgregantes aseguran que, cuando el comprimido esté en contacto con agua, se rompa rápidamente en fragmentos más pequeños, lo cual facilita la disolución. En
35 algunas realizaciones, el disgregante es crospovidona o croscarmelosa.

Las expresiones “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz”, tal

como se emplean en la presente, se refieren a una cantidad suficiente de niraparib que se administra prevista para aliviar hasta cierto grado uno o más síntomas de la enfermedad o el trastorno que se está tratando. Por ejemplo, el resultado de la administración del niraparib descrito en la presente es una reducción y/o el alivio de las señales, los síntomas o las causas del cáncer. Por ejemplo, una “cantidad eficaz” para usos terapéuticos es la cantidad de niraparib, incluyendo una formulación según se describe en la presente, requerida para proporcionar una disminución o una mejora en los síntomas de la enfermedad sin efectos secundarios adversos indebidos. La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” incluye, por ejemplo, una cantidad profilácticamente eficaz. Se entiende que una “cantidad eficaz” o una “cantidad terapéuticamente eficaz” varía, en algunas realizaciones, de un sujeto a otro, debido a la variación en el metabolismo del compuesto administrado, la edad, el peso, la condición general del sujeto, el trastorno que se está tratando, la gravedad del trastorno que se está tratando y el criterio del médico encargado.

El término “potenciar” o la expresión “que potencia” se refieren a un aumento o la prolongación de la potencia o la duración de un efecto deseado del niraparib, o una disminución de cualquier sintomatología que es consecuencia de la administración del agente terapéutico. Así, con respecto a la potenciación del efecto del niraparib descrito en la presente, el término “potenciar” se refiere a la capacidad para aumentar o prologar, en potencia o duración, el efecto de otros agentes terapéuticos que se usan en combinación con el niraparib descrito en la presente. Una “cantidad eficaz para potenciar”, tal como se emplea en la presente, se refiere a una cantidad de niraparib u otro agente terapéutico que es adecuada para potenciar el efecto de otro agente terapéutico o del niraparib en un sistema deseado. Cuando se usan en un paciente, las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y el desarrollo de la enfermedad, trastorno o afección, la terapia previa, el estado de salud del paciente y su respuesta a los fármacos, y el criterio del médico encargado.

El término “excipiente” significa un componente farmacológicamente inactivo, tal como un diluyente, lubricante, tensioactivo, vehículo o similares. Los excipientes que son útiles para preparar una composición farmacéutica en general son seguros, no tóxicos y son aceptables para un uso farmacéutico humano. La referencia a un excipiente incluye uno y más de uno de dicho excipiente. El alcance de la invención también incluye excipientes coprocesados.

Los “agentes de carga” o “cargas” incluyen compuestos tales como lactosa, lactosa monohidrato, carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico,

sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextrosa, dextratos, dextrano, almidones, almidón pregelatinizado, sacarosa, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloruro de sodio, polietilenglicol, y similares.

“Friabilidad” significa la condición de ser friable, que es la capacidad de una sustancia sólida para ser reducida a trozos más pequeños. La friabilidad, con relación a ciertas formas de dosificación sólidas, puede evaluarse según: 1) la Farmacopea Europea (Ph. Eur.): suplemento 6.6 (publicado en junio de 2009, oficial enero de 2010), Friabilidad de comprimidos no revestidos (referencia 01/2010:20907); 2) Farmacopea Japonesa (JP): Información general de JP 26. Ensayos de friabilidad de comprimidos, según consta en JP 15ª edición (marzo de 31, 2006, Notificación ministerial del Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar n.º 285), actualizado oficialmente con las erratas publicadas por MSTB en http://www.std.pmda.go.jp/jpPUB/Data/ENG/jpdata/H201105_jp15_errata.pdf el 5 de noviembre, 2008; o 3) 5.2.3 Farmacopea de EE. UU. (USP): Friabilidad de comprimidos oficial en USP 32, 1 de mayo, 2009. Cada una de las referencias mencionadas anteriormente se incorpora como referencia en la presente. La friabilidad también puede determinarse mediante versiones actualizadas de estas referencias citadas anteriormente, según sea aplicable.

Una “granulación”, tal como se emplea en la presente, se refiere a un proceso de unir partículas de una composición de polvo seco a través de la aglomeración para proporcionar partículas más grandes, conocidas como gránulos, que permiten la producción de una forma de dosificación farmacéutica, tal como comprimidos. Muy a menudo, la granulación se divide en dos tipos: granulación en húmedo, que requiere un líquido en el proceso, y granulación en seco, que no requiere ningún líquido. La granulación en húmedo emplea un líquido de granulación (ligante/disolvente) para facilitar la aglomeración mediante la formación de una masa húmeda mediante adhesión, mientras que la granulación en seco usa la compresión mecánica, tal como la formación de discos, o la compactación, tal como la compactación con rodillos, para facilitar la aglomeración. En la compactación con rodillos, se producen cintas haciendo pasar la mezcla entre los rodillos del compactador de rodillos. La presión del rodillo y la distancia de hueco (ajustada entre los dos rodillos) son parámetros clave que influyen en el espesor de la cinta. El espesor de la cinta es importante para ajustar el tamaño de partícula final de la granulación, puesto que afectará a la eficacia de molienda de las cintas. El espesor de la cinta puede medirse con un calibrador a lo largo del proceso. Un método para medir el espesor es obtener una muestra rectangular de la cinta, de al menos 2,54 cm (1 pulgada), del proceso de

compactación. Las dimensiones (longitud, anchura y espesor) se miden usando un calibrador u otro dispositivo para medir con precisión hasta entre una décima parte o una centésima parte de una pulgada. Otro parámetro que puede medirse es la densidad de la cinta, que se calcula dividiendo la masa de la muestra de cinta entre el volumen aproximado (longitud X anchura X espesor).

La “fase intragranular” se refiere a la fase intragranular del comprimido, que comprende los gránulos que se preparan para la formación de los comprimidos, y comprende los componentes o excipientes en la composición antes de la formación de los gránulos. La “fase extragranular” se refiere a la fase extragranular del comprimido, y comprende los excipientes o componentes que se añaden a la composición después de la formación de los gránulos y antes del prensado para proporcionar un comprimido.

Los “lubricantes” y los “deslizantes” son compuestos que evitan, reducen o inhiben la adhesión o la fricción de los materiales. Aunque no se pretenda limitación alguna por la teoría, los deslizantes previenen, reducen o inhiben la adhesión de polvos en una mezcla. Por ejemplo, pueden prevenir, reducir o inhibir la fricción entre partículas, o pueden prevenir, reducir o inhibir la carga electrostática de un polvo. Los lubricantes pueden prevenir, reducir o inhibir la adhesión de un polvo a las superficies con las que se pone en contacto. Aunque los deslizantes y los lubricantes pueden ser cualquier compuesto que proporcione la función deseada, los ejemplos de lubricantes y deslizantes incluyen, por ejemplo, ácido esteárico, estearato de magnesio, hidróxido de calcio, talco, estearilfumarato de sodio, un hidrocarburo, tal como aceite mineral, o aceite vegetal hidrogenado, tal como aceite de soja hidrogenado (Sterotex®), ácidos grasos superiores y sus sales de metal alcalino y metal alcalino-térreo, tales como aluminio, calcio, magnesio, cinc, ácido esteárico, estearatos de sodio, glicerol, talco, ceras, Stearowet®, ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, un polietilenglicol (por ejemplo, PEG-4000) o un metoxipolietilenglicol, tal como Carbowax™, oleato de sodio, benzoato de sodio, behenato de glicerilo, polietilenglicol, lauril sulfato de sodio o magnesio, sílice coloidal, tal como Syloid™, Cab-O-Sil®, un almidón, tal como almidón de maíz, un aceite de silicona, un tensioactivo y similares. En algunas realizaciones, un deslizante es dióxido de silicio. En algunas realizaciones, un deslizante es un excipiente de sílice mesoporoso intermedio.

Tal como se emplea de forma intercambiable en la presente, el término “paciente” o “sujeto” se refiere a cualquier organismo al cual se le administra un compuesto o compuestos proporcionados descritos en la presente según la presente

invención, por ejemplo, para objetivos experimentales, de diagnóstico, profilácticos y/o terapéuticos. Los sujetos típicos incluyen animales. El término “animal” se refiere a cualquier miembro del reino animal. En algunas realizaciones, un “animal” se refiere a seres humanos, en cualquier etapa de desarrollo. En algunas realizaciones, un “animal” se refiere a animales no humanos, en cualquier etapa de desarrollo. En ciertas realizaciones, el animal no humano es un mamífero (por ejemplo, un roedor, un ratón, una rata, un conejo, un mono, un perro, un gato, una oveja, ganado vacuno, un primate y/o un cerdo). En algunas realizaciones, los animales incluyen, pero no se limitan a mamíferos, aves, reptiles, anfibios, peces, insectos y/o gusanos. En algunas realizaciones, un animal puede ser un animal transgénico, un animal genéticamente modificado y/o un clon. En unas realizaciones, los animales son mamíferos, tales como ratones, ratas, conejos, primates no humanos y seres humanos; insectos; gusanos; etc. En unas realizaciones, un sujeto es un ser humano. En algunas realizaciones, un sujeto puede padecer y/o ser susceptible a una enfermedad, trastorno y/o afección (por ejemplo, cáncer). Tal como se emplea en la presente, una “población de pacientes” o “población de sujetos” se refiere a una pluralidad de pacientes o sujetos.

La “farmacodinámica” se refiere a factores que determinan la respuesta biológica observada con relación a la concentración del fármaco.

La “farmacocinética” se refiere a factores que determinan el logro y el mantenimiento de la concentración apropiada del fármaco.

La “granulación en seco activada por humedad (“moisture-activated dry granulation”, MADG)) o “granulación en húmedo” se refiere a un proceso para la granulación que usa un líquido, tal como agua, para activar el ligante e iniciar la aglomeración. Este proceso implica la aglomeración en húmedo de las partículas de polvo, que se ve facilitada por la adición de una cantidad de un líquido, tal como agua, y la absorción o distribución de la humedad. La absorción o distribución de la humedad comprende la adición de un material que absorbe la humedad o adsorbente o absorbente después de la aglomeración para facilitar la absorción del exceso de humedad. Los ejemplos de materiales que absorben la humedad o adsorbentes o absorbentes incluyen, pero no se limitan a celulosa microcristalina o dióxido de silicio. En algunas realizaciones, el adsorbente o absorbente es un excipiente de sílice mesoporoso grande, bentonita, talco, celulosa microcristalina, carbón, sílice de pirólisis, carbonato de magnesio o excipientes similares.

“Listo para usar” se refiere a composiciones farmacéuticas o productos médicos que pueden usarse sin necesidad de cambiar, modificar u optimizar

posteriormente la composición o el producto antes de la administración, por ejemplo, mediante dilución, reconstitución, esterilización, etc.

Se menciona una “cinta” y un “espesor de la cinta” con respecto a un tipo de granulación en seco que utiliza rodillos o compactación con rodillos. En algunas realizaciones de rodillos o compactación con rodillos, el polvo se introduce por gravedad o por medio de un tornillo a través de dos rodillos en contrarrotación, redistribuyendo las partículas mediante la presión de compactación aplicada por los rodillos, con lo cual se induce una densificación del material resultante. El material de los rodillos o compactación con rodillos se conoce como “cinta”, en la que el sistema de alimentación proporciona un flujo uniforme y continuo de material para formar una “cinta” con el “espesor de la cinta” deseado. El espesor de la cinta puede medirse mediante cualquiera de los métodos típicos utilizados en la técnica.

“Estable” o “estabilidad” con respecto a la distribución del tamaño de partícula significa que la distribución del tamaño de partícula, por ejemplo, D_{50} o D_{90} , no cambia sustancialmente (más del 50%) después de definir un tiempo inicial (por ejemplo, después de la molienda o de un periodo de curado (1 a 3 semanas)). Por ejemplo, las partículas de niraparib estables descritas en la presente en una forma de dosificación oral sólida no mostrarán un aumento en el tamaño de partícula eficaz mayor que 50% hasta 3, 6, 9, 12, 24 o 36 meses de conservación a temperatura ambiente (de 15 °C a 25 °C). “Estable” o “estabilidad” con respecto a la degradación del niraparib significa que el número de impurezas o de productos de la degradación no cambia sustancialmente (más del 50%) después de definir un tiempo inicial. En algunas realizaciones, las formulaciones descritas en la presente no producirán impurezas de degradación del niraparib hasta 3, 6, 9, 12, 24 o 36 meses de conservación a temperatura ambiente (de 15 °C a 25 °C) a niveles individuales de aproximadamente más del 0,1% en peso, comparado con los niveles de impurezas en el designación del tiempo inicial.

“Conservación”, con respecto a la composición, incluyendo en forma de dosificación sólida, significa la conservación en cualquier sistema o tipo de recipiente para uso farmacéutico, y es un artículo que contiene o está previsto para que contenga un fármaco y que está o puede estar en contacto directo con él. En ciertas condiciones de conservación, el recipiente debe proporcionar a la forma de dosificación una protección adecuada frente a factores (por ejemplo, temperatura, luz) que pueden provocar la degradación de la calidad de esa forma de dosificación a lo largo de su periodo de caducidad. La conservación puede realizarse en un blíster (por ejemplo, un recipiente de múltiples dosis que consiste en dos capas, una de las

cuales está conformada para contener las dosis individuales), una botella (por ejemplo, un recipiente con un cuello más o menos pronunciado y habitualmente con un fondo plano), un recipiente de una dosis única (por ejemplo, un recipiente para dosis únicas de preparaciones sólidas, semisólidas o líquidas), una tira (por ejemplo, un recipiente de múltiples dosis que consiste en dos capas, habitualmente provistas de perforaciones, adecuado para contener dosis únicas de preparaciones sólidas o semisólidas), una bolsa (por ejemplo, un recipiente que consiste en superficies, con un fondo plano o no, fabricado con un material flexible, cerrado en la parte inferior y a los lados mediante sellado; la parte superior puede cerrarse mediante fusión del material, dependiendo del uso previsto), o un plato abierto.

El término “sujeto” significa un animal, preferiblemente un mamífero, incluyendo un ser humano o no humano. Los términos paciente y sujeto pueden usarse de modo intercambiable.

Un “comprimido”, tal como se emplea en la presente, se refiere a una forma de dosificación en la que partículas de una sustancia fármaco o agente farmacéutico, tal como niraparib, y ciertos excipientes, tales como uno cualquiera de los excipientes descritos en la presente, se comprimen, se compactan o se extrusionan juntos. Los comprimidos pueden fabricarse en una diversidad de formas, que incluyen formas redondas o alargadas, tales como ovoides aplastados o formas cilíndricas. En algunas realizaciones, el comprimido se prepara a partir de compresión directa usando troqueles o perforadores adecuados. En algunas realizaciones, el comprimido se prepara a partir de moldeado por inyección o compresión usando moldes adecuados introducidos en una unidad de compresión. En algunas realizaciones, el comprimido se prepara a partir de granulación, tal como, pero sin limitarse a un lecho fluido o granulación de alto cizallamiento o compactación con rodillos, seguido de compresión. En algunas realizaciones, el comprimido se prepara a partir de la extrusión de una pasta hacia un molde o para formar un extrusionado que se corta en diferentes longitudes. En unas realizaciones, el comprimido es un comprimido sólido.

Una “cantidad terapéuticamente eficaz” o “cantidad eficaz” es la cantidad de un agente farmacéutico para lograr un efecto farmacológico. La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” incluye, por ejemplo, una cantidad profilácticamente eficaz. Una “cantidad eficaz” de niraparib es una cantidad necesaria para lograr un efecto farmacológico deseado o una mejora terapéutica sin efectos secundarios adversos indebidos. La cantidad eficaz de niraparib será seleccionada por los expertos en la técnica dependiendo del paciente concreto y de la enfermedad. Se entiende que “una

cantidad eficaz” o una “cantidad terapéuticamente eficaz” puede variar de un sujeto a otro, debido a la variación en el metabolismo del niraparib, la edad, el peso, la condición general del sujeto, el trastorno que se está tratando, la gravedad del trastorno que se está tratando y el criterio del médico encargado. Tal como se emplea en la presente, la mejora o disminución de los síntomas de una enfermedad, trastorno o afección concretos mediante la administración de un compuesto o una composición farmacéutica concreta se refiere a cualquier disminución de la gravedad, retraso en la aparición, frenado en el avance o acortamiento de la duración, permanente o temporal, que sea duradero o que sea transitorio, que se atribuye o que está asociado con la administración del compuesto o la composición.

El término “ t_{max} ” se refiere al tiempo en horas cuando se logra la C_{max} después de la administración de la composición farmacéutica.

Los términos “tratar” o “tratamiento”, tal como se emplean en la presente, incluyen aliviar, abatir o mejorar una enfermedad o un trastorno, por ejemplo, cáncer, los síntomas, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o el trastorno, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o el trastorno, aliviar la enfermedad o el trastorno, provocar la regresión de la enfermedad o el trastorno, aliviar un trastorno provocado por la enfermedad o el trastorno, o detener los síntomas de la enfermedad o el trastorno de modo profiláctico y/o terapéutico.

Otros objetos, características y ventajas de los métodos y las composiciones descritos en la presente serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Sin embargo, deben entenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones específicas, tan solo se ofrecen como ilustración.

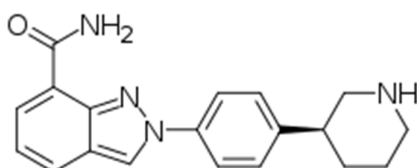
Formulaciones de niraparib

La presente invención reconoce la necesidad de proporcionar formas de dosificación mejoradas del niraparib que tengan perfiles de disgregación deseables, características farmacocinéticas deseables, propiedades de flujo deseables y/o una buena estabilidad durante la conservación. Además, estas formas de dosificación mejoradas pueden ser útiles en método de tratamiento (por ejemplo, métodos para tratar el cáncer).

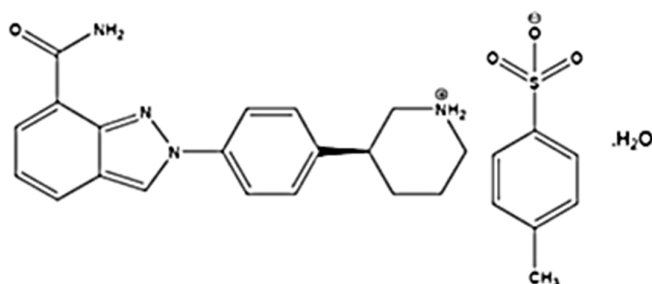
La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de una composición farmacéutica sólida que puede administrarse por vía oral, que comprende un inhibidor de la poli(adenosina difosfato [ADP]-ribosa) polimerasa (PARP)-1 y -2, y a su uso para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades. La

presente invención se refiere a formas de dosificación sólidas del niraparib y sus sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, tosilato de niraparib monohidrato), que tienen características farmacocinéticas deseables que muestran, por ejemplo, una estabilidad durante la conservación y unas propiedades de disgregación favorables.

El niraparib tiene la siguiente estructura:



El niraparib es un inhibidor de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) 1 y 2 selectivo y oralmente disponible. El nombre químico del tosilato de niraparib monohidrato es 2-[4-[(3S)-piperidin-3-yl]fenil]-2H-indazol 7-carboxamida 4-metilbencensulfonato hidrato (1:1:1) y tiene la siguiente estructura química:



La fórmula molecular empírica del niraparib es $C_{26}H_{30}N_4O_5S$ y su peso molecular es de 510,61. La sustancia fármaco del tosilato de niraparib monohidrato es un sólido cristalino no higroscópico de color blanco a blancuzco. La solubilidad del niraparib es independiente del pH por debajo de un pKa de 9,95, con una solubilidad de la base libre acuosa de 0,7 mg/ml a 1,1 mg/ml a través del intervalo de pH fisiológico.

El niraparib es un inhibidor de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) 1 y 2 selectivo que mata selectivamente a células tumorales *in vitro* y en modelos de xenoimplante de ratón. La inhibición de PARP conduce a roturas bicatenarias ("double strand break", DSB) irreparables, el uso de una vía de reparación del ADN propensa a errores, con una inestabilidad genómica resultante y, en último término, la muerte celular. Además, PARP atrapada en lesiones genéticas como resultado de la supresión de la autoparilación puede contribuir a la citotoxicidad.

El niraparib, de nombre comercial ZEJULA®, está indicado para el mantenimiento o el tratamiento de pacientes adultos con cáncer ovárico epitelial, de trompas de Falopio o peritoneal primario recurrentes, después de una respuesta

completa o parcial a una quimioterapia basada en platino. Cada cápsula de ZEJULA contiene 100 mg de niraparib (como tosilato monohidrato). Las cápsulas duras pueden tener un cuerpo blanco con “100 mg” impreso en tinta negra, y una caperuza morada con “niraparib” impreso en tinta blanca. La dosis actual recomendada de
5 ZEJULA como monoterapia es de tres cápsulas de 100 mg tomadas por vía oral una vez diaria, que son el equivalente de una dosis diaria total de 300 mg.

En la presente se proporciona una composición oral que contiene niraparib o sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la composición oral incluye de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 80% en peso de
10 niraparib para el tratamiento de un trastorno o una afección, tal como cáncer; y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que el niraparib está distribuido a través del vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición oral incluye de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 60% en peso de
15 vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que el niraparib está distribuido con uniformidad sustancial a través del vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición oral incluye de aproximadamente 35% en peso a aproximadamente 55% en peso de niraparib para el tratamiento de un trastorno o una afección, tal como cáncer; y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que
20 el niraparib está distribuido con uniformidad sustancial a través del vehículo farmacéuticamente aceptable.

En unas realizaciones, una composición oral es un comprimido.

En algunas realizaciones, la enfermedad o la afección es cáncer, por ejemplo, cáncer ovárico.

25 En algunas realizaciones, el niraparib es una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable es tosilato de niraparib monohidrato.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg de tosilato de niraparib
30 monohidrato. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de tosilato de niraparib monohidrato. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 525 mg de tosilato de niraparib monohidrato. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de
35 aproximadamente 425 mg a aproximadamente 525 mg de tosilato de niraparib monohidrato. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de

aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg de tosilato de niraparib monohidrato. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 525 mg de tosilato de niraparib monohidrato. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede comprender de

5 aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg de tosilato de niraparib monohidrato. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede comprender de aproximadamente 125 mg a aproximadamente 175 mg de tosilato de niraparib monohidrato.

La formulación puede comprender uno o más componentes, que incluyen

10 niraparib. Los componentes pueden combinarse para crear gránulos que después se prensan para formar comprimidos.

El niraparib puede estar presente en la formulación como una sal farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, el niraparib puede ser tosilato de niraparib monohidrato.

15 Los ejemplos de formulaciones incluyen las descritas en la presente.

En una realización, un ejemplo de formulación de niraparib comprende 478,0 mg de tosilato de niraparib monohidrato, 203,5 mg de lactosa monohidrato, 203,5 mg de celulosa microcristalina, 40,0 mg de crospovidona, y 20,0 mg de povidona para la fase intragranular; y 40,0 mg de crospovidona, 5,0 mg de dióxido de silicio, y 10,0 mg

20 de estearato de magnesio para la fase extragranular. En una realización, un ejemplo de formulación de niraparib comprende 47,8% en peso de tosilato de niraparib monohidrato, 20,4% en peso de lactosa monohidrato, 20,4% en peso de celulosa microcristalina, 4,0% en peso de crospovidona, y 2,0% en peso de povidona para la fase intragranular; y 4,0% en peso de crospovidona, 0,5% en peso de dióxido de

25 silicio, y 1,0% en peso de estearato de magnesio para la fase extragranular.

En una realización, un ejemplo de formulación de niraparib comprende 478,0 mg de tosilato de niraparib monohidrato, 193,5 mg de lactosa monohidrato, 193,5 mg de celulosa microcristalina, 40,0 mg de croscarmelosa, y 40,0 mg de hidroxipropilcelulosa para la fase intragranular; y 40,0 mg de croscarmelosa sodio,

30 5,0 mg de dióxido de silicio, y 10,0 mg de estearato de magnesio para la fase extragranular. En una realización, un ejemplo de formulación de niraparib comprende 47,8% en peso de tosilato de niraparib monohidrato, 19,4% en peso de lactosa monohidrato, 19,4% en peso de celulosa microcristalina, 4,0% en peso de croscarmelosa, y 4,0% en peso de hidroxipropilcelulosa para la fase intragranular; y

35 4,0% en peso de croscarmelosa sodio, 0,5% en peso de dióxido de silicio, y 1,0% en peso de estearato de magnesio para la fase extragranular.

En una realización, un ejemplo de formulación de niraparib comprende 478,0 mg de tosilato de niraparib monohidrato, 178,5 mg de lactosa monohidrato, 178,5 mg de celulosa microcristalina, 40,0 mg de crospovidona, 40,0 mg de povidona, y 25,0 mg de dióxido de silicio para la fase intragranular; y 40,0 mg de crospovidona, 10,0 mg de dióxido de silicio, y 10,0 mg de estearato de magnesio para la fase extragranular. En una realización, un ejemplo de formulación de niraparib comprende 47,8% en peso de tosilato de niraparib monohidrato, 17,9% en peso de lactosa monohidrato, 17,9% en peso de celulosa microcristalina, 4,0% en peso de crospovidona, 4,0% en peso de povidona para la fase intragranular; y 4,0% en peso de crospovidona, 1,0% en peso de dióxido de silicio, y 1,0% en peso de estearato de magnesio para la fase extragranular.

En una realización, un ejemplo de formulación de niraparib comprende 478,0 mg de tosilato de niraparib monohidrato, 201,0 mg de celulosa microcristalina, 201,0 mg de fosfato de calcio dibásico, 40,0 mg de crospovidona, 20,0 mg de povidona, y 5,0 mg de estearato de magnesio para la fase intragranular; y 40,0 mg de crospovidona, 5,0 mg de dióxido de silicio, y 10,0 mg de estearato de magnesio para la fase extragranular. En una realización, un ejemplo de formulación de niraparib comprende 47,8% en peso de tosilato de niraparib monohidrato, 20,1% en peso de celulosa microcristalina, 20,1% en peso de fosfato de calcio dibásico, 4,0% en peso de crospovidona, 2,0% en peso de povidona, y 0,5% en peso de estearato de magnesio para la fase intragranular; y 4,0% en peso de crospovidona, 0,5% en peso de dióxido de silicio, y 1,0% en peso de estearato de magnesio para la fase extragranular.

En una realización, un ejemplo de formulación de niraparib comprende 478,0 mg de tosilato de niraparib monohidrato, 201,0 mg de celulosa microcristalina, 201,0 mg de manitol, 40,0 mg de croscarmelosa sodio, 20,0 mg de hidroxipropilcelulosa, y 5,0 mg de estearato de magnesio para la fase intragranular; y 40,0 mg de croscarmelosa sodio, 5,0 mg de dióxido de silicio, y 10,0 mg de estearato de magnesio para la fase extragranular. En una realización, un ejemplo de formulación de niraparib comprende 47,8% en peso de tosilato de niraparib monohidrato, 20,1% en peso de celulosa microcristalina, 20,1% en peso de manitol, 4,0% en peso de croscarmelosa sodio, 2,0% en peso de hidroxipropilcelulosa, y 0,5% en peso de estearato de magnesio para la fase intragranular; y 4,0% en peso de croscarmelosa sodio, 0,5% en peso de dióxido de silicio, y 1,0% en peso de estearato de magnesio para la fase extragranular.

En una realización, un ejemplo de formulación de niraparib comprende 478,0

mg de tosilato de niraparib monohidrato, 201,0 mg de celulosa microcristalina, 201,0 mg de manitol, 40,0 mg de crospovidona, 20,0 mg de povidona, y 5,0 mg de estearato de magnesio para la fase intragranular; y 40,0 mg de crospovidona, 5,0 mg de dióxido de silicio, y 10,0 mg de estearato de magnesio para la fase extragranular. En una
 5 realización, un ejemplo de formulación de niraparib comprende 47,8% en peso de tosilato de niraparib monohidrato, 20,1% en peso de celulosa microcristalina, 20,1% en peso de manitol, 4,0% en peso de crospovidona, 2,0% en peso de povidona, y 0,5% en peso de estearato de magnesio para la fase intragranular; y 4,0% en peso de crospovidona, 0,5% en peso de dióxido de silicio, y 1,0% en peso de estearato de
 10 magnesio para la fase extragranular.

Composiciones de comprimidos de niraparib

En la presente se describen ejemplos de composiciones de comprimidos, que incluyen ejemplos de excipientes.

En unas realizaciones, la invención incluye una composición de comprimido
 15 que comprende niraparib en una cantidad eficaz para inhibir la poliadenosina difosfato ribosa polimerasa (PARP) cuando se administra a un sujeto que lo necesita, en la que el comprimido comprende una fase intragranular y una fase extragranular, y en la que: (a) al menos un componente de la fase intragranular es un diluyente, un ligante, un disgregante, un deslizante, o un lubricante; y/o (b) al menos un
 20 componente de la fase extragranular es un disgregante, un deslizante, o un lubricante.

En otro aspecto, se proporciona una composición de comprimido que comprende niraparib en una cantidad eficaz para inhibir la poliadenosina difosfato ribosa polimerasa (PARP) cuando se administra a un sujeto que lo necesita, en la
 25 que el comprimido comprende una fase intragranular y una fase extragranular.

En unas realizaciones, una composición de comprimido comprende niraparib en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 350 mg basándose en la base libre del niraparib. En unas realizaciones, una composición de comprimido comprende tosilato de niraparib monohidrato en una cantidad de aproximadamente
 30 100 mg a aproximadamente 550 mg. En unas realizaciones, una composición de comprimido comprende tosilato de niraparib monohidrato en una cantidad que es aproximadamente 40-50% en peso de la composición de comprimido.

En unas realizaciones, la fase intragranular comprende un diluyente (por ejemplo, un primer diluyente) en una cantidad que es aproximadamente 7,5-15%,
 35 aproximadamente 8-14%, o aproximadamente 9-11% en peso de la composición de comprimido. En unas realizaciones, la fase intragranular comprende un segundo

diluyente en una cantidad que es aproximadamente 25-40%, aproximadamente 30-40%, o aproximadamente 30-35% en peso de la composición de comprimido. En unas realizaciones, la fase intragranular comprende un ligante en una cantidad que es aproximadamente 1-3% en peso de la composición de comprimido. En unas realizaciones, la fase intragranular comprende un disgregante en una cantidad que es aproximadamente 0,1-2% o aproximadamente 0,5%-1,5% en peso de la composición de comprimido. En unas realizaciones, la fase intragranular comprende un deslizante, un adsorbente o un absorbente una cantidad que es aproximadamente 1-5% o aproximadamente 2-4% en peso de la composición de comprimido. En unas realizaciones, la fase intragranular comprende un lubricante en una cantidad que es aproximadamente 0,1-2% en peso de la composición de comprimido. En unas realizaciones, la fase extragranular comprende un disgregante en una cantidad que es aproximadamente 0,1-2% en peso de la composición de comprimido. En unas realizaciones, la fase extragranular comprende un deslizante, un adsorbente o un absorbente una cantidad que es aproximadamente 0,1-2% en peso de la composición de comprimido. En unas realizaciones, la fase extragranular comprende un lubricante en una cantidad que es aproximadamente 0,1-2% en peso de la composición de comprimido.

En un aspecto, en la presente se describe una composición de comprimido que comprende: a) una cantidad eficaz de niraparib para inhibir la poliadenosina difosfato ribosa polimerasa (PARP) cuando se administra a un sujeto que lo necesita; b) un primer diluyente seleccionado de lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, y fosfato de calcio dibásico; c) estearato de magnesio; d) un segundo diluyente seleccionado de celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno), e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); y e) un ligante seleccionado de povidona (PVP), hidroxipropilcelulosa (HPC), e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

En otro aspecto, en la presente se describe una composición de comprimido que comprende los siguientes componentes basándose en el porcentaje en peso:

- (a) en una porción intragranular:
 - (i) aproximadamente 40-50% de tosilato de niraparib monohidrato;
 - (ii) aproximadamente 8-14% de un primer diluyente;
 - (iii) aproximadamente 30-40% de un segundo diluyente;
 - (iv) aproximadamente 1-3% de un ligante;
 - (v) aproximadamente 0,1-2% de un disgregante;
 - (vi) aproximadamente 2-4% de un deslizante, un adsorbente o un absorbente;

y

(vii) aproximadamente 0,1-2% de un lubricante;

(b) en una porción extragranular:

(i) aproximadamente 0,1-2% de un disgregante;

5 (ii) aproximadamente 0,1-2% de un deslizante, un adsorbente o un
absorbente; y

(iii) aproximadamente 0,1-2% de un lubricante.

En otro aspecto, en la presente se describe una composición de comprimido que comprende los siguientes componentes basándose en el porcentaje en peso:

(a) en una porción intragranular:

10 (i) aproximadamente 40-50% de tosilato de niraparib monohidrato;

(ii) aproximadamente 9-11% de un primer diluyente;

(iii) aproximadamente 30-40% de un segundo diluyente;

(iv) aproximadamente 1-3% de un ligante;

(v) aproximadamente 0,1-2% de un disgregante;

15 (vi) aproximadamente 2-4% de un deslizante, un adsorbente o un absorbente;
y

(vii) aproximadamente 0,1-2% de un lubricante;

(b) en una porción extragranular:

(i) aproximadamente 0,1-2% de un disgregante;

20 (ii) aproximadamente 0,1-2% de un deslizante, un adsorbente o un
absorbente; y

(iii) aproximadamente 0,1-2% de un lubricante.

En otro aspecto, en la presente se proporciona una composición que comprende un comprimido que comprende los siguientes componentes basándose en el porcentaje en peso:

25 en el porcentaje en peso:

(a) en una porción intragranular:

(i) aproximadamente 40-50% de tosilato de niraparib monohidrato;

(ii) aproximadamente 9-40% de un diluyente;

(iii) aproximadamente 1-3% de un ligante;

30 (iv) aproximadamente 0,1-2% de un disgregante;

(v) aproximadamente 2-4% de un deslizante, un adsorbente o un absorbente;

y

(vi) aproximadamente 0,1-2% de un lubricante;

(b) en una porción extragranular:

35 (i) aproximadamente 0,1-2% de un disgregante;

(ii) aproximadamente 0,1-2% de un deslizante, un adsorbente o un

absorbente; y

(iii) aproximadamente 0,1-2% de un lubricante.

En algunas realizaciones, el lubricante es estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, el diluyente es lactosa, manitol, fosfato de calcio

5 dibásico, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En algunas realizaciones, la lactosa es anhidra, monohidrato, cristalina o secada por pulverización. En algunas realizaciones, el manitol está secado por pulverización o es cristalino.

En algunas realizaciones, el primer diluyente es lactosa monohidrato. En
10 algunas realizaciones, la lactosa monohidrato está modificada (por ejemplo, lactosa monohidrato secada por pulverización). En algunas realizaciones, la lactosa monohidrato no está modificada (por ejemplo, lactosa monohidrato en polvo). En algunas realizaciones, la lactosa monohidrato es cristalina. En algunas realizaciones, el primer diluyente es manitol. En algunas realizaciones, el manitol está secado por
15 pulverización o es cristalino. En algunas realizaciones, el primer diluyente es fosfato de calcio dibásico.

En algunas realizaciones, un segundo diluyente es celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, un segundo diluyente es almidón, poli(óxido de etileno) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

20 En unas realizaciones, un primer diluyente es lactosa, y un segundo diluyente es celulosa microcristalina. En unas realizaciones, un primer diluyente es lactosa, y un segundo diluyente es almidón. En unas realizaciones, un primer diluyente es lactosa, y un segundo diluyente es poli(óxido de etileno). En unas realizaciones, un primer diluyente es lactosa, y un segundo diluyente es HPMC. En unas realizaciones,
25 un primer diluyente es lactosa, y un segundo diluyente es manitol. En unas realizaciones, un primer diluyente es lactosa, y un segundo diluyente es fosfato de calcio dibásico.

En unas realizaciones, un primer diluyente es lactosa monohidrato, y un segundo diluyente es celulosa microcristalina. En unas realizaciones, un primer
30 diluyente es lactosa monohidrato, y un segundo diluyente es almidón. En unas realizaciones, un primer diluyente es lactosa monohidrato, y un segundo diluyente es poli(óxido de etileno). En unas realizaciones, un primer diluyente es lactosa monohidrato, y un segundo diluyente es HPMC. En unas realizaciones, un primer diluyente es lactosa monohidrato, y un segundo diluyente es manitol. En unas
35 realizaciones, un primer diluyente es lactosa monohidrato, y un segundo diluyente es fosfato de calcio dibásico.

En unas realizaciones, un primer diluyente es manitol, y un segundo diluyente es lactosa (por ejemplo, lactosa monohidrato). En unas realizaciones, un primer diluyente es manitol, y un segundo diluyente es celulosa microcristalina. En unas realizaciones, un primer diluyente es manitol, y un segundo diluyente es almidón. En
 5 unas realizaciones, un primer diluyente es manitol, y un segundo diluyente es poli(óxido de etileno). En unas realizaciones, un primer diluyente es manitol, y un segundo diluyente es HPMC. En unas realizaciones, un primer diluyente es manitol, y un segundo diluyente es fosfato de calcio dibásico.

En unas realizaciones, un primer diluyente es fosfato de calcio dibásico, y un
 10 segundo diluyente es manitol. En unas realizaciones, un primer diluyente es fosfato de calcio dibásico, y un segundo diluyente es lactosa (por ejemplo, lactosa monohidrato). En unas realizaciones, un primer diluyente es fosfato de calcio dibásico, y un segundo diluyente es celulosa microcristalina. En unas realizaciones, un primer diluyente es fosfato de calcio dibásico, y un segundo diluyente es almidón.
 15 En unas realizaciones, un primer diluyente es fosfato de calcio dibásico, y un segundo diluyente es poli(óxido de etileno). En unas realizaciones, un primer diluyente es fosfato de calcio dibásico, y un segundo diluyente es HPMC.

En unas realizaciones, un primer diluyente es celulosa microcristalina, y un segundo diluyente es lactosa (por ejemplo, lactosa monohidrato). En unas
 20 realizaciones, un primer diluyente es celulosa microcristalina, y un segundo diluyente es manitol. En unas realizaciones, un primer diluyente es celulosa microcristalina, y un segundo diluyente es almidón. En unas realizaciones, un primer diluyente es celulosa microcristalina, y un segundo diluyente es poli(óxido de etileno). En unas realizaciones, un primer diluyente es celulosa microcristalina, y un segundo diluyente
 25 es HPMC. En unas realizaciones, un primer diluyente es celulosa microcristalina, y un segundo diluyente es fosfato de calcio dibásico.

En unas realizaciones, un primer diluyente es almidón, y un segundo diluyente es manitol. En unas realizaciones, un primer diluyente es almidón, y un segundo diluyente es lactosa (por ejemplo, lactosa monohidrato). En unas realizaciones, un
 30 primer diluyente es almidón, y un segundo diluyente es celulosa microcristalina. En unas realizaciones, un primer diluyente es almidón, y un segundo diluyente es poli(óxido de etileno). En unas realizaciones, un primer diluyente es almidón, y un segundo diluyente es HPMC. En unas realizaciones, un primer diluyente es almidón, y un segundo diluyente es fosfato de calcio dibásico.

35 En unas realizaciones, un primer diluyente es poli(óxido de etileno), y un segundo diluyente es manitol. En unas realizaciones, un primer diluyente es

poli(óxido de etileno), y un segundo diluyente es lactosa (por ejemplo, lactosa monohidrato). En unas realizaciones, un primer diluyente es poli(óxido de etileno), y un segundo diluyente es celulosa microcristalina. En unas realizaciones, un primer diluyente es poli(óxido de etileno), y un segundo diluyente es almidón. En unas realizaciones, un primer diluyente es poli(óxido de etileno), y un segundo diluyente es HPMC. En unas realizaciones, un primer diluyente es poli(óxido de etileno), y un segundo diluyente es fosfato de calcio dibásico.

En unas realizaciones, un primer diluyente es HPMC, y un segundo diluyente es manitol. En unas realizaciones, un primer diluyente es HPMC, y un segundo diluyente es lactosa (por ejemplo, lactosa monohidrato). En unas realizaciones, un primer diluyente es HPMC, y un segundo diluyente es celulosa microcristalina. En unas realizaciones, un primer diluyente es HPMC, y un segundo diluyente es poli(óxido de etileno). En unas realizaciones, un primer diluyente es almidón, y un segundo diluyente es almidón. En unas realizaciones, un primer diluyente es HPMC, y un segundo diluyente es fosfato de calcio dibásico.

En algunas realizaciones, el ligante es povidona (PVP). En algunas realizaciones, el ligante es hidroxipropilcelulosa (HPC). En algunas realizaciones, el ligante es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

En algunas realizaciones, el disgregante es crospovidona o croscarmelosa. En algunas realizaciones, el disgregante es crospovidona. En algunas realizaciones, el deslizante es dióxido de silicio. En algunas realizaciones, el deslizante es sílice mesoporoso intermedio. En algunas realizaciones, el excipiente de sílice mesoporoso intermedio comprende siloide FP-244.

En algunas realizaciones, la composición comprende además un disgregante. En algunas realizaciones, el disgregante es crospovidona o croscarmelosa. En algunas realizaciones, la croscarmelosa es croscarmelosa sodio. En algunas realizaciones, la composición comprende además un excipiente de sílice mesoporoso grande como adsorbente. En algunas realizaciones, el excipiente de sílice mesoporoso grande absorbe agua. En algunas realizaciones, la composición comprende además un excipiente de sílice mesoporoso intermedio como deslizante. En algunas realizaciones, el excipiente de sílice mesoporoso intermedio comprende siloide FP-244. En algunas realizaciones, la composición comprende además un excipiente adicional como adsorbente, tal como bentonita, talco, celulosa microcristalina, carbón, sílice de pirólisis, carbonato de magnesio o excipientes similares.

En algunas realizaciones, la composición comprende además dióxido de

silicio. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1%, aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,7%, aproximadamente 0,8%, aproximadamente 0,9%, aproximadamente 1%, aproximadamente 1,5%, aproximadamente 2%, aproximadamente 2,5%, aproximadamente 3%, aproximadamente 3,5%, aproximadamente 4%, aproximadamente 4,5%, o aproximadamente 5% en peso.

En unas realizaciones, una composición comprende un ligante que es povidona (PVP). En unas realizaciones, una composición comprende además un disgregante. En unas realizaciones, un disgregante es crospovidona. En unas realizaciones, un disgregante es croscarmelosa (por ejemplo, croscarmelosa sodio). En unas realizaciones, una composición comprende además dióxido de silicio. En unas realizaciones, una composición no comprende estearato de magnesio. En unas realizaciones, una composición comprende además estearato de magnesio.

En unas realizaciones, una composición comprende un ligante que es hidroxipropilcelulosa (HPC). En unas realizaciones, una composición comprende además un disgregante. En unas realizaciones, un disgregante es crospovidona. En unas realizaciones, un disgregante es croscarmelosa (por ejemplo, croscarmelosa sodio). En unas realizaciones, una composición comprende además dióxido de silicio. En unas realizaciones, una composición no comprende estearato de magnesio. En unas realizaciones, una composición comprende además estearato de magnesio.

En unas realizaciones, una composición comprende un ligante que es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En unas realizaciones, una composición comprende además un disgregante. En unas realizaciones, un disgregante es crospovidona. En unas realizaciones, un disgregante es croscarmelosa (por ejemplo, croscarmelosa sodio). En unas realizaciones, una composición comprende además dióxido de silicio. En unas realizaciones, una composición no comprende estearato de magnesio. En unas realizaciones, una composición comprende además estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, la composición comprende además una fase intragranular. En algunas realizaciones, la fase intragranular comprende dióxido de

silicio. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio en la fase intragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio en la fase intragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio en la fase intragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1%, aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,7%, aproximadamente 0,8%, aproximadamente 0,9%, aproximadamente 1%, aproximadamente 1,5%, aproximadamente 2%, aproximadamente 2,5%, aproximadamente 3%, aproximadamente 3,5%, aproximadamente 4%, aproximadamente 4,5%, o aproximadamente 5% en peso.

En algunas realizaciones, la fase intragranular no comprende estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la fase intragranular comprende niraparib, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, crospovidona, y povidona. En algunas realizaciones, la fase intragranular comprende niraparib, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa, e hidroxipropilcelulosa (HPC). En algunas realizaciones, la fase intragranular comprende niraparib, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa, e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En algunas realizaciones, la fase intragranular comprende niraparib, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, crospovidona, povidona y un excipiente de sílice mesoporoso grande como adsorbente o absorbente o un excipiente de sílice mesoporoso intermedio como deslizante. En algunas realizaciones, la fase intragranular comprende niraparib, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, crospovidona, povidona y un excipiente de sílice mesoporoso grande como adsorbente o absorbente. En algunas realizaciones, la fase intragranular comprende niraparib, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, crospovidona, povidona y un excipiente de sílice mesoporoso intermedio como deslizante.

En algunas realizaciones, la fase intragranular comprende estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la fase intragranular comprende niraparib, celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico, crospovidona, povidona y estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la fase intragranular comprende niraparib, celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa, hidroxipropilcelulosa (HPC) y estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la fase intragranular comprende niraparib, celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y estearato de magnesio. En algunas

realizaciones, la fase intragranular comprende niraparib, celulosa microcristalina, manitol, crospovidona, povidona y estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, la composición comprende además una fase extragranular. En algunas realizaciones, la fase extragranular comprende estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la fase extragranular comprende crospovidona. En algunas realizaciones, la fase extragranular comprende croscarmelosa.

En algunas realizaciones, la fase extragranular comprende dióxido de silicio. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio en la fase extragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio en la fase extragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio en la fase extragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2,5% en peso. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio en la fase extragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1%, aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,7%, aproximadamente 0,8%, aproximadamente 0,9%, aproximadamente 1%, aproximadamente 1,5%, aproximadamente 2%, aproximadamente 2,5%, aproximadamente 3%, aproximadamente 3,5%, aproximadamente 4%, aproximadamente 4,5%, o aproximadamente 5% en peso.

En algunas realizaciones, el niraparib está presente en una cantidad de aproximadamente 5-90% en peso. En algunas realizaciones, el niraparib está presente en una cantidad de aproximadamente 5-80% en peso. En algunas realizaciones, el niraparib está presente en una cantidad de aproximadamente 5-70% en peso. En algunas realizaciones, el niraparib está presente en una cantidad de aproximadamente 5-60% en peso. En algunas realizaciones, el niraparib está presente en una cantidad de aproximadamente 5-50% en peso. En algunas realizaciones, el niraparib está presente en una cantidad de aproximadamente 5-40% en peso. En algunas realizaciones, el niraparib está presente en una cantidad de aproximadamente 5-30% en peso. En algunas realizaciones, el niraparib está presente en una cantidad de aproximadamente 5-20% en peso. En algunas realizaciones, el niraparib está presente en una cantidad de aproximadamente 5-10% en peso. En algunas realizaciones, el niraparib está presente en una cantidad de aproximadamente 10-90% en peso. En algunas realizaciones, el niraparib está presente en una cantidad de aproximadamente 10-80% en peso. En algunas

	aproximadamente	15%,	aproximadamente	16%,	aproximadamente	17%,
	aproximadamente	18%,	aproximadamente	19%,	aproximadamente	20%,
	aproximadamente	21%,	aproximadamente	22%,	aproximadamente	23%,
	aproximadamente	24%,	aproximadamente	25%,	aproximadamente	26%,
5	aproximadamente	27%,	aproximadamente	28%,	aproximadamente	29%,
	aproximadamente	30%,	aproximadamente	31%,	aproximadamente	32%,
	aproximadamente	33%,	aproximadamente	34%,	aproximadamente	35%,
	aproximadamente	36%,	aproximadamente	37%,	aproximadamente	38%,
	aproximadamente	39%,	aproximadamente	40%,	aproximadamente	41%,
10	aproximadamente	42%,	aproximadamente	43%,	aproximadamente	44%,
	aproximadamente	45%,	aproximadamente	46%,	aproximadamente	47%,
	aproximadamente	48%,	aproximadamente	49%,	aproximadamente	50%,
	aproximadamente	51%,	aproximadamente	52%,	aproximadamente	53%,
	aproximadamente	54%,	aproximadamente	55%,	aproximadamente	56%,
15	aproximadamente	57%,	aproximadamente	58%,	aproximadamente	59%,
	aproximadamente	60%,	aproximadamente	61%,	aproximadamente	62%,
	aproximadamente	63%,	aproximadamente	64%,	aproximadamente	65%,
	aproximadamente	66%,	aproximadamente	67%,	aproximadamente	68%,
	aproximadamente	69%,	aproximadamente	70%,	aproximadamente	71%,
20	aproximadamente	72%,	aproximadamente	73%,	aproximadamente	74%,
	aproximadamente	75%,	aproximadamente	76%,	aproximadamente	77%,
	aproximadamente	78%,	aproximadamente	79%,	aproximadamente	80%,
	aproximadamente	81%,	aproximadamente	82%,	aproximadamente	83%,
	aproximadamente	84%,	aproximadamente	85%,	aproximadamente	86%,
25	aproximadamente	87%,	aproximadamente	88%,	aproximadamente	89%, o
	aproximadamente 90% en peso. En algunas realizaciones, el niraparib es la sal farmacéuticamente aceptable del niraparib. En algunas realizaciones, el niraparib es tosilato de niraparib monohidrato.					

En algunas realizaciones, el segundo diluyente (por ejemplo, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno), e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)) está presente en una cantidad de aproximadamente 5-90% en peso. En algunas realizaciones, el segundo diluyente (por ejemplo, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno), e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)) está presente en una cantidad de aproximadamente 5-80% en peso. En algunas realizaciones, el segundo diluyente (por ejemplo, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno), e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)) está presente en una cantidad de

aproximadamente 5-70% en peso. En algunas realizaciones, el segundo diluyente (por ejemplo, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno), e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)) está presente en una cantidad de aproximadamente 5-60% en peso. En algunas realizaciones, el segundo diluyente

5 (por ejemplo, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno), e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)) está presente en una cantidad de aproximadamente 5-50% en peso. En algunas realizaciones, el segundo diluyente (por ejemplo, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno), e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)) está presente en una cantidad de

10 aproximadamente 5-40% en peso. En algunas realizaciones, el segundo diluyente (por ejemplo, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno), e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)) está presente en una cantidad de aproximadamente 5-30% en peso. En algunas realizaciones, el segundo diluyente (por ejemplo, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno), e

15 hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)) está presente en una cantidad de aproximadamente 5-20% en peso. En algunas realizaciones, el segundo diluyente (por ejemplo, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno), e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)) está presente en una cantidad de aproximadamente 5-10% en peso. En algunas realizaciones, el segundo diluyente

20 (por ejemplo, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno), e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)) está presente en una cantidad de aproximadamente 10-90% en peso. En algunas realizaciones, el segundo diluyente (por ejemplo, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno), e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)) está presente en una cantidad de

25 aproximadamente 10-80% en peso. En algunas realizaciones, el segundo diluyente (por ejemplo, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno), e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)) está presente en una cantidad de aproximadamente 10-70% en peso. En algunas realizaciones, el segundo diluyente (por ejemplo, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno), e

30 hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)) está presente en una cantidad de aproximadamente 10-60% en peso. En algunas realizaciones, el segundo diluyente (por ejemplo, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno), e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)) está presente en una cantidad de aproximadamente 10-50% en peso. En algunas realizaciones, el segundo diluyente

35 (por ejemplo, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno), e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)) está presente en una cantidad de

	aproximadamente 10-40% en peso. En algunas realizaciones, el segundo diluyente (por ejemplo, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno), e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)) está presente en una cantidad de aproximadamente 10-30% en peso. En algunas realizaciones, el segundo diluyente				
5	(por ejemplo, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno), e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)) está presente en una cantidad de aproximadamente 10-20% en peso. En algunas realizaciones, el segundo diluyente (por ejemplo, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno), e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)) está presente en una cantidad de				
10	aproximadamente 5%,	aproximadamente 6%,	aproximadamente 7%,	aproximadamente 8%,	aproximadamente 9%,
	aproximadamente 10%,	aproximadamente 11%,	aproximadamente 12%,	aproximadamente 13%,	aproximadamente 14%,
	aproximadamente 15%,	aproximadamente 16%,	aproximadamente 17%,	aproximadamente 18%,	aproximadamente 19%,
15	aproximadamente 20%,	aproximadamente 21%,	aproximadamente 22%,	aproximadamente 23%,	aproximadamente 24%,
	aproximadamente 25%,	aproximadamente 26%,	aproximadamente 27%,	aproximadamente 28%,	aproximadamente 29%,
	aproximadamente 30%,	aproximadamente 31%,	aproximadamente 32%,	aproximadamente 33%,	aproximadamente 34%,
20	aproximadamente 35%,	aproximadamente 36%,	aproximadamente 37%,	aproximadamente 38%,	aproximadamente 39%,
	aproximadamente 40%,	aproximadamente 41%,	aproximadamente 42%,	aproximadamente 43%,	aproximadamente 44%,
	aproximadamente 45%,	aproximadamente 46%,	aproximadamente 47%,	aproximadamente 48%,	aproximadamente 49%,
25	aproximadamente 50%,	aproximadamente 51%,	aproximadamente 52%,	aproximadamente 53%,	aproximadamente 54%,
	aproximadamente 55%,	aproximadamente 56%,	aproximadamente 57%,	aproximadamente 58%,	aproximadamente 59%,
	aproximadamente 60%,	aproximadamente 61%,	aproximadamente 62%,	aproximadamente 63%,	aproximadamente 64%,
30	aproximadamente 65%,	aproximadamente 66%,	aproximadamente 67%,	aproximadamente 68%,	aproximadamente 69%,
	aproximadamente 70%,	aproximadamente 71%,	aproximadamente 72%,	aproximadamente 73%,	aproximadamente 74%,
	aproximadamente 75%,	aproximadamente 76%,	aproximadamente 77%,	aproximadamente 78%,	aproximadamente 79%,
35	aproximadamente 80%,	aproximadamente 81%,	aproximadamente 82%,	aproximadamente 83%,	aproximadamente 84%,
	aproximadamente 85%,				

aproximadamente 86%, aproximadamente 87%, aproximadamente 88%, aproximadamente 89%, o aproximadamente 90% en peso.

En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de aproximadamente 5-90% en peso. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de aproximadamente 5-80% en peso. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de aproximadamente 5-70% en peso. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de aproximadamente 5-60% en peso. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de aproximadamente 5-50% en peso. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de aproximadamente 5-40% en peso. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de aproximadamente 5-30% en peso. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de aproximadamente 5-20% en peso. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de aproximadamente 5-10% en peso. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de aproximadamente 10-90% en peso. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de aproximadamente 10-80% en peso. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de aproximadamente 10-70% en peso. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de aproximadamente 10-60% en peso. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de aproximadamente 10-50% en peso. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de aproximadamente 10-40% en peso. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de aproximadamente 10-30% en peso. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de aproximadamente 10-20% en peso. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 18%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 24%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%,

	aproximadamente 27%,	aproximadamente 28%,	aproximadamente 29%,
	aproximadamente 30%,	aproximadamente 31%,	aproximadamente 32%,
	aproximadamente 33%,	aproximadamente 34%,	aproximadamente 35%,
	aproximadamente 36%,	aproximadamente 37%,	aproximadamente 38%,
5	aproximadamente 39%,	aproximadamente 40%,	aproximadamente 41%,
	aproximadamente 42%,	aproximadamente 43%,	aproximadamente 44%,
	aproximadamente 45%,	aproximadamente 46%,	aproximadamente 47%,
	aproximadamente 48%,	aproximadamente 49%,	aproximadamente 50%,
	aproximadamente 51%,	aproximadamente 52%,	aproximadamente 53%,
10	aproximadamente 54%,	aproximadamente 55%,	aproximadamente 56%,
	aproximadamente 57%,	aproximadamente 58%,	aproximadamente 59%,
	aproximadamente 60%,	aproximadamente 61%,	aproximadamente 62%,
	aproximadamente 63%,	aproximadamente 64%,	aproximadamente 65%,
	aproximadamente 66%,	aproximadamente 67%,	aproximadamente 68%,
15	aproximadamente 69%,	aproximadamente 70%,	aproximadamente 71%,
	aproximadamente 72%,	aproximadamente 73%,	aproximadamente 74%,
	aproximadamente 75%,	aproximadamente 76%,	aproximadamente 77%,
	aproximadamente 78%,	aproximadamente 79%,	aproximadamente 80%,
	aproximadamente 81%,	aproximadamente 82%,	aproximadamente 83%,
20	aproximadamente 84%,	aproximadamente 85%,	aproximadamente 86%,
	aproximadamente 87%,	aproximadamente 88%,	aproximadamente 89%, o aproximadamente 90% en peso.

En algunas realizaciones, el primer diluyente, tal como lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, y fosfato de calcio dibásico, está presente en una cantidad de aproximadamente 5-90% en peso. En algunas realizaciones, el primer diluyente, tal como lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, y fosfato de calcio dibásico, está presente en una cantidad de aproximadamente 5-80% en peso. En algunas realizaciones, el primer diluyente, tal como lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, y fosfato de calcio dibásico, está presente en una cantidad de aproximadamente 5-70% en peso. En algunas realizaciones, el primer diluyente, tal como lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, y fosfato de calcio dibásico, está presente en una cantidad de aproximadamente 5-60% en peso. En algunas realizaciones, el primer diluyente, tal como lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, y fosfato de calcio dibásico, está presente en una cantidad de aproximadamente 5-50% en peso. En algunas realizaciones, el primer diluyente, tal como lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, y fosfato de calcio dibásico, está

presente en una cantidad de aproximadamente 5-40% en peso. En algunas realizaciones, el primer diluyente, tal como lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, y fosfato de calcio dibásico, está presente en una cantidad de aproximadamente 5-30% en peso. En algunas realizaciones, el primer diluyente, tal como lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, y fosfato de calcio dibásico, está presente en una cantidad de aproximadamente 5-20% en peso. En algunas realizaciones, el primer diluyente, tal como lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, y fosfato de calcio dibásico, está presente en una cantidad de aproximadamente 5-10% en peso. En algunas realizaciones, el primer diluyente, tal como lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, y fosfato de calcio dibásico, está presente en una cantidad de aproximadamente 10-90% en peso. En algunas realizaciones, el primer diluyente, tal como lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, y fosfato de calcio dibásico, está presente en una cantidad de aproximadamente 10-80% en peso. En algunas realizaciones, el primer diluyente, tal como lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, y fosfato de calcio dibásico, está presente en una cantidad de aproximadamente 10-70% en peso. En algunas realizaciones, el primer diluyente, tal como lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, y fosfato de calcio dibásico, está presente en una cantidad de aproximadamente 10-60% en peso. En algunas realizaciones, el primer diluyente, tal como lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, y fosfato de calcio dibásico, está presente en una cantidad de aproximadamente 10-50% en peso. En algunas realizaciones, el primer diluyente, tal como lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, y fosfato de calcio dibásico, está presente en una cantidad de aproximadamente 10-40% en peso. En algunas realizaciones, el primer diluyente, tal como lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, y fosfato de calcio dibásico, está presente en una cantidad de aproximadamente 10-30% en peso. En algunas realizaciones, el primer diluyente, tal como lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, y fosfato de calcio dibásico, está presente en una cantidad de aproximadamente 10-20% en peso. En algunas realizaciones, el primer diluyente, tal como lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, y fosfato de calcio dibásico, está presente en una cantidad de aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 18%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%,

	aproximadamente 22%,	aproximadamente 23%,	aproximadamente 24%,
	aproximadamente 25%,	aproximadamente 26%,	aproximadamente 27%,
	aproximadamente 28%,	aproximadamente 29%,	aproximadamente 30%,
	aproximadamente 31%,	aproximadamente 32%,	aproximadamente 33%,
5	aproximadamente 34%,	aproximadamente 35%,	aproximadamente 36%,
	aproximadamente 37%,	aproximadamente 38%,	aproximadamente 39%,
	aproximadamente 40%,	aproximadamente 41%,	aproximadamente 42%,
	aproximadamente 43%,	aproximadamente 44%,	aproximadamente 45%,
	aproximadamente 46%,	aproximadamente 47%,	aproximadamente 48%,
10	aproximadamente 49%,	aproximadamente 50%,	aproximadamente 51%,
	aproximadamente 52%,	aproximadamente 53%,	aproximadamente 54%,
	aproximadamente 55%,	aproximadamente 56%,	aproximadamente 57%,
	aproximadamente 58%,	aproximadamente 59%,	aproximadamente 60%,
	aproximadamente 61%,	aproximadamente 62%,	aproximadamente 63%,
15	aproximadamente 64%,	aproximadamente 65%,	aproximadamente 66%,
	aproximadamente 67%,	aproximadamente 68%,	aproximadamente 69%,
	aproximadamente 70%,	aproximadamente 71%,	aproximadamente 72%,
	aproximadamente 73%,	aproximadamente 74%,	aproximadamente 75%,
	aproximadamente 76%,	aproximadamente 77%,	aproximadamente 78%,
20	aproximadamente 79%,	aproximadamente 80%,	aproximadamente 81%,
	aproximadamente 82%,	aproximadamente 83%,	aproximadamente 84%,
	aproximadamente 85%,	aproximadamente 86%,	aproximadamente 87%,
	aproximadamente 88%, aproximadamente 89%, o aproximadamente 90% en peso.		

En algunas realizaciones, el diluyente, tal como lactosa, manitol, fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), está presente en una cantidad de aproximadamente 5-90% en peso. En algunas realizaciones, la lactosa es anhidra, monohidrato, cristalina o secada por pulverización. En algunas realizaciones, el manitol está secado por pulverización o es cristalino. En algunas realizaciones, el diluyente, tal como lactosa, manitol, fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), está presente en una cantidad de aproximadamente 5-80% en peso. En algunas realizaciones, el diluyente, tal como lactosa, manitol, fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), está presente en una cantidad de aproximadamente 5-70% en peso. En algunas realizaciones, el diluyente, tal como lactosa, manitol, fosfato de calcio

dibásico, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), está presente en una cantidad de aproximadamente 5-60% en peso. En algunas realizaciones, el diluyente, tal como lactosa, manitol, fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), está presente en una cantidad de aproximadamente 5-50% en peso. En algunas realizaciones, el diluyente, tal como lactosa, manitol, fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), está presente en una cantidad de aproximadamente 5-40% en peso. En algunas realizaciones, el diluyente, tal como lactosa, manitol, fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), está presente en una cantidad de aproximadamente 5-30% en peso. En algunas realizaciones, el diluyente, tal como lactosa, manitol, fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), está presente en una cantidad de aproximadamente 5-20% en peso. En algunas realizaciones, el diluyente, tal como lactosa, manitol, fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), está presente en una cantidad de aproximadamente 5-10% en peso. En algunas realizaciones, el diluyente, tal como lactosa, manitol, fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), está presente en una cantidad de aproximadamente 10-90% en peso. En algunas realizaciones, el diluyente, tal como lactosa, manitol, fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), está presente en una cantidad de aproximadamente 10-80% en peso. En algunas realizaciones, el diluyente, tal como lactosa, manitol, fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), está presente en una cantidad de aproximadamente 10-70% en peso. En algunas realizaciones, el diluyente, tal como lactosa, manitol, fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), está presente en una cantidad de aproximadamente 10-60% en peso. En algunas realizaciones, el diluyente, tal como lactosa, manitol, fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), está presente en una cantidad de aproximadamente 10-50% en peso. En algunas realizaciones, el diluyente, tal como lactosa, manitol, fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC),

está presente en una cantidad de aproximadamente 10-40% en peso. En algunas realizaciones, el diluyente, tal como lactosa, manitol, fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), está presente en una cantidad de aproximadamente 10-30% en peso. En

5 algunas realizaciones, el diluyente, tal como lactosa, manitol, fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), está presente en una cantidad de aproximadamente 10-20% en peso. En algunas realizaciones, el diluyente, tal como

10 lactosa, manitol, fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), está presente en una cantidad de aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%,

15 aproximadamente 17%, aproximadamente 18%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 24%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente 29%, aproximadamente 30%, aproximadamente 31%,

20 aproximadamente 32%, aproximadamente 33%, aproximadamente 34%, aproximadamente 35%, aproximadamente 36%, aproximadamente 37%, aproximadamente 38%, aproximadamente 39%, aproximadamente 40%, aproximadamente 41%, aproximadamente 42%, aproximadamente 43%, aproximadamente 44%, aproximadamente 45%, aproximadamente 46%,

25 aproximadamente 47%, aproximadamente 48%, aproximadamente 49%, aproximadamente 50%, aproximadamente 51%, aproximadamente 52%, aproximadamente 53%, aproximadamente 54%, aproximadamente 55%, aproximadamente 56%, aproximadamente 57%, aproximadamente 58%, aproximadamente 59%, aproximadamente 60%, aproximadamente 61%,

30 aproximadamente 62%, aproximadamente 63%, aproximadamente 64%, aproximadamente 65%, aproximadamente 66%, aproximadamente 67%, aproximadamente 68%, aproximadamente 69%, aproximadamente 70%, aproximadamente 71%, aproximadamente 72%, aproximadamente 73%, aproximadamente 74%, aproximadamente 75%, aproximadamente 76%,

35 aproximadamente 77%, aproximadamente 78%, aproximadamente 79%, aproximadamente 80%, aproximadamente 81%, aproximadamente 82%,

aproximadamente 83%, aproximadamente 84%, aproximadamente 85%,
aproximadamente 86%, aproximadamente 87%, aproximadamente 88%,
aproximadamente 89%, o aproximadamente 90% en peso.

En algunas realizaciones, la lactosa está presente en una cantidad de
5 aproximadamente 5-90% en peso. En algunas realizaciones, la lactosa está presente
en una cantidad de aproximadamente 5-80% en peso. En algunas realizaciones, la
lactosa está presente en una cantidad de aproximadamente 5-70% en peso. En
algunas realizaciones, la lactosa está presente en una cantidad de aproximadamente
5-60% en peso. En algunas realizaciones, la lactosa está presente en una cantidad
10 de aproximadamente 5-50% en peso. En algunas realizaciones, la lactosa está
presente en una cantidad de aproximadamente 5-40% en peso. En algunas
realizaciones, la lactosa está presente en una cantidad de aproximadamente 5-30%
en peso. En algunas realizaciones, la lactosa está presente en una cantidad de
aproximadamente 5-20% en peso. En algunas realizaciones, la lactosa está presente
15 en una cantidad de aproximadamente 5-10% en peso. En algunas realizaciones, la
lactosa está presente en una cantidad de aproximadamente 10-70% en peso. En
algunas realizaciones, la lactosa está presente en una cantidad de aproximadamente
10-80% en peso. En algunas realizaciones, la lactosa está presente en una cantidad
de aproximadamente 10-70% en peso. En algunas realizaciones, la lactosa está
20 presente en una cantidad de aproximadamente 10-60% en peso. En algunas
realizaciones, la lactosa está presente en una cantidad de aproximadamente 10-50%
en peso. En algunas realizaciones, la lactosa está presente en una cantidad de
aproximadamente 10-40% en peso. En algunas realizaciones, la lactosa está
presente en una cantidad de aproximadamente 10-30% en peso. En algunas
25 realizaciones, la lactosa está presente en una cantidad de aproximadamente 10-32%
en peso. En algunas realizaciones, la lactosa está presente en una cantidad de
aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%,
aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%,
aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%,
30 aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%,
aproximadamente 17%, aproximadamente 18%, aproximadamente 19%,
aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%,
aproximadamente 23%, aproximadamente 24%, aproximadamente 25%,
aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%,
35 aproximadamente 29%, aproximadamente 30%, aproximadamente 31%,
aproximadamente 32%, aproximadamente 33%, aproximadamente 34%,

aproximadamente 35%, aproximadamente 36%, aproximadamente 37%,
aproximadamente 38%, aproximadamente 39%, aproximadamente 40%,
aproximadamente 41%, aproximadamente 42%, aproximadamente 43%,
aproximadamente 44%, aproximadamente 45%, aproximadamente 46%,
5 aproximadamente 47%, aproximadamente 48%, aproximadamente 49%,
aproximadamente 50%, aproximadamente 51%, aproximadamente 52%,
aproximadamente 53%, aproximadamente 54%, aproximadamente 55%,
aproximadamente 56%, aproximadamente 57%, aproximadamente 58%,
aproximadamente 59%, aproximadamente 60%, aproximadamente 61%,
10 aproximadamente 62%, aproximadamente 63%, aproximadamente 64%,
aproximadamente 65%, aproximadamente 66%, aproximadamente 67%,
aproximadamente 68%, aproximadamente 69%, aproximadamente 70%,
aproximadamente 71%, aproximadamente 72%, aproximadamente 73%,
aproximadamente 74%, aproximadamente 75%, aproximadamente 76%,
15 aproximadamente 77%, aproximadamente 78%, aproximadamente 79%,
aproximadamente 80%, aproximadamente 81%, aproximadamente 82%,
aproximadamente 83%, aproximadamente 84%, aproximadamente 85%,
aproximadamente 86%, aproximadamente 87%, aproximadamente 88%,
aproximadamente 89%, o aproximadamente 90% en peso.

20 En algunas realizaciones, la lactosa monohidrato está presente en una
cantidad de aproximadamente 5-90% en peso. En algunas realizaciones, la lactosa
monohidrato está presente en una cantidad de aproximadamente 5-80% en peso. En
algunas realizaciones, la lactosa monohidrato está presente en una cantidad de
aproximadamente 5-70% en peso. En algunas realizaciones, la lactosa monohidrato
25 está presente en una cantidad de aproximadamente 5-60% en peso. En algunas
realizaciones, la lactosa monohidrato está presente en una cantidad de
aproximadamente 5-50% en peso. En algunas realizaciones, la lactosa monohidrato
está presente en una cantidad de aproximadamente 5-40% en peso. En algunas
realizaciones, la lactosa monohidrato está presente en una cantidad de
30 aproximadamente 5-30% en peso. En algunas realizaciones, la lactosa monohidrato
está presente en una cantidad de aproximadamente 5-20% en peso. En algunas
realizaciones, la lactosa monohidrato está presente en una cantidad de
aproximadamente 5-10% en peso. En algunas realizaciones, la lactosa monohidrato
está presente en una cantidad de aproximadamente 10-90% en peso. En algunas
35 realizaciones, la lactosa monohidrato está presente en una cantidad de
aproximadamente 10-80% en peso. En algunas realizaciones, la lactosa monohidrato

	está presente en una cantidad de aproximadamente 10-70% en peso. En algunas realizaciones, la lactosa monohidrato está presente en una cantidad de aproximadamente 10-60% en peso. En algunas realizaciones, la lactosa monohidrato está presente en una cantidad de aproximadamente 10-50% en peso. En algunas			
5	realizaciones, la lactosa monohidrato está presente en una cantidad de aproximadamente 10-40% en peso. En algunas realizaciones, la lactosa monohidrato está presente en una cantidad de aproximadamente 10-30% en peso. En algunas realizaciones, la lactosa monohidrato está presente en una cantidad de aproximadamente 10-20% en peso. En algunas realizaciones, la lactosa monohidrato			
10	está presente en una cantidad de aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 18%,			
15	aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 24%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente 29%, aproximadamente 30%, aproximadamente 31%, aproximadamente 32%, aproximadamente 33%,			
20	aproximadamente 34%, aproximadamente 35%, aproximadamente 36%, aproximadamente 37%, aproximadamente 38%, aproximadamente 39%, aproximadamente 40%, aproximadamente 41%, aproximadamente 42%, aproximadamente 43%, aproximadamente 44%, aproximadamente 45%, aproximadamente 46%, aproximadamente 47%, aproximadamente 48%,			
25	aproximadamente 49%, aproximadamente 50%, aproximadamente 51%, aproximadamente 52%, aproximadamente 53%, aproximadamente 54%, aproximadamente 55%, aproximadamente 56%, aproximadamente 57%, aproximadamente 58%, aproximadamente 59%, aproximadamente 60%, aproximadamente 61%, aproximadamente 62%, aproximadamente 63%,			
30	aproximadamente 64%, aproximadamente 65%, aproximadamente 66%, aproximadamente 67%, aproximadamente 68%, aproximadamente 69%, aproximadamente 70%, aproximadamente 71%, aproximadamente 72%, aproximadamente 73%, aproximadamente 74%, aproximadamente 75%, aproximadamente 76%, aproximadamente 77%, aproximadamente 78%,			
35	aproximadamente 79%, aproximadamente 80%, aproximadamente 81%, aproximadamente 82%, aproximadamente 83%, aproximadamente 84%,			

aproximadamente 85%, aproximadamente 86%, aproximadamente 87%, aproximadamente 88%, aproximadamente 89%, o aproximadamente 90% en peso.

En algunas realizaciones, el ligante, tal como povidona, hidroxilpropilcelulosa, o hidroxipropilmetilcelulosa, está presente en una cantidad de aproximadamente 1-40% en peso. En algunas realizaciones, el ligante, tal como povidona, hidroxilpropilcelulosa, o hidroxipropilmetilcelulosa, está presente en una cantidad de aproximadamente 1-30% en peso. En algunas realizaciones, el ligante, tal como povidona, hidroxilpropilcelulosa, o hidroxipropilmetilcelulosa, está presente en una cantidad de aproximadamente 1-20% en peso. En algunas realizaciones, el ligante, tal como povidona, hidroxilpropilcelulosa, o hidroxipropilmetilcelulosa, está presente en una cantidad de aproximadamente 1-10% en peso. En algunas realizaciones, el ligante, tal como povidona, hidroxilpropilcelulosa, o hidroxipropilmetilcelulosa, está presente en una cantidad de aproximadamente 1-5% en peso. En algunas realizaciones, el ligante, tal como povidona, hidroxilpropilcelulosa, o hidroxipropilmetilcelulosa, está presente en una cantidad de aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 18%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 24%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente 29%, aproximadamente 30%, aproximadamente 31%, aproximadamente 32%, aproximadamente 33%, aproximadamente 34%, aproximadamente 35%, aproximadamente 36%, aproximadamente 37%, aproximadamente 38%, aproximadamente 39%, o aproximadamente 40% en peso.

En algunas realizaciones, la povidona está presente en una cantidad de aproximadamente 5-90% en peso. En algunas realizaciones, la povidona está presente en una cantidad de aproximadamente 5-80% en peso. En algunas realizaciones, la povidona está presente en una cantidad de aproximadamente 5-70% en peso. En algunas realizaciones, la povidona está presente en una cantidad de aproximadamente 5-60% en peso. En algunas realizaciones, la povidona está presente en una cantidad de aproximadamente 5-50% en peso. En algunas realizaciones, la povidona está presente en una cantidad de aproximadamente 5-

40% en peso. En algunas realizaciones, la povidona está presente en una cantidad de aproximadamente 5-30% en peso. En algunas realizaciones, la povidona está presente en una cantidad de aproximadamente 5-20% en peso. En algunas realizaciones, la povidona está presente en una cantidad de aproximadamente 5-10% en peso. En algunas realizaciones, la povidona está presente en una cantidad de aproximadamente 10-90% en peso. En algunas realizaciones, la povidona está presente en una cantidad de aproximadamente 10-80% en peso. En algunas realizaciones, la povidona está presente en una cantidad de aproximadamente 10-70% en peso. En algunas realizaciones, la povidona está presente en una cantidad de aproximadamente 10-60% en peso. En algunas realizaciones, la povidona está presente en una cantidad de aproximadamente 10-50% en peso. En algunas realizaciones, la povidona está presente en una cantidad de aproximadamente 10-40% en peso. En algunas realizaciones, la povidona está presente en una cantidad de aproximadamente 10-30% en peso. En algunas realizaciones, la povidona está presente en una cantidad de aproximadamente 10-20% en peso. En algunas realizaciones, la povidona está presente en una cantidad de aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 18%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 24%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente 29%, aproximadamente 30%, aproximadamente 31%, aproximadamente 32%, aproximadamente 33%, aproximadamente 34%, aproximadamente 35%, aproximadamente 36%, aproximadamente 37%, aproximadamente 38%, aproximadamente 39%, aproximadamente 40%, aproximadamente 41%, aproximadamente 42%, aproximadamente 43%, aproximadamente 44%, aproximadamente 45%, aproximadamente 46%, aproximadamente 47%, aproximadamente 48%, aproximadamente 49%, aproximadamente 50%, aproximadamente 51%, aproximadamente 52%, aproximadamente 53%, aproximadamente 54%, aproximadamente 55%, aproximadamente 56%, aproximadamente 57%, aproximadamente 58%, aproximadamente 59%, aproximadamente 60%, aproximadamente 61%, aproximadamente 62%, aproximadamente 63%, aproximadamente 64%, aproximadamente 65%,

	aproximadamente 66%,	aproximadamente 67%,	aproximadamente 68%,
	aproximadamente 69%,	aproximadamente 70%,	aproximadamente 71%,
	aproximadamente 72%,	aproximadamente 73%,	aproximadamente 74%,
	aproximadamente 75%,	aproximadamente 76%,	aproximadamente 77%,
5	aproximadamente 78%,	aproximadamente 79%,	aproximadamente 80%,
	aproximadamente 81%,	aproximadamente 82%,	aproximadamente 83%,
	aproximadamente 84%,	aproximadamente 85%,	aproximadamente 86%,
	aproximadamente 87%,	aproximadamente 88%,	aproximadamente 89%, o aproximadamente 90% en peso.
10	En algunas realizaciones, el disgregante, tal como crospovidona o croscarmelosa, está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-40% en peso. En algunas realizaciones, el disgregante, tal como crospovidona o croscarmelosa, está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-30% en peso. En algunas realizaciones, el disgregante, tal como crospovidona o		
15	croscarmelosa, está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-20% en peso. En algunas realizaciones, el disgregante, tal como crospovidona o croscarmelosa, está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-10% en peso. En algunas realizaciones, el disgregante, tal como crospovidona o		
20	croscarmelosa, está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-5% en peso. En algunas realizaciones, el disgregante, tal como crospovidona o croscarmelosa, está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1%, aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,7%, aproximadamente 0,8%, aproximadamente 0,9%, aproximadamente 1%, aproximadamente 2%,		
25	aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%,		
30	aproximadamente 18%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 24%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente 29%, aproximadamente 30%, aproximadamente 31%, aproximadamente 32%,		
35	aproximadamente 33%, aproximadamente 34%, aproximadamente 35%, aproximadamente 36%, aproximadamente 37%, aproximadamente 38%,		

aproximadamente 39%, o aproximadamente 40% en peso.

En algunas realizaciones, la crospovidona está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-40% en peso. En algunas realizaciones, la crospovidona está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-30% en peso. En algunas realizaciones, la crospovidona está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-20% en peso. En algunas realizaciones, la crospovidona está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-40% en peso. En algunas realizaciones, la crospovidona está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-50% en peso. En algunas realizaciones, la crospovidona está presente en una cantidad de

10	aproximadamente 0,1%,	aproximadamente 0,2%,	aproximadamente 0,3%,
	aproximadamente 0,4%,	aproximadamente 0,5%,	aproximadamente 0,6,
	aproximadamente 0,7%,	aproximadamente 0,8%,	aproximadamente 0,9%,
	aproximadamente 1%,	aproximadamente 2%,	aproximadamente 3%,
	aproximadamente 4%,	aproximadamente 5%,	aproximadamente 6%,
15	aproximadamente 7%,	aproximadamente 8%,	aproximadamente 9%,
	aproximadamente 10%,	aproximadamente 11%,	aproximadamente 12%,
	aproximadamente 13%,	aproximadamente 14%,	aproximadamente 15%,
	aproximadamente 16%,	aproximadamente 17%,	aproximadamente 18%,
	aproximadamente 19%,	aproximadamente 20%,	aproximadamente 21%,
20	aproximadamente 22%,	aproximadamente 23%,	aproximadamente 24%,
	aproximadamente 25%,	aproximadamente 26%,	aproximadamente 27%,
	aproximadamente 28%,	aproximadamente 29%,	aproximadamente 30%,
	aproximadamente 31%,	aproximadamente 32%,	aproximadamente 33%,
	aproximadamente 34%,	aproximadamente 35%,	aproximadamente 36%,
25	aproximadamente 37%,	aproximadamente 38%,	aproximadamente 39%, o
	aproximadamente 40% en peso.		

En algunas realizaciones, la croscarmelosa está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-40% en peso. En algunas realizaciones, la croscarmelosa está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-30% en peso. En algunas realizaciones, la croscarmelosa está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-20% en peso. En algunas realizaciones, la croscarmelosa está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-10% en peso. En algunas realizaciones, la croscarmelosa está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-5% en peso. En algunas realizaciones, la croscarmelosa está presente en una cantidad de

35	aproximadamente 0,1%,	aproximadamente 0,2%,	aproximadamente 0,3%,
	aproximadamente 0,4%,	aproximadamente 0,5%,	aproximadamente 0,6,

	aproximadamente	0,7%,	aproximadamente	0,8%,	aproximadamente	0,9%,
	aproximadamente	1%,	aproximadamente	2%,	aproximadamente	3%,
	aproximadamente	4%,	aproximadamente	5%,	aproximadamente	6%,
	aproximadamente	7%,	aproximadamente	8%,	aproximadamente	9%,
5	aproximadamente	10%,	aproximadamente	11%,	aproximadamente	12%,
	aproximadamente	13%,	aproximadamente	14%,	aproximadamente	15%,
	aproximadamente	16%,	aproximadamente	17%,	aproximadamente	18%,
	aproximadamente	19%,	aproximadamente	20%,	aproximadamente	21%,
	aproximadamente	22%,	aproximadamente	23%,	aproximadamente	24%,
10	aproximadamente	25%,	aproximadamente	26%,	aproximadamente	27%,
	aproximadamente	28%,	aproximadamente	29%,	aproximadamente	30%,
	aproximadamente	31%,	aproximadamente	32%,	aproximadamente	33%,
	aproximadamente	34%,	aproximadamente	35%,	aproximadamente	36%,
	aproximadamente	37%,	aproximadamente	38%,	aproximadamente	39%, o
15	aproximadamente	40% en peso. En algunas realizaciones, la croscarmelosa es croscarmelosa sodio.				

	En algunas realizaciones, el deslizante, tal como dióxido de silicio, está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-40% en peso. En algunas realizaciones, el deslizante, tal como dióxido de silicio, está presente en una cantidad					
20	de aproximadamente 0,1-30% en peso. En algunas realizaciones, el deslizante, tal como dióxido de silicio, está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-20% en peso. En algunas realizaciones, el deslizante, tal como dióxido de silicio, está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-10% en peso. En algunas realizaciones, el deslizante, tal como dióxido de silicio, está presente en una cantidad					
25	de aproximadamente 0,1-5% en peso. En algunas realizaciones, el deslizante, tal como dióxido de silicio, está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1%,					
	aproximadamente	0,2%,	aproximadamente	0,3%,	aproximadamente	0,4%,
	aproximadamente	0,5%,	aproximadamente	0,6,	aproximadamente	0,7%,
	aproximadamente	0,8%,	aproximadamente	0,9%,	aproximadamente	1%,
30	aproximadamente	2%,	aproximadamente	3%,	aproximadamente	4%,
	aproximadamente	5%,	aproximadamente	6%,	aproximadamente	7%,
	aproximadamente	8%,	aproximadamente	9%,	aproximadamente	10%,
	aproximadamente	11%,	aproximadamente	12%,	aproximadamente	13%,
	aproximadamente	14%,	aproximadamente	15%,	aproximadamente	16%,
35	aproximadamente	17%,	aproximadamente	18%,	aproximadamente	19%,
	aproximadamente	20%,	aproximadamente	21%,	aproximadamente	22%,

aproximadamente 23%, aproximadamente 24%, aproximadamente 25%,
aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%,
aproximadamente 29%, aproximadamente 30%, aproximadamente 31%,
aproximadamente 32%, aproximadamente 33%, aproximadamente 34%,
5 aproximadamente 35%, aproximadamente 36%, aproximadamente 37%,
aproximadamente 38%, aproximadamente 39%, o aproximadamente 40% en peso.

En algunas realizaciones, el dióxido de silicio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-40% en peso. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-30% en peso. En algunas

10 realizaciones, el dióxido de silicio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-20% en peso. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-10% en peso. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-5% en peso. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio está

15 presente en una cantidad de aproximadamente 0,1%, aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,7%, aproximadamente 0,8%, aproximadamente 0,9%, aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%,

20 aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 18%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%,

25 aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 24%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente 29%, aproximadamente 30%, aproximadamente 31%, aproximadamente 32%, aproximadamente 33%, aproximadamente 34%, aproximadamente 35%,

30 aproximadamente 36%, aproximadamente 37%, aproximadamente 38%, aproximadamente 39%, o aproximadamente 40% en peso.

En algunas realizaciones, el lubricante, tal como estearato de magnesio, en la fase intragranular o en la fase extragranular, está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-40% en peso. En algunas realizaciones, el lubricante, tal como

35 estearato de magnesio, en la fase intragranular o en la fase extragranular, está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-30% en peso. En algunas

realizaciones, el lubricante, tal como estearato de magnesio, en la fase intragranular o en la fase extragranular, está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-20% en peso. En algunas realizaciones, el lubricante, tal como estearato de magnesio, en la fase intragranular o en la fase extragranular, está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-10% en peso. En algunas realizaciones, el lubricante, tal como estearato de magnesio, en la fase intragranular o en la fase extragranular, está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-5% en peso. En algunas realizaciones, el lubricante, tal como estearato de magnesio, en la fase intragranular o en la fase extragranular, está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-2,5% en peso. En algunas realizaciones, el lubricante, tal como estearato de magnesio, en la fase intragranular o en la fase extragranular, está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1%, aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,7%, aproximadamente 0,8%, aproximadamente 0,9%, aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 18%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 24%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente 29%, aproximadamente 30%, aproximadamente 31%, aproximadamente 32%, aproximadamente 33%, aproximadamente 34%, aproximadamente 35%, aproximadamente 36%, aproximadamente 37%, aproximadamente 38%, aproximadamente 39%, o aproximadamente 40% en peso.

En algunas realizaciones, el estearato de magnesio en la fase intragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-40% en peso. En algunas realizaciones, el estearato de magnesio en la fase intragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-30% en peso. En algunas realizaciones, el estearato de magnesio en la fase intragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-20% en peso. En algunas realizaciones, el estearato de magnesio en la fase intragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-10% en peso. En algunas realizaciones, el estearato de

magnesio en la fase intragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-5% en peso. En algunas realizaciones, el estearato de magnesio en la fase intragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-2,5% en peso. En algunas realizaciones, el estearato de

5 magnesio en la fase intragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1%, aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,6%, aproximadamente 0,7%, aproximadamente 0,8%, aproximadamente 0,9%, aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%,

10 aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 18%,

15 aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 24%, aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%, aproximadamente 29%, aproximadamente 30%, aproximadamente 31%, aproximadamente 32%, aproximadamente 33%,

20 aproximadamente 34%, aproximadamente 35%, aproximadamente 36%, aproximadamente 37%, aproximadamente 38%, aproximadamente 39%, o aproximadamente 40% en peso.

En algunas realizaciones, el estearato de magnesio en la fase extragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-40% en peso. En algunas

25 realizaciones, el estearato de magnesio en la fase extragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-30% en peso. En algunas realizaciones, el estearato de magnesio en la fase extragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-20% en peso. En algunas realizaciones, el estearato de magnesio en la fase extragranular está presente en una cantidad de

30 aproximadamente 0,1-20% en peso. En algunas realizaciones, el estearato de magnesio en la fase extragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-5% en peso. En algunas realizaciones, el estearato de magnesio en la fase extragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-2,5% en peso. En algunas realizaciones, el estearato de

35 magnesio en la fase extragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1%, aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,3%,

- aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,6,
aproximadamente 0,7%, aproximadamente 0,8%, aproximadamente 0,9%,
aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%,
aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%,
5 aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%,
aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%,
aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%,
aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 18%,
aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%,
10 aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 24%,
aproximadamente 25%, aproximadamente 26%, aproximadamente 27%,
aproximadamente 28%, aproximadamente 29%, aproximadamente 30%,
aproximadamente 31%, aproximadamente 32%, aproximadamente 33%,
aproximadamente 34%, aproximadamente 35%, aproximadamente 36%,
15 aproximadamente 37%, aproximadamente 38%, aproximadamente 39%, o
aproximadamente 40% en peso.

En otro aspecto, también se proporciona una composición de comprimido que comprende a) una cantidad eficaz de niraparib para inhibir la poliadenosina difosfato ribosa polimerasa (PARP) cuando se administra a un sujeto que lo necesita; y b)

20 dióxido de silicio; en la que la cantidad eficaz de niraparib es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 350 mg basándose en la base libre del niraparib.

En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de

25 aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 150 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 100 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de

30 aproximadamente 175 mg a aproximadamente 225 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 250 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de

35 aproximadamente 275 mg a aproximadamente 325 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de

aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, o aproximadamente 350 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 300 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, el niraparib comprende la base libre del niraparib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable del niraparib es tosilato de niraparib.

En algunas realizaciones, el dióxido de silicio proporciona unas propiedades de flujo mejoradas. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio mejora la resistencia a la tracción, la dureza y/o la cohesión de los materiales intragranulares. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio mejora las propiedades de la composición que comprende niraparib que se prensa directamente para formar el comprimido, tal como reduce la adherencia o la pegajosidad de la composición.

En algunas realizaciones, el dióxido de silicio está presente en la fase intragranular. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio en la fase intragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-40% en peso. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio en la fase intragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-30% en peso. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio en la fase intragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-20% en peso. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio en la fase intragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-10% en peso. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio en la fase intragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-5% en peso. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio en la fase intragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-2,5% en peso. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio en la fase intragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1%, aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,7%, aproximadamente 0,8%, aproximadamente 0,9%, aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%, aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%, aproximadamente 17%, aproximadamente 18%, aproximadamente 19%, aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%, aproximadamente 23%, aproximadamente 24%, aproximadamente 25%,

aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%,
aproximadamente 29%, aproximadamente 30%, aproximadamente 31%,
aproximadamente 32%, aproximadamente 33%, aproximadamente 34%,
aproximadamente 35%, aproximadamente 36%, aproximadamente 37%,
5 aproximadamente 38%, aproximadamente 39%, o aproximadamente 40% en peso.

En algunas realizaciones, el dióxido de silicio está presente en la fase extragranular. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio en la fase extragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-40% en peso. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio en la fase extragranular está presente en una
10 cantidad de aproximadamente 0,1-30% en peso. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio en la fase extragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-20% en peso. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio en la fase extragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-10% en peso. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio en la fase extragranular está presente
15 en una cantidad de aproximadamente 0,1-5% en peso. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio en la fase extragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-2,5% en peso. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio en la fase extragranular está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1%,
aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,4%,
20 aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,7%,
aproximadamente 0,8%, aproximadamente 0,9%, aproximadamente 1%,
aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%,
aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 7%,
aproximadamente 8%, aproximadamente 9%, aproximadamente 10%,
25 aproximadamente 11%, aproximadamente 12%, aproximadamente 13%,
aproximadamente 14%, aproximadamente 15%, aproximadamente 16%,
aproximadamente 17%, aproximadamente 18%, aproximadamente 19%,
aproximadamente 20%, aproximadamente 21%, aproximadamente 22%,
aproximadamente 23%, aproximadamente 24%, aproximadamente 25%,
30 aproximadamente 26%, aproximadamente 27%, aproximadamente 28%,
aproximadamente 29%, aproximadamente 30%, aproximadamente 31%,
aproximadamente 32%, aproximadamente 33%, aproximadamente 34%,
aproximadamente 35%, aproximadamente 36%, aproximadamente 37%,
aproximadamente 38%, aproximadamente 39%, o aproximadamente 40% en peso.

35 ***Distribución de la fase intragranular/fase extragranular***

En algunas realizaciones, la distribución de los componentes de la fase

intragranular y los componentes de la fase extragranular proporciona perfiles de disgregación deseables. En otro aspecto, en la presente se proporciona una composición de comprimido que comprende: una cantidad eficaz de niraparib para inhibir la poliadenosina difosfato ribosa polimerasa (PARP) cuando se administra a un sujeto que lo necesita; en la que el comprimido comprende además una fase intragranular y una fase extragranular; y el comprimido presenta al menos uno de lo siguiente: a) la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 50% a aproximadamente 98% en peso de la composición de comprimido; y b) la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2% a aproximadamente 50% en peso de la composición de comprimido.

En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 50% a aproximadamente 98% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 55% a aproximadamente 98% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 60% a aproximadamente 98% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 65% a aproximadamente 98% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 70% a aproximadamente 98% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 75% a aproximadamente 98% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 80% a aproximadamente 98% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 85% a aproximadamente 98% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 90% a aproximadamente 98% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 92,5% a aproximadamente 97,5% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de

aproximadamente 95% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%,
 5 aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 91%, aproximadamente 92%, aproximadamente 93%, aproximadamente 94%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, o aproximadamente 98% en peso de la composición de comprimido.

10 En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2% a aproximadamente 50% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2% a aproximadamente 45% en peso de la composición de comprimido. En algunas
 15 realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2% a aproximadamente 40% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2% a aproximadamente 35% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de
 20 componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2% a aproximadamente 30% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2% a aproximadamente 25% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para
 25 formar la fase extragranular es de aproximadamente 2% a aproximadamente 20% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2% a aproximadamente 15% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular
 30 es de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2% a aproximadamente 5% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2,5%
 35 a aproximadamente 7,5% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular

es de aproximadamente 5% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2%, aproximadamente 2,5%, aproximadamente 3%, aproximadamente 3,5%, aproximadamente 4%, aproximadamente 4,5%, aproximadamente 5%, aproximadamente 5,5%, aproximadamente 6,0%, aproximadamente 6,5%, aproximadamente 7,0%, aproximadamente 7,5%, aproximadamente 8,0%, aproximadamente 8,5%, aproximadamente 9,0%, aproximadamente 9,5%, aproximadamente 10,0%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, o aproximadamente 50% en peso de la composición de comprimido.

Farmacodinámica

El niraparib inhibe las enzimas PARP-1 y PARP-2 *in vitro* con una CI_{50} de 3,8 nM (0,82 ng/ml) y 2,1 nM (0,67 ng/ml), respectivamente. El niraparib inhibe la actividad PARP intracelular, con una CI_{50} de 4 nM (1,28 mg/ml) y una IC_{90} de 50 nM (16 ng/ml). Una única dosis de 50 mg/kg de niraparib en modelos de tumores produjo >90% de inhibidor de PARP y, con una dosificación diaria, la regresión del tumor. A un dosis de 50 mg/kg, se lograron unas concentraciones tumorales de aproximadamente 4567 ng/ml a las 6 horas, lo cual es mayor que la CI_{90} de PARP y provoca la regresión del tumor. En este mismo modelo, una dosis de 75 mg/kg de niraparib no produjo una regresión del tumor, sino que la regresión del tumor se logró cuando la dosificación se cambió a una dosis de 50 mg/kg de niraparib.

Tal como se emplean en la presente, los estudios farmacocinéticos en humanos en ayunas incluyen estudios farmacocinéticos en humanos en ayunas con una sola dosis y estudios farmacocinéticos en humanos en ayunas con múltiples dosis. Los estudios farmacocinéticos en humanos en ayunas con múltiples dosis se realizan según los documentos directrices de FDA y/o directrices de EMEA análogas. Los parámetros farmacocinéticos para los valores en estado estacionario pueden determinarse directamente a partir de estudios farmacocinéticos en humanos en ayunas con múltiples dosis, o pueden ser determinados de modo conveniente mediante la extrapolación de los datos de una sola dosis usando métodos convencionales o programas informáticos de la industria convencionales, tales como WinNonlin versión 5.3 o mayor.

En algunas realizaciones, una administración oral una vez diaria de una composición de niraparib descrita en la presente a un sujeto humano proporciona un

promedio de concentración máxima en plasma (C_{max}) de 600 ng/ml a 1000 ng/ml. Por ejemplo, una administración oral una vez diaria de una composición de niraparib descrita en la presente a un sujeto humano puede proporcionar un promedio de concentración máxima en plasma (C_{max}) de 600 ng/ml, 625 ng/ml, 650 ng/ml, 675 ng/ml, 700 ng/ml, 725 ng/ml, 750 ng/ml, 775 ng/ml, 800 ng/ml, 825 ng/ml, 850 ng/ml, 875 ng/ml, 900 ng/ml, 925 ng/ml, 950 ng/ml, 975 ng/ml o 1000 ng/ml. Por ejemplo, una administración oral una vez diaria de una composición de niraparib descrita en la presente a un sujeto humano puede proporcionar un promedio de concentración máxima en plasma (C_{max}) de 804 ng/ml.

En algunas realizaciones, una administración oral una vez diaria de una composición de niraparib descrita en la presente a un sujeto humano proporciona un promedio de concentración máxima en plasma (C_{max}) en 0,5 a 6 horas. Por ejemplo, una administración oral una vez diaria de una composición de niraparib descrita en la presente a un sujeto humano puede proporcionar un promedio de concentración máxima en plasma (C_{max}) en aproximadamente 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,25, 2,5, 2,75, 3, 3,25, 3,5, 3,75, 4, 4,25, 4,5, 4,75, 5, 5,25, 5,5, 5,75, o 6 horas.

En algunas realizaciones, la C_{max} de un comprimido que comprende niraparib es de aproximadamente 50% a aproximadamente 150%, comparado con la C_{max} de una cápsula que comprende una cantidad equivalente de niraparib. En algunas realizaciones, la C_{max} de un comprimido que comprende niraparib es de aproximadamente 60% a aproximadamente 140%, comparado con la C_{max} de una cápsula que comprende niraparib. En algunas realizaciones, la C_{max} de un comprimido que comprende niraparib es de aproximadamente 70% a aproximadamente 130%, comparado con la C_{max} de una cápsula que comprende niraparib. En algunas realizaciones, la C_{max} de un comprimido que comprende niraparib es de aproximadamente 80% a aproximadamente 120%, comparado con la C_{max} de una cápsula que comprende niraparib. En algunas realizaciones, la C_{max} de un comprimido que comprende niraparib es de aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 100%, aproximadamente 105%, aproximadamente 110%, aproximadamente 115%, aproximadamente 120%, aproximadamente 125%, o aproximadamente 130%, comparado con la C_{max} de una cápsula que comprende niraparib. En algunas realizaciones, la C_{max} de un comprimido que comprende niraparib es de aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente

90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 100%, o aproximadamente 105%, comparado con la $C_{\max}$ de una cápsula que comprende niraparib. En algunas realizaciones, la $C_{\max}$ de un comprimido que comprende niraparib es de aproximadamente 80%, o aproximadamente 105%, comparado con la $C_{\max}$ de una cápsula que comprende niraparib.

En algunas realizaciones, el AUC_{0-t} de un comprimido que comprende niraparib es de aproximadamente 50% a aproximadamente 150%, comparado con el AUC_{0-t} de una cápsula que comprende una cantidad equivalente de niraparib. En algunas realizaciones, el AUC_{0-t} de un comprimido que comprende niraparib es de aproximadamente 60% a aproximadamente 140%, comparado con el AUC_{0-t} de una cápsula que comprende niraparib. En algunas realizaciones, el AUC_{0-t} de un comprimido que comprende niraparib es de aproximadamente 70% a aproximadamente 130%, comparado con el AUC_{0-t} de una cápsula que comprende niraparib. En algunas realizaciones, el AUC_{0-t} de un comprimido que comprende niraparib es de aproximadamente 80% a aproximadamente 120%, comparado con el AUC_{0-t} de una cápsula que comprende niraparib. En algunas realizaciones, el AUC_{0-t} de un comprimido que comprende niraparib es de aproximadamente 80%, comparado con el AUC_{0-t} de una cápsula que comprende niraparib. En algunas realizaciones, el AUC_{0-t} de un comprimido que comprende niraparib es de aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 100%, aproximadamente 105%, aproximadamente 110%, aproximadamente 115%, aproximadamente 120%, aproximadamente 125%, o aproximadamente 130%, comparado con la $C_{\max}$ de una cápsula que comprende niraparib. En algunas realizaciones, el AUC_{0-t} de un comprimido que comprende niraparib es de aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 100%, o aproximadamente 105%, comparado con el AUC_{0-t} de una cápsula que comprende niraparib. En algunas realizaciones, el AUC_{0-t} de un comprimido que comprende niraparib es de aproximadamente 80%, o aproximadamente 105%, comparado con el AUC_{0-t} de una cápsula que comprende niraparib.

En algunas realizaciones, el $AUC_{0-\infty}$ de un comprimido que comprende niraparib es de aproximadamente 50% a aproximadamente 150%, comparado con el $AUC_{0-\infty}$ de una cápsula que comprende una cantidad equivalente de niraparib. En algunas realizaciones, el $AUC_{0-\infty}$ de un comprimido que comprende niraparib es de aproximadamente 60% a aproximadamente 140%, comparado con el $AUC_{0-\infty}$

de una cápsula que comprende niraparib. En algunas realizaciones, el $AUC_{0-\infty}$ de un comprimido que comprende niraparib es de aproximadamente 70% a aproximadamente 130%, comparado con el $AUC_{0-\infty}$ de una cápsula que comprende niraparib. En algunas realizaciones, el $AUC_{0-\infty}$ de un comprimido que comprende niraparib es de aproximadamente 80% a aproximadamente 120%, comparado con el $AUC_{0-\infty}$ de una cápsula que comprende niraparib. En algunas realizaciones, el $AUC_{0-\infty}$ de un comprimido que comprende niraparib es de aproximadamente 80%, comparado con el $AUC_{0-\infty}$ de una cápsula que comprende niraparib. En algunas realizaciones, el $AUC_{0-\infty}$ de un comprimido que comprende niraparib es de aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 100%, aproximadamente 105%, aproximadamente 110%, aproximadamente 115%, aproximadamente 120%, aproximadamente 125%, o aproximadamente 130%, comparado con el $AUC_{0-\infty}$ de una cápsula que comprende niraparib. En algunas realizaciones, el $AUC_{0-\infty}$ de un comprimido que comprende niraparib es de aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 100%, o aproximadamente 105%, comparado con el $AUC_{0-\infty}$ de una cápsula que comprende niraparib. En algunas realizaciones, el $AUC_{0-\infty}$ de un comprimido que comprende niraparib es de aproximadamente 80%, o aproximadamente 105%, comparado con el $AUC_{0-\infty}$ de una cápsula que comprende niraparib.

En algunas realizaciones, una biodisponibilidad absoluta del niraparib proporcionado en una composición descrita en la presente es de aproximadamente 60-90%. Por ejemplo, una biodisponibilidad absoluta del niraparib proporcionado en una composición descrita en la presente puede ser de aproximadamente 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% o 90%. Por ejemplo, una biodisponibilidad absoluta del niraparib proporcionado en una composición descrita en la presente puede ser de aproximadamente 73%.

En algunas realizaciones, la administración concomitante de una comida con alto contenido en grasa no afecta significativamente a la farmacocinética de una composición de niraparib descrita en la presente después de la administración de una dosis descrita en la presente. Por ejemplo, la administración concomitante de una comida con alto contenido en grasa no afecta significativamente a la farmacocinética de una composición de niraparib descrita en la presente después de la administración de una dosis de 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg o 400 mg de niraparib.

En algunas realizaciones, el niraparib se une moderadamente a través de proteínas al plasma humano después de la administración a un sujeto humano. Por ejemplo, después de la administración a un sujeto humano, aproximadamente 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% o 90% del niraparib se une a través de proteínas al plasma humano. Por ejemplo, después de la administración a un sujeto humano, aproximadamente 83% del niraparib se une a través de proteínas al plasma humano.

En algunas realizaciones, un volumen aparente de distribución (V_d/F) del niraparib es de aproximadamente 500 l a aproximadamente 2000 l después de la administración a un sujeto humano. Por ejemplo, un volumen aparente de distribución (V_d/F) del niraparib puede ser de aproximadamente 500 l, 550 l, 600 l, 650 l, 700 l, 750 l, 800 l, 850 l, 900 l, 950 l, 1000 l, 1100 l, 1200 l, 1300 l, 1350 l, 1400 l, 1450 l, 1500 l, 1600 l, 1700 l, 1800 l, 1900 l o 2000 l después de la administración a un sujeto humano. Por ejemplo, un volumen aparente de distribución (V_d/F) del niraparib puede ser de aproximadamente 1220 l después de la administración a un sujeto humano. Por ejemplo, un volumen aparente de distribución (V_d/F) del niraparib puede ser de aproximadamente 1074 l después de la administración a un sujeto con cáncer.

En algunas realizaciones, después de la administración del niraparib proporcionado en una composición descrita en la presente, el promedio de la semivida terminal ($t_{1/2}$) del niraparib es de aproximadamente 40 a 60 horas. Por ejemplo, después de la administración del niraparib proporcionado en una composición descrita en la presente, el promedio de la semivida terminal ($t_{1/2}$) del niraparib puede ser de aproximadamente 40 horas, 42 horas, 44 horas, 46 horas, 48 horas, 50 horas, 52 horas, 54 horas, 56 horas, 58 horas o 60 horas. Por ejemplo, después de la administración del niraparib proporcionado en una composición descrita en la presente, el promedio de la semivida terminal ($t_{1/2}$) del niraparib puede ser de aproximadamente 48 a 51 horas. Por ejemplo, después de la administración del niraparib proporcionado en una composición descrita en la presente, el promedio de la semivida terminal ($t_{1/2}$) del niraparib puede ser de aproximadamente 48 horas, 49 horas, 50 horas o 51 horas.

En algunas realizaciones, después de la administración del niraparib proporcionado en una composición descrita en la presente, la eliminación total aparente ("apparent total clearance", CL/F) del niraparib es de aproximadamente 10 l/hora a aproximadamente 20 l/hora. Por ejemplo, después de la administración del niraparib proporcionado en una composición descrita en la presente, la eliminación total aparente (CL/F) del niraparib puede ser de aproximadamente 10 l/hora, 11 l/hora, 12 l/hora, 13 l/hora, 14 l/hora, 15 l/hora, 16 l/hora, 17 l/hora, 18 l/hora, 19 l/hora

o 20 l/hora. Por ejemplo, después de la administración del niraparib proporcionado en una composición descrita en la presente, a eliminación total aparente (CL/F) del niraparib puede ser de aproximadamente 16,2 l/hora.

En algunas realizaciones, las formulaciones descritas en la presente proporcionan una liberación del niraparib desde la composición dentro de 1 minuto, o dentro de 5 minutos, o dentro de 10 minutos, o dentro de 15 minutos, o dentro de 30 minutos, o dentro de 60 minutos, o dentro de 90 minutos. En otras realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz del niraparib se libera de la composición dentro de 1 minuto, o dentro de 5 minutos, o dentro de 10 minutos, o dentro de 15 minutos, o dentro de 30 minutos, o dentro de 60 minutos, o dentro de 90 minutos. En algunas realizaciones, la composición comprende una formulación de comprimido de niraparib que proporciona la liberación inmediata del niraparib. En algunas realizaciones, la composición comprende una formulación de comprimido de niraparib que proporciona la liberación inmediata del niraparib dentro de 1 minuto, o dentro de 5 minutos, o dentro de 10 minutos, o dentro de 15 minutos, o dentro de 30 minutos, o dentro de 60 minutos, o dentro de 90 minutos.

Las formaciones y las formas de dosificación del niraparib descritas en la presente tienen unos perfiles farmacocinéticos que pueden proporcionar una C_{min} de los niveles en plasma sanguíneo de niraparib en estado estacionario de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 100 ng/ml. En una realización, las formulaciones de niraparib descritas en la presente proporcionan unos niveles en plasma sanguíneo inmediatamente antes de la siguiente dosis (C_{min}) en estado estacionario de aproximadamente 25 ng/ml a aproximadamente 100 ng/ml. En otra realización, las formulaciones de niraparib descritas en la presente proporcionan una C_{min} de los niveles en plasma sanguíneo en estado estacionario de aproximadamente 40 ng/ml a aproximadamente 75 ng/ml. En otra realización, las formulaciones de niraparib descritas en la presente proporcionan una C_{min} de los niveles en plasma sanguíneo en estado estacionario de aproximadamente 50 ng/ml.

Las formulaciones de niraparib descritas en la presente se administran y se dosifican según la práctica médica correcta, tomando en cuenta la condición clínica del paciente individual, el sitio y el método de administración, la programación de la administración y otros factores conocidos por los médicos. En una terapia humana, las formas de dosificación descritas en la presente administran formulaciones de niraparib que mantienen una cantidad terapéuticamente eficaz de niraparib de al menos 10 ng/ml o generalmente al menos aproximadamente 100 ng/ml en plasma en estado estacionario, al mismo tiempo que reducen los efectos secundarios

asociados con una $C_{\max}$ del nivel en plasma sanguíneo de niraparib elevada.

En algunas realizaciones, más de aproximadamente 95%; o más de aproximadamente 90%; o más de aproximadamente 80%; o más de aproximadamente 70% del niraparib dosificado en peso se absorbe hacia la corriente sanguínea dentro de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 18, o 24 horas después de la administración.

Cantidad/concentración de niraparib

Mediante los métodos y las composiciones descritos en la presente, pueden prepararse formulaciones que logran las características de disgregación y los perfiles farmacocinéticos deseados descritos en la presente. Por ejemplo, las dosis terapéuticamente eficaces de niraparib pueden administrarse una, dos o tres veces diarias en comprimidos usando los métodos de fabricación y las composiciones que se han descrito en la presente para lograr estos resultados. En algunas realizaciones, el niraparib, o uno de sus profármacos o sales farmacéuticamente aceptables, está presente en una cantidad de aproximadamente 20-80% en peso, 45-70% en peso, 40-50% en peso, 45-55% en peso, 50-60% en peso, 55-65% en peso, 60-70% en peso, 65-75% en peso, 70-80% en peso, o 40-60% en peso. En algunas realizaciones, el niraparib, o uno de sus profármacos o sales farmacéuticamente aceptables, está presente en una cantidad de aproximadamente 40-60% en peso del peso del núcleo del comprimido (por ejemplo, el peso combinado de los componentes intragranulares y extragranulares). En algunas realizaciones, el niraparib, o uno de sus profármacos o sales farmacéuticamente aceptables, está presente en una cantidad de aproximadamente 40-60% en peso del peso total del comprimido (por ejemplo, el peso combinado de los componentes intragranulares, los componentes extragranulares y un revestimiento). En algunas realizaciones, el niraparib, o uno de sus profármacos o sales farmacéuticamente aceptables, está presente en una cantidad de aproximadamente 40-50% en peso del peso del núcleo del comprimido (por ejemplo, el peso combinado de los componentes intragranulares y extragranulares). En algunas realizaciones, el niraparib, o uno de sus profármacos o sales farmacéuticamente aceptables, está presente en una cantidad de aproximadamente 40-50% en peso del peso total del comprimido (por ejemplo, el peso combinado de los componentes intragranulares, los componentes extragranulares y un revestimiento).

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente tienen una concentración de niraparib, o uno de sus profármacos o sales farmacéuticamente aceptables, de aproximadamente 1% a aproximadamente 70%, de aproximadamente

5% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 20% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 25% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 35% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 45% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 50% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 55% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 60% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 65% a aproximadamente 70% en peso de la composición.

10 En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente tienen una concentración de niraparib, o uno de sus profármacos o sales farmacéuticamente aceptables, de aproximadamente 1% a aproximadamente 65%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 65%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 65%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 65%, de aproximadamente 20% a aproximadamente 65%, de aproximadamente 25% a aproximadamente 65%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 65%, de aproximadamente 35% a aproximadamente 65%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 65%, de aproximadamente 45% a aproximadamente 65%, de aproximadamente 50% a aproximadamente 65%, de aproximadamente 55% a aproximadamente 65%, o de aproximadamente 60% a aproximadamente 65% en peso de la composición.

25 En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente tienen una concentración de niraparib, o uno de sus profármacos o sales farmacéuticamente aceptables, de aproximadamente 1% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 25% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 35% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 45% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 50% a aproximadamente 60%, o de aproximadamente 55% a aproximadamente 60% en peso de la composición.

35 En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente tienen una concentración de niraparib, o uno de sus profármacos o sales farmacéuticamente aceptables, de aproximadamente 1% a aproximadamente 55%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 55%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 55%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 55%, de aproximadamente 20% a

aproximadamente 55%, de aproximadamente 25% a aproximadamente 55%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 55%, de aproximadamente 35% a aproximadamente 55%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 55%, de aproximadamente 45% a aproximadamente 55%, o de aproximadamente 50% a aproximadamente 55% en peso de la composición.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente tienen una concentración de niraparib, o uno de sus profármacos o sales farmacéuticamente aceptables, de aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 20% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 25% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 35% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 50%, o de aproximadamente 45% a aproximadamente 50% en peso de la composición.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente tienen una concentración de niraparib, o uno de sus profármacos o sales farmacéuticamente aceptables, de aproximadamente 1% a aproximadamente 45%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 45%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 45%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 45%, de aproximadamente 20% a aproximadamente 45%, de aproximadamente 25% a aproximadamente 45%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 45%, de aproximadamente 35% a aproximadamente 45%, o de aproximadamente 40% a aproximadamente 45% en peso de la composición.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente tienen una concentración de niraparib, o uno de sus profármacos o sales farmacéuticamente aceptables, de aproximadamente 1% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 20% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 25% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 35% a aproximadamente 40% en peso de la composición.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente tienen una concentración de niraparib, o uno de sus profármacos o sales farmacéuticamente aceptables, de aproximadamente 1% a aproximadamente 35%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 35%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 35%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 35%, de aproximadamente 20% a

aproximadamente 35%, de aproximadamente 25% a aproximadamente 35%, o de aproximadamente 30% a aproximadamente 35% en peso de la composición.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente tienen una concentración de niraparib, o uno de sus profármacos o sales farmacéuticamente
5 aceptables, de aproximadamente 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, o 60% en peso de la composición. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente tienen una concentración de tosilato de niraparib monohidrato de aproximadamente 19,16% en peso de la composición. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente tienen una
10 concentración de tosilato de niraparib monohidrato de aproximadamente 38,32% en peso de la composición. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente tienen una concentración de tosilato de niraparib monohidrato de aproximadamente 47,8% en peso de la composición. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente tienen una concentración de tosilato de niraparib monohidrato de aproximadamente 57,48% en peso de la composición. En
15 algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente tienen una concentración de tosilato de niraparib monohidrato de aproximadamente 76,64% en peso de la composición.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente tienen
20 una cantidad de niraparib, o uno de sus profármacos o sales farmacéuticamente aceptables, de aproximadamente 1 mg a 5 mg, de 5 mg a 10 mg, de 10 mg a 20 mg, de 20 mg a 25 mg, de 25 mg a 50 mg, de 50 mg a 75 mg, de 70 mg a 95 mg, de 90 mg a 115 mg, de 110 mg a 135 mg, de 130 mg a 155 mg, de 150 mg a 175 mg, de 170 a 195 mg, de 190 mg a 215 mg, de 210 mg a 235 mg, de 230 mg a 255 mg, de
25 250 mg a 275 mg, de 270 mg a 300 mg, de 290 mg a 315 mg, de 310 mg a 335 mg, de 330 mg a 355 mg, de 350 mg a 375 mg, de 370 mg a 400 mg, de 400 mg a 450 mg, de 450 mg a 500 mg, de 500 mg a 550 mg, de 550 mg a 600 mg, de 600 mg a 650 mg, de 650 mg a 700 mg, de 700 mg a 750 mg, de 750 mg a 800 mg, de 800 mg a 850 mg, de 850 mg a 900 mg, de 900 mg a 950 mg, de 950 mg a 1000 mg, de 1000
30 mg a 1050 mg, de 1050 mg a 1100 mg, de 1100 mg a 1150 mg, de 1150 mg a 1200 mg, de 1200 mg a 1250 mg, de 1250 mg a 1300 mg, de 1300 mg a 1350 mg, de 1350 mg a 1400 mg, de 1400 mg a 1450 mg, de 1450 mg a 1500 mg, de 1500 mg a 1550 mg, de 1550 mg a 1600 mg, de 1600 mg a 1650 mg, de 1650 mg a 1700 mg, de 1700 mg a 1750 mg, de 1750 mg a 1800 mg, de 1800 mg a 1850 mg, de 1850 mg a 1900
35 mg, de 1900 mg a 1950 mg, o de 1950 mg a 2000 mg. Por ejemplo, las composiciones descritas en la presente pueden tener una cantidad de tosilato de niraparib

monohidrato de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a 5 mg, de 5 mg a 10 mg, de 10 mg a 20 mg, de 20 mg a 25 mg, de 25 mg a 50 mg, de 50 mg a 75 mg, de 70 mg a 95 mg, de 90 mg a 115 mg, de 110 mg a 135 mg, de 130 mg a 155 mg, de 150 mg a 175 mg, de 170 a 195 mg, de 190 mg a 215 mg, de 210 mg a 235 mg, de 230 mg a 255 mg, de 250 mg a 275 mg, de 270 mg a 300 mg, de 290 mg a 315 mg, de 310 mg a 335 mg, de 330 mg a 355 mg, de 350 mg a 375 mg, de 370 mg a 400 mg, de 400 mg a 450 mg, de 450 mg a 500 mg, de 500 mg a 550 mg, de 550 mg a 600 mg, de 600 mg a 650 mg, de 650 mg a 700 mg, de 700 mg a 750 mg, de 750 mg a 800 mg, de 800 mg a 850 mg, de 850 mg a 900 mg, de 900 mg a 950 mg, de 950 mg a 1000 mg, de 1000 mg a 1050 mg, de 1050 mg a 1100 mg, de 1100 mg a 1150 mg, de 1150 mg a 1200 mg, de 1200 mg a 1250 mg, de 1250 mg a 1300 mg, de 1300 mg a 1350 mg, de 1350 mg a 1400 mg, de 1400 mg a 1450 mg, de 1450 mg a 1500 mg, de 1500 mg a 1550 mg, de 1550 mg a 1600 mg, de 1600 mg a 1650 mg, de 1650 mg a 1700 mg, de 1700 mg a 1750 mg, de 1750 mg a 1800 mg, de 1800 mg a 1850 mg, de 1850 mg a 1900 mg, de 1900 mg a 1950 mg, o de 1950 mg a 2000 mg.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente tienen una cantidad de niraparib, o uno de sus profármacos o sales farmacéuticamente aceptables, de aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, de 250 mg a 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 1050 mg, 1100 mg, 1150 mg, 1200 mg, 1250 mg, 1300 mg, 1350 mg, 1400 mg, 1450 mg, 1500 mg, 1550 mg, 1600 mg, 1650 mg, 1700 mg, 1750 mg, 1800 mg, 1850 mg, 1900 mg, 1950 mg, o 2000 mg. Por ejemplo, las composiciones descritas en la presente pueden tener una cantidad de tosilato de niraparib monohidrato de aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, de 250 mg a 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 1050 mg, 1100 mg, 1150 mg, 1200 mg, 1250 mg, 1300 mg, 1350 mg, 1400 mg, 1450 mg, 1500 mg, 1550 mg, 1600 mg, 1650 mg, 1700 mg, 1750 mg, 1800 mg, 1850 mg, 1900 mg, 1950 mg, o 2000 mg.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente tienen una cantidad de niraparib, o uno de sus profármacos o sales farmacéuticamente aceptables, de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg,

aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1150 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1350 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1450 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1550 mg, aproximadamente 1600 mg, aproximadamente 1650 mg, aproximadamente 1700 mg, aproximadamente 1750 mg, aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 1850 mg, aproximadamente 1900 mg, aproximadamente 1950 mg, o aproximadamente 2000 mg. Por ejemplo, las composiciones descritas en la presente pueden tener una cantidad de tosilato de niraparib monohidrato de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1150 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1350 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1450 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1550 mg, aproximadamente 1600 mg, aproximadamente 1650 mg, aproximadamente 1700 mg, aproximadamente 1750 mg, aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 1850 mg, aproximadamente 1900 mg, aproximadamente 1950 mg, o aproximadamente 2000 mg. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente tienen una cantidad de tosilato de niraparib monohidrato de aproximadamente 79,7 mg. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente tienen una cantidad de tosilato de niraparib monohidrato de aproximadamente 159,4 mg. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente tienen una cantidad de tosilato de niraparib monohidrato de aproximadamente 318,8 mg. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente tienen una cantidad de tosilato de niraparib monohidrato de

aproximadamente 478,0 mg.

Sales farmacéuticamente aceptables

- En algunas realizaciones, el niraparib usado en una composición descrita en la presente es la forma de una base libre, una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco, un análogo o un complejo. En algunos casos, el niraparib comprende la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, con respecto al niraparib en una composición, una sal farmacéuticamente aceptable incluye, pero no se limita a sales 4-metilbencensulfonato, sales sulfato, sales bencensulfato, sales fumarato, sale succinato, y sus estereoisómeros o tautómeros.
- En algunas realizaciones, con respecto al niraparib en una composición, una sal farmacéuticamente aceptable incluye, pero no se limita a sales tosilato. En algunas realizaciones, con respecto al niraparib en una composición, una sal farmacéuticamente aceptable incluye, pero no se limita a sales tosilato monohidrato.

Otros excipientes farmacéuticamente aceptables

- En algunos aspectos, la composición farmacéutica descrita en la presente comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, dicho uno o más excipiente farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-99% en peso. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables para los objetivos de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente incluyen, pero no se limitan a ligantes, disgregantes, superdisgregantes, lubricantes, diluyentes, cargas, aromas, deslizantes, absorbentes, solubilizantes, agentes quelantes, emulgentes, agentes espesantes, dispersantes, estabilizantes, agentes suspensores, adsorbentes, agentes de granulación, conservantes, tampones, agentes colorantes y edulcorantes o sus combinaciones. Los ejemplos de ligantes incluyen celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, polímero de carboxivinilo, polivinilpirrolidona, polivinilpolipirrolidona, carboximetilcelulosa calcio, carboximetilcelulosa sodio, ceratonia, quitosano, aceite de semilla de algodón, dextratos, dextrina, etilcelulosa, gelatina, glucosa, behenato de glicerilo, polisacárido de galactomanano, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, inulina, lactosa, silicato de aluminio y magnesio, maltodextrina, metilcelulosa, poloxámero, policarbofilo, polidextrosa, polietilenglicol, poli(óxido de etileno), polimetacrilatos, alginato de sodio, sorbitol, almidón, sacarosa, aceite de girasol, aceite vegetal, tocofersolano, zeína, o sus combinaciones. Los ejemplos de disgregantes incluyen hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución (L-HPC), croscarmelosa sodio, almidón glicolato de sodio,

lactosa, silicato de aluminio y magnesio, metilcelulosa, polacrilina potasio, alginato de sodio, almidón, o sus combinaciones. Los ejemplos de un lubricante incluyen ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, behenato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, laurilsulfato de magnesio, aceite mineral, ácido

5 palmitico, ácido mirístico, poloxámero, polietilenglicol, benzoato de sodio, cloruro de sodio, laurilsulfato de sodio, talco, estearato de cinc, benzoato de potasio, estearato de magnesio, o sus combinaciones. Los ejemplos de diluyentes incluyen talco, alginato de amonio, carbonato de calcio, lactato de calcio, fosfato de calcio, silicato de calcio, sulfato de calcio, celulosa, acetato de celulosa, almidón de maíz, dextratos,

10 dextrina, dextrosa, eritritol, etilcelulosa, fructosa, ácido fumárico, palmitoestearato de glicerilo, isomalta, caolín, lactitol, lactosa, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, maltosa, manitol, celulosa microcristalina, polidextrosa, polimetacrilatos, simeticona, alginato de sodio, cloruro de sodio, sorbitol, almidón, sacarosa, sulfobutiléter β -ciclodextrina, tragacanto, trehalosa, xilitol, o sus

15 combinaciones. En algunas realizaciones, el excipiente farmacéuticamente aceptable es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En algunas realizaciones, el excipiente farmacéuticamente aceptable es hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución (L-HPC). En algunas realizaciones, el excipiente farmacéuticamente aceptable es lactosa. En algunas realizaciones, el excipiente farmacéuticamente

20 aceptable es lactosa monohidrato. En algunas realizaciones, el excipiente farmacéuticamente aceptable es estearato de magnesio. En algunas realizaciones, el excipiente farmacéuticamente aceptable es lactosa monohidrato y estearato de magnesio.

Diversas cargas o diluyentes útiles incluyen, pero no se limitan a carbonato

25 de calcio (Barcroft™, MagGran™, Millicarb™, Pharma- Carb™, Precarb™, Sturcal™, Vivapres Ca™), fosfato de calcio, anhidro dibásico (Emcompress Anhydrous™, Fujicalin™), fosfato de calcio, dibásico dihidrato (Calstar™, Di-Cafos™, Emcompress™), fosfato de calcio tribásico (Tri-Cafos™, TRI- TAB™), sulfato de calcio (Destab™, Drierite™, Snow White™, Cal-Tab™, Compactrol™), celulosa en

30 polvo (Arbocel™, Elcema™, Sanacet™), celulosa microcristalina silicificada, acetato de celulosa, azúcar comprimible (Di- Pac™), azúcar de repostería, dextratos (Candex™, Emdex™), dextrina (Avedex™, Caloreen™, Primogran W™), dextrosa (Caridex™, Dextrofin™, Tab fine D-IOO™), fructosa (Fructofin™, Krystar™), caolín (Lion™, Sim 90™), lactitol (Finlac DC™, Finlac MCX™), lactosa (Anhydrox™,

35 CapsuLac™, Fast-Flo™, FlowLac™, GranuLac™, InhaLac™, Lactochem™, Lactohaie™, Lactopress™, Microfme™, Microtose™, Pharmatose™, Prisma Lac™,

Respitose™, SacheLac™, SorboLac™, Super-Tab™, Tablettose™, Wyndale™, Zeparox™), lactosa monohidrato, carbonato de magnesio, óxido de magnesio (MagGran MO™), maltodextrina (C*Dry MD™, Lycatab DSH™, Maldex™, Maitagran™, Maltrin™, Maltrin QD™, Paselli MD 10 PH™, Star-Dri™), maltosa (Advantose 100™), manitol (Mannogem™, Pearlitol™), celulosa microcristalina (Avicel PH™, Celex™, Celphere™, Ceolus KG™, Emcocel™, Pharmacel™, Tabulose™, Vivapur™), polidextrosa (Litesse™), simeticona (Dow Corning Q7- 2243 LVA™, Dow Corning Q7-2587™, Sentry Simethicone™), alginato de sodio (Keltone™, Protanal™), cloruro de sodio (Alberger™), sorbitol (Liponec 70-NC™, Liponic 76-NCv, Meritol™, Neosorb™, Sorbitol Instant™, Sorbogem™), almidón (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™), almidón pregelatinizado, sacarosa, trehalosa y xilitol, o sus mezclas.

Diversos disgregantes útiles incluyen, pero no se limitan a ácido algínico (Protacid™, Satialgine H8™), fosfato de calcio, tribásico (TRI-TAB™), carboximetilcelulosa calcio (ECG 505™), carboximetilcelulosa sodio (Akucell™, Finifix™, Nymcel Tylose CB™), dióxido de silicio coloidal (Aerosil™, Cab-O-Sil™, Wacker HDK™), croscarmelosa sodio (Ac-Di-Sol™, Pharmacel XL™, Primellose™, Solutab™, Vivasol™), crospovidona (Collison CL™, Collison CL-M™, Polyplasdone XL™), docusato sodio, goma de guar (Meyprodor™, Meyprofm™, Meyproguar™), hidroxipropilcelulosa con grado bajo de sustitución, silicato de aluminio y magnesio (Magnabite™, Neusilin™, Pharmsorb™, Veegum™), metilcelulosa (Methocel™, Metolose™), celulosa microcristalina (Avicel PH™, Ceolus KG™, Emcoel™, Ethispheres™, Fibrocel™, Pharmacel™, Vivapur™), povidona (Collison™, Plasdone™) alginato de sodio (Kelcosol™, Ketone™, Protanal™), almidón glicolato de sodio, polacrilina potasio (Amberlite IRP88™), celulosa microcristalina silicificada (ProSotv™), almidón (Aytex P™, Fluftex W™, Melojel™, Meritena™, Paygel 55™, Perfectamyl D6PH™, Pure-Bind™, Pure-Cote™, Pure-Dent™, Purity 21™, Purity 826™, Tablet White™) o almidón pregelatinizado (Lycatab PGS™, Merigel™, National 78-1551™, Pharma-Gel™, Prejel™, Sepistab ST 200™, Spreess B820™, Starch 1500 G™, Tablitz™, Unipure LD™), o sus mezclas. En algunas realizaciones, se emplea opcionalmente un disgregante en una cantidad de aproximadamente 0,1-99% en peso. En algunas realizaciones, se emplea opcionalmente un disgregante en una cantidad de aproximadamente 0,1-50% en peso. En algunas realizaciones, se emplea opcionalmente un disgregante en una cantidad de aproximadamente 0,1-

10% en peso. En algunas realizaciones, un disgregante está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a 0,5 mg, de 0,5 mg a 1 mg, de 1 mg a 2 mg, de 2 mg a 2,5 mg, de 2,5 mg a 5 mg, de 5 mg a 7,5 mg, de 7 mg a 9,5 mg, de 9 mg a 11,5 mg, de 11 mg a 13,5 mg, de 13 mg a 15,5 mg, de 15 mg a 17,5 mg, de 17 a 19,5 mg, de 19 mg a 21,5 mg, de 21 mg a 23,5 mg, de 23 mg a 25,5 mg, de 25 mg a 27,5 mg, de 27 mg a 30 mg, 29 mg a 31,5 mg, de 31 mg a 33,5 mg, de 33 mg a 35,5 mg, de 35 mg a 37,5 mg, de 37 mg a 40 mg, de 40 mg a 45 mg, de 45 mg a 50 mg, de 50 mg a 55 mg, de 55 mg a 60 mg, de 60 mg a 65 mg, de 65 mg a 70 mg, de 70 mg a 75 mg, de 75 mg a 80 mg, de 80 mg a 85 mg, de 85 mg a 90 mg, de 90 mg a 95 mg, o de 95 mg a 100 mg. En algunas realizaciones, un disgregante está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 5 mg, 7 mg, 9 mg, 11 mg, 13 mg, 15 mg, 17 mg, 19 mg, 21 mg, 23 mg, 25 mg, 27,5 mg, 30 mg, 31,5 mg, 33,5 mg, 35,5 mg, 37,5 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, o 100 mg.

Diversos lubricantes útiles incluyen, pero no se limitan a estearato de calcio (HyQual™), monoestearato de glicerina (Imwitor™ 191 y 900, Kessco GMS5™, 450 y 600, Myvaplex 600P™, Myvatex™, Rita GMS™, Stepan GMS™, Tegin™, Tegin™ 503 y 515, Tegin 4100™, Tegin M™, Unimate GMS™), behenato de glicerilo (Compritol 888 ATO™), palmitoestearato de glicerilo (Precirol ATO 5™), aceite de ricino hidrogenado (Castorwax MP 80™, Croduret™, Cutina HR™, Fancol™, Simulsol 1293™), aceite vegetal hidrogenado de tipo I (Sterotex™, Dynasan P60™, Hydrocote™, Lipovol HS-K™, Sterotex HM™), laurilsulfato de magnesio, estearato de magnesio, triglicéridos de cadena de longitud intermedia (Captex 300™, Labrafac CC™, Miglyol 810™, Neobee M5™, Nesatol™, Waglinol 3/9280™), poloxámero (Pluronic™, Synperonic™), polietilenglicol (Carbowax Sentry™, Lipo™, Lipoxol™, Lutrol E™, Pluriol E™), benzoato de sodio (Antimol™), cloruro de sodio, laurilsulfato de sodio (Elfan 240™, Texapon KI 2P™), estearilfumarato de sodio (Pruv™), ácido esteárico (Hystrene™, Industrene™, Kortacid 1895™, Pristerene™), talco (Altaic™, Luzenac™, Luzenac Pharma™, Magsil Osmanthus™, Magsil Star™, Superiore™), estearato de sacarosa (Surfhope SE Pharma D-1803 F™) y estearato de cinc (HyQual™) o sus mezclas. Los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, ácido esteárico, talco, behenato de glicerilo, polietilenglicol, polímeros de poli(óxido de etileno), laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, oleato de sodio, estearilfumarato de sodio, DL-leucina, sílice coloidal, y otros conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, un lubricante es estearato de magnesio.

Diversos deslizantes útiles incluyen, pero no se limitan a fosfato de calcio tribásico (TRI- TAB™), silicato de calcio, celulosa, en polvo (Sanacel™, Solka-Floe™), dióxido de silicio coloidal (Aerosil™, Cab-O-Sil M-5P™, Wacker HDK™), silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, almidón (Melojel™, Meritena™, Paygel 5 55™, Perfectamyl D6PH™, Pure-Bind™, Pure-Cote™, Pure-Dent™, Pure-Gel™, Pure-Set™, Purity 21™, Purity 826™, Tablet White™) y talco (Luzenac Pharma™, Magsil Osmanthus™, Magsil Star™, Superiore™), o sus mezclas. En algunas realizaciones, se emplea opcionalmente un deslizante en una cantidad de aproximadamente 0-15% en peso. En algunas realizaciones, un deslizante está 10 presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a 0,5 mg, de 0,5 mg a 1 mg, de 1 mg a 2 mg, de 2 mg a 2,5 mg, de 2,5 mg a 5 mg, de 5 mg a 7,5 mg, de 7 mg a 9,5 mg, de 9 mg a 11,5 mg, de 11 mg a 13,5 mg, de 13 mg a 15,5 mg, de 15 mg a 17,5 mg, de 17 a 19,5 mg, de 19 mg a 21,5 mg, de 21 mg a 23,5 mg, de 23 mg a 25,5 mg, de 25 mg a 27,5 mg, de 27 mg a 30 mg, 29 mg a 31,5 mg, de 31 mg a 33,5 mg, 15 de 33 mg a 35,5 mg, de 35 mg a 37,5 mg, de 37 mg a 40 mg, de 40 mg a 45 mg, de 45 mg a 50 mg, de 50 mg a 55 mg, de 55 mg a 60 mg, de 60 mg a 65 mg, de 65 mg a 70 mg, de 70 mg a 75 mg, de 75 mg a 80 mg, de 80 mg a 85 mg, de 85 mg a 90 mg, de 90 mg a 95 mg, o de 95 mg a 100 mg. En algunas realizaciones, un deslizante está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 2,5 20 mg, 5 mg, 7 mg, 9 mg, 11 mg, 13 mg, 15 mg, 17 mg, 19 mg, 21 mg, 23 mg, 25 mg, 27,5 mg, 30 mg, 31,5 mg, 33,5 mg, 35,5 mg, 37,5 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, o 100 mg.

Los tensioactivos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a tensioactivos no iónicos e iónicos adecuados para su uso en formas de dosificación 25 farmacéuticas. Los tensioactivos iónicos pueden incluir uno o más tensioactivos aniónicos, catiónicos o bipolares. Diversos tensioactivos útiles incluyen, pero no se limitan a laurilsulfato de sodio, monooleato, monolaurato, monopalmitato, monoestearato u otro éster de polioxietilensorbitano, dioctilsulfosuccinato de sodio (DOSS), lecitina, alcohol estearílico, alcohol cetoestearílico, colesterol, aceite de 30 polioxietilen-ricina, glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno, poloxámero, o cualquier otro tensioactivo coprocesado disponible en el mercado, tal como SEPITRAP® 80 o SEPITRAP® 4000 y sus mezclas. En algunas realizaciones, se emplea opcionalmente un tensioactivo en una cantidad de aproximadamente 0-5% en peso. En algunas realizaciones, un tensioactivo está presente en una cantidad de 35 aproximadamente 0,1 mg a 0,5 mg, de 0,5 mg a 1 mg, de 1 mg a 2 mg, de 2 mg a 2,5 mg, de 2,5 mg a 5 mg, de 5 mg a 7,5 mg, de 7 mg a 9,5 mg, de 9 mg a 11,5 mg,

de 11 mg a 13,5 mg, de 13 mg a 15,5 mg, de 15 mg a 17,5 mg, de 17 a 19,5 mg, de 19 mg a 21,5 mg, de 21 mg a 23,5 mg, de 23 mg a 25,5 mg, de 25 mg a 27,5 mg, de 27 mg a 30 mg, 29 mg a 31,5 mg, de 31 mg a 33,5 mg, de 33 mg a 35,5 mg, de 35 mg a 37,5 mg, de 37 mg a 40 mg, de 40 mg a 45 mg, de 45 mg a 50 mg, de 50 mg a 55 mg, de 55 mg a 60 mg, de 60 mg a 65 mg, de 65 mg a 70 mg, de 70 mg a 75 mg, de 75 mg a 80 mg, de 80 mg a 85 mg, de 85 mg a 90 mg, de 90 mg a 95 mg, o de 95 mg a 100 mg. En algunas realizaciones, un tensioactivo está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 5 mg, 7 mg, 9 mg, 11 mg, 13 mg, 15 mg, 17 mg, 19 mg, 21 mg, 23 mg, 25 mg, 27,5 mg, 30 mg, 31,5 mg, 33,5 mg, 35,5 mg, 37,5 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, o 100 mg.

Ejemplos de composiciones de comprimidos

Los ejemplos de composiciones de comprimidos incluyen las formulaciones 1-6 descritas en la presente en los ejemplos 1 y 2. Otros ejemplos de composiciones pueden incluir las descritas en las tablas 1-12, en las que el peso total del núcleo del comprimido comprende el peso combinado de los componentes intragranulares y los componentes extragranulares.

En unas realizaciones, una composición de comprimido es cualquier formulación descrita en la tabla 1 que comprende aproximadamente 478 mg de tosilato de niraparib monohidrato. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 7. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 8. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 9.1789

**Tabla 1. Ejemplo de comprimidos de 300 mg de niraparib
(formulaciones 7-9) 1**

Componente	% en peso*	Formulación 77	Formulación 88	Formulación 99
<i>Fase intragranular (aprox. 94-98% del peso total del núcleo del comprimido)</i>				
Ingrediente activo	aprox. 40-50	tosilato de niraparib monohidrato		
Diluyente 1	aprox. 8-14	lactosa monohidrato		
Diluyente 2	aprox. 30-40	celulosa microcristalina		
Ligante	aprox. 1-3	povidona		
Disgregante	aprox. 0,1-2	crospovidona		
Deslizante/absorbente/adsorbente	aprox. 2-4	dióxido de silicio		

Componente	% en peso*	Formulación 77	Formulación 88	Formulación 99
Lubricante	aprox. 0,1-2	estearato de magnesio		
Fase extragranular (aprox. 2-6% en peso del peso del núcleo del comprimido)				
Disgregante	aprox. 0,1-2	crospovidona		
Deslizante/absorbente/adsorbente	aprox. 0,1-2	dióxido de silicio		
Lubricante	aprox. 0,1-2	estearato de magnesio		
Peso total del núcleo del comprimido	--	aprox. 950-1050 mg	aprox. 1050-1150 mg	aprox. 1150-1250 mg
* basado en el peso total del núcleo del comprimido (suma de fases intragranular + extragranular)				

En unas realizaciones, una composición de comprimido es cualquier formulación descrita en la tabla 2 que comprende aproximadamente 478 mg de tosilato de niraparib monohidrato. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 10. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 11. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 12.2101112

Tabla 2. Ejemplo de comprimidos de 300 mg de niraparib (formulaciones 10-12)2

Componente	% en peso*	Formulación 1010	Formulación 1111	Formulación 1212
Fase intragranular (aprox. 94-98% del peso total del núcleo del comprimido)				
Ingrediente activo	aprox. 40-50	tosilato de niraparib monohidrato		
Diluyente 1	aprox. 8-14	lactosa anhidra		
Diluyente 2	aprox. 30-40	celulosa microcristalina		
Ligante	aprox. 1-3	povidona		
Disgregante	aprox. 0,1-2	crospovidona		
Deslizante/absorbente/adsorbente	aprox. 2-4	dióxido de silicio		
Lubricante	aprox. 0,1-2	estearato de magnesio		
Fase extragranular (aprox. 2-6% en peso del peso del núcleo del comprimido)				
Disgregante	aprox. 0,1-2	croscarmelosa sodio		

Componente	% en peso*	Formulación 1010	Formulación 1111	Formulación 1212
Deslizante/absorbente/adsorbente	aprox. 0,1-2	dióxido de silicio		
Lubricante	aprox. 0,1-2	estearato de magnesio		
Peso total del núcleo del comprimido	--	aprox. 950-1050 mg	aprox. 1050-1150 mg	aprox. 1150-1250 mg
* basado en el peso total del núcleo del comprimido (suma de fases intragranular + extragranular)				

En unas realizaciones, una composición de comprimido es cualquier formulación descrita en la tabla 3 que comprende aproximadamente 478 mg de tosilato de niraparib monohidrato. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 13. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 14. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 15.3131415

Tabla 3. Ejemplo de comprimidos de 300 mg de niraparib (formulaciones 13-15)3

Componente	% en peso*	Formulación 1313	Formulación 1414	Formulación 1515
Fase intragranular (aprox. 94-98% del peso total del núcleo del comprimido)				
Ingrediente activo	aprox. 40-50	tosilato de niraparib monohidrato		
Diluyente 1	aprox. 8-14	lactosa monohidrato		
Diluyente 2	aprox. 30-40	celulosa microcristalina		
Ligante	aprox. 1-3	povidona		
Disgregante	aprox. 0,1-2	crospovidona		
Deslizante/absorbente/ adsorbente	aprox. 2-4	dióxido de silicio		
Fase extragranular (aprox. 2-6% en peso del peso del núcleo del comprimido)				
Disgregante	aprox. 0,1-2	crospovidona		
Deslizante/absorbente/ adsorbente	aprox. 0,1-2	dióxido de silicio		
Lubricante	aprox. 0,1-2	estearato de magnesio		
Peso total del núcleo del comprimido	--	aprox. 950- 1050 mg	aprox. 1050- 1150 mg	aprox. 1150- 1250 mg

Componente	% en peso*	Formulación 1313	Formulación 1414	Formulación 1515
* basado en el peso total del núcleo del comprimido (suma de fases intragranular + extragranular)				

En unas realizaciones, una composición de comprimido es cualquier formulación descrita en la tabla 4 que comprende aproximadamente 478 mg de tosilato de niraparib monohidrato. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 16. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 17. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 18.4161718

Tabla 4. Ejemplo de comprimidos de 300 mg de niraparib (formulaciones 16-18)4

Componente	% en peso*	Formulación 1616	Formulación 1717	Formulación 1818
Fase intragranular (aprox. 94-98% del peso total del núcleo del comprimido)				
Ingrediente activo	aprox. 40-50	tosilato de niraparib monohidrato		
Diluyente 1	aprox. 8-14	lactosa anhidra		
Diluyente 2	aprox. 30-40	celulosa microcristalina		
Ligante	aprox. 1-3	povidona		
Disgregante	aprox. 0,1-2	crospovidona		
Deslizante/absorbente/ adsorbente	aprox. 2-4	dióxido de silicio		
Fase extragranular (aprox. 2-6% en peso del peso del núcleo del comprimido)				
Disgregante	aprox. 0,1-2	croscarmelosa sodio		
Deslizante/absorbente/ adsorbente	aprox. 0,1-2	dióxido de silicio		
Lubricante	aprox. 0,1-2	estearato de magnesio		
Peso total del núcleo del comprimido	--	aprox. 950- 1050 mg	aprox. 1050- 1150 mg	aprox. 1150- 1250 mg
* basado en el peso total del núcleo del comprimido (suma de fases intragranular + extragranular)				

10

En unas realizaciones, una composición de comprimido es cualquier formulación descrita en la tabla 5 que comprende aproximadamente 318,7 mg de tosilato de niraparib monohidrato. En unas realizaciones, una composición de

comprimido es la formulación 19. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 20. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 21.5192021

Tabla 5. Ejemplo de comprimidos de 200 mg de niraparib (formulaciones 19-

5

21)5

Componente	% en peso*	Formulación 1919	Formulación 2020	Formulación 2121
Fase intragranular (aprox. 94-98% del peso total del núcleo del comprimido)				
Ingrediente activo	aprox. 40-50	tosilato de niraparib monohidrato		
Diluyente 1	aprox. 8-14	lactosa monohidrato		
Diluyente 2	aprox. 30-40	celulosa microcristalina		
Ligante	aprox. 1-3	povidona		
Disgregante	aprox. 0,1-2	crospovidona		
Deslizante/absorbente/adsorbente	aprox. 2-4	dióxido de silicio		
Lubricante	aprox. 0,1-2	estearato de magnesio		
Fase extragranular (aprox. 2-6% en peso del peso del núcleo del comprimido)				
Disgregante	aprox. 0,1-2	crospovidona		
Deslizante/absorbente/adsorbente	aprox. 0,1-2	dióxido de silicio		
Lubricante	aprox. 0,1-2	estearato de magnesio		
Peso total del núcleo del comprimido	--	aprox. 600-650 mg	aprox. 650-700 mg	aprox. 700-750 mg
* basado en el peso total del núcleo del comprimido (suma de fases intragranular + extragranular)				

En unas realizaciones, una composición de comprimido es cualquier formulación descrita en la tabla 6 que comprende aproximadamente 318,7 mg de tosilato de niraparib monohidrato. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 22. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 23. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 24.6222324

Tabla 6. Ejemplo de comprimidos de 200 mg de niraparib (formulaciones 22-

24)6

Componente	% en peso*	Formulación 2222	Formulación 2323	Formulación 2424
Fase intragranular (aprox. 94-98% del peso total del núcleo del comprimido)				
Ingrediente activo	aprox. 40-50	tosilato de niraparib monohidrato		
Diluyente 1	aprox. 8-14	lactosa anhidra		
Diluyente 2	aprox. 30-40	celulosa microcristalina		
Ligante	aprox. 1-3	povidona		
Disgregante	aprox. 0,1-2	crospovidona		
Deslizante/absorbente/ adsorbente	aprox. 2-4	dióxido de silicio		
Lubricante	aprox. 0,1-2	estearato de magnesio		
Fase extragranular (aprox. 2-6% en peso del peso del núcleo del comprimido)				
Disgregante	aprox. 0,1-2	croscarmelosa sodio		
Deslizante/absorbente/ adsorbente	aprox. 0,1-2	dióxido de silicio		
Lubricante	aprox. 0,1-2	estearato de magnesio		
Peso total del núcleo del comprimido	--	aprox. 600- 650 mg	aprox. 650- 700 mg	aprox. 700- 750 mg
* basado en el peso total del núcleo del comprimido (suma de fases intragranular + extragranular)				

En unas realizaciones, una composición de comprimido es cualquier formulación descrita en la tabla 7 que comprende aproximadamente 318,7 mg de tosilato de niraparib monohidrato. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 25. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 26. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 27.7252627

Tabla 7. Ejemplo de comprimidos de 200 mg de niraparib (formulaciones 25-27)7

Componente	% en peso*	Formulación 2525	Formulación 2626	Formulación 2727
<i>Fase intragranular (aprox. 94-98% del peso total del núcleo del comprimido)</i>				
Ingrediente activo	aprox. 40-50	tosilato de niraparib monohidrato		
Diluyente 1	aprox. 8-14	lactosa monohidrato		
Diluyente 2	aprox. 30-40	celulosa microcristalina		

Componente	% en peso*	Formulación 2525	Formulación 2626	Formulación 2727
Ligante	aprox. 1-3	povidona		
Disgregante	aprox. 0,1-2	crospovidona		
Deslizante/absorbente/ adsorbente	aprox. 2-4	dióxido de silicio		
Fase extragranular (aprox. 2-6% en peso del peso del núcleo del comprimido)				
Disgregante	aprox. 0,1-2	crospovidona		
Deslizante/absorbente/ adsorbente	aprox. 0,1-2	dióxido de silicio		
Lubricante	aprox. 0,1-2	estearato de magnesio		
Peso total del núcleo del comprimido	--	aprox. 600- 650 mg	aprox. 650- 700 mg	aprox. 700- 750 mg
* basado en el peso total del núcleo del comprimido (suma de fases intragranular + extragranular)				

En unas realizaciones, una composición de comprimido es cualquier formulación descrita en la tabla 8 que comprende aproximadamente 318,7 mg de tosilato de niraparib monohidrato. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 28. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 29. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 30.8282930

Tabla 8. Ejemplo de comprimidos de 200 mg de niraparib (formulaciones 28-30)8

Componente	% en peso*	Formulación 2828	Formulación 2929	Formulación 3030
Fase intragranular (aprox. 94-98% del peso total del núcleo del comprimido)				
Ingrediente activo	aprox. 40-50	tosilato de niraparib monohidrato		
Diluyente 1	aprox. 8-14	lactosa anhidra		
Diluyente 2	aprox. 30-40	celulosa microcristalina		
Ligante	aprox. 1-3	povidona		
Disgregante	aprox. 0,1-2	crospovidona		
Deslizante/absorbente/ adsorbente	aprox. 2-4	dióxido de silicio		
Fase extragranular (aprox. 2-6% en peso del peso del núcleo del comprimido)				

Componente	% en peso*	Formulación 2828	Formulación 2929	Formulación 3030
Disgregante	aprox. 0,1-2	croscarmelosa sodio		
Deslizante/absorbente/adsorbente	aprox. 0,1-2	dióxido de silicio		
Lubricante	aprox. 0,1-2	estearato de magnesio		
Peso total del núcleo del comprimido	--	aprox. 600-650 mg	aprox. 650-700 mg	aprox. 700-750 mg
* basado en el peso total del núcleo del comprimido (suma de fases intragranular + extragranular)				

En unas realizaciones, una composición de comprimido es cualquier formulación descrita en la tabla 9 que comprende aproximadamente 159,3 mg de tosilato de niraparib monohidrato. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 31. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 32. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 33.9313233

Tabla 9. Ejemplo de comprimidos de 100 mg de niraparib (formulaciones 31-33)9

Componente	% en peso*	Formulación 3131	Formulación 3232	Formulación 3333
Fase intragranular (aprox. 94-98% del peso total del núcleo del comprimido)				
Ingrediente activo	aprox. 40-50	tosilato de niraparib monohidrato		
Diluyente 1	aprox. 8-14	lactosa monohidrato		
Diluyente 2	aprox. 30-40	celulosa microcristalina		
Ligante	aprox. 1-3	povidona		
Disgregante	aprox. 0,1-2	crospovidona		
Deslizante/absorbente/ adsorbente	aprox. 2-4	dióxido de silicio		
Lubricante	aprox. 0,1-2	estearato de magnesio		
Fase extragranular (aprox. 2-6% en peso del peso del núcleo del comprimido)				
Disgregante	aprox. 0,1-2	crospovidona		
Deslizante/absorbente/ adsorbente	aprox. 0,1-2	dióxido de silicio		
Lubricante	aprox. 0,1-2	estearato de magnesio		

Componente	% en peso*	Formulación 3131	Formulación 3232	Formulación 3333
Peso total del núcleo del comprimido	--	aprox. 300-350 mg	aprox. 350-400 mg	aprox. 400-450 mg
* basado en el peso total del núcleo del comprimido (suma de fases intragranular + extragranular)				

En unas realizaciones, una composición de comprimido es cualquier formulación descrita en la tabla 10 que comprende aproximadamente 159,3 mg de tosilato de niraparib monohidrato. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 34. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 35. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 36.10343536

10 **Tabla 10. Ejemplo de comprimidos de 100 mg de niraparib (formulaciones 34-36)10**

Componente	% en peso*	Formulación 3434	Formulación 3535	Formulación 3636
Fase intragranular (aprox. 94-98% del peso total del núcleo del comprimido)				
Ingrediente activo	aprox. 40-50	tosilato de niraparib monohidrato		
Diluyente 1	aprox. 8-14	lactosa anhidra		
Diluyente 2	aprox. 30-40	celulosa microcristalina		
Ligante	aprox. 1-3	povidona		
Disgregante	aprox. 0,1-2	crospovidona		
Deslizante/absorbente/ adsorbente	aprox. 2-4	dióxido de silicio		
Lubricante	aprox. 0,1-2	estearato de magnesio		
Fase extragranular (aprox. 2-6% en peso del peso del núcleo del comprimido)				
Disgregante	aprox. 0,1-2	croscarmelosa sodio		
Deslizante/absorbente/ adsorbente	aprox. 0,1-2	dióxido de silicio		
Lubricante	aprox. 0,1-2	estearato de magnesio		
Peso total del núcleo del comprimido	--	aprox. 300- 350 mg	aprox. 350- 400 mg	aprox. 400- 450 mg

Componente	% en peso*	Formulación 3434	Formulación 3535	Formulación 3636
* basado en el peso total del núcleo del comprimido (suma de fases intragranular + extragranular)				

En unas realizaciones, una composición de comprimido es cualquier formulación descrita en la tabla 11 que comprende aproximadamente 159,3 mg de tosilato de niraparib monohidrato. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 37. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 38. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 39.11373839

Tabla 11. Ejemplo de comprimidos de 100 mg de niraparib (formulaciones 35-39)11

Componente	% en peso*	Formulación 3737	Formulación 3838	Formulación 3939
Fase intragranular (aprox. 94-98% del peso total del núcleo del comprimido)				
Ingrediente activo	aprox. 40-50	tosilato de niraparib monohidrato		
Diluyente 1	aprox. 8-14	lactosa monohidrato		
Diluyente 2	aprox. 30-40	celulosa microcristalina		
Ligante	aprox. 1-3	povidona		
Disgregante	aprox. 0,1-2	crospovidona		
Deslizante/absorbente/ adsorbente	aprox. 2-4	dióxido de silicio		
Fase extragranular (aprox. 2-6% en peso del peso del núcleo del comprimido)				
Disgregante	aprox. 0,1-2	crospovidona		
Deslizante/absorbente/ adsorbente	aprox. 0,1-2	dióxido de silicio		
Lubricante	aprox. 0,1-2	estearato de magnesio		
Peso total del núcleo del comprimido	--	aprox. 300- 350 mg	aprox. 350- 400 mg	aprox. 400- 450 mg
* basado en el peso total del núcleo del comprimido (suma de fases intragranular + extragranular)				

10

En unas realizaciones, una composición de comprimido es cualquier formulación descrita en la tabla 12 que comprende aproximadamente 159,3 mg de tosilato de niraparib monohidrato. En unas realizaciones, una composición de

comprimido es la formulación 40. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 41. En unas realizaciones, una composición de comprimido es la formulación 42.12404142

Tabla 12. Ejemplo de comprimidos de 100 mg de niraparib (formulaciones 40-

5

42)12

Componente	% en peso*	Formulación 4040	Formulación 4141	Formulación 4242
Fase intragranular (aprox. 94-98% del peso total del núcleo del comprimido)				
Ingrediente activo	aprox. 40-50	tosilato de niraparib monohidrato		
Diluyente 1	aprox. 8-14	lactosa anhidra		
Diluyente 2	aprox. 30-40	celulosa microcristalina		
Ligante	aprox. 1-3	povidona		
Disgregante	aprox. 0,1-2	crospovidona		
Deslizante/absorbente/ adsorbente	aprox. 2-4	dióxido de silicio		
Fase extragranular (aprox. 2-6% en peso del peso del núcleo del comprimido)				
Disgregante	aprox. 0,1-2	croscarmelosa sodio		
Deslizante/absorbente/ adsorbente	aprox. 0,1-2	dióxido de silicio		
Lubricante	aprox. 0,1-2	estearato de magnesio		
Peso total del núcleo del comprimido	--	aprox. 300- 350 mg	aprox. 350- 400 mg	aprox. 400- 450 mg
* basado en el peso total del núcleo del comprimido (suma de fases intragranular + extragranular)				

En unas realizaciones, cualquier excipiente en las formulaciones 1-42 en la presente puede variar. Por ejemplo, puede variar la cantidad del diluyente 2 (por ejemplo, aproximadamente 7,5-15% en peso o aproximadamente 9-11% en peso).

- 10 Por consiguiente, cada una de las formulaciones 1a-42a comprende el diluyente 2 en una cantidad que es aproximadamente 7,5-15% en peso, pero, en lo demás, es idéntica a las respectivas formulaciones 1-42. De modo similar, cada una de las formulaciones 1b-42b comprende el diluyente 2 en una cantidad que es aproximadamente 9-11% en peso, pero, en lo demás, es idéntica a las respectivas
- 15 formulaciones 1-42.

En otras realizaciones, cualquier composición de comprimido descrita en la presente (por ejemplo, cualquiera de las formulaciones 1-42) comprende además una

capa de revestimiento (por ejemplo, cualquiera de los revestimientos descritos en la presente).

Disgregación

La disgregación es una medición de la calidad de las formas de dosificación oral, por ejemplo, comprimidos. En general, las farmacopeas (por ejemplo, la Farmacopea de EE. UU., la Farmacopea Británica, la Farmacopea India) tienen su propio conjunto de patrones y ensayos de disgregación específicos. Las farmacopeas de una serie de entidades internacionales han sido armonizadas por la Conferencia Internacional sobre Armonización ("International Conference on Harmonization", ICH) y son intercambiables. Se realiza un ensayo de disgregación para descubrir el tiempo que tarda una forma de dosificación oral sólida en disgregarse completamente. El tiempo de disgregación puede ser una medición de la calidad. Esto es así porque, por ejemplo, el acontecimiento de disgregación es la etapa limitante de la velocidad de la liberación del material activo que porta el comprimido. Si el tiempo de disgregación es demasiado lento, esto significa que el ingrediente activo, a su vez, se libera demasiado lentamente, y así probablemente afecta a la tasa de presentación del ingrediente activo al cuerpo una vez ingerido. Viceversa, si la disgregación es demasiado rápido, puede suceder lo contrario.

Un ensayo de disgregación se realiza usando un aparato de disgregación. Aunque existen ligeras variaciones en las diferentes farmacopeas, la construcción básica y el funcionamiento del aparato, en general, sigue siendo el mismo. A continuación se describe un ensayo típico. El aparato consiste en un cesto fabricado de polinivilo transparente u otro material plástico. Generalmente, presenta tubos insertados en el mismo cesto con un diámetro equivalente, y se fija una malla de alambre de acero inoxidable con un tamaño de malla uniforme a cada uno de los tubos. Pueden usarse discos metálicos pequeños para permitir la inmersión completa de la forma de dosificación. El ensamblaje completo de cesto-gradilla puede ser movido por un motor reciprocante que se fija al ápice del ensamblaje de cesto-gradilla. El ensamblaje completo se sumerge en un recipiente que contiene el medio en el que se va a realizar el ensayo de disgregación. El recipiente está provisto de un termostato para regular la temperatura del medio fluido a la temperatura deseada.

En una farmacopea aparece el ensayo de disgregación para cada forma de dosificación. Existen algunos ensayos generales para los tipos típicos de formas de dosificación. Algunos de los tipos de formas de dosificación y sus ensayos de disgregación son: (1) Comprimidos no revestidos - el ensayo puede emplear agua destilada como medio a 37 ± 2 °C a 29-32 ciclos por minuto; el ensayo finaliza

- después de 15 minutos. Resulta aceptable cuando no existe un núcleo palpable al final del ciclo (para al menos 5 comprimidos o cápsulas) y si la masa no se pega al disco de inmersión. (2) Comprimidos revestidos - puede adaptarse el mismo procedimiento de ensayo, pero el tiempo de operación es de 30 minutos. (3)
- 5 Comprimidos con revestimiento entérico/gastroresistentes - el ensayo puede realizarse primero en agua destilada (a temperatura ambiente durante 5 min.; USP y sin agua destilada según BP e IP), después se ensaya en HCl 0,1 M (hasta 2 horas; BP) o fluido gástrico estimulado (1 hora; USP), seguido de tampón fosfato, pH 6,8 (1 hora; BP) o fluido intestinal estimulado sin enzimas (1 hora; USP). (4) Comprimidos
- 10 masticables - eximidos del ensayo de disgregación (BP e IP), 4 horas (USP). Estos son algunos ejemplos ilustrativos.

Un ejemplo de ensayo de disgregación usa un aparato de ensayo convencional USP <701>. Se coloca un solo comprimido en seis de las ranuras del aparato de ensayo de la disgregación, que contiene una malla de acero inoxidable

15 en el fondo. Se coloca un detector magnético en la parte superior de los comprimidos. El cesto que contiene las ranuras se sumerge en un baño de agua de temperatura controlada a 37 °C. La cesta se mueve arriba y abajo en el baño entre 29-32 ciclos por minutos. Tras disgregarse completamente el comprimido, el detector en la parte superior del comprimido se pone en contacto con la malla. El detector registra

20 automáticamente el momento en que el comprimido se ha disgregado.

En algunas realizaciones, el comprimido tiene un tiempo de disgregación de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 300 segundos. En algunas realizaciones, el comprimido tiene un tiempo de disgregación de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 200 segundos. En algunas realizaciones, el

25 comprimido tiene un tiempo de disgregación de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 150 segundos. En algunas realizaciones, el comprimido tiene un tiempo de disgregación de aproximadamente 30 segundos, aproximadamente 40 segundos, aproximadamente 50 segundos, aproximadamente 60 segundos, aproximadamente 70 segundos, aproximadamente 80 segundos, aproximadamente

30 90 segundos, aproximadamente 100 segundos, aproximadamente 110 segundos, aproximadamente 120 segundos, aproximadamente 130 segundos, aproximadamente 140 segundos, aproximadamente 150 segundos, aproximadamente 160 segundos, aproximadamente 170 segundos, aproximadamente 180 segundos, aproximadamente 190 segundos,

35 aproximadamente 200 segundos, aproximadamente 210 segundos, aproximadamente 220 segundos, aproximadamente 230 segundos,

aproximadamente 240 segundos, aproximadamente 250 segundos,
 aproximadamente 260 segundos, aproximadamente 270 segundos,
 aproximadamente 280 segundos, aproximadamente 290 segundos, o
 aproximadamente 300 segundos.

5 ***Estabilidad***

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica descrita en la presente es estable con respecto a la distribución del tamaño de partícula durante al menos aproximadamente: 30 días, 60 días, 90 días, 6 meses, 1 año, 18 meses, 2 años, 3 años, 4 años, o 5 años, por ejemplo, aproximadamente 80%-100%, tal como

10 aproximadamente: 80%, 90%, 95%, o 100% de la composición farmacéutica es estable con respecto a la distribución del tamaño de partícula. En algunas realizaciones, las partículas de niraparib estables descritas en la presente en una forma de dosificación oral sólida no mostrarán un aumento en el tamaño de partícula eficaz mayor que 50% hasta aproximadamente 3, 6, 9, 12, 24 o 36 meses de

15 conservación a temperatura ambiente (de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C). En algunas realizaciones, las partículas de niraparib estables descritas en la presente en una forma de dosificación oral sólida no mostrarán un aumento en el tamaño de partícula eficaz mayor que 60% hasta aproximadamente 3, 6, 9, 12, 24 o 36 meses de conservación a temperatura

20 ambiente (de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C). En algunas realizaciones, las partículas de niraparib estables descritas en la presente en una forma de dosificación oral sólida no mostrarán un aumento en el tamaño de partícula eficaz mayor que 70% hasta aproximadamente 3, 6, 9, 12, 24 o 36 meses de conservación a temperatura ambiente (de aproximadamente 15 °C a

25 aproximadamente 25 °C). En algunas realizaciones, las partículas de niraparib estables descritas en la presente en una forma de dosificación oral sólida no mostrarán un aumento en el tamaño de partícula eficaz mayor que 80% hasta aproximadamente 3, 6, 9, 12, 24 o 36 meses de conservación a temperatura ambiente (de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C). En algunas

30 realizaciones, las partículas de niraparib estables descritas en la presente en una forma de dosificación oral sólida no mostrarán un aumento en el tamaño de partícula eficaz mayor que 90% hasta aproximadamente 3, 6, 9, 12, 24 o 36 meses de conservación a temperatura ambiente (de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C). En algunas realizaciones, las partículas de niraparib

35 estables descritas en la presente en una forma de dosificación oral sólida no mostrarán un aumento en el tamaño de partícula eficaz mayor que 95% hasta

aproximadamente 3, 6, 9, 12, 24 o 36 meses de conservación a temperatura ambiente (de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C).

En algunas realizaciones, las partículas de niraparib estables descritas en la presente en una forma de dosificación oral sólida no mostrarán un aumento en el tamaño de partícula eficaz mayor que 50% hasta aproximadamente 3, 6, 9, 12, 24 o 36 meses de conservación a aproximadamente de 15 °C a 30 °C, de 15 °C a 40 °C, o de 15 °C a 50 °C. En algunas realizaciones, las partículas de niraparib estables descritas en la presente en una forma de dosificación oral sólida no mostrarán un aumento en el tamaño de partícula eficaz mayor que 60% hasta aproximadamente 3, 6, 9, 12, 24 o 36 meses de conservación a aproximadamente de 15 °C a 30 °C, de 15 °C a 40 °C, o de 15 °C a 50 °C. En algunas realizaciones, las partículas de niraparib estables descritas en la presente en una forma de dosificación oral sólida no mostrarán un aumento en el tamaño de partícula eficaz mayor que 70% hasta aproximadamente 3, 6, 9, 12, 24 o 36 meses de conservación a aproximadamente de 15 °C a 30 °C, de 15 °C a 40 °C, o de 15 °C a 50 °C. En algunas realizaciones, las partículas de niraparib estables descritas en la presente en una forma de dosificación oral sólida no mostrarán un aumento en el tamaño de partícula eficaz mayor que 80% hasta aproximadamente 3, 6, 9, 12, 24 o 36 meses de conservación a aproximadamente de 15 °C a 30 °C, de 15 °C a 40 °C, o de 15 °C a 50 °C. En algunas realizaciones, las partículas de niraparib estables descritas en la presente en una forma de dosificación oral sólida no mostrarán un aumento en el tamaño de partícula eficaz mayor que 90% hasta aproximadamente 3, 6, 9, 12, 24 o 36 meses de conservación a aproximadamente de 15 °C a 30 °C, de 15 °C a 40 °C, o de 15 °C a 50 °C. En algunas realizaciones, las partículas de niraparib estables descritas en la presente en una forma de dosificación oral sólida no mostrarán un aumento en el tamaño de partícula eficaz mayor que 95% hasta aproximadamente 3, 6, 9, 12, 24 o 36 meses de conservación a aproximadamente de 15 °C a 30 °C, de 15 °C a 40 °C, o de 15 °C a 50 °C.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica descrita en la presente es estable con respecto a la degeneración del compuesto durante al menos aproximadamente: 30 días, 60 días, 90 días, 6 meses, 1 año, 18 meses, 2 años, 3 años, 4 años, o 5 años, por ejemplo, aproximadamente 80%-100%, tal como aproximadamente: 80%, 90%, 95%, o 100% del agente farmacéutico activo en la composición farmacéutica es estable. La estabilidad puede medirse mediante una cromatografía líquida de alta resolución ("High Performance Liquid Chromatography", HPLC). En algunas realizaciones, aproximadamente 80%-100% (por ejemplo,

aproximadamente 90%-100% o 95-100%) del niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, tosilato de niraparib monohidrato) en la composición farmacéutica descrita en la presente es estable durante al menos aproximadamente: 30, 60, 90, 180, 360, 540, o 720 días, por ejemplo, más de 90 días. En algunas realizaciones, aproximadamente: 80%, 85%, 90%, 95%, o 100% (por ejemplo, aproximadamente 95%) del niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, tosilato de niraparib monohidrato) es estable con respecto a la degeneración del compuesto durante 30 días o más. En cada caso, la estabilidad puede medirse mediante HPLC u otro método conocido en la técnica. En la bibliografía se describen métodos para evaluar la estabilidad química durante la conservación de formas de dosificación sólidas. Véase, por ejemplo, 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 K.C., Carella A.J., Gumkowski M.J., *et al.*, Improved protocol and data analysis for accelerated shelf-life estimation of solid dosage forms, Pharm. Res., 2007, 24(4):780-790; y S. T. Colgan, R. J. Timpano, D. Díaz, M. Roberts, R. Weaver, K. Ryan, K. Fields, G. Scrivens, "Opportunities for Lean Stability Strategies", J. Pharm. Innov., 9:259-271 (2014).

En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente son estables con respecto al degradación del compuesto (por ejemplo, menos del 30% de degradación, menos del 25% de degradación, menos del 20% de degradación, menos del 15% de degradación, menos del 10% de degradación, menos del 8% de degradación, menos del 5% de degradación, menos del 3% de degradación, menos del 2% de degradación, o menos del 5% de degradación) a lo largo de un periodo de cualquiera de al menos aproximadamente 1 día, al menos aproximadamente 2 días, al menos aproximadamente 3 días, al menos aproximadamente 4 días, al menos aproximadamente 5 días, al menos aproximadamente 6 días, al menos aproximadamente 1 semana, al menos aproximadamente 2 semanas, al menos aproximadamente 3 semanas, al menos aproximadamente 4 semanas, al menos aproximadamente 5 semanas, al menos aproximadamente 6 semanas, al menos aproximadamente 7 semanas, al menos aproximadamente 8 semanas, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 4 meses, al menos aproximadamente 5 meses, al menos aproximadamente 6 meses, al menos aproximadamente 7 meses, al menos aproximadamente 8 meses, al menos aproximadamente 9 meses, al menos aproximadamente 10 meses, al menos aproximadamente 11 meses, al menos

aproximadamente 12 meses, al menos aproximadamente 24 meses, o al menos aproximadamente 36 meses bajo condiciones de conservación (por ejemplo, temperatura ambiente). En algunas realizaciones, las formulaciones descritas en la presente son estables con respecto a la degradación del compuesto a lo largo de un periodo de al menos aproximadamente 1 semana. En algunas realizaciones, las formulaciones descritas en la presente son estables con respecto a la degradación del compuesto a lo largo de un periodo de al menos aproximadamente 1 mes. En algunas realizaciones, las formulaciones descritas en la presente son estables con respecto a la degradación del compuesto a lo largo de un periodo de al menos aproximadamente 3 meses. En algunas realizaciones, las formulaciones descritas en la presente son estables con respecto a la degradación del compuesto a lo largo de un periodo de al menos aproximadamente 6 meses. En algunas realizaciones, las formulaciones descritas en la presente son estables con respecto a la degradación del compuesto a lo largo de un periodo de al menos aproximadamente 9 meses. En algunas realizaciones, las formulaciones descritas en la presente son estables con respecto a la degradación del compuesto a lo largo de un periodo de al menos aproximadamente 12 meses.

En la bibliografía se describen métodos para evaluar la estabilidad química de las formas de dosificación sólidas durante la conservación, que incluyen condiciones de envejecimiento acelerado. Véase, por ejemplo, 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 K.C., Carella A.J., Gumkowski M.J., *et al.*, Improved protocol and data analysis for accelerated shelf-life estimation of solid dosage forms, *Pharm. Res.*, 2007, 24(4):780-790; y S. T. Colgan, R. J. Timpano, D. Díaz, M. Roberts, R. Weaver, K. Ryan, K. Fields, G. Scrivens, "Opportunities for Lean Stability Strategies", *J. Pharm. Innov.*, 9:259-271 (2014). La estabilidad química de las formas de dosificación sólidas durante la conservación también puede venir dictada por the International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) o la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Dependiendo de la región del mundo en que se pretende usar y/o conservar una composición farmacéutica, pueden realizarse estudios de estabilidad según las condiciones climáticas del país. El mundo en general se divide en cinco zonas diferentes: zona templada, mediterránea/subtropical, caliente seca, caliente húmeda/zona tropical, y caliente/mayor humedad. Los expertos en la técnica pertinente pueden determinar las condiciones apropiadas para ensayar en una zona

climática específica.

En un aspecto, en la presente se proporciona un comprimido que comprende: una cantidad eficaz de niraparib para inhibir la poliadenosina difosfato ribosa polimerasa (PARP) cuando se administra a un sujeto que lo necesita; en el que el

5 comprimido presente al menos uno de lo siguiente: a) el comprimido comprende menos del 0,2% en peso de cualquier producto de degradación del niraparib individual; b) el comprimido comprende menos del 0,2% en peso de cualquier producto de degradación del niraparib individual después de una conservación durante 1 mes a 40 °C y 75% de humedad relativa (HR); y c) el comprimido

10 comprende menos del 0,2% en peso de cualquier producto de degradación del niraparib individual después de una conservación durante 2 meses a 40 °C y 75% de humedad relativa (HR).

En algunas realizaciones, el comprimido comprende menos de 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, o

15 0,001% en peso de cualquier producto de la degradación del niraparib individual. En algunas realizaciones, el comprimido comprende menos de 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, o 0,001% en peso de cualquier producto de la degradación del niraparib individual después de una conservación durante 1 mes a 40 °C y 75% de humedad relativa (HR). En algunas

20 realizaciones, el comprimido comprende menos de 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, o 0,001% en peso de cualquier producto de la degradación del niraparib individual después de una conservación durante 2 meses a 40 °C y 75% de humedad relativa (HR).

En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 0,2%,

25 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, o 0,001% en peso de cualquier producto de la degradación del niraparib individual. En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, o 0,001% en peso de cualquier producto de la degradación del niraparib individual

30 después de una conservación durante 1 mes a 40 °C y 75% de humedad relativa (HR). En algunas realizaciones, el comprimido comprende aproximadamente 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, o 0,001% en peso de cualquier producto de la degradación del niraparib individual

35 después de una conservación durante 2 meses a 40 °C y 75% de humedad relativa (HR).

En algunas realizaciones, la invención proporciona una forma de dosificación

oral que comprende niraparib y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la forma de dosificación muestra menos del 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, o 0,001% en peso de formación de uno o más productos de la degradación, tal como uno o más productos de la degradación del niraparib, después de una conservación durante 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 24 meses, o 36 meses a 5 °C. En algunas realizaciones, la invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende niraparib y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la forma de dosificación muestra menos del 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, o 0,001% en peso de formación de uno o más productos de la degradación, tal como uno o más productos de la degradación del niraparib, después de una conservación durante 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 24 meses, o 36 meses a 25 °C y 60% de humedad relativa (HR). En algunas realizaciones, la invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende niraparib y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la forma de dosificación muestra menos del 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, o 0,001% en peso de formación de uno o más productos de la degradación, tal como uno o más productos de la degradación del niraparib, después de una conservación durante 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 24 meses, o 36 meses a 30 °C y 65% de humedad relativa (HR). En algunas realizaciones, la invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende niraparib y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la forma de dosificación muestra menos del 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, o 0,001% en peso de formación de uno o más productos de la degradación, tal como uno o más productos de la degradación del niraparib, después de una conservación durante 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 24 meses, o 36 meses a 40 °C y 75% de humedad relativa (HR).

En algunas realizaciones, la cantidad de una o más o el total de impurezas o productos de la degradación del niraparib es de aproximadamente 0,01 mg a 0,05 mg, de 0,05 mg a 0,1 mg, de 0,1 mg a 0,2 mg, de 0,2 mg a 0,25 mg, de 0,25 mg a 0,5 mg, de 0,5 mg a 0,75 mg, de 0,7 mg a 0,95 mg, de 0,9 mg a 1,15 mg, de 1,1 mg a 1,35 mg, de 1,3 mg a 1,5 mg, de 1,5 mg a 1,75 mg, de 1,75 a 1,95 mg, de 1,9 mg

a 2,15 mg, de 2,1 mg a 2,35 mg, de 2,3 mg a 2,55 mg, de 2,5 mg a 2,75 mg, de 2,7 mg a 3,0 mg, de 2,9 mg a 3,15 mg, de 3,1 mg a 3,35 mg, de 3,3 mg a 3,5 mg, de 3,5 mg a 3,75 mg, de 3,7 mg a 4,0 mg, de 4,0 mg a 4,5 mg, de 4,5 mg a 5,0 mg, de 5,0 mg a 5,5 mg, de 5,5 mg a 6,0 mg, de 6,0 mg a 6,5 mg, de 6,5 mg a 7,0 mg, de 7,0 mg a 7,5 mg, de 7,5 mg a 8,0 mg, de 8,0 mg a 8,5 mg, de 8,5 mg a 9,0 mg, de 9,0 mg a 9,5 mg, o de 9,5 mg a 10,0 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de una o más o el total de impurezas o productos de la degradación del niraparib es menor que aproximadamente o aproximadamente 0,01 mg, 0,05 mg, 0,1 mg, 0,2 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 0,7 mg, 0,9 mg, 1,1 mg, 1,3 mg, 1,5 mg, 1,7 mg, 1,9 mg, 2, mg, 2,3 mg, 2,5 mg, 2,75 mg, 3,0 mg, 3,1 mg, 3,3 mg, 3,5 mg, 3,7 mg, 4,0 mg, 4,5 mg, 5,0 mg, 5,5 mg, 6,0 mg, 6,5 mg, 7,0 mg, 7,5 mg, 8,0 mg, 8,5 mg, 9,0 mg, 9,5 mg, o 10,0 mg.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende niraparib y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la forma de dosificación muestra menos del 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, o 0,001% en peso de formación de uno o más productos de la degradación después de una conservación durante 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 24 meses, o 36 meses a 5 °C. En algunas realizaciones, la invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende niraparib y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la forma de dosificación muestra menos del 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, o 0,001% en peso de formación de uno o más productos de la degradación después de una conservación durante 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 24 meses, o 36 meses a 25 °C y 60% de humedad relativa (HR). En algunas realizaciones, la invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende niraparib y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la forma de dosificación muestra menos del 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, o 0,001% en peso de formación de uno o más productos de la degradación después de una conservación durante 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 24 meses, o 36 meses a 30 °C y 65% de humedad relativa (HR). En algunas realizaciones, la invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende niraparib y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la forma de dosificación muestra menos del 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%,

0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, o 0,001% en peso de formación de uno o más productos de la degradación después de una conservación durante 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 24 meses, o 36 meses a 40 °C y 75% de humedad relativa (HR).

5 En algunas realizaciones, la invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende niraparib y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la forma de dosificación muestra menos del 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, o 0,001% en peso de
10 formación de cualquier producto de la degradación individual después de una conservación durante 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 24 meses, o 36 meses a 5 °C. En algunas realizaciones, la invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende niraparib y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la forma de dosificación muestra menos del 1,5%, 1,4%, 1,3%,
15 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, o 0,001% en peso de formación de cualquier producto de la degradación individual después de una conservación durante 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 24 meses, o 36 meses a 25 °C y 60% de humedad relativa (HR). En algunas realizaciones, la
20 invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende niraparib y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la forma de dosificación muestra menos del 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, o 0,001% en peso de formación de cualquier producto de la
25 degradación individual después de una conservación durante 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 24 meses, o 36 meses a 30 °C y 65% de humedad relativa (HR). En algunas realizaciones, la invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende niraparib y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la forma de dosificación muestra menos del 1,5%, 1,4%, 1,3%,
30 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, o 0,001% en peso de formación de cualquier producto de la degradación individual después de una conservación durante 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 24 meses, o 36 meses a 40 °C y 75% de humedad relativa (HR).

35 En algunas realizaciones, la invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende niraparib y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que

la forma de dosificación muestra menos del 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, o 0,001% en peso de formación del total de los productos de la degradación, que incluyen los productos de la degradación del niraparib, después de una conservación durante 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 24 meses, o 36 meses a 5 °C. En algunas realizaciones, la invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende niraparib y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la forma de dosificación muestra menos del 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, o 0,001% en peso de formación del total de los productos de la degradación, que incluyen los productos de la degradación del niraparib, después de una conservación durante 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 24 meses, o 36 meses a 25 °C y 60% de humedad relativa (HR). En algunas realizaciones, la invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende niraparib y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la forma de dosificación muestra menos del 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, o 0,001% en peso de formación del total de los productos de la degradación, que incluyen los productos de la degradación del niraparib, después de una conservación durante 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 24 meses, o 36 meses a 30 °C y 65% de humedad relativa (HR). En algunas realizaciones, la invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende niraparib y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la forma de dosificación muestra menos del 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, o 0,001% en peso de formación del total de los productos de la degradación, que incluyen los productos de la degradación del niraparib, después de una conservación durante 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 24 meses, o 36 meses a 40 °C y 70% de humedad relativa (HR).

En algunas realizaciones, la composición comprende menos del 10% en peso de agua. En algunas realizaciones, la composición comprende menos del 10% en peso de agua después de una conservación durante 1 mes a 40 °C y 75% de humedad relativa (HR). En algunas realizaciones, la composición comprende menos del 10% en peso de agua después de una conservación durante 2 meses a 40 °C y 75% de humedad relativa (HR).

En algunas realizaciones, la composición comprende menos del 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, o 0,1% en peso de agua. En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, o 0,1% en peso de agua. En algunas realizaciones, la composición comprende menos del 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, o 0,1% en peso de agua después de una conservación durante 1 mes a 40 °C y 75% de humedad relativa (HR). En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, o 0,1% en peso de agua después de una conservación durante 1 mes a 40 °C y 75% de humedad relativa (HR). En algunas realizaciones, la composición comprende menos del 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, o 0,1% en peso de agua después de una conservación durante 2 meses a 40 °C y 75% de humedad relativa (HR). En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, o 0,1% en peso de agua después de una conservación durante 2 meses a 40 °C y 75% de humedad relativa (HR). En algunas realizaciones, la composición comprende menos 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, o 0,1% en peso de agua después de una conservación durante 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 24 meses, o 36 meses a 40 °C y 75% de humedad relativa (HR). En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, o 0,1% en peso de agua después de una conservación durante 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 24 meses, o 36 meses a 40 °C y 75% de humedad relativa (HR).

Comprimidos

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula en formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas. Las formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas incluyen, pero no se limitan a comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos y sobres. Por ejemplo, la forma de dosificación farmacéutica oral sólida puede ser un comprimido.

En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administrada a un sujeto a través de una forma de dosificación sólida está en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2000 mg. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente

aceptables, administrada a un sujeto a través de una forma de dosificación sólida está en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administrada a un sujeto a través de una

5 forma de dosificación sólida está en el intervalo de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg. En algunas realizaciones, una formulación de niraparib se administra como una forma de dosificación sólida a una concentración de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg. En algunas realizaciones, una

10 concentración de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administrada a un sujeto a través de una forma de dosificación sólida puede ser de aproximadamente 1 mg a 5 mg, de 5 mg a 10 mg, de 10 mg a 20 mg, de 20 mg a 25 mg, de 35 mg a 50 mg, de 50 mg a 75 mg, de 70

15 mg a 95 mg, de 90 mg a 115 mg, de 110 mg a 135 mg, de 130 mg a 155 mg, de 150 mg a 175 mg, de 170 a 195 mg, de 190 mg a 215 mg, de 210 mg a 235 mg, de 230 mg a 255 mg, de 250 mg a 275 mg, de 270 mg a 300 mg, de 290 mg a 315 mg, de 310 mg a 335 mg, de 330 mg a 355 mg, de 350 mg a 375 mg, de 370 mg a 400 mg, de 400 mg a 450 mg, de 450 mg a 500 mg, de 500 mg a 550 mg, de 550 mg a 600

20 mg, de 600 mg a 650 mg, de 650 mg a 700 mg, de 700 mg a 750 mg, de 750 mg a 800 mg, de 800 mg a 850 mg, de 850 mg a 900 mg, de 900 mg a 950 mg, de 950 mg a 1000 mg, de 1000 mg a 1050 mg, de 1050 mg a 1100 mg, de 1100 mg a 1150 mg, de 1150 mg a 1200 mg, de 1200 mg a 1250 mg, de 1250 mg a 1300 mg, de 1300 mg a 1350 mg, de 1350 mg a 1400 mg, de 1400 mg a 1450 mg, de 1450 mg a 1500 mg,

25 de 1500 mg a 1550 mg, de 1550 mg a 1600 mg, de 1600 mg a 1650 mg, de 1650 mg a 1700 mg, de 1700 mg a 1750 mg, de 1750 mg a 1800 mg, de 1800 mg a 1850 mg, de 1850 mg a 1900 mg, de 1900 mg a 1950 mg, o de 1950 mg a 2000 mg. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de tosilato de niraparib monohidrato administrada a un sujeto a través de una forma de dosificación sólida puede ser de

30 aproximadamente 1 mg a 5 mg, de 5 mg a 10 mg, de 10 mg a 20 mg, de 20 mg a 25 mg, de 35 mg a 50 mg, de 50 mg a 75 mg, de 70 mg a 95 mg, de 90 mg a 115 mg, de 110 mg a 135 mg, de 130 mg a 155 mg, de 150 mg a 175 mg, de 170 a 195 mg, de 190 mg a 215 mg, de 210 mg a 235 mg, de 230 mg a 255 mg, de 250 mg a 275 mg, de 270 mg a 300 mg, de 290 mg a 315 mg, de 310 mg a 335 mg, de 330 mg a

35 355 mg, de 350 mg a 375 mg, de 370 mg a 400 mg, de 400 mg a 450 mg, de 450 mg a 500 mg, de 500 mg a 550 mg, de 550 mg a 600 mg, de 600 mg a 650 mg, de 650

mg a 700 mg, de 700 mg a 750 mg, de 750 mg a 800 mg, de 800 mg a 850 mg, de 850 mg a 900 mg, de 900 mg a 950 mg, de 950 mg a 1000 mg, de 1000 mg a 1050 mg, de 1050 mg a 1100 mg, de 1100 mg a 1150 mg, de 1150 mg a 1200 mg, de 1200 mg a 1250 mg, de 1250 mg a 1300 mg, de 1300 mg a 1350 mg, de 1350 mg a 1400 mg, de 1400 mg a 1450 mg, de 1450 mg a 1500 mg, de 1500 mg a 1550 mg, de 1550 mg a 1600 mg, de 1600 mg a 1650 mg, de 1650 mg a 1700 mg, de 1700 mg a 1750 mg, de 1750 mg a 1800 mg, de 1800 mg a 1850 mg, de 1850 mg a 1900 mg, de 1900 mg a 1950 mg, o de 1950 mg a 2000 mg. En algunos aspectos, la forma de dosificación oral sólida puede administrarse una vez (s.i.d.), dos veces (b.i.d.), o tres veces diarias (t.i.d.).

Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administrada a un sujeto a través de una forma de dosificación sólida puede ser de aproximadamente 1 mg a 5 mg, de 5 mg a 10 mg, de 10 mg a 20 mg, de 20 mg a 25 mg, de 25 mg a 50 mg, de 50 mg a 75 mg, de 70 mg a 95 mg, de 90 mg a 115 mg, de 110 mg a 135 mg, de 130 mg a 155 mg, de 150 mg a 175 mg, de 170 a 195 mg, de 190 mg a 215 mg, de 210 mg a 235 mg, de 230 mg a 255 mg, de 250 mg a 275 mg, de 270 mg a 300 mg, de 290 mg a 315 mg, de 310 mg a 335 mg, de 330 mg a 355 mg, de 350 mg a 375 mg, de 370 mg a 400 mg, de 400 mg a 450 mg, de 450 mg a 500 mg, de 500 mg a 550 mg, de 550 mg a 600 mg, de 600 mg a 650 mg, de 650 mg a 700 mg, de 700 mg a 750 mg, de 750 mg a 800 mg, de 800 mg a 850 mg, de 850 mg a 900 mg, de 900 mg a 950 mg, de 950 mg a 1000 mg, de 1000 mg a 1050 mg, de 1050 mg a 1100 mg, de 1100 mg a 1150 mg, de 1150 mg a 1200 mg, de 1200 mg a 1250 mg, de 1250 mg a 1300 mg, de 1300 mg a 1350 mg, de 1350 mg a 1400 mg, de 1400 mg a 1450 mg, de 1450 mg a 1500 mg, de 1500 mg a 1550 mg, de 1550 mg a 1600 mg, de 1600 mg a 1650 mg, de 1650 mg a 1700 mg, de 1700 mg a 1750 mg, de 1750 mg a 1800 mg, de 1800 mg a 1850 mg, de 1850 mg a 1900 mg, de 1900 mg a 1950 mg, o de 1950 mg a 2000 mg. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de tosilato de niraparib monohidrato administrada a un sujeto a través de una forma de dosificación sólida puede ser de aproximadamente 1 mg a 5 mg, de 5 mg a 10 mg, de 10 mg a 20 mg, de 20 mg a 25 mg, de 25 mg a 50 mg, de 50 mg a 75 mg, de 70 mg a 95 mg, de 90 mg a 115 mg, de 110 mg a 135 mg, de 130 mg a 155 mg, de 150 mg a 175 mg, de 170 a 195 mg, de 190 mg a 215 mg, de 210 mg a 235 mg, de 230 mg a 255 mg, de 250 mg a 275 mg, de 270 mg a 300 mg, de 290 mg a 315 mg, de 310 mg a 335 mg, de 330 mg a 355 mg, de 350 mg a 375 mg, de 370 mg a 400 mg, de 400 mg a 450 mg, de 450 mg a 500 mg, de 500 mg a 550 mg, de 550 mg a 600 mg, de 600 mg a 650 mg, de 650

mg a 700 mg, de 700 mg a 750 mg, de 750 mg a 800 mg, de 800 mg a 850 mg, de 850 mg a 900 mg, de 900 mg a 950 mg, de 950 mg a 1000 mg, de 1000 mg a 1050 mg, de 1050 mg a 1100 mg, de 1100 mg a 1150 mg, de 1150 mg a 1200 mg, de 1200 mg a 1250 mg, de 1250 mg a 1300 mg, de 1300 mg a 1350 mg, de 1350 mg a 1400 mg, de 1400 mg a 1450 mg, de 1450 mg a 1500 mg, de 1500 mg a 1550 mg, de 1550 mg a 1600 mg, de 1600 mg a 1650 mg, de 1650 mg a 1700 mg, de 1700 mg a 1750 mg, de 1750 mg a 1800 mg, de 1800 mg a 1850 mg, de 1850 mg a 1900 mg, de 1900 mg a 1950 mg, o de 1950 mg a 2000 mg. En algunos aspectos, la forma de dosificación oral sólida puede administrarse una vez (s.i.d.), dos veces (b.i.d.), o tres veces diarias (t.i.d.).

Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administrada a un sujeto a través de una forma de dosificación sólida puede ser de aproximadamente 1 mg a 5 mg, de 5 mg a 10 mg, de 10 mg a 20 mg, de 20 mg a 25 mg, de 25 mg a 50 mg, de 50 mg a 75 mg, de 70 mg a 95 mg, de 90 mg a 115 mg, de 110 mg a 135 mg, de 130 mg a 155 mg, de 150 mg a 175 mg, de 170 a 195 mg, de 190 mg a 215 mg, de 210 mg a 235 mg, de 230 mg a 255 mg, de 250 mg a 275 mg, de 270 mg a 300 mg, de 290 mg a 315 mg, de 310 mg a 335 mg, de 330 mg a 355 mg, de 350 mg a 375 mg, de 370 mg a 400 mg, de 400 mg a 450 mg, de 450 mg a 500 mg, de 500 mg a 550 mg, de 550 mg a 600 mg, de 600 mg a 650 mg, de 650 mg a 700 mg, de 700 mg a 750 mg, de 750 mg a 800 mg, de 800 mg a 850 mg, de 850 mg a 900 mg, de 900 mg a 950 mg, de 950 mg a 1000 mg, de 1000 mg a 1050 mg, de 1050 mg a 1100 mg, de 1100 mg a 1150 mg, de 1150 mg a 1200 mg, de 1200 mg a 1250 mg, de 1250 mg a 1300 mg, de 1300 mg a 1350 mg, de 1350 mg a 1400 mg, de 1400 mg a 1450 mg, de 1450 mg a 1500 mg, de 1500 mg a 1550 mg, de 1550 mg a 1600 mg, de 1600 mg a 1650 mg, de 1650 mg a 1700 mg, de 1700 mg a 1750 mg, de 1750 mg a 1800 mg, de 1800 mg a 1850 mg, de 1850 mg a 1900 mg, de 1900 mg a 1950 mg, o de 1950 mg a 2000 mg. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de tosilato de niraparib monohidrato administrada a un sujeto a través de una forma de dosificación sólida puede ser de aproximadamente 1 mg a 5 mg, de 5 mg a 10 mg, de 10 mg a 20 mg, de 20 mg a 25 mg, de 25 mg a 50 mg, de 50 mg a 75 mg, de 70 mg a 95 mg, de 90 mg a 115 mg, de 110 mg a 135 mg, de 130 mg a 155 mg, de 150 mg a 175 mg, de 170 a 195 mg, de 190 mg a 215 mg, de 210 mg a 235 mg, de 230 mg a 255 mg, de 250 mg a 275 mg, de 270 mg a 300 mg, de 290 mg a 315 mg, de 310 mg a 335 mg, de 330 mg a 355 mg, de 350 mg a 375 mg, de 370 mg a 400 mg, de 400 mg a 450 mg, de 450 mg a 500 mg, de 500 mg a 550 mg, de 550 mg a 600 mg, de 600 mg a 650 mg, de 650

mg a 700 mg, de 700 mg a 750 mg, de 750 mg a 800 mg, de 800 mg a 850 mg, de 850 mg a 900 mg, de 900 mg a 950 mg, de 950 mg a 1000 mg, de 1000 mg a 1050 mg, de 1050 mg a 1100 mg, de 1100 mg a 1150 mg, de 1150 mg a 1200 mg, de 1200 mg a 1250 mg, de 1250 mg a 1300 mg, de 1300 mg a 1350 mg, de 1350 mg a 1400 mg, de 1400 mg a 1450 mg, de 1450 mg a 1500 mg, de 1500 mg a 1550 mg, de 1550 mg a 1600 mg, de 1600 mg a 1650 mg, de 1650 mg a 1700 mg, de 1700 mg a 1750 mg, de 1750 mg a 1800 mg, de 1800 mg a 1850 mg, de 1850 mg a 1900 mg, de 1900 mg a 1950 mg, o de 1950 mg a 2000 mg. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de tosilato de niraparib monohidrato administrada a un sujeto a través de una forma de dosificación sólida es de aproximadamente 79,7 mg. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de tosilato de niraparib monohidrato administrada a un sujeto a través de una forma de dosificación sólida es de aproximadamente 159,4 mg. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de tosilato de niraparib monohidrato administrada a un sujeto a través de una forma de dosificación sólida es de aproximadamente 318,8 mg. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de tosilato de niraparib monohidrato administrada a un sujeto a través de una forma de dosificación sólida es de aproximadamente 478,0 mg. En algunos aspectos, la forma de dosificación oral sólida puede administrarse una vez (s.i.d.), dos veces (b.i.d.), o tres veces diarias (t.i.d.).

Las composiciones de la presente invención contempladas proporcionan una cantidad terapéuticamente eficaz de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administrada a lo largo de un intervalo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 8 horas después de la administración que permite, por ejemplo, una administración una vez diaria, dos veces diarias, tres veces diarias, etc., si se desea.

En algunas realizaciones, el comprimido se forma usando materiales que incluyen, pero no se limitan a gelatina natural o sintética, pectina, caseína, colágeno, proteína, almidón modificado, polivinilpirrolidona, polímeros acrílicos, derivados de celulosa, o sus combinaciones. En algunas realizaciones, el comprimido se forma usando conservantes, agentes colorantes y opacificantes, aromas y edulcorantes, azúcares, sustancias gastrorresistentes, o sus combinaciones. En algunas realizaciones, el comprimido está revestido. En algunas realizaciones, el revestimiento que cubre el comprimido incluye, pero no se limita a revestimientos de liberación inmediata, revestimientos protectores, revestimientos de liberación entérica o retrasada, revestimientos de liberación sostenida, revestimientos de

barrera, revestimientos de sellado, o sus combinaciones. El término “revestimiento” significa un proceso mediante el cual se aplica una capa externa de material de revestimiento sobre la superficie de una forma de dosificación para conferir beneficios específicos frente a la variedad no revestida. Implica la aplicación de un

5 revestimiento, que incluye revestimientos de azúcares o poliméricos, sobre la forma de dosificación. Las ventajas del revestimiento del comprimido son el enmascaramiento del sabor, el enmascaramiento del olor, la protección física y química, la protección del fármaco en el estómago, y el control de su perfil de liberación. El revestimiento puede aplicarse a una amplia gama de formas de

10 dosificación sólidas orales, tales como partículas, polvos, gránulos, cristales, grana y comprimidos. Cuando se aplica una composición de revestimiento a un lote de comprimidos en una bandeja de revestimiento, las superficies de los comprimidos se cubren con una película polimérica.

Revestimientos de película

15 En algunas realizaciones, los comprimidos pueden comprender además un revestimiento de película opcional. En algunas realizaciones, el revestimiento de película comprende uno o más polímeros hidrosolubles y no afecta a la liberación inmediata ni interfiere con las propiedades resistentes de la composición.

En algunas realizaciones, el revestimiento de película comprende un

20 polímero, un pigmento, un plastificante, aromas, tensioactivos, potenciadores de la adhesión, uno o más vehículos y cualquiera de sus combinaciones. En algunas realizaciones, el revestimiento de película comprende un polímero, un pigmento y un plastificante.

En algunas realizaciones, el revestimiento de película comprende un

25 sacárido, povidona, maltodextrina, lactosa, ceras, derivados de celulosa, éteres de celulosa, polímeros y copolímeros acrílicos, polietilenglicoles, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa y cualquiera de sus combinaciones. En algunas realizaciones, el revestimiento de película comprende polietilenglicol,

30 polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico) y cualquiera de sus combinaciones.

En algunas realizaciones, el revestimiento de película comprende polioles, tales como glicerol, propilenglicol, macrogoles, ésteres orgánicos, tales como ésteres ftalato, sebacetato de dibutilo, ésteres citrato, triacetina, aceite/glicéridos, tales como aceite de ricino, monoglicéridos acetilados, aceite de coco fraccionado y cualquiera

35 de sus combinaciones.

En unas realizaciones, el revestimiento de película comprende poli(alcohol

vinílico), dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido ferrosférico y cualquiera de sus combinaciones.

En unas realizaciones, el revestimiento de película comprende poli(alcohol
vinílico), dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, FD&C azul n.º 2/laca de aluminio
5 carmín índigo y cualquiera de sus combinaciones.

En unas realizaciones, el revestimiento de película comprende poli(alcohol
vinílico), dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, FD&C azul n.º 1/laca de aluminio
azul brillante y cualquiera de sus combinaciones.

En algunas realizaciones, el revestimiento de película comprende tintes
10 orgánicos y sus lacas, colores inorgánicos, colores naturales y cualquiera de sus
combinaciones.

En unas realizaciones, el revestimiento de película comprende Opadry®,
Opadry® II, Opadry® QX, Opadry® SGR, Opadry® AMB, Opadry® fxtm, Opadry®
ns-g, Opadry® NS, Opadry® tm, Opalux®, Opadry® EZ y cualquiera de sus
15 combinaciones.

En algunas realizaciones, el revestimiento de película comprende una
dispersión preparada utilizando diferentes disolventes, tales como agua, alcoholes,
cetonas, ésteres, hidrocarburos clorados y cualquiera de sus combinaciones. En
algunas realizaciones, la dispersión comprende agua y alcoholes. En algunas
20 realizaciones, la dispersión comprende agua.

En algunas realizaciones, el revestimiento de película comprende Opadry® II.
En algunas realizaciones, el Opadry® II está presente en una cantidad de
aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso. En algunas realizaciones,
el Opadry® II está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a
25 aproximadamente 5% en peso. En algunas realizaciones, el Opadry® II está presente
en una cantidad de aproximadamente 0,1%, aproximadamente 0,2%,
aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,5%,
aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,7%, aproximadamente 0,8%,
aproximadamente 0,9%, aproximadamente 1%, aproximadamente 1,5%,
30 aproximadamente 2%, aproximadamente 2,5%, aproximadamente 3%,
aproximadamente 3,5%, aproximadamente 4%, aproximadamente 4,5%, o
aproximadamente 5% en peso.

En algunas realizaciones, el comprimido se rompe, de modo que las partículas
se rocían sobre alimentos blandos y se ingieren sin masticar. En algunas
35 realizaciones, la forma y el tamaño del comprimido también varían. En algunas
realizaciones, la composición farmacéutica descrita en la presente (por ejemplo,

comprimido) se traga entera. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica descrita en la presente no es una película. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica descrita en la presente no es para la administración bucal. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica descrita en la presente (por ejemplo, comprimido) se disuelve en el estómago o el intestino.

En una aspecto, en la presente se proporciona una composición de comprimido que comprende: una cantidad eficaz de niraparib para inhibir la poliadenosina difosfato ribosa polimerasa (PARP) cuando se administra a un sujeto que lo necesita; en la que el comprimido presente al menos uno de lo siguiente: a) un peso neto de al menos 200, 500 o 800 mg; b) un espesor de al menos 4,0 mm; y c) una friabilidad menor que 2%; en la que la cantidad eficaz de niraparib es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 350 mg basándose en la base libre del niraparib.

En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 150 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 100 mg basándose en la base libre del niraparib.

En algunas realizaciones, el comprimido descrito en la presente tiene un peso neto de al menos aproximadamente 200 mg, al menos aproximadamente 210 mg, al menos aproximadamente 220 mg, al menos aproximadamente 230 mg, al menos aproximadamente 240 mg, al menos aproximadamente 250 mg, al menos aproximadamente 260 mg, al menos aproximadamente 270 mg, al menos aproximadamente 280 mg, al menos aproximadamente 290 mg, al menos aproximadamente 300 mg, al menos aproximadamente 310 mg, al menos aproximadamente 320 mg, al menos aproximadamente 330 mg, al menos aproximadamente 340 mg, al menos aproximadamente 350 mg, al menos aproximadamente 360 mg, al menos aproximadamente 370 mg, al menos aproximadamente 380 mg, al menos aproximadamente 390 mg, al menos aproximadamente 400 mg, al menos aproximadamente 410 mg, al menos aproximadamente 420 mg, al menos aproximadamente 430 mg, al menos aproximadamente 440 mg, al menos aproximadamente 450 mg, al menos aproximadamente 460 mg, al menos aproximadamente 470 mg, al menos aproximadamente 480 mg, al menos aproximadamente 490 mg, o al menos

aproximadamente 500 mg. En algunas realizaciones, el comprimido descrito en la presente tiene un peso neto de al menos 300 mg.

En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 175 mg a aproximadamente 225 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 250 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 200 mg basándose en la base libre del niraparib.

En algunas realizaciones, el comprimido descrito en la presente tiene un peso neto de al menos aproximadamente 500 mg, al menos aproximadamente 510 mg, al menos aproximadamente 520 mg, al menos aproximadamente 530 mg, al menos aproximadamente 540 mg, al menos aproximadamente 550 mg, al menos aproximadamente 560 mg, al menos aproximadamente 570 mg, al menos aproximadamente 580 mg, al menos aproximadamente 590 mg, al menos aproximadamente 600 mg, al menos aproximadamente 610 mg, al menos aproximadamente 620 mg, al menos aproximadamente 630 mg, al menos aproximadamente 640 mg, al menos aproximadamente 650 mg, al menos aproximadamente 660 mg, al menos aproximadamente 670 mg, al menos aproximadamente 680 mg, al menos aproximadamente 690 mg, al menos aproximadamente 700 mg, al menos aproximadamente 710 mg, al menos aproximadamente 720 mg, al menos aproximadamente 730 mg, al menos aproximadamente 740 mg, al menos aproximadamente 750 mg, al menos aproximadamente 760 mg, al menos aproximadamente 770 mg, al menos aproximadamente 780 mg, al menos aproximadamente 790 mg, o al menos aproximadamente 800 mg. En algunas realizaciones, el comprimido tiene un peso neto de al menos 600 mg.

En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 275 mg a aproximadamente 325 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, o aproximadamente 350 mg basándose en la base libre del niraparib. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del niraparib es de aproximadamente 300 mg basándose en la base libre del niraparib.

En algunas realizaciones, el comprimido descrito en la presente tiene un peso neto de al menos aproximadamente 800 mg, al menos aproximadamente 810 mg, al

- menos aproximadamente 820 mg, al menos aproximadamente 830 mg, al menos aproximadamente 840 mg, al menos aproximadamente 850 mg, al menos aproximadamente 860 mg, al menos aproximadamente 870 mg, al menos aproximadamente 880 mg, al menos aproximadamente 890 mg, al menos
- 5 aproximadamente 900 mg, al menos aproximadamente 910 mg, al menos aproximadamente 920 mg, al menos aproximadamente 930 mg, al menos aproximadamente 940 mg, al menos aproximadamente 950 mg, al menos aproximadamente 960 mg, al menos aproximadamente 970 mg, al menos aproximadamente 980 mg, al menos aproximadamente 990 mg, al menos
- 10 aproximadamente 1000 mg, al menos aproximadamente 1010 mg, al menos aproximadamente 1020 mg, al menos aproximadamente 1030 mg, al menos aproximadamente 1040 mg, al menos aproximadamente 1050 mg, al menos aproximadamente 1060 mg, al menos aproximadamente 1070 mg, al menos aproximadamente 1080 mg, al menos aproximadamente 1090 mg, al menos
- 15 aproximadamente 1100 mg, al menos aproximadamente 1110 mg, al menos aproximadamente 1120 mg, al menos aproximadamente 1130 mg, al menos aproximadamente 1140 mg, al menos aproximadamente 1150 mg, al menos aproximadamente 1160 mg, al menos aproximadamente 1170 mg, al menos aproximadamente 1180 mg, al menos aproximadamente 1190 mg, o al menos
- 20 aproximadamente 1200 mg. En algunas realizaciones, el comprimido descrito en la presente tiene un peso neto de al menos aproximadamente 900 mg, al menos aproximadamente 910 mg, al menos aproximadamente 920 mg, al menos aproximadamente 930 mg, al menos aproximadamente 940 mg, al menos aproximadamente 950 mg, al menos aproximadamente 960 mg, al menos
- 25 aproximadamente 970 mg, al menos aproximadamente 980 mg, al menos aproximadamente 990 mg, al menos aproximadamente 1000 mg, al menos aproximadamente 1010 mg, al menos aproximadamente 1020 mg, al menos aproximadamente 1030 mg, al menos aproximadamente 1040 mg, al menos aproximadamente 1050 mg, al menos aproximadamente 1060 mg, al menos
- 30 aproximadamente 1070 mg, al menos aproximadamente 1080 mg, al menos aproximadamente 1090 mg, al menos aproximadamente 1100 mg, al menos aproximadamente 1110 mg, al menos aproximadamente 1120 mg, al menos aproximadamente 1130 mg, al menos aproximadamente 1140 mg, al menos aproximadamente 1150 mg, al menos aproximadamente 1160 mg, al menos
- 35 aproximadamente 1170 mg, al menos aproximadamente 1180 mg, al menos aproximadamente 1190 mg, o al menos aproximadamente 1200 mg. En algunas

realizaciones, el comprimido tiene un peso neto de al menos 1000 mg.

En algunas realizaciones, el comprimido descrito en la presente tiene un espesor de al menos 4,0 mm, al menos 4,1 mm, al menos 4,2 mm, al menos 4,3 mm, al menos 4,4, al menos 4,5 mm, al menos 4,6 mm, al menos 4,7 mm, al menos 4,8 mm, al menos 4,9 mm, al menos 5,0 mm, al menos 5,1 mm, al menos 5,2 mm, al menos 5,3 mm, al menos 5,4 mm, al menos 5,5 mm, al menos 5,6 mm, al menos 5,7 mm, al menos 5,8 mm, al menos 5,9 mm, al menos 6,0 mm, al menos 6,1 mm, al menos 6,2 mm, al menos 6,3 mm, al menos 6,4 mm, al menos 6,5 mm, al menos 6,6 mm, al menos 6,7 mm, al menos 6,8, al menos 6,9 mm, al menos 7,0 mm, al menos 7,1 mm, al menos 7,2 mm, al menos 7,3 mm, al menos 7,4 mm, al menos 7,5 mm, al menos 7,6 mm, al menos 7,7 mm, al menos 7,8 mm, al menos 7,9 mm, al menos 8,0 mm, al menos 8,5 mm, al menos 9,0 mm, al menos 9,5 mm, o al menos 10 mm. En algunas realizaciones, el comprimido descrito en la presente tiene un espesor de aproximadamente 4,5 mm, aproximadamente 4,6 mm, aproximadamente 4,7 mm, aproximadamente 4,8 mm, aproximadamente 4,9 mm, aproximadamente 5,0 mm, aproximadamente 5,1 mm, aproximadamente 5,2 mm, aproximadamente 5,3 mm, aproximadamente 5,4 mm, aproximadamente 5,5 mm, aproximadamente 5,6 mm, aproximadamente 5,7 mm, aproximadamente 5,8 mm, aproximadamente 5,9 mm, aproximadamente 6,0 mm, aproximadamente 6,1 mm, aproximadamente 6,2 mm, aproximadamente 6,3 mm, aproximadamente 6,4 mm, aproximadamente 6,5 mm, aproximadamente 6,6 mm, aproximadamente 6,7 mm, aproximadamente 6,8, aproximadamente 6,9 mm, aproximadamente 7,0 mm, aproximadamente 7,1 mm, aproximadamente 7,2 mm, aproximadamente 7,3 mm, aproximadamente 7,4 mm, aproximadamente 7,5 mm, aproximadamente 7,6 mm, aproximadamente 7,7 mm, aproximadamente 7,8 mm, aproximadamente 7,9 mm, aproximadamente 8,0 mm, aproximadamente 8,5 mm, aproximadamente 9,0 mm, aproximadamente 9,5 mm, o aproximadamente 10 mm.

En algunas realizaciones, el comprimido descrito en la presente tiene un friabilidad menor que 2%, menor que 1,9%, menor que 1,8%, menor que 1,7%, menor que 1,6%, menor que 1,5%, menor que 1,4%, menor que 1,3%, menor que 1,2%, menor que 1,1%, menor que 1,0%, menor que 0,9%, menor que 0,8%, menor que 0,7%, menor que 0,6%, menor que 0,5%, menor que 0,4%, menor que 0,3%, menor que 0,2%, o menor que 0,1%.

En algunas realizaciones, un comprimido descrito en la presente tiene un peso neto que varía de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a 5 mg, de 5 mg a 10 mg, de 10 mg a 20 mg, de

20 mg a 25 mg, de 35 mg a 50 mg, de 50 mg a 75 mg, de 70 mg a 95 mg, de 90 mg a 115 mg, de 110 mg a 135 mg, de 130 mg a 155 mg, de 150 mg a 175 mg, de 170 a 195 mg, de 190 mg a 215 mg, de 210 mg a 235 mg, de 230 mg a 255 mg, de 250 mg a 275 mg, de 270 mg a 300 mg, de 290 mg a 315 mg, de 310 mg a 335 mg, de 330 mg a 355 mg, de 350 mg a 375 mg, de 370 mg a 400 mg, de 400 mg a 450 mg, de 450 mg a 500 mg, de 500 mg a 550 mg, de 550 mg a 600 mg, de 600 mg a 650 mg, de 650 mg a 700 mg, de 700 mg a 750 mg, de 750 mg a 800 mg, de 800 mg a 850 mg, de 850 mg a 900 mg, de 900 mg a 950 mg, de 950 mg a 1000 mg, de 1000 mg a 1050 mg, de 1050 mg a 1100 mg, de 1100 mg a 1150 mg, de 1150 mg a 1200 mg, de 1200 mg a 1250 mg, de 1250 mg a 1300 mg, de 1300 mg a 1350 mg, de 1350 mg a 1400 mg, de 1400 mg a 1450 mg, de 1450 mg a 1500 mg, de 1500 mg a 1550 mg, de 1550 mg a 1600 mg, de 1600 mg a 1650 mg, de 1650 mg a 1700 mg, de 1700 mg a 1750 mg, de 1750 mg a 1800 mg, de 1800 mg a 1850 mg, de 1850 mg a 1900 mg, de 1900 mg a 1950 mg, o de 1950 mg a 2000 mg. Por ejemplo, un comprimido descrito en la presente puede tener un peso neto que varía de aproximadamente 50 mg a 150 mg, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 110 mg, de aproximadamente 93 mg a aproximadamente 107 mg, de aproximadamente 94 mg a aproximadamente 106 mg, o de aproximadamente 95 mg a aproximadamente 105 mg. En otros casos, un comprimido descrito en la presente tiene un peso neto que varía de aproximadamente 850 mg a 900 mg, de aproximadamente 900 mg a aproximadamente 950 mg, de aproximadamente 950 mg a 1000 mg, de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1050 mg, de aproximadamente 1050 mg a aproximadamente 1100 mg, de aproximadamente 1100 mg a 1150 mg, de aproximadamente 1150 mg a 1200 mg, de aproximadamente 1200 mg a 1250 mg, de aproximadamente 1250 mg a 1300 mg, de aproximadamente 1300 mg a 1350 mg, de aproximadamente 1350 mg a 1400 mg, de aproximadamente 1400 mg a 1450 mg, de aproximadamente 1450 mg a 1500 mg, de aproximadamente 1500 mg a 1550 mg, de aproximadamente 1550 mg a 1600 mg, de aproximadamente 1600 mg a 1650 mg, de aproximadamente 1650 mg a 1700 mg, de aproximadamente 1700 a aproximadamente 1750 mg, de aproximadamente 1750 mg a 1800 mg, de aproximadamente 1800 mg a aproximadamente 1850 mg, de aproximadamente 1850 mg a 1900 mg, de aproximadamente 1900 mg a aproximadamente 1950 mg, o de aproximadamente 1950 mg a 2000 mg.

En algunas realizaciones, un comprimido descrito en la presente tiene un peso neto de aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, de 250 mg a 275 mg, 300

mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 1050 mg, 1100 mg, 1150 mg, 1200 mg, 1250 mg, 1300 mg, 1350 mg, 1400 mg, 1450 mg, 1500 mg, 1550 mg, 1600 mg, 1650 mg, 1700 mg, 1750 mg, 1800 mg, 1850 mg, 1900 mg, 1950 mg, o 2000 mg. Por ejemplo, un comprimido descrito en la presente puede tener un peso neto de aproximadamente 100 mg, aproximadamente 98 mg, aproximadamente 96 mg, aproximadamente 94 mg, aproximadamente 92 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 60 mg, o aproximadamente 50 mg. En otros casos, un comprimido descrito en la presente tiene un peso neto que varía de aproximadamente 1050 mg, 1040 mg, 1030 mg, 1020 mg, 1010 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 990 mg, aproximadamente 980 mg, aproximadamente 970 mg, aproximadamente 960 mg, aproximadamente 950 mg, o aproximadamente 940 mg.

En algunas realizaciones, el niraparib comprende la base libre del niraparib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable del niraparib es tosilato de niraparib.

El método puede comprender la administración de una composición de niraparib en 1, 2, 3 o 4 comprimidos, una vez, dos veces o tres veces diarias, por ejemplo, 1 o 2 o 3 comprimidos.

En algunas realizaciones, la proporción en peso de un ingrediente farmacéutico activo (por ejemplo, niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como tosilato de niraparib monohidrato) a un ingrediente farmacéutico no activo (por ejemplo, lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, o fosfato de calcio dibásico) es de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1, respectivamente, por ejemplo, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:6, aproximadamente 1:7, aproximadamente 1:8, aproximadamente 1:9, aproximadamente 1:10, aproximadamente 10:1, aproximadamente 9:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 3:1, o aproximadamente 2:1. En algunas realizaciones, la proporción en peso de un ingrediente farmacéutico activo (por ejemplo, niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como tosilato de niraparib monohidrato) a un ingrediente farmacéutico no activo (por ejemplo, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)) es de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1, respectivamente, por ejemplo, aproximadamente 1:2,

aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:5,
aproximadamente 1:6, aproximadamente 1:7, aproximadamente 1:8,
aproximadamente 1:9, aproximadamente 1:10, aproximadamente 10:1,
aproximadamente 9:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 7:1,
5 aproximadamente 6:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 4:1,
aproximadamente 3:1, o aproximadamente 2:1. En algunas realizaciones, la
proporción en peso de un ingrediente farmacéutico activo (por ejemplo, niraparib, o
una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como tosilato de niraparib
monohidrato) a un ingrediente farmacéutico no activo (por ejemplo, povidona,
10 hidroxilpropilcelulosa, o hidroxipropilmetilcelulosa) es de aproximadamente 10:1 a
aproximadamente 100:1, respectivamente, por ejemplo, aproximadamente 10:1,
aproximadamente 20:1, aproximadamente 30:1, aproximadamente 40:1,
aproximadamente 50:1, aproximadamente 60:1, aproximadamente 70:1,
aproximadamente 80:1, o aproximadamente 90:1. En algunas realizaciones, la
15 proporción en peso de un ingrediente farmacéutico activo (por ejemplo, niraparib, o
una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como tosilato de niraparib
monohidrato) a un ingrediente farmacéutico no activo (por ejemplo, estearato de
magnesio) es de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 100:1,
respectivamente, por ejemplo, aproximadamente 10:1, aproximadamente 20:1,
20 aproximadamente 30:1, aproximadamente 40:1, aproximadamente 50:1,
aproximadamente 60:1, aproximadamente 70:1, aproximadamente 80:1, o
aproximadamente 90:1. En algunas realizaciones, la proporción en peso de un
ingrediente farmacéutico no activo a un ingrediente farmacéutico activo (por ejemplo,
niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como tosilato de
25 niraparib monohidrato) es de aproximadamente 3:2 a aproximadamente 11:1, de
aproximadamente 3:1 a aproximadamente 7:1, de aproximadamente 1:1 a
aproximadamente 5:1, de aproximadamente 9:2 a aproximadamente 11:2, de
aproximadamente 4:2 a aproximadamente 6:2, aproximadamente 5:1, o
aproximadamente 2.5:1.e En algunas realizaciones, la proporción en peso de un
30 ingrediente farmacéutico activo (por ejemplo, niraparib, o una de sus sales
farmacéuticamente aceptables, tal como tosilato de niraparib monohidrato) a un
ingrediente farmacéutico no activo es de aproximadamente 1:1,6. En algunas
realizaciones, la proporción en peso de un ingrediente farmacéutico activo (por
ejemplo, niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como
35 tosilato de niraparib monohidrato) a un ingrediente farmacéutico no activo es de
aproximadamente 1:2 En algunas realizaciones, la proporción en peso de un

ingrediente farmacéutico activo (por ejemplo, niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como tosilato de niraparib monohidrato) a un ingrediente farmacéutico no activo es de aproximadamente 1:1,1. En algunas realizaciones, la proporción en peso de un ingrediente farmacéutico activo (por ejemplo, niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como tosilato de niraparib monohidrato) a un ingrediente farmacéutico no activo es de aproximadamente 1:1. En algunas realizaciones, la proporción en peso de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como tosilato de niraparib monohidrato, a lactosa monohidrato es de aproximadamente 48:20, por ejemplo, 47,8:20,4. En algunas realizaciones, la proporción en peso de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como tosilato de niraparib monohidrato, a lactosa monohidrato es de aproximadamente 48:19, por ejemplo, 47,8:19,4. En algunas realizaciones, la proporción en peso de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como tosilato de niraparib monohidrato, a lactosa monohidrato es de aproximadamente 48:18, por ejemplo, 47,8:17,9. En algunas realizaciones, la proporción en peso de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como tosilato de niraparib monohidrato, a estearato de magnesio es de aproximadamente 48:1, por ejemplo, 47,8:1.

En algunas realizaciones, la proporción en peso de un primer ingrediente farmacéutico no activo a un segundo ingrediente farmacéutico no activo es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 200:1, respectivamente, por ejemplo, aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 10:1, aproximadamente 15:1, aproximadamente 20:1, aproximadamente 25:1, aproximadamente 30:1, aproximadamente 40:1, aproximadamente 50:1, aproximadamente 60:1, aproximadamente 70:1, aproximadamente 75:1, aproximadamente 80:1, aproximadamente 90:1, aproximadamente 100:1, aproximadamente 110:1, aproximadamente 120:1, aproximadamente 130:1, aproximadamente 140:1, aproximadamente 150:1, aproximadamente 160:1, aproximadamente 170:1, aproximadamente 180:1, aproximadamente 190:1, o aproximadamente 200:1. En algunas realizaciones, la proporción en peso de lactosa monohidrato a estearato de magnesio es de aproximadamente 120:1 a aproximadamente 125:1. En algunas realizaciones, la proporción en peso de lactosa monohidrato a estearato de magnesio es de aproximadamente 122,36:1. En algunas realizaciones, la proporción en peso de lactosa monohidrato a estearato de magnesio es de aproximadamente 20:1. En algunas realizaciones, la proporción en peso de

lactosa monohidrato a estearato de magnesio es de aproximadamente 10:1

Indicaciones adecuadas para el tratamiento

Cualquier sujeto que padezca cáncer, que incluye cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer cervical, cáncer ovárico epitelial, cáncer de las trompas de Falopio, 5 cáncer peritoneal primario, cáncer endometrial, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer pancreático, cáncer esofágico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma, NSCLC y SCLC), cáncer de hueso (por ejemplo, osteosarcoma), cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de tiroides, cánceres cerebrales y del sistema nervioso central, glioblastoma, 10 neuroblastoma, cáncer neuroendocrino, cáncer rabdoide, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, seminoma, melanoma, sarcoma (por ejemplo, liposarcoma), cáncer de vejiga, cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular), cáncer de riñón (por ejemplo, carcinoma de células renales), trastornos mieloides (por ejemplo, AML, CML, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítico), y 15 trastornos linfoides (por ejemplo, leucemia, mieloma múltiple, linfoma de las células del manto, ALL, CLL, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, linfoma de células pilosas) puede ser tratado con los compuestos y los métodos descritos en la presente.

En algunas realizaciones, los métodos de la invención tratan sujetos con 20 cáncer ovárico. En algunas realizaciones, los métodos de la invención tratan sujetos con cáncer ovárico epitelial. En algunas realizaciones, los métodos de la invención tratan sujetos con cáncer de las trompas de Falopio. En algunas realizaciones, los métodos de la invención tratan sujetos con cáncer peritoneal primario.

En algunas realizaciones, los métodos de la invención tratan sujetos con 25 cáncer ovárico recurrente. En algunas realizaciones, los métodos de la invención tratan sujetos con cáncer ovárico epitelial recurrente. En algunas realizaciones, los métodos de la invención tratan sujetos con cáncer de las trompas de Falopio recurrente. En algunas realizaciones, los métodos de la invención tratan sujetos con cáncer peritoneal primario recurrente.

En algunas realizaciones, los métodos de la invención tratan sujetos con 30 cáncer ovárico recurrente después de una respuesta completa o parcial a una quimioterapia, tal como una quimioterapia basada en platino. En algunas realizaciones, los métodos de la invención tratan sujetos con cáncer ovárico epitelial recurrente después de una respuesta completa o parcial a una quimioterapia, tal 35 como una quimioterapia basada en platino. En algunas realizaciones, los métodos de la invención tratan sujetos con cáncer de las trompas de Falopio recurrente después

de una respuesta completa o parcial a una quimioterapia, tal como una quimioterapia basada en platino. En algunas realizaciones, los métodos de la invención tratan sujetos con cáncer peritoneal primario recurrente después de una respuesta completa o parcial a una quimioterapia, tal como una quimioterapia basada en platino.

5 En algunas realizaciones, los métodos de la invención tratan sujetos con cáncer ovárico recurrente, cáncer ovárico epitelial recurrente, cáncer de las trompas de Falopio recurrente y/o cáncer peritoneal primario recurrente después de una respuesta completa o parcial a una quimioterapia basada en platino, en los que los sujetos comienzan el tratamiento no más tarde que 8 semanas después de su
10 régimen que contiene platino más reciente. Por ejemplo, los sujetos comienzan el tratamiento con niraparib aproximadamente 7 semanas después de su régimen que contiene platino más reciente. Por ejemplo, los sujetos comienzan el tratamiento con niraparib aproximadamente 6 semanas después de su régimen que contiene platino más reciente. Por ejemplo, los sujetos comienzan el tratamiento con niraparib
15 aproximadamente 6 semanas después de su régimen que contiene platino más reciente. Por ejemplo, los sujetos comienzan el tratamiento con niraparib aproximadamente 5 semanas después de su régimen que contiene platino más reciente. Por ejemplo, los sujetos comienzan el tratamiento con niraparib aproximadamente 4 semanas después de su régimen que contiene platino más reciente. Por ejemplo, los sujetos comienzan el tratamiento con niraparib
20 aproximadamente 3 semanas después de su régimen que contiene platino más reciente. Por ejemplo, los sujetos comienzan el tratamiento con niraparib aproximadamente 2 semanas después de su régimen que contiene platino más reciente. Por ejemplo, los sujetos comienzan el tratamiento con niraparib aproximadamente 1 semana después de su régimen que contiene platino más reciente.
25

En algunas realizaciones, los métodos de la invención tratan sujetos con cáncer de próstata.

En algunas realizaciones, los métodos de la invención tratan sujetos con
30 cáncer pediátrico. Los ejemplos de cánceres pediátricos incluyen, pero no se limitan a carcinoma adrenocortical, astrocitoma, tumor rabdoide teratoide atípico, tumores cerebrales, condroblastoma, tumor del plexo coroide, craneofaringioma, tumor desmoide, tumor neuroepitelial disembrilásico (TND), ependimoma, fibrosarcoma, tumor de células madre del cerebro, glioblastoma multiforme, glioma pontino difuso,
35 glioma de grado bajo, gliomatosis cerebral, hepatoblastoma, histiocitosis, tumor de riñón, leucemia linfoblástica aguda ("acute lymphoblastic leukemia", ALL), leucemia

mieloide aguda ("acute myeloid leukemia", AML), leucemia mielogenosa crónica ("chronic myelogenous leukemia", CML), liposarcoma, cáncer de hígado, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, histiocitoma fibroso maligno, melanoma, síndrome mielodisplásico, nefroblastoma, neuroblastoma, 5 neurofibrosarcoma, osteosarcoma, astrocitoma pilocítico, retinoblastoma, tumor rabdoide del riñón, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de tejidos blandos, sarcoma sinovial, tumor de la médula espinal y tumor de Wilm.

En algunas realizaciones, los métodos de la invención tratan sujetos con un cáncer con una dosificación de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 10 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, de 250 mg a 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 1050 mg, 1100 mg, 1150 mg, 1200 mg, 1250 mg, 1300 mg, 1350 mg, 1400 mg, 1450 mg, 1500 mg, 1550 mg, 1600 mg, 1650 mg, 1700 mg, 1750 mg, 1800 mg, 1850 mg, 1900 15 mg, 1950 mg, o 2000 mg de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una vez diaria, dos veces diarias o tres veces diarias. En algunas realizaciones, los métodos de la invención tratan sujetos con un cáncer con una dosificación de 150 mg a 175 mg, de 170 mg a 195 mg, de 190 mg a 215 mg, de 210 mg a 235 mg, de 230 mg a 255 mg, de 250 mg a 275 mg, de 270 a 295 mg, de 290 20 mg a 315 mg, de 310 mg a 335 mg, de 330 mg a 355 mg, de 350 mg a 375 mg, o de 370 mg a 400 mg de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una vez diaria, dos veces diarias o tres veces diarias. En algunas realizaciones, los métodos de la invención tratan sujetos con cáncer con una dosificación de 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 17,5 mg, 20 mg, 22,5 mg, 25 mg, 27,5 mg, 30 mg, 35 25 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, o 100 mg de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una vez diaria, dos veces diarias o tres veces diarias.

En algunas realizaciones, los métodos de la invención tratan sujetos con cáncer con una dosificación de aproximadamente 1 mg a 5 mg, de 5 mg a 10 mg, de 30 10 mg a 20 mg, de 20 mg a 25 mg, de 35 mg a 50 mg, de 50 mg a 75 mg, de 70 mg a 95 mg, de 90 mg a 115 mg, de 110 mg a 135 mg, de 130 mg a 155 mg, de 150 mg a 175 mg, de 170 a 195 mg, de 190 mg a 215 mg, de 210 mg a 235 mg, de 230 mg a 255 mg, de 250 mg a 275 mg, de 270 mg a 300 mg, de 290 mg a 315 mg, de 310 mg a 335 mg, de 330 mg a 355 mg, de 350 mg a 375 mg, de 370 mg a 400 mg, de 35 400 mg a 450 mg, de 450 mg a 500 mg, de 500 mg a 550 mg, de 550 mg a 600 mg, de 600 mg a 650 mg, de 650 mg a 700 mg, de 700 mg a 750 mg, de 750 mg a 800

mg, de 800 mg a 850 mg, de 850 mg a 900 mg, de 900 mg a 950 mg, de 950 mg a 1000 mg, de 1000 mg a 1050 mg, de 1050 mg a 1100 mg, de 1100 mg a 1150 mg, de 1150 mg a 1200 mg, de 1200 mg a 1250 mg, de 1250 mg a 1300 mg, de 1300 mg a 1350 mg, de 1350 mg a 1400 mg, de 1400 mg a 1450 mg, de 1450 mg a 1500 mg, de 1500 mg a 1550 mg, de 1550 mg a 1600 mg, de 1600 mg a 1650 mg, de 1650 mg a 1700 mg, de 1700 mg a 1750 mg, de 1750 mg a 1800 mg, de 1800 mg a 1850 mg, de 1850 mg a 1900 mg, de 1900 mg a 1950 mg, o de 1950 mg a 2000 mg de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una vez diaria, dos veces diarias o tres veces diarias. En algunas realizaciones, los métodos de la invención tratan

5 sujetos con un cáncer con una dosificación de aproximadamente 5 mg a 7,5 mg, de 7 mg a 9,5 mg, de 9 mg a 11,5 mg, de 11 mg a 13,5 mg, de 13 mg a 15,5 mg, de 15 mg a 17,5 mg, de 17 a 19,5 mg, de 19 mg a 21,5 mg, de 21 mg a 23,5 mg, de 23 mg a 25,5 mg, de 25 mg a 27,5 mg, de 27 mg a 30 mg, de 30 mg a 35 mg, de 35 mg a 40 mg, de 40 mg a 45 mg, de 45 mg a 50 mg, de 50 mg a 55 mg, de 55 mg a 60 mg,

10 de 60 a 65 mg, de 65 mg a 70 mg, de 70 mg a 75 mg, de 75 mg a 80 mg, de 80 mg a 85 mg, de 85 mg a 90 mg, de 90 mg a 95 mg, o de 95 mg a 100 mg de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una vez diaria, dos veces diarias o tres veces diarias.

Administración de las composiciones

20 Una de las dosificaciones recomendadas de niraparib descritas en la presente (por ejemplo, como monoterapia) es de tres dosis de 100 mg tomadas por vía oral una vez diaria, que son el equivalente de una dosis diaria total de 300 mg. Se puede exhortar a los pacientes para que tomen su dosis aproximadamente en el mismo momento cada día. La administración antes de dormir puede ser un método potencial

25 para gestionar las náuseas.

Según se describe en la presente, pueden administrarse unas dosis de 1 a 2000 mg de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de sujetos, y los métodos y las composiciones descritas en la presente pueden comprender la administración una vez diaria, dos veces diarias o tres veces

30 diarias de una dosis de hasta 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg to 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 1050 mg, 1100 mg, 1150 mg, 1200 mg, 1250 mg, 1300 mg, 1350 mg, 1400 mg, 1450 mg, 1500

35 mg, 1550 mg, 1600 mg, 1650 mg, 1700 mg, 1750 mg, 1800 mg, 1850 mg, 1900 mg, 1950 mg, o 2000 mg una vez diaria, dos veces diarias o tres veces diarias. En algunas

realizaciones, la dosis de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, es de 1 mg a 5 mg, de 5 mg a 10 mg, de 10 mg a 20 mg, de 20 mg a 25 mg, de 35 mg a 50 mg, de 50 mg a 75 mg, de 70 mg a 95 mg, de 90 mg a 115 mg, de 110 mg a 135 mg, de 130 mg a 155 mg, de 150 mg a 175 mg, de 170 a 195 mg, de 190 mg a 215 mg, de 210 mg a 235 mg, de 230 mg a 255 mg, de 250 mg a 275 mg, de 270 mg a 300 mg, de 290 mg a 315 mg, de 310 mg a 335 mg, de 330 mg a 355 mg, de 350 mg a 375 mg, de 370 mg a 400 mg, de 400 mg a 450 mg, de 450 mg a 500 mg, de 500 mg a 550 mg, de 550 mg a 600 mg, de 600 mg a 650 mg, de 650 mg a 700 mg, de 700 mg a 750 mg, de 750 mg a 800 mg, de 800 mg a 850 mg, de 850 mg a 900 mg, de 900 mg a 950 mg, de 950 mg a 1000 mg, de 1000 mg a 1050 mg, de 1050 mg a 1100 mg, de 1100 mg a 1150 mg, de 1150 mg a 1200 mg, de 1200 mg a 1250 mg, de 1250 mg a 1300 mg, de 1300 mg a 1350 mg, de 1350 mg a 1400 mg, de 1400 mg a 1450 mg, de 1450 mg a 1500 mg, de 1500 mg a 1550 mg, de 1550 mg a 1600 mg, de 1600 mg a 1650 mg, de 1650 mg a 1700 mg, de 1700 mg a 1750 mg, de 1750 mg a 1800 mg, de 1800 mg a 1850 mg, de 1850 mg a 1900 mg, de 1900 mg a 1950 mg, o de 1950 mg a 2000 mg una vez diaria, dos veces diarias o tres veces diarias. En algunas realizaciones, los métodos de la invención tratan sujetos con un cáncer con una dosificación de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, de 250 mg a 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 1050 mg, 1100 mg, 1150 mg, 1200 mg, 1250 mg, 1300 mg, 1350 mg, 1400 mg, 1450 mg, 1500 mg, 1550 mg, 1600 mg, 1650 mg, 1700 mg, 1750 mg, 1800 mg, 1850 mg, 1900 mg, 1950 mg, o 2000 mg de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una vez diaria, dos veces diarias o tres veces diarias.

En algunas realizaciones, una dosis diaria total de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, es de 1 mg a 2000 mg. En algunas realizaciones, se administra una dosis diaria total de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, de 1 mg a 1000 mg, por ejemplo, o de 50 a 300 mg. En algunas realizaciones, la dosis diaria total administrada de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, es mayor que 100 mg diarios. En algunas realizaciones, la dosis diaria total administrada de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, es mayor que 200 mg diarios. En algunas realizaciones, la dosis diaria total administrada de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, es mayor que 300 mg diarios. En algunas realizaciones, la dosis diaria total administrada de niraparib, o una de sus sales

farmacéuticamente aceptable, es mayor que 400 mg diarios. En algunas realizaciones, la dosis diaria total administrada de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, es mayor que 500 mg diarios.

En algunas realizaciones, la dosis diaria total administrada de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, no es mayor que 500 mg diarios. En algunas realizaciones, la dosis diaria total administrada de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, no es mayor que 300 mg diarios. En algunas realizaciones, la dosis diaria total administrada de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, no es mayor que 100 mg diarios. En algunas realizaciones, la dosis diaria total administrada de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, no es mayor que 50 mg diarios. En algunas realizaciones, la dosis diaria total de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, es de aproximadamente 1 mg a 5 mg, de 5 mg a 10 mg, de 10 mg a 20 mg, de 20 mg a 25 mg, de 35 mg a 50 mg, de 50 mg a 75 mg, de 70 mg a 95 mg, de 90 mg a 115 mg, de 110 mg a 135 mg, de 130 mg a 155 mg, de 150 mg a 175 mg, de 170 a 195 mg, de 190 mg a 215 mg, de 210 mg a 235 mg, de 230 mg a 255 mg, de 250 mg a 275 mg, de 270 mg a 300 mg, de 290 mg a 315 mg, de 310 mg a 335 mg, de 330 mg a 355 mg, de 350 mg a 375 mg, de 370 mg a 400 mg, de 400 mg a 450 mg, de 450 mg a 500 mg, de 500 mg a 550 mg, de 550 mg a 600 mg, de 600 mg a 650 mg, de 650 mg a 700 mg, de 700 mg a 750 mg, de 750 mg a 800 mg, de 800 mg a 850 mg, de 850 mg a 900 mg, de 900 mg a 950 mg, de 950 mg a 1000 mg, de 1000 mg a 1050 mg, de 1050 mg a 1100 mg, de 1100 mg a 1150 mg, de 1150 mg a 1200 mg, de 1200 mg a 1250 mg, de 1250 mg a 1300 mg, de 1300 mg a 1350 mg, de 1350 mg a 1400 mg, de 1400 mg a 1450 mg, de 1450 mg a 1500 mg, de 1500 mg a 1550 mg, de 1550 mg a 1600 mg, de 1600 mg a 1650 mg, de 1650 mg a 1700 mg, de 1700 mg a 1750 mg, de 1750 mg a 1800 mg, de 1800 mg a 1850 mg, de 1850 mg a 1900 mg, de 1900 mg a 1950 mg, o de 1950 mg a 2000 mg, y la dosis diaria total de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, es de aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, de 250 mg a 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1150 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1350 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1450 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1550 mg, aproximadamente 1600 mg, aproximadamente

1650 mg, aproximadamente 1700 mg, aproximadamente 1750 mg, aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 1850 mg, aproximadamente 1900 mg, aproximadamente 1950 mg, o aproximadamente 2000 mg.

Una dosis terapéuticamente de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede ser de aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, de 250 mg a 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1150 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1350 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1450 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1550 mg, aproximadamente 1600 mg, aproximadamente 1650 mg, aproximadamente 1700 mg, aproximadamente 1750 mg, aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 1850 mg, aproximadamente 1900 mg, aproximadamente 1950 mg, o aproximadamente 2000 mg diarios. En algunas realizaciones, la cantidad de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administrada a diario es de aproximadamente 1 mg a 5 mg, de 5 mg a 10 mg, de 10 mg a 20 mg, de 20 mg a 25 mg, de 35 mg a 50 mg, de 50 mg a 75 mg, de 70 mg a 95 mg, de 90 mg a 115 mg, de 110 mg a 135 mg, de 130 mg a 155 mg, de 150 mg a 175 mg, de 170 a 195 mg, de 190 mg a 215 mg, de 210 mg a 235 mg, de 230 mg a 255 mg, de 250 mg a 275 mg, de 270 mg a 300 mg, de 290 mg a 315 mg, de 310 mg a 335 mg, de 330 mg a 355 mg, de 350 mg a 375 mg, de 370 mg a 400 mg, de 400 mg a 450 mg, de 450 mg a 500 mg, de 500 mg a 550 mg, de 550 mg a 600 mg, de 600 mg a 650 mg, de 650 mg a 700 mg, de 700 mg a 750 mg, de 750 mg a 800 mg, de 800 mg a 850 mg, de 850 mg a 900 mg, de 900 mg a 950 mg, de 950 mg a 1000 mg, de 1000 mg a 1050 mg, de 1050 mg a 1100 mg, de 1100 mg a 1150 mg, de 1150 mg a 1200 mg, de 1200 mg a 1250 mg, de 1250 mg a 1300 mg, de 1300 mg a 1350 mg, de 1350 mg a 1400 mg, de 1400 mg a 1450 mg, de 1450 mg a 1500 mg, de 1500 mg a 1550 mg, de 1550 mg a 1600 mg, de 1600 mg a 1650 mg, de 1650 mg a 1700 mg, de 1700 mg a 1750 mg, de 1750 mg a 1800 mg, de 1800 mg a 1850 mg, de 1850 mg a 1900 mg, de 1900 mg a 1950 mg, o de 1950 mg a 2000 mg diarios.

En algunas realizaciones, la cantidad de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administrada una vez diaria es de 1 mg a 5 mg, de 5 mg a 10 mg, de 10 mg a 20 mg, de 20 mg a 25 mg, de 35 mg a 50 mg, de 50 mg a 75 mg, de 70 mg a 95 mg, de 90 mg a 115 mg, de 110 mg a 135 mg, de 130 mg a

155 mg, de 150 mg a 175 mg, de 170 a 195 mg, de 190 mg a 215 mg, de 210 mg a 235 mg, de 230 mg a 255 mg, de 250 mg a 275 mg, de 270 mg a 300 mg, de 290 mg a 315 mg, de 310 mg a 335 mg, de 330 mg a 355 mg, de 350 mg a 375 mg, de 370 mg a 400 mg, de 400 mg a 450 mg, de 450 mg a 500 mg, de 500 mg a 550 mg, de 550 mg a 600 mg, de 600 mg a 650 mg, de 650 mg a 700 mg, de 700 mg a 750 mg, de 750 mg a 800 mg, de 800 mg a 850 mg, de 850 mg a 900 mg, de 900 mg a 950 mg, de 950 mg a 1000 mg, de 1000 mg a 1050 mg, de 1050 mg a 1100 mg, de 1100 mg a 1150 mg, de 1150 mg a 1200 mg, de 1200 mg a 1250 mg, de 1250 mg a 1300 mg, de 1300 mg a 1350 mg, de 1350 mg a 1400 mg, de 1400 mg a 1450 mg, de 1450 mg a 1500 mg, de 1500 mg a 1550 mg, de 1550 mg a 1600 mg, de 1600 mg a 1650 mg, de 1650 mg a 1700 mg, de 1700 mg a 1750 mg, de 1750 mg a 1800 mg, de 1800 mg a 1850 mg, de 1850 mg a 1900 mg, de 1900 mg a 1950 mg, o de 1950 mg a 2000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administrada una vez diaria es de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, de 250 mg a 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1150 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1350 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1450 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1550 mg, aproximadamente 1600 mg, aproximadamente 1650 mg, aproximadamente 1700 mg, aproximadamente 1750 mg, aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 1850 mg, aproximadamente 1900 mg, aproximadamente 1950 mg, o aproximadamente 2000 mg.

En algunas realizaciones, la cantidad de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administrada dos veces diarias es de 1 mg a 5 mg, de 5 mg a 10 mg, de 10 mg a 20 mg, de 20 mg a 25 mg, de 35 mg a 50 mg, de 50 mg a 75 mg, de 70 mg a 95 mg, de 90 mg a 115 mg, de 110 mg a 135 mg, de 130 mg a 155 mg, de 150 mg a 175 mg, de 170 a 195 mg, de 190 mg a 215 mg, de 210 mg a 235 mg, de 230 mg a 255 mg, de 250 mg a 275 mg, de 270 mg a 300 mg, de 290 mg a 315 mg, de 310 mg a 335 mg, de 330 mg a 355 mg, de 350 mg a 375 mg, de 370 mg a 400 mg, de 400 mg a 450 mg, de 450 mg a 500 mg, de 500 mg a 550 mg, de 550 mg a 600 mg, de 600 mg a 650 mg, de 650 mg a 700 mg, de 700 mg a 750 mg, de 750 mg a 800 mg, de 800 mg a 850 mg, de 850 mg a 900 mg, de 900 mg a 950 mg, de 950 mg a 1000 mg, de 1000 mg a 1050 mg, de 1050 mg a 1100 mg, de

1100 mg a 1150 mg, de 1150 mg a 1200 mg, de 1200 mg a 1250 mg, de 1250 mg a 1300 mg, de 1300 mg a 1350 mg, de 1350 mg a 1400 mg, de 1400 mg a 1450 mg, de 1450 mg a 1500 mg, de 1500 mg a 1550 mg, de 1550 mg a 1600 mg, de 1600 mg a 1650 mg, de 1650 mg a 1700 mg, de 1700 mg a 1750 mg, de 1750 mg a 1800 mg, de 1800 mg a 1850 mg, de 1850 mg a 1900 mg, de 1900 mg a 1950 mg, o de 1950 mg a 2000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administrada dos veces diarias es de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg to 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1150 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1350 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1450 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1550 mg, aproximadamente 1600 mg, aproximadamente 1650 mg, aproximadamente 1700 mg, aproximadamente 1750 mg, aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 1850 mg, aproximadamente 1900 mg, aproximadamente 1950 mg, o aproximadamente 2000 mg.

En algunas realizaciones, la cantidad de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administrada tres veces diarias es de 1 mg a 5 mg, de 5 mg a 10 mg, de 10 mg a 20 mg, de 20 mg a 25 mg, de 35 mg a 50 mg, de 50 mg a 75 mg, de 70 mg a 95 mg, de 90 mg a 115 mg, de 110 mg a 135 mg, de 130 mg a 155 mg, de 150 mg a 175 mg, de 170 a 195 mg, de 190 mg a 215 mg, de 210 mg a 235 mg, de 230 mg a 255 mg, de 250 mg a 275 mg, de 270 mg a 300 mg, de 290 mg a 315 mg, de 310 mg a 335 mg, de 330 mg a 355 mg, de 350 mg a 375 mg, de 370 mg a 400 mg, de 400 mg a 450 mg, de 450 mg a 500 mg, de 500 mg a 550 mg, de 550 mg a 600 mg, de 600 mg a 650 mg, de 650 mg a 700 mg, de 700 mg a 750 mg, de 750 mg a 800 mg, de 800 mg a 850 mg, de 850 mg a 900 mg, de 900 mg a 950 mg, de 950 mg a 1000 mg, de 1000 mg a 1050 mg, de 1050 mg a 1100 mg, de 1100 mg a 1150 mg, de 1150 mg a 1200 mg, de 1200 mg a 1250 mg, de 1250 mg a 1300 mg, de 1300 mg a 1350 mg, de 1350 mg a 1400 mg, de 1400 mg a 1450 mg, de 1450 mg a 1500 mg, de 1500 mg a 1550 mg, de 1550 mg a 1600 mg, de 1600 mg a 1650 mg, de 1650 mg a 1700 mg, de 1700 mg a 1750 mg, de 1750 mg a 1800 mg, de 1800 mg a 1850 mg, de 1850 mg a 1900 mg, de 1900 mg a 1950 mg, o de 1950 mg a 2000 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administrada tres veces diarias es de 1 mg, 5 mg, 10

mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg to 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1100 mg, 5 aproximadamente 1150 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1350 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1450 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1550 mg, aproximadamente 1600 mg, aproximadamente 1650 mg, aproximadamente 1700 mg, aproximadamente 1750 mg, aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 1850 mg, 10 aproximadamente 1900 mg, aproximadamente 1950 mg, o aproximadamente 2000 mg.

En algunas realizaciones, el niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, está presente a una dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2000 mg, que incluye, pero no se limita a aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10,0 mg, 15 aproximadamente 10,5 mg, 11,0 mg, 11,5 mg, 12,0 mg, 12,5 mg, 13,0 mg, 13,5 mg, 14,0 mg, 14,5 mg, 15,0 mg, 15,5 mg, 16 mg, 16,5 mg, 17 mg, 17,5 mg, 18 mg, 18,5 mg, 19 mg, 19,5 mg, 20 mg, 20,5 mg, 21 mg, 21,5 mg, 22 mg, 22,5 mg, 23 mg, 23,5 mg, 24 mg, 24,5 mg, 25 mg, 25,5 mg, 26 mg, 26,5 mg, 27 mg, 27,5 mg, 28 mg, 28,5 mg, 29 mg, 29,5 mg, 30 mg, 30,5 mg, 31 mg, 31,5 mg, 32 mg, 32,5 mg, 33 mg, 33,5 mg, 34 mg, 34,5 mg, 20 mg, 35 mg, 35,5 mg, 36 mg, 36,5 mg, 37 mg, 37,5 mg, 38 mg, 38,5 mg, 39 mg, 39,5 mg, 40 mg, 40,5 mg, 41 mg, 41,5 mg, 42 mg, 42,5 mg, 43 mg, 43,5 mg, 44 mg, 44,5 mg, 45 mg, 45,5 mg, 46 mg, 46,5 mg, 47 mg, 47,5 mg, 48 mg, 48,5 mg, 49 mg, 49,5 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 120,5 mg, 121 mg, 121,5 mg, 122 mg, 122,5 mg, 25 123 mg, 123,5 mg, 124 mg, 124,5 mg, 125 mg, 125,5 mg, 126 mg, 126,5 mg, 127 mg, 127,5 mg, 128 mg, 128,5 mg, 129 mg, 129,5 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg to 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 30 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1150 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1350 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1450 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1550 mg, aproximadamente 1600 mg, aproximadamente 1650 mg, 35 aproximadamente 1700 mg, aproximadamente 1750 mg, aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 1850 mg, aproximadamente 1900 mg, aproximadamente 1950 mg,

o aproximadamente 2000 mg.

En algunas realizaciones, el niraparib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, está presente a una dosis de aproximadamente 1 mg a 5 mg, de 5 mg a 10 mg, de 10 mg a 20 mg, de 20 mg a 25 mg, de 25 mg a 100 mg, de 35 mg a 140 mg, de 70 mg a 140 mg, de 80 mg a 135 mg, de 10 mg a 25 mg, de 25 mg a 50 mg, de 50 mg a 100 mg, de 100 mg a 150 mg, de 150 mg a 200 mg, de 10 mg a 35 mg, de 35 mg a 70 mg, de 70 mg a 105 mg, de 105 mg a 140 mg, de 140 mg a 175 mg, o de 175 mg a 200 mg, de 35 mg a 50 mg, de 50 mg a 75 mg, de 70 mg a 95 mg, de 90 mg a 115 mg, de 110 mg a 135 mg, de 130 mg a 155 mg, de 150 mg a 175 mg, de 170 a 195 mg, de 190 mg a 215 mg, de 210 mg a 235 mg, de 230 mg a 255 mg, de 250 mg a 275 mg, de 270 mg a 300 mg, de 290 mg a 315 mg, de 310 mg a 335 mg, de 330 mg a 355 mg, de 350 mg a 375 mg, de 370 mg a 400 mg, de 400 mg a 450 mg, de 450 mg a 500 mg, de 500 mg a 550 mg, de 550 mg a 600 mg, de 600 mg a 650 mg, de 650 mg a 700 mg, de 700 mg a 750 mg, de 750 mg a 800 mg, de 800 mg a 850 mg, de 850 mg a 900 mg, de 900 mg a 950 mg, o de 950 mg a 1000 mg, de 1000 mg a 1050 mg, de 1050 mg a 1100 mg, de 1100 mg a 1150 mg, de 1150 mg a 1200 mg, de 1200 mg a 1250 mg, de 1250 mg a 1300 mg, de 1300 mg a 1350 mg, de 1350 mg a 1400 mg, de 1400 mg a 1450 mg, de 1450 mg a 1500 mg, de 1500 mg a 1550 mg, de 1550 mg a 1600 mg, de 1600 mg a 1650 mg, de 1650 mg a 1700 mg, de 1700 mg a 1750 mg, de 1750 mg a 1800 mg, de 1800 mg a 1850 mg, de 1850 mg a 1900 mg, de 1900 mg a 1950 mg, o de 1950 mg a 2000 mg.

Frecuencia de administración

En algunas realizaciones, una composición descrita en la presente se administra a un individuo que lo necesita. En algunas realizaciones, una composición descrita en la presente se administra a un individuo que lo necesita más de una vez. En algunas realizaciones, a una primera administración de una composición descrita en la presente le sigue una segunda administración de una composición descrita en la presente. En algunas realizaciones, a una primera administración de una composición descrita en la presente le sigue una segunda y una tercera administración de una composición descrita en la presente. En algunas realizaciones, a una primera administración de una composición descrita en la presente le sigue una segunda, una tercera y una cuarta administración de una composición descrita en la presente. En algunas realizaciones, a una primera administración de una composición descrita en la presente le sigue una segunda, una tercera, una cuarta y una quinta administración de una composición descrita en la presente. En algunas realizaciones, a una primera administración de una composición descrita en la

presente le sigue un descanso en la toma del fármaco.

El número de veces que una composición se administra a un individuo que lo necesita depende del criterio del profesional médico, del trastorno, de la gravedad del trastorno y de la respuesta individual a la formulación. En algunas realizaciones, una composición descrita en la presente se administra una vez a un individuo que lo necesita con un trastorno agudo suave. En algunas realizaciones, una composición descrita en la presente se administra una vez a un individuo que lo necesita con un trastorno agudo moderado o grave. En el caso en que el trastorno del paciente no mejore, estará a criterio del médico la administración de niraparib de forma crónica, es decir, durante un periodo extenso de tiempo, que incluye a lo largo de la duración de la vida del paciente para mejorar o controlar o limitar de otro modo los síntomas de la enfermedad o el trastorno del paciente.

En algunas realizaciones, la composición se administra a intervalos de tiempo predeterminados a lo largo de un periodo extenso de tiempo. En algunas realizaciones, la composición de niraparib se administra una vez diaria. En algunas realizaciones, la composición de niraparib se administra en días alternos. En algunas realizaciones, la composición de niraparib se administra a lo largo de 1 semana, 2 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años, 5 años, 6 años, 7 años, 8 años, 9 años, 10 años, 11 años, o 12-15 años.

En algunas realizaciones, la composición de niraparib se administra en dosis que tienen una variación de concentración de niraparib entre las dosis menor que 50%, menor que 40%, menor que 30%, menor que 20%, menor que 10%, o menor que 5%.

En el caso en que el estado del paciente no mejore, estará a criterio del médico la administración de niraparib de forma continua; como alternativa, la dosis del fármaco que se está administrando puede reducirse o suspenderse de modo temporal durante una cierta longitud de tiempo (es decir, un “descanso en la toma del fármaco”). La longitud del descanso en la toma del fármaco puede variar entre 2 días y 1 año, incluyendo, solo como ejemplo, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días, 35 días, 50 días, 70 días, 100 días, 120 días, 150 días, 180 días, 200 días, 250 días, 280 días, 300 días, 320 días, 350 días, y 365 días. Una primera o una segunda reducción de la dosis durante el descanso en la toma del fármaco puede ser del 10%-100%, incluyendo, solo como ejemplo, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, y 100%. Por ejemplo, una primera o una segunda reducción de la dosis durante el descanso en la toma del fármaco puede ser una dosis reducida de

5 mg a 1 mg, de 10 mg a 5 mg, de 20 mg a 10 mg, de 25 mg a 10 mg, de 50 mg a 25 mg, de 75 mg a 50 mg, de 75 mg a 25 mg, de 100 mg a 50 mg, de 150 mg a 75 mg, de 100 mg a 25 mg, de 200 mg a 100 mg, de 200 a 50 mg, de 250 mg a 100 mg, de 300 mg a 50 mg, de 300 mg a 100 mg, de 300 mg a 200 mg, de 400 mg a 50 mg, de 400 mg a 100 mg, de 400 mg a 200 mg, de 500 mg a 50 mg, de 500 mg a 100 mg, de 500 mg a 250 mg, de 1000 mg a 50 mg, de 1000 mg a 100 mg, o de 1000 mg a 500 mg, de 550 mg a 600 mg, de 600 mg a 650 mg, de 650 mg a 700 mg, de 700 mg a 750 mg, de 750 mg a 800 mg, de 800 mg a 850 mg, de 850 mg a 900 mg, de 900 mg a 950 mg, de 950 mg a 1000 mg, de 1000 mg a 1050 mg, de 1050 mg a 1100 mg, de 1100 mg a 1150 mg, de 1150 mg a 1200 mg, de 1200 mg a 1250 mg, de 1250 mg a 1300 mg, de 1300 mg a 1350 mg, de 1350 mg a 1400 mg, de 1400 mg a 1450 mg, de 1450 mg a 1500 mg, de 1500 mg a 1550 mg, de 1550 mg a 1600 mg, de 1600 mg a 1650 mg, de 1650 mg a 1700 mg, de 1700 mg a 1750 mg, de 1750 mg a 1800 mg, de 1800 mg a 1850 mg, de 1850 mg a 1900 mg, de 1900 mg a 1950 mg, o de 1950 mg a 2000 mg. Por ejemplo, una primera o una segunda reducción de la dosis durante el descanso en la toma del fármaco puede ser una dosis reducida en 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, de 250 mg a 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 1050 mg, 1100 mg, 1150 mg, 1200 mg, 1250 mg, 1300 mg, 1350 mg, 1400 mg, 1450 mg, 1500 mg, 1550 mg, 1600 mg, 1650 mg, 1700 mg, 1750 mg, 1800 mg, 1850 mg, 1900 mg, 1950 mg, o 2000 mg.

Cuando se ha producido una mejora en el trastorno del paciente, si es necesario se administra una dosis de mantenimiento de niraparib. Después, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, se reducen opcionalmente, en función de los síntomas, hasta un nivel en que se mantiene la enfermedad, trastorno o afección mejorado. En ciertas realizaciones, los pacientes requieren un tratamiento intermitente a largo plazo tras la aparición de cualquier recurrencia de los síntomas.

30 ***Terapias de combinación***

Las composiciones de comprimido de niraparib descritas en la presente pueden ser útiles como monoterapia o en una terapia de combinación con la administración de uno o más agentes terapéuticos o líneas de terapia adicionales.

35 Por ejemplo, una composición de comprimido descrita en la presente puede administrarse en combinación con cirugía, una radioterapia, una quimioterapia, una inmunoterapia, un agente antiangiogénico o un agente antiinflamatorio.

Cuando una composición de comprimido de niraparib se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes (por ejemplo, como se describe en la presente), la administración de la composición de comprimido de niraparib puede producirse secuencialmente con la administración de dichos uno o

5 más agentes terapéuticos diferentes. Por ejemplo, la administración de la composición de comprimido de niraparib se produce antes de la administración de dichos uno o más agentes terapéuticos diferentes. En unas realizaciones, la administración de la composición de comprimido de niraparib se produce después de

10 realizaciones, la administración de la composición de comprimido de niraparib se produce simultáneamente con la administración de dichos uno o más agentes terapéuticos diferentes.

En unas realizaciones, una composición de comprimido descrita en la presente se administra en combinación con uno o más inhibidores de punto de control

15 inmunológico. En unas realizaciones, un inhibidor de punto de control es un agente capaz de inhibir cualquiera de los siguientes: PD-1 (por ejemplo,, inhibición por medio de terapias anti-PD-1, anti-PD-L1, o anti-PD-L2), CTLA-4, TIM-3, TIGIT, LAG (por ejemplo, LAG-3), CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1, -3 y/o -5), VISTA, BTLA, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM

20 (TNFRSF14 o CD270), KIR, A2aR, MHC clase I, MHC clase II, GALS, adenosina, TGFR (por ejemplo, TGFR beta), B7-H1, B7-H4 (VTCN1), OX-40, CD137, CD40,IDO, o CSF-1R. En unas realizaciones, un inhibidor de punto de control es una molécula pequeña, un ácido nucleico, un polipéptido (por ejemplo, un anticuerpo), un carbohidrato, un lípido, un metal, o una toxina. En unas realizaciones, un inhibidor de

25 punto de control es un anticuerpo, un conjugado de anticuerpo o uno de sus fragmentos de unión al antígeno.

En unas realizaciones, un inhibidor de punto de control es un inhibidor de PD-1. En unas realizaciones, un inhibidor de PD-1 es una molécula pequeña, un ácido nucleico, un polipéptido (por ejemplo, un anticuerpo, un conjugado de anticuerpo o

30 uno de sus fragmentos de unión al antígeno), un carbohidrato, un lípido, un metal, o una toxina. En unas realizaciones, un inhibidor de PD-1 es un agente de unión a PD-1 (por ejemplo, un anticuerpo, un conjugado de anticuerpo o uno de sus fragmentos de unión al antígeno). En unas realizaciones, un agente de unión a PD-1 es un anticuerpo, un conjugado de anticuerpo o uno de sus fragmentos de unión al

35 antígeno. En unas realizaciones, un agente de unión a PD-1 es TSR-042, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab, PDR-001, tislelizumab (BGB-

A317), cemiplimab (REGN2810), LY-3300054, JNJ-63723283, MGA012, BI-754091, IBI-308, camrelizumab (HR-301210), BCD-100, JS-001, CX-072, BGB-A333, AMP-514 (MEDI-0680), AGEN-2034, CS1001, Sym-021, SHR-1316, PF-06801591, LZM009, KN-035, AB122, genolimzumab (CBT-501), FAZ-053, CK-301, AK 104, o

5 GLS-010. En unas realizaciones, un inhibidor de PD-1 es un agente de unión a PD-L1 o PD-L2, tal como durvalumab, atezolizumab, avelumab, BGB-A333, SHR-1316, FAZ-053, CK-301, o, millamoléculas de PD-L1, o sus derivados. En unas realizaciones, un agente anti-PD-1 es pembrolizumab. En unas realizaciones, un agente anti-PD-1 es nivolumab. En algunas realizaciones, un agente de anticuerpo

10 de PD-1 es como se describe en las publicaciones de solicitud de patente internacional n.^{os} WO2014/179664, WO 2018/085468, o WO 2018/129559. En otras realizaciones, un agente de anticuerpo de PD-1 se administra según un método descrito en las publicaciones de solicitud de patente internacional n.^{os} WO2014/179664, WO 2018/085468, o WO 2018/129559. En unas realizaciones, un

15 agente anti-PD-1 es TSR-042.

En unas realizaciones, un inhibidor de punto de control es un inhibidor de TIM-3. En unas realizaciones, un inhibidor de TIM-3 es una molécula pequeña, un ácido nucleico, un polipéptido (por ejemplo, un anticuerpo, un conjugado de anticuerpo o uno de sus fragmentos de unión al antígeno), un carbohidrato, un lípido, un metal, o

20 una toxina. En unas realizaciones, un inhibidor de TIM-3 es un agente de unión a TIM-3 (por ejemplo, un anticuerpo, un conjugado de anticuerpo o uno de sus fragmentos de unión al antígeno). En unas realizaciones, un agente de unión a TIM-3 es un anticuerpo, un conjugado de anticuerpo o uno de sus fragmentos de unión al antígeno. En unas realizaciones, un agente de anticuerpo de TIM-3 es MBG453,

25 LY3321367, Sym023, TSR-022, o uno de sus derivados. En algunas realizaciones, un agente de anticuerpo de TIM-3 es como se describe en las publicaciones de solicitud de patente internacional n.^{os} WO2016/161270, WO 2018/085469, o WO 2018/129553. En algunas realizaciones, un agente de anticuerpo de TIM-3 se administra según un método descrito en las publicaciones de solicitud de patente

30 internacional n.^{os} WO2016/161270, WO 2018/085469, o WO 2018/129553. En unas realizaciones, un agente de anticuerpo de TIM-3 es TSR-022.

En unas realizaciones, un inhibidor de punto de control es un inhibidor de LAG-3. En unas realizaciones, un agente anti-LAG-3 es un anticuerpo, un conjugado de anticuerpo o uno de sus fragmentos de unión al antígeno. En unas realizaciones,

35 un agente anti-LAG-3 es una molécula pequeña, un ácido nucleico, un polipéptido (por ejemplo, un anticuerpo), un carbohidrato, un lípido, un metal, o una toxina. En

5 unas realizaciones, un agente anti-LAG-3 es una molécula pequeña. En unas realizaciones, un agente anti-LAG-3 es un agente de unión a LAG-3. En unas realizaciones, un agente anti-LAG-3 es un anticuerpo, un conjugado de anticuerpo o uno de sus fragmentos de unión al antígeno. En unas realizaciones, un agente anti-LAG-3 es IMP321, relatlimab (BMS-986016), BI 754111, GSK2831781 (IMP-731), Novartis LAG525 (IMP701), REGN3767, MK-4280, MGD-013, GSK-2831781, FS-118, XmAb22841, INCAGN-2385, FS-18, ENUM-006, AVA-017, AM-0003, afámero biespecífico Avacta PD-L1/LAG-3, anticuerpo anti-LAG-3 iOnctura, anticuerpo anti-LAG-3 Arcus, o Sym022, o TSR-033. En algunas realizaciones, un agente de anticuerpo de LAG-3 es como se describe en la publicación de solicitud de patente internacional WO2016/126858 o en la solicitud de patente internacional n.º PCT/US18/30027. En algunas realizaciones, un agente de anticuerpo de LAG-3 es como se describe en la publicación de solicitud de patente internacional WO2016/126858 o en la solicitud de patente internacional n.º PCT/US18/30027. En unas realizaciones, un agente de anticuerpo de LAG-3 es TSR-033.

20 En unas realizaciones, una composición de comprimido de niraparib se administra en combinación con un inhibidor de PD-1 (por ejemplo, TSR-042, pembrolizumab, o nivolumab). En unas realizaciones, una composición de comprimido de niraparib se administra en combinación con un inhibidor de TIM-3 (por ejemplo, TSR-022). En unas realizaciones, una composición de comprimido de niraparib se administra en combinación con un inhibidor de LAG-3 (por ejemplo, TSR-033). En unas realizaciones, una composición de comprimido de niraparib se administra en combinación con un inhibidor de PD-1 (por ejemplo, TSR-042, pembrolizumab, o nivolumab) y un inhibidor de TIM-3 (por ejemplo, TSR-022). En unas realizaciones, una composición de comprimido de niraparib se administra en combinación con un inhibidor de PD-1 (por ejemplo, TSR-042, pembrolizumab, o nivolumab) y un inhibidor de LAG-3 (por ejemplo, TSR-033). En unas realizaciones, una composición de comprimido de niraparib se administra en combinación con un inhibidor de TIM-3 (por ejemplo, TSR-022) y un inhibidor de LAG-3 (por ejemplo, TSR-033). En unas realizaciones, una composición de comprimido de niraparib se administra en combinación con un inhibidor de PD-1 (por ejemplo, TSR-042, pembrolizumab, o nivolumab), un inhibidor de TIM-3 (por ejemplo, TSR-022) y un inhibidor de LAG-3 (por ejemplo, TSR-033).

35 En unas realizaciones, una composición de comprimido de niraparib se administra en combinación con uno o más agentes de quimioterapia.

En unas realizaciones, una composición de comprimido de niraparib se

administra en combinación con un agente de quimioterapia basado en platino (por ejemplo, uno o más de cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, nedaplatino, tetranitrato de triplatino, fenantriplatino, picoplatino, y satraplatino).

En una realizaciones, una composición de comprimido de niraparib se administra en combinación con un agente de quimioterapia que es aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, asparaginasa, bcg, bicalutamida, bleomicina, buserelina, busulfano, campotecina, capecitabina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clodronato, colchicina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, dienestrol, dietilestilbestrol, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, estradiol, estramnustina, etopósido, exemestano, filgrastimo, fludarabina, fludrocortisona, fluorouracilo, fluoximesterona, flutamida, gemcitabina, genisteína, goserelina, hidroxiaurea, idarubicina, ifosfamida, imatinib, interferón, irinotecano, irinotecano, letrozol, leucovorina, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalano, mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, nocodazol, octreotida, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazona, raltitrexed, rituximab, estreptozocina, suramina, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testosterona, tioguanina, tiotepa, dicloruro de titanoceno, topotecano, trastuzumab, tretinoína, vinblastina, vincristina, vindesina, o vinorelbina.

En unas realizaciones, una composición de comprimido de niraparib se administra en combinación con un segundo agente que es un agente inhibidor de células T reguladoras ("regulatory T cell", Treg), un agente inhibidor de macrófagos, un agente potenciador de la respuesta inmunológica específico de antígeno, un agente antiangiogénico, un agente de quimioterapia o una de sus combinaciones. En unas realizaciones, un segundo agente es cualquier segundo agente descrito en la solicitud internacional n.º PCT/US18/33437, incorporada como referencia en su totalidad.

En unas realizaciones, un agente inhibidor de macrófagos se selecciona del grupo que consiste en un agente inhibidor del reclutamiento de macrófagos (por ejemplo, un agente anti-CCL2/CCR2, un agente anti-IL6, un agente anti-M-CSFR, y sus combinaciones), un agente antisupervivencia de macrófagos M2, un agente potenciador de macrófagos M1, un agente polarizante de M2 a M1, un agente inhibidor de la actividad de macrófagos y sus combinaciones. En una realizaciones, un agente inhibidor del reclutamiento de macrófagos se selecciona del grupo que consiste en trabectedina, RS102895, PF-04136309, CNT0888, MLN1202,

siltuximab, JNJ-28312141, GW2580, IMC-CS4 (LY3022855), emactuzumab, AMG820, pexidartinib, linifanib, OSI-930, CEP-32496, PLX7846, BLZ945, ARRY-382, JNJ-40346527, MCS110, PLX3397, PLX6134, PD-0360324, FPA008, y sus combinaciones. En unas realizaciones, un agente antisupervivencia de macrófagos

5 M2 se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de MMP, clodronato, ácido zoledrónico, bisfosfonato de diclorometileno, trabectedina, dasatinib, ácido retinoico, bacterias atenuadas (por ejemplo, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogens*, *Chlamydia psittaci*, *Legionella pneumophila*), y sus combinaciones. En una realizaciones, un agente potenciador de macrófagos M1 o el agente

10 polarizante de M2 a M1 se selecciona del grupo que consiste en un agente anti-CD40, un agente anti-IL-10R, un antagonista de CD47 (por ejemplo, Hu5F9-G4, CC-90002, y la proteína de fusión de CD47-Fc TTI-621), Polil:C, LPS, monofosforil A, imiquimod, R-848, CpG-ODN, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , GM-CSF, IL-12, IL-2, IL-15, T α 1, ibrutinib, EF-022 y sus combinaciones. En unas realizaciones, el agente inhibidor de la actividad

15 de macrófagos se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de STAT3, un inhibidor de STAT6, o un agente de fármaco antitumoral (por ejemplo, un agente inhibidor de la actividad de macrófagos es WP1066, sunitinib, sorafenib, STA-21, IS3 295, S3I-M2001, AS1517499, leflunomida, TMC-264, glicoproteína rica en histidina ("histidine-rich glycoprotein", HRG), quelato de cobre (CuNG), ácido 5,6-

20 dimetilxantenona-4-acético (MDXAA), vadimezano (ASA404), cisplatino, silibinina, inhibidor de la bomba de protones pantoprazol (PPZ), o CNI-1493, o sus combinaciones). En unas realizaciones, un agente inhibidor de macrófagos es un agente anti-IL-1 α (por ejemplo, xilonix).

En unas realizaciones, un agente inhibidor de células T reguladoras (Treg) se

25 selecciona del grupo que consiste en un agente ablacionante de Treg, un agente inhibidor de la migración de Treg, un agente inhibidor de la función de Treg, y sus combinaciones. En unas realizaciones, un agente ablacionante de Treg se selecciona del grupo que consiste en ciclofosfamida, paclitaxel, imatinib, sunitinib, sorafenib, dasatinib, temozolomida, daclizumab, denileuquina diftitox, y sus combinaciones. En

30 unas realizaciones, un agente inhibidor de la migración de Treg se selecciona del grupo que consiste en AMD3100, mogamulizumab, casuarinina, fucoidano, y sus combinaciones. En unas realizaciones, un agente inhibidor de la función de Treg se selecciona del grupo que consiste en un agente anti-CTLA4 (por ejemplo, ipilimumab, tremelimumab), un agente anti-OX40, un agente anti-GITR, un antagonista del

35 receptor de adenosina (por ejemplo, cafeína, teofilina, teobromina, y 8-fenilxantinas), P60, y sus combinaciones.

En unas realizaciones, un agente potenciador de la respuesta inmunológica específico de antígeno se selecciona del grupo que consiste en un agente anti-PD-1, un agente anti-PD-L1, un agente estimulante de GITR (proteína relacionada con TNFR inducida por glucocorticoides), un agente anti-CTLA4, un agente anti-TIM-3, un agente anti-LAG-3, un agente anti-IDO, un agente que potencia la presentación de antígenos tumorales (por ejemplo, vacuna del cáncer personalizada, célula presentadora de antígenos autóloga, células dendríticas autólogas, célula presentadora de antígenos artificial), un agente de señalización de quimioquinas, un agente anti-VEGF, un agente estimulante de la señal de citoquinas y sus combinaciones.

En unas realizaciones, un agente estimulante de GITR se selecciona del grupo que consiste en DTA-1, mGITRL, pGITRL, y sus combinaciones. En unas realizaciones, un agente anti-CTLA4 se selecciona del grupo que consiste en ipilimumab, tremelimumab, y sus combinaciones. En unas realizaciones, un agente de señalización de quimioquinas se selecciona del grupo que consiste en CXCL16, un agonista del receptor de quimioquinas CXCR6 (CD186) y sus combinaciones. En unas realizaciones, un agente anti-VEGF se selecciona del grupo que consiste en bevacizumab, pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, ponatinib, regorafenib, cabozantinib, vandetanib, ramucirumab, lenvatinib, ziv-aflibercept, y sus combinaciones. En unas realizaciones, un agente estimulante de la señal de citoquinas es una interleuquina o un interferón. En unas realizaciones, una interleuquina se selecciona del grupo que consiste en IL-2, IL-1, IL-7, IL-15, IL-12, IL-18 y sus combinaciones. En unas realizaciones, un interferón es IFN alfa.

En unas realizaciones, un agente potenciador de la respuesta inmunológica específico de antígeno se selecciona del grupo que consiste en un flavonoide (por ejemplo, glicósido de flavonoide), lidocaína, lamotrigina, sulfametoxazol, fenitoína, carbamazepina, sulfametoxazol, fenitoína, alopurinol, paracetamol, mepivacaína, p-fenilendiamina, ciprofloxacina y moxifloxacina.

En unas realizaciones, un agente antiangiogénico es TNP-470, factor de plaquetas 4, trombospondina-1, inhibidores tisulares de metaloproteasas (TIMP1 y TIMP2), prolactina, angiostatina, endostatina, receptor soluble de bFGF, factor de crecimiento transformante beta, interferón alfa, receptores de KDR y FLT-1 solubles, proteína relacionada con la proliferina placentaria y sus combinaciones. En unas realizaciones, un agente antiangiogénico reduce la producción de un factor proangiogénico, inhibe una interacción entre un factor proangiogénico y un receptor proangiogénico, inhibe una función de un factor proangiogénico, inhibe una función

de un receptor de un factor proangiogénico, reduce el flujo sanguíneo mediante la alteración de los vasos sanguíneos, inhibe el surgimiento de vasos o cualquiera de sus combinaciones. En unas realizaciones, un agente antiangiogénico es una molécula orgánica o inorgánica pequeña; una sacarina; un oligosacárido; un polisacárido; un carbohidrato; un péptido; una proteína; un análogo de péptido; un derivado de péptido; un lípido; un anticuerpo; un fragmento de anticuerpo; un peptidomimético; un ácido nucleico; un análogo de ácido nucleico; un derivado de ácido nucleico; un extracto fabricado a partir de materiales biológicos; una composición sintética o natural; un metal; una toxina; o cualquiera de sus combinaciones. En unas realizaciones, un agente antiangiogénico se selecciona del grupo que consiste en bevacizumab, itraconazol, carboxiamidotriazol, TNP-470, fumagilina, CM101, IL-12, factor de plaquetas-4, suramina, SU5416, trombospondina, esteroides angiostáticos, heparina, factor inhibidor de la angiogénesis derivado del cartílago, inhibidor de la metaloproteinasa de matriz, angiostatina, endostatina, 2-metoxiestradiol, tecogalano, tetratiomolibdato, trombospondina, talidomida, prolactina, inhibidor de $\alpha V\beta 3$, lenalidomida, linomida, ramucirumab, tasquinimod, ranibizumab, sorafenib, sunitinib, pazopanib, everolimus, inhibidores tisulares de metaloproteasas (TIMP1 y TIMP2), receptor soluble de bFGF, factor de crecimiento transformante beta, interferón alfa, receptores de KDR y FLT-1 solubles, proteína relacionada con proliferina placentaria, pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, ponatinib, cabozantinib, regorafenib, vandetanib, lenvatinib, semaxanib, SU6668, vatalanib, tivozanib, cediranib, protamina, heparina, esteroides, éteres del ácido ascórbico, polisacáridos sulfatados DS 4152, fumagilina, AGM 12470, neovastato, RO4929097, MRK-003, MK-0752, PF03084014, MEDI0639, curcumina, 3,3'-diindolilmetano (DIM), resveratrol, 3,5-bis(2,4-difluorobenciliden)-4-piperidona (DiFiD) y epigallocatequina-3-galato (EGCG), honokiol, OMP-21M18, navicixizumab (OMP-305B83), Flt2-11, CBO-P11, Je-11, V1, y cualquiera de sus combinaciones.

En unas realizaciones, un agente antiangiogénico inhibe la vía de señalización de DLL4/Notch.

En alguna realizaciones, el inhibidor de la angiogénesis que inhibe la vía de señalización de DLL4/Notch es un inhibidor de gamma-secretasa ("gamma-secretase inhibitor", GSI), un ARNip, o un anticuerpo monoclonal contra un receptor o ligando de Notch. En algunas realizaciones, un agente antiangiogénico se selecciona del grupo que consiste en RO4929097, MRK-003, MK-0752, PF03084014, MEDI0639, curcumina, 3,3'-diindolilmetano (DIM), resveratrol, 3,5-bis(2,4-difluorobenciliden)-4-

piperidona (DiFiD) y epigallocatequina-3-galato (EGCG), honokiol, y cualquiera de sus combinaciones.

En algunas realizaciones, un agente antiangiogénico inhibe una vía del factor de crecimiento endotelial vascular ("vascular endothelial growth factor", VEGF)/receptor del factor de crecimiento endotelial vascular ("vascular endothelial growth factor receptor", VEGFR). En algunas realizaciones, un agente antiangiogénico se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de Akt, péptido autoinhibidor de calcineurina, ET-18-OCH₃, Go 6983, NG-nitro-L-arginina metil éster, inhibidor de quinasa activado por p21, inhibidor de cPLA₂ α , PI-103, PP2, SB 203580, U0126, inhibidor V de tirosina quinasa VEGFR, inhibidor VI de quinasa VEGFR2, inhibidor III de quinasa VEGFR2 III, ZM 336372, y cualquiera de sus combinaciones.

En algunas realizaciones, un agente antiangiogénico inhibe una proteína de la familia de VEGF y/o una proteína de la familia de VEGFR. En algunas realizaciones, la proteína de la familia de VEGF comprende VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PIGF (factor de crecimiento placentario), VEGF-E (Orf-VEGF), svVEGF de *Trimeresurus flavoviridis*, o cualquiera de sus combinaciones. En algunas realizaciones, un agente antiangiogénico es bevacizumab, ranibizumab, OPT-302, ziv-aflibercept, o cualquiera de sus combinaciones. En algunas realizaciones, un agente antiangiogénico es Flt2-11, CBO-P11, Je-11, V1, o cualquiera de sus combinaciones. En algunas realizaciones, un agente antiangiogénico es pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, ponatinib, cabozantinib, regorafenib, vandetanib, lenvatinib, semaxanib, SU6668, vatalanib, tivozanib, cediranib, o cualquiera de sus combinaciones.

Métodos para fabricar formulaciones de niraparib

En la presente se proporcionan métodos para fabricar composiciones de comprimido de niraparib para tratar cánceres. En la presente también se describen formulaciones de comprimido de niraparib que contienen tosilato de niraparib monohidrato y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable formadas mediante los métodos descritos, y el uso terapéutico de tal formulación por vía oral. En algunas realizaciones, la formulación comprende niraparib; un primer diluyente seleccionado de lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, y fosfato de calcio dibásico; estearato de magnesio; un segundo diluyente seleccionado de celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno), e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); y un ligante seleccionado de povidona, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. En algunas realizaciones, la formulación comprende el tosilato de niraparib (monohidrato) activo de aproximadamente 35% en p/p a

aproximadamente 60% en p/p. En algunas realizaciones, la formulación comprende el tosilato de niraparib (monohidrato) activo de aproximadamente 40% en p/p a aproximadamente 55% en p/p. En algunas realizaciones, la formulación comprende el tosilato de niraparib (monohidrato) activo de aproximadamente 45% en p/p a aproximadamente 50% en p/p. En algunas realizaciones, la formulación comprende el tosilato de niraparib (monohidrato) activo de aproximadamente 46% en p/p a aproximadamente 48% en p/p.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente invención se prepara mezclando el niraparib con excipientes. El mezclado de los anteriores componentes puede realizarse preferiblemente en un mezclador, por ejemplo, un mezclador de tambor. La densidad en masa y la densidad compactada pueden determinarse según USP 24, ensayo 616, "Densidad en masa y densidad compactada".

En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas de la presente invención pueden estar en forma de un polvo (que incluye un polvo envasado estéril, un polvo dispensable, o un polvo efervescente), una cápsula (que incluye cápsulas blandas o duras, por ejemplo, cápsulas fabricadas a partir de gelatina derivada de animales o HPMC derivado de plantas, o "cápsulas de rociado"), o un comprimido. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica está en forma de un polvo. Además, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse como una cápsula individual o en una forma de dosificación de múltiples cápsulas. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica se administra en una o dos o tres o cuatro cápsulas. En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas descritas en la presente están en forma de un comprimido. En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente se administran como un comprimido individual o en formas de dosificación de múltiples comprimidos. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica se administra en uno o dos o tres o cuatro comprimidos.

En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas se preparan mezclando partículas de niraparib con uno o más excipientes farmacéuticos para formar una composición de mezcla a granel. Cuando se indica que estas composiciones de mezcla a granel son homogéneas, esto significa que las partículas de niraparib están dispersas de modo uniforme a través de la composición, de modo que puede subdividirse con facilidad en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces, tales como cápsulas o comprimidos. Las dosificaciones unitarias individuales también pueden comprender revestimientos de película, que se

disgregan tras la ingestión oral o tras el contacto con diluyentes.

Las técnicas farmacéuticas no limitantes para la preparación de formas de dosificación sólidas incluyen, por ejemplo, uno o una combinación de métodos: (1) mezclado en seco, (2) compresión directa, (3) molienda, (4) granulación en seco o no acuosa, (5) granulación en húmedo o en seco, o (6) fusión. Véase, por ejemplo, Lachman *et al.*, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986). Otros métodos incluyen, por ejemplo, secado por pulverización, revestimiento en bandeja, granulación en estado fundido, granulación, revestimiento o secado por pulverización con lecho fluido (por ejemplo, revestimiento Wurster), revestimiento tangencial, pulverizado sobre la parte superior, formación de comprimidos, extrusionado y similares.

No debe considerarse que la invención se limita a estas condiciones concretas para combinar los componentes y se entenderá, basándose en esta memoria descriptiva, que las propiedades ventajosas pueden lograrse por medio de otras condiciones, con la condición de que los componentes conserven sus propiedades básicas y se logre de otro modo una homogeneidad sustancial de los componentes de la formulación mezclados sin ninguna segregación significativa.

En una realización para preparar la mezcla, los componentes se pesan y se colocan en un recipiente de mezclado. El mezclado se realiza durante un periodo de tiempo para producir una mezcla homogénea usando un equipo de mezclado adecuado. Opcionalmente, la mezcla se hace pasar a través de un tamiz de malla para desaglomerar la mezcla. La mezcla tamizada puede devolverse al recipiente de mezclado y mezclarse durante un periodo de tiempo adicional. Entonces puede añadirse un lubricante, y la mezcla se mezcla durante un periodo de tiempo adicional.

En la industria farmacéutica, a menudo se emplea una molienda para reducir el tamaño de partícula de materiales sólidos. Están disponibles muchos tipos de molinos, que incluyen molinos de varillas, molinos de martillos y molinos de chorro. Uno de los tipos de molino que se emplean con mayor frecuencia es el molino de martillos. El molino de martillos utiliza un rotor de alta velocidad al cual están unidos una serie de martillos fijos o basculantes. Los martillos pueden unirse de tal forma que la cara del cuchillo o la cara del martillo se pone en contacto con el material. A medida que se introduce material en el molino, este impacta sobre los martillos en rotación y se rompe en partículas más pequeñas. Por debajo de los martillos se coloca un tamiz, que permite pasar a las partículas más pequeñas a través de los orificios en el tamiz. Las partículas más grandes son retenidas en el molino, y los martillos continúan rompiéndolas hasta que las partículas son lo suficientemente

finas como para fluir a través del tamiz. El material opcionalmente puede tamizarse. En el tamizado, el material se hace pasar a través de un tamiz de malla o una serie de tamices de malla para obtener el tamaño de partícula deseado.

Granulación en húmedo

5 En algunas realizaciones, se emplea la granulación en húmedo para preparar las formulaciones descritas en la presente.

En un aspecto, en la presente se describe un método para fabricar una composición que comprende un comprimido a partir de una granulación en húmedo que comprende niraparib, que comprende: a) formar una fase intragranular que
10 comprende i) combinar niraparib, un primer diluyente (por ejemplo, lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, y fosfato de calcio dibásico), y un segundo diluyente (por ejemplo, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)) para formar una composición que comprende niraparib, el primer diluyente, y el segundo diluyente; y ii) granular en húmedo la
15 composición que comprende niraparib, el primer diluyente, y el segundo diluyente para formar gránulos; b) formar una fase extragranular que comprende iii) combinar los gránulos con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla; y c) formar un comprimido prensando la mezcla obtenida en la etapa iii).

En la presente también se describe un método para fabricar una composición
20 que comprende un comprimido a partir de una granulación en húmedo que comprende niraparib, que comprende: a) formar una fase intragranular que comprende i) combinar niraparib, lactosa monohidrato, y celulosa microcristalina para formar una composición que comprende niraparib, lactosa monohidrato, y celulosa microcristalina; y ii) granular en húmedo la composición que comprende niraparib,
25 lactosa monohidrato, y celulosa microcristalina para formar gránulos; b) formar una fase extragranular que comprende iii) combinar los gránulos con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla; y c) formar un comprimido prensando la mezcla obtenida en la etapa iii).

En algunas realizaciones, la granulación en húmedo de la etapa ii) comprende
30 además la adición de un ligante. En algunas realizaciones, el ligante es un ligante líquido. En algunas realizaciones, el ligante líquido es povidona disuelta. En algunas realizaciones, el ligante líquido es almidón disuelto, hidroxipropilcelulosa (HPC) disuelta, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) disuelta o polietilenglicol (PEG) líquido. En algunas realizaciones, el ligante líquido es un ligante fundido. En algunas
35 realizaciones, el ligante fundido es un polietilenglicol (PEG) hidrófilo, poloxámero, ácido graso hidrófobo, alcohol graso, cera, aceite vegetal hidrogenado o glicérido. En

algunas realizaciones, el ligante es un ligante seco. En algunas realizaciones, el ligante seco es hidroxipropilcelulosa (HPC). En algunas realizaciones, el ligante seco es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En algunas realizaciones, el ligante seco es povidona (PVP) o almidón. En algunas realizaciones, la granulación en húmedo de la etapa ii) comprende además un tamizado en húmedo. En algunas realizaciones, la granulación en húmedo de la etapa ii) comprende además un secado y un tamizado en seco.

Granulación en seco activada por humedad

En algunas realizaciones, se emplea la granulación en seco activada por humedad para preparar la formulación descrita en la presente.

En un aspecto, en la presente se proporciona un método para fabricar una composición que comprende un comprimido a partir de una granulación en seco activada por humedad que comprende niraparib, que comprende: a) formar una fase intragranular que comprende i) combinar niraparib, un primer diluyente (por ejemplo, lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, y fosfato de calcio dibásico), y un segundo diluyente (por ejemplo, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)) para formar una composición que comprende niraparib, el primer diluyente, y el segundo diluyente; y ii) granular en húmedo la composición que comprende niraparib, el primer diluyente, y el segundo diluyente para formar gránulos; b) formar una fase extragranular que comprende iii) combinar los gránulos con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla; y c) formar un comprimido prensando la mezcla obtenida en la etapa iii). En la presente se proporciona un método en el que la etapa de combinación i) comprende además combinar con un adsorbente o un absorbente.

En un aspecto, en la presente se describe un método para fabricar una composición que comprende un comprimido a partir de una granulación en seco activada por humedad que comprende niraparib, que comprende: (a) formar una fase intragranular que comprende i) combinar niraparib, lactosa monohidrato, y celulosa microcristalina para formar una composición que comprende niraparib, lactosa monohidrato, y celulosa microcristalina; ii) granular la composición que comprende niraparib, lactosa monohidrato, y celulosa microcristalina para formar gránulos; y (b) formar una fase extragranular que comprende iii) combinar los gránulos con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla; y (c) formar un comprimido prensando la mezcla obtenida en la etapa iii).

En algunas realizaciones, la granulación de la etapa ii) comprende además la adición de un ligante. En algunas realizaciones, el ligante es un ligante líquido. En

algunas realizaciones, el ligante líquido es povidona disuelta. En algunas realizaciones, el ligante líquido es agua, almidón disuelto, hidroxipropilcelulosa (HPC) disuelta, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) disuelta o polietilenglicol (PEG) líquido. En algunas realizaciones, la composición comprende además un ligante seco. En algunas realizaciones, se añade agua a la composición que comprende el ligante seco. En algunas realizaciones, la granulación de la etapa ii) comprende además un secado y un tamizado en seco. En algunas realizaciones, el secado comprende la adición de un deslizante. En algunas realizaciones, el deslizante es dióxido de silicio. En algunas realizaciones, el deslizante es dióxido de silicio, fosfato de calcio tribásico, silicato de calcio, celulosa, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, almidón, talco o sus mezclas.

Granulación en seco

En algunas realizaciones, se emplea la granulación en seco para preparar la formulación descrita en la presente.

En un aspecto, en la presente se proporciona un método para fabricar una composición que comprende un comprimido a partir de una granulación en seco que comprende niraparib, que comprende: a) formar una fase intragranular que comprende i) combinar niraparib, un primer diluyente (por ejemplo, lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, y fosfato de calcio dibásico), y un segundo diluyente (por ejemplo, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)), y un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio) para formar una composición que comprende niraparib, el primer diluyente, el segundo diluyente, y el lubricante; y ii) granular en seco la composición que comprende niraparib, el primer diluyente, el segundo diluyente, y el lubricante para formar gránulos; b) formar una fase extragranular que comprende iii) combinar los gránulos con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla; y c) formar un comprimido prensando la mezcla obtenida en la etapa iii).

En algunas realizaciones, la composición comprende además un ligante seco. En algunas realizaciones, se añade agua a la composición que comprende el ligante seco. En algunas realizaciones, la combinación de niraparib, el primer diluyente, el segundo diluyente, y el lubricante para formar una composición que comprende niraparib, el primer diluyente, el segundo diluyente, y el lubricante de la etapa i) comprende además mezclar el niraparib, el primer diluyente, el segundo diluyente, y el lubricante. En algunas realizaciones, la granulación en seco de la etapa ii) comprende la formación de discos y la molienda. En algunas realizaciones, el espesor de la cinta es de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 3,5 mm. En

algunas realizaciones, el espesor de la cinta es de aproximadamente 0,1 mm, aproximadamente 0,2 mm, aproximadamente 0,3 mm, aproximadamente 0,4 mm, aproximadamente 0,5 mm, aproximadamente 0,6 mm, aproximadamente 0,7 mm, aproximadamente 0,8 mm, aproximadamente 0,9 mm, aproximadamente 1,0 mm, aproximadamente 1,1 mm, aproximadamente 1,2 mm, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4 mm, aproximadamente 1,5 mm, aproximadamente 1,6 mm, aproximadamente 1,7 mm, aproximadamente 1,8 mm, aproximadamente 1,9 mm, aproximadamente 2,0 mm, aproximadamente 2,1 mm, aproximadamente 2,2 mm, aproximadamente 2,3 mm, aproximadamente 2,4 mm, aproximadamente 2,5 mm, aproximadamente 2,6 mm, aproximadamente 2,7 mm, aproximadamente 2,8 mm, aproximadamente 2,9 mm, aproximadamente 3,0 mm, aproximadamente 3,1 mm, aproximadamente 3,2 mm, aproximadamente 3,3 mm, aproximadamente 3,4 mm, o aproximadamente 3,5 mm.

En la presente también se proporciona un método para fabricar una composición que comprende un comprimido a partir de una granulación en seco que comprende niraparib, que comprende: a) formar una fase intragranular que comprende i) combinar niraparib, un diluyente seleccionado de manitol y fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina, y estearato de magnesio para formar una composición que comprende niraparib, el diluyente seleccionado de manitol y fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina, y estearato de magnesio para formar gránulos; b) formar una fase extragranular que comprende iii) combinar los gránulos con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla; y c) formar un comprimido prensando la mezcla obtenida en la etapa iii).

En algunas realizaciones, la composición comprende además un ligante seco. En algunas realizaciones, se añade agua a la composición que comprende el ligante seco. En algunas realizaciones, la combinación de niraparib, un diluyente seleccionado de manitol y fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina y estearato de magnesio para formar una composición que comprende niraparib, el diluyente seleccionado de manitol y fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina y estearato de magnesio de la etapa i) comprende además mezclar el niraparib, un diluyente seleccionado de manitol y fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina y estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la granulación en seco de la etapa ii) comprende la formación de discos y la molienda. En algunas realizaciones, el espesor de la cinta es de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 2 mm.

En algunas realizaciones, la composición de la etapa i) comprende además

un deslizante (por ejemplo, dióxido de silicio). En algunas realizaciones, dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para combinar los gránulos con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla en la etapa iii) es un deslizante (por ejemplo, dióxido de silicio). En algunas realizaciones, dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para combinar los gránulos con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla en la etapa iii) es un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio). En algunas realizaciones, la combinación de los gránulos con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla en la etapa iii) comprende mezclar los gránulos con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición de la etapa i) es una composición mezclada.

En algunas realizaciones, la composición de la etapa i) comprende además dióxido de silicio. En algunas realizaciones, dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para combinar los gránulos con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla en la etapa iii) es dióxido de silicio. En algunas realizaciones, dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para combinar los gránulos con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla en la etapa iii) es estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la combinación de los gránulos con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla en la etapa iii) comprende mezclar los gránulos con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición de la etapa i) es una composición mezclada.

En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 50% a aproximadamente 98% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 85% a aproximadamente 98% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 90% a aproximadamente 98% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 92,5% a aproximadamente 97,5% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 95% en peso de la composición de comprimido.

En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2% a aproximadamente 50% en peso de

la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2% a aproximadamente 15% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 7,5% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 5% en peso de la composición de comprimido.

En algunas realizaciones, los gránulos tienen una densidad en masa de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 0,99 g/cm³. En algunas realizaciones, los gránulos tienen una densidad en masa de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 0,90 g/cm³. En algunas realizaciones, los gránulos tienen una densidad en masa de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 0,80 g/cm³. En algunas realizaciones, los gránulos tienen una densidad en masa de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 0,70 g/cm³. En algunas realizaciones, los gránulos tienen una densidad en masa de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 0,60 g/cm³. En algunas realizaciones, los gránulos tienen una densidad en masa de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 0,50 g/cm³. En algunas realizaciones, los gránulos tienen una densidad en masa de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 0,40 g/cm³. En algunas realizaciones, los gránulos tienen una densidad en masa de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 0,30 g/cm³. En algunas realizaciones, los gránulos tienen una densidad en masa de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 0,20 g/cm³. En algunas realizaciones, los gránulos tienen una densidad en masa de aproximadamente 0,20 a aproximadamente 0,99 g/cm³. En algunas realizaciones, los gránulos tienen una densidad en masa de aproximadamente 0,20 a aproximadamente 0,90 g/cm³. En algunas realizaciones, los gránulos tienen una densidad en masa de aproximadamente 0,20 a aproximadamente 0,80 g/cm³. En algunas realizaciones, los gránulos tienen una densidad en masa de aproximadamente 0,20 a aproximadamente 0,70 g/cm³. En algunas realizaciones, los gránulos tienen una densidad en masa de aproximadamente 0,20 a aproximadamente 0,60 g/cm³. En algunas realizaciones, los gránulos tienen una densidad en masa de aproximadamente 0,20 a aproximadamente 0,50 g/cm³. En algunas realizaciones, los gránulos tienen una densidad en masa de

aproximadamente 0,20 a aproximadamente 0,40 g/cm³. En algunas realizaciones, los gránulos tienen una densidad en masa de aproximadamente 0,20 a aproximadamente 0,30 g/cm³.

En algunas realizaciones, los gránulos tienen una densidad en masa de

5	aproximadamente	0,10,	aproximadamente	0,11,	aproximadamente	0,12,
	aproximadamente	0,13,	aproximadamente	0,14,	aproximadamente	0,15,
	aproximadamente	0,16,	aproximadamente	0,17,	aproximadamente	0,18,
	aproximadamente	0,19,	aproximadamente	0,20,	aproximadamente	0,21,
	aproximadamente	0,22,	aproximadamente	0,23,	aproximadamente	0,24,
10	aproximadamente	0,25,	aproximadamente	0,26,	aproximadamente	0,27,
	aproximadamente	0,28,	aproximadamente	0,29,	aproximadamente	0,30,
	aproximadamente	0,31,	aproximadamente	0,32,	aproximadamente	0,33,
	aproximadamente	0,34,	aproximadamente	0,35,	aproximadamente	0,36,
	aproximadamente	0,37,	aproximadamente	0,38,	aproximadamente	0,39,
15	aproximadamente	0,40,	aproximadamente	0,41,	aproximadamente	0,42,
	aproximadamente	0,43,	aproximadamente	0,44,	aproximadamente	0,45,
	aproximadamente	0,46,	aproximadamente	0,47,	aproximadamente	0,48,
	aproximadamente	0,49,	aproximadamente	0,50,	aproximadamente	0,51,
	aproximadamente	0,52,	aproximadamente	0,53,	aproximadamente	0,54,
20	aproximadamente	0,55,	aproximadamente	0,56,	aproximadamente	0,57,
	aproximadamente	0,58,	aproximadamente	0,59,	aproximadamente	0,60,
	aproximadamente	0,61,	aproximadamente	0,62,	aproximadamente	0,63,
	aproximadamente	0,64,	aproximadamente	0,65,	aproximadamente	0,66,
	aproximadamente	0,67,	aproximadamente	0,68,	aproximadamente	0,69,
25	aproximadamente	0,70,	aproximadamente	0,71,	aproximadamente	0,72,
	aproximadamente	0,73,	aproximadamente	0,74,	aproximadamente	0,75,
	aproximadamente	0,76,	aproximadamente	0,77,	aproximadamente	0,78,
	aproximadamente	0,79,	aproximadamente	0,80,	aproximadamente	0,81,
	aproximadamente	0,82,	aproximadamente	0,83,	aproximadamente	0,84,
30	aproximadamente	0,85,	aproximadamente	0,86,	aproximadamente	0,87,
	aproximadamente	0,88,	aproximadamente	0,89,	aproximadamente	0,90,
	aproximadamente	0,91,	aproximadamente	0,92,	aproximadamente	0,93,
	aproximadamente	0,94,	aproximadamente	0,95,	aproximadamente	0,96,
	aproximadamente 0,97, aproximadamente 0,98, o aproximadamente 0,99 g/cm ³ .					

35 En algunas realizaciones, los gránulos tienen una densidad compactada de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 0,99 g/cm³. En algunas realizaciones, los

[illegible]

aproximadamente 0,50 g/cm³. En algunas realizaciones, los gránulos tienen una densidad compactada de aproximadamente 0,30 a aproximadamente 0,40 g/cm³.

En algunas realizaciones, los gránulos tienen una densidad compactada de

	aproximadamente	0,10,	aproximadamente	0,11,	aproximadamente	0,12,
5	aproximadamente	0,13,	aproximadamente	0,14,	aproximadamente	0,15,
	aproximadamente	0,16,	aproximadamente	0,17,	aproximadamente	0,18,
	aproximadamente	0,19,	aproximadamente	0,20,	aproximadamente	0,21,
	aproximadamente	0,22,	aproximadamente	0,23,	aproximadamente	0,24,
	aproximadamente	0,25,	aproximadamente	0,26,	aproximadamente	0,27,
10	aproximadamente	0,28,	aproximadamente	0,29,	aproximadamente	0,30,
	aproximadamente	0,31,	aproximadamente	0,32,	aproximadamente	0,33,
	aproximadamente	0,34,	aproximadamente	0,35,	aproximadamente	0,36,
	aproximadamente	0,37,	aproximadamente	0,38,	aproximadamente	0,39,
	aproximadamente	0,40,	aproximadamente	0,41,	aproximadamente	0,42,
15	aproximadamente	0,43,	aproximadamente	0,44,	aproximadamente	0,45,
	aproximadamente	0,46,	aproximadamente	0,47,	aproximadamente	0,48,
	aproximadamente	0,49,	aproximadamente	0,50,	aproximadamente	0,51,
	aproximadamente	0,52,	aproximadamente	0,53,	aproximadamente	0,54,
	aproximadamente	0,55,	aproximadamente	0,56,	aproximadamente	0,57,
20	aproximadamente	0,58,	aproximadamente	0,59,	aproximadamente	0,60,
	aproximadamente	0,61,	aproximadamente	0,62,	aproximadamente	0,63,
	aproximadamente	0,64,	aproximadamente	0,65,	aproximadamente	0,66,
	aproximadamente	0,67,	aproximadamente	0,68,	aproximadamente	0,69,
	aproximadamente	0,70,	aproximadamente	0,71,	aproximadamente	0,72,
25	aproximadamente	0,73,	aproximadamente	0,74,	aproximadamente	0,75,
	aproximadamente	0,76,	aproximadamente	0,77,	aproximadamente	0,78,
	aproximadamente	0,79,	aproximadamente	0,80,	aproximadamente	0,81,
	aproximadamente	0,82,	aproximadamente	0,83,	aproximadamente	0,84,
	aproximadamente	0,85,	aproximadamente	0,86,	aproximadamente	0,87,
30	aproximadamente	0,88,	aproximadamente	0,89,	aproximadamente	0,90,
	aproximadamente	0,91,	aproximadamente	0,92,	aproximadamente	0,93,
	aproximadamente	0,94,	aproximadamente	0,95,	aproximadamente	0,96,
	aproximadamente 0,97, aproximadamente 0,98, o aproximadamente 0,99 g/cm ³ .					

Distribución de la fase intragranular/fase extragranular

35 En otro aspecto, en la presente se proporciona un método para fabricar formulaciones con distribuciones específicas de componentes de la fase intragranular

y de la fase extragranular. En un aspecto, se proporciona un método para fabricar una composición que comprende un comprimido que comprende niraparib, que comprende: i) combinar niraparib y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una composición que comprende niraparib y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y ii) granular la composición que comprende niraparib y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar gránulos; b) formar una fase extragranular que comprende iii) combinar los gránulos con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla; y c) formar un comprimido prensando la mezcla obtenida en la etapa iii); en el que el comprimido tiene al menos uno de lo siguiente: (1) la cantidad de los componentes usados para formar la fase intragranular es de aproximadamente 50% a aproximadamente 98% en peso de la composición de comprimido; y (2) la cantidad de los componentes usados para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2% a aproximadamente 50% en peso de la composición de comprimido.

En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 50% a aproximadamente 98% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 85% a aproximadamente 98% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 90% a aproximadamente 98% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 92,5% a aproximadamente 97,5% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase intragranular es de aproximadamente 95% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2% a aproximadamente 50% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2% a aproximadamente 15% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% en peso de la composición de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 7,5% en peso de la composición

de comprimido. En algunas realizaciones, la cantidad de componentes usada para formar la fase extragranular es de aproximadamente 5% en peso de la composición de comprimido.

En algunas realizaciones, dicho al menos un excipiente farmacéuticamente
5 aceptable de la etapa i) es un segundo diluyente (por ejemplo, celulosa microcristalina, almidón, poli(óxido de etileno), e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)). En algunas realizaciones, dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable de la etapa i) es un primer diluyente (por ejemplo, lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, y fosfato de calcio dibásico). En algunas realizaciones, dicho al
10 menos un excipiente farmacéuticamente aceptable de la etapa i) es un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio). En algunas realizaciones, dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable de la etapa i) es un deslizante (por ejemplo, dióxido de silicio).

En algunas realizaciones, dicho al menos un excipiente farmacéuticamente
15 aceptable de la etapa i) es celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable de la etapa i) es lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, o fosfato de calcio dibásico. En algunas realizaciones, dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable de la etapa i) es estearato de magnesio. En algunas realizaciones, dicho al menos un excipiente
20 farmacéuticamente aceptable de la etapa i) es dióxido de silicio.

En algunas realizaciones, la granulación de la etapa ii) es una granulación en húmedo. En algunas realizaciones, la granulación en húmedo comprende además la adición de un ligante. En algunas realizaciones, el ligante es un ligante líquido. En algunas realizaciones, el ligante líquido es povidona disuelta. En algunas
25 realizaciones, el ligante líquido es almidón disuelto, hidroxipropilcelulosa (HPC) disuelta, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) disuelta o polietilenglicol (PEG) líquido. En algunas realizaciones, el ligante líquido es un ligante fundido. En algunas realizaciones, el ligante fundido es un polietilenglicol (PEG) hidrófilo, poloxámero, ácido graso hidrófobo, alcohol graso, cera, aceite vegetal hidrogenado o glicérido. En
30 algunas realizaciones, el ligante es un ligante seco. En algunas realizaciones, el ligante seco es hidroxipropilcelulosa (HPC). En algunas realizaciones, el ligante seco es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En algunas realizaciones, el ligante seco es povidona (PVP) o almidón. En algunas realizaciones, la granulación en húmedo de la etapa ii) comprende además un tamizado en húmedo. En algunas realizaciones,
35 la granulación en húmedo de la etapa ii) comprende además un secado y un tamizado en seco. En algunas realizaciones, el secado comprende la adición de un deslizante.

En algunas realizaciones, el deslizante es dióxido de silicio.

En algunas realizaciones, la granulación de la etapa ii) es una granulación en seco. En algunas realizaciones, la granulación en seco comprende la formación de discos y la molienda.

- 5 En algunas realizaciones, dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para combinar los gránulos con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla en la etapa iii) es dióxido de silicio. En algunas realizaciones, dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para combinar los gránulos con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para
10 formar una mezcla en la etapa iii) es estearato de magnesio.

Revestimiento de la forma de dosificación

El término “revestimiento” significa un proceso mediante el cual se aplica una capa externa de material de revestimiento sobre la superficie de una forma de dosificación para conferir beneficios específicos frente a la variedad no revestida.

- 15 Implica la aplicación de un revestimiento, que incluye revestimientos de azúcares o poliméricos, sobre la forma de dosificación. Las ventajas del revestimiento del comprimido son el enmascaramiento del sabor, el enmascaramiento del olor, la protección física y química, la potenciación de la seguridad durante la manipulación de la forma de dosificación, la protección del fármaco en entornos problemáticos
20 desde el punto de vista químico (por ejemplo, estómago) y el control de su perfil de liberación. El revestimiento puede proporcionar una protección frente a la humedad, un mejor aspecto, una mayor integridad mecánica, una mejor facilidad de tragado, un mejor sabor y/o enmascaramiento de los olores. El revestimiento puede aplicarse a una amplia gama de formas de dosificación sólidas orales, tales como partículas,
25 polvos, gránulos, cristales, granza y comprimidos. Cuando se aplica una composición de revestimiento a un lote de comprimidos en una bandeja de revestimiento, las superficies de los comprimidos se cubren con una película polimérica. En algunas realizaciones, una forma de dosificación sólida puede comprender un sistema de revestimiento de poli(alcohol vinílico) (PVA) con polietilenglicol (PEG/Macrogol) como
30 plastificante. En algunas realizaciones, los sistemas de revestimiento pueden comprender: i) PVA, ii) HPMC con triacetato de glicerol (triacetina) como plastificante, iii) etilcelulosa con un agente plastificante, iv) Eudragit con un agente plastificante, y v) acrilatos. En la técnica también están disponibles sistemas de revestimiento del mercado y estos pueden usarse con cualquiera de las formas de dosificación sólidas
35 descritas en la presente.

Uniformidad entre las dosis

En algunas realizaciones, la composición tiene una variación de concentración del niraparib entre las dosis menor que 50%. En algunas realizaciones, la composición tiene una variación de concentración del niraparib entre las dosis menor que 40%. En algunas realizaciones, la composición tiene una variación de concentración del niraparib entre las dosis menor que 30%. En algunas realizaciones, la composición tiene una variación de concentración del niraparib entre las dosis menor que 20%. En algunas realizaciones, la composición tiene una variación de concentración del niraparib entre las dosis menor que 10%. En algunas realizaciones, la composición tiene una variación de concentración del niraparib entre las dosis menor que 5%. Pueden encontrarse estándares específicos para la uniformidad de la dosificación en: 1) Ph.Eur. 2.9.40. Uniformity of Dosage Units, 2) JP 6.02 Uniformity of Dosage Units, y 3) USP General Chapter Uniformity of Dosage Units, cada uno de los cuales se incorpora como referencia en la presente.

En algunas realizaciones, la variación de concentración del niraparib entre las dosis se basa en 10 dosis consecutivas. En algunas realizaciones, la variación de concentración del niraparib entre las dosis se basa en 8 dosis consecutivas. En algunas realizaciones, la variación de concentración del niraparib entre las dosis se basa en 5 dosis consecutivas. En algunas realizaciones, la variación de concentración del niraparib entre las dosis se basa en 3 dosis consecutivas. En algunas realizaciones, la variación de concentración del niraparib entre las dosis se basa en 2 dosis consecutivas.

Kits/artículos manufacturados

Si se desea, el niraparib puede proporcionarse en un kit. Los kits incluyen una dosis terapéuticamente eficaz de niraparib para tratar enfermedades y trastornos, tales como cáncer. Las formas de dosificación pueden envasarse en tarjetas de blísteres para que sea más cómoda la administración diaria y para mejorar el cumplimiento.

La descripción también proporciona kits para prevenir, tratar o mejorar los síntomas de una enfermedad o un trastorno en un mamífero. Esto kits en general comprenderán una o más composiciones de niraparib o dispositivos descritos en la presente, e instrucciones para usar el kit. La descripción también contempla el uso de una o más composiciones de niraparib para la fabricación de medicamentos para tratar, abatir, reducir o mejorar los síntomas de una enfermedad, una disfunción o un trastorno en un mamífero, tal como un ser humano que tiene, que se sospecha que tiene o que está en riesgo de desarrollar cáncer.

En algunas realizaciones, un kit incluye uno o más recipientes adicionales,

cada uno de los cuales con uno o más de diversos materiales (tales como reactivos, opcionalmente en forma concentrada, y/o dispositivos) deseables desde un punto de vista comercial y del usuario para el uso de una formulación descrita en la presente. Los ejemplos no limitantes de dichos materiales incluyen, pero no se limitan a

5 tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; etiquetas del vehículo, paquete, recipiente, vial y/o tubo que listan los contenidos y/o las instrucciones de uso; e insertos del paquete con instrucciones de uso. Se incluye opcionalmente un conjunto de instrucciones. En otra realización, una etiqueta está sobre el recipiente o asociada a él. En otra realización, una etiqueta está sobre un recipiente cuando letras, números

10 u otros caracteres que forman la etiqueta están unidos, moldeados o grabados en el propio recipiente; una etiqueta está asociada con un recipiente cuando está presente dentro del receptáculo o portador que también aloja el recipiente, por ejemplo, como un inserto del paquete. En otras realizaciones, se emplea una etiqueta para indicar que los contenidos deben utilizarse para una aplicación terapéutica específica. En

15 otra realización, una etiqueta también indica las directrices para el uso de los contenidos, tal como en los métodos descritos en la presente.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se presentan en un paquete o dispositivo dispensador que contiene una o más formas de dosificación unitarias que contienen un compuesto proporcionado en la presente. En otra

20 realización, el paquete, por ejemplo, contiene una lámina de metal o plástico, tal como un paquete de blísteres. En otra realización, el paquete o dispositivo dispensador viene acompañado de instrucciones para la administración. En otra realización, el paquete o dispositivo dispensador también viene acompañado de una nota asociada con el recipiente en una forma indicada por una agencia gubernamental que regula

25 la fabricación, uso o comercialización de productos farmacéuticos, reflejando dicha nota la aprobación por la agencia de la forma del fármaco para la administración humana o veterinaria. En otra realización, dicha nota, por ejemplo, es el etiquetado aprobado por U.S. Food and Drug Administration para fármacos recetados, o el inserto del producto aprobado. En otra realización, también se preparan

30 composiciones que contienen un compuesto proporcionado en la presente formulado en un vehículo farmacéuticamente compatible, se colocan en un recipiente apropiado, y se etiquetan para el tratamiento de un trastorno indicado.

Aunque en la presente se han mostrado y descrito las realizaciones preferidas de la presente invención, resultará obvio para los expertos en la técnica que estas

35 realizaciones se proporcionan solo como ejemplo. A los expertos en la técnica se les ocurrirán numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin apartarse de la

invención. Se entenderá que pueden emplearse diversas alternativas a las realizaciones de la invención descritas en la presente en la práctica de la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención, y que estas cubran los métodos y las estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran algunas realizaciones y aspectos de la invención. Será evidente para los expertos en la técnica que pueden realizarse diversas modificaciones, adiciones, sustituciones y similares sin alterar el espíritu o el alcance de la invención, y que estas modificaciones y variaciones están incluidas en la invención, según se define en las siguientes reivindicaciones. La invención descrita en la presente se ilustra más a fondo mediante los siguientes ejemplos, que no deben considerarse limitantes de ningún modo.

Ejemplo 1: Formulaciones de comprimido preparadas a partir de una granulación en húmedo

Las siguientes formulaciones mostradas en las tablas 13-14 se prepararon a través de una granulación en húmedo como se muestra en la figura 1.

Tabla 13: Formulación 1 (300 mg de niraparib)13

Componente	Cantidad (mg)	%
<i>Fase intragranular</i>		
Tosilato de niraparib monohidrato	478,0	47,8
Lactosa monohidrato	203,5	20,4
Celulosa microcristalina	203,5	20,4
Crospovidona	40,0	4,0
Povidona	20,0	2,0
Agua purificada		N/A
<i>Total (fase intragranular)</i>	945,0	94,5
<i>Fase extragranular</i>		
Crospovidona	40,0	4,0
Dióxido de silicio	5,0	0,5

Componente	Cantidad (mg)	%
Estearato de magnesio	10,00	1,0
<i>Total (fase extragranular)</i>	55,0	5,5

Tabla 14: Formulación 2 (300 mg de niraparib)¹⁴

Componente	Cantidad (mg)	%
<i>Fase intragranular</i>		
Tosilato de niraparib monohidrato	478,0	47,8
Lactosa monohidrato	193,5	19,4
Celulosa microcristalina	193,50	19,4
Croscarmelosa	40,0	4,0
Hidroxipropilcelulosa	40,0	4,0
Agua purificada		N/A
<i>Total (fase intragranular)</i>	945,0	94,5
<i>Fase extragranular</i>		
Croscarmelosa sodio	40,0	4,0
Dióxido de silicio	5,00	0,5
Estearato de magnesio	10,00	1,0
<i>Total (fase extragranular)</i>	55,00	5,5

Ejemplo 2: Formulaciones de comprimido preparadas a partir de una**granulación en seco activada por humedad**

Las siguientes formulaciones mostradas en la tabla 15 se prepararon a través de una granulación en seco activada por humedad como se muestra en la figura 2.

Tabla 15: Formulación 3 (300 mg de niraparib)¹⁵

Componente	Cantidad (mg)	%
<i>Fase intragranular</i>		
Tosilato de niraparib monohidrato	478,0	47,8
Lactosa monohidrato	178,5	17,9
Celulosa microcristalina	178,5	17,9
Crospovidona	40,0	4,0
Povidona	40,0	4,0
Agua purificada		N/A
Dióxido de silicio	25,0	2,5
<i>Total (fase intragranular)</i>	940,0	94,0
<i>Fase extragranular</i>		
Crospovidona	40,0	4,0
Dióxido de silicio	10,0	1,0
Estearato de magnesio	10,00	1,0
<i>Total (fase extragranular)</i>	60,00	6,00

Ejemplo 3: Formulaciones de comprimido preparadas a partir de una granulación en seco

Las siguientes formulaciones mostradas en las tablas 16-18 se prepararon a través de una granulación en seco como se muestra en la figura 3.

10

Tabla 16: Formulación 4 (300 mg de niraparib)¹⁶

Componente	Cantidad (mg)	%
<i>Fase intragranular</i>		

Tosilato de niraparib monohidrato	478,0	47,8
Celulosa microcristalina	201,0	20,1
Fosfato de calcio dibásico	201,0	20,1
Crospovidona	40,0	4,0
Povidona	20,0	2,0
Estearato de magnesio	5,0	0,5
<i>Total (fase intragranular)</i>	945,0	94,5
<i>Fase extragranular</i>		
Crospovidona	40,0	4,0
Dióxido de silicio	5,0	0,5
Estearato de magnesio	10,00	1,0
<i>Total (fase extragranular)</i>	55,0	5,5

Tabla 17: Formulación 5 (300 mg de niraparib)17

Componente	Cantidad (mg)	%
<i>Fase intragranular</i>		
Tosilato de niraparib monohidrato	478,0	47,8
Celulosa microcristalina	201,0	20,1
Manitol	201,0	20,1
Croscarmelosa sodio	40,0	4,0
Hidroxipropilcelulosa	20,0	2,0
Estearato de magnesio	5,0	0,5

Componente	Cantidad (mg)	%
<i>Total (fase intragranular)</i>	945,0	94,5
<i>Fase extragranular</i>		
Croscarmelosa sodio	40,0	4,0
Dióxido de silicio	5,0	0,5
Estearato de magnesio	10,00	1,0
<i>Total (fase extragranular)</i>	55,0	5,5

Tabla 18: Formulación 6 (300 mg de niraparib)18

Componente	Cantidad (mg)	%
<i>Fase intragranular</i>		
Tosilato de niraparib monohidrato	478,0	47,8
Celulosa microcristalina	201,0	20,1
Manitol	201,0	20,1
Crospovidona	40,0	4,0
Povidona	20,0	2,0
Estearato de magnesio	5,0	0,5
<i>Total (fase intragranular)</i>	945,0	94,5
<i>Fase extragranular</i>		
Crospovidona	40,0	4,0
Dióxido de silicio	5,0	0,5
Estearato de magnesio	10,00	1,0
<i>Total (fase extragranular)</i>	55,0	5,5

Ejemplo 4: Estudios clínicos

Se estudió la seguridad y la eficacia del niraparib como terapia de mantenimiento en un ensayo controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado de fase 3 (NOVA) en pacientes con cáncer ovárico, de trompas de Falopio o peritoneal primario recurrente sensible al platino. Todos los pacientes habían recibido al menos dos regímenes que contenían platino previos y estaban respondiendo (de modo completo o parcial) a su régimen basado en platino más reciente.

Los pacientes elegibles se asignaron a una de dos cohortes basándose en los resultados de un ensayo de mutación de *BRCA* en la línea germinal. Las mujeres que eran portadoras de una mutación de *BRCA* en la línea germinal hereditaria se asignaron a la cohorte de *BRCA* mutado en la línea germinal (*gBRCAmut*) (n = 203) y las mujeres que no eran portadoras de una mutación de *BRCA* en la línea germinal hereditaria se asignaron a la cohorte de no-*gBRCAmut* (n = 350). Dentro de cada cohorte, los pacientes se aleatorizaron usando una asignación 2:1 de niraparib a placebo. La aleatorización se realizó dentro de 8 semanas de la última dosis del régimen que contiene platino más reciente.

La aleatorización dentro de cada cohorte se estratificó según el tiempo hasta la progresión después de la penúltima terapia con platino (de 6 a <12 meses y ≥12 meses); el uso de bevacizumab junto con el último o penúltimo régimen con platino (sí/no); y la mejor respuesta durante el régimen con platino más reciente (respuesta completa y respuesta parcial).

Los pacientes comienzan el tratamiento en el ciclo 1/día 1 con niraparib 300 mg o el placebo correspondiente administrados QD en ciclos de 28 días continuos. En cada ciclo se realizan visitas a las clínicas (4 semanas ± 3 días). No se permitió que los pacientes aleatorizados al placebo se cambiaran al tratamiento con niraparib en ningún momento.

El criterio de valoración primario, PFS ("progression-free survival", supervivencia sin progresión), fue determinado mediante una evaluación independiente central según RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, versión 1.1) o las señales y síntomas clínicos y aumento en CA-125. La PFS, según se define en el estudio NOVA, se midió desde el momento de la aleatorización (que se produce hasta 2 meses después de finalizar el régimen de quimioterapia más reciente) hasta la progresión de la enfermedad o la muerte.

Antes del desenmascaramiento del estudio, los tumores de los pacientes aleatorizados a la cohorte no-*gBRCAmut* se evaluaron para la presencia de una

deficiencia de recombinación homóloga ("homologous recombination deficiency", HRD) usando el ensayo de HRD Myriad myChoice®, que evalúa tres biomarcadores independientes de inestabilidad del genoma tumoral: la pérdida de heterocigosidad, el desequilibrio alélico telomérico, y las transiciones de estado a gran escala. Los
 5 tumores con deficiencias de recombinación homóloga y los que presentan mutaciones de *BRCA* somáticas se definieron como positivos a HRD (HRDpos).

El análisis de la eficacia primario para la PFS se definió prospectivamente y se evaluó para la cohorte de *gBRCA*mut. El análisis de la eficacia primario para la PFS se definió prospectivamente y se evaluó para la cohorte de no-*gBRCA*mut con
 10 un esquema de ensayo jerárquico. En la primera etapa, se evaluó la PFS en el grupo de pacientes con tumores HRDpos y, si resulta significativo, la PFS se evalúa en la cohorte de non-*gBRCA*mut global.

Los criterios de valoración de la eficacia secundarios incluyen el intervalo sin quimioterapia ("chemotherapy-free interval", CFI), el tiempo hasta la primera terapia
 15 posterior ("time to first subsequent therapy", TFST), la PFS después de la primera terapia posterior (PFS2), el tiempo hasta la segunda terapia posterior ("time to second subsequent therapy", TSST) y la OS ("overall survival", supervivencia global).

La tabla 19 muestra los resultados para el criterio de valoración primario de la PFS para cada una de las poblaciones de eficacia primaria (cohorte de *gBRCA*mut, la cohorte de no-*gBRCA*mut global y el grupo de HRDpos en la cohorte de no-*gBRCA*mut).
 20

La PFS fue significativamente más larga para pacientes que recibieron niraparib, comparado con los que recibieron placebo para las tres poblaciones de eficacia primaria.

25 Dentro de la cohorte de *gBRCA*mut, la mediana de la PFS desde el momento de la aleatorización fue de 21,0 meses con niraparib frente a 5,5 meses con placebo.

En la cohorte de no-*gBRCA*mut global, la mediana de la PFS desde el momento de la aleatorización fue de 9,3 meses con niraparib frente a 3,9 meses con placebo.

30 La PFS también fue significativamente más larga con niraparib que con placebo en el grupo de HRDpos de la cohorte de no-*gBRCA*mut: 12,9 meses frente a 3,8 meses.

Tabla 19: Criterios de valoración primarios de la PFS19

	Cohorte de gBRCAmut		Cohorte de no-gBRCAmut		HRDpos*	
	Niraparib (N = 138)	Placebo (N = 65)	Niraparib (N = 234)	Placebo (N = 116)	Niraparib (N = 106)	Placebo (N = 56)
Mediana de PFS (95% IC)†	21,0 (12,9, NR)	5,5 (3,8, 7,2)	9,3 (7,2, 11,2)	3,9 (3,7, 5,5)	12,9 (8,1, 15,9)	3,8 (3,5, 5,7)
valor de p	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
Cociente de riesgos ("Hazard Ratio", HR) (95% IC)	0,27 (0,173, 0,410)		0,45 (0,338, 0,607)		0,38 (0,243, 0,586)	

* HRDpos representa un grupo definido prospectivamente de la cohorte de no-gBRCAmut.

† La supervivencia sin progresión se define como el tiempo en meses desde la fecha de la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o la muerte.

5

Las curvas de Kaplan-Meier para los 2 brazos de tratamiento en la cohorte de gBRCAmut muestran una divergencia temprana de las curvas, con la curva del niraparib siempre por encima de la del placebo, y una separación sostenida en las curvas a lo largo del periodo de observación (figura 4).

10

Las curvas de Kaplan-Meier para los 2 brazos de tratamiento en la cohorte de no-gBRCAmut global muestran una divergencia temprana de las curvas, con la curva del niraparib siempre por encima de la del placebo, y una separación sostenida en las curvas a lo largo del periodo de observación (figura 5).

15

Los criterios de valoración secundarios CFI y TFST mostraron un persistente efecto del tratamiento en favor del brazo de tratamiento con niraparib en la cohorte de gBRCAmut: la mediana de CFI fue de 22,8 meses (95% IC: 17,9, NE) en el brazo del niraparib, comparado con 9,4 meses (95% IC: 7,9, 10,6) en el brazo del placebo con un HR de 0,26 (95% IC: 0,166, 0,409) ($p < 0,0001$). La mediana de TFST fue de

21,0 meses (95% IC: 17,5, NE) en el brazo del niraparib, comparado con 8,4 meses (95% IC: 6,6, 10,6) en el brazo del placebo con un HR de 0,31 (95% IC: 0,205, 0,481) ($p < 0,0001$).

En la cohorte de no-gBRCAmut: la mediana de CFI fue de 12,7 meses (95% IC: 11,0, 14,7) en el brazo del niraparib, comparado con 8,6 meses (95% IC: 6,9, 10,0) en el brazo del placebo con un HR de 0,50 (95% IC: 0,370, 0,666) ($p < 0,0001$). La mediana de TFST fue de 11,8 meses (95% IC: 9,7, 13,1) en el brazo del niraparib, comparado con 7,2 meses (95% IC: 5,7, 8,5) en el brazo del placebo con un HR de 0,55 (95% IC: 0,412, 0,721) ($p < 0,0001$).

En el momento del análisis, el criterio de valoración secundario para PFS2, OS y TSST no estaba lo suficientemente maduro para la evaluación. Sin embargo, no se observó ningún efecto perjudicial en el momento del corte de los datos para ninguno de los criterios de valoración.

Ejemplo 5: Estabilidad del comprimido bajo condiciones de conservación

Se evalúa la estabilidad de los comprimidos descritos en la presente, tales como los descritos en los ejemplos 1-3, tras la conservación en botellas de HDPE de 'plato abierto' bajo condiciones aceleradas, tales como 40 °C y 75% de humedad relativa (HR). La estabilidad puede evaluarse, por ejemplo, para 1 3, 6, 9, 12, 24 o 36 meses.

Los comprimidos correspondientes a las formulaciones 1-6 se evaluaron para la cantidad total de impurezas a 40 °C y 75% de humedad relativa (HR) después de una conservación durante 0, 1, y 2 meses, y las impurezas totales medidas para cada uno de los comprimidos fue menor que 0,2%.

Los comprimidos correspondientes a las formulaciones 1-6 también se evaluaron para el contenido en agua a 40 °C y 75% de humedad relativa (HR) después de una conservación durante 0, 1, y 2 meses, y los resultados se resumen en la tabla 20.

Tabla 20: Contenido en agua (%)

Comprimido	Contenido en agua a los 0 meses [%]	Contenido en agua al 1 mes (40 °C/75 HR) [%]	Contenido en agua a los 2 meses (40 °C/75 HR) [%]
Formulación 1	5,0	7,2	6,0

Formulación 2	4,3	6,4	5,7
Formulación 3	7,7	7,6	7,0
Formulación 4	4,3	6,4	6,0
Formulación 5	3,4	5,1	4,1
Formulación 6	4,2	6,0	4,9

Ejemplo 6: Estudio clínico de composiciones de comprimido

El estudio es un estudio abierto multicéntrico en pacientes con tumores sólidos avanzados y es un estudio cruzado único, de secuencia aleatorizada, de 2 etapas, para evaluar la biodisponibilidad relativa ("relative bioavailability", BA) y la bioequivalencia (BE) de una formulación de comprimido de niraparib con relación a la formulación de cápsula.

El niraparib se proporciona como tosilato de niraparib monohidrato, con las cantidades especificadas con relación a la cantidad equivalente de la base libre del niraparib.

La primera fase del estudio es un estudio de la farmacocinética (PK). En la fase de PK, un paciente puede recibir una única dosis de la formulación (por ejemplo, un único comprimido de 300 mg o tres cápsulas de 100 mg), seguido de un periodo de lavado/PK de 7 días (+ 1 día) para la etapa 1 del estudio, y un periodo de lavado/PK de 14 días (+/- 4 días) para la etapa 2 del estudio, seguido de una dosis de la formulación alterna también en ayunas, seguido de un periodo de lavado/PK de 7 días. Los pacientes que reciben el comprimido en el primer periodo de tratamiento recibirán las cápsulas en el segundo periodo de tratamiento y viceversa.

Los parámetros de PK que se calcularán incluyen el área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo (AUC) desde el momento 0 hasta el momento de la última concentración cuantificable (AUC_{0-t}), el área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo desde el momento 0 extrapolada al infinito ($AUC_{0-\infty}$), la eliminación del cuerpo total aparente (CL/F), C_{max} , t_{max} , la semivida de eliminación de terminación ($t_{1/2}$), el volumen de distribución terminal aparente (V_z/F), y la biodisponibilidad/bioequivalencia de la formulación de comprimido con relación a la formulación de cápsula.

En unas realizaciones, el intervalo de confianza de 90% de la proporción de los promedios de mínimos cuadrados geométricos de un parámetro de PK para una composición de comprimido es de aproximadamente 80-125% o de aproximadamente 90-110% del mismo parámetro de PK para una formulación de cápsula para proporcionar la dosis administrada de niraparib equivalente.

Cuando los pacientes completan la fase de PK del estudio (al menos 7 días desde el comienzo del periodo de PK 2), puede ser elegibles para participar en la fase de extensión y continuar recibiendo niraparib. Puede realizarse una evaluación del tumor antes de la primera dosis de la extensión (fase de preextensión).

5 La dosis inicial de niraparib en la fase de extensión puede basarse en la línea de base del peso corporal real o el recuento de plaquetas del paciente. Los pacientes con una línea de base del peso corporal real ≥ 77 kg y un recuento de plaquetas en la selección $\geq 150.000/\mu\text{l}$ (obtenido después de finalizar la fase de PK, como parte de la selección de la fase de extensión) tomarán un comprimido de potencia de 300 mg o 3 x cápsulas de 100 mg en cada administración de la dosis (QD). Los pacientes
10 con una línea de base del peso corporal real < 77 kg y/o un recuento de plaquetas en la selección $< 150.000/\mu\text{l}$ tomarán un comprimido de potencia de 200 mg o 2 x cápsulas de 100 mg en cada administración de la dosis (QD). Para los pacientes cuya dosis de partida inicial fue de 200 mg QD, se permite un aumento hasta 300 mg QD
15 después de 2 ciclos de terapia si no fue necesaria la interrupción o el abandono del tratamiento durante los primeros 2 ciclos de la terapia de la fase de extensión. Si un paciente comienza la fase de extensión a 100 mg, se debe considerar aumentar hasta 200 mg después de 2 ciclos de terapia si no fue necesaria la interrupción o el abandono del tratamiento durante los primeros 2 ciclos de la terapia de la fase de
20 extensión y después de la aprobación del patrocinador. Un paciente puede seguir tomando la misma formulación (comprimido frente a cápsula) a lo largo de la fase de extensión.

Los pacientes volverán el primer día de cada ciclo de tratamiento (28 ± 7 días) para recibir el fármaco del estudio y para evaluaciones de la seguridad. Las visitas
25 continuarán aproximadamente cada 4 semanas hasta el abandono del tratamiento. En línea con el niraparib US PI, se permitirá la interrupción de la dosis (no más de 28 días) basándose en los acontecimientos adversos ("adverse events", AE). Además, se permitirán reducciones en la dosis hasta 200 mg QD y posteriormente hasta 100 mg QD basándose en los AE.

30 Por ejemplo, la tabla 21 proporciona ejemplos de modificaciones de la dosis basándose en toxicidades no hematológicas.

Tabla 21: Reducciones en la dosis de niraparib para toxicidades no hematológicas²¹

Acontecimiento	Dosis¹
Dosis inicial	300 mg QD
Primera reducción de la dosis para AE o SAE de grado 3 o 4 según NCI-CTCAE v.4.03 relacionados con la dosis cuando la profilaxis no se considera factible	200 mg QD
Segunda reducción de la dosis para AE o SAE de grado 3 o 4 según NCI-CTCAE v.4.03 cuando la profilaxis no se considera factible	100 mg QD
AE o SAE de grado 3 o 4 según CTCAE relacionados con el tratamiento continuados ≥28 días	Abandonar la medicación del estudio

Abreviaturas: AE = acontecimiento adverso; CTCAE = "Common Terminology Criteria for Adverse Events" (criterios de terminología comunes para acontecimientos adversos); NCI-CTCAE = National Cancer Institute CTCAE; SAE = "serious adverse event" (acontecimiento adverso grave); QD = una vez diaria

5 ¹ La dosis no debe disminuir por debajo de 100 mg diarios.

Ejemplo 7: Datos de estabilidad

Los datos de estabilidad para un ejemplo de una formulación de niraparib proporcionada en comprimidos de 100 y 300 mg se resumen en la tabla 22 y las figuras 6-9. Tal como muestran estos datos, las formulaciones descritas en la

10 presente pueden mostrar una estabilidad deseable.

Tabla 22: Datos de estabilidad para comprimidos de niraparib

Número de lote y potencia de la dosificación	Condiciones de conservación	Tiempo de conservación (meses)	Figura correspondiente
LOTE A (100 mg)	25 °C/60% HR	T = 6	FIG. 6
	40 °C/75% HR	T = 6	FIG. 7
LOTE B (300 mg)	25 °C/60% HR	T = 6	FIG. 8
	40 °C/75% HR	T = 6	FIG. 9