

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成24年11月8日(2012.11.8)

【公表番号】特表2012-511580(P2012-511580A)

【公表日】平成24年5月24日(2012.5.24)

【年通号数】公開・登録公報2012-020

【出願番号】特願2011-540855(P2011-540855)

【国際特許分類】

C 07 C 237/48	(2006.01)
C 07 C 69/716	(2006.01)
C 07 C 231/16	(2006.01)
C 07 C 309/19	(2006.01)
A 61 P 1/00	(2006.01)
A 61 P 1/14	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 K 31/222	(2006.01)
A 61 K 31/166	(2006.01)

【F I】

C 07 C 237/48	C S P
C 07 C 69/716	Z
C 07 C 231/16	
C 07 C 309/19	
A 61 P 1/00	
A 61 P 1/14	
A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 K 31/222	
A 61 K 31/166	

【手続補正書】

【提出日】平成24年9月24日(2012.9.24)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(S)-4-((2S,3S)-7-カルバモイル-1,1-ジエチル-3-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアミノ)-2-シクロヘキシリメチル-酪酸の結晶性固体形態、又は(S)-4-((2S,3S)-7-カルバモイル-1,1-ジエチル-3-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアミノ)-2-シクロヘキシリメチル-酪酸の結晶性塩酸塩。

【請求項2】

前記結晶性固体形態が結晶性(S)-4-((2S,3S)-7-カルバモイル-1,1-ジエチル-3-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアミノ)-2-シクロヘキシリメチル-酪酸である、請求項1に記載の結晶性固体形態。

【請求項3】

前記結晶性固体形態が、6.92±0.20及び15.34±0.20の2値における回折ピークを有するX線粉末回折パターンであって、10.24±0.20、11.4

$8 \pm 0.20$ 、 $12.32 \pm 0.20$ 、 $13.46 \pm 0.20$ 、 $14.04 \pm 0.20$ 、 $17.30 \pm 0.20$ 、 $18.06 \pm 0.20$ 、 $20.30 \pm 0.20$ 、 $21.42 \pm 0.20$ 、 $23.48 \pm 0.20$ 、 $25.54 \pm 0.20$ 、 $26.96 \pm 0.20$ 、 $29.30 \pm 0.20$ 及び $30.72 \pm 0.20$ から選択される2値における2個以上の回折ピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴づけられる、請求項2に記載の結晶性固体形態。

#### 【請求項4】

前記X線粉末回折パターンが、 $6.92 \pm 0.20$ 、 $10.24 \pm 0.20$ 、 $13.46 \pm 0.20$ 、 $15.34 \pm 0.20$ 、 $18.06 \pm 0.20$ 及び $21.42 \pm 0.20$ から選択される2値における3個以上の回折ピークを含む、請求項3に記載の結晶性固体形態。

#### 【請求項5】

前記結晶性固体形態が、ピーク位置が図1に示すパターンのピーク位置と実質的に一致するX線粉末回折パターンによって特徴づけられる、請求項2に記載の結晶性固体形態。

#### 【請求項6】

前記結晶性固体形態が、温度約162から約170で吸熱流の最大を示す、加熱速度10/分で記録される示差走査熱量測定トレースによって特徴づけられる、請求項2に記載の結晶性固体形態。

#### 【請求項7】

前記結晶性固体形態が、図2に示すものと実質的に一致する示差走査熱量測定トレースによって特徴づけられる、請求項2に記載の結晶性固体形態。

#### 【請求項8】

前記結晶性固体形態が、 $9.05 \pm 0.20$ 及び $16.52 \pm 0.20$ の2値における回折ピークを有するX線粉末回折パターンであって、 $9.80 \pm 0.20$ 、 $12.44 \pm 0.20$ 、 $12.92 \pm 0.20$ 、 $14.21 \pm 0.20$ 、 $15.62 \pm 0.20$ 、 $17.27 \pm 0.20$ 、 $19.04 \pm 0.20$ 、 $19.85 \pm 0.20$ 、 $21.29 \pm 0.20$ 、 $22.43 \pm 0.20$ 、 $23.48 \pm 0.20$ 、 $23.99 \pm 0.20$ 及び $26.09 \pm 0.20$ から選択される2値における2個以上の回折ピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴づけられる、請求項2に記載の結晶性固体形態。

#### 【請求項9】

前記X線粉末回折パターンが、 $9.05 \pm 0.20$ 、 $9.80 \pm 0.20$ 、 $12.44 \pm 0.20$ 、 $12.92 \pm 0.20$ 、 $16.52 \pm 0.20$ 、 $23.99 \pm 0.20$ 及び $26.09 \pm 0.20$ から選択される2値における2個以上の回折ピークを含む、請求項8に記載の結晶性固体形態。

#### 【請求項10】

前記結晶性固体形態が、(S)-4-((2S,3S)-7-カルバモイル-1,1-ジエチル-3-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアミノ)-2-シクロヘキシリルメチル-酪酸の結晶性塩酸塩である、請求項1に記載の結晶性固体形態。

#### 【請求項11】

前記結晶性固体形態が、 $6.80 \pm 0.20$ 、 $9.80 \pm 0.20$ 、 $12.71 \pm 0.20$ 、 $13.31 \pm 0.20$ 、 $15.14 \pm 0.20$ 、 $19.97 \pm 0.20$ 、 $21.44 \pm 0.20$ 、 $22.64 \pm 0.20$ 、 $23.27 \pm 0.20$ 、 $24.44 \pm 0.20$ 及び $25.37 \pm 0.20$ から選択される2値における2個以上の回折ピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴づけられる、請求項10に記載の結晶性固体形態。

#### 【請求項12】

薬学的に許容される担体と、請求項1から11のいずれか一項に記載の結晶性固体形態とを含む、薬学的組成物。

#### 【請求項13】

結晶性(S)-4-((2S,3S)-7-カルバモイル-1,1-ジエチル-3-メ

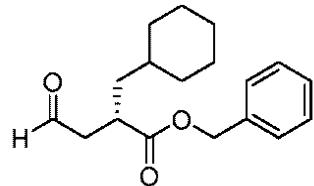
トキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ ) - 2 - シクロヘキシリルメチル - 酪酸 ( 化合物 1 ) を調製するプロセスであって、約 10 % から約 20 % の水を含む極性希釈剤の存在下で接触水素化分解によって ( S ) - 4 - ( ( 2 S , 3 S ) - 7 - カルバモイル - 1 , 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ ) - 2 - シクロヘキシリルメチル - 酪酸ベンジルエステルを脱保護して、結晶性化合物 1 を形成することを含む、プロセス。

## 【請求項 1 4】

結晶性 ( S ) - 4 - ( ( 2 S , 3 S ) - 7 - カルバモイル - 1 , 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ ) - 2 - シクロヘキシリルメチル - 酪酸 ( 化合物 1 ) を調製するプロセスであって、

( a ) ( S ) - 2 - シクロヘキシリルメチル - 4 - オキソ - 酪酸ベンジルエステル ( 4 ) を

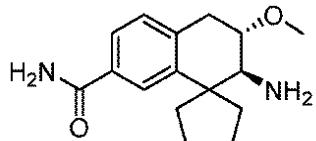
## 【化 1 4】



4

( 6 S , 7 S ) - 7 - アミノ - 8 , 8 - ジエチル - 6 - メトキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸アミド ( 3 ) と反応させて、

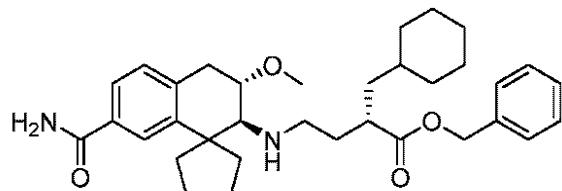
## 【化 1 5】



3

( S ) - 4 - ( ( 2 S , 3 S ) - 7 - カルバモイル - 1 , 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ ) - 2 - シクロヘキシリルメチル - 酪酸ベンジルエステル ( 2 ) を提供すること、

## 【化 1 6】



2

及び

( b ) 約 10 % から約 20 % の水を含む極性希釈剤の存在下で接触水素化分解によって式 2 の該化合物を脱保護して、結晶性化合物 1 を提供することを含む、プロセス。

## 【請求項 1 5】

結晶性 ( S ) - 4 - ( ( 2 S , 3 S ) - 7 - カルバモイル - 1 , 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ ) - 2 - シクロヘキシリルメチル - 酪酸を調製するプロセスであって、

( a ) ( S ) - 4 - ( ( 2 S , 3 S ) - 7 - カルバモイル - 1 , 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ ) - 2 - シクロヘキ

シルメチル - 酪酸を、約 3 % から約 20 % の水を含む極性希釈剤中に分散させて、混合物を形成すること、

( b ) 該混合物を少なくとも約 12 時間保持すること、及び

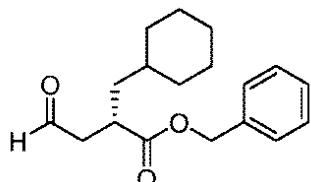
( c ) 該結晶性 ( S ) - 4 - (( 2 S , 3 S ) - 7 - カルバモイル - 1 , 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシリメチル - 酪酸を該混合物から単離すること

を含む、プロセス。

**【請求項 16】**

化学名 ( S ) - 2 - シクロヘキシリメチル - 4 - オキソ - 酪酸ベンジルエステルで示される式 4 の化合物、又はその亜硫酸水素塩付加体である

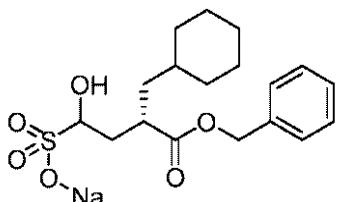
**【化 17】**



4

化学名ナトリウム ( S ) - 3 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - シクロヘキシリ - 1 - ヒドロキシ - ブタン - 1 - スルホナートで示される式 5

**【化 18】**



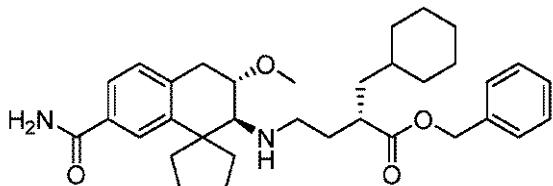
5

の化合物。

**【請求項 17】**

化学名 ( S ) - 4 - (( 2 S , 3 S ) - 7 - カルバモイル - 1 , 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシリメチル - 酪酸ベンジルエステルで示される式 2

**【化 19】**



2

の化合物、又はその塩酸塩。

**【請求項 18】**

( S ) - 4 - (( 2 S , 3 S ) - 7 - カルバモイル - 1 , 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシリメチル - 酪酸ベンジルエステルの結晶性塩酸塩。

**【請求項 19】**

( S ) - 4 - (( 2 S , 3 S ) - 7 - カルバモイル - 1 , 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ) - 2 - シクロヘキシリメチル - 酪酸を調製するプロセスであって、

(a) (S)-2-シクロヘキシリルメチル-4-オキソ-酪酸ベンジルエステル(4)を(6S,7S)-7-アミノ-8,8-ジエチル-6-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-カルボン酸アミド(3)と反応させて、(S)-4-(2S,3S)-7-カルバモイル-1,1-ジエチル-3-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアミノ)-2-シクロヘキシリルメチル-酪酸ベンジルエステル(2)を提供すること、及び

(b) 化合物2を接触水素化分解によって脱保護して、(S)-4-(2S,3S)-7-カルバモイル-1,1-ジエチル-3-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアミノ)-2-シクロヘキシリルメチル-酪酸を提供することを含む、プロセス。

#### 【請求項20】

ほ乳動物においてミューオピオイド受容体拮抗物質を用いた治療によって改善される疾患又は病状の治療に使用するための、請求項1から11のいずれか一項に記載の結晶性固体形態を含む組成物。

#### 【請求項21】

前記疾患又は症状がオピオイド誘導性腸管機能不全又は術後腸閉塞である、請求項20に記載の組成物。

#### 【請求項22】

前記疾患又は症状が胃腸管運動低下障害である、請求項20に記載の組成物。

#### 【請求項23】

ほ乳動物におけるオピオイド剤の使用に付随する副作用の軽減又は予防に使用するための、請求項1から11のいずれか一項に記載の結晶性固体形態を含む組成物。

#### 【請求項24】

ミューオピオイド受容体拮抗物質を用いた治療によって改善される病状を有するほ乳動物を治療するための組成物であって、薬学的に許容される担体と請求項1から11のいずれか一項に記載の結晶性固体形態とを含む、組成物。

#### 【請求項25】

前記病状がオピオイド誘導性腸管機能不全又は術後腸閉塞である、請求項24に記載の組成物。

#### 【請求項26】

ほ乳動物におけるオピオイド剤の使用に付随する副作用を軽減又は予防するための組成物であって、オピオイド剤と請求項1から11のいずれか一項に記載の結晶性固体形態とを含む、組成物。

#### 【請求項27】

ほ乳動物において胃腸管運動を促進するための組成物であって、薬学的に許容される担体と請求項1から11のいずれか一項に記載の結晶性固体形態とを含む、組成物。

#### 【請求項28】

ほ乳動物においてミューオピオイド受容体に拮抗するための組成物であって、薬学的に許容される担体と請求項1から11のいずれか一項に記載の結晶性固体形態とを含む、組成物。

#### 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

本発明の種々の態様を添付図面を参照して説明する。

例えば、本発明は以下を提供する。

(項目1)

(S)-4-(2S,3S)-7-カルバモイル-1,1-ジエチル-3-メトキシ

- 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ ) - 2 - シクロヘキシリメチル - 酪酸の結晶性固体形態、又は ( S ) - 4 - ( ( 2 S , 3 S ) - 7 - カルバモイル - 1 , 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ ) - 2 - シクロヘキシリメチル - 酪酸の結晶性塩酸塩。

(項目2)

前記結晶性固体形態が結晶性 ( S ) - 4 - ( ( 2 S , 3 S ) - 7 - カルバモイル - 1 , 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ ) - 2 - シクロヘキシリメチル - 酪酸である、項目1に記載の結晶性固体形態。

(項目3)

前記結晶性固体形態が、 $6.92 \pm 0.20$  及び  $15.34 \pm 0.20$  の 2 値における回折ピークを有する X 線粉末回折パターンであって、 $10.24 \pm 0.20$ 、 $11.48 \pm 0.20$ 、 $12.32 \pm 0.20$ 、 $13.46 \pm 0.20$ 、 $14.04 \pm 0.20$ 、 $17.30 \pm 0.20$ 、 $18.06 \pm 0.20$ 、 $20.30 \pm 0.20$ 、 $21.42 \pm 0.20$ 、 $23.48 \pm 0.20$ 、 $25.54 \pm 0.20$ 、 $26.96 \pm 0.20$ 、 $29.30 \pm 0.20$  及び  $30.72 \pm 0.20$  から選択される 2 値における 2 個以上の回折ピークを有する X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる、項目2に記載の結晶性固体形態。

(項目4)

前記 X 線粉末回折パターンが、 $6.92 \pm 0.20$ 、 $10.24 \pm 0.20$ 、 $13.46 \pm 0.20$ 、 $15.34 \pm 0.20$ 、 $18.06 \pm 0.20$  及び  $21.42 \pm 0.20$  から選択される 2 値における 3 個以上の回折ピークを含む、項目3に記載の結晶性固体形態。

(項目5)

前記結晶性固体形態が、ピーク位置が図1に示すパターンのピーク位置と実質的に一致する X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる、項目2に記載の結晶性固体形態。

(項目6)

前記結晶性固体形態が、温度約 162 から約 170 で吸熱流の最大を示す、加熱速度 10 / 分で記録される示差走査熱量測定トレースによって特徴づけられる、項目2に記載の結晶性固体形態。

(項目7)

前記結晶性固体形態が、図2に示すものと実質的に一致する示差走査熱量測定トレースによって特徴づけられる、項目2に記載の結晶性固体形態。

(項目8)

前記結晶性固体形態が、 $9.05 \pm 0.20$  及び  $16.52 \pm 0.20$  の 2 値における回折ピークを有する X 線粉末回折パターンであって、 $9.80 \pm 0.20$ 、 $12.44 \pm 0.20$ 、 $12.92 \pm 0.20$ 、 $14.21 \pm 0.20$ 、 $15.62 \pm 0.20$ 、 $17.27 \pm 0.20$ 、 $19.04 \pm 0.20$ 、 $19.85 \pm 0.20$ 、 $21.29 \pm 0.20$ 、 $22.43 \pm 0.20$ 、 $23.48 \pm 0.20$ 、 $23.99 \pm 0.20$  及び  $26.09 \pm 0.20$  から選択される 2 値における 2 個以上の回折ピークを有する X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる、項目2に記載の結晶性固体形態。

(項目9)

前記 X 線粉末回折パターンが、 $9.05 \pm 0.20$ 、 $9.80 \pm 0.20$ 、 $12.44 \pm 0.20$ 、 $12.92 \pm 0.20$ 、 $16.52 \pm 0.20$ 、 $23.99 \pm 0.20$  及び  $26.09 \pm 0.20$  から選択される 2 値における 2 個以上の回折ピークを含む、項目8に記載の結晶性固体形態。

(項目10)

前記結晶性固体形態が、( S ) - 4 - ( ( 2 S , 3 S ) - 7 - カルバモイル - 1 , 1 - ジエチル - 3 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアミノ ) - 2 - シクロヘキシリメチル - 酪酸の結晶性塩酸塩である、項目1に記載の結晶性固体形態。

(項目11)

前記結晶性固体形態が、6.80±0.20、9.80±0.20、12.71±0.20、13.31±0.20、15.14±0.20、19.97±0.20、21.44±0.20及び25.37±0.20から選択される2値における2個以上の回折ピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴づけられる、項目10に記載の結晶性固体形態。

(項目12)

薬学的に許容される担体と、項目1から11のいずれか一項に記載の結晶性固体形態とを含む、薬学的組成物。

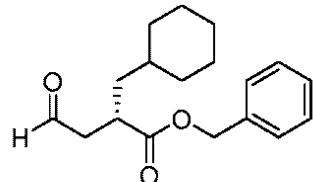
(項目13)

結晶性(S)-4-((2S,3S)-7-カルバモイル-1,1-ジエチル-3-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアミノ)-2-シクロヘキシルメチル-酪酸(化合物1)を調製するプロセスであって、約10%から約20%の水を含む極性希釈剤の存在下で接触水素化分解によって(S)-4-((2S,3S)-7-カルバモイル-1,1-ジエチル-3-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアミノ)-2-シクロヘキシルメチル-酪酸ベンジルエステルを脱保護して、結晶性化合物1を形成することを含む、プロセス。

(項目14)

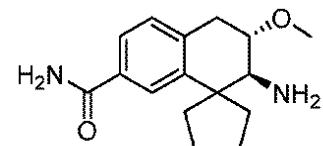
結晶性(S)-4-((2S,3S)-7-カルバモイル-1,1-ジエチル-3-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアミノ)-2-シクロヘキシルメチル-酪酸(化合物1)を調製するプロセスであって、

(a) (S)-2-シクロヘキシルメチル-4-オキソ-酪酸ベンジルエステル(4)を

【化14】

4

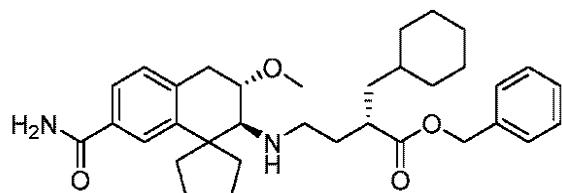
(6S,7S)-7-アミノ-8,8-ジエチル-6-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸アミド(3)と反応させて、

【化15】

3

(S)-4-((2S,3S)-7-カルバモイル-1,1-ジエチル-3-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアミノ)-2-シクロヘキシルメチル-酪酸ベンジルエステル(2)を提供すること、

## 【化16】

及び

(b) 約10%から約20%の水を含む極性希釈剤の存在下で接触水素化分解によって式2の該化合物を脱保護して、結晶性化合物1を提供することを含む、プロセス。

(項目15)

結晶性(S)-4-((2S,3S)-7-カルバモイル-1,1-ジエチル-3-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアミノ)-2-シクロヘキシリルメチル-酪酸を調製するプロセスであって、

(a) (S)-4-((2S,3S)-7-カルバモイル-1,1-ジエチル-3-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアミノ)-2-シクロヘキシリルメチル-酪酸を、約3%から約20%の水を含む極性希釈剤中に分散させて、混合物を形成すること、

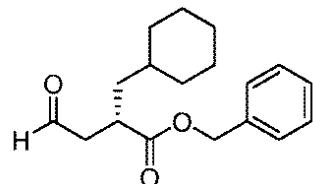
(b) 該混合物を少なくとも約12時間保持すること、及び

(c) 該結晶性(S)-4-((2S,3S)-7-カルバモイル-1,1-ジエチル-3-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアミノ)-2-シクロヘキシリルメチル-酪酸を該混合物から単離することを含む、プロセス。

(項目16)

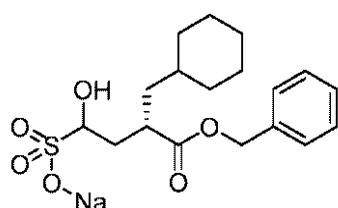
化学名(S)-2-シクロヘキシリルメチル-4-オキソ-酪酸ベンジルエステルで示される式4の化合物、又はその亜硫酸水素塩付加体である

## 【化17】



化学名ナトリウム(S)-3-ベンジルオキシカルボニル-4-シクロヘキシリル-1-ヒドロキシ-ブタン-1-スルホナートで示される式5

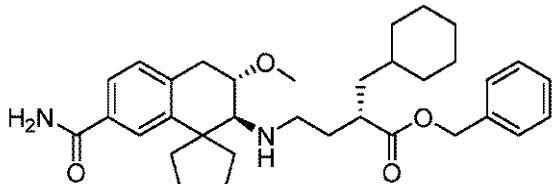
## 【化18】



の化合物。

(項目17)

化学名 (S)-4-(((2S,3S)-7-カルバモイル-1,1-ジエチル-3-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアミノ)-2-シクロヘキシリルメチル-酪酸ベンジルエステルで示される式2

【化19】

2

の化合物、又はその塩酸塩。(項目18)

(S)-4-(((2S,3S)-7-カルバモイル-1,1-ジエチル-3-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアミノ)-2-シクロヘキシリルメチル-酪酸ベンジルエステルの結晶性塩酸塩。

(項目19)

(S)-4-(((2S,3S)-7-カルバモイル-1,1-ジエチル-3-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアミノ)-2-シクロヘキシリルメチル-酪酸を調製するプロセスであって、

(a) (S)-2-シクロヘキシリルメチル-4-オキソ-酪酸ベンジルエステル(4)を(6S,7S)-7-アミノ-8,8-ジエチル-6-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-カルボン酸アミド(3)と反応させて、(S)-4-(((2S,3S)-7-カルバモイル-1,1-ジエチル-3-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアミノ)-2-シクロヘキシリルメチル-酪酸ベンジルエステル(2)を提供すること、及び

(b) 化合物2を接触水素化分解によって脱保護して、(S)-4-(((2S,3S)-7-カルバモイル-1,1-ジエチル-3-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアミノ)-2-シクロヘキシリルメチル-酪酸を提供することを含む、プロセス。

(項目20)

ほ乳動物においてミューオピオイド受容体拮抗物質を用いた治療によって改善される疾患又は病状の治療に使用される、項目1から11のいずれか一項に記載の結晶性固体形態。

(項目21)

前記疾患又は症状がオピオイド誘導性腸管機能不全又は術後腸閉塞である、項目20に記載の結晶性固体形態。

(項目22)

前記疾患又は症状が胃腸管運動低下障害である、項目20に記載の結晶性固体形態。

(項目23)

ほ乳動物におけるオピオイド剤の使用に付随する副作用の軽減又は予防に使用される、項目1から11のいずれか一項に記載の結晶性固体形態。

(項目24)

ミューオピオイド受容体拮抗物質を用いた治療によって改善される病状を有するほ乳動物を治療する方法であって、薬学的に許容される担体と項目1から11のいずれか一項に記載の結晶性固体形態とを含む薬学的組成物を該ほ乳動物に投与することを含む、方法。

(項目25)

前記病状がオピオイド誘導性腸管機能不全又は術後腸閉塞である、項目24に記載の方

法。

(項目26)

ほ乳動物におけるオピオイド剤の使用に付隨する副作用を軽減又は予防する方法であつて、オピオイド剤と項目1から11のいずれか一項に記載の結晶性固体形態とを該ほ乳動物に投与することを含む、方法。

(項目27)

ほ乳動物において胃腸管運動を促進する方法であつて、薬学的に許容される担体と項目1から11のいずれか一項に記載の結晶性固体形態とを含む薬学的組成物を該ほ乳動物に投与することを含む、方法。

(項目28)

ほ乳動物においてミューオピオイド受容体に拮抗する方法であつて、薬学的に許容される担体と項目1から11のいずれか一項に記載の結晶性固体形態とを含む薬学的組成物を該ほ乳動物に投与することを含む、方法。