

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202393302 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.03.05(22) Дата подачи заявки  
2022.06.08

(51) Int. Cl. *A61K 31/506* (2006.01)  
*A61K 9/14* (2006.01)  
*A61K 9/16* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 9/48* (2006.01)  
*A61K 47/04* (2006.01)  
*A61K 47/12* (2006.01)  
*A61K 47/14* (2006.01)  
*A61K 47/20* (2006.01)  
*A61K 47/26* (2006.01)  
*A61K 47/32* (2006.01)  
*A61K 47/34* (2017.01)  
*A61K 47/36* (2006.01)  
*A61K 47/38* (2006.01)  
*A61P 3/00* (2006.01)  
*A61P 43/00* (2006.01)

## (54) СОСТАВ, СОДЕРЖАЩИЙ ПРОИЗВОДНОЕ ДИГИДРОПИРИДАЗИН-3,5-ДИОНА

(31) 2021-096206

(32) 2021.06.08

(33) JP

(86) PCT/JP2022/023076

(87) WO 2022/260064 2022.12.15

(71) Заявитель:  
ЧУГАИ СЕЙЯКУ КАБУСИКИ  
КАЙСЯ (JP)

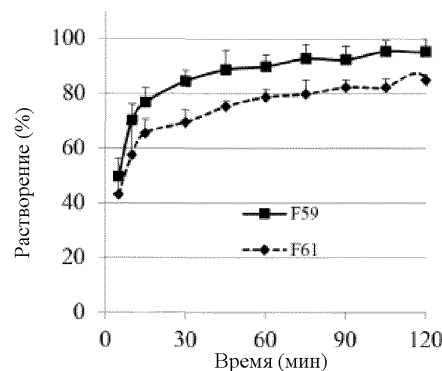
(72) Изобретатель:

Сакаи Кэнити, Утияма Хиромаса,  
Минода Томоюки, Ёсикава Маюми,  
Нацумото Сигэмори, Такано Рюсукэ  
(JP)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,  
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, обладающей отличными свойствами растворения и однородностью состава, обеспеченной путем смешения паратолуолсульфоната 7-[[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксиэтил(метил)амино]этокси]фенил]метил]-10-гидрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]фенил]-6,7-диазаспиро[4,5]дека-9-ен-9-карбоксамид с конкретной добавкой для приготовления фармацевтической смеси, и к способу для получения этой фармацевтической композиции.



A1

202393302

202393302

A1

## СОСТАВ, СОДЕРЖАЩИЙ ПРОИЗВОДНОЕ ДИГИДРОПИРИДАЗИН-3,5-ДИОНА

5

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к составу, содержащему производное дигидропиридазин-3,5-диона.

### Предпосылки создания изобретения

10 Известно, что у пациентов с почечной дисфункцией, такой как хроническая болезнь почек (СКД) и терминальная стадия заболевания почек (ESKD), по мере накопления фосфора в организме развивается гиперфосфатемия. Кальцификация кровеносных сосудов вследствие гиперфосфатемии может быть причиной дисфункции сердечно-сосудистой системы. Кроме того, кальцификация

15 кровеносных сосудов приводит к избыточной секреции парашитовидного гормона и вызывает поражение костей. Таким образом, гиперфосфатемия может быть фактором ухудшения прогноза и QOL пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и пациентов, находящихся на диализе (непатентная литература 1).

20 СКД классифицируют на стадии с 1 по 5 в зависимости от степени прогрессирования (непатентная литература 2 и 3). Уровень фосфора в крови у пациентов, находящихся на стадиях 3 и 4 СКД коррелируется с распространенностью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, а контроль уровня фосфора в крови у этих пациентов может приводить к

25 облегчению или предупреждению сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, более ранний контроль нагрузки фосфатами у пациента может облегчать и/или предотвращать прогрессирование болезненного состояния пациента с ранней стадией СКД (непатентная литература 4).

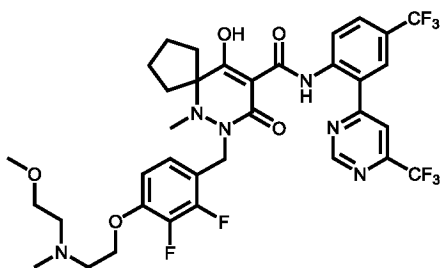
30 В настоящее время для лечения гиперфосфатемии применяют адсорбенты фосфора, предназначенные для подавления абсорбции фосфорной кислоты в желудочно-кишечном тракте. В качестве адсорбента фосфора применяют неметаллические полимерные адсорбенты, примером которых является севеламера гидрохлорид, препараты кальциевых солей, примером которых

является осажденный карбонат кальция, и металлические адсорбенты, примером которых является карбонат лантана, и при этом имеются данные о плохом соблюдении режима приема лекарственного средства вследствие необходимости введения доз, составляющих несколько граммов в день, и о побочных действиях, вызываемых накоплением кальция в организме. Таким образом, существует выраженная потребность в разработке новых терапевтических средств для лечения гиперфосфатемии, позволяющих решать указанные выше проблемы, связанные с адсорбентами фосфора (непатентная литература 4).

Известны три семейства натрий-зависимых транспортеров фосфата: NaPi-I, NaPi-II и NaPi-III. Эти семейства дополнительно классифицируют на изоформы, и для семейства NaPi-II известны изоформы NaPi-IIa, NaPi-IIb и NaPi-IIc. В частности, известно что такие транспортеры фосфата как NaPi-IIb, PiT-1 и PiT-2, осуществляют абсорбцию фосфора в желудочно-кишечном тракте, и можно ожидать, что избирательное ингибирование только этих транспортеров фосфата, участвующих в абсорбции фосфора, будет приводить к сильному ингибирующему действию в отношении абсорбции фосфора в желудочно-кишечном тракте, приводящему к снижению уровня фосфора в крови (непатентная литература 5-8).

Опубликованы данные о том, что NTX 1942 (патентная литература 1) и конденсированные производные тиофена (патентная литература 2-5) являются ингибиторами NaPi-IIb. Опубликованы данные о том, что производные дигидропиридазин-3,5-диона, примером которых является 7-[[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксиэтил(метил)амино]этокси]фенил]метил]-10-гидрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]фенил]-6,7-диазаспиро[4,5]дека-9-ен-9-карбоксамид формулы 1, обладают ингибирующими действиями в отношении NaPi-IIb, PiT-1 и PiT-2 (патентная литература 6-7 и непатентная литература 9).

[Формула 1]



(Формула 1)

При лечении хронического заболевания, такого как гиперфосфатемия, фармацевтический состав в виде вводимой перорально лекарственной формы, которую пациент может принимать самостоятельно, является более предпочтительным, чем предназначенный для инъекции состав, требующий посещения больницы при каждом введении дозы. В качестве лекарственной формы фармацевтических составов, особенно в том случае, когда действующее вещество находится в твердом виде, предпочтительно применяют твердые составы. Примеры твердых составов включают порошкообразный состав, порошок, гранулу, таблетку и капсулу. При получении этих твердых составов важно, чтобы активный ингредиент эффективно абсорбировался в желудочно-кишечном тракте после распада состава в желудочно-кишечном тракте. Например, в случае состава в виде капсулы, представляющего собой одну из лекарственных форм составов, вводят активный ингредиент (лекарственное вещество), капсулированное в небольшом объеме, и после распада оболочки капсулы в желудочно-кишечном тракте происходит диспергирование лекарственного вещества после диспергирования наполнителя в оболочке капсулы. Кроме того, предпочтительно, чтобы лекарственное вещество, используемое в фармацевтических составах, находилось в виде оптимизированных частиц лекарственного вещества, поскольку лекарственное вещество с оптимизированной формой частиц или оптимизированным размером частиц обладает требуемой с точки зрения растворимости площадью поверхности лекарственного вещества и это лекарственное вещество может эффективно растворяться и легко абсорбироваться из желудочно-кишечного тракта. Кроме того, лекарственное вещество с контролируемым размером частиц с большей вероятностью можно надлежащим образом смешивать с добавками. Таким образом, с помощью такого лекарственного вещества можно получать характеризующиеся высокой однородностью фармацевтические композиции и фармацевтические составы, которые характеризуются также стабильностью содержащегося в них лекарственного вещества (патентная литература 8).

Капсуляция порошка-наполнителя с высокой однородностью в оболочку капсулы обеспечивает эффективное диспергирование порошка наполнителя в желудочно-кишечном тракте после растворения оболочки капсулы и способствует абсорбции активного ингредиента. Кроме того, при контроле

качества составов требуется, чтобы однородность смешанных порошков-наполнителей поддерживалась выше определенного уровня.

Список процитированных документов

Патентная литература

5 [Патентная литература 1] Номер публикации международной заявки на патент WO 2012/006475

[Патентная литература 2] Номер публикации международной заявки на патент WO 2011/136269

10 [Патентная литература 3] Номер публикации международной заявки на патент WO 2013/062065

[Патентная литература 4] Номер публикации международной заявки на патент WO 2014/003153

[Патентная литература 5] Номер публикации международной заявки на патент WO 2018/034883

15 [Патентная литература 6] Номер публикации международной заявки на патент WO 2014/142273

[Патентная литература 7] Номер публикации международной заявки на патент WO 2016/039458

20 [Патентная литература 8] Номер публикации международной заявки на патент WO 2016/026822

Непатентная литература

[Непатентная литература 1] Hruska K.A. и др., Kidney Int., 74(2), 2008, сс. 148-157.

25 [Непатентная литература 2] "Chapter 1: Definition and classification of CKD" Kidney Int., приложение, 3(1), 2013, сс. 19-62.

[Непатентная литература 3] Levey A.S. и др., Kidney Int., 67(6), 2005, сс. 2089-2100.

[Непатентная литература 4] Ritter C.S. и др., Clin. J.Am.Soc.Nephrol. 11(6), 2016, сс. 1088-1100.

30 [Непатентная литература 5] Miyamoto K. и др., J. Pharm. Sci., 100(9), 2011, сс. 3719-3730.

[Непатентная литература 6] Sabbagh Y. И др., J. Am. Soc. Nephrol., 20(11), 2009, сс. 2348-2358.

[Непатентная литература 7] Forster I.C. и др., Mol Aspects Med., 2013, 34(2-3), 2013, сс. 386-395.

[Непатентная литература 8] Lederer E. и др., Eur. J. Physiol., 471(1), 2019, сс. 137-148.

5 [Непатентная литература 9] Japan Institute for Promoting Invention and Innovation, Journal of technical disclosure, Technique No. 2017-501666

Краткое изложение сущности изобретения

Техническая задача, положенная в основу изобретения

10 Среди фармацевтических композиций и фармацевтических составов, содержащих в качестве активного ингредиента соединение, представленное формулой 1, или его соль, или их сольват, не известны фармацевтические композиции и фармацевтические составы, способные оказывать достаточное лекарственное действие, что обусловлено низкой растворимостью активного ингредиента. Более конкретно, при применении фармацевтических композиций и фармацевтических составов, содержащих в качестве активного ингредиента *пара*-толуолсульфонат 7-[[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксиэтил(метил)амино]этокси]-фенил]метил]-10-гидрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]фенил]-6,7-дiazаспиро[4,5]дека-9-ен-9-карбоксамид (соединение I), обнаружено, что в том случае, когда в 15 фармацевтических композициях и фармацевтических составах применяют лекарственное вещество в виде не подвергнутых тонкому измельчению продуктов, имеет место задержка растворения активного ингредиента. Установлено, что когда в фармацевтическую композицию добавляют 20 поверхностно-активное вещество для улучшения растворимости активного ингредиента в воде, то перемешивание ухудшается и однородность полученной смеси порошков (сыпучего порошка), представляющей собой фармацевтическую композицию исходного материала фармацевтического состава, содержащего соединение I, становится недостаточной из-за высокой вязкости сыпучего порошка при перемешивании сыпучего порошка, к которому добавляют 25 поверхностно-активное вещество.

Решение задачи

30 При создании настоящего изобретения были проведены обширные исследования для решения указанных задач. В результате при создании

настоящего изобретения установлено, что задержку растворения активного ингредиента можно уменьшать путем применения определенной добавки и лекарственного вещества, имеющего определенный размер частиц. Кроме того, при создании настоящего изобретения установлено, что использование

5 определенного смазывающего вещества в качестве добавки обеспечивает хорошее перемешивание сыпучего порошка без ухудшения перемешивания из-за высокой вязкости сыпучего порошка. Кроме того, при создании настоящего изобретения установлено, что дополнительное применение одной или

10 нескольких добавок, выбранных из числа определенных эксципиентов и разрыхлителей, обеспечивает стабильное получение сыпучего порошка, имеющего определенный уровень однородности или превышающий его без ухудшения перемешивания из-за высокой вязкости сыпучего порошка. Кроме того, при создании настоящего изобретения были разработаны

15 фармацевтическая композиция и фармацевтический состав на основе полученного таким образом сыпучего порошка, из которых происходит эффективное растворение активного ингредиента. Более конкретно, установлено, что активный ингредиент эффективно растворяется из капсулы, содержащей в качестве наполнителя сыпучий порошок, в котором капсулировано соединение I, которое представляет собой активный ингредиент.

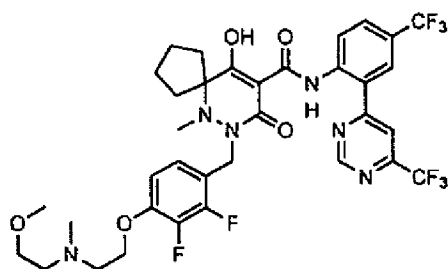
20 Указанные результаты позволили завершить разработку настоящего изобретения.

Более конкретно, здесь раскрываются следующие воплощения настоящего изобретения.

[1-1] Фармацевтическая композиция, содержащая:

25 соединение, представленное формулой 1:

[Формула 2]



или его соль, или их сольват; и смазывающее вещество.

[1-2] Фармацевтическая композиция согласно [1-1], дополнительно содержащая эксципиент и разрыхлитель.

5 [1-3] Фармацевтическая композиция согласно [1-1] или [1-2], в которой содержание смазывающего вещества составляет 0,5 мас.% или более в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

[1-4] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-1] - [1-3], в которой содержание смазывающего вещества находится в диапазоне от 0,5 мас.% или более и до 15 мас.% или менее в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

10 [1-5] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-1] - [1-4], в которой содержание смазывающего вещества составляет 6,0 мас.% или более в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

15 [1-6] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-1] - [1-5], в которой содержание смазывающего вещества составляет 7,0 мас.% или более в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

[1-7] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-1] - [1-6], в которой содержание смазывающего вещества находится в диапазоне от 5,3 мас.% или более и до 15 мас.% или менее в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

20 [1-8] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-1] - [1-7], в которой содержание смазывающего вещества находится в диапазоне от 6,0 мас.% или более и до 13 мас.% или менее в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

25 [1-9] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-1] - [1-8], в которой содержание смазывающего вещества находится в диапазоне от 7,0 мас.% или более и до 11 мас.% или менее в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

30 [1-10] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-2] - [1-9], в которой содержание эксципиента составляет 21 мас.% или более в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

[1-11] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-2] - [1-10], в которой содержание эксципиента находится в диапазоне от 21 мас.% или более и до 72 мас.% или менее в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.



[1-12] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-2] - [1-11], в которой содержание эксципиента находится в диапазоне от 27 мас.% или более и до 66 мас.% или менее в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

5 [1-13] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-2] - [1-12], в которой содержание разрыхлителя составляет 10 мас.% или более в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

10 [1-14] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-2] - [1-13], в которой содержание разрыхлителя находится в диапазоне от 10 мас.% или более и до 30 мас.% или менее в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

[1-15] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-2] - [1-14], в которой содержание разрыхлителя находится в диапазоне от 18 мас.% или более и до 22 мас.% или менее в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

15 [1-16] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-2] - [1-15], которая в качестве смазывающего вещества содержит по меньшей мере одно смазывающее вещество, выбранное из группы, состоящей из стеарилфумарата натрия, стеарата цинка, стеарата алюминия, стеарата кальция, стеарата магния, талька и сложного эфира сахарозы и жирных кислот.

20 [1-17] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-1] - [1-16], которая в качестве смазывающего вещества содержит стеарилфумарат натрия, стеарат магния, стеарат кальция или тальк.

[1-18] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-1] - [1-17], которая в качестве смазывающего вещества содержит стеарилфумарат натрия.

25 [1-19] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-2] - [1-18], которая в качестве эксципиента содержит по меньшей мере один эксципиент, выбранный из группы, состоящей из маннита, гидрата лактозы, фруктозы, глюкозы, сорбита, кукурузного крахмала, картофельного крахмала, пшеничного крахмала и рисового крахмала.

30 [1-20] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-2] - [1-19], которая в качестве эксципиента содержит маннит или гидрат лактозы.

[1-21] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-2] - [1-20], которая в качестве эксципиента содержит маннит.

[1-22] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-2] - [1-21], которая в качестве разрыхлителя содержит по меньшей мере один разрыхлитель, выбранный из группы, состоящей из кроскармеллозы натрия, кармеллозы натрия, гидроксипропилцеллюлозы, кармеллозы, кармеллозы кальция, метилцеллюлозы, кристаллической целлюлозы, лаурилсульфата натрия, повидона и полисорбата.

[1-23] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-2] - [1-22], которая в качестве разрыхлителя содержит кроскармеллозу натрия, кармеллозу натрия, кармеллозу кальция или гидроксипропилцеллюлозу.

10 [1-24] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-2] - [1-23], которая в качестве разрыхлителя содержит кроскармеллозу натрия или кармеллозу кальция.

[1-25] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-1] - [1-24], в которой содержание соединения, представленного формулой 1, или его соли, или их сольвата находится в диапазоне от 1 мас.% или более и до 65 мас.% или менее в пересчете на массу всей композиции.

20 [1-26] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-1] - [1-25], в которой содержание соединения, представленного формулой 1, или его соли, или их сольвата находится в диапазоне от 8 мас.% или более до 45 мас.% или менее в пересчете на массу всей композиции.

[1-27] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-1] - [1-25], в которой соединение, представленное формулой 1, или его соль, или их сольват представляет собой соединение, представленное формулой 1, или его соль.

25 [1-28] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-1] - [1-25], в которой соединение, представленное формулой 1, или его соль, или их сольват представляет собой соль соединения, представленного формулой 1.

[1-29] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-1] - [1-25], в которой соединение, представленное формулой 1, или его соль, или их сольват представляет собой соединение, представленное формулой 1.

30 [1-30] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-1] - [1-28], в которой соединение, представленное формулой 1, или его соль, или их сольват представляет собой пара-толуолсульфонат соединения, представленного формулой 1.

[1-31] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-1] - [1-30], в которой *пара*-толуолсульфонат соединения, представленного формулой 1, представляет собой кристалл.

5 [1-32] Фармацевтическая композиция согласно [1-30] или [1-31], в которой *пара*-толуолсульфонат соединения, представленного формулой 1, представляет собой кристалл типа 1.

10 [1-33] Фармацевтическая композиция согласно [1-31] или [1-32], где картина порошковой рентгеновской дифракции кристалла имеет по меньшей мере один пик при угле дифракции ( $2\theta$ ), выбранный из группы, состоящей из  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $9,9^\circ$ ,  $15,2^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[1-34] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-31] - [1-33], где картина порошковой рентгеновской дифракции кристалла имеет по меньшей мере два пика при угле дифракции ( $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $9,9^\circ$ ,  $15,2^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ).

15 [1-35] Фармацевтическая композиция согласно [1-34], где картина порошковой рентгеновской дифракции кристалла имеет пики при угле дифракции ( $2\theta$ )

$4,9^\circ$  и  $9,4^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ),

$4,9^\circ$  и  $9,9^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ),

20  $4,9^\circ$  и  $15,2^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ),

$4,9^\circ$  и  $15,8^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ),

$4,9^\circ$  и  $18,9^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ),

$4,9^\circ$  и  $22,6^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ),

$9,4^\circ$  и  $9,9^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ),

25  $9,4^\circ$  и  $15,2^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ),

$9,4^\circ$  и  $15,8^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ),

$9,4^\circ$  и  $18,9^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ),

$9,4^\circ$  и  $22,6^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ),

$9,9^\circ$  и  $15,2^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ),

30  $9,9^\circ$  и  $15,8^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ),

$9,9^\circ$  и  $18,9^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ),

$9,9^\circ$  и  $22,6^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ),

$15,2^\circ$  и  $15,8^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ),

15,2° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),

15,2° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),

15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),

15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ) или

5 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[1-36] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-31] - [1-35], где картина порошковой рентгеновской дифракции кристалла имеет по меньшей мере три пика при угле дифракции ( $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из 4,9°, 9,4°, 9,9°, 15,2°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ).

10 [1-37] Фармацевтическая композиция согласно [1-36], где картина порошковой рентгеновской дифракции кристалла имеет пики при угле дифракции ( $2\theta$ )

4,9°, 9,4° и 9,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),

4,9°, 9,4° и 15,2° ( $\pm 0,2^\circ$ ),

15 4,9°, 9,4° и 15,8° ( $\pm 0,2^\circ$ ),

4,9°, 9,4° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),

4,9°, 9,4° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),

4,9°, 9,9° и 15,2° ( $\pm 0,2^\circ$ ),

4,9°, 9,9° и 15,8° ( $\pm 0,2^\circ$ ),

20 4,9°, 9,9° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),

4,9°, 9,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),

4,9°, 15,2° и 15,8° ( $\pm 0,2^\circ$ ),

4,9°, 15,2° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),

4,9°, 15,2° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),

25 4,9°, 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),

4,9°, 15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),

4,9°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),

9,4°, 9,9° и 15,2° ( $\pm 0,2^\circ$ ),

9,4°, 9,9° и 15,8° ( $\pm 0,2^\circ$ ),

30 9,4°, 9,9° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),

9,4°, 9,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),

9,4°, 15,2° и 15,8° ( $\pm 0,2^\circ$ ),

9,4°, 15,2° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),

- 9,4°, 15,2° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
5 9,9°, 15,2° и 15,8° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,9°, 15,2° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,9°, 15,2° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,9°, 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,9°, 15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
10 9,9°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
15,2°, 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
15,2°, 15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
15,2°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ) или  
15,8°, 18,9° и 22,6°.
- 15 [1-38] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-31] - [1-37],  
где картина порошковой рентгеновской дифракции кристалла имеет по меньшей  
мере четыре пика при угле дифракции ( $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из  
4,9°, 9,4°, 9,9°, 15,2°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ).
- [1-39] Фармацевтическая композиция согласно [1-38], где картина  
20 порошковой рентгеновской дифракции кристалла имеет пики при угле  
дифракции ( $2\theta$ )
- 4,9°, 9,4°, 9,9° и 15,2° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 9,9° и 15,8° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 9,9° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
25 4,9°, 9,4°, 9,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 15,2° и 15,8° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 15,2° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 15,2° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
30 4,9°, 9,4°, 15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,9°, 15,2° и 15,8° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,9°, 15,2° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),

- 4,9°, 9,9°, 15,2° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,9°, 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,9°, 15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,9°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
5 4,9°, 15,2°, 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 15,2°, 15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 15,2°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 9,9°, 15,2° и 15,8° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
10 9,4°, 9,9°, 15,2° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 9,9°, 15,2° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 9,9°, 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 9,9°, 15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 9,9°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
15 9,4°, 15,2°, 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 15,2°, 15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 15,2°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,9°, 15,2°, 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
20 9,9°, 15,2°, 15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,9°, 15,2°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,9°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ) или  
15,2°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[1-40] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-31] - [1-39],  
25 где картина порошковой рентгеновской дифракции кристалла имеет по меньшей  
мере пять пиков при угле дифракции ( $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из  
4,9°, 9,4°, 9,9°, 15,2°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[1-41] Фармацевтическая композиция согласно [1-40], где картина  
порошковой рентгеновской дифракции кристалла имеет пики при угле  
30 дифракции ( $2\theta$ )

- 4,9°, 9,4°, 9,9°, 15,2° и 15,8° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 9,9°, 15,2° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 9,9°, 15,2° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),

- 4,9°, 9,4°, 9,9°, 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 9,9°, 15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 9,9°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 15,2°, 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
5 4,9°, 9,4°, 15,2°, 15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 15,2°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,9°, 15,2°, 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,9°, 15,2°, 15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
10 4,9°, 9,9°, 15,2°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,9°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 15,2°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 9,9°, 15,2°, 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 9,9°, 15,2°, 15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
15 9,4°, 9,9°, 15,2°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 9,9°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 15,2°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ) или  
9,9°, 15,2°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[1-42] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-31] - [1-41],  
20 где картина порошковой рентгеновской дифракции кристалла имеет по меньшей  
мере шесть пиков при угле дифракции ( $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из  
4,9°, 9,4°, 9,9°, 15,2°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[1-43] Фармацевтическая композиция согласно [1-42], где картина  
порошковой рентгеновской дифракции кристалла имеет пики при угле  
25 дифракции ( $2\theta$ )

- 4,9°, 9,4°, 9,9°, 15,2°, 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 9,9°, 15,2°, 15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 9,9°, 15,2°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 9,9°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
30 4,9°, 9,4°, 15,2°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,9°, 15,2°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ), или  
9,4°, 9,9°, 15,2°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[1-44] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-31] - [1-43], где картина порошковой рентгеновской дифракции кристалла имеет пик при угле дифракции ( $2\theta$ ) из  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $9,9^\circ$ ,  $15,2^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ).

5 [1-45] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-31] - [1-44], в которой основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  менее чем 5,76 мкм,  $d_{50}$  менее чем 8,81 мкм, или  $d_{90}$  менее чем 13,08 мкм.

10 [1-46] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-31] - [1-45], в которой основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  равную 5,00 мкм или менее,  $d_{50}$  равную 8,00 мкм или менее, или  $d_{90}$  равную 12,00 мкм или менее.

15 [1-47] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-31] - [1-46], в которой основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения формулы 1 имеет величину  $d_{10}$  равную 4,00 мкм или менее,  $d_{50}$  равную 6,00 мкм или менее, или  $d_{90}$  равную 11,00 мкм или менее.

[1-48] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-31] - [1-47], в которой основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  равную 3,00 мкм или менее,  $d_{50}$  равную 5,00 мкм или менее, или  $d_{90}$  равную 8,00 мкм или менее.

20 [1-49] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-31] - [1-48], в которой основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  равную 1,50 мкм или более и менее чем 5,76 мкм,  $d_{50}$  равную 2,60 мкм или более и менее чем 8,81 мкм, или  $d_{90}$  равную 4,80 мкм или более и менее чем 13,08 мкм.

25 [1-50] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-31] - [1-49], в которой основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  равную 1,90 мкм или более и менее чем 5,76 мкм,  $d_{50}$  равную 3,40 мкм или более и менее чем 8,81 мкм, или  $d_{90}$  равную 5,80 мкм или более и менее чем 13,08 мкм.

30 [1-51] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-31] - [1-50], в которой основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  равную 2,00 мкм



или более и менее чем 5,76 мкм,  $d_{50}$  равную 3,50 мкм или более и менее чем 8,81 мкм, или  $d_{90}$  равную 5,90 мкм или более и менее чем 13,08 мкм.

5 [1-52] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-31] - [1-51], в которой основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  менее чем 5,76 мкм,  $d_{50}$  менее чем 8,81 мкм, и  $d_{90}$  менее чем 13,08 мкм.

10 [1-53] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-31] - [1-52], в которой основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  равную 5,00 мкм или менее,  $d_{50}$  равную 8,00 мкм или менее, и  $d_{90}$  равную 12,00 мкм или менее.

[1-54] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-31] - [1-53], в которой основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  равную 4,00 мкм или менее,  $d_{50}$  равную 6,00 мкм или менее, и  $d_{90}$  равную 11,00 мкм или менее.

15 [1-55] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-31] - [1-54], в которой основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  равную 3,00 мкм или менее,  $d_{50}$  равную 5,00 мкм или менее, и  $d_{90}$  равную 8,00 мкм или менее.

20 [1-56] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-31] - [1-55], в которой основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  равную 1,00 мкм или более и менее чем 5,76 мкм,  $d_{50}$  равную 2,30 мкм или более и менее чем 8,81 мкм, и  $d_{90}$  равную 4,30 мкм или более и менее чем 13,08 мкм.

25 [1-57] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-31] - [1-56], в которой основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  равную 1,20 мкм или более и менее чем 5,76 мкм,  $d_{50}$  равную 2,40 мкм или более и менее чем 8,81 мкм, и  $d_{90}$  равную 4,50 мкм или более и менее чем 13,08 мкм.

30 [1-58] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-31] - [1-57], в которой основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  равную 1,30 мкм или более и менее чем 5,76 мкм,  $d_{50}$  равную 2,50 мкм или более и менее чем 8,81 мкм, и  $d_{90}$  равную 4,70 мкм или более и менее чем 13,08 мкм.

[1-59] Фармацевтическая композиция согласно любому из [1-1] - [1-58], где фармацевтическая композиция представляет собой порошок, содержащий в качестве активного ингредиента *para*-толуолсульфонат соединения, представленного формулой 1, в форме кристалла типа 1, и дополнительно содержащий маннит, кросскармеллозу натрия и стеарилфумарат натрия.

[1-60] Фармацевтический состав, содержащий фармацевтическую композицию согласно любому из [1-1] - [1-59].

[1-61] Фармацевтический состав согласно [1-60], где фармацевтический состав выбран из группы, состоящей из порошкообразного состава, порошка, гранулы, таблетки и капсулы.

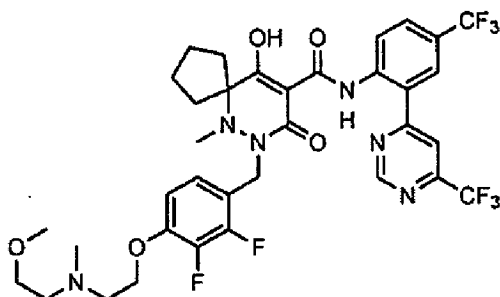
[1-62] Фармацевтический состав согласно [1-60] или [1-61], где фармацевтический состав представляет собой порошкообразный состав или капсулу.

[1-63] Фармацевтический состав согласно любому из [1-60] - [1-62], где фармацевтический состав находится в форме капсулы, содержащей в качестве активного ингредиента *para*-толуолсульфонат соединения, представленного формулой 1, в форме кристалла типа 1, и дополнительно содержащей маннит, кросскармеллозу натрия и стеарилфумарат натрия.

[1-64] Фармацевтическая композиция согласно [1-59], в которой в качестве наполнителя капсулы используют порошок.

[2-1] Фармацевтический состав, содержащий фармацевтическую композицию, которая содержит *para*-толуолсульфонатную соль соединения, представленного формулой 1:

[Формула 3]



и смазывающее вещество.

[2-2] Фармацевтический состав согласно [2-1], в котором фармацевтическая композиция дополнительно содержит эксципиент и разрыхлитель.

5 [2-3] Фармацевтический состав согласно [2-1] или [2-2], где фармацевтический состав выбран из группы, состоящей из порошкообразного состава, порошка, гранулы, таблетки и капсулы.

[2-4] Фармацевтический состав согласно любому из [2-1] - [2-3], где фармацевтический состав представляет собой порошкообразный состав или капсулу.

10 [2-5] Фармацевтический состав согласно любому из [2-1] - [2-4], где фармацевтический состав представляет собой капсулу.

[2-6] Фармацевтический состав согласно любому из [2-1] - [2-5], где капсула содержит порошок из фармацевтической композиции.

15 [2-7] Фармацевтический состав согласно любому из [2-1] - [2-6], в котором содержание смазывающего вещества составляет 0,5 мас.% или более в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

[2-8] Фармацевтический состав согласно любому из [2-1] - [2-7], в котором содержание смазывающего вещества находится в диапазоне от 0,5 мас.% или более и до 15 мас.% или менее в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

20 [2-9] Фармацевтический состав по одному из п.п. [2-1] - [2-8], в котором содержание смазывающего вещества составляет 6 мас.% или более в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

25 [2-10] Фармацевтический состав согласно любому из [2-1] - [2-9], в котором содержание смазывающего вещества составляет 7 мас.% или более в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

[2-11] Фармацевтический состав согласно любому из [2-1] - [2-10], в котором содержание смазывающего вещества находится в диапазоне от 5,3 мас.% или более и до 15 мас.% или менее в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

30 [2-12] Фармацевтический состав согласно любому из [2-1] - [2-11], в котором содержание смазывающего вещества находится в диапазоне от 6 мас.% или более и до 11 мас.% или менее в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

[2-13] Фармацевтический состав согласно любому из [2-2] - [2-12], в котором содержание эксципиента составляет 21 мас.% или более в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

5 [2-14] Фармацевтический состав согласно любому из [2-2] - [2-13], в котором содержание эксципиента находится в диапазоне от 21 мас.% или более и до 72 мас.% или менее в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

10 [2-15] Фармацевтический состав согласно любому из [2-2] - [2-14], в котором содержание эксципиента находится в диапазоне от 27 мас.% или более и до 66 мас.% или менее в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

[2-16] Фармацевтический состав согласно любому из [2-2] - [2-15], в котором содержание разрыхлителя составляет 10 мас.% или более в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

15 [2-17] Фармацевтический состав согласно любому из [2-2] - [2-16], в котором содержание разрыхлителя находится в диапазоне от 10 мас.% или более и до 30 мас.% или менее в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

20 [2-18] Фармацевтический состав согласно любому из [2-2] - [2-17], в котором содержание разрыхлителя находится в диапазоне от 18 мас.% или более и до 22 мас.% или менее в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

25 [2-19] Фармацевтический состав согласно любому из [2-1] - [2-18], который содержит в качестве смазывающего вещества по меньшей мере одно смазывающее вещество, выбранное из группы, состоящей из стеарилфумарата натрия, стеарата цинка, стеарата алюминия, стеарата кальция, стеарата магния, талька и сложного эфира сахарозы и жирных кислот.

30 [2-20] Фармацевтический состав согласно любому из [2-1] - [2-19], который содержит в качестве смазывающего вещества стеарилфумарат натрия, стеарат магния, стеарат кальция или тальк.

[2-21] Фармацевтический состав согласно любому из [2-1] - [2-20], который содержит в качестве смазывающего вещества стеарилфумарат натрия.

[2-22] Фармацевтический состав согласно любому из [2-2] - [2-21], который в качестве эксципиента содержит по меньшей мере один эксципиент, выбранный из группы, состоящей из маннита, гидрата лактозы, фруктозы, глюкозы, сорбита, кукурузного крахмала, картофельного крахмала, пшеничного крахмала и рисового крахмала.

[2-23] Фармацевтический состав согласно любому из [2-2] - [2-22], который в качестве эксципиента содержит маннит или гидрат лактозы.

[2-24] Фармацевтический состав согласно любому из [2-2] - [2-23], который в качестве эксципиента содержит маннит.

[2-25] Фармацевтический состав согласно любому из [2-2] - [2-24], который в качестве разрыхлителя содержит по меньшей мере один разрыхлитель, выбранный из группы, состоящей из кроскармеллозы натрия, кармеллозы натрия, гидроксипропилцеллюлозы, кармеллозы, кармеллозы кальция, метилцеллюлозы, кристаллической целлюлозы, лаурилсульфата натрия, повидона и полисорбата.

[2-26] Фармацевтический состав согласно любому из [2-2] - [2-25], который в качестве разрыхлителя содержит кроскармеллозу натрия, кармеллозу натрия, кармеллозу кальция или гидроксипропилцеллюлозу.

[2-27] Фармацевтический состав согласно любому из [2-2] - [2-26], который в качестве разрыхлителя содержит кроскармеллозу натрия или кармеллозу кальция.

[2-28] Фармацевтический состав согласно любому из [2-1] - [2-27], в котором содержание пара-толуолсульфоната находится в диапазоне от 1 мас.% или более и до 65 мас.% или менее в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

[2-29] Фармацевтический состав согласно любому из [2-1] - [2-28], в котором содержание *para*-толуолсульфоната находится в диапазоне от 8 мас.% или более и до 45 мас.% или менее в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

[2-30] Фармацевтический состав согласно любому из [2-1] - [2-28], в котором соединение, представленное формулой 1, или его соль, или их сольват представляет собой соединение, представленное формулой 1, или его соль.

[2-31] Фармацевтический состав согласно любому из [2-1] - [2-28], в котором соединение, представленное формулой 1 или его соль, или их сольват представляет собой соль соединения, представленного формулой 1.

5 [2-32] Фармацевтический состав согласно любому из [2-1] - [2-27], в котором соединение, представленное формулой 1, или его соль, или их сольват представляет собой соединение, представленное формулой 1.

[2-33] Фармацевтический состав согласно любому из [2-1] - [2-28], в котором соединение формулы 1 или его соль, или их сольват представляет собой *пара*-толуолсульфонат соединения, представленного формулой 1.

10 [2-34] Фармацевтический состав согласно любому из [2-1] - [2-33], в котором *пара*-толуолсульфонат соединения представляет собой кристалл.

[2-35] Фармацевтический состав согласно любому из [2-1] - [2-34], в котором *пара*-толуолсульфонат соединения, представленного формулой 1, представляет собой кристалл типа 1.

15 [2-36] Фармацевтический состав согласно [2-34] или [2-35], где картина порошковой рентгеновской дифракции кристалла имеет по меньшей мере один пик при угле дифракции ( $2\theta$ ), выбранный из группы, состоящей из  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $9,9^\circ$ ,  $15,2^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$ .

20 [2-37] Фармацевтический состав согласно любому из [2-34] - [2-36], где картина порошковой рентгеновской дифракции кристалла имеет по меньшей мере два пика при угле дифракции ( $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $9,9^\circ$ ,  $15,2^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$ .

[2-38] Фармацевтический состав согласно [2-37], где картина порошковой рентгеновской дифракции кристалла имеет пики при угле дифракции ( $2\theta$ )

25  $4,9^\circ$  и  $9,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$ ,  
 $4,9^\circ$  и  $9,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$ ,  
 $4,9^\circ$  и  $15,2^\circ (\pm 0,2^\circ)$ ,  
 $4,9^\circ$  и  $15,8^\circ (\pm 0,2^\circ)$ ,  
 $4,9^\circ$  и  $18,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$ ,  
30  $4,9^\circ$  и  $22,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$ ,  
 $9,4^\circ$  и  $9,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$ ,  
 $9,4^\circ$  и  $15,2^\circ (\pm 0,2^\circ)$ ,  
 $9,4^\circ$  и  $15,8^\circ (\pm 0,2^\circ)$ ,

- 9,4° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,9° и 15,2° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,9° и 15,8° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
5 9,9° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
15,2° и 15,8° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
15,2° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
15,2° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
10 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ) или  
18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[2-39] Фармацевтический состав согласно любому из [2-33] - [2-38], где картина порошковой рентгеновской дифракции кристалла имеет по меньшей мере три пика при угле дифракции ( $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из 4,9°, 9,4°, 9,9°, 15,2°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[2-40] Фармацевтический состав согласно [1-39], где картина порошковой рентгеновской дифракции кристалла имеет пики при угле дифракции ( $2\theta$ )

- 4,9°, 9,4° и 9,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
20 4,9°, 9,4° и 15,2° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4° и 15,8° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,9° и 15,2° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
25 4,9°, 9,9° и 15,8° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,9° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 15,2° и 15,8° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 15,2° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
30 4,9°, 15,2° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),

- 9,4°, 9,9° и 15,2° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 9,9° и 15,8° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 9,9° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 9,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
5 9,4°, 15,2° и 15,8° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 15,2° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 15,2° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
10 9,4°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,9°, 15,2° и 15,8° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,9°, 15,2° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,9°, 15,2° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,9°, 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
15 9,9°, 15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,9°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
15,2°, 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
15,2°, 15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
15,2°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ) или  
20 15,8°, 18,9° и 22,6°.

[2-41] Фармацевтический состав согласно любому из [2-33] - [2-40], где картина порошковой рентгеновской дифракции кристалла имеет по меньшей мере четыре пика при угле дифракции ( $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из 4,9°, 9,4°, 9,9°, 15,2°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ).

- 25 [2-42] Фармацевтическая композиция согласно [2-41], где картина порошковой рентгеновской дифракции кристалла имеет пики при угле дифракции ( $2\theta$ )

- 4,9°, 9,4°, 9,9° и 15,2° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 9,9° и 15,8° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
30 4,9°, 9,4°, 9,9° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 9,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 15,2° и 15,8° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 15,2° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),



- 4,9°, 9,4°, 15,2° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
5 4,9°, 9,9°, 15,2° и 15,8° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,9°, 15,2° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,9°, 15,2° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,9°, 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,9°, 15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
10 4,9°, 9,9°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 15,2°, 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 15,2°, 15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 15,2°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
15 9,4°, 9,9°, 15,2° и 15,8° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 9,9°, 15,2° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 9,9°, 15,2° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 9,9°, 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 9,9°, 15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
20 9,4°, 9,9°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 15,2°, 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 15,2°, 15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 15,2°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
25 9,9°, 15,2°, 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,9°, 15,2°, 15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,9°, 15,2°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,9°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ) или  
15,2°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ).  
30 [2-43] Фармацевтический состав согласно любому из [2-33] - [2-42], где картина порошковой рентгеновской дифракции кристалла имеет по меньшей мере пять пиков при угле дифракции ( $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из 4,9°, 9,4°, 9,9°, 15,2°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[2-44] Фармацевтический состав согласно любому из [2-33] - [2-43], где картина порошковой рентгеновской дифракции кристалла имеет пики при угле дифракции ( $2\theta$ )

- 5 4,9°, 9,4°, 9,9°, 15,2° и 15,8° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 9,9°, 15,2° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 9,9°, 15,2° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 9,9°, 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 9,9°, 15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 9,9°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),
- 10 4,9°, 9,4°, 15,2°, 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 15,2°, 15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 15,2°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,9°, 15,2°, 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),
- 15 4,9°, 9,9°, 15,2°, 15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,9°, 15,2°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,9°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 15,2°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 9,9°, 15,2°, 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),
- 20 9,4°, 9,9°, 15,2°, 15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 9,9°, 15,2°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 9,9°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
9,4°, 15,2°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ) или  
9,9°, 15,2°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ).

- 25 [2-45] Фармацевтический состав согласно любому из [2-33] - [2-44], где картина порошковой рентгеновской дифракции кристалла имеет по меньшей мере шесть пиков при угле дифракции ( $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из 4,9°, 9,4°, 9,9°, 15,2°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ).

- 30 [2-46] Фармацевтический состав согласно [1-45], где картина порошковой рентгеновской дифракции кристалла имеет пики при угле дифракции ( $2\theta$ )

4,9°, 9,4°, 9,9°, 15,2°, 15,8° и 18,9° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 9,9°, 15,2°, 15,8° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),  
4,9°, 9,4°, 9,9°, 15,2°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),

4,9°, 9,4°, 9,9°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),

4,9°, 9,4°, 15,2°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ),

4,9°, 9,9°, 15,2°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ) или

9,4°, 9,9°, 15,2°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ).

5 [2-47] Фармацевтический состав согласно любому из [2-33] - [2-46], где картина порошковой рентгеновской дифракции кристалла имеет пики при угле дифракции ( $2\theta$ ) из 4,9°, 9,4°, 9,9°, 15,2°, 15,8°, 18,9° и 22,6° ( $\pm 0,2^\circ$ ).

[2-48] Фармацевтический состав согласно любому из [2-33] - [2-47], в котором основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  менее чем 5,76 мкм, величину  $d_{50}$  менее чем 8,81 мкм, или величину  $d_{90}$  менее чем 13,08 мкм.

10 [2-49] Фармацевтический состав согласно любому из [2-33] - [2-48], в котором основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  равную 5,00 мкм или менее, величину  $d_{50}$  равную 8,00 мкм или менее, или величину  $d_{90}$  равную 12,00 мкм или менее.

[2-50] Фармацевтический состав согласно любому из [2-33] - [2-49], в котором основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  равную 4,00 мкм или менее, величину  $d_{50}$  равную 6,00 мкм или менее, или величину  $d_{90}$  равную 11,00 мкм или менее.

20 [2-51] Фармацевтический состав согласно любому из [2-33] - [2-50], в котором основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  равную 3,00 мкм или менее, величину  $d_{50}$  равную 5,00 мкм или менее, или величину  $d_{90}$  равную 8,00 мкм или менее.

25 [2-52] Фармацевтический состав согласно любому из [2-33] - [2-51], в котором основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  равную 1,00 мкм или более и менее чем 5,76 мкм, величину  $d_{50}$  равную 2,30 мкм или более и менее чем 8,81 мкм, или величину  $d_{90}$  равную 4,30 мкм или более и менее чем 13,08 мкм.

30

[2-53] Фармацевтический состав согласно любому из [2-33] - [2-52], в которой основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  равную 1,20 мкм или более и менее чем 5,76 мкм, величину  $d_{50}$  равную 2,40 мкм или более и менее чем 8,81 мкм, или величину  $d_{90}$  равную 4,50 мкм или более и менее чем 13,08 мкм.

[2-54] Фармацевтический состав согласно любому из [2-33] - [2-53], в котором основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  равную 1,30 мкм или более и менее чем 5,76 мкм, величину  $d_{50}$  равную 2,50 мкм или более и менее чем 8,81 мкм, или величину  $d_{90}$  равную 4,70 мкм или более и менее чем 13,08 мкм.

[2-55] Фармацевтический состав согласно любому из [2-33] - [2-54], в котором основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  менее чем 5,76 мкм, величину  $d_{50}$  менее чем 8,81 мкм, и величину  $d_{90}$  менее чем 13,08 мкм.

[2-56] Фармацевтический состав согласно любому из [2-33] - [2-55], в котором основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  равную 5,00 мкм или менее, величину  $d_{50}$  равную 8,00 мкм или менее, и величину  $d_{90}$  равную 12,00 мкм или менее.

[2-57] Фармацевтический состав согласно любому из [2-33] - [2-56], в котором основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  равную 4,00 мкм или менее, величину  $d_{50}$  равную 6,00 мкм или менее, и величину  $d_{90}$  равную 11,00 мкм или менее.

[2-58] Фармацевтический состав согласно любому из [2-33] - [2-57], в котором основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  равную 3,00 мкм или менее, величину  $d_{50}$  равную 5,00 мкм или менее, и величину  $d_{90}$  равную 8,00 мкм или менее.

[2-59] Фармацевтический состав согласно любому из [2-33] - [2-58], в которой основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната

соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  равную 1,00 мкм или более и менее чем 5,76 мкм, величину  $d_{50}$  равную 2,30 мкм или более и менее чем 8,81 мкм, и величину  $d_{90}$  равную 4,30 мкм или более и менее чем 13,08 мкм.

5 [2-60] Фармацевтический состав согласно любому из [2-33] - [2-59], в которой основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  равную 1,20 мкм или более и менее чем 5,76 мкм, величину  $d_{50}$  равную 2,40 мкм или более и менее чем 8,81 мкм, и величину  $d_{90}$  равную 4,50 мкм или более и менее чем 13,08  
10 мкм.

[2-61] Фармацевтический состав согласно любому из [2-33] - [2-60], в котором основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  равную 1,30 мкм или более и менее чем 5,76 мкм, величину  $d_{50}$  равную 2,50 мкм или более и  
15 менее чем 8,81 мкм, и величину  $d_{90}$  равную 4,70 мкм или более и менее чем 13,08 мкм.

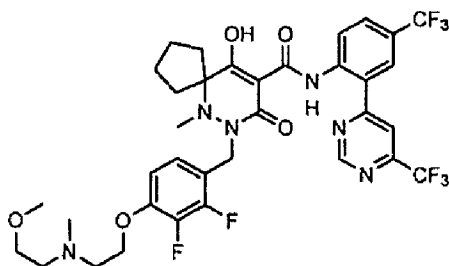
[2-62] Фармацевтический состав согласно любому из [2-1] - [2-61], где фармацевтический состав находится в форме капсулы, содержащий в качестве активного ингредиента *para*-толуолсульфонат соединения в форме кристалла  
20 типа 1, и дополнительно содержащий маннит, кросскармеллозу натрия и стеарилфумарат натрия.

[2-63] Фармацевтический состав согласно любому из [2-1] - [2-62], где фармацевтический состав представляет собой порошок, содержащий в качестве активного ингредиента *para*-толуолсульфонат соединения в форме кристалла  
25 типа 1, и дополнительно содержащий маннит, кросскармеллозу натрия и стеарилфумарат натрия.

[2-64] Фармацевтический состав согласно [2-63], где в качестве наполнителя капсулы используют порошок.

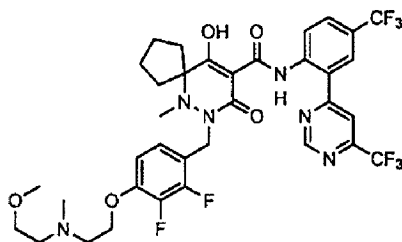
[3-1] Способ получения фармацевтической композиции согласно любому из  
30 [1-1] - [1-59] или [1-64], включающий осуществление тонкого измельчения *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1:

[Формула 4]



[3-2] Способ получения фармацевтического состава согласно любому из [1-60] - [1-63] или [2-1] - [2-64], включающий осуществление тонкого измельчения *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1:

[Формула 5]



[3-3] Способ согласно [3-1] или [3-2], дополнительно включающий смешение *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, эксципиента, разрыхлителя и смазывающего вещества с получением смеси.

[3-4] Способ согласно [3-2] или [3-3], дополнительно включающий наполнение смесью оболочки капсулы.

[4-1] Способ получения фармацевтической композиции, включающий смешение *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, и смазывающего вещества с получением смеси.

[4-2] Способ получения фармацевтической композиции, включающий смешение *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, эксципиента, разрыхлителя и смазывающего вещества с получением смеси.

[4-3] Способ получения согласно [4-1] или [4-2], в котором содержание смазывающего вещества находится в диапазоне от 5,3 мас.% или более и до 15 мас.% или менее в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

[4-4] Способ получения согласно любому из [4-1] - [4-3], в котором содержание смазывающего вещества находится в диапазоне от 7,0 мас.% или более и до 11 мас.% или менее в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

5 [4-5] Способ получения согласно любому из [4-2] - [4-4], в котором содержание эксципиента находится в диапазоне от 21 мас.% или более и до 72 мас.% или менее в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

10 [4-6] Способ получения согласно любому из [4-2] - [4-5], в котором содержание эксципиента находится в диапазоне от 27 мас.% или более и до 66 мас.% или менее в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

[4-7] Способ получения согласно любому из [4-2] - [4-6], в котором содержание разрыхлителя находится в диапазоне от 10 мас.% или более и до 30 мас.% или менее в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

15 [4-8] Способ получения согласно любому из [4-2] - [4-7], в котором содержание разрыхлителя находится в диапазоне от 18 мас.% или более и до 22 мас.% или менее в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

[4-9] Способ получения согласно любому из [4-1] - [4-8], в котором в качестве смазывающего вещества используют стеарилфумарат натрия, стеарат магния, стеарат кальция и ли тальк.

20 [4-10] Способ получения согласно любому из [4-1] - [4-9], в котором в качестве смазывающего вещества используют стеарилфумарат натрия.

[4-11] Способ получения согласно любому из [4-2] - [4-10], в котором в качестве эксципиента используют маннит или гидрат лактозы.

25 [4-12] Способ получения согласно любому из [4-2] - [4-11], в котором в качестве эксципиента используют маннит.

[4-13] Способ получения согласно любому из [4-2] - [4-12], в котором в качестве разрыхлителя используют кросскармеллозу натрия, кармеллозу натрия, кармеллозу кальция или гидроксипропилцеллюлозу.

30 [4-14] Способ получения согласно любому из [4-2] - [4-13], в котором в качестве разрыхлителя используют кросскармеллозу натрия или кармеллозу кальция.

[4-15] Способ получения согласно любому из [4-1] - [4-14], в котором содержание соединения, представленного формулой 1, или его соли или их

сольвата находится в диапазоне от 1 мас.% или более и до 65 мас.% или менее в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

[4-16] Способ получения согласно любому из [4-1] - [4-15], в котором содержание *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, находится в диапазоне от 8 мас.% или более и до 45 мас.% или менее в пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

[4-17] Способ получения согласно любому из [4-1] - [4-16], в котором *para*-толуолсульфонат соединения, представленного формулой 1, представляет собой кристалл типа 1.

[4-18] Способ получения согласно любому из [4-1] - [4-17], включающий осуществление тонкого измельчения *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1.

[4-19] Способ получения согласно [4-17] или [4-18], в котором основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  менее чем 5,76 мкм, величину  $d_{50}$  менее чем 8,81 мкм, или величину  $d_{90}$  менее чем 13,08 мкм.

[4-20] Способ получения согласно любому из [4-17] - [4-19], в котором основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  равную 4,00 мкм или менее, величину  $d_{50}$  равную 6,00 мкм или менее, или величину  $d_{90}$  равную 11,00 мкм или менее.

[4-21] Способ получения согласно любому из [4-17] - [4-20], в котором основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  равную менее чем 5,76 мкм, величину  $d_{50}$  равную менее чем 8,81 мкм, или величину  $d_{90}$  равную менее чем 13,08 мкм.

[4-22] Способ получения согласно любому из [4-17] - [4-21], в котором основанный на объеме размер частиц кристалла *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  равную 4,00 мкм или менее, величину  $d_{50}$  равную 6,00 мкм или менее, или величину  $d_{90}$  равную 11,00 мкм или менее.

[4-23] Способ получения согласно любому из [4-1] - [4-22], где фармацевтическая композиция представляет собой порошок, содержащий в



качестве активного ингредиента *пара*-толуолсульфонат соединения, представленного формулой 1, в форме кристалла типа 1, и дополнительно содержащей маннит, кросскармеллозу натрия и стеарилфумарат натрия.

5 [4-24] Способ получения согласно любому из [4-1] - [4-23], дополнительно включающий наполнение смесью оболочки капсулы.

#### Полезные эффекты изобретения

Настоящее изобретение позволяет обеспечивать более высокую растворимость в желудочно-кишечном тракте соединения I, которое обладает сильным ингибирующим действием в отношении NaPi-IIb, PiT-1 и PiT-2, но 10 плохо растворимо в воде, путем применения состава, предлагаемого в настоящем изобретении. Кроме того, настоящее изобретение позволяет обеспечивать при производстве составов соединения I стабильное получение составов, обладающих определенным уровнем однородности или превышающим его.

#### 15 Краткое описание чертежей

На чертежах показано:

На Фиг. 1 – график, на котором представлены результаты теста на растворимость соединения I при применении составов, описанных в Примерах 1 (F59) и 2 (F61);

20 На Фиг. 2 – график, на котором представлены результаты теста на растворимость соединения I при применении составов, описанных в Примере 3 (F50), Примере 4 (F51), Примере 5 (F52) и Примере 2 (F66);

На Фиг. 3 – график, на котором представлены результаты теста на растворимость соединения I при применении описанного в Примере 12 (R4L02) 25 состава в форме капсулы;

На Фиг. 4 – график, на котором представлены результаты теста на растворимость соединения I при применении описанного в Примере 13 (R4L05) состава в форме капсулы;

30 На Фиг. 5 – диаграмма, на которой представлены результаты измерений распределения частиц соединения I по размеру;

На Фиг. 6 – диаграмма, на которой представлены результаты измерений распределения частиц соединения I по размеру;

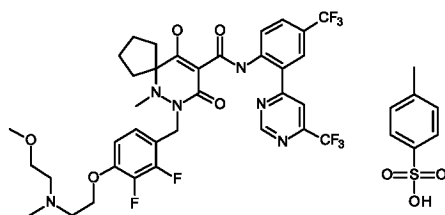
На Фиг. 7 – диаграмма, на которой представлены результаты измерений распределения частиц соединения I по размеру;

На Фиг. 8 – график, на котором представлены результаты теста на растворимость соединения I при применении продукта, полученного путем тонкого измельчения лекарственного вещества, представляющего собой соединение I.

#### Описание вариантов осуществления изобретения

Настоящее описание относится к составу, содержащему 7-[[2,3-дифтор-4-[2-[2-метоксиэтил(метил)амино]этокси]фенил]метил]-10-гидрокси-6-метил-8-оксо-N-[4-(трифторметил)-2-[6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]фенил]-6,7-диазаспиро[4,5]дека-9-ен-9-карбоксамид или его соль, или их сольват, в качестве лекарственного вещества, например к составу, содержащему в качестве лекарственного вещества *para*-толуолсульфонат соединения (соединение I).

[Формула 6]



Соединение I

Соединение I, указанное выше, можно получать путем превращения соединения, полученного с помощью метода, описанного в Примере 14 публикации, обозначенной как «Патентная литература б», в *para*-толуолсульфонат. Более конкретно, соединение I можно получать с помощью метода, описанного в Примере 14 публикации, обозначенной как «Непатентная литература 9».

Что касается указанной в настоящем описании соли соединения формулы 1, то на соль не накладываются специальные ограничения, если только она является фармацевтически приемлемой солью, образованной с кислотой или основанием, приемлемой(ым) для приема внутрь вместе с введением лекарственного средства. Примеры включают соли органических кислот, соли неорганических кислот, соли органических оснований или соли неорганических оснований, в частности, карбоксилаты, такие как ацетат, цитрат, малат, тартрат и сукцинат; сульфонаты, такие как метансульфонаты, бензолсульфонаты и *para*-

толуолсульфонаты; гидрохлориды; гидробромиды; гидройодиды; сульфаты; фосфаты; нитраты; или соли щелочных металлов, такие как соли натрия и соли калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли магния и соли кальция; и соли аммония, такие как алкиламмониевые соли, диалкиламмониевые соли, триалкиламмониевые соли и тетраалкиламмониевые соли. Эти соли получают, например, путем приведения в контакт соединения, представленного формулой I, с кислотой или основанием, которую/которое можно применять при производстве лекарственного средства.

В контексте настоящего описания понятие «сольват» относится к продукту, в котором соединение и растворитель вместе образуют молекулярный агрегат, и на него не накладываются специальные ограничения, если он является фармацевтически приемлемым сольватом, образованным с растворителем, приемлемым для приема внутрь вместе с введением лекарственного средства. Примеры сольвата включают гидрат, сольват спирта (такой как сольват этанола, сольват метанола, сольват 1-пропанола, сольват 2-пропанола), но они включают не только сольват, образованный с одним растворителем, таким как диметилсульфоксид, но также и сольват, образованный с несколькими растворителями на одну молекулу соединения или сольват, образованный с несколькими типами растворителей на одну молекулу соединения.

При производстве фармацевтических композиций или фармацевтических составов, содержащих соединение I, можно применять тонко измельченные кристаллы соединения I. Например, можно применять тонко измельченные кристаллы, полученные методом, описанным в публикации, обозначенной как «Непатентная литература 9», в частности, тонко измельченные кристаллы, полученные путем осаждения из раствора, в котором в качестве растворителей применяют ацетон, этилацетат, этанол или гептан и смеси указанных растворителей.

Соединение, применяемое согласно настоящему описанию, может содержать атом изотопа в не встречающемся в естественных условиях соотношении к одному или нескольким атомам, из которых состоят соединения. Соединение, в котором любой атом заменен на другой атом изотопа, имеющий тот же самый атомный номер (количество протонов) и другое массовое число (сумма количества протонов и нейтронов), и поэтому имеющее изотопное

содержание, которое отличается от встречающегося в естественных условиях изотопного содержания, т.е. соединение, меченное атомом изотопа, также подпадает под объем настоящего изобретения. Примеры являющегося изотопом элемента, который содержится в соединениях, представленных в настоящем описании, включают атом водорода, атом углерода, атом азота, атом кислорода, атом фосфора, атом серы, атом фтора и атом хлора, и они включают  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ;  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ;  $^{15}\text{N}$ ;  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ;  $^{32}\text{P}$ ;  $^{35}\text{S}$ ;  $^{18}\text{F}$ ;  $^{36}\text{Cl}$  и т.п., соответственно. Соединение, меченное атомом изотопа, можно применять в качестве терапевтического или профилактического агента, реагента для исследования (например, реагента для анализа) и диагностического агента (например, диагностического агента для визуализации *in vivo*). Касательно соединений, применяемых согласно настоящему описанию, все соединения, содержащие радиоактивные и нерадиоактивные изотопные элементы в любых пропорциях, подпадают под объем настоящего изобретения. Соединение, меченное атомом изотопа, можно получать методами, сходными с методами получения немеченых соединений с применением реагента или растворителя, содержащего соответствующий атом изотопа.

В контексте настоящего описания понятие «фармацевтическая композиция» относится к продукту, содержащему фармакологически активное соединение, представленное в настоящем описании, и среду, такую как добавка, носитель или разбавитель, обычно применяемую в данной области для доставки в организм млекопитающего, такого как человек.

В контексте настоящего описания понятия «состав» и «фармацевтический состав» относятся к продукту, в котором активный ингредиент, используемый в качестве лекарственного средства, подвергнут обработке для придания оптимальной формы или оптимального свойства, соответствующей / соответствующего методу применения или цели применения. При необходимости в зависимости от метода применения, цели применения и природы активного ингредиента можно использовать добавки. Примеры типа фармацевтических составов, который представляет собой «лекарственную форму», включают (но не ограничиваясь только ими) жидкие фармацевтические составы (жидкости), такие как жидкость для инъекции, суспензия, эмульсия, глазные капли; и твердые фармацевтические составы (твердые составы), такие

как таблетка, порошок, мелкодисперсная гранула, гранула, таблетка с покрытием, капсула, сухой сироп, пастилка и суппозиторий.

«Состав» и «фармацевтический состав», представленные в настоящем описании, получают хорошо известным методом с использованием таких добавок как эксципиент, разрыхлитель, смазывающее вещество, связующее  
5 вещество, краситель для смазывающего вещества, корригент, стабилизатор, эмульгатор, усилитель абсорбции, поверхностно-активное вещество, регулятор рН, консервант и антиоксидант.

В контексте настоящего описания понятие «твердый состав» относится к  
10 такой лекарственной форме, как таблетка, порошок, мелкодисперсная гранула, гранула, таблетка с покрытием, капсула, сухой сироп, пастилка или суппозиторий. Понятие «лекарственная форма» относится к самой форме фасованного лекарственного средства или тому подобному. Предпочтительным твердым составом согласно настоящему описанию является капсула или  
15 таблетка, наиболее предпочтительным является капсула. На эти составы не накладываются конкретные ограничения, если они состоят из обычных компонентов и имеют обычную форму и размер, широко применяемые в области получения составов, и на их форму и тому подобное не накладываются конкретные ограничения.

В контексте настоящего описания понятие "эксципиент" обозначает  
20 добавку, которую вносят для формования, набухания, разбавления и тому подобное твердого состава. Примерами эксципиентов являются (но не ограничиваясь только ими) сахар (например, лактоза, гидрат лактозы, фруктоза, глюкоза), сахарный спирт (например, маннит), крахмал (кукурузный крахмал,  
25 картофельный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, частично предварительно желатинизированный крахмал, предварительно желатинизированный крахмал), целлюлоза (например, кристаллическая целлюлоза) и неорганические соли (например, силикат кальция, безводный гидрофосфат кальция, осажденный карбонат кальция). Более конкретными  
30 примерами являются кукурузный крахмал, картофельный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, частично предварительно желатинизированный крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, гидрат лактозы, фруктоза, глюкоза, маннит, безводный гидрофосфат кальция, кристаллическая

целлюлоза и осажденный карбонат кальция, и предпочтительными являются маннит, лактоза и кристаллическая целлюлоза.

В контексте настоящего описания понятие "разрыхлитель" обозначает добавку, которую вносят для ускорения распада твердого состава, вводимого в организм, и увеличения скорости высвобождения активного ингредиента из состава. Примерами разрыхлителя являются (но не ограничиваясь только ими) кросскармеллоза натрия, кармеллоза натрия, гидроксипропилцеллюлоза, кармеллоза, кармеллоза кальция, метилцеллюлоза, кристаллическая целлюлоза, лаурилсульфат натрия, повидон и полисорбат, и предпочтительными являются кросскармеллоза натрия и кармеллоза натрия.

В контексте настоящего описания понятие "смазывающее вещество" обозначает добавку, которую вносят с целью повышения текучести смеси, используемой в процессе изготовления твердого состава, для равномерного перемешивания смеси, содержащей активный ингредиент, или для облегчения прессования твердого состава в формах. Примерами смазывающих веществ являются (но не ограничиваясь только ими) стеарат магния, стеарат кальция, тальк, сложный эфир сахарозы и жирных кислот, стеарилфумарат натрия и гидрогенизированное масло. Их предпочтительными примерами являются стеарилфумарат натрия, стеарат магния и гидрогенизированное масло, более предпочтительно стеарилфумарат натрия и стеарат магния, наиболее предпочтительно стеарилфумарат натрия.

В контексте настоящего описания обозначение «мас. %» относится к отношению массы конкретного лекарственного вещества к массе всех компонентов. Когда обозначение «мас. %» используют для описания количества компонента в фармацевтической композиции, в фармацевтическом составе или в твердом составе, то оно означает отношение массы конкретного компонента к массе всех компонентов, содержащихся в фармацевтической композиции, фармацевтическом составе или твердом составе. Массу упаковочных контейнеров, таких как ампулы, пластиковые бутылки или коробки, оболочки капсул в капсулах или т.п., которые используют для предотвращения диспергирования фармацевтических композиций, фармацевтических составов, твердых составов или т.п. во время манипуляций с ними, например, при их

транспортировке, хранении или введении, не включают в массу всей всех компонентов, если специально не указано иное.

Когда в настоящем описании содержание добавки в фармацевтической композиции выражено в мас.% в пересчете на массу всей фармацевтической композиции, то величина, выраженная в мас.%, представляет собой отношение массы добавки к массе всей фармацевтической композиции, состоящей из активного ингредиента и добавки, добавленной к действующему веществу. Когда фармацевтический состав заранее капсулируют в контейнер, то массу контейнера не включают в массу всего фармацевтического состава. Примеры фармацевтического состава, капсулированного в контейнер, включают не только фармацевтический состав, который применяют, сначала открывая контейнер, а затем осуществляя введение его содержимого, такого как пилюля, заключенная в бутылке, таблетка, заключенная в алюминиевую фольгу, или инъекционный раствор, заключенный в шприц, но также и фармацевтический состав, в котором наполнитель (смесь активного ингредиента и добавки, также называемая наполнителем капсулы, наполнителем, порошком-наполнителем или сыпучим наполнителем) капсулирован в контейнер, имеющий форму капсулы, и капсулу с капсулированным наполнителем используют для введения как капсулу. В одном из объектов настоящего изобретения фармацевтическая композиция является наполнителем, который представляет собой содержимое капсулы. Наполнитель предпочтительно представляет собой тонко измельченный состав и тонко измельченный состав можно применять в качестве фармацевтического состава, капсулированного в оболочку капсулы, который можно применять как капсулу.

Когда фармацевтическую композицию, представленную в настоящем описании, применяют в форме капсулы, то в качестве оболочки капсулы можно использовать оболочку, которую, как правило, применяют в капсулах, например, из числа тех, которые описаны в Японской Фармакопее (17-е изд. или 18-е изд.). На тип оболочки капсулы не накладываются специальные ограничения и можно применять те типы, которые, как правило, применяют в данной области. Примеры типов оболочек капсул включают твердую оболочку капсулы и мягкую оболочку капсулы. Предпочтительными примерами исходных материалов, которые можно применять для твердых оболочек капсул, являются желатин, гидроксипропилметилцеллюлоза, пуллулан и их смеси, предпочтительно

применяют желатиновую оболочку капсулы. Предпочтительные примеры исходных материалов, которые можно применять для мягких оболочек капсул, включают желатин, крахмал, каррагенан, агар, глицерин, сорбит и их смеси, предпочтительно применяют желатиновую оболочку капсул.

5           Когда в настоящем описании содержание активного ингредиента выражено в мас.% в пересчете на массу всей фармацевтической композиции, то величина, выраженная в мас.%, представляет собой отношение массы, т.е. содержания, активного ингредиента к массе всей фармацевтической композиции, состоящей из активного ингредиента и добавки, добавленной к активному ингредиенту.

10           Касательно содержания соединения I, представляющего собой активный ингредиент, в пересчете на массу всей фармацевтической композиции, представленной в настоящем описании, нижний предел составляет, например, 1 мас.%, 3 мас.%, 5 мас.%, 7 мас.% или 8 мас.%, а верхний предел составляет, например, 65 мас.%, 60 мас.%, 55 мас.%, 50 мас.% или 45 мас.%. Нижний предел  
15           предпочтительно составляет 8 мас.%, а верхний предел предпочтительно составляет 45 мас.%. Предпочтительный диапазон содержания составляет, например, от 1 мас.% или более и до 65 мас.% или менее, от 3 мас.% или более и до 60 мас.% или менее, от 5 мас.% или более и до 55 мас.% или менее, или от 7 мас.% или более и до 50 мас.% или менее, и более предпочтительно от 8 мас.%  
20           или более и до 45 мас.% или менее.

          В качестве добавки согласно настоящему описанию можно использовать эксципиент. Когда в настоящем описании содержание эксципиента выражено в мас.% в пересчете на массу всей фармацевтической композиции, то величина, выраженная в мас.%, представляет собой отношение массы, т.е. содержания,  
25           эксципиента к массе всей фармацевтической композиции, состоящей из активного ингредиента и добавки, добавленной к активному ингредиенту.

          Касательно содержания эксципиента в пересчете на массу всей фармацевтической композиции, представленной в настоящем описании, нижний предел составляет, например, 21 мас.%, 23 мас.%, 25 мас.%, 26 мас.% или 27  
30           мас.%, а верхний предел составляет, например, 72 мас.%, 70 мас.%, 68 мас.%, 67 мас.% или 66 мас.%. Нижний предел предпочтительно составляет 27 мас.%, а верхний предел предпочтительно составляет 66 мас.%. Предпочтительный диапазон содержания составляет, например, от 21 мас.% или более и до 72 мас.%



или менее, от 23 мас.% или более и до 70 мас.% или менее, от 25 мас.% или более и до 68 мас.% или менее, или от 26 мас.% или более и до 67 мас.% или менее, и более предпочтительно от 27 мас.% или более и до 66 мас.% или менее. Предпочтительным примером эксципиента является маннит.

5 В качестве добавки согласно настоящему описанию можно использовать разрыхлитель. Когда в настоящем описании содержание разрыхлителя выражено в мас.% в пересчете на массу всей фармацевтической композиции, то величина, выраженная в мас.%, представляет собой отношение массы, т.е. содержания, разрыхлителя к массе всей фармацевтической композиции, состоящей из  
10 активного ингредиента и добавки, добавленной к активному ингредиенту.

Касательно содержания разрыхлителя в пересчете на массу всей фармацевтической композиции, представленной в настоящем описании, нижний предел составляет, например, 10 мас.%, 12 мас.%, 14 мас.%, 16 мас.% или 18 мас.%, а верхний предел составляет, например, 30 мас.%, 28 мас.%, 26 мас.%, 24  
15 мас.% или 22 мас.%. Нижний предел предпочтительно составляет 18 мас.%, а верхний предел предпочтительно составляет 22 мас.%. Предпочтительный диапазон содержания составляет, например, от 10 мас.% или более и до 30 мас.% или менее, от 12 мас.% или более и до 28 мас.% или менее, от 14 мас.% или более и до 26 мас.% или менее, или от 16 мас.% или более и до 24 мас.% или  
20 менее, и более предпочтительно от 18 мас.% или более и до 22 мас.% или менее. Предпочтительными примерами разрыхлителя являются кросскармеллоза натрия и/или кармеллоза натрия.

В качестве добавки согласно настоящему описанию можно использовать смазывающее вещество. Когда в настоящем описании содержание смазывающего  
25 вещества выражено в мас.% в пересчете на массу всей фармацевтической композиции, то величина, выраженная в мас.%, представляет собой отношение массы, т.е. содержания смазывающего вещества к массе всей фармацевтической композиции, состоящей из активного ингредиента и добавки, добавленной к активному ингредиенту.

30 Касательно содержания смазывающего вещества в пересчете на массу всей фармацевтической композиции, представленной в настоящем описании, нижний предел составляет, например, 5.3 мас.%, 5.6 мас.%, 6.0 мас.%, 6.3 мас.%, 6.5 мас.%, 6.8 мас.% или 7.0 мас.%, а верхний предел составляет, например, 15

мас.%, 14 мас.%, 13 мас.%, 12 мас.%, 11 мас.% или 10 мас.%. Нижний предел предпочтительно составляет 7,0 мас.%, а верхний предел предпочтительно составляет 10 мас.%. Предпочтительный диапазон содержания составляет, например от 5,3 мас.% или более и до 15 мас.% или менее, от 5,6 мас.% или более и до 14 мас.% или менее, или от 6,0 мас.% или более и до 13 мас.% или менее, более предпочтительно от 6,3 мас.% или более и до 12 мас.% или менее, от 6,5 мас.% или более и до 11 мас.% или менее, от 6,8 мас.% или более и до 11 мас.% или менее, или от 7,0 мас.% или более и до 11 мас.% или менее, и наиболее предпочтительно от 7,0 мас.% или более и до 10 мас.% или менее.

10           Что касается отношения массы смазывающего вещества к 1 массовой части соединения I, представленного в настоящем описании, то нижний предел составляет, например, 0,10 массовой части, 0,13 массовой части или 0,15 массовой части, а верхний предел составляет, например, 0,90 массовой части, 0,87 массовой части, или 0,85 массовой части. Нижний предел предпочтительно  
15 составляет 0,15 массовой части, а верхний предел предпочтительно составляет 0,85 массовой части. Предпочтительный диапазон соотношения составляет, например, от 0,10 массовой части или более и до 0,90 массовой части или менее, или от 0,13 массовой части или более и до 0,87 массовой части или менее, и более предпочтительно от 0,15 массовой части или более и до 0,85 массовой  
20 части или менее. Предпочтительные примеры смазывающего вещества включают стеарилфумарат натрия или стеарат магния, а более предпочтительным примером смазывающего вещества является стеарилфумарат натрия.

          На добавку, содержащуюся в фармацевтических композициях и  
25 фармацевтических составах, содержащих соединение I, не накладываются конкретные ограничения, если она представляет собой состав, применяемый в фармацевтической композиции и фармацевтических составах. Примеры добавок включают эксципиент, разрыхлитель, смазывающее вещество, связующее  
30 вещество, краситель для смазывающего вещества, корригент, стабилизатор, эмульгатор, усилитель абсорбции, поверхностно-активное вещество, регулятор рН, консервант и антиоксидант. Тип и количество добавок, применяемых в фармацевтической композиции и фармацевтическом составе, выбирают необязательно в зависимости от физических и химических свойств активного

ингредиента, содержащегося в фармацевтической композиции и фармацевтическом составе, и их можно оптимизировать для применения.

В контексте настоящего описания понятие «основанный на объеме размер частицы» относится к взвешенной на основе объема величине, характеризующей распределение частиц по размеру среди размеров частиц в порошке, и представляет собой размер частиц, на долю которого приходится объем, равный заданной доле объема образца порошка. Его можно выражать также в виде среднего по объему размера частиц, такого как основанный на объеме размер частиц  $d_{10}$  (сокращенно  $d_{10}$ ), основанный на объеме размер частиц  $d_{50}$  (сокращенно  $d_{50}$ ) или основанный на объеме размер частиц  $d_{90}$  (сокращенно  $d_{90}$ ). Величины  $d_{10}$ ,  $d_{50}$  или  $d_{90}$  относятся к размеру частиц, на долю которых приходится 10%, 50% или 90% соответственно объема образца, когда кривую кумулятивного частотного распределения частиц по размерам определяют на основе общего объема частиц, принимаемого за 100%. Специалист в данной области может проводить измерение с использованием поступающего в продажу оборудования для измерения размеров частиц согласно руководству по работе с оборудованием. Например, измерение основанного на объеме размера частиц можно проводить с использованием устройства для измерения распределения частиц по размерам с помощью лазерной дифракции путем диспергирования предназначенного для измерения порошка в растворителе (дисперсионная среда), который диспергирует порошок, облучения лазерным излучением дисперсионной среды, в которой диспергирован порошок, и измерения изменения дифракции лазерного излучения с течением времени в зависимости от дисперсионного состояния порошка. Измерение можно проводить, например, также с помощью широко распространенного метода, такого как "Определение размера частиц", описанного в Японской Фармакопее (17-е изд. или 18-е изд.). Например, основанный на объеме размер частиц соединения I можно определять также согласно следующему методу.

(1) Отвешивают SPAN80 (примерно 3 г) и добавляют *n*-гексан (3000 мл), получая раствор, содержащий 0,1 мас.% SPAN80 в *n*-гексане.

(2) Отвешивают примерно 50 мг соединения I, добавляют 2000 мл раствора, содержащего 0,1 мас.% SPAN80 в *n*-гексане, и перемешивают с получением насыщенного раствора.

(3) Отфильтровывают нерастворившиеся продукты насыщенного раствора с использованием одноразового декомпрессионного 0,45 мкм фильтра, после чего фильтрат используют в качестве дисперсионной среды.

5 (4) Отвешивают примерно 30 мг соединения I, точно фиксируя отвешенное количество, и добавляют дисперсионную среду (2 мл), получая образец, подлежащий измерению.

(5) Осуществляют трижды тест методом лазерной дифракции в указанных ниже условиях и полученную среднюю величину принимают за размер частиц.

10 Показатель преломления: образец: 1,6900, мнимая часть: 0,0100, дисперсионная среда (гексан): 1,3760

Повторы: 15

Основа для определения размера частиц: объем

Количество импортированных данных: 5000

Коэффициент пропускания (соответствующий диапазон)

15 Красный полупроводниковый лазер: от 90 до 80%

Испускающий синий свет диод: от 90 до 70%

В качестве оборудования для измерений можно применять прибор LA-950V2, выпускаемый фирмой HORIBA, Ltd.

20 Касательно основанного на объеме размера частиц кристалла соединения I, представленного в настоящем описании, предпочтительно основанный на объеме размер частиц является мелким размером частиц, что может увеличивать скорость растворения для достижения растворения активного ингредиента в организме и его эффективной абсорбции. Также предпочтительно, чтобы твердое действующее вещество имело определенный уровень распределения частиц по

25 размерам, чтобы содержание активного ингредиента было однородным в фармацевтических композициях и фармацевтических составах.

Касательно основанного на объеме размера частиц кристалла соединения I, представленного в настоящем описании, верхний предел  $d_{10}$  составляет, например, менее чем 4,00 мкм, 5,00 мкм или 5,76 мкм. Нижний предел  $d_{10}$

30 составляет, например, 1,30 мкм, 1,20 мкм или 1,00 мкм. Верхний предел предпочтительно составляет менее чем 5,76 мкм, а нижний предел предпочтительно составляет 1,00 мкм. Диапазон величин  $d_{10}$  составляет, например, от 1,00 мкм или более и до менее чем 5,76 мкм, или диапазон

составляет от 1,20 мкм или более и до 5,00 мкм или менее, и более предпочтительно диапазон составляет от 1,30 мкм или более и до 4,00 мкм или менее.

Касательно основанного на объеме размера частиц кристалла соединения I, представленного в настоящем описании, верхний предел  $d_{50}$  составляет, например, менее чем 5,00 мкм, 8,00 мкм или 8,81 мкм. Нижний предел  $d_{50}$  составляет, например, 2,50 мкм, 2,40 мкм или 2,30 мкм. Верхний предел предпочтительно составляет менее чем 8,81 мкм, а нижний предел предпочтительно составляет 2,30 мкм. Диапазон величин  $d_{50}$  составляет, например, от 2,30 мкм или более и менее чем 8,81 мкм, или диапазон составляет от 2,40 мкм или более и до 8,00 мкм или менее, и наиболее предпочтительно диапазон составляет от 2,50 мкм или более и до 5,00 мкм или менее.

Касательно основанного на объеме размера частиц кристалла соединения I, представленного в настоящем описании, верхний предел  $d_{90}$  составляет, например, менее чем 8,00 мкм, 10,00 мкм, 12,00 мкм или 13,08 мкм. Нижний предел  $d_{90}$  составляет, например, 4,70 мкм, 4,60 мкм, 4,50 мкм или 4,30 мкм. Верхний предел предпочтительно составляет менее чем 13,08 мкм, а нижний предел предпочтительно составляет 2,30 мкм. Диапазон величин  $d_{90}$  составляет, например, от 4,30 мкм или более и менее чем 13,08 мкм, от 4,50 мкм или более и до 12,00 мкм или менее, или от 4,60 мкм или более и до 10,00 мкм или менее, и более предпочтительно от 4,70 мкм или более и до 8,00 мкм или менее.

Касательно основанного на объеме размера частиц кристалла соединения I, представленного в настоящем описании,  $d_{10}$  составляет менее чем 5,76 мкм,  $d_{50}$  составляет менее чем 8,81 мкм или  $d_{90}$  составляет менее чем 13,08 мкм.

Касательно основанного на объеме размера частиц кристалла соединения I, представленного в настоящем описании,  $d_{10}$  находится в диапазоне от 1,00 мкм или более и до 5,76 мкм или менее, в диапазоне от 1,30 мкм или более и до 4,00 мкм или менее, или в диапазоне от 1,20 мкм или более и до 5,00 мкм или менее,  $d_{50}$  находится в диапазоне от 2,30 или более и до менее чем 8,81 мкм, в диапазоне от 2,40 мкм или более и до 8,00 мкм или менее, или в диапазоне от 2,50 мкм или более и до 5,00 мкм или менее, или  $d_{90}$  находится в диапазоне от 4,30 мкм или более и до менее чем 13,08 мкм, в диапазоне от 4,50 мкм или более

и до 12,00 мкм или менее, в диапазоне от 4,60 мкм или более и до 10,00 мкм или менее, или в диапазоне от 4,70 мкм или более и до 8,00 мкм или менее.

Касательно основанного на объеме размера частиц кристалла соединения I, представленного в настоящем описании,  $d_{10}$  составляет менее чем 5,76 мкм,  $d_{50}$  составляет менее чем 8,81 мкм и  $d_{90}$  составляет менее чем 13,08 мкм.

Касательно основанного на объеме размера частиц кристалла соединения I, представленного в настоящем описании,  $d_{10}$  находится в диапазоне от 1,00 мкм или более и до менее чем 5,76 мкм, в диапазоне от 1,30 мкм или более и до 4,00 мкм или менее, или в диапазоне от 1,20 мкм или более и до 5,00 мкм или менее,  $d_{50}$  находится в диапазоне от 2,30 или более и до менее чем 8,81 мкм, в диапазоне от 2,40 мкм или более и до 8,00 мкм или менее, или в диапазоне от 2,50 мкм или более и до 5,00 мкм или менее, и  $d_{90}$  находится в диапазоне от 4,30 мкм или более и до менее чем 13,08 мкм, в диапазоне от 4,50 мкм или более и до 12,00 мкм или менее, в диапазоне от 4,60 мкм или более и до 10,00 мкм или менее, или в диапазоне от 4,70 мкм или более и до 8,00 мкм или менее.

В контексте настоящего описания понятие «рентгеновская порошковая дифракция» относится к методу получения численного значения, которое можно определять на основе явления дифракции рентгеновских лучей, и которое используют для идентификации и структурного анализа кристаллического вещества, это значение является уникальным для конкретного кристалла. Это значение, как правило, описывается одним или несколькими значениями  $2\theta$ . Специалист в данной области может осуществлять измерение с использованием поступающего в продажу оборудования для измерения методом рентгеновской порошковой дифракции в соответствии с руководством к оборудованию. Более конкретно, образец, подлежащий измерению, облучают рентгеновским лучом от источника излучения  $\text{CuK}\alpha$  и измеряют дифракцию рентгеновского луча относительно падающего рентгеновского луча. Таким путем можно измерять значения  $2\theta$ . Например, измерение можно осуществлять в соответствии с общепринятым методом, таким как метод "Рентгеновской порошковой дифрактометрии", описанный в Японской фармакопее (17-е изд. или 18-е изд.).

Пиковое значение (значение  $2\theta$ ) в спектре порошковой рентгеновской дифракции может иметь некоторую погрешность в зависимости от измерительного оборудования или условий измерения, таких как условия

считывания пиковых величин. В контексте настоящего описания пиковое значение может иметь погрешность измерения в пределах  $\pm 0,2^\circ$  или примерно  $\pm 0,2^\circ$ , например,  $\pm 0,5^\circ$ . В Японской фармакопее (17-е изд. или 18-е изд.) описано, что угол дифракции  $2\theta$  для одной и той же кристаллической формы, как правило, определяют в пределах  $\pm 0,2^\circ$ . Таким образом, под объем настоящего изобретения подпадают не только кристаллы, для которых углы дифракционных пиков, полученные методом рентгеновской порошковой дифракции, идеально совпадают, но также и кристаллы, для которых углы дифракционных пиков совпадают с погрешностью примерно  $\pm 0,2^\circ$ .

10           Понятие " $(\pm 0,2^\circ)$ ", указанное после перечисленных углов дифракции  $2\theta$  в представленном в настоящем описании списке углов дифракции  $2\theta$ , означает, что для всех перечисленных углов дифракции  $2\theta$  применим диапазон  $\pm 0,2^\circ$  касательно каждой указанной величины. То же самое применимо для понятия " $\pm 0,5^\circ$ ".

15           В контексте настоящего описания понятие «картина рентгеновской порошковой дифракции» обозначает картину, полученную путем построения графика, на котором по оси абсцисс отложено обусловленное дифракцией пиковое значение (также называемое углом дифракции, величиной  $2\theta$  или  $2\theta$ ), полученное путем измерения спектра рентгеновской порошковой дифракции, а по оси ординат интенсивность пика соответственно. Специалист в данной области может осуществлять построение графика с использованием поступающего в продажу оборудования для измерения методом рентгеновской порошковой дифракции в соответствии с руководством к оборудованию. Анализ методом рентгеновской порошковой дифракции можно осуществлять также, например, с помощью широко распространенного метода, такого как метод "Рентгеновской порошковой дифрактометрии", описанный в Японской фармакопее (17-е изд. или 18-е изд.).

30           Понятие «кристалл типа 1» соединения I, представленного в настоящем описании, относится к одному из кристаллов *para*-толуолсульфоната соединения формулы (I) (соединение I), при этом указано, что кристалл типа 1 имеет пики при углах дифракции ( $2\theta$ ) примерно  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $9,9^\circ$ ,  $15,2^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ$  на картине рентгеновской порошковой дифракции (непатентная литература 9).

В одном из объектов настоящего изобретения картина рентгеновской порошковой дифракции "кристалла типа 1" соединения I, представленного в настоящем описании, имеет по меньшей мере один пик при угле дифракции ( $2\theta$ ), выбранном из группы, состоящей из  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $9,9^\circ$ ,  $15,2^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ).

В одном из объектов настоящего изобретения картина рентгеновской порошковой дифракции "кристалла типа 1" соединения I, представленного в настоящем описании, имеет по меньшей мере два пика при угле дифракции ( $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $9,9^\circ$ ,  $15,2^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ). Предпочтительными примерами двух углов дифракции являются  $4,9^\circ$  и  $9,4^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ),  $4,9^\circ$  и  $15,2^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ),  $4,9^\circ$  и  $18,9^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ),  $4,9^\circ$  и  $22,6^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ),  $15,2^\circ$  и  $18,9^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) или  $15,2^\circ$  и  $22,6^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ).

В одном из объектов настоящего изобретения картина рентгеновской порошковой дифракции "кристалла типа 1" соединения I, представленного в настоящем описании, имеет по меньшей мере три пика при угле дифракции ( $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $9,9^\circ$ ,  $15,2^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ). Предпочтительными примерами комбинаций трех углов дифракции являются  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$  и  $15,2^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ),  $4,9^\circ$ ,  $15,2^\circ$  и  $18,9^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ),  $4,9^\circ$ ,  $15,2^\circ$  и  $22,6^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ),  $9,4^\circ$ ,  $15,2^\circ$  и  $18,9^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) или  $15,2^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ).

В одном из объектов настоящего изобретения картина рентгеновской порошковой дифракции "кристалла типа 1" соединения I, представленного в настоящем описании, имеет по меньшей мере четыре пика при угле дифракции ( $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $9,9^\circ$ ,  $15,2^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ). Предпочтительными примерами комбинаций четырех углов дифракции являются  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $15,2^\circ$  и  $18,9^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ),  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $15,2^\circ$  и  $22,6^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ),  $4,9^\circ$ ,  $15,2^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ),  $9,4^\circ$ ,  $15,2^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ) или  $15,2^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ).

В одном из объектов настоящего изобретения картина рентгеновской порошковой дифракции "кристалла типа 1" соединения I, представленного в настоящем описании, имеет по меньшей мере пять пиков при угле дифракции ( $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $9,9^\circ$ ,  $15,2^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ). Предпочтительными примерами комбинаций пяти углов



дифракции являются  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $15,2^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$  или  $4,9^\circ$ ,  $9,9^\circ$ ,  $15,2^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$ .

5 В одном из объектов настоящего изобретения картина рентгеновской порошковой дифракции "кристалла типа 1" соединения I, представленного в настоящем описании, имеет по меньшей мере шесть пиков при угле дифракции ( $2\theta$ ), выбранных из группы, состоящей из  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $9,9^\circ$ ,  $15,2^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$ . Предпочтительными примерами комбинаций шести углов дифракции являются  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $9,9^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$  или  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $15,2^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$ .

10 В одном из объектов настоящего изобретения картина рентгеновской порошковой дифракции "кристалла типа 1" соединения I, представленного в настоящем описании имеет пики при всех углах дифракции ( $2\theta$ ) из  $4,9^\circ$ ,  $9,4^\circ$ ,  $9,9^\circ$ ,  $15,2^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $18,9^\circ$  и  $22,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$ , представленных на картине рентгеновской порошковой дифракции.

15 В контексте настоящего описания понятие «термогравиметрический анализ» относится к методу термического анализа изменения физических и химических свойств образца, представляющему собой аналитический метод измерения изменения массы, вызванного нагреванием образца. Специалист в данной области может осуществлять измерение с использованием поступающего  
20 в продажу оборудования для термогравиметрического анализа в соответствии с руководством к оборудованию.

В контексте настоящего описания понятие «дифференциальный термический анализ» относится к аналитическим методам обнаружения и измерения выделения тепла или поглощения тепла, вызываемого нагревом  
25 образца. Специалист в данной области может осуществлять измерение с использованием поступающего в продажу оборудования для измерений методом дифференциального термического анализа в соответствии с руководством к оборудованию. С использованием "термогравиметрического анализа" и/или "дифференциального термического анализа" можно получать информацию о  
30 физическом явлении, таком как сублимация, плавление, затвердевание, конденсация, испарение, разложение, адсорбция или десорбция образца. Когда с помощью "термогравиметрического анализа" и/или "дифференциального термического анализа" осуществляют измерения для нескольких образцов, и они

имеют, например, одинаковую температуру плавления твердого вещества, то результаты измерений позволяют предположить, что эти несколько образцов имеют одинаковую кристаллическую форму. Также, когда, например, один из образцов характеризуется высокой температурой плавления твердого вещества, то результаты измерений позволяют предположить, что образец более устойчив к нагреванию по сравнению с образцом, имеющим низкую температуру плавления. Термогравиметрический анализ и дифференциальный термический анализ можно осуществлять, например, в соответствии с широко распространенным методом, таким как метод, описанный в разделе "Термический анализ" Японской фармакопеи (17-е изд.).

В настоящем описании указано, что по данным термогравиметрического анализа соединение I имеет пики, обусловленные плавлением при 112,6°C (точка, полученная экстраполяцией) и 126,6°C (вершина пика) (Непатентная литература 9).

Согласно настоящему описанию "тест на растворимость" можно осуществлять, например, в соответствии с методом, описанным в разделе "Тест на растворимость" в Японской фармакопее (17-е изд. или 18-е изд.). В качестве тестируемой жидкости, используемой в тесте на растворимость, можно использовать 1-ю или 2-ю жидкость для теста на растворимость, указанные в Японской фармакопеи (17-е изд. или 18-е изд.), или раствор с добавленными к нему добавками. Примеры добавок включают поверхностно-активное вещество, такое как Твин 80. Тест на растворимость проводят методом лопастной мешалки. В одном из объектов настоящего изобретения фармацевтическая композиция имеет степень растворения лекарственного средства, составляющую 75% или более, 80% или более, или 85% или более через 15 минут по данным теста на растворимость (метод лопастной мешалки, 75 оборотов в минуту, 37°C) с использованием 900 мл тестируемой жидкости с pH 1,2.

В контексте настоящего описания "Тест на однородность содержимого" можно осуществлять, например, согласно методу проведения теста на однородность содержимого, описанному в Японской фармакопее (17-е изд. или 18-е изд.). В одном из объектов настоящего изобретения фармацевтическая композиция находится в твердой капсуле и, когда ее подвергают тесту на однородность содержимого, описанному в Японской фармакопее (17-е изд. или

18-е изд.), и рассчитывают определяемую величину, то определяемую величину подтверждают с помощью критериев определения (определяемая величина не превышает L1% (15,0%)).

5 Фармацевтическую композицию и фармацевтический состав, представленные в настоящем описании, можно получать с помощью общепринятого метода получения после осуществления стадии тонкого измельчения *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1.

10 Стадию тонкого измельчения *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, можно осуществлять, например, путем тонкого измельчения в течении одного цикла в камере для измельчения с использованием струйной мельницы тонкого помола согласно руководству для мельницы тонкого помола.

15 Фармацевтическую композицию и фармацевтический состав, представленные в настоящем описании, можно получать также с помощью общепринятого метода получения после осуществления стадии смешения *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, эксципиента, разрыхлителя и смазывающего вещества. Стадию смешения *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, эксципиента, разрыхлителя и смазывающего вещества можно осуществлять, например, путем  
20 смешения в смесителе *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, эксципиента, разрыхлителя и смазывающего вещества в течение 90 мин при скорости вращения 60 об/мин.

25 Кроме того, фармацевтическую композицию и фармацевтический состав, представленные в настоящем описании, можно получать с помощью метода получения, включающего стадию тонкого измельчения *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, или стадии смешения *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, эксципиента, разрыхлителя и смазывающего вещества, и дополнительно включающего стадию  
30 наполнения оболочки капсулы смесью *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, эксципиента, разрыхлителя и смазывающего вещества. Стадию смешения *para*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1, эксципиента, разрыхлителя и смазывающего

вещества можно осуществлять, например, путем наполнения желатиновой капсулы (№ 1) смесью с использованием машины для наполнения капсул.

Соединение, представленное формулой 1, или его соль, или их сольват обладает сильным ингибирующим действием в отношении NaPi-III, PiT-1 и PiT-2, очень высокой стабильностью в организме и очень высокой способностью к абсорбции из желудочно-кишечного тракта и его/ее можно применять в качестве профилактического средства или терапевтического средства, в частности в качестве терапевтического средства при хроническом заболевании, таком как гиперфосфатемия. Соединение, представленное формулой 1, или его соль, или их сольват можно применять в качестве профилактического средства или терапевтического средства при различных заболеваниях, обусловленных увеличением концентрации фосфора в организме, таких как гиперфосфатемия, вторичный гиперпаратиреоз, хроническое заболевание почек, хроническая почечная недостаточность и атеросклероз с кальцификацией сосудов.

Когда композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, применяют в качестве ингибитора NaPi-III, PiT-1 и PiT-2, или профилактического средства, или терапевтического средства при гиперфосфатемии, вторичном гиперпаратиреозе, хроническом заболевании почек, хронической почечной недостаточности и артериосклерозе с кальцификацией сосудов, то дозу представляющего собой действующее вещество соединения, представленного формулой 1, или его соли, или их сольвата можно варьировать в зависимости от состояния заболевания, возраста, веса, применения или отсутствия применения других лекарственных средств и т.п. Например, когда композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, вводят пациенту в виде перорального средства, то количество активного ингредиента на дозу составляет, например, от 50 до 500 мг, от 50 до 200 мг, предпочтительно от 100 до 300 мг, в пересчете на соединение, представленное формулой 1, или его соль, или их сольват. Количество доз в день может составлять, например, от одной до трех. Так, например, введение осуществляют каждые 24 ч, каждые 12 ч или каждые 8 ч, например, до приема пищи, между приемами пищи, после приема пищи или перед сном.

В контексте настоящего описания понятие «и/или» включает любую комбинацию, в которой «и» и «или» объединены соответствующим образом.

Более конкретно, например, понятие "А, Б и/или В" включает семь следующих вариантов; (I) А, (II) Б, (III) В, (IV) А и Б, (V) А и В, (VI) Б и В, и (VII) А, Б и В.

Ниже перечислены сокращения, используемые в настоящем описании.

AV: приемлемое значение

5 сСМС-Na: кросскармеллоза натрия

СМС-Са: кармеллоза кальция

Лас: моногидрат лактозы

MAN: маннит

МСС: микрокристаллическая целлюлоза

10 Mg-st: стеарат магния

об/мин: обороты в минуту

SSF: стеарилфумарат натрия

#### Примеры

15 Настоящее изобретение более подробно описано в приведенных ниже примерах, но они не ограничивают объем настоящего изобретения. Все исходные продукты и реагенты можно получать от коммерческих поставщиков или синтезировать с помощью известных методов. Оболочка капсулы, которую можно применять согласно настоящему изобретению, представляет собой оболочку капсулы, которую, как правило, применяют для составов в форме

20 капсул. В приведенном примере в качестве маннита применяли Pearitol 300DC (производства фирмы Roquette Frères), в качестве сСМС-Na применяли ND-2HS (производства фирмы Asahi Kasei Chemicals Corp.), в качестве СМС-Са применяли E.C.G-505 (производства фирмы GOTOKU CHEMICAL COMPANY LTD.), в качестве Mg-st. применяли Parreck LUB MST (производства фирмы

25 Merck KGaA) и в качестве SSF применяли PRUV (производства фирмы JRS PHARMA LP). В качестве лактозы применяли Pharmatose 200M (производства фирмы DMV-Fonterra Excipients GmbH & Co. KG). В качестве оболочки капсулы применяли согласно Японской фармакопее капсулу № 1 из желатина Qualicaps (производства фирмы Qualicaps).

#### 30 Метод тонкого измельчения лекарственного вещества

Лекарственное вещество представляет собой измельченный в порошок кристалл соединения I, полученный согласно методу, описанному в публикации международной заявки на патент WO2014/142273 и в Journal of technical

disclosure, Japan Institute for Promoting Invention and Innovation, Technique № 2017-501666. Осуществляли тонкое измельчение лекарственного вещества (1345,4 мг, продукт с номером лота SGL1407010) в течение одного цикла в камере для измельчения с использованием струйной мельницы тонкого помола (MC-ONE, производства фирмы Dietrich Engineering Consultants sa) согласно руководству для мельницы тонкого помола с получением тонко измельченного продукта (1029,0 мг). Такую же процедуру тонкого измельчения осуществляли для продуктов с номером лота RGW1503010 и номером лота RGW1601010, результаты представлены в таблице 7.

10 Получение порошка-наполнителя

Отвешивали соединение I и добавку и добавляли во флакон MIGHTY VIAL (№ 7, прозрачный, фирма Maruemu Corporation) в таком количестве, чтобы общая масса порошка наполнителя составляла 10 г. Содержимое смешивали путем вращения флакона MIGHTY VIAL в течение 60 мин или более со скоростью вращения 100 об/мин на ротаторе MIX-ROTAR VMR-5 (фирма AS ONE Corporation) с получением образца.

Для получения контрольного порошка, содержащего растертую в порошок лактозу (соединение I: моногидрат лактозы = 1: 9 (006/Lac)), отвешивали соединение I и лактозу и добавляли во флакон MIGHTY VIAL (№ 7, прозрачный, фирма Maruemu Corporation) в таком количестве, чтобы общая масса порошка наполнителя составляла 10 г. Содержимое смешивали путем вращения флакона MIGHTY VIAL в течение 60 мин или более со скоростью вращения 100 об/мин на ротаторе MIX-ROTAR VMR-5 (фирма AS ONE Corporation) с получением образца.

25 Таблица 1: Состав порошка-наполнителя

Пример №	Содержание (мас.%)					
	1 (F59)	2 (F61)	3 (F50)	4 (F51)	5 (F52)	6 (F66)
Соединение I	41,2	41,2	41,2	41,2	41,2	41,2
MAN	31,8	31,8	58,3	48,3	38,3	28,3
cCMC-Na	20			10	20	30
CMC-Ca		20				
Mg-st.			0,5	0,5	0,5	0,5
SSF	7	7				
Всего	100	100	100	100	100	100

При применении SSF на стеклянной стенке не было обнаружено порошка-наполнителя, что свидетельствовало о высоком качестве смешения.

Тест на растворимость

5 Тест на растворимость полученного порошка-наполнителя проводили методом лопастной мешалки в указанных ниже условиях.

Количество раствора: 900 мл

Температура раствора:  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$

10 Жидкость, применяемая в тесте на растворимость: раствор, полученный путем растворения 2,0 г хлорида натрия в 7,0 мл соляной кислоты и добавления воды до 1000 мл, и последующего добавления 0,05% Твин 80 (раствор, содержащий 0,05% Твин 80 в 1-й жидкости для теста на растворимость согласно Японской фармакопее (17-е изд.))

Отбор проб: метод фракционирования

15 Перемешивающее устройство: лопастная мешалка

Скорость перемешивания: 75 об/мин

Появление осадка: Да

Длина УФ-волны обнаружения: 293 нм

20 Метод измерения скорости растворения путем определения поглощения света в ультрафиолетовом и видимом диапазонах спектра

Поглощение света в жидкости, применяемой в тесте на растворимость, измеряли при длине волны 293 нм в онлайн-режиме с помощью УФ-системы для теста на растворимость (производства фирмы Shimadzu Corporation). Скорость растворения составов в форме капсул, каждая из которых содержала 25 мг или 25 100 мг соединения I, рассчитывали на основе поглощения в стандартных растворах, приготовленных таким образом, чтобы концентрации *пара*-толуолсульфоната соединения, представленного формулой 1 (соединение I), в водном растворе, содержащем 50% ацетонитрила, составляли 34 мкг/мл и 136 мкг/мл.

30 Порошком-наполнителем (300 мг), содержащим соединение I, описанное в примерах 1-6 (таблица 1) наполняли желатиновую капсулу (№ 1) и измеряли скорость растворения соединения I при растворении в жидкости, применяемой в тесте на растворимость, с помощью метода определения поглощения света в

ультрафиолетовом и видимом диапазонах спектра. Результаты представлены на Фиг. 1 и 2. Способность составов (капсулы, таблетки или т.п.) к растворению имеет значение при оценке абсорбционной способности лекарственного средства, представляющего собой содержимое составов. Кроме того, поскольку состав распадается и растворяется в водном растворе, то оценка способности к распаду заключается в простой оценке способности к растворению.

На Фиг. 1 представлено сравнение способности к растворению соединения I для вариантов, когда в качестве разрыхлителя использовали сСМС-На (Пример 1 (F59)) и СМС-Са (пример 2 (F61)). Продемонстрировано, что порошок-наполнитель, содержащий сСМС-На (Пример 1 (F59)), обеспечивал очень высокую способность к растворению соединения I.

На Фиг. 2 представлено сравнение способности к растворению соединения I для вариантов, когда содержание сСМС-На в составе изменяли с 0% до 30%. Способность к растворению соединения I, когда содержание сСМС-На в порошке-наполнителе составляло 20% или более (примеры 5 (F52) и 6 (F66)), превосходила способность к растворению контрольного порошка, содержащего растертую в порошок лактозу (соединение I: моногидрат лактозы = 1:9 (006/Lac)), что свидетельствует об очень высокой способности к растворению. Установлено, что предпочтительное содержание сСМС-На в порошке-наполнителе составляло 20 мас.% или более.

#### Тест на адгезию

Тест на адгезию осуществляли путем помещения порошка-наполнителя в стеклянный контейнер и визуального наблюдения за адгезией к внутренней стенке контейнера. Приготовление образца более подробно описано ниже. Отвешивали соединение I и добавку и вносили в флакон MIGHTY VIAL (№ 7, прозрачный, фирмы Maguemu Corporation) в таком количестве, чтобы общая масса порошка-наполнителя составляла 10 г. Содержимое смешивали путем вращения флакона MIGHTY VIAL в течение 60 мин или более со скоростью вращения 100 об/мин на ротаторе MIX-ROTTER VMR-5 (фирма AS ONE Corporation) с получением образца.

Содержание SSF изменяли с 0,5 до 9 мас.% и сравнивали адгезию к стеклянному флакону при смешивании соединения I и добавки. Адгезию к стеклянной стенке оценивали визуально.



Таблица 2: Состав порошка-наполнителя

Пример №	Содержание (мас.%)				
	7 (F67)	8 (F55)	9 (F58)	10 (F59)	11 (F68)
Соединение I	41,2	41,2	41,2	41,2	41,2
MAN	38,3	35,8	33,8	31,8	29,8
cСМС-На	20	20	20	20	20
SSF	0,5	3	5	7	9
Всего	100	100	100	100	100
Адгезия к стеклянной стенке	Да	Да	Да	Нет	Нет

5 Когда порошок-наполнитель содержал SSF в количестве 7 мас.% или более, комочки порошка-наполнителя не прилипали к стеклянной стенке. Снижение адгезии важно для обеспечения однородности содержимого состава. Высказано предположение о том, что предпочтительное содержание добавляемого SSF должно превышать 5 мас.%, например, составлять 6 мас.% или более, или 7 мас.% или более.

Получение состава в форме капсулы

10 Составы в форме капсул, каждая из которых содержала 25 мг или 100 мг активного ингредиента в пересчете на свободное основание (соединение, представленное формулой 1), получали согласно описанным ниже методам путем смешения соединения I с добавкой таким образом, чтобы общая масса порошка-наполнителя в составе в форме капсулы составляла 3600 г. Порошок-наполнитель получали путем смешения при скорости вращения 60 об/мин в течение 90 минут с использованием миксера (качающийся миксер, номер модели 15 RMC-10(S)MC, производство фирмы Aichi Electric Co., Ltd.). Порошком-наполнителем наполняли желатиновую капсулу (№ 1) с помощью машины для наполнения капсул (устройство для наполнения капсул, номер модели: 20 MODEL300A, производство фирмы Acuraks Inc.), получая состав в форме капсулы, содержащей 25 мг (пример 12 (R4L02)), и состав в форме капсулы, содержащей 100 мг (пример 13 (R4L05)).

Таблица 3: Состав капсулы

Компонент/количество	Состав (мас.%)			Состав (мг)		
	Содержание	25 мг	100 мг	Содержание	25 мг	100 мг
Соединение I	0	8,49	33,97	0	30,6	122,3
MAN	73	64,51	39,03	262,8	232,2	140,5
cCMC-Na	20	20	20	72	72	72
SSF	7	7	7	25,2	25,2	25,2
Желатиновая оболочка капсулы	-	-	-	-	-	-
Всего	100	100	100	360	360	360

Тест на растворимость капсулы

Тесты на растворимость состава в форме капсулы, содержащей 25 мг (Пример 12), и состава в форме капсулы, содержащей 100 мг (Пример 13), осуществляли таким же методом, что и тест на растворимость, который описан выше. Результаты представлены на Фиг. 3 и 4.

Способность к растворению указанных составов в форме капсулы превосходила способность к растворению состава в форме капсулы, в котором применяли контрольный порошок, содержащий растертую в порошок лактозу (соединение I : моногидрат лактозы = 1 : 9 (006/Лас)), что свидетельствует о очень высокой способности к растворению.

Тест на однородность содержимого капсулы

В тесте на однородность содержимого величину, характеризующую содержимое, измеряли с помощью ЖХВР, и проводили осреднение результатов согласно Японской фармакопее (17-е изд.). Более подробное описание представлено ниже.

Приготавливали по 10 образцов для каждого порошка-наполнителя состава в форме капсулы, содержащей 25 мг (пример 12 (R4L02)), и состава в форме капсулы, содержащей 100 мг (пример 13 (R4L05)), согласно следующему методу. Если полученная величина превышала максимально допустимую предельную величину (L1%) определяемой величины, рассчитанной путем расчета определяемых величин, то тот же тест проводили повторно с изменением количества образцов до 20, и рассчитывали определяемую величину. X мл растворителя, применяемого для растворения (растворитель, полученный путем

отмеривания с помощью мерного цилиндра 1000 мл воды и 1000 мл ацетонитрила, и после смешения, добавления 1 мл трифторуксусной кислоты и последующего перемешивания смеси (смешанный раствор воды/ацетонитрила/трифторуксусной кислоты (1000 : 1000 : 1)), помещали в мерную колбу вместимостью Y мл (таблица 4). Колбу встряхивали со скоростью 100 об./мин. в течение 30 минут с помощью шейкера (продукт корпорации AS ONE, модель ASCM-01) для распада образца.

Таблица 4: Применяемые мерная колба и количество растворителя

Состав в форме капсулы	X мл	Y мл
Капсула 25 мг	20	50
Капсула 100 мг	80	200

Растворитель, применяемый для растворения, добавляли в мерную колбу, смесь дополнительно перемешивали и обрабатывали ультразвуком в течение 15 мин (мерную колбу встряхивали примерно через каждые 5 мин после начала обработки ультразвуком). Затем добавляли применяемый для растворения растворитель до заполнения колбы. Смесь фильтровали через мембранный фильтр (продукт ADVANTEC CO., LTD., модель 25HP020AN, гидрофильный PTFE DISMIC-25HP 0,20 мкм), затем удаляли 1 мл начального фильтрата и следующий фильтрат использовали в качестве раствора образца.

Кроме того, с помощью описанного ниже метода приготавливали стандартный раствор.

Точно отвешивали соединение I (12 мг), полученное отдельно в качестве стандартного вещества, и для его растворения добавляли применяемый для растворения растворитель таким образом, чтобы получать точно 20 мл раствора. Если растворение было недостаточным, то соединение растворяли путем обработки ультразвуком (в течение примерно 1 мин). Для приготовления стандартного раствора количество раствора строго регулировали с использованием применяемого для растворения растворителя.

Измерения проводили в следующих условиях

Система: ACQUITY UPLC H-класса

Наименование оборудования: Менеджер четвертичных растворителей (QSM H-класса) (фирма Waters Corporation)

Пробоотборник FTN (SM-FTN Н-класса) (фирма Waters Corporation)

Организатор для образцов (SO Н-класса) (фирма Waters Corporation)

Нагреватель колонок (СН Н-класса) (фирма Waters Corporation)

Детектор: Детектор TUV (TUV) (фирма Waters Corporation)

5 Колонка: Kinetex XB-C18, 4,6 мм × 50 мм, 2,6 мкм (фирма Phenomenex)

Подвижная фаза: А) 0,05% TFA/вода, Б) 0,05% TFA/ацетонитрил

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Длина волны обнаружения: 225 нм

Температура колонки: 30°C

10 Инъецируемый объем: 3,0 мкл

Таблица 5: Градиент

Время (мин)	Подвижная фаза А (об.%)	Подвижная фаза Б (об.%)
0	70	30
6,0	5	95
7,5	5	95
7,6	70	30

Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6: Однородность содержимого

Пример №	12 (R4L02)	13 (R4L05)
Среднее содержание (мас.%, n=10)	98,1	99
SD (% , n=10)	2,3	2,5
RSD (% , n=10)	2,4	2,6
AV (n=10)	5,9	5,6

15 Результаты тестирования подтвердили, что однородность содержимого в составе в форме капсулы 25 мг (R4L02) и в составе в форме капсулы 100 мг (R4L05) соответствовала целевому значению определяемой величины (AV) (максимально допустимое предельное значение (L1) определяемой величины  
20 должно составлять 15 или менее), что свидетельствовало об очень высокой однородности содержимого.

Распределение частиц соединения I по размеру

25 Распределения по размеру частиц тонко измельченного продукта, который получали с помощью описанного выше метода тонкого измельчения кристаллического порошка соединения I, и не подвергнутого тонкому

измельчению продукта измеряли методом лазерной дифракции, и рассчитывали основанный на объеме размер частиц  $d_{10}$ ,  $d_{50}$  и  $d_{90}$  (мкм). Приготовление образца для исследования методом светорассеяния осуществляли согласно описанной ниже процедуре.

5 (1) Отвешивали SPAN80 (примерно 3 г) и добавляли *n*-гексан (3000 мл) с получением раствора, содержащего 0,1 мас.% SPAN80 в *n*-гексане.

(2) Отвешивали примерно 50 мг не подвергнутого тонкому измельчению продукта, добавляли 2000 мл раствора, содержащего 0,1 мас.% SPAN80 в *n*-гексане и смесь перемешивали с получением насыщенного раствора.

10 (3) Отфильтровывали содержащиеся в насыщенном растворе нерастворившиеся продукты с использованием одноразового декомпрессионного 0,45 мкм фильтра (Millicur-LH, PTFE, 0,45 мкм, производство фирмы Millipore, модель SJLHM4710), после чего фильтрат использовали в качестве дисперсионной среды.

15 (4) Точно отвешивали примерно 30 мг образца и добавляли дисперсионную среду (2 мл) с получением образца, предназначенного для измерения.

(5) Тестирование осуществляли трижды и получали среднее значение.

Измерения проводили в описанных ниже условиях.

Наименование оборудования: LA-950V2 производства фирмы HORIBA, Ltd.

20 Показатель преломления: образец: 1,6900, мнимая часть: 0,0100,  
дисперсионная среда (гексан): 1,3760

Количество повторов: 15

Основа для определения размера частиц: объем

Количество импортированных данных: 5000

25 Коэффициент пропускания (соответствующий диапазон)

Красный полупроводниковый лазер: от 90 до 80%

Испускающий синий свет диод: от 90 до 70%

Результаты измерений представлены ниже в Таблице 7 и на Фиг. 5-7.

Таблица 7: Результаты измерений основанного на объеме размера частиц (мкм)

Номер лота	SFL1407010		RGW1503010		RGW1601010
	До тонкого измельчения	После тонкого измельчения	До тонкого измельчения	После тонкого измельчения	После тонкого измельчения
$d_{10}$	5,76	1,9	4,13	2,0	1,5
$d_{50}$	8,81	3,5	6,83	3,4	2,6
$d_{90}$	13,08	5,9	11,4	5,8	4,8

Влияние размера частиц лекарственного вещества на способность к растворению

44 мг моногидрата лактозы (200 меш) смешивали с 6 мг не подвергнутых тонкому измельчению или тонко измельченных продуктов, и проводили тест на растворимость в имитирующей состоянии натошак кишечной жидкости при 37°C методом лопастной мешалки в указанных ниже условиях, осуществляя измерения с помощью ультра высокоэффективной жидкостной хроматографии (УВЭЖХ). Тест на растворимость проводили с n = 4.

Условия проведения теста на растворимость

- 10 Количество раствора: 50 мл  
Температура: 37°C  
Раствор: имитирующая состояние натошак кишечная жидкость (FaSSIF)  
Отбор образцов: Станция для отбора образцов для тестов на растворимость VK8000 (фирма Varian Medical Systems, Inc.)
- 15 Устройство: Станция для растворения VK7010 (фирма Varian Medical Systems, Inc.)  
Скорость вращения: 50 об/мин  
Условия для УВЭЖХ  
Система: Acquity UPLC (фирма Waters Corporation)
- 20 Колонка: Acquity UPLC BEH Shield RP18, 1,7 мкм, 2,1 × 50,0 мм (фирма Waters Corporation)  
Подвижная фаза: А) 0,05% TFA/вода, Б) 0,05% TFA/ацетонитрил  
Скорость потока: 1,0 мл/мин  
Длина волны обнаружения: 260 нм
- 25 Температура колонки: 40°C  
Инъецируемый объем: 5 мкл

Таблица 8: Градиент

Время (мин)	Подвижная фаза А (об.%)	Подвижная фаза Б (об.%)
0	95	5
0,95	2	98
1,40	2	98
1,41	95	5
1,50	95	5

Результаты представлены на Фиг. 8. Они подтверждают, что при применении лекарственного вещества в виде тонко измельченного продукта достигалась очень высокая способность к растворению по сравнению с не подвергнутым тонкому измельчению продуктом.

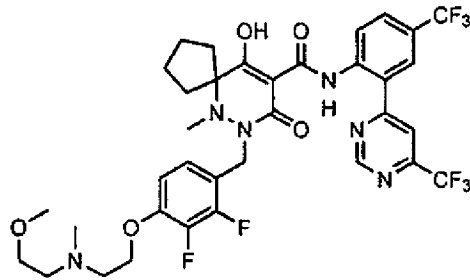
5 Промышленная применимость

В настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, предназначенная для лечения гиперфосфатемии у пациента с нарушением функции почек, таким как хроническая болезнь почек (СКД) или терминальная стадия заболевания почек (ESKD), и способ ее получения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая:  
соединение, представленное формулой 1:

5



Формула 1

или его соль, или их сольват, и смазывающее вещество.

10 2. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая  
эксципиент и разрыхлитель.

15 3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или п. 2, в которой содержание  
смазывающего вещества составляет 0,5 мас.% или более в пересчете на массу  
всей фармацевтической композиции.

20 4. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-3, в которой  
содержание эксципиента составляет 25 мас.% или более в пересчете на массу  
всей фармацевтической композиции.

25 5. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-4, в которой  
содержание разрыхлителя составляет 10 мас.% или более в пересчете на массу  
всей фармацевтической композиции.

6. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-5, которая в качестве  
смазывающего вещества содержит по меньшей мере одно смазывающее  
вещество, выбранное из группы, состоящей из стеарилфумарата натрия, стеарата



цинка, стеарата алюминия, стеарата кальция, стеарата магния, талька и сложного эфира сахарозы и жирных кислот.

5 7. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-6, которая в качестве  
эксципиента содержит по меньшей мере один эксципиент, выбранный из  
группы, состоящей из маннита, гидрата лактозы, фруктозы, глюкозы, сорбита,  
кукурузного крахмала, картофельного крахмала, пшеничного крахмала и  
рисового крахмала.

10 8. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-7, которая в качестве  
разрыхлителя содержит по меньшей мере один разрыхлитель, выбранный из  
группы, состоящей из кросскармеллозы натрия, кармеллозы натрия,  
гидроксипропилцеллюлозы, кармеллозы, кармеллозы кальция, метилцеллюлозы,  
кристаллической целлюлозы, лаурилсульфата натрия, повидона и полисорбата.

15 9. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-8, в которой  
содержание соединения, представленного формулой 1, или его соли, или их  
сольвата, находится в диапазоне от 5 мас.% или более и до 50 мас.% или менее в  
пересчете на массу всей фармацевтической композиции.

20 10. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-9, в которой  
соединение, представленное формулой 1, или его соль, или их сольват,  
представляет собой *para*-толуолсульфонат соединения, представленного  
формулой 1.

25 11. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-10, в которой *para*-  
толуолсульфонат соединения, представленного формулой 1, представляет собой  
кристалл типа 1.

30 12. Фармацевтическая композиция по п. 10 или п. 11, в которой основанный  
на объеме размер частиц *para*-толуолсульфоната соединения, представленного  
формулой 1, имеет величину  $d_{10}$  менее чем 5,76 мкм, величину  $d_{50}$  менее чем 8,81  
мкм или величину  $d_{90}$  менее чем 13,08 мкм.

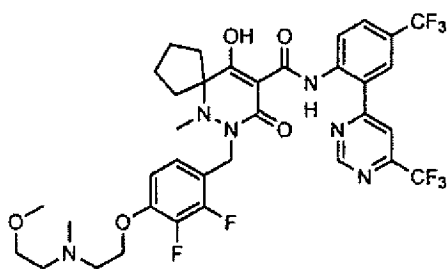
13. Фармацевтический состав, содержащий фармацевтическую композицию по любому из п.п. 1-12.

5 14. Фармацевтический состав по п. 13, где фармацевтический состав выбран из группы, состоящей из порошкообразного состава, порошка, гранулы, таблетки и капсулы.

10 15. Фармацевтический состав по п. 13 или п. 14, где фармацевтический состав представляет собой капсулу.

15 16. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 1-12, где эта фармацевтическая композиция находится в форме капсулы, содержащей *пара*-толуолсульфонат соединения, представленного формулой 1, в качестве активного ингредиента в форме кристалла типа 1, и дополнительно содержит маннит, кросскармеллозу натрия и стеарилфумарат натрия.

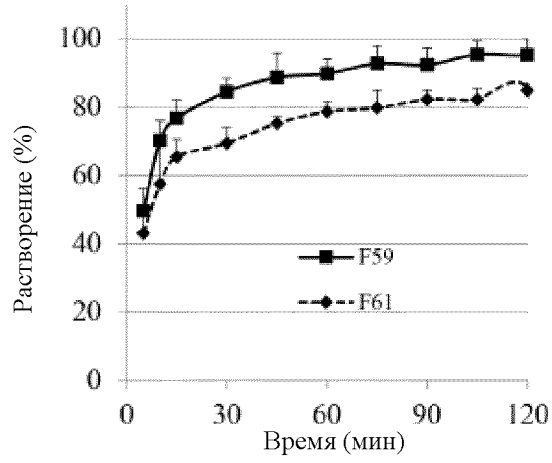
17. Способ получения фармацевтической композиции, содержащей *пара*-толуолсульфонатную соль соединения, представленного формулой 1:



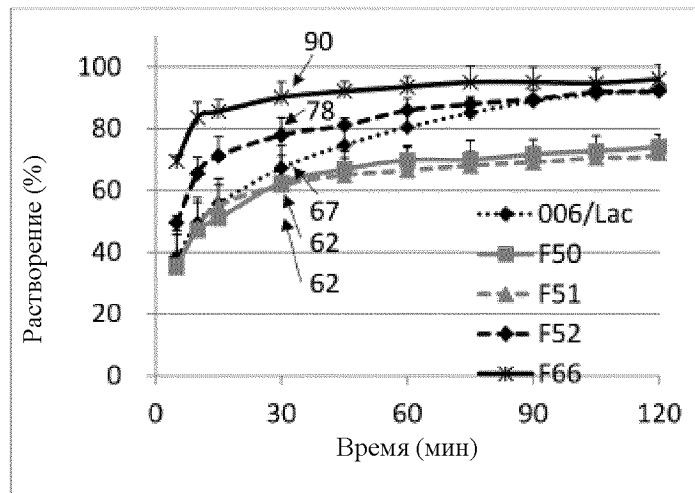
20

Формула 2,

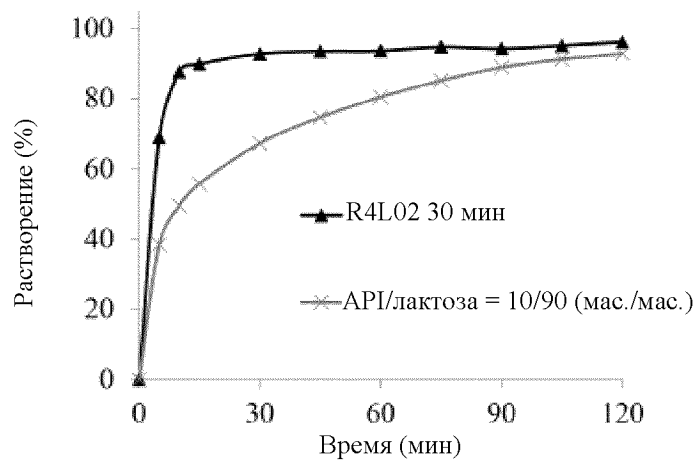
эксципиент, разрыхлитель и смазывающее вещество.



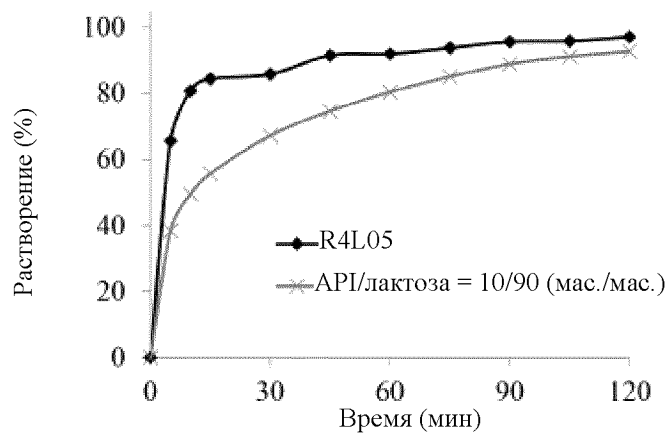
Фиг. 1



Фиг. 2

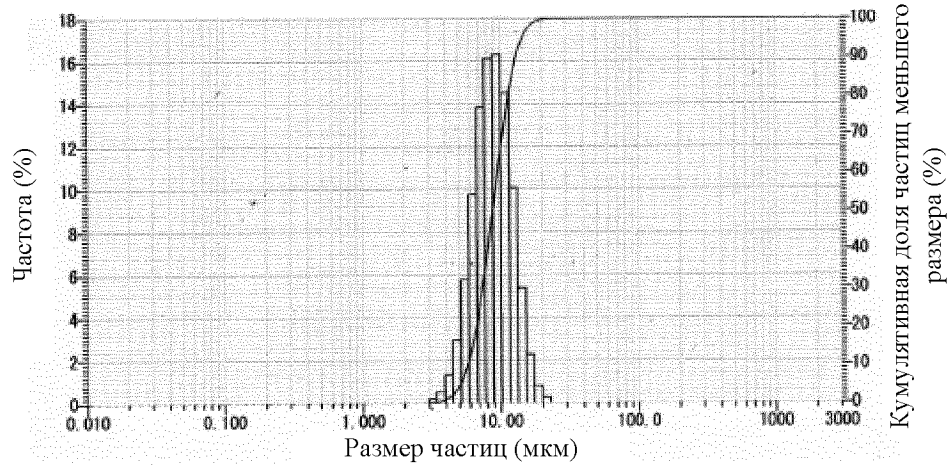


Фиг. 3



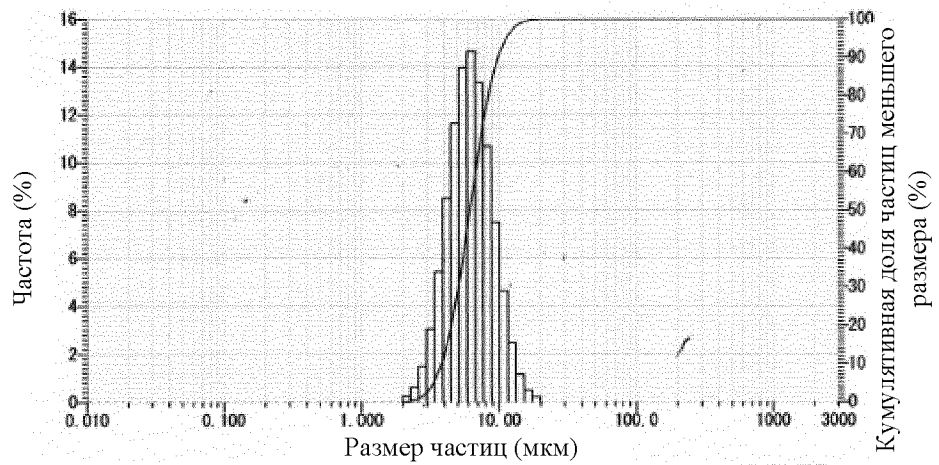
Фиг. 4

SFL1407010 Результаты измерения размера частиц не подвергнутого тонкому измельчению продукта ( $d_{50}=8,81$  мкм)



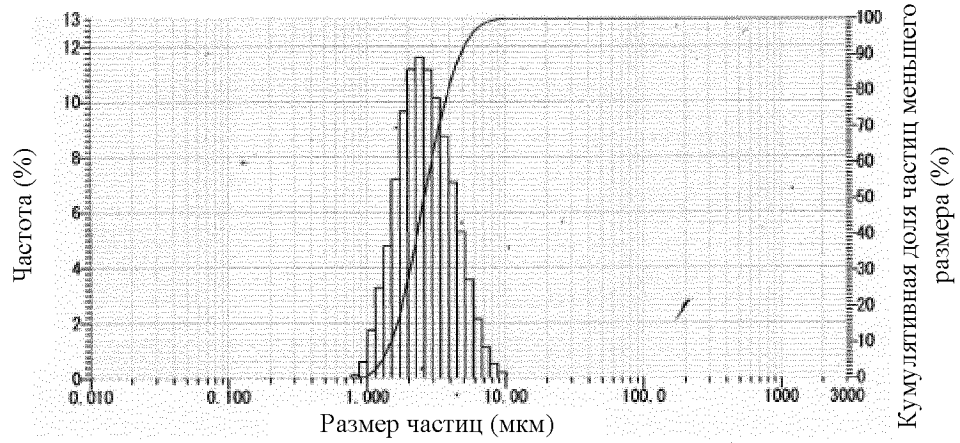
Фиг. 5

RGW1503010 Результаты измерения размера частиц не подвергнутого тонкому измельчению продукта ( $d_{50}=6,83$  мкм)

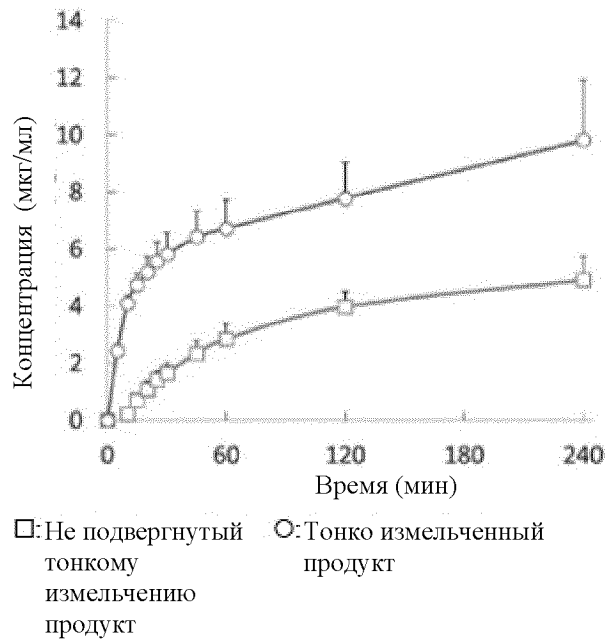


Фиг. 6

RGW1601010 Результаты измерения размера частиц тонко  
измельченного продукта ( $d_{50}=2,6$  мкм)



Фиг. 7



Фиг. 8