



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0043570

(51)^{2020.01} A61K 9/26; A61P 35/00; A61K 31/454; (13) B
A61K 47/02

(21) 1-2020-02329

(22) 26/09/2018

(86) PCT/US2018/052979 26/09/2018

(87) WO 2019/067634 A1 04/04/2019

(30) 62/563,535 26/09/2017 US

(45) 25/02/2025 443

(43) 27/07/2020 388A

(73) TESARO, INC. (US)

1000 Winter Street North, Suite 3300, Waltham, MA 02451, United States of America

(72) MCGURK, Simon (US); NARAYAN, Padma (US); RAJLIC, Aleksandar (US).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NIRAPARIB

(21) 1-2020-02329

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm viên nén chứa hợp chất niraparib làm thành phần dược hoạt tính, thích hợp để sử dụng qua đường miệng cũng như các phương pháp bào chế chúng. Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm viên nén chứa niraparib được tạo ra bởi các phương pháp được đề cập để sử dụng trong việc điều trị nhiều rối loạn và tình trạng bệnh.

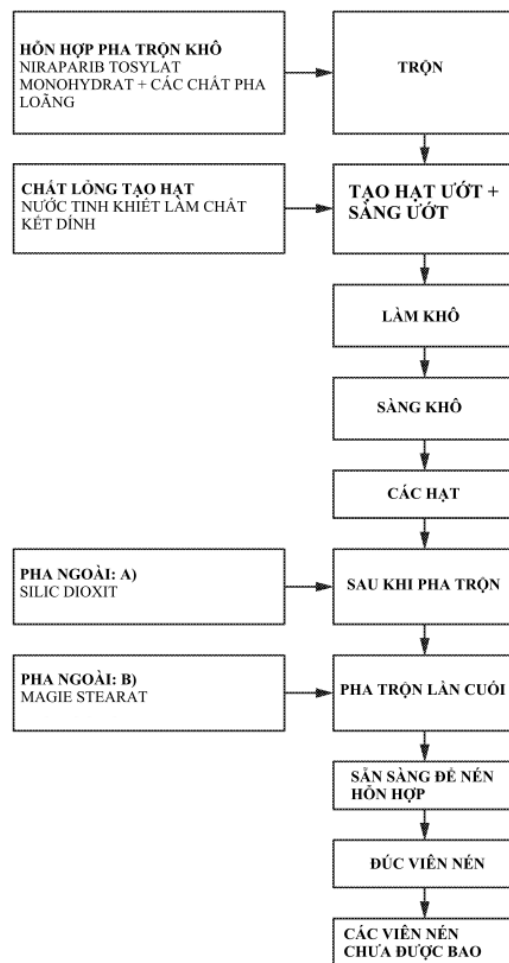


FIG.1

Lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa niraparib làm thành phần dược tính, thích hợp để sử dụng đường miệng cũng như phương pháp bào chế chế phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Niraparib là chất ức chế poly (ADP-riboza) polymeraza, hay PARP, hiệu nghiệm và hoạt tính qua đường miệng. Niraparib và các muối dược dụng của nó, được đề cập trong công bố đơn quốc tế số WO2007/113596 và Patent châu Âu số EP2007733B1; công bố đơn quốc tế số WO2008/084261 và Patent Mỹ số 8,071,623; và công bố đơn quốc tế số WO2009/087381 và Patent Mỹ số 8,436,185. Các phương pháp sản xuất niraparib và các muối dược dụng của nó được đề cập trong các công bố đơn quốc tế số WO2014/088983 và WO2014/088984. Các phương pháp điều trị ung thư bằng niraparib và các muối dược dụng của nó được đề cập trong đơn sáng chế tạm thời của Mỹ số 62/356,461 và 62/402,427, cũng như trong công bố đơn quốc tế số WO 2018/005818. Nội dung của mỗi trong số các tài liệu tham khảo nêu trên được kết hợp đầy đủ trong bản mô tả này để tham khảo.

PARP là họ các protein liên quan đến nhiều chức năng trong tế bào, bao gồm sửa chữa ADN, biểu hiện gen, kiểm soát chu kỳ tế bào, vận chuyển nội bào và chuyển hóa năng lượng. Các protein PARP đóng vai trò quan trọng trong quá trình sửa chữa sợi đơn thông qua quá trình sửa chữa cắt bỏ chất nền. Các chất ức chế PARP thể hiện hoạt tính ở dạng liệu pháp đơn kháng lại các khối u bằng các đoạn khuyết do sửa chữa ADN tồn tại, như BRCA1 và BRCA2, và ở dạng liệu pháp kết hợp khi được sử dụng cùng với các thuốc điều trị ung thư mà gây ra thương tổn ADN.

Mặc dù có một số thành tựu trong điều trị ung thư buồng trứng, hầu hết các bệnh nhân cuối cùng vẫn tái phát, và các đáp ứng tiếp theo với việc điều trị bổ sung thường bị giới hạn về khoảng thời gian. Phụ nữ có các đột biến dòng tế bào mầm BRCA1 hoặc BRCA2 có nguy cơ gia tăng đối với việc tiến triển ung thư biểu mô buồng trứng huyết thanh cao (HGSOC), và các khối u của họ có vẻ như nhạy cảm đặc biệt với việc điều trị bằng chất ức chế PARP. Ngoài ra, tài liệu khoa học đã công bố chỉ ra rằng các bệnh nhân mắc HGSOC nhạy cảm với platin là người mà không có đột

biến dòng tế bào mầm BRCA1 hoặc BRCA2 cũng có thể trải nghiệm lợi ích lâm sàng từ việc điều trị bằng chất ức chế PARP.

Được dự tính là 5% đến 10% phụ nữ mà được chẩn đoán mắc ung thư vú, hoặc hơn 15.000 phụ nữ mỗi năm, mang đột biến dòng tế bào mầm trong các gen là BRCA1 hoặc BRCA2 của chúng. Sự tiến triển của ung thư ở những người phụ nữ này liên quan đến hoạt động bất thường của quá trình sửa chữa ADN chính còn được biết đến là sự tái tổ hợp tương đồng. Trong khi các tế bào ung thư có thể duy trì khả năng sống sót kể cả có sự gián đoạn của quá trình tái tổ hợp tương đồng, chúng trở nên dễ tổn thương với hóa học trị liệu nếu quá trình sửa chữa ADN thay thế bị gián đoạn. Sự gây chết tổng hợp được biết là trường hợp mà mất một trong hai quá trình sửa chữa tương thích với khả năng sống sót tế bào; tuy nhiên việc mất đồng thời cả hai quá trình dẫn đến sự chết tế bào ung thư. Do các chất ức chế PARP chặn sự sửa chữa ADN, trong trường hợp của các tế bào ung thư với đột biến BRCA, sự ức chế PARP dẫn đến sự gây chết tổng hợp. Vì nguyên nhân này, các bệnh nhân có các đột biến dòng tế bào mầm trong gen BRCA thể hiện hiệu quả lâm sàng đáng kể sau khi điều trị bằng chất ức chế PARP.

Các dạng liều dùng rắn theo sáng chế được tìm ra một cách đáng ngạc nhiên là có các đặc tính mong muốn mà thể hiện tính ổn định bảo quản, sự hiệu nghiệm và các profile phân rã vượt trội. Do đó, các dạng liều dùng như vậy có thể hiệu quả để sử dụng trong việc điều trị cho đối tượng mắc bệnh như ung thư. Theo một số phương án, các dạng liều dùng rắn được bộc lộ trong bản mô tả này cho phép khả năng sản xuất viên nén mà bao gồm làm giảm độ nhớt của thành phần được hoạt tính trong quy trình sản xuất.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa lượng hiệu quả của niraparib để ức chế polyadenosin diphosphat ribosa polymeraza (PARP) khi được sử dụng ở đối tượng cần điều trị, trong đó chế phẩm này là được phẩm được bào chế ở dạng viên nén.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến chế phẩm (ví dụ, được phẩm được bào chế ở dạng viên nén) bao gồm:

lượng hiệu quả của niraparib để ức chế polyadenosin diphosphat ribosa polymeraza (PARP) khi được sử dụng ở đối tượng cần điều trị;

trong đó viên nén này đặc trưng ở ít nhất một trong số các đặc tính sau đây:

- (a) viên nén chứa một sản phẩm thoái biến niraparib bất kỳ với lượng nhỏ hơn khoảng 0,2% trọng lượng;
- (b) viên nén chứa một sản phẩm thoái biến niraparib bất kỳ với lượng nhỏ hơn khoảng 0,2% trọng lượng sau khi bảo quản khoảng 1 tháng ở nhiệt độ khoảng 40°C và độ ẩm tương đối (RH) khoảng 75%; và
- (c) viên nén chứa một sản phẩm thoái biến niraparib bất kỳ với lượng nhỏ hơn khoảng 0,2% trọng lượng sau khi bảo quản khoảng 2 tháng ở nhiệt độ khoảng 40°C và độ ẩm tương đối (RH) khoảng 75%.

Theo các phương án, viên nén chứa một sản phẩm thoái biến niraparib bất kỳ với lượng nhỏ hơn khoảng 0,2% trọng lượng; Theo các phương án, viên nén chứa một sản phẩm thoái biến niraparib bất kỳ với lượng nhỏ hơn khoảng 0,2% trọng lượng sau khi bảo quản khoảng 1 tháng ở nhiệt độ khoảng 40°C và độ ẩm tương đối (RH) khoảng 75%. Theo các phương án, viên nén chứa một sản phẩm thoái biến niraparib bất kỳ với lượng nhỏ hơn khoảng 0,2% trọng lượng sau khi bảo quản khoảng 2 tháng ở nhiệt độ khoảng 40°C và độ ẩm tương đối (RH) khoảng 75%.

Theo một số phương án, viên nén chứa một sản phẩm thoái biến niraparib bất kỳ với lượng nhỏ hơn khoảng 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, hoặc 0,001% trọng lượng. Theo một số phương án, viên nén chứa một sản phẩm thoái biến niraparib bất kỳ sau khi bảo quản khoảng 1 tháng ở nhiệt độ khoảng 40°C và độ ẩm tương đối (RH) khoảng 75% với lượng nhỏ hơn khoảng 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, hoặc 0,001% trọng lượng. Theo một số phương án, viên nén chứa một sản phẩm thoái biến niraparib bất kỳ sau khi bảo quản khoảng 2 tháng ở nhiệt độ khoảng 40°C và độ ẩm tương đối (RH) khoảng 75% với lượng nhỏ hơn khoảng 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, hoặc 0,001% trọng lượng.

Các tạp chất hoặc các sản phẩm thoái biến thu được từ sự thay đổi hóa học ở dược chất xảy ra trong khi sản xuất và/hoặc bảo quản sản phẩm thuốc do tác động của ánh sáng, nhiệt độ, độ ẩm hoặc do phản ứng với tá dược được xác định cụ thể bằng cách định lượng sử dụng các kỹ thuật và dụng cụ sẵn có và đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các phương pháp được lấy làm ví dụ bao gồm các phương pháp sắc ký như phép sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) (như phép sắc ký bất đối, phép sắc ký trao đổi ion, phép sắc ký cặp ion/ái lực, phép sắc ký pha đảo, và phép sắc ký loại trừ kích cỡ); phép sắc ký khí (GC); và phép sắc ký lớp mỏng (TLC). Ví dụ, phương pháp thích hợp có thể là phương pháp HPLC pha đảo gradien biểu thị tính ổn định đã qua thẩm định với sự dò tia UV và sử dụng phương pháp ngoại chuẩn. Phương pháp khối phổ (MS) có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc cùng với các phương pháp sắc ký (như HPLC-MS hoặc GC-MS). Phương pháp đo quang phổ (như phương pháp đo quang phổ UV-Vis) cũng có thể được sử dụng. Các mức độ tạp chất trong sản phẩm thuốc được báo cáo và kiểm soát theo các yêu cầu của hướng dẫn của Hội nghị quốc tế về Hải hòa hóa (International Conference on Harmonization- ICH) Q3B guidelines).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm (như dược phẩm được bào chế ở dạng viên nén) bao gồm:

lượng hiệu quả của niraparib để ức chế polyadenosin diphosphat ribosa polymeraza (PARP) khi được sử dụng ở đối tượng cần điều trị;

trong đó viên nén có ít nhất một trong số các đặc điểm sau đây:

- (a) trọng lượng ít nhất khoảng 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, hoặc 1200mg;
- (b) độ dày ít nhất khoảng 4,0mm; và
- (c) độ vỡ vụn nhỏ hơn khoảng 2%;

trong đó lượng hiệu quả của niraparib là từ khoảng 50mg đến khoảng 350mg tính theo bazơ tự do của niraparib.

Theo các phương án, viên nén có trọng lượng ít nhất khoảng 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, hoặc 1200mg. Theo các phương án, viên nén có trọng lượng ít nhất khoảng 200, 500, hoặc 800mg.

Theo các phương án, viên nén có độ dày ít nhất khoảng 4,0mm.

Theo các phương án, viên nén có độ vỡ vụn nhỏ hơn khoảng 2%.

Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là từ khoảng 75mg đến khoảng 125mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là khoảng 50mg, khoảng 100mg, hoặc khoảng 150mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là khoảng 100mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, niraparib bao gồm bazơ tự do của niraparib hoặc muối được dụng của nó. Theo một số phương án, muối được dụng của niraparib là niraparib tosylat. Theo một số phương án, viên nén có trọng lượng tịnh ít nhất khoảng 200mg, ít nhất khoảng 210mg, ít nhất khoảng 220mg, ít nhất khoảng 230mg, ít nhất khoảng 240mg, ít nhất khoảng 250mg, ít nhất khoảng 260mg, ít nhất khoảng 270mg, ít nhất khoảng 280mg, ít nhất khoảng 290mg, khoảng 300mg, ít nhất khoảng 310mg, ít nhất khoảng 320mg, ít nhất khoảng 330mg, ít nhất khoảng 340mg, ít nhất khoảng 350mg, ít nhất khoảng 360mg, ít nhất khoảng 370mg, ít nhất khoảng 380mg, ít nhất khoảng 390mg, ít nhất khoảng 400mg, ít nhất khoảng 410mg, ít nhất khoảng 420mg, ít nhất khoảng 430mg, ít nhất khoảng 440mg, ít nhất khoảng 450mg, ít nhất khoảng 460mg, ít nhất khoảng 470mg, ít nhất khoảng 480mg, ít nhất khoảng 490mg, hoặc ít nhất khoảng 500mg. Theo một số phương án, viên nén có trọng lượng tịnh ít nhất khoảng 300mg. Theo các phương án, viên nén có trọng lượng tịnh khoảng 300mg đến khoảng 450mg. Theo các phương án, viên nén có trọng lượng tịnh khoảng 300mg đến khoảng 350mg, khoảng 350mg đến khoảng 400mg, hoặc khoảng 400mg đến khoảng 450mg. Theo các phương án, viên nén có trọng lượng tịnh khoảng 300mg đến khoảng 350mg. Theo các phương án, viên nén có trọng lượng tịnh khoảng 350mg đến khoảng 400mg. Theo các phương án, viên nén có trọng lượng tịnh khoảng 400mg đến khoảng 450mg.

Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là từ khoảng 175mg đến khoảng 225mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là khoảng 150mg, khoảng 200mg, hoặc khoảng 250mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là khoảng 200mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, niraparib bao gồm bazơ tự do của niraparib hoặc muối được dụng của nó. Theo một số phương án, muối được dụng của niraparib là niraparib tosylat. Theo một số phương án, viên

nén có trọng lượng tịnh ít nhất khoảng 500mg, ít nhất khoảng 510mg, ít nhất khoảng 520mg, ít nhất khoảng 530mg, ít nhất khoảng 540mg, ít nhất khoảng 550mg, ít nhất khoảng 560mg, ít nhất khoảng 570mg, ít nhất khoảng 580mg, ít nhất khoảng 590mg, ít nhất khoảng 600mg, ít nhất khoảng 610mg, ít nhất khoảng 620mg, ít nhất khoảng 630mg, ít nhất khoảng 640mg, ít nhất khoảng 650mg, ít nhất khoảng 660mg, ít nhất khoảng 670mg, ít nhất khoảng 680mg, ít nhất khoảng 690mg, ít nhất khoảng 700mg, ít nhất khoảng 710mg, ít nhất khoảng 720mg, ít nhất khoảng 730mg, ít nhất khoảng 740mg, ít nhất khoảng 750mg, ít nhất khoảng 760mg, ít nhất khoảng 770mg, ít nhất khoảng 780mg, ít nhất khoảng 790mg, hoặc ít nhất khoảng 800mg. Theo một số phương án, viên nén có trọng lượng tịnh ít nhất khoảng 600mg. Theo các phương án, viên nén có trọng lượng tịnh khoảng 600mg đến khoảng 750mg. Theo các phương án, viên nén có trọng lượng tịnh khoảng 600mg đến khoảng 650mg, khoảng 650mg đến khoảng 700mg, hoặc khoảng 700mg đến khoảng 750mg. Theo các phương án, viên nén có trọng lượng tịnh khoảng 600mg đến khoảng 650mg. Theo các phương án, viên nén có trọng lượng tịnh khoảng 650mg đến khoảng 700mg. Theo các phương án, viên nén có trọng lượng tịnh khoảng 700mg đến khoảng 750mg.

Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là từ khoảng 275mg đến khoảng 325mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là khoảng 250mg, khoảng 300mg, hoặc khoảng 350mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là khoảng 300mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, niraparib bao gồm bazơ tự do của niraparib hoặc muối dược dụng của nó. Theo một số phương án, muối dược dụng của niraparib là niraparib tosylat. Theo một số phương án, viên nén có trọng lượng tịnh ít nhất khoảng 800mg, ít nhất khoảng 810mg, ít nhất khoảng 820mg, ít nhất khoảng 830mg, ít nhất khoảng 840mg, ít nhất khoảng 850mg, ít nhất khoảng 860mg, ít nhất khoảng 870mg, ít nhất khoảng 880mg, ít nhất khoảng 890mg, ít nhất khoảng 900mg, ít nhất khoảng 910mg, ít nhất khoảng 920mg, ít nhất khoảng 930mg, ít nhất khoảng 940mg, ít nhất khoảng 950mg, ít nhất khoảng 960mg, ít nhất khoảng 970mg, ít nhất khoảng 980mg, ít nhất khoảng 990mg, ít nhất khoảng 1000mg, ít nhất khoảng 1010mg, ít nhất khoảng 1020mg, ít nhất khoảng 1030mg, ít nhất khoảng 1040mg, ít nhất khoảng 1050mg, ít nhất khoảng 1060mg, ít nhất khoảng 1070mg, ít nhất khoảng 1080mg, ít nhất khoảng 1090mg, ít nhất khoảng 1100mg, ít

ít nhất khoảng 1110mg, ít nhất khoảng 1120mg, ít nhất khoảng 1130mg, ít nhất khoảng 1140mg, ít nhất khoảng 1150mg, ít nhất khoảng 1160mg, ít nhất khoảng 1170mg, ít nhất khoảng 1180mg, ít nhất khoảng 1190mg, hoặc ít nhất khoảng 1200mg. Theo một số phương án, viên nén có trọng lượng tịnh ít nhất khoảng 1000mg. Theo các phương án, viên nén có trọng lượng tịnh khoảng 1000mg đến khoảng 1150mg. Theo các phương án, viên nén có trọng lượng tịnh khoảng 1000mg đến khoảng 1050mg, khoảng 1050mg đến khoảng 1100mg, hoặc khoảng 1100mg đến khoảng 1150mg. Theo các phương án, viên nén có trọng lượng tịnh khoảng 1000mg đến khoảng 1050mg. Theo các phương án, viên nén có trọng lượng tịnh khoảng 1050mg đến khoảng 1100mg. Theo các phương án, viên nén có trọng lượng tịnh khoảng 1100mg đến khoảng 1150mg.

Theo một số phương án, viên nén có độ dày ít nhất là 4,0mm, ít nhất 4,1mm, ít nhất 4,2mm, ít nhất 4,3mm, ít nhất 4,4, ít nhất 4,5mm, ít nhất 4,6mm, ít nhất 4,7mm, ít nhất 4,8mm, ít nhất 4,9mm, ít nhất 5,0mm, ít nhất 5,1mm, ít nhất 5,2mm, ít nhất 5,3mm, ít nhất 5,4mm, ít nhất 5,5mm, ít nhất 5,6mm, ít nhất 5,7mm, ít nhất 5,8mm, ít nhất 5,9mm, ít nhất 6,0mm, ít nhất 6,1mm, ít nhất 6,2mm, ít nhất 6,3mm, ít nhất 6,4mm, ít nhất 6,5mm, ít nhất 6,6mm, ít nhất 6,7mm, ít nhất 6,8mm, ít nhất 6,9mm, ít nhất 7,0mm, ít nhất 7,1mm, ít nhất 7,2mm, ít nhất 7,3mm, ít nhất 7,4mm, ít nhất 7,5mm, ít nhất 7,6mm, ít nhất 7,7mm, ít nhất 7,8mm, ít nhất 7,9mm, ít nhất 8,0mm, ít nhất 8,5mm, ít nhất 9,0mm, ít nhất 9,5mm, hoặc ít nhất 10mm.

Theo một số phương án, viên nén có độ vỡ vụn nhỏ hơn 2%, nhỏ hơn 1,9%, nhỏ hơn 1,8%, nhỏ hơn 1,7%, nhỏ hơn 1,6%, nhỏ hơn 1,5%, nhỏ hơn 1,4%, nhỏ hơn 1,3%, nhỏ hơn 1,2%, nhỏ hơn 1,1%, nhỏ hơn 1,0%, nhỏ hơn 0,9%, nhỏ hơn 0,8%, nhỏ hơn 0,7%, nhỏ hơn 0,6%, nhỏ hơn 0,5%, nhỏ hơn 0,4%, nhỏ hơn 0,3%, nhỏ hơn 0,2%, hoặc nhỏ hơn 0,1%.

Theo một số phương án, niraparib bao gồm bazơ tự do của niraparib hoặc muối được dụng của nó. Theo một số phương án, muối được dụng của niraparib là niraparib tosylat.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm (như dược phẩm được bào chế ở dạng viên nén) bao gồm:

- (a) lượng hiệu quả của niraparib để ức chế polyadenosin diphosphat ribosa polymeraza (PARP) khi được sử dụng ở đối tượng cần điều trị; và
- (b) silic dioxit;

trong đó lượng hiệu quả của niraparib là từ khoảng 50mg đến khoảng 350mg tính theo bazơ tự do của niraparib.

Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là từ khoảng 75mg đến khoảng 125mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là khoảng 50mg, khoảng 100mg, hoặc khoảng 150mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là khoảng 100mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là từ khoảng 175mg đến khoảng 225mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là khoảng 150mg, khoảng 200mg, hoặc khoảng 250mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là khoảng 200mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là từ khoảng 275mg đến khoảng 325mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là khoảng 250mg, khoảng 300mg, hoặc khoảng 350mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là khoảng 300mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, niraparib bao gồm bazơ tự do của niraparib hoặc muối được dụng của nó. Theo một số phương án, muối được dụng của niraparib là niraparib tosylat.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm (như dược phẩm được bào chế ở dạng viên nén chứa niraparib với lượng khoảng 50mg đến khoảng 350mg tính theo bazơ tự do của niraparib, trong đó viên nén chứa pha trong hạt và pha ngoài hạt, và trong đó:

- (a) ít nhất một thành phần của pha trong hạt là chất pha loãng, chất kết dính, chất gây rã, chất trợ chảy, hoặc chất làm trơn; và/hoặc
- (b) ít nhất một thành phần của pha ngoài hạt là chất gây rã, chất trợ chảy, hoặc chất làm trơn.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm (như dược phẩm được bào chế ở dạng viên nén) bao gồm:

lượng hiệu quả của niraparib để ức chế polyadenosin diphosphat ribosa polymeraza (PARP) khi được sử dụng ở đối tượng cần điều trị; trong đó viên nén còn chứa pha trong hạt và pha ngoài hạt; và viên nén có ít nhất một trong số các đặc điểm sau đây:

- (a) lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 50% đến khoảng 98% trọng lượng của chế phẩm viên nén; và
- (b) lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2% đến khoảng 50% trọng lượng của chế phẩm viên nén.

Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 50% đến khoảng 98% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 85% đến khoảng 98% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 90% đến khoảng 98% trọng lượng của chế phẩm viên nén (như lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là ít nhất khoảng 90%, khoảng 91%, khoảng 92%, khoảng 93%, khoảng 94%, khoảng 95%, khoảng 96%, hoặc khoảng 97% hoặc lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 90%, khoảng 91%, khoảng 92%, khoảng 93%, khoảng 94%, khoảng 95%, khoảng 96%, hoặc khoảng 97%). Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 92,5% đến khoảng 97,5% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 95% trọng lượng của chế phẩm viên nén.

Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2% đến khoảng 50% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2% đến khoảng 15% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2% đến khoảng 10% trọng lượng của chế phẩm viên nén (như lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là không nhiều hơn khoảng 9%, khoảng 8%, khoảng 7%, khoảng 6%, khoảng 5%, khoảng 4%, hoặc khoảng 3% hoặc lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, hoặc khoảng 5%). Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử

dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2,5% đến khoảng 7,5% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 5% trọng lượng của chế phẩm viên nén.

Theo một số phương án, bất kỳ một trong các chế phẩm được mô tả trong đây chứa chất pha loãng thứ nhất. Theo một số phương án, bất kỳ một trong các chế phẩm được mô tả trong đây chứa chất pha loãng thứ hai. Theo một số phương án, bất kỳ một trong các chế phẩm được mô tả trong đây chứa chất làm trơn. Theo một số phương án, bất kỳ một trong các chế phẩm được mô tả trong đây chứa chất kết dính.

Theo một khía cạnh khác sáng chế đề cập đến chế phẩm (như dược phẩm được bào chế ở dạng viên nén) bao gồm niraparib tosylat monohydrat với lượng khoảng 100mg đến khoảng 550mg, trong đó chế phẩm này là dược phẩm được bào chế ở dạng viên nén bao gồm pha trong hạt và pha ngoài hạt. Theo các phương án, chế phẩm chứa niraparib tosylat monohydrat với lượng khoảng 40-50% trọng lượng của chế phẩm viên nén.

Theo các phương án, pha trong hạt chứa chất pha loãng (như chất pha loãng thứ nhất) với lượng là khoảng 7,5-15%, khoảng 8-14%, hoặc khoảng 9-11% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo các phương án, pha trong hạt chứa chất pha loãng thứ hai với lượng là khoảng 25-40%, khoảng 30-40%, hoặc khoảng 30-35% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo các phương án, pha trong hạt chứa chất kết dính với lượng là khoảng 1-3% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo các phương án, pha trong hạt chứa chất gây rã với lượng là khoảng 0,1-2% hoặc khoảng 0,5%-1,5% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo các phương án, pha trong hạt chứa chất trợ chảy, chất hấp thụ, hoặc chất hấp thụ với lượng là khoảng 1-5% hoặc khoảng 2-4% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo các phương án, pha trong hạt chứa chất làm trơn với lượng là khoảng 0,1-2% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo các phương án, pha ngoài hạt chứa chất gây rã với lượng là khoảng 0,1-2% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo các phương án, pha ngoài hạt chứa chất trợ chảy hoặc chất hút bám hoặc chất hấp thụ với lượng là khoảng 0,1-2% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo các phương án, pha ngoài hạt chứa chất làm trơn với lượng là khoảng 0,1-2% trọng lượng của chế phẩm viên nén.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm (như dược phẩm được bào chế ở dạng viên nén) bao gồm các thành phần sau đây trên cơ sở phần trăm trọng lượng:

(a) trong phần bên trong hạt:

- (i) niraparib tosylat monohydrat với lượng khoảng 40-50%;
- (ii) chất pha loãng thứ nhất với lượng khoảng 8-14% ;
- (iii) chất pha loãng thứ hai với lượng khoảng 30-40%;
- (iv) chất kết dính với lượng khoảng 1-3%;
- (v) chất gây rã với lượng khoảng 0,1-2%;
- (vi) chất trợ chảy hoặc chất hút bám hoặc chất hấp thụ với lượng khoảng 2-4%; và
- (vii) chất làm trơn với lượng khoảng 0,1-2%;

(b) trong phần bên ngoài hạt:

- (i) chất gây rã với lượng khoảng 0,1-2%;
- (ii) chất trợ chảy hoặc chất hút bám hoặc chất hấp thụ với lượng khoảng 0,1-2%; và
- (iii) chất làm trơn với lượng khoảng 0,1-2%.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm bao gồm viên nén chứa các thành phần sau đây tính theo phần trăm trọng lượng:

(a) trong phần bên trong hạt:

- (i) niraparib tosylat monohydrat với lượng 40-50%;
- (ii) chất pha loãng thứ nhất với lượng 9-11% ;
- (iii) chất pha loãng thứ hai với lượng 30-40%;
- (iv) chất kết dính với lượng 1-3%;
- (v) chất gây rã với lượng 0,1-2%;
- (vi) chất trợ chảy hoặc chất hút bám hoặc chất hấp thụ với lượng 2-4%; và
- (vii) chất làm trơn với lượng 0,1-2%;

(b) trong phần bên ngoài hạt:

- (i) chất gây rã với lượng 0,1-2%;

- (ii) chất trợ chảy hoặc chất ngoại hấp hoặc chất hấp thụ với lượng 0,1-2%; và
- (iii) chất làm trơn với lượng 0,1-2%.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm bao gồm viên nén chứa các thành phần sau đây tính theo phần trăm trọng lượng:

(a) trong phần bên trong hạt:

- (i) niraparib tosylat monohydrat với lượng khoảng 40-50%;
- (ii) chất pha loãng với lượng khoảng 9-40%;
- (iii) chất kết dính với lượng khoảng 1-3%;
- (iv) chất gây rã với lượng khoảng 0,1-2%;
- (v) chất trợ chảy hoặc chất hút bám hoặc chất hấp thụ với lượng khoảng 2-4%; và
- (vi) chất làm trơn với lượng khoảng 0,1-2%;

(b) trong phần bên ngoài hạt:

- (i) chất gây rã với lượng khoảng 0,1-2%;
- (ii) chất trợ chảy hoặc chất hấp thụ hoặc chất hấp thụ với lượng khoảng 0,1-2%; và
- (iii) chất làm trơn với lượng khoảng 0,1-2%.

Theo một số phương án, chất làm trơn là magie stearat.

Theo một số phương án, chất gây rã là crospovidon.

Theo một số phương án, chất trợ chảy là silic dioxit, tùy ý trong đó chất trợ chảy là silic dioxit trung gian mao quản trung bình, còn tùy ý trong đó silic dioxit trung gian mao quản trung bình chứa syloid FP-244.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm (như dược phẩm được bào chế ở dạng viên nén) bao gồm:

- (a) lượng hiệu quả của niraparib để ức chế polyadenosin diphosphat riboza polymeraza (PARP) khi được sử dụng ở đối tượng cần điều trị;
- (b) chất pha loãng thứ nhất được chọn từ lactoza monohydrat, lactoza khan, manitol, và dicanxi phosphat;
- (c) magie stearat;

- (d) chất pha loãng thứ hai được chọn từ xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, và hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC); và
- (e) chất kết dính được chọn từ povidon (PVP), hydroxypropyl xenluloza (HPC), và hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC).

Theo một số phương án, chất pha loãng là lactoza, manitol, dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC). Theo một số phương án, lactoza là khan, monohydrat, tinh thể, hoặc được sấy phun. Theo một số phương án, manitol là được sấy phun hoặc tinh thể. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ nhất là lactoza monohydrat. Theo một số phương án, lactoza monohydrat được xử lý kỹ thuật (như được sấy phun) hoặc không được xử lý kỹ thuật (như bột). Theo một số phương án, chất pha loãng thứ nhất là manitol. Theo một số phương án, manitol là được sấy phun hoặc tinh thể. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ nhất là dicanxi phosphat. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ hai là xenluloza vi tinh thể. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ hai là tinh bột, polyetylen oxit, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC). Theo một số phương án, chất kết dính là povidon (PVP). Theo một số phương án, chất kết dính là hydroxypropyl xenluloza (HPC). Theo một số phương án, chất kết dính là hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC). Theo một số phương án, chế phẩm còn chứa chất gây rã. Theo một số phương án, chất gây rã là crospovidon hoặc croscarmeloza. Theo một số phương án, croscarmeloza là croscarmeloza natri. Theo một số phương án, chất gây rã là crospovidon. Theo một số phương án, chế phẩm còn chứa tá dược silic dioxit có mao quản trung bình lớn làm chất hút bám hoặc chất hấp thụ. Theo một số phương án, tá dược silic dioxit có mao quản trung bình lớn hấp thụ nước. Theo một số phương án, chế phẩm còn chứa tá dược silic dioxit trung gian mao quản trung bình làm chất trợ chảy. Theo một số phương án, silic dioxit trung gian mao quản trung bình chứa syloid FP-244.

Theo một số phương án, chế phẩm còn chứa silic dioxit. Theo một số phương án, silic dioxit có mặt với lượng khoảng 0,1% đến khoảng 10% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxit có mặt với lượng khoảng 0,1% đến khoảng 5% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxit có mặt với lượng khoảng 0,1%, khoảng 0,2%, khoảng 0,3%, khoảng 0,4%, khoảng 0,5%, khoảng 0,6, khoảng 0,7%,

khoảng 0,8%, khoảng 0,9%, khoảng 1%, khoảng 1,5%, khoảng 2%, khoảng 2,5%, khoảng 3%, khoảng 3,5%, khoảng 4%, khoảng 4,5%, hoặc khoảng 5% trọng lượng.

Theo một số phương án, chế phẩm còn chứa pha trong hạt. Theo một số phương án, pha trong hạt chứa silic dioxit. Theo một số phương án, silic dioxit trong pha trong hạt có mặt với lượng từ khoảng 0,1% đến khoảng 10% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxit trong pha trong hạt có mặt với lượng từ khoảng 0,1% đến khoảng 5% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxit trong pha trong hạt có mặt với lượng khoảng 0,1%, khoảng 0,2%, khoảng 0,3%, khoảng 0,4%, khoảng 0,5%, khoảng 0,6, khoảng 0,7%, khoảng 0,8%, khoảng 0,9%, khoảng 1%, khoảng 1,5%, khoảng 2%, khoảng 2,5%, khoảng 3%, khoảng 3,5%, khoảng 4%, khoảng 4,5%, hoặc khoảng 5% trọng lượng.

Theo một số phương án, pha trong hạt không chứa magie stearat. Theo một số phương án, pha trong hạt chứa niraparib, lactoza monohydrat, xenluloza vi tinh thể, crospovidon và povidon. Theo một số phương án, pha trong hạt chứa niraparib, lactoza monohydrat, xenluloza vi tinh thể, croscarmeloza, và hydroxypropyl xenluloza (HPC). Theo một số phương án, pha trong hạt chứa niraparib, lactoza monohydrat, xenluloza vi tinh thể, croscarmeloza, và hydroxypropyl metylxenluloza (HMPC). Theo một số phương án, pha trong hạt chứa niraparib, lactoza monohydrat, xenluloza vi tinh thể, crospovidon, povidon, và tá dược silic dioxit có mao quản trung bình lớn làm chất hút bám hoặc chất hấp thụ/chất hút bám hoặc tá dược silic dioxit trung gian mao quản trung bình làm chất trợ chảy. Theo một số phương án, pha trong hạt chứa niraparib, lactoza monohydrat, xenluloza vi tinh thể, crospovidon, povidon, và tá dược silic dioxit có mao quản trung bình lớn làm chất hút bám hoặc chất hấp thụ. Theo một số phương án, pha trong hạt chứa niraparib, lactoza monohydrat, xenluloza vi tinh thể, crospovidon, povidon, và tá dược silic dioxit trung gian mao quản trung bình làm chất trợ chảy.

Theo một số phương án, pha trong hạt chứa magie stearat. Theo một số phương án, pha trong hạt chứa niraparib, xenluloza vi tinh thể, dicanxi phosphat, crospovidon, povidon, và magie stearat. Theo một số phương án, pha trong hạt chứa niraparib, xenluloza vi tinh thể, manitol, croscarmeloza, hydroxypropyl xenluloza (HPC), và magie stearat. Theo một số phương án, pha trong hạt chứa niraparib,

xenluloza vi tinh thể, manitol, croscarmeloza, hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC), và magie stearat. Theo một số phương án, pha trong hạt chứa niraparib, xenluloza vi tinh thể, manitol, crospovidon, povidon, và magie stearat. Theo một số phương án, pha trong hạt chứa niraparib, lactoza monohydrat, xenluloza vi tinh thể, crospovidon và povidon. Theo một số phương án, pha trong hạt chứa niraparib, lactoza monohydrat, xenluloza vi tinh thể, croscarmeloza, và hydroxypropyl xenluloza (HPC).

Theo một số phương án, chế phẩm còn chứa pha ngoài hạt. Theo một số phương án, pha ngoài hạt chứa magie stearat. Theo một số phương án, pha ngoài hạt chứa crospovidon. Theo một số phương án, pha ngoài hạt chứa croscarmeloza.

Theo một số phương án, pha ngoài hạt chứa silic dioxit. Theo một số phương án, silic dioxit trong pha ngoài hạt có mặt với lượng từ khoảng 0,1% đến khoảng 10% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxit trong pha ngoài hạt có mặt với lượng từ khoảng 0,1% đến khoảng 5% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxit trong pha ngoài hạt có mặt với lượng từ khoảng 0,1% đến khoảng 2,5% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxit trong pha ngoài hạt có mặt với lượng khoảng 0,1%, khoảng 0,2%, khoảng 0,3%, khoảng 0,4%, khoảng 0,5%, khoảng 0,6%, khoảng 0,7%, khoảng 0,8%, khoảng 0,9%, khoảng 1%, khoảng 1,5%, khoảng 2%, khoảng 2,5%, khoảng 3%, khoảng 3,5%, khoảng 4%, khoảng 4,5%, hoặc khoảng 5% trọng lượng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm mà là viên nén bao gồm bất kỳ một trong các chế phẩm 1-42.

Theo các phương án, viên nén chứa bất kỳ một trong các chế phẩm 1-6.

Theo các phương án, viên nén chứa bất kỳ một trong các chế phẩm 7-18.

Theo các phương án, viên nén chứa bất kỳ một trong các chế phẩm 19-30.

Theo các phương án, viên nén chứa bất kỳ một trong các chế phẩm 31-42.

Theo một số phương án, viên nén có thời gian rã từ khoảng 30 giây đến khoảng 300 giây. Theo một số phương án, viên nén có thời gian rã từ khoảng 30 giây đến khoảng 200 giây. Theo một số phương án, viên nén có thời gian rã từ khoảng 30 giây đến khoảng 150 giây. Theo một số phương án, viên nén có thời gian rã khoảng 30 giây, khoảng 40 giây, khoảng 50 giây, khoảng 60 giây, khoảng 70 giây, khoảng 80

giây, khoảng 90 giây, khoảng 100 giây, khoảng 110 giây, khoảng 120 giây, khoảng 130 giây, khoảng 140 giây, khoảng 150 giây, khoảng 160 giây, khoảng 170 giây, khoảng 180 giây, khoảng 190 giây, khoảng 200 giây, khoảng 210 giây, khoảng 220 giây, khoảng 230 giây, khoảng 240 giây, khoảng 250 giây, khoảng 260 giây, khoảng 270 giây, khoảng 280 giây, khoảng 290 giây, hoặc khoảng 300 giây.

Theo một số phương án, chế phẩm chứa nước với lượng nhỏ hơn 10% trọng lượng. Theo một số phương án, chế phẩm chứa nước sau khi bảo quản 1 tháng ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối (RH) 75% với lượng nhỏ hơn 10% trọng lượng. Theo một số phương án, chế phẩm chứa nước sau khi bảo quản 2 tháng ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối (RH) 75% với lượng nhỏ hơn 10% trọng lượng.

Theo các phương án, chế phẩm còn chứa lớp phủ. Theo các phương án, lớp phủ chứa rượu polyvinyl, titan dioxit, polyetylen glycol, và/hoặc hoạt thạch. Theo các phương án, lớp phủ có mặt với lượng từ khoảng 0,1% đến khoảng 5% trọng lượng của chế phẩm.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các phương pháp điều chế các chế phẩm (như các dược phẩm được bào chế ở dạng viên nén). Theo các phương án, phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để điều chế chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này (như bất kỳ một trong các chế phẩm viên nén được mô tả ở đây).

Theo một khía cạnh sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế các chế phẩm (như dược phẩm được bào chế ở dạng viên nén) từ quá trình tạo hạt ướt chứa niraparib bao gồm các bước:

(a) tạo pha trong hạt bao gồm:

- i) kết hợp niraparib, lactoza monohydrat, và xenluloza vi tinh thể để tạo thành chế phẩm bao gồm niraparib, lactoza monohydrat, và xenluloza vi tinh thể; và
- ii) tạo hạt ướt chế phẩm chứa niraparib, lactoza monohydrat, và xenluloza vi tinh thể để tạo thành các hạt;

(b) tạo pha ngoài hạt bao gồm:

- iii) kết hợp các hạt với ít nhất một tá dược được dùng để tạo thành hỗn hợp; và

(c) tạo viên nén bằng cách nén hỗn hợp thu được từ bước iii).

Theo một số phương án, quá trình tạo hạt ướt từ bước ii) còn bao gồm bổ sung chất kết dính. Theo một số phương án, chất kết dính là chất kết dính lỏng. Theo một số phương án, chất kết dính lỏng là povidon được hòa tan. Theo một số phương án, chất kết dính lỏng là tinh bột được hòa tan, hydroxypropyl xenluloza (HPC) được hòa tan, hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC) được hòa tan, hoặc polyetylen glycol (PEG) lỏng. Theo một số phương án, chất kết dính lỏng là chất kết dính nóng chảy. Theo một số phương án, chất kết dính nóng chảy là polyetylen glycol (PEG) ưa nước, poloxame, axit béo kỵ nước, rượu béo, chất sáp, dầu thực vật hydro hóa, hoặc glyxerit. Theo một số phương án, chất kết dính là chất kết dính khô. Theo một số phương án, chất kết dính khô là hydroxypropyl xenluloza (HPC). Theo một số phương án, chất kết dính khô là hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC). Theo một số phương án, chất kết dính khô là povidon (PVP) hoặc tinh bột. Theo một số phương án, quá trình tạo hạt ướt từ bước ii) còn bao gồm sàng ướt. Theo một số phương án, quá trình tạo hạt ướt từ bước ii) còn bao gồm làm khô và sàng khô.

Theo một khía cạnh sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế các chế phẩm (như dược phẩm được bào chế ở dạng viên nén) chứa niraparib từ quá trình tạo hạt khô được hoạt hóa bằng hơi ẩm bao gồm:

(a) tạo pha trong hạt bao gồm

i) kết hợp niraparib, lactoza monohydrat, và vi tinh thể xenluloza để tạo thành chế phẩm bao gồm niraparib, lactoza monohydrat, và vi tinh thể xenluloza; và

ii) tạo hạt chế phẩm chứa niraparib, lactoza monohydrat, và xenluloza vi tinh thể để tạo thành các hạt;

(b) tạo pha ngoài hạt bao gồm

iii) kết hợp các hạt với ít nhất một tá dược được dùng để tạo thành hỗn hợp; và

(c) tạo viên nén bằng cách nén hỗn hợp thu được từ bước iii).

Theo một số phương án, bước kết hợp i) còn bao gồm chất hấp thụ, như silic dioxit keo mao quản trung bình hoặc chất hấp thụ khác. Theo một số phương án, quá trình tạo hạt từ bước ii) còn bao gồm bổ sung chất kết dính. Theo một số phương án,

chất kết dính là chất kết dính lỏng. Theo một số phương án, chất kết dính lỏng là povidon được hòa tan. Theo một số phương án, chất kết dính lỏng là nước, tinh bột được hòa tan, hydroxypropyl xenluloza (HPC) được hòa tan, hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC) được hòa tan, hoặc polyetylen glycol (PEG) lỏng. Theo một số phương án, chế phẩm còn chứa chất kết dính khô. Theo một số phương án, nước được thêm vào chế phẩm chứa chất kết dính khô. Theo một số phương án, quá trình tạo hạt từ bước ii) còn bao gồm làm khô và sàng khô. Theo một số phương án, bổ sung chất trợ chảy. Theo một số phương án, chất trợ chảy là silic dioxit. Theo một số phương án, chất trợ chảy là silic dioxit, tricanxi phosphat, canxi silicat, xenluloza, magie silicat, magie trisilicat, tinh bột, hoạt thạch, hoặc các hỗn hợp của chúng.

Theo một khía cạnh sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế các chế phẩm (như dược phẩm được bào chế ở dạng viên nén) chứa niraparib từ quá trình tạo hạt khô bao gồm:

(a) tạo pha trong hạt bao gồm:

- i) kết hợp niraparib, chất pha loãng được chọn từ manitol và dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể, và magie stearat để tạo ra chế phẩm chứa niraparib, chất pha loãng được chọn từ manitol và dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể, và magie stearat; và
- ii) tạo hạt ướt chế phẩm chứa niraparib, chất pha loãng được chọn từ manitol và dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể, và magie stearat để tạo thành các hạt;

(b) tạo pha ngoài hạt bao gồm:

- iii) kết hợp các hạt với ít nhất một tá dược được dụng để tạo thành hỗn hợp; và

(c) tạo viên nén bằng cách nén hỗn hợp thu được từ bước iii).

Theo một số phương án, chế phẩm còn chứa chất kết dính khô. Theo một số phương án, nước được thêm vào chế phẩm chứa chất kết dính khô. Theo một số phương án, kết hợp niraparib, chất pha loãng được chọn từ manitol và dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể, và magie stearat để tạo ra chế phẩm chứa niraparib, chất pha loãng được chọn từ manitol và dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể, và magie stearat từ bước i) còn bao gồm trộn niraparib, chất pha loãng được chọn từ

manitol và dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể, và magie stearat. Theo một số phương án, quá trình tạo hạt khô từ bước ii) bao gồm bít kín và nghiền. Theo một số phương án, độ dày của mảnh là từ khoảng 0,1mm đến khoảng 2mm. Theo một số phương án, chế phẩm từ bước i) còn chứa silic dioxit. Theo một số phương án, ít nhất một tá dược được dụng để kết hợp các hạt với ít nhất một tá dược được dụng để tạo ra hỗn hợp từ bước iii) là silic dioxit. Theo một số phương án, ít nhất một tá dược được dụng để kết hợp các hạt với ít nhất một tá dược được dụng để tạo ra hỗn hợp từ bước iii) là magie stearat. Theo một số phương án, kết hợp các hạt với ít nhất một tá dược được dụng để tạo ra hỗn hợp từ bước iii) bao gồm trộn các hạt với ít nhất một tá dược được dụng. Theo một số phương án, chế phẩm từ bước i) là chế phẩm trộn.

Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 50% đến khoảng 98% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 85% đến khoảng 98% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 90% đến khoảng 98% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 92,5% đến khoảng 97,5% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 95% trọng lượng của chế phẩm viên nén.

Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2% đến khoảng 50% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2% đến khoảng 15% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2% đến khoảng 10% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2,5% đến khoảng 7,5% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 5% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, các hạt có mật độ khối từ khoảng 0,2 đến

khoảng $0,7\text{g/cm}^3$. Theo một số phương án, các hạt có tỷ trọng riêng hạt từ khoảng 0,3 đến khoảng $0,9\text{g/cm}^3$.

Theo một khía cạnh sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế các chế phẩm (như dược phẩm được bào chế ở dạng viên nén) chứa niraparib bao gồm:

(a) tạo pha trong hạt bao gồm:

- i) kết hợp niraparib và ít nhất một tá dược được dụng để tạo ra chế phẩm chứa niraparib và ít nhất một tá dược được dụng; và
- ii) tạo hạt chế phẩm chứa niraparib và ít nhất một tá dược được dụng để tạo thành các hạt;

(b) tạo pha ngoài hạt bao gồm:

- iii) kết hợp các hạt với ít nhất một tá dược được dụng để tạo thành hỗn hợp; và

(c) tạo viên nén bằng cách nén hỗn hợp thu được từ bước iii);

trong đó viên nén có ít nhất một trong số các đặc điểm sau đây:

- (1) lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 50% đến khoảng 98% trọng lượng của chế phẩm viên nén; và
- (2) lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2% đến khoảng 50% trọng lượng của chế phẩm viên nén.

Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 50% đến khoảng 98% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 85% đến khoảng 98% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 90% đến khoảng 98% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 92,5% đến khoảng 97,5% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 95% trọng lượng của chế phẩm viên nén.

Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2% đến khoảng 50% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài

hạt là khoảng 2% đến khoảng 15% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2% đến khoảng 10% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2,5% đến khoảng 7,5% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 5% trọng lượng của chế phẩm viên nén.

Theo một số phương án, ít nhất một tá dược được dùng từ bước i) là xenluloza vi tinh thể. Theo một số phương án, ít nhất một tá dược được dùng từ bước i) là lactoza monohydrat, lactoza khan, manitol, hoặc dicanxi phosphat. Theo một số phương án, ít nhất một tá dược được dùng từ bước i) là magie stearat. Theo một số phương án, ít nhất một tá dược được dùng từ bước i) là silic dioxit.

Theo một số phương án, quá trình tạo hạt từ bước ii) là quá trình tạo hạt ướt. Theo một số phương án, quá trình tạo hạt ướt còn bao gồm bổ sung chất kết dính. Theo một số phương án, chất kết dính là chất kết dính lỏng. Theo một số phương án, chất kết dính lỏng là povidon được hòa tan. Theo một số phương án, chất kết dính lỏng là tinh bột được hòa tan, hydroxypropyl xenluloza (HPC) được hòa tan, hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC) được hòa tan, hoặc polyetylen glycol (PEG) lỏng. Theo một số phương án, chất kết dính lỏng là chất kết dính nóng chảy. Theo một số phương án, chất kết dính nóng chảy là polyetylen glycol (PEG) ưa nước, poloxame, axit béo kỵ nước, rượu béo, chất sáp, dầu thực vật hydro hóa, hoặc glyxerit. Theo một số phương án, chất kết dính là chất kết dính khô. Theo một số phương án, chất kết dính khô là hydroxypropyl xenluloza (HPC). Theo một số phương án, chất kết dính khô là hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC). Theo một số phương án, chất kết dính khô là povidon (PVP) hoặc tinh bột.

Theo một số phương án, quá trình tạo hạt ướt từ bước ii) còn bao gồm sàng ướt. Theo một số phương án, quá trình tạo hạt ướt từ bước ii) còn bao gồm làm khô và sàng khô. Theo một số phương án, quy trình làm khô bao gồm thêm chất trợ chảy. Theo một số phương án, quá trình tạo hạt từ bước ii) là tạo hạt khô. Theo một số phương án, quá trình tạo hạt khô bao gồm bít kín và nghiền. Theo một số phương án, ít nhất một tá dược được dùng để kết hợp các hạt với ít nhất một tá dược được dùng để

tạo ra hỗn hợp từ bước iii) là silic dioxit. Theo một số phương án, ít nhất một tá được được dùng để kết hợp các hạt với ít nhất một tá được được dùng để tạo ra hỗn hợp từ bước iii) là magie stearat.

Sáng chế còn mô tả các phương pháp điều trị cho đối tượng bằng các chế phẩm (như viên nén) được mô tả trong bản mô tả này.

Cũng theo một khía cạnh sáng chế mô tả phương pháp điều trị ung thư, bao gồm cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hiệu quả của bất kỳ một trong các chế phẩm viên nén được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, ung thư được chọn từ nhóm bao gồm ung thư buồng trứng, ung thư vú, ung thư cổ tử cung, ung thư nội mạc tử cung, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tinh hoàn, ung thư tuyến tụy, ung thư thực quản, ung thư đầu và cổ, ung thư dạ dày, ung thư bàng quang, ung thư phổi, ung thư xương, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư tuyến giáp, các bệnh ung thư hệ thống thần kinh trung ương và não, u nguyên bào thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh, ung thư thần kinh nội tiết, ung thư hình que điện hình, u gai sừng, ung thư biểu mô biểu bì, u tinh bào, ung thư hắc tố, ung thư mô liên kết, ung thư bàng quang, ung thư gan, ung thư thận, u tủy, u lym phô, và các bệnh kết hợp. Theo một số phương án, bệnh ung thư được chọn từ nhóm gồm có ung thư buồng trứng, ung thư ống dẫn trứng, ung thư biểu mô phúc mạc nguyên phát, và các bệnh kết hợp.

Tài liệu tham khảo

Tất cả các công bố đơn, sáng chế và các đơn sáng chế được bộc lộ trong bản mô tả này được viện dẫn ở đây để tham khảo với phạm vi giống như mỗi công bố đơn, sáng chế hoặc đơn sáng chế riêng lẻ được biểu thị cụ thể và riêng rẽ được kết hợp để tham khảo.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các khía cạnh của sáng chế được đề cập cụ thể trong bộ yêu cầu bảo hộ kèm theo. Các khía cạnh và lợi ích của sáng chế sẽ được hiểu rõ ràng hơn bằng cách tham khảo phần mô tả chi tiết sau đây mà đề cập đến các phương án minh họa, trong đó các nguyên tắc cơ bản của sáng chế được sử dụng, và các hình vẽ kèm theo, trong đó:

Fig.1 là lưu đồ minh họa phương pháp bào chế viên nén niraparib bằng cách tạo hạt ướt.

Fig.2 là lưu đồ đồ minh họa phương pháp bào chế viên nén niraparib bằng cách tạo hạt khô hoạt hóa bằng hơi ẩm (MADG).

Fig.3 là lưu đồ minh họa quy trình sản xuất viên nén niraparib bằng cách tạo hạt khô.

Fig.4 là biểu đồ minh họa Kaplan-Meier đối với thời gian sống thêm không tiến triển bệnh trong nghiên cứu thuần tập gBRCAmut dựa trên đánh giá IRC (phân bố ngẫu nhiên ban đầu ITT, N=203).

Fig.5 là biểu đồ minh họa Kaplan-Meier đối với thời gian sống thêm toàn bộ trong nghiên cứu thuần tập không gBRCAmut dựa trên đánh giá IRC (phân bố ngẫu nhiên ban đầu ITT, N=350).

Fig.6 mô tả dữ liệu ổn định của chế phẩm được lấy làm ví dụ được cung cấp ở dạng viên nén niraparib 100mg được bảo quản ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối (RH) 60%.

Fig.7 mô tả dữ liệu ổn định của chế phẩm được lấy làm ví dụ được cung cấp ở dạng viên nén niraparib 100mg được bảo quản ở nhiệt độ 40°C/RH 75%.

Fig.8 mô tả dữ liệu ổn định của chế phẩm được lấy làm ví dụ được cung cấp ở dạng viên nén niraparib 300mg được bảo quản ở nhiệt độ 25°C/RH 60%.

Fig.9 mô tả dữ liệu ổn định của chế phẩm được lấy làm ví dụ được cung cấp ở dạng viên nén niraparib 300mg được bảo quản ở nhiệt độ 40°C/RH 75%.

Mô tả chi tiết sáng chế

Nhiều sản phẩm được đóng gói ở dạng viên nén cho liều dùng qua đường miệng và giải phóng được phẩm hoạt tính trong cơ thể của cá thể. Viên nén được liều dùng qua đường miệng cụ thể chứa lượng chọn lọc của một hoặc nhiều được phẩm hoạt tính cùng với một hoặc nhiều nguyên liệu tá dược trợ.

Theo một số phương án, viên nén được liều dùng qua đường miệng được bộc lộ trong bản mô tả này cải thiện khả năng sản xuất viên nén bằng cách làm giảm độ nhớt/độ bám dính của thành phần được hoạt tính trong quá trình sản xuất viên nén. Theo một số phương án, viên nén được liều dùng qua đường miệng được bộc lộ trong bản mô tả này đã cải thiện được các đặc tính mong muốn, các đặc tính liên quan đến

tính chảy, độ bền kéo, độ cứng, sự phân rã và sự liên kết của các nguyên liệu trong hạt và ngoài hạt. Theo một số phương án, viên nén được liều dùng qua đường miệng được bọc lộ trong bản mô tả này tạo ra các đặc tính mong muốn cho hỗn hợp pha trộn cuối cùng được sử dụng để nén thành viên nén và cải thiện sự tạo thành viên nén. Theo một số phương án, viên nén được liều dùng qua đường miệng được điều chế từ các hạt với kích cỡ tạo hạt mong muốn mà tạo ra tính chảy, sự liên kết viên nén tốt, và các profile phân rã mong muốn của viên nén. Theo một số phương án, viên nén được liều dùng qua đường miệng có sự phân bố các thành phần pha trong hạt so với pha ngoài hạt mà tạo ra các profile phân rã mong muốn.

Các chế phẩm viên nén được đề cập trong bản mô tả cũng có thể được sử dụng để tạo ra các phương pháp cải tiến cho việc điều trị ung thư. Ví dụ, các chế phẩm viên nén được mô tả trong bản mô tả này có thể dẫn đến tính khả biến các thông số PK giảm khi so sánh với các dạng liều dùng được khác.

Các định nghĩa

Thuật ngữ “AUC” là diện tích dưới đường cong thời gian/nồng độ huyết tương sau khi sử dụng được phẩm. $AUC_{0-\infty}$ thể hiện vùng dưới đường cong nồng độ huyết tương so với thời gian từ 0 đến vô cực; AUC_{0-t} thể hiện vùng dưới đường cong nồng độ huyết tương so với thời gian từ 0 đến thời gian t.

“Chất kết dính” được sử dụng để giữ các thành phần trong chế phẩm cùng nhau, như chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, chất kết dính được sử dụng để tạo hạt. Các ví dụ về chất kết dính thích hợp bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở disacarit, như sucroza và lactoza; các polysaccarit và các dẫn xuất của chúng, như tinh bột, xenluloza vi tinh thể, metyl xenluloza, etyl xenluloza, hydroxy propyl metyl xenluloza; các rượu đường, như xylitol, socbitol, hoặc maltitol, gelatin, polyvinylpyrrolidon (polyvidon hoặc povidon), polyetylen glycol, rượu polyvinyl, và polymetacrylat. Theo một số phương án, chất kết dính là chất kết dính lỏng hoặc chất kết dính dạng dung dịch. Các ví dụ về các chất kết dính lỏng bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở nước, gelatin, xenluloza, các dẫn xuất xenluloza, povidon, tinh bột, sucroza và polyetylen glycol. Theo một số phương án, gelatin, xenluloza, các dẫn xuất xenluloza, povidon, tinh bột, sucroza hoặc polyetylen glycol có thể được hòa tan. Ví dụ, chúng có thể được hòa tan trong nước. Theo một số phương án, chất kết dính lỏng

là povidon (PVP). Theo một số phương án, chất kết dính là chất kết dính khô. Các ví dụ về chất kết dính khô thích hợp bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở xenluloza, metyl xenluloza, hydroxyl propyl xenluloza, povidon, polyetylen glycol. Theo một số phương án, chất kết dính khô là hydroxypropyl xenluloza (HPC). Theo một số phương án, chất kết dính lỏng là chất kết dính nóng chảy sử dụng chất lỏng nóng chảy làm chất kết dính. Với các chất kết dính nóng chảy, cũng có thể không cần dung môi nước hoặc hữu cơ. Theo đó, có thể không cần bước làm khô mà rút ngắn tổng thời gian xử lý và làm giảm chi phí vận hành. Hơn nữa, các vật liệu nhạy nước có thể được xử lý sử dụng phương pháp tạo hạt không dùng nước. Các chất kết dính nóng chảy có thể bao gồm các polyetylen glycol ưa nước (PEGs) và poloxame, và các axit béo kỵ nước, các rượu béo, chất sáp, dầu thực vật hydro hóa và glyxerit.

“Nồng độ huyết thanh” đề cập đến nồng độ của các hợp chất được bọc lộ trong bản mô tả này trong thành phần huyết tương của máu của đối tượng.

Thuật ngữ “tương đương sinh học” nghĩa là không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ và mức độ mà thành phần hoạt tính hoặc gốc hoạt tính trong các đương lượng được hoặc các chất thay thế được tính trở nên khả dụng ở vị trí hoạt tính thuốc khi được sử dụng với cùng liều dùng phân tử dưới các điều kiện tương tự trong nghiên cứu được thiết kế phù hợp. Trên thực tế, hai sản phẩm được coi là tương đương sinh học nếu 90% khoảng tin cậy của $C_{\max}$, AUC, hoặc, tùy ý $T_{\max}$ nằm trong khoảng từ 80,00% đến 125,00%.

“Mật độ khối”, như được sử dụng ở đây, là tỷ lệ của khối lượng của mẫu bột đóng và thể tích của nó bao gồm sự góp phần của thể tích lỗ rỗng giữa các hạt. Mật độ khối biểu thị khối lượng của vật liệu bột mà có thể được nạp vào mỗi đơn vị thể tích. Ví dụ, các hạt có mật trong được phẩm có thể có mật độ khối lớn hơn hoặc bằng $0,5\text{g}/\text{cm}^3$.

Thuật ngữ “ $C_{\max}$ ” là nồng độ tối đa của niraparib trong máu sau khi sử dụng được phẩm.

Thuật ngữ “bệnh ung thư” bao gồm cả các khối u rắn và các bệnh lý huyết học ác tính. Các bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở ung thư buồng trứng, ung thư vú, ung thư cổ tử cung, ung thư nội mạc tử cung, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tinh hoàn, ung thư tuyến tụy, ung thư thực quản, ung thư đầu và cổ, ung thư dạ

dày, ung thư bàng quang, ung thư phổi (như ung thư biểu mô tuyến, NSCLC và SCLC), ung thư xương (như u xương ác tính), ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư tuyến giáp, các bệnh ung thư hệ thống thần kinh trung ương và não, u nguyên bào thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh, ung thư thần kinh nội tiết, ung thư hình que diêm hình, u gai sừng, ung thư biểu mô biểu bì, u tinh bào, ung thư hắc tố, ung thư mô liên kết (như sarcoma mỡ), ung thư bàng quang, ung thư gan (như ung thư tế bào gan), ung thư thận (như ung thư tế bào thận), các rối loạn dạng tủy (như AML, CML, hội chứng loạn sinh tủy và bạch cầu tiền tủy bào), và các rối loạn bạch huyết (như bệnh bạch cầu, đa u tủy xương, u lym phô tế bào vỏ, ALL, CLL, u lym phô tế bào B, u lym phô tế bào T, u lym phô Hodgkin, u lym phô phi Hodgkin, u lym phô tế bào tóc).

Thuật ngữ “chế phẩm”, như trong dược phẩm, được dự tính là bao gồm sản phẩm thuốc chứa niraparib hoặc các muối dược dụng của nó, este, solvat, các chất đa hình, các chất đồng phân lập thể hoặc các hỗn hợp của chúng, và (các) thành phần trợ khác (các tá dược dược dụng). Các dược phẩm như vậy có thể là đồng nghĩa với “chế phẩm” và “dạng liều dùng” theo các phương án cụ thể. Dược phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hạt, viên nén (viên nén đơn lớp, viên nén đa lớp, viên nén nhỏ, viên nén dính sinh học, viên dài mảnh tròn hai đầu, viên nén khung trợ, viên nén trong viên nén, viên nén dính vào màng nhầy, viên nén giải phóng được cải biến, viên nén rã qua đường miệng, viên nén giải phóng theo nhịp tim, viên nén giải phóng theo thời gian, viên nén giải phóng chậm, giải phóng có kiểm soát, giải phóng kéo dài và giải phóng duy trì), viên nang (viên nang cứng và mềm hoặc viên nang gelatin mềm được nhồi chất lỏng), viên tròn, viên ngậm dẹt, túi, bột, vi nang, vi nén, viên nén trong vỏ nang và vi cầu, chế phẩm khung trợ và tương tự. Theo một số phương án, dược phẩm là viên nén. Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm khối hỗn hợp pha trộn của các chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này trước khi xử lý thành dạng liều dùng cuối cùng. Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm hỗn hợp pha trộn trung gian hoặc chế phẩm chứa niraparib trong thành phần với một hoặc nhiều tá dược của các chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này.

“Sự giải phóng tức thì” là dạng liều dùng mà giải phóng hoạt chất về cơ bản là ngay lập tức sau khi tiếp xúc với dịch vị và sẽ dẫn đến sự hòa tan về cơ bản là hoàn

toàn trong khoảng 1 giờ. Các thành phần giải phóng tức thì (IR) còn được gọi là giải phóng tức thì.

“D₅₀”, nghĩa là 50% hạt nhỏ hơn và 50% hạt lớn hơn giá trị đo xác định. D₅₀ có thể được sử dụng để mô tả các thông số khác nhau (thể tích, độ dài, số, diện tích, v.v.). D₅₀ được sử dụng trong bản mô tả này biểu thị rằng đường kính trung bình được đo theo thể tích, ví dụ như được đo bằng phương pháp tán xạ laze/ánh sáng hoặc tương tự, trong đó 50% các hạt, theo thể tích, có đường kính nhỏ hơn, trong khi 50% theo thể tích có đường kính lớn hơn. D₅₀ được đo theo thể tích còn là phần trăm trọng lượng của hạt theo kích cỡ nhất định. Ví dụ, D₅₀ là 500nm nghĩa là 50% khối lượng hạt có đường kính là nhỏ hơn 500nm và 50% khối lượng hạt có đường kính là lớn hơn 500nm. Cỡ hạt có thể được đo bằng kỹ thuật đo cỡ hạt thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các kỹ thuật như vậy bao gồm, ví dụ, cất phân đoạn dòng sa lắng, quang phổ tương quan photon, tán xạ ánh sáng (như bằng Microtrac UPA 150), tán xạ laze và quay ly tâm đĩa. Nhằm các mục đích của các chế phẩm, các hỗn hợp và các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, cỡ hạt hiệu quả là đường kính trung bình theo thể tích được xác định sử dụng các dụng cụ và các phương pháp tán xạ laze/ánh sáng, như Horiba LA-910, hoặc Horiba LA-950. Theo cách tương tự, “D₉₀” là đường kính đo theo thể tích, trong đó 90% các hạt, theo thể tích, có đường kính nhỏ hơn, trong khi 10% theo thể tích có đường kính lớn hơn và “D₁₀” là đường kính đo theo thể tích, trong đó 10% các hạt, theo thể tích, có đường kính nhỏ hơn, trong khi 90% theo thể tích có đường kính lớn hơn. Đôi khi hữu ích khi biểu thị giá trị D₅₀ sau khi nghiền bằng sóng âm trong 1 phút hoặc ngắn hơn sử dụng năng lượng nghiền bằng sóng âm 40 oát ở nhiệt độ trong phòng (15°C đến 30°C). Năng lượng thấp và thời gian ngắn có thể phá vỡ các cốt liệu rất mềm mà không gây ảnh hưởng tiêu cực cụ thể đến hiệu suất *in vivo* của chế phẩm ở đối tượng.

“Các chất pha loãng” làm tăng khối chế phẩm để tạo điều kiện dễ dàng cho việc nén hoặc tạo ra khối đủ cho hỗn hợp pha trộn đồng đều dùng cho các chế phẩm viên nén. Như được sử dụng trong bản mô tả này, các chất pha loãng là đồng nghĩa với “chất độn”. Các hợp chất như vậy bao gồm, ví dụ lactoza như lactoza monohydrat, tinh bột, manitol, socbitol, dextroza, xenluloza vi tinh thể như Avicel®; dicanxi phosphat, dicanxi phosphat dihydrat; tricanxi phosphat, canxi phosphat; lactoza khan, lactoza

được sấy phun; tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, đường nén, như Di-Pac® (Amstar); manitol, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza axetat stearat, chất pha loãng trên cơ sở sucroza, đường bột; canxi sulfat monohydrat đơn hóa trị, canxi sulfat dihydrat; canxi lactat trihydrat, dextrat; ngũ cốc rắn đã thủy phân, amyloza; xenluloza được tạo bột, canxi cacbonat; glyxin, cao lạnh; manitol, natri clorua; inositol, bentonit, và tương tự. Hỗn hợp gồm một hoặc nhiều chất pha loãng cũng có thể được sử dụng. Theo một số phương án, chất pha loãng là lactoza monohydrat. Theo một số phương án, chất pha loãng là lactoza khan. Theo một số phương án, chất pha loãng là manitol. Theo một số phương án, chất pha loãng là dicanxi phosphat. Theo một số phương án, chất pha loãng là xenluloza vi tinh thể. Theo một số phương án, một hoặc nhiều chất pha loãng ảnh hưởng đến độ giòn của chế phẩm. Theo một số phương án, một hoặc nhiều chất pha loãng góp phần vào độ dẻo của chế phẩm. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ nhất được sử dụng để điều chỉnh độ giòn của chế phẩm và chất pha loãng thứ hai được sử dụng để điều chỉnh độ dẻo của chế phẩm. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ nhất là lactoza monohydrat, lactoza khan, manitol, hoặc dicanxi phosphat. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ hai là xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC).

“Chất gây rã” nở ra và hòa tan khi ướt làm cho dạng liều dùng rắn hoặc viên nén vỡ ra, ví dụ, trong đường tiêu hóa, giải phóng các thành phần hoạt tính để hấp thụ. Các chất gây rã bảo đảm rằng khi viên nén tiếp xúc với nước, nó nhanh chóng vỡ tan thành các mảnh nhỏ hơn, dễ dàng để hòa tan. Theo một số phương án, chất gây rã là crospovidon hoặc croscarmelloza.

Các thuật ngữ “lượng hiệu quả” hoặc “lượng hiệu quả điều trị” như được sử dụng trong bản mô tả này, là lượng đủ của niraparib được sử dụng mà được kỳ vọng làm giảm đến một mức độ nào đó một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng được điều trị. Ví dụ, kết quả việc sử dụng niraparib được bộc lộ trong bản mô tả này là sự làm giảm và/hoặc sự giảm nhẹ các biểu hiện, các triệu chứng, hoặc các nguyên nhân của bệnh ung thư. Ví dụ, “lượng hiệu quả” dùng cho các đường sử dụng điều trị là lượng niraparib, bao gồm chế phẩm như được mô tả trong bản mô tả này cần để làm giảm hoặc làm thuyên giảm các triệu chứng bệnh mà không kèm các tác dụng phụ bất lợi quá mức. Thuật ngữ “lượng hiệu quả điều trị” ví dụ bao gồm lượng hiệu quả phòng

ngừa. Cần hiểu rằng “lượng hiệu quả” hoặc “lượng hiệu quả điều trị” thay đổi, theo một số phương án, từ đối tượng này sang đối tượng khác, do sự thay đổi về sự chuyển hóa của hợp chất được sử dụng, tuổi tác, trọng lượng, tình trạng chung của đối tượng, tình trạng được điều trị, mức độ nghiêm trọng của tình trạng được điều trị, và đánh giá của bác sỹ kê đơn.

Các thuật ngữ “tăng cường” hoặc “làm tăng cường” là sự gia tăng hoặc kéo dài hoặc là sự hiệu nghiệm hoặc khoảng thời gian của tác dụng mong muốn của niraparib, hoặc sự giảm bất kỳ triệu chứng bất lợi mà là hệ quả của việc sử dụng thuốc điều trị. Như vậy, liên quan đến tăng cường hiệu quả của niraparib được mô tả trong bản mô tả này, thuật ngữ “làm tăng cường” là khả năng làm tăng hoặc kéo dài, hoặc là sự hiệu nghiệm hoặc là khoảng thời gian, tác dụng của các thuốc điều trị khác mà được sử dụng kết hợp với niraparib được mô tả trong bản mô tả này. “Lượng hiệu quả tăng cường” như được sử dụng trong bản mô tả này, là lượng niraparib hoặc thuốc điều trị khác mà đủ để tăng cường hiệu quả của thuốc điều trị khác hoặc niraparib trong hệ thống mong muốn. Khi được dùng cho bệnh nhân, lượng hiệu quả cho việc sử dụng này sẽ phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng và quá trình bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh, liệu pháp điều trị trước đó, tình trạng sức khỏe của bệnh nhân và đáp ứng với thuốc, và đánh giá của bác sỹ điều trị.

Thuật ngữ “tá dược” nghĩa là thành phần dược lý bất hoạt như chất pha loãng, chất làm trơn, chất hoạt động bề mặt, chất mang, hoặc tương tự. Các tá dược mà hữu ích để bào chế dược phẩm thường là an toàn, không độc và khả dụng đối với việc sử dụng dược phẩm cho người. Việc đề cập đến tá dược bao gồm một hoặc nhiều tá dược như vậy. Các tá dược được xử lý đồng thời cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

“Các tác nhân độn” hoặc “các chất độn” bao gồm các hợp chất như lactoza, lactoza monohydrat, canxi cacbonat, canxi phosphat, dicanxi phosphat, canxi sulfat, xenluloza vi tinh thể, xenluloza bột, dextroza, dextrate, dextran, tinh bột, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, sucroza, xylitol, lactitol, manitol, socbitol, natri clorua, polyetylen glycol, và tương tự.

“Tính giòn” nghĩa là tình trạng dễ vỡ, mà là khả năng chất rắn được khử thành các mảnh nhỏ hơn. Tính giòn liên quan đến các dạng liều dùng rắn nhất định có

thể được đánh giá theo: 1) Dược điển châu Âu (Ph. Eur.): Supplement 6.6 (công bố tháng 6, 2009, chính thức tháng 1, 2010), Friability of Uncoated Tablets (reference 01/2010:20907); 2) Dược điển Nhật Bản (JP): JP General Information 26. Tablet Friability Test như trong JP Fifteenth Edition (March 31, 2006, The Ministry of Health, Labour và Welfare Ministerial Notification No. 285), chính thức được cập nhật bằng bản đính chính được công bố bởi MHLW:

http://www.std.pmda.go.jp/jpPUB/Data/ENG/jpdata/H201105_jp15_errata.pdf ngày November 5, 2008; hoặc 3) 5.2.3 Dược điển Mỹ (USP): <1216> Tablet Friability, chính thức trong USP 32, 1/5/2009. Mỗi trong số các tài liệu tham khảo nêu trên được kết hợp ở đây nhằm để tham khảo. Tính giòn cũng có thể được xác định bằng các phiên bản được cập nhật của các tài liệu tham khảo được trích dẫn nêu trên, nếu có thể áp dụng.

“Quá trình tạo hạt” được sử dụng trong bản mô tả này là quy trình liên kết các hạt của chế phẩm bột khô qua sự kết tụ để tạo thành các hạt lớn hơn, được xem là các hạt mà cho phép sản xuất dạng liều dùng được, như viên nén. Quá trình tạo hạt hầu hết thường được chia thành hai loại: quá trình tạo hạt ướt, mà cần chất lỏng trong quy trình, và quá trình tạo hạt khô, mà không cần bất kỳ chất lỏng nào. Quá trình tạo hạt ướt sử dụng chất lỏng tạo hạt (chất kết dính/dung môi) để tạo điều kiện dễ dàng cho sự kết tụ bằng sự tạo thành khối lượng ướt bằng sự kết dính trong khi quá trình tạo hạt khô sử dụng quá trình nén cơ học, như bít kín, hoặc nén, như đầm lặn để tạo điều kiện dễ dàng cho sự kết tụ. Trong quá trình đầm lặn, các mảnh được sản xuất bằng cách đưa hỗn hợp pha trộn qua giữa các trục cán của đầm lặn. Áp suất trục cán và khoảng cách (được thiết lập giữa hai trục cán) là các thông số chính mà ảnh hưởng đến độ dày của mảnh. Độ dày của mảnh là quan trọng trong việc điều chỉnh cỡ hạt cuối cùng của quá trình tạo hạt, do nó sẽ ảnh hưởng đến hiệu quả nghiền các mảnh này. Độ dày của mảnh có thể được đo bằng thước cặp xuyên suốt quy trình. Một phương pháp đo độ dày là thu mẫu hình chữ nhật của mảnh, ít nhất 1 inch (2,54cm) từ quy trình nén. Các kích thước (độ dài, độ rộng, và độ dày) được đo sử dụng thước cặp hoặc dụng cụ khác để đo chính xác giữa một phần mười hoặc một phần một trăm inxơ. Thông số khác mà có thể được đo là tỷ trọng của mảnh, mà được tính bằng cách lấy khối lượng của mẫu mảnh này chia cho thể tích gần đúng (độ dài X độ rộng X độ dày).

“Pha trong hạt” là pha trong hạt của viên nén, mà chứa các hạt mà được điều chế để đúc viên nén và chứa các thành phần hoặc các tá dược trong chế phẩm trước khi tạo thành hạt. “Pha ngoài hạt” là pha ngoài hạt của viên nén và chứa các tá dược hoặc các thành phần mà được thêm vào chế phẩm sau khi tạo thành hạt và trước quy trình nén để tạo viên nén.

“Các chất làm trơn” và “các chất trợ chảy” là các hợp chất mà ngăn ngừa, làm giảm hoặc ức chế sự bám dính hoặc sự ma sát của các vật liệu. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, các chất trợ chảy ngăn ngừa, làm giảm hoặc ức chế sự bám dính các loại bột trong hỗn hợp pha trộn. Ví dụ, chúng có thể ngăn ngừa, làm giảm hoặc ức chế ma sát trong hạt hoặc có thể ngăn ngừa, làm giảm hoặc ức chế sự nạp tĩnh điện của bột. Các chất làm trơn có thể ngăn ngừa, làm giảm hoặc ức chế sự bám dính của bột vào các bề mặt mà chúng tiếp xúc. Trong khi các chất trợ chảy và các chất làm trơn có thể là hợp chất bất kỳ mà tạo ra tính năng mong muốn, các chất làm trơn và các chất trợ chảy được lấy làm ví dụ bao gồm, ví dụ stearic axit, magie stearat, canxi hydroxit, hoạt thạch, natri stearyl fumarat, hydrocarbon như dầu khoáng, hoặc dầu thực vật hydro hóa như dầu đậu tương hydro hóa (Sterotex®), các axit béo cao hơn và các muối kim loại-kiềm và muối kim loại kiềm thổ của chúng, như nhôm, canxi, magie, kẽm, stearic axit, natri stearat, glyxerol, hoạt thạch, chất sáp, Stearowet®, boric axit, natri benzoat, natri axetat, natri clorua, leuxin, polyetylen glycol (như PEG-4000) hoặc metoxypolyetylen glycol như Carbowax™, natri oleat, natri benzoat, glyxeryl behenat, polyetylen glycol, magie hoặc natri lauryl sulfat, keo silic dioxit như Syloid™, Cab-O-Sil®, tinh bột như tinh bột ngô, dầu silicon, chất hoạt động bề mặt, và tương tự. Theo một số phương án, chất trợ chảy là silic dioxit. Theo một số phương án, chất trợ chảy là tá dược silic dioxit trung gian mao quản trung bình.

Như được sử dụng lẫn nhau trong bản mô tả này, thuật ngữ “bệnh nhân” hoặc “đối tượng” là sinh vật bất kỳ mà sử dụng hợp chất hoặc các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này theo sáng chế, ví dụ như các mục đích thử nghiệm, chẩn đoán, phòng ngừa, và/hoặc điều trị. Các đối tượng cụ thể bao gồm các động vật. Thuật ngữ “động vật” là thành viên bất kỳ của giới động vật. Theo một số phương án, “động vật” là người, ở giai đoạn phát triển bất kỳ. Theo một số phương án, “động vật” không phải là người, ở giai đoạn phát triển bất kỳ. Theo các phương án nhất định, động vật không

phải người là động vật có vú (như loài gặm nhấm, chuột nhắt, chuột, thỏ, khỉ, chó, mèo, cừu, gia súc, bộ linh trưởng, và/hoặc lợn). Theo một số phương án, các động vật bao gồm, nhưng không giới hạn ở, động vật có vú, chim, loài bò sát, động vật lưỡng cư, cá, côn trùng, và/hoặc sâu. Theo một số phương án, động vật có thể là động vật chuyển gen, động vật biến đổi gen, và/hoặc hệ vô tính. Theo các phương án, các động vật là các động vật có vú như chuột nhắt, chuột đồng, thỏ, bộ linh trưởng không phải người, và con người; côn trùng; sâu; v.v. Theo các phương án, đối tượng là người. Theo một số phương án, đối tượng có thể mắc và/hoặc dễ mắc bệnh, rối loạn và/hoặc tình trạng bệnh (như ung thư). Như được sử dụng trong bản mô tả này, “quần thể bệnh nhân” hoặc “quần thể các đối tượng” là nhiều bệnh nhân hoặc đối tượng.

“Dược lực học” là các yếu tố mà quyết định phản ứng sinh học được quan sát theo nồng độ của thuốc.

“Dược động học” là các yếu tố mà quyết định sự đạt được và duy trì nồng độ thích hợp của thuốc.

“Quá trình tạo hạt khô hoạt hóa bằng hơi ẩm” (MADG) hoặc “quá trình tạo hạt ẩm” là quá trình tạo hạt mà sử dụng chất lỏng như nước, để hoạt hóa chất kết dính và bắt đầu sự kết tụ. Quy trình này liên quan đến sự kết tụ ướt của các hạt bột, mà được làm dễ dàng bằng cách thêm lượng chất lỏng như nước, và sự hấp thụ hơi ẩm hoặc sự phân bố. Sự hấp thụ hơi ẩm hoặc sự phân bố bao gồm sự bổ sung vật liệu hấp thụ hơi ẩm hoặc chất hút bám hoặc chất hấp thụ sau khi kết tụ để tạo điều kiện thuận lợi cho sự hấp thụ hơi ẩm dư. Các ví dụ về vật liệu hấp thụ hơi ẩm thích hợp hoặc chất hút bám hoặc chất hấp thụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở xenluloza vi tinh thể hoặc silic dioxit. Theo một số phương án, chất hút bám hoặc chất hấp thụ là tá dược silic dioxit có mao quản trung bình lớn, bentonit, hoạt thạch, xenluloza vi tinh thể, than củi, silic dioxit được hun khói, magie cacbonat, hoặc tá dược tương tự.

“Dùng sẵn” là các dược phẩm hoặc các sản phẩm y tế mà có thể được sử dụng mà không cần thay đổi, sửa đổi hoặc tối ưu hóa thêm chế phẩm hoặc sản phẩm trước khi sử dụng, ví dụ qua việc pha loãng, hoàn nguyên, sự tiệt trùng, v.v.

“Mảnh” và “độ dày mảnh” được đề cập theo loại quá trình tạo hạt khô mà sử dụng trục cán hoặc đầm lăn. Theo một số phương án của trục cán hoặc đầm lăn, bột được nạp bằng trọng lực hoặc bằng phương tiện quay qua hai trục lăn quay ngược

nhau, sắp xếp lại các hạt bằng áp suất nén được tạo ra bởi các trục cán, như vậy tạo ra cô đặc của vật liệu tạo thành. Vật liệu tạo thành của trục cán hoặc đầm lăn được gọi là “mảnh”, trong đó dòng vật liệu đồng đều và liên tục được tạo ra bằng hệ thống nạp để tạo ra “mảnh” có “độ dày mảnh” mong muốn. Độ dày mảnh có thể được đo bằng phương pháp cụ thể bất kỳ được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật.

“Ổn định” hoặc “độ ổn định” theo sự phân bố cỡ hạt nghĩa là sự phân bố cỡ hạt, như D_{50} hoặc D_{90} không làm thay đổi đáng kể (lớn hơn 50%) sau khi thời gian ban đầu được xác định (như sau khoảng thời gian nghiền hoặc hóa cứng (1 đến 3 tuần)). Ví dụ, các hạt niraparib ổn định được mô tả trong bản mô tả này ở dạng liều dùng rắn qua đường miệng không thể hiện sự gia tăng cỡ hạt hiệu quả lớn hơn 50% lên đến 3, 6, 9, 12, 24 hoặc 36 tháng bảo quản ở nhiệt độ trong phòng (15°C đến 25°C). “Ổn định” hoặc “độ ổn định” liên quan đến sự thoái biến niraparib nghĩa là số lượng các tạp chất hoặc các sản phẩm thoái biến không thay đổi đáng kể (lớn hơn 50%) sau khi thời gian ban đầu được xác định. Theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này không tạo ra các tạp chất thoái biến niraparib lên đến 3, 6, 9, 12, 24 hoặc 36 tháng bảo quản ở nhiệt độ trong phòng (15°C đến 25°C) ở các mức độ riêng lớn hơn khoảng 0,1% trọng lượng khi so sánh với các mức độ tạp chất ở sự định rõ thời gian ban đầu.

“Sự bảo quản” liên quan đến chế phẩm, bao gồm dạng liều dùng rắn, nghĩa là sự bảo quản trong hệ thống vật chứa bất kỳ hoặc loại sử dụng được là sản phẩm mà chứa đựng hoặc được dự kiến là chứa thuốc và theo cách hoặc có thể là theo cách tiếp xúc trực tiếp với nó. Trong các điều kiện bảo quản nhất định, vật chứa cần cung cấp dạng liều dùng với sự bảo vệ thích hợp tránh khỏi các yếu tố (như nhiệt độ, ánh sáng) mà có thể gây ra sự thoái biến về chất lượng dạng liều dùng qua thời hạn sử dụng của nó. Việc bảo quản có thể diễn ra ở túi phồng (như vật chứa đa liều gồm hai lớp, một trong số đó được tạo hình để chứa các liều dùng riêng lẻ), chai (như vật chứa với nhiều hoặc ít cổ chai và thường là đáy phẳng), vật chứa liều dùng đơn (như vật chứa dùng cho các liều dùng đơn của các chế phẩm rắn, bán rắn hoặc lỏng, dải túi (như vật chứa đa liều gồm hai lớp, thường được trang bị lỗ, thích hợp để chứa các liều dùng đơn của các chế phẩm rắn hoặc bán rắn, túi (như vật chứa gồm các bề mặt, bất kể là có hoặc không có đáy phẳng, làm bằng vật liệu dẻo, bít kín ở đáy và ở các cạnh; đỉnh có thể

được đóng bằng cách làm nóng chảy vật liệu, phụ thuộc vào việc sử dụng dự kiến), hoặc nắp hở.

Thuật ngữ “đối tượng” được sử dụng nghĩa là động vật, tốt hơn là động vật có vú, bao gồm con người hoặc không phải con người. Các thuật ngữ bệnh nhân và đối tượng có thể được sử dụng thay thế cho nhau.

“Viên nén” được sử dụng trong bản mô tả này là dạng liều dùng mà trong đó các hạt dược chất hoặc dược phẩm, như niraparib, và các tá dược cụ thể, như bất kỳ một trong các tá dược được mô tả trong bản mô tả này, được ép, nén, hoặc đúc ép cùng nhau. Viên nén có thể được tạo ra ở nhiều hình dạng, bao gồm các hình dạng tròn hoặc dài, như dạng trứng dẹt hoặc hình trụ. Theo một số phương án, viên nén được điều chế bằng lực nén thuần túy sử dụng đục hoặc khuôn thích hợp. Theo một số phương án, viên nén được điều chế từ quy trình phun hoặc đúc nén sử dụng các khuôn thích hợp được lắp khớp với bộ phận nén. Theo một số phương án, viên nén được điều chế từ quá trình tạo hạt, nhưng không chỉ giới hạn ở ví dụ như sự tạo hạt chảy trên nền hoặc lực cắt cao hoặc dầm lăn, sau đó là nén. Theo một số phương án, viên nén được điều chế từ quy trình ép đùn bột nhão vào trong khuôn hoặc vật liệu đúc ép được cắt thành các độ dài. Theo một số phương án, viên nén là viên nén dạng rắn.

“Lượng hiệu quả điều trị” hoặc “lượng hiệu quả” là lượng dược phẩm để cải thiện hiệu quả dược lý. Thuật ngữ “lượng hiệu quả điều trị” ví dụ bao gồm lượng hiệu quả phòng ngừa. “Lượng hiệu quả” niraparib là lượng cần để đạt được hiệu quả dược lý mong muốn hoặc sự cải thiện điều trị mà không gây ra tác dụng phụ bất lợi quá mức. Lượng hiệu quả của niraparib sẽ được chọn lọc bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực phụ thuộc vào bệnh nhân và bệnh cụ thể. Cần hiểu rằng “lượng hiệu quả” hoặc “lượng hiệu quả điều trị” có thể thay đổi từ đối tượng này sang đối tượng khác, do sự thay đổi trong sự chuyển hóa của niraparib, tuổi tác, trọng lượng, điều kiện chung của đối tượng, tình trạng bệnh được điều trị, mức độ trầm trọng của tình trạng bệnh được điều trị, và đánh giá của bác sĩ kê đơn. Như được sử dụng trong bản mô tả này, sự thuyên giảm hoặc giảm nhẹ các triệu chứng của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh cụ thể bằng việc sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm cụ thể là bất kỳ sự làm giảm mức độ trầm trọng, làm chậm sự khởi phát, làm giảm sự phát triển, hoặc rút ngắn thời

gian, bất kể là thường xuyên hay tạm thời, lâu dài hay ngắn ngủi mà gắn với hoặc có liên quan đến việc sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm này.

Thuật ngữ “ $t_{\max}$ ” là thời gian theo giờ khi đạt được $C_{\max}$ sau khi sử dụng được phẩm.

Các thuật ngữ “điều trị” hoặc “việc điều trị” như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm làm giảm bớt, làm dịu nhẹ hoặc làm thuyên giảm bệnh hoặc tình trạng bệnh, ví dụ ung thư, các triệu chứng, phòng ngừa các triệu chứng bổ sung, làm thuyên giảm hoặc phòng ngừa các nguyên nhân chuyển hóa cơ bản của các triệu chứng, ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh, như làm ngừng sự phát triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh, làm nhẹ đi bệnh hoặc tình trạng bệnh, khiến cho giảm bệnh hoặc tình trạng bệnh, làm giảm tình trạng gây ra do bệnh hoặc tình trạng bệnh, hoặc ngừng các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh hoặc là theo tính phòng ngừa và/hoặc điều trị.

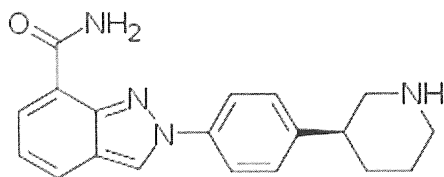
Các mục đích, đặc điểm và thuận lợi khác của các phương pháp và các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này sẽ trở nên rõ ràng từ phần mô tả chi tiết sau đây. Tuy nhiên cần hiểu rằng phần mô tả chi tiết và các ví dụ cụ thể, khi biểu thị các phương án cụ thể, được đưa ra chỉ nhằm minh họa.

Các chế phẩm niraparib

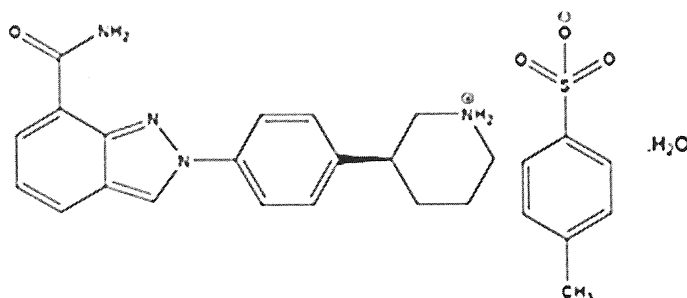
Sáng chế xác định được yêu cầu tạo ra các dạng liều dùng được cải thiện của niraparib có profile phân rã, đặc điểm dược động học, đặc tính chảy mong muốn, và/hoặc tính ổn định bảo quản tốt. Ngoài ra, các dạng liều dùng được cải thiện như vậy có thể hữu ích trong các phương pháp điều trị (như các phương pháp điều trị ung thư).

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế được phẩm rắn có thể sử dụng qua đường miệng, bao gồm chất ức chế poly (adenosin diphosphat [ADP]-riboza) polymeraza (PARP)-1 và -2, và sử dụng nó trong việc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh. Sáng chế đề cập đến các dạng liều dùng rắn của niraparib và các muối được dụng của nó (như niraparib tosylat monohydrat), có các đặc tính dược động học mong muốn mà thể hiện, ví dụ tính ổn định bảo quản và các đặc tính phân rã tốt.

Niraparib có cấu tạo sau đây:



Niraparib là chất ức chế poly(ADP-riboza) polymeraza (PARP) 1 và 2 có chọn lọc sẵn có để dùng qua đường miệng. Tên hóa học của niraparib tosylat monohydrat là 2-{4-[(3S)-piperidin-3-yl]phenyl}-2H-indazol-7-carboxamid 4-methylbenzensulfonat hydrat (1:1:1) và nó có cấu tạo hóa học sau đây:



Công thức phân tử thực nghiệm của niraparib là $C_{26}H_{30}N_4O_5S$ và trọng lượng phân tử của nó là 510,61. Dược chất niraparib tosylat monohydrat có màu trắng đến trắng nhờ, các chất rắn tinh thể hút ẩm. Độ tan niraparib là độ pH phụ thuộc pKa sau đây là 9,95, với độ tan bazơ tự do chứa nước là 0,7mg/mL đến 1,1mg/mL qua khoảng pH sinh lý.

Niraparib là chất ức chế poly(ADP-riboza) polymeraza (PARP) 1 và 2 có chọn lọc mà tiêu diệt các tế bào khối u in vitro có chọn lọc và ở các mẫu ghép ngoại lai chuột nhắt. Sự ức chế PARP dẫn đến các sự phá vỡ sợi đôi không thể thay thế (DSBs), sử dụng quá trình sửa chữa ADN không tránh khỏi sai sót, sự không ổn định hệ gen tạo thành, và sau cùng là sự chết tế bào. Ngoài ra, PARP bị giữ ở các thương tổn gen là kết quả của việc ngăn poly(ADP-riboza) hóa tự động (autoparylation) có thể gây ra độc hại tế bào.

Niraparib, nhãn hiệu ZEJULA[®] được biểu thị cho việc duy trì hoặc việc điều trị bệnh nhân trưởng thành ung thư biểu mô buồng trứng tái phát, ống dẫn trứng, hoặc ung thư biểu mô phúc mạc nguyên phát sau đáp ứng hoàn toàn hoặc một phần với hóa học trị liệu trên cơ sở platin. Mỗi viên nang ZEJULA chứa 100mg niraparib (đối với tosylat monohydrat). Các viên nang cứng có thể có phần thân trắng với “100mg” được

in bằng mực đen, và nắp màu tím với “niraparib” được in bằng mực trắng. Liều dùng hiện tại được khuyến nghị của ZEJULA ở dạng liệu pháp điều trị đơn là ba viên nang 100mg được dùng qua đường miệng một lần mỗi ngày, tương đương với tổng liều dùng hàng ngày là 300mg.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng qua đường miệng chứa niraparib hoặc các muối được dụng của nó. Theo một số phương án, chế phẩm dùng qua đường miệng chứa niraparib với lượng từ khoảng 20% trọng lượng đến khoảng 80% trọng lượng dùng cho việc điều trị rối loạn hoặc tình trạng bệnh như ung thư; và chất mang được dụng, trong đó niraparib được phân bố qua chất mang được dụng. Theo một số phương án, chế phẩm dùng qua đường miệng chứa từ khoảng 20% trọng lượng đến khoảng 60% trọng lượng của niraparib dùng cho việc điều trị rối loạn hoặc tình trạng bệnh như ung thư; và chất mang được dụng, trong đó niraparib được phân bố với sự đồng đều đáng kể qua chất mang được dụng. Theo một số phương án, chế phẩm dùng qua đường miệng chứa từ khoảng 35% trọng lượng đến khoảng 55% trọng lượng của niraparib dùng cho việc điều trị rối loạn hoặc tình trạng bệnh như ung thư; và chất mang được dụng, trong đó niraparib được phân bố với sự đồng đều đáng kể qua chất mang được dụng.

Theo các phương án, chế phẩm dùng qua đường miệng là viên nén.

Theo một số phương án, rối loạn hoặc tình trạng là ung thư, ví dụ, ung thư buồng trứng.

Theo một số phương án, niraparib là muối được dụng của nó. Theo một số phương án, muối được dụng là niraparib tosylat monohydrat.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa khoảng 10mg đến khoảng 2000mg niraparib tosylat monohydrat. Theo một số phương án, dược phẩm chứa khoảng 10mg đến khoảng 1000mg niraparib tosylat monohydrat. Theo một số phương án, dược phẩm chứa khoảng 10mg đến khoảng 525mg niraparib tosylat monohydrat. Theo một số phương án, dược phẩm chứa khoảng 425mg đến khoảng 525mg niraparib tosylat monohydrat. Theo một số phương án, dược phẩm chứa khoảng 50mg đến khoảng 300mg niraparib tosylat monohydrat. Theo một số phương án, dược phẩm chứa khoảng 50mg đến khoảng 525mg niraparib tosylat monohydrat. Ví dụ, dược phẩm có thể chứa khoảng 100mg đến khoảng 200mg niraparib tosylat monohydrat. Ví

dụ, được phẩm có thể chứa khoảng 125mg đến khoảng 175mg niraparib tosylat monohydrat.

Chế phẩm có thể chứa một hoặc nhiều thành phần, bao gồm niraparib. Các thành phần có thể được kết hợp để tạo thành các hạt mà sau đó được nén để tạo thành viên nén.

Niraparib có thể có mặt trong chế phẩm ở dạng muối được dụng. Ví dụ, niraparib có thể là niraparib tosylat monohydrat.

Các chế phẩm được lấy làm ví dụ bao gồm các loại được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một phương án, chế phẩm niraparib được lấy làm ví dụ chứa 478,0mg niraparib tosylat monohydrat, 203,5mg lactoza monohydrat, 203,5mg xenluloza vi tinh thể, 40,0mg crospovidon, và 20,0mg povidon đối với pha trong hạt; và 40,0mg crospovidon, 5,0mg silic dioxit, và 10,0mg magie stearat đối với pha ngoài hạt. Theo một phương án, chế phẩm niraparib được lấy làm ví dụ chứa niraparib tosylat monohydrat với lượng 47,8% trọng lượng, lactoza monohydrat với lượng 20,4% trọng lượng, xenluloza vi tinh thể với lượng 20,4% trọng lượng, crospovidon với lượng 4,0% trọng lượng, và povidon với lượng 2,0% trọng lượng đối với pha trong hạt; và crospovidon với lượng 4,0% trọng lượng, silic dioxit với lượng 0,5% trọng lượng, và magie stearat với lượng 1,0% trọng lượng đối với pha ngoài hạt.

Theo một phương án, chế phẩm niraparib được lấy làm ví dụ chứa 478,0mg niraparib tosylat monohydrat, 193,5mg lactoza monohydrat, 193,5mg xenluloza vi tinh thể, 40,0mg croscarmeloza, và 40,0mg hydroxypropyl xenluloza đối với pha trong hạt; và 40,0mg croscarmeloza natri, 5,0mg silic dioxit, và 10,0mg magie stearat đối với pha ngoài hạt. Theo một phương án, chế phẩm niraparib được lấy làm ví dụ chứa niraparib tosylat monohydrat với lượng 47,8% trọng lượng, lactoza monohydrat với lượng 19,4% trọng lượng, xenluloza vi tinh thể với lượng 19,4% trọng lượng, croscarmeloza với lượng 4,0% trọng lượng, và hydroxypropyl xenluloza với lượng 4,0% trọng lượng đối với pha trong hạt; và croscarmeloza natri với lượng 4,0% trọng lượng, silic dioxit với lượng 0,5% trọng lượng, và magie stearat với lượng 1,0% trọng lượng đối với pha ngoài hạt.

Theo một phương án, chế phẩm niraparib được lấy làm ví dụ chứa 478,0mg niraparib tosylat monohydrat, 178,5mg lactoza monohydrat, 178,5mg xenluloza vi tinh thể, 40,0mg crospovidon, 40,0mg povidon, và 25,0mg silic dioxit đối với pha trong hạt; và 40,0mg crospovidon, 10,0mg silic dioxit, và 10,0mg magie stearat đối với pha ngoài hạt. Theo một phương án, chế phẩm niraparib được lấy làm ví dụ chứa niraparib tosylat monohydrat với lượng 47,8% trọng lượng, lactoza monohydrat với lượng 17,9% trọng lượng, xenluloza vi tinh thể với lượng 17,9% trọng lượng, crospovidon với lượng 4,0% trọng lượng, povidon với lượng 4,0% trọng lượng, và silic dioxit với lượng 2,5% trọng lượng đối với pha trong hạt; và crospovidon với lượng 4,0% trọng lượng, silic dioxit với lượng 1,0% trọng lượng, và magie stearat với lượng 1,0% trọng lượng đối với pha ngoài hạt.

Theo một phương án, chế phẩm niraparib được lấy làm ví dụ chứa 478,0mg niraparib tosylat monohydrat, 201,0mg xenluloza vi tinh thể, 201,0mg dicanxi phosphat, 40,0mg crospovidon, 20,0mg povidon, và 5,0mg magie stearat đối với pha trong hạt; và 40,0mg crospovidon, 5,0mg silic dioxit, và 10,0mg magie stearat đối với pha ngoài hạt. Theo một phương án, chế phẩm niraparib được lấy làm ví dụ chứa niraparib tosylat monohydrat với lượng 47,8% trọng lượng, xenluloza vi tinh thể với lượng 20,1% trọng lượng, dicanxi phosphat với lượng 20,1% trọng lượng, crospovidon với lượng 4,0% trọng lượng, povidon với lượng 2,0% trọng lượng, và magie stearat với lượng 0,5% trọng lượng đối với pha trong hạt; và crospovidon với lượng 4,0% trọng lượng, silic dioxit với lượng 0,5% trọng lượng, và magie stearat với lượng 1,0% trọng lượng đối với pha ngoài hạt.

Theo một phương án, chế phẩm niraparib được lấy làm ví dụ chứa 478,0mg niraparib tosylat monohydrat, 201,0mg xenluloza vi tinh thể, 201,0mg manitol, 40,0mg croscarmeloza natri, 20,0mg hydroxylpropyl xenluloza, và 5,0mg magie stearat đối với pha trong hạt; và 40,0mg croscarmeloza natri, 5,0mg silic dioxit, và 10,0mg magie stearat đối với pha ngoài hạt. Theo một phương án, chế phẩm niraparib được lấy làm ví dụ chứa niraparib tosylat monohydrat với lượng 47,8% trọng lượng, xenluloza vi tinh thể với lượng 20,1% trọng lượng, manitol với lượng 20,1% trọng lượng, croscarmeloza natri với lượng 4,0% trọng lượng, hydroxylpropyl xenluloza với lượng 2,0% trọng lượng, và magie stearat với lượng 0,5% trọng lượng đối với pha

trong hạt; và croscarmellose natri với lượng 4,0% trọng lượng, silic dioxide với lượng 0,5% trọng lượng, và magie stearat với lượng 1,0% trọng lượng đối với pha ngoài hạt.

Theo một phương án, chế phẩm niraparib được lấy làm ví dụ chứa 478,0mg niraparib tosylat monohydrat, 201,0mg xenluloza vi tinh thể, 201,0mg manitol, 40,0mg crospovidon, 20,0mg povidon, và 5,0mg magie stearat đối với pha trong hạt; và 40,0mg crospovidon, 5,0mg silic dioxide, và 10,0mg magie stearat đối với pha ngoài hạt. Theo một phương án, chế phẩm niraparib được lấy làm ví dụ chứa niraparib tosylat monohydrat với lượng 47,8% trọng lượng, xenluloza vi tinh thể với lượng 20,1% trọng lượng, manitol với lượng 20,1% trọng lượng, crospovidon với lượng 4,0% trọng lượng, povidon với lượng 2,0% trọng lượng, và magie stearat với lượng 0,5% trọng lượng đối với pha trong hạt; và crospovidon với lượng 4,0% trọng lượng, silic dioxide với lượng 0,5% trọng lượng, và magie stearat với lượng 1,0% trọng lượng đối với pha ngoài hạt.

Các chế phẩm viên nén niraparib

Các chế phẩm viên nén được lấy làm ví dụ, bao gồm các tá dược được lấy làm ví dụ, được mô tả trong bản mô tả này.

Theo các phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm viên nén chứa niraparib với lượng hiệu quả của niraparib để ức chế polyadenosin diphosphat ribosa polymeraza (PARP) khi được sử dụng ở đối tượng cần điều trị, trong đó viên nén chứa pha trong hạt và pha ngoài hạt, và trong đó: (a) ít nhất một thành phần của pha trong hạt là chất pha loãng, chất kết dính, chất gây rã, chất trợ chảy, hoặc chất làm trơn; và/hoặc (b) ít nhất một thành phần của pha ngoài hạt là chất gây rã, chất trợ chảy, hoặc chất làm trơn.

Theo một khía cạnh khác sáng chế đề cập đến chế phẩm viên nén chứa niraparib với lượng hiệu quả của niraparib để ức chế polyadenosin diphosphat ribosa polymeraza (PARP) khi được sử dụng ở đối tượng cần điều trị, trong đó viên nén chứa pha trong hạt và pha ngoài hạt.

Theo các phương án, chế phẩm viên nén chứa niraparib với lượng khoảng 50mg đến khoảng 350mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo các phương án, chế phẩm viên nén chứa niraparib tosylat monohydrat với lượng khoảng 100mg đến

khoảng 550mg. Theo các phương án, chế phẩm viên nén chứa niraparib tosylat monohydrat với lượng là khoảng 40-50% trọng lượng của chế phẩm viên nén.

Theo các phương án, pha trong hạt chứa chất pha loãng (như chất pha loãng thứ nhất) với lượng là khoảng 7,5-15%, khoảng 8-14%, hoặc khoảng 9-11% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo các phương án, pha trong hạt chứa chất pha loãng thứ hai với lượng là khoảng 25-40%, khoảng 30-40%, hoặc khoảng 30-35% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo các phương án, pha trong hạt chứa chất kết dính với lượng là khoảng 1-3% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo các phương án, pha trong hạt chứa chất gây rã với lượng là khoảng 0,1-2% hoặc khoảng 0,5%-1,5% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo các phương án, pha trong hạt chứa chất trợ chảy, chất hấp thụ, hoặc chất hấp thụ với lượng là khoảng 1-5% hoặc khoảng 2-4% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo các phương án, pha trong hạt chứa chất làm trơn với lượng là khoảng 0,1-2% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo các phương án, pha ngoài hạt chứa chất gây rã với lượng là khoảng 0,1-2% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo các phương án, pha ngoài hạt chứa chất trợ chảy hoặc chất hút bám hoặc chất hấp thụ với lượng là khoảng 0,1-2% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo các phương án, pha ngoài hạt chứa chất làm trơn với lượng là khoảng 0,1-2% trọng lượng của chế phẩm viên nén.

Theo một khía cạnh sáng chế đề cập đến chế phẩm viên nén chứa: a) lượng hiệu quả của niraparib để ức chế polyadenosin diphosphat ribosa polymeraza (PARP) khi được sử dụng ở đối tượng cần điều trị; b) chất pha loãng thứ nhất được chọn từ lactoza monohydrat, lactoza khan, manitol, và dicanxi phosphat; c) magie stearat; d) chất pha loãng thứ hai được chọn từ xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, và hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC); và e) chất kết dính được chọn từ povidon (PVP), hydroxypropyl xenluloza (HPC), và hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm viên nén chứa các thành phần sau đây tính theo phần trăm trọng lượng:

- (a) trong phần bên trong hạt:
 - (i) niraparib tosylat monohydrat với lượng khoảng 40-50%;
 - (ii) chất pha loãng thứ nhất với lượng khoảng 8-14% ;
 - (iii) chất pha loãng thứ hai với lượng khoảng 30-40%;

- (iv) chất kết dính với lượng khoảng 1-3%;
- (v) chất gây rã với lượng khoảng 0,1-2%;
- (vi) chất trợ chảy hoặc chất hút bám hoặc chất hấp thụ với lượng khoảng 2-4%; và
- (vii) chất làm trơn với lượng khoảng 0,1-2%;

(b) trong phần bên ngoài hạt:

- (i) chất gây rã với lượng khoảng 0,1-2%;
- (ii) chất trợ chảy hoặc chất hút bám hoặc chất hấp thụ với lượng khoảng 0,1-2%; và
- (iii) chất làm trơn với lượng khoảng 0,1-2%.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm viên nén chứa các thành phần sau đây tính theo phần trăm trọng lượng:

(a) trong phần bên trong hạt:

- (i) niraparib tosylat monohydrat với lượng khoảng 40-50%;
- (ii) chất pha loãng thứ nhất với lượng khoảng 9-11% ;
- (iii) chất pha loãng thứ hai với lượng khoảng 30-40%;
- (iv) chất kết dính với lượng khoảng 1-3%;
- (v) chất gây rã với lượng khoảng 0,1-2%;
- (vi) chất trợ chảy hoặc chất hút bám hoặc chất hấp thụ với lượng khoảng 2-4%; và
- (vii) chất làm trơn với lượng khoảng 0,1-2%;

(b) trong phần bên ngoài hạt:

- (i) chất gây rã với lượng khoảng 0,1-2%;
- (ii) chất trợ chảy hoặc chất hút bám hoặc chất hấp thụ với lượng khoảng 0,1-2%; và
- (iii) chất làm trơn với lượng khoảng 0,1-2%.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm bao gồm viên nén chứa các thành phần sau đây tính theo phần trăm trọng lượng:

(a) trong phần bên trong hạt:

- (i) niraparib tosylat monohydrat với lượng khoảng 40-50%;
- (ii) chất pha loãng với lượng khoảng 9-40%;

- (iii) chất kết dính với lượng khoảng 1-3%;
- (iv) chất gây rã với lượng khoảng 0,1-2%;
- (v) chất trợ chảy hoặc chất hút bám hoặc chất hấp thụ với lượng khoảng 2-4%; và
- (vi) chất làm trơn với lượng khoảng 0,1-2%;

(b) trong phần bên ngoài hạt:

- (i) chất gây rã với lượng khoảng 0,1-2%;
- (ii) chất trợ chảy hoặc chất hút bám hoặc chất hấp thụ với lượng khoảng 0,1-2%; và
- (iii) chất làm trơn với lượng khoảng 0,1-2%.

Theo một số phương án, chất làm trơn là magie stearat.

Theo một số phương án, chất pha loãng là lactoza, manitol, dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, hoặc hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC). Theo một số phương án, lactoza là khan, monohydrat, tinh thể, hoặc được sấy phun. Theo một số phương án, manitol là được sấy phun hoặc tinh thể.

Theo một số phương án, chất pha loãng thứ nhất là lactoza monohydrat. Theo một số phương án, lactoza monohydrat được xử lý kỹ thuật (như lactoza monohydrat được sấy phun). Theo một số phương án, lactoza monohydrat không được xử lý kỹ thuật (như bột lactoza monohydrat). Theo một số phương án, lactoza monohydrat là tinh thể. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ nhất là manitol. Theo một số phương án, manitol là được sấy phun hoặc tinh thể. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ nhất là dicanxi phosphat.

Theo một số phương án, chất pha loãng thứ hai là xenluloza vi tinh thể. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ hai là tinh bột, polyetylen oxit, hoặc hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC).

Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là lactoza, và chất pha loãng thứ hai là xenluloza vi tinh thể. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là lactoza, và chất pha loãng thứ hai là tinh bột. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là lactoza, và chất pha loãng thứ hai là polyetylen oxit. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là lactoza, và chất pha loãng thứ hai là HPMC. Theo các phương án,

chất pha loãng thứ nhất là lactoza, và chất pha loãng thứ hai là manitol. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là lactoza, và chất pha loãng thứ hai là dicanxi phosphat.

Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là lactoza monohydrat, và chất pha loãng thứ hai là xenluloza vi tinh thể. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là lactoza monohydrat, và chất pha loãng thứ hai là tinh bột. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là lactoza monohydrat, và chất pha loãng thứ hai là polyetylen oxit. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là lactoza monohydrat, và chất pha loãng thứ hai là HPMC. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là lactoza monohydrat, và chất pha loãng thứ hai là manitol. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là lactoza monohydrat, và chất pha loãng thứ hai là dicanxi phosphat.

Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là manitol, và chất pha loãng thứ hai là lactoza (như lactoza monohydrat). Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là manitol, và chất pha loãng thứ hai là xenluloza vi tinh thể. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là manitol, và chất pha loãng thứ hai là tinh bột. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là manitol, và chất pha loãng thứ hai là polyetylen oxit. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là manitol, và chất pha loãng thứ hai là HPMC. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là manitol, và chất pha loãng thứ hai là dicanxi phosphat.

Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là dicanxi phosphat, và chất pha loãng thứ hai là manitol. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là dicanxi phosphat, và chất pha loãng thứ hai là lactoza (như lactoza monohydrat). Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là dicanxi phosphat, và chất pha loãng thứ hai là xenluloza vi tinh thể. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là dicanxi phosphat, và chất pha loãng thứ hai là tinh bột. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là dicanxi phosphat, và chất pha loãng thứ hai là polyetylen oxit. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là dicanxi phosphat, và chất pha loãng thứ hai là HPMC.

Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là xenluloza vi tinh thể, và chất pha loãng thứ hai là lactoza (như lactoza monohydrat). Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là xenluloza vi tinh thể, và chất pha loãng thứ hai là manitol. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là xenluloza vi tinh thể, và chất pha loãng thứ hai là dicanxi phosphat.

hai là tinh bột. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là xenluloza vi tinh thể, và chất pha loãng thứ hai là polyetylen oxit. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là xenluloza vi tinh thể, và chất pha loãng thứ hai là HPMC. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là xenluloza vi tinh thể, và chất pha loãng thứ hai là dicanxi phosphat.

Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là tinh bột, và chất pha loãng thứ hai là manitol. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là tinh bột, và chất pha loãng thứ hai là lactoza (như lactoza monohydrat). Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là tinh bột, và chất pha loãng thứ hai là xenluloza vi tinh thể. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là tinh bột, và chất pha loãng thứ hai là polyetylen oxit. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là tinh bột, và chất pha loãng thứ hai là HPMC. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là tinh bột, và chất pha loãng thứ hai là dicanxi phosphat.

Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là polyetylen oxit, và chất pha loãng thứ hai là manitol. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là polyetylen oxit, và chất pha loãng thứ hai là lactoza (như lactoza monohydrat). Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là polyetylen oxit, và chất pha loãng thứ hai là xenluloza vi tinh thể. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là polyetylen oxit, và chất pha loãng thứ hai là tinh bột. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là polyetylen oxit, và chất pha loãng thứ hai là HPMC. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là polyetylen oxit, và chất pha loãng thứ hai là dicanxi phosphat.

Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là HPMC, và chất pha loãng thứ hai là manitol. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là HPMC, và chất pha loãng thứ hai là lactoza (như lactoza monohydrat). Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là HPMC, và chất pha loãng thứ hai là xenluloza vi tinh thể. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là HPMC, và chất pha loãng thứ hai là polyetylen oxit. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là tinh bột, và chất pha loãng thứ hai là tinh bột. Theo các phương án, chất pha loãng thứ nhất là HPMC, và chất pha loãng thứ hai là dicanxi phosphat.

Theo một số phương án, chất kết dính là povidon (PVP). Theo một số phương án, chất kết dính là hydroxypropyl xenluloza (HPC). Theo một số phương án, chất kết dính là hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC).

Theo một số phương án, chất gây rã là crospovidon hoặc croscarmeloza. Theo một số phương án, chất gây rã là crospovidon. Theo một số phương án, chất trợ chảy là silic dioxit. Theo một số phương án, chất trợ chảy là silic dioxit trung gian mao quản trung bình. Theo một số phương án, silic dioxit trung gian mao quản trung bình chứa syloid FP-244.

Theo một số phương án, chế phẩm còn chứa chất gây rã. Theo một số phương án, chất gây rã là crospovidon hoặc croscarmeloza. Theo một số phương án, croscarmeloza là croscarmeloza natri. Theo một số phương án, chế phẩm còn chứa tá dược silic dioxit có mao quản trung bình lớn làm chất hấp thụ. Theo một số phương án, tá dược silic dioxit có mao quản trung bình lớn hấp thụ nước. Theo một số phương án, chế phẩm còn chứa tá dược silic dioxit trung gian mao quản trung bình làm chất trợ chảy. Theo một số phương án, silic dioxit trung gian mao quản trung bình chứa syloid FP-244. Theo một số phương án, chế phẩm còn chứa tá dược bổ sung ở dạng chất hấp thụ như bentonit, hoạt thạch, xenluloza vi tinh thể, than củi, silic dioxit được hun khói, magie cacbonat, hoặc các tá dược tương tự.

Theo một số phương án, chế phẩm còn chứa silic dioxit. Theo một số phương án, silic dioxit có mặt với lượng khoảng 0,1% đến khoảng 10% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxit có mặt với lượng khoảng 0,1% đến khoảng 5% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxit có mặt với lượng khoảng 0,1%, khoảng 0,2%, khoảng 0,3%, khoảng 0,4%, khoảng 0,5%, khoảng 0,6, khoảng 0,7%, khoảng 0,8%, khoảng 0,9%, khoảng 1%, khoảng 1,5%, khoảng 2%, khoảng 2,5%, khoảng 3%, khoảng 3,5%, khoảng 4%, khoảng 4,5%, hoặc khoảng 5% trọng lượng.

Theo các phương án, chế phẩm chứa chất kết dính là povidon (PVP). Theo các phương án, chế phẩm còn chứa chất gây rã. Theo các phương án, chất gây rã là crospovidon. Theo các phương án, chất gây rã là croscarmeloza (như croscarmeloza natri). Theo các phương án, chế phẩm còn chứa silic dioxit. Theo các phương án, chế phẩm không chứa magie stearat. Theo các phương án, chế phẩm còn chứa magie stearat.

Theo các phương án, chế phẩm chứa chất kết dính mà là hydroxypropyl xenluloza (HPC). Theo các phương án, chế phẩm còn chứa chất gây rã. Theo các phương án, chất gây rã là crospovidon. Theo các phương án, chất gây rã là croscarmeloza (như croscarmeloza natri). Theo các phương án, chế phẩm còn chứa silic dioxit. Theo các phương án, chế phẩm không chứa magie stearat. Theo các phương án, chế phẩm còn chứa magie stearat.

Theo các phương án, chế phẩm chứa chất kết dính mà là hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC). Theo các phương án, chế phẩm còn chứa chất gây rã. Theo các phương án, chất gây rã là crospovidon. Theo các phương án, chất gây rã là croscarmeloza (như croscarmeloza natri). Theo các phương án, chế phẩm còn chứa silic dioxit. Theo các phương án, chế phẩm không chứa magie stearat. Theo các phương án, chế phẩm còn chứa magie stearat.

Theo một số phương án, chế phẩm còn chứa pha trong hạt. Theo một số phương án, pha trong hạt chứa silic dioxit. Theo một số phương án, silic dioxit trong pha trong hạt có mặt với lượng từ khoảng 0,1% đến khoảng 10% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxit trong pha trong hạt có mặt với lượng từ khoảng 0,1% đến khoảng 5% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxit trong pha trong hạt có mặt với lượng khoảng 0,1%, khoảng 0,2%, khoảng 0,3%, khoảng 0,4%, khoảng 0,5%, khoảng 0,6, khoảng 0,7%, khoảng 0,8%, khoảng 0,9%, khoảng 1%, khoảng 1,5%, khoảng 2%, khoảng 2,5%, khoảng 3%, khoảng 3,5%, khoảng 4%, khoảng 4,5%, hoặc khoảng 5% trọng lượng.

Theo một số phương án, trong đó pha trong hạt không chứa magie stearat. Theo một số phương án, pha trong hạt chứa niraparib, lactoza monohydrat, xenluloza vi tinh thể, crospovidon, và povidon. Theo một số phương án, pha trong hạt chứa niraparib, lactoza monohydrat, xenluloza vi tinh thể, croscarmeloza, và hydroxypropyl xenluloza (HPC). Theo một số phương án, pha trong hạt chứa niraparib, lactoza monohydrat, xenluloza vi tinh thể, croscarmeloza, và hydroxypropyl metylxenluloza (HMPMC). Theo một số phương án, pha trong hạt chứa niraparib, lactoza monohydrat, xenluloza vi tinh thể, crospovidon, povidon, và tá dược silic dioxit có mao quản trung bình lớn làm chất hút bám hoặc chất hấp thụ hoặc silic dioxit trung gian mao quản trung bình tá dược làm chất trợ chảy. Theo một số phương án, pha trong hạt chứa

niraparib, lactoza monohydrat, xenluloza vi tinh thể, crospovidon, povidon, và tá dược silic dioxit có mao quản trung bình lớn làm chất hút bám hoặc chất hấp thụ. Theo một số phương án, pha trong hạt chứa niraparib, lactoza monohydrat, xenluloza vi tinh thể, crospovidon, povidon, và tá dược silic dioxit trung gian mao quản trung bình làm chất trợ chảy.

Theo một số phương án, pha trong hạt chứa magie stearat. Theo một số phương án, pha trong hạt chứa niraparib, xenluloza vi tinh thể, dicanxi phosphat, crospovidon, povidon, và magie stearat. Theo một số phương án, pha trong hạt chứa niraparib, xenluloza vi tinh thể, manitol, croscarmeloza, hydroxypropyl xenluloza (HPC), và magie stearat. Theo một số phương án, pha trong hạt chứa niraparib, xenluloza vi tinh thể, manitol, croscarmeloza, hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), và magie stearat. Theo một số phương án, pha trong hạt chứa niraparib, xenluloza vi tinh thể, manitol, crospovidon, povidon, và magie stearat.

Theo một số phương án, chế phẩm còn chứa pha ngoài hạt. Theo một số phương án, pha ngoài hạt chứa magie stearat. Theo một số phương án, pha ngoài hạt chứa crospovidon. Theo một số phương án, pha ngoài hạt chứa croscarmeloza.

Theo một số phương án, pha ngoài hạt chứa silic dioxit. Theo một số phương án, silic dioxit trong pha ngoài hạt có mặt với lượng từ khoảng 0,1% đến khoảng 10% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxit trong pha ngoài hạt có mặt với lượng từ khoảng 0,1% đến khoảng 5% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxit trong pha ngoài hạt có mặt với lượng từ khoảng 0,1% đến khoảng 2,5% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxit trong pha ngoài hạt có mặt với lượng khoảng 0,1%, khoảng 0,2%, khoảng 0,3%, khoảng 0,4%, khoảng 0,5%, khoảng 0,6%, khoảng 0,7%, khoảng 0,8%, khoảng 0,9%, khoảng 1%, khoảng 1,5%, khoảng 2%, khoảng 2,5%, khoảng 3%, khoảng 3,5%, khoảng 4%, khoảng 4,5%, hoặc khoảng 5% trọng lượng.

Theo một số phương án, niraparib có mặt với lượng khoảng 5-90% trọng lượng. Theo một số phương án, niraparib có mặt với lượng khoảng 5-80% trọng lượng. Theo một số phương án, niraparib có mặt với lượng khoảng 5-70% trọng lượng. Theo một số phương án, niraparib có mặt với lượng khoảng 5-60% trọng lượng. Theo một số phương án, niraparib có mặt với lượng khoảng 5-50% trọng lượng. Theo một số

49

khoảng 15%, khoảng 16%, khoảng 17%, khoảng 18%, khoảng 19%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 26%, khoảng 27%, khoảng 28%, khoảng 29%, khoảng 30%, khoảng 31%, khoảng 32%, khoảng 33%, khoảng 34%, khoảng 35%, khoảng 36%, khoảng 37%, khoảng 38%, khoảng 39%, khoảng 40%, khoảng 41%, khoảng 42%, khoảng 43%, khoảng 44%, khoảng 45%, khoảng 46%, khoảng 47%, khoảng 48%, khoảng 49%, khoảng 50%, khoảng 51%, khoảng 52%, khoảng 53%, khoảng 54%, khoảng 55%, khoảng 56%, khoảng 57%, khoảng 58%, khoảng 59%, khoảng 60%, khoảng 61%, khoảng 62%, khoảng 63%, khoảng 64%, khoảng 65%, khoảng 66%, khoảng 67%, khoảng 68%, khoảng 69%, khoảng 70%, khoảng 71%, khoảng 72%, khoảng 73%, khoảng 74%, khoảng 75%, khoảng 76%, khoảng 77%, khoảng 78%, khoảng 79%, khoảng 80%, khoảng 81%, khoảng 82%, khoảng 83%, khoảng 84%, khoảng 85%, khoảng 86%, khoảng 87%, khoảng 88%, khoảng 89%, hoặc khoảng 90% trọng lượng. Theo một số phương án, niraparib là muối được dùng của niraparib. Theo một số phương án, niraparib là niraparib tosylat monohydrat.

Theo một số phương án, chất pha loãng thứ hai (như xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, và hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC)) có mặt với lượng khoảng 5-90% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ hai (như xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, và hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC)) có mặt với lượng khoảng 5-80% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ hai (như xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, và hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC)) có mặt với lượng khoảng 5-70% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ hai (như xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, và hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC)) có mặt với lượng khoảng 5-60% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ hai (như xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, và hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC)) có mặt với lượng khoảng 5-50% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ hai (như xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, và hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC)) có mặt với lượng khoảng 5-40% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ hai (như xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, và hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC)) có mặt với lượng khoảng 5-30% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ hai (như xenluloza vi tinh thể, tinh bột,

polyetylen oxit, và hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC)) có mặt với lượng khoảng 5-20% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ hai (như xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, và hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC)) có mặt với lượng khoảng 5-10% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ hai (như xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, và hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC)) có mặt với lượng khoảng 10-90% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ hai (như xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, và hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC)) có mặt với lượng khoảng 10-80% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ hai (như xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, và hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC)) có mặt với lượng khoảng 10-70% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ hai (như xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, và hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC)) có mặt với lượng khoảng 10-60% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ hai (như xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, và hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC)) có mặt với lượng khoảng 10-50% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ hai (như xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, và hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC)) có mặt với lượng khoảng 10-40% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ hai (như xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, và hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC)) có mặt với lượng khoảng 10-30% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ hai (như xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, và hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC)) có mặt với lượng khoảng 10-20% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ hai (như xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, và hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC)) có mặt với lượng khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, khoảng 15%, khoảng 16%, khoảng 17%, khoảng 18%, khoảng 19%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 26%, khoảng 27%, khoảng 28%, khoảng 29%, khoảng 30%, khoảng 31%, khoảng 32%, khoảng 33%, khoảng 34%, khoảng 35%, khoảng 36%, khoảng 37%, khoảng 38%, khoảng 39%, khoảng 40%, khoảng 41%, khoảng 42%, khoảng 43%, khoảng 44%, khoảng 45%, khoảng 46%, khoảng 47%, khoảng 48%, khoảng 49%, khoảng 50%, khoảng 51%, khoảng 52%, khoảng

53%, khoảng 54%, khoảng 55%, khoảng 56%, khoảng 57%, khoảng 58%, khoảng 59%, khoảng 60%, khoảng 61%, khoảng 62%, khoảng 63%, khoảng 64%, khoảng 65%, khoảng 66%, khoảng 67%, khoảng 68%, khoảng 69%, khoảng 70%, khoảng 71%, khoảng 72%, khoảng 73%, khoảng 74%, khoảng 75%, khoảng 76%, khoảng 77%, khoảng 78%, khoảng 79%, khoảng 80%, khoảng 81%, khoảng 82%, khoảng 83%, khoảng 84%, khoảng 85%, khoảng 86%, khoảng 87%, khoảng 88%, khoảng 89%, hoặc khoảng 90% trọng lượng.

Theo một số phương án, xenluloza vi tinh thể có mặt với lượng khoảng 5-90% trọng lượng. Theo một số phương án, xenluloza vi tinh thể có mặt với lượng khoảng 5-80% trọng lượng. Theo một số phương án, xenluloza vi tinh thể có mặt với lượng khoảng 5-70% trọng lượng. Theo một số phương án, xenluloza vi tinh thể có mặt với lượng khoảng 5-60% trọng lượng. Theo một số phương án, xenluloza vi tinh thể có mặt với lượng khoảng 5-50% trọng lượng. Theo một số phương án, xenluloza vi tinh thể có mặt với lượng khoảng 5-40% trọng lượng. Theo một số phương án, xenluloza vi tinh thể có mặt với lượng khoảng 5-30% trọng lượng. Theo một số phương án, xenluloza vi tinh thể có mặt với lượng khoảng 5-20% trọng lượng. Theo một số phương án, xenluloza vi tinh thể có mặt với lượng khoảng 5-10% trọng lượng. Theo một số phương án, xenluloza vi tinh thể có mặt với lượng khoảng 10-90% trọng lượng. Theo một số phương án, xenluloza vi tinh thể có mặt với lượng khoảng 10-80% trọng lượng. Theo một số phương án, xenluloza vi tinh thể có mặt với lượng khoảng 10-70% trọng lượng. Theo một số phương án, xenluloza vi tinh thể có mặt với lượng khoảng 10-60% trọng lượng. Theo một số phương án, xenluloza vi tinh thể có mặt với lượng khoảng 10-50% trọng lượng. Theo một số phương án, xenluloza vi tinh thể có mặt với lượng khoảng 10-40% trọng lượng. Theo một số phương án, xenluloza vi tinh thể có mặt với lượng khoảng 10-30% trọng lượng. Theo một số phương án, xenluloza vi tinh thể có mặt với lượng khoảng 10-20% trọng lượng. Theo một số phương án, xenluloza vi tinh thể có mặt với lượng khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, khoảng 15%, khoảng 16%, khoảng 17%, khoảng 18%, khoảng 19%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 26%, khoảng 27%, khoảng 28%, khoảng 29%, khoảng 30%, khoảng 31%, khoảng 32%, khoảng 33%, khoảng 34%, khoảng 35%, khoảng 36%, khoảng 37%, khoảng 38%,

khoảng 39%, khoảng 40%, khoảng 41%, khoảng 42%, khoảng 43%, khoảng 44%, khoảng 45%, khoảng 46%, khoảng 47%, khoảng 48%, khoảng 49%, khoảng 50%, khoảng 51%, khoảng 52%, khoảng 53%, khoảng 54%, khoảng 55%, khoảng 56%, khoảng 57%, khoảng 58%, khoảng 59%, khoảng 60%, khoảng 61%, khoảng 62%, khoảng 63%, khoảng 64%, khoảng 65%, khoảng 66%, khoảng 67%, khoảng 68%, khoảng 69%, khoảng 70%, khoảng 71%, khoảng 72%, khoảng 73%, khoảng 74%, khoảng 75%, khoảng 76%, khoảng 77%, khoảng 78%, khoảng 79%, khoảng 80%, khoảng 81%, khoảng 82%, khoảng 83%, khoảng 84%, khoảng 85%, khoảng 86%, khoảng 87%, khoảng 88%, khoảng 89%, hoặc khoảng 90% trọng lượng.

Theo một số phương án, chất pha loãng thứ nhất, như lactoza monohydrat, lactoza khan, manitol, và dicanxi phosphat, có mặt với lượng khoảng 5-90% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ nhất, như lactoza monohydrat, lactoza khan, manitol, và dicanxi phosphat, có mặt với lượng khoảng 5-80% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ nhất, như lactoza monohydrat, lactoza khan, manitol, và dicanxi phosphat, có mặt với lượng khoảng 5-70% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ nhất, như lactoza monohydrat, lactoza khan, manitol, và dicanxi phosphat, có mặt với lượng khoảng 5-60% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ nhất, như lactoza monohydrat, lactoza khan, manitol, và dicanxi phosphat, có mặt với lượng khoảng 5-50% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ nhất, như lactoza monohydrat, lactoza khan, manitol, và dicanxi phosphat, có mặt với lượng khoảng 5-40% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ nhất, như lactoza monohydrat, lactoza khan, manitol, và dicanxi phosphat, có mặt với lượng khoảng 5-30% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ nhất, như lactoza monohydrat, lactoza khan, manitol, và dicanxi phosphat, có mặt với lượng khoảng 5-20% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ nhất, như lactoza monohydrat, lactoza khan, manitol, và dicanxi phosphat, có mặt với lượng khoảng 5-10% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ nhất, như lactoza monohydrat, lactoza khan, manitol, và dicanxi phosphat, có mặt với lượng khoảng 10-90% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ nhất, như lactoza monohydrat, lactoza khan, manitol, và dicanxi phosphat, có mặt với lượng khoảng 10-80% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ nhất, như lactoza monohydrat,

lactoza khan, manitol, và dicanxi phosphat, có mặt với lượng khoảng 10-70% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ nhất, như lactoza monohydrat, lactoza khan, manitol, và dicanxi phosphat, có mặt với lượng khoảng 10-60% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ nhất, như lactoza monohydrat, lactoza khan, manitol, và dicanxi phosphat, có mặt với lượng khoảng 10-50% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ nhất, như lactoza monohydrat, lactoza khan, manitol, và dicanxi phosphat, có mặt với lượng khoảng 10-40% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ nhất, như lactoza monohydrat, lactoza khan, manitol, và dicanxi phosphat có mặt với lượng khoảng 10-30% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ nhất, như lactoza monohydrat, lactoza khan, manitol, và dicanxi phosphat có mặt với lượng khoảng 10-20% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng thứ nhất, như lactoza monohydrat, lactoza khan, manitol, và dicanxi phosphat, có mặt với lượng khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, khoảng 15%, khoảng 16%, khoảng 17%, khoảng 18%, khoảng 19%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 26%, khoảng 27%, khoảng 28%, khoảng 29%, khoảng 30%, khoảng 31%, khoảng 32%, khoảng 33%, khoảng 34%, khoảng 35%, khoảng 36%, khoảng 37%, khoảng 38%, khoảng 39%, khoảng 40%, khoảng 41%, khoảng 42%, khoảng 43%, khoảng 44%, khoảng 45%, khoảng 46%, khoảng 47%, khoảng 48%, khoảng 49%, khoảng 50%, khoảng 51%, khoảng 52%, khoảng 53%, khoảng 54%, khoảng 55%, khoảng 56%, khoảng 57%, khoảng 58%, khoảng 59%, khoảng 60%, khoảng 61%, khoảng 62%, khoảng 63%, khoảng 64%, khoảng 65%, khoảng 66%, khoảng 67%, khoảng 68%, khoảng 69%, khoảng 70%, khoảng 71%, khoảng 72%, khoảng 73%, khoảng 74%, khoảng 75%, khoảng 76%, khoảng 77%, khoảng 78%, khoảng 79%, khoảng 80%, khoảng 81%, khoảng 82%, khoảng 83%, khoảng 84%, khoảng 85%, khoảng 86%, khoảng 87%, khoảng 88%, khoảng 89%, hoặc khoảng 90% trọng lượng.

Theo một số phương án, chất pha loãng, như lactoza, manitol, dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, hoặc hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC), có mặt với lượng khoảng 5-90% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza là khan, monohydrat, tinh thể, hoặc được sấy phun. Theo một số

phương án, manitol là được sấy phun hoặc tinh thể. Theo một số phương án, chất pha loãng, như lactoza, manitol, dicanxi phosphat, vi tinh thể xenluloza, tinh bột, polyetylen oxit, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), có mặt với lượng khoảng 5-80% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng, như lactoza, manitol, dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), có mặt với lượng khoảng 5-70% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng, như lactoza, manitol, dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), có mặt với lượng khoảng 5-60% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng, như lactoza, manitol, dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), có mặt với lượng khoảng 5-50% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng, như lactoza, manitol, dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), có mặt với lượng khoảng 5-40% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng, như lactoza, manitol, dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), có mặt với lượng khoảng 5-30% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng, như lactoza, manitol, dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), có mặt với lượng khoảng 5-20% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng, như lactoza, manitol, dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), có mặt với lượng khoảng 5-10% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng, như lactoza, manitol, dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), có mặt với lượng khoảng 10-90% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng, như lactoza, manitol, dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), có mặt với lượng khoảng 10-80% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng, như lactoza, manitol, dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), có mặt với lượng khoảng 10-70% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng, như lactoza, manitol, dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza

(HPMC), có mặt với lượng khoảng 10-60% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng, như lactoza, manitol, dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), có mặt với lượng khoảng 10-50% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng, như lactoza, manitol, dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), có mặt với lượng khoảng 10-40% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng, như lactoza, manitol, dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), có mặt với lượng khoảng 10-30% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng, như lactoza, manitol, dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), có mặt với lượng khoảng 10-20% trọng lượng. Theo một số phương án, chất pha loãng, như lactoza, manitol, dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), có mặt với lượng khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, khoảng 15%, khoảng 16%, khoảng 17%, khoảng 18%, khoảng 19%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 26%, khoảng 27%, khoảng 28%, khoảng 29%, khoảng 30%, khoảng 31%, khoảng 32%, khoảng 33%, khoảng 34%, khoảng 35%, khoảng 36%, khoảng 37%, khoảng 38%, khoảng 39%, khoảng 40%, khoảng 41%, khoảng 42%, khoảng 43%, khoảng 44%, khoảng 45%, khoảng 46%, khoảng 47%, khoảng 48%, khoảng 49%, khoảng 50%, khoảng 51%, khoảng 52%, khoảng 53%, khoảng 54%, khoảng 55%, khoảng 56%, khoảng 57%, khoảng 58%, khoảng 59%, khoảng 60%, khoảng 61%, khoảng 62%, khoảng 63%, khoảng 64%, khoảng 65%, khoảng 66%, khoảng 67%, khoảng 68%, khoảng 69%, khoảng 70%, khoảng 71%, khoảng 72%, khoảng 73%, khoảng 74%, khoảng 75%, khoảng 76%, khoảng 77%, khoảng 78%, khoảng 79%, khoảng 80%, khoảng 81%, khoảng 82%, khoảng 83%, khoảng 84%, khoảng 85%, khoảng 86%, khoảng 87%, khoảng 88%, khoảng 89%, hoặc khoảng 90% trọng lượng.

Theo một số phương án, lactoza có mặt với lượng khoảng 5-90% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza có mặt với lượng khoảng 5-80% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza có mặt với lượng khoảng 5-70% trọng lượng. Theo

một số phương án, lactoza có mặt với lượng khoảng 5-60% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza có mặt với lượng khoảng 5-50% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza có mặt với lượng khoảng 5-40% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza có mặt với lượng khoảng 5-30% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza có mặt với lượng khoảng 5-20% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza có mặt với lượng khoảng 5-10% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza có mặt với lượng khoảng 10-90% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza có mặt với lượng khoảng 10-80% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza có mặt với lượng khoảng 10-70% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza có mặt với lượng khoảng 10-60% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza có mặt với lượng khoảng 10-50% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza có mặt với lượng khoảng 10-40% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza có mặt với lượng khoảng 10-30% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza có mặt với lượng khoảng 10-20% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza có mặt với lượng khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, khoảng 15%, khoảng 16%, khoảng 17%, khoảng 18%, khoảng 19%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 26%, khoảng 27%, khoảng 28%, khoảng 29%, khoảng 30%, khoảng 31%, khoảng 32%, khoảng 33%, khoảng 34%, khoảng 35%, khoảng 36%, khoảng 37%, khoảng 38%, khoảng 39%, khoảng 40%, khoảng 41%, khoảng 42%, khoảng 43%, khoảng 44%, khoảng 45%, khoảng 46%, khoảng 47%, khoảng 48%, khoảng 49%, khoảng 50%, khoảng 51%, khoảng 52%, khoảng 53%, khoảng 54%, khoảng 55%, khoảng 56%, khoảng 57%, khoảng 58%, khoảng 59%, khoảng 60%, khoảng 61%, khoảng 62%, khoảng 63%, khoảng 64%, khoảng 65%, khoảng 66%, khoảng 67%, khoảng 68%, khoảng 69%, khoảng 70%, khoảng 71%, khoảng 72%, khoảng 73%, khoảng 74%, khoảng 75%, khoảng 76%, khoảng 77%, khoảng 78%, khoảng 79%, khoảng 80%, khoảng 81%, khoảng 82%, khoảng 83%, khoảng 84%, khoảng 85%, khoảng 86%, khoảng 87%, khoảng 88%, khoảng 89%, hoặc khoảng 90% trọng lượng.

Theo một số phương án, lactoza monohydrat có mặt với lượng khoảng 5-90% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza monohydrat có mặt với lượng khoảng 5-80% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza monohydrat có mặt với

lượng khoảng 5-70% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza monohydrat có mặt với lượng khoảng 5-60% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza monohydrat có mặt với lượng khoảng 5-50% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza monohydrat có mặt với lượng khoảng 5-40% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza monohydrat có mặt với lượng khoảng 5-30% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza monohydrat có mặt với lượng khoảng 5-20% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza monohydrat có mặt với lượng khoảng 5-10% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza monohydrat có mặt với lượng khoảng 10-90% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza monohydrat có mặt với lượng khoảng 10-80% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza monohydrat có mặt với lượng khoảng 10-70% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza monohydrat có mặt với lượng khoảng 10-60% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza monohydrat có mặt với lượng khoảng 10-50% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza monohydrat có mặt với lượng khoảng 10-40% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza monohydrat có mặt với lượng khoảng 10-30% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza monohydrat có mặt với lượng khoảng 10-20% trọng lượng. Theo một số phương án, lactoza monohydrat có mặt với lượng khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, khoảng 15%, khoảng 16%, khoảng 17%, khoảng 18%, khoảng 19%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 26%, khoảng 27%, khoảng 28%, khoảng 29%, khoảng 30%, khoảng 31%, khoảng 32%, khoảng 33%, khoảng 34%, khoảng 35%, khoảng 36%, khoảng 37%, khoảng 38%, khoảng 39%, khoảng 40%, khoảng 41%, khoảng 42%, khoảng 43%, khoảng 44%, khoảng 45%, khoảng 46%, khoảng 47%, khoảng 48%, khoảng 49%, khoảng 50%, khoảng 51%, khoảng 52%, khoảng 53%, khoảng 54%, khoảng 55%, khoảng 56%, khoảng 57%, khoảng 58%, khoảng 59%, khoảng 60%, khoảng 61%, khoảng 62%, khoảng 63%, khoảng 64%, khoảng 65%, khoảng 66%, khoảng 67%, khoảng 68%, khoảng 69%, khoảng 70%, khoảng 71%, khoảng 72%, khoảng 73%, khoảng 74%, khoảng 75%, khoảng 76%, khoảng 77%, khoảng 78%, khoảng 79%, khoảng 80%, khoảng 81%, khoảng 82%, khoảng 83%, khoảng 84%, khoảng 85%, khoảng 86%, khoảng 87%, khoảng 88%, khoảng 89%, hoặc khoảng 90% trọng lượng.

Theo một số phương án, chất kết dính, như povidon, hydroxylpropyl xenluloza, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza, có mặt với lượng khoảng 1-40% trọng lượng. Theo một số phương án, chất kết dính, như povidon, hydroxylpropyl xenluloza, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza, có mặt với lượng khoảng 1-30% trọng lượng. Theo một số phương án, chất kết dính, như povidon, hydroxylpropyl xenluloza, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza, có mặt với lượng khoảng 1-20% trọng lượng. Theo một số phương án, chất kết dính, như povidon, hydroxylpropyl xenluloza, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza, có mặt với lượng khoảng 1-10% trọng lượng. Theo một số phương án, chất kết dính, như povidon, hydroxylpropyl xenluloza, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza, có mặt với lượng khoảng 1-5% trọng lượng. Theo một số phương án, chất kết dính, như povidon, hydroxylpropyl xenluloza, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza, có mặt với lượng khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, khoảng 15%, khoảng 16%, khoảng 17%, khoảng 18%, khoảng 19%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 26%, khoảng 27%, khoảng 28%, khoảng 29%, khoảng 30%, khoảng 31%, khoảng 32%, khoảng 33%, khoảng 34%, khoảng 35%, khoảng 36%, khoảng 37%, khoảng 38%, khoảng 39%, hoặc khoảng 40% trọng lượng.

Theo một số phương án, povidon có mặt với lượng khoảng 5-90% trọng lượng. Theo một số phương án, povidon có mặt với lượng khoảng 5-80% trọng lượng. Theo một số phương án, povidon có mặt với lượng khoảng 5-70% trọng lượng. Theo một số phương án, povidon có mặt với lượng khoảng 5-60% trọng lượng. Theo một số phương án, povidon có mặt với lượng khoảng 5-50% trọng lượng. Theo một số phương án, povidon có mặt với lượng khoảng 5-40% trọng lượng. Theo một số phương án, povidon có mặt với lượng khoảng 5-30% trọng lượng. Theo một số phương án, povidon có mặt với lượng khoảng 5-20% trọng lượng. Theo một số phương án, povidon có mặt với lượng khoảng 5-10% trọng lượng. Theo một số phương án, povidon có mặt với lượng khoảng 10-90% trọng lượng. Theo một số phương án, povidon có mặt với lượng khoảng 10-80% trọng lượng. Theo một số phương án, povidon có mặt với lượng khoảng 10-70% trọng lượng. Theo một số phương án, povidon có mặt với lượng khoảng 10-60% trọng lượng. Theo một số

phương án, povidon có mặt với lượng khoảng 10-50% trọng lượng. Theo một số phương án, povidon có mặt với lượng khoảng 10-40% trọng lượng. Theo một số phương án, povidon có mặt với lượng khoảng 10-30% trọng lượng. Theo một số phương án, povidon có mặt với lượng khoảng 10-20% trọng lượng. Theo một số phương án, povidon có mặt với lượng khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, khoảng 15%, khoảng 16%, khoảng 17%, khoảng 18%, khoảng 19%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 26%, khoảng 27%, khoảng 28%, khoảng 29%, khoảng 30%, khoảng 31%, khoảng 32%, khoảng 33%, khoảng 34%, khoảng 35%, khoảng 36%, khoảng 37%, khoảng 38%, khoảng 39%, khoảng 40%, khoảng 41%, khoảng 42%, khoảng 43%, khoảng 44%, khoảng 45%, khoảng 46%, khoảng 47%, khoảng 48%, khoảng 49%, khoảng 50%, khoảng 51%, khoảng 52%, khoảng 53%, khoảng 54%, khoảng 55%, khoảng 56%, khoảng 57%, khoảng 58%, khoảng 59%, khoảng 60%, khoảng 61%, khoảng 62%, khoảng 63%, khoảng 64%, khoảng 65%, khoảng 66%, khoảng 67%, khoảng 68%, khoảng 69%, khoảng 70%, khoảng 71%, khoảng 72%, khoảng 73%, khoảng 74%, khoảng 75%, khoảng 76%, khoảng 77%, khoảng 78%, khoảng 79%, khoảng 80%, khoảng 81%, khoảng 82%, khoảng 83%, khoảng 84%, khoảng 85%, khoảng 86%, khoảng 87%, khoảng 88%, khoảng 89%, hoặc khoảng 90% trọng lượng.

Theo một số phương án, chất gây rã, như crospovidon hoặc croscarmelloza, có mặt với lượng khoảng 0,1-40% trọng lượng. Theo một số phương án, chất gây rã, như crospovidon hoặc croscarmelloza, có mặt với lượng khoảng 0,1-30% trọng lượng. Theo một số phương án, chất gây rã, như crospovidon và croscarmelloza, có mặt với lượng khoảng 0,1-20% trọng lượng. Theo một số phương án, chất gây rã, như crospovidon hoặc croscarmelloza, có mặt với lượng khoảng 0,1-10% trọng lượng. Theo một số phương án, chất gây rã, như crospovidon và croscarmelloza, có mặt với lượng khoảng 0,1-5% trọng lượng. Theo một số phương án, chất gây rã, như crospovidon hoặc croscarmelloza, có mặt với lượng khoảng 0,1%, khoảng 0,2%, khoảng 0,3%, khoảng 0,4%, khoảng 0,5%, khoảng 0,6%, khoảng 0,7%, khoảng 0,8%, khoảng 0,9%, khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, khoảng 15%, khoảng 16%, khoảng 17%, khoảng 18%, khoảng 19%,

khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 26%, khoảng 27%, khoảng 28%, khoảng 29%, khoảng 30%, khoảng 31%, khoảng 32%, khoảng 33%, khoảng 34%, khoảng 35%, khoảng 36%, khoảng 37%, khoảng 38%, khoảng 39%, hoặc khoảng 40% trọng lượng.

Theo một số phương án, crospovidon có mặt với lượng khoảng 0,1-40% trọng lượng. Theo một số phương án, crospovidon có mặt với lượng khoảng 0,1-30% trọng lượng. Theo một số phương án, crospovidon có mặt với lượng khoảng 0,1-20% trọng lượng. Theo một số phương án, crospovidon có mặt với lượng khoảng 0,1-10% trọng lượng. Theo một số phương án, crospovidon có mặt với lượng khoảng 0,1-5% trọng lượng. Theo một số phương án, crospovidon có mặt với lượng khoảng 0,1%, khoảng 0,2%, khoảng 0,3%, khoảng 0,4%, khoảng 0,5%, khoảng 0,6, khoảng 0,7%, khoảng 0,8%, khoảng 0,9%, khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, khoảng 15%, khoảng 16%, khoảng 17%, khoảng 18%, khoảng 19%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 26%, khoảng 27%, khoảng 28%, khoảng 29%, khoảng 30%, khoảng 31%, khoảng 32%, khoảng 33%, khoảng 34%, khoảng 35%, khoảng 36%, khoảng 37%, khoảng 38%, khoảng 39%, hoặc khoảng 40% trọng lượng.

Theo một số phương án, croscarmeloza có mặt với lượng khoảng 0,1-40% trọng lượng. Theo một số phương án, croscarmeloza có mặt với lượng khoảng 0,1-30% trọng lượng. Theo một số phương án, croscarmeloza có mặt với lượng khoảng 0,1-20% trọng lượng. Theo một số phương án, croscarmeloza có mặt với lượng khoảng 0,1-10% trọng lượng. Theo một số phương án, croscarmeloza có mặt với lượng khoảng 0,1-5% trọng lượng. Theo một số phương án, croscarmeloza có mặt với lượng khoảng 0,1%, khoảng 0,2%, khoảng 0,3%, khoảng 0,4%, khoảng 0,5%, khoảng 0,6, khoảng 0,7%, khoảng 0,8%, khoảng 0,9%, khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, khoảng 15%, khoảng 16%, khoảng 17%, khoảng 18%, khoảng 19%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 26%, khoảng 27%, khoảng 28%, khoảng 29%, khoảng 30%, khoảng 31%, khoảng 32%, khoảng 33%, khoảng

34%, khoảng 35%, khoảng 36%, khoảng 37%, khoảng 38%, khoảng 39%, hoặc khoảng 40% trọng lượng. Theo một số phương án, croscarmeloza là croscarmeloza natri.

Theo một số phương án, chất trợ chảy, như silic dioxit, có mặt với lượng khoảng 0,1-40% trọng lượng. Theo một số phương án, chất trợ chảy, như silic dioxit, có mặt với lượng khoảng 0,1-30% trọng lượng. Theo một số phương án, chất trợ chảy, như silic dioxit, có mặt với lượng khoảng 0,1-20% trọng lượng. Theo một số phương án, chất trợ chảy, như silic dioxit, có mặt với lượng khoảng 0,1-10% trọng lượng. Theo một số phương án, chất trợ chảy, như silic dioxit, có mặt với lượng khoảng 0,1-5% trọng lượng. Theo một số phương án, chất trợ chảy, như silic dioxit, có mặt với lượng khoảng 0,1%, khoảng 0,2%, khoảng 0,3%, khoảng 0,4%, khoảng 0,5%, khoảng 0,6, khoảng 0,7%, khoảng 0,8%, khoảng 0,9%, khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, khoảng 15%, khoảng 16%, khoảng 17%, khoảng 18%, khoảng 19%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 26%, khoảng 27%, khoảng 28%, khoảng 29%, khoảng 30%, khoảng 31%, khoảng 32%, khoảng 33%, khoảng 34%, khoảng 35%, khoảng 36%, khoảng 37%, khoảng 38%, khoảng 39%, hoặc khoảng 40% trọng lượng.

Theo một số phương án, silic dioxit, có mặt với lượng khoảng 0,1-40% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxit có mặt với lượng khoảng 0,1-30% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxit có mặt với lượng khoảng 0,1-20% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxit có mặt với lượng khoảng 0,1-10% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxit có mặt với lượng khoảng 0,1-5% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxit có mặt với lượng khoảng 0,1%, khoảng 0,2%, khoảng 0,3%, khoảng 0,4%, khoảng 0,5%, khoảng 0,6, khoảng 0,7%, khoảng 0,8%, khoảng 0,9%, khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, khoảng 15%, khoảng 16%, khoảng 17%, khoảng 18%, khoảng 19%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 26%, khoảng 27%, khoảng 28%, khoảng 29%,

khoảng 30%, khoảng 31%, khoảng 32%, khoảng 33%, khoảng 34%, khoảng 35%, khoảng 36%, khoảng 37%, khoảng 38%, khoảng 39%, hoặc khoảng 40% trọng lượng.

Theo một số phương án, chất làm trơn, như magie stearat, trong pha trong hạt hoặc pha ngoài hạt có mặt với lượng khoảng 0,1-40% trọng lượng. Theo một số phương án, chất làm trơn, như magie stearat, trong pha trong hạt hoặc pha ngoài hạt có mặt với lượng khoảng 0,1-30% trọng lượng. Theo một số phương án, chất làm trơn, như magie stearat, trong pha trong hạt hoặc pha ngoài hạt có mặt với lượng khoảng 0,1-20% trọng lượng. Theo một số phương án, chất làm trơn, như magie stearat, trong pha trong hạt hoặc pha ngoài hạt có mặt với lượng khoảng 0,1-10% trọng lượng. Theo một số phương án, chất làm trơn, như magie stearat, trong pha trong hạt hoặc pha ngoài hạt có mặt với lượng khoảng 0,1-5% trọng lượng. Theo một số phương án, chất làm trơn, như magie stearat, trong pha trong hạt hoặc pha ngoài hạt có mặt với lượng khoảng 0,1-2,5% trọng lượng. Theo một số phương án, chất làm trơn, như magie stearat, trong pha trong hạt hoặc pha ngoài hạt có mặt với lượng khoảng 0,1%, khoảng 0,2%, khoảng 0,3%, khoảng 0,4%, khoảng 0,5%, khoảng 0,6, khoảng 0,7%, khoảng 0,8%, khoảng 0,9%, khoảng 1%, khoảng 1,5%, khoảng 2%, khoảng 2,5%, khoảng 3%, khoảng 3,5%, khoảng 4%, khoảng 4,5%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, khoảng 15%, khoảng 16%, khoảng 17%, khoảng 18%, khoảng 19%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 26%, khoảng 27%, khoảng 28%, khoảng 29%, khoảng 30%, khoảng 31%, khoảng 32%, khoảng 33%, khoảng 34%, khoảng 35%, khoảng 36%, khoảng 37%, khoảng 38%, khoảng 39%, hoặc khoảng 40% trọng lượng.

Theo một số phương án, magie stearat trong pha trong hạt có mặt với lượng khoảng 0,1-40% trọng lượng. Theo một số phương án, magie stearat trong pha trong hạt có mặt với lượng khoảng 0,1-30% trọng lượng. Theo một số phương án, magie stearat trong pha trong hạt có mặt với lượng khoảng 0,1-20% trọng lượng. Theo một số phương án, magie stearat trong pha trong hạt có mặt với lượng khoảng 0,1-10% trọng lượng. Theo một số phương án, magie stearat trong pha trong hạt có mặt với lượng khoảng 0,1-5% trọng lượng. Theo một số phương án, magie stearat trong pha trong hạt có mặt với lượng khoảng 0,1-2,5% trọng lượng. Theo một số phương án,

magie stearat trong pha trong hạt có mặt với lượng khoảng 0,1%, khoảng 0,2%, khoảng 0,3%, khoảng 0,4%, khoảng 0,5%, khoảng 0,6, khoảng 0,7%, khoảng 0,8%, khoảng 0,9%, khoảng 1%, khoảng 1,5%, khoảng 2%, khoảng 2,5%, khoảng 3%, khoảng 3,5%, khoảng 4%, khoảng 4,5%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, khoảng 15%, khoảng 16%, khoảng 17%, khoảng 18%, khoảng 19%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 26%, khoảng 27%, khoảng 28%, khoảng 29%, khoảng 30%, khoảng 31%, khoảng 32%, khoảng 33%, khoảng 34%, khoảng 35%, khoảng 36%, khoảng 37%, khoảng 38%, khoảng 39%, hoặc khoảng 40% trọng lượng.

Theo một số phương án, magie stearat trong pha ngoài hạt có mặt với lượng khoảng 0,1-40% trọng lượng. Theo một số phương án, magie stearat trong pha ngoài hạt có mặt với lượng khoảng 0,1-30% trọng lượng. Theo một số phương án, magie stearat trong pha ngoài hạt có mặt với lượng khoảng 0,1-20% trọng lượng. Theo một số phương án, magie stearat trong pha ngoài hạt có mặt với lượng khoảng 0,1-10% trọng lượng. Theo một số phương án, magie stearat trong pha ngoài hạt có mặt với lượng khoảng 0,1-5% trọng lượng. Theo một số phương án, magie stearat trong pha ngoài hạt có mặt với lượng khoảng 0,1-2,5% trọng lượng. Theo một số phương án, magie stearat trong pha ngoài hạt có mặt với lượng khoảng 0,1%, khoảng 0,2%, khoảng 0,3%, khoảng 0,4%, khoảng 0,5%, khoảng 0,6%, khoảng 0,7%, khoảng 0,8%, khoảng 0,9%, khoảng 1%, khoảng 1,5%, khoảng 2%, khoảng 2,5%, khoảng 3%, khoảng 3,5%, khoảng 4%, khoảng 4,5%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, khoảng 15%, khoảng 16%, khoảng 17%, khoảng 18%, khoảng 19%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 26%, khoảng 27%, khoảng 28%, khoảng 29%, khoảng 30%, khoảng 31%, khoảng 32%, khoảng 33%, khoảng 34%, khoảng 35%, khoảng 36%, khoảng 37%, khoảng 38%, khoảng 39%, hoặc khoảng 40% trọng lượng.

Theo một khía cạnh khác sáng chế còn đề cập đến chế phẩm viên nén chứa a) lượng hiệu quả của niraparib để ức chế polyadenosin diphosphat riboza polymeraza (PARP) khi được sử dụng ở đối tượng cần điều trị; và b) silic dioxit; trong đó lượng

hiệu quả của niraparib là từ khoảng 50mg đến khoảng 350mg tính theo bazơ tự do của niraparib.

Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là từ khoảng 75mg đến khoảng 125mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là khoảng 50mg, khoảng 100mg, hoặc khoảng 150mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là khoảng 100mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là từ khoảng 175mg đến khoảng 225mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là khoảng 150mg, khoảng 200mg, hoặc khoảng 250mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là khoảng 200mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là từ khoảng 275mg đến khoảng 325mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là khoảng 250mg, khoảng 300mg, hoặc khoảng 350mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là khoảng 300mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, niraparib bao gồm bazơ tự do của niraparib hoặc muối được dụng của nó. Theo một số phương án, muối được dụng của niraparib là niraparib tosylat.

Theo một số phương án, silic dioxid tạo ra các đặc tính chảy được cải thiện. Theo một số phương án, silic dioxid cải thiện độ bền kéo, độ cứng, và/hoặc sự liên kết các vật liệu trong hạt. Theo một số phương án, silic dioxid cải thiện các đặc tính của chế phẩm chứa niraparib mà được nén trực tiếp để tạo thành viên nén, như làm giảm độ bám dính hoặc độ nhót của chế phẩm.

Theo một số phương án, silic dioxid có mặt trong pha trong hạt. Theo một số phương án, silic dioxid trong pha trong hạt có mặt với lượng khoảng 0,1-40% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxid trong pha trong hạt có mặt với lượng khoảng 0,1-30% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxid trong pha trong hạt có mặt với lượng khoảng 0,1-20% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxid trong pha trong hạt có mặt với lượng khoảng 0,1-10% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxid trong pha trong hạt có mặt với lượng khoảng 0,1-5% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxid trong pha trong hạt có mặt với lượng

khoảng 0,1-2,5% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxit trong pha trong hạt có mặt với lượng khoảng 0,1%, khoảng 0,2%, khoảng 0,3%, khoảng 0,4%, khoảng 0,5%, khoảng 0,6%, khoảng 0,7%, khoảng 0,8%, khoảng 0,9%, khoảng 1%, khoảng 1,5%, khoảng 2%, khoảng 2,5%, khoảng 3%, khoảng 3,5%, khoảng 4%, khoảng 4,5%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, khoảng 15%, khoảng 16%, khoảng 17%, khoảng 18%, khoảng 19%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 26%, khoảng 27%, khoảng 28%, khoảng 29%, khoảng 30%, khoảng 31%, khoảng 32%, khoảng 33%, khoảng 34%, khoảng 35%, khoảng 36%, khoảng 37%, khoảng 38%, khoảng 39%, hoặc khoảng 40% trọng lượng.

Theo một số phương án, silic dioxit có mặt trong pha ngoài hạt. Theo một số phương án, silic dioxit trong pha ngoài hạt có mặt với lượng khoảng 0,1-40% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxit trong pha ngoài hạt có mặt với lượng khoảng 0,1-30% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxit trong pha ngoài hạt có mặt với lượng khoảng 0,1-20% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxit trong pha ngoài hạt có mặt với lượng khoảng 0,1-10% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxit trong pha ngoài hạt có mặt với lượng khoảng 0,1-5% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxit trong pha ngoài hạt có mặt với lượng khoảng 0,1-2,5% trọng lượng. Theo một số phương án, silic dioxit trong pha ngoài hạt có mặt với lượng khoảng 0,1%, khoảng 0,2%, khoảng 0,3%, khoảng 0,4%, khoảng 0,5%, khoảng 0,6%, khoảng 0,7%, khoảng 0,8%, khoảng 0,9%, khoảng 1%, khoảng 1,5%, khoảng 2%, khoảng 2,5%, khoảng 3%, khoảng 3,5%, khoảng 4%, khoảng 4,5%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, khoảng 15%, khoảng 16%, khoảng 17%, khoảng 18%, khoảng 19%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 26%, khoảng 27%, khoảng 28%, khoảng 29%, khoảng 30%, khoảng 31%, khoảng 32%, khoảng 33%, khoảng 34%, khoảng 35%, khoảng 36%, khoảng 37%, khoảng 38%, khoảng 39%, hoặc khoảng 40% trọng lượng.

Sự phân bố pha trong hạt/pha ngoài hạt

Theo một số phương án, sự phân bố các thành phần pha trong hạt và các thành phần pha ngoài hạt tạo ra các profile phân rã mong muốn. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm viên nén bao gồm: lượng hiệu quả của niraparib để ức chế polyadenosin diphosphat ribosa polymeraza (PARP) khi được sử dụng ở đối tượng cần điều trị; trong đó viên nén còn chứa pha trong hạt và pha ngoài hạt; và viên nén có ít nhất một trong số các đặc tính sau đây: a) lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 50% đến khoảng 98% trọng lượng của chế phẩm viên nén; và b) lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2% đến khoảng 50% trọng lượng của chế phẩm viên nén.

Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 50% đến khoảng 98% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 55% đến khoảng 98% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 60% đến khoảng 98% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 65% đến khoảng 98% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 70% đến khoảng 98% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 75% đến khoảng 98% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 80% đến khoảng 98% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 85% đến khoảng 98% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 90% đến khoảng 98% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 92,5% đến khoảng 97,5% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 95% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 50%, khoảng 55%, khoảng 60%, khoảng

65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 91%, khoảng 92%, khoảng 93%, khoảng 94%, khoảng 95%, khoảng 96%, khoảng 97%, hoặc khoảng 98% trọng lượng của chế phẩm viên nén.

Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2% đến khoảng 50% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2% đến khoảng 45% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2% đến khoảng 40% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2% đến khoảng 35% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2% đến khoảng 30% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2% đến khoảng 25% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2% đến khoảng 20% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2% đến khoảng 15% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2% đến khoảng 10% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2% đến khoảng 5% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2,5% đến khoảng 7,5% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 5% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2%, khoảng 2,5%, khoảng 3%, khoảng 3,5%, khoảng 4%, khoảng 4,5%, khoảng 5%, khoảng 5,5%, khoảng 6,0%, khoảng 6,5%, khoảng 7,0%, khoảng 7,5%, khoảng 8,0%, khoảng 8,5%, khoảng 9,0%, khoảng 9,5%, khoảng 10,0%, khoảng 15%, khoảng 20%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45%, hoặc khoảng 50% trọng lượng của chế phẩm viên nén.

Dược lực học

Niraparib ức chế các enzym PARP-1 và PARP-2 in vitro với IC_{50} tương ứng là 3,8nM (0,82ng/mL) và 2,1nM (0,67ng/mL). Niraparib ức chế hoạt tính PARP trong tế bào, với IC_{50} là 4nM (1,28ng/mL) và IC_{90} là 50nM (16ng/mL). Liều dùng đơn của 50mg/kg niraparib trong các mẫu u dẫn đến sự ức chế >90% PARP và với liều dùng hàng ngày khi giảm dần khối u. Với liều dùng 50mg/kg, nồng độ khối u ~4567ng/mL đạt được vào lúc 6 giờ, mà vượt quá PARP IC_{90} và dẫn đến giảm dần khối u. Trong cùng mẫu này, liều dùng 75mg/kg niraparib không dẫn đến giảm dần khối u; đạt được sự giảm dần khối u khi liều dùng được đổi thành 50mg/kg liều dùng niraparib.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các nghiên cứu dược động học ở người nhin ăn bao gồm cả các nghiên cứu dược động học ở người nhin ăn dùng liều dùng đơn và các nghiên cứu dược động học ở người nhin ăn dùng đa liều. Các nghiên cứu dược động học ở người nhin ăn dùng đa liều được thực hiện theo các tài liệu hướng dẫn FDA và/hoặc các hướng dẫn EMEA tương tự. Các thông số dược động học cho các giá trị ổn định có thể được xác định trực tiếp từ các nghiên cứu dược động học ở người nhin ăn dùng đa liều hoặc có thể được xác định một cách thuận tiện bằng sự ngoại suy các phương tiêu chuẩn sử dụng dữ liệu liều dùng đơn hoặc phần mềm tiêu chuẩn công nghiệp như WinNonlin phiên bản 5.3 hoặc cao hơn.

Theo một số phương án, việc sử dụng qua đường miệng chế phẩm niraparib được mô tả trong bản mô tả này một lần mỗi ngày cho đối tượng người tạo ra nồng độ đỉnh tính theo trung bình trong huyết thanh (C_{max}) từ 600ng/mL đến 1000ng/mL. Ví dụ, sử dụng qua đường miệng chế phẩm niraparib được mô tả trong bản mô tả này một lần mỗi ngày cho đối tượng người có thể tạo ra nồng độ đỉnh tính theo trung bình trong huyết thanh (C_{max}) là 600ng/mL, 625ng/mL, 650ng/mL, 675ng/mL, 700ng/mL, 725ng/mL, 750ng/mL, 775ng/mL, 800ng/mL, 825ng/mL, 850ng/mL, 875ng/mL, 900ng/mL, 925ng/mL, 950ng/mL, 975ng/mL hoặc 1000ng/mL. Ví dụ, việc sử dụng qua đường miệng một lần mỗi ngày chế phẩm niraparib được mô tả trong bản mô tả này cho đối tượng người có thể tạo ra nồng độ đỉnh tính theo trung bình trong huyết thanh (C_{max}) là 804ng/mL.

Theo một số phương án, việc sử dụng qua đường miệng một lần mỗi ngày chế phẩm niraparib được mô tả trong bản mô tả này cho đối tượng người tạo ra nồng

độ đỉnh tính theo trung bình trong huyết thanh ($C_{\max}$) trong 0,5 đến 6 giờ. Ví dụ, việc sử dụng qua đường miệng một lần mỗi ngày chế phẩm niraparib được mô tả trong bản mô tả này cho đối tượng người có thể tạo ra nồng độ đỉnh tính theo trung bình trong huyết thanh ($C_{\max}$) trong khoảng 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, hoặc 6 giờ.

Theo một số phương án, $C_{\max}$ của viên nén chứa niraparib là từ khoảng 50% đến khoảng 150% khi so sánh với $C_{\max}$ của viên nang chứa lượng đương lượng niraparib. Theo một số phương án, $C_{\max}$ của viên nén chứa niraparib là từ khoảng 60% đến khoảng 140% khi so sánh với $C_{\max}$ của viên nang chứa niraparib. Theo một số phương án, $C_{\max}$ của viên nén chứa niraparib là từ khoảng 70% đến khoảng 130% khi so sánh với $C_{\max}$ của viên nang chứa niraparib. Theo một số phương án, $C_{\max}$ của viên nén chứa niraparib là từ khoảng 80% đến khoảng 120% khi so sánh với $C_{\max}$ của viên nang chứa niraparib. Theo một số phương án, $C_{\max}$ của viên nén chứa niraparib là khoảng 80% khi so sánh với $C_{\max}$ của viên nang chứa niraparib. Theo một số phương án, $C_{\max}$ của viên nén chứa niraparib là khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, khoảng 100%, khoảng 105%, khoảng 110%, khoảng 115%, khoảng 120%, khoảng 125%, hoặc khoảng 130% khi so sánh với $C_{\max}$ của viên nang chứa niraparib. Theo một số phương án, $C_{\max}$ của viên nén chứa niraparib là khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, khoảng 100%, hoặc khoảng 105% khi so sánh với $C_{\max}$ của viên nang chứa niraparib. Theo một số phương án, $C_{\max}$ của viên nén chứa niraparib là khoảng 85%, hoặc khoảng 105% khi so sánh với $C_{\max}$ của viên nang chứa niraparib.

Theo một số phương án, AUC_{0-t} của viên nén chứa niraparib là từ khoảng 50% đến khoảng 150% khi so sánh với AUC_{0-t} của viên nang chứa lượng đương lượng niraparib. Theo một số phương án, AUC_{0-t} của viên nén chứa niraparib là từ khoảng 60% đến khoảng 140% khi so sánh với AUC_{0-t} của viên nang chứa niraparib. Theo một số phương án, AUC_{0-t} của viên nén chứa niraparib là từ khoảng 70% đến khoảng 130% khi so sánh với AUC_{0-t} của viên nang chứa niraparib. Theo một số phương án, AUC_{0-t} của viên nén chứa niraparib là từ khoảng 80% đến khoảng 120% khi so sánh với AUC_{0-t} của viên nang chứa niraparib. Theo một số phương án, AUC_{0-t} của viên nén chứa niraparib là khoảng 80% khi so sánh với AUC_{0-t} của viên nang chứa niraparib.

Theo một số phương án, AUC_{0-t} của viên nén chứa niraparib là khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, about 100%, khoảng 105%, khoảng 110%, khoảng 115%, khoảng 120%, khoảng 125%, hoặc khoảng 130% khi so sánh với C_{max} của viên nang chứa niraparib. Theo một số phương án, AUC_{0-t} của viên nén chứa niraparib là khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, khoảng 100%, hoặc khoảng 105% khi so sánh với AUC_{0-t} của viên nang chứa niraparib. Theo một số phương án, AUC_{0-t} của viên nén chứa niraparib là khoảng 85%, hoặc khoảng 105% khi so sánh với AUC_{0-t} của viên nang chứa niraparib.

Theo một số phương án, $AUC_{0-vô cực}$ của viên nén chứa niraparib là từ khoảng 50% đến khoảng 150% khi so sánh với $AUC_{0-vô cực}$ của viên nang chứa lượng đương lượng niraparib. Theo một số phương án, $AUC_{0-vô cực}$ của viên nén chứa niraparib là từ khoảng 60% đến khoảng 140% khi so sánh với $AUC_{0-vô cực}$ của viên nang chứa niraparib. Theo một số phương án, $AUC_{0-vô cực}$ của viên nén chứa niraparib là từ khoảng 70% đến khoảng 130% khi so sánh với $AUC_{0-vô cực}$ của viên nang chứa niraparib. Theo một số phương án, $AUC_{0-vô cực}$ của viên nén chứa niraparib là từ khoảng 80% đến khoảng 120% khi so sánh với $AUC_{0-vô cực}$ của viên nang chứa niraparib. Theo một số phương án, $AUC_{0-vô cực}$ của viên nén chứa niraparib là khoảng 80% khi so sánh với $AUC_{0-vô cực}$ của viên nang chứa niraparib. Theo một số phương án, $AUC_{0-vô cực}$ của viên nén chứa niraparib là khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, khoảng 100%, khoảng 105%, khoảng 110%, khoảng 115%, khoảng 120%, khoảng 125%, hoặc khoảng 130% khi so sánh với $AUC_{0-vô cực}$ của viên nang chứa niraparib. Theo một số phương án, $AUC_{0-vô cực}$ của viên nén chứa niraparib là khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, khoảng 100%, hoặc khoảng 105% khi so sánh với $AUC_{0-vô cực}$ của viên nang chứa niraparib. Theo một số phương án, $AUC_{0-vô cực}$ của viên nén chứa niraparib là khoảng 85%, hoặc khoảng 105% khi so sánh với $AUC_{0-vô cực}$ của viên nang chứa niraparib.

Theo một số phương án, tính khả dụng sinh học tuyệt đối của niraparib được tạo ra trong chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này là khoảng 60-90%. Ví dụ, tính khả dụng sinh học tuyệt đối của niraparib được tạo ra trong chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể là khoảng 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% hoặc 90%. Ví

dự, tính khả dụng sinh học tuyệt đối của niraparib được tạo ra trong chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể là khoảng 73%.

Theo một số phương án, việc sử dụng đồng thời bữa ăn có hàm lượng chất béo cao không gây ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của chế phẩm niraparib được mô tả trong bản mô tả này sau khi sử dụng liều dùng được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ, việc sử dụng đồng thời bữa ăn có hàm lượng chất béo cao có thể không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của chế phẩm niraparib được mô tả trong bản mô tả này sau khi sử dụng 50mg, 100mg, 150mg, 200mg, 250mg, 300mg, 350mg hoặc 400mg liều dùng niraparib.

Theo một số phương án, niraparib là protein nhẹ liên kết với huyết thanh người sau khi sử dụng ở đối tượng người. Ví dụ, sau khi sử dụng ở đối tượng người khoảng 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% hoặc 90% của niraparib là protein liên kết với huyết thanh người. Ví dụ, sau khi sử dụng ở đối tượng người khoảng 83% của niraparib là protein liên kết với huyết thanh người.

Theo một số phương án, thể tích biểu kiến của sự phân bố (V_d/F) của niraparib là từ khoảng 500L đến khoảng 2000L sau khi sử dụng ở đối tượng người. Ví dụ, thể tích biểu kiến của sự phân bố (V_d/F) của niraparib có thể là khoảng 500L, 550L, 600L, 650L, 700L, 750L, 800L, 850L, 900L, 950L, 1000L, 1100L, 1200L, 1300L, 1350L, 1400L, 1450L, 1500L, 1600L, 1700L, 1800L, 1900L hoặc 2000L sau khi sử dụng ở đối tượng người. Ví dụ, thể tích biểu kiến của sự phân bố (V_d/F) của niraparib có thể là khoảng 1220L sau khi sử dụng ở đối tượng người. Ví dụ, thể tích biểu kiến của sự phân bố (V_d/F) của niraparib có thể là khoảng 1074L sau khi sử dụng ở đối tượng người mắc bệnh ung thư.

Theo một số phương án, sau việc sử dụng niraparib được đề xuất trong chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này, chu kỳ bán rã tới cùng trung bình ($t_{1/2}$) của niraparib là từ khoảng 40 đến 60 giờ. Ví dụ, sau việc sử dụng niraparib được đề xuất trong chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này, chu kỳ bán rã tới cùng trung bình ($t_{1/2}$) của niraparib có thể là khoảng 40 giờ, 42 giờ, 44 giờ, 46 giờ, 48 giờ, 50 giờ, 52 giờ, 54 giờ, 56 giờ, 58 giờ hoặc 60 giờ. Ví dụ, sau việc sử dụng niraparib được đề xuất trong chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này, chu kỳ bán rã tới cùng trung bình ($t_{1/2}$) của niraparib có thể là từ khoảng 48 đến 51 giờ. Ví dụ, sau việc sử dụng niraparib được đề

xuất trong chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này, chu kỳ bán rã tới cùng trung bình ($t_{1/2}$) của niraparib có thể là khoảng 48 giờ, 49 giờ, 50 giờ hoặc 51 giờ.

Theo một số phương án, sau việc sử dụng niraparib được đề xuất trong chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này, tổng khoảng trống biểu kiến (CL/F) của niraparib là từ khoảng 10 L/giờ đến khoảng 20 L/giờ. Ví dụ, sau việc sử dụng niraparib được đề xuất trong chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này, tổng khoảng trống biểu kiến (CL/F) của niraparib có thể là khoảng 10 L/giờ, 11 L/giờ, 12 L/giờ, 13 L/giờ, 14 L/giờ, 15 L/giờ, 16 L/giờ, 17L/giờ, 18 L/giờ, 19 L/giờ hoặc 20 L/giờ. Ví dụ, sau việc sử dụng niraparib được đề xuất trong chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này, tổng khoảng trống biểu kiến (CL/F) của niraparib có thể là khoảng 16,2L/giờ.

Theo một số phương án, các chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này tạo ra sự giải phóng niraparib từ chế phẩm trong vòng 1 phút, hoặc trong vòng 5 phút, hoặc trong vòng 10 phút, hoặc trong vòng 15 phút, hoặc trong vòng 30 phút, hoặc trong vòng 60 phút hoặc trong vòng 90 phút. Theo các phương án khác, lượng có hiệu quả điều trị của niraparib được giải phóng từ chế phẩm trong vòng 1 phút, hoặc trong vòng 5 phút, hoặc trong vòng 10 phút, hoặc trong vòng 15 phút, hoặc trong vòng 30 phút, hoặc trong vòng 60 phút hoặc trong vòng 90 phút. Theo một số phương án, chế phẩm chứa chế phẩm viên nén niraparib tạo ra sự giải phóng tức thời niraparib. Theo một số phương án, chế phẩm chứa chế phẩm viên nén niraparib tạo ra sự giải phóng tức thời niraparib trong vòng 1 phút, hoặc trong vòng 5 phút, hoặc trong vòng 10 phút, hoặc trong vòng 15 phút, hoặc trong vòng 30 phút, hoặc trong vòng 60 phút hoặc trong vòng 90 phút.

Các chế phẩm niraparib và các dạng liều dùng được mô tả trong bản mô tả này thể hiện các profile dược động học mà có thể dẫn đến các mức độ huyết tương trong máu của niraparib C_{min} ở trạng thái ổn định từ khoảng 10ng/ml đến khoảng 100ng/ml. Theo một phương án, các chế phẩm niraparib được mô tả trong bản mô tả này tạo ra các mức độ huyết tương trong máu ngay trước liều dùng tiếp theo (C_{min}) ở trạng thái ổn định từ khoảng 25ng/ml đến khoảng 100ng/ml. Trong phương án khác, các chế phẩm niraparib được mô tả trong bản mô tả này tạo ra các mức độ huyết tương trong máu C_{min} ở trạng thái ổn định từ khoảng 40ng/ml đến khoảng 75ng/ml. Theo một

phương án khác, các chế phẩm niraparib được mô tả trong bản mô tả này tạo ra các mức độ huyết tương trong máu $C_{\min}$ ở trạng thái ổn định khoảng 50ng/ml.

Các chế phẩm niraparib được mô tả trong bản mô tả này được sử dụng và định liều theo thực hành lâm sàng tốt, xem xét đến tình trạng lâm sàng của riêng bệnh nhân, vị trí và phương pháp sử dụng, thời gian sử dụng, và các yếu tố khác đã biết đối với những người hành nghề y. Trong liệu pháp điều trị ở người, các dạng liều dùng được mô tả trong bản mô tả này vận chuyển các chế phẩm niraparib mà duy trì lượng hiệu quả điều trị của niraparib ít nhất là 10ng/ml hoặc cụ thể ít nhất là khoảng 100ng/ml trong huyết thanh ở trạng thái ổn định trong khi làm giảm các tác dụng phụ đi kèm theo mức độ huyết tương trong máu của niraparib $C_{\max}$ được làm tăng cao.

Theo một số phương án, trọng lượng niraparib được định lượng lớn hơn khoảng 95%; hoặc lớn hơn khoảng 90%; hoặc lớn hơn khoảng 80%; hoặc lớn hơn khoảng 70% được hấp thụ vào trong dòng máu trong vòng khoảng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 18, hoặc 24 giờ sau khi sử dụng.

Nồng độ/lượng niraparib

Bằng các phương pháp và các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này, có thể sản xuất các chế phẩm mà cải thiện các đặc tính phân rã mong muốn và các profile được động học mục tiêu được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ, các liều dùng có hiệu quả điều trị của niraparib có thể được sử dụng một lần, hai lần hoặc ba lần mỗi ngày trong viên nén sử dụng các phương pháp sản xuất và các chế phẩm mà đã được mô tả trong bản mô tả này để cải thiện các kết quả này. Theo một số phương án, niraparib hoặc tiền dược chất được dụng hoặc muối của nó có mặt với lượng khoảng 20-80% trọng lượng, 45-70% trọng lượng, 40-50% trọng lượng, 45-55% trọng lượng, 50-60% trọng lượng, 55-65% trọng lượng, 60-70% trọng lượng, 65-75% trọng lượng, 70-80% trọng lượng, hoặc 40-60% trọng lượng. Theo một số phương án, niraparib hoặc tiền dược chất được dụng hoặc muối của nó có mặt với lượng khoảng 40-60% trọng lượng của trọng lượng lõi viên nén (ví dụ trọng lượng kết hợp của các thành phần trong hạt và ngoài hạt). Theo một số phương án, niraparib hoặc tiền dược chất được dụng hoặc muối của nó có mặt với lượng khoảng 40-60% trọng lượng của tổng trọng lượng viên nén (ví dụ trọng lượng kết hợp của các thành phần trong hạt, các thành phần ngoài hạt, và lớp phủ). Theo một số phương án, niraparib hoặc tiền thuốc được dụng hoặc muối

của nó có mặt với lượng khoảng 40-50% trọng lượng của trọng lượng lõi viên nén (ví dụ trọng lượng kết hợp của các thành phần trong hạt và ngoài hạt). Theo một số phương án, niraparib hoặc tiền dược chất được dụng hoặc muối của nó có mặt với lượng khoảng 40-50% trọng lượng của tổng trọng lượng viên nén (ví dụ trọng lượng kết hợp của các thành phần trong hạt, các thành phần ngoài hạt, và lớp phủ).

Theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có nồng độ của niraparib hoặc tiền dược chất được dụng hoặc muối của nó từ khoảng 1% đến khoảng 70%, từ khoảng 5% đến khoảng 70%, từ khoảng 10% đến khoảng 70%, từ khoảng 15% đến khoảng 70%, từ khoảng 20% đến khoảng 70%, từ khoảng 25% đến khoảng 70%, từ khoảng 30% đến khoảng 70%, từ khoảng 35% đến khoảng 70%, từ khoảng 40% đến khoảng 70%, từ khoảng 45% đến khoảng 70%, từ khoảng 50% đến khoảng 70%, từ khoảng 55% đến khoảng 70%, từ khoảng 60% đến khoảng 70%, từ khoảng 65% đến khoảng 70% trọng lượng của chế phẩm.

Theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có nồng độ của niraparib hoặc tiền thuốc được dụng hoặc muối của nó là từ khoảng 1% đến khoảng 65%, từ khoảng 5% đến khoảng 65%, từ khoảng 10% đến khoảng 65%, từ khoảng 15% đến khoảng 65%, từ khoảng 20% đến khoảng 65%, từ khoảng 25% đến khoảng 65%, từ khoảng 30% đến khoảng 65%, từ khoảng 35% đến khoảng 65%, từ khoảng 40% đến khoảng 65%, từ khoảng 45% đến khoảng 65%, từ khoảng 50% đến khoảng 65%, từ khoảng 55% đến khoảng 65%, hoặc từ khoảng 60% đến khoảng 65% trọng lượng của chế phẩm.

Theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có nồng độ của niraparib hoặc tiền dược chất được dụng hoặc muối của nó là từ khoảng 1% đến khoảng 60%, từ khoảng 5% đến khoảng 60%, từ khoảng 10% đến khoảng 60%, từ khoảng 15% đến khoảng 60%, từ khoảng 20% đến khoảng 60%, từ khoảng 25% đến khoảng 60%, từ khoảng 30% đến khoảng 60%, từ khoảng 35% đến khoảng 60%, từ khoảng 40% đến khoảng 60%, từ khoảng 45% đến khoảng 60%, từ khoảng 50% đến khoảng 60%, hoặc từ khoảng 55% đến khoảng 60% trọng lượng của chế phẩm.

Theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có nồng độ của niraparib hoặc tiền dược chất được dụng hoặc muối của nó là từ khoảng

1% đến khoảng 55%, từ khoảng 5% đến khoảng 55%, từ khoảng 10% đến khoảng 55%, từ khoảng 15% đến khoảng 55%, từ khoảng 20% đến khoảng 55%, từ khoảng 25% đến khoảng 55%, từ khoảng 30% đến khoảng 55%, từ khoảng 35% đến khoảng 55%, từ khoảng 40% đến khoảng 55%, từ khoảng 45% đến khoảng 55%, hoặc từ khoảng 50% đến khoảng 55% trọng lượng của chế phẩm.

Theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có nồng độ của niraparib hoặc tiền dược chất được dụng hoặc muối của nó là từ khoảng 1% đến khoảng 50%, từ khoảng 5% đến khoảng 50%, từ khoảng 10% đến khoảng 50%, từ khoảng 15% đến khoảng 50%, từ khoảng 20% đến khoảng 50%, từ khoảng 25% đến khoảng 50%, từ khoảng 30% đến khoảng 50%, từ khoảng 35% đến khoảng 50%, từ khoảng 40% đến khoảng 50%, hoặc từ khoảng 45% đến khoảng 50% trọng lượng của chế phẩm.

Theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có nồng độ của niraparib hoặc tiền dược chất được dụng hoặc muối của nó là từ khoảng 1% đến khoảng 45%, từ khoảng 5% đến khoảng 45%, từ khoảng 10% đến khoảng 45%, từ khoảng 15% đến khoảng 45%, từ khoảng 20% đến khoảng 45%, từ khoảng 25% đến khoảng 45%, từ khoảng 30% đến khoảng 45%, từ khoảng 35% đến khoảng 45%, hoặc từ khoảng 40% đến khoảng 45% trọng lượng của chế phẩm.

Theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có nồng độ của niraparib hoặc tiền dược chất được dụng hoặc muối của nó là từ khoảng 1% đến khoảng 40%, từ khoảng 5% đến khoảng 40%, từ khoảng 10% đến khoảng 40%, từ khoảng 15% đến khoảng 40%, từ khoảng 20% đến khoảng 40%, từ khoảng 25% đến khoảng 40%, từ khoảng 30% đến khoảng 40%, từ khoảng 35% đến khoảng 40% trọng lượng của chế phẩm.

Theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có nồng độ của niraparib hoặc tiền dược chất được dụng hoặc muối của nó là từ khoảng 1% đến khoảng 35%, từ khoảng 5% đến khoảng 35%, từ khoảng 10% đến khoảng 35%, từ khoảng 15% đến khoảng 35%, từ khoảng 20% đến khoảng 35%, từ khoảng 25% đến khoảng 35%, hoặc từ khoảng 30% đến khoảng 35% trọng lượng của chế phẩm.

Theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có nồng độ của niraparib hoặc tiền dược chất được dụng hoặc muối của nó là khoảng 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, hoặc 60% trọng lượng của chế phẩm. Theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có nồng độ của niraparib tosylat monohydrat là khoảng 19,16% trọng lượng của chế phẩm. Theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có nồng độ của niraparib tosylat monohydrat là khoảng 38,32% trọng lượng của chế phẩm. Theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có nồng độ của niraparib tosylat monohydrat là khoảng 47,8% trọng lượng của chế phẩm. Theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có nồng độ của niraparib tosylat monohydrat là khoảng 57,48% trọng lượng của chế phẩm. Theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có nồng độ của niraparib tosylat monohydrat là khoảng 76,64% trọng lượng của chế phẩm.

Theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có lượng niraparib hoặc tiền dược chất được dụng hoặc muối của nó là từ khoảng 1mg đến 5mg, 5mg đến 10mg, 10mg đến 20mg, 20mg đến 25mg, 25mg đến 50mg, 50mg đến 75mg, 70mg đến 95mg, 90mg đến 115mg, 110mg đến 135mg, 130mg đến 155mg, 150mg đến 175mg, 170 đến 195mg, 190mg đến 215mg, 210mg đến 235mg, 230mg đến 255mg, 250mg đến 275mg, 270mg đến 300mg, 290mg đến 315mg, 310mg đến 335mg, 330mg đến 355mg, 350mg đến 375mg, 370mg đến 400mg, 400mg đến 450mg, 450mg đến 500mg, 500mg đến 550mg, 550mg đến 600mg, 600mg đến 650mg, 650mg đến 700mg, 700mg đến 750mg, 750mg đến 800mg, 800mg đến 850mg, 850mg đến 900mg, 900mg đến 950mg, 950mg đến 1000mg, 1000mg đến 1050mg, 1050mg đến 1100mg, 1100mg đến 1150mg, 1150mg đến 1200mg, 1200mg đến 1250mg, 1250mg đến 1300mg, 1300mg đến 1350mg, 1350mg đến 1400mg, 1400mg đến 1450mg, 1450mg đến 1500mg, 1500mg đến 1550mg, 1550mg đến 1600mg, 1600mg đến 1650mg, 1650mg đến 1700mg, 1700mg đến 1750mg, 1750mg đến 1800mg, 1800mg đến 1850mg, 1850mg đến 1900mg, 1900mg đến 1950mg, hoặc 1950mg đến 2000mg. Ví dụ, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể có lượng niraparib tosylat monohydrat là từ khoảng 1mg đến khoảng 2000mg, ví dụ, từ khoảng 1mg đến 5mg, 5mg đến 10mg, 10mg đến 20mg, 20mg đến 25mg, 25mg đến 50mg, 50mg đến 75mg, 70mg đến 95mg, 90mg đến 115mg, 110mg đến 135mg, 130mg đến 155mg, 150mg

đến 175mg, 170mg đến 195mg, 190mg đến 215mg, 210mg đến 235mg, 230mg đến 255mg, 250mg đến 275mg, 270mg đến 300mg, 290mg đến 315mg, 310mg đến 335mg, 330mg đến 355mg, 350mg đến 375mg, 370mg đến 400mg, 400mg đến 450mg, 450mg đến 500mg, 500mg đến 550mg, 550mg đến 600mg, 600mg đến 650mg, 650mg đến 700mg, 700mg đến 750mg, 750mg đến 800mg, 800mg đến 850mg, 850mg đến 900mg, 900mg đến 950mg, 950mg đến 1000mg, 1000mg đến 1050mg, 1050mg đến 1100mg, 1100mg đến 1150mg, 1150mg đến 1200mg, 1200mg đến 1250mg, 1250mg đến 1300mg, 1300mg đến 1350mg, 1350mg đến 1400mg, 1400mg đến 1450mg, 1450mg đến 1500mg, 1500mg đến 1550mg, 1550mg đến 1600mg, 1600mg đến 1650mg, 1650mg đến 1700mg, 1700mg đến 1750mg, 1750mg đến 1800mg, 1800mg đến 1850mg, 1850mg đến 1900mg, 1900mg đến 1950mg, hoặc 1950mg đến 2000mg.

Theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có lượng niraparib hoặc tiền dược chất được dụng hoặc muối của nó là khoảng 1mg, 5mg, 10mg, 20mg, 25mg, 35mg, 50mg, 75mg, 100mg, 125mg, 150mg, 175mg, 200mg, 225mg, 250mg đến 275mg, 300mg, 325mg, 350mg, 375mg, 400mg, 425mg, 450mg, 475mg, 500mg, 550mg, 600mg, 650mg, 700mg, 750mg, 800mg, 850mg, 900mg, 950mg, 1000mg, 1050mg, 1100mg, 1150mg, 1200mg, 1250mg, 1300mg, 1350mg, 1400mg, 1450mg, 1500mg, 1550mg, 1600mg, 1650mg, 1700mg, 1750mg, 1800mg, 1850mg, 1900mg, 1950mg, hoặc 2000mg. Ví dụ, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể có lượng niraparib tosylat monohydrat là khoảng 1mg, 5mg, 10mg, 20mg, 25mg, 35mg, 50mg, 75mg, 100mg, 125mg, 150mg, 175mg, 200mg, 225mg, 250mg đến 275mg, 300mg, 325mg, 350mg, 375mg, 400mg, 425mg, 450mg, 475mg, 500mg, 550mg, 600mg, 650mg, 700mg, 750mg, 800mg, 850mg, 900mg, 950mg, 1000mg, 1050mg, 1100mg, 1150mg, 1200mg, 1250mg, 1300mg, 1350mg, 1400mg, 1450mg, 1500mg, 1550mg, 1600mg, 1650mg, 1700mg, 1750mg, 1800mg, 1850mg, 1900mg, 1950mg, hoặc 2000mg.

Theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có lượng niraparib hoặc tiền dược chất được dụng hoặc muối của nó là khoảng 25mg, khoảng 50mg, khoảng 100mg, khoảng 150mg, khoảng 200mg, khoảng 250mg, khoảng 300mg, khoảng 350mg, khoảng 400mg, khoảng 450mg, khoảng 500mg, khoảng 550mg, khoảng 600mg, khoảng 650mg, khoảng 700mg, khoảng 750mg, khoảng

800mg, khoảng 850mg, khoảng 900mg, khoảng 950mg, khoảng 1000mg, khoảng 1050mg, khoảng 1100mg, khoảng 1150mg, khoảng 1200mg, khoảng 1250mg, khoảng 1300mg, khoảng 1350mg, khoảng 1400mg, khoảng 1450mg, khoảng 1500mg, khoảng 1550mg, khoảng 1600mg, khoảng 1650mg, khoảng 1700mg, khoảng 1750mg, khoảng 1800mg, khoảng 1850mg, khoảng 1900mg, khoảng 1950mg, hoặc khoảng 2000mg. Ví dụ, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể có lượng niraparib tosylat monohydrat là khoảng 25mg, khoảng 50mg, khoảng 100mg, khoảng 150mg, khoảng 200mg, khoảng 250mg, khoảng 300mg, khoảng 350mg, khoảng 400mg, khoảng 450mg, khoảng 500mg, khoảng 550mg, khoảng 600mg, khoảng 650mg, khoảng 700mg, khoảng 750mg, khoảng 800mg, khoảng 850mg, khoảng 900mg, khoảng 950mg, khoảng 1000mg, khoảng 1050mg, khoảng 1100mg, khoảng 1150mg, khoảng 1200mg, khoảng 1250mg, khoảng 1300mg, khoảng 1350mg, khoảng 1400mg, khoảng 1450mg, khoảng 1500mg, khoảng 1550mg, khoảng 1600mg, khoảng 1650mg, khoảng 1700mg, khoảng 1750mg, khoảng 1800mg, khoảng 1850mg, khoảng 1900mg, khoảng 1950mg, hoặc khoảng 2000mg. Theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có lượng niraparib tosylat monohydrat là khoảng 79,7mg. Theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có lượng niraparib tosylat monohydrat là khoảng 159,4mg. Theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có lượng niraparib tosylat monohydrat là khoảng 318,8mg. Theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có lượng niraparib tosylat monohydrat là khoảng 478,0mg.

Các muối được dụng

Theo một số phương án, niraparib được sử dụng trong chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này là dạng bazơ tự do, muối được dụng, tiền được chất, chất tương tự hoặc phức. Trong một số ví dụ, niraparib bao gồm dạng muối được dụng. Theo một số phương án, liên quan đến niraparib trong chế phẩm, muối được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối 4-methylbenzensulfonat, các muối sulfat, các muối benzensulfat, các muối fumarat, các muối succinat, và các chất đồng phân lập thể hoặc các chất hỗ biến của chúng. Theo một số phương án, liên quan đến niraparib trong chế phẩm, muối được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các muối tosylat. Theo một số phương án, liên quan đến niraparib trong chế phẩm, muối được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các muối tosylat monohydrat.

Các tá dược được dụng bổ sung

Trong một số khía cạnh, dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này còn chứa một hoặc nhiều tá dược được dụng. Theo một số phương án, một hoặc nhiều tá dược được dụng có mặt với lượng khoảng 0,1-99% trọng lượng. Các tá dược được dụng được lấy làm ví dụ nhằm các mục đích của các dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất kết dính, các chất gây rã, các chất gây rã quá mức, các chất làm trơn, chất pha loãng, các chất độn, các chất tạo hương vị, các chất trợ chảy, các chất hấp thụ, các chất hòa tan, các chất chelat hóa, các chất nhũ tương, các chất làm đặc, các chất phân tán, các chất làm ổn định, các chất tạo hỗn dịch, các chất hút bám, các chất tạo hạt, các chất bảo quản, các chất đệm, các chất tạo màu và các chất làm ngọt hoặc các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về các chất kết dính bao gồm xenluloza vi tinh thể, hydroxypropyl metylxenluloza, carboxyvinyl polyme, polyvinylpyrrolidon, polyvinylpolypyrrolidon, carboxymetylxenluloza canxi, carboxymetylxenluloza natri, ceratonia, chitosan, dầu hạt bông, dextrat, dextrin, etylxenluloza, gelatin, glucoza, glyxeryl behenat, galactomannan polysacarit, hydroxyetyl xenluloza, hydroxyetylmetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hypromeloza, inulin, lactoza, magie nhôm silicat, maltodextrin, metylxenluloza, poloxame, polycarbophil, polydextroza, polyetylen glycol, polyetylen oxit, polymetacrylat, natri anginat, socbitol, tinh bột, sucroza, dầu hướng dương, dầu thực vật, tocofersolan, zein, hoặc các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về các chất gây rã bao gồm hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), hydroxypropyl xenluloza được thể thấp (L-HPC), croscarmeloza natri, natri tinh bột glycolat, lactoza, magie nhôm silicat, metylxenluloza, polacrilin kali, natri anginat, tinh bột, hoặc các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về chất làm trơn bao gồm axit stearic, natri stearyl fumarat, glyxeryl behenat, canxi stearat, glyxerin monostearat, glyxeryl palmitostearat, magie lauryl sulfat, dầu khoáng, axit panmitic, axit myristic, poloxame, polyetylen glycol, natri benzoat, natri clorua, natri lauryl sulfat, hoạt thạch, kẽm stearat, kali benzoat, magie stearat hoặc các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về chất pha loãng bao gồm hoạt thạch, amoni anginat, canxi cacbonat, canxi lactat, canxi phosphat, canxi silicat, canxi sulfat, xenluloza, xenluloza axetat, tinh bột ngô, dextrat, dextrin, dextroza, erythritol, etylxenluloza, fructoza, axit fumaric, glyxeryl palmitostearat, isomalt, cao lạnh, lactitol, lactoza, magie cacbonat, oxit magie, maltodextrin, maltoza, manitol, xenluloza vi tinh thể,

polydextroza, polymetacrylat, simethicon, natri anginat, natri clorua, socbitol, tinh bột, sucroza, sulfobutylete β -xyclodextrin, nhựa tragacan, trehaloza, xylitol, hoặc các hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, tá dược được dụng là hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC). Theo một số phương án, tá dược được dụng là hydroxypropyl xenluloza được thế thấp (L-HPC). Theo một số phương án, tá dược được dụng là lactoza. Theo một số phương án, tá dược được dụng là lactoza monohidrat. Theo một số phương án, tá dược được dụng là magie stearat. Theo một số phương án, tá dược được dụng là lactoza monohidrat và magie stearat.

Các chất độn hoặc chất pha loãng hữu ích bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở canxi cacbonat (Barcroft™, MagGran™, Millicarb™, Pharma- Carb™, Precarb™, Sturcal™, Vivapres Ca™), dicanxi phosphat khan (Emcompress Anhydrous™, Fujicalin™), dicanxi phosphat, dihydrat (Calstar™, Di-Cafos™, Emcompress™), tricanxi phosphat (Tri-Cafos™, TRI- TAB™), canxi sulphat (Destab™, Drierite™, Snow White™, Cal-Tab™, Compactrol™), xenluloza được tạo bột (Arbocel™, Elcema™, Sanacet™), xenluloza vi tinh thể silic hóa, xenluloza axetat, đường nén (Di- Pac™), đường dùng làm kẹo, dextrat (Candex™, Emdex™), dextrin (Avedex™, Caloreen™, Primogran W™), dextroza (Caridex™, Dextrofin™, Tab fine D-IOO™), fructoza (Fructofin™, Krystar™), cao lạnh (Lion™, Sim 90™), lactitol (Finlac DC™, Finlac MCX™), lactoza (Anhydrox™, CapsuLac™, Fast-Flo™, FlowLac™, GranuLac™, InhaLac™, Lactochem™, Lactohaie™, Lactopress™, Microfine™, Microtose™, Pharmatose™, Prisma Lac™, Respitose™, SacheLac™, SorboLac™, Super-Tab™, Tablettose™, Wyndale™, Zeparox™), lactoza monohidrat, magie cacbonat, magie oxit (MagGran MO™), maltodextrin (C*Dry MD™, Lycatab DSH™, Maldex™, Maitagran™, Maltrin™, Maltrin QD™, Paselli MD 10 PH™, Star-Dri™), mantoza (Advantose 100™), manitol (Mannogem™, Pearlitol™), xenluloza vi tinh thể (Avicel PH™, Celex™, Celphere™, Ceolus KG™, Emcocel™, Pharmacel™, Tabulose™, Vivapur™), polydextroza (Litesse™), simethicon (Dow Corning Q7- 2243 LVA™, Dow Corning Q7-2587™, Sentry Simethicone™), natri anginat (Keltone™, Protanal™), natri clorua (Alberger™), socbitol (Liponec 70-NC™, Liponic 76-NCv, Meritol™, Neosorb™, socbitol Instant™, Sorbogem™), tinh bột (Fluflex W™, Instant Pure-Cote™, Melojei™, Meritena Paygel 55™, Perfectamyl D6PH™, Pure- Cote™, Pure-Dent™, Pure-Gel™, Pure-Set™, Purity 21™, Purity

826™, Tablet White™), tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, sucroza, trehaloza và xylitol, hoặc các hỗn hợp của chúng.

Các chất gây rã hữu ích bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit anginic (Protacid™, Satialgine H8™), tricanxi phosphat (TRI-TAB™), carboxymetylxenluloza canxi (ECG 505™), carboxymetylxenluloza natri (Akucell™, Finnfix™, Nymcel Tylose CB™), silic dioxit dạng keo (Aerosil™, Cab-O-Sil™, Wacker HDK™), croscarmeloza natri (Ac-Di-Sol™, Pharmacel XL™, Primellose™, Solutab™, Vivasol™), crospovidon (Collison CL™, Collison CL-M™, Polyplasdone XL™), docusat natri, gôm guar (Meyprodor™, Meyprofm™, Meyproguar™), hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, magie nhôm silicat (Magnabite™, Neusilin™, Pharmsorb™, Veegum™), metylxenluloza (Methocel™, Metolose™), xenluloza vi tinh thể (Avicel PH™, Ceolus KG™, Emcoel™, Ethispheres™, Fibrocel™, Pharmacel™, Vivapur™), povidon (Collison™, Plasdone™) natri anginat (Kelcosol™, Ketone™, Protanal™), natri tinh bột glycolat, polacrilin kali (Amberlite IRP88™), xenluloza vi tinh thể được silic hóa (ProSolv™), tinh bột (Aytex P™, Fluftex W™, Melojel™, Meritena™, Paygel 55™, Perfectamyl D6PH™, Pure-Bind™, Pure-Cote™, Pure-Dent™, Purity 21™, Purity 826™, Tablet White™) hoặc tinh bột được gelatin hóa sơ bộ (Lycatab PG™, Merigel™, National 78-1551™, Pharma-Gel™, Prejel™, Sepistab ST 200™, Spress B820™, Starch 1500 G™, Tablitz™, Unipure LD™), hoặc các hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, chất gây rã tùy ý được sử dụng với lượng từ khoảng 0,1-99% trọng lượng. Theo một số phương án, chất gây rã tùy ý được sử dụng với lượng từ khoảng 0,1-50% trọng lượng. Theo một số phương án, chất gây rã tùy ý được sử dụng với lượng từ khoảng 0,1-10% trọng lượng. Theo một số phương án, chất gây rã có mặt với lượng từ khoảng 0,1mg đến 0,5mg, 0,5mg đến 1mg, 1mg đến 2mg, 2mg đến 2,5mg, 2,5mg đến 5mg, 5mg đến 7,5mg, 7mg đến 9,5mg, 9mg đến 11,5mg, 11mg đến 13,5mg, 13mg đến 15,5mg, 15mg đến 17,5mg, 17 đến 19,5mg, 19mg đến 21,5mg, 21mg đến 23,5mg, 23mg đến 25,5mg, 25mg đến 27,5mg, 27mg đến 30mg, 29mg đến 31,5mg, 31mg đến 33,5mg, 33mg đến 35,5mg, 35mg đến 37,5mg, 37mg đến 40mg, 40mg đến 45mg, 45mg đến 50mg, 50mg đến 55mg, 55mg đến 60mg, 60mg đến 65mg, 65mg đến 70mg, 70mg đến 75mg, 75mg đến 80mg, 80mg đến 85mg, 85mg đến 90mg, 90mg đến 95mg, hoặc 95mg đến 100mg. Theo một số phương án, chất gây rã có mặt với lượng khoảng 0,1mg, 0,5mg, 1mg,

2mg, 2,5mg, 5mg, 7mg, 9mg, 11mg, 13mg, 15mg, 17mg, 19mg, 21mg, 23mg, 25mg, 27,5mg, 30mg, 31,5mg, 33,5mg, 35,5mg, 37,5mg, 40mg, 45mg, 50mg, 55mg, 60mg, 65mg, 70mg, 75mg, 80mg, 85mg, 90mg, 95mg, hoặc 100mg.

Các chất làm trơn hữu ích bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, canxi stearat (HyQual™), glyxerin monostearat (Imwitor™ 191 và 900, Kessco GMS5™, 450 và 600, Myvaplex 600P™, Myvatex™, Rita GMS™, Stepan GMS™, Tegin™, Tegin™ 503 và 515, Tegin 4100™, Tegin M™, Unimate GMS™), glyxeryl behenat (Compritol 888 ATO™), glyxeryl palmitostearat (Precirol ATO 5™), dầu thầu dầu hydro hóa (Castorwax MP 80™, Croduret™, Cutina HR™, Fancol™, Simulsol 1293™), dầu thực vật hydro hóa 0 loại I (Sterotex™, Dynasan P60™, Hydrocote™, Lipovol HS-K™, Sterotex HM™), magie lauryl sulphat, magie stearat, các triglyxerit chuỗi trung bình (Captex 300™, Labrafac CC™, Miglyol 810™, Neobee M5™, Nesatol™, Waglinol 3/9280™), poloxame (Pluronic™, Synperonic™), polyetylen 5 glycol (Carbowax Sentry™, Lipo™, Lipoxol™, Lutrol E™, Pluriol E™), natri benzoat (Antimol™), natri clorua, natri lauryl sulphat (Elfan 240™, Texapon KI 2P™), natri stearyl fumarat (Pruv™), axit stearic (Hystrene™, industrene™, Kortacid 1895™, Pristerene™), hoạt thạch (Altaic™, Luzenac™, Luzenac Pharma™, Magsil Osmanthus™, 0 Magsil Star™, Superiore™), sucroza stearat (Surfhope SE Pharma D-1803 F™) và kẽm stearat (HyQual™) hoặc các hỗn hợp của chúng. Các ví dụ về các chất làm trơn thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở magie stearat, canxi stearat, kẽm stearat, axit stearic, hoạt thạch, glyxeryl behenat, polyetylen glycol, polyme polyetylen oxit, natri lauryl sulfat, magie lauryl sulfat, natri oleat, natri stearyl fumarat, DL-leuxin, keo silica, và các chất khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Theo một số phương án, chất làm trơn là magie stearat.

Các chất trợ chảy hữu ích bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở tricanxi phosphat (TRI- TAB™), canxi silicat, xenluloza được tạo bột (Sanacel™, Solka-Floe™), keo silic dioxit (Aerosil™, Cab-O-Sil M-5P™, Wacker HDK™), magie silicat, magie trisilicat, tinh bột (Melojel™, Meritena™, Paygel 55™, Perfectamyl D6PH™, Pure-Bind™, Pure-Cote™, Pure-Dent™, Pure-Gel™, Pure-Set™, Purity 21™, Purity 826™, Tablet White™) và hoạt thạch (Luzenac Pharma™, Magsil Osmanthus™, Magsil Star™, Superiore™), hoặc các hỗn hợp của chúng. Theo một số

phương án, chất trợ chảy tùy ý được sử dụng với lượng từ khoảng 0-15% trọng lượng. Theo một số phương án, chất trợ chảy có mặt với lượng từ khoảng 0,1mg đến 0,5mg, 0,5mg đến 1mg, 1mg đến 2mg, 2mg đến 2,5mg, 2,5mg đến 5mg, 5mg đến 7,5mg, 7mg đến 9,5mg, 9mg đến 11,5mg, 11mg đến 13,5mg, 13mg đến 15,5mg, 15mg đến 17,5mg, 17 đến 19,5mg, 19mg đến 21,5mg, 21mg đến 23,5mg, 23mg đến 25,5mg, 25mg đến 27,5mg, 27mg đến 30mg, 29mg đến 31,5mg, 31mg đến 33,5mg, 33mg đến 35,5mg, 35mg đến 37,5mg, 37mg đến 40mg, 40mg đến 45mg, 45mg đến 50mg, 50mg đến 55mg, 55mg đến 60mg, 60mg đến 65mg, 65mg đến 70mg, 70mg đến 75mg, 75mg đến 80mg, 80mg đến 85mg, 85mg đến 90mg, 90mg đến 95mg, hoặc 95mg đến 100mg. Theo một số phương án, chất trợ chảy có mặt với lượng khoảng 0,1mg, 0,5mg, 1mg, 2mg, 2,5mg, 5mg, 7mg, 9mg, 11mg, 13mg, 15mg, 17mg, 19mg, 21mg, 23mg, 25mg, 27,5mg, 30mg, 31,5mg, 33,5mg, 35,5mg, 37,5mg, 40mg, 45mg, 50mg, 55mg, 60mg, 65mg, 70mg, 75mg, 80mg, 85mg, 90mg, 95mg, hoặc 100mg.

Các chất hoạt động bề mặt được dụng bao gồm, nhưng giới hạn ở cả các chất hoạt động bề mặt không ion và ion thích hợp để sử dụng trong các dạng liều dùng được phẩm. Các chất hoạt động bề mặt ion có thể bao gồm một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt anion, cation hoặc ion lưỡng tính. Các chất hoạt động bề mặt hữu ích bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở natri lauryl sulfat, monooleat, monolaurat, monopalmitat, monostearat hoặc este khác của polyoxyetylen socbitan, natri dioctylsulfosuccinat (DOSS), lexithin, rượu stearyl, rượu cetostearyllic, cholesterol, dầu polyoxyetylen rixin, glyxerit axit béo polyoxyetylen, poloxame, hoặc bất kỳ chất hoạt động bề mặt được cùng xử lý có bán sẵn khác như SEPITRAP® 80 hoặc SEPITRAP® 4000 và các hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt tùy ý được sử dụng với lượng từ khoảng 0-5% trọng lượng. Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt có mặt với lượng từ khoảng 0,1mg đến 0,5mg, 0,5mg đến 1mg, 1mg đến 2mg, 2mg đến 2,5mg, 2,5mg đến 5mg, 5mg đến 7,5mg, 7mg đến 9,5mg, 9mg đến 11,5mg, 11mg đến 13,5mg, 13mg đến 15,5mg, 15mg đến 17,5mg, 17 đến 19,5mg, 19mg đến 21,5mg, 21mg đến 23,5mg, 23mg đến 25,5mg, 25mg đến 27,5mg, 27mg đến 30mg, 29mg đến 31,5mg, 31mg đến 33,5mg, 33mg đến 35,5mg, 35mg đến 37,5mg, 37mg đến 40mg, 40mg đến 45mg, 45mg đến 50mg, 50mg đến 55mg, 55mg đến 60mg, 60mg đến 65mg, 65mg đến 70mg, 70mg đến 75mg, 75mg đến 80mg, 80mg đến 85mg, 85mg đến 90mg, 90mg đến 95mg, hoặc 95mg đến 100mg.

Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt có mặt với lượng khoảng 0,1mg, 0,5mg, 1mg, 2mg, 2,5mg, 5mg, 7mg, 9mg, 11mg, 13mg, 15mg, 17mg, 19mg, 21mg, 23mg, 25mg, 27,5mg, 30mg, 31,5mg, 33,5mg, 35,5mg, 37,5mg, 40mg, 45mg, 50mg, 55mg, 60mg, 65mg, 70mg, 75mg, 80mg, 85mg, 90mg, 95mg, hoặc 100mg.

Các chế phẩm viên nén được lấy làm ví dụ

Các chế phẩm viên nén được lấy làm ví dụ bao gồm các chế phẩm 1-6 được mô tả trong bản mô tả này trong các ví dụ 1 và 2. Các chế phẩm được lấy làm ví dụ khác có thể bao gồm các loại được mô tả trong các bảng 1-12, trong đó tổng trọng lượng viên nén lõi bao gồm trọng lượng kết hợp của các thành phần trong hạt và các thành phần ngoài hạt.

Theo các phương án, chế phẩm viên nén là bất kỳ chế phẩm nào được mô tả trong bảng 1 bao gồm khoảng 478mg niraparib tosylat monohydrat. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 7. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 8. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 9.

Bảng 1. Viên nén niraparib 300mg được lấy làm ví dụ (Các chế phẩm 7-9)

Thành phần	% Trọng lượng *	Chế phẩm 7	Chế phẩm 8	Chế phẩm 9
Pha trong hạt (~ 94-98% tổng trọng lượng viên nén lõi)				
Hoạt tính	khoảng 40-50	niraparib tosylat monohydrat		
Chất pha loãng 1	khoảng 8-14	lactoza monohydrat		
Chất pha loãng 2	khoảng 30-40	xenluloza vi tinh thể		
Chất kết dính	khoảng 1-3	povidon		
Chất gây rã	khoảng 0,1-2	crospovidon		
Chất trợ chảy/Chất hấp thụ/Chất hút ẩm	khoảng 2-4	silic dioxit		
Chất làm trơn	khoảng 0,1-2	magie stearat		
Pha ngoài hạt (~ 2-6% trọng lượng của trọng lượng viên nén lõi)				
Chất gây rã	khoảng 0,1-2	crospovidon		
Chất trợ chảy/Chất hấp thụ/Chất hút ẩm	khoảng 0,1-2	silic dioxit		
Chất làm trơn	khoảng 0,1-2	magie stearat		
Tổng trọng lượng viên nén lõi	--	~ 950-1050mg	~ 1050-1150mg	~ 1150-1250mg
* tính theo tổng trọng lượng viên nén lõi (tổng của các pha trong hạt + ngoài hạt)				

Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm bất kỳ được mô tả trong bảng 2 bao gồm khoảng 478mg niraparib tosylat monohydrat. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 10. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 11. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 12.

Bảng 1. Viên nén niraparib 300mg được lấy làm ví dụ (Các chế phẩm 10-12)

Thành phần	% Trọng lượng *	Chế phẩm 10	Chế phẩm 11	Chế phẩm 12
Pha trong hạt (~ 94-98% tổng trọng lượng viên nén lõi)				
Hoạt tính	khoảng 40-50	niraparib tosylat monohydrat		
Chất pha loãng 1	khoảng 8-14	lactoza khan		
Chất pha loãng 2	khoảng 30-40	xenluloza vi tinh thể		
Chất kết dính	khoảng 1-3	povidon		
Chất gây rã	khoảng 0,1-2	crospovidon		
Chất trợ chảy/Chất hấp thụ/Chất hút bám	khoảng 2-4	silic dioxit		
Chất làm trơn	khoảng 0,1-2	magie stearat		
Pha ngoài hạt (~ 2-6% trọng lượng của trọng lượng viên nén lõi)				
Chất gây rã	khoảng 0,1-2	croscarmeloza natri		
Chất trợ chảy/Chất hấp thụ/Chất hút bám	khoảng 0,1-2	silic dioxit		
Chất làm trơn	khoảng 0,1-2	magie stearat		
Tổng trọng lượng viên nén lõi	--	~ 950-1050mg	~ 1050-1150mg	~ 1150-1250mg
* tính theo tổng trọng lượng viên nén lõi (tổng của các pha trong hạt + ngoài hạt)				

Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm bất kỳ được mô tả trong bảng 3 bao gồm khoảng 478mg niraparib tosylat monohydrat. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 13. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 14. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 15.

Bảng 2. Viên nén niraparib 300mg được lấy làm ví dụ (Các chế phẩm 13-15)

Thành phần	% Trọng lượng *	Chế phẩm 13	Chế phẩm 14	Chế phẩm 15
Pha trong hạt (~ 94-98% tổng trọng lượng viên nén lõi)				
Hoạt tính	khoảng 40-50	niraparib tosylat monohydrat		
Chất pha loãng 1	khoảng 8-14	lactoza monohydrat		
Chất pha loãng 2	khoảng 30-40	xenluloza vi tinh thể		
Chất kết dính	khoảng 1-3	povidon		
Chất gây rã	khoảng 0,1-2	crospovidon		
Chất trợ chảy/Chất hấp thụ/Chất hút bám	khoảng 2-4	silic dioxit		
Pha ngoài hạt (~ 2-6% trọng lượng của trọng lượng viên nén lõi)				
Chất gây rã	khoảng 0,1-2	crospovidon		
Chất trợ chảy/Chất hấp thụ/Chất hút bám	khoảng 0,1-2	silic dioxit		
Chất làm trơn	khoảng 0,1-2	magie stearat		
Tổng trọng lượng viên nén lõi	--	~ 950-1050mg	~ 1050-1150mg	~ 1150-1250mg
* tính theo tổng trọng lượng viên nén lõi (tổng của các pha trong hạt + ngoài hạt)				

Theo các phương án, chế phẩm viên nén là bất kỳ chế phẩm nào được mô tả trong bảng 4 bao gồm khoảng 478mg niraparib tosylat monohydrat. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 16. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 17. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 18.

Bảng 3. Viên nén niraparib 300mg được lấy làm ví dụ (Các chế phẩm 16-18)

Thành phần	% Trọng lượng *	Chế phẩm 16	Chế phẩm 17	Chế phẩm 18
Pha trong hạt (~ 94-98% tổng trọng lượng viên nén lõi)				
Hoạt tính	khoảng 40-50	niraparib tosylat monohydrat		
Chất pha loãng 1	khoảng 8-14	lactosa khan		
Chất pha loãng 2	khoảng 30-40	xenluloza vi tinh thể		
Chất kết dính	khoảng 1-3	povidon		
Chất gây rã	khoảng 0,1-2	crospovidon		
Chất trợ chảy/Chất hấp thụ/Chất hút bám	khoảng 2-4	silic dioxit		
Pha ngoài hạt (~ 2-6% trọng lượng của trọng lượng viên nén lõi)				
Chất gây rã	khoảng 0,1-2	croscarmeloza natri		
Chất trợ chảy/Chất hấp thụ/Chất hút bám	khoảng 0,1-2	silic dioxit		
Chất làm trơn	khoảng 0,1-2	magie stearat		
Tổng trọng lượng viên nén lõi	--	~ 950-1050mg	~ 1050-1150mg	~ 1150-1250mg
* tính theo tổng trọng lượng viên nén lõi (tổng của các pha trong hạt + ngoài hạt)				

Theo các phương án, chế phẩm viên nén là bất kỳ chế phẩm nào được mô tả trong bảng 5 bao gồm khoảng 318,7mg niraparib tosylat monohydrat. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 19. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 20. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 21.

Bảng 4. Viên nén niraparib 200mg được lấy làm ví dụ (Các chế phẩm 19-21)

Thành phần	% Trọng lượng *	Chế phẩm 19	Chế phẩm 20	Chế phẩm 21
Pha trong hạt (~ 94-98% tổng trọng lượng viên nén lõi)				
Hoạt tính	khoảng 40-50	niraparib tosylat monohydrat		
Chất pha loãng 1	khoảng 8-14	lactoza monohydrat		
Chất pha loãng 2	khoảng 30-40	xenluloza vi tinh thể		
Chất kết dính	khoảng 1-3	povidon		
Chất gây rã	khoảng 0,1-2	crospovidon		
Chất trợ chảy/Chất hấp thụ/ Chất hút bám	khoảng 2-4	silic dioxit		
Chất làm trơn	khoảng 0,1-2	magie stearat		
Pha ngoài hạt (~ 2-6% trọng lượng của trọng lượng viên nén lõi)				
Chất gây rã	khoảng 0,1-2	crospovidon		
Chất trợ chảy/Chất hấp thụ/ Chất hút bám	khoảng 0,1-2	silic dioxit		
Chất làm trơn	khoảng 0,1-2	magie stearat		
Tổng trọng lượng viên nén lõi	--	~ 600-650mg	~ 650-700mg	~ 700-750mg
* tính theo tổng trọng lượng viên nén lõi (tổng của các pha trong hạt + ngoài hạt)				

Theo các phương án, chế phẩm viên nén là bất kỳ chế phẩm nào được mô tả trong bảng 6 bao gồm khoảng 318,7mg niraparib tosylat monohydrat. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 22. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 23. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 24.

Bảng 5. Viên nén niraparib 200mg được lấy làm ví dụ (Các chế phẩm 22-24)

Thành phần	% Trọng lượng *	Chế phẩm 22	Chế phẩm 23	Chế phẩm 24
Pha trong hạt (~ 94-98% tổng trọng lượng viên nén lõi)				
Hoạt tính	khoảng 40-50	niraparib tosylat monohydrat		
Chất pha loãng 1	khoảng 8-14	lactosa khan		
Chất pha loãng 2	khoảng 30-40	xenluloza vi tinh thể		
Chất kết dính	khoảng 1-3	povidon		
Chất gây rã	khoảng 0,1-2	crospovidon		
Chất trợ chảy/Chất hấp thụ/Chất hút bám	khoảng 2-4	silic dioxit		
Chất làm trơn	khoảng 0,1-2	magie stearat		
Pha ngoài hạt (~ 2-6% trọng lượng của trọng lượng viên nén lõi)				
Chất gây rã	khoảng 0,1-2	croscarmeloza natri		
Chất trợ chảy/Chất hấp thụ/Chất hút bám	khoảng 0,1-2	silic dioxit		
Chất làm trơn	khoảng 0,1-2	magie stearat		
Tổng trọng lượng viên nén lõi	--	~ 600-650mg	~ 650-700mg	~ 700-750mg
* tính theo tổng trọng lượng viên nén lõi (tổng của các pha trong hạt + ngoài hạt)				

Theo các phương án, chế phẩm viên nén là bất kỳ chế phẩm nào được mô tả trong bảng 7 bao gồm khoảng 318,7mg niraparib tosylat monohydrat. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 25. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 26. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 27.

Bảng 6. Viên nén niraparib 200mg được lấy làm ví dụ (Các chế phẩm 25-27)

Thành phần	% Trọng lượng *	Chế phẩm 25	Chế phẩm 26	Chế phẩm 27
Pha trong hạt (~ 94-98% tổng trọng lượng viên nén lõi)				
Hoạt tính	khoảng 40-50	niraparib tosylat monohydrat		
Chất pha loãng 1	khoảng 8-14	lactosa monohydrat		
Chất pha loãng 2	khoảng 30-40	xenluloza vi tinh thể		
Chất kết dính	khoảng 1-3	povidon		
Chất gây rã	khoảng 0,1-2	crospovidon		
Chất trợ chảy/Chất hấp thụ/Chất hút ẩm	khoảng 2-4	silic dioxit		
Pha ngoài hạt (~ 2-6% trọng lượng của trọng lượng viên nén lõi)				
Chất gây rã	khoảng 0,1-2	crospovidon		
Chất trợ chảy/Chất hấp thụ/Chất hút ẩm	khoảng 0,1-2	silic dioxit		
Chất làm trơn	khoảng 0,1-2	magie stearat		
Tổng trọng lượng viên nén lõi	--	~ 600-650mg	~ 650-700mg	~ 700-750mg
* tính theo tổng trọng lượng viên nén lõi (tổng của các pha trong hạt + ngoài hạt)				

Theo các phương án, chế phẩm viên nén là bất kỳ chế phẩm nào được mô tả trong bảng 8 bao gồm khoảng 318,7mg niraparib tosylat monohydrat. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 28. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 29. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 30.

Bảng 7. Viên nén niraparib 200mg được lấy làm ví dụ (Các chế phẩm 28-30)

Thành phần	% Trọng lượng *	Chế phẩm 28	Chế phẩm 29	Chế phẩm 30
Pha trong hạt (~ 94-98% tổng trọng lượng viên nén lõi)				
Hoạt tính	khoảng 40-50	niraparib tosylat monohydrat		
Chất pha loãng 1	khoảng 8-14	lactoza khan		
Chất pha loãng 2	khoảng 30-40	xenluloza vi tinh thể		
Chất kết dính	khoảng 1-3	povidon		
Chất gây rã	khoảng 0,1-2	crospovidon		
Chất trợ chảy/Chất hấp thụ/ Chất hút bám	khoảng 2-4	silic dioxit		
Pha ngoài hạt (~ 2-6% trọng lượng của trọng lượng viên nén lõi)				
Chất gây rã	khoảng 0,1-2	croscarmeloza natri		
Chất trợ chảy/Chất hấp thụ/ Chất hút bám	khoảng 0,1-2	silic dioxit		
Chất làm trơn	khoảng 0,1-2	magie stearat		
Tổng trọng lượng viên nén lõi	--	~ 600-650mg	~ 650-700mg	~ 700-750mg
* tính theo tổng trọng lượng viên nén lõi (tổng của các pha trong hạt + ngoài hạt)				

Theo các phương án, chế phẩm viên nén là bất kỳ chế phẩm nào được mô tả trong bảng 9 bao gồm khoảng 159,3mg niraparib tosylat monohydrat. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 31. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 32. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 33.

Bảng 8. Viên nén niraparib 100mg được lấy làm ví dụ (Các chế phẩm 31-33)

Thành phần	% Trọng lượng *	Chế phẩm 31	Chế phẩm 32	Chế phẩm 33
Pha trong hạt (~ 94-98% tổng trọng lượng viên nén lõi)				
Hoạt tính	khoảng 40-50	niraparib tosylat monohydrat		
Chất pha loãng 1	khoảng 8-14	lactosa monohydrat		
Chất pha loãng 2	khoảng 30-40	xenluloza vi tinh thể		
Chất kết dính	khoảng 1-3	povidon		
Chất gây vỡ	khoảng 0,1-2	crospovidon		
Chất trợ chảy/Chất hấp thụ/Chất hút bám	khoảng 2-4	silic dioxit		
Chất làm trơn	khoảng 0,1-2	magie stearat		
Pha ngoài hạt (~ 2-6% trọng lượng của trọng lượng viên nén lõi)				
Chất gây vỡ	khoảng 0,1-2	crospovidon		
Chất trợ chảy/Chất hấp thụ/Chất hút bám	khoảng 0,1-2	silic dioxit		
Chất làm trơn	khoảng 0,1-2	magie stearat		
Tổng trọng lượng viên nén lõi	--	~ 300-350mg	~ 350-400mg	~ 400-450mg
* tính theo tổng trọng lượng viên nén lõi (tổng của các pha trong hạt + ngoài hạt)				

Theo các phương án, chế phẩm viên nén là bất kỳ chế phẩm nào được mô tả trong bảng 10 bao gồm khoảng 159,3mg niraparib tosylat monohydrat. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 34. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 35. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 36.

Bảng 9. Viên nén niraparib 100mg được lấy làm ví dụ (Các chế phẩm 34-36)

Thành phần	% Trọng lượng *	Chế phẩm 34	Chế phẩm 35	Chế phẩm 36
Pha trong hạt (~ 94-98% tổng trọng lượng viên nén lõi)				
Hoạt tính	khoảng 40-50	niraparib tosylat monohydrat		
Chất pha loãng 1	khoảng 8-14	lactosa khan		
Chất pha loãng 2	khoảng 30-40	xenluloza vi tinh thể		
Chất kết dính	khoảng 1-3	povidon		
Chất gây rã	khoảng 0,1-2	crospovidon		
Chất trợ chảy/Chất hấp thụ/Chất hút bám	khoảng 2-4	silic dioxit		
Chất làm trơn	khoảng 0,1-2	magie stearat		
Pha ngoài hạt (~ 2-6% trọng lượng của trọng lượng viên nén lõi)				
Chất gây rã	khoảng 0,1-2	croscarmeloza natri		
Chất trợ chảy/Chất hấp thụ/Chất hút bám	khoảng 0,1-2	silic dioxit		
Chất làm trơn	khoảng 0,1-2	magie stearat		
Tổng trọng lượng viên nén lõi	--	~ 300-350mg	~ 350-400mg	~ 400-450mg
* tính theo tổng trọng lượng viên nén lõi (tổng của các pha trong hạt + ngoài hạt)				

Theo các phương án, chế phẩm viên nén là bất kỳ chế phẩm nào được mô tả trong bảng 11 bao gồm khoảng 159,3mg niraparib tosylat monohydrat. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 37. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 38. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 39.

Bảng 10. Viên nén niraparib 100mg được lấy làm ví dụ (Các chế phẩm 35-39)

Thành phần	% Trọng lượng *	Chế phẩm 37	Chế phẩm 38	Chế phẩm 39
Pha trong hạt (~ 94-98% tổng trọng lượng viên nén lõi)				
Hoạt tính	khoảng 40-50	niraparib tosylat monohydrat		
Chất pha loãng 1	khoảng 8-14	lactosa monohydrat		
Chất pha loãng 2	khoảng 30-40	xenluloza vi tinh thể		
Chất kết dính	khoảng 1-3	povidon		
Chất gây rã	khoảng 0,1-2	crospovidon		
Chất trợ chảy/Chất hấp thụ/Chất hút bám	khoảng 2-4	silic dioxid		
Pha ngoài hạt (~ 2-6% trọng lượng của trọng lượng viên nén lõi)				
Chất gây rã	khoảng 0,1-2	crospovidon		
Chất trợ chảy/Chất hấp thụ/Chất hút bám	khoảng 0,1-2	silic dioxid		
Chất làm trơn	khoảng 0,1-2	magie stearat		
Tổng trọng lượng viên nén lõi	--	~ 300-350mg	~ 350-400mg	~ 400-450mg
* tính theo tổng trọng lượng viên nén lõi (tổng của các pha trong hạt + ngoài hạt)				

Theo các phương án, chế phẩm viên nén là bất kỳ chế phẩm nào được mô tả trong bảng 12 bao gồm khoảng 159,3mg niraparib tosylat monohydrat. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 40. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 41. Theo các phương án, chế phẩm viên nén là chế phẩm 42.

Bảng 11. Viên nén niraparib 100mg được lấy làm ví dụ (Các chế phẩm 40-42)

Thành phần	% Trọng lượng *	Chế phẩm 40	Chế phẩm 41	Chế phẩm 42
Pha trong hạt (~ 94-98% tổng trọng lượng viên nén lõi)				
Hoạt tính	khoảng 40-50	niraparib tosylat monohydrat		
Chất pha loãng 1	khoảng 8-14	lactoza khan		
Chất pha loãng 2	khoảng 30-40	xenluloza vi tinh thể		
Chất kết dính	khoảng 1-3	povidon		
Chất gây rã	khoảng 0,1-2	crospovidon		
Chất trợ chảy/Chất hấp thụ/Chất hút bám	khoảng 2-4	silic dioxit		
Pha ngoài hạt (~ 2-6% trọng lượng của trọng lượng viên nén lõi)				
Chất gây rã	khoảng 0,1-2	croscarmeloza natri		
Chất trợ chảy/Chất hấp thụ/Chất hút bám	khoảng 0,1-2	silic dioxit		
Chất làm trơn	khoảng 0,1-2	magie stearat		
Tổng trọng lượng viên nén lõi	--	~ 300-350mg	~ 350-400mg	~ 400-450mg
* tính theo tổng trọng lượng viên nén lõi (tổng của các pha trong hạt + ngoài hạt)				

Theo các phương án, tá dược bất kỳ trong các chế phẩm 1-42 được mô tả trong bản mô tả này có thể được thay đổi. Ví dụ, lượng chất pha loãng 2 có thể được thay đổi (như khoảng 7,5-15% trọng lượng hoặc khoảng 9-11% trọng lượng). Theo đó, mỗi chế phẩm 1a-42a chứa chất pha loãng 2 với lượng là khoảng 7,5-15% trọng lượng còn mặt khác là giống với các chế phẩm tương ứng 1-42. Tương tự, mỗi chế phẩm 1b-42b chứa chất pha loãng 2 với lượng là khoảng 9-11% trọng lượng còn mặt khác là giống với các chế phẩm tương ứng 1-42.

Theo các phương án khác, chế phẩm viên nén bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này (như bất kỳ một trong các chế phẩm 1-42) còn chứa lớp phủ (như bất kỳ lớp phủ nào được mô tả trong bản mô tả này).

Sự gây rã

Sự gây rã là phương pháp đo chất lượng của các dạng liều dùng qua đường miệng, như viên nén. Thông thường, được điển (như Dược điển Mỹ, Dược điển Anh, Dược điển Ấn Độ) có bộ các tiêu chuẩn riêng và cụ thể hóa các thử nghiệm sự phân rã. Dược điển của một số các tổ chức quốc tế đã được hài hòa hóa bởi Hội nghị quốc tế về hài hòa hóa (ICH) và có thể thay đổi cho nhau. Thử nghiệm sự phân rã được thực hiện để tìm ra thời gian cần để dạng liều dùng rã qua đường miệng được phân rã hoàn toàn. Thời gian của sự phân rã có thể là phép đo chất lượng. Đó là bởi vì, ví dụ, việc phân rã là bước giới hạn tốc độ sự giải phóng vật liệu hoạt tính được mang bởi viên nén. Nếu thời gian rã là quá thấp thì nghĩa là thành phần hoạt tính có thể nói cách khác là được giải phóng quá chậm, như vậy có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ sự có mặt của thành phần hoạt tính với cơ thể khi tiêu hóa. Ngược lại, nếu sự phân rã là quá nhanh thì việc đảo ngược lại có thể là đúng.

Thử nghiệm sự phân rã được tiến hành sử dụng thiết bị phân rã. Mặc dù có một số thay đổi nhỏ trong các dược điển khác nhau, cấu tạo cơ bản và sự vận hành của thiết bị nhìn chung là như nhau. Thử nghiệm cụ thể như sau. Thiết bị gồm có giỏ làm bằng polyvinyl trong suốt hoặc vật liệu dẻo khác. Nó cụ thể có các ống được đặt trong cùng một giỏ với đường kính bằng nhau và lưới thép được làm bằng thép không gỉ với kích cỡ lỗ đồng đều được cố định vào mỗi ống. Các đĩa kim loại nhỏ có thể được sử dụng để cho phép sự nhúng dạng liều dùng một cách hoàn toàn. Bộ giá đỡ giỏ tổng thể là di chuyển được bằng động cơ kiểu pittong mà được cố định vào đỉnh của hệ thống giá đỡ giỏ. Bộ tổng thể được nhúng trong thùng chứa môi trường mà trong đó thử nghiệm sự phân rã được thực hiện. Thùng được trang bị bộ ổn nhiệt để điều chỉnh nhiệt độ của môi trường chất lỏng đến nhiệt độ mong muốn.

Thử nghiệm sự phân rã đối với mỗi dạng liều dùng được đưa ra trong dược điển. Có một số thử nghiệm chung đối với các loại dạng liều dùng cụ thể. Một số loại dạng liều dùng và các thử nghiệm sự phân rã của chúng là: (1) Viên nén không được bao- thử nghiệm có thể sử dụng nước cất làm môi trường ở nhiệt độ $37 \pm 2^\circ\text{C}$ ở mức

29-32 chu kỳ mỗi phút; thử nghiệm được hoàn thiện sau 15 phút. Có thể chấp nhận khi không có lỗi rõ ràng vào cuối chu kỳ (đối với ít nhất 5 viên nén hoặc viên nang) và nếu khối lượng không dính vào đĩa nhúng. (2) Viên nén được bao- quy trình thử nghiệm tương tự có thể được áp dụng tuy nhiên thời gian vận hành là 30 phút. (3) Viên nén tan trong ruột/kháng lại dịch vị- thử nghiệm có thể được thực hiện đầu tiên trong nước cất (ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút; USP và không có nước cất mỗi BP và IP), sau đó nó được thử nghiệm trong 0,1M HCL (đến 2 giờ; BP) hoặc dịch vị bị kích thích (1 giờ; USP) sau đó là chất đệm phosphat, độ pH 6,8 (1 giờ; BP) hoặc dịch trong ruột không có enzym bị kích thích (1 giờ; USP). (4) Viên nén có thể nhai được- được loại trừ khỏi thử nghiệm sự phân rã (BP và IP), 4 giờ (USP). Có một số ví dụ nhằm minh họa.

Thử nghiệm sự phân rã được lấy làm ví dụ sử dụng thiết bị thử nghiệm USP <701> tiêu chuẩn. Mỗi viên nén được đặt trong sáu rãnh máy thử nghiệm sự phân rã, có mắt lưới thép không gỉ ở đáy. Bộ cảm biến từ tính được đặt ở trên viên nén. Giỏ có các rãnh được nhúng trong bể nước có nhiệt độ được kiểm soát ở nhiệt độ 37°C. Giỏ được dịch chuyển lên và xuống trong bể khoảng giữa 29-32 chu kỳ mỗi phút. Khi viên nén phân rã hoàn toàn, bộ cảm biến trên viên nén tiếp xúc với mắt lưới. Bộ cảm biến tự động ghi lại thời gian mà viên nén phân rã.

Theo một số phương án, viên nén có thời gian rã từ khoảng 30 giây đến khoảng 300 giây. Theo một số phương án, viên nén có thời gian rã từ khoảng 30 giây đến khoảng 200 giây. Theo một số phương án, viên nén có thời gian rã từ khoảng 30 giây đến khoảng 150 giây. Theo một số phương án, viên nén có thời gian rã khoảng 30 giây, khoảng 40 giây, khoảng 50 giây, khoảng 60 giây, khoảng 70 giây, khoảng 80 giây, khoảng 90 giây, khoảng 100 giây, khoảng 110 giây, khoảng 120 giây, khoảng 130 giây, khoảng 140 giây, khoảng 150 giây, khoảng 160 giây, khoảng 170 giây, khoảng 180 giây, khoảng 190 giây, khoảng 200 giây, khoảng 210 giây, khoảng 220 giây, khoảng 230 giây, khoảng 240 giây, khoảng 250 giây, khoảng 260 giây, khoảng 270 giây, khoảng 280 giây, khoảng 290 giây, hoặc khoảng 300 giây.

Tính ổn định

Theo một số phương án, dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này là ổn định theo sự phân bố cỡ hạt trong ít nhất khoảng: 30 ngày, 60 ngày, 90 ngày, 6 tháng, 1 năm, 18 tháng, 2 năm, 3 năm, 4 năm, hoặc 5 năm, ví dụ khoảng 80%-100% chẳng

hạn như khoảng: 80%, 90%, 95%, hoặc 100% được phẩm là ổn định theo sự phân bố cỡ hạt. Theo một số phương án, các hạt niraparib ổn định được mô tả trong bản mô tả này ở dạng liều dùng rắn qua đường miệng không thể hiện sự gia tăng cỡ hạt hiệu quả lớn hơn 50% lên đến khoảng 3, 6, 9, 12, 24 hoặc 36 tháng bảo quản ở nhiệt độ trong phòng (khoảng 15°C đến khoảng 25°C). Theo một số phương án, các hạt niraparib ổn định được mô tả trong bản mô tả này ở dạng liều dùng rắn qua đường miệng không thể hiện sự gia tăng cỡ hạt hiệu quả lớn hơn 60% lên đến khoảng 3, 6, 9, 12, 24 hoặc 36 tháng bảo quản ở nhiệt độ trong phòng (khoảng 15°C đến khoảng 25°C). Theo một số phương án, các hạt niraparib ổn định được mô tả trong bản mô tả này ở dạng liều dùng rắn qua đường miệng không thể hiện sự gia tăng cỡ hạt hiệu quả lớn hơn 70% lên đến khoảng 3, 6, 9, 12, 24 hoặc 36 tháng bảo quản ở nhiệt độ trong phòng (khoảng 15°C đến khoảng 25°C). Theo một số phương án, các hạt niraparib ổn định được mô tả trong bản mô tả này ở dạng liều dùng rắn qua đường miệng không thể hiện sự gia tăng cỡ hạt hiệu quả lớn hơn 80% lên đến khoảng 3, 6, 9, 12, 24 hoặc 36 tháng bảo quản ở nhiệt độ trong phòng (khoảng 15°C đến khoảng 25°C). Theo một số phương án, các hạt niraparib ổn định được mô tả trong bản mô tả này ở dạng liều dùng rắn qua đường miệng không thể hiện sự gia tăng cỡ hạt hiệu quả lớn hơn 90% lên đến khoảng 3, 6, 9, 12, 24 hoặc 36 tháng bảo quản ở nhiệt độ trong phòng (khoảng 15°C đến khoảng 25°C). Theo một số phương án, các hạt niraparib ổn định được mô tả trong bản mô tả này ở dạng liều dùng rắn qua đường miệng không thể hiện sự gia tăng cỡ hạt hiệu quả lớn hơn 95% lên đến khoảng 3, 6, 9, 12, 24 hoặc 36 tháng bảo quản ở nhiệt độ trong phòng (khoảng 15°C đến khoảng 25°C).

Theo một số phương án, các hạt niraparib ổn định được mô tả trong bản mô tả này ở dạng liều dùng rắn qua đường miệng sẽ không thể hiện sự gia tăng cỡ hạt hiệu quả lớn hơn 50% lên đến 3, 6, 9, 12, 24 hoặc 36 tháng bảo quản ở khoảng nhiệt độ 15°C đến 30°C, 15°C đến 40°C, hoặc 15°C đến 50°C. Theo một số phương án, các hạt niraparib ổn định được mô tả trong bản mô tả này ở dạng liều dùng rắn qua đường miệng sẽ không thể hiện sự gia tăng cỡ hạt hiệu quả lớn hơn 60% lên đến 3, 6, 9, 12, 24 hoặc 36 tháng bảo quản ở khoảng nhiệt độ 15°C đến 30°C, 15°C đến 40°C, hoặc 15°C đến 50°C. Theo một số phương án, các hạt niraparib ổn định được mô tả trong bản mô tả này ở dạng liều dùng rắn qua đường miệng sẽ không thể hiện sự gia tăng cỡ hạt hiệu quả lớn hơn 70% lên đến 3, 6, 9, 12, 24 hoặc 36 tháng bảo quản ở nhiệt độ

khoảng 15°C đến 30°C, 15°C đến 40°C, hoặc 15°C đến 50°C. Theo một số phương án, các hạt niraparib ổn định được mô tả trong bản mô tả này ở dạng liều dùng rắn qua đường miệng sẽ không thể hiện sự gia tăng cỡ hạt hiệu quả lớn hơn 80% lên đến 3, 6, 9, 12, 24 hoặc 36 tháng bảo quản ở nhiệt độ khoảng 15°C đến 30°C, 15°C đến 40°C, hoặc 15°C đến 50°C. Theo một số phương án, các hạt niraparib ổn định được mô tả trong bản mô tả này ở dạng liều dùng rắn qua đường miệng sẽ không thể hiện sự gia tăng cỡ hạt hiệu quả lớn hơn 90% lên đến 3, 6, 9, 12, 24 hoặc 36 tháng bảo quản ở nhiệt độ khoảng 15°C đến 30°C, 15°C đến 40°C, hoặc 15°C đến 50°C. Theo một số phương án, các hạt niraparib ổn định được mô tả trong bản mô tả này ở dạng liều dùng rắn qua đường miệng sẽ không thể hiện sự gia tăng cỡ hạt hiệu quả lớn hơn 95% lên đến 3, 6, 9, 12, 24 hoặc 36 tháng bảo quản ở nhiệt độ khoảng 15°C đến 30°C, 15°C đến 40°C, hoặc 15°C đến 50°C.

Theo một số phương án, dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này là ổn định với sự thoái biến hợp chất trong ít nhất khoảng: 30 ngày, 60 ngày, 90 ngày, 6 tháng, 1 năm, 18 tháng, 2 năm, 3 năm, 4 năm, hoặc 5 năm, ví dụ khoảng 80%-100% chẳng hạn như khoảng: 80%, 90%, 95%, hoặc 100% hoạt chất được trong dược phẩm là ổn định. Tính ổn định có thể được đo bằng phép sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC). Theo một số phương án, khoảng 80%-100% (như khoảng: 90%-100% hoặc 95-100%) niraparib hoặc muối được dụng của nó (như niraparib tosylat monohydrat) trong dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này là ổn định trong ít nhất khoảng: 30, 60, 90, 180, 360, 540, hoặc 720 ngày, ví dụ hơn 90 ngày. Theo một số phương án, khoảng: 80%, 85%, 90%, 95%, hoặc 100% (như khoảng 95%) niraparib hoặc muối được dụng của nó (như niraparib tosylat monohydrat) là ổn định với sự thoái biến hợp chất trong 30 ngày hoặc lâu hơn. Trong mỗi trường hợp, tính ổn định có thể được đo bằng HPLC hoặc phương pháp khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Các phương pháp đánh giá tính ổn định bảo quản hóa chất của các dạng liều dùng rắn được mô tả trong tài liệu. Xem, ví dụ như S. T. Colgan, T. J. Watson, R. D. Whipple, R. Nosal, J. V. Beaman, D. De Antonis, "The Application of Science và Risk Based Concepts to Drug Substance Stability Strategies" J. Pharm. Innov. 7:205-2013 (2012); Waterman KC, Carella AJ, Gumkowski MJ, et al. Giao thức được cải thiện và phân tích dữ liệu sự đánh giá thời hạn sử dụng nhanh các dạng liều dùng rắn. Pharm Res 2007; 24(4):780-90; và S. T. Colgan, R. J. Timpano, D. Diaz, M. Roberts, R. Weaver, K. Ryan, K. Fields, G.

Scrivens, Opportunities for Lean Stability Strategies” J. Pharm. Innov. 9:259-271 (2014).

Theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này là ổn định với sự thoái biến hợp chất (ví dụ ít hơn 30% sự thoái biến, ít hơn 25% sự thoái biến, ít hơn 20% sự thoái biến, ít hơn 15% sự thoái biến, ít hơn 10% sự thoái biến, ít hơn 8% sự thoái biến, ít hơn 5% sự thoái biến, ít hơn 3% sự thoái biến, ít hơn 2% sự thoái biến, hoặc ít hơn 5% sự thoái biến) qua thời gian bất kỳ ít nhất khoảng 1 ngày, ít nhất khoảng 2 ngày, ít nhất khoảng 3 ngày, ít nhất khoảng 4 ngày, ít nhất khoảng 5 ngày, ít nhất khoảng 6 ngày, ít nhất khoảng 1 tuần, ít nhất khoảng 2 tuần, ít nhất khoảng 3 tuần, ít nhất khoảng 4 tuần, ít nhất khoảng 5 tuần, ít nhất khoảng 6 tuần, ít nhất khoảng 7 tuần, ít nhất khoảng 8 tuần, ít nhất khoảng 3 tháng, ít nhất khoảng 4 tháng, ít nhất khoảng 5 tháng, ít nhất khoảng 6 tháng, ít nhất khoảng 7 tháng, ít nhất khoảng 8 tháng, ít nhất khoảng 9 tháng, ít nhất khoảng 10 tháng, ít nhất khoảng 11 tháng, ít nhất khoảng 12 tháng, ít nhất khoảng 24 tháng, hoặc ít nhất khoảng 36 tháng dưới các điều kiện bảo quản (ví dụ nhiệt độ trong phòng). Theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này là ổn định với sự thoái biến hợp chất qua thời gian ít nhất khoảng 1 tuần. Theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này là ổn định với sự thoái biến hợp chất qua thời gian ít nhất khoảng 1 tháng. Theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này là ổn định với sự thoái biến hợp chất qua thời gian ít nhất khoảng 3 tháng. Theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này là ổn định với sự thoái biến hợp chất qua thời gian ít nhất khoảng 6 tháng. Theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này là ổn định với sự thoái biến hợp chất qua thời gian ít nhất khoảng 9 tháng. Theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này là ổn định với sự thoái biến hợp chất qua thời gian ít nhất khoảng 12 tháng.

Các phương pháp đánh giá tính ổn định hóa chất của các dạng liều dùng rắn khi bảo quản, bao gồm dưới các tình trạng hóa già nhanh được mô tả trong tài liệu. Xem, ví dụ như S. T. Colgan, T. J. Watson, R. D. Whipple, R. Nosal, J. V. Beaman, D. De Antonis, “The Application of Science và Risk Based Concepts to Drug Substance Stability Strategies” J. Pharm. Innov. 7:205-2013 (2012); Waterman KC, Carella AJ, Gumkowski MJ, et al. Giao thức được cải thiện và phân tích dữ liệu sự đánh giá thời

hạn sử dụng nhanh các dạng liều dùng rắn. Pharm Res 2007; 24(4):780-90; và S. T. Colgan, R. J. Timpano, D. Diaz, M. Roberts, R. Weaver, K. Ryan, K. Fields, G. Scrivens, Opportunities for Lean Stability Strategies” J. Pharm. Innov. 9:259-271 (2014). Tính ổn định hóa học của các dạng liều dùng rắn cũng có thể được quy định theo Hội nghị quốc tế về hài hòa các thủ tục đăng ký dược phẩm sử dụng cho con người (ICH) hoặc Tổ chức Y tế thế giới (WHO).

Phụ thuộc vào vùng miền trên địa cầu mà ở đó dược phẩm được dự kiến được sử dụng và/hoặc được bảo quản, các nghiên cứu tính ổn định có thể được thực hiện theo các điều kiện khí hậu của nước đó. Địa cầu thường được chia thành năm đới khác biệt nhau: nhiệt độ, Địa trung hải/cận nhiệt đới, khô nóng, nóng ẩm/vùng nhiệt đới, và nóng/độ ẩm cao hơn. Người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật liên quan có thể quyết định các điều kiện thích hợp để thử nghiệm ở vùng khí hậu đặc biệt.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến chế phẩm bao gồm viên nén chứa: lượng hiệu quả của niraparib để ức chế polyadenosin diphosphat ribosa polymeraza (PARP) khi được sử dụng ở đối tượng cần điều trị; trong đó viên nén có ít nhất một trong số các đặc tính sau đây: a) viên nén chứa ít hơn 0,2% trọng lượng của một sản phẩm thoái biến niraparib bất kỳ; b) viên nén chứa ít hơn 0,2% trọng lượng của một sản phẩm thoái biến niraparib bất kỳ sau khi bảo quản trong 1 tháng ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối (RH) 75%; và c) viên nén chứa ít hơn 0,2% trọng lượng của một sản phẩm thoái biến niraparib bất kỳ sau khi bảo quản trong 2 tháng ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối (RH) 75%.

Theo một số phương án, viên nén chứa ít hơn 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, hoặc 0,001% trọng lượng của một sản phẩm thoái biến niraparib bất kỳ. Theo một số phương án, viên nén chứa ít hơn 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, hoặc 0,001% trọng lượng của một sản phẩm thoái biến niraparib bất kỳ sau khi bảo quản trong 1 tháng ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối (RH) 75%. Theo một số phương án, viên nén chứa ít hơn 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, hoặc 0,001% trọng lượng của một sản phẩm thoái biến niraparib bất kỳ sau khi bảo quản trong 2 tháng ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối (RH) 75%.

Theo một số phương án, viên nén chứa một sản phẩm thoái biến niraparib bất kỳ với lượng khoảng 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, hoặc 0,001% trọng lượng. Theo một số phương án, viên nén chứa khoảng 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05% , 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, hoặc 0,001% trọng lượng của một sản phẩm thoái biến niraparib bất kỳ sau khi bảo quản trong 1 tháng ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối (RH) 75%. Theo một số phương án, viên nén chứa khoảng 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,005%, hoặc 0,001% trọng lượng của một sản phẩm thoái biến niraparib bất kỳ sau khi bảo quản trong 2 tháng ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối (RH) 75%.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng liều dùng qua đường miệng chứa niraparib và chất mang dược dụng, trong đó dạng liều dùng thể hiện ít hơn 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%, hoặc 0,001% trọng lượng của sự tạo thành một hoặc nhiều sản phẩm thoái biến, như một hoặc nhiều sản phẩm thoái biến niraparib, sau khi bảo quản trong 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng, 24 tháng, hoặc 36 tháng ở nhiệt độ 5°C. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng liều dùng qua đường miệng chứa niraparib và chất mang dược dụng, trong đó dạng liều dùng thể hiện ít hơn 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%, hoặc 0,001% trọng lượng của sự tạo thành một hoặc nhiều sản phẩm thoái biến, như một hoặc nhiều sản phẩm thoái biến niraparib, sau khi bảo quản trong 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng, 24 tháng, hoặc 36 tháng ở nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối (RH) 60%. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng liều dùng qua đường miệng chứa niraparib và chất mang dược dụng, trong đó dạng liều dùng thể hiện ít hơn 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%, hoặc 0,001% trọng lượng của sự tạo thành một hoặc nhiều sản phẩm thoái biến, như một hoặc nhiều sản phẩm thoái biến niraparib, sau khi bảo quản trong 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng, 24 tháng, hoặc 36 tháng ở nhiệt độ 30°C và độ ẩm tương đối (RH) 65%. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng liều

dùng qua đường miệng chứa niraparib và chất mang dược dụng, trong đó dạng liều dùng thể hiện ít hơn 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%, hoặc 0,001% trọng lượng của sự tạo thành một hoặc nhiều sản phẩm thoái biến, như một hoặc nhiều sản phẩm thoái biến niraparib, sau khi bảo quản trong 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng, 24 tháng, hoặc 36 tháng ở nhiệt độ 40 °C và độ ẩm tương đối (RH) 75%.

Theo một số phương án, lượng của một hoặc nhiều hoặc tổng số tạp chất hoặc các sản phẩm thoái biến của niraparib là từ khoảng 0,01mg đến 0,05mg, 0,05mg đến 0,1mg, 0,1mg đến 0,2mg, 0,2mg đến 0,25mg, 0,25mg đến 0,5mg, 0,5mg đến 0,75mg, 0,7mg đến 0,95mg, 0,9mg đến 1,15mg, 1,1mg đến 1,35mg, 1,3mg đến 1,5mg, 1,5mg đến 1,75mg, 1,75 đến 1,95mg, 1,9mg đến 2,15mg, 2,1mg đến 2,35mg, 2,3mg đến 2,55mg, 2,5mg đến 2,75mg, 2,7mg đến 3,0mg, 2,9mg đến 3,15mg, 3,1mg đến 3,35mg, 3,3mg đến 3,5mg, 3,5mg đến 3,75mg, 3,7mg đến 4,0mg, 4,0mg đến 4,5mg, 4,5mg đến 5,0mg, 5,0mg đến 5,5mg, 5,5mg đến 6,0mg, 6,0mg đến 6,5mg, 6,5mg đến 7,0mg, 7,0mg đến 7,5mg, 7,5mg đến 8,0mg, 8,0mg đến 8,5mg, 8,5mg đến 9,0mg, 9,0mg đến 9,5mg, hoặc 9,5mg đến 10,0mg. Theo một số phương án, lượng của một hoặc nhiều hoặc tổng số tạp chất hoặc các sản phẩm thoái biến của niraparib là ít hơn khoảng hoặc khoảng 0,01mg, 0,05mg, 0,1mg, 0,2mg, 0,25mg, 0,5mg, 0,7mg, 0,9mg, 1,1mg, 1,3mg, 1,5mg, 1,7mg, 1,9mg, 2,0mg, 2,3mg, 2,5mg, 2,75mg, 3,0mg, 3,1mg, 3,3mg, 3,5mg, 3,7mg, 4,0mg, 4,5mg, 5,0mg, 5,5mg, 6,0mg, 6,5mg, 7,0mg, 7,5mg, 8,0mg, 8,5mg, 9,0mg, 9,5mg, hoặc 10,0mg.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng liều dùng qua đường miệng chứa niraparib và chất mang dược dụng, trong đó dạng liều dùng thể hiện ít hơn 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%, hoặc 0,001% trọng lượng của sự tạo thành một hoặc nhiều sản phẩm thoái biến sau khi bảo quản trong 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng, 24 tháng, hoặc 36 tháng ở nhiệt độ 5°C. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng liều dùng qua đường miệng chứa niraparib và chất mang dược dụng, trong đó dạng liều dùng thể hiện ít hơn 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%, hoặc 0,001% trọng lượng của sự tạo thành một hoặc nhiều sản phẩm thoái biến sau khi bảo quản trong 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng, 24 tháng, hoặc 36 tháng ở nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối (RH) 60%. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng liều dùng qua đường miệng chứa niraparib và chất mang dược dụng, trong đó dạng liều dùng thể hiện ít hơn 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%, hoặc 0,001% trọng lượng của sự tạo thành một hoặc nhiều sản phẩm thoái biến sau khi bảo quản trong 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng, 24 tháng, hoặc 36 tháng ở nhiệt độ 30°C và độ ẩm tương đối (RH) 65%. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng liều dùng qua đường miệng chứa niraparib và chất mang dược dụng, trong đó dạng liều dùng thể hiện ít hơn 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%, hoặc 0,001% trọng lượng sự tạo thành của một hoặc nhiều sản phẩm thoái biến sau khi bảo quản trong 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng, 24 tháng, hoặc 36 tháng ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối (RH) 75%.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng liều dùng qua đường miệng chứa niraparib và chất mang dược dụng, trong đó dạng liều dùng thể hiện ít hơn 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05%, 0,025%, hoặc 0,001% trọng lượng của sự tạo thành của một sản phẩm thoái biến bất kỳ, sau khi bảo quản trong 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng, 24 tháng, hoặc 36 tháng ở nhiệt độ 5°C. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng liều dùng qua đường miệng chứa niraparib và chất mang dược dụng, trong đó dạng liều dùng thể hiện ít hơn 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05%, 0,025%, hoặc 0,001% trọng lượng của sự tạo thành của một sản phẩm thoái biến bất kỳ, sau khi bảo quản trong 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng, 24 tháng, hoặc 36 tháng ở nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối (RH) 60%. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng liều dùng qua đường miệng chứa niraparib và chất mang dược dụng, trong đó dạng liều dùng thể hiện ít hơn 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05%, 0,025%, hoặc 0,001% trọng lượng của

sự tạo thành của một sản phẩm thoái biến bất kỳ, sau khi bảo quản trong 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng, 24 tháng, hoặc 36 tháng ở nhiệt độ 30°C và độ ẩm tương đối (RH) 65%. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng liều dùng qua đường miệng chứa niraparib và chất mang dược dụng, trong đó dạng liều dùng thể hiện ít hơn 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05%, 0,025%, hoặc 0,001% trọng lượng của sự tạo thành một sản phẩm thoái biến bất kỳ, sau khi bảo quản trong 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng, 24 tháng, hoặc 36 tháng ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối (RH) 75%.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng liều dùng qua đường miệng chứa niraparib và chất mang dược dụng, trong đó dạng liều dùng thể hiện ít hơn 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05%, 0,025%, hoặc 0,001% trọng lượng của sự tạo thành của tổng các sản phẩm thoái biến, bao gồm các sản phẩm thoái biến niraparib sau khi bảo quản trong 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng, 24 tháng, hoặc 36 tháng ở nhiệt độ 5°C. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng liều dùng qua đường miệng chứa niraparib và chất mang dược dụng, trong đó dạng liều dùng thể hiện ít hơn 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05% , 0,025%, hoặc 0,001% trọng lượng của sự tạo thành của tổng các sản phẩm thoái biến, bao gồm các sản phẩm thoái biến niraparib sau khi bảo quản trong 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng, 24 tháng, hoặc 36 tháng ở nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối (RH) 60%. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng liều dùng qua đường miệng chứa niraparib và chất mang dược dụng, trong đó dạng liều dùng thể hiện ít hơn 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05%, 0,025%, hoặc 0,001% trọng lượng của sự tạo thành của tổng các sản phẩm thoái biến, bao gồm tổng các sản phẩm thoái biến niraparib sau khi bảo quản trong 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng, 24 tháng, hoặc 36 tháng ở nhiệt độ 30°C và độ ẩm tương đối (RH) 65%. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng liều dùng qua đường miệng chứa niraparib và chất mang dược dụng, trong đó dạng liều dùng thể hiện ít hơn 1,5%, 1,4%, 1,3%, 1,2%, 1,1%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05%, 0,025%, hoặc 0,001% trọng lượng của sự tạo thành tổng các sản phẩm thoái biến, bao gồm các sản

phẩm thoái biến niraparib sau khi bảo quản trong 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng, 24 tháng, hoặc 36 tháng ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối (RH) 70%.

Theo một số phương án, chế phẩm chứa nước với lượng nhỏ hơn 10% trọng lượng. Theo một số phương án, chế phẩm chứa nước sau khi bảo quản 1 tháng ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối (RH) 75% với lượng nhỏ hơn 10% trọng lượng. Theo một số phương án, chế phẩm chứa nước sau khi bảo quản 2 tháng ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối (RH) 75% với lượng nhỏ hơn 10% trọng lượng.

Theo một số phương án, chế phẩm chứa nước với lượng nhỏ hơn 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, hoặc 0,1% trọng lượng. Theo một số phương án, chế phẩm chứa nước với lượng khoảng 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, hoặc 0,1% trọng lượng. Theo một số phương án, chế phẩm chứa nước với lượng nhỏ hơn 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, hoặc 0,1% trọng lượng sau khi bảo quản trong 1 tháng ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối (RH) 75%. Theo một số phương án, chế phẩm chứa nước với lượng khoảng 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, hoặc 0,1% trọng lượng sau khi bảo quản trong 1 tháng ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối (RH) 75%. Theo một số phương án, chế phẩm chứa nước với lượng nhỏ hơn 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, hoặc 0,1% trọng lượng sau khi bảo quản trong 2 tháng ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối (RH) 75%. Theo một số phương án, chế phẩm chứa nước với lượng khoảng 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, hoặc 0,1% trọng lượng sau khi bảo quản trong 2 tháng ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối (RH) 75%. Theo một số phương án, chế phẩm chứa nước với lượng nhỏ hơn 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, hoặc 0,1% trọng lượng sau khi bảo quản trong 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng, 24 tháng, hoặc 36 tháng ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối (RH) 75%. Theo một số phương án, chế phẩm chứa nước với lượng khoảng 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, hoặc 0,1% trọng lượng sau khi bảo quản trong 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng, 24 tháng, hoặc 36 tháng ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối (RH) 75%.

Viên nén

Theo một số phương án, dược phẩm được bào chế thành các dạng liều dùng được phẩm rắn qua đường miệng. Các dạng liều dùng được phẩm rắn qua đường miệng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở viên nén, các viên nang, bột, các hạt và túi. Ví dụ, dạng liều dùng được phẩm rắn qua đường miệng có thể là viên nén.

Theo một số phương án, lượng hiệu quả điều trị của niraparib hoặc muối được dụng của nó được sử dụng ở đối tượng qua dạng liều dùng rắn là nằm trong khoảng từ khoảng 1mg đến khoảng 2000mg. Theo một số phương án, lượng hiệu quả điều trị của niraparib hoặc muối được dụng của nó được sử dụng ở đối tượng qua dạng liều dùng rắn nằm trong khoảng từ khoảng 1mg đến khoảng 1000mg. Theo một số phương án, lượng hiệu quả điều trị của niraparib hoặc muối được dụng của nó được sử dụng ở đối tượng qua dạng liều dùng rắn nằm trong khoảng từ khoảng 50mg đến khoảng 300mg. Theo một số phương án, chế phẩm niraparib được sử dụng ở dạng liều dùng rắn ở nồng độ từ khoảng 50mg đến khoảng 100mg. Theo một số phương án, chế phẩm niraparib được sử dụng ở dạng liều dùng rắn ở nồng độ từ khoảng 100mg đến khoảng 300mg. Ví dụ, lượng hiệu quả điều trị của niraparib hoặc muối được dụng của nó được sử dụng ở đối tượng qua dạng liều dùng rắn có thể là từ khoảng 1mg đến 5mg, 5mg đến 10mg, 10mg đến 20mg, 20mg đến 25mg, 35mg đến 50mg, 50mg đến 75mg, 70mg đến 95mg, 90mg đến 115mg, 110mg đến 135mg, 130mg đến 155mg, 150mg đến 175mg, 170 đến 195mg, 190mg đến 215mg, 210mg đến 235mg, 230mg đến 255mg, 250mg đến 275mg, 270mg đến 300mg, 290mg đến 315mg, 310mg đến 335mg, 330mg đến 355mg, 350mg đến 375mg, 370mg đến 400mg, 400mg đến 450mg, 450mg đến 500mg, 500mg đến 550mg, 550mg đến 600mg, 600mg đến 650mg, 650mg đến 700mg, 700mg đến 750mg, 750mg đến 800mg, 800mg đến 850mg, 850mg đến 900mg, 900mg đến 950mg, hoặc 950mg đến 1000mg, 1000mg đến 1050mg, 1050mg đến 1100mg, 1100mg đến 1150mg, 1150mg đến 1200mg, 1200mg đến 1250mg, 1250mg đến 1300mg, 1300mg đến 1350mg, 1350mg đến 1400mg, 1400mg đến 1450mg, 1450mg đến 1500mg, 1500mg đến 1550mg, 1550mg đến 1600mg, 1600mg đến 1650mg, 1650mg đến 1700mg, 1700mg đến 1750mg, 1750mg đến 1800mg, 1800mg đến 1850mg, 1850mg đến 1900mg, 1900mg đến 1950mg, hoặc 1950mg đến 2000mg. Ví dụ, lượng hiệu quả điều trị của niraparib tosylat monohydrat được sử dụng ở đối tượng qua dạng liều dùng rắn có thể là từ khoảng 1mg đến khoảng 2000mg, ví dụ, từ

khoảng 1mg đến 5mg, 5mg đến 10mg, 10mg đến 20mg, 20mg đến 25mg, 35mg đến 50mg, 50mg đến 75mg, 70mg đến 95mg, 90mg đến 115mg, 110mg đến 135mg, 130mg đến 155mg, 150mg đến 175mg, 170 đến 195mg, 190mg đến 215mg, 210mg đến 235mg, 230mg đến 255mg, 250mg đến 275mg, 270mg đến 300mg, 290mg đến 315mg, 310mg đến 335mg, 330mg đến 355mg, 350mg đến 375mg, 370mg đến 400mg, 400mg đến 450mg, 450mg đến 500mg, 500mg đến 550mg, 550mg đến 600mg, 600mg đến 650mg, 650mg đến 700mg, 700mg đến 750mg, 750mg đến 800mg, 800mg đến 850mg, 850mg đến 900mg, 900mg đến 950mg, 950mg đến 1000mg, 1000mg đến 1050mg, 1050mg đến 1100mg, 1100mg đến 1150mg, 1150mg đến 1200mg, 1200mg đến 1250mg, 1250mg đến 1300mg, 1300mg đến 1350mg, 1350mg đến 1400mg, 1400mg đến 1450mg, 1450mg đến 1500mg, 1500mg đến 1550mg, 1550mg đến 1600mg, 1600mg đến 1650mg, 1650mg đến 1700mg, 1700mg đến 1750mg, 1750mg đến 1800mg, 1800mg đến 1850mg, 1850mg đến 1900mg, 1900mg đến 1950mg, hoặc 1950mg đến 2000mg. Trong một số khía cạnh, dạng liều dùng rắn qua đường miệng có thể được sử dụng một lần (s.i.d.), hai lần (b.i.d.), hoặc ba lần (t.i.d.) một ngày.

Ví dụ, lượng hiệu quả điều trị của niraparib hoặc muối dược dụng của nó được sử dụng ở đối tượng qua dạng liều dùng rắn có thể là từ khoảng 1mg đến 5mg, 5mg đến 10mg, 10mg đến 20mg, 20mg đến 25mg, 25mg đến 50mg, 50mg đến 75mg, 70mg đến 95mg, 90mg đến 115mg, 110mg đến 135mg, 130mg đến 155mg, 150mg đến 175mg, 170 đến 195mg, 190mg đến 215mg, 210mg đến 235mg, 230mg đến 255mg, 250mg đến 275mg, 270mg đến 300mg, 290mg đến 315mg, 310mg đến 335mg, 330mg đến 355mg, 350mg đến 375mg, 370mg đến 400mg, 400mg đến 450mg, 450mg đến 500mg, 500mg đến 550mg, 550mg đến 600mg, 600mg đến 650mg, 650mg đến 700mg, 700mg đến 750mg, 750mg đến 800mg, 800mg đến 850mg, 850mg đến 900mg, 900mg đến 950mg, 950mg đến 1000mg, 1000mg đến 1050mg, 1050mg đến 1100mg, 1100mg đến 1150mg, 1150mg đến 1200mg, 1200mg đến 1250mg, 1250mg đến 1300mg, 1300mg đến 1350mg, 1350mg đến 1400mg, 1400mg đến 1450mg, 1450mg đến 1500mg, 1500mg đến 1550mg, 1550mg đến 1600mg, 1600mg đến 1650mg, 1650mg đến 1700mg, 1700mg đến 1750mg, 1750mg đến 1800mg, 1800mg đến 1850mg, 1850mg đến 1900mg, 1900mg đến 1950mg, hoặc 1950mg đến 2000mg. Ví dụ, lượng hiệu quả điều trị của niraparib tosylat monohydrat được sử dụng ở đối tượng qua dạng liều dùng rắn có thể là từ khoảng 1mg đến 5mg, 5mg đến 10mg, 10mg đến

20mg, 20mg đến 25mg, 25mg đến 50mg, 50mg đến 75mg, 70mg đến 95mg, 90mg đến 115mg, 110mg đến 135mg, 130mg đến 155mg, 150mg đến 175mg, 170 đến 195mg, 190mg đến 215mg, 210mg đến 235mg, 230mg đến 255mg, 250mg đến 275mg, 270mg đến 300mg, 290mg đến 315mg, 310mg đến 335mg, 330mg đến 355mg, 350mg đến 375mg, 370mg đến 400mg, 400mg đến 450mg, 450mg đến 500mg, 500mg đến 550mg, 550mg đến 600mg, 600mg đến 650mg, 650mg đến 700mg, 700mg đến 750mg, 750mg đến 800mg, 800mg đến 850mg, 850mg đến 900mg, 900mg đến 950mg, 950mg đến 1000mg, 1000mg đến 1050mg, 1050mg đến 1100mg, 1100mg đến 1150mg, 1150mg đến 1200mg, 1200mg đến 1250mg, 1250mg đến 1300mg, 1300mg đến 1350mg, 1350mg đến 1400mg, 1400mg đến 1450mg, 1450mg đến 1500mg, 1500mg đến 1550mg, 1550mg đến 1600mg, 1600mg đến 1650mg, 1650mg đến 1700mg, 1700mg đến 1750mg, 1750mg đến 1800mg, 1800mg đến 1850mg, 1850mg đến 1900mg, 1900mg đến 1950mg, hoặc 1950mg đến 2000mg. Trong một số khía cạnh, dạng liều dùng rắn qua đường miệng có thể được sử dụng một lần (s.i.d.), hai lần (b.i.d.), hoặc ba lần (t.i.d.) một ngày.

Ví dụ, lượng hiệu quả điều trị của niraparib hoặc muối dược dụng của nó được sử dụng ở đối tượng qua dạng liều dùng rắn có thể là từ khoảng 1mg đến 5mg, 5mg đến 10mg, 10mg đến 20mg, 20mg đến 25mg, 25mg đến 50mg, 50mg đến 75mg, 70mg đến 95mg, 90mg đến 115mg, 110mg đến 135mg, 130mg đến 155mg, 150mg đến 175mg, 170 đến 195mg, 190mg đến 215mg, 210mg đến 235mg, 230mg đến 255mg, 250mg đến 275mg, 270mg đến 300mg, 290mg đến 315mg, 310mg đến 335mg, 330mg đến 355mg, 350mg đến 375mg, 370mg đến 400mg, 400mg đến 450mg, 450mg đến 500mg, 500mg đến 550mg, 550mg đến 600mg, 600mg đến 650mg, 650mg đến 700mg, 700mg đến 750mg, 750mg đến 800mg, 800mg đến 850mg, 850mg đến 900mg, 900mg đến 950mg, 950mg đến 1000mg, 1000mg đến 1050mg, 1050mg đến 1100mg, 1100mg đến 1150mg, 1150mg đến 1200mg, 1200mg đến 1250mg, 1250mg đến 1300mg, 1300mg đến 1350mg, 1350mg đến 1400mg, 1400mg đến 1450mg, 1450mg đến 1500mg, 1500mg đến 1550mg, 1550mg đến 1600mg, 1600mg đến 1650mg, 1650mg đến 1700mg, 1700mg đến 1750mg, 1750mg đến 1800mg, 1800mg đến 1850mg, 1850mg đến 1900mg, 1900mg đến 1950mg, hoặc 1950mg đến 2000mg. Ví dụ, lượng hiệu quả điều trị của niraparib tosylat monohydrat được sử dụng ở đối tượng qua dạng liều dùng rắn có thể là từ khoảng 1mg đến 5mg, 5mg đến 10mg, 10mg đến

20mg, 20mg đến 25mg, 35mg đến 50mg, 50mg đến 75mg, 70mg đến 95mg, 90mg đến 115mg, 110mg đến 135mg, 130mg đến 155mg, 150mg đến 175mg, 170 đến 195mg, 190mg đến 215mg, 210mg đến 235mg, 230mg đến 255mg, 250mg đến 275mg, 270mg đến 300mg, 290mg đến 315mg, 310mg đến 335mg, 330mg đến 355mg, 350mg đến 375mg, 370mg đến 400mg, 400mg đến 450mg, 450mg đến 500mg, 500mg đến 550mg, 550mg đến 600mg, 600mg đến 650mg, 650mg đến 700mg, 700mg đến 750mg, 750mg đến 800mg, 800mg đến 850mg, 850mg đến 900mg, 900mg đến 950mg, 950mg đến 1000mg, 1000mg đến 1050mg, 1050mg đến 1100mg, 1100mg đến 1150mg, 1150mg đến 1200mg, 1200mg đến 1250mg, 1250mg đến 1300mg, 1300mg đến 1350mg, 1350mg đến 1400mg, 1400mg đến 1450mg, 1450mg đến 1500mg, 1500mg đến 1550mg, 1550mg đến 1600mg, 1600mg đến 1650mg, 1650mg đến 1700mg, 1700mg đến 1750mg, 1750mg đến 1800mg, 1800mg đến 1850mg, 1850mg đến 1900mg, 1900mg đến 1950mg, hoặc 1950mg đến 2000mg. Theo một số phương án, lượng hiệu quả điều trị của niraparib tosylat monohydrat được sử dụng ở đối tượng qua dạng liều dùng rắn là khoảng 79,7mg. Theo một số phương án, lượng hiệu quả điều trị của niraparib tosylat monohydrat được sử dụng ở đối tượng qua dạng liều dùng rắn là khoảng 159,4mg. Theo một số phương án, lượng hiệu quả điều trị của niraparib tosylat monohydrat được sử dụng ở đối tượng qua dạng liều dùng rắn là khoảng 318,8mg. Theo một số phương án, lượng hiệu quả điều trị của niraparib tosylat monohydrat được sử dụng ở đối tượng qua dạng liều dùng rắn là khoảng 478,0mg. Trong một số khía cạnh, dạng liều dùng rắn qua đường miệng có thể được sử dụng một lần (s.i.d.), hai lần (b.i.d.), hoặc ba lần (t.i.d.) một ngày.

Các chế phẩm được tạo ra theo sáng chế cung cấp lượng hiệu quả điều trị của niraparib hoặc muối được dùng của nó qua khoảng thời gian từ khoảng 30 phút đến khoảng 8 giờ sau khi sử dụng, cho phép sự sử dụng, ví dụ, một lần mỗi ngày, hai lần mỗi ngày, ba lần mỗi ngày, và v.v. nếu muốn.

Theo một số phương án, viên nén được tạo ra sử dụng các vật liệu mà bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, gelatin tự nhiên hoặc tổng hợp, pectin, casein, collagen, protein, tinh bột được cải biến, polyvinylpyrrolidon, acrylic polyme, các dẫn xuất xenluloza, hoặc các hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, viên nén được tạo ra sử dụng các chất bảo quản, các chất tạo màu và cản quang, các chất tạo hương vị

và các chất tạo ngọt, đường, các chất kháng tan trong dạ dày hoặc các hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, viên nén được bao. Theo một số phương án, lớp phủ che phủ viên nén bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các lớp phủ giải phóng tức thì, các lớp phủ bảo vệ, các lớp phủ tan trong ruột hoặc chậm giải phóng, các lớp phủ giải phóng kéo dài, các lớp phủ chắn, các lớp phủ kín, hoặc các hỗn hợp của chúng. Thuật ngữ “phủ” nghĩa là quy trình mà lớp bên ngoài của vật liệu bao được áp dụng lên bề mặt của dạng liều dùng để tạo các lợi ích cụ thể cho tính đa dạng khi chưa được phủ. Nó liên quan đến việc áp dụng lớp phủ, bao gồm các lớp phủ đường hoặc polyme, ở dạng liều dùng. Các lợi ích của lớp phủ viên nén là che vị, che mùi, bảo vệ vật lý và hóa học, bảo vệ thuốc trong dạ dày, và để kiểm soát profile giải phóng của nó. Việc phủ có thể được áp dụng cho đủ loại dạng liều dùng rắn, như các hạt, bột, các hạt nhỏ, tinh thể, viên và viên nén. Khi chế phẩm phủ được áp dụng cho một mẻ viên nén trong chảo tráng, các bề mặt viên nén được bao phủ bằng màng polyme.

Các lớp màng mỏng

Theo một số phương án, viên nén còn bao gồm lớp màng mỏng tùy ý. Theo một số phương án, lớp màng mỏng chứa (các) polyme tan trong nước và không ảnh hưởng đến sự giải phóng tức thì hoặc các đặc tính chống lại can thiệp của chế phẩm.

Theo một số phương án, lớp màng mỏng chứa polyme, sắc tố, chất làm dẻo, chất tạo hương vị, chất hoạt động bề mặt, các chất tăng cường bám dính, (các) chất dẫn thuốc và sự kết hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, lớp màng mỏng chứa polyme, sắc tố và chất làm dẻo.

Theo một số phương án, lớp màng mỏng chứa sacarit, polydextroza, maltodextrin, lactoza, chất sáp, các dẫn xuất xenluloza, xenluloza ete, acrylic polyme và copolyme, polyetylen glycol, polyvinyl pyrrolidon, rượu polyvinyl, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, metylxenluloza và sự kết hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, lớp màng mỏng chứa polyetylen glycol, polyvinyl pyrrolidon, rượu polyvinyl và sự kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, lớp màng mỏng chứa các polyol như glyxerol, propylen glycol, macrogol, este hữu cơ như este phtalat, dibutyl sebacetat, xitrat este,

triaxetin, dầu/glyxerit như dầu thầu dầu, monoglyxerit được axetyl hóa, dầu dừa được cắt phân đoạn và sự kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, lớp màng mỏng chứa rượu polyvinyl, titan dioxit, polyetylen glycol, hoạt thạch, sắt (II, III) oxit và sự kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, lớp màng mỏng chứa rượu polyvinyl, titan dioxit, polyetylen glycol, hoạt thạch, FD&C Blue #2/Indigo Carmine Aluminium Lake và sự kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, lớp màng mỏng chứa rượu polyvinyl, titan dioxit, polyetylen glycol, hoạt thạch, FD&C Blue #1/Brilliant Blue FCF Aluminium Lake và sự kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, lớp màng mỏng chứa các chất nhuộm hữu cơ và chất màu tía của chúng, các màu vô cơ, các màu tự nhiên và sự kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, lớp màng mỏng chứa, Opadry®, Opadry® II, Opadry® QX, Opadry® SGR, Opadry® AMB, Opadry® fxtm, Opadry® ns-g, Opadry® NS, Opadry® tm, Opalux®, Opadry® EZ và sự kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, lớp màng mỏng chứa thể phân tán được điều chế sử dụng dung môi khác nhau như nước, rượu, xeton, este, hydrocarbon clo hóa và sự kết hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, thể phân tán chứa nước và rượu. Theo một số phương án, thể phân tán chứa nước.

Theo một số phương án, lớp màng mỏng chứa Opadry® II. Theo một số phương án, Opadry® II có mặt với lượng từ khoảng 0,1% đến khoảng 10% trọng lượng. Theo một số phương án, Opadry® II có mặt với lượng từ khoảng 0,1% đến khoảng 5% trọng lượng. Theo một số phương án, Opadry® II có mặt với lượng khoảng 0,1%, khoảng 0,2%, khoảng 0,3%, khoảng 0,4%, khoảng 0,5%, khoảng 0,6%, khoảng 0,7%, khoảng 0,8%, khoảng 0,9%, khoảng 1%, khoảng 1,5%, khoảng 2%, khoảng 2,5%, khoảng 3%, khoảng 3,5%, khoảng 4%, khoảng 4,5%, hoặc khoảng 5% trọng lượng.

Theo một số phương án, viên nén vỡ ra sao cho các hạt được rải trên các thực phẩm mềm và được nuốt mà không cần nhai. Theo một số phương án, hình dáng

và kích cỡ của viên nén cũng thay đổi. Theo một số phương án, được phẩm được bọc lộ trong bản mô tả này (như viên nén) được nuốt toàn bộ. Theo một số phương án, được phẩm được bọc lộ trong bản mô tả này không phải là màng mỏng. Theo một số phương án, được phẩm được bọc lộ trong bản mô tả này không nhằm để sử dụng trong miệng. Theo một số phương án, được phẩm được bọc lộ trong bản mô tả này (như viên nén) hòa tan trong dạ dày hoặc ruột.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến chế phẩm bao gồm viên nén chứa: lượng hiệu quả của niraparib để ức chế polyadenosin diphosphat riboza polymeraza (PARP) khi được sử dụng ở đối tượng cần điều trị; trong đó viên nén có ít nhất một trong các đặc tính sau: a) trọng lượng tịnh ít nhất là 200, 500, hoặc 800mg; b) độ dày ít nhất là 4,0mm; và c) độ vỡ vụn nhỏ hơn 2%; trong đó lượng hiệu quả của niraparib là từ khoảng 50mg đến khoảng 350mg tính theo bazơ tự do của niraparib.

Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là từ khoảng 75mg đến khoảng 125mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là khoảng 50mg, khoảng 100mg, hoặc khoảng 150mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là khoảng 100mg tính theo bazơ tự do của niraparib.

Theo một số phương án, viên nén được bọc lộ trong bản mô tả này có trọng lượng tịnh ít nhất 200mg, ít nhất 210mg, ít nhất 220mg, ít nhất 230mg, ít nhất 240mg, ít nhất 250mg, ít nhất 260mg, ít nhất 270mg, ít nhất 280mg, ít nhất 290mg, ít nhất 300mg, ít nhất 310mg, ít nhất 320mg, ít nhất 330mg, ít nhất 340mg, ít nhất 350mg, ít nhất 360mg, ít nhất 370mg, ít nhất 380mg, ít nhất 390mg, ít nhất 400mg, ít nhất 410mg, ít nhất 420mg, ít nhất 430mg, ít nhất 440mg, ít nhất 450mg, ít nhất 460mg, ít nhất 470mg, ít nhất 480mg, ít nhất 490mg, hoặc ít nhất 500mg. Theo một số phương án, viên nén được bọc lộ trong bản mô tả này có trọng lượng tịnh ít nhất 300mg.

Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là từ khoảng 175mg đến khoảng 225mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là khoảng 150mg, khoảng 200mg, hoặc khoảng 250mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là khoảng 200mg tính theo bazơ tự do của niraparib.

Theo một số phương án, viên nén được bọc lộ trong bản mô tả này có trọng lượng tịnh là ít nhất 500mg, ít nhất 510mg, ít nhất 520mg, ít nhất 530mg, ít nhất 540mg, ít nhất 550mg, ít nhất 560mg, ít nhất 570mg, ít nhất 580mg, ít nhất 590mg, ít nhất 600mg, ít nhất 610mg, ít nhất 620mg, ít nhất 630mg, ít nhất 640mg, ít nhất 650mg, ít nhất 660mg, ít nhất 670mg, ít nhất 680mg, ít nhất 690mg, ít nhất 700mg, ít nhất 710mg, ít nhất 720mg, ít nhất 730mg, ít nhất 740mg, ít nhất 750mg, ít nhất 760mg, ít nhất 770mg, ít nhất 780mg, ít nhất 790mg, hoặc ít nhất 800mg. Theo một số phương án, viên nén có trọng lượng tịnh là ít nhất 600mg.

Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là từ khoảng 275mg đến khoảng 325mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là khoảng 250mg, khoảng 300mg, hoặc khoảng 350mg tính theo bazơ tự do của niraparib. Theo một số phương án, lượng hiệu quả của niraparib là khoảng 300mg tính theo bazơ tự do của niraparib.

Theo một số phương án, viên nén được bọc lộ trong bản mô tả này có trọng lượng tịnh là ít nhất 800mg, ít nhất 810mg, ít nhất 820mg, ít nhất 830mg, ít nhất 840mg, ít nhất 850mg, ít nhất 860mg, ít nhất 870mg, ít nhất 880mg, ít nhất 890mg, ít nhất 900mg, ít nhất 910mg, ít nhất 920mg, ít nhất 930mg, ít nhất 940mg, ít nhất 950mg, ít nhất 960mg, ít nhất 970mg, ít nhất 980mg, ít nhất 990mg, ít nhất 1000mg, ít nhất 1010mg, ít nhất 1020mg, ít nhất 1030mg, ít nhất 1040mg, ít nhất 1050mg, ít nhất 1060mg, ít nhất 1070mg, ít nhất 1080mg, ít nhất 1090mg, ít nhất 1100mg, ít nhất 1110mg, ít nhất 1120mg, ít nhất 1130mg, ít nhất 1140mg, ít nhất 1150mg, ít nhất 1160mg, ít nhất 1170mg, ít nhất 1180mg, ít nhất 1190mg, hoặc ít nhất 1200mg. Theo một số phương án, viên nén được bọc lộ trong bản mô tả này có trọng lượng tịnh khoảng 900mg, khoảng 910mg, khoảng 920mg, khoảng 930mg, khoảng 940mg, khoảng 950mg, khoảng 960mg, khoảng 970mg, khoảng 980mg, khoảng 990mg, khoảng 1000mg, khoảng 1010mg, khoảng 1020mg, khoảng 1030mg, khoảng 1040mg, khoảng 1050mg, khoảng 1060mg, khoảng 1070mg, khoảng 1080mg, khoảng 1090mg, khoảng 1100mg, khoảng 1110mg, khoảng 1120mg, khoảng 1130mg, khoảng 1140mg, khoảng 1150mg, khoảng 1160mg, khoảng 1170mg, khoảng 1180mg, khoảng 1190mg, hoặc khoảng 1200mg. Theo một số phương án, viên nén có trọng lượng tịnh là ít nhất 1000.

Theo một số phương án, viên nén được bọc lộ trong bản mô tả này có độ dày là ít nhất 4,0mm, ít nhất 4,1mm, ít nhất 4,2mm, ít nhất 4,3mm, ít nhất 4,4mm, ít nhất 4,5mm, ít nhất 4,6mm, ít nhất 4,7mm, ít nhất 4,8mm, ít nhất 4,9mm, ít nhất 5,0mm, ít nhất 5,1mm, ít nhất 5,2mm, ít nhất 5,3mm, ít nhất 5,4mm, ít nhất 5,5mm, ít nhất 5,6mm, ít nhất 5,7mm, ít nhất 5,8mm, ít nhất 5,9mm, ít nhất 6,0mm, ít nhất 6,1mm, ít nhất 6,2mm, ít nhất 6,3mm, ít nhất 6,4mm, ít nhất 6,5mm, ít nhất 6,6mm, ít nhất 6,7mm, ít nhất 6,8, ít nhất 6,9mm, ít nhất 7,0mm, ít nhất 7,1mm, ít nhất 7,2mm, ít nhất 7,3mm, ít nhất 7,4mm, ít nhất 7,5mm, ít nhất 7,6mm, ít nhất 7,7mm, ít nhất 7,8mm, ít nhất 7,9mm, ít nhất 8,0mm, ít nhất 8,5mm, ít nhất 9,0mm, ít nhất 9,5mm, hoặc ít nhất 10mm. Theo một số phương án, viên nén được bọc lộ trong bản mô tả này có độ dày khoảng 4,5mm, khoảng 4,6mm, khoảng 4,7mm, khoảng 4,8mm, khoảng 4,9mm, khoảng 5,0mm, khoảng 5,1mm, khoảng 5,2mm, khoảng 5,3mm, khoảng 5,4mm, khoảng 5,5mm, khoảng 5,6mm, khoảng 5,7mm, khoảng 5,8mm, khoảng 5,9mm, khoảng 6,0mm, khoảng 6,1mm, khoảng 6,2mm, khoảng 6,3mm, khoảng 6,4mm, khoảng 6,5mm, khoảng 6,6mm, khoảng 6,7mm, khoảng 6,8, khoảng 6,9mm, khoảng 7,0mm, khoảng 7,1mm, khoảng 7,2mm, khoảng 7,3mm, khoảng 7,4mm, khoảng 7,5mm, khoảng 7,6mm, khoảng 7,7mm, khoảng 7,8mm, khoảng 7,9mm, khoảng 8,0mm, khoảng 8,5mm, khoảng 9,0mm, khoảng 9,5mm, hoặc khoảng 10mm.

Theo một số phương án, viên nén được bọc lộ trong bản mô tả này có độ vỡ vụn nhỏ hơn 2%, nhỏ hơn 1,9%, nhỏ hơn 1,8%, nhỏ hơn 1,7%, nhỏ hơn 1,6%, nhỏ hơn 1,5%, nhỏ hơn 1,4%, nhỏ hơn 1,3%, nhỏ hơn 1,2%, nhỏ hơn 1,1%, nhỏ hơn 1,0%, nhỏ hơn 0,9%, nhỏ hơn 0,8%, nhỏ hơn 0,7%, nhỏ hơn 0,6%, nhỏ hơn 0,5%, nhỏ hơn 0,4%, nhỏ hơn 0,3%, nhỏ hơn 0,2%, hoặc nhỏ hơn 0,1%.

Theo một số phương án, viên nén được bọc lộ trong bản mô tả này có trọng lượng tịnh thay đổi từ khoảng 1mg đến 5mg, 5mg đến 10mg, 10mg đến 20mg, 20mg đến 25mg, 35mg đến 50mg, 50mg đến 75mg, 70mg đến 95mg, 90mg đến 115mg, 110mg đến 135mg, 130mg đến 155mg, 150mg đến 175mg, 170 đến 195mg, 190mg đến 215mg, 210mg đến 235mg, 230mg đến 255mg, 250mg đến 275mg, 270mg đến 300mg, 290mg đến 315mg, 310mg đến 335mg, 330mg đến 355mg, 350mg đến 375mg, 370mg đến 400mg, 400mg đến 450mg, 450mg đến 500mg, 500mg đến 550mg, 550mg đến 600mg, 600mg đến 650mg, 650mg đến 700mg, 700mg đến 750mg, 750mg đến

800mg, 800mg đến 850mg, 850mg đến 900mg, 900mg đến 950mg, 950mg đến 1000mg, 1000mg đến 1050mg, 1050mg đến 1100mg, 1100mg đến 1150mg, 1150mg đến 1200mg, 1200mg đến 1250mg, 1250mg đến 1300mg, 1300mg đến 1350mg, 1350mg đến 1400mg, 1400mg đến 1450mg, 1450mg đến 1500mg, 1500mg đến 1550mg, 1550mg đến 1600mg, 1600mg đến 1650mg, 1650mg đến 1700mg, 1700mg đến 1750mg, 1750mg đến 1800mg, 1800mg đến 1850mg, 1850mg đến 1900mg, 1900mg đến 1950mg, hoặc 1950mg đến 2000mg. Ví dụ, viên nén được bọc lộ trong bản mô tả này có trọng lượng tịnh thay đổi từ khoảng 50mg đến 150mg, từ khoảng 75mg đến khoảng 125mg, khoảng 90mg đến khoảng 110mg, khoảng 93mg đến khoảng 107mg, khoảng 94mg đến khoảng 106mg, hoặc khoảng 95mg đến khoảng 105mg. Trong các ví dụ khác, viên nén được bọc lộ trong bản mô tả này có trọng lượng tịnh thay đổi từ khoảng 850mg đến 900mg, từ khoảng 900mg đến khoảng 950mg, từ khoảng 950mg đến 1000mg, từ khoảng 1000mg đến khoảng 1050mg, từ khoảng 1050mg đến khoảng 1100mg, từ khoảng 1100mg đến 1150mg, từ khoảng 1150mg đến 1200mg, từ khoảng 1200mg đến 1250mg, từ khoảng 1250mg đến 1300mg, từ khoảng 1300mg đến 1350mg, từ khoảng 1350mg đến 1400mg, từ khoảng 1400mg đến 1450mg, từ khoảng 1450mg đến 1500mg, từ khoảng 1500mg đến 1550mg, từ khoảng 1550mg đến 1600mg, từ khoảng 1600mg đến 1650mg, từ khoảng 1650mg đến 1700mg, từ khoảng 1700 đến khoảng 1750mg, từ khoảng 1750mg đến 1800mg, từ khoảng 1800mg đến khoảng 1850mg, từ khoảng 1850mg đến 1900mg, từ khoảng 1900mg đến khoảng 1950mg, hoặc từ khoảng 1950mg đến 2000mg.

Theo một số phương án, viên nén được bọc lộ trong bản mô tả có trọng lượng tịnh khoảng 1mg, 5mg, 10mg, 20mg, 25mg, 35mg, 50mg, 75mg, 100mg, 125mg, 150mg, 175mg, 200mg, 225mg, 250mg đến 275mg, 300mg, 325mg, 350mg 375mg, 400mg, 425mg, 450mg, 475mg, 500mg, 550mg, 600mg, 650mg, 700mg, 750mg, 800mg, 850mg, 900mg, 950mg, 1000mg, 1050mg, 1100mg, 1150mg, 1200mg, 1250mg, 1300mg, 1350mg, 1400mg, 1450mg, 1500mg, 1550mg, 1600mg, 1650mg, 1700mg, 1750mg, 1800mg, 1850mg, 1900mg, 1950mg, hoặc 2000mg. Ví dụ, viên nén được bọc lộ trong bản mô tả có trọng lượng tịnh khoảng 100mg, khoảng 98mg, khoảng 96mg, khoảng 94mg, khoảng 92mg, khoảng 90mg, khoảng 80mg, khoảng 70mg, khoảng 60mg, hoặc khoảng 50mg. Trong một số ví dụ khác, viên nén được bọc lộ trong bản mô tả này có trọng lượng tịnh thay đổi từ khoảng 1050mg, 1040mg, 1030mg,

1020mg, 1010mg, khoảng 1000mg, khoảng 990mg, khoảng 980mg, khoảng 970mg, khoảng 960mg, khoảng 950mg, hoặc khoảng 940mg.

Theo một số phương án, niraparib bao gồm bazơ tự do của niraparib hoặc muối được dụng của nó. Theo một số phương án, muối được dụng của niraparib là niraparib tosylat.

Phương pháp có thể bao gồm sử dụng chế phẩm niraparib trong 1, 2, 3, hoặc 4 viên nén một lần, hai lần, hoặc ba lần mỗi ngày; ví dụ 1 hoặc 2 hoặc 3 viên nén.

Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của thành phần dược hoạt tính (như niraparib hoặc muối được dụng của nó như niraparib tosylat monohydrat) so với thành phần dược không hoạt tính (như lactoza monohydrat, lactoza khan, manitol, hoặc dicanxi phosphat) là tương ứng từ khoảng 1:10 đến khoảng 10:1, ví dụ khoảng 1:2, khoảng 1:3, khoảng 1:4, khoảng 1:5, khoảng 1:6, khoảng 1:7, khoảng 1:8, khoảng 1:9, khoảng 1:10, khoảng 10:1, khoảng 9:1, khoảng 8:1, khoảng 7:1, khoảng 6:1, khoảng 5:1, khoảng 4:1, khoảng 3:1, hoặc khoảng 2:1. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của thành phần dược hoạt tính (như niraparib hoặc muối được dụng của nó như niraparib tosylat monohydrat) so với thành phần dược không hoạt tính (như xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC)) tương ứng là từ khoảng 1:10 đến khoảng 10:1, ví dụ khoảng 1:2, khoảng 1:3, khoảng 1:4, khoảng 1:5, khoảng 1:6, khoảng 1:7, khoảng 1:8, khoảng 1:9, about 1:10, khoảng 10:1, khoảng 9:1, khoảng 8:1, khoảng 7:1, khoảng 6:1, khoảng 5:1, khoảng 4:1, khoảng 3:1, hoặc khoảng 2:1. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của thành phần dược hoạt tính (như niraparib hoặc muối được dụng của nó như niraparib tosylat monohydrat) so với thành phần dược không hoạt tính (như povidon, hydroxypropyl xenluloza, hoặc hydroxypropyl metylxenluloza) tương ứng là từ khoảng 10:1 đến khoảng 100:1, ví dụ khoảng 10:1, khoảng 20:1, khoảng 30:1, khoảng 40:1, khoảng 50:1, khoảng 60:1, khoảng 70:1, khoảng 80:1, hoặc khoảng 90:1. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của thành phần dược hoạt tính (như niraparib hoặc muối được dụng của nó như niraparib tosylat monohydrat) so với thành phần dược không hoạt tính (như magie stearat) tương ứng là từ khoảng 10:1 đến khoảng 100:1, ví dụ khoảng 10:1, khoảng 20:1, khoảng 30:1, khoảng 40:1, khoảng 50:1, khoảng 60:1, khoảng 70:1, khoảng 80:1, hoặc khoảng 90:1. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của thành

phần dược không hoạt tính so với thành phần dược hoạt tính (như niraparib hoặc muối dược dụng của nó như niraparib tosylat monohydrat) là từ khoảng 3:2 đến khoảng 11:1, từ khoảng 3:1 đến khoảng 7:1, từ khoảng 1:1 đến khoảng 5:1, từ khoảng 9:2 đến khoảng 11:2, từ khoảng 4:2 đến khoảng 6:2, khoảng 5:1, hoặc khoảng 2,5:1. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của thành phần dược hoạt tính (như niraparib hoặc muối dược dụng của nó như niraparib tosylat monohydrat) so với thành phần dược không hoạt tính là khoảng 1:1,6. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của thành phần dược hoạt tính (như niraparib hoặc muối dược dụng của nó như niraparib tosylat monohydrat) so với thành phần dược không hoạt tính là khoảng 1:2. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của thành phần dược hoạt tính (như niraparib hoặc muối dược dụng của nó như niraparib tosylat monohydrat) so với thành phần dược không hoạt tính là khoảng 1:1,1. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của thành phần dược hoạt tính (như niraparib hoặc muối dược dụng của nó như niraparib tosylat monohydrat) so với thành phần dược không hoạt tính là khoảng 1:1. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của niraparib hoặc muối dược dụng của nó như niraparib tosylat monohydrat so với lactoza monohydrat là khoảng 48:20, ví dụ, 47,8:20,4. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của niraparib hoặc muối dược dụng của nó như niraparib tosylat monohydrat so với lactoza monohydrat là khoảng 48:19, ví dụ, 47,8:19,4. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của niraparib hoặc muối dược dụng của nó như niraparib tosylat monohydrat so với lactoza monohydrat là khoảng 48:18, ví dụ, 47,8:17,9. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của niraparib hoặc muối dược dụng của nó như niraparib tosylat monohydrat so với magie stearat là khoảng 48:1, ví dụ, 47,8:1.

Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của thành phần dược không hoạt tính thứ nhất so với thành phần dược không hoạt tính thứ hai là tương ứng từ khoảng 1:1 đến khoảng 200:1, ví dụ khoảng 1:1, khoảng 2:1, khoảng 3:1, khoảng 4:1, khoảng 5:1, khoảng 10:1, khoảng 15:1, khoảng 20:1, khoảng 25:1, khoảng 30:1, khoảng 40:1, khoảng 50:1, khoảng 60:1, khoảng 70:1, khoảng 75:1, khoảng 80:1, khoảng 90:1, khoảng 100:1, khoảng 110:1, khoảng 120:1, khoảng 130:1, khoảng 140:1, khoảng 150:1, khoảng 160:1, khoảng 170:1, khoảng 180:1, khoảng 190:1, hoặc khoảng 200:1. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của lactoza monohydrat so với magie stearat là khoảng 120:1 đến khoảng 125:1. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của

lactoza monohydrat so với magie stearat là khoảng 122,36:1. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của lactoza monohydrat so với magie stearat là khoảng 20:1. Theo một số phương án, tỷ lệ trọng lượng của lactoza monohydrat so với magie stearat là khoảng 10:1.

Các biểu thị thích hợp cho việc điều trị

Đối tượng bất kỳ mắc ung thư, bao gồm ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư cổ tử cung, ung thư biểu mô buồng trứng, ung thư ống dẫn trứng, ung thư biểu mô phúc mạc nguyên phát, ung thư nội mạc tử cung, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tinh hoàn, ung thư tuyến tụy, ung thư thực quản, ung thư đầu và cổ, ung thư dạ dày, ung thư bàng quang, ung thư phổi (như ung thư biểu mô tuyến, NSCLC và SCLC), ung thư xương (như u xương ác tính), ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư tuyến giáp, các bệnh ung thư hệ thống thần kinh trung ương và não, u nguyên bào thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh, ung thư thần kinh nội tiết, ung thư hình que diêm hình, u gai sừng, ung thư biểu mô biểu bì, u tinh bào, ung thư hắc tố, ung thư mô liên kết (như sarcoma mỡ), ung thư bàng quang, ung thư gan (như ung thư tế bào gan), ung thư thận (như ung thư tế bào thận), các rối loạn dạng tủy (như AML, CML, hội chứng loạn sinh tủy và bạch cầu tiền tủy bào), và các rối loạn bạch huyết (như bệnh bạch cầu, đa u tủy xương, u lym phô tế bào vỏ, ALL, CLL, u lym phô tế bào B, u lym phô tế bào T, u lym phô Hodgkin, u lym phô phi Hodgkin, u lym phô tế bào tóc) có thể được điều trị bằng các hợp chất và các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, các phương pháp theo sáng chế điều trị đối tượng mắc ung thư buồng trứng. Theo một số phương án, các phương pháp theo sáng chế điều trị đối tượng mắc ung thư biểu mô buồng trứng. Theo một số phương án, các phương pháp theo sáng chế điều trị đối tượng mắc ung thư ống dẫn trứng. Theo một số phương án, các phương pháp theo sáng chế điều trị đối tượng mắc ung thư biểu mô phúc mạc nguyên phát ung thư.

Theo một số phương án, các phương pháp theo sáng chế điều trị đối tượng mắc ung thư buồng trứng tái phát. Theo một số phương án, các phương pháp theo sáng chế điều trị đối tượng mắc ung thư biểu mô buồng trứng tái phát. Theo một số phương án, các phương pháp theo sáng chế điều trị đối tượng mắc ung thư ống dẫn trứng tái

phát. Theo một số phương án, các phương pháp theo sáng chế điều trị đối tượng mắc ung thư biểu mô phúc mạc nguyên phát tái phát.

Theo một số phương án, các phương pháp theo sáng chế điều trị đối tượng mắc ung thư buồng trứng tái phát sau đó là đáp ứng hoàn toàn hoặc một phần với hóa học trị liệu, như hóa học trị liệu trên cơ sở platin. Theo một số phương án, các phương pháp theo sáng chế điều trị đối tượng mắc ung thư biểu mô buồng trứng tái phát sau đó là đáp ứng hoàn toàn hoặc một phần với hóa học trị liệu, như hóa học trị liệu trên cơ sở platin. Theo một số phương án, các phương pháp theo sáng chế điều trị đối tượng mắc ung thư ống dẫn trứng tái phát sau đó là đáp ứng hoàn toàn hoặc một phần với hóa học trị liệu, như hóa học trị liệu trên cơ sở platin. Theo một số phương án, các phương pháp theo sáng chế điều trị đối tượng mắc ung thư biểu mô phúc mạc nguyên phát tái phát sau đó là đáp ứng hoàn toàn hoặc một phần với hóa học trị liệu, như hóa học trị liệu trên cơ sở platin.

Theo một số phương án, các phương pháp theo sáng chế điều trị đối tượng mắc ung thư buồng trứng tái phát, ung thư biểu mô buồng trứng tái phát, ung thư ống dẫn trứng tái phát và/hoặc ung thư biểu mô phúc mạc nguyên phát thứ phát sau đó là đáp ứng hoàn toàn hoặc một phần với hóa học trị liệu trên cơ sở platin, trong đó đối tượng bắt đầu việc điều trị không muộn hơn 8 tuần sau chế độ trị liệu có platin gần nhất của họ. Ví dụ, các đối tượng có thể bắt đầu việc điều trị với niraparib khoảng 7 tuần sau chế độ trị liệu có platin gần nhất của họ. Ví dụ, các đối tượng có thể bắt đầu việc điều trị với niraparib khoảng 6 tuần sau chế độ trị liệu có platin gần nhất của họ. Ví dụ, các đối tượng có thể bắt đầu việc điều trị với niraparib khoảng 6 tuần sau chế độ trị liệu có platin gần nhất của họ. Ví dụ, các đối tượng có thể bắt đầu việc điều trị với niraparib khoảng 5 tuần sau chế độ trị liệu có platin gần nhất của họ. Ví dụ, các đối tượng có thể bắt đầu việc điều trị với niraparib khoảng 4 tuần sau chế độ trị liệu có platin gần nhất của họ. Ví dụ, các đối tượng có thể bắt đầu việc điều trị với niraparib khoảng 3 tuần sau chế độ trị liệu có platin gần nhất của họ. Ví dụ, các đối tượng có thể bắt đầu việc điều trị với niraparib khoảng 2 tuần sau chế độ trị liệu có platin gần nhất của họ. Ví dụ, các đối tượng có thể bắt đầu việc điều trị với niraparib khoảng 1 tuần sau chế độ trị liệu có platin gần nhất của họ.

Theo một số phương án, các phương pháp theo sáng chế điều trị đối tượng mắc ung thư tuyến tiền liệt.

Theo một số phương án, các phương pháp theo sáng chế điều trị đối tượng mắc ung thư ở trẻ em. Các bệnh ung thư ở trẻ em được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở ung thư biểu mô vò thượng thận, u não tế bào hình sao, u ác tính dạng cơ vân không điển hình, u não, u nguyên bào sụn, u đám rối màng mạch, u sọ hầu, u xơ cứng, u thần kinh biểu mô nghịch sản phôi (DNT), u màng não thất, sarcoma xơ, u tế bào mầm của não, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình, u thần kinh đệm cầu não lan tỏa, u thần kinh đệm cấp độ thấp, tăng sinh thần kinh đệm, u nguyên bào gan, chứng mô bào huyết, u thận, bệnh bạch cầu tăng lympho bào cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu myeloid cấp tính (AML), bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính (CML), sarcoma mỡ, ung thư gan, u lym phô Burkitt, u lym phô Hodgkin, u lym phô phi Hodgkin, ung thư tế bào mô xơ ác tính, ung thư hắc tố, hội chứng loạn sinh tủy, u nguyên bào thận, u nguyên bào thần kinh, sarcoma thần kinh xơ, u xương ác tính, u tế bào thần kinh đệm hình sao tiểu não, u nguyên bào võng mạc, u hình que điển hình của thận, ung thư mô liên kết, ung thư mô liên kết Ewing, ung thư mô liên kết mô mềm, ung thư mô liên kết bao hoạt dịch, u tủy sống và u Wilm.

Theo một số phương án, các phương pháp theo sáng chế điều trị đối tượng mắc ung thư với liều dùng 1mg, 5mg, 10mg, 20mg, 25mg, 35mg, 50mg, 75mg, 100mg, 125mg, 150mg, 175mg, 200mg, 225mg, 250mg đến 275mg, 300mg, 325mg, 350mg, 375mg, 400mg, 425mg, 450mg, 475mg, 500mg, 550mg, 600mg, 650mg, 700mg, 750mg, 800mg, 850mg, 900mg, 950mg, 1000mg, 1050mg, 1100mg, 1150mg, 1200mg, 1250mg, 1300mg, 1350mg, 1400mg, 1450mg, 1500mg, 1550mg, 1600mg, 1650mg, 1700mg, 1750mg, 1800mg, 1850mg, 1900mg, 1950mg, hoặc 2000mg niraparib hoặc muối được dụng của nó một lần mỗi ngày, hai lần mỗi ngày, hoặc ba lần mỗi ngày. Theo một số phương án, các phương pháp theo sáng chế điều trị đối tượng mắc ung thư với liều dùng 150mg đến 175mg, 170mg đến 195mg, 190mg đến 215mg, 210mg đến 235mg, 230mg đến 255mg, 250mg đến 275mg, 270 đến 295mg, 290mg đến 315mg, 310mg đến 335mg, 330mg đến 355mg, 350mg đến 375mg, hoặc 370mg đến 400mg niraparib hoặc muối được dụng của nó một lần mỗi ngày, hai lần mỗi ngày, hoặc ba lần mỗi ngày. Theo một số phương án, các phương pháp theo sáng chế điều trị

đối tượng mắc ung thư với liều dùng 5mg, 7,5mg, 10mg, 12,5mg, 15mg, 17,5mg, 20mg, 22,5mg, 25mg, 27,5mg, 30mg, 35mg, 40mg, 45mg, 50mg, 55mg, 60mg, 65mg, 70mg, 75mg, 80mg, 85mg, 90mg, 95mg, hoặc 100mg niraparib hoặc muối được dùng của nó một lần mỗi ngày, hai lần mỗi ngày, hoặc ba lần mỗi ngày.

Theo một số phương án, các phương pháp theo sáng chế điều trị đối tượng mắc ung thư với liều dùng từ khoảng 1mg đến 5mg, 5mg đến 10mg, 10mg đến 20mg, 20mg đến 25mg, 35mg đến 50mg, 50mg đến 75mg, 70mg đến 95mg, 90mg đến 115mg, 110mg đến 135mg, 130mg đến 155mg, 150mg đến 175mg, 170 đến 195mg, 190mg đến 215mg, 210mg đến 235mg, 230mg đến 255mg, 250mg đến 275mg, 270mg đến 300mg, 290mg đến 315mg, 310mg đến 335mg, 330mg đến 355mg, 350mg đến 375mg, 370mg đến 400mg, 400mg đến 450mg, 450mg đến 500mg, 500mg đến 550mg, 550mg đến 600mg, 600mg đến 650mg, 650mg đến 700mg, 700mg đến 750mg, 750mg đến 800mg, 800mg đến 850mg, 850mg đến 900mg, 900mg đến 950mg, 950mg đến 1000mg, 1000mg đến 1050mg, 1050mg đến 1100mg, 1100mg đến 1150mg, 1150mg đến 1200mg, 1200mg đến khoảng 1250mg, 1250mg đến 1300mg, 1300mg đến 1350mg, 1350mg đến 1400mg, 1400mg đến 1450mg, 1450mg đến 1500mg, 1500mg đến 1550mg, 1550mg đến 1600mg, 1600mg đến 1650mg, 1650mg đến 1700mg, 1700mg đến 1750mg, 1750mg đến 1800mg, 1800mg đến 1850mg, 1850mg đến 1900mg, 1900mg đến 1950mg, hoặc 1950mg đến 2000mg niraparib hoặc muối được dùng của nó một lần mỗi ngày, hai lần mỗi ngày, hoặc ba lần mỗi ngày. Theo một số phương án, các phương pháp theo sáng chế điều trị đối tượng mắc ung thư với liều dùng từ khoảng 5mg đến 7,5mg, 7mg đến 9,5mg, 9mg đến 11,5mg, 11mg đến 13,5mg, 13mg đến 15,5mg, 15mg đến 17,5mg, 17 đến 19,5mg, 19mg đến 21,5mg, 21mg đến 23,5mg, 23mg đến 25,5mg, 25mg đến 27,5mg, 27mg đến 30mg, 30mg đến 35mg, 35mg đến 40mg, 40mg đến 45mg, 45mg đến 50mg, 50mg đến 55mg, 55mg đến 60mg, 60 đến 65mg, 65mg đến 70mg, 70mg đến 75mg, 75mg đến 80mg, 80mg đến 85mg, 85mg đến 90mg, 90mg đến 95mg, hoặc 95mg đến 100mg niraparib hoặc muối được dùng của nó một lần mỗi ngày, hai lần mỗi ngày, hoặc ba lần mỗi ngày.

Sử dụng các chế phẩm

Một trong các liều dùng được khuyến nghị của niraparib được mô tả trong bản mô tả này (như ở dạng liệu pháp đơn) là ba liều dùng 100mg dùng qua đường

miệng một lần mỗi ngày, tương đương với tổng liều dùng hàng ngày 300mg. Các bệnh nhân có thể được khuyến khích dùng liều dùng của họ khoảng chừng số lần tương tự mỗi ngày. Việc sử dụng vào giờ đi ngủ có thể là phương pháp tiềm năng để kiểm chế cơn buồn nôn.

Như được mô tả trong bản mô tả này, các liều dùng của 1 đến 2000mg niraparib hoặc muối được dùng của nó có thể được sử dụng cho việc điều trị của các đối tượng, và các phương pháp và các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể bao gồm việc sử dụng một lần mỗi ngày, hai lần mỗi ngày, hoặc ba lần mỗi ngày liều dùng lên đến 1mg, 5mg, 10mg, 20mg, 25mg, 35mg, 50mg, 75mg, 100mg, 125mg, 150mg, 175mg, 200mg, 225mg, 250mg đến 275mg, 300mg, 325mg, 350mg 375mg, 400mg, 425mg, 450mg, 475mg, 500mg, 550mg, 600mg, 650mg, 700mg, 750mg, 800mg, 850mg, 900mg, 950mg, 1000mg, 1050mg, 1100mg, 1150mg, 1200mg, 1250mg, 1300mg, 1350mg, 1400mg, 1450mg, 1500mg, 1550mg, 1600mg, 1650mg, 1700mg, 1750mg, 1800mg, 1850mg, 1900mg, 1950mg, hoặc 2000mg một lần mỗi ngày, hai lần mỗi ngày, hoặc ba lần mỗi ngày. Theo một số phương án, liều dùng của niraparib hoặc muối được dùng của nó là từ 1mg đến 5mg, 5mg đến 10mg, 10mg đến 20mg, 20mg đến 25mg, 35mg đến 50mg, 50mg đến 75mg, 70mg đến 95mg, 90mg đến 115mg, 110mg đến 135mg, 130mg đến 155mg, 150mg đến 175mg, 170 đến 195mg, 190mg đến 215mg, 210mg đến 235mg, 230mg đến 255mg, 250mg đến 275mg, 270mg đến 300mg, 290mg đến 315mg, 310mg đến 335mg, 330mg đến 355mg, 350mg đến 375mg, 370mg đến 400mg, 400mg đến 450mg, 450mg đến 500mg, 500mg đến 550mg, 550mg đến 600mg, 600mg đến 650mg, 650mg đến 700mg, 700mg đến 750mg, 750mg đến 800mg, 800mg đến 850mg, 850mg đến 900mg, 900mg đến 950mg, 950mg đến 1000mg, 1000mg đến 1050mg, 1050mg đến 1100mg, 1100mg đến 1150mg, 1150mg đến 1200mg, 1200mg đến 1250mg, 1250mg đến 1300mg, 1300mg đến 1350mg, 1350mg đến 1400mg, 1400mg đến 1450mg, 1450mg đến 1500mg, 1500mg đến 1550mg, 1550mg đến 1600mg, 1600mg đến 1650mg, 1650mg đến 1700mg, 1700mg đến 1750mg, 1750mg đến 1800mg, 1800mg đến 1850mg, 1850mg đến 1900mg, 1900mg đến 1950mg, hoặc 1950mg đến 2000mg, một lần mỗi ngày, hai lần mỗi ngày, hoặc ba lần mỗi ngày. Theo một số phương án, các phương pháp theo sáng chế điều trị đối tượng mắc ung thư với liều dùng 1mg, 5mg, 10mg, 20mg, 25mg, 35mg, 50mg, 75mg, 100mg, 125mg, 150mg, 175mg, 200mg, 225mg, 250mg đến 275mg,

300mg, 325mg, 350mg, 375mg, 400mg, 425mg, 450mg, 475mg, 500mg, 550mg, 600mg, 650mg, 700mg, 750mg, 800mg, 850mg, 900mg, 950mg, 1000mg, 1050mg, 1100mg, 1150mg, 1200mg, 1250mg, 1300mg, 1350mg, 1400mg, 1450mg, 1500mg, 1550mg, 1600mg, 1650mg, 1700mg, 1750mg, 1800mg, 1850mg, 1900mg, 1950mg, hoặc 2000mg niraparib hoặc muối được dụng của nó một lần mỗi ngày, hai lần mỗi ngày, hoặc ba lần mỗi ngày.

Theo một số phương án, tổng liều dùng hàng ngày của niraparib hoặc muối được dụng của nó là từ 1mg đến 2000mg. Theo một số phương án, tổng liều dùng hàng ngày của niraparib hoặc muối được dụng của nó là từ 1mg đến 1000mg, ví dụ, hoặc 50 đến 300mg được sử dụng. Theo một số phương án, tổng liều dùng hàng ngày của niraparib hoặc muối được dụng của nó được sử dụng vượt quá 100mg mỗi ngày. Theo một số phương án, tổng liều dùng hàng ngày của niraparib hoặc muối được dụng của nó được sử dụng vượt quá 200mg mỗi ngày. Theo một số phương án, tổng liều dùng hàng ngày của niraparib hoặc muối được dụng của nó được sử dụng vượt quá 300mg mỗi ngày. Theo một số phương án, tổng liều dùng hàng ngày của niraparib hoặc muối được dụng của nó được sử dụng vượt quá 400mg mỗi ngày. Theo một số phương án, tổng liều dùng hàng ngày của niraparib hoặc muối được dụng của nó được sử dụng vượt quá 500mg mỗi ngày.

Theo một số phương án, tổng liều dùng hàng ngày của niraparib hoặc muối được dụng của nó được sử dụng không vượt quá 500mg mỗi ngày. Theo một số phương án, tổng liều dùng hàng ngày của niraparib hoặc muối được dụng của nó được sử dụng không vượt quá 300mg mỗi ngày. Theo một số phương án, tổng liều dùng hàng ngày của niraparib hoặc muối được dụng của nó được sử dụng không vượt quá 100mg mỗi ngày. Theo một số phương án, tổng liều dùng hàng ngày của niraparib hoặc muối được dụng của nó được sử dụng không vượt quá 50mg mỗi ngày. Theo một số phương án, tổng liều dùng hàng ngày của niraparib hoặc muối được dụng của nó là từ khoảng 1mg đến 5mg, 5mg đến 10mg, 10mg đến 20mg, 20mg đến 25mg, 35mg đến 50mg, 50mg đến 75mg, 70mg đến 95mg, 90mg đến 115mg, 110mg đến 135mg, 130mg đến 155mg, 150mg đến 175mg, 170 đến 195mg, 190mg đến 215mg, 210mg đến 235mg, 230mg đến 255mg, 250mg đến 275mg, 270mg đến 300mg, 290mg đến 315mg, 310mg đến 335mg, 330mg đến 355mg, 350mg đến 375mg, 370mg đến 400mg,

400mg đến 450mg, 450mg đến 500mg, 500mg đến 550mg, 550mg đến 600mg, 600mg đến 650mg, 650mg đến 700mg, 700mg đến 750mg, 750mg đến 800mg, 800mg đến 850mg, 850mg đến 900mg, 900mg đến 950mg, hoặc 950mg đến 1000mg, 1000mg đến 1050mg, 1050mg đến 1100mg, 1100mg đến 1150mg, 1150mg đến 1200mg, 1200mg đến 1250mg, 1250mg đến 1300mg, 1300mg đến 1350mg, 1350mg đến 1400mg, 1400mg đến 1450mg, 1450mg đến 1500mg, 1500mg đến 1550mg, 1550mg đến 1600mg, 1600mg đến 1650mg, 1650mg đến 1700mg, 1700mg đến 1750mg, 1750mg đến 1800mg, 1800mg đến 1850mg, 1850mg đến 1900mg, 1900mg đến 1950mg, hoặc 1950mg đến 2000mg, tổng liều dùng hàng ngày của niraparib hoặc muối được dụng của nó là khoảng 1mg, 5mg, 10mg, 20mg, 25mg, 35mg, 50mg, 75mg, 100mg, 125mg, 150mg, 175mg, 200mg, 225mg, 250mg đến 275mg, 300mg, 325mg, 350mg 375mg, 400mg, 425mg, 450mg, 475mg, 500mg, 550mg, 600mg, 650mg, 700mg, 750mg, 800mg, 850mg, 900mg, 950mg, 1000mg, khoảng 1050mg, khoảng 1100mg, khoảng 1150mg, khoảng 1200mg, khoảng 1250mg, khoảng 1300mg, khoảng 1350mg, khoảng 1400mg, khoảng 1450mg, khoảng 1500mg, khoảng 1550mg, khoảng 1600mg, khoảng 1650mg, khoảng 1700mg, khoảng 1750mg, khoảng 1800mg, khoảng 1850mg, khoảng 1900mg, khoảng 1950mg, hoặc khoảng 2000mg.

Liều dùng có hiệu quả điều trị của niraparib hoặc muối được dụng của nó có thể là khoảng 1mg, 5mg, 10mg, 20mg, 25mg, 35mg, 50mg, 75mg, 100mg, 125mg, 150mg, 175mg, 200mg, 225mg, 250mg đến 275mg, 300mg, 325mg, 350mg 375mg, 400mg, 425mg, 450mg, 475mg, 500mg, 550mg, 600mg, 650mg, 700mg, 750mg, 800mg, 850mg, 900mg, 950mg, 1000mg, khoảng 1050mg, khoảng 1100mg, khoảng 1150mg, khoảng 1200mg, khoảng 1250mg, khoảng 1300mg, khoảng 1350mg, khoảng 1400mg, khoảng 1450mg, khoảng 1500mg, khoảng 1550mg, khoảng 1600mg, khoảng 1650mg, khoảng 1700mg, khoảng 1750mg, khoảng 1800mg, khoảng 1850mg, khoảng 1900mg, khoảng 1950mg, hoặc khoảng 2000mg mỗi ngày. Theo một số phương án, lượng niraparib hoặc muối được dụng của nó được sử dụng mỗi ngày là từ khoảng 1mg đến 5mg, 5mg đến 10mg, 10mg đến 20mg, 20mg đến 25mg, 35mg đến 50mg, 50mg đến 75mg, 70mg đến 95mg, 90mg đến 115mg, 110mg đến 135mg, 130mg đến 155mg, 150mg đến 175mg, 170 đến 195mg, 190mg đến 215mg, 210mg đến 235mg, 230mg đến 255mg, 250mg đến 275mg, 270mg đến 300mg, 290mg đến 315mg, 310mg đến 335mg, 330mg đến 355mg, 350mg đến 375mg, 370mg đến 400mg, 400mg đến

450mg, 450mg đến 500mg, 500mg đến 550mg, 550mg đến 600mg, 600mg đến 650mg, 650mg đến 700mg, 700mg đến 750mg, 750mg đến 800mg, 800mg đến 850mg, 850mg đến 900mg, 900mg đến 950mg, 950mg đến 1000mg, 1000mg đến 1050mg, 1050mg đến 1100mg, 1100mg đến 1150mg, 1150mg đến 1200mg, 1200mg đến 1250mg, 1250mg đến 1300mg, 1300mg đến 1350mg, 1350mg đến 1400mg, 1400mg đến 1450mg, 1450mg đến 1500mg, 1500mg đến 1550mg, 1550mg đến 1600mg, 1600mg đến 1650mg, 1650mg đến 1700mg, 1700mg đến 1750mg, 1750mg đến 1800mg, 1800mg đến 1850mg, 1850mg đến 1900mg, 1900mg đến 1950mg, hoặc 1950mg đến 2000mg mỗi ngày.

Theo một số phương án, lượng niraparib hoặc muối được dụng của nó được sử dụng một lần mỗi ngày là từ 1mg đến 5mg, 5mg đến 10mg, 10mg đến 20mg, 20mg đến 25mg, 35mg đến 50mg, 50mg đến 75mg, 70mg đến 95mg, 90mg đến 115mg, 110mg đến 135mg, 130mg đến 155mg, 150mg đến 175mg, 170 to 195mg, 190mg đến 215mg, 210mg đến 235mg, 230mg đến 255mg, 250mg đến 275mg, 270mg đến 300mg, 290mg đến 315mg, 310mg đến 335mg, 330mg đến 355mg, 350mg đến 375mg, 370mg đến 400mg, 400mg đến 450mg, 450mg đến 500mg, 500mg đến 550mg, 550mg đến 600mg, 600mg đến 650mg, 650mg đến 700mg, 700mg đến 750mg, 750mg đến 800mg, 800mg đến 850mg, 850mg đến 900mg, 900mg đến 950mg, hoặc 950mg đến 1000mg, 1000mg đến 1050mg, 1050mg đến 1100mg, 1100mg đến 1150mg, 1150mg đến 1200mg, 1200mg đến 1250mg, 1250mg đến 1300mg, 1300mg đến 1350mg, 1350mg đến 1400mg, 1400mg đến 1450mg, 1450mg đến 1500mg, 1500mg đến 1550mg, 1550mg đến 1600mg, 1600mg đến 1650mg, 1650mg đến 1700mg, 1700mg đến 1750mg, 1750mg đến 1800mg, 1800mg đến 1850mg, 1850mg đến 1900mg, 1900mg đến 1950mg, hoặc 1950mg đến 2000mg. Theo một số phương án, lượng niraparib hoặc muối được dụng của nó được sử dụng một lần mỗi ngày là 1mg, 5mg, 10mg, 20mg, 25mg, 35mg, 50mg, 75mg, 100mg, 125mg, 150mg, 175mg, 200mg, 225mg, 250mg đến 275mg, 300mg, 325mg, 350mg 375mg, 400mg, 425mg, 450mg, 475mg, 500mg, 550mg, 600mg, 650mg, 700mg, 750mg, 800mg, 850mg, 900mg, 950mg, 1000mg, khoảng 1050mg, khoảng 1100mg, khoảng 1150mg, khoảng 1200mg, khoảng 1250mg, khoảng 1300mg, khoảng 1350mg, khoảng 1400mg, khoảng 1450mg, khoảng 1500mg, khoảng 1550mg, khoảng 1600mg, khoảng 1650mg, khoảng 1700mg, khoảng

1750mg, khoảng 1800mg, khoảng 1850mg, khoảng 1900mg, khoảng 1950mg, hoặc khoảng 2000mg.

Theo một số phương án, lượng niraparib hoặc muối dược dụng của nó được sử dụng hai lần mỗi ngày là từ 1mg đến 5mg, 5mg đến 10mg, 10mg đến 20mg, 20mg đến 25mg, 35mg đến 50mg, 50mg đến 75mg, 70mg đến 95mg, 90mg đến 115mg, 110mg đến 135mg, 130mg đến 155mg, 150mg đến 175mg, 170 to 195mg, 190mg đến 215mg, 210mg đến 235mg, 230mg đến 255mg, 250mg đến 275mg, 270mg đến 300mg, 290mg đến 315mg, 310mg đến 335mg, 330mg đến 355mg, 350mg đến 375mg, 370mg đến 400mg, 400mg đến 450mg, 450mg đến 500mg, 500mg đến 550mg, 550mg đến 600mg, 600mg đến 650mg, 650mg đến 700mg, 700mg đến 750mg, 750mg đến 800mg, 800mg đến 850mg, 850mg đến 900mg, 900mg đến 950mg, 950mg đến 1000mg, 1000mg đến 1050mg, 1050mg đến 1100mg, 1100mg đến 1150mg, 1150mg đến 1200mg, 1200mg đến 1250mg, 1250mg đến 1300mg, 1300mg đến 1350mg, 1350mg đến 1400mg, 1400mg đến 1450mg, 1450mg đến 1500mg, 1500mg đến 1550mg, 1550mg đến 1600mg, 1600mg đến 1650mg, 1650mg đến 1700mg, 1700mg đến 1750mg, 1750mg đến 1800mg, 1800mg đến 1850mg, 1850mg đến 1900mg, 1900mg đến 1950mg, hoặc 1950mg đến 2000mg. Theo một số phương án, lượng niraparib hoặc muối dược dụng của nó được sử dụng hai lần mỗi ngày là 1mg, 5mg, 10mg, 20mg, 25mg, 35mg, 50mg, 75mg, 100mg, 125mg, 150mg, 175mg, 200mg, 225mg, 250mg đến 275mg, 300mg, 325mg, 350mg 375mg, 400mg, 425mg, 450mg, 475mg, 500mg, 550mg, 600mg, 650mg, 700mg, 750mg, 800mg, 850mg, 900mg, 950mg, 1000mg, khoảng 1050mg, khoảng 1100mg, khoảng 1150mg, khoảng 1200mg, khoảng 1250mg, khoảng 1300mg, khoảng 1350mg, khoảng 1400mg, khoảng 1450mg, khoảng 1500mg, khoảng 1550mg, khoảng 1600mg, khoảng 1650mg, khoảng 1700mg, khoảng 1750mg, khoảng 1800mg, khoảng 1850mg, khoảng 1900mg, khoảng 1950mg, hoặc khoảng 2000mg.

Theo một số phương án, lượng niraparib hoặc muối dược dụng của nó được sử dụng ba lần mỗi ngày là từ 1mg đến 5mg, 5mg đến 10mg, 10mg đến 20mg, 20mg đến 25mg, 35mg đến 50mg, 50mg đến 75mg, 70mg đến 95mg, 90mg đến 115mg, 110mg đến 135mg, 130mg đến 155mg, 150mg đến 175mg, 170 đến 195mg, 190mg đến 215mg, 210mg đến 235mg, 230mg đến 255mg, 250mg đến 275mg, 270mg đến

300mg, 290mg đến 315mg, 310mg đến 335mg, 330mg đến 355mg, 350mg đến 375mg, 370mg đến 400mg, 400mg đến 450mg, 450mg đến 500mg, 500mg đến 550mg, 550mg đến 600mg, 600mg đến 650mg, 650mg đến 700mg, 700mg đến 750mg, 750mg đến 800mg, 800mg đến 850mg, 850mg đến 900mg, 900mg đến 950mg, 950mg đến 1000mg, 1000mg đến 1050mg, 1050mg đến 1100mg, 1100mg đến 1150mg, 1150mg đến 1200mg, 1200mg đến 1250mg, 1250mg đến 1300mg, 1300mg đến 1350mg, 1350mg đến 1400mg, 1400mg đến 1450mg, 1450mg đến 1500mg, 1500mg đến 1550mg, 1550mg đến 1600mg, 1600mg đến 1650mg, 1650mg đến 1700mg, 1700mg đến 1750mg, 1750mg đến 1800mg, 1800mg đến 1850mg, 1850mg đến 1900mg, 1900mg đến 1950mg, hoặc 1950mg đến 2000mg. Theo một số phương án, lượng niraparib hoặc muối dược dụng của nó được sử dụng ba lần mỗi ngày là 1mg, 5mg, 10mg, 20mg, 25mg, 35mg, 50mg, 75mg, 100mg, 125mg, 150mg, 175mg, 200mg, 225mg, 250mg đến 275mg, 300mg, 325mg, 350mg, 375mg, 400mg, 425mg, 450mg, 475mg, 500mg, 550mg, 600mg, 650mg, 700mg, 750mg, 800mg, 850mg, 900mg, 950mg, 1000mg, khoảng 1050mg, khoảng 1100mg, khoảng 1150mg, khoảng 1200mg, khoảng 1250mg, khoảng 1300mg, khoảng 1350mg, khoảng 1400mg, khoảng 1450mg, khoảng 1500mg, khoảng 1550mg, khoảng 1600mg, khoảng 1650mg, khoảng 1700mg, khoảng 1750mg, khoảng 1800mg, khoảng 1850mg, khoảng 1900mg, khoảng 1950mg, hoặc khoảng 2000mg.

Theo một số phương án, niraparib hoặc muối dược dụng của nó có mặt với liều dùng từ khoảng 1mg đến khoảng 2000mg, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, khoảng 1mg, 5mg, 10,0mg, 10,5mg, 11,0mg, 11,5mg, 12,0mg, 12,5mg, 13,0mg, 13,5mg, 14,0mg, 14,5mg, 15,0mg, 15,5mg, 16mg, 16,5mg, 17mg, 17,5mg, 18mg, 18,5mg, 19mg, 19,5mg, 20mg, 20,5mg, 21mg, 21,5mg, 22mg, 22,5mg, 23mg, 23,5mg, 24mg, 24,5mg, 25mg, 25,5mg, 26mg, 26,5mg, 27mg, 27,5mg, 28mg, 28,5mg, 29mg, 29,5mg, 30mg, 30,5mg, 31mg, 31,5mg, 32mg, 32,5mg, 33mg, 33,5mg, 34mg, 34,5mg, 35mg, 35,5mg, 36mg, 36,5mg, 37mg, 37,5mg, 38mg, 38,5mg, 39mg, 39,5mg, 40mg, 40,5mg, 41mg, 41,5mg, 42mg, 42,5mg, 43mg, 43,5mg, 44mg, 44,5mg, 45mg, 45,5mg, 46mg, 46,5mg, 47mg, 47,5mg, 48mg, 48,5mg, 49mg, 49,5mg, 50mg, 55mg, 60mg, 65mg, 70mg, 75mg, 80mg, 85mg, 90mg, 95mg, 100, 105mg, 110mg, 115mg, 120mg, 120,5mg, 121mg, 121,5mg, 122mg, 122,5mg, 123mg, 123,5mg, 124mg, 124,5mg, 125mg, 125,5mg, 126mg, 126,5mg, 127mg, 127,5mg, 128mg, 128,5mg, 129mg,

129,5mg, 130mg, 135mg, 140mg, 145mg, 150mg, 155mg, 160mg, 165mg, 170mg, 175mg, 180mg, 185mg, 190mg, 195mg, 200mg, 225mg, 250mg đến 275mg, 300mg, 325mg, 350mg 375mg, 400mg, 425mg, 450mg, 475mg, 500mg, 550mg, 600mg, 650mg, 700mg, 750mg, 800mg, 850mg, 900mg, 950mg, 1000mg, khoảng 1050mg, khoảng 1100mg, khoảng 1150mg, khoảng 1200mg, khoảng 1250mg, khoảng 1300mg, khoảng 1350mg, khoảng 1400mg, khoảng 1450mg, khoảng 1500mg, khoảng 1550mg, khoảng 1600mg, khoảng 1650mg, khoảng 1700mg, khoảng 1750mg, khoảng 1800mg, khoảng 1850mg, khoảng 1900mg, khoảng 1950mg, hoặc khoảng 2000mg.

Theo một số phương án, niraparib hoặc muối được dụng của nó có mặt với liều dùng từ khoảng 1mg đến 5mg, 5mg đến 10mg, 10mg đến 20mg, 20mg đến 25mg, 25mg đến 100mg, 35mg đến 140mg, 70mg đến 140mg, 80mg đến 135mg, 10mg đến 25mg, 25mg đến 50mg, 50mg đến 100mg, 100mg đến 150mg, 150mg đến 200mg, 10mg đến 35mg, 35mg đến 70mg, 70mg đến 105mg, 105mg đến 140mg, 140mg đến 175mg, hoặc 175mg đến 200mg, 35mg đến 50mg, 50mg đến 75mg, 70mg đến 95mg, 90mg đến 115mg, 110mg đến 135mg, 130mg đến 155mg, 150mg đến 175mg, 170 to 195mg, 190mg đến 215mg, 210mg đến 235mg, 230mg đến 255mg, 250mg đến 275mg, 270mg đến 300mg, 290mg đến 315mg, 310mg đến 335mg, 330mg đến 355mg, 350mg đến 375mg, 370mg đến 400mg, 400mg đến 450mg, 450mg đến 500mg, 500mg đến 550mg, 550mg đến 600mg, 600mg đến 650mg, 650mg đến 700mg, 700mg đến 750mg, 750mg đến 800mg, 800mg đến 850mg, 850mg đến 900mg, 900mg đến 950mg, hoặc 950mg đến 1000mg, 1000mg đến 1050mg, 1050mg đến 1100mg, 1100mg đến 1150mg, 1150mg đến 1200mg, 1200mg đến 1250mg, 1250mg đến 1300mg, 1300mg đến 1350mg, 1350mg đến 1400mg, 1400mg đến 1450mg, 1450mg đến 1500mg, 1500mg đến 1550mg, 1550mg đến 1600mg, 1600mg đến 1650mg, 1650mg đến 1700mg, 1700mg đến 1750mg, 1750mg đến 1800mg, 1800mg đến 1850mg, 1850mg đến 1900mg, 1900mg đến 1950mg, hoặc 1950mg đến 2000mg.

Tần suất sử dụng

Theo một số phương án, chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này được sử dụng cho cá thể cần điều trị một lần. Theo một số phương án, chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này được sử dụng cho cá thể cần điều trị hơn một lần. Theo một số phương án, việc sử dụng lần thứ nhất chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này được

theo sau là việc sử dụng lần thứ hai chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, việc sử dụng lần thứ nhất chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này được theo sau là việc sử dụng lần thứ hai và lần thứ ba chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, việc sử dụng lần thứ nhất chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này được theo sau là việc sử dụng lần thứ hai, thứ ba và thứ tư chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, việc sử dụng lần thứ nhất chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này được theo sau là việc sử dụng lần thứ hai, thứ ba, thứ tư và thứ năm chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, việc sử dụng lần thứ nhất của chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này được theo sau là thời gian nghỉ thuốc.

Số lần chế phẩm được sử dụng ở cá thể cần điều trị phụ thuộc vào quyết định của bác sĩ, rối loạn bệnh, mức độ nghiêm trọng của rối loạn, và đáp ứng của cá thể với chế phẩm. Theo một số phương án, chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này được sử dụng một lần cho cá thể cần điều trị mắc tình trạng bệnh cấp tính nhẹ. Theo một số phương án, chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này được sử dụng nhiều hơn một lần cho cá thể cần điều trị mắc tình trạng bệnh trung bình hoặc nghiêm trọng. Trong trường hợp mà trong đó tình trạng của bệnh nhân không được cải thiện, trên cơ sở quyết định sử dụng niraparib có thể được sử dụng thường xuyên, tức là, trong khoảng thời gian kéo dài, bao gồm xuyên suốt cuộc đời của người bệnh để làm giảm hoặc nếu không thì kiểm soát hoặc giới hạn các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh của người bệnh.

Theo một số phương án, chế phẩm được sử dụng vào các chu kỳ thời gian định trước trong khoảng thời gian kéo dài. Theo một số phương án, chế phẩm niraparib được sử dụng một lần mỗi ngày. Theo một số phương án, chế phẩm niraparib được sử dụng hai ngày một lần. Theo một số phương án, chế phẩm niraparib được sử dụng qua 1 tuần, 2 tuần, 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm, 6 năm, 7 năm, 8 năm, 9 năm, 10 năm, 11 năm, hoặc 12-15 năm.

Theo một số phương án, chế phẩm niraparib được sử dụng với các liều dùng có sự thay đổi nồng độ niraparib theo liều nhỏ hơn 50%, nhỏ hơn 40%, nhỏ hơn 30%, nhỏ hơn 20%, nhỏ hơn 10%, hoặc nhỏ hơn 5%.

Trong trường hợp mà trong đó tình trạng của bệnh nhân được cải thiện thì trên cơ sở quyết định của bác sỹ về việc sử dụng niraparib có thể được là tiếp tục; luân phiên, liều dùng thuốc được sử dụng có thể được tạm thời được giảm xuống hoặc được ngừng tạm thời trong khoảng thời gian nhất định (gọi là “thời gian nghỉ thuốc”). Độ dài của thời gian nghỉ thuốc có thể thay đổi giữa 2 ngày và 1 năm, bao gồm chỉ nhằm mục đích ví dụ như 2 ngày, 3 ngày, 4 ngày, 5 ngày, 6 ngày, 7 ngày, 10 ngày, 12 ngày, 15 ngày, 20 ngày, 28 ngày, 35 ngày, 50 ngày, 70 ngày, 100 ngày, 120 ngày, 150 ngày, 180 ngày, 200 ngày, 250 ngày, 280 ngày, 300 ngày, 320 ngày, 350 ngày, và 365 ngày. Sự giảm liều dùng lần thứ nhất hoặc thứ hai trong thời gian nghỉ thuốc có thể là từ 10%-100%, bao gồm chỉ nhằm mục đích ví dụ như 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, và 100%. Ví dụ, sự giảm liều dùng lần thứ nhất hoặc thứ hai trong thời gian nghỉ thuốc có thể là liều dùng được làm giảm từ 5mg đến 1mg, 10mg đến 5mg, 20mg đến 10mg, 25mg đến 10mg, 50mg đến 25mg, 75mg đến 50mg, 75mg đến 25mg, 100mg đến 50mg, 150mg đến 75mg, 100mg đến 25mg, 200mg đến 100mg, 200 đến 50mg, 250mg đến 100mg, 300mg đến 50mg, 300mg đến 100mg, 300mg đến 200mg, 400mg đến 50mg, 400mg đến 100mg, 400mg đến 200mg, 500mg đến 50mg, 500mg đến 100mg, 500mg đến 250mg, 1000mg đến 50mg, 1000mg đến 100mg, hoặc 1000mg đến 500mg, 550mg đến 600mg, 600mg đến 650mg, 650mg đến 700mg, 700mg đến 750mg, 750mg đến 800mg, 800mg đến 850mg, 850mg đến 900mg, 900mg đến 950mg, 950mg đến 1000mg, 1000mg đến 1050mg, 1050mg đến 1100mg, 1100mg đến 1150mg, 1150mg đến 1200mg, 1200mg đến 1250mg, 1250mg đến 1300mg, 1300mg đến 1350mg, 1350mg đến 1400mg, 1400mg đến 1450mg, 1450mg đến 1500mg, 1500mg đến 1550mg, 1550mg đến 1600mg, 1600mg đến 1650mg, 1650mg đến 1700mg, 1700mg đến 1750mg, 1750mg đến 1800mg, 1800mg đến 1850mg, 1850mg đến 1900mg, 1900mg đến 1950mg, hoặc 1950mg đến 2000mg. Ví dụ, sự giảm liều dùng lần thứ nhất hoặc thứ hai trong thời gian nghỉ thuốc có thể là liều dùng được làm giảm 1mg, 5mg, 10mg, 20mg, 25mg, 35mg, 50mg, 75mg, 100mg, 125mg, 150mg, 175mg, 200mg, 225mg, 250mg đến 275mg, 300mg, 325mg, 350mg 375mg, 400mg, 425mg, 450mg, 475mg, 500mg, 550mg, 600mg, 650mg, 700mg, 750mg, 800mg, 850mg, 900mg, 950mg, 1000mg, 1050mg, 1100mg, 1150mg, 1200mg, 1250mg, 1300mg, 1350mg, 1400mg,

1450mg, 1500mg, 1550mg, 1600mg, 1650mg, 1700mg, 1750mg, 1800mg, 1850mg, 1900mg, 1950mg, hoặc 2000mg.

Khi có sự cải thiện tình trạng bệnh ở bệnh nhân, sự duy trì liều dùng niraparib được sử dụng nếu cần. Tiếp theo, liều dùng hoặc tần suất sử dụng, hoặc cả hai, được làm giảm tùy ý, khi mà duy trì được tính năng của liều dùng với các triệu chứng ở mức độ của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh được cải thiện. Theo các phương án nhất định, người bệnh cần việc điều trị gián đoạn trên cơ sở thời gian dài khi tái phát bất kỳ triệu chứng nào.

Các liệu pháp kết hợp

Các chế phẩm viên nén niraparib được mô tả trong bản mô tả này có thể là hữu ích ở dạng liệu pháp đơn hoặc liệu pháp kết hợp với việc sử dụng một hoặc nhiều thuốc điều trị bổ sung hoặc dòng liệu pháp.

Ví dụ, chế phẩm viên nén được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với phẫu thuật, phép trị liệu bằng bức xạ, hóa học trị liệu, miễn dịch trị liệu, liệu pháp chống quá trình tạo mạch máu, hoặc thuốc kháng viêm.

Nếu chế phẩm viên nén niraparib được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều thuốc điều trị khác (như được mô tả trong bản mô tả này), việc sử dụng chế phẩm viên nén niraparib có thể xảy ra liên tục cùng với sử dụng một hoặc nhiều thuốc điều trị khác. Ví dụ, việc sử dụng chế phẩm viên nén niraparib xảy ra trước khi sử dụng một hoặc nhiều thuốc điều trị khác. Theo các phương án, việc sử dụng chế phẩm viên nén niraparib xảy ra sau khi sử dụng một hoặc nhiều thuốc điều trị khác. Theo các phương án khác, sử dụng chế phẩm viên nén niraparib xảy ra đồng thời cùng với sử dụng một hoặc nhiều thuốc điều trị khác.

Theo các phương án, chế phẩm viên nén được mô tả trong bản mô tả này được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch. Theo các phương án, chất ức chế điểm kiểm soát là thuốc có khả năng ức chế bất kỳ một trong số: PD-1 (như sự ức chế qua các liệu pháp kháng PD-1, kháng PD-L1, hoặc kháng PD-L2), CTLA-4, TIM-3, TIGIT, LAGs (như LAG-3), CEACAM (như CEACAM-1, -3 và/hoặc -5), VISTA, BTLA, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 hoặc CD270), KIR, A2aR, MHC

lớp I, MHC lớp II, GALS, adenosin, TGFR (như TGFR beta), B7-H1, B7-H4 (VTCN1), OX-40, CD137, CD40, IDO, hoặc CSF-1R. Theo các phương án, chất ức chế điểm kiểm soát là phân tử nhỏ, axit nucleic, polypeptit (như kháng thể), carbohydrat, chất béo, kim loại, hoặc độc tố. Theo các phương án, chất ức chế điểm kiểm soát là kháng thể, chất liên kết kháng thể, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó.

Theo các phương án, chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế PD-1. Theo các phương án, chất ức chế PD-1 là phân tử nhỏ, axit nucleic, polypeptit (như kháng thể, chất liên kết kháng thể, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó), carbohydrat, chất béo, kim loại, hoặc độc tố. Theo các phương án, chất ức chế PD-1 là chất liên kết PD-1 (như kháng thể, chất liên kết kháng thể, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó). Theo các phương án, chất liên kết PD-1 là kháng thể, chất liên kết kháng thể, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó. Theo các phương án, chất liên kết PD-1 là 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, hoặc GLS-010. Theo các phương án, chất ức chế PD-1 là chất liên kết PD-L1 hoặc PD-L2 như durvalumab, atezolizumab, avelumab, BGB-A333, SHR-1316, FAZ-053, CK-301, hoặc, phân tử nhỏ PD-L1, hoặc các dẫn xuất của chúng. Theo các phương án, chất kháng PD-1 là pembrolizumab. Theo các phương án, chất kháng PD-1 là nivolumab. Theo một số phương án, chất kháng thể PD-1 là được bộc lộ trong các công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2014/179664, WO 2018/085468, hoặc WO 2018/129559. Theo các phương án khác, chất kháng thể PD-1 được sử dụng theo phương pháp được bộc lộ trong các công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2014/179664, WO 2018/085468, hoặc WO 2018/129559. Theo các phương án, chất kháng PD-1 là TSR-042.

Theo các phương án, chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế TIM-3. Theo các phương án, chất ức chế TIM-3 là phân tử nhỏ, axit nucleic, polypeptit (như kháng thể, chất liên kết kháng thể, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên

của nó), carbohydrat, chất béo, kim loại, hoặc độc tố. Theo các phương án, chất ức chế TIM-3 là chất liên kết TIM-3 (như kháng thể, chất liên kết kháng thể, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó). Theo các phương án, chất liên kết TIM-3 là kháng thể, chất liên kết kháng thể, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó. Theo một số phương án, chất kháng thể TIM-3 là MBG453, LY3321367, Sym023, TSR-022, hoặc dẫn xuất của nó. Theo một số phương án, chất kháng thể TIM-3 là được bộc lộ trong các công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2016/161270, WO 2018/085469, hoặc WO 2018/129553. Theo một số phương án, chất kháng thể TIM-3 được sử dụng như được bộc lộ trong các công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2016/161270, WO 2018/085469, hoặc WO 2018/129553. Theo một số phương án, chất kháng thể TIM-3 là TSR-022.

Theo các phương án, chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế LAG-3. Theo các phương án, chất kháng LAG-3 là kháng thể, chất liên kết kháng thể, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó. Theo các phương án, chất kháng LAG-3 là phân tử nhỏ, axit nucleic, polypeptit (như kháng thể), carbohydrat, chất béo, kim loại, hoặc độc tố. Theo các phương án, chất kháng LAG-3 là phân tử nhỏ. Theo các phương án, chất kháng LAG-3 là chất liên kết LAG-3. Theo các phương án, chất kháng LAG-3 là kháng thể, chất liên kết kháng thể, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó. Theo các phương án, chất kháng LAG-3 là 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, Avacta PD-L1/LAG-3 affamer lưỡng tính, kháng thể kháng LAG-3 iOnctura, kháng thể kháng LAG-3 Arcus, hoặc Sym022, hoặc TSR-033. Theo một số phương án, chất kháng thể LAG-3 được bộc lộ trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2016/126858 hoặc trong đơn sáng chế quốc tế số PCT/US18/30027. Theo một số phương án, chất kháng thể LAG-3 được sử dụng như được bộc lộ trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2016/126858 hoặc trong đơn sáng chế quốc tế số PCT/US18/30027. Theo các phương án, chất kháng thể LAG-3 là TSR-033.

Theo các phương án, chế phẩm viên nén niraparib được sử dụng kết hợp với chất ức chế PD-1 (như TSR-042, pembrolizumab, hoặc nivolumab). Theo các phương án, chế phẩm viên nén niraparib được sử dụng kết hợp với chất ức chế TIM-3 (như TSR-022). Theo các phương án, chế phẩm viên nén niraparib được sử dụng kết hợp

với chất ức chế LAG-3 (như TSR-033). Theo các phương án, chế phẩm viên nén niraparib được sử dụng kết hợp với chất ức chế PD-1 (như TSR-042, pembrolizumab, hoặc nivolumab) và chất ức chế TIM-3 (như TSR-022). Theo các phương án, chế phẩm viên nén niraparib được sử dụng kết hợp với chất ức chế PD-1 (như TSR-042, pembrolizumab, hoặc nivolumab) và chất ức chế LAG-3 (như TSR-033). Theo các phương án, chế phẩm viên nén niraparib được sử dụng kết hợp với chất ức chế TIM-3 (như TSR-022) và chất ức chế LAG-3 (như TSR-033). Theo các phương án, chế phẩm viên nén niraparib được sử dụng kết hợp với chất ức chế PD-1 (như TSR-042, pembrolizumab, hoặc nivolumab), chất ức chế TIM-3 (như TSR-022), và chất ức chế LAG-3 (như TSR-033).

Theo các phương án, chế phẩm viên nén niraparib được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất hóa học trị liệu.

Theo các phương án, chế phẩm viên nén niraparib được sử dụng kết hợp với chất hóa học trị liệu trên cơ sở platin (như một hoặc nhiều cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, nedaplatin, triplatin tetranitrat, phenanthriplatin, picoplatin, và satraplatin).

Theo các phương án, chế phẩm viên nén niraparib được sử dụng kết hợp với chất hóa học trị liệu mà là aminogluthethimide, amsacrine, anastrozole, asparaginase, bcr, bicalutamide, bleomycin, buserelin, busulfan, camptothecin, capecitabine, carboplatin, carmustine, chlorambucil, cisplatin, cladribine, clodronate, colchicine, cyclophosphamide, cyproterone, cytarabine, dacarbazine, dactinomycin, daunorubicin, dienestrol, diethylstilbestrol, docetaxel, doxorubicin, epirubicin, estradiol, estramustine, etoposide, exemestane, filgrastim, fludarabine, fludrocortisone, fluorouracil, fluoxymesterone, flutamide, gemcitabine, genistein, goserelin, hydroxyurea, idarubicin, ifosfamide, imatinib, interferon, irinotecan, ironotecan, letrozole, leucovorin, leuprolide, levamisole, lomustine, mechlorethamine, medroxyprogesterone, megestrol, melphalan, mercaptopurine, mesna, methotrexate, mitomycin, mitotane, mitoxantrone, nilutamide, nocodazole, octreotide, oxaliplatin, paclitaxel, pamidronate, pentostatin, plicamycin, porfimer, procarbazine, raltitrexed, rituximab, streptozocin, suramin, tamoxifen, temozolomide, teniposide, testosterone, thioguanine, thiotepa, titanocene dichloride, topotecan, trastuzumab, tretinoin, vinblastine, vincristine, vindesine, hoặc vinorelbine.

Theo các phương án, chế phẩm viên nén niraparib được sử dụng kết hợp với chất thứ hai mà là chất ức chế điều tiết tế bào T (Treg), chất ức chế đại thực bào, chất tăng cường đáp ứng miễn dịch đặc hiệu kháng nguyên, chất ức chế sự hình thành mạch, chất hóa học trị liệu hoặc hỗn hợp của chúng. Theo các phương án, chất thứ hai là chất thứ hai bất kỳ được mô tả trong đơn sáng chế quốc tế số PCT/US18/33437, được kết hợp trong đây để tham khảo tính tổng thể.

Theo các phương án, chất ức chế đại thực bào được chọn từ nhóm gồm có chất ức chế sự phục hồi đại thực bào (như chất kháng CCL2/CCR2, chất kháng IL6, chất kháng M-CSFR, và các hỗn hợp của chúng), chất kháng lại sự sống sót đại thực bào M2, chất gia tăng đại thực bào M1, chất phân cực M2 đến M1, chất ức chế hoạt tính đại thực bào và các hỗn hợp của chúng. Theo các phương án, chất ức chế sự phục hồi đại thực bào được chọn từ nhóm gồm có trabectedin, RS102895, PF-04136309, CNTO888, 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, và các hỗn hợp của chúng. Theo các phương án, chất kháng lại sự sống sót đại thực bào M2 được chọn từ nhóm gồm có chất ức chế MMP, clodronate, axit zoledronic, diclorometylen bisphosphonat, trabectedin, dasatinib, axit retinoic, vi khuẩn giảm độc (như *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogens*, *Chlamydia psittaci*, *Legionella pneumophila*), và các hỗn hợp của chúng. Theo các phương án, chất tăng cường đại thực bào M1 hoặc chất phân cực M2 đến M1 được chọn từ nhóm gồm có chất kháng CD40, chất kháng IL-10R, chất đối kháng CD47 (như Hu5F9-G4, CC-90002, và CD47-Fc protein dung hợp TTI-621), PolyI:C, LPS, monophosphoryl 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 và các hỗn hợp của chúng. Theo các phương án, chất ức chế hoạt tính đại thực bào được chọn từ nhóm gồm có chất ức chế STAT3, chất ức chế STAT6, hoặc được chất kháng khối u (ví dụ chất ức chế hoạt tính đại thực bào là WP1066, sunitinib, sorafenib, STA-21, IS3 295, S3I-M2001, AS1517499, leflunomide, TMC-264, glycoprotein được làm giàu histidine (HRG), đồng chelat (CuNG), 5,6-dimethylxanthenon-4-axit axetic (MDXAA), vadimezan (ASA404), cisplatin, silibinin, pantoprazol ức chế bơm proton (PPZ), hoặc

CNI-1493, hoặc các hỗn hợp của chúng). Theo các phương án, chất ức chế đại thực bào là chất kháng IL-1 α (như xilonix).

Theo các phương án chất ức chế điều tiết tế bào T (Treg) được chọn từ nhóm gồm có chất tiêu mòn Treg, chất ức chế sự di chuyển Treg, chất ức chế chức năng Treg, và các hỗn hợp của chúng. Theo các phương án, chất ăn mòn Treg được chọn từ nhóm gồm có cyclophosphamide, paclitaxel, imatinib, sunitinib, sorafenib, dasatinib, temozolomide, daclizumab, denileukin diftitox, và các hỗn hợp của chúng. Theo các phương án, chất ức chế sự di chuyển Treg được chọn từ nhóm gồm có AMD3100, mogamulizumab, casuarinin, fucoidan, và các hỗn hợp của chúng. Theo các phương án, chất ức chế chức năng Treg được chọn từ nhóm gồm có chất kháng CTLA4 (như ipilimumab, tremelimumab), chất kháng OX40, chất kháng GITR, chất đối kháng thụ thể adenosin (như caffein, theophylline, theobromine, và 8-phenylxanthine), P60, và các hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án, chất tăng cường đáp ứng miễn dịch đặc hiệu kháng nguyên được chọn từ nhóm gồm có chất kháng PD-1, chất kháng PD-L1, chất kích thích GITR (protein liên quan đến TNFR gây ra glucocorticoid), chất kháng CTLA4, chất kháng TIM-3, chất kháng LAG-3, chất kháng IDO, chất mà tăng cường sự trình diện kháng nguyên khối u (như vacxin ung thư cá thể hóa, tế bào trình diện kháng nguyên tự ghép, các tế bào hình tua tự ghép, tế bào trình diện kháng nguyên nhân tạo), chất truyền tín hiệu chemokine, chất kháng VEGF, chất kích thích tín hiệu xytokin, và các hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án, chất kích thích GITR được chọn từ nhóm gồm có DTA-1, mGITRL, pGITRL, và các hỗn hợp của chúng. Theo các phương án, chất kháng CTLA4 được chọn từ nhóm gồm có ipilimumab, tremelimumab, và các hỗn hợp của chúng. Theo các phương án, chất truyền tín hiệu chemokine được chọn từ nhóm gồm có CXCL16, chất chủ vận thụ thể CXCR6 chemokine (CD186), và các hỗn hợp của chúng. Theo các phương án, chất kháng VEGF được chọn từ nhóm gồm có bevacizumab, pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, ponatinib, regorafenib, cabozantinib, vandetanib, ramucirumab, lenvatinib, ziv-aflibercept, và các hỗn hợp của chúng. Theo các phương án, chất kích thích tín hiệu xytokin là interleukin hoặc interferon. Theo các phương án, interleukin được chọn từ nhóm gồm có IL-2, IL-1, IL-

7, IL-15, IL-12, IL-18 và các hỗn hợp của chúng. Theo các phương án, interferon là IFN alpha.

Theo các phương án, chất tăng cường đáp ứng miễn dịch đặc hiệu kháng nguyên được chọn từ nhóm gồm có flavonoid (như flavonoid glycosit), lidocaine, lamotrigine, sulfamethoxazole, phenytoin, carbamazepine, sulfamethoxazole, phenytoin, allopurinol, paracetamol, mepivacaine, p-phenylendiamin, ciprofloxacin và moxifloxacin.

Theo các phương án, chất kháng sự hình thành mạch là TNP-470, yếu tố tiểu cầu 4, thrombospondin-1, các chất ức chế mô của metalloprotease (TIMP1 và TIMP2), prolactin, angiostatin, endostatin, thụ thể hòa tan bFGF, nhân tố sinh trưởng chuyển hóa beta, interferon alpha, các thụ thể hòa tan KDR và FLT-1, protein liên quan đến proliferin và các hỗn hợp của chúng. Theo các phương án, chất kháng sự hình thành mạch làm giảm sự sản sinh yếu tố tiền sinh mạch, ức chế sự tương tác giữa yếu tố tiền sinh mạch và thụ thể tiền sinh mạch, ức chế chức năng của yếu tố tiền sinh mạch, ức chế chức năng của thụ thể yếu tố tiền sinh mạch, làm giảm lưu lượng máu bằng cách làm tắc nghẽn các mạch máu, ức chế sự phát triển mạch, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng. Theo các phương án, chất kháng sự hình thành mạch là phân tử hữu cơ hoặc vô cơ nhỏ; saccarin; oligosaccarit; polysaccarit; carbohydrat; peptit; protein; chất tương tự peptit; dẫn xuất peptit; lipid; kháng thể; mảnh kháng thể, peptidomimetic; axit nucleic; chất tương tự axit nucleic; dẫn xuất axit nucleic; chất chiết làm từ các vật liệu sinh học; chế phẩm có nguồn gốc tự nhiên hoặc tổng hợp; kim loại; độc tố; hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng. Theo các phương án, chất kháng sự hình thành mạch được chọn từ nhóm gồm có bevacizumab, itraconazole, carboxyamidotriazole, TNP-470, fumagillin, CM101, IL-12, yếu tố tiểu cầu 4, suramin, SU5416, thrombospondin, angiostatic steroid, heparin, yếu tố ức chế sự hình thành mạch có nguồn gốc từ sụn, chất ức chế metalloproteinaza cấu trúc nền, angiostatin, endostatin, 2-methoxyestradiol, tecogalan, tetrathiomolybdate, thrombospondin, thalidomide, prolactin, α V β 3 inhibitor, lenalidomide, linomide, ramucirumab, tasquinimod, ranibizumab, sorafenib, sunitinib, pazopanib, everolimus, các chất ức chế mô của metalloprotease (TIMP1 và TIMP2), thụ thể hòa tan bFGF, yếu tố sinh trưởng chuyển hóa beta, interferon alpha, các thụ thể hòa tan KDR và FLT-1, protein liên quan đến proliferin trong nhau thai, pazopanib,

sunitinib, sorafenib, axitinib, ponatinib, cabozantinib, regorafenib, vandetanib, lenvatinib, semaxanib, SU6668, vatalanib, tivozanib, cediranib, protamine, heparin, steroids, ascorbic acid ethers, sulfated polysaccharide DS 4152, fumagillin, AGM 12470, neovastat, RO4929097, MRK-003, MK-0752, PF03084014, MEDI0639, curcumin, 3,3'-diindolylmethane (DIM), resveratrol, 3,5-bis(2,4-difluorobenzylidene)-4-piperidone (DiFiD) và epigallocatechin-3-gallate (EGCG), honokiol, OMP-21M18, navicixizumab (OMP-305B83), Flt₂-11, CBO-P11, Je-11, V1, và sự kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, chất kháng sự hình thành mạch ức chế quá trình truyền tín hiệu DLL4/Notch.

Theo một số phương án, chất ức chế sự hình thành mạch ức chế quá trình truyền tín hiệu DLL4/Notch là chất ức chế gamma-secretase (GSI), siRNA, hoặc kháng thể đơn dòng kháng lại thụ thể hoặc phối tử Notch. Theo một số phương án, chất kháng sự hình thành mạch được chọn từ nhóm gồm có RO4929097, MRK-003, MK-0752, PF03084014, MEDI0639, curcumin, 3,3'-diindolylmethane (DIM), resveratrol, 3,5-bis(2,4-difluorobenzylidene)-4-piperidone (DiFiD) và epigallocatechin-3-gallate (EGCG), honokiol, và sự kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, chất kháng sự hình thành mạch ức chế yếu tố tăng trưởng mạch máu nội mô (VEGF)/quá trình thụ thể yếu tố tăng trưởng mạch máu nội mô (VEGFR). Theo một số phương án, chất kháng sự hình thành mạch được chọn từ nhóm gồm có chất ức chế Akt, peptid ức chế tự động calcineurin, ET-18-OCH₃, Go 6983, NG-Nitro-L-arginine methyl ester, chất ức chế kinase hoạt hóa p21, chất ức chế cPLA₂ α , PI-103, PP2, SB 203580, U0126, chất ức chế kinase tyrosine VEGFR V, chất ức chế kinase VEGFR2 VI, chất ức chế kinase VEGFR2 III, ZM 336372, và sự kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, chất kháng sự hình thành mạch ức chế protein họ VEGF và/hoặc protein họ VEGFR. Theo một số phương án, protein họ VEGF chứa VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PlGF (yếu tố tăng trưởng nhau thai), VEGF-E (Orf-VEGF), Trimeresurus flavoviridis svVEGF, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, chất kháng sự hình thành mạch là bevacizumab, ranibizumab, OPT-302, ziv-aflibercept, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án,

chất kháng sự hình thành mạch là Flt2-11, CBO-P11, Je-11, V1, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, chất kháng sự hình thành mạch là pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, ponatinib, cabozantinib, regorafenib, vandetanib, lenvatinib, semaxanib, SU6668, vatalanib, tivozanib, cediranib, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng.

Các phương pháp điều chế các chế phẩm niraparib

Sáng chế đề cập đến các phương pháp điều chế các chế phẩm viên nén niraparib để điều trị ung thư. Còn được mô tả trong bản mô tả này là các chế phẩm viên nén niraparib chứa niraparib tosylat monohydrat và ít nhất một tá dược được dùng được tạo thành bằng các phương pháp đã biết, và việc sử dụng chế phẩm như vậy qua đường miệng để điều trị. Theo một số phương án, chế phẩm chứa niraparib; chất pha loãng thứ nhất được chọn từ lactoza monohydrat, lactoza khan, manitol, và dicanxi phosphat, magie stearat; chất pha loãng thứ hai được chọn từ xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, và hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC); và chất kết dính được chọn từ povidon, hydroxypropyl xenluloza, và hydroxypropyl metylxenluloza. Theo một số phương án, chế phẩm chứa niraparib tosylat (monohydrat) hoạt tính với lượng khoảng 35% trọng lượng/trọng lượng đến khoảng 60% trọng lượng/trọng lượng. Theo một số phương án, chế phẩm chứa niraparib tosylat (monohydrat) hoạt tính với lượng khoảng 40% trọng lượng/trọng lượng đến khoảng 55% trọng lượng/trọng lượng. Theo một số phương án, chế phẩm chứa niraparib tosylat (monohydrat) hoạt tính với lượng khoảng 45% trọng lượng/trọng lượng đến khoảng 50% trọng lượng/trọng lượng. Theo một số phương án, chế phẩm chứa niraparib tosylat (monohydrat) hoạt tính với lượng khoảng 46% trọng lượng/trọng lượng đến khoảng 48% trọng lượng/trọng lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế được điều chế bằng cách trộn niraparib với các tá dược. Sự pha trộn các thành phần nêu trên tốt hơn là có thể được thực hiện trong thiết bị trộn, ví dụ trong thiết bị đảo trộn. Mật độ khối và tỷ trọng riêng hạt có thể được xác định theo tài liệu USP 24, Test 616 “Bulk Density and Tapped Density”.

Theo một số phương án, các dạng liều dùng rắn của sáng chế có thể ở dạng bột (bao gồm bột đóng gói vô trùng, bột dự trữ, hoặc bột sủi bột), viên nang (bao gồm cả viên nang cứng hoặc mềm, như các viên nang làm từ gelatin có nguồn gốc từ động

vật hoặc HPMC có nguồn gốc từ thực vật, hoặc “các viên nang thành phần rời”), hoặc viên nén. Theo một số phương án, dược phẩm là ở dạng bột. Ngoài ra, các dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng liều dùng dạng viên nang đơn nhiều viên nang. Theo một số phương án, dược phẩm được sử dụng trong một, hoặc hai, hoặc ba, hoặc bốn viên nang. Theo một số phương án, các dạng liều dùng rắn được bộc lộ trong bản mô tả này là ở dạng viên nén. Theo một số phương án, các dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này được sử dụng ở các dạng liều dùng viên nén đơn hoặc nhiều viên nén. Theo một số phương án, dược phẩm được sử dụng trong một, hoặc hai, hoặc ba, hoặc bốn viên nén.

Theo một số phương án, các dạng liều dùng rắn, được điều chế bằng cách trộn các hạt niraparib với một hoặc nhiều tá dược để tạo thành chế phẩm hỗn hợp pha trộn dạng khối. Khi đề cập đến các chế phẩm pha trộn dạng khối này đồng đều nghĩa là các hạt niraparib được làm phân tán đều trong toàn bộ chế phẩm sao cho chế phẩm có thể được chia dễ dàng thành các dạng liều dùng đơn vị hiệu quả bằng nhau, như các viên nang hoặc viên nén. Các dạng liều dùng đơn vị đơn cũng có thể bao gồm các lớp màng mỏng, mà phân rã qua qua sử dụng qua đường miệng hoặc tiếp xúc với chất pha loãng.

Các kỹ thuật dược không giới hạn để điều chế các dạng liều dùng rắn bao gồm, như một hoặc kết hợp các phương pháp: (1) trộn khô, (2) nén trực tiếp, (3) nghiền, (4) tạo hạt khô hoặc không chứa nước, (5) tạo hạt ướt hoặc khô, hoặc (6) dung hợp. Xem tài liệu, ví dụ như Lachman et al., *The Theory và Practice of Industrial Pharmacy* (1986). Các phương pháp khác bao gồm, ví dụ như sấy phun, phủ dùng chảo, tạo hạt nóng chảy, tạo hạt, sấy phun đệm tầng sôi hoặc phủ (như phủ kiểu wurster), bao tiếp xúc, phun lên trên, đúc viên nén, đúc ép và tương tự.

Sáng chế được xem là không bị giới hạn ở các điều kiện cụ thể này để kết hợp các thành phần và cần hiểu rằng dựa trên phần mô tả này mà các đặc tính có lợi có thể được cải thiện qua các điều kiện khác với điều kiện là các thành phần duy trì các đặc tính cơ bản của chúng và tính về cơ bản là đồng nhất của các thành phần chế phẩm được trộn của chế phẩm đạt được theo cách khác mà không có bất kỳ sự phân biệt đáng kể nào.

Theo một phương án để điều chế hỗn hợp pha trộn, các thành phần được cân và đặt trong vật chứa pha trộn. Thực hiện pha trộn trong một khoảng thời gian để sản xuất hỗn hợp đồng đều sử dụng thiết bị trộn lẫn. Tùy ý, hỗn hợp pha trộn được đưa qua sàng mắt lưới để giảm đồng hỗn hợp pha trộn. Hỗn hợp pha trộn đã sàng được cho lại vào vật chứa pha trộn và được pha trộn thêm trong một khoảng thời gian. Chất làm trơn sau đó có thể được thêm vào và hỗn hợp pha trộn được trộn thêm trong một khoảng thời gian.

Trong ngành công nghiệp dược, quy trình nghiền thường được sử dụng để làm giảm cỡ hạt của các vật liệu rắn. Nhiều loại máy nghiền có bán sẵn bao gồm máy nghiền thùng nhỏ, máy nghiền kiểu búa đập và máy nghiền phản lực. Một trong số các loại máy nghiền phổ biến nhất được sử dụng là máy nghiền kiểu búa đập. Máy nghiền kiểu búa đập sử dụng rôto tốc độ cao mà số lượng búa đập cố định hoặc dao động được gắn vào. Các búa đập có thể được gắn vào sao cho mỗi mặt dao hoặc mặt búa tiếp xúc với vật liệu. Đối với vật liệu được nạp vào trong máy nghiền, nó ảnh hưởng đến búa xoay và phá vỡ thành các hạt nhỏ hơn. Sàng được đặt bên dưới các búa đập, mà cho phép các hạt nhỏ hơn đi qua các phần hở trong sàng. Các hạt lớn hơn được giữ lại trong máy nghiền và tiếp tục được làm vỡ bằng búa đập cho đến khi các hạt đủ nhỏ để lọt qua sàng. Vật liệu có thể được sàng tùy ý. Trong sàng, vật liệu được đặt qua sàng mắt lưới hoặc hàng loạt các sàng mắt lưới để thu được cỡ hạt mong muốn.

Quy trình tạo hạt ướt

Theo một số phương án, quy trình tạo hạt ướt được sử dụng để điều chế các chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế chế phẩm bao gồm viên nén từ quá trình tạo hạt ướt chứa niraparib bao gồm các bước: a) tạo pha trong hạt bao gồm i) kết hợp niraparib, chất pha loãng thứ nhất (như lactoza monohydrat, lactoza khan, manitol, và dicanxi phosphat), và chất pha loãng thứ hai (như xenluloza vi tinh thể—xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, và hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC)) để tạo thành chế phẩm bao gồm niraparib, chất pha loãng thứ nhất, và chất pha loãng thứ hai và ii) tạo hạt ướt chế phẩm bao gồm niraparib, chất pha loãng thứ nhất, và chất pha loãng thứ hai để tạo thành các hạt; b)

tạo pha ngoài hạt bao gồm iii) kết hợp các hạt với ít nhất một tá dược được dụng để tạo thành hỗn hợp; và c) tạo viên nén bằng cách nén hỗn hợp thu được từ bước iii).

Cũng được bộc lộ trong bản mô tả này là phương pháp điều chế chế phẩm bao gồm viên nén từ quá trình tạo hạt ướt chứa niraparib bao gồm các bước: a) tạo pha trong hạt bao gồm i) kết hợp niraparib, lactoza monohydrat, và xenluloza vi tinh thể để tạo thành chế phẩm bao gồm niraparib, lactoza monohydrat, và xenluloza vi tinh thể; và ii) quá trình tạo hạt ướt chế phẩm bao gồm niraparib, lactoza monohydrat, và xenluloza vi tinh thể để tạo thành các hạt; b) tạo pha ngoài hạt bao gồm iii) kết hợp các hạt với ít nhất một tá dược được dụng để tạo thành hỗn hợp; và c) tạo viên nén bằng cách nén hỗn hợp thu được từ bước iii).

Theo một số phương án, quá trình tạo hạt ướt từ bước ii) còn bao gồm bổ sung chất kết dính. Theo một số phương án, chất kết dính là chất kết dính lỏng. Theo một số phương án, chất kết dính lỏng là povidon được hòa tan. Theo một số phương án, chất kết dính lỏng là tinh bột được hòa tan, hydroxypropyl xenluloza (HPC) được hòa tan, hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC) được hòa tan, hoặc polyetylen glycol (PEG) lỏng. Theo một số phương án, chất kết dính lỏng là chất kết dính nóng chảy. Theo một số phương án, chất kết dính nóng chảy là polyetylen glycol (PEG) ưa nước, poloxame, axit béo kỵ nước, rượu béo, chất sáp, dầu thực vật hydro hóa, hoặc glyxerit. Theo một số phương án, chất kết dính là chất kết dính khô. Theo một số phương án, chất kết dính khô là hydroxypropyl xenluloza (HPC). Theo một số phương án, chất kết dính khô là hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC). Theo một số phương án, chất kết dính khô là povidon (PVP) hoặc tinh bột. Theo một số phương án, quá trình tạo hạt ướt từ bước ii) còn bao gồm sàng ướt. Theo một số phương án, quá trình tạo hạt ướt từ bước ii) còn bao gồm làm khô và sàng khô.

Quá trình tạo hạt khô hoạt hóa bằng hơi ẩm

Theo một số phương án, quá trình tạo hạt khô hoạt hóa bằng hơi ẩm được sử dụng để điều chế chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh khác sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế chế phẩm bao gồm viên nén từ quá trình tạo hạt khô hoạt hóa bằng hơi ẩm bao gồm niraparib bao gồm: (a) tạo pha trong hạt bao gồm i) kết hợp niraparib, chất pha loãng thứ nhất (như lactoza monohydrat, lactoza khan, manitol, và dicanxi phosphat), và chất

pha loãng thứ hai (như xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, và hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC)) để tạo thành chế phẩm bao gồm niraparib, chất pha loãng thứ nhất, và chất pha loãng thứ hai ii) tạo hạt chế phẩm chứa niraparib, chất pha loãng thứ nhất, và chất pha loãng thứ hai để tạo thành các hạt; và (b) tạo pha ngoài hạt bao gồm iii) kết hợp các hạt với ít nhất một tá dược được dụng để tạo thành hỗn hợp; và (c) tạo viên nén bằng cách nén hỗn hợp thu được từ bước iii). Phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này trong đó bước kết hợp i) còn chứa kết hợp với chất hút bám hoặc chất hấp thụ.

Theo một khía cạnh khác sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế chế phẩm bao gồm viên nén chứa niraparib từ quá trình tạo hạt khô hoạt hóa bằng hơi ẩm bao gồm: (a) tạo pha trong hạt bao gồm i) kết hợp niraparib, lactoza monohydrat, và xenluloza vi tinh thể để tạo ra chế phẩm chứa niraparib, lactoza monohydrat, và xenluloza vi tinh thể; ii) tạo hạt chế phẩm chứa niraparib, lactoza monohydrat, và xenluloza vi tinh thể để tạo thành các hạt; và (b) tạo pha ngoài hạt bao gồm iii) kết hợp các hạt với ít nhất một tá dược được dụng để tạo thành hỗn hợp; và (c) tạo viên nén bằng cách nén hỗn hợp thu được từ bước iii).

Theo một số phương án, quá trình tạo hạt từ bước ii) còn bao gồm bổ sung chất kết dính. Theo một số phương án, chất kết dính là chất kết dính lỏng. Theo một số phương án, chất kết dính lỏng là povidon được hòa tan. Theo một số phương án, chất kết dính lỏng là nước, tinh bột được hòa tan, hydroxypropyl xenluloza (HPC) được hòa tan, hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC) được hòa tan, hoặc polyetylen glycol (PEG) lỏng. Theo một số phương án, chế phẩm còn chứa chất kết dính khô. Theo một số phương án, nước được thêm vào chế phẩm chứa chất kết dính khô. Theo một số phương án, quá trình tạo hạt từ bước ii) còn bao gồm làm khô và sàng khô. Theo một số phương án, quy trình làm khô bao gồm thêm chất trợ chảy. Theo một số phương án, chất trợ chảy là silic dioxit. Theo một số phương án, chất trợ chảy là silic dioxit, tricanxi phosphat, canxi silicat, xenluloza, magie silicat, magie trisilicat, tinh bột, hoạt thạch, hoặc các hỗn hợp của chúng.

Quy trình tạo hạt khô

Theo một số phương án, quy trình tạo hạt khô được sử dụng để điều chế các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế chế phẩm bao gồm viên nén từ quá trình tạo hạt khô bao gồm niraparib bao gồm: a) tạo pha trong hạt bao gồm i) kết hợp niraparib, chất pha loãng thứ nhất (như lactoza monohydrat, lactoza khan, manitol, và dicanxi phosphat), chất pha loãng thứ hai (như xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, và hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC)), và chất làm trơn (như magie stearat) để tạo thành chế phẩm bao gồm niraparib, chất pha loãng thứ nhất, chất pha loãng thứ hai, và chất làm trơn; và ii) quá trình tạo hạt khô chế phẩm bao gồm niraparib, chất pha loãng thứ nhất, chất pha loãng thứ hai, và chất làm trơn để tạo thành các hạt; b) tạo pha ngoài hạt bao gồm iii) kết hợp các hạt với ít nhất một tá dược được dùng để tạo thành hỗn hợp; và c) tạo viên nén bằng cách nén hỗn hợp thu được từ bước iii).

Theo một số phương án, chế phẩm còn chứa chất kết dính khô. Theo một số phương án, nước được thêm vào chế phẩm chứa chất kết dính khô. Theo một số phương án, kết hợp niraparib, chất pha loãng thứ nhất, chất pha loãng thứ hai, và chất làm trơn để tạo thành chế phẩm bao gồm niraparib, chất pha loãng thứ nhất, chất pha loãng thứ hai, và chất làm trơn từ bước i) còn bao gồm trộn niraparib, chất pha loãng thứ nhất, chất pha loãng thứ hai, và chất làm trơn. Theo một số phương án, quá trình tạo hạt khô từ bước ii) bao gồm bít kín và nghiền. Theo một số phương án, độ dày của mảnh là từ khoảng 0,1mm đến khoảng 3,5mm. Theo một số phương án, độ dày của mảnh là khoảng 0,1mm, khoảng 0,2mm, khoảng 0,3mm, khoảng 0,4mm, khoảng 0,5mm, khoảng 0,6mm, khoảng 0,7mm, khoảng 0,8mm, khoảng 0,9mm, khoảng 1,0mm, khoảng 1,1mm, khoảng 1,2mm, khoảng 1,3, khoảng 1,4mm, khoảng 1,5mm, khoảng 1,6mm, khoảng 1,7mm, khoảng 1,8mm, khoảng 1,9mm, khoảng 2,0mm, khoảng 2,1mm, khoảng 2,2 mm khoảng 2,3mm, khoảng 2,4mm, khoảng 2,5mm, khoảng 2,6mm, khoảng 2,7mm, khoảng 2,8mm, khoảng 2,9mm, khoảng 3,0mm, khoảng 3,1mm, khoảng 3,2mm, khoảng 3,3mm, khoảng 3,4mm, hoặc khoảng 3,5mm.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế chế phẩm bao gồm viên nén từ quá trình tạo hạt khô bao gồm niraparib bao gồm: a) tạo pha trong hạt bao gồm i) kết hợp niraparib, chất pha loãng được chọn từ manitol và dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể, và magie stearat để tạo thành chế phẩm bao gồm niraparib, chất pha loãng được chọn từ manitol và dicanxi phosphat, xenluloza vi

ting thể, và magie stearat; và ii) quá trình tạo hạt khô chế phẩm bao gồm niraparib, chất pha loãng được chọn từ manitol và dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể, và magie stearat để tạo thành các hạt; b) tạo pha ngoài hạt bao gồm iii) kết hợp các hạt với ít nhất một tá dược được dụng để tạo thành hỗn hợp; và c) tạo viên nén bằng cách nén hỗn hợp thu được từ bước iii).

Theo một số phương án, chế phẩm còn chứa chất kết dính khô. Theo một số phương án, nước được thêm vào chế phẩm chứa chất kết dính khô. Theo một số phương án, kết hợp niraparib, chất pha loãng được chọn từ manitol và dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể, và magie stearat để tạo ra chế phẩm chứa niraparib, chất pha loãng được chọn từ manitol và dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể, và magie stearat từ bước i) còn bao gồm trộn niraparib, chất pha loãng được chọn từ manitol và dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể, và magie stearat. Theo một số phương án, quá trình tạo hạt khô từ bước ii) bao gồm bít kín và nghiền. Theo một số phương án, độ dày của mảnh là từ khoảng 0,1mm đến khoảng 2mm.

Theo một số phương án, chế phẩm từ bước i) còn chứa chất trợ chảy (như silic dioxit). Theo một số phương án, ít nhất một tá dược được dụng để kết hợp các hạt với ít nhất một tá dược được dụng để tạo thành hỗn hợp từ bước iii) là chất trợ chảy (như silic dioxit). Theo một số phương án, ít nhất một tá dược được dụng để kết hợp các hạt với ít nhất một tá dược được dụng để tạo thành hỗn hợp từ bước iii) là chất làm trơn (như magie stearat). Theo một số phương án, kết hợp các hạt với ít nhất một tá dược được dụng để tạo ra hỗn hợp từ bước iii) bao gồm trộn các hạt với ít nhất một tá dược được dụng. Theo một số phương án, chế phẩm từ bước i) là chế phẩm trộn.

Theo một số phương án, chế phẩm từ bước i) còn chứa silic dioxit. Theo một số phương án, ít nhất một tá dược được dụng để kết hợp các hạt với ít nhất một tá dược được dụng để tạo ra hỗn hợp từ bước iii) là silic dioxit. Theo một số phương án, ít nhất một tá dược được dụng để kết hợp các hạt với ít nhất một tá dược được dụng để tạo ra hỗn hợp từ bước iii) là magie stearat. Theo một số phương án, kết hợp các hạt với ít nhất một tá dược được dụng để tạo ra hỗn hợp từ bước iii) bao gồm trộn các hạt với ít nhất một tá dược được dụng. Theo một số phương án, chế phẩm từ bước i) là chế phẩm trộn.

Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 50% đến khoảng 98% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 85% đến khoảng 98% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 90% đến khoảng 98% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 92,5% đến khoảng 97,5% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 95% trọng lượng của chế phẩm viên nén.

Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2% đến khoảng 50% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2% đến khoảng 15% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2% đến khoảng 10% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2,5% đến khoảng 7,5% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 5% trọng lượng của chế phẩm viên nén.

Theo một số phương án, các hạt có mật độ khối từ khoảng 0,10 đến khoảng 0,99g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có mật độ khối từ khoảng 0,10 đến khoảng 0,90g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có mật độ khối từ khoảng 0,10 đến khoảng 0,80g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có mật độ khối từ khoảng 0,10 đến khoảng 0,70g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có mật độ khối từ khoảng 0,10 đến khoảng 0,60g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có mật độ khối từ khoảng 0,10 đến khoảng 0,50g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có mật độ khối từ khoảng 0,10 đến khoảng 0,40g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có mật độ khối từ khoảng 0,10 đến khoảng 0,30g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có mật độ khối từ khoảng 0,10 đến khoảng 0,20g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có mật độ khối từ khoảng 0,20 đến khoảng 0,99g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có mật độ khối từ khoảng 0,20 đến khoảng

0,90g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có mật độ khối từ khoảng 0,20 đến khoảng 0,80g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có mật độ khối từ khoảng 0,20 đến khoảng 0,70g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có mật độ khối từ khoảng 0,20 đến khoảng 0,60g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có mật độ khối từ khoảng 0,20 đến khoảng 0,50g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có mật độ khối từ khoảng 0,20 đến khoảng 0,40g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có mật độ khối từ khoảng 0,20 đến khoảng 0,30g/cm³.

Theo một số phương án, các hạt có mật độ khối khoảng 0,10, khoảng 0,11, khoảng 0,12, khoảng 0,13, khoảng 0,14, khoảng 0,15, khoảng 0,16, khoảng 0,17, khoảng 0,18, khoảng 0,19, khoảng 0,20, khoảng 0,21, khoảng 0,22, khoảng 0,23, khoảng 0,24, khoảng 0,25, khoảng 0,26, khoảng 0,27, khoảng 0,28, khoảng 0,29, khoảng 0,30, khoảng 0,31, khoảng 0,32, khoảng 0,33, khoảng 0,34, khoảng 0,35, khoảng 0,36, khoảng 0,37, khoảng 0,38, khoảng 0,39, khoảng 0,40, khoảng 0,41, khoảng 0,42, khoảng 0,43, khoảng 0,44, khoảng 0,45, khoảng 0,46, khoảng 0,47, khoảng 0,48, khoảng 0,49, khoảng 0,50, khoảng 0,51, khoảng 0,52, khoảng 0,53, khoảng 0,54, khoảng 0,55, khoảng 0,56, khoảng 0,57, khoảng 0,58, khoảng 0,59, khoảng 0,60, khoảng 0,61, khoảng 0,62, khoảng 0,63, khoảng 0,64, khoảng 0,65, khoảng 0,66, khoảng 0,67, khoảng 0,68, khoảng 0,69, khoảng 0,70, khoảng 0,71, khoảng 0,72, khoảng 0,73, khoảng 0,74, khoảng 0,75, khoảng 0,76, khoảng 0,77, khoảng 0,78, khoảng 0,79, khoảng 0,80, khoảng 0,81, khoảng 0,82, khoảng 0,83, khoảng 0,84, khoảng 0,85, khoảng 0,86, khoảng 0,87, khoảng 0,88, khoảng 0,89, khoảng 0,90, khoảng 0,91, khoảng 0,92, khoảng 0,93, khoảng 0,94, khoảng 0,95, khoảng 0,96, khoảng 0,97, khoảng 0,98, hoặc khoảng 0,99g/cm³.

Theo một số phương án, các hạt có tỷ trọng riêng hạt từ khoảng 0,10 đến khoảng 0,99g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có tỷ trọng riêng hạt từ khoảng 0,10 đến khoảng 0,90g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có tỷ trọng riêng hạt từ khoảng 0,10 đến khoảng 0,80g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có tỷ trọng riêng hạt từ khoảng 0,10 đến khoảng 0,70g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có tỷ trọng riêng hạt từ khoảng 0,10 đến khoảng 0,60g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có tỷ trọng riêng hạt từ khoảng 0,10 đến khoảng 0,50g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có tỷ trọng riêng hạt từ khoảng 0,10 đến khoảng 0,40g/cm³. Theo một số phương án,

các hạt có tỷ trọng riêng hạt từ khoảng 0,10 đến khoảng 0,30g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có tỷ trọng riêng hạt từ khoảng 0,10 đến khoảng 0,20g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có tỷ trọng riêng hạt từ khoảng 0,20 đến khoảng 0,99g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có tỷ trọng riêng hạt từ khoảng 0,20 đến khoảng 0,90g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có tỷ trọng riêng hạt từ khoảng 0,20 đến khoảng 0,80g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có tỷ trọng riêng hạt từ khoảng 0,20 đến khoảng 0,70g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có tỷ trọng riêng hạt từ khoảng 0,20 đến khoảng 0,60g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có tỷ trọng riêng hạt từ khoảng 0,20 đến khoảng 0,50g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có tỷ trọng riêng hạt từ khoảng 0,20 đến khoảng 0,40g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có tỷ trọng riêng hạt từ khoảng 0,20 đến khoảng 0,30g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có tỷ trọng riêng hạt từ khoảng 0,30 đến khoảng 0,99g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có tỷ trọng riêng hạt từ khoảng 0,30 đến khoảng 0,90g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có tỷ trọng riêng hạt từ khoảng 0,30 đến khoảng 0,80g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có tỷ trọng riêng hạt từ khoảng 0,30 đến khoảng 0,70g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có tỷ trọng riêng hạt từ khoảng 0,30 đến khoảng 0,60g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có tỷ trọng riêng hạt từ khoảng 0,30 đến khoảng 0,50g/cm³. Theo một số phương án, các hạt có tỷ trọng riêng hạt từ khoảng 0,30 đến khoảng 0,40g/cm³.

Theo một số phương án, các hạt có tỷ trọng riêng khoảng 0,10, khoảng 0,11, khoảng 0,12, khoảng 0,13, khoảng 0,14, khoảng 0,15, khoảng 0,16, khoảng 0,17, khoảng 0,18, khoảng 0,19, khoảng 0,20, khoảng 0,21, khoảng 0,22, khoảng 0,23, khoảng 0,24, khoảng 0,25, khoảng 0,26, khoảng 0,27, khoảng 0,28, khoảng 0,29, khoảng 0,30, khoảng 0,31, khoảng 0,32, khoảng 0,33, khoảng 0,34, khoảng 0,35, khoảng 0,36, khoảng 0,37, khoảng 0,38, khoảng 0,39, khoảng 0,40, khoảng 0,41, khoảng 0,42, khoảng 0,43, khoảng 0,44, khoảng 0,45, khoảng 0,46, khoảng 0,47, khoảng 0,48, khoảng 0,49, khoảng 0,50, khoảng 0,51, khoảng 0,52, khoảng 0,53, khoảng 0,54, khoảng 0,55, khoảng 0,56, khoảng 0,57, khoảng 0,58, khoảng 0,59, khoảng 0,60, khoảng 0,61, khoảng 0,62, khoảng 0,63, khoảng 0,64, khoảng 0,65, khoảng 0,66, khoảng 0,67, khoảng 0,68, khoảng 0,69, khoảng 0,70, khoảng 0,71, khoảng 0,72, khoảng 0,73, khoảng 0,74, khoảng 0,75, khoảng 0,76, khoảng 0,77, khoảng 0,78, khoảng 0,79, khoảng 0,80, khoảng 0,81, khoảng 0,82, khoảng 0,83,

khoảng 0,84, khoảng 0,85, khoảng 0,86, khoảng 0,87, khoảng 0,88, khoảng 0,89, khoảng 0,90, khoảng 0,91, khoảng 0,92, khoảng 0,93, khoảng 0,94, khoảng 0,95, khoảng 0,96, khoảng 0,97, khoảng 0,98, hoặc khoảng 0,99g/cm³.

Sự phân bố pha trong hạt/pha ngoài hạt

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế các chế phẩm với các sự phân bố cụ thể các thành phần pha trong hạt và pha ngoài hạt. Theo một khía cạnh sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế chế phẩm bao gồm viên nén chứa niraparib bao gồm: a) tạo pha trong hạt bao gồm i) kết hợp niraparib và ít nhất một tá dược được dùng để tạo thành chế phẩm bao gồm niraparib và ít nhất một tá dược được dùng; và ii) tạo hạt chế phẩm chứa niraparib và ít nhất một tá dược được dùng để tạo thành các hạt; b) tạo pha ngoài hạt bao gồm iii) kết hợp các hạt với ít nhất một tá dược được dùng để tạo thành hỗn hợp; và c) tạo viên nén bằng cách nén hỗn hợp thu được từ bước iii); trong đó viên nén có ít nhất một trong số các đặc tính sau đây: (1) lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 50% đến khoảng 98% trọng lượng của chế phẩm viên nén; và (2) lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2% đến khoảng 50% trọng lượng của chế phẩm viên nén.

Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 50% đến khoảng 98% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 85% đến khoảng 98% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 90% đến khoảng 98% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 92,5% đến khoảng 97,5% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha trong hạt là khoảng 95% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2% đến khoảng 50% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2% đến khoảng 15% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là

khoảng 2% đến khoảng 10% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 2,5% đến khoảng 7,5% trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, lượng các thành phần được sử dụng để tạo thành pha ngoài hạt là khoảng 5% trọng lượng của chế phẩm viên nén.

Theo một số phương án, ít nhất một tá dược được dụng từ bước i) là chất pha loãng thứ hai (như xenluloza vi tinh thể, tinh bột, polyetylen oxit, và hydroxylpropyl metylxenluloza (HPMC)). Theo một số phương án, ít nhất một tá dược được dụng từ bước i) là chất pha loãng thứ nhất (như lactoza monohydrat, lactoza khan, manitol, và dicanxi phosphat). Theo một số phương án, ít nhất một tá dược được dụng từ bước i) là chất làm trơn (như magie stearat). Theo một số phương án, ít nhất một tá dược được dụng là chất trợ chảy (như silic dioxit).

Theo một số phương án, ít nhất một tá dược được dụng từ bước i) là xenluloza vi tinh thể. Theo một số phương án, ít nhất một tá dược được dụng từ bước i) là lactoza monohydrat, lactoza khan, manitol, hoặc dicanxi phosphat. Theo một số phương án, ít nhất một tá dược được dụng từ bước i) là magie stearat. Theo một số phương án, ít nhất một tá dược được dụng từ bước i) là silic dioxit.

Theo một số phương án, quá trình tạo hạt từ bước ii) là quá trình tạo hạt ướt. Theo một số phương án, quá trình tạo hạt ướt còn bao gồm bổ sung chất kết dính. Theo một số phương án, chất kết dính là chất kết dính lỏng. Theo một số phương án, chất kết dính lỏng là povidon được hòa tan. Theo một số phương án, chất kết dính lỏng là tinh bột được hòa tan, hydroxypropyl xenluloza (HPC) được hòa tan, hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC) được hòa tan, hoặc polyetylen glycol (PEG) lỏng. Theo một số phương án, chất kết dính lỏng là chất kết dính nóng chảy. Theo một số phương án, chất kết dính nóng chảy là polyetylen glycol (PEG) ưa nước, poloxame, axit béo kỵ nước, rượu béo, chất sáp, dầu thực vật hydro hóa, hoặc glyxerit. Theo một số phương án, chất kết dính là chất kết dính khô. Theo một số phương án, chất kết dính khô là hydroxypropyl xenluloza (HPC). Theo một số phương án, chất kết dính khô là hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC). Theo một số phương án, chất kết dính khô là povidon (PVP) hoặc tinh bột. Theo một số phương án, quá trình tạo hạt ướt từ bước ii) còn bao gồm sàng ướt. Theo một số phương án, quá trình tạo hạt ướt từ bước ii) còn

bao gồm làm khô và sàng khô. Theo một số phương án, trong đó quy trình làm khô bao gồm thêm chất trợ chảy. Theo một số phương án, chất trợ chảy là silic dioxit.

Theo một số phương án, quá trình tạo hạt từ bước ii) là tạo hạt khô. Theo một số phương án, quá trình tạo hạt khô bao gồm bít kín và nghiền.

Theo một số phương án, ít nhất một tá được được dụng để kết hợp các hạt với ít nhất một tá được được dụng để tạo ra hỗn hợp từ bước iii) là silic dioxit. Theo một số phương án, ít nhất một tá được được dụng để kết hợp các hạt với ít nhất một tá được được dụng để tạo ra hỗn hợp từ bước iii) là magie stearat.

Quy trình phủ dạng liều dùng

Thuật ngữ “phủ” nghĩa là quy trình mà lớp bên ngoài của vật liệu bao được áp dụng lên bề mặt của dạng liều dùng để tạo các lợi ích cụ thể cho tính đa dạng khi chưa được phủ. Nó liên quan đến việc áp dụng lớp phủ, bao gồm các lớp phủ đường hoặc polyme, ở dạng liều dùng. Các lợi ích của lớp phủ viên nén là che vị, che mùi, bảo vệ vật lý và hóa học, gia tăng độ an toàn của việc xử lý dạng liều dùng, bảo vệ thuốc trong các môi trường kích thích hóa học (như dạ dày), và để kiểm soát profile giải phóng của nó. Việc phủ có thể tạo ra sự bảo vệ khỏi hơi ẩm, hình dạng nâng cao, tính toàn vẹn cơ khí được tăng cường, tính dễ nuốt được cải thiện, hương vị được cải thiện, và/hoặc che mùi. Việc phủ có thể được áp dụng cho đủ loại dạng liều dùng rắn, như hạt, bột, hạt nhỏ, tinh thể, viên nhỏ và viên nén. Khi chế phẩm phủ được áp dụng cho một mẻ viên nén trong chảo tráng, các bề mặt viên nén được bao phủ bằng màng polyme. Theo một số phương án, dạng liều dùng rắn có thể bao gồm các hệ phủ của rượu polyvinyl (PVA) với polyetylen glycol (PEG/ Macrogol) làm chất làm dẻo. Theo một số phương án, các hệ phủ có thể bao gồm: i) PVA, ii) HPMC với glyxerol triaxetat (triaxetin) làm chất làm dẻo, iii) etylxenluloza với chất làm dẻo, iv) Eudragit với chất làm dẻo và v) acrylat. Các hệ phủ có bán sẵn cũng phổ biến trong lĩnh vực kỹ thuật và có thể được sử dụng với bất kỳ một trong các dạng liều dùng rắn được bộc lộ trong bản mô tả này.

Sự đồng nhất từng liều dùng

Theo một số phương án, chế phẩm có sự thay đổi nồng độ niraparib từng liều nhỏ hơn 50%. Theo một số phương án, chế phẩm có sự thay đổi nồng độ niraparib từng liều nhỏ hơn 40%. Theo một số phương án, chế phẩm có sự thay đổi nồng độ

niraparib từng liều nhỏ hơn 30%. Theo một số phương án, chế phẩm có sự thay đổi nồng độ niraparib từng liều nhỏ hơn 20%. Theo một số phương án, chế phẩm có sự thay đổi nồng độ niraparib từng liều nhỏ hơn 10%. Theo một số phương án, chế phẩm có sự thay đổi nồng độ niraparib từng liều nhỏ hơn 5%. Các tiêu chuẩn cụ thể của sự đồng nhất liều dùng có thể tham khảo ở tài liệu: 1) Ph.Eur. 2.9.40. Uniformity of Dosage Units, 2) JP 6.02 Uniformity of Dosage Units, và 3) USP General Chapter Uniformity of Dosage Units, mỗi tài liệu được kết hợp ở đây để tham khảo.

Theo một số phương án, thay đổi nồng độ niraparib từng liều là trên cơ sở 10 liều dùng liên tục. Theo một số phương án, thay đổi nồng độ niraparib từng liều là trên cơ sở 8 liều dùng liên tục. Theo một số phương án, thay đổi nồng độ niraparib từng liều là trên cơ sở 5 liều dùng liên tục. Theo một số phương án, thay đổi nồng độ niraparib từng liều là trên cơ sở 3 liều dùng liên tục. Theo một số phương án, thay đổi nồng độ niraparib từng liều là trên cơ sở 2 liều dùng liên tục.

Kit/sản phẩm được sản xuất

Nếu muốn, niraparib có thể được cung cấp trong kit. Các kit bao gồm liều dùng có hiệu quả điều trị của niraparib để điều trị các bệnh và các tình trạng bệnh, như ung thư. Các dạng liều dùng có thể được bao gói thành các bìa xộp để thuận tiện sử dụng hàng ngày và để cải thiện độ bám dính.

Sáng chế còn đề cập đến các kit để phòng ngừa, điều trị hoặc cải thiện các triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn ở động vật có vú. Các kit như vậy thường sẽ chứa một hoặc nhiều chế phẩm niraparib hoặc các dụng cụ được bộc lộ trong bản mô tả này, và hướng dẫn sử dụng kit. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng một hoặc nhiều chế phẩm niraparib, trong sản xuất thuốc để điều trị, làm dịu, làm giảm, hoặc cải thiện các triệu chứng của bệnh, loạn chức năng, hoặc rối loạn ở động vật có vú, như người mà mắc, bị nghi ngờ mắc, hoặc có nguy cơ tiến triển bệnh ung thư.

Theo một số phương án, kit bao gồm một hoặc nhiều vật chứa bổ sung, mỗi loại với một hoặc nhiều vật liệu khác nhau (như các chất phản ứng, tùy ý ở dạng cô, và/hoặc dụng cụ) được mong muốn trên quan điểm về mặt thương mại và người sử dụng để sử dụng chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này. Các ví dụ không giới hạn về các vật liệu như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở chất đệm, chất pha loãng, bộ lọc, kim, ống tiêm; giá đỡ, bao gói, vật chứa, lọ nhỏ và/hoặc các nhãn dán ống liệt

kê các hàm lượng và/hoặc các hướng dẫn sử dụng và bao gói được lòng hướng dẫn sử dụng. Bộ hướng dẫn được tùy ý bao gồm. Theo một phương án khác, nhãn dán là ở trên hoặc đi kèm vật chứa. Theo một phương án khác, nhãn dán ở trên vật chứa khi các chữ cái, số hoặc các ký tự khác tạo thành nhãn dán được đính kèm, đúc hoặc khắc vào chính vật chứa; nhãn dán đi kèm vật chứa khi nó có mặt bên trong đồ đựng hoặc chất mang giữ vật chứa, ví dụ ở dạng cài trong bao gói. Theo các phương án khác, nhãn dán được sử dụng để biểu thị rằng các hàm lượng phải được sử dụng cho việc điều trị cụ thể. Theo một phương án khác, nhãn dán còn biểu thị các hướng dẫn sử dụng các hàm lượng, như trong các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này.

Theo các phương án nhất định, các dược phẩm có mặt trong gói hoặc dụng cụ phân tán mà chứa một hoặc nhiều dạng liều dùng đơn vị chứa hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, gói ví dụ làm bằng lá kim loại hoặc chất dẻo, như bao xộp. Theo một phương án khác, gói hoặc dụng cụ phân tán đi kèm theo hướng dẫn sử dụng. Theo một phương án khác, gói hoặc dụng cụ phân tán còn đi kèm ghi chú liên quan đến vật chứa ở dạng được quy định bởi cơ quan chức năng quy định việc sản xuất, sử dụng hoặc bán dược phẩm, ghi chú mà thể hiện sự phê chuẩn của cơ quan đó về dạng thuốc dùng cho người hoặc thú y. Theo một phương án khác, ghi chú như vậy, ví dụ, là nhãn dán được phê chuẩn bởi cơ quan thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ đối với thuốc theo toa, hoặc sản phẩm lòng vào được phê duyệt. Theo một phương án khác, các chế phẩm chứa hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được bào chế trong chất mang được tương thích cũng được điều chế, được đặt trong vật chứa thích hợp, và được dán nhãn cho việc điều trị tình trạng bệnh được biểu thị.

Trong khi các phương án được ưu tiên của sáng chế được thể hiện và được mô tả trong bản mô tả này, người có hiểu biết trong lĩnh vực hiển nhiên hiểu rằng các phương án như vậy được đề cập chỉ nhằm làm ví dụ. Nhiều thay đổi, biến đổi, và sự thay thế có thể xảy ra theo người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà không đi chệch khỏi sáng chế. Cần hiểu rằng nhiều phương án thay thế với các phương án theo sáng chế được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng khi thực hành sáng chế. Dự kiến là bộ yêu cầu bảo hộ sau đây xác định phạm vi của sáng chế và các phương pháp và cấu trúc nằm trong phạm vi các điểm yêu cầu bảo hộ này và các đương lượng của chúng cũng được bao gồm trong đó.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây minh họa một số phương án và khía cạnh của sáng chế. Rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực là nhiều cải biến, bổ sung, thay thế và tương tự có thể được thực hiện mà không làm thay đổi tinh thần hoặc phạm vi của sáng chế, và các cải biến và thay đổi như vậy được bao gồm trong sáng chế như được xác định trong bộ yêu cầu bảo hộ đi kèm. Sáng chế được bộc lộ trong bản mô tả này được minh họa thêm bằng các ví dụ sau đây mà theo bất kỳ cách nào không được xem là giới hạn sáng chế.

Ví dụ 1 – các chế phẩm viên nén được điều chế từ quá trình tạo hạt ướt

Các chế phẩm được thể hiện trong các bảng 13-14 sau đây được điều chế qua quá trình tạo hạt ướt như được thể hiện trong fig.1.

Bảng 12: Chế phẩm 1 (300mg Niraparib)

Thành phần	Lượng (mg)	%
<i>Pha trong hạt</i>		
Niraparib Tosylat Monohydrat	478,0	47,8
Lactosa monohydrat	203,5	20,4
Xenluloza vi tinh thể	203,5	20,4
Crospovidon	40,0	4,0
Povidon	20,0	2,0
Nước tinh khiết		N/A
<i>Tổng (pha trong hạt)</i>	945,0	94,5
<i>Pha ngoài hạt</i>		
Crospovidon	40,0	4,0
Silic dioxit	5,0	0,5
Magie stearat	10,00	1,0
<i>Tổng (pha ngoài hạt)</i>	55,0	5,5

Bảng 13: Chế phẩm 2 (300mg Niraparib)

Thành phần	Lượng (mg)	%
<i>Pha trong hạt</i>		
Niraparib Tosylat Monohydrat	478,0	47,8
Lactosa monohydrat	193,5	19,4
Xenluloza vi tinh thể	193,50	19,4
Croscarmelloza	40,0	4,0
Hydroxypropyl xenluloza	40,0	4,0
Nước tinh khiết		N/A
<i>Tổng (pha trong hạt)</i>	945,0	94,5
<i>Pha ngoài hạt</i>		
Croscarmelloza natri	40,0	4,0
Silic dioxit	5,00	0,5
Magie stearat	10,00	1,0
<i>Tổng (pha ngoài hạt)</i>	55,00	5,5

Ví dụ 2 – các chế phẩm viên nén được điều chế từ quá trình tạo hạt khô hoạt hóa bằng hơi ẩm

Các chế phẩm được thể hiện trong bảng 15 sau đây được điều chế qua quá trình tạo hạt khô hoạt hóa bằng hơi ẩm như được thể hiện trong fig.2.

Bảng 14: Chế phẩm 3 (300mg Niraparib)

Thành phần	Lượng (mg)	%
<i>Pha trong hạt</i>		
Niraparib Tosylat Monohydrat	478,0	47,8
Lactosa monohydrat	178,5	17,9
Xenluloza vi tinh thể	178,5	17,9
Crospovidon	40,0	4,0
Povidon	40,0	4,0
Nước tinh khiết		N/A
Silic dioxit	25,0	2,5
<i>Tổng (pha trong hạt)</i>	940,0	94,0
<i>Pha ngoài hạt</i>		
Crospovidon	40,0	4,0
Silic dioxit	10,0	1,0
Magie stearat	10,00	1,0
<i>Tổng (pha ngoài hạt)</i>	60,00	6,00

Ví dụ 3 – các chế phẩm viên nén được điều chế từ quy trình tạo hạt khô

Các chế phẩm được thể hiện trong các bảng 16-18 sau đây được điều chế qua quá trình tạo hạt khô như được thể hiện trong fig.3.

Bảng 15: Chế phẩm 4 (300mg Niraparib)

Thành phần	Lượng (mg)	%
<i>Pha trong hạt</i>		
Niraparib Tosylat Monohydrat	478,0	47,8
Xenluloza vi tinh thể	201,0	20,1
Dicanxi phosphat	201,0	20,1
Crospovidon	40,0	4,0
Povidon	20,0	2,0
Magie stearat	5,0	0,5
<i>Tổng (pha trong hạt)</i>	945,0	94,5
<i>Pha ngoài hạt</i>		
Crospovidon	40,0	4,0
Silic dioxit	5,0	0,5
Magie stearat	10,00	1,0
<i>Tổng (pha ngoài hạt)</i>	55,0	5,5

Bảng 16: Chế phẩm 5 (300mg Niraparib)

Thành phần	Lượng (mg)	%
<i>Pha trong hạt</i>		
Niraparib Tosylat Monohydrat	478,0	47,8
Xenluloza vi tinh thể	201,0	20,1
Manitol	201,0	20,1
Croscarmeloza natri	40,0	4,0
Hydroxypropyl xenluloza	20,0	2,0
Magie stearat	5,0	0,5
<i>Tổng (pha trong hạt)</i>	945,0	94,5
<i>Pha ngoài hạt</i>		
Croscarmeloza natri	40,0	4,0
Silic dioxit	5,0	0,5
Magie stearat	10,00	1,0
<i>Tổng (pha ngoài hạt)</i>	55,0	5,5

Bảng 17: Chế phẩm 6 (300mg Niraparib)

Thành phần	Lượng (mg)	%
<i>Pha trong hạt</i>		
Niraparib Tosylat Monohydrat	478,0	47,8
Xenluloza vi tinh thể	201,0	20,1
Manitol	201,0	20,1
Crospovidon	40,0	4,0
Povidon	20,0	2,0
Magie stearat	5,0	0,5
<i>Tổng (pha trong hạt)</i>	945,0	94,5
<i>Pha ngoài hạt</i>		
Crospovidon	40,0	4,0
Silic dioxit	5,0	0,5
Magie stearat	10,00	1,0
<i>Tổng (pha ngoài hạt)</i>	55,0	5,5

Ví dụ 4 – Các nghiên cứu lâm sàng

Độ an toàn và hiệu quả của niraparib ở dạng liệu pháp duy trì được nghiên cứu trong pha 3 một cách ngẫu nhiên, theo thủ pháp thí nghiệm nhằm loại trừ sai lầm từ phía người làm thử nghiệm và nhóm được thử nghiệm, thử nghiệm giả được được kiểm soát (NOVA) ở người bệnh mắc ung thư biểu mô buồng trứng, ống dẫn trứng, hoặc ung thư biểu mô phúc mạc nguyên phát tái phát nhạy cảm với platin. Tất cả những người bệnh mà đã dùng ít nhất hai chế độ trị liệu chứa platin trước đó và đáp ứng (hoàn toàn hoặc một phần) với chế độ trị liệu trên cơ sở platin gần đây nhất của họ.

Những người bệnh thích hợp được chỉ định một trong hai thuần tập dựa trên các kết quả của thử nghiệm đột biến *BRCA* dòng tế bào mầm. Phụ nữ mà mang đột biến *BRCA* dòng tế bào mầm theo di truyền được chỉ định thuần tập đột biến *BRCA* (*gBRCAmut*) dòng tế bào mầm ($n=203$) và phụ nữ mà không mang đột biến *BRCA* dòng tế bào mầm theo di truyền được chỉ định thuần tập không *gBRCAmut* ($n=350$). Trong mỗi thuần tập, những người bệnh được sử dụng ngẫu nhiên 2:1 sự chỉ định

niraparib so với giả dược. Sự ngẫu nhiên hóa xảy ra trong vòng 8 tuần từ liều dùng cuối của chế độ trị liệu có platin gần nhất.

Sự ngẫu nhiên hóa trong mỗi thuần tập được phân lớp theo thời gian tiến triển sau liệu pháp platin gần cuối (6 đến <12 tháng và ≥ 12 tháng); việc sử dụng bevacizumab kết hợp với chế độ trị liệu platin gần cuối hoặc cuối cùng (có/không); và đáp ứng tốt nhất trong chế độ trị liệu platin gần đây nhất (đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần).

Người bệnh bắt đầu việc điều trị theo chu kỳ 1/ngày 1 với niraparib 300mg hoặc phù hợp với giả dược được sử dụng QD trong chu kỳ 28 ngày tiếp theo. Việc thăm khám lâm sàng xảy ra mỗi chu kỳ (4 tuần ± 3 ngày). Người bệnh được ngẫu nhiên hóa với giả dược không được cho bắt chéo việc điều trị niraparib trong bất kỳ thời gian nào.

Chỉ tiêu chính, PFS (tỷ lệ sống còn không tiến triển bệnh), được xác định bằng đánh giá phụ thuộc trọng tâm trên mỗi RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors- Các tiêu chí đánh giá đáp ứng với các khối u rắn, phiên bản 1.1) hoặc các tín hiệu và các triệu chứng lâm sàng và CA-125 được làm tăng. PFS như được định nghĩa trong nghiên cứu NOVA được đo từ thời gian ngẫu nhiên hóa (mà xảy ra lên đến 2 tháng sau khi hoàn thành chế độ hóa học trị liệu gần đây nhất) đến khi tiến triển bệnh hoặc tử vong.

Trước sự không mật hóa của nghiên cứu, các khối u của người bệnh được ngẫu nhiên hóa với thuần tập không *gBRCA*mut được thử nghiệm sự có mặt của sự thiếu hụt sự tái tổ hợp tương đồng (HRD) sử dụng thử nghiệm Myriad myChoice® HRD, mà đánh giá ba dấu ấn sinh học độc lập của tính không ổn định bộ gen khối u: mất tính dị hợp tử, sự mất cân bằng alen ở đầu mút, và sự chuyển dịch trạng thái ở quy mô lớn. Các khối u với các thiếu hụt sự tái tổ hợp tương đồng và các loại với các đột biến *BRCA* thuộc soma được định nghĩa là HRD dương tính (HRDpos).

Phân tích hiệu quả chính đối với PFS có triển vọng được xác định và đánh giá thuần tập *gBRCA*mut. Phân tích hiệu quả chính đối với PFS có triển vọng được xác định và đánh giá thuần tập không *gBRCA*mut với sơ đồ thử nghiệm phân tầng. Trong bước thứ nhất, PFS được đánh giá trong nhóm những người bệnh mắc các khối u HRDpos và nếu cần, PFS được đánh giá trong tổng thể thuần tập không *gBRCA*mut.

Các chỉ tiêu hiệu quả thứ hai bao gồm khoảng thời gian không hóa học trị (CFI), thời gian đến liệu pháp tiếp theo thứ nhất (TFST), PFS sau liệu pháp tiếp theo thứ nhất (PFS2), thời gian đến liệu pháp tiếp theo thứ hai (TSST) và OS (sống sót toàn bộ).

Bảng 19 thể hiện các kết quả của chỉ tiêu chính PFS đối với mỗi quần thể hiệu quả chính (thuần tập *gBRCA*mut, thuần tập tổng thể không *gBRCA*mut và nhóm HRDpos trong thuần tập không *gBRCA*mut).

PFS là lâu hơn đáng kể ở những người bệnh mà tiếp nhận niraparib so với những người bệnh mà nhận giả dược đối với tất cả ba quần thể hiệu quả chính.

Trong thuần tập *gBRCA*mut, PFS trung bình từ thời điểm ngẫu nhiên hóa là 21,0 tháng với niraparib so với 5,5 tháng với giả dược.

Trong thuần tập tổng thể không *gBRCA*mut, PFS trung bình từ thời điểm ngẫu nhiên hóa là 9,3 tháng với niraparib so với 3,9 tháng với giả dược.

PFS là lâu hơn đáng kể với niraparib so với giả dược trong nhóm HRDpos của thuần tập không *gBRCA*mut: 12,9 tháng so với 3,8 tháng.

Bảng 18: Các chỉ tiêu chính PFS

	Thuần tập <i>gBRCAmut</i>		Thuần tập không <i>gBRCAmut</i>		HRDpos*	
	Niraparib (N=138)	Giả được (N=65)	Niraparib (N=234)	Giả được (N=116)	Niraparib (N=106)	Giả được (N=56)
PFS trung bình (95% CI) [†]	21,0 (12,9, NR)	5,5 (3,8, 7,2)	9,3 (7,2, 11,2)	3,9 (3,7, 5,5)	12,9 (8,1, 15,9)	3,8 (3,5, 5,7)
giá trị p	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
Tỷ lệ Hazard (HR) (95% CI)	0,27 (0,173, 0,410)		0,45 (0,338, 0,607)		0,38 (0,243, 0,586)	

*HRDpos thể hiện phân nhóm được định nghĩa là triển vọng của thuần tập không *gBRCAmut*.

[†] Tỷ lệ sống còn không tiến triển bệnh được định nghĩa là thời gian theo tháng từ ngày ngẫu nhiên hóa đến khi tiến triển bệnh hoặc tử vong.

Các đường cong Kaplan-Meier đối với 2 nhánh điều trị trong thuần tập *gBRCAmut* thể hiện sự phân kỳ sớm của các đường cong với đường cong niraparib curve thống nhất nêu trên với đường cong của giả được và sự phân tách được duy trì trong các đường cong qua thời kỳ quan sát (Fig.4).

Các đường cong Kaplan-Meier đối với 2 nhánh điều trị trong thuần tập tổng thể không *gBRCAmut* thể hiện sự phân kỳ sớm của các đường cong với đường cong niraparib thống nhất nêu trên với đường cong của giả được và sự phân tách được duy trì trong các đường cong qua thời kỳ quan sát (Fig.5).

Các chỉ tiêu phụ CFI và TFST thể hiện tác dụng điều trị liên tục có lợi của nhánh điều trị niraparib trong thuần tập *gBRCAmut*: CFI trung bình là 22,8 tháng (95% CI: 17,9, NE) trong nhánh niraparib khi so với 9,4 tháng (95% CI: 7,9, 10,6) trong nhánh giả được với HR là 0,26 (95% CI: 0,166, 0,409) ($p < 0,0001$). TFST trung bình là

21,0 tháng (95% CI: 17,5, NE) trong nhánh niraparib khi so với 8,4 tháng (95% CI: 6,6, 10,6) trong nhánh giả dược với HR là 0,31 (95% CI: 0,205, 0,481) ($p < 0,0001$).

Trong thuần tập không *gBRCA*mut: CFI trung bình là 12,7 tháng (95% CI: 11,0, 14,7) trong nhánh niraparib so với 8,6 tháng (95% CI: 6,9, 10,0) trong nhánh giả dược với HR là 0,50 (95% CI: 0,370, 0,666) ($p < 0,0001$). TFST trung bình là 11,8 tháng (95% CI: 9,7, 13,1) trong nhánh niraparib so với 7,2 tháng (95% CI: 5,7, 8,5) trong nhánh giả dược với HR là 0,55 (95% CI: 0,412, 0,721) ($p < 0,0001$).

Vào lúc phân tích, các kết quả chỉ tiêu phụ đối với PFS2, OS và TSST là đủ để đánh giá. Tuy nhiên, không quan sát thấy tác dụng bất lợi vào lúc ngừng dữ liệu ở bất kỳ một trong các chỉ tiêu.

Ví dụ 5 – Tính ổn định viên nén dưới các điều kiện bảo quản

Tính ổn định của viên nén được bộc lộ trong bản mô tả này, như các loại được bộc lộ trong các ví dụ 1-3, được đánh giá dưới sự bảo quản trong các chai HDPE ‘nắp mở’ dưới các điều kiện được tăng cường, như ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối (RH) 75%. Tính ổn định có thể được đánh giá, ví dụ, trong 1 3, 6, 9, 12, 24 hoặc 36 tháng.

Viên nén tương ứng các chế phẩm 1-6 được đánh giá lượng tổng tạp chất ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối (RH) 75% sau khi bảo quản trong 0, 1, và 2 tháng, và tổng tạp chất được đo đối với mỗi trong viên nén là nhỏ hơn 0,2%.

Viên nén tương ứng các chế phẩm 1-6 cũng được đánh giá hàm lượng nước ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối (RH) 75% sau khi bảo quản trong 0, 1, và 2 tháng, và các kết quả được tóm tắt trong bảng 20.

Bảng 19: Hàm lượng nước (%)

Viên nén	Hàm lượng nước lúc 0 tháng [%]	Hàm lượng nước lúc 1 tháng (40°C/RH 75) [%]	Hàm lượng nước lúc 2 tháng (40°C/RH 75) [%]
Chế phẩm 1	5,0	7,2	6,0
Chế phẩm 2	4,3	6,4	5,7
Chế phẩm 3	7,7	7,6	7,0
Chế phẩm 4	4,3	6,4	6,0
Chế phẩm 5	3,4	5,1	4,1
Chế phẩm 6	4,2	6,0	4,9

Ví dụ 6 - Nghiên cứu lâm sàng các chế phẩm viên nén

Nghiên cứu là nghiên cứu được đóng dấu mờ, nhiều trọng tâm ở những người bệnh mắc các khối u rắn di căn và là nghiên cứu 2 giai đoạn, trình tự ngẫu nhiên, bắt chéo đơn để đánh giá tính sinh khả dụng tương đối (BA) và tính tương đương sinh học (BE) của chế phẩm viên nén niraparib so với chế phẩm viên nang.

Niraparib sẽ được cung cấp ở dạng niraparib tosylat monohydrat, với các lượng đặc hiệu liên quan đến lượng đương lượng của bazơ tự do của niraparib.

Pha đầu tiên của nghiên cứu là nghiên cứu về dược động học (PK). Trong pha PK, người bệnh có thể tiếp nhận liều dùng đơn của chế phẩm (như viên nén đơn 300mg hoặc ba viên nang 100mg) sau đó là chu kỳ Washout/PK 7 ngày (+ 1 ngày) cho giai đoạn 1 của nghiên cứu và chu kỳ Washout/PK 14 ngày (+/- 4 ngày) cho giai đoạn 2 của nghiên cứu, sau đó là liều dùng chế phẩm xen kẽ cũng ở trạng thái nhịn ăn, sau đó là chu kỳ Washout/PK 7 ngày. Những người bệnh tiếp nhận viên nén trong chu kỳ điều trị đầu tiên sẽ tiếp nhận các viên nang trong chu kỳ điều trị thứ hai và ngược lại.

Các thông số PK mà sẽ được dự tính bao gồm vùng dưới đường cong nồng độ huyết tương-thời gian (AUC) từ thời gian 0 đến thời gian của nồng độ định lượng được cuối cùng (AUC_{0-t}), vùng dưới đường cong nồng độ huyết tương-thời gian từ thời gian 0 được ngoại suy đến vô cực ($AUC_{0-\infty}$), tổng kích thước cơ thể biểu kiến (CL/F), C_{max} , t_{max} , thời gian bán hủy giới hạn ($t_{1/2}$), thể tích phân bố giới hạn biểu kiến

(Vz/F), và tính sinh khả dụng/tính tương đương sinh học của chế phẩm viên nén so với chế phẩm viên nang.

Theo các phương án, 90% khoảng tin cậy của tỷ lệ của các giá trị bình phương cực tiểu theo hình học của thông số PK đối với chế phẩm viên nén là khoảng 80-125% hoặc khoảng 90-110% thông số PK tương tự của chế phẩm viên nang để tạo ra đương lượng sử dụng liều dùng của niraparib.

Khi những người bệnh hoàn thiện pha PK của nghiên cứu này (ít nhất 7 ngày từ lúc bắt đầu PK chu kỳ 2), chúng có thể là thích hợp để tham gia pha kéo dài và tiếp tục tiếp nhận niraparib. Sự đánh giá khối u có thể được thực hiện trước liều dùng thứ nhất của sự kéo dài (trước pha kéo dài).

Liều dùng bắt đầu của niraparib trong pha kéo dài có thể được dựa trên trọng lượng cơ thể thực tế ban đầu của người bệnh hoặc đếm tiểu cầu. Những người bệnh có trọng lượng cơ thể thực tế ban đầu $\geq 77\text{kg}$ và sàng lọc đếm tiểu cầu $\geq 150.000/\mu\text{L}$ (thu được sau khi hoàn thành pha PK, là một phần của sự sàng lọc pha kéo dài) sẽ dùng một viên nén nồng độ 300mg hoặc 3 viên nang x 100mg ở mỗi lần sử dụng liều dùng (QD). Những người bệnh có trọng lượng cơ thể thực tế ban đầu $< 77\text{ kg}$ và/hoặc sàng lọc đếm tiểu cầu $< 150.000/\mu\text{L}$ sẽ dùng một viên nén nồng độ 200mg hoặc 2 viên nang x 100mg ở mỗi lần sử dụng liều dùng (QD). Đối với những người bệnh mà liều dung khởi đầu là 200mg QD, tăng lên đến 300mg QD được cho phép sau 2 chu kỳ trị liệu nếu không cần có sự gián đoạn hoặc không tiếp tục điều trị trong 2 chu kỳ đầu tiên của liệu pháp pha kéo dài. Người bệnh nên bắt đầu pha kéo dài ở 100mg, xem xét tăng lên đến 200mg sau 2 chu kỳ trị liệu nếu không có sự gián đoạn hoặc không tiếp tục việc điều trị trong 2 chu kỳ đầu tiên của liệu pháp pha kéo dài và sau khi được sự chấp thuận của nhà tài trợ. Người bệnh có thể duy trì cùng chế phẩm (viên nén so với viên nang) qua pha kéo dài.

Những người bệnh sẽ trở về ngày đầu tiên của mỗi chu kỳ điều trị (28 ± 7 ngày) để tiếp nhận thuốc nghiên cứu và vì các đánh giá độ an toàn. Việc thăm khám sẽ tiếp tục khoảng mỗi 4 tuần cho đến khi không tiếp tục việc điều trị. Cùng với niraparib US PI, sự gián đoạn liều dùng (không lâu hơn 28 ngày) sẽ được cho phép dựa trên các tác dụng có hại (AEs). Ngoài ra, sự giảm liều dùng đến 200mg QD và tiếp theo là đến 100mg QD sẽ được cho phép dựa trên AEs.

Ví dụ, bảng 21 đề cập đến các thay đổi liều dùng được lấy làm ví dụ dựa trên các độc tố không trong máu.

Bảng 20: Sự giảm liều dùng niraparib đối với các độc tố không trong máu

Trường hợp	Liều dùng ¹
Liều dùng ban đầu	300mg QD
Sự giảm liều dùng đầu tiên cho việc điều trị liên quan đến NCI-CTCAE v.4.03 cấp độ 3 hoặc 4 AE hoặc SAE khi mà việc phòng ngừa được xem là không khả thi	200mg QD
Sự giảm liều dùng thứ hai cho NCI-CTCAE v.4.03 cấp độ 3 hoặc 4 AE hoặc SAE khi mà việc phòng ngừa được xem là không khả thi	100mg QD
Việc điều trị tiếp tục liên quan đến CTCAE cấp độ 3 hoặc 4 AE hoặc SAE ≥ 28 ngày	Không tiếp tục sự cấp thuốc theo nghiên cứu

Các ký hiệu viết tắt: AE = tác dụng có hại; CTCAE = các tiêu chuẩn thuật ngữ chung đối với các tác dụng có hại; NCI-CTCAE = Hiệp hội ung thư quốc gia CTCAE; SAE = tác dụng có hại nghiêm trọng; QD = một lần mỗi ngày

¹ Liều dùng không được làm giảm dưới 100mg hàng ngày.

Ví dụ 7 – Dữ liệu tính ổn định

Dữ liệu tính ổn định của chế phẩm niraparib được lấy làm ví dụ như được đề cập trong viên nén 100 và 300mg được tóm tắt trong bảng 22 và các fig. 6-9. Như được thể hiện bằng các dữ liệu này, các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể có đặc điểm là tính ổn định mong muốn.

Bảng 22: Dữ liệu tính ổn định của viên nén niraparib

Số lô sản xuất và nồng độ liều dùng	Các điều kiện bảo quản	Thời gian bảo quản (tháng)	Fig. tương ứng
Lô A (100mg)	25°C/RH 60%	T = 6	FIG.6
	40°C/RH 75%	T = 6	FIG.7
Lô B (300mg)	25°C/RH 60%	T = 6	FIG.8
	40°C/RH 75%	T = 6	FIG.9

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm ở dạng viên nén chứa các thành phần sau đây, tính theo phần trăm trọng lượng:

(i) trong phần bên trong hạt:

- (a) 2-{4-[(3S)-piperidin-3-yl]phenyl}-2H-indazol 7-carboxamit 4-methylbenzensulfonat monohydrat với lượng 40-50%;
- (b) chất pha loãng thứ nhất với lượng 9-11%;
- (c) chất pha loãng thứ hai với lượng 30-40%;
- (d) chất kết dính với lượng 1-3%;
- (e) chất gây rã với lượng 0,1-2%;
- (f) chất trợ chảy, chất hút bám hoặc chất hấp thụ với lượng 2-4%; và
- (g) chất làm trơn với lượng 0,1-2%; và

(ii) trong phần bên ngoài hạt:

- (a) chất gây rã với lượng 0,1-2%;
- (b) chất trợ chảy, chất hút bám hoặc chất hấp thụ với lượng 0,1-2%; và
- (c) chất làm trơn với lượng 0,1-2%.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất pha loãng thứ nhất là lactoza monohydrat.

3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất pha loãng thứ hai là xenluloza vi tinh thể.

4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất kết dính là povidon.

5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất gây rã bên trong hạt là crospovidon.

6. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất trợ chảy, chất hút bám hoặc chất hấp thụ bên trong hạt là silic dioxit.

7. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất làm trơn bên trong hạt là magie stearat.

8. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất gây rã ở pha ngoài hạt là crospovidon.

9. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất trợ chảy, chất hút bám hoặc chất hấp thụ bên ngoài hạt là silic dioxit.

10. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất làm trơn bên ngoài hạt là magie stearat.

11. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó:

- (i) chất pha loãng thứ nhất của phần bên trong hạt là lactoza monohydrat;
- (ii) chất pha loãng thứ hai của phần bên trong hạt là xenluloza vi tinh thể;
- (iii) chất kết dính của phần bên trong hạt là povidon;
- (iv) chất gây rã của phần bên trong hạt là crospovidon;

- (v) chất trợ chảy, chất hút bám hoặc chất hấp thụ của phần bên trong hạt là silic dioxit;
- (vi) chất làm trơn của phần bên trong hạt là magie stearat;
- (vii) chất gây rã của phần bên ngoài hạt là crospovidon;
- (viii) chất trợ chảy, chất hút bám hoặc chất hấp thụ của phần bên ngoài hạt là silic dioxit; và
- (ix) chất làm trơn của phần bên ngoài hạt là magie stearat.

12. Dược phẩm theo điểm 1, còn bao gồm lớp màng mỏng.

13. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó lượng 2-{4-[(3S)-piperidin-3-yl]phenyl}-2H-indazol 7-carboxamit 4-metylbenzensulfonat monohydrate trong viên nén là khoảng 100mg tính theo bazơ tự do của niraparib.

14. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó lượng 2-{4-[(3S)-piperidin-3-yl]phenyl}-2H-indazol 7-carboxamit 4-metylbenzensulfonat monohydrate trong viên nén là khoảng 200mg tính theo bazơ tự do của niraparib.

15. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó lượng 2-{4-[(3S)-piperidin-3-yl]phenyl}-2H-indazol 7-carboxamit 4-metylbenzensulfonat monohydrate trong viên nén là khoảng 300mg tính theo bazơ tự do của niraparib.

1/9

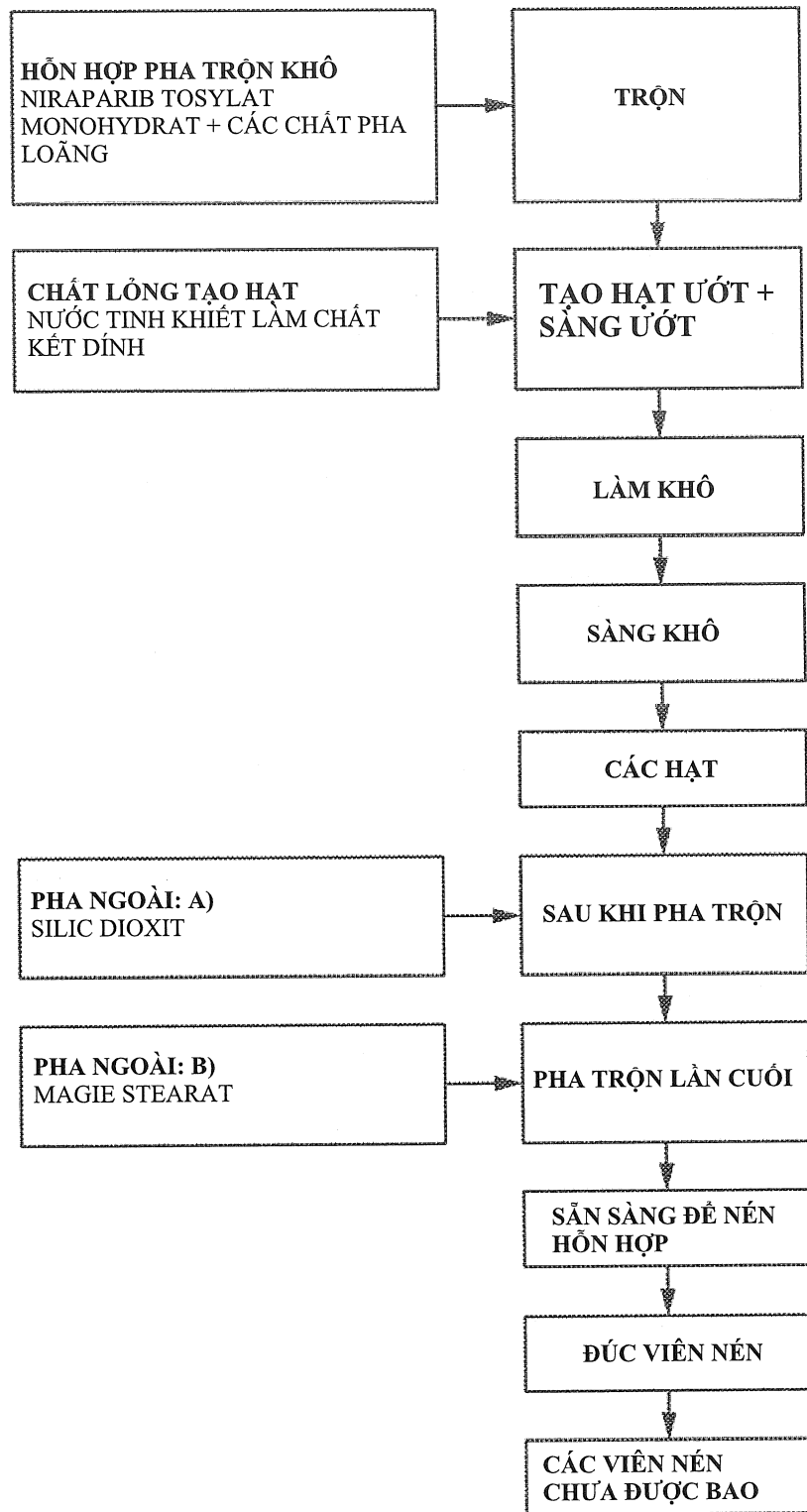


FIG. 1

2/9

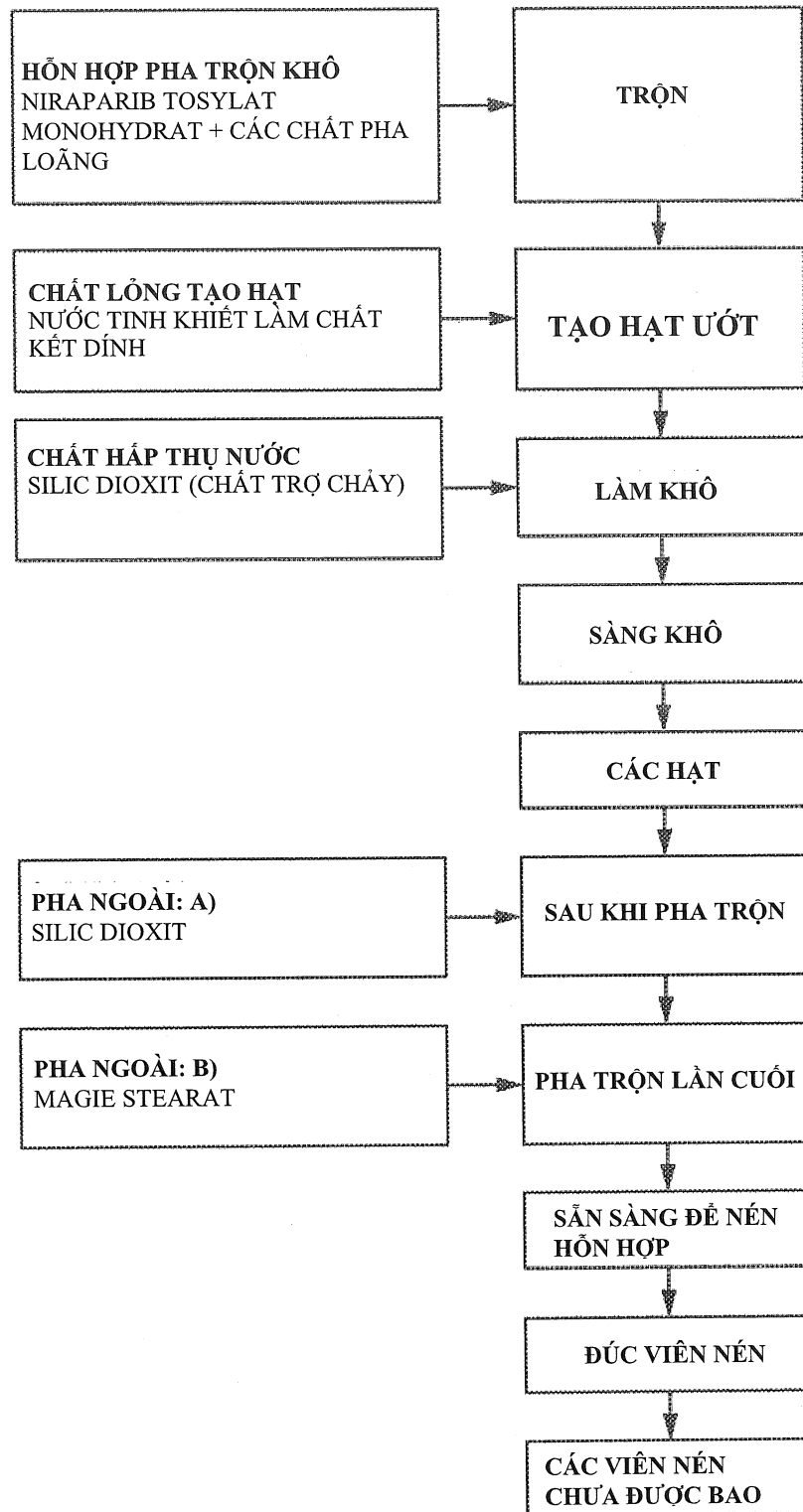


FIG. 2

3/9

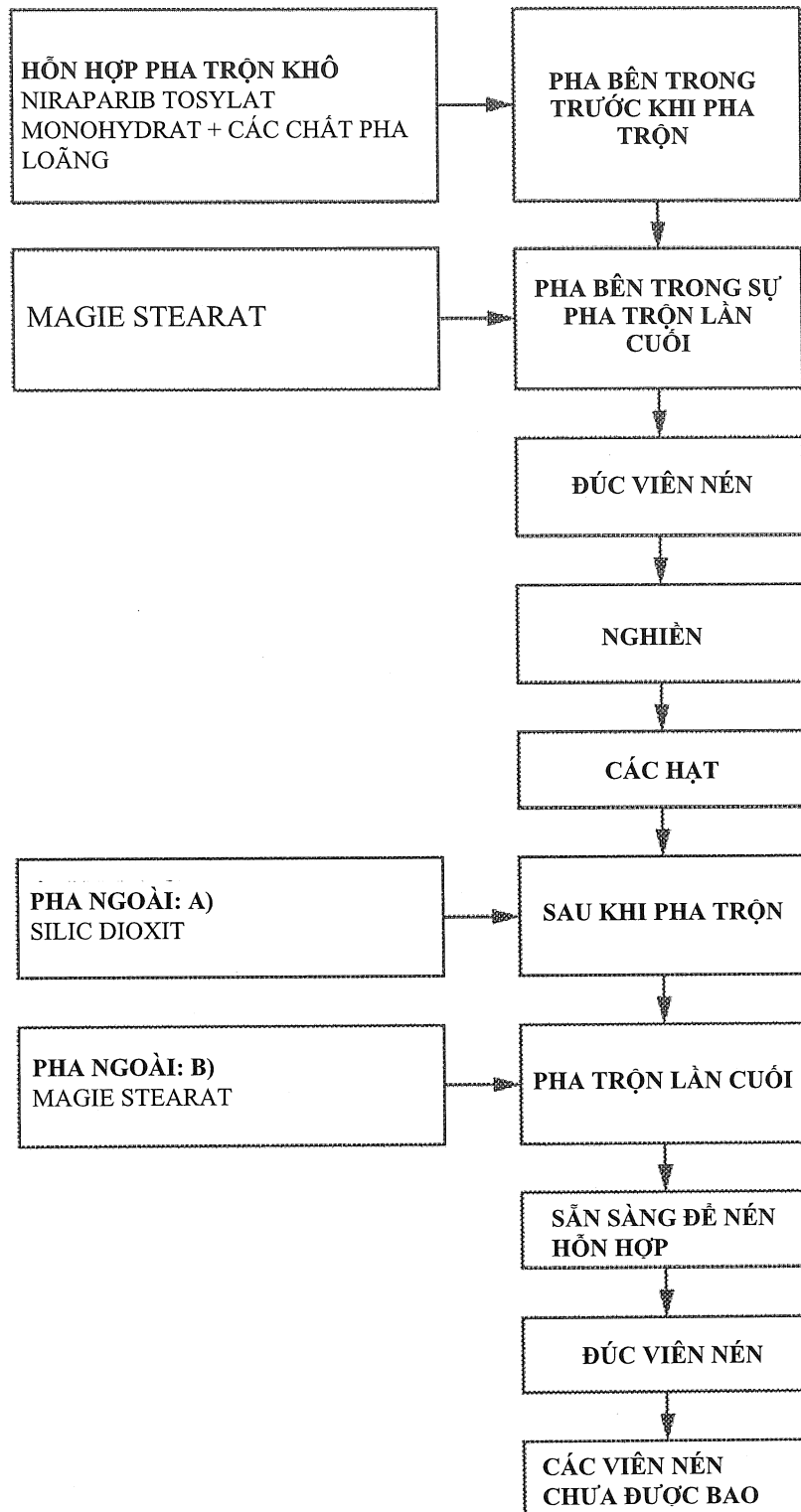


FIG. 3

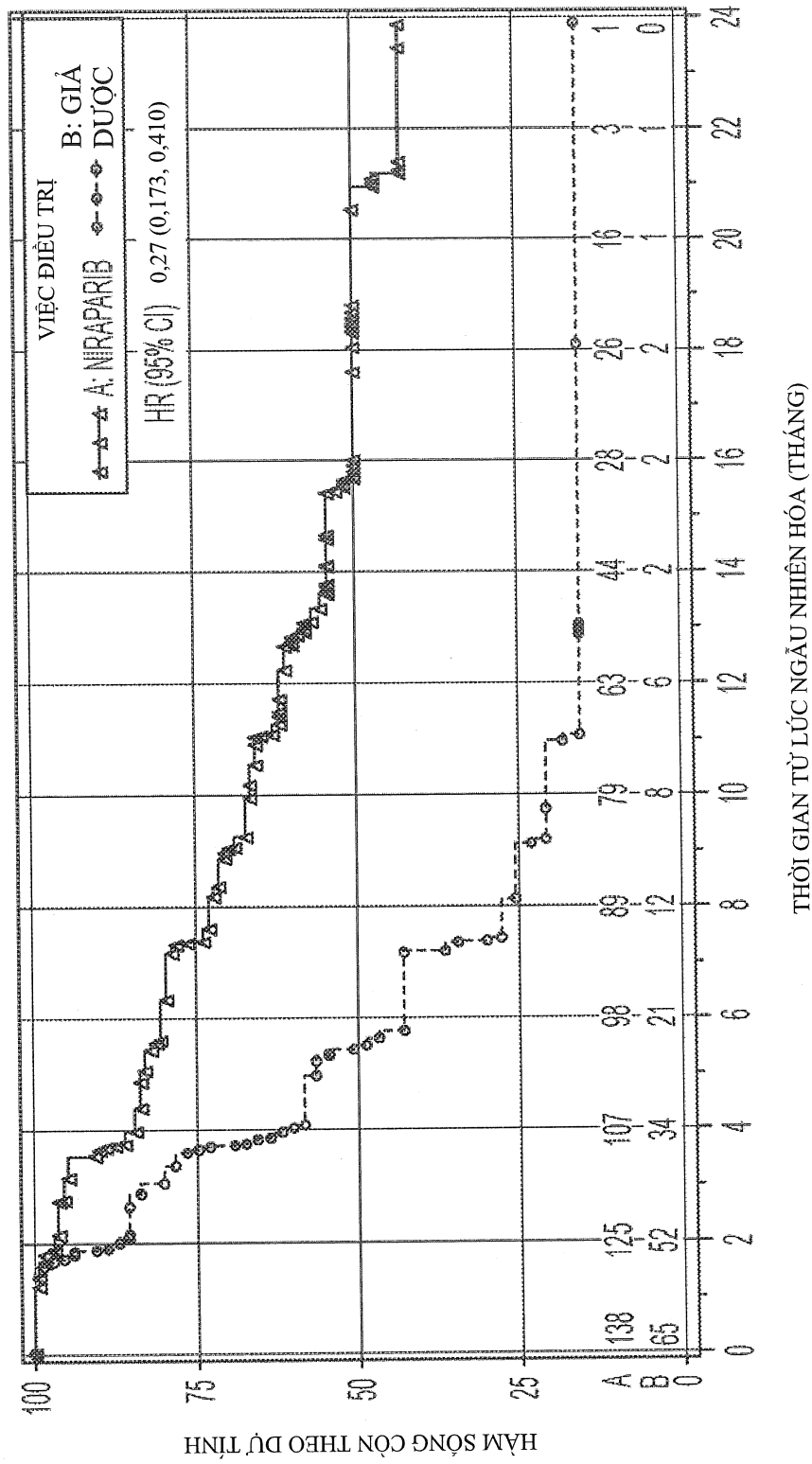


FIG. 4

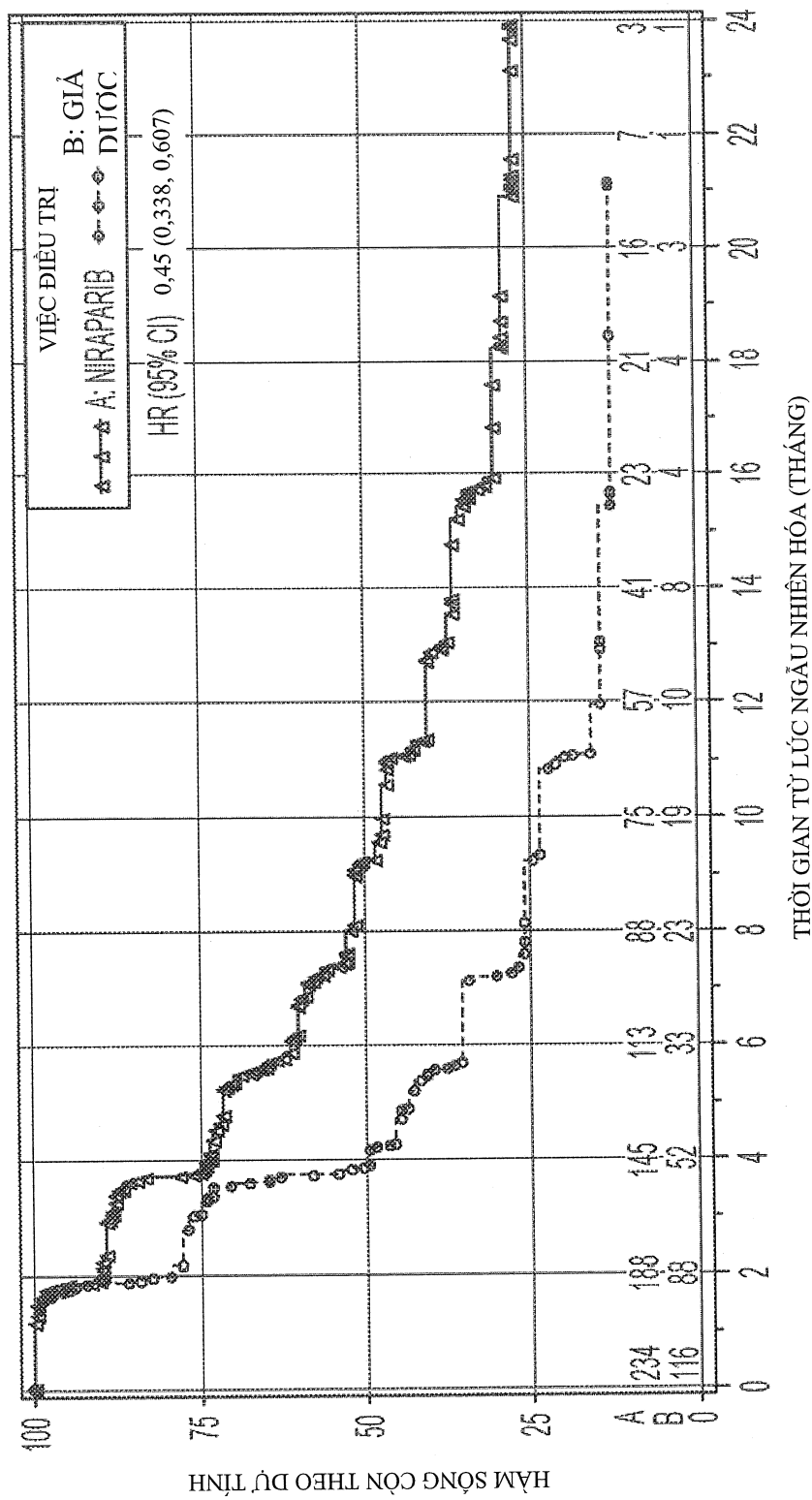


FIG. 5

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:	25°C/RH 60%	THỬ NGHIỆM/ QUY TRÌNH	TIÊU CHÍ CHẤP NHẬN	THỜI GIAN BẢO QUẢN (THÁNG)										
				BAN ĐẦU	1	3	6	9	12	18	24	36		
THỬ NGHIỆM		90-110% LC		THÍCH HỢP	THÍCH HỢP	THÍCH HỢP	THÍCH HỢP	-	-	-	-	-	-	
CÁC SẢN PHẨM THOẢI BIẾN: TỔNG		NMT 1,0% trọng lượng/ trọng lượng		<0,2%	N.C.	N.C.	N.C.	-	-	-	-	-	-	
HÀM LƯỢNG NƯỚC		KẾT QUẢ BÁO CÁO		<10%	N.C.	N.C.	N.C.	-	-	-	-	-	-	
N.C. = KHÔNG THAY ĐỔI														

FIG. 6

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:		THỜI GIAN BẢO QUẢN (THÁNG)				
40°C/RH 75%						
THỬ NGHIỆM/ QUY TRÌNH	TIÊU CHÍ CHẤP NHẬN	BAN ĐẦU	1	3	6	
THỬ NGHIỆM	90-110% LC	THÍCH HỢP	THÍCH HỢP	THÍCH HỢP	THÍCH HỢP	
CÁC SẢN PHẨM THOẢI BIẾN: TỔNG	NMT 1,0% trọng lượng/ trọng lượng	<0,2%	n.c.	n.c.	n.c.	
HÀM LƯỢNG NƯỚC	KẾT QUẢ BÁO CÁO	<10%	n.c.	n.c.	n.c.	
N.C. = KHÔNG THAY ĐỔI						

FIG. 7

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:	25°C/RH 60%	THỜI GIAN TÍNH THEO THÁNG									
	THỬ NGHIỆM/ QUY TRÌNH	TIÊU CHÍ CHẤP NHẬN	BAN ĐẦU	1	3	6	9	12	18	24	36
THỬ NGHIỆM	90-110% LC		THÍCH HỢP	THÍCH HỢP	THÍCH HỢP	THÍCH HỢP	-	-	-	-	-
CÁC SẢN PHẨM THOẢI BIẾN: TỔNG	NMT 1,0% trọng lượng/ trọng lượng	<0,2%	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	-	-	-	-	-
HÀM LƯỢNG NƯỚC	KẾT QUẢ BÁO CÁO	<10%	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	-	-	-	-	-
N.C. = KHÔNG THAY ĐỔI											

FIG. 8

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:		THỜI GIAN BẢO QUẢN (THÁNG)					
40°C/RH 75%		BAN ĐẦU		1	3	6	
THỬ NGHIỆM/ QUY TRÌNH	TIÊU CHÍ CHẤP NHẬN	THÍCH HỢP		THÍCH HỢP	THÍCH HỢP	THÍCH HỢP	
THỬ NGHIỆM	90-110% LC	THÍCH HỢP		THÍCH HỢP	THÍCH HỢP	THÍCH HỢP	
CÁC SẢN PHẨM THOẢI BIẾN: TỔNG	NMT 1,0% trọng lượng/ trọng lượng	<0,2%		n.c.	n.c.	n.c.	
HÀM LƯỢNG NƯỚC	KẾT QUẢ BÁO CÁO	<10%		n.c.	n.c.	n.c.	
N.C. = KHÔNG THAY ĐỔI							

FIG. 9