



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **125938** (13) **C2**
(51) МПК (2022.01)**C07D 211/46** (2006.01)**A61K 31/445** (2006.01)**A61P 3/06** (2006.01)**A61P 35/00**

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2019 12130	(72) Винахідник(и):	Олівейра Вітор (CH), Погореліч Іван (CH), Родуі Жан-Поль (CH)
(22) Дата подання заявки:	31.05.2018	(73) Володілець (володільці):	ІДОРСІЯ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ЛТД, Hegenheimermattweg 91, 4123 Allschwil, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	14.07.2022	(74) Представник:	Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції:	PCT/EP2017/063287	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2004/054975 A1, 01.07.2014 WO 94/26714 A1, 24.11.1994 EP 0 536 402 A1, 14.04.1993 US 2014/243369 A1, 28.08.2014
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції:	01.06.2017		
(33) Код держави-учасниці Парижської конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.03.2020, Бюл.№ 5		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	13.07.2022, Бюл.№ 28		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2018/064365, 31.05.2018		

(54) КРИСТАЛІЧНА ФОРМА N-БУТИЛДЕОКСИГАЛАКТОНОДЖИРИМИЦИНУ**(57) Реферат:**

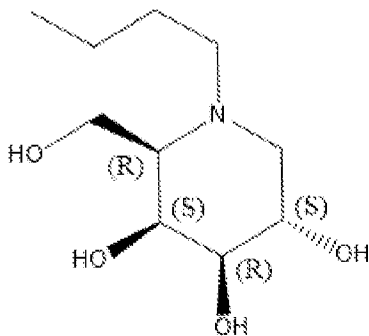
Винахід належить до кристалічної форми [(2R, 3S, 4R, 5S)-1-бутил-2-(гідроксиметил)-піперидин-3,4,5-тріолу, до способів її одержання, до фармацевтичних композицій, які містять таку кристалічну форму, та до її застосування як лікарського засобу, зокрема, як інгібітора біосинтезу гліколіпідів.

UA 125938 C2

Кристалічна форма N-бутилдеоксигалактоноджириміцину

Винахід відноситься до кристалічної форми N-бутилдеоксигалактоно-джириміцину, [(2R, 3S, 4R, 5S)-1-бутил-2-(гідроксиметил)піперидин-3,4,5-триол, який далі також називають "СПОЛУКА"]:

5



до способів її одержання, до фармацевтичних композицій, що містять зазначену кристалічну форму, до фармацевтичних композицій, виготовлених з такої кристалічної форми, та до її застосування як інгібітор біосинтезу гліколіпідів у субстрат-редуючому методі для зменшення кількості гліколіпідів у пацієнта, що страждає на захворювання накопичення гліколіпідів або пов'язаний з ним розлад; зокрема, при лікуванні або профілактиці хвороби Німанна-Піка типу С, хвороби Гоше 1, 2 та 3 типів, GM2-гангліозидозу (хвороба Тея-Сакса, хвороба Сандхоффа, АБ варіант GM2 гангліозидозу), GM1 гангліозидозу, хвороби Фабрі, хвороби Шиндлера, синдрому Сміта-Лемлі-Опітца, танжерської хвороби, муколіпідозу IV, мукополісахаридозів, GbA1-синуклеопатій та їх синдромів, хвороби Гантінгтона, полікістозної хвороби нирок, хвороби Дар'є, та синдрому Гійєна-Барре.

На додаток до перерахованих вище захворювань накопичення гліколіпідів або зв'язаних з ними розладів, була вказана потенційна корисність іміносахарів при лікуванні запальних компонентів злоскісних новоутворень людини; інфекційних захворювань, таких як інфекція сечовивідних шляхів; нейрональних розладів та нейродегенеративних процесів, таких як хвороба Альцгеймера, епілепсія, хвороба Паркінсона та їх синдроми, інсульт, ушкодження спинного мозку, захворювання мотонейрону (ALS), множинний склероз, та деменція з тільцями Леві; запальних захворювань та інших розладів, пов'язаних з накопиченням та активацією макрофагів, включаючи ревматоїдний артрит, хворобу Крона, астму та сепсис; хвороби Краббе; та кістозного фіброзу [дивись, наприклад, WO 1999/062517, WO 2002/055498, WO 2006/037069, WO 2006/125141, WO 2007/014327, WO 2007/123403, WO 2009/001097].

N-бутилдеоксигалактоноджириміцин відомий як інгібітор глюкозилцерамідсинтази (GCS; церамідглюкозилтрансфераза, UDP-глюкоза: церамідглюкозилтрансфераза, UDP-глюкоза:N-ацилсфінгозин D-глюкозилтрансфераза, EC 2.4.1.80) [WO 1994/026714]. N-бутилдеоксигалактоноджириміцин також відомий як інгібітор нелізосомальної глюкозилцерамідази (GbA2, глюкозилцерамідаза бета 2).

Інгібітори GCS можуть знайти застосування при лікуванні захворювань накопичення гліколіпідів, захворювань, пов'язаних з накопиченням гліколіпідів, злоскісних новоутворень, де синтез гліколіпідів є аномальним, інфекційних захворювань, викликаних мікроорганізмами, які використовують гліколіпіди клітинної поверхні як рецептори, інфекційних захворювань, у яких синтез глюкозилцераміду є суттєвим або має важливе значення, захворювань, при яких відбувається надлишковий синтез гліколіпідів, нейронального розладу та нейронального ушкодження.

GCS є внутрішньоклітинним ферментом, який каталізує складання уридиндифосфатглюкози та цераміду у гліколіпід, глюкозилцерамід. Була досліджена роль GCS у регуляції рівня церамідів, оскільки ця молекула може індукувати апоптичну загибель клітин. Також була досліджена роль GCS у підтримці холестеринових/гліколіпідних "рафтів", доменів поверхневої мембрани клітин зі специфічною проникністю та функціональністю, які, очевидно, беруть участь у різних елементах передачі сигналу.

GCS вважається мішенню для лікування певних захворювань людини. Глюкозилцерамід та структурно родинні гліколіпіди накопичуються у лізосомах пацієнтів з генетично наслідуваними захворюваннями, які виникають у результаті мутації у одному з основних гліколіпід-руйнуючих ферментів, наприклад, хвороба Гоше, GM2-гангліозидоз (хвороба Тея-Сакса, хвороба Сандхоффа, АБ варіант GM2 гангліозидозу), GM1 гангліозидоз та хвороба Фабрі. Накопичення

гліколіпідів також відбувається у певних тканинах у випадку спадкових хвороб накопичення, таких як хвороба Німанна-Піка тип С, мукополісахаридози, та муколіпідоз типу IV (наприклад, нейрональна тканина), або у випадку генетичних структурних захворювань органів, таких як полікістозна хвороба нирок (наприклад, ниркова тканина). Інгібітори GCS можуть застосовуватися для зниження швидкості синтезу гліколіпідів в уражених клітинах, таким чином, що залишається менше гліколіпідів, які підлягають накопиченню, при цьому підхід до лікування називають субстрат-редуючою терапією. Дослідження показали, що інгібітори GCS можуть застосовуватися для зменшення накопичення гліколіпідів, що спостерігається у клітинах та на тваринних моделях накопичення гліколіпідів. Інгібітор GCS N-бутилдеоксиноджириміцин (NB-DNJ) показаний у ЄС та США для лікування хвороби Гоше 1 типу, а у ЄС також для лікування хвороби Німанна-Піка типу С.

GbA2 вважається мішенню для лікування певних захворювань людини. Делеція гену GbA2 у мишей із хворобою Гоше [P.K. Mistry та ін.; Proc Natl Acad Sci USA 2014;111(13):4934-9] та мишей із хворобою Німанна-Піка типу С помітно відновлює їх клінічний фенотип, що дає підстави вважати, що інгібітори GbA2 можуть застосовуватися для лікування хвороби Гоше або інших хвороб накопичення гліколіпідів. Делеція гену GbA2 у мишей із хворобою Гоше, що зазнають впливу декстрансульфату натрію, який викликав коліт, або фармакологічне інгібування GbA2 у епітеліальних клітинах бронхів з кістозним фіброзом, які зазнали впливу інфекції *Pseudomonas aeruginosa*, у обох випадках зменшувало запальну відповідь, що дає підстави вважати, що інгібітори GbA2 можуть застосовуватися для лікування запальних захворювань або запалення, характерного для інших захворювань.

WO 1994/026714 розкриває СПОЛУКУ, спосіб її одержання, та її застосування як інгібітор біосинтезу гліколіпідів. WO 2004/054975 розкриває альтернативний спосіб одержання СПОЛУКИ, де описана СПОЛУКА, яку одержують у вигляді порошку від білого кольору до білого з жовтуватим відтінком.

На фазі Ib дослідження пацієнтів, що страждають на хворобу Фабрі, лікування за допомогою застосування СПОЛУКИ відразу ж після ферментозамісної терапії показало помітне зменшення у плазмі крові рівнів метаболічних субстратів, які, як вважається, пов'язані з розвитком хвороби.

У цей час було виявлено, що за певних умов може виявлятися якась кристалічна форма СПОЛУКИ. Крім того, були знайдені деякі способи одержання зазначеної кристалічної форми СПОЛУКИ. Зазначена кристалічна форма СПОЛУКИ є новою, та може мати переважні властивості, з погляду потенційного застосування СПОЛУКИ у якості активного фармацевтичного інгредієнту. Такі переважні властивості СПОЛУКИ можуть включати більш низьку кількість домішок; фармакологічно більш сприятливий склад домішок; кращу хімічну та/або фізичну стабільність; гарні властивості сипучості; гарні властивості крихкості; меншу схильність до грудкування або до утворення агрегатів у результаті зберігання, менше фарбування, низьку гігроскопічність; кращу відтворюваність при виробництві (наприклад, кращі параметри фільтрування, кращу відтворюваність формування, та/або краще осадження); та/або структуру, що задається, та/або розмір часток, зокрема, наприклад, спеціально пристосований розподіл часток за розмірами, що підходить для безпосереднього змішування, наприклад, з фармацевтично прийнятним ексципієнтом лактозою (такою як, зокрема, безводна лактоза). Таке безпосереднє змішування СПОЛУКИ та одного або більшої кількості розріджувачів, таких як, зокрема лактоза, може приводити до зменшення ризиків та/або до більш високого виходу у промисловому масштабі, та може демонструвати низьку схильність до сегрегації та гарні галенові властивості (наприклад, кращі властивості сипучості та/або менша схильність до прилипання, та/або краща насипна щільність після ущільнення та/або насипна щільність до ущільнення), та може підходити для виготовлення твердих фармацевтичних складів (наприклад, зокрема, призначених для наповнення капсул). Така кристалічна форма СПОЛУКИ може бути особливо підходящою для застосування у способі виготовлення певних фармацевтичних композицій, у випадку, коли потрібний високий вміст лікарського засобу. Зокрема, залежно від цільового показання до застосування, може знадобитися високе дозування СПОЛУКИ, що становить приблизно 2 г на день. Крім того, іміноцукри, такі як СПОЛУКИ, відомі своїм неприємним присмаком, що довго зберігається, у зв'язку із чим потрібне ефективне маскуванню смаку та/або поміщення активного інгредієнту у капсулу при пероральному застосуванні. Способи одержання такої кристалічної форми можуть бути особливо простими, економічно ефективними, масштабованими та переміщуваними.

Опис Фігури

Фігура показує діаграму порошкової рентгенівської дифракції СПОЛУКИ у кристалічній формі 1, отриманої у Прикладі 1. Діаграма рентгенівської дифракції показує піки, які мають відносну інтенсивність, у порівнянні з найбільш інтенсивним піком на діаграмі, яка виражена у

наступних процентних співвідношеннях (відносні інтенсивності піків представлені у дужках) при зазначених кутах заломлення 2θ (представлені обрані піки з діапазону $3-30^\circ 2\theta$): $5,6^\circ$ (100 %), $12,4^\circ$ (11 %), $13,4^\circ$ (9 %), $14,8^\circ$ (11 %), $16,8^\circ$ (16 %), $17,7^\circ$ (11 %), $19,4^\circ$ (7 %), $21,5^\circ$ (25 %), $22,1^\circ$ (9 %) та $24,2^\circ$ (11 %).

5 Для більшої ясності уточнимо, що перераховані вище піки описують експериментальні результати порошкової рентгенівської дифракції, показаної на Фігурі. Зрозуміло, що на відміну від зазначеного вище переліку піків, для того щоб повною мірою та однозначно охарактеризувати СПОЛУКУ у відповідній кристалічній формі відповідно до даного винаходу потрібен тільки вибір характеристичних піків.

10 На діаграмах рентгенівської дифракції Фіг. кут заломлення 2θ (тета) наноситься на горизонтальній осі, а імпульси на вертикальній осі.

Детальний опис винаходу

1) Перший варіант здійснення винаходу відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ; що характеризується присутністю піків на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах заломлення 2θ : $5,6^\circ$, $17,7^\circ$ та $21,5^\circ$.

Зрозуміло, що кристалічна форма відповідно до варіанту здійснення 1) містить СПОЛУКУ у кристалічній формі у вигляді вільної основи (тобто не у вигляді солі). Крім того, зазначена кристалічна форма може містити некоординаційний та/або координаційний розчинник. Термін координаційний розчинник використовують у цій заявці у якості терміну для позначення кристалічного сольвату. Подібним чином, термін некоординаційний розчинник використовують у цій заявці у якості терміну для позначення адсорбованого або фізично захопленого розчиннику [визначення відповідно до Polymorphism in the Pharmaceutical Industry (Ed. R. Hilfiker, VCH, 2006), розділ 8: U.J. Griesser: The Importance of Solvates]. Зокрема, кристалічна форма 1 не містить координаційного або некоординаційного розчиннику / води.

2) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ відповідно до варіанту здійснення 1); що характеризується присутністю піків на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах заломлення 2θ : $5,6^\circ$, $12,4^\circ$, $14,8^\circ$, $17,7^\circ$ та $21,5^\circ$.

3) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ відповідно до варіанту здійснення 1); що характеризується присутністю піків на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах заломлення 2θ : $5,6^\circ$, $12,4^\circ$, $13,4^\circ$, $14,8^\circ$, $16,8^\circ$, $17,7^\circ$, $19,4^\circ$, $21,5^\circ$, $22,1^\circ$ та $24,2^\circ$.

4) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ відповідно до варіанту здійснення 1), яка по суті показує спектр порошкової рентгенівської дифракції, як зображено на Фігурі 1.

35 Для більшої ясності уточнимо, що щоразу, коли один із зазначених вище варіантів здійснення відноситься до "піку на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах заломлення 2θ ", зазначену діаграму порошкової рентгенівської дифракції одержують за допомогою застосування комбінованого випромінювання Cu K α 1 та K α 2, без видалення K α 2; та при цьому необхідно розуміти, що точність значень 2θ , наведених у цій заявці, знаходиться у діапазоні, що становить $\pm 0,1-0,2^\circ$. Зокрема, при вказівці у варіантах здійснення відповідно до винаходу та у формулі винаходу кута заломлення 2θ для конкретного піку, наведене значення 2θ повинне розумітися як інтервал від зазначеного значення мінус $0,2^\circ$ до зазначеного значення плюс $0,2^\circ$ ($2\theta \pm 0,2^\circ$); та переважно від зазначеного значення мінус $0,1^\circ$ до зазначеного значення плюс $0,1^\circ$ ($2\theta \pm 0,1^\circ$).

45 5) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 4); яка показує ендотермічне плавлення з піком приблизно при 130°C , як визначено диференційною скануючою калориметрією (наприклад, застосовуючи метод, який описаний у цій заявці).

6) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 5), де зазначена кристалічна форма по суті складається із часток, що мають розподіл часток за розмірами, де D50 рівний або перевищує 50 мкм (зокрема, рівний або перевищує 60 мкм; зокрема, рівний або перевищує 70 мкм). Підваріант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 5), де зазначена кристалічна форма по суті складається із часток, що мають розподіл часток за розмірами, де D50 становить від приблизно 50 мкм до приблизно 300 мкм (зокрема, від приблизно 60 мкм до приблизно 280 мкм; зокрема, від приблизно 70 мкм до приблизно 250 мкм).

7) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 5), де зазначена кристалічна форма по суті складається з частинок, які мають розподіл частинок за розмірами, де D50 складає від приблизно 50 мкм до

приблизно 120 мкм (зокрема, від приблизно 60 мкм до приблизно 120 мкм; зокрема, від приблизно 70 мкм до приблизно 120 мкм).

8) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 5), де зазначена кристалічна форма по суті складається з частинок, які мають розподіл частинок за розмірами, де D50 складає від приблизно 50 мкм до приблизно 150 мкм (зокрема, від приблизно 70 мкм до приблизно 150 мкм, зокрема, від приблизно 80 мкм до приблизно 150 мкм, зокрема, від приблизно 100 мкм до 150 мкм);

9) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 8), де зазначена кристалічна форма по суті складається з частинок, які мають розподіл частинок за розмірами, де D10 складає від приблизно 3 мкм до приблизно 12 мкм (зокрема, від приблизно 4 мкм до приблизно 10 мкм).

10) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 9), де зазначена кристалічна форма по суті складається з частинок, які мають розподіл частинок за розмірами, де D90 складає від приблизно 100 мкм до приблизно 400 мкм (зокрема, від приблизно 150 мкм до приблизно 350 мкм, зокрема, від приблизно 200 мкм до приблизно 350 мкм).

11) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 5), де зазначена кристалічна форма по суті складається з частинок, які мають розподіл частинок за розмірами, де

- D50 складає від приблизно 50 мкм до приблизно 120 мкм (зокрема, від приблизно 60 мкм до приблизно 120 мкм; зокрема, від приблизно 70 мкм до приблизно 120 мкм); та

- D90 складає від приблизно 100 мкм до приблизно 400 мкм (зокрема, від приблизно 150 мкм до приблизно 350 мкм, зокрема, від приблизно 200 мкм до приблизно 350 мкм);

- та переважно D10 складає від приблизно 3 мкм до приблизно 12 мкм (зокрема, від приблизно 4 мкм до приблизно 10 мкм).

12) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 5), де зазначена кристалічна форма по суті складається з частинок, які мають розподіл частинок за розмірами, де

- D50 складає від приблизно 50 мкм до приблизно 150 мкм (зокрема, від приблизно 70 мкм до приблизно 150 мкм, зокрема, від приблизно 80 мкм до приблизно 150 мкм, зокрема, від приблизно 100 мкм до приблизно 150 мкм); та

- D90 складає від приблизно 100 мкм до приблизно 400 мкм (зокрема від приблизно 150 мкм до приблизно 350 мкм, зокрема, від приблизно 200 мкм до приблизно 350 мкм);

- та переважно D10 складає від приблизно 3 мкм до приблизно 12 мкм (зокрема, від приблизно 4 мкм до приблизно 10 мкм).

Розподіл часток за розмірами визначені у цій заявці як D10, D50 та D90. D10, D50 та D90 являють собою діаметр часток, що відноситься до відповідного відсоткового вмісту за об'ємом (тобто 10 %, 50 %, 90 %) даного зразку, який нижче зазначеного діаметру. Наприклад, D50 від приблизно 70 мкм до приблизно 150 мкм означає, що 50 % від об'єму даного зразку має діаметр, який рівний або нижче діаметру, який знаходиться у діапазоні між приблизно 70 мкм та приблизно 150 мкм. Розподіл часток за розмірами може визначатися за допомогою застосування стандартних процедур, таких як лазерна дифракція.

13) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 12), де зазначена кристалічна форма має загальну кількість домішок менше приблизно 0,5 %, зокрема менше приблизно 0,4 %.

Загальна кількість домішок, як презентовано у цій заявці, може визначатися за допомогою ВЕРХ, та являє собою співвідношення кількості по суті всіх визначуваних домішок, поділеної на суму кількості по суті всіх визначуваних домішок та кількості СПОЛУКИ, виражене у відсотках. Зазначені кількості по суті всіх визначуваних домішок та кількість СПОЛУКИ може визначатися за допомогою використання методу ВЕРХ (зокрема, за допомогою методу ВЕРХ, описаного у цій заявці). Зокрема, зазначені кількості можуть визначатися за допомогою використання площі під кривою піків елюювання по суті всіх визначуваних домішок та СПОЛУКИ. Термін "по суті всі визначувані домішки" означає по суті всі домішки, які можуть визначатися за допомогою використання методу ВЕРХ, описаного у цій заявці.

Кількість домішок, наприклад, можна визначати за допомогою використання стандартної ВЕРХ, яку проводять на колонці Dionex, Acclaim Polar Advantage 2 C18 250 × 3 мм 3 мкм 120A, використовуючи суміш елюенту А (буфер/ CH_3CN =100/2) та елюенту Б (буфер/ CH_3CN =70/30), де буфер являє собою 8 мМ амоніацетатний буфер зі значенням рН 8,5, з наступним градієнтом (час [хвил.] - А [%] - Б [%]): 0-100-0; 2-93-7; 5,5-50-50; 9-50-50; 10-100-0; 18-100-0; при температурі колонки, що становить 25 °С. Лінійна швидкість потоку може становити 0,5

мл/хвил., та детектування може проводитися при довжині хвилі 215 нм із шириною спектру 4 нм. Зразок СПОЛУКИ (2 мг/мл) можна одержати у елюенті А перед введенням 20 мкл зразку у систему ВЕРХ.

Таблиця 1 нижче узагальнює типовий час утримання деяких домішок та СПОЛУКИ.

5

Таблиця 1

Хімічна назва	t _R [хвил.]
(2S, 3R, 4R, 5S)-1-бутил-2-(гідроксиметил)піперидин-3,4,5-триол	10,1
(2R, 3S, 4R, 5S)-1-бутил-2-(гідроксиметил)піперидин-3,4,5-триол (СПОЛУКА)	10,6
(2S, 3S, 4R, 5S)-1-бутил-2-(гідроксиметил)піперидин-3,4,5-триол	11,2
(2R, 3S, 4R, 5R)-1-бутил-2-(гідроксиметил)-піперидин-3,4,5-триол (основна домішка)	11,4

14) Інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 13), де зазначена кристалічна форма включає менше 0,5 %, зокрема, менше 0,4 %, зокрема, менше 0,3 % (2R, 3S, 4R, 5R)-1-бутил-2-(гідроксиметил)-піперидин-3,4,5-триолу.

Кількість (2R, 3S, 4R, 5R)-1-бутил-2-(гідроксиметил)-піперидин-3,4,5-триолу, зазначена у цій заявці, може визначатися за допомогою ВЕРХ (наприклад, за допомогою методу ВЕРХ, описаного у цій заявці), та являє собою співвідношення кількості (2R, 3S, 4R, 5R)-1-бутил-2-(гідроксиметил)-піперидин-3,4,5-триолу, як було визначено площею під кривою піку елюювання зазначеної сполуки, поділеною на суму кількості по суті всіх визначуваних домішок та кількість СПОЛУКИ, як було визначено площею під кривою їхніх піків елюювання, виражене у відсотках.

15) Спосіб одержання кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 14), де зазначений спосіб включає:

I. Одержання розчину СПОЛУКИ у метанолі, де переважно застосовують приблизно 50 мас. % - 85 мас. % метанолу, з розрахунку маси СПОЛУКИ (зокрема, приблизно 65 мас. % - 80 мас. %, зокрема, приблизно 70 мас. % - 80 мас. %);

II. Додавання до зазначеного розчину води та ацетону, де переважно застосовують приблизно 10 мас. % - 35 мас. % води, з розрахунку маси СПОЛУКИ (зокрема, приблизно 15 мас. % - 30 мас. %, зокрема, приблизно 20 мас. % - 25 мас. %); та де переважно застосовують приблизно 250 мас. % - 500 мас. % ацетону, з розрахунку маси СПОЛУКИ (зокрема, приблизно 250 мас. % - 400 мас. %, зокрема, приблизно 300 мас. % - 400 мас. %);

III. Підігрівання суміші приблизно до 45 °C – 60 °C (зокрема, приблизно до 50 °C – 57 °C, зокрема, приблизно до 55 °C);

IV. Додавання до суміші, отриманої на стадії в) додаткового ацетону, де переважно застосовують приблизно 400 мас. % - 700 мас. % ацетону, з розрахунку маси СПОЛУКИ (зокрема, приблизно 450 мас. % - 650 мас. %, зокрема, приблизно 500 мас. % - 600 мас. %); де на стадії г) переважно підтримують температуру стадії в); та де переважно ацетон додають при зазначеній температурі протягом щонайменше приблизно 1 години (зокрема, протягом приблизно 2 годин);

V. Необов'язково охолодження суміші до температури, яка становить приблизно 35 °C – 45 °C (зокрема, приблизно 40 °C) протягом приблизно 1 години, та перемішування при цій температурі до появи кристалів; та/або необов'язково додавання зародків кристалів;

VI. Охолодження суміші приблизно до -10 °C-5 °C (зокрема, приблизно до -5 °C-0 °C), де зазначену стадію охолодження переважно здійснюють протягом приблизно 1-4 годин (зокрема, протягом приблизно 1-3 годин, зокрема, приблизно 2 годин);

VII. Збовтування (наприклад, перемішування) при кінцевій температурі стадії е) протягом щонайменше приблизно 0,5 години (зокрема, протягом приблизно 2 годин);

VIII. Виділення продукту шляхом розділення твердої речовини та рідини (такого, зокрема, як фільтрування);

IX. Промивання твердої речовини ацетоном (зокрема, приблизно три рази при температурі, яка становить приблизно 0 °C-10 °C, зокрема, приблизно при температурі 5 °C, де переважно застосовують приблизно 150 мас. % - 300 мас. % ацетону, з розрахунку маси СПОЛУКИ); та

X. Сушку (шляхом застосування звичайних умов, таких як потік повітря, або переважно сушка в умовах вакууму при температурі, яка становить приблизно 20 °C-50 °C, протягом щонайменше 5 годин (зокрема, приблизно при температурі 40 °C протягом щонайменше приблизно 10 годин).

16) Спосіб одержання кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 14), де зазначений спосіб включає:

I) Стадію 1, яка включає:

I. Одержання розчину СПОЛУКИ у ізопропанолі, де переважно застосовують приблизно 100 мас. % - 140 мас. % ізопропанолу, з розрахунку маси СПОЛУКИ (зокрема, приблизно 110 мас. % - 130 мас. %, зокрема, приблизно 120 мас. %);

II. Підігрівання розчину приблизно до 45 °C-60 °C (зокрема, приблизно до 50 °C-56 °C, зокрема, приблизно до 55 °C);

XI. Додавання безводного ацетону, де додають приблизно 450 мас. % - 550 мас. %, з розрахунку маси СПОЛУКИ (зокрема, приблизно 470 мас. % - 530 мас. %; зокрема приблизно 500 мас. %), та де зазначений ацетон додають протягом приблизно 30 хвил.;

III. Охолодження отриманого розчину приблизно до -5 °C - +5 °C (зокрема, приблизно до 0 °C) зі сталою швидкістю (зокрема, зі швидкістю, яка становить приблизно 0,27 °C/хвил.);

IV. Збовтування (наприклад, перемішування) приблизно при температурі 0 °C протягом 1-3 годин (зокрема, протягом 2 годин);

V. Виділення продукту шляхом розділення твердої речовини та рідини (такого як, зокрема, фільтрування);

VI. Промивання твердої речовини безводним ацетоном (зокрема, при температурі, яка становить приблизно 0 °C), де застосовують приблизно 250 мас. % - 300 мас. % ацетону, з розрахунку маси СПОЛУКИ (зокрема, приблизно 270 мас. %); та

VII. Сушку (шляхом застосування за звичайних умов, таких як потік повітря, або переважно сушка в умовах вакууму (зокрема, приблизно при температурі 30 °C протягом щонайменше приблизно 18 годин)).

II) Стадію 2, яка включає:

I. Розчинення продукту першої стадії кристалізації приблизно при температурі 45 °C у приблизно 200 мас. % - 250 мас. % (зокрема, приблизно 225 мас. %) метанолу, з розрахунку маси СПОЛУКИ;

II. Фільтрування через активоване вугілля (зокрема, через приблизно 9 мас. % активованого вугілля, з розрахунку маси СПОЛУКИ);

III. Промивання активованого вугілля приблизно 90 мас. % метанолу, з розрахунку маси СПОЛУКИ;

IV. Упарювання розчину в умовах вакууму (зокрема, при температурі приблизно 45 °C) (зокрема до тих пір, поки дистилат більше не буде спостерігатися);

V. Розчинення залишку після перегонки попередньої стадії у приблизно 60 мас. % - 65 мас. % метанолу та приблизно 4 мас. % - 8 мас. % води (зокрема, у приблизно 63 мас. % метанолу та приблизно 6 мас. % води), з розрахунку маси СПОЛУКИ;

VI. Підігрівання розчину приблизно до 55 °C-58 °C (зокрема, приблизно до 56 °C).

VII. Додавання приблизно 200 мас. % - 220 мас. % (зокрема, приблизно 210 мас. %) етилацетату протягом приблизно 25 хвил. - 45 хвил. (зокрема, приблизно 30 хвил.), під час підтримання температури між приблизно 55 °C - 58 °C;

VIII. Охолодження отриманої суспензії приблизно до -5 - +5 °C (зокрема, приблизно до 0 °C) зі сталою швидкістю (зокрема, зі сталою швидкістю, яка становить приблизно 0,9 °C/хвил.).

IX. Збовтування (наприклад, перемішування) приблизно при температурі 0 °C протягом 1,5-3 годин (зокрема, протягом 2 годин);

X. Виділення продукту шляхом розділення твердої речовини та рідини (такого як, зокрема, фільтрування);

XI. Промивання твердої речовини двічі етилацетатом (зокрема, при температурі, яка становить приблизно 0 °C); при цьому, зокрема, застосовують приблизно 35 мас. % - 55 мас. % етилацетату, з розрахунку маси СПОЛУКИ; та

XII. Сушку (шляхом застосування звичайних умов, таких як потік повітря, або переважно сушка в умовах вакууму (зокрема, приблизно при температурі 30 °C протягом щонайменше приблизно 20 годин)).

Активоване вугілля, як його застосовують у способі варіанту здійснення 16), може являти собою парове активоване вугілля, таке як Norit™ SX1.

17) Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 12), яку можна одержати за допомогою способу у відповідності з варіантом здійснення 15); або до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 14), яку можна одержати за допомогою способу у відповідності з варіантом здійснення 16).

18) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції, яка

містить як активний інгредієнт кристалічну форму СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 14) та 17), та щонайменше один фармацевтично прийнятний матеріал носія.

19) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить:

- від приблизно 55 мас. % до приблизно 75 мас. % кристалічної СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 14) та 17), (зокрема, від приблизно 55 мас. % до приблизно 65 мас. % зазначеної кристалічної СПОЛУКИ); та

- від приблизно 25 мас. % до приблизно 45 мас. % одного або більшої кількості розріджувачів, вибраних з групи, яка складається з безводної лактози, силіцифікованої мікрокристалічної целюлози, мікрокристалічної целюлози, вторинного кислого фосфату кальцію та ізомальту (зокрема, безводної лактози) (зокрема, від приблизно 35 мас. % до приблизно 45 мас. % безводної лактози).

20) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить:

- від приблизно 55 мас. % до приблизно 75 мас. % кристалічної СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 14) та 17) (зокрема, від приблизно 55 мас. % до приблизно 65 мас. % зазначеної кристалічної СПОЛУКИ);

- від приблизно 24 мас. % до приблизно 44 мас. % одного або більшої кількості розріджувачів, вибраних з групи, яка складається з безводної лактози, силіцифікованої мікрокристалічної целюлози, мікрокристалічної целюлози, вторинного кислого фосфату кальцію та ізомальту (зокрема, безводної лактози) (зокрема, від приблизно 34 мас. % до приблизно 44 мас. % безводної лактози); та

- від 0 мас. % до приблизно 6 мас. % компоненту, вибраного з групи, яка складається з тальку, стеарату магнію, стеарилфумарату натрію, діоксиду кремнію, або їх комбінації.

21) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить:

- від приблизно 55 мас. % до приблизно 75 мас. % кристалічної СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 14) та 17) (зокрема, від приблизно 55 мас. % до приблизно 65 мас. % зазначеної кристалічної СПОЛУКИ);

- від приблизно 24 мас. % до приблизно 44 мас. % розріджувача, який являє собою лактозу (зокрема, від приблизно 34 мас. % до приблизно 44 мас. % безводної лактози, зокрема, яка присутня на ринку SuperTab® 21AN від компанії DFE Pharma);

- від 0 мас. % до приблизно 6 мас. % тальку; та

- від 0 мас. % до приблизно 6 мас. % діоксиду кремнію.

22) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції, яка складається по суті з:

- від приблизно 55 мас. % до приблизно 75 мас. % кристалічної СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 14) та 17) (зокрема, від приблизно 55 мас. % до приблизно 65 мас. % зазначеної кристалічної СПОЛУКИ);

- від приблизно 24 мас. % до приблизно 44 мас. % розріджувача, який являє собою лактозу (зокрема, від приблизно 34 мас. % до приблизно 44 мас. % безводної лактози, зокрема, яка присутня на ринку SuperTab® 21AN від компанії DFE Pharma);

- від 0 мас. % до приблизно 6 мас. % тальку; та

- від 0 мас. % до приблизно 6 мас. % діоксиду кремнію.

Зрозуміло, що загальний мас. % фармацевтичної композиції варіанту здійснення 22) складає 100.

23) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 18) - 22), де насипна щільність після ущільнення зазначеної фармацевтичної композиції становить щонайменше 0,64 г/мл.

Насипна щільність після ущільнення твердих фармацевтичних композицій, таких як порошки, суміші, і т.д. може встановлюватися відповідно до Фармакопеї США, розділ <616>, метод 2, та Європейською Фармакопеєю, розділ 2.9.34.

Експіцієнт лактоза, як його застосовують у цій заявці, відноситься до присутньої на ринку лактози фармацевтичного сорту (Галактопіраносил-D-Глюкоза; рег. № CAS 63-42-3).

Безводна лактоза, як її застосовують у композиціях варіантів здійснення 18) - 22), представлених вище, переважно являє собою безводну лактозу, яка відрізняється тим, що від 0 мас. % до приблизно 20 мас. % усіх часток мають розмір часток, що становить менше 45 мкм; від приблизно 40 мас. % до приблизно 65 мас. % усіх часток мають розмір часток, що становить менше 150 мкм; та від приблизно 80 мас. % до приблизно 100 мас. % усіх часток мають розмір

часток, що становить менше 250 мкм, де розмір часток визначають у відповідності зі стандартною процедурою ISO 4610. Зокрема, може застосовуватися присутня на ринку безводна лактоза Supertab® 21AN від компанії DFE Pharma.

24) Додатковий варіант здійснення відноситься до фармацевтичної композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 18) - 23), при цьому зазначена композиція містить один або більшу кількість розріджувачів (зокрема, один розріджувач, який являє собою лактозу; зокрема, безводну лактозу), де один або більша кількість розріджувачів (зокрема, лактоза; зокрема, безводна лактоза) відрізняється(-ються) тим, що має/мають такий розмір часток, що від 0 мас. % до приблизно 20 мас. % усіх часток мають розмір часток, що становить менше 45 мкм; від приблизно 40 мас. % до приблизно 65 мас. % усіх часток мають розмір часток, що становить менше 150 мкм; та від приблизно 80 мас. % до приблизно 100 мас. % усіх часток мають розмір часток, що становить менше 250 мкм (зокрема, де розмір часток визначають у відповідності зі стандартною процедурою ISO 4610).

25) Капсула (зокрема, тверда желатинова капсула), що містить фармацевтичну композицію у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 18) - 24), при цьому, зокрема, така капсула містить СПОЛУКУ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 14) та 17) у кількості, що становить приблизно 250 мг активного інгредієнту на капсулу; причому, зокрема, така капсула являє собою капсулу розміру 0, зокрема, тверду желатинову капсулу розміру 0.

Будь-який тип капсули, яку звичайно застосовують для включення фармацевтичних композицій у вигляді порошків або гранул, такий як тверді желатинові капсули, ГПМЦ капсули, і т.д., може застосовуватися у даному винаході.

У випадку використання для сполук, твердих речовин, фармацевтичних композицій, захворювань та подібного, множини, також мається на увазі і одна сполука, тверда речовина, або подібне.

Термін "що складається по суті з" у контексті даного винаходу розуміється як такий, який, зокрема, означає, що відповідна композиція складається з кількості, що становить щонайменше 90, зокрема, що становить щонайменше 95, зокрема, що становить щонайменше 99, та переважно складається з кількості, що становить 100 відсотків по масі (тобто у значенні "що складається з") відповідної композиції у кількостях, які прямо зазначені у відповідному варіанті здійснення. Термін "яка містить" переважно слід розуміти у значенні терміну "що складається по суті з".

Термін "по суті", наприклад, у випадку використання у такому словосполученні як "по суті чиста", у контексті даного винаходу розуміється як такий, який означає, зокрема, що відповідна композиція/сполука і т.д. складається з кількості, що становить щонайменше 90, зокрема, що становить щонайменше 95, та зокрема, що становить щонайменше 99 відсотків по масі відповідної чистої композиції/сполуки/ кристалічної форми і т.д.

Термін "енантіомерно збагачений" у контексті даного винаходу розуміється як такий, який означає зокрема, що щонайменше 90, переважно щонайменше 95, та найбільш переважно щонайменше 99 відсотків по масі СПОЛУКИ присутні у вигляді одного енантіомеру СПОЛУКИ. Зрозуміло, що СПОЛУКА присутня у енантіомерно збагаченій абсолютній (2R, 3S, 4R, 5S)-конфігурації.

Наприклад, при визначенні присутності піку, наприклад, на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції, загальноприйнятий підхід полягає у тому, щоб здійснювати це з урахуванням співвідношення S/N (S = сигнал, N = шум). Відповідно до зазначеного визначення, коли стверджується, що на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції присутній пік, тоді зрозуміло, що пік на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції визначається співвідношенням S/N (S = сигнал, N = шум), яке більше x (x при цьому являє собою числове значення більше 1), як правило, більше 2, зокрема, більше 3.

Відповідно, у контексті твердження, що кристалічна форма по суті показує спектр порошкової рентгенівської дифракції, як зображено на Фіг. 1, термін "по суті" означає, що щонайменше повинні бути присутніми основні піки діаграми, показаної на зазначеній фігурі, тобто, ті піки, які мають відносну інтенсивність, що становить більше 10 %, зокрема, більше 20 %, якщо порівнювати з найбільш інтенсивним піком на діаграмі. Проте, фахівець у галузі порошкової рентгенівської дифракції приїде до висновку, що відносні інтенсивності на діаграмах порошкової рентгенівської дифракції можуть зазнати сильних змін інтенсивності внаслідок впливів кращої орієнтації.

У даній заявці термін "приблизно", розташований перед числовим значенням "X", якщо він не використовується відносно температур, відноситься до інтервалу, який простирається від X мінус 10 % від X до X плюс 10 % від X, та переважно до інтервалу, який простирається від X мінус 5 % від X до X плюс 5 % від X. У конкретному ж випадку використання відносно

температур, термін "приблизно", розташований перед значенням температури "Y", у даній заявці відноситься до інтервалу, який простирається від значення температури Y мінус 10 °C до Y плюс 10 °C, переважно до інтервалу, який простирається від Y мінус 5 °C до Y плюс 5 °C, зокрема до інтервалу, який простирається від Y мінус 3 °C до Y плюс 3 °C. Кімнатна температура означає температуру, що становить приблизно 25 °C. Коли у даній заявці використовують термін n еквівалент(-ів), де n являє собою число, у межах обсягу даної заявки це означає, що n відноситься до приблизного числа n, переважно n відноситься до точного числа n.

У всіх випадках, коли для опису числового діапазону використовують слово "у межах між" або "від - до", необхідно розуміти, що граничні точки зазначеного діапазону однозначно включені у цей діапазон. Наприклад: якщо діапазон температур описаний, що як такий, що знаходиться у межах між 40 °C та 80 °C (або що становить від 40 °C до 80 °C), це означає, що граничні точки 40 °C та 80 °C знаходяться у цьому діапазоні; або якщо змінна визначена як така, що являє собою ціле число у межах між 1 та 4 (або від 1 до 4), це означає, що змінна являє собою ціле число 1, 2, 3 або 4.

Вираз "мас. %" (або % (мас./мас.)) відноситься до відсотків за масою, у порівнянні із загальною масою розглянутої композиції. Якщо прямо не зазначене інше, розглянута загальна маса являє собою загальну масу фармацевтичної композиції.

Зрозуміло, що загальна кількість, виражена у "мас. %" конкретної композиції становить 100.

Вираз (мас./мас.), що відноситься до співвідношення, відноситься до співвідношення за масою відповідних компонентів.

У випадку, якщо певне значення представлене у вигляді значення у %, за відсутності додаткової вказівки таке значення відноситься до мас. %, або ж у контексті чистоти, відноситься до % площі піку, як встановлюють за допомогою ВЕРХ.

Подібним чином, вираз об./об. відноситься до співвідношення за об'ємом двох розглянутих компонентів. Вираз "об." позначає об'єми (у л, наприклад, розчиннику) на масу (у кг, наприклад, реагенту). Наприклад, 7 об. позначає 7 літрів (розчиннику) на кг (реагенту).

Термін "розділення твердої речовини та рідини" відноситься до звичайних методів розділення твердої речовини та рідини, добре відомих фахівцеві у даній галузі [дивись, наприклад, Perry's Chemical Engineers' Handbook, 7^е видання, Perry, R.H.; Green, D. W. McGraw-hill 1997]. Зокрема, термін включає такі методи, як фільтрування, центрифугування, та осадження під дією сили тяжіння; зокрема, фільтрування.

Кристалічні форми, зокрема, по суті чисті кристалічні форми, СПОЛУКИ відповідно у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 14) та 17) та композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 18) - 24) можуть застосовуватися у якості лікарських засобів, наприклад, у вигляді фармацевтичних композицій для ентерального або парентерального введення. Крім того, капсула у відповідності з варіантом здійснення 25) може застосовуватися у якості лікарського засобу, наприклад, у вигляді фармацевтичної композиції для ентерального введення.

Отже, інший варіант здійснення відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 14) та 17), до композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 18) - 24) або до капсули у відповідності з варіантом здійснення 25), призначеної для застосування як лікарський засіб.

Кристалічна тверда речовина, зокрема, по суті чиста кристалічна тверда речовина СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 14) та 17) може застосовуватися у якості єдиного компоненту або у якості суміші з іншими кристалічними формами та/або з аморфною формою СПОЛУКИ.

Для більшої ясності уточнимо, що зрозуміло, що фармацевтична композиція, яка визначена у будь-якому з варіантів здійснення 18) - 21), може додатково містити додаткові традиційні ексципієнти та/або добавки, які можуть застосовуватися окремо або у комбінації (quantum satis, тобто, причому максимальні кількості зазначених додаткових традиційних інгредієнтів та/або добавок можливо буде потрібно зменшити для того, щоб одержати загальний мас. %, що становить 100).

У відношенні зазначених та також інших фармацевтично прийнятних ексципієнтів та процедур, згаданих у цій заявці, зроблене посилання на докладну літературу по цьому питанню, дивись, наприклад, R.C. Rowe, P.J. Seskey, S.C. Owen, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5-е видання, Pharmaceutical Press 2006; Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21-е видання (2005), частина 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [опубліковане Lippincott Williams & Wilkins].

Загальний мас. % фармацевтичної композиції, яка визначена у будь-якому з варіантів здійснення 18) - 24), становить 100.

Термін "фармацевтична композиція" є взаємозамінним з термінами "склад" або "композиція".

5 Композиція вважається фізично "стабільною", якщо протягом певного періоду часу спостерігаються зміни відносно залишкової вологості, які становлять менше 30 %, переважно менше 20 % та найбільш переважно менше 10 %. Додатково, у якості критерію для визначення фізичної стабільності композиції може розглядатися зовнішній вигляд композиції.

10 Фармацевтична композиція вважається хімічно "стабільною", якщо у певних умовах та протягом певного періоду часу, щонайменше 80 %, зокрема щонайменше 95 %, зокрема, щонайменше 98 %, та переважно щонайменше 99 % початкового вмісту СПОЛУКИ підтримується у зазначених умовах та впродовж зазначеного періоду часу без розкладання.

15 Переважно, фармацевтичні композиції зазначеного винаходу будуть хімічно та фізично "стабільними" протягом щонайменше 6, переважно протягом щонайменше 12 місяців, коли вони зберігаються при температурі, що становить 5 °C-50 °C, та ВВ, що становить приблизно 75 % або нижче. Більш переважно, вони будуть стабільними протягом щонайменше 6 або переважно протягом 12 місяців, коли зберігаються при температурі, що становить 15 °C-45 °C, та ВВ, що становить приблизно 75 % або нижче. Найбільш переважно, вони будуть стабільними протягом щонайменше 6 або переважно протягом 12 місяців, коли зберігаються при температурі, що становить 25 °C-40 °C, та ВВ, що становить приблизно 75 % або нижче, зокрема, при температурі 40 °C та 75 % ВВ, або зокрема, при температурі 25 °C та 60 % ВВ.

20 Хімічна стабільність фармацевтичних композицій може бути досліджена традиційним способом, наприклад, за допомогою дослідження СПОЛУКИ та її продуктів розкладання. Вміст СПОЛУКИ та її продуктів розкладання може оцінюватися за допомогою традиційної ВЕРХ.

25 Фізична стабільність фармацевтичних композицій може бути досліджена традиційним способом, наприклад, за допомогою визначення вмісту води; та/або оцінки зовнішнього вигляду композиції, наприклад, після зберігання при певній температурі та відносній вологості протягом певних періодів часу.

30 26) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 14) та 17), призначеної для застосування при виготовленні фармацевтичної композиції, зокрема, призначеної для застосування при виготовленні фармацевтичної композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 18) - 24) та, зокрема, призначеної для застосування при виготовленні капсули відповідно до варіанту здійснення 25).

35 Для більшої ясності уточнимо, що аспекти варіанту здійснення 26) відносяться до СПОЛУКИ у кристалічній формі у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 14) та 17), яка є підходящою для виготовлення фармацевтичної композиції/яка застосовується у якості заключної стадії виділення СПОЛУКИ (наприклад, для того щоб відповідати вимогам щодо чистоти фармацевтичного виробництва), при тому, що готова фармацевтична композиція у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 18) - 24) може містити або може не містити зазначену кристалічну форму (наприклад, внаслідок того, що початкова кристалічна форма СПОЛУКИ надалі трансформується у процесі виробництва та/або розчиняється у фармацевтично прийнятному(-их) матеріалі(-ах) носія; отже, у готовій фармацевтичній композиції, СПОЛУКА може бути присутньою у некристалічній формі, у іншій кристалічній формі, або у розчиненому вигляді, або подібному).

45 Така кристалічна СПОЛУКА у відповідності з варіантами здійснення 1) - 14) та 17), або такі фармацевтичні композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 18) - 24), або капсула у відповідності з варіантом здійснення 25) є, зокрема, придатними для попередження/профілактики або лікування хвороб накопичення гліколіпідів або пов'язаних з ними розладів, таких як, зокрема, хвороба Німанна-Піка типу С, хвороба Гоше типів 1, 2 та 3, GM2-гангліозидоз (включаючи хворобу Тея-Сакса, хворобу Сандхоффа, АБ варіант GM2 гангліозидозу), GM1 гангліозидоз, хвороба Фабрі, хвороба Шиндлера, синдром Сміта-Лемлі-Опітца, танжерська хвороба, муколіпідоз IV, мукополісахаридози, GbA1-синуклеопатії та їх синдроми, хвороба Гантінгтона, полікістозна хвороба нирок, хвороба Дар'є, та синдром Гієна-Барре; а також запальних компонентів злоякісних новоутворень людини; інфекційних захворювань, таких як інфекція сечовивідних шляхів; нейрональних розладів та нейродегенеративних процесів, таких як хвороба Альцгеймера, епілепсія, хвороба Паркінсона та їх синдроми, інсульт, ушкодження спинного мозку, захворювання мотонейрону (ALS), множинний склероз, та деменції з тільцями Леві; запальних захворювань та інших розладів,

пов'язаних з накопиченням та активацією макрофагів, включаючи ревматоїдний артрит, хворобу Крона, астму та сепсис; хвороби Краббе; та кістозного фіброзу.

27) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 14) та 17), або до фармацевтичної композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 18) - 24), або до капсули у відповідності з варіантом здійснення 25), призначеним для застосування як інгібітор біосинтезу гліколіпідів у субстрат-редуючому методі для зменшення кількості гліколіпідів у пацієнта, що страждає на хворобу накопичення гліколіпідів або пов'язаний з нею розлад.

28) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 14) та 17), або до фармацевтичної композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 18) - 24), або до капсули у відповідності з варіантом здійснення 25), призначеним для застосування під час попередження/профілактики або лікування хвороби Німанна-Піка типу С; хвороби Гоше типів 1, 2 та 3; GM2-гангліозидозу (включаючи хворобу Тея-Сакса, хворобу Сандхоффа, АБ варіант GM2 гангліозидозу); GM1 гангліозидозу; хвороби Фабрі; хвороби Шиндлера; синдрому Сміта-Лемлі-Опітца; танжерської хвороби; муколіпідозу IV; мукополісахаридозів; GbA1-синуклеопатій та їх синдромів; хвороби Гантінгтона; полікістозної хвороби нирок; хвороби Дар'є; синдрому Гійєна-Барре; запальних компонентів злоскісних новоутворень людини; інфекційних захворювань, таких як інфекція сечовивідних путей; нейрональних розладів та нейродегенеративних процесів, таких як хвороба Альцгеймера, епілепсія, хвороба Паркінсона та їх синдроми, інсульт, ушкодження спинного мозку, захворювання мотонейрону (ALS), множинний склероз, та деменція з тільцями Леві; запальних захворювань та інших розладів, пов'язаних з накопиченням та активацією макрофагів, включаючи ревматоїдний артрит, хворобу Крона, астму та сепсис; хвороби Краббе; або кістозного фіброзу.

29) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 14) та 17), або до фармацевтичної композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 18) - 24), або до капсули у відповідності з варіантом здійснення 25), призначеним для застосування під час попередження/профілактики або лікування хвороби Німанна-Піка типу С; хвороби Гоше типів 1, 2 та 3; GM2-гангліозидозу (включаючи хворобу Тея-Сакса, хворобу Сандхоффа, АБ варіант GM2 гангліозидозу); GM1 гангліозидозу; хвороби Фабрі; хвороби Шиндлера; синдрому Сміта-Лемлі-Опітца; танжерської хвороби; муколіпідозу IV; мукополісахаридозів; GbA1-синуклеопатій та їх синдромів; хвороби Гантінгтона; полікістозної хвороби нирок; хвороби Дар'є; або синдрому Гійєна-Барре.

30) Додатковий варіант здійснення винаходу відноситься до кристалічної форми СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 14) та 17), або до фармацевтичної композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 18) - 24), або до капсули у відповідності з варіантом здійснення 25), призначеним для застосування під час попередження/профілактики або лікування хвороби Фабрі.

Щоб уникнути яких-небудь сумнівів, якщо сполуки описані як придатні для попередження або лікування певних захворювань, тоді такі сполуки є також підходящими для застосування при виготовленні лікарського засобу для попередження або лікування зазначених захворювань.

Термін "попереджати" або "попередження" або "запобігання", який використовують із посиланням на хворобу, означає або те, що зазначена хвороба у пацієнта або тварини не виникає, або те, що хоча і тварина або пацієнт зазнає дії хвороби, частина або всі симптоми хвороби або зменшуються, або відсутні.

Термін "лікувати" або "лікування", який використовують із посиланням на хворобу, означає або те, що зазначена хвороба виліковується у пацієнта або тварини, або те, що хоча і тварина або пацієнт все ще має хворобу, частина або всі симптоми хвороби або зменшуються, або усуваються.

Терміни "попереджати", "попередження" або "запобігання" можуть розумітися як такі, які означають "профілактику".

Даний винахід також відноситься до способу попередження/профілактики або лікування хвороби або розладу, згаданих у цій заявці, що включає введення суб'єктові (зокрема ссавцеві, зокрема, людині) фармацевтично активної кількості СПОЛУКИ у кристалічній формі відповідно до будь-якого з варіантів здійснення 1) - 14) та 17), або суб'єктові, що включає введення, фармацевтичної композиції у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 18) - 24), або суб'єктові, що включає введення, капсули у відповідності з варіантом здійснення 25).

Даний винахід також відноситься до способу одержання СПОЛУКИ у кристалічній та енантімерно збагаченій формі, та до способів одержання та визначення характеристик

кристалічних форм СПОЛУКИ у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 14) та 17). Зазначені способи описані у варіантах здійснення 15) та 16), а також у процедурах наведеної нижче експериментальної частини.

Отже, на підставі залежностей різних варіантів здійснення 1) - 30), які розкриті вище, можливі та передбачаються для застосування та при цьому спеціально розкриті у індивідуалізованій формі наступні варіанти здійснення:

- 1, 2+1, 3+1, 5+1, 5+2+1, 5+3+1, 6+1, 6+2+1, 6+3+1, 6+5+1, 6+5+2+1, 6+5+3+1, 7+1, 7+2+1, 7+3+1, 7+5+1, 7+5+2+1, 7+5+3+1, 8+1, 8+2+1, 8+3+1, 8+5+1, 8+5+2+1, 8+5+3+1, 9+1, 9+2+1, 9+3+1, 9+5+1, 9+5+2+1, 9+5+3+1, 9+6+1, 9+6+2+1, 9+6+3+1, 9+6+5+1, 9+6+5+2+1, 9+6+5+3+1,
- 9+7+1, 9+7+2+1, 9+7+3+1, 9+7+5+1, 9+7+5+2+1, 9+7+5+3+1, 9+8+1, 9+8+2+1, 9+8+3+1, 9+8+5+1, 9+8+5+2+1, 9+8+5+3+1, 10+1, 10+2+1, 10+3+1, 10+5+1, 10+5+2+1, 10+5+3+1, 10+6+1, 10+6+2+1, 10+6+3+1, 10+6+5+1, 10+6+5+2+1, 10+6+5+3+1, 10+7+1, 10+7+2+1, 10+7+3+1, 10+7+5+1, 10+7+5+2+1, 10+7+5+3+1, 10+8+1, 10+8+2+1, 10+8+3+1, 10+8+5+1, 10+8+5+2+1, 10+8+5+3+1, 10+9+1, 10+9+2+1, 10+9+3+1, 10+9+5+1, 10+9+5+2+1, 10+9+5+3+1, 10+9+6+1, 10+9+6+2+1, 10+9+6+3+1, 10+9+6+5+1, 10+9+6+5+2+1, 10+9+6+5+3+1, 10+9+7+1, 10+9+7+2+1, 10+9+7+3+1, 10+9+7+5+1, 10+9+7+5+2+1, 10+9+7+5+3+1, 10+9+8+1, 10+9+8+2+1, 10+9+8+3+1, 10+9+8+5+1, 10+9+8+5+2+1, 10+9+8+5+3+1, 11+1, 11+2+1, 11+3+1, 11+5+1, 11+5+2+1, 11+5+3+1, 12+1, 12+2+1, 12+3+1, 12+5+1, 12+5+2+1, 12+5+3+1, 13+1, 13+2+1, 13+3+1, 13+5+1, 13+5+2+1, 13+5+3+1, 13+6+1, 13+6+2+1, 13+6+3+1, 13+6+5+1, 13+6+5+2+1, 13+6+5+3+1, 13+7+1, 13+7+2+1, 13+7+3+1, 13+7+5+1, 13+7+5+2+1, 13+7+5+3+1, 13+8+1, 13+8+2+1, 13+8+3+1, 13+8+5+1, 13+8+5+2+1, 13+8+5+3+1, 13+9+1, 13+9+2+1, 13+9+3+1, 13+9+5+1, 13+9+5+2+1, 13+9+5+3+1, 13+9+6+1, 13+9+6+2+1, 13+9+6+3+1, 13+9+6+5+1, 13+9+6+5+2+1, 13+9+6+5+3+1, 13+9+7+1, 13+9+7+2+1, 13+9+7+3+1, 13+9+7+5+1, 13+9+7+5+2+1, 13+9+7+5+3+1, 13+9+8+1, 13+9+8+2+1, 13+9+8+3+1, 13+9+8+5+1, 13+9+8+5+2+1, 13+9+8+5+3+1, 13+10+1, 13+10+2+1, 13+10+3+1, 13+10+5+1, 13+10+5+2+1, 13+10+5+3+1, 13+10+6+1, 13+10+6+2+1, 13+10+6+3+1, 13+10+6+5+1, 13+10+6+5+2+1, 13+10+6+5+3+1, 13+10+7+1, 13+10+7+2+1, 13+10+7+3+1, 13+10+7+5+1, 13+10+7+5+2+1, 13+10+7+5+3+1, 13+10+8+1, 13+10+8+2+1, 13+10+8+3+1, 13+10+8+5+1, 13+10+8+5+2+1, 13+10+8+5+3+1, 13+10+9+1, 13+10+9+2+1, 13+10+9+3+1, 13+10+9+5+1, 13+10+9+5+2+1, 13+10+9+5+3+1, 13+10+9+6+1, 13+10+9+6+2+1, 13+10+9+6+3+1, 13+10+9+6+5+1, 13+10+9+6+5+2+1, 13+10+9+6+5+3+1, 13+10+9+7+1, 13+10+9+7+2+1, 13+10+9+7+3+1, 13+10+9+7+5+1, 13+10+9+7+5+2+1, 13+10+9+7+5+3+1, 13+10+9+8+1, 13+10+9+8+2+1, 13+10+9+8+3+1, 13+10+9+8+5+1, 13+10+9+8+5+2+1, 13+10+9+8+5+3+1, 13+11+1, 13+11+2+1, 13+11+3+1, 13+11+5+1, 13+11+5+2+1, 13+11+5+3+1, 13+12+1, 13+12+2+1, 13+12+3+1, 13+12+5+1, 13+12+5+2+1, 13+12+5+3+1, 14+1, 14+2+1, 14+3+1, 14+5+1, 14+5+2+1, 14+5+3+1, 14+6+1, 14+6+2+1, 14+6+3+1, 14+6+5+1, 14+6+5+2+1, 14+6+5+3+1, 14+7+1, 14+7+2+1, 14+7+3+1, 14+7+5+1, 14+7+5+2+1, 14+7+5+3+1, 14+8+1, 14+8+2+1, 14+8+3+1, 14+8+5+1, 14+8+5+2+1, 14+8+5+3+1, 14+9+1, 14+9+2+1, 14+9+3+1, 14+9+5+1, 14+9+5+2+1, 14+9+5+3+1, 14+9+6+1, 14+9+6+2+1, 14+9+6+3+1, 14+9+6+5+1, 14+9+6+5+2+1, 14+9+6+5+3+1, 14+9+7+1, 14+9+7+2+1, 14+9+7+3+1, 14+9+7+5+1, 14+9+7+5+2+1, 14+9+7+5+3+1, 14+9+8+1, 14+9+8+2+1, 14+9+8+3+1, 14+9+8+5+1, 14+9+8+5+2+1, 14+9+8+5+3+1, 14+10+1, 14+10+2+1, 14+10+3+1, 14+10+5+1, 14+10+5+2+1, 14+10+5+3+1, 14+10+6+1, 14+10+6+2+1, 14+10+6+3+1, 14+10+6+5+1, 14+10+6+5+2+1, 14+10+6+5+3+1, 14+10+7+1, 14+10+7+2+1, 14+10+7+3+1, 14+10+7+5+1, 14+10+7+5+2+1, 14+10+7+5+3+1, 14+10+8+1, 14+10+8+2+1, 14+10+8+3+1, 14+10+8+5+1, 14+10+8+5+2+1, 14+10+8+5+3+1, 14+10+9+1, 14+10+9+2+1, 14+10+9+3+1, 14+10+9+5+1, 14+10+9+5+2+1, 14+10+9+5+3+1, 14+10+9+6+1, 14+10+9+6+2+1, 14+10+9+6+3+1, 14+10+9+6+5+1, 14+10+9+6+5+2+1, 14+10+9+6+5+3+1, 14+10+9+7+1, 14+10+9+7+2+1, 14+10+9+7+3+1, 14+10+9+7+5+1, 14+10+9+7+5+2+1, 14+10+9+7+5+3+1, 14+10+9+8+1, 14+10+9+8+2+1, 14+10+9+8+3+1, 14+10+9+8+5+1, 14+10+9+8+5+2+1, 14+10+9+8+5+3+1, 14+11+1, 14+11+2+1, 14+11+3+1, 14+11+5+1, 14+11+5+2+1, 14+11+5+3+1, 14+12+1, 14+12+2+1, 14+12+3+1, 14+12+5+1, 14+12+5+2+1, 14+12+5+3+1, 14+13+1, 14+13+2+1, 14+13+3+1, 14+13+5+1, 14+13+5+2+1, 14+13+5+3+1, 14+13+6+1, 14+13+6+2+1, 14+13+6+3+1, 14+13+6+5+1, 14+13+6+5+2+1, 14+13+6+5+3+1, 14+13+7+1, 14+13+7+2+1, 14+13+7+3+1, 14+13+7+5+1, 14+13+7+5+2+1, 14+13+7+5+3+1, 14+13+8+1, 14+13+8+2+1, 14+13+8+3+1, 14+13+8+5+1, 14+13+8+5+2+1, 14+13+8+5+3+1, 14+13+9+1, 14+13+9+2+1, 14+13+9+3+1, 14+13+9+5+1, 14+13+9+5+2+1, 14+13+9+5+3+1, 14+13+9+6+1, 14+13+9+6+2+1, 14+13+9+6+3+1, 14+13+9+6+5+1, 14+13+9+6+5+2+1, 14+13+9+6+5+3+1, 14+13+9+7+1, 14+13+9+7+2+1, 14+13+9+7+3+1, 14+13+9+7+5+1, 14+13+9+7+5+2+1, 14+13+9+7+5+3+1, 14+13+9+8+1, 14+13+9+8+2+1, 14+13+9+8+3+1, 14+13+9+8+5+1, 14+13+9+8+5+2+1, 14+13+9+8+5+3+1, 14+13+10+1, 14+13+10+2+1, 14+13+10+3+1, 14+13+10+5+1, 14+13+10+5+2+1, 14+13+10+5+3+1, 14+13+10+6+1, 14+13+10+6+2+1, 14+13+10+6+3+1, 14+13+10+6+5+1, 14+13+10+6+5+2+1,

14+13+10+6+5+3+1, 14+13+10+7+1, 14+13+10+7+2+1, 14+13+10+7+3+1, 14+13+10+7+5+1,
 14+13+10+7+5+2+1, 14+13+10+7+5+3+1, 14+13+10+8+1, 14+13+10+8+2+1, 14+13+10+8+3+1,
 14+13+10+8+5+1, 14+13+10+8+5+2+1, 14+13+10+8+5+3+1, 14+13+10+9+1, 14+13+10+9+2+1,
 14+13+10+9+3+1, 14+13+10+9+5+1, 14+13+10+9+5+2+1, 14+13+10+9+5+3+1, 14+13+10+9+6+1,
 5 14+13+10+9+6+2+1, 14+13+10+9+6+3+1, 14+13+10+9+6+5+1, 14+13+10+9+6+5+2+1,
 14+13+10+9+6+5+3+1, 14+13+10+9+7+1, 14+13+10+9+7+2+1, 14+13+10+9+7+3+1,
 14+13+10+9+7+5+1, 14+13+10+9+7+5+2+1, 14+13+10+9+7+5+3+1, 14+13+10+9+8+1,
 14+13+10+9+8+2+1, 14+13+10+9+8+3+1, 14+13+10+9+8+5+1, 14+13+10+9+8+5+2+1,
 14+13+10+9+8+5+3+1, 14+13+11+1, 14+13+11+2+1, 14+13+11+3+1, 14+13+11+5+1,
 10 14+13+11+5+2+1, 14+13+11+5+3+1, 14+13+12+1, 14+13+12+2+1, 14+13+12+3+1, 14+13+12+5+1,
 14+13+12+5+2+1, 14+13+12+5+3+1, 19+1, 19+2+1, 19+3+1, 19+5+1, 19+5+2+1, 19+5+3+1,
 19+6+1, 19+6+2+1, 19+6+3+1, 19+6+5+1, 19+6+5+2+1, 19+6+5+3+1, 19+7+1, 19+7+2+1,
 19+7+3+1, 19+7+5+1, 19+7+5+2+1, 19+7+5+3+1, 19+8+1, 19+8+2+1, 19+8+3+1, 19+8+5+1,
 19+8+5+2+1, 19+8+5+3+1, 19+9+1, 19+9+2+1, 19+9+3+1, 19+9+5+1, 19+9+5+2+1, 19+9+5+3+1,
 15 19+9+6+1, 19+9+6+2+1, 19+9+6+3+1, 19+9+6+5+1, 19+9+6+5+2+1, 19+9+6+5+3+1, 19+9+7+1,
 19+9+7+2+1, 19+9+7+3+1, 19+9+7+5+1, 19+9+7+5+2+1, 19+9+7+5+3+1, 19+9+8+1, 19+9+8+2+1,
 19+9+8+3+1, 19+9+8+5+1, 19+9+8+5+2+1, 19+9+8+5+3+1, 19+10+1, 19+10+2+1, 19+10+3+1,
 19+10+5+1, 19+10+5+2+1, 19+10+5+3+1, 19+10+6+1, 19+10+6+2+1, 19+10+6+3+1, 19+10+6+5+1,
 19+10+6+5+2+1, 19+10+6+5+3+1, 19+10+7+1, 19+10+7+2+1, 19+10+7+3+1, 19+10+7+5+1,
 20 19+10+7+5+2+1, 19+10+7+5+3+1, 19+10+8+1, 19+10+8+2+1, 19+10+8+3+1, 19+10+8+5+1,
 19+10+8+5+2+1, 19+10+8+5+3+1, 19+10+9+1, 19+10+9+2+1, 19+10+9+3+1, 19+10+9+5+1,
 19+10+9+5+2+1, 19+10+9+5+3+1, 19+10+9+6+1, 19+10+9+6+2+1, 19+10+9+6+3+1,
 19+10+9+6+5+1, 19+10+9+6+5+2+1, 19+10+9+6+5+3+1, 19+10+9+7+1, 19+10+9+7+2+1,
 19+10+9+7+3+1, 19+10+9+7+5+1, 19+10+9+7+5+2+1, 19+10+9+7+5+3+1, 19+10+9+8+1,
 25 19+10+9+8+2+1, 19+10+9+8+3+1, 19+10+9+8+5+1, 19+10+9+8+5+2+1, 19+10+9+8+5+3+1,
 19+11+1, 19+11+2+1, 19+11+3+1, 19+11+5+1, 19+11+5+2+1, 19+11+5+3+1, 19+12+1, 19+12+2+1,
 19+12+3+1, 19+12+5+1, 19+12+5+2+1, 19+12+5+3+1, 19+13+1, 19+13+2+1, 19+13+3+1,
 19+13+5+1, 19+13+5+2+1, 19+13+5+3+1, 19+13+6+1, 19+13+6+2+1, 19+13+6+3+1, 19+13+6+5+1,
 19+13+6+5+2+1, 19+13+6+5+3+1, 19+13+7+1, 19+13+7+2+1, 19+13+7+3+1, 19+13+7+5+1,
 30 19+13+7+5+2+1, 19+13+7+5+3+1, 19+13+8+1, 19+13+8+2+1, 19+13+8+3+1, 19+13+8+5+1,
 19+13+8+5+2+1, 19+13+8+5+3+1, 19+13+9+1, 19+13+9+2+1, 19+13+9+3+1, 19+13+9+5+1,
 19+13+9+5+2+1, 19+13+9+5+3+1, 19+13+9+6+1, 19+13+9+6+2+1, 19+13+9+6+3+1,
 19+13+9+6+5+1, 19+13+9+6+5+2+1, 19+13+9+6+5+3+1, 19+13+9+7+1, 19+13+9+7+2+1,
 19+13+9+7+3+1, 19+13+9+7+5+1, 19+13+9+7+5+2+1, 19+13+9+7+5+3+1, 19+13+9+8+1,
 35 19+13+9+8+2+1, 19+13+9+8+3+1, 19+13+9+8+5+1, 19+13+9+8+5+2+1, 19+13+9+8+5+3+1,
 19+13+10+1, 19+13+10+2+1, 19+13+10+3+1, 19+13+10+5+1, 19+13+10+5+2+1, 19+13+10+5+3+1,
 19+13+10+6+1, 19+13+10+6+2+1, 19+13+10+6+3+1, 19+13+10+6+5+1, 19+13+10+6+5+2+1,
 19+13+10+6+5+3+1, 19+13+10+7+1, 19+13+10+7+2+1, 19+13+10+7+3+1, 19+13+10+7+5+1,
 19+13+10+7+5+2+1, 19+13+10+7+5+3+1, 19+13+10+8+1, 19+13+10+8+2+1, 19+13+10+8+3+1,
 40 19+13+10+8+5+1, 19+13+10+8+5+2+1, 19+13+10+8+5+3+1, 19+13+10+9+1, 19+13+10+9+2+1,
 19+13+10+9+3+1, 19+13+10+9+5+1, 19+13+10+9+5+2+1, 19+13+10+9+5+3+1, 19+13+10+9+6+1,
 19+13+10+9+6+2+1, 19+13+10+9+6+3+1, 19+13+10+9+6+5+1, 19+13+10+9+6+5+2+1,
 19+13+10+9+6+5+3+1, 19+13+10+9+7+1, 19+13+10+9+7+2+1, 19+13+10+9+7+3+1,
 19+13+10+9+7+5+1, 19+13+10+9+7+5+2+1, 19+13+10+9+7+5+3+1, 19+13+10+9+8+1,
 45 19+13+10+9+8+2+1, 19+13+10+9+8+3+1, 19+13+10+9+8+5+1, 19+13+10+9+8+5+2+1,
 19+13+10+9+8+5+3+1, 19+13+11+1, 19+13+11+2+1, 19+13+11+3+1, 19+13+11+5+1,
 19+13+11+5+2+1, 19+13+11+5+3+1, 19+13+12+1, 19+13+12+2+1, 19+13+12+3+1, 19+13+12+5+1,
 19+13+12+5+2+1, 19+13+12+5+3+1, 19+14+1, 19+14+2+1, 19+14+3+1, 19+14+5+1, 19+14+5+2+1,
 19+14+5+3+1, 19+14+6+1, 19+14+6+2+1, 19+14+6+3+1, 19+14+6+5+1, 19+14+6+5+2+1,
 50 19+14+6+5+3+1, 19+14+7+1, 19+14+7+2+1, 19+14+7+3+1, 19+14+7+5+1, 19+14+7+5+2+1,
 19+14+7+5+3+1, 19+14+8+1, 19+14+8+2+1, 19+14+8+3+1, 19+14+8+5+1, 19+14+8+5+2+1,
 19+14+8+5+3+1, 19+14+9+1, 19+14+9+2+1, 19+14+9+3+1, 19+14+9+5+1, 19+14+9+5+2+1,
 19+14+9+5+3+1, 19+14+9+6+1, 19+14+9+6+2+1, 19+14+9+6+3+1, 19+14+9+6+5+1,
 19+14+9+6+5+2+1, 19+14+9+6+5+3+1, 19+14+9+7+1, 19+14+9+7+2+1, 19+14+9+7+3+1,
 55 19+14+9+7+5+1, 19+14+9+7+5+2+1, 19+14+9+7+5+3+1, 19+14+9+8+1, 19+14+9+8+2+1,
 19+14+9+8+3+1, 19+14+9+8+5+1, 19+14+9+8+5+2+1, 19+14+9+8+5+3+1, 19+14+10+1,
 19+14+10+2+1, 19+14+10+3+1, 19+14+10+5+1, 19+14+10+5+2+1, 19+14+10+5+3+1,
 19+14+10+6+1, 19+14+10+6+2+1, 19+14+10+6+3+1, 19+14+10+6+5+1, 19+14+10+6+5+2+1,
 19+14+10+6+5+3+1, 19+14+10+7+1, 19+14+10+7+2+1, 19+14+10+7+3+1, 19+14+10+7+5+1,
 60 19+14+10+7+5+2+1, 19+14+10+7+5+3+1, 19+14+10+8+1, 19+14+10+8+2+1, 19+14+10+8+3+1,

19+14+10+8+5+1, 19+14+10+8+5+2+1, 19+14+10+8+5+3+1, 19+14+10+9+1, 19+14+10+9+2+1,
 19+14+10+9+3+1, 19+14+10+9+5+1, 19+14+10+9+5+2+1, 19+14+10+9+5+3+1, 19+14+10+9+6+1,
 19+14+10+9+6+2+1, 19+14+10+9+6+3+1, 19+14+10+9+6+5+1, 19+14+10+9+6+5+2+1,
 19+14+10+9+6+5+3+1, 19+14+10+9+7+1, 19+14+10+9+7+2+1, 19+14+10+9+7+3+1,
 5 19+14+10+9+7+5+1, 19+14+10+9+7+5+2+1, 19+14+10+9+7+5+3+1, 19+14+10+9+8+1,
 19+14+10+9+8+2+1, 19+14+10+9+8+3+1, 19+14+10+9+8+5+1, 19+14+10+9+8+5+2+1,
 19+14+10+9+8+5+3+1, 19+14+11+1, 19+14+11+2+1, 19+14+11+3+1, 19+14+11+5+1,
 19+14+11+5+2+1, 19+14+11+5+3+1, 19+14+12+1, 19+14+12+2+1, 19+14+12+3+1, 19+14+12+5+1,
 19+14+12+5+2+1, 19+14+12+5+3+1, 19+14+13+1, 19+14+13+2+1, 19+14+13+3+1, 19+14+13+5+1,
 10 19+14+13+5+2+1, 19+14+13+5+3+1, 19+14+13+6+1, 19+14+13+6+2+1, 19+14+13+6+3+1,
 19+14+13+6+5+1, 19+14+13+6+5+2+1, 19+14+13+6+5+3+1, 19+14+13+7+1, 19+14+13+7+2+1,
 19+14+13+7+3+1, 19+14+13+7+5+1, 19+14+13+7+5+2+1, 19+14+13+7+5+3+1, 19+14+13+8+1,
 19+14+13+8+2+1, 19+14+13+8+3+1, 19+14+13+8+5+1, 19+14+13+8+5+2+1, 19+14+13+8+5+3+1,
 19+14+13+9+1, 19+14+13+9+2+1, 19+14+13+9+3+1, 19+14+13+9+5+1, 19+14+13+9+5+2+1,
 15 19+14+13+9+5+3+1, 19+14+13+9+6+1, 19+14+13+9+6+2+1, 19+14+13+9+6+3+1,
 19+14+13+9+6+5+1, 19+14+13+9+6+5+2+1, 19+14+13+9+6+5+3+1, 19+14+13+9+7+1,
 19+14+13+9+7+2+1, 19+14+13+9+7+3+1, 19+14+13+9+7+5+1, 19+14+13+9+7+5+2+1,
 19+14+13+9+7+5+3+1, 19+14+13+9+8+1, 19+14+13+9+8+2+1, 19+14+13+9+8+3+1,
 19+14+13+9+8+5+1, 19+14+13+9+8+5+2+1, 19+14+13+9+8+5+3+1, 19+14+13+10+1,
 20 19+14+13+10+2+1, 19+14+13+10+3+1, 19+14+13+10+5+1, 19+14+13+10+5+2+1,
 19+14+13+10+5+3+1, 19+14+13+10+6+1, 19+14+13+10+6+2+1, 19+14+13+10+6+3+1,
 19+14+13+10+6+5+1, 19+14+13+10+6+5+2+1, 19+14+13+10+6+5+3+1, 19+14+13+10+7+1,
 19+14+13+10+7+2+1, 19+14+13+10+7+3+1, 19+14+13+10+7+5+1, 19+14+13+10+7+5+2+1,
 19+14+13+10+7+5+3+1, 19+14+13+10+8+1, 19+14+13+10+8+2+1, 19+14+13+10+8+3+1,
 25 19+14+13+10+8+5+1, 19+14+13+10+8+5+2+1, 19+14+13+10+8+5+3+1, 19+14+13+10+9+1,
 19+14+13+10+9+2+1, 19+14+13+10+9+3+1, 19+14+13+10+9+5+1, 19+14+13+10+9+5+2+1,
 19+14+13+10+9+5+3+1, 19+14+13+10+9+6+1, 19+14+13+10+9+6+2+1, 19+14+13+10+9+6+3+1,
 19+14+13+10+9+6+5+1, 19+14+13+10+9+6+5+2+1, 19+14+13+10+9+6+5+3+1,
 19+14+13+10+9+7+1, 19+14+13+10+9+7+2+1, 19+14+13+10+9+7+3+1, 19+14+13+10+9+7+5+1,
 30 19+14+13+10+9+7+5+2+1, 19+14+13+10+9+7+5+3+1, 19+14+13+10+9+8+1,
 19+14+13+10+9+8+2+1, 19+14+13+10+9+8+3+1, 19+14+13+10+9+8+5+1,
 19+14+13+10+9+8+5+2+1, 19+14+13+10+9+8+5+3+1, 19+14+13+11+1, 19+14+13+11+2+1,
 19+14+13+11+3+1, 19+14+13+11+5+1, 19+14+13+11+5+2+1, 19+14+13+11+5+3+1,
 35 19+14+13+12+1, 19+14+13+12+2+1, 19+14+13+12+3+1, 19+14+13+12+5+1, 19+14+13+12+5+2+1,
 19+14+13+12+5+3+1, 22+1, 22+2+1, 22+3+1, 22+5+1, 22+5+2+1, 22+5+3+1, 22+6+1, 22+6+2+1,
 22+6+3+1, 22+6+5+1, 22+6+5+2+1, 22+6+5+3+1, 22+7+1, 22+7+2+1, 22+7+3+1, 22+7+5+1,
 22+7+5+2+1, 22+7+5+3+1, 22+8+1, 22+8+2+1, 22+8+3+1, 22+8+5+1, 22+8+5+2+1, 22+8+5+3+1,
 22+9+1, 22+9+2+1, 22+9+3+1, 22+9+5+1, 22+9+5+2+1, 22+9+5+3+1, 22+9+6+1, 22+9+6+2+1,
 22+9+6+3+1, 22+9+6+5+1, 22+9+6+5+2+1, 22+9+6+5+3+1, 22+9+7+1, 22+9+7+2+1, 22+9+7+3+1,
 40 22+9+7+5+1, 22+9+7+5+2+1, 22+9+7+5+3+1, 22+9+8+1, 22+9+8+2+1, 22+9+8+3+1, 22+9+8+5+1,
 22+9+8+5+2+1, 22+9+8+5+3+1, 22+10+1, 22+10+2+1, 22+10+3+1, 22+10+5+1, 22+10+5+2+1,
 22+10+5+3+1, 22+10+6+1, 22+10+6+2+1, 22+10+6+3+1, 22+10+6+5+1, 22+10+6+5+2+1,
 22+10+6+5+3+1, 22+10+7+1, 22+10+7+2+1, 22+10+7+3+1, 22+10+7+5+1, 22+10+7+5+2+1,
 22+10+7+5+3+1, 22+10+8+1, 22+10+8+2+1, 22+10+8+3+1, 22+10+8+5+1, 22+10+8+5+2+1,
 45 22+10+8+5+3+1, 22+10+9+1, 22+10+9+2+1, 22+10+9+3+1, 22+10+9+5+1, 22+10+9+5+2+1,
 22+10+9+5+3+1, 22+10+9+6+1, 22+10+9+6+2+1, 22+10+9+6+3+1, 22+10+9+6+5+1,
 22+10+9+6+5+2+1, 22+10+9+6+5+3+1, 22+10+9+7+1, 22+10+9+7+2+1, 22+10+9+7+3+1,
 22+10+9+7+5+1, 22+10+9+7+5+2+1, 22+10+9+7+5+3+1, 22+10+9+8+1, 22+10+9+8+2+1,
 22+10+9+8+3+1, 22+10+9+8+5+1, 22+10+9+8+5+2+1, 22+10+9+8+5+3+1, 22+11+1, 22+11+2+1,
 50 22+11+3+1, 22+11+5+1, 22+11+5+2+1, 22+11+5+3+1, 22+12+1, 22+12+2+1, 22+12+3+1,
 22+12+5+1, 22+12+5+2+1, 22+12+5+3+1, 22+13+1, 22+13+2+1, 22+13+3+1, 22+13+5+1,
 22+13+5+2+1, 22+13+5+3+1, 22+13+6+1, 22+13+6+2+1, 22+13+6+3+1, 22+13+6+5+1,
 22+13+6+5+2+1, 22+13+6+5+3+1, 22+13+7+1, 22+13+7+2+1, 22+13+7+3+1, 22+13+7+5+1,
 22+13+7+5+2+1, 22+13+7+5+3+1, 22+13+8+1, 22+13+8+2+1, 22+13+8+3+1, 22+13+8+5+1,
 55 22+13+8+5+2+1, 22+13+8+5+3+1, 22+13+9+1, 22+13+9+2+1, 22+13+9+3+1, 22+13+9+5+1,
 22+13+9+5+2+1, 22+13+9+5+3+1, 22+13+9+6+1, 22+13+9+6+2+1, 22+13+9+6+3+1,
 22+13+9+6+5+1, 22+13+9+6+5+2+1, 22+13+9+6+5+3+1, 22+13+9+7+1, 22+13+9+7+2+1,
 22+13+9+7+3+1, 22+13+9+7+5+1, 22+13+9+7+5+2+1, 22+13+9+7+5+3+1, 22+13+9+8+1,
 22+13+9+8+2+1, 22+13+9+8+3+1, 22+13+9+8+5+1, 22+13+9+8+5+2+1, 22+13+9+8+5+3+1,
 60 22+13+10+1, 22+13+10+2+1, 22+13+10+3+1, 22+13+10+5+1, 22+13+10+5+2+1, 22+13+10+5+3+1,

22+13+10+6+1, 22+13+10+6+2+1, 22+13+10+6+3+1, 22+13+10+6+5+1, 22+13+10+6+5+2+1,
 22+13+10+6+5+3+1, 22+13+10+7+1, 22+13+10+7+2+1, 22+13+10+7+3+1, 22+13+10+7+5+1,
 22+13+10+7+5+2+1, 22+13+10+7+5+3+1, 22+13+10+8+1, 22+13+10+8+2+1, 22+13+10+8+3+1,
 22+13+10+8+5+1, 22+13+10+8+5+2+1, 22+13+10+8+5+3+1, 22+13+10+9+1, 22+13+10+9+2+1,
 5 22+13+10+9+3+1, 22+13+10+9+5+1, 22+13+10+9+5+2+1, 22+13+10+9+5+3+1, 22+13+10+9+6+1,
 22+13+10+9+6+2+1, 22+13+10+9+6+3+1, 22+13+10+9+6+5+1, 22+13+10+9+6+5+2+1,
 22+13+10+9+6+5+3+1, 22+13+10+9+7+1, 22+13+10+9+7+2+1, 22+13+10+9+7+3+1,
 22+13+10+9+7+5+1, 22+13+10+9+7+5+2+1, 22+13+10+9+7+5+3+1, 22+13+10+9+8+1,
 22+13+10+9+8+2+1, 22+13+10+9+8+3+1, 22+13+10+9+8+5+1, 22+13+10+9+8+5+2+1,
 10 22+13+10+9+8+5+3+1, 22+13+11+1, 22+13+11+2+1, 22+13+11+3+1, 22+13+11+5+1,
 22+13+11+5+2+1, 22+13+11+5+3+1, 22+13+12+1, 22+13+12+2+1, 22+13+12+3+1, 22+13+12+5+1,
 22+13+12+5+2+1, 22+13+12+5+3+1, 22+14+1, 22+14+2+1, 22+14+3+1, 22+14+5+1, 22+14+5+2+1,
 22+14+5+3+1, 22+14+6+1, 22+14+6+2+1, 22+14+6+3+1, 22+14+6+5+1, 22+14+6+5+2+1,
 22+14+6+5+3+1, 22+14+7+1, 22+14+7+2+1, 22+14+7+3+1, 22+14+7+5+1, 22+14+7+5+2+1,
 15 22+14+7+5+3+1, 22+14+8+1, 22+14+8+2+1, 22+14+8+3+1, 22+14+8+5+1, 22+14+8+5+2+1,
 22+14+8+5+3+1, 22+14+9+1, 22+14+9+2+1, 22+14+9+3+1, 22+14+9+5+1, 22+14+9+5+2+1,
 22+14+9+5+3+1, 22+14+9+6+1, 22+14+9+6+2+1, 22+14+9+6+3+1, 22+14+9+6+5+1,
 22+14+9+6+5+2+1, 22+14+9+6+5+3+1, 22+14+9+7+1, 22+14+9+7+2+1, 22+14+9+7+3+1,
 22+14+9+7+5+1, 22+14+9+7+5+2+1, 22+14+9+7+5+3+1, 22+14+9+8+1, 22+14+9+8+2+1,
 20 22+14+9+8+3+1, 22+14+9+8+5+1, 22+14+9+8+5+2+1, 22+14+9+8+5+3+1, 22+14+10+1,
 22+14+10+2+1, 22+14+10+3+1, 22+14+10+5+1, 22+14+10+5+2+1, 22+14+10+5+3+1,
 22+14+10+6+1, 22+14+10+6+2+1, 22+14+10+6+3+1, 22+14+10+6+5+1, 22+14+10+6+5+2+1,
 22+14+10+6+5+3+1, 22+14+10+7+1, 22+14+10+7+2+1, 22+14+10+7+3+1, 22+14+10+7+5+1,
 22+14+10+7+5+2+1, 22+14+10+7+5+3+1, 22+14+10+8+1, 22+14+10+8+2+1, 22+14+10+8+3+1,
 25 22+14+10+8+5+1, 22+14+10+8+5+2+1, 22+14+10+8+5+3+1, 22+14+10+9+1, 22+14+10+9+2+1,
 22+14+10+9+3+1, 22+14+10+9+5+1, 22+14+10+9+5+2+1, 22+14+10+9+5+3+1, 22+14+10+9+6+1,
 22+14+10+9+6+2+1, 22+14+10+9+6+3+1, 22+14+10+9+6+5+1, 22+14+10+9+6+5+2+1,
 22+14+10+9+6+5+3+1, 22+14+10+9+7+1, 22+14+10+9+7+2+1, 22+14+10+9+7+3+1,
 22+14+10+9+7+5+1, 22+14+10+9+7+5+2+1, 22+14+10+9+7+5+3+1, 22+14+10+9+8+1,
 30 22+14+10+9+8+2+1, 22+14+10+9+8+3+1, 22+14+10+9+8+5+1, 22+14+10+9+8+5+2+1,
 22+14+10+9+8+5+3+1, 22+14+11+1, 22+14+11+2+1, 22+14+11+3+1, 22+14+11+5+1,
 22+14+11+5+2+1, 22+14+11+5+3+1, 22+14+12+1, 22+14+12+2+1, 22+14+12+3+1, 22+14+12+5+1,
 22+14+12+5+2+1, 22+14+12+5+3+1, 22+14+13+1, 22+14+13+2+1, 22+14+13+3+1, 22+14+13+5+1,
 22+14+13+5+2+1, 22+14+13+5+3+1, 22+14+13+6+1, 22+14+13+6+2+1, 22+14+13+6+3+1,
 35 22+14+13+6+5+1, 22+14+13+6+5+2+1, 22+14+13+6+5+3+1, 22+14+13+7+1, 22+14+13+7+2+1,
 22+14+13+7+3+1, 22+14+13+7+5+1, 22+14+13+7+5+2+1, 22+14+13+7+5+3+1, 22+14+13+8+1,
 22+14+13+8+2+1, 22+14+13+8+3+1, 22+14+13+8+5+1, 22+14+13+8+5+2+1, 22+14+13+8+5+3+1,
 22+14+13+9+1, 22+14+13+9+2+1, 22+14+13+9+3+1, 22+14+13+9+5+1, 22+14+13+9+5+2+1,
 22+14+13+9+5+3+1, 22+14+13+9+6+1, 22+14+13+9+6+2+1, 22+14+13+9+6+3+1,
 40 22+14+13+9+6+5+1, 22+14+13+9+6+5+2+1, 22+14+13+9+6+5+3+1, 22+14+13+9+7+1,
 22+14+13+9+7+2+1, 22+14+13+9+7+3+1, 22+14+13+9+7+5+1, 22+14+13+9+7+5+2+1,
 22+14+13+9+7+5+3+1, 22+14+13+9+8+1, 22+14+13+9+8+2+1, 22+14+13+9+8+3+1,
 22+14+13+9+8+5+1, 22+14+13+9+8+5+2+1, 22+14+13+9+8+5+3+1, 22+14+13+10+1,
 22+14+13+10+2+1, 22+14+13+10+3+1, 22+14+13+10+5+1, 22+14+13+10+5+2+1,
 45 22+14+13+10+5+3+1, 22+14+13+10+6+1, 22+14+13+10+6+2+1, 22+14+13+10+6+3+1,
 22+14+13+10+6+5+1, 22+14+13+10+6+5+2+1, 22+14+13+10+6+5+3+1, 22+14+13+10+7+1,
 22+14+13+10+7+2+1, 22+14+13+10+7+3+1, 22+14+13+10+7+5+1, 22+14+13+10+7+5+2+1,
 22+14+13+10+7+5+3+1, 22+14+13+10+8+1, 22+14+13+10+8+2+1, 22+14+13+10+8+3+1,
 22+14+13+10+8+5+1, 22+14+13+10+8+5+2+1, 22+14+13+10+8+5+3+1, 22+14+13+10+9+1,
 50 22+14+13+10+9+2+1, 22+14+13+10+9+3+1, 22+14+13+10+9+5+1, 22+14+13+10+9+5+2+1,
 22+14+13+10+9+5+3+1, 22+14+13+10+9+6+1, 22+14+13+10+9+6+2+1, 22+14+13+10+9+6+3+1,
 22+14+13+10+9+6+5+1, 22+14+13+10+9+6+5+2+1, 22+14+13+10+9+6+5+3+1,
 22+14+13+10+9+7+1, 22+14+13+10+9+7+2+1, 22+14+13+10+9+7+3+1, 22+14+13+10+9+7+5+1,
 22+14+13+10+9+7+5+2+1, 22+14+13+10+9+7+5+3+1, 22+14+13+10+9+8+1,
 55 22+14+13+10+9+8+2+1, 22+14+13+10+9+8+3+1, 22+14+13+10+9+8+5+1,
 22+14+13+10+9+8+5+2+1, 22+14+13+10+9+8+5+3+1, 22+14+13+11+1, 22+14+13+11+2+1,
 22+14+13+11+3+1, 22+14+13+11+5+1, 22+14+13+11+5+2+1, 22+14+13+11+5+3+1,
 22+14+13+12+1, 22+14+13+12+2+1, 22+14+13+12+3+1, 22+14+13+12+5+1, 22+14+13+12+5+2+1,
 22+14+13+12+5+3+1.

- У наведеному вище переліку числа відносяться до варіантів здійснення відповідно до їхньої нумерації, зазначеної вище, у той час як "+" вказує залежність від іншого варіанту здійснення. Різні індивідуалізовані варіанти здійснення відділені комами. Інакше кажучи, наприклад, "5+2+1" відноситься до варіанту здійснення 5), що залежить від варіанту здійснення 2), що залежить від варіанту здійснення 1), тобто, варіант здійснення "5+2+1" відповідає варіанту здійснення 5), що додатково характеризується ознаками варіантів здійснення 2) та 1).

Скорочення (які використовуються вище або нижче):

водн.	водний
атм	атмосфера
Bu	бутил, такий як у tBu = трет-бутил = третинний бутил
ELSD	детектування розсіювання світла при випарюванні
екв	еквівалент(-и)
ES	розпилення електронів
FC	флеш-хроматографія на силікагелі
Фіг	фігура
год.	година(-и)
¹ H-ЯМР	ядерний магнітний резонанс протону
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
PX-МС	рідинна хроматографія - мас-спектроскопія
М	точний мас-спектр (як використовується для PX-МС)
MeCN	ацетонітрил
MeOH	метанол
МГц	мегагерц
мкл	мікролітр
хвил.	хвилина(-и)
МС	мас-спектроскопія
N	нормальність
прсп.	препаративна
PSD	розподіл частинок за розмірами
ВВ	відносна вологість
КТ	кімнатна температура
насич.	насичений
t _Р	час утримання
УФ	ультрафіолетовий

Експериментальна частина

- 10 Усі температури зазначені у °C.
PX-МС

Можуть застосовуватися, наприклад, наступні умови: апаратура: Agilent серії 1100 з мас-спектроскопичним детектуванням (МС: Finnigan single quadrupole). Колонка: Agilent Zorbax SB-Aq, (3,5 мкм, 4,6 × 50 мм). Умови: MeCN [елюент А]; вода + 0,04 % TFA [елюент Б]. Градієнт: 95 % Б → 5 %Б протягом 1,5 хвил. (потік: 4,5 мл/хвил.). Детектування: УФ + МС.

- 15 Метод порошкової рентгенівської дифрактометрії (ПРД)

Спектри порошкової рентгенівської дифракції одержували на рентгенівському дифрактометрі Bruker D8 Advance, обладнаному детектором Lynxeye, що працює із використанням CuKα-випромінювання у режимі відбивання (зв'язані два Тета/Тета). Звичайно, параметри електроживлення рентгенівської трубки становили 40 кВ/40 мА. Застосовували величину кроку 0,02° (2θ) та тривалість кроку, що становить 76,8 сек, у межах діапазону розгортки 3 - 50° для 2θ. Щілину розхідності встановлювали на фіксоване значення 0,3. Порошки злегка спресовували у монокристалічний кремнієвий тримач для зразків глибиною 0,5 мм, та зразки обертали у своїй площині під час вимірювання. Дифракційні дані отримані за допомогою застосування комбінованого випромінювання Cu Kα1 та Kα2, без видалення Kα2. Точність значень 2θ, як презентовано у цій заявці, знаходиться у діапазоні, що становить +/- 0,1-0,2, як це звичайно має місце для спектрів порошкової рентгенівської дифракції, які традиційно реєструються.

- 20 Аналіз гравіметричної сорбції парів (ГСП)

30 Дослідження проводили на приладі з декількома зразками SPS-100n (компанія Projekt Messtechnik, Ульм, Німеччина), що працює у покроковому режимі при температурі 25 °C. Зразку давали врівноважитися при 40 % ВВ перед початком попередньо заданої програми зміни

вологості (застосовували 40-0-95-0-95-40 % ВВ, із кроком Δ ВВ 5 % та з максимальним часом врівноважування, що становить 24 години на крок). При цьому застосовували приблизно 20-30 мг кожного зразку. Класифікацію гігроскопічності проводили відповідно до Європейської Фармакопеї 8.0, наприклад, злегка гігроскопічний: підвищення маси становить менше 2 % та рівне або перевищує 0,2 % мас/мас; гігроскопічний: підвищення маси становить менше 15 % та рівне або перевищує 2 % мас/мас. Враховується зміна маси у межах між 40 % відносної вологості та 80 % відносної вологості у першому дослідженні адсорбції.

Диференційна скануюча калориметрія (ДСК)

Дані ДСК одержували на системі Mettler Toledo STARe System (модуль DSC822e, вимірювальна комірка з керамічним датчиком, та програмне забезпечення STAR версії 9.20), обладнаної 34-позиційним автоматичним пробовідбірником. Прилад калібрували за енергією та температурою за допомогою застосування сертифікованого індію. Звичайно 1-5 мг кожного зразку, у автоматично перфорованому алюмінієвому тиглі, нагрівали зі швидкістю 10 °C хвил.⁻¹, якщо не зазначене інше, від -20 °C до 280 °C. При цьому над зразком підтримували продувку азотом зі швидкістю 20 мл хвил.⁻¹. Для точок плавлення наведені пікові температури.

Термогравіметричний аналіз (ТГА)

Дані ТГА одержували на системі Mettler Toledo STARe System (модуль TGA851e та програмне забезпечення STAR версії 9.20), обладнаної 34-позиційним автоматичним пробовідбірником. Звичайно, приблизно 5 мг зразку, у автоматично перфорованому алюмінієвому тиглі, нагрівали зі швидкістю 10 °C хвил.⁻¹, якщо не зазначене інше, від 30 °C до 250 °C. При цьому над зразком підтримували продувку азотом зі швидкістю 10 мл хвил.⁻¹.

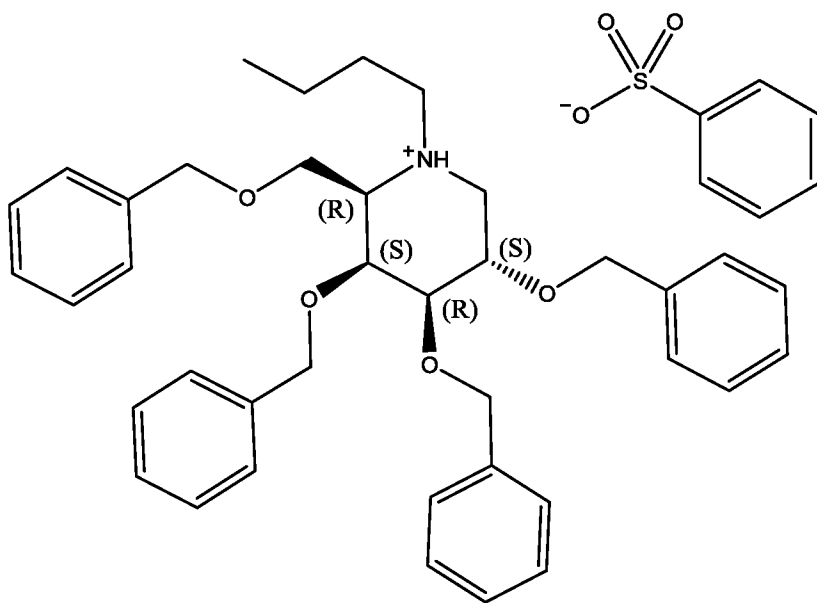
Розподіл часток за розмірами (PSD)

Вимірювання PSD виконували за допомогою лазерної дифракції, використовуючи метод мокрого диспергування. Дані одержували на приладі Mastersizer 2000 (компанія Malvern), обладнаному диспергатором Hydro 2000S, у діапазоні розмірів від 0,020 мкм до 2000 000 мкм. Як правило, приблизно 100 мг зразку у приблизно 20 мл Tegiloxan 3 (силіконове масло, № CAS 9016-00-6) диспергують в ультразвуковій ванні протягом приблизно 30 с та потім додають у диспергатор, попередньо наповнений Tegiloxan 3, поки не буде досягнуте затемнення, що становить приблизно 10 % - приблизно 30 %. Після закінчення часу циркуляції, що становить 5 хвил., виконували вимірювання зразку. Отримані у результаті значення розмірів часток (D10, D50 та D90) являють собою середнє значення 3-х вимірювань.

Посилальний Приклад 1:

СПОЛУКА може бути отримана у вигляді від білого до білого з жовтуватим відтінком порошку шляхом застосування способу, розкритого у WO 2004/054975.

Спосіб, розкритий у WO 2004/054975, може необов'язково включати виділення сполуки формули (III), як описано у WO 2004/054975, у вигляді солі бензолсульфонової кислоти. Наприклад, (2R, 3S, 4R, 5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-бутилпіридин-1-ійбензолсульфонат наступної формули



може бути отриманий наступним чином:

(2R, 3S, 4R, 5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-бутил-піперидин (20,0 г) розчиняли у ТВМЕ (100 мл) та MeOH (6 мл), потім охолоджували до 0 °С. Отримували розчин бензолсульфонової кислоти (4,37 г) у ТВМЕ (40 мл). Половину цього розчину (20 мл) додавали при температурі 0 °С протягом 30 хвил. Після витримування при 0 °С протягом 30 хвил, решту розчину бензолсульфонової кислоти (20 мл) додавали протягом 30 хвил. Суспензію перемішували при температурі 0 °С протягом наступних 30 хвил, відфільтровували та промивали холодним ТВМЕ (40 мл). Осад на фільтрі сушили до одержання (2R, 3S, 4R, 5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-бутилпіперидин-1-ійбензолсульфонату (13,15 г, вихід 52 %) у вигляді білих з жовтуватим відтінком кристалів (¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): 7,63-7,61 (m, 2H), 7,43-7,28 (m, 23H), 4,87-4,58 (m, 6H), 4,54-4,44 (m, 3H), 4,02-3,97 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,81-3,73 (m, 3H), 3,15-3,00 (m, 2H), 1,70-1,53 (m, 2H), 1,26-1,12 (m, 2H), 0,85-0,81 (m, 3H); МС (ESI): m/z=580,4 [M+H]⁺; т.пл. 91,5 °С, як було визначено шляхом ДСК; та при цьому діаграма порошкової рентгенівської дифракції мала піки при наступних кутах заломлення 2θ: 6,01°(100 %), 11,1°(11 %), 12,0°(11 %), 12,6°(5 %), 13,4°(6 %), 13,9°(9 %), 16,3°(8 %), 16,9°(12 %), 17,8°(9 %), та 20,7°(66 %).

Приклад 1: Одержання СПОЛУКИ у кристалічній формі 1

Кількості розчинників для кристалізації розраховують на основі вмісту встановленого (наприклад, шляхом РХ-МС) вмісту СПОЛУКИ (маса у кг = М), у неочищеному розчині Посилального Прикладу 1, наступним чином:

- кількість метанолу (кг): $S1=M \times 0,72$
- кількість води (кг): $S2=M \times 0,24$
- кількість ацетону, перша порція (кг): $S3=M \times 3,6$
- кількість ацетону, друга порція (кг): $S4=M \times 5,4$
- кількість ацетону, промивання (кг): $S5=M \times 2$

До маслянистого залишку неочищеної СПОЛУКИ, як описано у WO 2004/054975 (стор. 9, рядок 22), при кімнатній температурі додають відповідну кількість метанолу (= S1), відповідну кількість води (= S2), відповідну кількість сухого ацетону (= S3), для того, щоб одержати суспензію. Суспензію нагрівають до появи конденсату (55 °С-57 °С), для того, щоб розчинити неочищений продукт. При підтриманні температури при 55 °С, повільно додають (протягом 2 годин) відповідну кількість ацетону (= S4). Суспензію охолоджують до 40 °С протягом 60 хвил., перемішують при температурі 40 °С протягом 15 хвил. Якщо кристали не утворюються, додають зародки кристалів, потім починають охолодження до 0 °С протягом 2 год., та підтримують перемішування протягом 2 год. при 0 °С. Продукт збирають шляхом фільтрування, та осад на фільтрі промивають 3 рази відповідною кількістю ацетону (= S5) при 5 °С. Сушать у вакуумі при температурі 40 °С протягом 20 год.

Приклад 2: Одержання СПОЛУКИ у кристалічній формі 1

Кількості розчинників для кристалізації розраховували на основі вмісту встановленого (наприклад, шляхом РХ-МС) вмісту СПОЛУКИ (маса у кг = М), у неочищеному розчині Посилального Прикладу 1, наступним чином:

- кількість ізопропанолу (кг): $S1=M \times 1,18$
- кількість безводного ацетону (кг): $S2=M \times 4,95$
- кількість безводного ацетону (кг): $S3=M \times 2,67$
- кількість метанолу (кг): $S4=M \times 2,24$
- кількість метанолу (кг): $S5=M \times 0,88$
- кількість води (кг): $S6=M \times 0,06$
- кількість етилацетату (кг) $S7=M \times 2,13$
- кількість етилацетату (кг) $S8=M \times 0,23$
- активоване вугілля (кг) = $M \times 0,13$

Стадія 1: Маслянистий залишок неочищеної СПОЛУКИ, як описано у WO 2004/054975 (стор. 9, рядок 22), розчиняють у ізопропанолі (=S1) та нагрівають до 55 °С. Під час підтримання температури у діапазоні 50 °С-56 °С, протягом 30 хвил. додають безводний ацетон (=S2). Отриманий розчин охолоджують до 0 °С зі сталою швидкістю, що становить 0,27 °С/хвил., та отриману суспензію перемішують протягом 2 годин. Продукт збирають за допомогою фільтрування. Осад на фільтрі промивають безводним ацетоном (=S3) при 0 °С, та потім сушать при зниженому тиску, що становить менше 40 мбар, при 30 °С протягом 18 год.

Стадія 2: Продукт стадії 1 розчиняють у метанолі (=S4) при температурі 45 °С та фільтрують через активоване вугілля (Norit™ SX1). Отриманий розчин випарюють шляхом вакуумної дистиляції при температурі 45 °С або нижче, до тих пір, поки дистилат не буде спостерігатися. Залишок після перегонки розчиняють у метанолі (=S5) та воді (=S6), та отриманий розчин нагрівають до 56 °С. Підтримуючи температуру, протягом 30 хвил. додають етилацетат (=S7).

Отриману суспензію охолоджують до 0 °C зі сталою швидкістю, що становить 0,9 °C/хвил., та перемішують протягом 2 годин при 0 °C. Білий кристалічний матеріал СПОЛУКИ збирають шляхом фільтрування, промивають двічі етилацетатом (=S8) при 0 °C та сушать при зниженому тиску, що становить менше 40 мбар, при 30 °C.

5 Посилальний Приклад 3: Одержання СПОЛУКИ у кристалічній формі 1

Кількості розчинників для кристалізації розраховують на основі вмісту встановленого (наприклад, шляхом РХ-МС) вмісту СПОЛУКИ (маса у кг = М), у неочищеному розчині Посилального Прикладу 1, наступним чином:

- кількість безводного ацетону (кг): $S1=M \times 3,14$

10 - вода (кг): $S2=M \times 0,05$

- кількість безводного ацетону (кг): $S3=M \times 3,14$

- кількість безводного ацетону (кг): $S4=M \times 3,14$

- метанол (кг): $S5=M \times 0,54$

- вода (кг): $S6=M \times 0,13$

15 - активоване вугілля (кг): $S7=M \times 0,05$

- безводний ацетон (кг): $S8=M \times 1,28$

- безводний ацетон (кг): $S9=M \times 0,85$

- безводний ацетон (кг): $S10=M \times 2,96$

- безводний ацетон (кг): $S11=M \times 0,85$

20 Стадія 1: До маслянистого залишку неочищеної СПОЛУКИ, як описано у WO 2004/054975 (стор. 9, рядок 22), при кімнатній температурі додають відповідну кількість безводного ацетону (=S1), для того щоб отримати суспензію. Суспензію нагрівають до появи конденсату (57 °C), для того щоб розчинити неочищений продукт, та обережно додають воду (=S2), до тих пір, поки не отримають прозорий розчин. Додають додатковий безводний ацетон (=S3) та охолоджують до 25 40 °C протягом 60 хвил., та далі перемішують при температурі 40 °C протягом 15 хвил. Якщо кристали не утворюються, додають зародки кристалів, потім починають охолодження до 0 °C протягом 2 год., в умовах перемішування, протягом додаткових 2 год. при 0 °C. Продукт збирають за допомогою фільтрування, та осад на фільтрі промивають безводним ацетоном (=S4).

30 Стадія 2: Продукт стадії 1 розчиняють у метанолі (=S5) та воді (=S6), нагрівають до 60 °C, для того, щоб отримати розчин. Необов'язково цей розчин обробляють активованим вугіллям (=S7) протягом 30 хвилин, та фільтрують. До теплого розчину протягом 30 хвил. додають безводний ацетон (=S8). Підтримують нагрівання із зворотним холодильником протягом ≥ 30 хвил. (прибл. 57 °C). До цієї суміші додають ацетон (=S9), а потім зародки кристалів (тільки у 35 тому випадку, коли утворення кристалів не спостерігається). Потім перемішують та протягом ≥ 2 год. додають безводний ацетон (=S10). Суспензію охолоджують до -5 °C протягом 4 год., потім збовтують протягом 2 год. при -5 °C. Продукт збирають за допомогою фільтрування, та осад на фільтрі двічі промивають безводним ацетоном (=S11) при -5 °C. Сушать в умовах вакууму до одержання сталої маси.

40

Таблиця 2:

Дані визначення характеристик СПОЛУКИ у кристалічній формі 1

Метод	Зведені дані	Примітка
ПРД	Кристалічна	дивись Фіг. 1
¹ H-ЯМР	Однорідна	-
ДСК	Ендотермічне плавлення з піком при температурі 130 °C	-
ТГА	Втрата маси < 0,1 % у діапазоні від 31,5 до 140 °C	-
Гігроскопічність	Не гігроскопічна	-

Дані відносно розміру частинок СПОЛУКИ у кристалічній формі 1

45 Встановлення розміру частинок СПОЛУКИ у кристалічній формі 1, яку отримували у Прикладах 1, 2 та Посилальному Прикладі 3, виконували шляхом використання методу, описаного у цій заявці. Кожне значення у Таблиці 3 являє собою середнє значення, отримане щонайменше з п'яти окремих партій кристалізації, кожна з яких вимірюється у трьох повторях.

Таблиця 3

	D10 [мкм]	D50 [мкм]	D90 [мкм]
Приклад 1	11	79	169
Приклад 2	7	57	138
Посилальний Приклад 3	7	22	42

Приклад 4: Виготовлення капсул, які містять СПОЛУКУ у кристалічній формі 1

- СПОЛУКУ у відповідності з даним винаходом та безводну лактозу змішують, просіюють на ударно-відбивній дробарці (наприклад, із гладким ситом у 1 мм), та змішують, використовуючи дифузійний змішувач (наприклад, 100 оборотів). На окремій стадії просівають (наприклад, із гладким ситом у 1 мм) тальк, та додають у суміш. Отриману суміш змішують ще раз (наприклад, 100 оборотів). Готову суміш переносять у капсулонаповнювальну машину, зокрема у машину типу дозатору, та наповнюють тверді желатинові капсули. Таблиця 4 узагальнює типові кількості виробничого процесу.

Таблиця 4

Матеріал	Додаткова інформація	Кількість (партія 80 кг)	Стандартна доза
СПОЛУКА у відповідності з даним винаходом	Активний інгредієнт	45,45 кг	250 мг
Безводна лактоза	Розріджувач	30,55 кг	168 мг
Тальк	Ковзка речовина	4,00 кг	22 мг
Тверді желатинові капсули	Розмір 0	180 000 капсул	1 капсула

- Фармацевтичні препарати, що містять кристалічну СПОЛУКУ відповідно до даного винаходу, такі як порошкові суміші (зокрема, капсули, що містять такі порошкові суміші) можуть бути виготовлені за різними способами. Однак, певні фізичні/хімічні властивості СПОЛУКИ відповідно до даного винаходу та/або певні фізичні/хімічні властивості готової суміші та/або певні фізичні/хімічні властивості капсули можуть приводити до одержання корисних властивостей, таких, які визначені вище. Наприклад, щільність (насипна щільність після ущільнення та/або насипна щільність до ущільнення) фармацевтичних композицій відповідно до даного винаходу може бути особливо переважною, зокрема, для виготовлення капсул.

Чистота СПОЛУКИ у кристалічній формі 1

- Визначення чистоти СПОЛУКИ у кристалічній формі 1, яку одержували у Прикладах 1 та 2, виконували за допомогою використання методу ВЕРХ, описаного у цій заявці. Кожне значення у Таблиці 5 являє собою середнє значення, отримане щонайменше з п'яти окремих партій кристалізації.

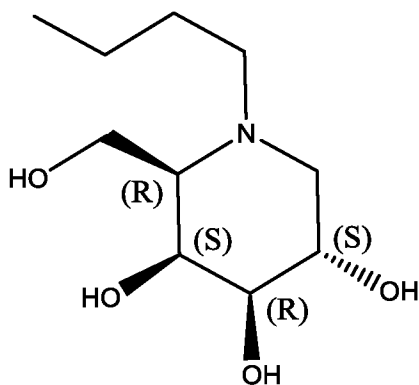
Таблиця 5

	Загальний вміст домішок [%]	Основна домішка - (2R, 3S, 4R, 5R)-1-бутил-2-(гідроксиметил)-піперидин-3,4,5-триол [%]
Приклад 1	0,52	0,43
Приклад 2	0,33	0,18

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

30

1. Кристалічна форма сполуки (2R,3S,4R,5S)-1-бутил-2-(гідроксиметил)піперидин-3,4,5-тріолу:



яка характеризується присутністю піків на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах заломлення 2θ : $5,6^\circ$, $17,7^\circ$ та $21,5^\circ$; причому зазначену діаграму порошкової рентгенівської дифракції отримують шляхом застосування комбінованого випромінювання $\text{CuK}\alpha 1$ та $\text{K}\alpha 2$, без видалення $\text{K}\alpha 2$; та точність значень 2θ знаходиться у діапазоні, що становить $2\theta \pm 0,2^\circ$.

2. Кристалічна форма сполуки (2R,3S,4R,5S)-1-бутил-2-(гідроксиметил)піперидин-3,4,5-тріолу за п. 1, яка характеризується присутністю піків на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах заломлення 2θ : $5,6^\circ$, $12,4^\circ$, $14,8^\circ$, $17,7^\circ$ та $21,5^\circ$; причому зазначену діаграму порошкової рентгенівської дифракції отримують шляхом застосування комбінованого випромінювання $\text{CuK}\alpha 1$ та $\text{K}\alpha 2$, без видалення $\text{K}\alpha 2$; та точність значень 2θ знаходиться у діапазоні, що становить $2\theta \pm 0,2^\circ$.

3. Кристалічна форма сполуки (2R,3S,4R,5S)-1-бутил-2-(гідроксиметил)піперидин-3,4,5-тріолу за п. 1, яка характеризується присутністю піків на діаграмі порошкової рентгенівської дифракції при наступних кутах заломлення 2θ : $5,6^\circ$, $12,4^\circ$, $13,4^\circ$, $14,8^\circ$, $16,8^\circ$, $17,7^\circ$, $19,4^\circ$, $21,5^\circ$, $22,1^\circ$ та $24,2^\circ$; причому зазначену діаграму порошкової рентгенівської дифракції отримують шляхом застосування комбінованого випромінювання $\text{CuK}\alpha 1$ та $\text{K}\alpha 2$, без видалення $\text{K}\alpha 2$; та точність значень 2θ знаходиться у діапазоні, що становить $2\theta \pm 0,2^\circ$.

4. Кристалічна форма сполуки (2R,3S,4R,5S)-1-бутил-2-(гідроксиметил)піперидин-3,4,5-тріолу за будь-яким з пп. 1-3, причому зазначена кристалічна форма показує ендотермічне плавлення з піком при температурі $130 \pm 3^\circ \text{C}$, як визначено диференційною скануючою калориметрією.

5. Кристалічна форма сполуки (2R,3S,4R,5S)-1-бутил-2-(гідроксиметил)піперидин-3,4,5-тріолу за п. 4, де зазначена кристалічна форма має загальний вміст домішок менше ніж $0,5 \pm 10\%$.

6. Кристалічна форма сполуки (2R,3S,4R,5S)-1-бутил-2-(гідроксиметил)піперидин-3,4,5-тріолу за будь-яким з пп. 1-5, де зазначена кристалічна форма по суті складається з частинок, які мають розподіл частинок за розмірами, де D50 дорівнює або перевищує 50 мкм.

7. Кристалічна форма сполуки (2R,3S,4R,5S)-1-бутил-2-(гідроксиметил)піперидин-3,4,5-тріолу за будь-яким з пп. 1-5, де зазначена кристалічна форма по суті складається з частинок, які мають розподіл частинок за розмірами, де D50 становить від 50 мкм $\pm 10\%$ до 300 мкм $\pm 10\%$.

8. Кристалічна форма сполуки (2R,3S,4R,5S)-1-бутил-2-(гідроксиметил)піперидин-3,4,5-тріолу за будь-яким з пп. 1-5, де зазначена кристалічна форма по суті складається з частинок, які мають розподіл частинок за розмірами, де D50 становить від 70 мкм $\pm 10\%$ до 250 мкм $\pm 10\%$.

9. Кристалічна форма сполуки (2R,3S,4R,5S)-1-бутил-2-(гідроксиметил)піперидин-3,4,5-тріолу за будь-яким з пп. 1-5, де зазначена кристалічна форма по суті складається з частинок, які мають розподіл частинок за розмірами, де

- D50 становить від 50 мкм $\pm 10\%$ до 150 мкм $\pm 10\%$; і

- D90 становить від 100 мкм $\pm 10\%$ до 400 мкм $\pm 10\%$.

10. Фармацевтична композиція, яка містить:

- від 55 мас. % $\pm 10\%$ до 75 мас. % $\pm 10\%$ кристалічної форми сполуки (2R,3S,4R,5S)-1-бутил-2-(гідроксиметил)піперидин-3,4,5-тріолу за будь-яким з пп. 1-9; та

- від 24 мас. % $\pm 10\%$ до 44 мас. % $\pm 10\%$ одного або більшої кількості розріджувачів, вибраних з групи, яка складається з безводної лактози, силіцифікованої мікрокристалічної целюлози, мікрокристалічної целюлози, вторинного кислого фосфату кальцію та ізомальту; та

- від 0 до 6 мас. % $\pm 10\%$ компонента, вибраного з групи, яка складається з тальку, стеарату магнію, стеарилфумарату натрію, діоксиду кремнію або їх комбінації;

де загальний мас. % зазначеної композиції становить 100.

11. Фармацевтична композиція за п. 10, яка містить:

- від 55 мас. % $\pm 10\%$ до 75 мас. % $\pm 10\%$ кристалічної форми сполуки (2R,3S,4R,5S)-1-бутил-2-(гідроксиметил)піперидин-3,4,5-тріолу за будь-яким з пп. 1-9; та

- від 24 мас. % $\pm$ 10 % до 44 мас. % $\pm$ 10 % безводної лактози; та
 - від 0 мас. % до 6 мас. % $\pm$ 10 % компонента, вибраного з групи, яка складається з тальку, стеарату магнію, стеарилфумарату натрію, діоксиду кремнію або їх комбінації;
 де загальний мас. % зазначеної композиції становить 100.

- 5 12. Фармацевтична композиція за п. 11, де насипна щільність після ущільнення зазначеної фармацевтичної композиції становить щонайменше 0,64 г/мл.
13. Капсула, яка містить фармацевтичну композицію за будь-яким з пп. 10-12.
14. Капсула, яка містить фармацевтичну композицію за п. 13, де зазначена капсула містить кількість 250 мг $\pm$ 10 % активного інгредієнта.
- 10 15. Капсула за п. 14, де зазначена капсула являє собою капсулу розміру 0.
16. Застосування кристалічної форми сполуки (2R,3S,4R,5S)-1-бутил-2-(гідроксиметил)піперидин-3,4,5-тріолу за будь-яким з пп. 1-9 або фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 10-12, або капсули за будь-яким з пп. 13-15 як лікарського засобу.
17. Застосування кристалічної форми сполуки (2R,3S,4R,5S)-1-бутил-2-(гідроксиметил)піперидин-3,4,5-тріолу за будь-яким з пп. 1-9 або фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 10-12 для виготовлення лікарського засобу для попередження/профілактики або лікування хвороби Фабрі.
- 15 18. Застосування за п. 17, де зазначений лікарський засіб представлений у формі капсули, як визначено у будь-якому з пп. 13-15.
- 20 19. Застосування кристалічної форми сполуки (2R,3S,4R,5S)-1-бутил-2-(гідроксиметил)піперидин-3,4,5-тріолу за будь-яким з пп. 1-9 або фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 10-12 для виготовлення лікарського засобу, де зазначений лікарський засіб діє як інгібітор біосинтезу гліколіпідів у субстрат-редуючому методі для зменшення кількості гліколіпідів у пацієнта, що страждає на захворювання накопичення гліколіпідів або пов'язаний з ним розлад.
- 25 20. Застосування за п. 19, де зазначений лікарський засіб представлений у формі капсули, як визначено у будь-якому з пп. 13-15.
- 30 21. Спосіб лікування або профілактики хвороби Фабрі, який включає введення пацієнту ефективної кількості кристалічної форми сполуки за будь-яким з пп. 1-9 або фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 10-12, або капсули за будь-яким з пп. 13-15.

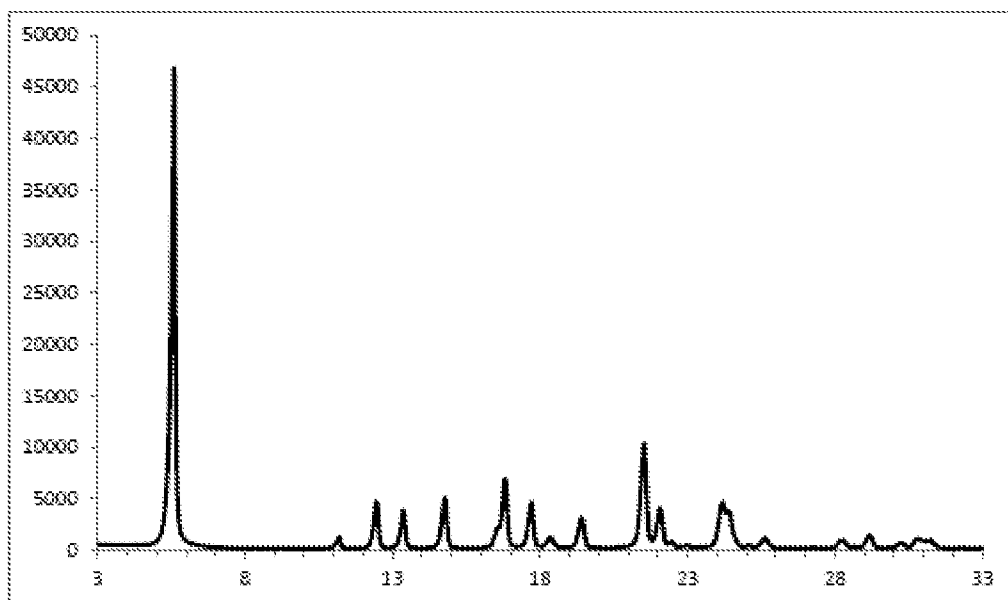


Fig.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601