

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202292808 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.02.14

(51) Int. Cl. C07D 279/28 (2006.01)  
A61P 1/08 (2006.01)  
A61P 1/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.04.01

---

(54) НОВЫЕ ПОЛИМОРФНЫЕ ФОРМЫ МЕТОПИМАЗИНА

---

(31) 16/838,402; 63/003,998

(32) 2020.04.02

(33) US

(86) PCT/US2021/025319

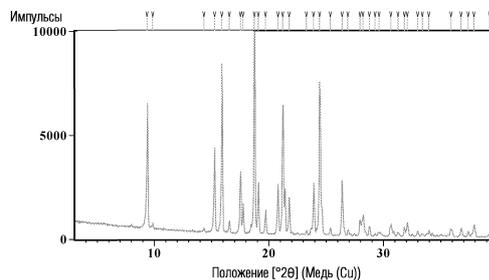
(87) WO 2021/202839 2021.10.07

(71) Заявитель:  
НЬЮРОГАСТРКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Юй Шу (CN), Венслоу Роберт (US)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении представлены новые полиморфные формы метопимазин мезилата. Эти полиморфные формы полезны в способах, композициях и наборах для лечения расстройства энтеральной нервной системы.



A1

202292808

202292808

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575965EA/032

### НОВЫЕ ПОЛИМОРФНЫЕ ФОРМЫ МЕТОПИМАЗИНА

Родственная заявка

По настоящей заявке испрашивается приоритет согласно предварительной заявке на патент США No. 63/003998, поданной 2 апреля 2020 г., и заявке США 16/838402, поданной 2 апреля 2020 г., теперь патент США No. 10836757, содержания которых полностью включены в настоящую заявку посредством ссылки.

Уровень техники

Энтеральная нервная система (ЭНС) включает около ста миллионов нейронов, встроенных в оболочку желудочно-кишечного тракта. ЭНС иннервирует желудочно-кишечный тракт, включая пищевод, желудок (например, желудочное поле) и кишечник. Моторные нейроны ЭНС контролируют сократительную функцию желудка, перистальтику и движение содержимого кишечника. Было подсчитано, что около 50% дофамина в организме находится в ЭНС.

Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) поражают многих людей. Синдром раздраженного кишечника (СРК), расстройство, при котором кишечник функционирует ненормально из-за дисфункции мышц или нервов желудочно-кишечного тракта, поражает от 10 до 15% взрослого населения. Симптомы СРК включают запор, диарею и боль в животе. Функциональная диспепсия (диспепсия, вызванная дисфункцией мышц или нервов, связанных с верхним отделом желудочно-кишечного тракта) поражает от 10 до 20% взрослого населения. Гастропарез, расстройство, вызывающее неадекватное переваривание пищи желудком и замедленное опорожнение желудка, затрагивает до 10% населения в целом. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), хроническое заболевание пищеварительного тракта, которое возникает, когда желудочная кислота и/или желчь забрасываются в пищевод, по оценкам, поражает до 35% младенцев в первые несколько месяцев жизни и более половины населения США в целом.

Кроме того, желудочно-кишечные расстройства могут быть связаны с рядом других заболеваний. Например, некоторые из самых ранних симптомов болезни Паркинсона, расстройства, характеризующегося нейродегенерацией дофаминовых нейронов, включают, например, запор и другие желудочно-кишечные симптомы, вероятно, из-за дегенерации или дисфункции дофаминовых нейронов ЭНС. Другим примером является диабет, одна из наиболее распространенных причин гастропареза, поскольку хронический высокий уровень сахара в крови может повредить блуждающий нерв, который модулирует энтеральную нервную систему. Рассеянный склероз представляет собой еще одно заболевание, связанное с нарушениями ЭНС, например, гастропарез. Мигренозные головные боли обычно связаны с гастростазом. По оценкам, тошнота и/или рвота, вызванные химиотерапией, затрагивают 85% больных раком, проходящих химиотерапию, и могут привести к прекращению лечения. Если тошнота и/или рвота, вызванные химиотерапией, не лечатся должным образом, это может привести

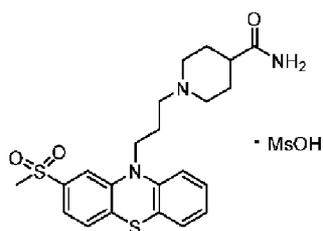
к обезвоживанию организма и ухудшению качества жизни, что может привести к прекращению химиотерапии.

Дисфункция ЭНС связана с некоторыми из описанных выше расстройств. Например, нарушенная или дисфункциональная передача сигналов нейронов ЭНС была сильно вовлечена в причинный фактор гастропареза.

В настоящее время не существует адекватных методов лечения этих заболеваний. Например, при лечении СРК лубипростон и линаклотид используют для имитации инфекционной диареи для лечения запоров; однако эти средства не корректируют основную дисфункцию ЭНС и обладают незначительной эффективностью. Антагонисты дофаминовых рецепторов D<sub>2</sub> домперидон и метоклопрамид ранее были показаны для лечения тошноты и рвоты, однако их использование не рекомендуется из-за серьезных проблем с безопасностью, особенно в течение длительных периодов времени. Две важные проблемы безопасности связаны с (1) нежелательными побочными эффектами со стороны сердца, вызванными, например, взаимодействием средств с ионными каналами, участвующими в потенциалах действия сердечной мышцы, и (2) нежелательной двигательной дисфункцией, вызванной действиями антагонистов дофамина, которые проникают через гематоэнцефалический барьер в мозг. Например, было установлено, что многие антагонисты дофаминовых рецепторов ингибируют каналы hERG (тип калиевых каналов), вызывая индуцированный лекарственным средством синдром удлиненного интервала QT, заболевание сердца, характеризующееся аномальными ритмами потенциала действия сердечной мышцы. Синдром удлиненного интервала QT может увеличить риск сердечных аритмий, что может привести к внезапной сердечной смерти. Действительно, было показано, что домперидон, антагонист дофамина D<sub>2</sub>, ингибирует активность hERG и увеличивает риск синдрома удлиненного интервала QT, и повышает риск внезапной сердечной смерти. Это привело к запрету FDA на использование домперидона в Соединенных Штатах и иницированию обзора безопасности использования домперидона European Medicines Agency. Метоклопрамид нельзя принимать в течение более 12 недель, и он имеет предупреждение о побочных эффектах, связанных с ЦНС, таких как поздняя дискинезия, трудно поддающееся лечению и часто неизлечимое расстройство, характеризующееся произвольными повторяющимися движениями тела.

#### Краткое описание заявки

В настоящей заявке предложена кристаллическая форма метопимазин мезилата,



В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма включает менее

10% масс. аморфных форм. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма находится в несольватированной форме. В некоторых таких вариантах осуществления кристаллическая форма включает менее 10% масс. сольватированных форм. В некоторых вариантах осуществления вышеизложенного, в настоящей заявке предложена кристаллическая форма метопимазин мезилата, где кристаллическая форма включает кристаллическую форму А метопимазин мезилата.

В настоящей заявке предложена кристаллическая форма метопимазин мезилата, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), включающей два или более из следующих значений  $2\theta$ :  $9,37^\circ$ ,  $9,87^\circ$ ,  $14,33^\circ$ ,  $15,26^\circ$ ,  $15,91^\circ$ ,  $16,55^\circ$ ,  $17,52^\circ$ ,  $17,75^\circ$ ,  $18,75^\circ$ ,  $19,09^\circ$ ,  $19,72^\circ$ ,  $20,80^\circ$ ,  $21,22^\circ$ ,  $21,77^\circ$ ,  $23,29^\circ$ ,  $23,91^\circ$ ,  $24,44^\circ$ ,  $25,37^\circ$ ,  $26,39^\circ$ ,  $26,92^\circ$ ,  $27,96^\circ$ ,  $28,23^\circ$ ,  $28,78^\circ$ ,  $29,27^\circ$ ,  $29,64^\circ$ ,  $30,67^\circ$ ,  $31,29^\circ$ ,  $31,84^\circ$ ,  $32,09^\circ$ ,  $32,99^\circ$ ,  $33,40^\circ$ ,  $33,99^\circ$ ,  $35,91^\circ$ ,  $36,80^\circ$ ,  $37,41^\circ$ ,  $37,92^\circ$  и  $39,27^\circ \pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей два или более из следующих значений  $2\theta$ :  $9,37^\circ$ ,  $9,87^\circ$ ,  $14,33^\circ$ ,  $15,26^\circ$ ,  $15,91^\circ$ ,  $16,55^\circ$ ,  $17,52^\circ$ ,  $17,75^\circ$ ,  $18,75^\circ$ ,  $19,09^\circ$ ,  $19,72^\circ$ ,  $20,80^\circ$ ,  $21,22^\circ$ ,  $21,77^\circ$ ,  $23,29^\circ$ ,  $23,91^\circ$ ,  $24,44^\circ$  и  $25,37^\circ \pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей три или более из следующих значений  $2\theta$ :  $9,37^\circ$ ,  $9,87^\circ$ ,  $14,33^\circ$ ,  $15,26^\circ$ ,  $15,91^\circ$ ,  $16,55^\circ$ ,  $17,52^\circ$ ,  $17,75^\circ$ ,  $18,75^\circ$ ,  $19,09^\circ$ ,  $19,72^\circ$ ,  $20,80^\circ$ ,  $21,22^\circ$ ,  $21,77^\circ$ ,  $23,29^\circ$ ,  $23,91^\circ$ ,  $24,44^\circ$  и  $25,37^\circ \pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей четыре или более из следующих значений  $2\theta$ :  $9,37^\circ$ ,  $9,87^\circ$ ,  $14,33^\circ$ ,  $15,26^\circ$ ,  $15,91^\circ$ ,  $16,55^\circ$ ,  $17,52^\circ$ ,  $17,75^\circ$ ,  $18,75^\circ$ ,  $19,09^\circ$ ,  $19,72^\circ$ ,  $20,80^\circ$ ,  $21,22^\circ$ ,  $21,77^\circ$ ,  $23,29^\circ$ ,  $23,91^\circ$ ,  $24,44^\circ$  и  $25,37^\circ \pm 0,2^\circ$ .

В настоящей заявке предложена кристаллическая форма метопимазин мезилата, характеризующаяся XRPD-дифрактограммой, включающей пики при следующих значениях  $2\theta$ :  $15,91^\circ$  и  $18,75^\circ \pm 0,2^\circ$ . В настоящей заявке дополнительно предложена кристаллическая форма метопимазин мезилата, характеризующаяся XRPD-дифрактограммой, включающей пики при следующих значениях  $2\theta$ :  $15,91^\circ$ ,  $18,75^\circ$  и  $24,44^\circ \pm 0,2^\circ$ .

В настоящей заявке предложена кристаллическая форма метопимазин мезилата, характеризующаяся XRPD-дифрактограммой, включающей пик при следующем значении  $2\theta$ :  $18,75^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей пик при следующем значении  $2\theta$ :  $15,91^\circ$  и  $18,75^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей пик при следующем значении  $2\theta$ :  $15,91^\circ$ ,  $18,75^\circ$  и  $24,44^\circ$ .

В настоящей заявке предложена кристаллическая форма метопимазин мезилата, характеризующаяся XRPD-дифрактограммой, включающей одно или более из следующих значений  $2\theta$ :  $9,37^\circ$ ,  $15,26^\circ$ ,  $15,91^\circ$ ,  $18,75^\circ$ ,  $19,09^\circ$ ,  $20,80^\circ$ ,  $21,22^\circ$ ,  $21,77^\circ$  и  $24,44^\circ \pm 0,2^\circ$ . В

некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей одно или более из следующих значений  $2\theta$ :  $9,37^\circ$ ,  $15,26^\circ$ ,  $15,91^\circ$ ,  $18,75^\circ$ ,  $19,09^\circ$ ,  $20,80^\circ$ ,  $21,22^\circ$ ,  $21,77^\circ$  и  $24,44^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма метопимазин мезилата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей два или более из следующих значений  $2\theta$ :  $9,37^\circ$ ,  $15,26^\circ$ ,  $15,91^\circ$ ,  $18,75^\circ$ ,  $19,09^\circ$ ,  $20,80^\circ$ ,  $21,22^\circ$ ,  $21,77^\circ$  и  $24,44^\circ \pm 0,2^\circ$ . В некоторых таких вариантах осуществления кристаллическая форма метопимазин мезилата характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей два или более из следующих значений  $2\theta$ :  $9,37^\circ$ ,  $15,26^\circ$ ,  $15,91^\circ$ ,  $18,75^\circ$ ,  $19,09^\circ$ ,  $20,80^\circ$ ,  $21,22^\circ$ ,  $21,77^\circ$  и  $24,44^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей три или более из следующих значений  $2\theta$ :  $9,37^\circ$ ,  $15,26^\circ$ ,  $15,91^\circ$ ,  $18,75^\circ$ ,  $19,09^\circ$ ,  $20,80^\circ$ ,  $21,22^\circ$ ,  $21,77^\circ$  и  $24,44^\circ \pm 0,2^\circ$ . В некоторых таких вариантах осуществления кристаллическая форма метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей три или более из следующих значений  $2\theta$ :  $9,37^\circ$ ,  $15,26^\circ$ ,  $15,91^\circ$ ,  $18,75^\circ$ ,  $19,09^\circ$ ,  $20,80^\circ$ ,  $21,22^\circ$ ,  $21,77^\circ$  и  $24,44^\circ$ .

В настоящей заявке предложена кристаллическая форма метопимазин мезилата, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  твердотельного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), включающим по меньшей мере один пик, выраженный как химический сдвиг в м.д., выбранный из следующих: 176,8, 176,4, 142,2, 141,7, 140,9, 140,0, 128,3, 127,0, 126,2, 125,1, 121,1, 119,9, 114,7, 110,9, 57,0, 55,7, 50,6, 47,1, 45,6, 42,1, 40,2, 27,4 и  $21,3 \pm 0,20$  м.д. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включающим по меньшей мере три пика, выраженных как химические сдвиги в м.д., выбранных из следующих: 176,8, 176,4, 142,2, 141,7, 140,9, 140,0, 128,3, 127,0, 126,2, 125,1, 121,1, 119,9, 114,7, 110,9, 57,0, 55,7, 50,6, 47,1, 45,6, 42,1, 40,2, 27,4 и  $21,3 \pm 0,20$  м.д. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включающим по меньшей мере четыре пика, выраженных как химический сдвиг в м.д., выбранных из следующих: 176,8, 176,4, 142,2, 141,7, 140,9, 140,0, 128,3, 127,0, 126,2, 125,1, 121,1, 119,9, 114,7, 110,9, 57,0, 55,7, 50,6, 47,1, 45,6, 42,1, 40,2, 27,4 и  $21,3 \pm 0,20$  м.д. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включающим по меньшей мере шесть пиков, выраженных как химический сдвиг в м.д., выбранных из следующих: 176,8, 176,4, 142,2, 141,7, 140,9, 140,0, 128,3, 127,0, 126,2, 125,1, 121,1, 119,9, 114,7, 110,9, 57,0, 55,7, 50,6, 47,1, 45,6, 42,1, 40,2, 27,4 и  $21,3 \pm 0,20$  м.д. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включающим по меньшей мере один пик, выраженный как химический сдвиг в м.д., выбранный из следующих: 21,3, 27,4, 42,1, 50,6, 57,0, 114,7, 119,9, 121,1, 176,4 и  $176,8 \pm 0,20$  м.д. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включающим по меньшей мере три пика,

выраженных как химические сдвиги в м.д., выбранных из следующих: 21,3, 27,4, 42,1, 50,6, 57,0, 114,7, 119,9, 121,1, 176,4 и  $176,8 \pm 0,20$  м.д. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включающим по меньшей мере шесть пиков, выраженных как химические сдвиги в м.д., выбранных из следующих: 21,3, 27,4, 42,1, 50,6, 57,0, 114,7, 119,9, 121,1, 176,4 и  $176,8 \pm 0,20$  м.д.

В настоящей заявке предложена кристаллическая форма метопимазин мезилата, характеризующаяся кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, включающей одну эндотерму, включающую диапазон температур начала от  $208^{\circ}\text{C}$  до  $212^{\circ}\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления одна эндотерма включает диапазон температур начала от  $208^{\circ}\text{C}$  до  $211^{\circ}\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления одна эндотерма включает диапазон температур начала от  $209^{\circ}\text{C}$  до  $210^{\circ}\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного одна эндотерма включает диапазон пиковых температур от  $213^{\circ}\text{C}$  до  $214^{\circ}\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного, одна эндотерма включает энтальпию перехода 95-100 Дж/г. В некоторых таких вариантах осуществления одна эндотерма включает энтальпию перехода 96-98 Дж/г. В других вариантах осуществления одна эндотерма включает энтальпию перехода 97-98 Дж/г.

В настоящей заявке предложена кристаллическая форма метопимазин мезилата, характеризующаяся профилем термогравиметрического анализа, включающим общую потерю массы 0,4% до  $150,0^{\circ}\text{C}$ .

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеизложенного композиция включает менее 10% масс. других кристаллических форм. В некоторых таких вариантах осуществления композиция включает менее 1% масс. других кристаллических форм. В некоторых вариантах осуществления вышеизложенного композиция включает менее 10% масс. аморфных форм. В некоторых таких вариантах осуществления композиция включает менее 1% масс. аморфных форм.

В настоящей заявке предложена фармацевтическая композиция, включающая любую из вышеуказанных кристаллических форм и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пригодна для введения перорально, интрадуоденально, внутрикишечно, энтерально, местно, интраназально, неорально, буккально, сублингвально, путем ингаляции или ректально. В некоторых вариантах осуществления композиция пригодна для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления композиция пригодна для введения сублингвально. В некоторых вариантах осуществления вышеизложенного, фармацевтическая композиция получена в виде таблетки, капсулы, пасты, порошка, суспензии, суппозитория, лекарственной формы с замедленным высвобождением или лекарственной формы с модифицированным высвобождением. В некоторых таких вариантах осуществления композиция получена в виде лекарственной формы с замедленным высвобождением. В других вариантах осуществления композиция получена

в виде капсулы.

В некоторых вариантах осуществления любой из вышеупомянутых фармацевтических композиций, композиция содержит 5 мг кристаллической формы метопимазин мезилата. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 10 мг кристаллической формы метопимазин мезилата. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 15 мг кристаллической формы метопимазин мезилата. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 20 мг кристаллической формы метопимазин мезилата.

В некоторых вариантах осуществления любой из вышеупомянутых фармацевтических композиций, композиция пригодна для введения один раз в день. В некоторых вариантах осуществления композиция пригодна для введения два раза в день. В некоторых вариантах осуществления композиция пригодна для введения три раза в день. В некоторых вариантах осуществления композиция пригодна для введения четыре раза в день.

В некоторых вариантах осуществления любой из вышеупомянутых фармацевтических композиций в день вводят от примерно 5 мг до примерно 160 мг кристаллической формы метопимазин мезилата. В некоторых вариантах осуществления композиция пригодна для введения более 20 мг кристаллической формы метопимазин мезилата в день.

В настоящей заявке предложен способ лечения расстройства энтеральной нервной системы у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту любой из вышеуказанных фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления расстройство энтеральной нервной системы представляет собой хроническое заболевание. В других вариантах осуществления расстройство энтеральной нервной системы представляет собой острое заболевание. В некоторых вариантах осуществления расстройство энтеральной нервной системы выбрано из группы, состоящей из гастропареза, синдрома раздраженного кишечника, лизосомных болезней накопления, нарушения моторики кишечника, ганглионевромы, множественной эндокринной неоплазии типа 2В (MEN2В), гастроинтестинальной невропатии, функциональной диспепсии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и интестинальной нейрональной дисплазии. В некоторых вариантах осуществления вышеизложенного расстройство энтеральной нервной системы включает симптом, выбранный из группы, состоящей из чувства быстрого насыщения, послеобеденного переполнения, ощущения переполнения желудка, тошноты, рвоты, замедления эвакуации желудочного содержимого, диареи, боли в животе, газов, вздутия живота, гастроэзофагеального рефлюкса, снижения аппетита и запора. В некоторых вариантах осуществления симптом расстройства энтеральной нервной системы включает тошноту. В других вариантах осуществления симптом расстройства энтеральной нервной системы включает рвоту.

В настоящей заявке предложен способ лечения гастропареза у субъекта-человека,

нуждающегося в этом, включающий введение субъекту любой из вышеуказанных фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления гастропарез представляет собой диабетический гастропарез. В других вариантах осуществления, гастропарез представляет собой идиопатический гастропарез. В некоторых вариантах осуществления вышеизложенного, гастропарез включает симптом, выбранный из группы, состоящей из чувства быстрого насыщения, послеобеденного переполнения, ощущения переполнения желудка, тошноты, рвоты, замедления эвакуации желудочного содержимого, диареи, боли в животе, газов, вздутия живота, гастроэзофагеального рефлюкса, снижения аппетита и запора. В некоторых таких вариантах осуществления симптом гастропареза включает тошноту. В других вариантах осуществления симптом гастропареза включает рвоту.

В настоящей заявке предложен способ лечения тошноты, связанной с гастропарезом, у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту любой из вышеуказанных фармацевтических композиций.

В настоящей заявке предложен способ лечения рвоты, связанной с гастропарезом, у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту любой из вышеуказанных фармацевтических композиций.

В настоящей заявке предложен способ улучшения опорожнения желудка у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту любой из вышеуказанных фармацевтических композиций.

В настоящей заявке предложен способ лечения функциональных нарушений и нарушений двигательной функции желудочно-кишечного тракта у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту любой из вышеуказанных фармацевтических композиций.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеупомянутых способов, фармацевтическую композицию вводят субъекту постоянно. В других вариантах осуществления любого из вышеуказанных способов фармацевтическую композицию вводят субъекту неотложно.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеупомянутых способов, фармацевтическую композицию вводят субъекту в течение по меньшей мере 6 дней. В некоторых таких вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту в течение по меньшей мере 7 дней. В некоторых вариантах осуществления вводят субъекту в течение по меньшей мере четырех недель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту в течение по меньшей мере 12 недель.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеупомянутых способов, фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в день. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту два раза в день. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту три раза в день. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию

вводят субъекту четыре раза в день.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеупомянутых способов субъекту вводят от около 5 мг до около 160 мг метопимазин мезилата в день. В некоторых таких вариантах осуществления субъекту вводят более 20 мг метопимазин мезилата в день.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) кристаллической формы А метопимазин мезилата.

На фиг. 2 представлена кривая термогравиметрического анализа (ТГА) кристаллической формы А метопимазин мезилата.

На фиг. 3 представлена кривая дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для кристаллической формы А метопимазин мезилата.

На фиг. 4 представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) кристаллической формы В метопимазин мезилата.

На фиг. 5 представлены кривые ТГА и ДСК для кристаллической формы В метопимазин мезилата.

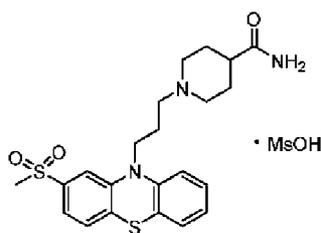
На фиг. 6 представлен спектр  $^{13}\text{C}$  ssNMR для кристаллической формы А метопимазин мезилата (200 м.д. - 0 м.д.).

На фиг. 7 представлен спектр  $^{13}\text{C}$  ssNMR для кристаллической формы В метопимазин мезилата (200 м.д. - 0 м.д.).

На фиг. 8 представлен спектр  $^{13}\text{C}$  ssNMR для кристаллической формы А метопимазин мезилата с вычитанием кристаллической формы А (200 м.д. - 0 м.д.).

#### Подробное описание заявки

в настоящей заявке предложена кристаллическая форма метопимазин мезилата,



В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки кристаллическая форма метопимазин мезилата включает менее 10% масс. других кристаллических форм, например, менее 5% масс., менее 4% масс., менее 3% масс., менее 2% масс., менее 1% масс., менее 0,1% масс. или менее 0,01% масс. других кристаллических форм.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки кристаллическая форма метопимазин мезилата включает менее 10% масс. аморфных форм, например, менее 5% масс., менее 4% масс., менее 3% масс., менее 2% масс., менее 1% масс., менее 0,1% масс. или менее 0,01% масс. аморфных форм.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки кристаллическая форма метопимазина мезилат включает менее 10% масс. других форм (например, других

кристаллических форм метопимазина мезилата или других аморфных форм метопимазин мезилата), например, менее 5% масс., менее 4% масс., менее 3% масс., менее 2% масс., менее 1% масс., менее 0,1% масс. или менее 0,01% масс. других форм (например, других кристаллических форм метопимазин мезилата или других аморфных форм метопимазин мезилата).

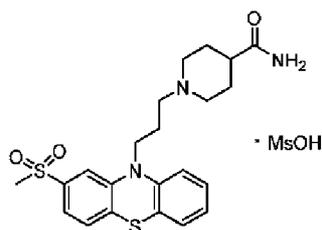
В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки кристаллическая форма метопимазин мезилата находится в несольватированной форме. В некоторых таких вариантах осуществления настоящей заявки кристаллическая форма метопимазин мезилата включает менее 10% масс. сольватированных форм, например, менее 5% масс., менее 4% масс., менее 3% масс., менее 2% масс., менее 1% масс., менее 0,1% масс. или менее 0,01% масс. сольватированных форм.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки кристаллическая форма метопимазин мезилата находится в негидратной форме. В некоторых таких вариантах осуществления кристаллическая форма метопимазин мезилата включает от около 10% метопимазин мезилата негидрата до около 100% метопимазин мезилата негидрата. Например, кристаллическая форма метопимазин мезилата включает около 10% метопимазин мезилата негидрата, около 20% метопимазин мезилата негидрата, около 30% метопимазин мезилата негидрата, около 40% метопимазин мезилата негидрата, около 50% метопимазин мезилата негидрата, около 60% метопимазин мезилата негидрата, около 70% метопимазин мезилата негидрата, около 80% метопимазин мезилата негидрата, около 90% метопимазин мезилата негидрата или около 95% метопимазин мезилата негидрата. В некоторых таких вариантах осуществления настоящей заявки кристаллическая форма метопимазин мезилата включает менее 10% масс. гидратных форм, например, менее 5% масс., менее 4% масс., менее 3% масс., менее 2% масс., менее 1% масс., менее 0,1% масс. или менее 0,01% масс. гидратных форм.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки кристаллическая форма метопимазин мезилата находится в сольватированной форме, такой как гидратная форма (например, форма моногидрата). В некоторых таких вариантах осуществления кристаллическая форма метопимазин мезилата включает от около 10% метопимазина мезилата моногидрата до около 100% метопимазин мезилата моногидрата. Например, кристаллическая форма метопимазина мезилата включает около 10% метопимазин мезилата моногидрата, около 20% метопимазин мезилата негидрата, около 30% метопимазин мезилата моногидрата, около 40% метопимазин мезилата моногидрата, около 50% метопимазин мезилата моногидрата, около 60% метопимазин мезилата моногидрата, около 70% метопимазин мезилата моногидрата, около 80% метопимазин мезилата моногидрата, около 90% метопимазин мезилата моногидрата или около 95% метопимазин мезилата моногидрата. В некоторых таких вариантах осуществления настоящей заявки кристаллическая форма метопимазин мезилата включает менее 10% масс. других сольватированных форм или несольватированных форм, например, менее 5% масс., менее 4% масс., менее 3% масс., менее 2% масс., менее 1% масс., менее 0,1% масс.

или менее 0,01% масс. других сольватированных форм или несольватированных форм.

В настоящей заявке предложена кристаллическая форма А метопимазин мезилата,



, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), включающей одно или более из значений 2-тета ( $2\theta$ ), приведенных в таблице 1. Дифрактограмму регистрировали с излучением Cu, Ka.

Таблица 1: Пики, идентифицированные на XRPD, для кристаллической формы А метопимазин мезилата

Полож. [ $2\theta$ ]	Высота [имп]	FWHM слева [ $^{\circ}2\theta$ ]	межплоскостное расстояние d [ $\text{\AA}$ ]	Отн. Инт. [%]
9,37	4920,97	0,1535	9,44	50,55
9,87	263,66	0,1023	8,96	2,71
14,33	157,71	0,1535	6,18	1,62
15,26	4020,53	0,1023	5,81	41,30
15,91	8116,56	0,1023	5,57	83,38
16,55	551,07	0,1023	5,36	5,66
17,52	2956,27	0,1023	5,06	30,37
17,75	1422,83	0,1023	5,00	14,62
18,75	9734,71	0,1279	4,73	100,00
19,09	2488,96	0,1023	4,65	25,57
19,72	1116,67	0,1279	4,50	11,47
20,80	2397,36	0,1023	4,27	24,63
21,22	6352,12	0,1023	4,19	65,25
21,77	1801,77	0,1023	4,08	18,51
23,29	179,97	0,1023	3,82	1,85
23,91	2465,28	0,1023	3,72	25,32
24,44	7334,27	0,1023	3,64	75,34
25,37	346,61	0,1023	3,51	3,56
26,39	2648,50	0,1023	3,38	27,21
26,92	265,75	0,1279	3,31	2,73
27,96	766,29	0,1023	3,19	7,87

28,23	980,13	0,1535	3,16	10,07
28,78	457,50	0,1279	3,10	4,70
29,27	115,22	0,1023	3,05	1,18
29,64	137,61	0,2558	3,01	1,41
30,67	569,41	0,1023	2,92	5,85
31,29	166,89	0,1535	2,86	1,71
31,84	407,68	0,1023	2,81	4,19
32,09	647,44	0,1535	2,79	6,65
32,99	257,23	0,1279	2,72	2,64
33,40	118,31	0,1535	2,68	1,22
33,99	283,82	0,1023	2,64	2,92
35,91	333,91	0,2047	2,50	3,43
36,80	388,57	0,1791	2,44	3,99
37,41	242,65	0,1535	2,40	2,49
37,92	565,14	0,1535	2,37	5,81
39,27	174,37	0,1279	2,29	1,79

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей по меньшей мере два значения  $2\theta$ , выбранные из значений, указанных в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь или по меньшей мере девять значений  $2\theta$ , выбранных из значений, указанных в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется одним или более значениями  $2\theta$  в диапазоне от примерно 5 до примерно  $25^\circ 2\theta$  в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется по меньшей мере двумя значениями  $2\theta$  в диапазоне от примерно 5 до примерно  $25^\circ 2\theta$  в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью, по меньшей мере шестью, по меньшей мере семью, по меньшей мере восемью или по меньшей мере девятью значениями  $2\theta$  в диапазоне от примерно 5 до примерно  $25^\circ 2\theta$  в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей значения  $2\theta$ , выбранные из указанных в таблице 1. Специалисту в данной области должно быть понятно, что интенсивность XRPD может различаться между различными образцами и разными образцами препаратов по целому ряду причин, включая предпочтительную ориентацию.

Специалисту в данной области также будет понятно, что меньшие сдвиги в измеренном угле и, следовательно, в межплоскостном расстоянии  $d$  могут возникать по целому ряду причин, включая изменение уровня поверхности образца в дифрактометре. Кроме того, специалисту в данной области будет понятно, что градусы  $2\theta$ , приведенные в таблице 1, обычно воспроизводятся в диапазоне от примерно  $\pm 0,10$   $2\theta$  градусов до примерно  $\pm 0,20$   $2\theta$  градусов, причем предпочтительный диапазон составляет около  $\pm 0,10$   $2\theta$  градусов. См. *например*, United States Pharmacopoeia XXV (2002), p. 2088-2089.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей два или более из следующих значений  $2\theta$ :  $9,37^\circ$ ,  $9,87^\circ$ ,  $14,33^\circ$ ,  $15,26^\circ$ ,  $15,91^\circ$ ,  $16,55^\circ$ ,  $17,52^\circ$ ,  $17,75^\circ$ ,  $18,75^\circ$ ,  $19,09^\circ$ ,  $19,72^\circ$ ,  $20,80^\circ$ ,  $21,22^\circ$ ,  $21,77^\circ$ ,  $23,29^\circ$ ,  $23,91^\circ$ ,  $24,44^\circ$ ,  $25,37^\circ$ ,  $26,39^\circ$ ,  $26,92^\circ$ ,  $27,96^\circ$ ,  $28,23^\circ$ ,  $28,78^\circ$ ,  $29,27^\circ$ ,  $29,64^\circ$ ,  $30,67^\circ$ ,  $31,29^\circ$ ,  $31,84^\circ$ ,  $32,09^\circ$ ,  $32,99^\circ$ ,  $33,40^\circ$ ,  $33,99^\circ$ ,  $35,91^\circ$ ,  $36,80^\circ$ ,  $37,41^\circ$ ,  $37,92^\circ$  и  $39,27^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей два или более из следующих значений  $2\theta$ :  $9,37^\circ$ ,  $9,87^\circ$ ,  $14,33^\circ$ ,  $15,26^\circ$ ,  $15,91^\circ$ ,  $16,55^\circ$ ,  $17,52^\circ$ ,  $17,75^\circ$ ,  $18,75^\circ$ ,  $19,09^\circ$ ,  $19,72^\circ$ ,  $20,80^\circ$ ,  $21,22^\circ$ ,  $21,77^\circ$ ,  $23,29^\circ$ ,  $23,91^\circ$ ,  $24,44^\circ$  и  $25,37^\circ \pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей три или более из следующих значений  $2\theta$ :  $9,37^\circ$ ,  $9,87^\circ$ ,  $14,33^\circ$ ,  $15,26^\circ$ ,  $15,91^\circ$ ,  $16,55^\circ$ ,  $17,52^\circ$ ,  $17,75^\circ$ ,  $18,75^\circ$ ,  $19,09^\circ$ ,  $19,72^\circ$ ,  $20,80^\circ$ ,  $21,22^\circ$ ,  $21,77^\circ$ ,  $23,29^\circ$ ,  $23,91^\circ$ ,  $24,44^\circ$  и  $25,37^\circ \pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей три или более из следующих значений  $2\theta$ :  $9,37^\circ$ ,  $9,87^\circ$ ,  $14,33^\circ$ ,  $15,26^\circ$ ,  $15,91^\circ$ ,  $16,55^\circ$ ,  $17,52^\circ$ ,  $17,75^\circ$ ,  $18,75^\circ$ ,  $19,09^\circ$ ,  $19,72^\circ$ ,  $20,80^\circ$ ,  $21,22^\circ$ ,  $21,77^\circ$ ,  $23,29^\circ$ ,  $23,91^\circ$ ,  $24,44^\circ$  и  $25,37^\circ \pm 0,1^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей четыре или более из следующих значений  $2\theta$ :  $9,37^\circ$ ,  $9,87^\circ$ ,  $14,33^\circ$ ,  $15,26^\circ$ ,  $15,91^\circ$ ,  $16,55^\circ$ ,  $17,52^\circ$ ,  $17,75^\circ$ ,  $18,75^\circ$ ,  $19,09^\circ$ ,  $19,72^\circ$ ,  $20,80^\circ$ ,  $21,22^\circ$ ,  $21,77^\circ$ ,  $23,29^\circ$ ,  $23,91^\circ$ ,  $24,44^\circ$  и  $25,37^\circ \pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей четыре или более из следующих значений  $2\theta$ :  $9,37^\circ$ ,  $9,87^\circ$ ,  $14,33^\circ$ ,  $15,26^\circ$ ,  $15,91^\circ$ ,  $16,55^\circ$ ,  $17,52^\circ$ ,  $17,75^\circ$ ,  $18,75^\circ$ ,  $19,09^\circ$ ,  $19,72^\circ$ ,  $20,80^\circ$ ,  $21,22^\circ$ ,  $21,77^\circ$ ,  $23,29^\circ$ ,  $23,91^\circ$ ,  $24,44^\circ$  и  $25,37^\circ \pm 0,1^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей одно или более из следующих значений  $2\theta$ :  $9,37^\circ$ ,  $15,26^\circ$ ,  $15,91^\circ$ ,  $18,75^\circ$ ,  $19,09^\circ$ ,  $20,80^\circ$ ,  $21,22^\circ$ ,  $21,77^\circ$  и  $24,44^\circ \pm 0,10$ - $0,20$   $2\theta$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей два или более из следующих значений  $2\theta$ :  $9,37^\circ$ ,  $15,26^\circ$ ,  $15,91^\circ$ ,  $18,75^\circ$ ,  $19,09^\circ$ ,  $20,80^\circ$ ,  $21,22^\circ$ ,  $21,77^\circ$  и  $24,44^\circ \pm 0,10$ - $0,20$   $2\theta$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей три или более из следующих значений  $2\theta$ :  $9,37^\circ$ ,  $15,26^\circ$ ,

15,91°, 18,75°, 19,09°, 20,80°, 21,22°, 21,77° и 24,44° ±0,10-0,20 2θ. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей четыре или более из следующих значений 2θ: 9,37°, 15,26°, 15,91°, 18,75°, 19,09°, 20,80°, 21,22°, 21,77° и 24,44° ±0,10-0,20 2θ. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей пять или более из следующих значений 2θ: 9,37°, 15,26°, 15,91°, 18,75°, 19,09°, 20,80°, 21,22°, 21,77° и 24,44° ±0,10-0,20 2θ.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей пик при следующем значении 2θ 18,75° ±0,10-0,20 2θ. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей пики при следующих значениях 2θ 15,91° и 18,75° ±0,10-0,20 2θ. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей пики при следующих значениях 2θ 15,91°, 18,75° и 24,44° ±0,10-0,20 2θ. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей пики при следующих значениях 2θ 15,91°, 18,75°, 21,22° и 24,44° ±0,10-0,20 2θ. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей пики при следующих значениях 2θ 9,37°, 15,91°, 18,75°, 21,22° и 24,44° ±0,10-0,20 2θ. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей пики при следующих значениях 2θ 9,37°, 15,26°, 15,91°, 18,75°, 21,22° и 24,44° ±0,10-0,20 2θ.

В настоящей заявке предложена кристаллическая форма А метопимазин мезилата, характеризующаяся XRPD-дифрактограммой, включающей по меньшей мере два значения межплоскостного расстояния d, выбранные из значений, указанных в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять или по меньшей мере шесть значений межплоскостного расстояния d, выбранных из значений, указанных в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей значения межплоскостного расстояния d, выбранные из значений, указанных в таблице 1.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, как указано в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата демонстрирует XRPD-дифрактограмму, как показано на фиг. 1.

В настоящей заявке предложена кристаллическая форма А метопимазин мезилата, характеризующаяся спектром <sup>13</sup>C твердотельного ядерного магнитного резонанса

(ssNMR), включающим один или более пиков, выраженных в виде химических сдвигов в м.д., представленных в таблице 2. Спектр получен на спектрометре Bruker NEO, работающем при 100,52 МГц для  $^{13}\text{C}$  и 399,71 МГц для  $^1\text{H}$  или 100,46 МГц для  $^{13}\text{C}$  и 399,49 МГц для  $^1\text{H}$ .

Таблица 2: Пики, идентифицированные в спектре  $^{13}\text{C}$  ssNMR кристаллической формы А метопимазин мезилата

$\nu(\text{F1})$ [м.д.]	Относительная интенсивность
176,8	1,64
176,4	1,78
142,2	1,03
141,7	1,70
140,9	1,09
140,0	5,61
128,3	1,56
127,0	3,94
126,2	1,92
125,1	2,39
121,1	1,81
119,9	3,98
114,7	1,44
110,9	1,65
57,0	1,65
55,7	1,58
50,6	1,75
47,1	1,00
45,6	5,52
42,1	5,93
40,2	3,60
27,4	3,52
21,3	1,56

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включающим 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 или по меньшей мере десять пиков, выраженных как химические сдвиги в м.д., выбранных из пиков, представленных в таблице 2. В некоторых вариантах

осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включающим пики, выраженные как химические сдвиги в м.д., выбранные из пиков, представленных в таблице 2. Специалисту в данной области должно быть понятно, что спектр  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включая внешний вид, интенсивность и положение пиков в спектре, может различаться для разных образцов, разных образцов препаратов и разных условий получения спектра. Таким образом, специалисту в данной области будет понятно, что пики, выраженные как химические сдвиги в м.д., представленные в таблице 2, обычно воспроизводятся в диапазоне от примерно  $\pm 0,10$  м.д. до примерно  $\pm 0,20$  м.д., с предпочтительным диапазоном примерно  $\pm 0,20$  м.д. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, как представлено в таблице 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата, имеющая чистоту по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 99%, показывает спектр  $^{13}\text{C}$  ssNMR, как представлено на фиг.6.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включающим следующий пик, выраженный как химический сдвиг в м.д.:  $176,8 \pm 0,10-0,20$  м.д. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включающим следующий пик, выраженный как химический сдвиг в м.д.:  $176,4 \pm 0,10-0,20$  м.д. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включающим один или более из следующих пиков, выраженных как химические сдвиги в м.д.:  $176,8$  и  $176,4 \pm 0,10-0,20$  м.д. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включающим следующие пики, выраженные как химические сдвиги в м.д.:  $176,8$  и  $176,4 \pm 0,10-0,20$  м.д. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включающим следующий пик, выраженный как химический сдвиг в м.д.:  $42,1 \pm 0,10-0,20$  м.д. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включающим один или более, или два или более из следующих пиков, выраженных как химические сдвиги в м.д.:  $42,1$ ,  $176,4$  и  $176,8 \pm 0,10-0,20$  м.д. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включающим следующие пики, выраженные как химические сдвиги в м.д.:  $42,1$ ,  $176,4$  и  $176,8 \pm 0,10-0,20$  м.д. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включающим следующий пик, выраженный как химический сдвиг в м.д.:  $57,0 \pm 0,10-0,20$  м.д. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включающим один или более, два или более, или три или более из следующих пиков, выраженных как химические сдвиги в м.д.:  $42,1$ ,  $57,0$ ,  $176,4$  и  $176,8 \pm 0,10-0,20$  м.д. В некоторых вариантах осуществления



включающим следующие пики, выраженные как химические сдвиги в м.д.: 21,3, 27,4, 42,1, 50,6, 57,0, 121,1, 176,4 и  $176,8 \pm 0,10-0,20$  м.д. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включающим следующий пик, выраженный как химический сдвиг в м.д.:  $114,7 \pm 0,10-0,20$  м.д. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включающим один или более, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, или восемь или более из следующих пиков, выраженных как химические сдвиги в м.д.: 21,3, 27,4, 42,1, 50,6, 57,0, 114,7, 121,1, 176,4 и  $176,8 \pm 0,10-0,20$  м.д. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включающим следующие пики, выраженные как химические сдвиги в м.д.: 21,3, 27,4, 42,1, 50,6, 57,0, 114,7, 121,1, 176,4 и  $176,8 \pm 0,10-0,20$  м.д. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включающим следующий пик, выраженный как химический сдвиг в м.д.:  $119,9 \pm 0,10-0,20$  м.д. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включающим один или более, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более, семь или более, восемь или более, или девять или более из следующих пиков, выраженных как химические сдвиги в м.д.: 21,3, 27,4, 42,1, 50,6, 57,0, 114,7, 119,9, 121,1, 176,4 и  $176,8 \pm 0,10-0,20$  м.д. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включающим следующие пики, выраженные как химические сдвиги в м.д.: 21,3, 27,4, 42,1, 50,6, 57,0, 114,7, 119,9, 121,1, 176,4 и  $176,8 \pm 0,10-0,20$  м.д.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), включающей одну эндотерму с диапазоном температур начала от  $208^{\circ}\text{C}$  до  $212^{\circ}\text{C}$  или от  $208^{\circ}\text{C}$  до  $211^{\circ}\text{C}$ , например, от  $209^{\circ}\text{C}$  до  $210^{\circ}\text{C}$  (например,  $209,9^{\circ}\text{C}$ ). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется кривой ДСК, включающей одну эндотерму с температурным пиком в диапазоне от  $213^{\circ}\text{C}$  до  $214^{\circ}\text{C}$  (например,  $213,1^{\circ}\text{C}$ ). Специалисту в данной области должно быть понятно, что эндотерма, указанная выше и на фиг. 3, обычно воспроизводима в диапазоне от  $\pm 0,5$  до  $3^{\circ}\text{C}$ , например,  $\pm 2^{\circ}\text{C}$ ,  $\pm 1^{\circ}\text{C}$ , или  $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется кривой ДСК, включающей одну эндотерму с энтальпией перехода 95-100 Дж/г, например, 96-98 Дж/г, 97-98 Дж/г или 97,5 Дж/г (например, 97,47 Дж/г). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется кривой ДСК, как показано на фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется кривой термогравиметрического анализа (ТГА) с общей потерей массы 0,4% (например, 0,42%) до  $150,0^{\circ}\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления

кристаллическая форма А метопимазин мезилата характеризуется кривой ТГА, как показано на фиг. 2.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки кристаллическая форма А метопимазин мезилата включает менее 10% масс. других кристаллических форм (например, кристаллическая форма В метопимазин мезилата гидрата), например, менее 5% масс., менее 4% масс., менее 3% масс., менее 2% масс., менее 1% масс., менее 0,1% масс. или менее 0,01% масс. других кристаллических форм (например, кристаллическая форма В метопимазин мезилата гидрата).

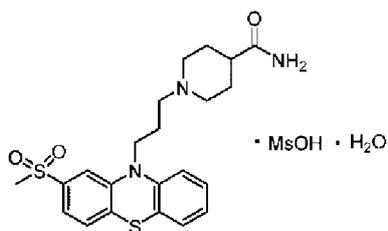
В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки кристаллическая форма А метопимазин мезилата включает менее 10% масс. аморфных форм, например, менее 5% масс., менее 4% масс., менее 3% масс., менее 2% масс., менее 1% масс., менее 0,1% масс. или менее 0,01% масс. аморфных форм.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки кристаллическая форма А метопимазин мезилата включает менее 10% масс. других форм (например, других кристаллических форм метопимазин мезилата, таких как кристаллическая форма В метопимазин мезилата, или других аморфных форм метопимазин мезилата), таких как менее 5% масс., менее 4% масс., менее 3% масс., менее 2% масс., менее 1% масс., менее 0,1% масс., или менее 0,01% масс. других форм (например, других кристаллических форм метопимазин мезилата, таких как кристаллическая форма В метопимазин мезилата, или других аморфных форм метопимазин мезилата).

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки, кристаллическая форма А метопимазин мезилата находится в несольватированной форме. В некоторых таких вариантах осуществления настоящей заявки кристаллическая форма А метопимазин мезилата включает менее 10% масс. сольватированных форм, таких как менее 5% масс., менее 4% масс., менее 3% масс., менее 2% масс., менее 1% масс., менее 0,1 масс. или менее 0,01% масс. сольватированных форм.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки, кристаллическая форма А метопимазин мезилата находится в негидратной форме. В некоторых таких вариантах осуществления настоящей заявки кристаллическая форма А метопимазин мезилата включает менее 10% масс. гидратных форм, например, менее 5% масс., менее 4% масс., менее 3% масс., менее 2% масс., менее 1% масс., менее 0,1% масс. или менее 0,01% масс. гидратных форм.

В настоящей заявке предложена кристаллическая форма В метопимазин мезилата



гидрата, , характеризующаяся XRPD-дифрактограммой, включающей одно или более из значений  $2\theta$ , выбранных из значений, указанных в

таблице 3. Дифрактограмму регистрировали с излучением Cu, Ka.

Таблица 3: Пики, идентифицированные на XRPD, для кристаллической формы В метопимазин мезилата

Полож. [ $2\theta$ ]	Высота [имп]	FWHM слева [ $2\theta$ ]	межплоскостное расстояние d [ $\text{\AA}$ ]	Отн. Инт. [%]
4,64	189,84	0,1023	19,06	14,72
8,57	131,03	0,1535	10,31	10,16
10,71	363,36	0,2047	8,26	28,18
11,12	384,47	0,1023	7,96	29,82
11,75	193,62	0,1535	7,53	15,02
12,51	266,85	0,3070	7,07	20,70
13,47	184,58	0,1023	6,57	14,32
13,87	118,39	0,1535	6,38	9,18
15,82	359,17	0,1535	5,60	27,86
16,30	661,61	0,1023	5,44	51,31
16,90	1289,39	0,1535	5,25	100,00
17,29	205,33	0,1535	5,13	15,92
17,60	331,98	0,1023	5,04	25,75
17,89	325,45	0,1023	4,96	25,24
18,42	899,37	0,2047	4,82	69,75
18,88	506,01	0,1023	4,70	39,24
19,16	543,26	0,1535	4,63	42,13
20,00	749,52	0,1535	4,44	58,13
20,66	212,79	0,1535	4,30	16,50
21,44	394,26	0,1535	4,14	30,58
22,02	439,23	0,1535	4,04	34,07
22,47	476,08	0,2047	3,96	36,92
23,21	519,15	0,1535	3,83	40,26
23,61	520,30	0,1023	3,77	40,35
24,79	259,37	0,1023	3,59	20,12
25,51	700,65	0,1023	3,49	54,34
26,09	158,11	0,1023	3,42	12,26
26,57	235,61	0,1535	3,36	18,27
27,12	309,01	0,1023	3,29	23,97

27,77	169,04	0,1535	3,21	13,11
28,39	168,22	0,1023	3,14	13,05
28,78	229,49	0,1535	3,10	17,80
32,94	117,10	0,2303	2,72	9,08
36,31	80,65	0,2558	2,47	6,25

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей по меньшей мере два значения  $2\theta$ , выбранные из значений, указанных в таблице 3. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь или по меньшей мере девять значений  $2\theta$ , выбранных из значений, указанных в таблице 3. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется одним или более значениями  $2\theta$  в диапазоне от примерно 5 до примерно  $25^\circ 2\theta$  в таблице 3. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется по меньшей мере двумя значениями  $2\theta$  в диапазоне от примерно 5 до примерно  $25^\circ 2\theta$  в таблице 3. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью, по меньшей мере шестью, по меньшей мере семью, по меньшей мере восемью или по меньшей мере девятью значениями  $2\theta$  в диапазоне от примерно 5 до примерно  $25^\circ 2\theta$  в таблице 3. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей значения  $2\theta$ , выбранные из указанных в таблице 3. Кроме того, специалисту в данной области будет понятно, что градусы  $2\theta$ , приведенные в таблице 3, обычно воспроизводятся в диапазоне от примерно  $\pm 0,10 2\theta$  градусов до примерно  $\pm 0,20 2\theta$  градусов, причем предпочтительный диапазон составляет около  $\pm 0,10 2\theta$  градусов. См., например, United States Pharmacopoeia XXV (2002), p. 2088-2089.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей одно или несколько из следующих значений  $2\theta$ :  $4,64^\circ$ ,  $10,71^\circ$ ,  $11,12^\circ$ ,  $16,30^\circ$ ,  $16,90^\circ$ ,  $17,89^\circ$ ,  $20,00^\circ$  и  $27,12^\circ \pm 0,10-0,20 2\theta$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей два или более из следующих значений  $2\theta$ :  $4,64^\circ$ ,  $10,71^\circ$ ,  $11,12^\circ$ ,  $16,30^\circ$ ,  $16,90^\circ$ ,  $17,89^\circ$ ,  $20,00^\circ$  и  $27,12^\circ \pm 0,10-0,20 2\theta$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей три или более из следующих значений  $2\theta$   $4,64^\circ$ ,  $10,71^\circ$ ,  $11,12^\circ$ ,  $16,30^\circ$ ,  $16,90^\circ$ ,  $17,89^\circ$ ,  $20,00^\circ$  и  $27,12^\circ \pm 0,10-0,20 2\theta$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей четыре или более из

следующих значений  $2\theta$ :  $4,64^\circ$ ,  $10,71^\circ$ ,  $11,12^\circ$ ,  $16,30^\circ$ ,  $16,90^\circ$ ,  $17,89^\circ$ ,  $20,00^\circ$  и  $27,12^\circ \pm 0,10-0,20$   $2\theta$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей пять или более из следующих значений  $2\theta$ :  $4,64^\circ$ ,  $10,71^\circ$ ,  $11,12^\circ$ ,  $16,30^\circ$ ,  $16,90^\circ$ ,  $17,89^\circ$ ,  $20,00^\circ$  и  $27,12^\circ \pm 0,10-0,20$   $2\theta$ .

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей пик при следующем значении  $2\theta$   $16,90^\circ \pm 0,10-0,20$   $2\theta$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей пики при следующих значениях  $2\theta$   $16,90^\circ$  и  $20,00^\circ \pm 0,10-0,20$   $2\theta$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей пики при следующих значениях  $2\theta$   $16,30^\circ$ ,  $16,90^\circ$  и  $20,00^\circ \pm 0,10-0,20$   $2\theta$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей пики при следующих значениях  $2\theta$   $11,12^\circ$ ,  $16,30^\circ$ ,  $16,90^\circ$  и  $20,00^\circ \pm 0,10-0,20$   $2\theta$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей пики при следующих значениях  $2\theta$   $10,71^\circ$ ,  $16,30^\circ$ ,  $16,90^\circ$  и  $20,00^\circ \pm 0,10-0,20$   $2\theta$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей пики при следующих значениях  $2\theta$   $16,30^\circ$ ,  $16,90^\circ$ ,  $17,89^\circ$  и  $20,00^\circ \pm 0,10-0,20$   $2\theta$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей пики при следующих значениях  $2\theta$   $16,30^\circ$ ,  $16,90^\circ$ ,  $20,00^\circ$  и  $27,12^\circ \pm 0,10-0,20$   $2\theta$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей пики при следующих значениях  $2\theta$   $10,71^\circ$ ,  $11,12^\circ$ ,  $16,30^\circ$ ,  $16,90^\circ$  и  $20,00^\circ \pm 0,10-0,20$   $2\theta$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей пики при следующих значениях  $2\theta$   $10,71^\circ$ ,  $11,12^\circ$ ,  $16,30^\circ$ ,  $16,90^\circ$ ,  $17,89^\circ$ ,  $20,00^\circ$  и  $27,12^\circ \pm 0,10-0,20$   $2\theta$ .

В настоящей заявке предложена кристаллическая форма В метопимазин мезилата гидрата, характеризующаяся XRPD-дифрактограммой, включающей по меньшей мере два значения межплоскостного расстояния  $d$ , выбранные из значений, указанных в таблице 3. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата гидрата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять или по меньшей мере шесть значений межплоскостного расстояния  $d$ , выбранных из значений, указанных в таблице 3. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата гидрата характеризуется XRPD-дифрактограммой, включающей значения межплоскостного расстояния  $d$ , выбранные из значений, указанных в таблице 3.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин

мезилата гидрата характеризуется XRPD-дифрактограммой как указано в таблице 3.

В настоящей заявке предложена кристаллическая форма В метопимазин мезилата, характеризующаяся спектром  $^{13}\text{C}$  твердотельного ЯМР (ssNMR), включающим один или более пиков, выраженных как химические сдвиги в м.д., представленные в таблице 4. Спектр получен на спектрометре Bruker NEO, работающем при 100,52 МГц для  $^{13}\text{C}$  и 399,71 МГц для  $^1\text{H}$  или 100,46 МГц для  $^{13}\text{C}$  и 399,49 МГц для  $^1\text{H}$ .

Таблица 4: Пики, идентифицированные в спектре  $^{13}\text{C}$  ssNMR для кристаллической формы В метопимазин мезилата

$\nu(\text{F1})$ [м.д.]	Относительная интенсивность
180,2	1,77
177,7	1,89
149,0	3,28
143,4	1,17
142,8	2,29
141,3	7,72
140,0	5,46
136,1	4,17
132,3	4,32
131,6	2,29
130,2	1,68
129,0	2,27
128,2	3,71
127,5	5,22
126,2	6,58
123,0	2,94
119,5	3,21
117,2	2,07
116,7	2,46
112,3	1,52
55,0	2,94
52,9	1,54
51,5	1,07
49,7	1,64
45,2	12,82
40,4	9,22

39,4	7,55
30,0	1,00
27,9	1,95
25,7	1,03
24,5	1,57
23,3	1,84

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включающим 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 или по меньшей мере десять пиков, выраженных как химические сдвиги в м.д., выбранные из пиков, представленных в таблице 4. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включающим пики, выраженные как химические сдвиги в м.д., выбранные из пиков, представленных в таблице 4. Специалисту в данной области должно быть понятно, что спектр  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включая внешний вид, интенсивность и положение пиков в спектре, может различаться для разных образцов, разных образцов препаратов и разных условий получения спектра. Таким образом, специалисту в данной области будет понятно, что пики, выраженные как химические сдвиги в м.д., представленные в таблице 4, обычно воспроизводятся в диапазоне от примерно  $\pm 0,10$  м.д. до примерно  $\pm 0,20$  м.д., с предпочтительным диапазоном примерно  $\pm 0,20$  м.д. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, как представлено в таблице 4. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата показывает спектр  $^{13}\text{C}$  ssNMR, как представлено на фиг. 7 или фиг. 8. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата, имеющая чистоту по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 99%, показывает спектр  $^{13}\text{C}$  ssNMR, как представлено на фиг. 8.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включающим следующий пик, выраженный как химический сдвиг в м.д.:  $180,2 \pm 0,10-0,20$  м.д. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включающим следующий пик, выраженный как химический сдвиг в м.д.:  $177,7 \pm 0,10-0,20$  м.д. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включающим один или несколько из следующих пиков, выраженных как химические сдвиги в м.д.: 177,7 и  $180,2 \pm 0,10-0,20$  м.д. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется спектром  $^{13}\text{C}$  ssNMR, включающим следующие пики, выраженные как химические сдвиги в м.д.: 177,7 и  $180,2 \pm 0,10-0,20$  м.д. В





мезилата характеризуется кривой ДСК, включающей два эндотермических пика и один экзотермический пик. В некоторых таких вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется кривой ДСК, включающей первый эндотермический пик, имеющий диапазон температур начала от 122°C до 125°C или от 123°C до 124°C (например, 123,5°C). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется кривой ДСК, включающей первую эндотерму с пиковой температурой в диапазоне от 125°C до 127°C, например, от 126°C до 127°C (например, 126,1°C). В некоторых таких вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется кривой ДСК, включающей первую эндотерму с энтальпией перехода 81-86 Дж/г, например, 82-85 Дж/г, 83-84 Дж/г или 83,5 Дж/г (например, 83,47 Дж/г). В некоторых таких вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется кривой ДСК, включающей второй эндотермический пик, имеющий диапазон температур начала от 207°C до 210°C или от 208°C до 209°C (например, 208,6°C). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется кривой ДСК, включающей вторую эндотерму с пиковой температурой в диапазоне от 210°C до 212°C, например, от 211°C до 212°C (например, 211,2°C). В некоторых таких вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется кривой ДСК, включающей вторую эндотерму с энтальпией перехода 82-87 Дж/г, например, 83-86 Дж/г, 84-85 Дж/г или 84,5 Дж/г (например, 84,48 Дж/г). В некоторых таких вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется кривой ДСК, включающей один экзотермический пик с пиковой температурой в диапазоне от 143°C до 146°C, например, от 144°C до 145°C (например, 144,6°C). Специалисту в данной области должно быть понятно, что эндотермы и экзотерма, приведенные выше и на фиг. 5, обычно воспроизводятся в диапазоне от  $\pm 0,5$  до 3°C, например,  $\pm 2^\circ\text{C}$ ,  $\pm 1^\circ\text{C}$  или  $\pm 0,5^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется кривой ДСК, как показано на фиг. 5.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется кривой ТГА с общей потерей массы 5,5-6% (например, 5,8%) до 180,0°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В метопимазин мезилата характеризуется кривой ТГА, как показано на фиг. 5.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки кристаллическая форма В метопимазин мезилата гидрата включает менее 10% масс. других кристаллических форм (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата), например, менее 5% масс., менее 4% масс., менее 3% масс., менее 2% масс., менее 1% масс., менее 0,1% масс. или менее 0,01% масс. других кристаллических форм (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата).

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки кристаллическая форма В метопимазин мезилата гидрата включает менее 10% масс. аморфных форм, например, менее 5% масс., менее 4% масс., менее 3% масс., менее 2% масс., менее 1% масс., менее

0,1% масс. или менее 0,01% масс. аморфных форм.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки кристаллическая форма В метопимазин мезилата включает менее 10% масс. других форм (например, других кристаллических форм метопимазин мезилата, таких как кристаллическая форма А метопимазин мезилата, или других аморфных форм метопимазин мезилата), например, менее 5% масс., менее 4% масс., менее 3% масс., менее 2% масс., менее 1% масс., менее 0,1% масс. или менее 0,01% масс. других форм (например, других кристаллических форм метопимазин мезилата, таких как кристаллическая форма А метопимазин мезилата, или других аморфных форм метопимазин мезилата).

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки, кристаллическая форма В метопимазин мезилата находится в форме моногидрата. В некоторых таких вариантах осуществления настоящей заявки кристаллическая форма В метопимазин мезилата включает менее 10% масс. других сольватированных форм или несольватированных форм, например, менее 5% масс., менее 4% масс., менее 3% масс., менее 2% масс., менее 1% масс., менее 0,1% масс. или менее 0,01% масс. других сольватированных форм или несольватированных форм.

В настоящей заявке предложена фармацевтическая композиция, включающая кристаллическую форму А метопимазин мезилата и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых таких вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает от около 10% кристаллической формы А метопимазин мезилата до около 100% кристаллической формы А метопимазин мезилата. Например, фармацевтическая композиция включает около 10% кристаллической формы А метопимазин мезилата, около 20% кристаллической формы А метопимазин мезилата, около 30% кристаллической формы А метопимазин мезилата, около 40% кристаллической формы А метопимазин мезилата, около 50% кристаллической формы метопимазин мезилата, А, около 60% кристаллической формы А метопимазин мезилата, около 70% кристаллической формы А метопимазин мезилата, около 80% кристаллической формы А метопимазин мезилата, около 90% кристаллической формы А метопимазин мезилата или около 95% кристаллической формы А метопимазин мезилата.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки, фармацевтическая композиция, включающая кристаллическую форму А метопимазин мезилата, включает менее 10% масс. других форм метопимазин мезилата (например, других кристаллических форм метопимазин мезилата, таких как кристаллическая форма В метопимазин мезилата, или других аморфных форм метопимазин мезилата), например, менее 5% масс., менее 4% масс., менее 3% масс., менее 2% масс., менее 1% масс., менее 0,1% масс. или менее 0,01% масс. других форм метопимазин мезилата (например, других кристаллических форм метопимазин мезилата, таких как кристаллическая форма В метопимазин мезилата, или других аморфных форм метопимазин мезилата).

В настоящей заявке предложена фармацевтическая композиция, включающая кристаллическую форму В метопимазин мезилата и фармацевтически приемлемый

носитель. В некоторых таких вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает от около 10% кристаллической формы В метопимазин мезилата до около 100% кристаллической формы В метопимазин мезилата. Например, фармацевтическая композиция включает около 10% кристаллической формы В метопимазин мезилата, около 20% кристаллической формы В метопимазин мезилата, около 30% кристаллической формы В метопимазин мезилата, около 40% кристаллической формы В метопимазин мезилата, около 50% кристаллической формы В метопимазин мезилата, около 60% кристаллической формы В метопимазин мезилата, около 70% кристаллической формы В метопимазин мезилата, около 80% кристаллической формы В метопимазин мезилата, около 90% кристаллической формы В метопимазин мезилата или около 95% кристаллической формы В метопимазин мезилата.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки, фармацевтическая композиция, включающая кристаллическую форму В метопимазин мезилата, включает менее 10% масс. других форм метопимазин мезилата (например, других кристаллических форм метопимазин мезилата, таких как кристаллическая форма А метопимазин мезилата, или других аморфных форм метопимазин мезилата), например, менее 5% масс., менее 4% масс., менее 3% масс., менее 2% масс., менее 1% масс., менее 0,1% масс. или менее 0,01% масс. других форм метопимазин мезилата (например, других кристаллических форм метопимазин мезилата, таких как кристаллическая форма А метопимазин мезилата, или других аморфных форм метопимазин мезилата).

В некоторых вариантах осуществления любой из фармацевтических композиций, включающих кристаллическую форму метопимазин мезилата (например, кристаллическую форму А метопимазин мезилата или кристаллическую форму В метопимазин мезилата), как описано в настоящем документе, композиция пригодна для введения перорально, интрадуоденально, энтерокишечно, парентерально, энтерально, интраперитонеально, местно, чрескожно, офтальмологически, интраназально, локально, неорально, с помощью спрея, подкожно, внутривенно, внутритонзиллярно, внутримышечно, буккально, сублингвально, ректально, внутриартериально, путем инфузии или интратекально. В некоторых вариантах осуществления композиция пригодна для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления композиция пригодна для введения сублингвально.

В некоторых вариантах осуществления любой из фармацевтических композиций, включающих кристаллическую форму метопимазин мезилата (например, кристаллическую форму А метопимазин мезилата или кристаллическую форму В метопимазин мезилата), как описано в настоящем документе, фармацевтическая композиция получена в виде таблетки, капсулы, крема, лосьона, масла, мази, геля, пасты, порошка, суспензии, сиропа, клизмы, суппозитория, эмульсии или раствора, лекарственной формы с замедленным высвобождением или лекарственной формы с модифицированным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления композиция получена в виде лекарственной формы с замедленным высвобождением. В



В некоторых вариантах осуществления любой из фармацевтических композиций, включающих кристаллическую форму метопимазин мезилата (например, кристаллическую форму А метопимазин мезилата или кристаллическую форму В метопимазин мезилата), как описано в настоящем документе, в день вводят от около 5 мг до около 160 мг кристаллической формы метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата). В некоторых вариантах осуществления любой из фармацевтических композиций, включающих кристаллическую форму метопимазин мезилата (например, кристаллическую форму А метопимазин мезилата или кристаллическую форму В метопимазин мезилата), как описано в настоящем документе, в день вводят от около 5 мг до около 240 мг кристаллической формы метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата), например, в день вводят около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 30 мг, около 40 мг, около 50 мг, около 60 мг, около 80 мг, около 90 мг, около 100 мг, около 120 мг, около 150 мг, около 160 мг, около 180 мг, около 200 мг, около 240 мг кристаллической формы метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата). В некоторых вариантах осуществления любой из фармацевтических композиций, включающих кристаллическую форму метопимазин мезилата (например, кристаллическую форму А метопимазин мезилата или кристаллическую форму В метопимазин мезилата), как описано в настоящем документе, композиция пригодна для введения более 20 мг кристаллической формы метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата) в день. В некоторых вариантах осуществления любой из фармацевтических композиций, включающих кристаллическую форму метопимазин мезилата (например, кристаллическую форму А метопимазин мезилата или кристаллическую форму В метопимазин мезилата), как описано в настоящем документе, композиция пригодна для введения более 30 мг кристаллической формы метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата) в день.

В настоящей заявке предложен способ лечения расстройства энтеральной нервной системы у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей кристаллическую форму метопимазин мезилата (например, кристаллическую форму А метопимазин мезилата или кристаллическую форму В метопимазин мезилата), как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления расстройство энтеральной нервной системы представляет собой хроническое заболевание. В некоторых вариантах осуществления расстройство энтеральной нервной системы представляет собой острое заболевание. В некоторых вариантах осуществления расстройство энтеральной нервной системы выбрано из группы, состоящей из гастропареза, синдрома раздраженного кишечника, лизосомных

болезней накопления, нарушения моторики кишечника, ганглионевромы, множественной эндокринной неоплазии типа 2В (MEN2В), гастроинтестинальной невропатии, функциональной диспепсии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и интестинальной нейрональной дисплазии.

В некоторых вариантах осуществления расстройство энтеральной нервной системы включает симптом, выбранный из группы, состоящей из чувства быстрого насыщения, послеобеденного переполнения, ощущения переполнения желудка, тошноты, рвоты, замедления эвакуации желудочного содержимого, диареи, боли в животе, газов, вздутия живота, гастроэзофагеального рефлюкса, снижения аппетита и запора. В некоторых вариантах осуществления симптом расстройства энтеральной нервной системы включает тошноту. В некоторых вариантах осуществления симптом расстройства энтеральной нервной системы включает рвоту.

В настоящей заявке предложен способ лечения гастропареза у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей кристаллическую форму метопимазин мезилата (например, кристаллическую форму А метопимазин мезилата или кристаллическую форму В метопимазин мезилата), как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления гастропарез представляет собой диабетический гастропарез. В некоторых вариантах осуществления гастропарез представляет собой идиопатический гастропарез. В некоторых вариантах осуществления гастропарез включает симптом, выбранный из группы, состоящей из чувства быстрого насыщения, послеобеденного переполнения, ощущения переполнения желудка, тошноты, рвоты, замедления эвакуации желудочного содержимого, диареи, боли в животе, газов, вздутия живота, гастроэзофагеального рефлюкса, снижения аппетита и запора. В некоторых вариантах осуществления симптом гастропареза включает тошноту. В некоторых вариантах осуществления симптом гастропареза включает рвоту.

В настоящей заявке предложен способ лечения тошноты, связанной с гастропарезом, у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей кристаллическую форму метопимазин мезилата (например, кристаллическую форму А метопимазин мезилата или кристаллическую форму В метопимазин мезилата), как описано в настоящем документе.

В настоящей заявке предложен способ лечения рвоты, связанной с гастропарезом, у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей кристаллическую форму метопимазин мезилата (например, кристаллическую форму А метопимазин мезилата или кристаллическую форму В метопимазин мезилата), как описано в настоящем документе.

В настоящей заявке предложен способ улучшения опорожнения желудка у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей кристаллическую форму метопимазин мезилата (например, кристаллическую форму А метопимазин мезилата или

кристаллическую форму В метопимазин мезилата), как описано в настоящем документе.

В настоящей заявке предложен способ лечения функциональных нарушений и нарушений двигательной функции желудочно-кишечного тракта у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей кристаллическую форму метопимазин мезилата (например, кристаллическую форму А метопимазин мезилата или кристаллическую форму В метопимазин мезилата), как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, раскрытых в настоящем документе, фармацевтическую композицию вводят субъекту в течение продолжительного времени. В других вариантах осуществления любого из способов, раскрытых в настоящем документе, фармацевтическую композицию вводят субъекту неотложно. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, раскрытых в настоящем документе, фармацевтическую композицию вводят субъекту в течение по меньшей мере 6 дней. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, раскрытых в настоящем документе, фармацевтическую композицию вводят субъекту в течение по меньшей мере 7 дней. В некоторых таких вариантах осуществления где фармацевтическую композицию вводят субъекту в течение по меньшей мере четырех недель. В некоторых дополнительных вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту в течение по меньшей мере 12 недель.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, раскрытых в настоящем документе, фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в день. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту два раза в день. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту три раза в день. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят субъекту четыре раза в день.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, раскрытых в настоящем документе, субъекту вводят от около 5 мг до около 160 мг кристаллической формы метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата) в день. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, раскрытых в настоящем документе, более 20 мг кристаллической формы метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата) вводят субъекту в день. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, раскрытых в настоящем документе, более 30 мг кристаллической формы метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата) вводят субъекту в день. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе, от около 5 мг до около 240 мг кристаллической формы метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата) вводят субъекту в день, например, около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 30 мг,

около 40 мг, около 50 мг, около 60 мг, около 80 мг, около 90 мг, около 100 мг, около 120 мг, около 150 мг, около 160 мг, около 180 мг, около 200 мг, около 240 мг кристаллической формы метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата) вводят субъекту в день. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, раскрытых в настоящем документе, около 5 мг кристаллической формы метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата) вводят субъекту один раз, два раза, три раза или четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, раскрытых в настоящем документе, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 30 мг, около 40 мг, около 50 мг или около 60 мг кристаллической формы метопимазина мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата) вводят субъекту один раз, два раза, три раза или четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, раскрытых в настоящем документе, около 40 мг кристаллической формы метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата) вводят субъекту четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, раскрытых в настоящем документе, около 60 мг кристаллической формы метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата) вводят субъекту четыре раза в день.

#### Определения

Используемые в описании и формуле изобретения формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если из контекста явно не следует иное. Например, термин «клетка» включает множество клеток, включая их смеси.

Термин «агонист», используемый в настоящем документе, обычно относится к молекуле, такой как соединение, лекарственное средство, активатор фермента или модулятор гормона, которая связывается со специфическим рецептором и запускает ответ в клетке. Агонист обычно имитирует действие эндогенного лиганда (например, дофамина), который связывается с тем же рецептором.

Термин «аморфный», используемый в настоящем документе, относится к твердым телам с неупорядоченным расположением молекул, которые не обладают различной кристаллической решеткой.

Термин «антагонист», используемый в настоящем документе, относится к молекуле, такой как соединение, которое ослабляет, ингибирует или предотвращает клеточный ответ на рецептор, активируемый агонистом. Антагонисты могут включать, но не ограничиваются этим, конкурентные антагонисты, неконкурентные антагонисты, бесконкурентные антагонисты, частичные агонисты и обратные агонисты. Конкурентные антагонисты могут обратимо связываться с рецепторами в том же участке связывания (активном участке), что и эндогенный лиганд или агонист, не обязательно активируя

рецептор. Неконкурентные антагонисты (также известные как аллостерические антагонисты) могут связываться с четко отличным от агониста участком связывания, оказывая свое действие на этот рецептор через другой участок связывания. Неконкурентные антагонисты обычно не конкурируют с агонистами за связывание. Связывание неконкурентного антагониста с рецептором может привести к снижению аффинности агониста к этому рецептору. Альтернативно, связывание неконкурентного антагониста с рецептором может предотвратить конформационные изменения в рецепторе, необходимые для опосредованной агонистом активации рецептора. Бесконкурентным антагонистам может потребоваться активация рецептора агонистом, прежде чем они смогут связываться с отдельным аллостерическим участком связывания. Частичные агонисты могут относиться к молекулам, которые на данном рецепторе могут различаться по амплитуде функционального ответа, который они вызывают после максимального занятия рецептора. Хотя они являются агонистами, частичные агонисты могут действовать как конкурентные антагонисты при совместном введении с полным агонистом, поскольку он конкурирует с полным агонистом за занятость рецептора и приводит к чистому снижению активации рецептора, наблюдаемому при использовании только полного агониста. Обратный агонист может иметь эффекты, подобные антагонисту, но вызывает отчетливый набор последующих биологических реакций. Конститутивно активные рецепторы, которые проявляют внутреннюю или базальную активность, могут иметь обратные агонисты, которые не только блокируют эффекты связывающих агонистов, как классический антагонист, но также ингибируют базальную активность рецептора.

Используемый в настоящем документе термин «кристалл» или «кристаллы» или «кристаллический» или «кристаллические» относится к любому твердому веществу, которое имеет ближний или дальний порядок молекул, атомов или ионов в фиксированной структурной решетке. Кристаллы соли по настоящему изобретению могут быть в форме монокристалла. Следовательно, кристаллы соли по настоящему изобретению могут иметь триклинную, моноклинную, орторомбическую, тетрагональную, ромбоэдрическую, гексагональную или кубическую кристаллическую форму или их смеси. В частности, кристаллы соли по настоящему изобретению представляют собой сухую форму кристалла.

Используемый в настоящем документе термин «желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)» относится к частям пищеварительного тракта, где наблюдается значительное всасывание. Специалисту в данной области будет понятно, что значительное всасывание обычно наблюдается в ротовой полости, тонком кишечнике (например, двенадцатиперстной кишке, тощей и подвздошной кишке) и толстом кишечнике (например, толстой кишке).

Используемый в настоящем документе термин «метопимазин мезилат» относится к 1-(3-(2-(метилсульфонил)-10Н-фенотиазин-10-ил)пропил)пиперидин-4-карбоксамиду метансульфоновой кислоты.

Используемый в настоящем документе термин «полость рта» обычно относится ко рту и включает губы, внутреннюю поверхность щек и губ, язык, верхнюю и нижнюю десны, дно рта под языком, подъязычную слизистую оболочку, небо и область за зубами мудрости.

Как используется в настоящем документе, соединение, которое является «периферически ограниченным», обычно относится к соединению, которое по существу не проникает через интактный гематоэнцефалический барьер субъекта. Термин также охватывает соединения, которые могут преодолевать интактный гематоэнцефалический барьер, но при введении субъекту быстро метаболизируются до формы, которая по существу не преодолевает интактный гематоэнцефалический барьер субъекта. Соединение может считаться «периферически ограниченным», если при введении субъекту менее 50%, менее 45%, менее 40%, менее 35%, менее 30%, менее 25%, менее 20%, менее 15%, менее 10%, менее 9%, менее 8%, менее 7%, менее 6%, менее 5%, менее 4%, менее 3%, менее 2%, менее 1%, менее 0,5%, менее 0,1% соединения проникает через интактный гематоэнцефалический барьер субъекта.

Термин «сольват» относится к кристаллическим твердым аддуктам, содержащим либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя, включенного в кристаллическую структуру. Следовательно, термин «несольватированная» форма в настоящем документе относится к кристаллам соли, которые свободны или практически свободны от молекул растворителя в кристаллических структурах изобретения. Аналогичным образом, термин «негидратная форма» в настоящем документе относится к кристаллам соли, которые не содержат или практически не содержат молекул воды в кристаллических структурах по изобретению.

Используемые в настоящем документе термины «терапия» или «лечение» используются в настоящем документе взаимозаменяемо. Эти термины относятся к подходу к получению полезных или желаемых результатов, включая, но не ограничиваясь этим, терапевтический эффект и/или профилактический эффект. Терапевтический эффект может означать устранение или облегчение основного заболевания, подлежащего лечению. Кроме того, терапевтический эффект может быть достигнут за счет устранения или облегчения одного или нескольких физиологических симптомов, связанных с основным заболеванием, так что у субъекта наблюдается улучшение, несмотря на то, что субъект все еще может страдать от основного заболевания. Профилактический эффект включает задержку или устранение проявления заболевания или состояния, задержку или устранение появления симптомов заболевания или состояния, замедление, остановку или обращение вспять прогрессирования заболевания или состояния или любое их сочетание. С профилактической целью композиции можно вводить субъекту, подверженному риску развития определенного заболевания, или субъекту, у которого отмечается один или несколько физиологических симптомов заболевания, даже если диагноз этого заболевания может быть не поставлен.

«Субтерапевтическое количество» средства представляет собой количество,

меньшее, чем эффективное количество для этого средства. В сочетании с эффективным или субтерапевтическим количеством одного или нескольких дополнительных средств субтерапевтическое количество может привести к желаемому врачом результату, например, за счет синергизма в результирующих эффективных эффектах или уменьшению нежелательных явлений.

«Синергически эффективное» терапевтическое количество или «синергически эффективное» количество средства или терапии представляет собой количество, которое в сочетании с эффективным или субтерапевтическим количеством одного или нескольких дополнительных средств дает больший эффект, чем когда любое из средств используются по отдельности. В некоторых вариантах осуществления, синергически эффективное терапевтическое количество средства или терапии дает больший эффект при использовании в комбинации, чем аддитивные эффекты любого из отдельных средств при использовании по отдельности. Термин «больший эффект» включает не только уменьшение симптомов заболевания, подлежащего лечению, но также улучшение профиля побочных эффектов, улучшение переносимости, улучшение соблюдения пациентом режима лечения, повышение эффективности или любое другое улучшение клинического исхода.

Термины «совместное введение», «введение в комбинации с» и их грамматические эквиваленты, используемые в настоящем документе, охватывают введение двух или более средств животному таким образом, что оба средства и/или их метаболиты присутствуют у субъекта одновременно. Совместное введение включает одновременное введение в отдельных композициях, введение в разное время в отдельных композициях или введение в композицию, в которой присутствуют оба средства.

Термины «определение», «измерение», «оценивание», «оценка», «анализ» и «анализирование» используются в настоящем документе взаимозаменяемо для обозначения любой формы измерения и включают определение того, присутствует элемент или нет. Эти термины включают как количественные, так и/или качественные определения. Оценка может быть относительной или абсолютной. «Оценка присутствия» включает определение количества чего-либо присутствующего, а также определение его наличия или отсутствия.

#### Примеры субъектов

Фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, могут быть использованы для лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом. Субъект может страдать от, у него может быть диагностировано, у него может проявляться симптом или может быть подозрение на наличие расстройства. Расстройство может представлять собой расстройство желудочно-кишечного тракта, расстройство энтеральной нервной системы или другое расстройство. Расстройство может характеризоваться гипомоторикой по меньшей мере части желудочно-кишечного тракта. Например, расстройство может характеризоваться гипомоторикой желудка и/или кишечника. Гипокинезия может быть вызвана аберрантным нервным импульсом ЭНС, например, аберрантной активностью

передачи сигнала дофамина.

В некоторых вариантах осуществления расстройство энтеральной нервной системы представляет собой гастропарез. Термины “гастропарез” и “замедление эвакуации желудочного содержимого” используются в настоящем документе взаимозаменяемо для обозначения расстройства, которое, например, замедляет или останавливает движение пищи из желудка в тонкий кишечник. В норме мышцы желудка, которые контролируются блуждающим нервом, сокращаются, чтобы расщепить пищу и провести ее по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ). Гастропарез может возникнуть, например, при повреждении блуждающего нерва в результате болезни или травмы, в результате чего мышцы желудка перестают нормально работать. У субъектов с гастропарезом пища может медленно продвигаться из желудка в тонкую кишку или вообще перестать двигаться. Соответственно, субъект может страдать от гастропареза, ему может быть диагностирован, может проявляться симптом гастропареза или может быть подозрение на наличие гастропареза.

У субъекта можно быть подозрение на гастропарез, если у субъекта проявляются или проявлялись симптомы гастропареза. Симптомы гастропареза могут включать гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), также называемый кислотным рефлюксом или кислой регургитацией. Гастроэзофагеальный рефлюкс обычно относится к состоянию, при котором содержимое желудка забрасывается обратно в пищевод. Другие симптомы, связанные с гастропарезом, включают, но не ограничиваются ими, чувство быстрого насыщения, послеобеденное переполнение, ощущение переполнения желудка, боли в животе и/или чувство жжения в области желудка, вздутие живота, отсутствие аппетита, анорексию, недоедание, тошноту и рвоту. Симптом гастропареза может быть легким, умеренным или тяжелым и может возникать часто или нечасто. Симптом гастропареза может различаться по степени тяжести с течением времени у одного и того же субъекта. Соответственно, у субъекта может проявляться или проявлялось ГЭР, чувство быстрого насыщения, послеобеденное переполнение, ощущение переполнения желудка, боли в животе и/или чувство жжения в области желудка, вздутие живота, отсутствие аппетита, анорексия, недоедание, тошнота и/или рвота.

У субъекта может быть диагностирован гастропарез. Гастропарез можно диагностировать любыми способами, известными специалистам в данной области или иным образом описанными в настоящем документе. Гастропарез может быть диагностирован, например, с помощью физического осмотра, общего анамнеза, анализов крови, исследований для исключения закупорки или структурных проблем в желудочно-кишечном тракте, анализов опорожнения желудка и анализов сократительной активности ЖКТ. Исследования также могут выявить расстройство питания или основное заболевание. Исследования, которые полезны для диагностики гастропареза, включают, но не ограничиваются ими, эндоскопию верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), серии верхних отделов ЖКТ, ультразвуковые исследования, сцинтиграфию опорожнения желудка, дыхательный тест опорожнения желудка, антральную

манометрию, электрогастрографию и/или электрогастроэнтерографию.

Эндоскопию верхних отделов желудочно-кишечного тракта можно использовать для исключения других состояний, которые могут привести к замедлению эвакуации желудочного содержимого (например, физической обструкции). Эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта обычно включает использование эндоскопа (например, небольшой гибкой трубки со светом) для визуализации верхних отделов желудочно-кишечного тракта, включая, например, пищевод, желудок и двенадцатиперстную кишку (первую часть тонкой кишки). Эндоскоп обычно используется для визуализации желудка и/или двенадцатиперстной кишки. Небольшая камера, установленная на эндоскопе, может передавать видеоизображение на монитор, что позволяет тщательно исследовать слизистую оболочку кишечника. Эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта может показать физическую закупорку верхних отделов желудочно-кишечного тракта, например, крупный безоар (например, твердые скопления пищи, слизи, растительных волокон, волос или другого материала). В некоторых вариантах осуществления у субъекта диагностируется гастропарез, если у субъекта проявляются симптомы гастропареза и эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта не выявляет физическую блокаду, вызывающую замедление эвакуации желудочного содержимого.

Для осмотра тонкой кишки может быть проведена серия исследований верхних отделов ЖКТ. Исследование может проводиться в больнице или амбулаторном центре рентгенологом, а интерпретацию снимков может проводить радиолог. Во время процедуры субъект может стоять или сидеть перед рентгеновским аппаратом и пить барий, меловую жидкость. Барий может покрывать тонкую кишку, делая признаки гастропареза более отчетливыми на рентгеновских снимках. Гастропарез может быть показан в тех случаях, когда рентген показывает пищу в желудке после голодания. В некоторых вариантах осуществления у субъекта диагностируют гастропарез, если серия снимков верхних отделов желудочно-кишечного тракта выявляет пищу в желудке после голодания.

Ультразвук может быть полезен для исключения других синдромов, которые могут иметь общие симптомы с гастропарезом. Такие другие синдромы включают заболевание желчного пузыря и панкреатит. Для ультразвукового исследования обычно используется прибор, называемый трансдюсер, который отражает безопасные, безболезненные звуковые волны от органов для создания изображения их структуры. Процедура может проводиться в кабинете медицинского учреждения, амбулаторном центре или больнице специально обученным специалистом. Ультразвуковые изображения может интерпретировать радиолог. У субъекта может быть диагностирован гастропарез, если у субъекта проявляется симптом гастропареза и другие синдромы, такие как, например, заболевание желчного пузыря, панкреатит, исключены, например, с помощью ультразвука.

Сцинтиграфию опорожнения желудка можно использовать для диагностики

гастропареза у субъекта. Сцинтиграфия опорожнения желудка может включать прием обычной пищи, такой как яйца или заменитель яиц, содержащей небольшое количество радиоактивного вещества. Радиоактивное вещество может представлять собой  $^{99}\text{-M}$ -технеций (ТС) серный коллоид или другой радиоактивный лиганд. Исследование может проводиться в радиологическом центре или больнице. Внешняя камера может использоваться для обнаружения и/или измерения радиоактивности в брюшной полости. Радиоактивность можно измерять через определенные промежутки времени, например, через 1, 2, 3 и 4 часа после приема пищи. Гастропарез может быть положительно определен у субъектов, у которых более 10 процентов еды находится в желудке в течение 4 часов. Другие показатели опорожнения желудка включают, но не ограничиваются ими, в течение которого 50% пищи было опорожнено из желудка. См., например, Thomforde, G. M. et al., Evaluation of an inexpensive screening scintigraphic test of gastric emptying, 36 J. Nucl. Med. 93 (1995), включенный в настоящий документ с помощью ссылки. В некоторых вариантах осуществления у субъекта диагностирован гастропарез с помощью сцинтиграфии опорожнения желудка.

В дыхательном тесте, полезном для оценки опорожнения желудка, можно использовать пищу с радиоактивной меткой (например, помеченную  $\text{C}^{13}$ -октановой кислотой).  $\text{C}^{13}$  из пищи может всасываться, когда она достигает тонкого кишечника. Поглощенный  $\text{C}^{13}$  может затем быстро метаболизироваться в печени с образованием  $^{13}\text{CO}_2$ . Вырабатываемый  $^{13}\text{CO}_2$  затем может быть обнаружен в дыхании субъекта. Дыхание субъекта может быть собрано и отобрано через определенные промежутки времени. Образцы могут быть проанализированы на  $^{13}\text{CO}_2$  любым способом, известным в данной области. Скорость появления  $^{13}\text{CO}_2$  в дыхании может быть использована для определения скорости опорожнения желудка. Примерный способ проведения дыхательного теста с  $\text{C}^{13}$ -октановой кислотой описан в Ghos, Y. S., et al., 104 Gastroenterology 1640-1647 (1993), включенном в настоящий документ с помощью ссылки. В некоторых вариантах осуществления у субъекта диагностирован гастропарез с помощью дыхательного теста.

Манометрия обычно относится к оценке изменений давления в просвете. Антральная манометрия, которую также можно назвать антродуоденальной манометрией, обычно относится к методам оценки сократительной активности в дистальном отделе желудка и двенадцатиперстной кишке. Внутрипросветное давление желудка и/или двенадцатиперстной кишки можно измерить с помощью датчиков давления, которые вводятся в просвет через катетер. Измерения могут быть записаны с течением времени для оценки изменения внутрипросветного давления. Запись может длиться в течение любого количества времени. Изменения внутрипросветного давления могут быть использованы для выявления сократительных паттернов в желудке и/или двенадцатиперстной кишке. Изменения внутрипросветного давления можно измерить натощак и/или после приема пищи (постпрандиально). Постпрандиальная сократительная гипомоторика может свидетельствовать о гастропарезе у субъекта. Соответственно, у субъекта может проявляться постпрандиальная гипомоторика желудка, определяемая с помощью

манометрии.

Электрогастрография обычно относится к методам и способам регистрации электрической активности желудка. Точно так же электрогастроэнтерография относится к методам и способам регистрации электрической активности желудка и тонкой кишки. Такая электрическая активность может быть зарегистрирована на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, серозной оболочке или внешней поверхности кожи (кожно). Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта может относиться к слою слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Серозная оболочка желудочно-кишечного тракта может состоять из тонкого слоя клеток, секретирующих серозную жидкость, и тонкого эпителиального слоя. Снятия показаний могут быть сделаны во время голодания и после приема пищи (обычно 60 минут). Отклонения от нормальной частоты электрической активности могут включать брадикастрию и/или тахикастрию. Субъекты контрольной группы обычно демонстрируют увеличение электрической активности после еды, что свидетельствует об усилении моторики ЖКТ. Субъекты с аберрантной моторикой ЖКТ могут демонстрировать аномальные ритмы активности и/или нарушения постпрандиального увеличения. Нормальная частота электрической активности ЖКТ может составлять, например, 3 цикла в минуту. Брадикастрия, которая может характеризоваться как частота электрической активности ЖКТ, сниженная по сравнению с нормой, например, менее 2 циклов в минуту в течение по меньшей мере одной минуты, может свидетельствовать о гастропарезе. В некоторых вариантах осуществления у субъекта может проявляться брадикастрия. Электрогастрография (EGG), которая измеряет электрическую активность с помощью накожных электродов, подобных тем, которые используются в электрокардиограммах, также может использоваться для диагностики гастропареза. (Stern, R. N. et al. EGG: Common issues in validation and methodology, 24 *Psychophysiology* 55-64 (1987)), включенный в настоящий документ с помощью ссылки. Соответственно, у субъекта может быть диагностирован гастропарез по данным электрогастрографии.

Субъект может страдать от, у него может быть диагностировано, может проявляться симптом или может быть подозрение на наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). ГЭРБ может быть хроническим заболеванием, приводящим к гастроэзофагеальному рефлюксу. Симптомы ГЭРБ включают, например, изжогу, сухой, хронический кашель, свистящее дыхание, астму, рецидивирующую пневмонию, тошноту, рвоту, боль в горле, затрудненное глотание, боль в груди или верхней части живота, эрозию зубов, неприятный запах изо рта, срыгивание. ГЭРБ можно диагностировать с помощью исследований. Исследования, полезные для диагностики ГЭРБ, включают, например, серию обследований верхних отделов желудочно-кишечного тракта, описанную в настоящем документе, эндоскопию верхних отделов пищеварительного тракта, мониторинг pH пищевода и манометрию пищевода.

Субъект может страдать от, у него может быть диагностировано, может проявляться симптом или может быть подозрение на наличие расстройства энтеральной

нервной системы, которое связано с вестибулярным расстройством уха. Вестибулярное расстройство уха может быть болезнью Менетрие. Болезнь Менетрие может характеризоваться увеличением гребней (также называемых здесь морщинами) вдоль внутренней стенки желудка, образующих гигантские складки на слизистой оболочке желудка. Болезнь Менетрие также может вызывать снижение кислотности желудка в результате уменьшения кислотопродуцирующих париетальных клеток. Симптомы болезни Менетрие включают, например, сильную боль в желудке, тошноту, частую рвоту и тому подобное.

Субъект может страдать от, у него может быть диагностировано, может проявляться симптом или может быть подозрение на наличие синдрома циклической рвоты (СЦР). Синдром циклической рвоты может характеризоваться эпизодами или циклами сильной тошноты и рвоты, которые чередуются с бессимптомными интервалами. Такие эпизоды могут длиться часами и даже днями. Эпизоды могут начинаться в одно и то же время суток, длиться одинаково долго, протекать с одинаковыми симптомами и уровнем интенсивности. Эпизоды могут быть настолько серьезными, что человек вынужден оставаться в постели в течение нескольких дней, не имея возможности ходить в школу или на работу. Другие симптомы синдрома циклической рвоты включают, например, боль в животе, диарею, лихорадку, головокружение и чувствительность к свету во время эпизодов рвоты. Продолжающаяся рвота может вызвать серьезное обезвоживание, которое может быть опасным для жизни. Симптомы обезвоживания включают жажду, слабость. Синдром циклической рвоты может быть диагностирован у субъекта, у которого наблюдаются следующие симптомы в течение по меньшей мере 3 месяцев: эпизоды рвоты, начинающиеся с сильной рвоты (несколько раз в час) и продолжающиеся менее 1 недели, три или более отдельных эпизодов рвоты за последний год, отсутствие тошноты или рвоты между эпизодами.

Субъект может страдать от, у него может быть диагностировано, может проявляться симптом или может быть подозрение на наличие синдрома раздраженного кишечника (СРК). СРК обычно относится к синдрому, при котором субъекты испытывают рецидивирующие или хронические желудочно-кишечные симптомы. Симптомы СРК могут включать, например, боли в животе, дискомфорт в животе, запор, диарею, слизь в стуле, вздутие живота или комбинацию любого из вышеперечисленного. СРК может быть диагностирован, когда у человека были боли в животе или дискомфорт по меньшей мере три раза в месяц в течение последних 3 месяцев без других заболеваний или травм, которые могли бы объяснить боль. Боль или дискомфорт при СРК могут возникать при изменении частоты или консистенции стула или уменьшаться при опорожнении кишечника. СРК можно разделить на четыре подтипа в зависимости от обычной консистенции стула субъекта. Четыре подтипа СРК представляют собой: СРК с запором (СРК-З), СРК с диареей (СРК-Д), смешанный СРК (СРК-М) и неклассифицируемый СРК (СРК-Н). Субъект с СРК-З может иметь твердый или комковатый стул по меньшей мере в 25 процентах случаев, может иметь жидкий или водянистый стул менее чем в 25

процентах случаев или комбинацию двух. Субъект с СРК-Д может иметь жидкий или водянистый стул по меньшей мере в 25 процентах случаев, твердый или комковатый стул менее чем в 25 процентах случаев или комбинацию двух. Субъект с СРК-М может иметь твердый или комковатый стул по меньшей мере в 25 процентах случаев и жидкий или водянистый стул по меньшей мере в 25 процентах случаев. Субъект с СРК-Н может иметь твердый или комковатый стул менее чем в 25 процентах случаев, жидкий или водянистый стул менее чем в 25 процентах случаев или комбинацию двух. Запор, связанный с СРК, может быть связан с замедлением или задержкой двигательной функции желудка. В некоторых вариантах осуществления субъект с СРК испытывает запоры. СРК можно диагностировать у субъекта любыми способами, известными в данной области или описанными в настоящем документе. Например, СРК может быть диагностирован врачом. Медицинский работник может провести физический осмотр и сделать медицинский анамнез субъекта. СРК может быть диагностирован, если у субъекта проявляются один или несколько симптомов СРК в течение по меньшей мере 3, 4, 5 или 6 месяцев, при этом один или несколько симптомов проявляются по меньшей мере три раза в месяц в течение предыдущих 3 месяцев. Дополнительные исследования, которые могут быть полезны при диагностике СРК, включают, но не ограничиваются ими: анализ кала, серию исследований нижних отделов желудочно-кишечного тракта, гибкую сигмоидоскопию или колоноскопию.

Субъект может страдать от, у него может быть диагностировано, может проявляться симптом или может быть подозрение на наличие функциональной диспепсии (например, нарушение пищеварения). Симптомы диспепсии включают, но не ограничиваются ими, например, хроническую или рецидивирующую боль в верхней части живота, ощущение переполнения в верхнем отделе желудка, постпрандиальное переполнение, чувство быстрого насыщения, вздутие живота, отрыжку, тошноту, рвоту, изжогу, кислый привкус во рту. Функциональная диспепсия (например, незвенная диспепсия) обычно относится к диспепсии без признаков органического заболевания, которое, вероятно, объясняет симптомы диспепсии. Примером функциональной диспепсии является диспепсия при отсутствии язвы. По оценкам, функциональной диспепсией страдает около 15% населения западных стран. Другие примерные расстройства ЭНС включают, но не ограничиваются ими, например, нарушения моторики кишечника, ганглионерому, множественную эндокринную неоплазию типа 2В (MEN2В), гастроинтестинальную невропатию и интестинальную нейрональную дисплазию.

Субъект может страдать от, у него может быть диагностировано, может проявляться симптом или может быть подозрение на наличие расстройства энтеральной нервной системы, вызванное другим основным заболеванием. Например, расстройство энтеральной нервной системы может быть расстройством ЭНС, вызванным болезнью Паркинсона. Нарушение ЭНС, вызванное болезнью Паркинсона, может быть связано с дегенерацией дофаминовых нейронов ЭНС. Симптомы расстройства ЭНС, вызванного болезнью Паркинсона, включают, например, запор, тошноту, рвоту и тому подобное. В

некоторых вариантах осуществления у субъекта, подлежащего лечению в соответствии со способом по данной заявке, диагностирована болезнь Паркинсона, имеется симптом, подозрение на болезнь Паркинсона, а также имеется симптом расстройства ЭНС, как описано в настоящем документе.

Субъект может страдать от, у него может быть диагностировано, может проявляться симптом или может быть подозрение на наличие расстройства энтеральной нервной системы, связанное со склеродермией. Склеродермия может характеризоваться затвердением и уплотнением кожи и соединительных тканей. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от, у него может быть диагностирован, может проявляться симптом или может быть подозрение на наличие гастропареза, связанного со склеродермией.

Субъект может страдать от, у него может быть диагностировано, может проявляться симптом или может быть подозрение на наличие расстройства энтеральной нервной системы, связанного с диабетом. Расстройство энтеральной нервной системы, связанное с диабетом, может представлять собой гастропарез, связанный с диабетом. Субъект может страдать от, у него может быть диагностировано, может проявляться симптом или может быть подозрение на наличие расстройства энтеральной нервной системы, связанного с рассеянным склерозом.

Другие заболевания и клинические состояния, которые могут вызывать расстройство энтеральной нервной системы, такое как гастропарез, включают, например, рак, гипотиреозидизм, гипертиреозидизм, гиперпаратиреозидизм, надпочечниковую недостаточность (болезнь Аддисона), язвенную болезнь желудка, гастрит, после операции на желудке, такие как, например, ваготомия (резекция блуждающего нерва), антрэктомия (резекция части желудка дистальнее антрального отдела желудка), субтотальная резекция желудка (резекция опухоли желудка), гастроеюностомия (хирургическая процедура, которая соединяет два просвета желудочно-кишечного тракта, например, проксимальный сегмент желудка и сегмент тонкой кишки), фундопликация (хирургическая процедура, при которой верхнюю часть желудка оборачивают вокруг нижнего конца пищевода), полимиозит (стойкое воспалительное заболевание мышц, которое может вызвать мышечную слабость), мышечную дистрофию (заболевание, которое может вызывать прогрессирующую мышечную слабость), амилоидоз (характеризующийся накоплением амилоида в ткани или органе субъекта, например, в желудочно-кишечном тракте), псевдонепроходимость кишечника (состояние, вызывающее симптомы, связанные с непроходимостью кишечника, но при котором кишечная непроходимость не обнаруживается), дерматомиозит (заболевание, характеризующееся воспалением мышц), системную красную волчанку (системное аутоиммунное заболевание, которое может поражать различные ткани организма, включая нервную систему), расстройства пищевого поведения, такие как, например, анорексия и булимия, депрессию, паранеопластический синдром и высокие поражения шейного мозга (например, поражения спинного мозга на уровне C4 или выше).

Субъект может страдать симптомом расстройства энтеральной нервной системы. Примеры симптомов описаны в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления симптом представляет собой тошноту и/или рвоту. В некоторых вариантах осуществления причина симптома неизвестна (например, необъяснимая тошнота). В некоторых вариантах осуществления симптом является хроническим или рецидивирующим симптомом. Субъект может, например, испытывать симптом в течение по меньшей мере 3 дней, по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 1 недели, по меньшей мере 2 недель, по меньшей мере 4 недель, по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев (1 года), по меньшей мере 1,5 лет, по меньшей мере 2 лет, по меньшей мере 3 лет, по меньшей мере 4 лет, по меньшей мере 5 лет, по меньшей мере 6 лет, по меньшей мере 7 лет, по меньшей мере 8 лет, по меньшей мере 9 лет или по меньшей мере 10 лет. Субъект может испытывать симптомы 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, или более 31 раза в месяц.

Субъектом может быть, например, мышь, крыса, хомяк, песчанка, собака, кошка, примат, такой как, например, обезьяна или человек. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. Субъектом может быть взрослый, ребенок или младенец. Субъект может быть любого возраста.

#### Применение фармацевтических композиций

Фармацевтические композиции, как описано в настоящем документе, можно безопасно вводить субъекту. Фармацевтические композиции, как описано в настоящем документе, можно вводить без обязательного увеличения риска развития вредного побочного эффекта со стороны сердца. Например, фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут не повышать риск модулирования потенциала действия сердечной мышцы, и/или могут не повышать риск индуцирования синдрома удлиненного интервала QT, и/или могут не повышать риск остановки сердца, и/или могут не повышать риск внезапная смерть от остановки сердца.

Субъекту можно безопасно вводить эффективное количество фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе, в течение неограниченного периода времени. Субъекту можно безопасно вводить эффективное количество фармацевтической композиции неотложно или в течение продолжительного времени. Например, субъекту можно безопасно вводить эффективное количество фармацевтической композиции однократно, в течение одного дня, в течение по меньшей мере 2 дней, в течение по меньшей мере 3 дней, в течение по меньшей мере четырех дней, в течение пяти дней, в течение по меньшей мере пяти дней, в течение по меньшей мере шести дней, в течение по меньшей мере семи дней (1 неделя), в течение по меньшей мере 2 недель, в течение по меньшей мере 3 недель, в течение по меньшей мере 4 недель, в течение по меньшей мере

5 недель, в течение по меньшей мере 6 недель, в течение по меньшей мере 7 недель, в течение по меньшей мере 8 недель, в течение по меньшей мере 9 недель, в течение по меньшей мере 10 недель, в течение по меньшей мере 11 недель, в течение по меньшей мере 12 недель, в течение по меньшей мере 3 месяцев, в течение по меньшей мере 4 месяцев, в течение по меньшей мере 5 месяцев, в течение по меньшей мере 6 месяцев, в течение по меньшей мере 7 месяцев, в течение по меньшей мере 8 месяцев, в течение по меньшей мере 9 месяцев, в течение по меньшей мере 10 месяцев, в течение по меньшей мере 11 месяцев, в течение по меньшей мере 12 месяцев (1 год), в течение по меньшей мере 2 лет, в течение по меньшей мере 5 лет или в течение по меньшей мере десяти лет.

Введение фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе, может создать приемлемый риск развития у субъекта нежелательного побочного эффекта со стороны сердца. Риск развития такого нежелательного побочного эффекта со стороны сердца при введении фармацевтической композиции может быть определен любым способом, известным в данной области, или как описано в настоящем документе. Например, риск может быть определен путем сравнения частоты внезапной смерти в популяции субъектов, которым вводили фармацевтическую композицию, по сравнению с частотой внезапной смерти в популяции субъектов в контрольной группе, которым не вводили фармацевтическую композицию. Риск может быть определен путем отслеживания количества субъектов, которым вводили фармацевтическую композицию, у которых наблюдались нежелательные побочные эффекты со стороны сердца, и количества субъектов, которым вводили фармацевтическую композицию, у которых не возникало нежелательных побочных эффектов со стороны сердца. Например, если  $a$  = количество субъектов, которым вводили фармацевтическую композицию, у которых возник нежелательный побочный эффект со стороны сердца, и  $b$  = количество субъектов, которым вводили фармацевтическую композицию, у которых не возникало нежелательного побочного эффекта со стороны сердца, риск возникновения нежелательного побочного эффекта со стороны сердца, вызванного введением фармацевтической композиции, можно рассчитать как  $a/(a+b)$ . Относительный риск (RR) можно использовать для сравнения риска развития нежелательного побочного эффекта со стороны сердца, вызываемого введением фармацевтической композиции, с риском развития нежелательного побочного эффекта со стороны сердца в популяции субъектов, которым не вводили фармацевтическую композицию. Например, если  $a$  = количество субъектов, которым вводили фармацевтическую композицию, у которых возник нежелательный побочный эффект со стороны сердца,  $b$  = количество субъектов, которым вводили фармацевтическую композицию, у которых не возникли нежелательные побочные эффекты со стороны сердца,  $c$  = количество субъектов, которым не вводили фармацевтической композиции, у которых наблюдался нежелательный побочный эффект со стороны сердца, и  $d$  = число субъектов, которым не вводили фармацевтическую композицию и у которых не возникало нежелательного побочного действия со стороны сердца, RR, обусловленный введением фармацевтической композиции, можно рассчитать как  $a/(a+b)/(c/(c+d))$ . Например, риск

можно определить путем расчета отношения шансов.

RR введения описанной фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе, при внезапной сердечной смерти может составлять менее 3,8, менее 3,7, менее 3,6, менее 3,5, менее 3,4, менее 3,3, менее 3,2, менее 3,1, менее 3,0, менее 2,9, менее 2,8, менее 2,7, менее 2,6, менее 2,5, менее 2,4, менее 2,3, менее 2,2, менее 2,1, менее 2,0, менее 1,9, менее 1,8, менее 1,7, менее 1,6, менее 1,5, менее 1,4, менее 1,3, менее 1,2, менее 1,1, менее 1,05, около 1 или менее 1.

Отношение шансов введения фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, при внезапной сердечной смерти может быть приемлемым отношением шансов. Термин отношение шансов (OR) обычно относится к мере связи между воздействием (например, воздействием лекарственного средства) и исходом (например, внезапной сердечной смертью). OR может представлять шансы того, что результат произойдет при определенном воздействии, по сравнению с шансами того, что результат произойдет в отсутствие этого воздействия. Отношения шансов можно использовать в исследованиях случай-контроль, а также в дизайне поперечных и когортных исследований. Например, если  $a$ =количество субъектов, которым вводили фармацевтическую композицию, у которых возник нежелательный побочный эффект со стороны сердца,  $b$ =количество субъектов, которым вводили фармацевтическую композицию, у которых не возникали нежелательные побочные эффекты со стороны сердца,  $c$ =количество субъектов, которым не вводили фармацевтической композиции, у которых возник нежелательный побочный эффект со стороны сердца, и  $d$ =количество субъектов, которым не вводили фармацевтическую композицию, у которых не возникло нежелательного побочного эффекта со стороны сердца, OR, обусловленное введением фармацевтической композиции, может быть рассчитано как  $ad/bc$ .

OR введения фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, при внезапной сердечной смерти может быть менее 3,8, менее 3,7, менее 3,6, менее 3,5, менее 3,4, менее 3,3, менее 3,2, менее 3,1, менее 3,0, менее 2,9, менее 2,8, менее 2,7, менее 2,6, менее 2,5, менее 2,4, менее 2,3, менее 2,2, менее 2,1, менее 2,0, менее 1,9, менее 1,8, менее 1,7, менее 1,6, менее 1,5, менее 1,4, менее 1,3, менее 1,2, менее 1,1, менее 1,05, около 1 или менее 1.

В отличие от других лекарственных средств, модулирующих дофамин, ранее показанных для лечения ЭНС, фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе для применения при лечении ЭНС, имеют периферическое ограничение. Соответственно, такие фармацевтические композиции можно безопасно вводить субъекту без повышения у него риска развития двигательной дисфункции, опосредованной дофаминергической передачей сигнала головного мозга. Например, такие фармацевтические композиции можно безопасно вводить субъекту без увеличения риска развития у субъекта экстрапирамидного побочного эффекта. Примеры экстрапирамидных побочных эффектов включают, например, позднюю дискинезию (непроизвольные асимметричные движения мышц), дистонию (характеризующуюся длительными

мышечными сокращениями), акинезию (отсутствие движения), акатизию (чувство моторного возбуждения), брадикинезию (замедленные движения), скованность и тремор, скручивающее и/или повторяющееся движения, ненормальные позы, мышечные спазмы, например, мышечные спазмы шеи (кривошея), мышечные спазмы глаз (окулогирный криз), спазмы языка, спазмы челюсти и тому подобное. Экстрапирамидные симптомы можно оценить любыми способами, известными в данной области или иным образом описанными в настоящем документе. Например, экстрапирамидные симптомы можно оценить с помощью шкалы Симпсона-Ангуса (SAS) и/или шкалы Барнса для оценки акатизии (BARS). В некоторых вариантах осуществления отношение шансов введения фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, для применения в лечении расстройства энтеральной нервной системы с частотой возникновения экстрапирамидного побочного эффекта составляет менее 4, менее 3,9, менее 3,8, менее 3,7, менее 3,6, менее 3,5, менее 3,4, менее 3,3, менее 3,2, менее 3,1, менее 3,0, менее 2,9, менее 2,8, менее 2,7, менее 2,6, менее 2,5, менее 2,4, менее 2,3, менее 2,2, менее 2,1, менее 2,0, менее 1,9, менее 1,8, менее 1,7, менее 1,6, менее 1,5, менее 1,4, менее 1,3, менее 1,2, менее 1,1, менее 1,05, около 1, или менее 1.

Фармацевтические композиции согласно заявке могут стимулировать двигательную функцию желудка при введении субъекту. Такие фармацевтические композиции могут стимулировать двигательную функцию желудка, например, за счет снижения передачи сигналов, опосредованной дофаминовым  $D_2$ -рецептором, в энтеральных нейронах субъекта. Например, фармацевтические композиции могут вызвать антагонизм к рецепторам допамина  $D_2$  в энтеральных нейронах субъекта. Например, фармацевтические композиции могут снижать дофаминергическую нейротрансмиссию кишечного нейрона.

Двигательную функцию желудка можно оценить любыми способами, известными специалистам в данной области или описанными в настоящем документе. Например, двигательную функцию желудка можно оценить с помощью антральной манометрии или с помощью способов, используемых при диагностике гастропареза. Примеры способов, полезных для диагностики гастропареза, описаны в настоящем документе.

Введение фармацевтических композиций, как описано в настоящем документе, может улучшить двигательную функцию желудка по сравнению с контрольным субъектом и/или контрольной популяцией. Контрольным субъектом может быть индивид, которому не вводили фармацевтическую композицию, описанную в настоящем документе. Контрольная популяция может представлять собой множество индивидуумов, которым не вводили фармацевтическую композицию, описанную в настоящем документе. Контрольный субъект может быть субъектом, который страдает от, у которого диагностировано, подозревается наличие или проявляется симптом расстройства ЭНС, которому не вводится фармацевтическая композиция, как описано в настоящем документе. Контрольный субъект не обязательно должен быть другим индивидом, но может быть тем же субъектом в момент времени до получения дозы фармацевтической

композиции, как описано в настоящем документе. Контрольным субъектом может быть тот же субъект в момент времени после получения дозы фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе, после того, как прошло достаточно времени, чтобы фармацевтическая композиция перестала действовать на субъекта. Контрольный субъект может быть другим субъектом. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции увеличивает двигательную функцию желудка по меньшей мере на 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100% или более 100% по сравнению с контрольным субъектом.

В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, эффективно при лечении симптома расстройства энтеральной нервной системы у субъекта. Примеры симптомов описаны в настоящем документе. Симптом может быть выбран из группы, состоящей из тошноты, рвоты, замедления эвакуации желудочного содержимого, диареи, боли в животе, газов, вздутия живота, гастроэзофагеального рефлюкса, снижения аппетита, потери массы и запора. В отдельных случаях введение фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, уменьшает тошноту у субъекта. Введение фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе, может уменьшить тяжесть любого из симптомов, описанных в настоящем документе. В некоторых случаях введение фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе, снижает тяжесть симптомов на 1-5%, 2-10%, 5-20%, 10-30%, 20-50%, 40-70%, 50-80%, 70-90%, 80-95%, 90-100%. В некоторых случаях введение фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе, снижает тяжесть симптомов по меньшей мере на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более чем на 90%.

Введение фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе, может снизить частоту появления симптома. В некоторых случаях введение фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе, снижает частоту появления симптомов на 1-5%, 2-10%, 5-20%, 10-30%, 20-50%, 40-70%, 50-80%, 70-90%, 80-95%, 90-100%. В некоторых случаях введение фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе, снижает частоту появления симптомов по меньшей мере на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более чем на 90%. В некоторых случаях введение фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе, снижает частоту появления симптомов до менее 1 эпизода в день, менее 1 эпизода в неделю, менее 2 эпизодов в месяц, менее 1 эпизода в месяц, менее 1 эпизода каждые 2 месяца, менее 1 эпизода каждые 3 месяца, менее 1 эпизода каждые 4 месяца, менее 1 эпизода каждые 5 месяцев, менее 1 эпизода каждые 6 месяцев, менее 1 эпизода каждые 7 месяцев, менее 1 эпизода каждые 8 месяцев, менее 1 эпизода каждые 9 месяцев, менее 1 эпизода каждые 10 месяцев, менее 1 эпизода каждые 11 месяцев или менее 1 эпизода каждые 12 месяцев (1 год).

Ингибирование канала hERG можно определить любым способом, известным в данной области или иным образом описанным в настоящем документе. Ингибирование канала hERG можно оценить *in vitro*, например, с использованием культивируемых клеток, экспрессирующих hERG. Культивируемые клетки, экспрессирующие hERG, для целей оценки ингибирования канала hERG доступны от ряда коммерческих поставщиков, таких как, например, Life Technologies, Cytroptex, и тому подобные. Ингибирование канала hERG можно оценить с помощью различных способов, известных в данной области, включая, например, исследования фиксации потенциала, анализы связывания hERG и тому подобное. В исследованиях фиксации потенциала можно использовать имеющиеся в продаже системы с высокой пропускной способностью. Типичные системы с высокой пропускной способностью описаны, например, в патенте США No. 8329009 и публикации патентной заявки США No. 20020164777, которые включены в настоящий документ с помощью ссылки. Анализы связывания hERG могут включать анализы конкурентного связывания и/или насыщения с использованием <sup>3</sup>H дофетилида. Такие анализы описаны в J Pharmacol Toxicol Methods. 2004 Nov-Dec;50(3):187-99, которая включена в настоящий документ с помощью ссылки. Ингибирование канала hERG можно определить в исследованиях *in vivo*, например, путем оценки потенциалов действия сердечной мышцы на моделях крупных животных, например собак.

Минимальное ингибирование hERG может быть подтверждено IC<sub>50</sub>, который составляет выше 0,1 мкМ, выше 0,2 мкМ, выше 0,3 мкМ, выше 0,4 мкМ, выше 0,5 мкМ, выше 0,6 мкМ, выше 0,7 мкМ, выше 0,8 мкМ, выше 0,9 мкМ, выше 1 мкМ, выше 2 мкМ, выше 3 мкМ, выше 4 мкМ, выше 5 мкМ, выше 6 мкМ, выше 7 мкМ, выше 8 мкМ, выше 9 мкМ, выше 10 мкМ, выше 15 мкМ, выше 20 мкМ, выше 30 мкМ, выше 40 мкМ, выше 50 мкМ, выше 60 мкМ, выше 70 мкМ, выше 80 мкМ, выше 90 мкМ или выше 100 мкМ.

Минимальное ингибирование hERG также может быть подтверждено измерением при любой заданной дозе лекарственного средства % ингибирования hERG-опосредованного следового тока. hERG-опосредованный следовой ток можно измерить с помощью исследований фиксации напряжения, например, с помощью исследований с пэтч-клампами. Например, hERG-опосредованный следовой ток можно измерить в hERG-экспрессирующей клетке до контакта клетки с исследуемым средством. Затем можно измерить hERG-опосредованный следовой ток в hERG-экспрессирующих клетках, после контакта с дозой исследуемого средства. Различия между hERG-опосредованным следовым током до и после введения исследуемого средства можно использовать для определения степени, в которой исследуемое средство ингибирует hERG-опосредованный следовой ток. Подходящее средство для применения в способах по изобретению может, при дозе 1 мкМ, ингибировать hERG-опосредованный следовой ток менее чем на 50%, менее чем на 45%, менее чем на 40%, менее чем на 35%, менее чем на 30%, менее чем на 25%, менее чем на 20%, менее чем на 15%, менее чем на 10%, менее чем на 9%, менее чем на 8%, менее чем на 7%, менее чем на 6%, менее чем на 5%, менее чем на 4%, менее чем на 3%, менее чем на 2%, менее чем на 1%, менее чем на 0,5%, менее чем на 0,4%, менее

чем на 0,3%, менее чем на 0,25%, менее чем на 0,2%, менее чем на 0,15% или менее чем на 0,1%. Подходящее средство для применения в способах по изобретению может, при дозе 100 нМ, ингибировать hERG-опосредованный следовой ток менее чем на 20%, менее чем на 15%, менее чем на 10%, менее чем на 9%, менее чем на 8%, менее чем на 7%, менее чем на 6%, менее чем на 5%, менее чем на 4%, менее чем на 3%, менее чем на 2%, менее чем на 1%, менее чем на 0,5%, менее чем на 0,4%, менее чем на 0,3%, менее чем на 0,25%, менее чем на 0,2%, менее чем на 0,15% или менее чем на 0,1%. В некоторых вариантах осуществления, метопимазин в дозе 3 мкМ может ингибировать hERG-опосредованный следовой ток менее чем на 50%, менее чем на 45%, менее чем на 40%, менее чем на 35%, менее чем на 30%, менее чем на 25%, менее чем на 20%, менее чем на 15%, менее чем на 10%, менее чем на 9%, менее чем на 8%, менее чем на 7%, менее чем на 6%, менее чем на 5%, менее чем на 4%, менее чем на 3%, менее чем на 2%, менее чем на 1%, менее чем на 0,5%, менее чем на 0,4%, менее чем на 0,3%, менее чем на 0,25%, менее чем на 0,2%, менее чем на 0,15% или менее чем на 0,1%. В некоторых вариантах осуществления метопимазिनсовая кислота может, при дозе 10 мкМ или выше, ингибировать hERG-опосредованный следовой ток менее чем на 50%, менее чем на 45%, менее чем на 40%, менее чем на 35%, менее чем на 30%, менее чем на 25%, менее чем на 20%, менее чем на 15%, менее чем на 10%, менее чем на 9%, менее чем на 8%, менее чем на 7%, менее чем на 6%, менее чем на 5%, менее чем на 4%, менее чем на 3%, менее чем на 2%, менее чем на 1%, менее чем на 0,5%, менее чем на 0,4%, менее чем на 0,3%, менее чем на 0,25%, менее чем на 0,2%, менее чем на 0,15% или менее чем на 0,1%.

#### Примеры фармацевтических композиций

Фармацевтические композиции, используемые в способах применения, могут включать фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель для композиций по настоящему изобретению может включать, но не ограничиваться ими, аминокислоты, пептиды, биологические полимеры, небиологические полимеры, простые сахара или крахмалы, неорганические соли и камеди, которые могут присутствовать по отдельности или в их комбинации. Пептиды, используемые в приемлемом носителе, могут включать, например, желатин и/или альбумин. Целлюлоза или ее производные могут быть использованы в фармацевтически приемлемом носителе. Сахар, используемый в приемлемом носителе, может представлять собой лактозу и/или глюкозу. Другие полезные сахара, которые можно использовать в фармацевтических композициях, включают, но не ограничиваются ими, фруктозу, галактозу, лактикол, мальтит, мальтозу, маннит, мелезитозу, миоинозитол, палатинат, раффинозу, стахиозу, сахарозу, техалозу, ксилит, их гидраты и их комбинации. Связующие вещества могут быть включены в состав фармацевтически приемлемого носителя. Примеры связующих веществ включают, но не ограничиваются ими, крахмалы (например, кукурузный крахмал или картофельный крахмал), желатин; натуральные или синтетические камеди, такие как аравийская камедь, альгинат натрия, порошкообразный трагакант, гуаровая камедь, целлюлоза или производные целлюлозы (например, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза,

ацетат целлюлозы); микрокристаллическая целлюлоза, поливинилпирролидон и их смеси. Неорганические соли, используемые в приемлемом носителе, могут представлять собой соли магния, например, хлорид магния или сульфат магния. Можно использовать и другие неорганические соли, например соли кальция. Примеры солей кальция включают, но не ограничиваются ими, хлорид кальция, сульфат кальция. Другие примеры веществ, которые могут быть использованы в фармацевтически приемлемом носителе, включают, но не ограничиваются ими, растительные масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, оливковое масло, кукурузное масло; полиолы, такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль; апиrogenная вода, изотонический раствор, фосфатно-буферные растворы; эмульгаторы, такие как Tweens®; смачивающие агенты, смазывающие вещества, красители, ароматизаторы, консерванты.

Термин «смачивающие агенты» может использоваться взаимозаменяемо с «поверхностно-активными веществами» и относится к веществам, которые снижают поверхностное натяжение жидкости, тем самым позволяя жидкости легче растекаться. Поверхностно-активные вещества, которые могут быть использованы для получения фармацевтических композиций и лекарственных форм по заявке включают, но не ограничиваются ими, гидрофильные поверхностно-активные вещества, липофильные поверхностно-активные вещества и их смеси. То есть может быть использована смесь гидрофильных поверхностно-активных веществ, может быть использована смесь липофильных поверхностно-активных веществ или может быть использована смесь по меньшей мере одного гидрофильного поверхностно-активного вещества и по меньшей мере одного липофильного поверхностно-активного вещества.

Подходящее гидрофильное поверхностно-активное вещество обычно может иметь значение ГЛБ по меньшей мере 10, в то время как подходящие липофильные поверхностно-активные вещества обычно могут иметь значение ГЛБ примерно 10 или меньше. Полезным параметром, который можно использовать для характеристики относительной гидрофильности и гидрофобности неионогенных амфифильных соединений, является гидрофильно-липофильный баланс (значение «ГЛБ»). Поверхностно-активные вещества с более низкими значениями ГЛБ являются более гидрофобными и обладают большей растворимостью в маслах, в то время как поверхностно-активные вещества с более высокими значениями ГЛБ являются более гидрофильными и имеют большую растворимость в водных растворах. Гидрофильными поверхностно-активными веществами обычно считаются такие соединения, которые имеют значение ГЛБ более чем примерно 10, а также анионные, катионные или цвиттер-ионные соединения, для которых шкала ГЛБ обычно не используется. Аналогично, липофильными (т.е. гидрофобными) поверхностно-активными веществами обычно являются соединения, имеющие значение ГЛБ, равное или меньше, чем примерно 10. Однако значение ГЛБ поверхностно-активных веществ является лишь ориентиром, обычно используемым для узаконивания композиций промышленных, фармацевтических и косметических эмульсий.

Гидрофильные поверхностно-активные вещества могут быть ионными или неионогенными. Подходящие ионные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются ими, алкиламмониевые соли, жирно-кислотные производные аминокислот, глицеридные производные аминокислот, соли фусидовой кислоты, олигопептиды и полипептиды, олигопептиды и полипептиды, лецитины и гидрогенизованные лецитины, лизолецитины и гидрогенизованные лизолецитины, фосфолипиды и их производные, соли жирных кислот, лизофосфолипиды и их производные, соли сложных эфиров карнитина и жирных кислот, соли алкилсульфатов, докузат натрия, ацилактлаты, моно- и ди-ацетилированные эфиры винной кислоты моно- и диглицеридов, сукцинированные моно- и диглицериды, эфиры лимонной кислоты моно- и диглицеридов, и их смеси.

В рамках вышеупомянутых групп ионные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются ими, лецитины, лизолецитин, фосфолипиды, лизофосфолипиды и их производные, соли сложных эфиров карнитина и жирных кислот, соли алкилсульфатов, соли жирных кислот, натрия докузат, ацилактлаты, моно- и ди-ацетилированные сложные эфиры винной кислоты моно- и диглицеридов, сукцинированные моно- и диглицериды, эфиры лимонной кислоты моно- и диглицеридов; и их смеси.

Ионными поверхностно-активными веществами могут быть ионизированные формы лактиловых эфиров жирных кислот, лецитина, лизолецитина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилхолина, фосфатидилглицерина, фосфатиновой кислоты, фосфатидилсерина, лизофосфатидилхолина, лизофосфатидилсерина, лизофосфатидилэтаноламина, лизофосфатидилглицерина, лизофосфатиновой кислоты, ПЭГ-фосфатидилэтаноламина, ПВП-фосфатидилэтаноламина, стеароил-2-лактат, стеароил лактат, сукцинированные моноглицериды, моно/диацетилированные сложные эфиры винной кислоты моно/диглицеридов, эфиры лимонной кислоты моно/диглицеридов, холилсаркозин, капроат, каприлат, капрат, лаурат, мирилат, пальмитат, олеат, линолеат, линоленат, стеарат, рицинолеат, лаурилсульфат, терацецилсульфат, докузат, лауроил карнитина, пальмитоил карнитина, миристоил карнитина и их соли и смеси.

Гидрофильные неионогенные поверхностно-активные вещества могут включать, но не ограничиваются ими, алкилглюкозиды, алкилтиоглюкозиды, алкилмальтозиды, лаурил макроглицериды, полиоксиалкилен-алкильные эфиры, такие как алкильные эфиры полиэтиленгликоля, полиоксиалкилен алкилфенолы, такие как полиэтиленгликоля алкилфенолы, полиэтиленгликоль глицериновые эфиры жирных кислот, полиоксиалкиленалкилфенольные сложные эфиры жирных кислот, такие как моноэфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот и диэфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот, эфиры полиглицерина и жирных кислот, полиоксиэтилен-полиоксипропилен блок-сополимеры и их смеси, сложные эфиры полиоксиалкиленсорбитана и жирных кислот, такие как сложные эфиры полиэтиленгликоля и сорбитана и жирных кислот,

гидрофильные продукты переэтерификации полиола по меньшей мере с одним членом группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стеролов, полиоксиэтиленстеролов и их производных или аналогов, полиоксиэтилированные витамины и их производные, сложные эфиры полиэтиленгликоля, сорбитана и жирных кислот и гидрофильные продукты переэтерификации полиола, по меньшей мере, с одним представителем из группы, состоящей из триглицеридов, растительных масел и гидрогенизированных растительных масел. Полиолом может быть глицерин, этиленгликоль, полиэтиленгликоль, сорбит, пропиленгликоль, пентаэритрит или сахарид.

Другие гидрофильные неионогенные поверхностно-активные вещества включают, не ограничиваясь, ПЭГ-10 лаурат, ПЭГ-12 лаурат, ПЭГ-12 олеат, ПЭГ-15 олеат, ПЭГ-20 олеат, ПЭГ-20 лаурат, ПЭГ-32 дилаурат, ПЭГ-32 лаурат, ПЭГ-20 диолеат, ПЭГ-32 олеат, ПЭГ-200 олеат, ПЭГ-400 олеат, ПЭГ-15 стеарат, ПЭГ-32 дистеарат, ПЭГ-40 стеарат, ПЭГ-100 стеарат, ПЭГ-20 дилаурат, ПЭГ-25 глицерилтриолеат, ПЭГ-32 диолеат, ПЭГ-20 глицериллаурат, ПЭГ-30 глицериллаурат, ПЭГ-20 глицерилстеарат, ПЭГ-20 глицерилолеат, ПЭГ-30 глицерилолеат, ПЭГ-30 глицериллаурат, ПЭГ-40 глицериллаурат, ПЭГ-50 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-40 касторовое масло, ПЭГ-35 касторовое масло, ПЭГ-60 касторовое масло, ПЭГ-40 пальмоядровое масло, ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-60 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-60 кукурузное масло, ПЭГ-6 капрат/каприлат глицериды, ПЭГ-8 капрат/каприлат глицериды, полиглицерил-10 лаурат, ПЭГ-30 холестерин, ПЭГ-25 фитостерин, ПЭГ-30 соевый стерин, ПЭГ-20 триолеат, ПЭГ-40 сорбитанолеат, ПЭГ-80 сорбитанлаурат, полисорбат 20, полисорбат 80, ПОЭ-9 лауриловый эфир, ПОЭ-23 лауриловый эфир, ПОЭ-10 олеиловый эфир, ПОЭ-20 олеиловый эфир, ПОЭ-20 стеариловый эфир, токоферил ПЭГ-100 сукцинат, ПЭГ-24 холестерин, полиглицерил-10 олеат, Tween 40, Tween 60, сахарозы моностеарат, сахарозы монолаурат, сахарозы монопальмитат, серия ПЭГ 10-100 нонилфенолов, серия ПЭГ 15-100 октилфенолов и полоксамеры.

Подходящие липофильные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются ими, жирные спирты, сложные эфиры глицерина и жирных кислот, сложные эфиры ацетилированного глицерина и жирных кислот, сложные эфиры низших спиртов и жирных кислот, эфиры пропиленгликоля и жирных кислот, сложные эфиры сорбита и жирных кислот, сложные эфиры полиэтиленгликоль сорбита и жирных кислот, стеролы и производные стеролов, полиоксиэтилированные стеролы и производные стерола, алкиловые эфиры полиэтиленгликоля, простые эфиры сахара, сложные эфиры сахара, гидрофобные продукты переэтерификация полиола, по меньшей мере, с одним представителем из группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стеролов, маслорастворимые витамины/производные витаминов, молочнокислые производные моно- и диглицеридов и их смеси. В рамках этой группы предпочтительные липофильные поверхностно-активные вещества включают сложные эфиры глицерина и жирных кислот, сложные эфиры

пропиленгликоля и жирных кислот и их смеси или представляют собой гидрофобные продукты переэтерификации полиола, по меньшей мере, с одним членом группы, состоящей из растительных масел, гидрогенизированных растительных масел и триглицеридов.

Смазывающие вещества, которые могут использоваться в фармацевтических композициях включают, но не ограничиваются ими, агар, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрогенизированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этиллаурат или их смеси. Дополнительные смазывающие вещества включают, например, силоидный силикагель, коагулированный аэрозоль синтетического диоксида кремния или их смеси. Смазывающие вещества могут необязательно добавляться в количестве, составляющем менее примерно 1 массового процента от фармацевтической композиции.

Композиция может включать одну или несколько фармацевтически приемлемых добавок, которые могут включать, но не ограничиваются ими, агенты для уменьшения вязкости, пеногасители, буферные агенты, антиоксиданты, полимеры, консерванты, хелатирующие агенты, отдушки, агенты, придающие непрозрачность, суспендирующие агенты, наполнители, пластификаторы, и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель составляет более 90%, более 80%, более 70%, более 60%, более 50%, более 40%, более 30%, более 20%, более 10%, более 9%, более 8%, более 6%, более 5%, более 4%, более 3%, более 2%, более 1%, более 0,5%, более 0,4%, более 0,3%, более 0,2%, более 0,1%, более 0,09%, более 0,08%, более 0,07%, более 0,06%, более 0,05%, более 0,04%, более 0,03%, более 0,02%, более 0,01%, более 0,009%, более 0,008%, более 0,007%, более 0,006%, более 0,005%, более 0,004%, более 0,003%, более 0,002%, более 0,001%, более 0,0009%, более 0,0008%, более 0,0007%, более 0,0006%, более 0,0005%, более 0,0004%, более 0,0003%, более 0,0002% или более 0,0001% фармацевтической композиции по масс./масс., масс./об. или об./об.

В некоторых вариантах осуществления концентрация кристаллической формы метопимазина мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата) в композиции составляет менее менее 100%, менее 90%, менее 80%, менее 70%, менее 60%, менее 50%, менее 40%, менее 30%, менее 20%, менее 10%, менее 9%, менее 8%, менее 6%, менее 5%, менее 4%, менее 3%, менее 2%, менее 1%, менее 0,5%, менее 0,4%, менее 0,3%, менее 0,2%, менее 0,1%, менее 0,09%, менее 0,08%, менее 0,07%, менее 0,06%, менее 0,05%, менее 0,04%, менее 0,03%, менее 0,02%, менее 0,01%, менее 0,009%, менее 0,008%, менее 0,007%, менее 0,006%, менее 0,005%, менее 0,004%, менее 0,003%, менее 0,002%, менее 0,001%, менее 0,0009%, менее 0,0008%, менее 0,0007%, менее 0,0006%, менее 0,0005%, менее 0,0004%, менее

0,0003%, менее 0,0002% или менее 0,0001% фармацевтической композиции по масс./масс., масс./об. или об./об.

В некоторых вариантах осуществления концентрация кристаллической формы метопимазина мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата) находится в диапазоне от около 0,0001% до около 50%, от около 0,001% до около 40%, от около 0,01% до около 20%, от около 0,02% до около 29%, от около 0,03% до около 28%, от около 0,04% до около 27%, от около 0,05% до около 26%, от около 0,06% до около 25%, от около 0,07% до около 24%, от около 0,08% до около 23%, от около 0,09% до около 22%, от около 0,1% до около 21%, от около 0,2% до около 20%, от около 0,3% до около 19%, от около 0,4% до около 18%, от около 0,5% до около 17%, от около 0,6% до около 16%, от около 0,7% до около 15%, от около 0,8% до около 14%, от около 0,9% до около 12%, от около 1% до около 10% фармацевтической композиции по масс./масс., масс./об. или об./об.

В некоторых вариантах осуществления концентрация кристаллической формы метопимазина мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата) находится в диапазоне от около 0,0001% до около 5%, от около 0,001% до около 4%, от около 0,01% до около 2%, до около 0,02% до около 1% или от около 0,05% до около 0,5% фармацевтической композиции по масс./масс., масс./об. или об./об.

Ниже описаны некоторые неограничивающие примеры фармацевтических композиций.

#### Фармацевтические композиции для перорального введения

Фармацевтическая композиция, включающая эффективное количество кристаллической формы метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата) может быть получена для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция, включающая эффективное количество кристаллической формы метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата), для перорального введения, представляет собой твердую фармацевтическую композицию. В некоторых вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция может быть представлена в виде дискретных (например, стандартных) пероральных лекарственных форм. Неограничивающие примеры дискретных пероральных лекарственных форм включают таблетки, капсулы, капли, желатиновые капсулы, составы с замедленным высвобождением, пастилки, тонкие пленки, леденцы, жевательную резинку. В некоторых вариантах осуществления дискретная пероральная лекарственная форма представляет собой лекарственную форму, распадающуюся в полости рта, такую как, например, таблетка, распадающаяся в полости рта.

Дискретные пероральные лекарственные формы, такие как таблетки, могут быть покрыты известными способами для задержки или продления всасывания в желудочно-

кишечном тракте, таким образом, обеспечивая устойчивое действие в течение более длительного периода времени. В некоторых вариантах осуществления кристаллическую форму метопимазин мезилата (например, кристаллическую форму А метопимазин мезилата или кристаллическую форму В метопимазин мезилата) смешивают с одним или несколькими инертными твердыми разбавителями, такими как карбонат кальция или фосфат кальция. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма метопимазин мезилата (например, кристаллическая форма А метопимазин мезилата или кристаллическая форма В метопимазин мезилата) представлена в виде мягких желатиновых капсул, где кристаллическую форму метопимазин мезилата (например, кристаллическую форму А метопимазин мезилата или кристаллическую форму В метопимазин мезилата) смешивают с водой или масляной средой, такой как, например, арахисовое масло или оливковое масло.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, включающая эффективное количество кристаллической формы метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата), для перорального введения представляет собой жидкую фармацевтическую композицию. Неограничивающие примеры жидких композиций для перорального введения включают гидрофильные суспензии, эмульсии, жидкости, гели, сиропы, взвеси, растворы, эликсиры, мягкие гели, настойки и гидрогели. В некоторых вариантах осуществления твердые или жидкие композиции, включающие эффективное количество кристаллической формы метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата), для перорального введения включают различные подсластители или ароматизаторы, или красители. Примеры красителей включают красители, подходящие для пищевых продуктов, такие как красители, известные как F.D. & C. красители и натуральные красители, такие как экстракт кожицы винограда, красный свекольный порошок, бета-каротин, аннато, кармин, куркума, паприка и т.д. Также могут быть использованы производные, аналоги и изомеры любого из вышеуказанных окрашенных соединений.

Такие лекарственные формы могут быть получены способами, хорошо известными специалистам в данной области, например, в аптеке. Такие способы включают объединение кристаллической формы метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата) с фармацевтически приемлемым носителем.

Настоящая заявка дополнительно охватывает безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, включающие эффективное количество кристаллической формы метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата), поскольку вода может способствовать разложению кристаллической формы метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата). В некоторых вариантах осуществления безводные

фармацевтические композиции и лекарственные формы по заявке получают с использованием безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием влаги. В некоторых вариантах осуществления безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы по заявке получают с низким содержанием влаги или в условиях низкой влажности. Фармацевтические композиции по настоящей заявке, содержащие лактозу, могут быть получены безводными, если ожидается существенный контакт с влагой и/или влажностью во время получения, упаковки и/или хранения. Безводную фармацевтическую композицию, включающую эффективное количество кристаллической формы метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата), можно получать и хранить так, чтобы сохранялась ее безводная форма. Например, безводные композиции могут быть упакованы с использованием известных материалов для предотвращения воздействия воды, так что они могут быть включены в подходящие формулярные наборы, примеры которых включают, но не ограничиваются ими, герметично запечатанную фольгу, пластиковые и тому подобное, контейнеры для стандартных доз, блистерные упаковки и стрип-упаковки.

#### Фармацевтические композиции для инъекций или парентерального введения

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция получена для парентерального введения. «Парентеральное введение» обычно относится к путям введения, отличным от желудочно-кишечного тракта. Примеры парентерального введения включают, но не ограничиваются ими, внутривенную инъекцию, внутриартериальную инъекцию, интратекальную инъекцию (в спинной мозг), внутритонзиллярную инъекцию, подкожную инъекцию, внутримышечную инъекцию, инфузию или имплантацию. Инфузия может быть внутрикожной, подкожной или через трансдермальный имплантат. Примеры фармацевтических композиций для парентерального введения описаны в следующих документах, которые включены в настоящий документ в качестве ссылки: публикация заявки на патент США No 2006/0287221, патенты США No. 5244925, 4309421, 4158707 и 5164405, все из которых включены в настоящий документ посредством ссылки.

Композиции, полученные для парентерального введения, могут включать водные растворы и/или буферы, обычно используемые для инъекций и/или инфузий. Обычно используемые водные буферы и/или растворы могут включать, но не ограничиваются ими, растворы хлорида натрия примерно 0,9%, фосфатные буферы, раствор Рингера с лактатом, ацетатный раствор Рингера, фосфатно-солевой буферный раствор, цитратные буферы, Tris-буферы, гистидиновые буферы, HEPES-буферы, глициновые буферы, N-глицилглициновые буферы и т.п. Другие фармацевтически приемлемые носители для парентерального введения могут включать этанол, глицерин, пропиленгликоль, циклодекстрин и производные циклодекстрина, растительные масла и тому подобное.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции для инъекций и/или инфузий содержат консерванты в количествах, которые эффективно предотвращают или уменьшают микробное загрязнение или деградацию. Различные

агенты, например, фенол, м-крезол, бензиловый спирт, парабены, хлорбутанол, метотрексат, сорбиновая кислота, тимеросол, этилгидроксibenзоат, трибромфенат висмута, метилгидроксibenзоат, бацитрацин, пропилгидроксibenзоат, эритромицин, 5-фторурацил, доксорубицин, митоксантрон, рифамицин, хлоркрезол, хлориды бензалкония, могут использоваться для предотвращения или уменьшения загрязнения.

В некоторых вариантах осуществления стерильные растворы получают путем включения кристаллической формы метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата) в необходимом количестве в соответствующий растворитель с различными другими ингредиентами, как описано в настоящем документе, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Как правило, дисперсии получают путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных растворов для инъекций, некоторые способы получения включают, но не ограничиваются ими, методы вакуумной сушки и лиофилизации, которые позволяют получить порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из его предварительно стерильно отфильтрованного раствора.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция получена для местной и/или трансдермальной доставки. Композиции по настоящей заявке могут быть получены в виде препаратов в жидкой, полутвердой или твердой форме, подходящих для локального или местного введения. Примеры форм, подходящих для местного или локального введения, включают, но не ограничиваются ими, гели, водорастворимые желе, кремы, лосьоны, суспензии, пены, порошки, взвеси, мази, масла, пасты, суппозитории, растворы, спреи, эмульсии, солевые растворы, растворы на основе диметилсульфоксида (DMSO). Как правило, носители с более высокой плотностью могут обеспечивать зону длительного воздействия активных ингредиентов. Напротив, композиция в виде раствора может обеспечить более быстрое воздействие активного ингредиента на выбранную область.

Фармацевтическая композиция может включать подходящие твердофазные или гелеобразные носители, которые представляют собой соединения, которые обеспечивают повышенное проникновение или способствуют доставке терапевтических молекул через роговой слой кожи. Многие из этих молекул, усиливающих проникновение, известны специалистам в области композиций для местного применения. Примеры таких носителей и наполнителей включают, но не ограничиваются ими, спирты (например, этанол), жирные кислоты (например, олеиновая кислота), смачивающие средства (например, мочевины), гликоли (например, пропиленгликоль), поверхностно-активные вещества (например, изопропилмиристал и натрия лаурилсульфат), монолаурат глицерина, сульфоксиды, пирролидоны, терпены (например, ментол), амины, амиды, алканы, алканола, воду, карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара, крахмалы,

производные целлюлозы, желатин и полимеры, такие как полиэтиленгликоли.

В другой типичной композиции для применения в способах по настоящей заявке используются устройства для трансдермальной доставки ("пластыри"). Такие трансдермальные пластыри можно использовать для обеспечения непрерывной или периодической инфузии кристаллической формы метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата), как описано в настоящем документе, в контролируемых количествах, вместе с другим агентом или без него. Конструкция и применение трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических средств хорошо известны в данной области. См., например, патенты США No. 5023252; 4992445; и 5001139; которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления в заявке представлена фармацевтическая композиция, включающая эффективное количество кристаллической формы метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата), как описано в настоящем документе для трансдермальной доставки, и фармацевтический эксципиент, пригодный для доставки путем ингаляции. Композиции для ингаляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях, и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты, как описано в настоящем документе. Композиции можно вводить пероральным или назальным путем для достижения системного эффекта. В некоторых вариантах осуществления композиции в предпочтительно фармацевтически приемлемых растворителях могут распыляться с использованием инертных газов. В некоторых вариантах осуществления распыляемые растворы можно вдыхать непосредственно из распыляющего устройства. В других вариантах осуществления распыляющее устройство может быть прикреплено к лицевой маске, тенту или дыхательному аппарату прерывистого действия с положительным давлением. Композиции в растворах, суспензиях или порошках можно вводить, предпочтительно перорально или назально через устройства, которые обеспечивают доставку композиции соответствующим образом.

#### Другие фармацевтические композиции

Фармацевтические композиции, используемые в настоящей заявке, могут быть получены для внутриглазного (офтальмологического), ректального, сублингвального, буккального или интраназального (например, внутрилегочного) введения. Лекарственные формы, подходящие для внутриглазного введения, включают глазные капли, в которых активный ингредиент растворен или суспендирован в подходящем носителе, особенно в водном растворителе для активного ингредиента. Активный ингредиент предпочтительно присутствует в таких композициях в концентрации от 0,5 до 20%, преимущественно от 0,5 до 10%, особенно примерно 1,5% масс. Лекарственные формы, подходящие для сублингвального введения, обычно получают для быстрого растворения при помещении в

рот, позволяя активному ингредиенту абсорбироваться через кровеносные сосуды под языком. Примеры лекарственных форм для подъязычного введения включают, например, леденцы, включающие активный ингредиент в ароматизированной основе, обычно сахарозе и акации или трагаканте; пастилки, включающие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахароза и аравийская камедь; жидкости для полоскания рта, включающие активный ингредиент в подходящем жидком носителе; таблетки, распадающиеся во рту, которые могут, например, распадаться менее чем за 90 секунд после помещения в рот; и тонкие пленки. Такое время распада можно измерить с помощью теста на растворение *in vitro*. Лекарственные формы для буккального введения могут включать, например, буккальные таблетки, биоадгезивные частицы, облатки, леденцы, лечебные жевательные резинки, адгезивные гели, пластыри, пленки, которые могут доставляться в виде водного раствора, пасты, мази или аэрозоля, например. Лекарственные формы для ректального введения могут быть представлены в виде суппозитория с подходящей основой, содержащей, например, масло какао или салицилат. Лекарственные формы, подходящие для внутрилегочного или назального введения, могут иметь размер частиц, например, в диапазоне от 0,1 до 500 микрон (включая размеры частиц в диапазоне от 0,1 до 500 микрон с шагом повышения микрон, например, 0,5, 1, 30 микрон, 35 микрон и т.д.), которые вводят путем быстрого вдыхания через носовой ход или путем ингаляции через рот так, чтобы достичь альвеолярных мешочков. Подходящие композиции включают водные или масляные растворы активного ингредиента. Лекарственные формы, подходящие для введения в виде аэрозоля или сухого порошка, могут быть получены в соответствии с обычными способами и могут быть доставлены с другими терапевтическими средствами, такими как соединения, ранее использовавшиеся для лечения или профилактики злокачественных инфекций, как описано ниже. Фармакологический состав по настоящей заявке можно вводить пациенту в виде инъекционного состава, содержащего любой совместимый носитель, такой как различные носители, адъюванты, добавки и разбавители; или метопимазин мезилат, используемый в настоящей заявке, можно вводить парентерально пациенту в виде подкожных имплантатов с медленным высвобождением или систем направленной доставки, таких как моноклональные антитела, векторная доставка, ионофоретики, полимерные матрицы, липосомы и микросферы. Примеры систем доставки, полезных в настоящей заявке, включают: 5225182; 5169383; 5167616; 4959217; 4925678; 4487603; 4486194; 4447233; 4447224; 4439196; и 4475196. Многие другие подобные имплантаты, системы доставки и модули хорошо известны специалистам в данной области.

Препараты для таких фармацевтических композиций описаны, например, в Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., *Handbook of Clinical Drug Data*, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., *Principles of Drug Action*, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., *Basic and Clinical Pharmacology*, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman, eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remingtons

Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999); все из которых включены в настоящую заявку путем ссылки в полном объеме.

Примеры способов введения

Введение фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе, может осуществляться любым способом, который обеспечивает доставку кристаллической формы метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата) к месту действия. Композицию можно вводить перорально, парентерально, энтерально, интраперитонеально, местно, чрескожно, офтальмологически, интраназально, локально, неорально, с помощью спрея, подкожно, внутривенно, внутритонзиллярно, внутримышечно, буккально, сублингвально, ректально, внутриартериально, путем инфузии или интратекально. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят перорально. В некоторых случаях пероральное введение может включать введение любой из пероральных лекарственных форм, как описано в настоящем документе. Эффективное количество вводимой кристаллической формы метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата) будет зависеть от субъекта, подлежащего лечению, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, распределения кристаллической формы метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата) и усмотрения лечащего врача.

Субъекту можно вводить суточную дозу кристаллической формы метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата), как описано в настоящем документе, для лечения расстройства энтеральной нервной системы. Суточная доза может составлять от примерно 0,01 мг/кг до примерно 500 мг/кг массы тела в сутки.

В некоторых вариантах осуществления введение может включать инфузию. В некоторых случаях инфузия может включать длительное постоянное введение. Устройства для длительного постоянного введения, например, с помощью регулируемого насоса, известны в данной области (примеры описаны в US 7341577, US7351239, US8058251, включенных в настоящий документ посредством ссылки).

Введение кристаллической формы метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата) может продолжаться до тех пор, пока это необходимо. В некоторых вариантах осуществления кристаллическую форму метопимазин мезилата (например, кристаллическую формы А метопимазин мезилата или кристаллическую форму В метопимазин мезилата) вводят в течение более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 или 28 дней. В конкретных вариантах осуществления кристаллическую форму метопимазин мезилата (например, кристаллическую форму А метопимазин мезилата или кристаллическую форму В метопимазин мезилата) вводят в течение более 5 дней. В некоторых вариантах

осуществления кристаллическую форму метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата) вводят в течение более 12 недель. В некоторых вариантах осуществления кристаллическую форму метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата) вводят в течение более 1 месяца, более 2 месяцев, более 4 месяцев, более 6 месяцев, более 1 года, более 2 лет, или более 5 лет. В некоторых вариантах осуществления кристаллическую форму метопимазин мезилата (например, кристаллической формы А метопимазин мезилата или кристаллической формы В метопимазин мезилата) вводят менее пяти дней.

#### Примеры комбинированных терапий

В некоторых вариантах осуществления способ включает совместное введение дополнительного средства. Дополнительными средствами могут быть: малые молекулы, нутрицевтики, витамины, например, витамин D, лекарственные средства, пролекарства, биологические препараты, пептиды, пептиды-миметики, антитела, фрагменты антител, клеточные или тканевые трансплантаты, вакцины, полинуклеотиды, молекулы ДНК, молекулы РНК, (т.е., миРНК, микроРНК), антитела, конъюгированные с лекарственными средствами, токсины, слитые белки. Средства могут быть доставлены с помощью векторов, включая, но не ограничиваясь ими: плазмидные векторы, вирусные векторы, невирусные векторы, липосомальные составы, составы наночастиц, токсины, терапевтические радиоизотопы и т.д.

В некоторых вариантах осуществления способ применения включает совместное введение периферически ограниченного ингибитора дофаминдекарбоксилазы и фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе. Например, способ применения может включать совместное введение карбидопы и фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе.

Дополнительное средство может представлять собой средство для применения при лечении расстройства энтеральной нервной системы. В некоторых вариантах реализации дополнительное средство представляет собой дополнительное противорвотное средство (например, используемое для лечения тошноты и/или рвоты). Дополнительным противорвотным средством может быть, только в качестве неограничивающего примера, антагонист рецептора 5-НТЗ, антагонист дофаминового рецептора, антагонист рецептора NK1, антигистаминное средство, каннабиноид, бензодиазепин, антихолинергическое средство, стероид или другое противорвотное средство. Примеры антагонистов рецептора 5-НТЗ включают, но не ограничиваются ими, ондансетрон, трописетрон, гранисетрон, палонсетрон, доласетрон. Примеры антагонистов дофаминового рецептора включают, например, метоклопрамид (реглан), домперидон (мотилиум), оланзапин (зипрекса) дроперидол, галоперидол, хлорпромазин, прометазин, прохлорперазин, ализаприд, прохлорперазин, сульпирид. Примеры антагонистов рецептора NK1 включают, например, апрепитант, традипитант или касопитант. Примеры антигистаминных средств включают,

например, циклизин, дифенгидрамин (бенадрил), дименгидринат (гравол, драмамин), доксиламин, меклозин (бонин, антиверт), прометазин (пентазин, фенерган, промакот) и гидроксизин (вистарил), циметидин, фамотидин, лафутидин, низатидин, ранитидин, роксатидин, тиотидин. Примеры каннабиноидов включают, например, каннабис, сативекс, тетрагидроканнабинол, дронабинол и синтетические каннабиноиды, такие как набилон. Примеры бензодиазепинов включают, например, мидазолам или лоразепам. Примеры антихолинергических средств включают, например, скополамин. Другие примеры противорвотных средств включают, например, триметобензамид, имбирь, эметрол, пропофол, мяту перечную, эритромицин, мусцимол, ботулинический токсин А (например, вводимый в желудок для расслабления пилорической мышцы) и аджван.

Дополнительным средством может быть средство для лечения другого заболевания или клинического синдрома, связанного с гастропарезом. Примеры других заболеваний и клинических синдромов описаны в настоящем документе. Дополнительное средство может представлять собой средство для лечения диабета. Типичные средства для лечения диабета включают, например, инсулин. Другие средства для лечения диабета описаны, например, в патентах США No. 6274549, 8349818, 6184209, публикации патентной заявки США No. US20070129307 и публикация заявки PCT No. WO/2004/082667A1, все из которых включены в настоящий документ посредством ссылки.

Дополнительное средство может быть предназначено для лечения нарушений моторики верхних и нижних конечностей, связанной с болезнью Паркинсона. Дополнительное средство может быть предназначено для лечения болезни Паркинсона. Примеры средств для лечения болезни Паркинсона включают, например, дофаминергические средства, ингибиторы МАО-А или В, такие как, например, селегилин, ингибиторы СОМТ, такие как энтакапон, амантадин, трансплантация стволовых клеток и нейропротекторные средства. Примеры дофаминергических средств включают, но не ограничиваются ими, леводопу, бромокриптин, перголид, прамипексол, каберголин, ропинорол, апоморфин или их комбинацию.

Дополнительное средство может быть предназначено для лечения гипотиреоза, гипертиреоза или гиперпаратиреоза. Примеры средств для лечения таких заболеваний включают, например, бета-адреноблокаторы («бета-блокаторы»), левотироксिन, кальцимитетики, эстроген, прогестерон, бисфосфонаты.

Дополнительное средство может быть предназначено для лечения надпочечниковой недостаточности. Примеры средств для лечения надпочечниковой недостаточности включают, например, кортикостероидные гормоны (например, альдостерон, флудрокортизон и кортизол).

Дополнительное средство может быть предназначено для лечения гастроэзофагеального рефлюкса. Примеры средств для лечения гастроэзофагеального рефлюкса включают, например, антациды, такие как, например, ингибиторы протонной помпы, такие как омепразол, антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов, такие как ранитидин, антациды, мозаприд, сукральфат и баклофен.

Дополнительное средство может быть предназначено для лечения склеродермии. Например, дополнительным средством может быть D-пеницилламин, колхицин, PUVA, релаксин, циклоспорин и EPA (производное масла омега-3), иммунодепрессанты, такие как, например, метотрексат, циклофосфамид, азатиоприн и микофенолат. Дополнительное средство может быть предназначено для лечения полимиозита. Например, дополнительное средство может представлять собой кортикостероид, например, преднизолон, или может представлять собой иммунодепрессивное средство.

Дополнительное средство может быть предназначено для лечения мышечной дистрофии. Например, дополнительное средство может представлять собой, например, антагонист глюкокортикоидного рецептора. Примеры антагонистов глюкокортикоидного рецептора включают, но не ограничиваются ими, мифепристон, 11 $\beta$ -(4-диметиламиноэтоксифенил)-17 $\alpha$ -пропинил-17 $\beta$ -гидрокси-4,9 эстрадиен-3-он, 17 $\beta$ -гидрокси-17 $\alpha$ -19-(4-метилфенил)андроста-4,9(11)-диен-3-он, 4 $\alpha$ (S)-бензил-2(R)-проп-1-инил-1,2,3,4,4 $\alpha$ ,9,10,10 $\alpha$ (R)-октагидрофенантрен-2,7-диол и 4 $\alpha$ (S)-бензил-2(R)-хлорэтинил-1,2,3,4,4 $\alpha$ ,9,10,10 $\alpha$ (R)-октагидрофенантрен-2,7-диол, и (11 $\beta$ ,17 $\beta$ )-11-(1,3-бензодиоксо-5-ил)-17-гидрокси-17-(1-пропинил)эстра-4,9-диен-3-он.

Например, дополнительное средство может представлять собой аналог бета-амилоидной формы, антиоксидант, молекулярный шаперон или другое средство. Типичные средства для лечения амилоидоза описаны, например, в WO/2008/141074. Примеры молекулярных шаперонов включают, например, HSP60, HSP70, HSP90, HSP100, BiP, GRP94, GRP170, калнексин и кальретикулин, протеиндисульфидизомеразу (PDI), пептидилпролил-цис-транс-изомеразу (PPI), триметиламин-N-оксид (ТМАО), бетаин, глицин-бетаин, глицерофосфорилхолин, углеводы, такие как, например, глицерин, сорбит, арабитол, мио-инозитол и трегалоза, холин, 4-фенилмасляная кислота и конъюгированная с таурином урсодезоксихолевая кислота.

Дополнительное средство может быть предназначено для лечения хронической идиопатической псевдообструкции. Например, дополнительным средством может быть прукалоприд, пиридостигмин, метоклопрамид, цизаприд, линаклотид, октреотид, каннабиноиды и эритромицин.

Дополнительное средство может быть предназначено для лечения дерматомиозита. Например, дополнительным средством могут быть преднизолон, метотрексат, микофенолат (CellCept/Myfortic), внутривенные иммуноглобулины, азатиоприн (Imuran), циклофосфамид, ритуксимаб и гель Acthar.

Дополнительное средство может быть предназначено для лечения системной красной волчанки. Например, дополнительное средство может представлять собой почечный трансплантат, кортикостероиды, иммунодепрессанты, гидроксихлорохин, циклофосфамид, микофеноловую кислоту, иммунодепрессанты, анальгетики, внутривенные иммуноглобулины и тому подобное.

Дополнительное средство может быть предназначено для лечения анорексии и/или булимии. Например, дополнительным средством может быть оланзапин, трициклический

антидепрессант, ингибитор МАО, миансерин, селективный ингибитор обратного захвата серотонина, например, флуоксетин, карбонат лития, тразодон и бупропион, фенитоин, карбамазепин и вальпроевая кислота, антагонисты опиатов, такие как, например, налоксон и налтрексон и топирамат.

Дополнительное средство может быть предназначено для лечения депрессии. Например, дополнительное средство может представлять собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина, ингибитор обратного захвата серотонина и норэпинефрина, бупропион, трициклический антидепрессант, ингибитор моноаминоксидазы и тому подобное. Дополнительное средство может быть предназначено для лечения паранеопластического синдрома. Дополнительное средство может быть предназначено для лечения поражение высокого шейного отдела спинного мозга. Например, дополнительным средством может быть кортикостероид или другой противовоспалительный препарат. Дополнительное средство может быть предназначено для лечения множественного склероза. Например, дополнительное средство может представлять собой интерферон бета-1b, интерферон бета-1a, глатирамера ацетат, митоксантрон, натализумаб, финголимод, терифлуномид или кладрибин.

Дополнительное терапевтическое средство может быть выбрано из группы, состоящей из агонистов серотонина, антагонистов серотонина, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, из противосудорожных средств, агонистов опиоидных рецепторов, антагонистов брадикининовых рецепторов, антагонистов NK-рецепторов, агонистов адренергических рецепторов, бензодиазепинов, аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона, блокаторов кальциевых каналов и аналогов соматостатина.

Дозы дополнительного средства и фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе, для применения при лечении расстройства энтеральной нервной системы могут варьироваться в зависимости от типа используемого дополнительного терапевтического средства, от заболевания или состояния, подлежащего лечению, и тому подобное. Можно использовать субтерапевтические количества одного или обоих дополнительных средств и фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе. Субтерапевтическое количество одного или обоих дополнительных средств и фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе, может представлять собой синергетически эффективное количество. Можно использовать терапевтически эффективные количества одного или обоих дополнительных средств и фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе. Фармацевтическую композицию, как описано в настоящем документе, и дополнительное средство можно вводить либо одновременно, либо последовательно. При последовательном введении лечащий врач или лицо, осуществляющее уход, может принять решение о соответствующей последовательности введения фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе, и дополнительного терапевтического средства.

В некоторых вариантах осуществления способ, включающий введение любой из фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, дополнительно

включает комбинированную терапию с дополнительной схемой лечения. Дополнительная схема лечения может включать имплантацию медицинского устройства. Медицинское устройство может быть имплантировано в желудок и/или брюшную полость, например, в двенадцатиперстную кишку. Медицинское устройство может быть электрическим устройством. Медицинским устройством может быть кардиостимулятор. Такой кардиостимулятор может использовать электрический ток для индукции сокращений желудка и/или двенадцатиперстной кишки, тем самым способствуя двигательной активности желудочно-кишечного тракта. Такие медицинские устройства и способы их использования описаны в патенте США No. 8095218, включенном в настоящий документ с помощью ссылки.

Варианты осуществления изобретения дополнительно описаны подробно со ссылкой на следующие примеры. Эти примеры приведены только в целях иллюстрации и не предназначены для ограничения, если не указано иное. Таким образом, заявка никоим образом не должна рассматриваться как ограниченная следующими примерами, а скорее должна рассматриваться как включающая в себя любые и все варианты, которые становятся очевидными в результате представленных в настоящем документе.

#### Примеры

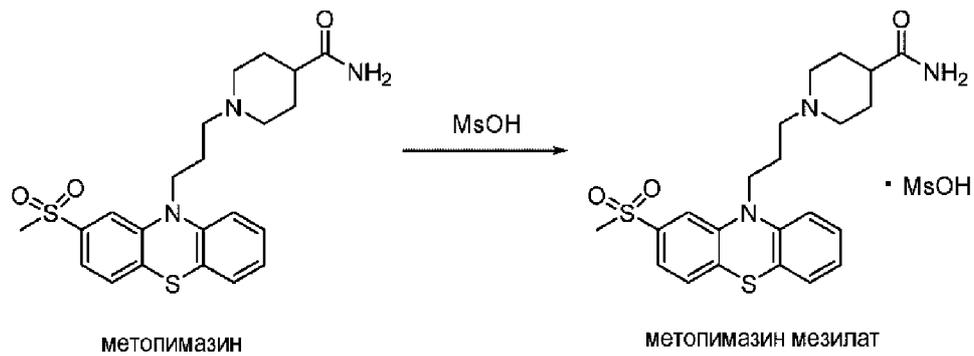
Следующие примеры предлагаются для иллюстрации, но не для ограничения применения.

#### Пример 1: Синтез кристаллической формы А метопимазин мезилата

Специалисту в данной области будет понятно, что следующие реакции синтеза и схемы могут быть модифицированы путем выбора подходящих условий и реагентов для получения метопимазин мезилата, 1-(3-(2-(метилсульфонил)-10Н-фенотиазин-10-ил)пропил)пиперидин-4-карбоксамид метансульфоновой кислоты из метопимазина, 1-(3-(2-(метилсульфонил)-10Н-фенотиазин-10-ил)пропил)пиперидин-4-карбоксамид.

Метопимазин и способы получения метопимазина описаны в DE1092476, включенной в настоящий документ в качестве ссылки. Метопимазин может быть получен из различных коммерческих источников (регистрационный номер CAS 0014008-44-7). Только в качестве примера, метопимазин может быть получен от ABI Chemicals (#AC2A05HFH), AKos (#AKOS005065914), Biochempartner (# BCP9000716), Molport (#MolPort-003-808-703), Santa Cruz Biotechnology (# sc-211901), и Tractus Company Limited (#TX-013443).

Схема 1: Получение кристаллической формы А метопимазин мезилата из метопимазина



К метопимазину (50 г) добавляли диметилсульфоксид (DMSO) (150 мл), затем метансульфоновою кислоту (MsOH) (11,3 г) в течение 10 мин при 20-25°C с получением прозрачного раствора. Затем добавляли ацетон (50 мл) и раствор фильтровали через фильтровальную бумагу. Фильтрат нагревали до 68°C и добавляли ацетон (175 мл) в течение 15 минут при 68°C. Затем раствор охлаждали до 60°C в течение 30 минут и затем перемешивали при 60°C в течение одного часа, после чего раствор становился мутным. Суспензию охлаждали до 0°C в течение 1,5 часов и затем перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Твердое вещество собирали фильтрованием и оставшуюся фильтрпрессную лепешку снова ресуспендировали ацетоном (200 мл) в течение 30 минут. Твердое вещество снова собирали фильтрованием. Фильтрпрессную лепешку сушили в вакууме при 50°C в течение 6 часов с получением желтого твердого вещества, кристаллической формы А метопимазин мезилата, 40 г, выход 66%.

Аналогичным образом проводили получение в крупном масштабе следующим образом. К метопимазину (1500 г) добавляли DMSO (4,5 л), затем MsOH (341 г) в течение 30 мин при 20-25°C с получением прозрачного раствора. Затем добавляли ацетон (1,5 л) и раствор фильтровали через фильтровальную бумагу. Фильтрат нагревали до 68°C и добавляли ацетон (5,25 л) в течение 30 минут при 68°C. К раствору добавляли затравочные кристаллы (15 г). Затем мутный раствор перемешивали при 68°C в течение часа. Суспензию охлаждали до 0°C в течение 6 часов и смесь перемешивали при 0°C в течение 14 часов. Твердое вещество собирали фильтрованием и фильтрпрессную лепешку промывали ацетоном (4,5 л). Фильтрпрессную лепешку перемешивали с ацетоном (6 л) в течение 30 минут. Твердое вещество собирали фильтрованием и фильтрпрессную лепешку перемешивали с ацетоном (6 л) в течение 30 минут. Твердое вещество собирали фильтрованием. Фильтрпрессную лепешку сушили в вакууме при 50°C в течение 7 часов с получением желтого твердого вещества, кристаллической формы А метопимазин мезилата, 1558 г, выход 85%.

Структура метопимазина мезилата подтверждена масс-спектрометрией высокого разрешения ( $[M+H]^+ = 446,16$ ),  $^1\text{H}$  ЯМР (таблица 5), и  $^{13}\text{C}$  ЯМР (таблица 6).

Таблица 5:  $^1\text{H}$  ЯМР метопимазин мезилата; 400 МГц  $^1\text{H}$ ЯМР; DMSO-d<sub>6</sub>

Химический сдвиг (м.д.)	интегрирование	Мультиплетность	Константа спин-спинового взаимодействия (J, Гц)
-------------------------	----------------	-----------------	---

9,15	1 Н	с	-
6,91-7,48	9 Н	м	-
4,06	2 Н	т	6,6
3,46	2 Н	д	11,2
3,41	3 Н	с	-
3,17	2 Н	м	-
2,88	2 Н	дд	22,8, 11,2
2,37	4 Н	м	-
2,08	2 Н	м	-
1,90	2 Н	м	-
1,72	2 Н	дд	24,4, 12,0

Таблица 6:  $^{13}\text{C}$  ЯМР метопимазин мезилата;; 400 МГц  $^{13}\text{C}$ ЯМР; DMSO-d6

Химический сдвиг	Мультиплетность
174,80	с
145,41	с
143,38	с
140,28	с
131,31	с
128,26	с
127,85	с
127,56	с
123,68	с
122,99	с
121,12	с
116,74	с
113,59	с
53,80	с
51,41	с
43,93	с
43,49	с
38,53	с
25,86	с
21,26	с

Структура монокристалла была успешно определена. Кристаллическая система

представляла собой моноклинную, пространственная группа представляла собой Pn. Размеры элементарной ячейки структуры были следующими:  $a=11,90502(6) \text{ \AA}$ ,  $b=5,57773(3) \text{ \AA}$ ,  $c=19,47543(12) \text{ \AA}$ ,  $\alpha=90^\circ$ ,  $\beta=103,5908(6)^\circ$ ,  $\gamma=90^\circ$ ,  $V=1257,014(13) \text{ \AA}^3$ . Было обнаружено, что асимметричная единица содержит один катион метопимазина и один анион мезилата, что указывает на то, что форма А представляет собой ангидрат. Окончательные параметры уточнения перечислены ниже в таблице 7.

Таблица 7: Кристаллографические данные и параметры уточнения

Идентификационный код	818114-01-A
Эмпирическая формула	$C_{23}H_{31}N_3O_6S_3$
Молекулярная масса по формуле соединения	541,69
Температура	100,01(10) К
Длина волны	$CuK\alpha$ ( $\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$ )
Кристаллическая система, пространственная группа	Моноклинная, Pn
Параметры элементарной ячейки	$a=11,90502(6) \text{ \AA}$ $b=5,57773(3) \text{ \AA}$ $c=19,47543(12) \text{ \AA}$ $\alpha=90^\circ$ $\beta=103,5908(6)^\circ$ $\gamma=90^\circ$
Объем	$1257,014(13) \text{ \AA}^3$
Z, Расчетная плотность	2, 1,431 г/см <sup>3</sup>
Коэффициент поглощения	3,077 мм <sup>-1</sup>
F(000)	572,0
Размер кристалла	$0,12 \times 0,08 \times 0,05 \text{ мм}^3$
2 Тета-диапазон для сбора данных	7,964-149,606
Предельные индексы	$-14 \leq h \leq 14$ $-6 \leq k \leq 5$ $-24 \leq l \leq 23$
Собранные отражения/Независимые отражения	41976/4970 [R <sub>int</sub> =0,0425, R <sub>sigma</sub> =0,0215]
Метод уточнения	Методика наименьших квадратов в полноматричном приближении по F <sup>2</sup>
Данные/ограничения/параметры	4970/2/330

критерий согласия на $F^2$	1,046
Окончательные индексы R [ $I \geq 2$ сигма (I)]	$R_1=0,0225$ , $wR_2=0,0557$
Окончательные индексы R [все данные]	$R_1=0,0230$ , $wR_2=0,0561$
Наибольшее различие между пиком и отверстием	$0,17/-0,31 \text{ e.Å}^{-3}$

Список пиков рассчитанного XRPD монокристалла кристаллической формы А метопимазин мезилата представлен в таблице 8.

Таблица 8: Список пиков рассчитанного XRPD монокристалла

Полож. [°2Th.]	Высота [имп]	Полож. [°2Th.]	Высота [имп]	Полож. [°2Th.]	Высота [имп]	Полож. [°2Th.]	Высота [имп]
7,957	82,639	21,845	4066,813	28,902	450,327	34,203	679,729
9,336	2364,303	22,129	340,111	29,408	292,149	34,451	214,356
9,841	143,466	22,579	215,487	29,648	385,100	34,883	276,078
14,310	238,385	23,364	493,197	29,823	152,139	35,141	264,082
15,301	4263,465	23,718	472,990	30,079	108,698	35,270	273,631
15,953	6407,846	24,028	2541,677	30,723	885,873	35,759	193,775
16,555	1744,832	24,469	10199,890	30,887	972,559	36,027	936,252
17,505	1459,676	24,637	3353,198	31,403	403,286	36,528	111,915
17,781	4685,051	25,447	680,649	31,892	742,574	36,896	648,189
18,451	865,592	26,412	1432,003	32,130	481,241	37,494	276,960
18,727	4592,584	26,645	695,484	32,422	283,382	37,994	541,559
19,119	6048,643	26,975	274,768	32,575	162,015	38,137	408,057
19,759	691,551	27,574	219,672	33,107	579,165	38,798	73,631
20,827	4974,073	28,004	986,973	33,470	655,390	39,461	393,184
21,251	7494,354	28,208	1092,305	33,617	368,145	39,779	580,681
21,433	4760,087	28,467	377,833	33,864	416,154	/	/

Для XRPD-анализа использовали порошковые рентгеновские дифрактометры PANalytical. Образцы получали, помещая слой образца (примерно 5 мг) в центр кремниевой подложки. Используемые параметры XRPD перечислены в таблице 9. XRPD-дифрактограмма представлена на фиг. 1 и пики представлены в таблице 1 выше.

Таблица 9: Параметры теста XRPD

Параметры	X' Pert3
Режим	Режим отражения

Длина волны рентгеновского излучения	Cu*, K $\alpha$ , K $\alpha$ 1 (Å): 1,540598, K $\alpha$ 2 (Å): 1,544426 Отношение интенсивностей K $\alpha$ 2/K $\alpha$ 1: 0,50
Настройка рентгеновской трубки	45 кВ, 40 мА
Щель расходимости	1/8°
Режим сканирования	Непрерывный
Диапазон сканирования (2 $\theta$ /°)	3°-40°
Размер шага (2 $\theta$ /°)	46,7
Время шага сканирования (с)	0,0263
Время теста (с)	5 мин 04с

\* Фильтр: Бета-фильтр никель

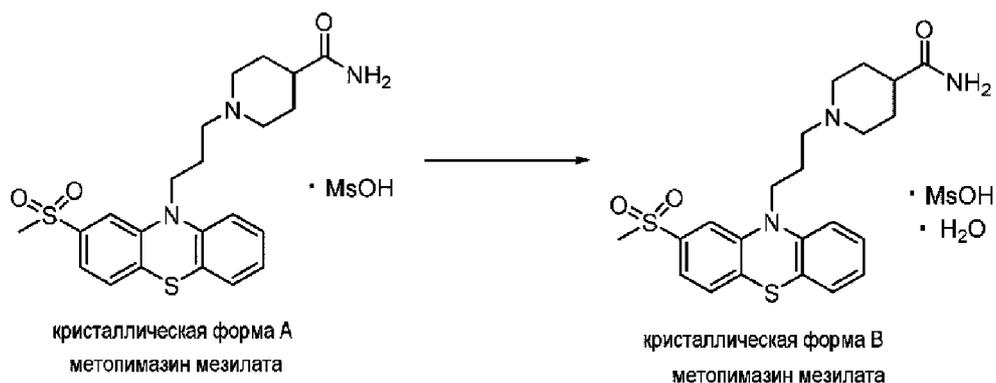
Данные ТГА собирали с использованием TA Q5500 TGA от TA Instruments и ДСК проводили с использованием TA Q2500 DSC от TA Instruments. Подробные используемые параметры перечислены в Таблице 10. Образец получали путем добавления образца (приблизительно 2 мг) в кювету. Кривая ТГА представлена на фиг. 2. Кристаллическая форма А метопимазин мезилата продемонстрировала минимальную потерю массы при ТГА (0,4% до 150,0°C). Кривая ДСК представлена на фиг. 3. Кристаллическая форма А метопимазин мезилата демонстрирует прозрачный расплав с началом при 209,9°C (плав. =213,1°C; энтальпия=97,47 Дж/г).

Таблица 10: Параметры теста ТГА и ДСК

Параметры	ТГА	ДСК
Способ	Ramp	Ramp
Кювета для образца	Алюминий, открытый	Алюминий, обжимной
Температура	Комн. темп. - 350°C	Комн. темп. - 300°C
Скорость нагревания	10°C/мин	10°C/мин
Продувочный газ	N2	N2

Пример 2: Синтез кристаллической формы В метопимазин мезилата

Схема 2: Получение кристаллической формы В метопимазин мезилата из кристаллической формы А метопимазин мезилата



Стеклянную мензурку, содержащую тонкий слой кристаллической формы А метопимазин мезилата (10 г), выдерживали при комнатной температуре и 100% относительной влажности в течение приблизительно 3-5 дней с получением кристаллической формы В метопимазин мезилата в виде не совсем белого твердого вещества. Структуру кристаллической формы В метопимазин мезилата подтверждали с помощью  $^1\text{H}$  ЯМР (таблица 11).

Таблица 11:  $^1\text{H}$  ЯМР кристаллической формы В метопимазин мезилата; 400 МГц  $^1\text{H}$ ЯМР; DMSO-d<sub>6</sub>

Химический сдвиг (м.д.)	Интегрирование	Мультиплетность	Константа спин-спинового взаимодействия (J, Гц)
8,96	1H	с	-
6,91-7,52	9H	м	-
4,06	2H	т	6,7
3,46	2H	д	11,4
3,24	3H	с	-
3,15	2H	м	-
2,89	2H	дд	10,6, 22,9
2,33	4H	м	-
2,09	2H	м	-
1,89	2H	м	-
1,69	2H	дд	14,6, 27,4

Для XRPD анализа использовали порошковые рентгеновские дифрактометры PANalytical. Образец получали путем нанесения слоя образца (приблизительно 5 мг) на центр кремниевой подложки. Используемые параметры XRPD перечислены в таблице 8 выше. XRPD-дифрактограмма представлена на фиг. 4 и пики представлены в таблице 3 выше.

Данные ТГА собирали с использованием TA Q5500 TGA от TA Instruments и ДСК проводили с использованием TA Q2000 DSC от TA Instruments. Подробные используемые

параметры перечислены в таблице 9 выше. Образец получали путем добавления образца (приблизительно 2 мг) в кювету. Кривая TGA/DSC представлена на фиг. 5. Наблюдали потерю массы 5,8% до 180°C, и два эндотермических пика при 123,5 и 208,6°C (температура начала) (плав.=126,1°C и 211,2°C, соответственно; энтальпия=83,47 Дж/г и 84,48 Дж/г, соответственно) и один экзотермический пик при 144,6 °C (температурный пик).

Пример 3: Фармакокинетический анализ кристаллической формы А метопимазин мезилата

Было проведено клиническое сравнительное фармакокинетическое исследование для понимания фармакокинетического профиля кристаллической формы А метопимазин мезилата по сравнению со свободным основанием метопимазина. Данное исследование проводили в виде 3-периодного перекрестного дизайна с 3 введениями разовых доз: пероральная лекарственная форма кристаллической формы А метопимазин мезилата натошак, пероральная лекарственная форма кристаллической формы А метопимазин мезилат после завтрака с высоким содержанием жиров и пероральная лекарственная форма метопимазина в форме свободного основания натошак, с "отмывочным" периодом исследования 48 часов между каждым введением. Пятнадцать субъектов были зарегистрированы и получили каждое из 3 видов лечения. Образцы плазмы от каждого субъекта анализировали на различные фармакокинетические параметры. Для каждого образца проводили анализ смешанной модели для повторных измерений (MMRM). Сравнение формы А метопимазин мезилата и метопимазина в виде свободного основания показало, что значения  $T_{max}$  для формы А метопимазин мезилата имели статистически значимо меньшую дисперсию, чем метопимазин в виде свободного основания. Результаты представлены в таблице 12 ниже.

Таблица 12: Анализ  $T_{max}$

Лечение	Параметр	$T_{max}$ (ч)
Метопимазин свободное основание, 15 мг, n=15; натошак	Среднее	1,27
	SD	0,98
	CV%	77,33
	Минимум	0,50
	Медиана	1,00
	Максимум	4,00
Кристаллическая форма А метопимазин мезилата, 15 мг, n=15; натошак	Среднее	0,87
	SD	0,30**** <sup>1</sup>
	CV%	34,25
	Минимум	0,50
	Медиана	0,75
	Максимум	1,50

$p < 0,0001$ \*\*\*

Приведенные выше результаты демонстрируют, что кристаллическая форма А метопимазин мезилата обеспечивает более предсказуемое начало действия по сравнению с метопимазин в виде свободного основания. Более низкая дисперсия  $T_{max}$  для кристаллической формы А метопимазин мезилата обеспечивает важное преимущество для пациентов, страдающих гастропарезом, поскольку эта группа людей нуждается в препарате, который можно принимать перед едой, чтобы уменьшить симптомы, которые неизменно ухудшаются при приеме пищи.

Второй целью данного исследования было сравнение фармакокинетики кристаллической формы А метопимазин мезилата, вводимой перорально в виде однократной дозы 15 мг перорально у 15 субъектов-человек натощак или после завтрака с высоким содержанием жира. Образцы плазмы от каждого субъекта анализировали на различные фармакокинетические параметры. Средняя геометрическая разница в  $C_{max}$  была немного, но достоверно ниже, в то время как не было статистической разницы в средней геометрической AUC. Как  $C_{max}$ , так и AUC находятся в пределах 90% доверительного интервала. Результаты представлены в таблице 13 ниже.

Небольшое снижение  $C_{max}$  приблизительно на 15% наблюдали при приеме кристаллической формы А метопимазин мезилата с пищей, но не было заметного изменения AUC (в пределах 90% верхнего и нижнего интервалов, определяющих биоэквивалентность). Эта небольшая разница в  $C_{max}$  не имеет клинического значения (FDA Guidance for the industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies). Эти результаты противоречат ранее опубликованным данным, свидетельствующим о влиянии пищи для метопимазина в виде свободного основания, которое привело к уменьшению  $C_{max}$  на 58% и уменьшению AUC на 23% после приема метопимазина в виде свободного основания до и после завтрака с высоким содержанием жиров (Herrstedt et al. 1990).

Таблица 13: Анализ  $C_{max}$  и AUC

Лечение	$C_{max}$ Среднее геометрическое наименьших квадратов (GLSM) (нг/мл)	AUC <sub>0-inf</sub> Среднее геометрическое наименьших квадратов (GLSM) (нг.ч/мл)
Кристаллическая форма А метопимазин мезилата 15 мг n=15; натощак	18,16	63,96

Кристаллическая форма А метопимазин мезилата 15 мг n=15; плотный завтрак с высоким содержанием жира (1030 ккал, 16% белка, 61% жира, 23% углеводов)	15,26	59,89
Соотношение натощак vs после приема пищи (%)	84,07	93,63
Нижний CI%	63,82	86,00*
Верхний CI%	110,75	101,93*

\* Биоэквивалентность

Отсутствие влияния приема пищи для кристаллической формы А метопимазин мезилата обеспечивает преимущество популяции субъектов, страдающих гастропарезом, поскольку у этой популяции наблюдается замедление эвакуации желудочного содержимого и остаточное содержимое желудка в течение длительных периодов времени, что может усугубить вариабельность ФК лекарственного средства, чувствительного к пище, такого как метопимазин в виде свободного основания.

Пример 4:  $^{13}\text{C}$  ssNMR-характеристика кристаллической формы А метопимазин мезилата и кристаллической формы В метопимазин мезилата

#### *Параметры релаксации*

Параметры релаксации,  $^1\text{H}$   $T_1$  и  $^1\text{H}$   $T_{1\rho}$ , собирали для формы А и формы В метопимазин мезилата. Результаты представлены в таблице 14. Параметры  $^1\text{H}$   $T_1$  и  $^1\text{H}$   $T_{1\rho}$  помогут в определении оптимальных параметров получения данных для сбора данных ssNMR.

Таблица 14: Параметры релаксации для формы А и формы В.

ID образца	$^1\text{H}$ $T_1$	$^1\text{H}$ $T_{1\rho}$
Форма А	~2,43 сек	>80 мс
Форма В	~1,91 сек	~7,1 мс

#### *Информация о приборе и сбор данных*

Эксперименты по твердотельной NMR (SSNMR) проводили на спектрометре Bruker NEO (Bruker, Billerica, MA), работающем при 100,52 МГц для  $^{13}\text{C}$  и 399,71 МГц для  $^1\text{H}$  или 100,46 МГц для  $^{13}\text{C}$  и 399,49 МГц для  $^1\text{H}$ . Для сбора данных использовали датчик Chemagnetics APEX HX, переоснащенный 7-мм модулем, вращающимся под магическим углом (Revolution NMR, Fort Collins, CO). Образец помещали в ротор 7 мм с прокладками Kel-F для работы с  $^{13}\text{C}$ . Скорость вращения под магическим углом составляла 5 кГц. 3-

метилглутаровую кислоту использовали для настройки и оптимизации эксперимента Cross Polariton (CP), для ссылки. Химические сдвиги  $^{13}\text{C}$  приведены относительно метильного пика МГА при 18,84 м.д. с точностью  $\pm 0,4$  м.д.

Сбор данных проводили при номинальной температуре  $\sim 18,5^\circ\text{C}$ . Сбор данных осуществляли с использованием кросс-поляризации  $^{13}\text{C}$  с последующим сбором данных с использованием SPINAL64  $^1\text{H}$  развязки. Было получено 3960 точек (время сбора  $\sim 50$  мс). Использовали 4,4 мкс H90 и  $^1\text{H}$  развязку с SPINAL64 (ВЧ-поле  $\sim 56,8$  кГц), время контакта 1,5 мс (P15), соответствующая задержка импульса, как описано ниже. Задержки импульсов составляли или 7,2 секунды, или 8,2 секунды для кристаллической формы А метопимазин мезилата и кристаллической формы В метопимазин мезилата, соответственно. Для эксперимента  $^1\text{H}$   $T_1$  осуществляли период насыщения (задержка 15 мкс, цикл 20 раз) для  $^1\text{H}$ , за которым следовали H90, перекрестная поляризация (CP) и сбор данных с полным подавлением боковой полосы (TOSS). Значение  $^1\text{H}$   $T_1$  определяли с помощью Bruker's t1guide в пакете программного обеспечения Topspin. Для  $^1\text{H}$   $T_{1\text{tho}}$  время спин-блокировки составляет 0,5-32 мс (в некоторых случаях также добавляли 64 мс и 128 мс), за которым следует стандартная последовательность CPTOSS. Для сбора данных использовали задержку импульса, соответствующую веществу, определенную по результату  $T_1$ . Для высококачественного спектра  $^{13}\text{C}$  использовали задержку импульса, соответствующую результату  $T_1$ . В зависимости от образца задержка импульса и количество сборов были изменены. Данные собирали в течение 2-18 часов в зависимости от образца.

#### *Обработка данных*

Первичную обработку данных проводили с помощью пакета программ Topspin 4.0.8© от Bruker Biospin. Данные получали Фурье-преобразованием с использованием полного FID (3960 точек) и либо уширения линии 0 Гц (KAS0221001 и KAS0221002) или уширения линии 10 Гц (KAS0221003 и KAS0221004), фазированного (apk), с поправкой на базовую линию (abs). Ручное фазирование осуществляли по мере необходимости.

#### *Получение образца*

Образцы порошка помещали в ротор диаметром 7 мм без модификации. Образцы предварительно центрифугировали перед загрузкой в ЯМР-зонд.

#### *$^{13}\text{C}$ ssNMR-спектр*

Спектры  $^{13}\text{C}$  ssNMR для кристаллических форм А и В метопимазин мезилата представлены на фиг. 6 и 7, соответственно. Хотя было обнаружено, что эти две формы имеют уникальные спектры, было обнаружено, что форма В содержит следы формы А. Поэтому, для получения чисто спектра формы В, форму А вычитали из формы В с использованием программного пакета Topspin 4.0.8©. Полученный спектр представлен на фиг. 8.

Хотя предпочтительные варианты осуществления настоящей заявки были показаны и описаны в настоящем документе, специалистам в данной области будет очевидно, что такие варианты осуществления представлены только в качестве примера. Специалисту в

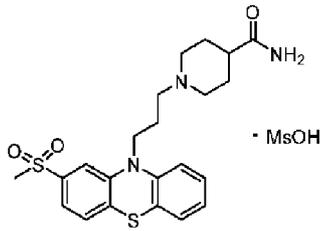
данной области понятны многочисленные варианты, изменения и отклонения в рамках заявки. Следует понимать, что различные альтернативы вариантов осуществления настоящего изобретения, описанные в настоящем документе, могут использоваться на практике настоящего изобретения. Подразумевается, что следующая формула изобретения определяет объем заявки, и таким образом охвачены способы и структуры в пределах объема этой формулы изобретения, а также их эквиваленты.

#### Включение путем ссылки

Все ссылки, процитированные в настоящей заявке, и их ссылки включены в настоящий документ посредством ссылки во всей их полноте, если это необходимо для разъяснения дополнительных или альтернативных деталей, признаков и/или технической предпосылки.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма метопимазин мезилата,



2. Кристаллическая форма по п. 1, где кристаллическая форма включает менее 10% масс. аморфных форм.

3. Кристаллическая форма по п. 1 или 2, где кристаллическая форма находится в несольватированной форме.

4. Кристаллическая форма по п. 3, где кристаллическая форма включает менее 10% масс. сольватированных форм.

5. Кристаллическая форма по любому из предшествующих пунктов, где кристаллическая форма включает кристаллическую форму А метопимазин мезилата.

6. Кристаллическая форма метопимазин мезилата, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), включающей два или более из следующих значений  $2\theta$ :  $9,37^\circ$ ,  $9,87^\circ$ ,  $14,33^\circ$ ,  $15,26^\circ$ ,  $15,91^\circ$ ,  $16,55^\circ$ ,  $17,52^\circ$ ,  $17,75^\circ$ ,  $18,75^\circ$ ,  $19,09^\circ$ ,  $19,72^\circ$ ,  $20,80^\circ$ ,  $21,22^\circ$ ,  $21,77^\circ$ ,  $23,29^\circ$ ,  $23,91^\circ$ ,  $24,44^\circ$ ,  $25,37^\circ$ ,  $26,39^\circ$ ,  $26,92^\circ$ ,  $27,96^\circ$ ,  $28,23^\circ$ ,  $28,78^\circ$ ,  $29,27^\circ$ ,  $29,64^\circ$ ,  $30,67^\circ$ ,  $31,29^\circ$ ,  $31,84^\circ$ ,  $32,09^\circ$ ,  $32,99^\circ$ ,  $33,40^\circ$ ,  $33,99^\circ$ ,  $35,91^\circ$ ,  $36,80^\circ$ ,  $37,41^\circ$ ,  $37,92^\circ$  и  $39,27^\circ \pm 0,2^\circ$ .

7. Кристаллическая форма по п. 6, характеризующаяся XRPD-дифрактограммой, включающей два или более из следующих значений  $2\theta$ :  $9,37^\circ$ ,  $9,87^\circ$ ,  $14,33^\circ$ ,  $15,26^\circ$ ,  $15,91^\circ$ ,  $16,55^\circ$ ,  $17,52^\circ$ ,  $17,75^\circ$ ,  $18,75^\circ$ ,  $19,09^\circ$ ,  $19,72^\circ$ ,  $20,80^\circ$ ,  $21,22^\circ$ ,  $21,77^\circ$ ,  $23,29^\circ$ ,  $23,91^\circ$ ,  $24,44^\circ$  и  $25,37^\circ \pm 0,2^\circ$ .

8. Кристаллическая форма по п. 6, характеризующаяся XRPD-дифрактограммой, включающей три или более из следующих значений  $2\theta$ :  $9,37^\circ$ ,  $9,87^\circ$ ,  $14,33^\circ$ ,  $15,26^\circ$ ,  $15,91^\circ$ ,  $16,55^\circ$ ,  $17,52^\circ$ ,  $17,75^\circ$ ,  $18,75^\circ$ ,  $19,09^\circ$ ,  $19,72^\circ$ ,  $20,80^\circ$ ,  $21,22^\circ$ ,  $21,77^\circ$ ,  $23,29^\circ$ ,  $23,91^\circ$ ,  $24,44^\circ$  и  $25,37^\circ \pm 0,2^\circ$ .

9. Кристаллическая форма по п. 6, характеризующаяся XRPD-дифрактограммой, включающей четыре или более из следующих значений  $2\theta$ :  $9,37^\circ$ ,  $9,87^\circ$ ,  $14,33^\circ$ ,  $15,26^\circ$ ,  $15,91^\circ$ ,  $16,55^\circ$ ,  $17,52^\circ$ ,  $17,75^\circ$ ,  $18,75^\circ$ ,  $19,09^\circ$ ,  $19,72^\circ$ ,  $20,80^\circ$ ,  $21,22^\circ$ ,  $21,77^\circ$ ,  $23,29^\circ$ ,  $23,91^\circ$ ,  $24,44^\circ$  и  $25,37^\circ \pm 0,2^\circ$ .

10. Кристаллическая форма по п. 6, характеризующаяся XRPD-дифрактограммой, включающей пики при следующих значениях  $2\theta$ :  $15,91^\circ$  и  $18,75^\circ \pm 0,2^\circ$ .

11. Кристаллическая форма по п. 6, характеризующаяся XRPD-дифрактограммой, включающей пики при следующих значениях  $2\theta$ :  $15,91^\circ$ ,  $18,75^\circ$  и  $24,44^\circ \pm 0,2^\circ$ .

12. Кристаллическая форма метопимазин мезилата, характеризующаяся XRPD-дифрактограммой, включающей одно или более из следующих значений  $2\theta$ :  $9,37^\circ$ ,  $15,26^\circ$ ,

15,91°, 18,75°, 19,09°, 20,80°, 21,22°, 21,77° и 24,44° ± 0,2°.

13. Кристаллическая форма по п. 12, характеризующаяся XRPD-дифрактограммой, включающей два или более из следующих значений 2θ: 9,37°, 15,26°, 15,91°, 18,75°, 19,09°, 20,80°, 21,22°, 21,77°, и 24,44° ± 0,2°.

14. Кристаллическая форма по п. 12, характеризующаяся XRPD-дифрактограммой, включающей три или более из следующих значений 2θ: 9,37°, 15,26°, 15,91°, 18,75°, 19,09°, 20,80°, 21,22°, 21,77° и 24,44° ± 0,2°.

15. Кристаллическая форма метопимазин мезилата, характеризующаяся спектром <sup>13</sup>C твердотельного ядерного магнитного резонанса (ssNMR), включающим по меньшей мере один пик, выраженный как химический сдвиг в м.д., выбранный из следующих: 176,8, 176,4, 142,2, 141,7, 140,9, 140,0, 128,3, 127,0, 126,2, 125,1, 121,1, 119,9, 114,7, 110,9, 57,0, 55,7, 50,6, 47,1, 45,6, 42,1, 40,2, 27,4 и 21,3 ± 0,20 м.д.

16. Кристаллическая форма по п. 15, характеризующаяся спектром <sup>13</sup>C ssNMR, включающим по меньшей мере три пика, выраженные как химический сдвиг в м.д., выбранные из следующих: 176,8, 176,4, 142,2, 141,7, 140,9, 140,0, 128,3, 127,0, 126,2, 125,1, 121,1, 119,9, 114,7, 110,9, 57,0, 55,7, 50,6, 47,1, 45,6, 42,1, 40,2, 27,4 и 21,3 ± 0,20 м.д.

17. Кристаллическая форма по п. 15, характеризующаяся спектром <sup>13</sup>C ssNMR, включающим по меньшей мере четыре пика, выраженные как химический сдвиг в м.д., выбранные из следующих: 176,8, 176,4, 142,2, 141,7, 140,9, 140,0, 128,3, 127,0, 126,2, 125,1, 121,1, 119,9, 114,7, 110,9, 57,0, 55,7, 50,6, 47,1, 45,6, 42,1, 40,2, 27,4 и 21,3 ± 0,20 м.д.

18. Кристаллическая форма по п. 15, характеризующаяся спектром <sup>13</sup>C ssNMR, включающим по меньшей мере шесть пиков, выраженных как химический сдвиг в м.д., выбранных из следующих: 176,8, 176,4, 142,2, 141,7, 140,9, 140,0, 128,3, 127,0, 126,2, 125,1, 121,1, 119,9, 114,7, 110,9, 57,0, 55,7, 50,6, 47,1, 45,6, 42,1, 40,2, 27,4 и 21,3 ± 0,20 м.д.

19. Кристаллическая форма по п. 15, характеризующаяся спектром <sup>13</sup>C ssNMR, включающим по меньшей мере один пик, выраженный как химический сдвиг в м.д., выбранный из следующих: 21,3, 27,4, 42,1, 50,6, 57,0, 114,7, 119,9, 121,1, 176,4 и 176,8 ± 0,20 м.д.

20. Кристаллическая форма по п. 15, характеризующаяся спектром <sup>13</sup>C ssNMR, включающим по меньшей мере три пика, выраженные как химический сдвиг в м.д., выбранные из следующих: 21,3, 27,4, 42,1, 50,6, 57,0, 114,7, 119,9, 121,1, 176,4 и 176,8 ± 0,20 м.д.

21. Кристаллическая форма по п. 15, характеризующаяся спектром <sup>13</sup>C ssNMR, включающим по меньшей мере шесть пиков, выраженных как химические сдвиги в м.д., выбранных из следующих: 21,3, 27,4, 42,1, 50,6, 57,0, 114,7, 119,9, 121,1, 176,4 и 176,8 ± 0,20 м.д.

22. Кристаллическая форма метопимазин мезилата, характеризующаяся кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, включающей одну эндотерму, включающую диапазон температур начала от 208°C до 212°C.

23. Кристаллическая форма по п. 22, где одна эндотерма включает диапазон

температур начала от 208°C до 211°C.

24. Кристаллическая форма по п. 22, где одна эндотерма включает диапазон температур начала от 209°C до 210°C.

25. Кристаллическая форма по любому из п.п. 22-24, где одна эндотерма включает диапазон пиковых температур от 213°C до 214°C.

26. Кристаллическая форма по любому из п.п. 22-25, где одна эндотерма включает энтальпию перехода 95-100 Дж/г.

27. Кристаллическая форма по п. 26, где одна эндотерма включает энтальпию перехода 96-98 Дж/г.

28. Кристаллическая форма по п. 26, где одна эндотерма включает энтальпию перехода 97-98 Дж/г.

29. Кристаллическая форма метопимазина мезилата, характеризующаяся профилем термогравиметрического анализа, включающим общую потерю массы 0,4% до 150,0°C.

30. Композиция, включающая кристаллическую форму по любому из п.п. 6-29, где композиция включает менее 10% масс. других кристаллических форм метопимазин мезилата.

31. Композиция по п. 30, где композиция включает менее 1% масс. других кристаллических форм метопимазин мезилата.

32. Композиция по п. 30 или 31, где композиция включает менее 10% масс. аморфных форм метопимазин мезилата.

33. Композиция по п. 32, где композиция включает менее 1% масс. аморфных форм метопимазин мезилата.

34. Фармацевтическая композиция, включающая кристаллическую форму по любому из п.п. 1-33 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

35. Фармацевтическая композиция по п. 34, где фармацевтическая композиция пригодна для введения перорально, интрадуоденально, внутрикишечно, энтерально, местно, интраназально, неорально, буккально, сублингвально, путем ингаляции или ректально.

36. Фармацевтическая композиция по п. 35, где композиция пригодна для перорального введения.

37. Фармацевтическая композиция по п. 35, где композиция пригодна для введения сублингвально.

38. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 34-37, где фармацевтическая композиция получена в виде таблетки, капсулы, пасты, порошка, суспензии, суппозитория, лекарственной формы с замедленным высвобождением или лекарственной формы с модифицированным высвобождением.

39. Фармацевтическая композиция по п. 38, где композиция получена в виде лекарственной формы с замедленным высвобождением.

40. Фармацевтическая композиция по п. 38, где композиция получена в виде капсулы.

41. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 34-40, где композиция включает 5 мг кристаллической формы метопимазин мезилата.
42. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 34-40, где композиция включает 10 мг кристаллической формы метопимазин мезилата е.
43. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 34-40, где композиция включает 20 мг кристаллической формы метопимазин мезилата.
44. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 34-43, где композиция пригодна для введения один раз в день.
45. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 34-43, где композиция пригодна для введения два раза в день.
46. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 34-43, где композиция пригодна для введения три раза в день.
47. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 34-43, где композиция пригодна для введения четыре раза в день.
48. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 34-47, где в день вводят от примерно 5 мг до примерно 160 мг кристаллической формы метопимазин мезилата.
49. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 34-47, где композиция пригодна для введения более 20 мг кристаллической формы метопимазин мезилата в день.
50. Способ лечения расстройства энтеральной нервной системы у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из п.п. 34-49.
51. Способ по п. 50, где расстройство энтеральной нервной системы представляет собой хроническое заболевание.
52. Способ по п. 50, где расстройство энтеральной нервной системы представляет собой острое заболевание.
53. Способ по п. 50, где расстройство энтеральной нервной системы выбрано из группы, состоящей из гастропареза, синдрома раздраженного кишечника, лизосомных болезней накопления, нарушения моторики кишечника, ганглионевромы, множественной эндокринной неоплазии типа 2В (MEN2В), гастроинтестинальной невропатии, функциональной диспепсии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и интестинальной нейрональной дисплазии.
54. Способ по любому из п.п. 50-53, где расстройство энтеральной нервной системы включает симптом, выбранный из группы, состоящей из чувства быстрого насыщения, послеобеденного переполнения, ощущения переполнения желудка, тошноты, рвоты, замедления эвакуации желудочного содержимого, диареи, боли в животе, газов, вздутия живота, гастроэзофагеального рефлюкса, снижения аппетита и запора.
55. Способ по п. 54, где симптом расстройства энтеральной нервной системы включает тошноту.
56. Способ по п. 54, где симптом расстройства энтеральной нервной системы включает рвоту.

57. Способ лечения гастропареза у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из п.п. 34-49.

58. Способ по п. 57, где гастропарез представляет собой диабетический гастропарез.

59. Способ по п. 57, где гастропарез представляет собой идиопатический гастропарез.

60. Способ по любому из п.п. 57-59, где гастропарез включает симптом, выбранный из группы, состоящей из чувства быстрого насыщения, послеобеденного переполнения, ощущения переполнения желудка, тошноты, рвоты, замедления эвакуации желудочного содержимого, диареи, боли в животе, газов, вздутия живота, гастроэзофагеального рефлюкса, снижения аппетита и запора.

61. Способ по п. 60, где симптом гастропареза включает тошноту.

62. Способ по п. 60, где симптом гастропареза включает рвоту.

63. Способ лечения тошноты, связанной с гастропарезом, у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из п.п. 34-49.

64. Способ лечения рвоты, связанной с гастропарезом, у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из п.п. 34-49.

65. Способ улучшения опорожнения желудка у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из п.п. 34-49.

66. Способ лечения функциональных нарушений и нарушений двигательной функции желудочно-кишечного тракта у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из п.п. 34-49.

67. Способ по любому из п.п. 50-66, где фармацевтическую композицию вводят субъекту в течение длительного периода времени.

68. Способ по любому из п.п. 50-66, где фармацевтическую композицию вводят субъекту неотложно.

69. Способ по любому из п.п. 50-66, где фармацевтическую композицию вводят субъекту в течение по меньшей мере 6 дней.

70. Способ по п. 69, где фармацевтическую композицию вводят субъекту в течение по меньшей мере 7 дней.

71. Способ по п. 69, где фармацевтическую композицию вводят субъекту в течение по меньшей мере четырех недель.

72. Способ по п. 69, где фармацевтическую композицию вводят субъекту в течение по меньшей мере 12 недель.

73. Способ по любому из п.п. 50-72, где фармацевтическую композицию вводят субъекту один раз в день.

74. Способ по любому из п.п. 50-72, где фармацевтическую композицию вводят

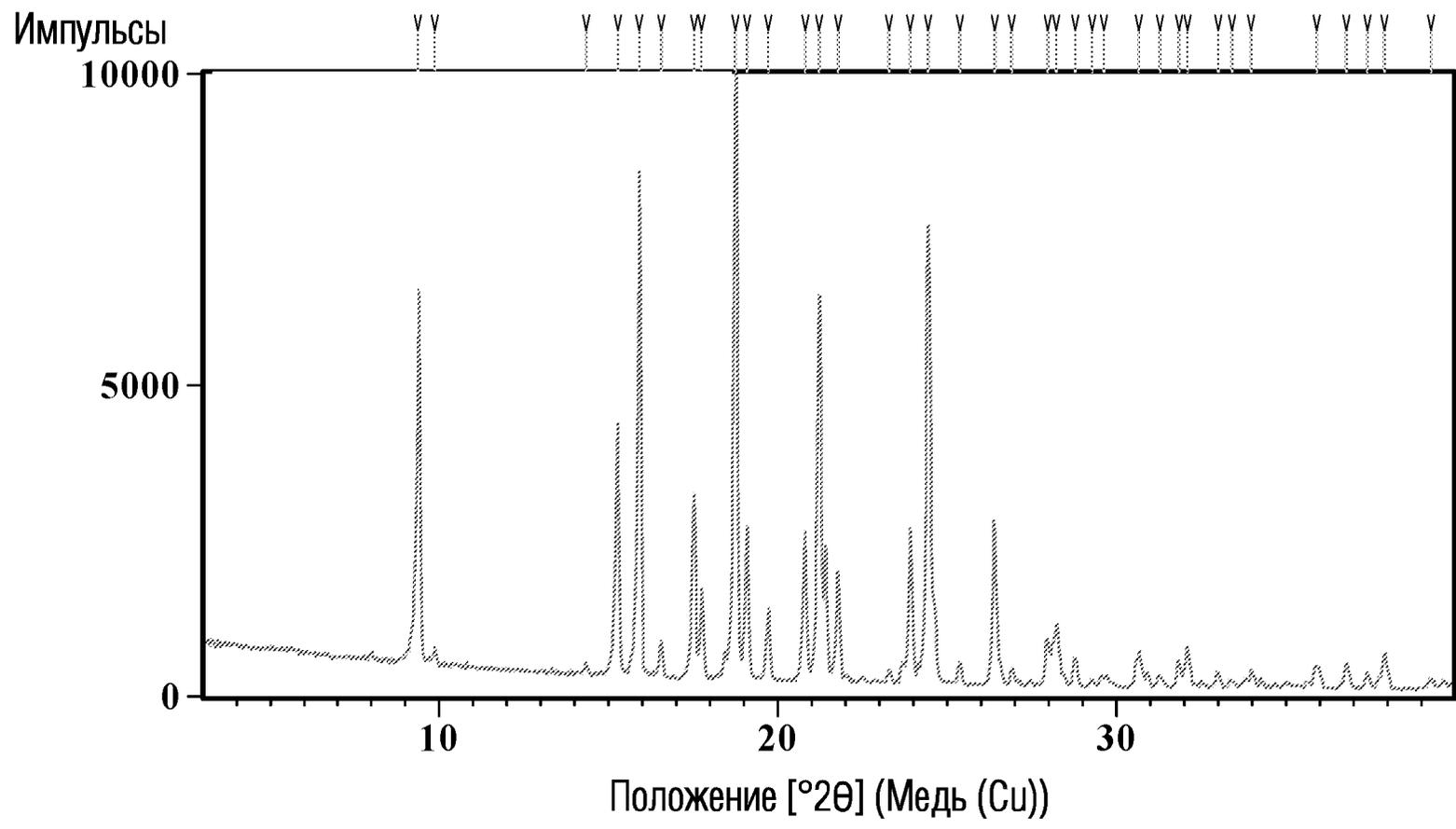
субъекту два раза в день.

75. Способ по любому из п.п. 50-72, где фармацевтическую композицию вводят субъекту три раза в день.

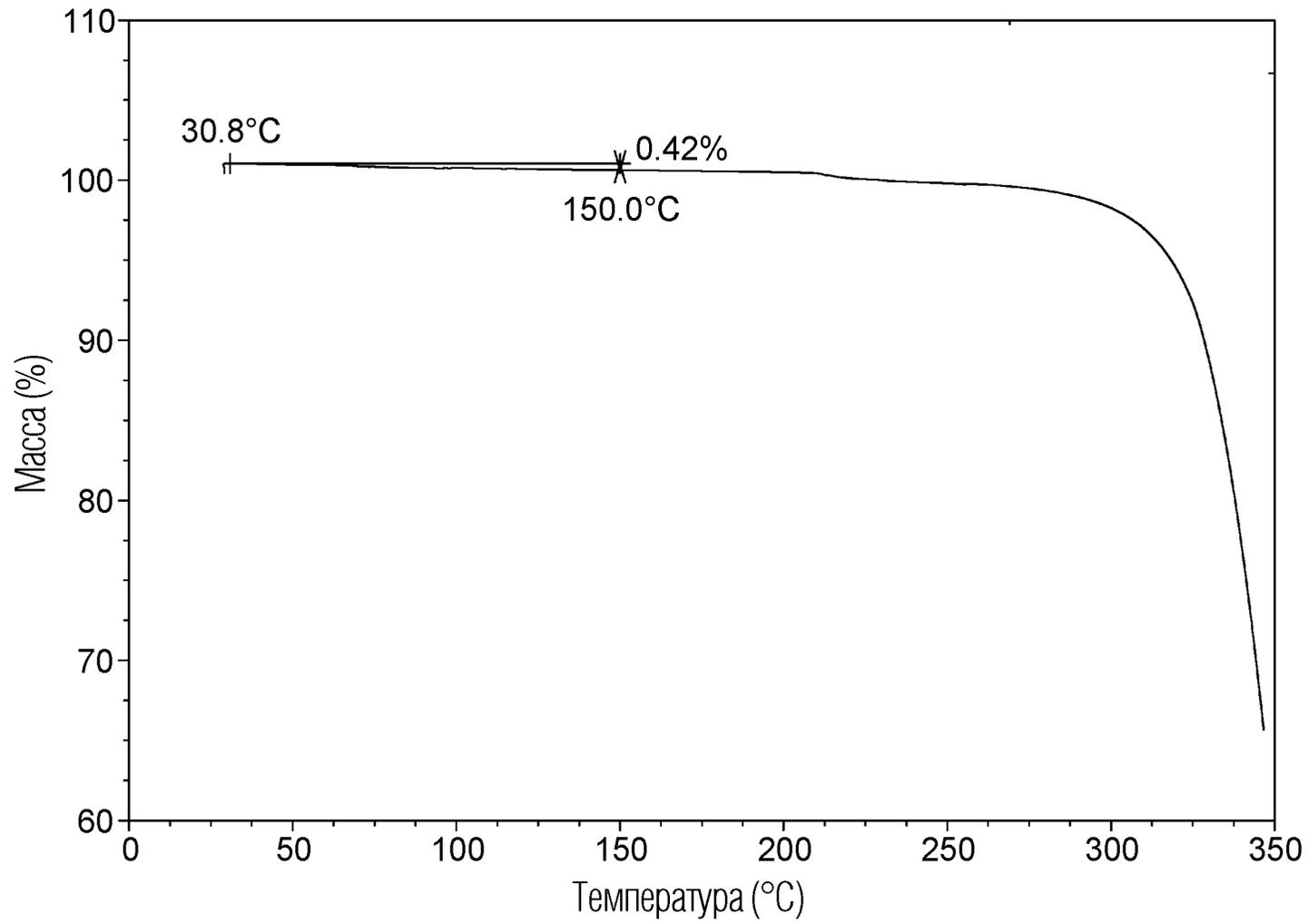
76. Способ по любому из п.п. 50-72, где фармацевтическую композицию вводят субъекту четыре раза в день.

77. Способ по любому из п.п. 50-76, где субъекту вводят от около 5 мг до около 160 мг метопимазин мезилата в день.

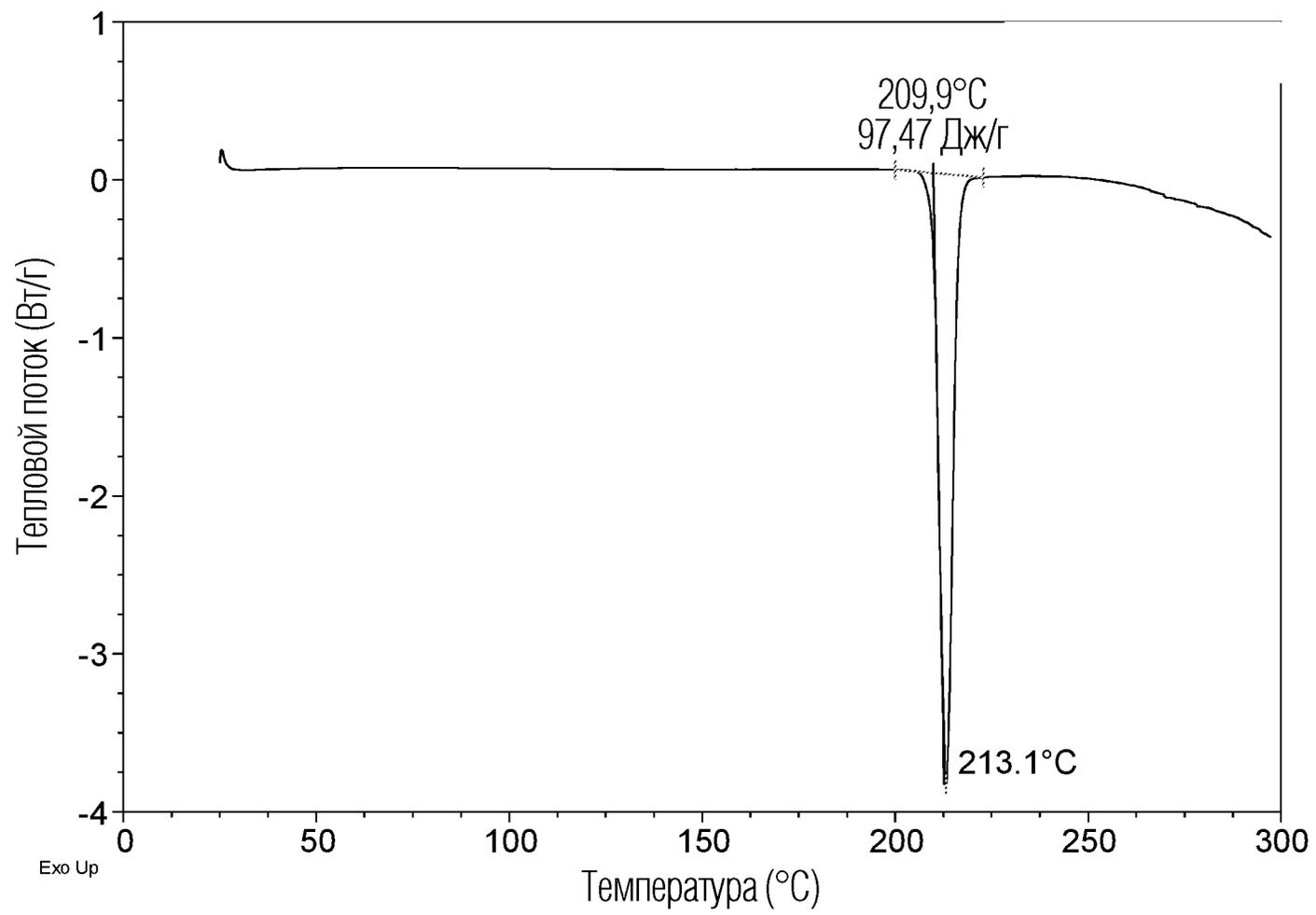
78. Способ по любому из п.п. 50-76, где субъекту вводят более 20 мг метопимазин мезилата в день.



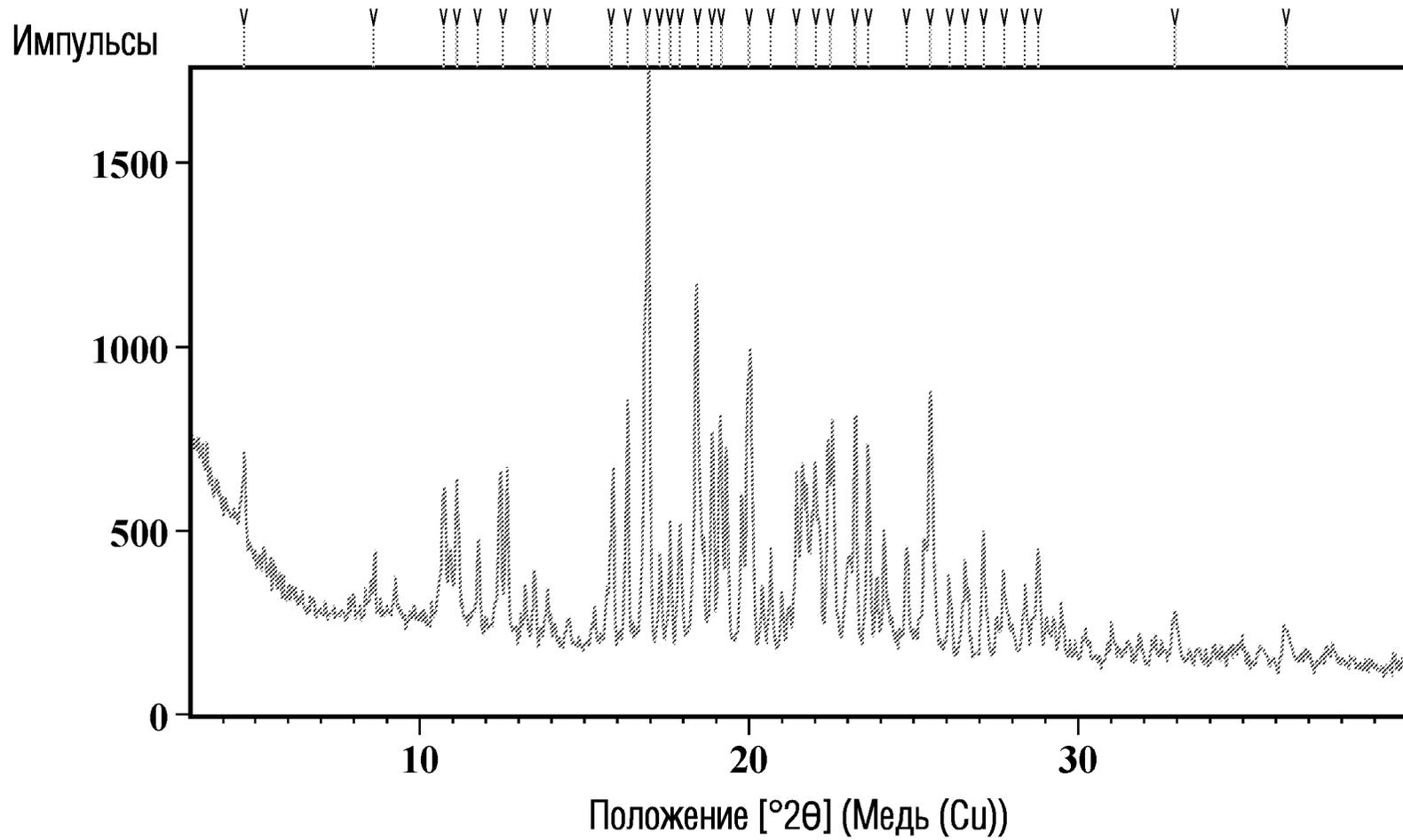
ФИГ. 1



ФИГ. 2

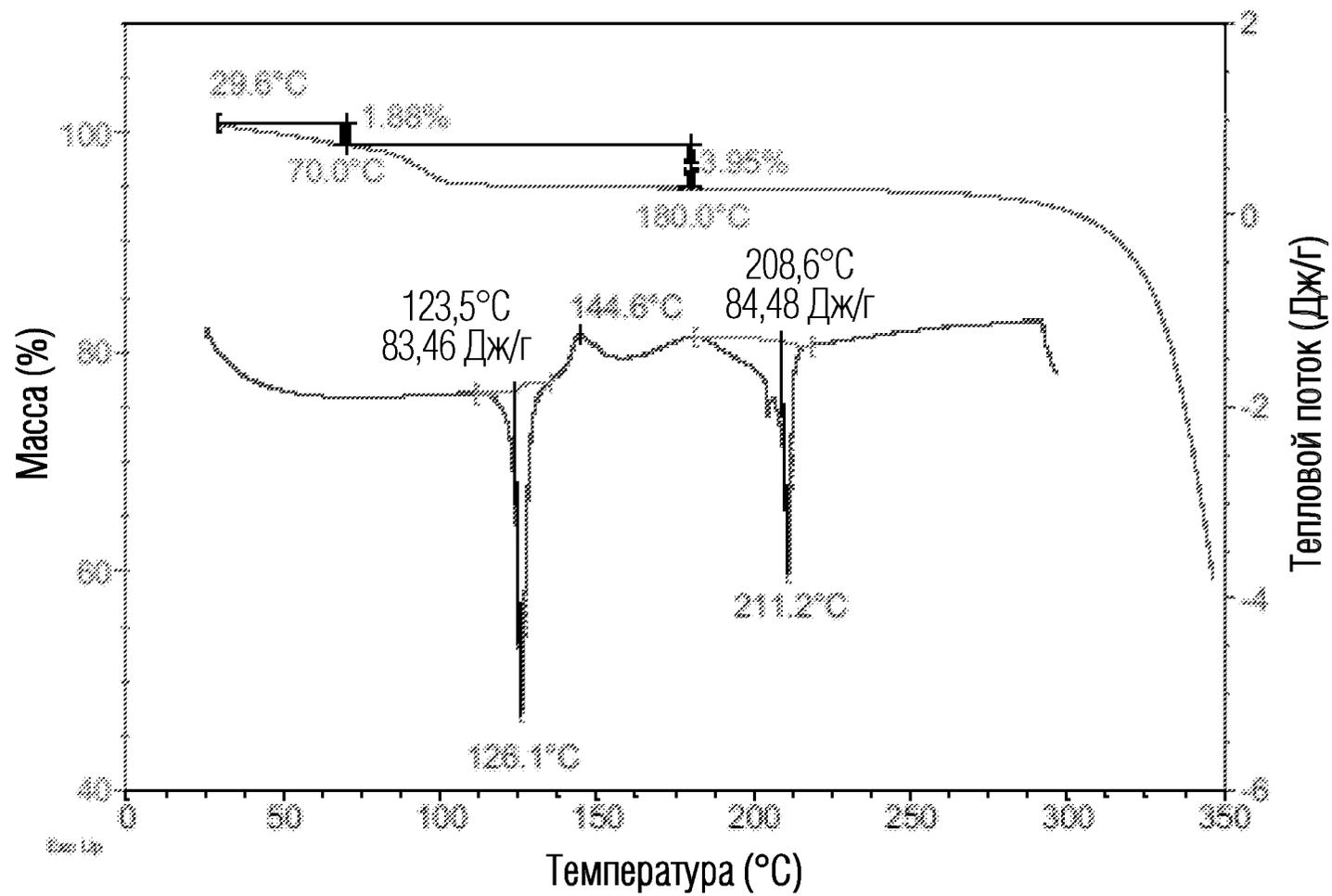


ФИГ. 3

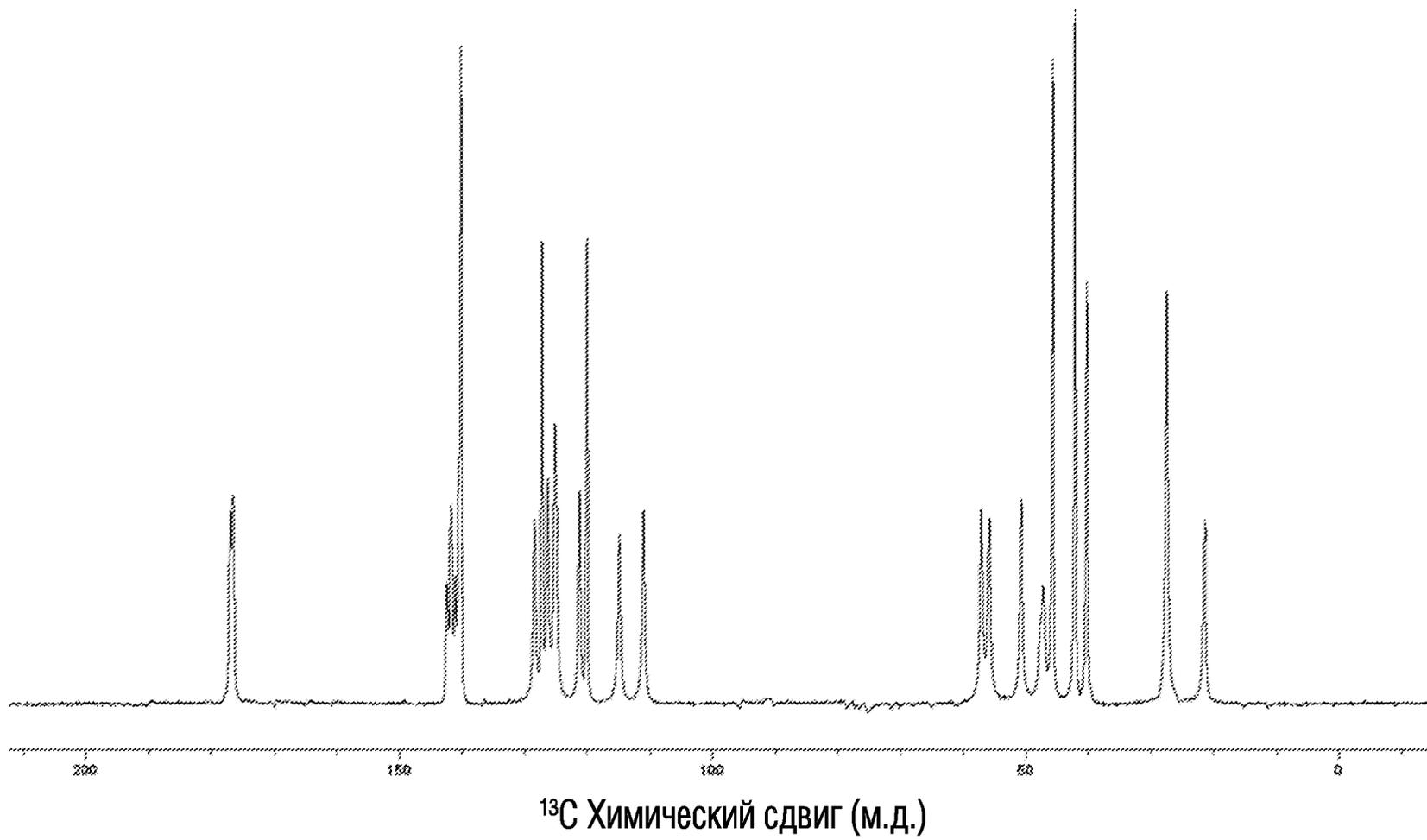


4/8

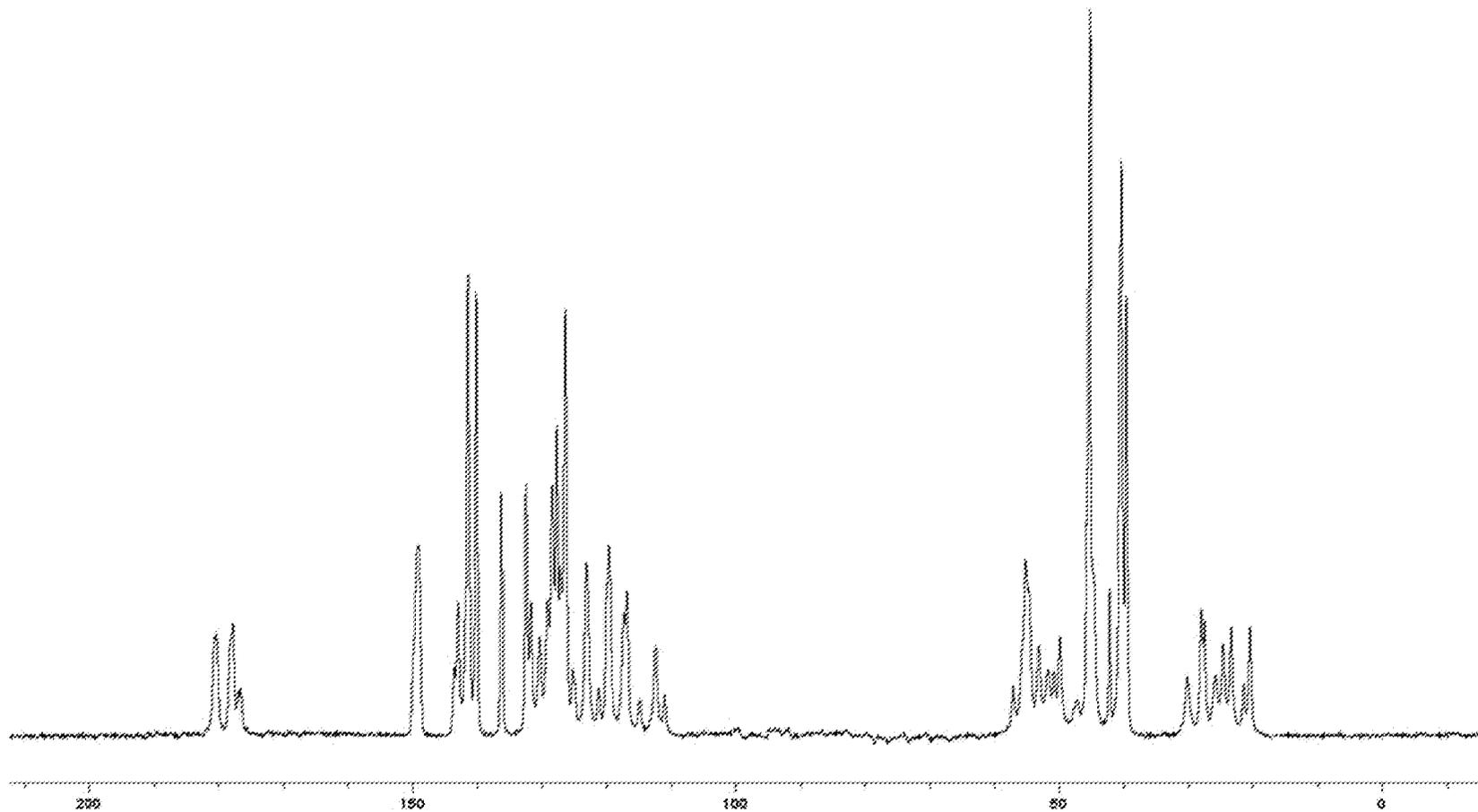
ФИГ. 4



ФИГ. 5

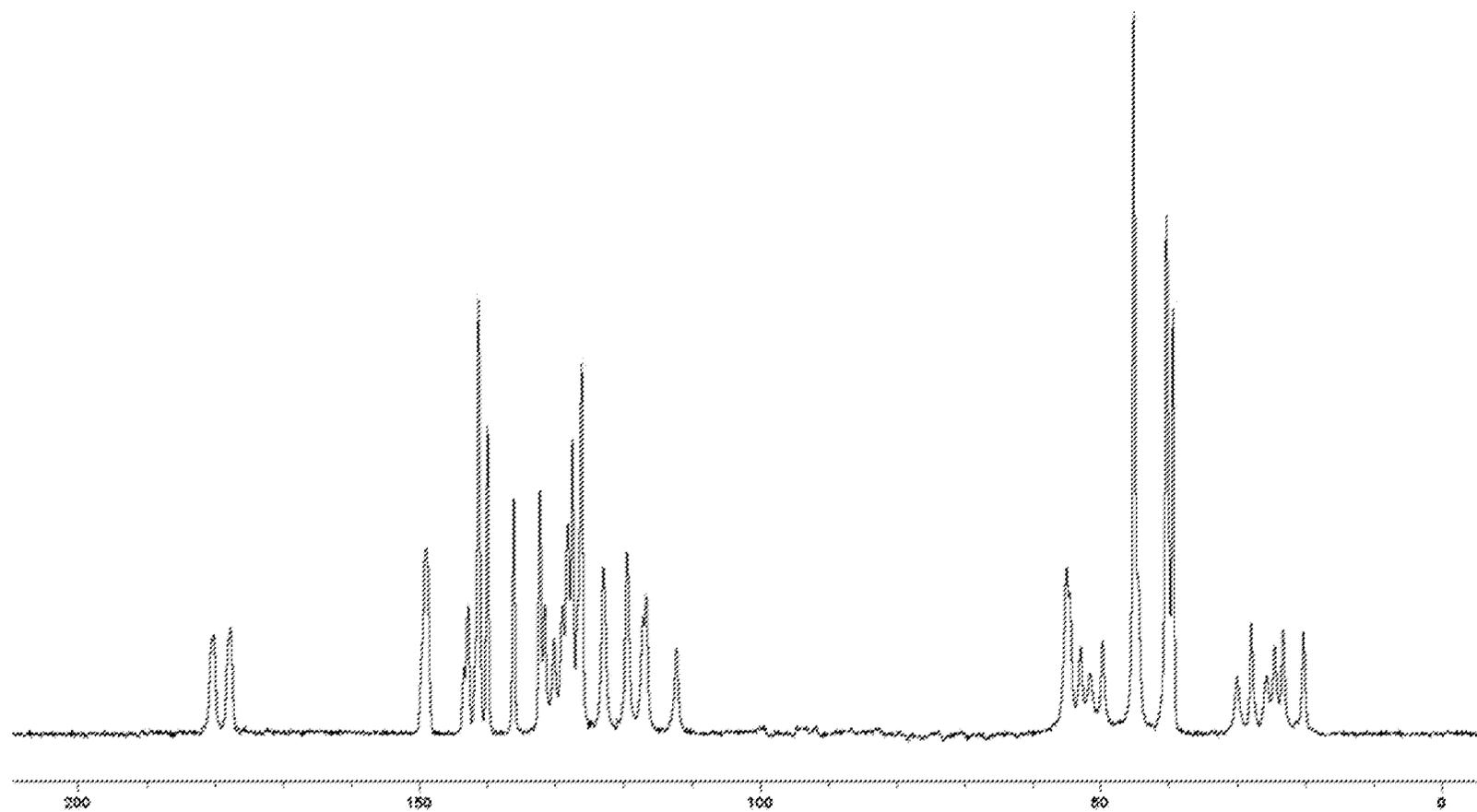


ФИГ. 6



$^{13}\text{C}$  Химический сдвиг (м.д.)

ФИГ. 7



$^{13}\text{C}$  Химический сдвиг (м.д.)

ФИГ. 8