

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047196**(13) **B9**

**(12) ИСПРАВЛЕННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К
ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(15) Информация об исправлении
Версия исправления: 1 (W1 B1)
исправления в формуле: п.7, 8

(51) Int. Cl. *A61P 1/00* (2006.01)
C07D 453/02 (2006.01)

(48) Дата публикации исправления
2024.07.08, Бюллетень №7'2024

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.06.20

(21) Номер заявки
202191287

(22) Дата подачи заявки
2019.11.01

**(54) КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ТРИГИДРАТ НАРОНАПРИДА,
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ТРИГИДРАТ
НАРОНАПРИДА, И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ РАССТРОЙСТВ**

(31) **16/181,177**

(56) WO-A1-2005068461
WO-A2-2007028073

(32) **2018.11.05**

(33) **US**

(43) **2021.12.08**

(86) **PCT/US2019/059513**

(87) **WO 2020/096909 2020.05.14**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
РЕНЕКСИОН, ЛЛС (US)

(72) Изобретатель:
**Друзгала Паскаль Жан, Милнер
Питер, Тиен Жиен Хех (US)**

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Путинцев
А.И., Билык А.В., Дмитриев А.В. (RU)**

(57) В изобретении предлагается композиция, увеличивающая объём кишечного содержимого, содержащая тригидратную форму (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]-гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли (наронаприда). Также предлагаются фармацевтические композиции, содержащие тригидратную форму наронаприда, а также способ лечения желудочно-кишечных расстройств у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции.

B9**047196****047196****B9**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

В данной заявке заявлен приоритет по непредварительной заявке № 16/181 177, поданной 5 ноября 2018 г., полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

Область изобретения

Изобретение относится к композициям, увеличивающим объём кишечного содержимого, и фармацевтическим композициям, содержащим тригидратную форму (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли, и способам лечения желудочно-кишечных расстройств с помощью этой формы.

Уровень техники

Производные бензамида и их фармацевтически приемлемые соли могут действовать как стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта. Многие из этих соединений также представляют собой антагонисты дофаминового рецептора D2, который также играет важную роль в желудочно-кишечной системе. Дофаминергические эффекты в желудочно-кишечной системе могут включать тошноту и рвоту. Таким образом, некоторые из этих бензамидов являются эффективными противорвотными средствами, и их могут использовать для контроля рвоты во время химиотерапии рака или лучевой терапии, особенно при сильной рвоте, когда используют такие соединения, как цисплатин. Считается, что это противорвотное действие является результатом способности бензамидов блокировать действие серотонина (5HT) на определенных участках действия, называемых 5HT₃-рецепторами.

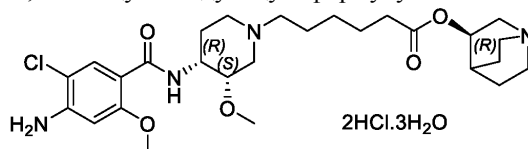
Второе заметное действие некоторых производных бензамида состоит в увеличении активности гладких мышц пищевода желудочно-кишечного тракта через проксимальный отдел тонкой кишки, ускоряя тем самым транзит через пищевод и тонкую кишку, а также облегчая опорожнение желудка и повышение тонуса нижнего сфинктера пищевода. В настоящее время считается, что первичные эффекты на гладкую мускулатуру некоторых производных бензамида являются результатом агонистического действия на класс рецепторов серотонина, называемых рецепторами 5HT₄, которые расположены на интернейронах в мышечно-кишечном сплетении стенки кишечника.

Бензамид цизаприд, мощный агонист 5-HT₄, был представлен более 20 лет назад и использовался в основном для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Впоследствии пациентам вводили другие агонисты 5-HT₄ класса бензамидов. Из-за их активности в качестве прокинетики агентов, некоторые 5-HT₄ агонисты также подходят для лечения диспепсии, гастропареза, запоров, послеоперационной непроходимости кишечника и кишечной псевдо-непроходимости.

Однако многие из этих соединений, включая цизаприд, связаны с серьезными сердечными аритмиями, такими как желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, двунаправленная тахикардия и удлинение интервала QT. Безопасность агонистов рецепторов 5HT₄ также может быть ограничена неблагоприятным действием препарата из-за метаболизма цитохрома P-450 в печени. Таким образом, в данной области необходимы агонисты бензамида 5-HT₄, которые имеют более низкую частоту сердечных аритмий, которые можно использовать для лечения желудочно-кишечных расстройств. Наронаприд ((3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли) представляет собой пероральный биодоступный селективный агонист серотониновых рецепторов 5-HT₄, который, как было показано на животных и людях, безопасен для применения при лечении желудочно-кишечных расстройств и имеет низкую частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов. См. US 7176218; US 7282509; US 7326787; US 7629466; US 8138204; и US 8524736, в полном объеме включенных в настоящий документ посредством ссылки. В данной области необходимы улучшенные формы наронаприда для клинического использования и способы получения его композиций, увеличивающих объём кишечного содержимого.

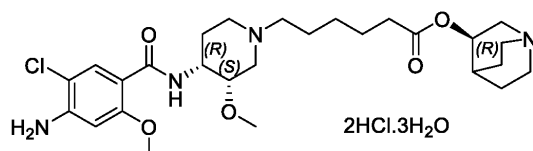
Краткое изложение сущности изобретения

В некоторых аспектах в данном документе предлагается композиция, увеличивающая объём кишечного содержимого, содержащая тригидратную форму (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли, имеющую следующую формулу:



где композиция, увеличивающая объём кишечного содержимого, содержит менее чем 5000 ч./млн органического растворителя.

В других аспектах в данном документе предлагается фармацевтическая композиция, содержащая тригидратную форму (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли, имеющую следующую формулу:



и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Также в данном документе предлагается способ лечения желудочно-кишечных расстройств у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, содержащей тригидратную форму (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли. В некоторых вариантах осуществления желудочно-кишечное расстройство выбрано из группы, состоящей из гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), функциональной диспепсии или функционального нарушения моторики, пареза желудка, паралитической непроходимости кишечника, послеоперационной непроходимости кишечника, рвоты, тошноты, изжоги, псевдообструкции кишечника, синдрома раздраженного кишечника (IBS), запора, непереносимости энтерального питания (ЕFI) и эзофагита. В некоторых вариантах осуществления нуждающимся в этом субъектом является человек. В других вариантах осуществления желудочно-кишечное расстройство выбрано из группы, состоящей из послеоперационной кишечной непроходимости, хронической пастбищной тетании, запора, мегаколона, гастрита, желудочно-кишечного застоя и дефекта опорожнения сычуга. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, представляет собой животное, не являющееся человеком. В некоторых вариантах осуществления, тригидратная форма находится в кристаллической форме, и где кристаллическая форма имеет пики XRPD при $7,74 \pm 0,5^\circ$ и $15,0 \pm 0,2^\circ$.

Описание графических материалов

Фиг. 1 представляет собой изотерму сорбции водяного пара дигидрохлоридной соли при 25°C (две левые линии) и 50°C (две правые линии).

На фиг. 2 изображены инфракрасные спектры с преобразованием Фурье (FTIR) безводной и тригидратной формы (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли.

На фиг. 3 изображены диаграммы порошкового рентгеновского анализа (пРСА) безводной (внизу) и тригидратной (вверху) формы (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли.

Фиг. 4 представляет собой изотерму сорбции водяного пара дигидрохлоридной соли при 25°C .

На фиг. 5 представлены сканированные изображения для термографического анализа безводной (верхняя строка) и тригидратной (нижняя строка) форм.

Фиг. 6 представляет собой ^1H -ЯМР спектр тригидратной формы.

Фиг. 7 представляет собой ^{13}C -ЯМР спектр тригидратной формы.

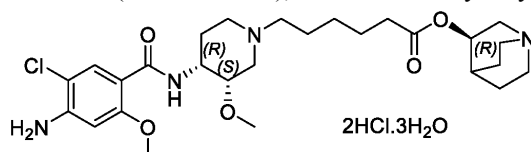
На фиг. 8 изображены диаграммы пРСА тригидратной формы в начале эксперимента (нулевой момент времени, внизу), при 25°C и 60% относительной влажности (RH), открытой, в течение одной недели (в середине), и при 25°C и 60% относительной влажности (RH), открытой, в течение двух недель (вверху).

На фиг. 9 изображены диаграммы пРСА тригидратной формы в начале эксперимента (нулевой момент времени, внизу), при 40°C и 75% относительной влажности (RH), открытой, в течение одной недели (в середине), и при 40°C и 75% относительной влажности (RH), открытой, в течение двух недель (вверху).

На фиг. 10 изображены диаграммы пРСА тригидратной формы в начале эксперимента (нулевой момент времени, внизу), при 60°C и закрытой на одну неделю (в середине) и при 60°C и закрытой на две недели (вверху).

Подробное описание сущности изобретения

В настоящем документе предложена тригидратная форма (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли (соединение 1), имеющей следующую формулу:



(Соединение 1).

В настоящем документе также предлагаются композиции, увеличивающие объем кишечного содержимого, содержащие соединение 1, и контейнер. В других аспектах в данном документе предлагается фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1 и фармацевтически приемлемый эксципиент. Кроме того, в данном документе предлагаются способы лечения расстройства у субъекта, нуждающегося

в этом, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1 или фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения 1; применение соединения 1 или фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, при лечении расстройства у субъекта, нуждающегося в этом; и применение соединения 1 в производстве лекарственного средства для лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

I. Соединение 1

Неожиданно было обнаружено, что дигидрохлоридная соль (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира может существовать в тригидратной форме. Тригидратная форма (соединение 1) имеет много преимуществ по сравнению с безводной формой, включая толерантность к более широкому диапазону условий хранения и способность составлять рецептуру с гидратированными и/или гигроскопичными эксципиентами. Разница в массах формулы между безводной формой (FW = 610,01 г/моль) и тригидратной (FW = 664,06 г/моль) приведет к дефициту около от 8% до 9% в окончательной рецептуре, если будет использована неправильная форма (например, используя тригидратная, когда предполагается безводная форма, или безводная, когда предполагается тригидратная). Таким образом, в данном документе также предлагаются пики порошкового рентгеноструктурного анализа, которые в некоторых вариантах осуществления могут использоваться для идентификации того, какая форма присутствует в композиции.

A. Порошковый рентгеноструктурный анализ (пРСА)

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 (включая соединение 1 в композициях, увеличивающих объём кишечного содержимого, фармацевтических композициях, дозированных формах, наборах или лекарственных средствах, содержащих любое из них, как предлагается в данном документе) находится в кристаллической форме, а кристаллическая форма имеет пики 2-тета (2 θ) пРСА при: $7,74^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ (> 50% относительная интенсивность) и $20,95^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ (относительная интенсивность 100%). В некоторых вариантах осуществления соединение 1 имеет пики 2-тета (2 θ) пРСА при: $7,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ (> 50% относительная интенсивность) и $20,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ (относительная интенсивность 100%). В других вариантах осуществления соединение 1 находится в аморфной форме. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 находится в кристаллической форме, а кристаллическая форма имеет пики пРСА при (2-тета градусы (2 θ)) $7,74^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ и $20,95^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, и по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере одиннадцать, по меньшей мере двенадцать, минимум тринадцать, по меньшей мере четырнадцать, по меньшей мере пятнадцать, по меньшей мере шестнадцать, по меньшей мере семнадцать, по меньшей мере восемнадцать, по меньшей мере девятнадцать, по меньшей мере двадцать или каждый из пиков 2-тета (2 θ) пРСА, выбранных из группы, состоящей из $10,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $22,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $24,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $25,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $26,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $27,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $30,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $32,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $33,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $38,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ и $39,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 находится в кристаллической форме, а кристаллическая форма имеет пики 2-тета (2 θ) пРСА при $7,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $10,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ и $20,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$. В определенных вариантах осуществления соединение 1 находится в кристаллической форме, а кристаллическая форма имеет пики 2-тета (2 θ) пРСА при $7,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $10,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ и $20,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$. В других вариантах осуществления соединение 1 находится в кристаллической форме, а кристаллическая форма имеет пики 2-тета (2 θ) пРСА при $7,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $10,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ и $33,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$. В дополнительных вариантах осуществления соединение 1 находится в кристаллической форме, а кристаллическая форма имеет пики 2-тета (2 θ) пРСА при $7,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $10,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $33,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ и $38,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 находится в кристаллической форме, а кристаллическая форма имеет пики 2-тета (2 θ) пРСА при $7,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $10,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $33,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ и $38,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$. В дополнительных вариантах осуществления соединение 1 находится в кристаллической форме, а кристаллическая форма имеет пики 2-тета (2 θ) пРСА при $7,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $10,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $30,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $33,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ и $38,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$. В определенных вариантах осуществления соединение 1 находится в кристаллической форме, а кристаллическая форма имеет пики 2-тета (2 θ) пРСА при $7,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $10,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $26,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $30,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $33,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ и $38,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$. В еще одних вариантах осуществления соединение 1 находится в кристаллической форме, и кристаллическая форма имеет по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере одиннадцать, по меньшей мере двенадцать, по меньшей мере тринадцать, по меньшей мере четырнадцать, по меньшей мере пятнадцать, по меньшей мере шестнадцать, по меньшей мере семнадцать, по меньшей мере восемнадцать, по меньшей мере девятнадцать, по меньшей мере двадцать, по меньшей мере двадцать один, по меньшей мере двадцать два, или каждый из пиков 2-тета (2 θ) пРСА, выбранных из группы, состоящей из $7,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $10,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $22,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$,

23,6°±0,2°, 24,3°±0,2°, 25,2°±0,2°, 26,0°±0,2°, 27,2°±0,2°, 30,1°±0,2°, 32,4°±0,2°, 33,4°±0,2°, 38,2°±0,2° и 39,4°±0,2°. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения 1 имеет по меньшей мере три из этих пиков. В других вариантах осуществления кристаллическая форма соединения 1 имеет по меньшей мере четыре из этих пиков. В других вариантах кристаллическая форма соединения 1 имеет по меньшей мере пять из этих пиков. В других вариантах осуществления кристаллическая форма соединения 1 имеет по меньшей мере шесть из этих пиков. В других вариантах осуществления кристаллическая форма соединения 1 имеет по меньшей мере семь из этих пиков. В других вариантах кристаллическая форма соединения 1 имеет по меньшей мере восемь из этих пиков. В других вариантах кристаллическая форма соединения 1 имеет по меньшей мере девять из этих пиков. В других вариантах кристаллическая форма соединения 1 имеет по меньшей мере десять из этих пиков. В определенных вариантах осуществления для кристаллической формы соединения 1 с пиками 2-тета (2θ) пРСА при 7,6°±0,2° и 20,7°±0,2° (включая, например, кристаллическую форму с тремя, четырьмя, пятью, шестью, семью, восемью или более пиками пРСА, как описано в данном документе), пик при 7,6°±0,2° имеет более чем 50% относительную интенсивность, а пик при 20,7°±0,2° имеет 100% относительную интенсивность.

В. Композиции, увеличивающие объём кишечного содержимого

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложены композиции, увеличивающие объём кишечного содержимого, содержащие соединение 1. Композиции, увеличивающие объём кишечного содержимого, могут включать, например, композиции, содержащие по меньшей мере 1 кг соединения 1, по меньшей мере 10 кг соединения 1, по меньшей мере 50 кг соединения 1, по меньшей мере 100 кг соединения 1, по меньшей мере 150 кг соединения 1, по меньшей мере 200 кг соединения 1, по меньшей мере 250 кг соединения 1, по меньшей мере 300 кг соединения 1, по меньшей мере 350 кг соединения 1, по меньшей мере 400 кг соединения 1, по меньшей мере 450 кг соединения 1 или по меньшей мере 500 кг соединения 1. В некоторых вариантах осуществления композиции, увеличивающая объём кишечного содержимого, содержит от около 50 кг до около 500 кг соединения 1, от около 100 кг до около 400 кг соединения 1, от около 100 кг до около 300 кг соединения 1, от около 150 кг до около 250 кг соединения 1, от около 200 кг до около 350 кг соединения 1 или от около 200 кг до около 300 кг соединения 1. В дополнительных вариантах осуществления в данном документе предложены композиции, увеличивающие объём кишечного содержимого, содержащие соединение 1 и по меньшей мере один контейнер. Может быть использован любой подходящий контейнер. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения контейнер представляет собой коробку, ведро, бочку, бутылку, банку, сумку, ящик, ведро, поднос или брезент. В некоторых вариантах осуществления композиция, увеличивающая объём кишечного содержимого, содержит соединение 1 и два или более контейнеров, например три контейнера, четыре контейнера, пять контейнеров или более пяти контейнеров. В композициях, увеличивающих объём кишечного содержимого, содержащих два или более контейнера, в некоторых вариантах осуществления каждый из двух или более контейнеров относится к одному типу, например, каждый из них представляет собой бочку, каждый - ведро, каждый - ящик и т. д. В других вариантах осуществления композиций, увеличивающих объём кишечного содержимого, содержащих два или более контейнеров, по меньшей мере два контейнера разных типов. В определенных вариантах осуществления композиция, увеличивающая объём кишечного содержимого, содержит соединение 1 и по меньшей мере один контейнер, причем каждый контейнер независимо выбран из группы, состоящей из коробки, ведра, бочки, бутылки, банки, мешка, ящика, бидона, подноса и брезента. В определенных вариантах осуществления контейнер содержит крышку, например крышку с завинчивающейся крышкой или крышку, которая защелкивается. В некоторых вариантах крышка является съемной, в то время как в других вариантах она прикрепляется, например, с помощью троса. Контейнер может содержать любой подходящий материал или комбинацию материалов. Например, в некоторых вариантах осуществления контейнер содержит стекло, металл, пластик, картон, дерево или любые их комбинации. В вариантах осуществления, в которых композиция, увеличивающая объём кишечного содержимого, содержит два или более контейнера, в некоторых вариантах осуществления каждый контейнер содержит один и тот же материал, тогда как в других вариантах осуществления по меньшей мере два контейнера содержат разные материалы. В некоторых вариантах осуществления один или более контейнеров композиции, увеличивающей объём кишечного содержимого, не содержат загрязняющих веществ. Например, в некоторых вариантах осуществления один или более контейнеров подходят для применения при хранении активного фармацевтического ингредиента (API), предназначенного для введения млекопитающему, например человеку. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть соединения 1 композиции, увеличивающей объём кишечного содержимого, находится внутри одного или более контейнеров. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 99% композиции, увеличивающей объём кишечного содержимого, находится в одном или более контейнерах. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается композиция, увеличивающая объём кишечного содержимого, содержащая соединение 1 и два или более контейнеров, при этом каждый контейнер содержит по мень-

шей мере часть соединения 1. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере по меньшей мере 95%, по меньшей мере 99% соединения 1, всего, находится в двух или более контейнерах. По меньшей мере часть соединения 1 композиции, увеличивающей объем кишечного содержимого, в некоторых вариантах осуществления может быть равномерно распределена между двумя или более контейнерами, или в других вариантах осуществления может быть распределена неравномерно.

В некоторых вариантах осуществления композиция, увеличивающая объем кишечного содержимого содержит по меньшей мере 50 мас.%, по меньшей мере 55 мас.%, по меньшей мере 60 мас.%, по меньшей мере 65 мас.%, по меньшей мере 70 мас.%, по меньшей мере 75 мас.%, по меньшей мере 80 мас.%, по меньшей мере 85 мас.%, по меньшей мере 90 мас.%, по меньшей мере 95 мас.%, по меньшей мере 96 мас.%, по меньшей мере 97 мас.%, по меньшей мере 98 мас.%, по меньшей мере 99 мас.%, или по меньшей мере 99,9 мас.%, соединения 1, где мас.%, не включает массу контейнера. В определенных вариантах осуществления композиция, увеличивающая объем кишечного содержимого, содержит по меньшей мере 75 мас.%, соединения 1, не включая массу контейнера.

В некоторых вариантах осуществления композиция, увеличивающая объем кишечного содержимого, содержит менее чем около 6000 ч./млн органического растворителя. В некоторых вариантах осуществления композиция, увеличивающая объем кишечного содержимого, содержит менее чем около 5500 ч./млн, менее чем около 5000 ч./млн, менее чем около 4500 ч./млн, менее чем около 4000 ч./млн, менее чем около 3500 ч./млн, менее чем около 3000 ч./млн, менее чем около 2500 ч./млн, или менее чем около 2000 ч./млн органического растворителя. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит один или более спиртов. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит один или более C₁-C₈ или C₁-C₆, или C₁-C₄ спиртов. В определенных вариантах осуществления органический растворитель содержит изопропанол, n-пропанол, этанол или метанол или любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит изопропанол.

С. Фармацевтические композиции, дозированные формы и наборы

В настоящем документе также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение 1 и фармацевтически приемлемый эксципиент. Фармацевтически приемлемые эксципиенты могут включать в себя, например, адъювант, носитель, глидант, подслащивающий агент, разбавитель, консервант, краситель/красящее вещество, усилитель вкуса, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, диспергирующий агент, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор, одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США как приемлемый для применения на людях или домашних животных.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция является твердой. Например, в некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой порошок или таблетку. В определенных вариантах осуществления твердую форму соединения 1 или твердую фармацевтическую композицию, содержащую соединение 1, вводят перорально нуждающемуся в этом субъекту (например, в виде порошка, одной или более таблеток или одной или более капсул). В определенных вариантах осуществления фармацевтическую композицию комбинируют с подходящей средой для получения жидкости, и жидкость вводят нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах осуществления жидкость вводят парентерально (например, внутривенно). В других вариантах осуществления жидкость вводят энтерально, например через желудочно-кишечный зонд (например, перорально или ректально через желудочно-кишечный зонд). В некоторых вариантах осуществления жидкость вводят перорально, например, с помощью шприца, чашки или ложки. В некоторых вариантах осуществления подходящая среда является водной.

Кроме того, в данном документе предложены дозированные формы, содержащие фармацевтическую композицию, описанную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления дозированная форма содержит одну или более таблеток или одну или более капсул. В некоторых вариантах осуществления дозированная форма представляет собой порошок в запечатанном флаконе, который перед введением смешивают с подходящей средой. В некоторых вариантах осуществления подходящая среда является водной.

В еще дополнительных вариантах осуществления в данном документе предложены наборы, содержащие дозированную форму, как описано в данном документе, и упаковку. Может использоваться любая подходящая упаковка. В некоторых вариантах осуществления упаковка включает в себя бутылку, блистерную упаковку или флакон. В некоторых вариантах осуществления набор содержит дозированную форму, причем дозированная форма содержит одну или более таблеток или одну или более капсул, и упаковку, при этом упаковка представляет собой блистерную упаковку. Блистерная упаковка в некоторых вариантах осуществления запечатана пластиковой пленкой, пленкой из фольги или пленкой, содержащей пластик и фольгу. В некоторых вариантах осуществления набор содержит подходящую среду для смешивания с дозированной формой перед введением нуждающемуся в этом субъекту. Например, в некоторых вариантах осуществления набор содержит дозированную форму в виде порошка в запечатанном флаконе и водную среду в отдельном контейнере (таком как флакон, шприц или флакон), а дозирован-

ную форму объединяют с водной средой перед введением нуждающемуся в этом субъекту (например, перорально).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, дозированная форма или набор содержат менее чем около 6000 ч./млн органического растворителя. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, дозированная форма или набор содержат менее чем около 5500 ч./млн, менее чем около 5000 ч./млн, менее чем около 4500 ч./млн, менее чем около 4000 ч./млн, менее чем около 3500 ч./млн, менее чем около 3000 ч./млн, менее чем около 2500 ч./млн или менее чем около 2000 ч./млн органического растворителя. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит один или более спиртов. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит один или более C₁-C₈ или C₁-C₆, или C₁-C₄ спиртов. В определенных вариантах осуществления органический растворитель содержит изопропанол, н-пропанол, этанол или метанол или любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит изопропанол.

D. Содержание воды и соотношения

В определенных вариантах осуществления изобретения композиция, увеличивающая объем кишечного содержимого, фармацевтическая композиция, дозированная форма, набор или лекарственное средство содержит по меньшей мере около 5,0%, по меньшей мере около 5,5%, по меньшей мере около 6,0%, по меньшей мере около 6,5%, по меньшей мере около 7,0%, по меньшей мере около 7,5%, по меньшей мере около 8,0%, по меньшей мере около 8,5%, по меньшей мере около 9,0%, по меньшей мере около 9,5%, по меньшей мере около 10,0%, по меньшей мере около 10,5%, по меньшей мере около 11,0%, по меньшей мере около 11,5% или по меньшей мере около 12,0 мас.%, воды по отношению к общей массе (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли, присутствующей в безводной или тригидратной форме. В некоторых вариантах осуществления композиция, увеличивающая объем кишечного содержимого, фармацевтическая композиция, дозированная форма, набор или лекарственное средство содержит от около 6,5 мас.%, до около 10 мас.%, или от около 7,5 мас.%, до около 9,0 мас.%, или около 8,5% мас., воды по отношению к общей массе (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли, присутствующей в тригидратной форме и (если присутствует) в безводной форме. В некоторых вариантах осуществления присутствует только тригидратная форма. В определенных вариантах осуществления также присутствует безводная форма, и содержание воды оценивают по отношению к общей массе (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли как в тригидратной, так и в безводной формах. В некоторых вариантах осуществления композиция, увеличивающая объем кишечного содержимого, фармацевтическая композиция, дозированная форма, набор или лекарственное средство содержат по меньшей мере около 7,5 мас.%, воды по отношению к общей массе (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли, присутствующей в тригидратной форме и (если присутствует) безводной форме. Содержание воды в композиции, увеличивающей объем кишечного содержимого, фармацевтической композиции, дозированной форме, наборе или лекарственном средстве включает в себя воду, присутствующую в тригидратной форме соединения.

В некоторых вариантах осуществления композиция, увеличивающая объем кишечного содержимого, фармацевтическая композиция, дозированная форма, набор или лекарственное средство, предложенные в данном документе, дополнительно содержат безводную форму (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли. В определенных вариантах осуществления соотношение соединения 1 к безводной форме составляет по меньшей мере около 2:1, по меньшей мере около 3:1, по меньшей мере около 4:1, по меньшей мере около 5:1, по меньшей мере, около 6:1, по меньшей мере около 7:1, по меньшей мере около 8:1, по меньшей мере около 9:1, по меньшей мере около 10:1, по меньшей мере около 11:1 или по меньшей мере около 12:1. В некоторых вариантах осуществления композиция, увеличивающая объем кишечного содержимого, фармацевтическая композиция, дозированная форма, набор или лекарственное средство содержат безводную форму (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил амино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли, и соотношение соединения 1 к безводной форме составляет по меньшей мере 4:1 или по меньшей мере 11:1.

E. Стабильность

В некоторых вариантах осуществления композиции, увеличивающие объем кишечного содержимого, фармацевтические композиции, дозированные формы или наборы, содержащие соединение 1, предложенные в данном документе, имеют повышенную стабильность по отношению к композициям, увеличивающим объем кишечного содержимого, фармацевтическим композициям, дозированным формам, лекарственным средствам или наборам, содержащим безводную форму (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-

илового эфира дигидрохлоридной соли. Например, в некоторых вариантах осуществления композиции, увеличивающие объём кишечного содержимого, фармацевтические композиции, дозированные формы, лекарственные средства или наборы, содержащие соединение 1, предложенные в данном документе, имеют более стабильную массу с течением времени по сравнению с композициями, увеличивающими объём кишечного содержимого, фармацевтическими композициями, дозированными формами, лекарственными средствами или наборами, содержащими безводное соединение. В определенных вариантах осуществления композиции, увеличивающие объём кишечного содержимого, фармацевтические композиции, дозированные формы, лекарственные средства или наборы, содержащие соединение 1, предложенные в данном документе, имеют менее чем 10%, менее чем 9%, менее чем 8%, менее чем 7%, менее чем 6%, менее чем 5%, менее чем 4%, менее чем 3%, менее чем 2,5%, менее чем 2%, менее чем 1,5%, менее чем 1% или менее чем 0,5% изменения массы в течение по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 15 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 24 месяца, по меньшей мере 30 месяцев, по меньшей мере 36 месяцев, по меньшей мере 42 месяца или по меньшей мере 48 месяцев. В некоторых вариантах осуществления изменения массы представляет собой увеличение массы. В некоторых вариантах осуществления изменения массы представляет собой уменьшение массы. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции, увеличивающие объём кишечного содержимого, фармацевтические композиции, дозированные формы, лекарственные средства или наборы, содержащие соединение 1, более стабильны в определенных условиях, чем композиции, увеличивающие объём кишечного содержимого, фармацевтические композиции, дозированные формы, лекарственные средства или наборы, содержащими безводное соединение. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения окружающая среда имеет относительную влажность более чем 10%, более чем 20%, более чем 30%, более чем 40%, более чем 50%, более чем 60%, более чем 70%, более чем 80%, более чем 90%, 10% или более, 20% или более, 30% или более, 40% или более, 50% или более, 60% или более, 70% или более, 80% или более, 90% или более, или около 60%. В некоторых вариантах осуществления температура составляет от 15°C до 35°C или от 20°C до 30°C. В определенных вариантах осуществления температура составляет около 25°C. В других вариантах осуществления температура составляет менее чем 35°C, менее чем 30°C, более чем 10°C, более чем 15°C или более чем 20°C. В определенных вариантах осуществления композиции, увеличивающие объём кишечного содержимого, фармацевтические композиции, дозированные формы, лекарственные средства или наборы, содержащие соединение 1, предложенные в данном документе, имеют изменение массы менее чем 8%, менее чем 4% или менее чем 2% (например, увеличение массы) в течение по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 24 месяцев или по меньшей мере 36 месяцев при хранении при температуре окружающей среды от 15°C до 35°C (например, от 20°C до 30°C или около 25°C) и относительной влажности более чем 30% (например, более чем 50% или около 60%).

II. Способы применения соединения 1

Кроме того, в данном документе предложены способы лечения расстройства у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения 1. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят фармацевтическую композицию, содержащую соединение 1 и фармацевтически приемлемый эксципиент. Кроме того, в данном документе предложены способы улучшения моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1, или введение фармацевтической композиции, содержащей соединение 1 и фармацевтически приемлемый эксципиент. Кроме того, в данном документе предложено применение соединения 1 или фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, для лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, или для улучшения моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, и применение соединения 1 в производстве лекарственного средства для лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, или для улучшения моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом (таких как способы, применение соединения 1, применение фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, или применение соединения 1 при производстве лекарственного средства), расстройство представляет собой расстройство желудочно-кишечного тракта. В некоторых вариантах осуществления улучшения моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом (таких как способы, применение соединения 1, применение фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, или применение соединения 1 при производстве лекарственного средства), причем субъект, нуждающийся в этом, имеет желудочно-кишечное расстройство. В определенных вариантах осуществления желудочно-кишечное расстройство представляет собой гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), диспепсию (например, функциональную диспепсию или функциональное нарушение моторики), гастропарез, паралитическую кишечную непроходимость, послеоперационную кишечную непроходимость, рвоту, тошноту, изжогу, кишечную псевдо-непроходимость, синдром раздраженного кишечника (IBS), непереносимость энтерального питания (EFI), эзофагит, хроническую пастбищную тетанию, мегаколон, гастрит, желудочно-кишечный застой или дефект опорожнения сычуга.

В некоторых вариантах осуществления нуждающимся в этом субъектом является человек. В определенных вариантах осуществления изобретения, в которых нуждающимся в этом субъектом является человек, желудочно-кишечное расстройство представляет собой гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), диспепсию (такую как функциональная диспепсия или функциональное нарушение моторики), гастропарез, паралитическую кишечную непроходимость, послеоперационная непроходимость кишечника, рвоту, тошноту, изжогу, кишечную псевдообструкцию кишечника, синдром раздраженного кишечника (IBS), запор, непереносимость энтерального питания (EFI) или эзофагит. В других вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, представляет собой млекопитающее, не являющееся человеком, такое как жвачное животное (например, овца, корова, як, бизон или буйвол), животное семейства лошадиных (например, лошадь (включая пони) или осел), кошка, собака, кролик или морская свинка. В некоторых вариантах осуществления, в которых нуждающийся в этом субъект представляет собой млекопитающее, не являющееся человеком, желудочно-кишечным расстройством является послеоперационная кишечная непроходимость, хроническая пастбищная тетания, запор, мегаколон, гастрит, застой желудочно-кишечного тракта или дефект опорожнения сычуга.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается способ лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1 или введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения 1 и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается соединение 1 или фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, для применения при лечении ГЭРБ или для применения соединения 1 при производстве лекарственного средства для лечения ГЭРБ. В некоторых вариантах осуществления способов лечения предлагается применение соединения 1, применение фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, или применение соединения в производстве лекарственного средства для улучшения моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект, нуждающийся в этом, имеет желудочно-кишечное расстройство, при этом желудочно-кишечное расстройство представляет собой ГЭРБ. ГЭРБ представляет собой заболевание, характеризующееся обратным течением содержимого желудка в пищевод. Один важный фактор в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни представляет собой снижение барьера давления из-за недостаточности нижнего пищеводного сфинктера. Недостаточность нижнего пищеводного сфинктера может возникнуть из-за низкого базального давления, расслабления сфинктера или некомпенсированного увеличения внутрижелудочного давления. Другие факторы в патогенезе заболевания может включать задержку опорожнения желудка, недостаточное очищение пищевода из-за нарушения моторики или коррозионного характера материала рефлюкса, который может повредить слизистую пищевода. В некоторых вариантах осуществления ГЭРБ представляет собой ГЭРБ, резистентную к ингибиторам протонной помпы (PPI). ГЭРБ, резистентная к PPI, может включать в себя, например, ГЭРБ у субъектов, состояние которых не улучшается при введении PPI, или у которых основная жалоба субъекта улучшилась менее чем на 50% после введения PPI. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается способ лечения; соединение 1 для лечения; фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, для лечения; или применение соединения 1 в производстве лекарственного средства для лечения ГЭРБ, причем ГЭРБ представляет собой ГЭРБ, резистентную к PPI. В некоторых вариантах осуществления нуждающимся в этом субъектом является человек.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается способ лечения диспепсии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1 или введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения 1 и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается соединение 1 или фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, для применения при лечении диспепсии или для применения соединения 1 при производстве лекарственного средства для лечения диспепсии. В некоторых вариантах осуществления способов лечения предлагается применение соединения 1, применение фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, или применение соединения в производстве лекарственного средства для улучшения моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект, нуждающийся в этом, имеет желудочно-кишечное расстройство, при этом желудочно-кишечное расстройство представляет собой диспепсию. Диспепсия представляет собой состояние, характеризующееся нарушением способности или функции пищеварения, и может возникать как симптом первичной желудочно-кишечной дисфункции или как осложнение других расстройств, таких как аппендицит, расстройства желчного пузыря или недоедание. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления изобретения лечение диспепсии включает лечение диспепсии, связанной с аппендицитом, лечение диспепсии, связанной с расстройством желчного пузыря, или лечение диспепсии, связанной с недоеданием, или лечение функциональной диспепсии (FD), или лечение всего перечисленного. В некоторых вариантах осуществления изобретения лечение диспепсии представляет собой лечение функциональной диспепсии (FD). Функциональную диспепсию также

можно назвать нарушением функциональной моторики (FMD). В некоторых вариантах осуществления нуждающимся в этом субъектом является человек. В других вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, представляет собой животное, не являющееся человеком, такое как жвачное животное (например, овца, корова, yak, бизон или буйвол) или животное семейства лошадиных (например, лошадь (которая может включать пони) или осла), кошка, собака, кролик или морская свинка.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается способ лечения пареза желудка у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1 или введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения 1 и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается соединение 1 или фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, для применения при лечении пареза желудка или применения соединения 1 в производстве лекарственного средства для лечения пареза желудка. В некоторых вариантах осуществления способов лечения предлагается применение соединения 1, применение фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, или применение соединения 1 в производстве лекарственного средства для улучшения моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект, нуждающийся в этом, имеет желудочно-кишечное расстройство, при этом желудочно-кишечное расстройство представляет собой парез желудка. Гастропарез представляет собой паралич желудка, вызванный двигательной аномалией в желудке, и может быть осложнением такого заболевания, как диабет, прогрессирующий системный склероз, нервная анорексия или миотоническая дистрофия. В некоторых вариантах осуществления изобретения лечение гастропареза включает лечение диабетического гастропареза, лечение гастропареза, связанного с прогрессирующим системным склерозом, лечение гастропареза, связанного с нервной анорексией, или лечение гастропареза, связанного с миотонической дистрофией, или лечение любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления гастропарез представляет собой идиопатический гастропарез или функциональный гастропарез. В некоторых вариантах осуществления нуждающимся в этом субъектом является человек.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается способ лечения паралитической кишечной непроходимости у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1 или введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения 1 и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается соединение 1 или фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, для применения при лечении паралитической кишечной непроходимости или применение соединения 1 в производстве лекарственного средства для лечения паралитической кишечной непроходимости. В некоторых вариантах осуществления способов лечения предлагается применение соединения 1, применение фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, или применение соединения 1 в производстве лекарственного средства для улучшения моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект, нуждающийся в этом, имеет желудочно-кишечное расстройство, при этом желудочно-кишечное расстройство представляет собой паралитическую кишечную непроходимость. В некоторых вариантах осуществления нуждающимся в этом субъектом является человек.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается способ лечения послеоперационной кишечной непроходимости у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1 или введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения 1 и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается соединение 1 или фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, для применения при лечении послеоперационной кишечной непроходимости или применение соединения 1 в производстве лекарственного средства для лечения послеоперационной кишечной непроходимости. В некоторых вариантах осуществления способов лечения предлагается применение соединения 1, применение фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, или применение соединения 1 в производстве лекарственного средства для улучшения моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект, нуждающийся в этом, имеет желудочно-кишечное расстройство, при этом желудочно-кишечное расстройство представляет собой послеоперационную кишечную непроходимость. Послеоперационная кишечная непроходимость представляет собой непроходимость кишечника из-за нарушения мышечного тонуса после операции. В некоторых вариантах лечения послеоперационной кишечной непроходимости нуждающимся в этом субъектом является человек. В других вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, представляет собой животное, не являющееся человеком, такое как животное семейства лошадиных, например лошадь (которая может включать пони).

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается способ лечения тошноты или рвоты у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1 или введение субъекту, нуждающемуся в этом,

фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения 1 и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается соединение 1 или фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, для применения при лечении тошноты или применения при лечении рвоты, или применения соединения 1 в производстве лекарственного средства для лечения тошноты или для лечения рвоты. В некоторых вариантах осуществления способов лечения предлагается применение соединения 1, применение фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, или применение соединения в производстве лекарственного средства для улучшения моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект, нуждающийся в этом, имеет желудочно-кишечное расстройство, при этом желудочно-кишечное расстройство представляет собой тошноту. В других вариантах осуществления желудочно-кишечное расстройство представляет собой рвоту. В некоторых вариантах осуществления нуждающимся в этом субъектом является человек.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается способ лечения изжоги у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1 или введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения 1 и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается соединение 1 или фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, для применения при лечении изжоги или применения соединения 1 в производстве лекарственного средства для лечения изжоги. В некоторых вариантах осуществления способов лечения предлагается применение соединения 1, применение фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, или применение соединения в производстве лекарственного средства для улучшения моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект, нуждающийся в этом, имеет желудочно-кишечное расстройство, при этом желудочно-кишечное расстройство представляет собой изжогу. В некоторых вариантах осуществления нуждающимся в этом субъектом является человек.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается способ лечения псевдообструкции кишечника у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1 или введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения 1 и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается соединение 1 или фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, для применения при лечении псевдообструкции кишечника или применения соединения 1 в производстве лекарственного средства для лечения псевдообструкции кишечника. В некоторых вариантах осуществления способов лечения предлагается применение соединения 1, применение фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, или применение соединения в производстве лекарственного средства для улучшения моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект, нуждающийся в этом, имеет желудочно-кишечное расстройство, при этом желудочно-кишечное расстройство представляет собой псевдообструкцию кишечника. Псевдообструкция кишечника представляет собой состояние, характеризующееся запором, коликами и рвотой, но без признаков физической непроходимости. В некоторых вариантах осуществления лечение кишечной псевдообструкции включает лечение запора, связанного с кишечной псевдообструкцией, лечение коликовой боли, связанной с кишечной псевдообструкцией, или лечение рвоты, связанной с кишечной псевдообструкцией, или лечение всего этого. В некоторых вариантах осуществления нуждающимся в этом субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается способ лечения синдрома раздраженного кишечника (IBS) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1 или введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения 1 и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается соединение 1 или фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, для применения при лечении IBS или применение соединения 1 в производстве лекарственного средства для лечения IBS. В некоторых вариантах осуществления способов лечения предлагается применение соединения 1, применение фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, или применение соединения в производстве лекарственного средства для улучшения моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект, нуждающийся в этом, имеет желудочно-кишечное расстройство, при этом желудочно-кишечное расстройство представляет собой IBS. IBS представляет собой состояние, характеризующееся болью в животе из-за ненормальных сокращений толстой кишки и часто связано с запорами и диареей. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления лечение IBS включает лечение боли в животе, связанной с IBS, или лечение запора, связанного с IBS, или лечение диарей с IBS. В некоторых вариантах осуществления IBS представляет собой тип синдрома раздраженного кишечника с запором (IBSc). В некоторых вариантах осуществления нуждающимся в этом субъектом является человек.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается способ лечения запора у

субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1 или введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения 1 и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается соединение 1 или фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, для применения при лечении запора или применение соединения 1 в производстве лекарственного средства для лечения запора. В некоторых вариантах осуществления способов лечения предлагается применение соединения 1, или применение фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, или применение соединения в производстве лекарственного средства для улучшения моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект, нуждающийся в этом, имеет желудочно-кишечное расстройство, при этом желудочно-кишечное расстройство представляет собой запор. Запор представляет собой состояние, характеризующееся нечастым или затрудненным отхождением фекалий, и может быть результатом такого состояния, как отсутствие тонуса кишечных мышц или спастичность кишечника. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления лечение запора включает лечение запора, связанного с низким мышечным тонусом кишечника, лечение запора, связанного со спастичностью кишечника, лечение запора, связанного с IBS, лечение запора, связанного с псевдообструкцией кишечника, лечение запора, вызванного опиатами (OIC), лечение хронический идиопатический запор (CIC) или лечение запора, связанного с типом раздраженного кишечника с запором (IBSc). В некоторых вариантах осуществления запор представляет собой хронический запор. В некоторых вариантах осуществления нуждающимся в этом субъектом является человек. В других вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, представляет собой млекопитающее, не являющееся человеком, такое как кошка или собака.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается способ лечения непереносимости энтерального питания (EFI) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1 или введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения 1 и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается соединение 1 или фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, для применения при лечении EFI или применение соединения 1 в производстве лекарственного средства для лечения EFI. В некоторых вариантах осуществления способов лечения предлагается применение соединения 1, применение фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, или применение соединения в производстве лекарственного средства для улучшения моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект, нуждающийся в этом, имеет желудочно-кишечное расстройство, при этом желудочно-кишечное расстройство представляет собой EFI. EFI у пациентов в критическом состоянии является обычным явлением. Оно часто характеризуется одним или более из рвоты, вздутия живота, жалоб на дискомфорт, высокого выхода через назогастральный зонд, больших остаточных объемов желудка (GRV), измеряемые через определенные промежутки времени, диареи, снижения оттока газов и стула или аномалии в рентгенограммах брюшной полости. Пациенты с критическими заболеваниями, страдающие EFI, связаны с более длительным пребыванием в отделении интенсивной терапии и имеют пониженное выживание. В некоторых вариантах осуществления лечение EFI включает в себя одно или более из лечения рвоты, связанной с EFI, лечения вздутия живота, связанного с EFI, лечения дискомфорта, связанного с EFI, лечения высокого выхода через назогастральный зонд, связанного с EFI, лечения больших остаточных объемов желудка (GRV), связанных с EFI, лечение диареи, связанной с EFI, или лечения сниженного оттока газов и стула, связанного с EFI. В некоторых вариантах осуществления нуждающимся в этом субъектом является человек.

В других дополнительных вариантах осуществления в данном документе предлагается способ лечения эзофагита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1 или введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения 1 и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается соединение 1 или фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, для применения при лечении эзофагита или применение соединения 1 в производстве лекарственного средства для лечения эзофагита. В некоторых вариантах осуществления способов лечения предлагается применение соединения 1, применение фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, или применение соединения в производстве лекарственного средства для улучшения моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект, нуждающийся в этом, имеет желудочно-кишечное расстройство, при этом желудочно-кишечное расстройство представляет собой эзофагит. Эзофагит включает в себя воспаление слизистой оболочки пищевода и может быть вызван, например, обратным током кислоты из желудка в пищевод (например, при ГЭРБ) или аллергическим воспалением ткани пищевода. В некоторых вариантах осуществления эзофагит представляет собой эрозивный эзофагит (ЕЕ) или эозинофильный эзофагит (ЕоЕ). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления лечение эзофагита включает лечение эрозивного эзофагита или эозинофильного эзофагита. В некоторых вариантах осуществления нуждающимся в этом субъектом является человек.

В других дополнительных вариантах осуществления в данном документе предлагается способ лечения хронической пастбищной тетании у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1 или фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения 1 и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено соединение 1 или фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, для применения при лечении хронической пастбищной тетании или применения соединения 1 при производстве лекарственного средства для лечения хронической пастбищной тетании у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления способов лечения предлагается применение соединения 1, применение фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, или применение соединения в производстве лекарственного средства для улучшения моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект, нуждающийся в этом, имеет желудочно-кишечное расстройство, при этом желудочно-кишечное расстройство представляет собой хроническую пастбищную тетанию. В некоторых вариантах осуществления способов лечения соединения 1 для применения в фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, для применения или применения соединения в производстве лекарственного средства для лечения хронической пастбищной тетании у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект, нуждающийся в этом, представляет собой животное, не являющееся человеком, такое как животное семейства лошадиных или жвачное животное. В некоторых вариантах осуществления животное семейства лошадиных представляет собой лошадь (которая может представлять собой пони) или осла. В некоторых вариантах осуществления жвачное животное представляет собой овцу. Хроническая пастбищная тетания включает в себя нарушение деятельности кишечника из-за повреждения вегетативной (непроизвольной) нервной системы и является формой вегетативной дистонии. Хроническая пастбищная тетания у лошадей также может быть известна как вегетативная дистония лошадей.

В других вариантах осуществления в данном документе предлагается способ лечения мегаколона у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1 или фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения 1 и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается соединение 1 или фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, для применения при лечении мегаколона или применение соединения 1 в производстве лекарственного средства для лечения мегаколона. В некоторых вариантах осуществления способов лечения предлагается применение соединения 1, применение фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, или применение соединения в производстве лекарственного средства для улучшения моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект, нуждающийся в этом, имеет желудочно-кишечное расстройство, при этом желудочно-кишечное расстройство представляет собой мегаколон. В некоторых вариантах осуществления способов лечения, применение соединения 1, применение фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, или применение соединения в производстве лекарственного средства для лечения мегаколона у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект, нуждающийся в этом, представляет собой животное, не являющееся человеком, такое как домашнее животное. В определенных вариантах осуществления нуждающимся в этом субъектом является кошка или собака. Мегаколон включает в себя аномальное расширение толстой кишки (также называемой толстой кишкой) и часто сопровождается параличом перистальтических движений кишечника. В других дополнительных вариантах осуществления в данном документе предлагается способ лечения гастрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1 или фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения 1 и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается соединение 1 или фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, для применения при лечении гастрита или применение соединения 1 в производстве лекарственного средства для лечения гастрита. В некоторых вариантах осуществления способов лечения предлагается применение соединения 1, применение фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, или применение соединения в производстве лекарственного средства для улучшения моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект, нуждающийся в этом, имеет желудочно-кишечное расстройство, при этом желудочно-кишечное расстройство представляет собой гастрит. В некоторых вариантах осуществления способов лечения предлагается применение соединения 1, применение фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, или применение соединения в производстве лекарственного средства для лечения гастрита у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект, нуждающийся в этом, представляет собой животное, не являющееся человеком, такое как домашнее животное. В определенных вариантах осуществления нуждающимся в этом субъектом является кошка. В определенных вариантах осуществления гастрит представляет собой атрофический гастрит. Гастрит представляет собой воспаление слизистой оболочки желудка, симптомы которого могут включать острую рвоту, снижение аппетита, обезвоживание, летаргию или депрессию, повышенную жажду, кровь в рвоте или кале и боль в животе. В определенных вариантах осуществления в данном документе предлагается способ лечения

желудочно-кишечного застоя у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1 или фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения 1 и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается соединение 1 или фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, для применения при лечении желудочно-кишечного застоя или применение соединения 1 при производстве лекарственного средства для лечения желудочно-кишечного застоя у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления способов лечения предлагается применение соединения 1, применение фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, или применение соединения в производстве лекарственного средства для лечения желудочно-кишечного застоя, причем субъектом, нуждающимся в этом, является кролик или морская свинка. Застой желудочно-кишечного тракта представляет собой замедление или полное прекращение движения желудочно-кишечного тракта. Например, у кроликов или морских свинок кишечник может стать неподвижным по разным причинам, включая стресс, обезвоживание, боль из-за другого основного заболевания или заболевания (например, газы, стоматологические проблемы, инфекции, или же расстройства мочевыводящих путей), кишечная непроходимость или недостаток сырой клетчатки. При отсутствии лечения замедление или полное прекращение нормального движения желудочно-кишечного тракта (моторики) может привести к смерти.

В других вариантах осуществления в данном документе предлагается способ лечения дефекта опорожнения сычуга у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1 или фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения 1 и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается соединение 1 или фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, для применения при лечении дефекта опорожнения сычуга или применение соединения 1 в производстве лекарственного средства для лечения дефекта опорожнения сычуга. В некоторых вариантах осуществления способов лечения предлагается применение соединения 1, применение фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, или применение соединения в производстве лекарственного средства для улучшения моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект, нуждающийся в этом, имеет желудочно-кишечное расстройство, при этом желудочно-кишечное расстройство представляет собой дефект опорожнения сычуга. В некоторых вариантах осуществления способов лечения предлагается применение соединения 1, применение фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, или применение соединения в производстве лекарственного средства для лечения дефекта опорожнения сычуга у субъекта, нуждающегося в этом, причем субъект, нуждающийся в этом, представляет собой животное, не являющееся человеком, такое как жвачное животное, например домашнее жвачное животное. В некоторых вариантах осуществления изобретения жвачное животное представляет собой овцу, корову (которая может включать быка), яка, бизона или буйвола. Дефект опорожнения сычуга представляет собой замедление или полное прекращение опорожнения сычуга, характеризующееся вздутием и сдавливанием сычуга.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается способ повышения передачи пассивного иммунитета получавшему молозиво теленку, включающий введение теленку эффективного количества соединения 1, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения 1, и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагается соединение 1 или фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1, для применения в передаче пассивного иммунитета получавшему молозиво теленку или применение соединения 1 в производстве лекарственного средства для увеличения передачи пассивного иммунитета получавшему молозиво теленку. В некоторых вариантах осуществления изобретения теленок, получавший молозиво, является молочным теленком, получающим молозиво. Новорожденные телята должны потреблять молозиво в течение первых 24 часов после рождения, чтобы приобрести пассивный иммунитет за счет активного поглощения материнских IgG (материнских антител) эпителиальными клетками тонкой кишки. Масса IgG, абсорбированных из тонкого кишечника телят, получавших молозиво, может частично зависеть от скорости опорожнения сычуга (скорость опорожнения сычуга, четвертой камеры желудка жвачных животных). Скорость опорожнения сычуга может влиять на скорость доставки IgG молозива к участку абсорбции IgG в тонкой кишке. Повышенная скорость опорожнения сычуга в некоторых вариантах осуществления может привести к повышенной очевидной эффективности абсорбции, поскольку колостральный IgG может достигать места абсорбции в тонкой кишке раньше и с более высокой концентрацией в просвете.

Как описано в данном документе, предлагаются способы лечения, применение соединения 1 или применение фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, или применение соединения в производстве лекарственного средства для улучшения моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом. Плохая моторика желудочно-кишечного тракта может включать в себя плохую моторику желудка, плохую моторику тонкой кишки, плохую моторику толстой кишки или плохую моторику тазового дна или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления плохая моторика желудочно-кишечного тракта включает в себя полное прекращение моторики. Симптомы, связанные с нару-

шением моторики желудочно-кишечного тракта, могут включать в себя, например, запор, рвоту, вздутие живота, диарею или тошноту. В некоторых вариантах осуществления плохая моторика желудочно-кишечного тракта связана с желудочно-кишечным расстройством, таким как одно из желудочно-кишечных расстройств, описанных в данном документе. В определенных вариантах осуществления изобретения улучшение моторики желудочно-кишечного тракта, как описано в данном документе, включает в себя улучшение моторики желудка или улучшение моторики кишечника, или их комбинацию. В определенных вариантах осуществления улучшение моторики кишечника включает в себя улучшение моторики тонкой кишки или улучшение моторики толстой кишки, или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления улучшение моторики желудочно-кишечного тракта включает в себя увеличение активности гладких мышц желудочно-кишечного тракта от пищевода через проксимальный отдел тонкой кишки. В определенных вариантах осуществления это ускоряет транзит по пищеводу и тонкому кишечнику, а также может способствовать опорожнению желудка и повышению тонуса нижнего сфинктера пищевода. В некоторых вариантах осуществления улучшения моторики желудочно-кишечного тракта включает в себя лечение нарушения функциональной моторики. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в данном документе предлагаются способы лечения, применение соединения 1 или применение фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, или применение соединения в производстве лекарственного средства для лечения расстройства функциональной моторики (FMD). Нарушение функциональной моторики также может называться функциональной диспепсией (FD). В некоторых вариантах осуществления улучшения моторики желудочно-кишечного тракта субъектом, нуждающимся в этом, является человек. В других вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, представляет собой животное, не являющееся человеком, такое как жвачное животное (например, овца, корова, як, бизон или буйвол) или животное семейства лошадиных (например, лошадь (которая может включать пони) или осла), кошку, собаку, кролика или морскую свинку.

В некоторых вариантах осуществления способов и применений, предложенных в данном документе, субъектом является новорожденный. В некоторых вариантах осуществления новорожденный представляет собой новорожденного человека. В других вариантах осуществления изобретения новорожденный представляет собой новорожденного крупного рогатого скота, такого как теленок, получавший молоко. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 или фармацевтическая композиция, содержащая соединение 1 и фармацевтически приемлемый эксципиент, вводят субъекту парентерально (например, внутривенно). В некоторых вариантах осуществления его вводят подкожно. В других вариантах осуществления его вводят внутримышечно. В других вариантах осуществления его вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления его вводят ректально. В определенных вариантах осуществления его вводят перорально. В других вариантах осуществления его вводят через желудочный зонд. Например, в некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 (такая как порошок или таблетки) или твердые фармацевтические композиции, содержащие соединение 1, растворяют в подходящей среде с образованием жидкости, и жидкости, вводимой парентерально (например, внутривенно), перорально или через желудочный зонд. В определенных вариантах осуществления твердую форму соединения 1 или твердую фармацевтическую композицию, содержащую соединение 1, вводят перорально нуждающемуся в этом субъекту (например, в виде порошка, одной или более таблеток или одной или более капсул). В некоторых вариантах осуществления соединения 1, вводимое субъекту, нуждающемуся в этом, как описано в данном документе (например, в фармацевтической композиции), или применяемое при производстве лекарственного средства, как описано в данном документе, имеет одно или более свойств, описанных в данном документе, например кристаллическую форму с одним или более пиками пРСА, как описано в данном документе.

В определенных вариантах осуществления любого из способов и применений, предложенных в данном документе (включая, например, способы лечения, соединения 1 для применения, фармацевтическую композицию, содержащую соединения 1, для применения, или способы применения соединения 1 в производстве лекарственного средства) для лечения описанных в данном документе расстройств, или для улучшения моторики желудочно-кишечного тракта, как описано в данном документе, у нуждающегося в этом субъекта, причем субъектом, нуждающимся в этом, является животным. В некоторых вариантах осуществления животное является млекопитающим. В определенных вариантах осуществления животное представляет собой человека. В других вариантах осуществления животное не является человеком. В определенных вариантах осуществления животное представляет собой жвачное животное, такое как домашнее жвачное животное. В некоторых вариантах осуществления изобретения жвачное животное представляет собой овцу, корову (которая может включать быка), яка, бизона или буйвола. В других вариантах осуществления млекопитающее представляет собой животное семейства лошадиных, такое как домашняя лошадь. В определенных вариантах осуществления животное семейства лошадиных представляет собой лошадь (включая пони) или осла. В других вариантах осуществления животное представляет собой кошку, собаку, кролика или морскую свинку. В определенных вариантах осуществления животное представляет собой домашнее животное, например домашнюю лошадь, домашнего осла, домашнюю кошку, домашнюю собаку, домашнего кролика или домашнюю морскую свинку. В других вариантах

осуществления животное представляет собой животное, используемое для производства пищи, такое как овца, корова, бизон, буйвол или як. Таким образом, в данном документе предлагаются способы применения соединения 1 в фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, или применение соединения 1 в производстве лекарственного средства для лечения описанных в данном документе расстройств или для улучшения моторики желудочно-кишечного тракта, как описано в данном документе, у человека. В другом аспекте в данном документе предлагаются способы соединения 1 для применения в фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, или применение соединения 1 в производстве лекарственного средства для лечения описанных в данном документе расстройств или для улучшения моторики желудочно-кишечного тракта, как описано в данном документе, у млекопитающего, не являющегося человеком.

Как описано в данном документе, предлагаются композиции, фармацевтические композиции, наборы и дозированные формы, содержащие соединение 1, которые имеют особую стабильность, или содержание органического растворителя, или содержание воды, или отношения тригидратной к безводной форме, или спектры ПРСА, или эти разнообразные комбинации. Любая из этих фармацевтических композиций, дозированных форм или наборов в некоторых вариантах осуществления может быть использована в способах и способах применения, описанных в данном документе, для лечения расстройства или стимулирования моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, как предлагается в данном документе. В некоторых вариантах осуществления любая из этих композиций, увеличивающих объём кишечного содержимого, может использоваться в способах и способах применения, описанных в данном документе, для лечения расстройства или стимулирования моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, как предлагается в данном документе, или может применяться при производстве фармацевтического состава или дозированной формы или набора для применения в способах и способах применения, описанных в данном документе, для лечения расстройства или стимулирования моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, как предлагается в данном документе.

III. Способы получения соединения 1

В некоторых аспектах в данном документе предлагаются способы получения соединения 1 и композиции, содержащие соединение 1. При разработке способов получения композиций, увеличивающих объём кишечного содержимого, соединения 1 было неожиданно обнаружено, что простая сушка влажной смеси дигидрохлоридной соли (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира не всегда надежно дает композицию, содержащую соединение 1 с низкой (неводный) остаточный растворитель. Скорее, поэтапная процедура различных температур и диапазонов давления в некоторых вариантах осуществления является ключевым аспектом процедуры для получения композиций, содержащих Соединение 1, в больших масштабах. Кроме того, было обнаружено, что существует по меньшей мере три кристаллические формы безводной дигидрохлоридной соли (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира и по меньшей мере одна кристаллическая форма соединения 1 (тригидрат) и при определенных условиях растворителя и температуры некоторые из этих форм могут взаимозаменяться. Способы получения соединения 1, описанные в данном документе, могут воспроизводимо давать соединение 1 с низким содержанием (неводного) остаточного растворителя и могут быть пригодными как для производства в лабораторных, так и в промышленных масштабах. Способы получения соединения 1 могут также давать кристаллическую форму, которая имеет хорошие рабочие характеристики, например, низкое слипание и/или хорошую текучесть. В некоторых вариантах осуществления способ получения соединения 1 (например, способы изготовления композиции, увеличивающей объём кишечного содержимого, содержащей соединение 1) включает:

(a) объединение свободного основания (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира кислоты с органическим растворителем с образованием смеси;

(b) доведение pH смеси до значения от 3,5 до 4,5 путем добавления соляной кислоты;

(c) перемешивание смеси до образования осадка;

(d) выделение осадка с образованием выделенного осадка; а также

(e) сушка выделенного осадка при пониженном давлении с получением тригидратной формы (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли (соединение 1).

Любой подходящий органический растворитель может быть объединен со свободным основанием с образованием смеси. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит одно или более соединений, таких как одно или более органических соединений, или, по меньшей мере, одно органическое соединение и одно или более неорганических соединений. В определенных вариантах осуществления органический растворитель содержит один или более спиртов. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит один или более C₁-C₈ или C₁-C₆, или C₁-C₄ спиртов. В определенных вариантах осуществления органический растворитель содержит один или более из сле-

дующих компонентов: метанол, этанол, н-пропанол или изопропанол. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит изопропанол. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит этанол и н-пропанол. В других вариантах осуществления органический растворитель содержит по меньшей мере одно органическое соединение и одно или более неорганических соединений.

В определенных вариантах осуществления свободное основание объединяют с органическим растворителем и водой с образованием смеси. Например, в некоторых вариантах осуществления свободное основание объединяют с водой и органическим растворителем с образованием смеси, причем органический растворитель содержит один или более спиртов, таких как изопропанол. В некоторых вариантах осуществления смесь может содержать, например, разнообразные количества воды. В определенных вариантах осуществления смесь содержит органический растворитель и по меньшей мере 1 мас.%, воды, по меньшей мере 5 мас.%, воды, по меньшей мере 10 мас.%, воды, не более чем 20 мас.%, воды, не более чем 15 мас.%, воды, не более чем 10 мас.%, воды, от около 1 мас.%, до около 20 мас.%, воды, от около 5 мас.%, до около 15 мас.%, воды, от около 8 мас.%, до около 12 мас.%, воды, или около 10 мас.%, воды, причем мас.%, воды относится к массе органического растворителя в смеси. В определенных вариантах осуществления смесь содержит органический растворитель и от около 5 мас.%, до около 15 мас.%, воды по отношению к количеству органического растворителя. В других вариантах осуществления органический растворитель содержит от около 8 мас.%, до около 12% масс. воды. В некоторых вариантах осуществления смесь содержит органический растворитель и около 10% масс. воды. В определенных вариантах осуществления смесь содержит органический растворитель, причем органический растворитель содержит один или более спиртов; и воду, причем вода присутствует в количестве от около 5 мас.%, до около 15 мас.%, от около 8 мас.%, до около 12 мас.%, или около 10 мас.%, причем мас.%, воды относительно количества органического растворителя. В других вариантах осуществления смесь содержит органический растворитель, причем органический растворитель содержит этанол, н-пропанол или изопропанол или любые их комбинации; и воду, причем вода присутствует в количестве от около 5 мас.%, до около 15 мас.%, от около 8 мас.%, до около 12 мас.%, или около 10 мас.%, относительно количества органического растворителя. В других вариантах осуществления смесь содержит органический растворитель, причем органический растворитель содержит изопропанол; и воду, причем вода присутствует в количестве от около 5 мас.%, до около 15 мас.%, от около 8 мас.%, до около 12 мас.%, или около 10 мас.%, относительно количества органического растворителя. В определенных вариантах осуществления смесь содержит воду и органический растворитель в объемном соотношении менее чем 3:7. В определенных вариантах осуществления смесь содержит воду и органический растворитель в объемном соотношении менее чем 1:4. В определенных вариантах осуществления смесь содержит воду и органический растворитель в объемном соотношении менее чем 1:3, менее чем 1:4, менее чем 1:5, менее чем 1:6, менее чем 1:7, менее чем 1:8 или менее чем 1:9 об. В определенных вариантах осуществления соотношение составляет около 1:9. В любом из этих вариантов осуществления органический растворитель может содержать один или более C_1 - C_8 или C_1 - C_6 , или C_1 - C_4 спиртов. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит этанол и н-пропанол. В определенных вариантах осуществления органический растворитель представляет собой изопропанол. В некоторых вариантах осуществления смесь, содержащая воду и органический растворитель при объемном соотношении менее чем 3:7 об. (например, менее чем 1:4, например, около 1:9), приводит к более высокому выходу кристаллической формы соединения 1, чем процесс, в котором используют смесь с более высоким соотношением воды и органического растворителя. В определенных вариантах осуществления pH смеси регулируют с помощью соляной кислоты путем добавления водного раствора соляной кислоты к смеси, образованной свободным основанием и органическим растворителем, и, необязательно, водой. Например, в некоторых вариантах осуществления соляная кислота представляет собой концентрированную соляную кислоту. В определенных вариантах осуществления соляную кислоту добавляют в виде водного раствора, содержащего от около 30% до около 45 мас.%, соляной кислоты, или от около 30% до около 40 мас.%, соляной кислоты, или от около 35% до около 40 мас.%, соляной кислоты или около 37 мас.%, соляной кислоты. В некоторых вариантах осуществления применяют водную соляную кислоту другой силы, например 20 мас.%, или 15 мас.%, или 10 мас.%, или 5 мас.%, водную соляную кислоту. В других вариантах осуществления pH смеси регулируют с помощью соляной кислоты путем барботирования газообразного хлористого водорода через смесь с образованием соляной кислоты. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, pH смеси доводят до от 3,5 до 4,5, или от 3,6 до 4,4, или от 3,7 до 4,3, или от 3,8 до 4,2, или от 3,9 до 4,1, или до около 4,0 добавлением соляной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления смесь перемешивают при температуре менее 50°C до образования осадка. В некоторых вариантах осуществления смесь перемешивают при температуре 45°C или менее, 40°C или менее, 35°C или менее, 30°C или менее, 25°C или менее, или 20°C или менее до образования осадка. В некоторых вариантах осуществления смесь перемешивают при температуре от 20°C до 45°C, от 20°C до 40°C, от 20°C до 35°C, от 25°C до 45°C, от 25°C до 40°C или от 25°C до 35°C до образования осадка. В некоторых вариантах осуществления смесь перемешивают при температуре 30°C или

менее до образования осадка. В определенных вариантах осуществления перемешивание смеси при температуре менее чем 50°C (такой как, например, от 20°C до 40°C, или от 25°C до 35°C, или около 30°C) до образования осадка, что приводит к более высокому выходу кристаллической формы соединения 1 из процесса, чем перемешивание смеси при более высокой температуре. В определенных вариантах осуществления после образования осадка его выделяют для получения выделенного осадка. В определенных вариантах осуществления осадок выделяют непосредственно из смеси с образованием выделенного осадка. В других вариантах осуществления один или более этапов происходят после образования осадка перед выделением осадка с образованием выделенного осадка, например, один или более этапов перекристаллизации. Осадок можно выделить любыми подходящими способами, такими как центрифугирование, фильтрация или другие способы, с образованием выделенного осадка. Выделенный осадок может пройти один или более дополнительных этапов (например, один или более этапов промывки) перед сушкой при пониженном давлении.

В определенных вариантах осуществления изобретения, которые могут быть объединены с любыми другими вариантами осуществления изобретения, описанными в данном документе, воду добавляют на одном или более этапах перед сушкой выделенного осадка при пониженном давлении. Например, в некоторых вариантах осуществления свободное основание объединяют с органическим растворителем и водой с образованием смеси; или к смеси, образованной объединением свободного основания и органического растворителя, добавляют воду; или добавляют воду с соляной кислотой для регулирования pH смеси; или воду добавляют к смеси после того, как pH будет отрегулирован; или воду добавляют к смеси после образования осадка, но до его выделения; или воду добавляют во время, до или после любой из дополнительных этапов, описанных в данном документе, таких как перекристаллизация или промывка. В некоторых вариантах осуществления воду добавляют два или более раз во время способа, например, при объединении с органическим растворителем и свободным основанием с образованием смеси, и при регулировании pH смеси добавлением соляной кислоты.

А. Содержание воды и органического растворителя

В некоторых вариантах осуществления выделенный осадок сушат при пониженном давлении до тех пор, пока не будет достигнуто содержание воды от 6,5% до 10 мас.%, с получением соединения 1. В определенных вариантах осуществления выделенный осадок сушат при пониженном давлении, таком как пониженное давление, описанное в данном документе, до достижения содержания воды от 6,5 мас.%, 6,6 мас.%, 6,7 мас.%, 6,8 мас.%, 6,9 мас.%, 7,0 мас.%, 7,1 мас.%, 7,2 мас.%, 7,3 мас.%, 7,4 мас.%, 7,5 мас.%, 7,6 мас.%, 7,7 мас.%, 7,8 мас.%, 7,9 мас.%, или от 8,0% до 8,4 мас.%, 8,5 мас.%, 8,6 мас.%, 8,7 мас.%, 8,8 мас.%, 8,9 мас.%, 9,0 мас.%, 9,1 мас.%, 9,2 мас.%, 9,3 мас.%, 9,4 мас.%, 9,5 мас.%, 9,6 мас.%, 9,7 мас.%, 9,8 мас.%, 9,9 мас.%, или 10,0% масс. В некоторых вариантах осуществления выделенный осадок сушат при пониженном давлении до тех пор, пока не будет достигнуто содержание воды от 7,5% до 9,0 мас.%, с получением соединения 1. В определенных вариантах осуществления выделенный осадок сушат при пониженном давлении до тех пор, пока содержание воды не будет составлять от 7,6 мас.%, до 8,8 мас.%, с получением соединения 1. В других вариантах осуществления выделенный осадок сушат при пониженном давлении до достижения содержания воды около 8,2 мас.%, с получением соединения 1. Содержание воды выделенного осадка включает в себя воду, присутствующую в тригидратной форме (соединение 1).

В некоторых вариантах осуществления выделенный осадок сушат при пониженном давлении, таком как пониженное давление, описанное в данном документе, до тех пор, пока содержание органического растворителя не станет менее чем около 6000 ч./млн. В некоторых вариантах осуществления его сушат при пониженном давлении до тех пор, пока содержание органического растворителя не станет менее чем около 5500 ч./млн, менее чем около 5000 ч./млн, менее чем около 4500 ч./млн, менее чем около 4000 ч./млн, менее чем около 3500 ч./млн, менее чем около 3000 ч./млн, менее чем около 2500 ч./млн или менее чем около 2000 ч./млн. В определенных вариантах осуществления его сушат при пониженном давлении до тех пор, пока содержание органического растворителя не станет менее чем около 5000 ч./млн или менее чем около 4000 ч./млн. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит один или более спиртов. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит один или более C₁-C₈ или C₁-C₆, или C₁-C₄ спиртов. В определенных вариантах осуществления органический растворитель содержит изопропанол, n-пропанол, этанол или метанол или любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит этанол и n-пропанол. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит изопропанол.

В. Условия сушки

В некоторых вариантах осуществления пониженное давление, используемое для сушки выделенного осадка, составляет от около 20 мм рт.ст. до около 60 мм рт.ст., или от около 20 мм рт.ст. до около 55 мм рт.ст., или от около 20 мм рт.ст. до около 50 мм рт.ст., или от около 25 мм рт.ст. до около 50 мм рт.ст., или от около 25 мм рт.ст. до около 45 мм рт.ст., или от около 30 мм рт.ст. до около 40 мм рт.ст., или около 35 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления пониженное давление составляет от около 20 мм рт.ст. до около 60 мм рт.ст. В других вариантах осуществления пониженное давление составляет от около 25 мм рт.ст. до около 50 мм рт.ст. В некоторых вариантах осуществления пониженное давление составляет от около 30 мм рт.ст. до около 50 мм рт.ст. В других вариантах осуществления пониженное давление

составляет от около 30 мм рт.ст. до около 40 мм рт.ст. или около 35 мм рт.ст.

В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, выделенный осадок сушат при пониженном давлении при температуре от около 10°C до около 70°C, или от около 20°C до около 60°C, или от около 25°C до около 55°C или от около 30°C до около 50°C. В некоторых вариантах осуществления выделенный осадок сушат при пониженном давлении на одном или более этапов, например, при этом температура выделенного осадка изменяется с течением времени во время процесса сушки. В определенных вариантах осуществления поэтапная сушка выделенного осадка в диапазоне температур приводит к получению композиции (такой как композиция, увеличивающая объем кишечного содержимого), содержащей соединение 1, с более низким уровнем остаточного органического растворителя, чем достигается при сушке выделенного осадка при одной температуре или в более узком диапазоне температур. Например, в некоторых вариантах осуществления поэтапная сушка выделенного осадка дает композицию (такую как композиция, увеличивающая объем кишечного содержимого), содержащую соединение 1, с остаточным содержанием органического растворителя менее чем 6000 ч./млн. В других вариантах осуществления поэтапная сушка выделенного осадка дает композицию (например, композицию, увеличивающую объем кишечного содержимого), содержащую соединение 1, с остаточным содержанием органического растворителя менее чем около 5000 ч./млн, или менее чем около 4000 ч./млн, или менее чем около 3000 ч./млн или менее чем около 2000 ч./млн. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит один или более спиртов. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит один или более C₁-C₈ или C₁-C₆, или C₁-C₄ спиртов. В определенных вариантах осуществления органический растворитель содержит изопропанол, н-пропанол, этанол или метанол или любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит этанол и н-пропанол. В других вариантах осуществления органический растворитель содержит изопропанол.

В некоторых вариантах осуществления выделенный осадок сушат при пониженном давлении при температуре от около 10°C до около 50°C, а затем при температуре от около 35°C до около 70°C с получением соединения 1. В определенных вариантах осуществления выделенный осадок сушат при пониженном давлении при температуре от около 20°C до около 50°C, а затем при температуре от около 35°C до около 60°C; или от около 25°C до около 45°C, а затем при температуре от около 40°C до около 55°C. В определенных вариантах осуществления выделенный осадок сушат при пониженном давлении и температуре от около 20°C до около 40°C; затем при температуре от около 30°C до около 50°C; затем при температуре от около 35°C до около 55°C; а затем при температуре от около 40°C до около 60°C. В определенных вариантах осуществления выделенный осадок сушат при пониженном давлении при температуре от около 25°C до около 35°C, затем при температуре от около 35°C до около 45°C, затем при температуре от около 40°C до около 50°C, а затем при температуре от около 45°C до около 55°C.

В некоторых вариантах осуществления выделенный осадок сушат при пониженном давлении в течение определенного периода времени и определенной температуры или диапазона температур. Например, в некоторых вариантах осуществления поэтапная сушка включает в себя сушку выделенного осадка при заданной температуре или температурном диапазоне в течение определенного периода времени. В определенных вариантах осуществления такая сушка выделенного осадка дает композицию, содержащую соединение 1 (такую как композиция, увеличивающая объем кишечного содержимого), с более низким уровнем остаточного органического растворителя, чем могло бы быть достигнуто в противном случае. В некоторых вариантах осуществления выделенный осадок сушат при пониженном давлении при температуре от около 10°C до около 50°C в течение от около 0,5 часа до около 10 часов, а затем при температуре от около 35°C до около 70°C в течение от около 0,5 часа до около 10 часов с получением соединения 1 или композиции, увеличивающей объем кишечного содержимого, содержащей соединение 1. В определенных вариантах осуществления выделенный осадок сушат при пониженном давлении при температуре от около 20°C до около 50°C в течение от около 0,5 часа до около 10 часов, а затем при температуре от около 35°C до около 60°C в течение от около 0,5 часа до около 10 часов; или от около 25°C до около 45°C в течение от около 0,5 часа до около 10 часов, а затем при температуре от около 40°C до около 55°C в течение от около 0,5 часа до около 10 часов. В определенных вариантах осуществления выделенный осадок сушат при пониженном давлении при температуре от около 20°C до около 40°C в течение от около 0,5 часа до около 4 часов; затем при температуре от около 30°C до около 50°C в течение от около 0,5 часа до около 4 часов; затем при температуре от около 35°C до около 55°C в течение от около 0,5 часа до около 4 часов; а затем при температуре от около 40°C до около 60°C. В определенных вариантах осуществления стадию сушки выделенного осадка при температуре от около 40°C до около 60°C проводят в течение от около 0,5 часа до 10 часов, или около 2 до 10 часов, или от около 3 до 7 часов. В определенных вариантах осуществления выделенный осадок сушат при пониженном давлении при температуре от около 25°C до около 35°C в течение от около 0,5 часа до около 3 часов; затем при температуре от около 35°C до около 45°C в течение от около 0,5 часа до около 3 часов; затем при температуре от около 40°C до около 50°C в течение от около 0,5 часа до около 3 часов; а затем при температуре от около 45°C до около 55°C. В еще одних вариантах осуществления выделенный осадок сушат при пониженном давлении и температуре от около 25°C до около 35°C в течение около 0,5 до около 2,5 часов; затем при температу-

ре от около 35°C до около 45°C в течение от около 0,5 до около 2,5 часов; затем при температуре от около 40°C до около 50°C в течение от около 0,5 до около 2,5 часов; а затем при температуре от около 45°C до около 55°C. В определенных вариантах осуществления этап сушки выделенного осадка при температуре от около 45°C до около 55°C проводят в течение от около 0,5 до 15 часов, или от около 2 до 12 часов, или от около 3 до 10 часов, или от около 3 до 7 часов, или от около 4 до 8 часов. В еще одних вариантах осуществления выделенный осадок сушат при пониженном давлении при температуре около 30°C в течение от около 0,5 до около 2,5 часов; затем при температуре около 40°C в течение от около 0,5 до 2,5 часов; затем при температуре около 45°C в течение от около 0,5 до около 2,5 часов; а затем при температуре около 50°C. В некоторых вариантах осуществления этап сушки выделенного осадка при температуре около 50°C проводят в течение около 0,5-15 часов, или около 2-12 часов, или около 3-10 часов, или около 3-7 часов или около 4-8 часов. В других вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, выделенный осадок сушат при пониженном давлении в течение от около 2 часов до около 20 часов, от около 2 часов до около 18 часов, от около 2 часов до около 16 часов, от около 2 часов до около 14 часов, от около 2 часов до около 12 часов, от около 2 часов до около 6 часов, от около 3 часов до около 20 часов, от около 3 часов до около 18 часов, от около 3 часов до около 16 часов, от около 3 часов до около 14 часов, от около 3 часов до около 12 часов, от около 3 часов до около 10 часов, от около 3 часов до около 8 часов, от около 3 часов до около 6 часов, от около 5 часов до около 20 часов, от около 5 часов до около 18 часов, от около 5 часов до около 16 часов, от около 5 часов до около 14 часов, от около 5 часов до около 12 часов, от около 5 часов до около 10 часов, от около 5 часов до около 8 часов, от около 7 часов до около 20 часов, от около 7 часов до около 18 часов, от около 7 часов до около 16 часов, от около 7 часов до около 14 часов, от около 7 часов до около 12 часов или от около 7 часов до около 10 часов. В других вариантах осуществления, предложенных в данном документе способов, выделенный осадок сушат при пониженном давлении в течение от около 3 часов до около 10 часов. В других вариантах осуществления выделенный осадок сушат при пониженном давлении в течение от около 5 часов до около 10 часов. В других вариантах осуществления выделенный осадок сушат при пониженном давлении в течение от около 7 часов до около 10 часов. В некоторых вариантах осуществления от около 150 кг до около 400 кг или от около 200 до около 300 кг выделенного осадка сушат при пониженном давлении в течение от около 3 часов до около 10 часов, или от около 5 часов до около 10 часов, или от около 7 часов до около 10 часов для получения соединения 1. В определенных вариантах осуществления выделенный осадок (например, от около 150 кг до около 400 кг) сушат при пониженном давлении (например, от около 3 часов до около 12 часов, или от около 5 часов до около 12 часов, или от около 3 часов до около 10 часов, или от около 5 часов до 10 часов, или от около 7 часов до около 10 часов) до тех пор, пока не будет достигнуто менее чем около 6000 ч./млн, или менее чем около 5000 ч./млн 4000 ч./млн органического растворителя, или менее чем около 3000 ч./млн органического растворителя, или менее чем около 2000 ч./млн органического растворителя, для получения соединения 1. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит один или более спиртов. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит один или более C₁-C₈ или C₁-C₆, или C₁-C₄ спиртов. В определенных вариантах осуществления органический растворитель содержит изопропанол, н-пропанол, этанол или метанол или любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит этанол и н-пропанол. В других вариантах осуществления органический растворитель содержит изопропанол. В некоторых вариантах осуществления от около 150 кг до около 400 кг или от около 200 до около 300 кг выделенного осадка сушат при пониженном давлении от около 20 мм рт.ст. до около 60 мм рт.ст., или от около 25 мм рт.ст. до около 45 мм рт.ст., или около 35 мм рт.ст. в течение от около 3 часов до около 15 часов, или от около 5 часов до около 12 часов, или от около 7 часов до около 10 часов для получения соединения 1. В определенных вариантах осуществления выделенный осадок (например, от около 150 кг до около 400 кг) сушат при пониженном давлении (например, от около 20 мм рт.ст. до около 60 мм рт.ст., или от около 25 мм рт.ст. до около 45 мм рт.ст., или около 35 мм рт.ст., например, в течение от около 3 часов до около 15 часов, или от около 5 часов до около 12 часов, или от около 7 часов до около 10 часов) до тех пор, пока не будет достигнуто менее чем около 6000 ч./млн органического растворителя, или менее чем около 5000 ч./млн органического растворителя, или менее чем около 4000 ч./млн органического растворителя, или менее чем около 3000 ч./млн органического растворителя, для получения соединения 1. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит один или более спиртов. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит один или более C₁-C₆ или C₁-C₆, или C₁-C₄ спиртов. В определенных вариантах осуществления органический растворитель содержит изопропанол, н-пропанол, этанол или метанол или любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит этанол и н-пропанол. В других вариантах осуществления органический растворитель содержит изопропанол.

Для любого из способов сушки выделенного осадка, предложенных в данном документе, в некоторых вариантах осуществления указанная температура представляет собой температуру выделенного осадка во время сушки. В других вариантах осуществления это температура одного или более нагрева-

тельных элементов, которые приведены в контакт по меньшей мере с частью выделенного осадка. Например, в некоторых вариантах осуществления температуру выделенного осадка контролируют во время сушки с использованием сосуда с рубашкой. В некоторых вариантах осуществления сосуд с рубашкой представляет собой реактор периодического действия с рубашкой. В некоторых вариантах осуществления сосуд с рубашкой представляет собой вакуумную сушилку с рубашкой, такую как коническая сушилка, спиральная сушилка или лопастная сушилка. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления температура, указанная в способах сушки выделенного осадка, является температурой рубашки сосуда с рубашкой. В некоторых вариантах осуществления выделенный осадок сушат с использованием конической сушилки с рубашкой, и указанная в способе температура является температурой рубашки.

В некоторых вариантах осуществления использование одного из указанных значений температуры или давления, или времени, или диапазонов температуры, или давлений, или времен, или любых их комбинаций, приводит к получению композиции, увеличивающей объем кишечного содержимого, содержащей соединение 1, которое имеет особую стабильность, или содержание органического растворителя, или содержание воды, или соотношение тригидратной к безводной форме, или спектры ПРСА, или разнообразные их комбинации, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления значения температуры или давления, или времени, или их диапазоны, или комбинации любого из вышеперечисленного, как описано в данном документе для сушки выделенного осадка, могут быть объединены, например, с любым количеством осадка, или выделенного осадка, или формы свободного основания соединения 1, используемых в описанном процессе; или с одной или более дополнительных стадий, таких как перекристаллизация или промывка; или с любым из других условий или этапов, описанных в данном документе.

С. Количество

В некоторых вариантах осуществления количество времени, необходимое для сушки выделенного осадка для получения соединения 1, связано с количеством получаемого соединения 1, или количеством используемого свободного основания, или количеством выделенного осадка, или количеством выделенного осадка, который сушат. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере около 100 кг свободного основания (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]-гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира объединяют с органическим растворителем, по меньшей мере около 150 кг свободного основания объединяют с органическим растворителем, по меньшей мере около 175 кг свободного основания объединяют с органическим растворителем, по меньшей мере около 200 кг свободного основания объединяют с органическим растворителем, по меньшей мере около 250 кг свободного основания объединяют с органическим растворителем, по меньшей мере около 300 кг свободного основания объединяют с органическим растворителем, по меньшей мере около 350 кг свободного основания объединяют с органическим растворителем, по меньшей мере около 400 кг свободного основания объединяют с органическим растворителем, по меньшей мере около 450 кг свободного основания объединяют с органическим растворителем, по меньшей мере около 500 кг свободного основания объединяют с органическим растворителем. В некоторых вариантах осуществления, например, при использовании реактора большой емкости, по меньшей мере, около 1 метрической тонны свободного основания объединяют с органическим растворителем. В некоторых вариантах осуществления от около 100 кг до около 2000 кг свободного основания объединяют с органическим растворителем, от около 100 кг до около 1000 кг свободного основания объединяют с органическим растворителем, от около 100 кг до около 800 кг свободного основания объединяют с органическим растворителем, от около 100 кг до около 600 кг свободного основания объединяют с органическим растворителем, от около 100 кг до около 400 кг свободного основания объединяют с органическим растворителем, от около 150 кг до около 2000 кг свободного основания объединяют с органическим растворителем, от около 150 кг до около 1000 кг свободного основания объединяют с органическим растворителем, от около 150 кг до около 800 кг свободного основания объединяют с органическим растворителем, от около 150 кг до около 600 кг свободного основания объединяют с органическим растворителем, от около 150 кг до около 400 кг свободного основания объединяют с органическим растворителем, от около 150 кг до около 300 кг свободного основания объединяют с органическим растворителем, от около 150 кг до около 250 кг свободного основания объединяют с органическим растворителем, от около 200 кг до около 350 кг свободного основания объединяют с органическим растворителем или от около 200 кг до около 300 кг свободного основания объединяют с органическим растворителем. Как описано в данном документе, в некоторых вариантах осуществления свободное основание объединяют с органическим растворителем и водой для получения смеси. Таким образом, для любого количества свободного основания, которое объединяют с органическим растворителем, как описано в данном документе, в некоторых вариантах осуществления это количество свободного основания объединяют с органическим растворителем и водой с образованием смеси.

В некоторых вариантах осуществления выделяют по меньшей мере около 100 кг осадка, выделяют по меньшей мере около 150 кг осадка, выделяют по меньшей мере около 175 кг осадка, выделяют по меньшей мере около 200 кг осадка, выделяют по меньшей мере около 250 кг осадка, выделяют по меньшей мере около 300 кг осадка, выделяют по меньшей мере около 350 кг осадка, выделяют по меньшей

мере около 400 кг осадка, выделяют по меньшей мере около 450 кг осадка или выделяют по меньшей мере около 500 кг осадка. В определенных вариантах осуществления, например, при использовании реактора большой емкости, выделяют по меньшей мере 1 метрическую тонну осадка. В некоторых вариантах осуществления выделяют от около 100 кг до около 2000 кг осадка, выделяют от около 100 кг до около 1000 кг осадка, выделяют от около 100 кг до около 800 кг осадка, выделяют от около 100 кг до около 600 кг осадка, выделяют от около 100 кг до около 400 кг осадка, выделяют от около 150 кг до около 2000 кг осадка, выделяют от около 150 кг до около 1000 кг осадка, выделяют от около 150 кг до около 800 кг осадка, выделяют от около 150 кг до около 600 кг осадка, выделяют от около 150 кг до около 400 кг осадка, выделяют от около 150 кг до около 300 кг осадка, выделяют от около 150 до около 250 кг осадка, выделяют от около 200 до около 350 кг осадка или выделяют от около 200 до около 300 кг осадка.

В некоторых вариантах осуществления сушат по меньшей мере около 100 кг выделенного осадка, сушат по меньшей мере около 150 кг выделенного осадка, сушат по меньшей мере около 175 кг выделенного осадка, сушат по меньшей мере около 200 кг выделенного осадка, сушат по меньшей мере около 250 кг выделенного осадка, сушат по меньшей мере около 300 кг выделенного осадка, сушат по меньшей мере около 350 кг выделенного осадка, сушат по меньшей мере около 400 кг выделенного осадка, сушат по меньшей мере около 450 кг выделенного осадка, или по меньшей мере около 500 кг выделенного осадка. В промышленных условиях, например, с использованием сушилки большой емкости, сушат по меньшей мере 1 метрическую тонну выделенного осадка. В некоторых вариантах осуществления сушат от около 100 кг до около 2000 кг выделенного осадка, сушат от около 100 кг до около 1000 кг выделенного осадка, сушат от около 100 кг до около 800 кг выделенного осадка, сушат от около 100 кг до около 600 кг выделенного осадка, сушат от около 100 кг до около 400 кг выделенного осадка, сушат от около 150 кг до около 2000 кг выделенного осадка, сушат от около 150 кг до около 1000 кг выделенного осадка, сушат от около 150 кг до около 800 кг выделенного осадка, сушат от около 150 кг до около 600 кг выделенного осадка, сушат от около 150 кг до около 400 кг выделенного осадка, сушат от около 150 кг до около 300 кг выделенного осадка, сушат от около 150 кг до около 250 кг выделенного осадка, сушат от около 200 кг до около 350 кг выделенного осадка или сушат от около 200 кг до около 300 кг выделенного осадка. В других вариантах осуществления получают по меньшей мере около 100 кг соединения 1, получают по меньшей мере около 150 кг соединения 1, получают по меньшей мере около 175 кг соединения 1, получают по меньшей мере около 200 кг соединения 1, получают по меньшей мере около 250 кг соединения 1, получают по меньшей мере около 300 кг соединения 1, получают по меньшей мере около 350 кг соединения 1, получают по меньшей мере около 400 кг соединения 1, получают по меньшей мере около 450 кг соединения 1 или получают по меньшей мере около 500 кг соединения 1. В определенных вариантах осуществления, например, с использованием промышленного производственного оборудования, получают по меньшей мере 1 метрическую тонну соединения 1. В некоторых вариантах осуществления получают от около 100 кг до около 2000 кг соединения 1, получают от около 100 кг до около 1000 кг соединения 1, получают от около 100 кг до около 800 кг соединения 1, получают от около 100 кг до около 600 кг соединения 1, получают от около 100 кг до около 400 кг соединения 1, получают от около 150 кг до около 2000 кг соединения 1, получают от около 150 кг до около 1000 кг соединения 1, получают от около 150 кг до около 800 кг соединения 1, получают от около 150 кг до около 600 кг соединения 1, получают от около 150 кг до около 400 кг соединения 1, получают от около 150 кг до около 300 кг соединения 1, получают от около 150 до около 250 кг соединения 1, получают от около 200 до около 350 кг соединения 1 или получают от около 200 до около 300 кг соединения 1.

D. Дополнительные этапы

Способы получения композиции, увеличивающей объем кишечного содержимого, содержащей соединение 1, предложенные в данном документе, в некоторых вариантах осуществления могут включать один или более дополнительных этапов. Например, в некоторых вариантах осуществления после или во время перемешивания смеси до образования осадка на этапе (с) к смеси добавляют дополнительный растворитель перед выделением осадка. В некоторых вариантах осуществления дополнительный растворитель содержит органический растворитель. В определенных вариантах осуществления органический растворитель содержит один или более спиртов. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит один или более C_1 - C_8 или C_1 - C_6 , или C_1 - C_4 спиртов. В определенных вариантах осуществления органический растворитель содержит изопропанол, н-пропанол, этанол или метанол или любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит этанол и н-пропанол. В других вариантах осуществления органический растворитель содержит изопропанол. В некоторых вариантах осуществления на этапе (с) регулируют содержание воды и органического растворителя в смеси, при этом вода присутствует в количестве от 5% до 15 мас.%, или от около 8% до около 12% масс. В некоторых вариантах осуществления на этапе (с) регулируют содержание воды и органического растворителя в смеси так, чтобы объемное соотношение составляло менее чем 3:7. В некоторых вариантах осуществления на этапе (с) регулируют содержание воды и органического растворителя в смеси так, чтобы объемное соотношение составляло менее чем 1:4. В определенных вариантах осуществления на этапе (с) регулируют содержание воды и органического растворителя в смеси так, чтобы объемное соотношение составляло менее чем 1:3, менее чем 1:4, менее чем 1:5, менее чем 1:6, менее чем 1:7,

менее чем 1:8 или менее чем 1:9 по объему. В определенных вариантах осуществления соотношение составляет около 1:9. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит один или более спиртов. В любом из этих вариантов осуществления органический растворитель может содержать один или более C_1 - C_8 или C_1 - C_6 , или C_1 - C_4 спиртов. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит этанол и н-пропанол. В определенных вариантах осуществления органический растворитель содержит изопропанол. В определенных вариантах осуществления органический растворитель представляет собой изопропанол.

а. Перекристаллизация

В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любым из других вариантов осуществления, описанных в данном документе, способ получения соединения 1 включает один или более этапов перекристаллизации. Таким образом, например, в некоторых вариантах осуществления, после образования выделенного осадка на этапе (d) и перед сушкой выделенного осадка на этапе (e), по меньшей мере, часть выделенного осадка растворяют в растворителе для перекристаллизации с образованием перекристаллизуемой смеси, перекристаллизуемую перемешивают с образованием перекристаллизованного осадка, и перекристаллизованный осадок выделяют с образованием выделенного осадка. Этот выделенный осадок может, например, быть перенесен на этап (e) и высушен с образованием соединения 1, или, в некоторых вариантах осуществления, может быть подвергнут одной или более дополнительным этапам, таким как другая перекристаллизация или стадия промывки, или их комбинация.

Могут использовать любые подходящие условия перекристаллизации. В определенных вариантах осуществления используют растворитель для перекристаллизации, содержащий воду и органический растворитель. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит один или более спиртов, например изопропанол, н-пропанол, этанол или метанол, или любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации содержит воду и органический растворитель, при этом вода присутствует в количестве от 5% до 15 мас.%, или от около 8% до около 12 мас.%. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации содержит воду и органический растворитель в объемном соотношении менее чем 3:7. В определенных вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации содержит воду и органический растворитель в объемном соотношении менее чем 1:4. В определенных вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации содержит воду и органический растворитель в объемном соотношении менее чем 1:3, менее чем 1:4, менее чем 1:5, менее чем 1:6, менее чем 1:7, менее чем 1:8 или менее чем 1:9 по объему. В определенных вариантах осуществления соотношение составляет около 1:9. В любом из этих вариантов осуществления органический растворитель может содержать один или более C_1 - C_8 или C_1 - C_6 , или C_1 - C_4 спиртов. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит этанол и н-пропанол. В определенных вариантах осуществления органический растворитель содержит изопропанол. В определенных вариантах осуществления органический растворитель представляет собой изопропанол. В некоторых вариантах осуществления изобретения использование растворителя для перекристаллизации, содержащего воду и органический растворитель в объемном соотношении менее чем 3:7 по объему (например, менее чем 1:4, например, около 1:9), дает кристаллическую форму соединения 1 с более высоким выходом, чем при использовании более высокого соотношения воды к органическому растворителю (например, изопропанолу). В определенных вариантах осуществления смесь для перекристаллизации фильтруют перед перемешиванием до образования перекристаллизованного осадка. В некоторых вариантах осуществления перекристаллизованный осадок выделяют центрифугированием, фильтрацией или другими способами с образованием выделенного осадка. В некоторых вариантах осуществления при перекристаллизации по меньшей мере части выделенного осадка перекристаллизуемую смесь перемешивают при температуре менее 50°C. В некоторых вариантах осуществления перекристаллизуемую смесь перемешивают при температуре 45°C или менее, 40°C или менее, 35°C или менее, 30°C или менее, 25°C или менее, или 20°C или менее. В определенных вариантах осуществления перекристаллизуемую смесь перемешивают при температуре от 20°C до 45°C, от 20°C до 40°C, от 20°C до 35°C, от 25°C до 45°C, от 25°C до 40°C или от 25°C до 35°C. В некоторых вариантах осуществления перекристаллизуемую смесь перемешивают при температуре 30°C или менее. В определенных вариантах осуществления перекристаллизация по меньшей мере части выделенного осадка при температуре менее чем 50°C (такой как, например, от 20°C до 40°C, или от 25°C до 35°C, или около 30°C) дает кристаллическую форму соединения 1 с более высоким выходом, чем при использовании более высокой температуры перекристаллизации. В определенных вариантах осуществления перекристаллизация по меньшей мере части выделенного осадка при температуре менее чем 50°C (такой как, например, от 20°C до 40°C, или от 25°C до 35°C, или около 30°C), и использование растворителя для перекристаллизации, содержащего воду и органический растворитель в объемном соотношении менее чем 3:7 по объему (например, менее чем 1:4, например, около 1:9), дает кристаллическую форму соединения 1 с более высоким выходом, чем при использовании более высокой температуры перекристаллизации или более высокого соотношения воды к органическому растворителю. В некоторых вариантах осуществления использование изопропанола в качестве органического растворителя при перекристаллизации также способствует более высокому выходу по сравнению с использованием другого органического растворителя в том же процессе. Таким образом, в

некоторых вариантах осуществления способ получения соединения 1 (например, способы получения композиции, увеличивающей объём кишечного содержимого, содержащей соединение 1) включает объединение свободного основания (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира с органическим растворителем с образованием смеси; доведение pH смеси от 3,5 до 4,5 добавлением соляной кислоты; перемешивание смеси до образования осадка; выделение осадка; растворение по меньшей мере части выделенного осадка в растворителе для перекристаллизации с образованием перекристаллизуемой смеси; перемешивание перекристаллизуемой смеси до образования перекристаллизованного осадка; выделение перекристаллизованного осадка с образованием выделенного осадка; и сушка выделенного осадка при пониженном давлении с получением тригидратной формы (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли (соединение 1).

b. Этап промывки

В других вариантах осуществления по меньшей мере часть выделенного осадка промывают один или более раз перед сушкой при пониженном давлении. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть выделенного осадка промывают один или более раз водной промывкой перед сушкой при пониженном давлении. В некоторых вариантах осуществления выделенный осадок, промытый один или более раз, выделяли из перекристаллизуемой смеси. В других вариантах осуществления выделенный осадок, промытый один или более раз, не подвергали перекристаллизации. В определенных вариантах осуществления водная промывка содержит органический растворитель. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит один или более спиртов. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит один или более C₁-C₈ или C₁-C₆, или C₁-C₄ спиртов. В определенных вариантах осуществления органический растворитель содержит изопропанол, n-пропанол, этанол или метанол или любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель содержит этанол и n-пропанол. В других вариантах осуществления органический растворитель содержит изопропанол. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере часть выделенного осадка промывают один или более раз водной промывкой перед сушкой при пониженном давлении, при этом водная промывка содержит органический растворитель и воду. В некоторых вариантах осуществления водная промывка содержит воду и один или более спиртов, например воду и изопропанол, n-пропанол, этанол или метанол, или любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления водная промывка содержит воду в количестве от около 5% до около 15% по массе или от около 8% до около 12% по массе. В некоторых вариантах осуществления водная промывка содержит воду и органический растворитель в объемном соотношении менее чем 3:7 или менее чем 1:4, например около 1:9. В некоторых вариантах осуществления выделенный осадок промывают один или более раз водным промывочным раствором, содержащим изопропанол и воду, перед сушкой при пониженном давлении с получением соединения 1. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способ получения соединения 1 (например, способы получения композиции, увеличивающей объём кишечного содержимого, содержащей соединение 1) включает объединение свободного основания (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира с органическим растворителем с образованием смеси; доведение pH смеси от 3,5 до 4,5 добавлением соляной кислоты; перемешивание смеси до образования осадка; выделение осадка; промывание выделенного осадка; а после промывки сушка выделенного осадка при пониженном давлении с получением тригидратной формы (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли (соединение 1). В некоторых вариантах осуществления выделенный осадок промывают водной промывкой, при этом водная промывка содержит органический растворитель и около от 5% до 15 мас.% воды.

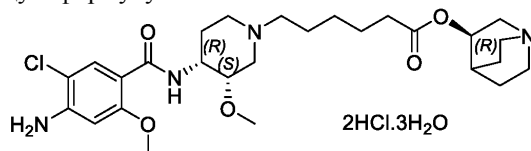
В некоторых вариантах осуществления значения температуры или растворители (включая соотношения или значения процентного содержания органического растворителя и воды), или их диапазоны, или комбинации любого из вышеперечисленного, как описано в данном документе для промывки выделенного осадка, или для перекристаллизации, или их комбинации, могут быть объединены, например, с любым количеством осадка или выделенного осадка, или свободного основания, или соединения 1, используемого в описанном процессе; или любым из значений температуры, давления или времени, или их диапазонов, или комбинации любого из них на этапе сушки, описанном в данном документе; или любым из других условий или этапов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления включение одного или более этапов перекристаллизации или промывки, как описано в данном документе, или их комбинаций в процессе изготовления композиции, увеличивающей объём кишечного содержимого, как описано в данном документе, приводит к композиции, увеличивающей объём кишечного содержимого, содержащей соединение 1, которое имеет определенную стабильность или содержание органического растворителя, или содержание воды, или соотношение тригидратной к безводной форме, или спектры ПРСА, или их разнообразные комбинации, как описано в данном документе.

В предложенном описании излагаются многочисленные примеры конфигураций, способов, параметров и т.п. Однако следует понимать, что такое описание не предназначено для ограничения объема

настоящего раскрытия, а вместо этого предлагается как описание примеров вариантов осуществления изобретения.

Перечисленные варианты осуществления изобретения

Вариант осуществления изобретения I-1. Композиция, увеличивающая объем кишечного содержимого, содержащая тригидратную форму (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]-гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли, имеющую следующую формулу:



и по меньшей мере один контейнер.

Вариант осуществления изобретения I-2. Композиция, увеличивающая объем кишечного содержимого, по варианту осуществления изобретения I-1, содержащая по меньшей мере 75 мас.%, тригидратной формы (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]-гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли, причем масса не включает массу по меньшей мере одного контейнера.

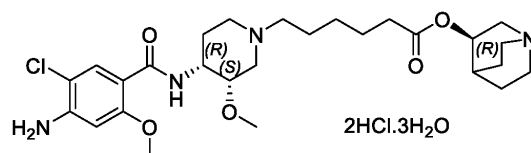
Вариант осуществления изобретения I-3. Композиция, увеличивающая объем кишечного содержимого, по варианту осуществления изобретения I-1 или I-2, дополнительно содержащая безводную форму (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]-гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли, причем соотношение тригидратной формы к безводной составляет по меньшей мере около 4:1. Вариант осуществления изобретения I-4. Композиция, увеличивающая объем кишечного содержимого, по варианту осуществления изобретения I-1 или I-2, содержащая по меньшей мере около 6,5 мас.%, воды по отношению к общей массе (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли, присутствующей в безводной или тригидратной форме.

Вариант осуществления изобретения I-5. Композиция, увеличивающая объем кишечного содержимого, по варианту осуществления изобретения I-3, отличающаяся тем, что соотношение тригидратной формы к безводной форме составляет по меньшей мере около 11:1.

Вариант осуществления изобретения I-6. Композиция, увеличивающая объем кишечного содержимого, по любому из вариантов осуществления изобретения I-1-I-4, содержащая по меньшей мере около 7,5 мас.%, воды по отношению к общей массе (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли, присутствующей в безводной или тригидратной форме.

Вариант осуществления изобретения I-7. Композиция, увеличивающая объем кишечного содержимого, по любому из вариантов осуществления изобретения I-1-I-6, отличающаяся тем, что тригидратная форма находится в кристаллической форме, и при том, что кристаллическая форма имеет пики пРСА при $7,74 \pm 0,5^\circ$ и $20,95 \pm 0,5^\circ$.

Вариант осуществления изобретения I-8. Фармацевтическая композиция, содержащая тригидратную форму (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли, имеющая следующую формулу:



и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Вариант осуществления изобретения I-9. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления изобретения I-8, дополнительно содержащая безводную форму (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли, причем соотношение тригидратной формы к безводной составляет по меньшей мере около 4:1.

Вариант осуществления изобретения I-10. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления изобретения I-8, содержащая от около 6,5% до около 10 мас.% воды по отношению к общей массе (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли, присутствующей в безводной или тригидратной форме.

Вариант осуществления изобретения I-11. Фармацевтическая композиция по варианту осуществле-

ния изобретения I-9, отличающаяся тем, что соотношение тригидратной формы к безводной форме составляет по меньшей мере около 11:1.

Вариант осуществления изобретения I-12. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления изобретения I-8-I-11, содержащая от около 7,5% до около 9 мас.%, воды по отношению к общей массе (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли, присутствующей в безводной или тригидратной форме.

Вариант осуществления изобретения I-13. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления изобретения I-8-I-12, содержащая менее 1 мас.% безводной формы (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли.

Вариант осуществления изобретения I-14. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления изобретения I-8-I-13, отличающаяся тем, что тригидратная форма находится в кристаллической форме, и при этом кристаллическая форма имеет пики ПРСА при $7,74 \pm 0,5^\circ$ и $20,95 \pm 0,5^\circ$.

Вариант осуществления изобретения I-15. Дозированная форма, содержащая фармацевтическую композицию по любому из вариантов осуществления изобретения I-8-I-14.

Вариант осуществления изобретения I-16. Дозированная форма по варианту осуществления изобретения I-15, отличающаяся тем, что дозированная форма содержит одну или более таблеток или одну или более капсул.

Вариант осуществления изобретения I-17. Набор, содержащий дозированную форму по варианту осуществления изобретения I-15 или I-16 и упаковку.

Вариант осуществления изобретения I-18. Набор по варианту осуществления изобретения I-17, отличающийся тем, что упаковка представляет собой блистерную упаковку.

Вариант осуществления изобретения I-19. Способ улучшения моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления изобретения I-8-I-14 или дозированной формы по варианту осуществления изобретения I-15 или I-16.

Вариант осуществления изобретения I-20. Способ по варианту осуществления изобретения I-19, отличающийся тем, что нуждающийся в этом субъект страдает желудочно-кишечным расстройством.

Вариант осуществления изобретения I-21. Способ лечения желудочно-кишечного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления изобретения I-8-I-14 или дозированной формы по варианту осуществления изобретения I-15 или I-16.

Вариант осуществления изобретения I-22. Способ по варианту осуществления изобретения I-20 или I-21, отличающийся тем, что желудочно-кишечное расстройство выбрано из группы, состоящей из гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), функциональной диспепсии или функционального нарушения моторики, пареза желудка, паралитической непроходимости кишечника, послеоперационной непроходимости кишечника, рвоты, тошноты, изжоги, псевдообструкции кишечника, синдрома раздраженного кишечника (IBS), запора, непереносимости энтерального питания (EFI) и эзофагита.

Вариант осуществления изобретения I-23. Применение по варианту осуществления изобретения I-22, отличающееся тем, что ГЭРБ представляет собой ГЭРБ, резистентную к ингибиторам протонной помпы (PPI).

Вариант осуществления изобретения I-24. Применение по варианту осуществления изобретения I-22, отличающееся тем, что запор представляет собой запор, вызванный опиатами (OIC), хронический идиопатический запор (CIC) или запор, связанный с типом запора с синдромом раздраженного кишечника (IBSc).

Вариант осуществления изобретения I-25. Применение по варианту осуществления изобретения I-22, отличающееся тем, что эзофагит является эрозивным эзофагитом (EE) или эозинофильным эзофагитом (EoE).

Вариант осуществления изобретения I-26. Применение по варианту осуществления изобретения I-22, отличающееся тем, что IBS представляет собой тип синдрома раздраженного кишечника с запором (IBSc).

Вариант осуществления изобретения I-27. Применение по варианту осуществления изобретения I-22, отличающееся тем, что гастропарез представляет собой диабетический гастропарез или идиопатический, или функциональный гастропарез.

Вариант осуществления изобретения I-28. Применение по варианту осуществления изобретения I-20 или I-21, отличающееся тем, что желудочно-кишечное расстройство выбрано из группы, состоящей из ГЭРБ, резистентной к ингибиторам протонной помпы (PPI), рвоты, гастропареза, запора, вызванного опиатами (OIC), хронического идиопатического запора (CIC), эрозивного эзофагита (EE), эозинофильного эзофагита (EoE), функциональной диспепсии (FD) или функционального нарушения моторики (FMD), кишечной псевдообструкции, типа синдрома раздраженного кишечника с запором (IBSc), непереносимо-

сти энтерального питания (EFI) и послеоперационной кишечной непроходимости.

Вариант осуществления изобретения I-29. Применение по варианту осуществления изобретения I-20 или I-21, отличающееся тем, что желудочно-кишечное расстройство выбрано из группы, состоящей из послеоперационной кишечной непроходимости, хронической пастбищной тетании, запора, мегаколона, гастрита, застоя желудочно-кишечного тракта и дефекта опорожнения сычуга.

Вариант осуществления изобретения I-30. Применение по варианту осуществления изобретения I-29, отличающееся тем, что гастрит представляет собой атрофический гастрит.

Вариант осуществления изобретения I-31. Применение тригидратной формы (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли при производстве лекарственного средства для улучшения моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом.

Вариант осуществления изобретения I-32. Применение по варианту осуществления изобретения I-31, отличающееся тем, что нуждающийся в этом субъект страдает желудочно-кишечным расстройством.

Вариант осуществления изобретения I-33. Применение тригидратной формы (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли при производстве лекарственного средства для лечения желудочно-кишечного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

Вариант осуществления изобретения I-34. Применение по варианту осуществления изобретения I-32 или I-33, отличающееся тем, что желудочно-кишечное расстройство выбрано из группы, состоящей из гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), функциональной диспепсии или функционального нарушения моторики, пареза желудка, паралитической непроходимости кишечника, послеоперационной непроходимости кишечника, рвоты, тошноты, изжоги, псевдообструкции кишечника, синдрома раздраженного кишечника (IBS), запора, непереносимости энтерального питания (EFI) и эзофагита.

Вариант осуществления изобретения I-35. Применение по варианту осуществления изобретения I-34, отличающееся тем, что ГЭРБ представляет собой ГЭРБ, резистентную к ингибиторам протонной помпы (PPI).

Вариант осуществления изобретения I-36. Применение по варианту осуществления изобретения I-34, отличающееся тем, что запор представляет собой запор, вызванный опиатами (OIC), хронический идиопатический запор (CIC) или запор, связанный с типом запора с синдромом раздраженного кишечника (IBSc).

Вариант осуществления изобретения I-37. Применение по варианту осуществления изобретения I-34, отличающееся тем, что эзофагит является эрозивным эзофагитом (EE) или эозинофильным эзофагитом (EoE).

Вариант осуществления изобретения I-38. Применение по варианту осуществления изобретения I-34, отличающееся тем, что IBS представляет собой тип синдрома раздраженного кишечника с запором (IBSc).

Вариант осуществления изобретения I-39. Применение по варианту осуществления изобретения I-34, отличающееся тем, что гастропарез представляет собой диабетический гастропарез или идиопатический, или функциональный гастропарез.

Вариант осуществления изобретения I-40. Применение по варианту осуществления изобретения I-32 или I-33, отличающееся тем, что желудочно-кишечное расстройство выбрано из группы, состоящей из ГЭРБ, резистентной к ингибиторам протонной помпы (PPI), рвоты, гастропареза, запора, вызванного опиатами (OIC), хронического идиопатического запора (CIC), эрозивного эзофагита (EE), эозинофильного эзофагита (EoE), функциональной диспепсии (FD) или функционального нарушения моторики (FMD), кишечной псевдообструкции, типа синдрома раздраженного кишечника с запором (IBSc), непереносимости энтерального питания (EFI) и послеоперационной кишечной непроходимости.

Вариант осуществления изобретения I-41. Применение по варианту осуществления изобретения I-32 или I-33, отличающееся тем, что желудочно-кишечное расстройство выбрано из группы, состоящей из послеоперационной кишечной непроходимости, хронической пастбищной тетании, запора, мегаколона, гастрита, застоя желудочно-кишечного тракта и дефекта опорожнения сычуга.

Вариант осуществления изобретения I-42. Применение по варианту осуществления изобретения I-41, отличающееся тем, что гастрит представляет собой атрофический гастрит.

Вариант осуществления изобретения I-43. Соединение для применения для улучшения моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, причем соединение представляет собой тригидратную форму (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли.

Вариант осуществления изобретения I-44. Соединение для применения по варианту осуществления изобретения I-43, отличающееся тем, что субъект, нуждающийся в этом, страдает желудочно-кишечным расстройством.

Вариант осуществления изобретения I-45. Соединение для лечения желудочно-кишечного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, причем соединение представляет собой тригидратную форму (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксиперидин-1-ил]гексановой ки-

слоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли.

Вариант осуществления изобретения I-46. Соединение для применения по варианту осуществления изобретения I-44 или I-45, отличающееся тем, что желудочно-кишечное расстройство выбрано из группы, состоящей из гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), функциональной диспепсии или функционального нарушения моторики, пареза желудка, паралитической непроходимости кишечника, послеоперационной непроходимости кишечника, рвоты, тошноты, изжоги, псевдообструкции кишечника, синдрома раздраженного кишечника (IBS), запора, непереносимости энтерального питания (EFI) и эзофагита.

Вариант осуществления изобретения I-47. Соединение для применения по варианту осуществления изобретения I-46, отличающееся тем, что ГЭРБ представляет собой ГЭРБ, резистентную к ингибиторам протонной помпы (PPI).

Вариант осуществления изобретения I-48. Соединение для применения по варианту осуществления изобретения I-46, отличающееся тем, что запор представляет собой запор, вызванный опиатами (OIC), хронический идиопатический запор (CIC) или запор, связанный с типом запора с синдромом раздраженного кишечника (IBSc).

Вариант осуществления изобретения I-49. Соединение для применения по варианту осуществления изобретения I-46, отличающееся тем, что эзофагит является эрозивным эзофагитом (EE) или эозинофильным эзофагитом (EoE).

Вариант осуществления изобретения I-50. Соединение для применения по варианту осуществления изобретения I-46, отличающееся тем, что IBS представляет собой тип синдрома раздраженного кишечника с запором (IBSc).

Вариант осуществления изобретения I-51. Соединение для применения по варианту осуществления изобретения I-46, отличающееся тем, что гастропарез представляет собой диабетический гастропарез или идиопатический, или функциональный гастропарез.

Вариант осуществления изобретения I-52. Соединение для применения по варианту осуществления изобретения I-44 или I-45, отличающееся тем, что желудочно-кишечное расстройство выбрано из группы, состоящей из ГЭРБ, резистентной к ингибиторам протонной помпы (PPI), рвоты, гастропареза, запора, вызванного опиатами (OIC), хронического идиопатического запора (CIC), эрозивного эзофагита (EE), эозинофильного эзофагита (EoE), функциональной диспепсии (FD) или функционального нарушения моторики (FMD), кишечной псевдообструкции, типа синдрома раздраженного кишечника с запором (IBSc), непереносимости энтерального питания (EFI) и послеоперационной кишечной непроходимости.

Вариант осуществления изобретения I-53. Соединение для применения по варианту осуществления изобретения I-44 или I-45, отличающееся тем, что желудочно-кишечное расстройство выбрано из группы, состоящей из послеоперационной кишечной непроходимости, хронической пастбищной тетании, запора, мегаколона, гастрита, застоя желудочно-кишечного тракта и дефекта опорожнения сычуга.

Вариант осуществления изобретения I-54. Соединение для применения по варианту осуществления изобретения I-53, отличающееся тем, что гастрит представляет собой атрофический гастрит.

Вариант осуществления изобретения I-55. Фармацевтическая композиция для применения для улучшения моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, причем фармацевтическая композиция содержит тригидратную форму (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли.

Вариант осуществления изобретения I-56. Фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления изобретения I-55, отличающаяся тем, что субъект, нуждающийся в этом, страдает желудочно-кишечным расстройством.

Вариант осуществления изобретения I-57. Фармацевтическая композиция для применения при лечении желудочно-кишечного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция содержит тригидратную форму (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли.

Вариант осуществления изобретения I-58. Фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления изобретения I-56 или I-57, отличающаяся тем, что желудочно-кишечное расстройство выбрано из группы, состоящей из гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), функциональной диспепсии или функционального нарушения моторики, пареза желудка, паралитической непроходимости кишечника, послеоперационной непроходимости кишечника, рвоты, тошноты, изжоги, псевдообструкции кишечника, синдрома раздраженного кишечника (IBS), запора, непереносимости энтерального питания (EFI) и эзофагита.

Вариант осуществления изобретения I-59. Фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления изобретения I-58, отличающаяся тем, что ГЭРБ представляет собой ГЭРБ, резистентную к ингибиторам протонной помпы (PPI).

Вариант осуществления изобретения I-60. Фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления изобретения I-58, отличающаяся тем, что запор представляет собой запор, вызван-

ный опиатами (ОИС), хронический идиопатический запор (СИС) или запор, связанный с типом запора с синдромом раздраженного кишечника (IBSc).

Вариант осуществления изобретения I-61. Фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления изобретения I-58, отличающаяся тем, что эзофагит является эрозивным эзофагитом (ЕЕ) или эозинофильным эзофагитом (ЕоЕ).

Вариант осуществления изобретения I-62. Фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления изобретения I-58, отличающаяся тем, что IBS представляет собой тип синдрома раздраженного кишечника с запором (IBSc).

Вариант осуществления изобретения I-63. Фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления изобретения I-58, отличающаяся тем, что гастропарез представляет собой диабетический гастропарез или идиопатический, или функциональный гастропарез.

Вариант осуществления изобретения I-64. Фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления изобретения I-56 или I-57, отличающаяся тем, что желудочно-кишечное расстройство выбрано из группы, состоящей из ГЭРБ, резистентной к ингибиторам протонной помпы (PPI), рвоты, гастропареза, запора, вызванного опиатами (ОИС), хронического идиопатического запора (СИС), эрозивного эзофагита (ЕЕ), эозинофильного эзофагита (ЕоЕ), функциональной диспепсии (FD) или функционального нарушения моторики (FMD), кишечной псевдообструкции, типа синдрома раздраженного кишечника с запором (IBSc), непереносимости энтерального питания (ЕFI) и послеоперационной кишечной непроходимости.

Вариант осуществления изобретения I-65. Фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления изобретения I-56 или I-57, отличающаяся тем, что желудочно-кишечное расстройство выбрано из группы, состоящей из послеоперационной кишечной непроходимости, хронической пастбищной тетании, запора, мегаколона, гастрита, застоя желудочно-кишечного тракта и дефекта опорожнения сычуга.

Вариант осуществления изобретения I-66. Фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления изобретения I-65, отличающаяся тем, что гастрит представляет собой атрофический гастрит.

Вариант осуществления изобретения I-67. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения I-19-I-26, применение по любому из вариантов осуществления изобретения I-31-I-40, соединение для применения по любому из вариантов осуществления изобретения I-43-I-52, или фармацевтическая композиция для применения по любому из вариантов осуществления изобретения I-55-I-64, отличающиеся тем, что нуждающийся в этом субъект является человеком.

Вариант осуществления изобретения I-68. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения I-19-I-21 или I-26-I-28, применение по любому из вариантов осуществления изобретения I-31-I-33 или I-40-I-42, соединение для применения по любому из вариантов осуществления изобретения I-43-I-45 или I-52-I-54, или фармацевтическая композиция для применения по любому из вариантов осуществления изобретения I-55-I-57 или I-64-I-66, отличающиеся тем, что нуждающийся в этом субъект представляет собой животное, не являющееся человеком.

Вариант осуществления изобретения I-69. Способ, применение, соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления изобретения I-68, отличающиеся тем, что животное, не являющееся человеком, представляет собой жвачное животное, животное семейства лошадиных, кошку, собаку, кролика или морскую свинку.

Вариант осуществления изобретения I-70. Способ, применение, соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления изобретения I-69, отличающиеся тем, что жвачное животное представляет собой овцу, корову, яка, бизона или буйвола.

Вариант осуществления изобретения I-71. Способ, применение, соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления изобретения I-69, отличающиеся тем, что животное семейства лошадиных представляет собой лошадь или осла.

Вариант осуществления изобретения I-72. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения I-19-I-28 или I-67-I-71, применение по любому из вариантов осуществления изобретения I-31-I-42 или I-67-I-71, соединение для применения по любому из вариантов осуществления изобретения I-43-I-54 или I-67-I-71, или фармацевтическая композиция для применения по любому из вариантов осуществления изобретения I-55-I-71, отличающиеся тем, что нуждающимся в этом субъектом является новорожденный.

Вариант осуществления изобретения I-73. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения I-19-I-28 или I-67-I-72; применение по любому из вариантов осуществления изобретения I-31-I-42 или I-67-I-72; соединение для применения по любому из вариантов осуществления изобретения I-43-I-54 или I-67-I-72; или фармацевтическая композиция для применения по любому из вариантов осуществления изобретения I-55-I-72, отличающиеся тем, что фармацевтическую композицию вводят парентерально.

Вариант осуществления изобретения I-74. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения I-19-I-28 или I-67-I-72; применение по любому из вариантов осуществления изобретения I-31-I-42

25,2°±0,2°, 26,0°±0,2°, 27,2°±0,2°, 30,1°±0,2°, 32,4°±0,2°, 33,4°±0,2°, 38,2°±0,2° и 39,4°±0,2°.

Вариант осуществления изобретения I-82. Композиция, увеличивающая объём кишечного содержимого, по любому из вариантов осуществления изобретения I-1-I-7 или I-77-I-81; или фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления изобретения I-8-I-14 или I-77-I-81; или дозированная форма по любому из вариантов осуществления изобретения I-15, I-16 или I-77-I-81; или набор по любому из вариантов осуществления изобретения I-17, I-18 или I-77-I-81; способ по любому из вариантов осуществления изобретения I-19-I-30 или I-67-I-81; или применение по любому из вариантов осуществления изобретения I-31-I-42 или I-67-I-81; или соединение для применения по любому из вариантов осуществления изобретения I-43-I-54 или I-67-I-81; или фармацевтическая композиция для применения по любому из вариантов осуществления изобретения I-55-I-81, отличающиеся тем, что композиция, увеличивающая объём кишечного содержимого, фармацевтическая композиция, дозированная форма, набор или лекарственное средство содержат менее чем около 6000 ч./млн органического растворителя.

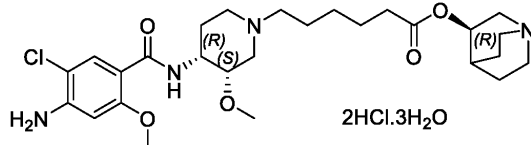
Вариант осуществления изобретения I-83. Композиция, увеличивающая объём кишечного содержимого, или фармацевтическая композиция, или дозированная форма, или набор, или способ, или соединение для применения, или фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления изобретения I-82, отличающиеся тем, что композиция, увеличивающая объём кишечного содержимого, фармацевтическая композиция, дозированная форма, набор или лекарственное средство содержат менее чем около 5000 ч./млн, менее чем около 4000 ч./млн, менее чем около 3000 ч./млн или менее чем около 2000 ч./млн органического растворителя.

Вариант осуществления изобретения I-84. Композиция, увеличивающая объём кишечного содержимого, или фармацевтическая композиция, или дозированная форма, или набор, или способ, или соединение для применения, или фармацевтическая композиция для применения по варианту осуществления изобретения I-82 или I-83, отличающиеся тем, что органический растворитель содержит один или более C₁-C₈ спиртов.

Вариант осуществления изобретения I-85. Композиция, увеличивающая объём кишечного содержимого, или фармацевтическая композиция, или дозированная форма, или набор, или способ, или соединение для применения, или фармацевтическая композиция для применения по любому из вариантов осуществления изобретения I-82-I-84, отличающиеся тем, что органический растворитель содержит этанол, n-пропанол или изопропанол, или их комбинацию.

Вариант осуществления изобретения I-86. Композиция, увеличивающая объём кишечного содержимого, или фармацевтическая композиция, или дозированная форма, или набор, или способ, или соединение для применения, или фармацевтическая композиция для применения по любому из вариантов осуществления изобретения I-82-I-85, отличающиеся тем, что органический растворитель содержит изопропанол.

Вариант осуществления изобретения II-1. Способ изготовления тригидратной формы (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли, имеющей следующую формулу:



включающий:

(a) объединение свободного основания (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира с органическим растворителем с образованием смеси;

(b) доведение pH смеси до значения от 3,5 до 4,5 путем добавления соляной кислоты;

(c) перемешивание смеси до образования осадка;

(d) выделение осадка с образованием выделенного осадка; а также

(e) сушка выделенного осадка под пониженным давлением до тех пор, пока содержание воды не достигнет от 6,5 мас.%, до 10 мас.%, с получением тригидратной формы (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли. Вариант осуществления изобретения II-2. Способ по варианту осуществления изобретения II-1, отличающийся тем, что выделенный осадок сушат при пониженном давлении до тех пор, пока содержание органического растворителя не станет менее чем около 6000 ч./млн.

Вариант осуществления изобретения II-3. Способ варианта осуществления изобретения II-1 или II-2, отличающийся тем, что органический растворитель содержит один или более спиртов.

Вариант осуществления изобретения II-4. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-3, отличающийся тем, что органический растворитель содержит этанол, n-пропанол или изопропанол или их комбинацию.

Вариант осуществления изобретения II-5. Способ по любому из вариантов осуществления изобре-

тения II-1-II-4, отличающийся тем, что органический растворитель содержит изопропанол.

Вариант осуществления изобретения II-6. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-5, отличающийся тем, что свободное основание объединяют с водой и органическим растворителем с образованием смеси.

Вариант осуществления изобретения II-7. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-6, отличающийся тем, что свободное основание объединяют с водой и органическим растворителем с образованием смеси, при этом вода присутствует в смеси в количестве от около 5% до около 15 мас.%, относительно органического растворителя.

Вариант осуществления изобретения II-8. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-7, отличающийся тем, что органический растворитель, объединенный со свободным основанием, содержит один или более спиртов.

Вариант осуществления изобретения II-9. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-8, отличающийся тем, что органический растворитель, объединенный со свободным основанием, содержит один или более C₁-C₈ спиртов.

Вариант осуществления изобретения II-10. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-9, отличающийся тем, что органический растворитель, объединенный со свободным основанием, содержит изопропанол.

Вариант осуществления изобретения II-11. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-10, отличающийся тем, что выделенный осадок сушат при пониженном давлении и температуре от около 20°C до около 60°C.

Вариант осуществления изобретения II-12. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-11, отличающийся тем, что выделенный осадок сушат при пониженном давлении в течение от около 3 часов до около 12 часов.

Вариант осуществления изобретения II-13. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-12, отличающийся тем, что выделенный осадок сушат при пониженном давлении при температуре от около 25°C до около 35°C, затем при температуре от около 30°C до около 45°C, затем при температуре от около 30°C до около 50°C, а затем при температуре от около 30°C до около 55°C.

Вариант осуществления изобретения II-14. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-13, отличающийся тем, что выделенный осадок сушат при пониженном давлении при температуре от около 25°C до около 35°C, затем при температуре от около 35°C до около 45°C, затем при температуре от около 40°C до около 50°C, а затем при температуре от около 45°C до около 55°C.

Вариант осуществления изобретения II-15. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-14, отличающийся тем, что выделенный осадок сушат при пониженном давлении и температуре от около 25°C до около 35°C в течение около 0,5 до около 2,5 часов; затем при температуре от около 35°C до около 45°C в течение от около 0,5 до около 2,5 часов; затем при температуре от около 40°C до около 50°C в течение от около 0,5 до около 2,5 часов; а затем при температуре от около 45°C до около 55°C.

Вариант осуществления изобретения II-16. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-15, отличающийся тем, что выделенный осадок сушат при пониженном давлении до тех пор, пока содержание воды не достигнет от 7,5 мас.% до 9,0 мас.%, с получением тригидратной формы (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли.

Вариант осуществления изобретения II-17. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-16, отличающийся тем, что пониженное давление составляет от около 20 мм рт.ст. до около 60 мм рт.ст.

Вариант осуществления изобретения II-18. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-17, отличающийся тем, что пониженное давление составляет от около 30 мм рт.ст. до около 55 мм рт.ст.

Вариант осуществления изобретения II-19. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-18, отличающийся тем, что тригидратная форма находится в кристаллической форме, и при этом кристаллическая форма имеет пики пРСА при 7,74±0,5° и 20,95±0,5°.

Вариант осуществления изобретения II-20. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-19, отличающийся тем, что по меньшей мере 100 кг свободного основания объединяют с органическим растворителем с образованием смеси.

Вариант осуществления изобретения II-21. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-20, отличающийся тем, что выделяют по меньшей мере 100 кг осадка.

Вариант осуществления изобретения II-22. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-21, отличающийся тем, что сушат по меньшей мере 100 кг выделенного осадка.

Вариант осуществления изобретения II-23. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-22, отличающийся тем, что получают по меньшей мере 100 кг тригидратной формы.

Вариант осуществления изобретения II-24. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-23, отличающийся тем, что по меньшей мере 200 кг свободного основания объединяют с

органическим растворителем с образованием смеси.

Вариант осуществления изобретения II-25. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-24, отличающийся тем, что выделяют по меньшей мере 200 кг осадка.

Вариант осуществления изобретения II-26. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-25, отличающийся тем, что сушат по меньшей мере 200 кг выделенного осадка.

Вариант осуществления изобретения II-27. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-26, отличающийся тем, что получают по меньшей мере 200 кг тригидратной формы.

Вариант осуществления изобретения II-28. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-27, отличающийся тем, что после этапа (b) и до этапа (c) содержание воды и изопропанола в смеси доводят до объемного соотношения менее чем 3:7.

Вариант осуществления изобретения II-29. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-28, отличающийся тем, что после этапа (b) и до этапа (c) содержание воды и изопропанола в смеси доводят до объемного соотношения менее чем 1:4.

Вариант осуществления изобретения II-30. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-28, отличающийся тем, что после этапа (b) и до этапа (c) смесь доводят до содержания воды и изопропанола, при этом вода присутствует в количестве от 5% до 15 мас. %.

Вариант осуществления изобретения II-31. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-30, отличающийся тем, что смесь на этапе (c) перемешивают при температуре 40°C или менее с образованием осадка.

Вариант осуществления изобретения II-32. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-31, отличающийся тем, что смесь на этапе (c) перемешивают при температуре 30°C или менее с образованием осадка.

Вариант осуществления изобретения II-33. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-32, отличающийся тем, что после этапа (d) и перед этапом (e) по меньшей мере часть выделенного осадка растворяют в растворителе для перекристаллизации с образованием перекристаллизуемой смеси, при этом перекристаллизуемую смесь перемешивают с образованием перекристаллизованного осадка, и перекристаллизованный осадок выделяют с образованием выделенного осадка.

Вариант осуществления изобретения II-34. Способ по варианту осуществления изобретения II-33, отличающийся тем, что перекристаллизуемая смесь содержит воду и изопропанол в объемном соотношении менее чем 3:7.

Вариант осуществления изобретения II-35. Способ по варианту осуществления изобретения II-33, отличающийся тем, что перекристаллизуемая смесь содержит воду и изопропанол в объемном соотношении менее чем 1:4.

Вариант осуществления изобретения II-36. Способ по варианту осуществления изобретения II-33, отличающийся тем, что перекристаллизуемая смесь содержит воду в количестве от 5% до 10 мас. %.

Вариант осуществления изобретения II-37. Способ по варианту осуществления изобретения II-33, отличающийся тем, что перекристаллизуемая смесь содержит изопропанол и воду, при этом вода присутствует в количестве от 5% до 10 мас. %.

Вариант осуществления изобретения II-38. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-33 или II-37, отличающийся тем, что перекристаллизуемую смесь перемешивают при температуре 40°C или менее с образованием перекристаллизованного осадка.

Вариант осуществления изобретения II-39. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-33 или II-37, отличающийся тем, что перекристаллизуемую смесь перемешивают при температуре 30°C или менее с образованием перекристаллизованного осадка.

Вариант осуществления изобретения II-40. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-39, отличающийся тем, что выделенный осадок промывают перед сушкой.

Вариант осуществления изобретения II-41. Способ по варианту осуществления изобретения II-40, отличающийся тем, что выделенный осадок промывают промывочным растворителем, содержащим воду и изопропанол в объемном соотношении менее чем 3:7.

Вариант осуществления изобретения II-42. Способ по варианту осуществления изобретения II-40 или II-41, отличающийся тем, что выделенный осадок промывают промывочным растворителем, содержащим воду и изопропанол в объемном соотношении менее чем 1:4.

Вариант осуществления изобретения II-43. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-39, отличающийся тем, что выделенный осадок промывают водной промывкой перед сушкой при пониженном давлении, при этом водная промывка содержит органический растворитель и от около 5% до около 15 мас. % воды.

Вариант осуществления изобретения II-44. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-43, отличающийся тем, что выделенный осадок сушат при пониженном давлении до тех пор, пока содержание органического растворителя не станет менее чем около 5000 ч./млн, менее чем около 4000 ч./млн, менее чем около 3000 ч./млн или менее чем около 2000 ч./млн.

Вариант осуществления изобретения II-45. Способ по варианту осуществления изобретения II-44, отличающийся тем, что органический растворитель содержит один или более спиртов.

Вариант осуществления изобретения II-46. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-2, II-44 или II-45, отличающийся тем, что органический растворитель содержит один или более C₁-C₈ спиртов.

Вариант осуществления изобретения II-47. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-44-II-46, отличающийся тем, что органический растворитель содержит изопропанол.

Вариант осуществления изобретения II-48. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-47, отличающийся тем, что выделенный осадок сушат при пониженном давлении до тех пор, пока содержание изопропанола не станет менее чем около 6000 ч./млн.

Вариант осуществления изобретения II-49. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-48, отличающийся тем, что выделенный осадок сушат при пониженном давлении до тех пор, пока содержание изопропанола не станет менее чем около 5000 ч./млн, менее чем около 4000 ч./млн, менее чем около 3000 ч./млн или менее чем около 2000 ч./млн.

Вариант осуществления изобретения II-50. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-49, отличающийся тем, что тригидратная форма находится в кристаллической форме, и при этом кристаллическая форма имеет более чем 50% относительную интенсивность пика 2-тета (2θ) пРСА при 7,74°±0,5°, и 100% относительную интенсивность пика 2-тета (2θ) пРСА при 20,95°±0,5°.

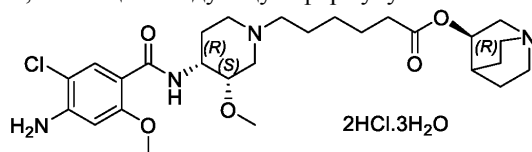
Вариант осуществления изобретения II-51. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-50, отличающийся тем, что тригидратная форма находится в кристаллической форме, и при этом кристаллическая форма имеет два или более пика 2-тета (2θ) пРСА, выбранных из группы, состоящей из 10,3°±0,2°, 13,6°±0,2°, 14,8°±0,2°, 15,0°±0,2°, 15,4°±0,2°, 17,5°±0,2°, 18,3°±0,2°, 18,6°±0,2°, 19,2°±0,2°, 21,3°±0,2°, 22,0°±0,2°, 23,6°±0,2°, 24,3°±0,2°, 25,2°±0,2°, 26,0°±0,2°, 27,2°±0,2°, 30,1°±0,2°, 32,4°±0,2°, 33,4°±0,2°, 38,2°±0,2° и 39,4°±0,2°.

Вариант осуществления изобретения II-52. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II-1-II-51, отличающийся тем, что тригидратная форма находится в кристаллической форме, и при этом кристаллическая форма имеет пики 2-тета (2θ) пРСА при 7,6°±0,2° и 20,7°±0,2°.

Вариант осуществления изобретения II-53. Способ по варианту осуществления изобретения II-52, отличающийся тем, что пик 2-тета (2θ) пРСА 7,6°±0,2° имеет более чем 50% относительную интенсивность, а пик 2-тета (2θ) пРСА 20,7°±0,2° имеет 100% относительную интенсивность.

Вариант осуществления изобретения II-54. Способ по варианту осуществления изобретения II-52 или II-53, отличающийся тем, что кристаллическая форма дополнительно имеет два или более пика 2-тета (2θ) пРСА, выбранных из группы, состоящей из 10,3°±0,2°, 13,6°±0,2°, 14,8°±0,2°, 15,0°±0,2°, 15,4°±0,2°, 17,5°±0,2°, 18,3°±0,2°, 18,6°±0,2°, 19,2°±0,2°, 21,3°±0,2°, 22,0°±0,2°, 23,6°±0,2°, 24,3°±0,2°, 25,2°±0,2°, 26,0°±0,2°, 27,2°±0,2°, 30,1°±0,2°, 32,4°±0,2°, 33,4°±0,2°, 38,2°±0,2° и 39,4°±0,2°.

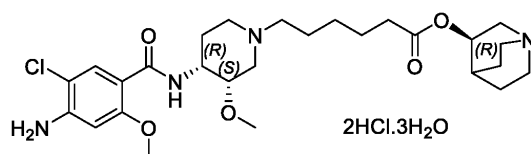
Вариант осуществления изобретения II-55. Способ лечения желудочно-кишечного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества тригидратной формы (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли, имеющей следующую формулу:



Вариант осуществления изобретения II-56. Способ по варианту осуществления изобретения II-55, отличающийся тем, что желудочно-кишечное расстройство выбрано из группы, состоящей из ГЭРБ, резистентной к ингибиторам протонной помпы (PPI), рвоты, гастропареза, запора, вызванного опиатами (OIC), хронического идиопатического запора (CIC), эрозивного эзофагита (EE), эозинофильного эзофагита (EoE), функциональной диспепсии (FD) или функционального нарушения моторики (FMD), кишечной псевдообструкции, типа синдрома раздраженного кишечника с запором (IBSc), непереносимости энтерального питания (EFI) и послеоперационной кишечной непроходимости.

Вариант осуществления изобретения II-57. Способ по варианту осуществления изобретения II-55, отличающийся тем, что желудочно-кишечное расстройство выбрано из группы, состоящей из послеоперационной кишечной непроходимости, хронической пастбищной тетании, запора, мегаколона, гастрита, застоя желудочно-кишечного тракта и дефекта опорожнения сычуга.

Вариант осуществления изобретения III-1. Композиция, увеличивающая объем кишечного содержимого, содержащая тригидратную форму (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]-гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли, имеющую следующую формулу:



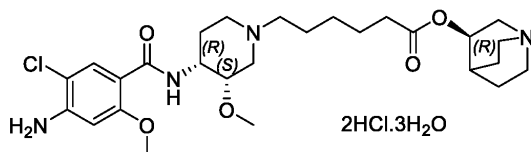
и по меньшей мере один контейнер.

Вариант осуществления изобретения III-2. Композиция, увеличивающая объем кишечного содержимого, по варианту осуществления изобретения III-1, содержащая по меньшей мере 75 мас.%, тригидратной формы (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]-гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли, причем масса не включает массу по меньшей мере одного контейнера.

Вариант осуществления изобретения III-3. Композиция, увеличивающая объем кишечного содержимого, по варианту осуществления изобретения III-1, дополнительно содержащая безводную форму (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]-гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли, причем соотношение тригидратной формы к безводной составляет по меньшей мере около 4:1.

Вариант осуществления изобретения III-4. Композиция, увеличивающая объем кишечного содержимого, по варианту осуществления изобретения III-1, содержащая от около 6,5% до около 10 мас.%, воды по отношению к общей массе (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]-гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли, присутствующей в безводной или тригидратной форме.

Вариант осуществления изобретения III-5. Композиция, увеличивающая объем кишечного содержимого, по варианту осуществления изобретения III-2, отличающаяся тем, что тригидратная форма находится в кристаллической форме, и при том, что кристаллическая форма имеет пики pPCA при $7,74 \pm 0,5^\circ$ и $20,95 \pm 0,5^\circ$. Вариант осуществления изобретения III-6. Фармацевтическая композиция, содержащая тригидратную форму (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]-гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли, имеющая следующую формулу:



и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Вариант осуществления изобретения III-7. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления изобретения III-6, дополнительно содержащая безводную форму (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]-гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли, причем соотношение тригидратной формы к безводной составляет по меньшей мере около 4:1.

Вариант осуществления изобретения III-8. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления изобретения III-6, содержащая от около 6,5% до около 9% масс. воды по отношению к общей массе (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]-гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли, присутствующей в безводной или тригидратной форме.

Вариант осуществления изобретения III-9. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления изобретения III-6, содержащая менее 1 мас.%, безводной формы (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]-гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли. Вариант осуществления изобретения III-10. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления изобретения III-6, отличающаяся тем, что тригидратная форма находится в кристаллической форме, и при том, что кристаллическая форма имеет пики pPCA при $7,74 \pm 0,5^\circ$ и $20,95 \pm 0,5^\circ$.

Вариант осуществления изобретения III-11. Способ лечения желудочно-кишечного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по варианту осуществления изобретения III-6.

Вариант осуществления изобретения III-12. Способ по варианту осуществления изобретения III-11, отличающийся тем, что желудочно-кишечное расстройство выбрано из группы, состоящей из гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), функциональной диспепсии или функционального нарушения моторики, пареза желудка, паралитической непроходимости кишечника, послеоперационной непроходимости кишечника, рвоты, тошноты, изжоги, псевдообструкции кишечника, синдрома раздраженного кишечника (IBS), запора, непереносимости энтерального питания (EFI) и эзофагита.

Вариант осуществления изобретения III-13. Способ по варианту осуществления изобретения III-12, отличающийся тем, что ГЭРБ представляет собой ГЭРБ, резистентную к ингибиторам протонной помпы (PPI).

Вариант осуществления изобретения III-14. Способ по варианту осуществления изобретения III-12, отличающийся тем, что запор представляет собой запор, вызванный опиатами (ОИС), хронический идиопатический запор (СИС) или запор, связанный с типом запора с синдромом раздраженного кишечника (IBSc).

Вариант осуществления изобретения III-15. Способ по варианту осуществления изобретения III-12, отличающийся тем, что эзофагит является эрозивным эзофагитом (ЕЕ) или эозинофильным эзофагитом (ЕоЕ).

Вариант осуществления изобретения III-16. Способ по варианту осуществления изобретения III-12, отличающийся тем, что IBS представляет собой тип синдрома раздраженного кишечника с запором (IBSc).

Вариант осуществления изобретения III-17. Способ по варианту осуществления изобретения III-12, отличающийся тем, что гастропарез представляет собой диабетический гастропарез или идиопатический, или функциональный гастропарез.

Вариант осуществления изобретения III-18. Способ по варианту осуществления изобретения III-12, отличающийся тем, что нуждающимся в этом субъектом является новорожденный.

Вариант осуществления изобретения III-19. Способ по варианту осуществления изобретения III-11, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят парентерально.

Вариант осуществления изобретения III-20. Способ по варианту осуществления изобретения III-11, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят перорально.

Вариант осуществления изобретения III-21. Способ по варианту осуществления изобретения III-11, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят через желудочный зонд.

Вариант осуществления изобретения III-22. Способ по варианту осуществления изобретения III-11, отличающийся тем, что желудочно-кишечное расстройство выбрано из группы, состоящей из послеоперационной кишечной непроходимости, хронической пастбищной тетании, запора, мегаколона, гастрита, застоя желудочно-кишечного тракта и дефекта опорожнения сычуга.

Вариант осуществления изобретения III-23. Способ по варианту осуществления изобретения III-22, отличающийся тем, что нуждающимся в этом субъектом является животное, не являющееся человеком.

Вариант осуществления изобретения III-24. Способ по варианту осуществления изобретения III-11, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция содержит менее чем 1 мас.% безводной формы (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли.

Вариант осуществления изобретения III-25. Способ улучшения перестальтики желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по варианту осуществления изобретения III-6.

Вариант осуществления изобретения III-26. Способ по варианту осуществления изобретения III-25, отличающийся тем, что нуждающимся в этом субъектом является новорожденный.

Вариант осуществления изобретения III-27. Способ по варианту осуществления изобретения III-25, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят парентерально.

Вариант осуществления изобретения III-28. Способ по варианту осуществления изобретения III-25, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят перорально.

Вариант осуществления изобретения III-29. Способ по варианту осуществления изобретения III-25, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят через желудочный зонд.

Вариант осуществления изобретения III-30. Способ по варианту осуществления изобретения III-25, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция содержит менее чем 1% масс. безводной формы (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли.

Примеры

Следующие ниже примеры являются просто иллюстративными и никоим образом не предназначены для ограничения каких-либо аспектов настоящего раскрытия.

Пример 1: Синтез (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло [2.2.2]окт-3'-илового эфира, дигидрохлоридной соли, тригидрата

В реактор емкостью 4000 л загружали приблизительно 250 кг неочищенного (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]-гексановой кислоты 1-азабицикло [2.2.2]окт-3'-илового эфира в изопропиловом спирте (300 кг) и воде (80 л). Затем в атмосфере азота при перемешивании со скоростью 80 об./мин медленно вводили 80 кг 32% HCl, поддерживая температуру смеси ниже 45°C и pH около 4,0. Когда добавление было завершено, температуру раствора понизили до 25°C и перемешивание продолжили в течение не менее 2 часов до осаждения продукта. Затем в реактор загружали 800 кг изопропилового спирта в течение периода от 2 до 4 часов, и смесь перемешивали в те-

чение еще 90 минут. Неочищенный осадок (283 кг) выделяли центрифугированием. Неочищенный продукт очищали кристаллизацией следующим образом: к неочищенному продукту добавляли воду (100 л). Применяли частичный вакуум, а затем реактор продували азотом. Перемешивание устанавливали при 80 об./мин, а температуру водной смеси доводили до 55°C. Смесь перемешивали при 55°C до растворения твердого вещества, затем раствор фильтровали для удаления любых посторонних твердых веществ. К раствору добавляли 330 кг изопропилового спирта (в результате получали около 100 л:420 л воды:изопропанола). Температуру раствора доводили до 25°C, а затем перемешивали при 80 об./мин в течение по меньшей мере 2 часов до осаждения материала. Осадок отделяли центрифугированием. Затем влажную дигидрохлоридную соль (252 кг) загружали в конусную сушилку, и температуру рубашки сушилки устанавливали на 30°C и создавали вакуум (давление = 35 мм рт.ст.) в течение 1 часа 20 минут. Затем температуру рубашки доводили до 40°C при давлении 35 мм рт.ст. в течение 1 часа 10 минут. Затем температуру рубашки доводили до 45°C в течение 1 часа. Наконец, температуру рубашки доводили до 50°C до тех пор, пока процентное (%) содержание воды в продукте, измеренное анализом Карла Фишера, не составило от 8,0 до 8,4%, а содержание изопропанола не стало ниже 5000 ч./млн. Через 2 часа при 50°C содержание воды составляло 8,46%, а содержание изопропанола составляло 50 238 ч./млн. Через 5 часов при 50°C содержание составляло 8,40% и 1994 ч./млн, соответственно, и сушку прекращали.

Пример 2: Профиль дегидратации по термографическому анализу Кривые термографического анализа (ТГА) получали для безводной формы и тригидрата с использованием Perkin Elmer TGA-7. Образцы от трех до пяти миллиграммов взвешивали в алюминиевых кюветах для образцов и обрабатывали в атмосфере сухого азота при 5°C/мин при температуре от 25°C до 250°C. Данные были экспортированы в Excel для построения графиков. Образец (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира, дигидрохлоридной соли, тригидрат продемонстрировал потерю 8,2% при 63°C, что соответствует потере 3 молекул воды на молекулу соединения.

Типичные изображения ТГА для безводной формы и тригидрата изображены на фиг. 5. Они отличаются по внешнему виду потери массы при обезвоживании, наблюдаемой для тригидрата и отсутствующей, как ожидалось, для безводной формы. Дегидратация тригидрата начинается сразу после начала нагревания и завершается около к 50°C. Полное обезвоживание при температуре ниже 100°C соответствует определению тригидрата как гидрата канального типа.

Пример 3: Изотерма сорбции водяного пара

Изотерму водяного пара получали с использованием системы измерения поверхности DVS-1, уравновешенной до 25°C. Приблизительно 7 мг тригидрата соединения наносили тонким слоем на стеклянный держатель образца и предварительно сушили при относительной влажности (RH) 0% перед началом эксперимента. Затем изотерму получали путем сканирования образца от 0% RH до 90% RH и обратно до 0% RH со скоростью 2% RH в час. Результаты проиллюстрированы на фиг. 4. Как проиллюстрировано на фигуре, обезвоживание и регидратация происходит быстро через тонкий слой соединения. Факторы, влияющие на скорость повторного равновесия, включают глубину слоя и/или массу образца, а также величину изменения влажности от критической влажности. Например, увеличение глубины слоя с 1 миллиметра до 7 миллиметров привело к изменению скорости обезвоживания или регидратации. Повторное равновесие было установлено в течение нескольких минут для слоя 1 мм, но потребовались часы для слоя 7 мм, когда 0% RH и 55% RH использовали в качестве драйверов влажности. Если бы относительная влажность (RH) была выбрана ближе к критической (15-20% RH), ожидается, что время повторного уравновешивания было бы больше в целом.

Критическая относительная влажность увеличивалась с повышением температуры. Минимальная относительная влажность, необходимая для поддержания тригидрата, составляла: 20% (25°C), 25% (40°C), 30% (50°C) и 50% (60°C). Использование очень высокой влажности при повышенных температурах для поддержания гидрата может быть нецелесообразным, поскольку текучесть наблюдали при относительной влажности 100% для температур 40°C и выше.

Пример 4: порошковый рентгеноструктурный анализ

Порошковый рентгеноструктурный анализ (пРСА) проводили на образцах безводной формы и тригидрата с использованием рентгеновского дифрактометра Bruker D5000. D5000 был оснащен рентгеновской трубкой с медным анодом мощностью 2,2 кВт, низкотемпературным столиком Anton Parr ТТК-1 и высокоскоростным позиционно-чувствительным детектором (PSD). Для получения всех диаграмм использовали излучение Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). На приемном тракте рентгеновских лучей помещали никелевый фильтр с двойной фольгой для удаления K β -излучения. Материал устанавливали и анализировали на держателе образца с фронтальной загрузкой. Сканирование проводили в диапазоне ниже чем от 4° до 40° 2-тета (2 θ) при 0,02° размер шага 0,2 и 0,5 секунды на шаг.

Типичные диаграммы пРСА для безводной и тригидратной форм изображены на фиг. 3. Каждая форма представляет собой уникальную кристаллическую фазу, что видно по отдельным дифрактограммам. Ангидратная форма показывает основные специфические пики при 4,55 \pm 0,5° (> 50% относительная интенсивность) и при 13,50 \pm 0,5°, причем последний пик является наиболее интенсивным (100% от-

носительная интенсивность).

Тригидратная форма показывает основные специфические пики при $7,74^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ (>50% относительная интенсивность) и при $20,95^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, причем последний пик является наиболее интенсивным (100% относительная интенсивность). Более подробный список пиков для тригидрата из анализов ПРСА включает в себя (в градусах 2-тета (2θ)) приблизительно $7,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $10,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $22,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $24,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $25,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $26,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $27,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $30,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $32,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $33,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $38,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $39,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

Во время дегидратации и регидратации тригидрата переходного состояния не наблюдали, скорее материал существует либо в одной, либо в другой форме, в зависимости от количества воды, удерживаемой в каждом отдельном кристалле. Во время дегидратации и регидратации на месте обе формы наблюдали по той же схеме, на разных уровнях.

Пример 5: ЯМР-характеристика тригидрата

Спектроскопия ^1H -ядерного магнитного резонанса (^1H -ЯМР): Приблизительно 6 мг тригидрата растворяли в 1 г дейтерированного растворителя (диметилсульфоксид (ДМСО) -C45 99,9% d, с 0,05% об./об. тетраметилсилана (TMS)). Для получения спектра ^1H -ЯМР использовали спектрометр Varian Gemini 300 МГц FT-ЯМР. Список пиков представлен в табл. 1 ниже. Типичный спектр ^1H -ЯМР представлен на фиг. 6.

Таблица 1
Список пиков ^1H -ЯМР для тригидрата

Химический сдвиг (м. д.)	Тип пика	Интеграл
10,76	широкий синглет	1,14
9,44	широкий синглет	0,89
8,11, 8,51	Широкий дублет	1,01
7,72	синглет	0,93
6,53	синглет	1,00
6,06	широкий синглет	2,00
4,97, 4,96, 4,94	широкий мультиплет	0,91
~ 4,20- ~ 4,10	широкий мультиплет	0,96
3,86	синглет	21,53
3,79, 3,75	широкий мультиплет	
3,69	широкий пик	
3,65, 3,62, 3,60, 3,57	дублет, дублет	
3,46	синглет	
~ 3,38	широкий пик	
3,34	синглет	
~ 3,24-~ 3,08	перекрывающиеся мультиплеты	
~ 3,08- ~ 2,96	широкий пик	
2,42, 2,39, 2,37	триплет	2,15
~ 2,24-~ 2,18	широкий мультиплет	1,21
~ 2,02- ~ 1,64	перекрывающиеся мультиплеты	10,44
1,63, 1,61, 1,58, 1,56, 1,53	триплет, триплет	
1,35, 1,33, 1,30, 1,28, ~ 1,25	триплет, триплет	2,11
1,05, 1,03	дублет	0,13
0,00	синглет	Нет данных (TMS)

Спектроскопия ^{13}C -ядерного магнитного резонанса (^{13}C -ЯМР): Приблизительно 46 мг тригидрата растворяли в 1 мл дейтерированного растворителя (оксид дейтерия, Aldrich, 99,9% D, TPAS 0,75%). Спектр ^{13}C -ЯМР получали с использованием спектрометра Varian Gemini 300 МГц FT-NMR. Список пиков представлен в табл. 2 ниже. Типичный спектр ^{13}C -ЯМР представлен на фиг. 7.

Таблица 2
Список пиков ¹³С-ЯМР для тригидрата

Химический сдвиг (м. д.)	Относительная высота пика
188,305	Нет данных (TPAS)
178,368	81
68,659	82
160,787	85
151,267	84
134,247	59
113,575	88
112,604	82
101,171	55
76,757	63
70,297	77
60,322	75
59,350	52
58,834	72
55,736	73
54,355	45
54,051	36
49,845	53
49,473	76
48,638	79
36,241	69
28,179	67
26,965	45
26,411	70
26,168	74
25,978	66
22,395	64
19,168	67
0,000	Нет данных (TPAS)

Пример 6: 12-месячная стабильность безводной формы дигидрохлоридной соли при контролируемой температуре и влажности

Дигидрохлоридная соль, безводную форму (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил амино)-3-метоксипиперидин-1-ил]-гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира помещали в камеры для стабильности с контролируемой температурой и влажностью на срок до 12 месяцев. Устанавливали температуру 25°C и относительная влажность на 60%. Образцы анализировали в нулевой момент времени, затем через 3, 6, 9 и 12 месяцев с использованием метода ВЭЖХ. Условия ВЭЖХ были следующими:

Колонка: Inertsil C8-3, длина 250 мм, диаметр 3 мм, размер частиц 5 мкм.

Подвижная фаза А: 2000 мл воды + 3 мл муравьиной кислоты.

Подвижная фаза В: 1000 мл метанола + 3 мл муравьиной кислоты.

Скорость потока: 0,6 мл/мин

Длина волны обнаружения: 275 нм

Объем впрыска: 20 мкл

Время: 50 минут

Результаты изображены в табл. 3 ниже. Хотя чистота соединения оставалась в пределах спецификаций, первоначально установленных для активного материала (чистота, площадь ВЭЖХ, %), сила активного фармацевтического ингредиента (АПИ) со временем снижалась из-за увеличения содержания воды (с 0,45% в нулевой момент времени до 8,47% через 6 месяцев, а затем стабильна до 12 месяцев). Это около 8% -ное снижение силы активного ингредиента, что выводит продукт за пределы допустимого диапазона требований надлежащей производственной практики (GMP), изначально установленных для этого материала.

Таблица 3
Стабильность безводной формы дигидрохлоридной соли при 25°C/60% RH

Время (месяцы)	0	3	6	9	12
Чистота ВЭЖХ (площадь %)	99,3	99,2	99,3	99,2	99,3
Содержание воды	0,45%	6,47%	8,47%	8,20%	8,43%

Пример 7: 36-месячная стабильность тригидратной формы дигидрохлоридной соли в строго кон-

тролируемых условиях температуры и влажности

Тригидратную форму дигидрохлоридной соли (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоил амино)-3-метоксипиперидин-1-ил]-гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира помещали в камеры для стабильности с контролем температуры и влажности на срок до 36 месяцев. Устанавливали температуру 25°C и относительная влажность на 60%. Образцы анализировали в нулевой момент времени, затем через 3, 6, 9, 12, 18, 24 и 36 месяцев с использованием метода ВЭЖХ, как описано в примере выше. Результаты изображены в табл. 4 ниже.

Таблица 4
Стабильность тригидратной формы дигидрохлоридной соли в 25°C / 60% RH

Время (месяцы)	0	3	6	9	12	18	24	36
Чистота ВЭЖХ (площадь %)	99,8	100,2	100	99,9	99,1	100	99,6	99,5
Содержание воды	8,5%	8,6%	8,6%	8,4%	8,4%	8,6%	8,6%	8,6%

Результаты показывают, что тригидратная форма стабильна в течение не менее 36 месяцев как в отношении чистоты, так и прочности. Содержание воды в API не менялось в течение 36 месяцев. Эта партия материала пройдет сертификацию GMP для применения на людях через 36 месяцев после синтеза API.

Пример 8: Стабильность тригидратной формы дигидрохлоридной соли при хранении навалом в хранилище GMP

Тригидратную форму оценивали на стабильность в отношении чистоты и прочности в течение периода времени до 11 лет, храня ее в помещении GMP в контролируемых условиях температуры и относительной влажности (температура = комнатная температура и относительная влажность > 30%). Результаты представлены в табл. 5 ниже.

Таблица 5
Стабильность тригидратной формы дигидрохлоридной соли при хранении без упаковки при комнатной температуре и RH > 30%

Год тестирования	2007	2018 (Барабан №1)	2018 (Барабан №2)
Чистота ВЭЖХ (площадь %)	99,6	99,6	99,6
Содержание воды	8,8%	8,4%	8,7%

Эти результаты демонстрируют, что тригидратная форма API стабильна при хранении по GMP при хранении в условиях температуры и влажности, которые обычно применяются в хранилищах GMP.

Пример 9: Скрининг полиморфа

Скрининг полиморфа проводили на безводной дигидрохлоридной соли (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]-гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира путем перекристаллизации материала в около 90 различных условиях роста кристаллов и анализа извлеченных твердых веществ с использованием порошковой рентгеновской дифракции (пРСА). Вторичный скрининг выполняли с использованием неконкурентных экспериментов с суспензией с последующей дифракцией рентгеновских лучей на твердых частицах. На этом скрининге были идентифицированы три различные твердые кристаллические формы безводной соли (форма I, форма II и форма III), и была идентифицирована твердотельная кристаллическая тригидратная форма (форма IV). Также была выявлена аморфная форма. Кроме того, было обнаружено, что форма I может быть преобразована в форму IV при определенных условиях.

Условия роста кристаллов или десатурации для перекристаллизационных панелей суммированы в Таблице 6 ниже. Каждая панель перекристаллизации содержала 22-32 лунки, каждая из которых содержала различные композиции растворителей. Матрицы растворителей, используемые для трех панелей скрининга полиморфа, и условия скринингов представлены в табл. 7, 8 и 9, в которых также перечислены полученные кристаллические формы каждого эксперимента по кристаллизации на основе данных дифракции рентгеновских лучей.

Таблица 6
Сводка панелей перекристаллизации растворителей

Панель	№ экспериментов (№ лунок)	Объем (мл)	Температура сатурации (°C)	Рост температуры (°C)	Скорость потока азота (фунтов на кв. дюйм)
I	22	5-10	40	40	5
II	32	10	30	30	7
III	32	10	50	50	10

Таблица 7

Панель I Матрица (сатурация / рост температуры = 40°C). В верхней половине панели указаны соотношения растворителей как растворитель:совместный растворитель. Результаты панели находятся в нижней половине

Ячейка	Система растворителей	Объем растворителя (мл)	Масса растворенного вещества (мг)	Регенерированные твердые вещества	Форма
1	метанол	5	250	белое/коричневое	аморфная
2	этанол	10	100	Красно-коричневое	Форма I
3	1-пропанол	10	50	Красно-коричневое	Форма IV
4	Этиленгликоль	10	100		аморфная
5	Вода	10	150	Коричневое	аморфная
6	МЕК	10	50	Красно-коричневое	нерастворимая
7	Метиленхлорид	10	50		нерастворимая
8	Хлороформ	10	50	Красно-коричневое	нерастворимая
9	Ацетон	10	50		нерастворимая
10	2-пропанол	10	50		Форма I
11	1-бутанол	10	50		Форма I
12	ДМФА	10	50	Красно-коричневое	Форма I
13	ДМА	10	50	Желтое	
14	Бутиламин	10	150	Коричневое	Гель / иголки
15	МТВЕ	10	50		нерастворимая
16	Изопропилацетат	10	50		нерастворимая
17	нитрометан	10	50	Красно-коричневое	Форма I
18	Изопропиловый эфир	10	50		нерастворимая
19	EtOAc	10	25		нерастворимая
20	Ацетонитрил	10	25	Белое	Форма I
21	Толуол	10	25		нерастворимая
22	гептан	10	25		нерастворимая

Таблица 8

Матрица панели II (сатурация / температура роста = 30°C). В верхней половине панели указаны соотношения растворителей как растворитель:совместный растворитель. Результаты панели находятся в нижней половине

Растворитель		1	2	3	4	Совместный растворитель
EtOH	A	9:1	7:3	3:7	1:9	вода
MeOH	B	9:1	7:3	3:7	1:9	1-пропанол
Вода	C	9:1	7:3	3:7	1:9	2-пропанол
бутиламин	D	9:1	7:3	3:7	1:9	1-бутанол
1-пропанол	E	9:1	7:3	3:7	1:9	ACN
EtOH	F	9:1	7:3	3:7	1:9	1-пропанол
ДМФА	G	9:1	7:3	3:7	1:9	толуол
ДМА	H	9:1	7:3	3:7	1:9	нитрометан
EtOH	A	Форма II	аморфная	аморфная	аморфная	вода
MeOH	B	Форма II	Форма II	Форма II + IV	Форма IV	1-пропанол
Вода	C	аморфная	аморфная	аморфная	Форма IV	2-пропанол
бутиламин	D	гель	гель	гель	гель	1-бутанол
1-пропанол	E	Форма IV	Форма II	Форма IV	Форма IV	ACN
EtOH	F	Форма IV	Форма IV	Форма IV	Форма IV	1-пропанол
ДМФА	G	Форма IV	Форма I	гель	нерастворимая	толуол
ДМА	H		Форма IV	Форма IV	Форма IV	нитрометан

Таблица 9

Панель III Матрица (сатурация / температура роста = 50°C). В верхней половине панели указаны соотношения растворителей как растворитель:совместный растворитель. Результаты панели находятся в нижней половине

Растворитель		1	2	3	4	Совместный растворитель
EtOH	A	9:1	7:3	3:7	1:9	вода
MeOH	B	9:1	7:3	3:7	1:9	1-пропанол
Вода	C	9:1	7:3	3:7	1:9	2-пропанол
ДМФА	D	9:1	7:3	3:7	1:9	метанол
1-пропанол	E	9:1	7:3	3:7	1:9	АСN
EtOH	F	9:1	7:3	3:7	1:9	1-пропанол
ДМФА	G	9:1	7:3	3:7	1:9	толуол
ДМА	H	9:1	7:3	3:7	1:9	нитрометан
EtOH	A	III + аморфная	аморфная	аморфная	аморфная	вода
MeOH	B	аморфная	II	II	I	1-пропанол
Вода	C	аморфная	аморфная	аморфная	II	2-пропанол
ДМФА	D	III + аморфная	II	III	III	метанол
1-пропанол	E	I	I	I+аморфная	I	АСN
EtOH	F	аморфная	II + I	I	I	1-пропанол
ДМФА	G	IV	II	нерастворимая	нерастворимая	толуол
ДМА	H	низкая растворимость	IV	I	I	нитрометан

Неконкурентные эксперименты с суспензией для скрининга полиморфа: Неконкурентные эксперименты с суспензией были выполнены в качестве дополнительного метода скрининга полиморфа. При приготовлении суспензий полиморфного материала может образоваться любая полиморфная форма с более низкой растворимостью (более термодинамически стабильная форма). Зародышевые формы могут преобразовывать все остаточные твердые вещества в зародышевые формы посредством фазового перехода, опосредованного растворителем. Суспензии выделенной формы I получали добавлением избытка твердого вещества к нескольким различным системам растворителей. Суспензии интенсивно перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 недель. Оставшиеся твердые вещества собирали вакуумной фильтрацией и анализировали порошковым рентгеноструктурным анализом, чтобы определить, произошли ли какие-либо изменения в кристаллической форме твердых веществ. Результаты неконкурентоспособной работы с суспензией изображены в табл. 10 ниже.

Таблица 10

Перечень неконкурентных экспериментов с суспензией

Растворитель	Антирастворитель	Температура	Результирующая форма
1-Пропанол	Вода	Температура окружающей среды	Форма I
Этанол	Вода	Температура окружающей среды	Форма I
Метанол	Вода	Температура окружающей среды	Форма I
Вода	Вода	Температура окружающей среды	Форма I
Ацетонитрил	Вода	Температура окружающей среды	Форма I

На основании результатов экспериментов с суспензиями было определено, что форма I является наиболее термодинамически стабильной безводной формой. Данные перекристаллизации в табл. 8 (панель II) показывают, что форма IV тригидрата может быть получена перекристаллизацией из смеси растворителей вода: 2-пропанол при соотношении менее 3:7 об. (менее чем 30% воды и 70% изопропанола об.) и при температуре не выше 40°C. Определенные растворители, используемые в экспериментах, такие как ДМА и ДМФА, может быть трудно удалить из композиций (таких как композиции, увеличивающие объем кишечного содержимого) из-за их высокой температуры кипения. В некоторых ситуациях попытка удалить эти высококипящие растворители из композиции требует условий, которые могут дестабилизировать желаемое соединение, таких как необходимость нагревания в сочетании с очень низким давлением.

Пример 10: Стабильность в объеме тригидратной формы дигидрохлоридной соли

Стабильность в объеме в стрессовых условиях: Около 20-30 мг тригидратной формы дигидрохлоридной соли взвешивали во флаконах для ВЭЖХ и подвергали стрессу при 25°C и 60% относительной влажности (открытые), 40°C и 75% относительной влажности (открытые), и 60°C (закрытые) в течение одной недели и в течение двух недель. Как показано в табл. 11 и на фиг. 8-10, тригидратная форма была как физически, так и химически стабильной при всех температурах и влажностях в течение одной или двух недель.

Таблица 11
Физическая и химическая стабильность в течение одной или двух недель

Полиморф	Тригидратная форма
Начальная чистота (нулевой момент времени)	99,75%
Твердое состояние, 25°C / 60% относительной влажности открытая	
Чистота через 1 неделю	99,74%
Чистота через 2 недели	99,79%
пРСА через 1 неделю	Тригидратная форма (Фиг. 8)
пРСА через 2 недели	Тригидратная форма (Фиг. 8)
Внешний вид через 1 неделю	Белый порошок
Внешний вид через 2 недели	Белый порошок
Твердое состояние, 40 °C / 75% относительной влажности открытая	
Чистота через 1 неделю	99,75%
Чистота через 2 недели	99,79%
пРСА через 1 неделю	Тригидратная форма (Фиг. 9)
пРСА через 2 недели	Тригидратная форма (Фиг. 9)
Внешний вид через 1 неделю	Белый порошок
Внешний вид через 2 недели	Агломерат
Твердое состояние, 60 °C закрытая	
Чистота через 1 неделю	99,75%
Чистота через 2 недели	99,75%
пРСА через 1 неделю	Тригидратная форма (Фиг. 10)
пРСА через 2 недели	Тригидратная форма (Фиг. 10)
Внешний вид через 1 неделю	Белый порошок
Внешний вид через 2 недели	Белый порошок

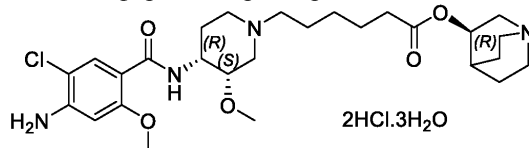
Стабильность в объеме при очень высокой влажности: тригидратную форму дигидрохлоридной соли подвергали стрессу при 25°C и относительной влажности 97% (открытая), 40°C и относительной влажности 96% (открытая) и 60°C и относительной влажности 96%. (открытая) в течение одной недели. Как показано в табл. 12, тригидратная форма была как физически, так и химически стабильной при 25°C и 97% относительной влажности (открытая) в течение одной недели, но претерпевала разжижение при повышении температуры до 40°C или 60°C, что делало ее жидкой менее химически стабильной.

Таблица 12
Физическая и химическая стабильность в течение одной недели при высокой влажности

Полиморф	Тригидратная форма	
Начальная чистота (нулевой момент времени)	99,75%	
Твердое состояние, 25 °C / 97% относительной влажности		
Чистота через 1 неделю	99,63%	Агломерат, белый порошок
Твердое состояние, 40 °C / 96% относительной влажности		
Чистота через 1 неделю	99,25%	Расплывание
Твердое состояние, 60 °C / 96% относительной влажности		
Чистота через 1 неделю	95,42%	Расплывание

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, увеличивающая объём кишечного содержимого, содержащая тригидратную форму (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]-гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли, имеющую следующую формулу:



где композиция, увеличивающая объём кишечного содержимого, содержит менее чем 5000 ч./млн органического растворителя.

2. Композиция, увеличивающая объём кишечного содержимого, по п.1, содержащая, по меньшей мере, 75 мас.% тригидратной формы (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли от массы указанной композиции.

3. Композиция, увеличивающая объём кишечного содержимого, по п.1 или 2, дополнительно содержащая безводную форму (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли, причем соотношение тригидратной формы к безводной составляет, по меньшей мере, 4:1.

4. Композиция, увеличивающая объём кишечного содержимого, по любому из пп.1-3, содержащая от 6,5 мас.% до 10 мас.% воды по отношению к общей массе присутствующей (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли.

5. Композиция, увеличивающая объём кишечного содержимого, по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что тригидратная форма находится в кристаллической форме, и при том, что кристаллическая форма имеет пики XRPD при $7,74 \pm 0,5^\circ$ и $20,95 \pm 0,5^\circ$.

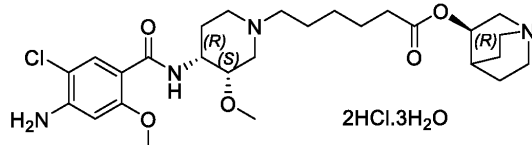
6. Композиция, увеличивающая объём кишечного содержимого, по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что тригидратная форма находится в кристаллической форме, и при том, что кристаллическая форма имеет один или более пиков 2-тета (2θ) XRPD, выбранных из группы, состоящей из $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $27,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $30,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $32,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $33,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $38,2^\circ \pm 0,2^\circ$ и $39,4^\circ \pm 0,2^\circ$.

7. Композиция, увеличивающая объём кишечного содержимого, по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что тригидратная форма находится в кристаллической форме, и при том, что кристаллическая форма имеет два или более пиков 2-тета (2θ) XRPD, выбранных из группы, состоящей из $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $27,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $30,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $32,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $33,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $38,2^\circ \pm 0,2^\circ$ и $39,4^\circ \pm 0,2^\circ$.

8. Композиция, увеличивающая объём кишечного содержимого, по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что тригидратная форма находится в кристаллической форме, и при том, что кристаллическая форма имеет три или более пиков 2-тета (2θ) XRPD, выбранных из группы, состоящей из $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $27,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $30,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $32,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $33,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $38,2^\circ \pm 0,2^\circ$ и $39,4^\circ \pm 0,2^\circ$.

9. Композиция, увеличивающая объём кишечного содержимого, по любому из пп.1-8, отличающаяся тем, что тригидратная форма находится в кристаллической форме, и при том, что кристаллическая форма имеет пики 2-тета (2θ) XRPD при $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $30,1^\circ \pm 0,2^\circ$ и $39,4^\circ \pm 0,2^\circ$.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая тригидратную форму (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли, имеющую следующую формулу:



и фармацевтически приемлемый эксципиент,

где фармацевтическая композиция содержит менее чем 5000 ч./млн органического растворителя.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, дополнительно содержащая безводную форму (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кисло-

ты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли, причем соотношение тригидратной формы к безводной составляет, по меньшей мере, 4:1.

12. Фармацевтическая композиция по п.10 или 11, содержащая от 6,5 мас.% до 10 мас.% воды по отношению к общей массе присутствующей (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли.

13. Фармацевтическая композиция по п.11 или 12, содержащая менее 1 мас.% безводной формы (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензоиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил]гексановой кислоты 1-азабицикло[2.2.2]окт-3'-илового эфира дигидрохлоридной соли.

14. Фармацевтическая композиция по любому из пп.10-13, отличающаяся тем, что тригидратная форма находится в кристаллической форме, и при этом кристаллическая форма имеет пики XRPD при $7,74 \pm 0,5^\circ$ и $20,95 \pm 0,5^\circ$.

15. Способ лечения желудочно-кишечного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп.10-14.

16. Способ по п.15, отличающийся тем, что желудочно-кишечное расстройство выбрано из группы, состоящей из гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), функциональной диспепсии или функционального нарушения моторики, пареза желудка, паралитической непроходимости кишечника, послеоперационной непроходимости кишечника, рвоты, тошноты, изжоги, псевдообструкции кишечника, синдрома раздраженного кишечника (IBS), запора, непереносимости энтерального питания (EFI) и эзофагита.

17. Способ по п.16, отличающийся тем, что ГЭРБ представляет собой ГЭРБ, резистентную к ингибиторам протонной помпы (PPI).

18. Способ по п.16, отличающийся тем, что запор представляет собой запор, вызванный опиатами (OIC), хронический идиопатический запор (CIC) или запор, связанный с типом запора с синдромом раздраженного кишечника (IBSc).

19. Способ по п.16, отличающийся тем, что эзофагит является эрозивным эзофагитом (EE) или эозинофильным эзофагитом (EoE).

20. Способ по п.16, отличающийся тем, что IBS представляет собой тип синдрома раздраженного кишечника с запором (IBSc).

21. Способ по п.16, отличающийся тем, что гастропарез представляет собой диабетический гастропарез или идиопатический, или функциональный гастропарез.

22. Способ по любому из пп.15-21, причем нуждающимся в этом субъектом является новорожденный.

23. Способ по любому из пп.15-22, причем фармацевтическую композицию вводят парентерально.

24. Способ по любому из пп.15-22, причем фармацевтическую композицию вводят перорально.

25. Способ по любому из пп.15-22, причем фармацевтическую композицию вводят через желудочный зонд.

26. Способ по п.15, отличающийся тем, что желудочно-кишечное расстройство выбрано из группы, состоящей из послеоперационной кишечной непроходимости, хронической пастбищной тетании, запора, мегаколона, гастрита, застоя желудочно-кишечного тракта и дефекта опорожнения сычуга.

27. Способ по любому из пп.15-26, причем нуждающийся в этом субъект представляет собой животное, не являющееся человеком.

28. Способ улучшения моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп.10-14.

29. Способ по п.28, причем нуждающимся в этом субъектом является новорожденный.

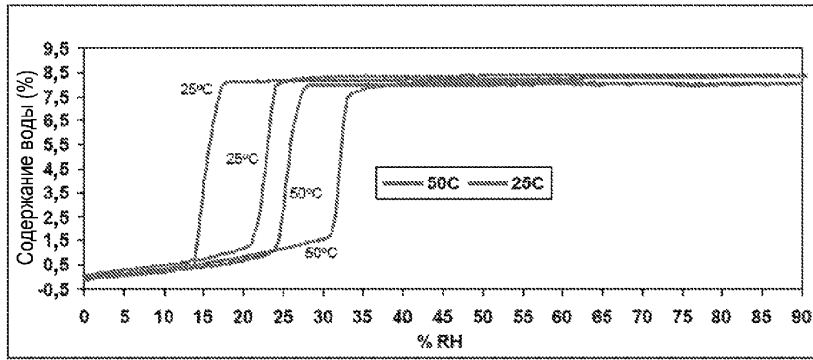
30. Способ по п.28 или 29, причем фармацевтическую композицию вводят парентерально.

31. Способ по п.28 или 29, причем фармацевтическую композицию вводят перорально.

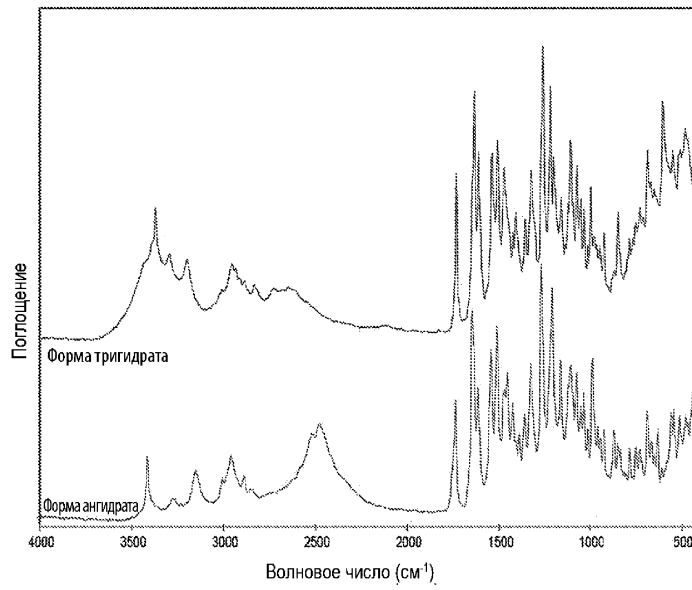
32. Способ по п.28 или 29, причем фармацевтическую композицию вводят через желудочный зонд.

33. Композиция, увеличивающая объём кишечного содержимого, по п.1, где тригидратная форма находится в кристаллической форме, и где кристаллическая форма имеет пики XRPD при $7,74 \pm 0,5^\circ$ и $15,0 \pm 0,2^\circ$.

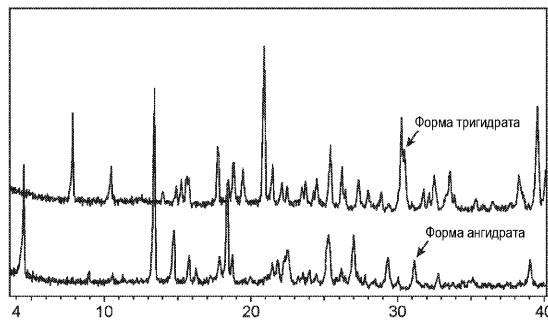
34. Фармацевтическая композиция по п.10, где тригидратная форма находится в кристаллической форме, и где кристаллическая форма имеет пики XRPD при $7,74 \pm 0,5^\circ$ и $15,0 \pm 0,2^\circ$.



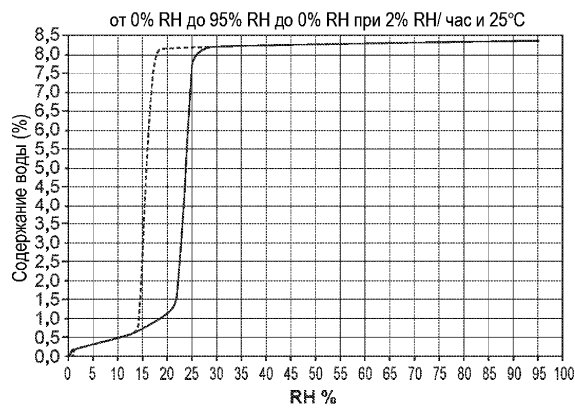
Фиг. 1



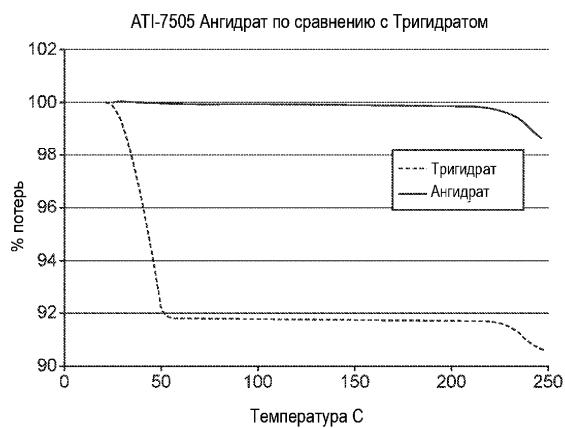
Фиг. 2



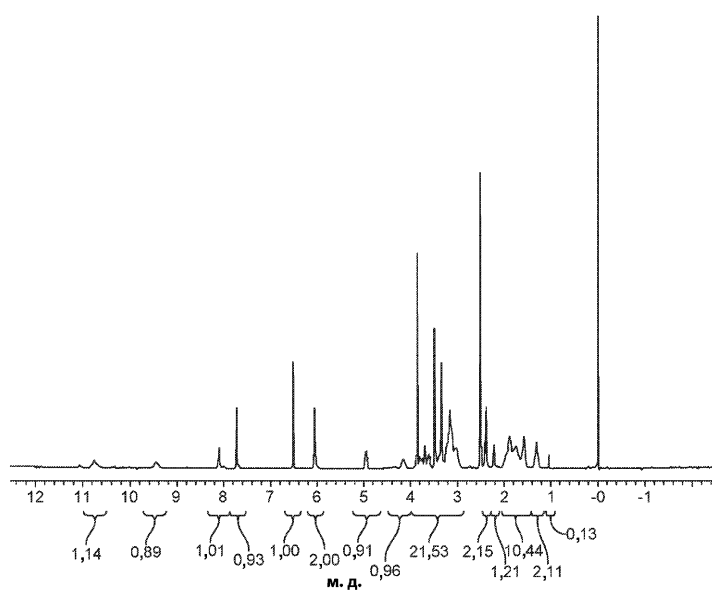
Фиг. 3



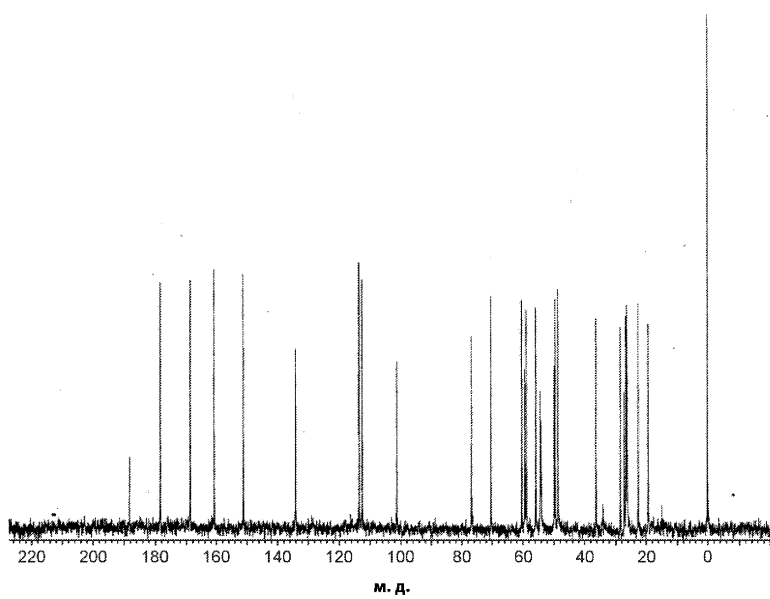
Фиг. 4



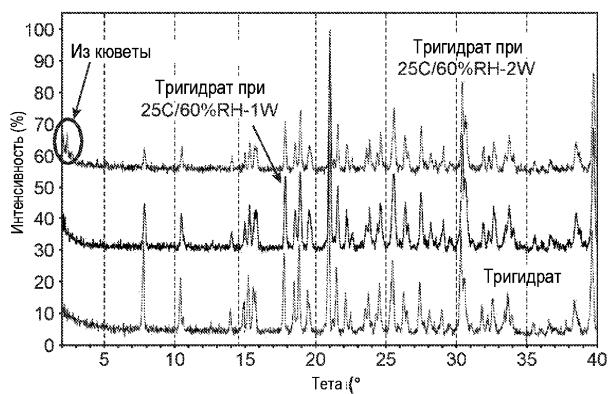
Фиг. 5



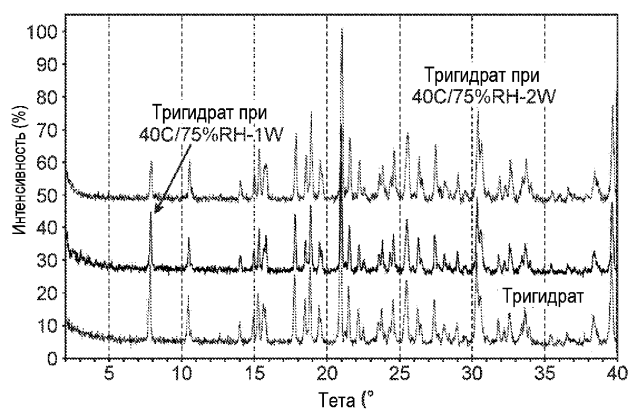
Фиг. 6



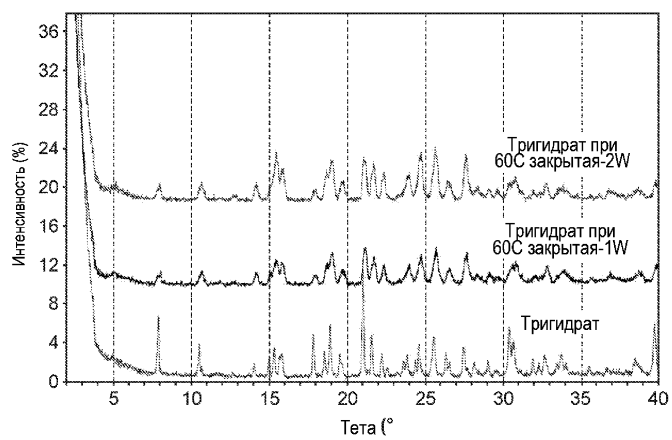
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10

