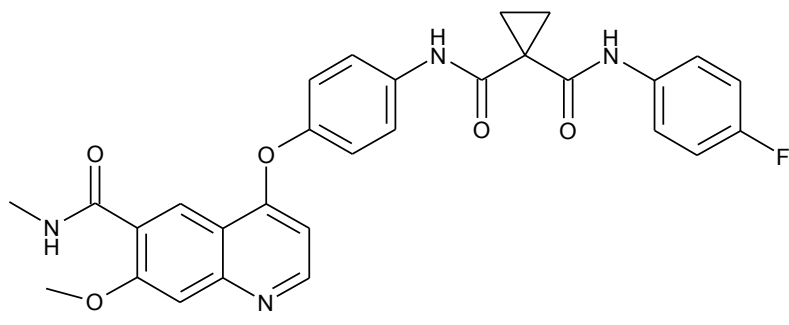


1. Кристалічна сольова форма Сполуки 1



Сполука 1

вибрана з групи, яка складається з форми А безилату Сполуки 1, форми А камзилату Сполуки 1, форми В камзилату Сполуки 1, форми В цитрату Сполуки 1, форми А езилату Сполуки 1, HBr-форми В Сполуки 1, форми А малеату Сполуки 1, форми А мезилату Сполуки 1, форми В мезилату Сполуки 1, форми С мезилату Сполуки 1, форми А оксалату Сполуки 1, форми В оксалату Сполуки 1, форми С оксалату Сполуки 1, форми А сульфату Сполуки 1, форми В сульфату Сполуки 1, форми С сульфату Сполуки 1, форми В гемітартрату Сполуки 1, форми А тозилату Сполуки 1 і форми В тозилату Сполуки 1, де форма А безилату Сполуки 1 характеризується рентгенівською порошковою дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 3,78, 7,56, 10,42, 20,51, 20,94, 21,60 і 25,30 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градусів);

форма А камзилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 5,55, 9,87, 10,26, 16,16, 16,82, 20,87, 22,36 і 23,71 градуса 2θ ($\pm 0,20$ градуса);

форма В камзилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 5,25, 10,52, 16,15, 21,13, 21,56 і 21,89 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);

форма В цитрату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 4,58, 5,95, 8,88, 11,93, 13,79, 14,29, 16,64, 18,90, 21,47, 23,80, 24,25 і 25,85 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);

форма А езилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 3,97, 7,95, 9,89, 10,62, 13,27, 15,08, 16,17, 16,92, 17,01, 20,65, 20,78, 21,44, 22,08, 23,99, 25,43 і 26,52 градуса 2θ ($\pm 0,20$ градуса);

HBr-форма В Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 5,26, 9,91, 10,72, 20,55, 20,69, 21,18, 22,09, 23,24, 24,56 і 25,80 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градусів);

форма А малеату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 10,92, 15,13, 15,78, 16,43, 18,09, 18,71, 20,30, 21,99, 22,30, 22,49, 23,32, 23,56, 24,79, 26,41, 26,92 і 29,01 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градусів);

форма А мезилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 5,06, 7,66, 14,79, 15,42, 16,23, 17,20, 17,59, 18,40, 19,33, 19,53, 20,38, 20,73, 21,83, 22,16, 23,14, 24,06 і 24,77 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градусів);

форма В мезилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 14,61, 15,21, 16,17, 17,18, 17,41, 18,46, 19,13, 19,54, 20,15, 20,53, 20,75, 20,98, 21,27, 21,60, 22,03, 23,32, 24,16, 24,42, 24,87 і 25,13 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градусів);

форма С мезилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 7,55, 9,53, 11,49, 12,51, 14,44, 19,04, 20,54, 21,12, 21,24 і 23,15 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градусів);

форма А оксалату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 4,90, 5,25, 9,87, 10,54, 12,29, 15,35, 18,67, 19,40, 19,81, 20,26, 22,93 і 24,66 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);

форма В оксалату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 4,20, 7,59, 10,53, 15,06, 15,23, 19,52, 21,18, 21,43, 22,59, 24,21 і 25,85 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);

форма С оксалату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 7,70, 10,29, 10,59, 13,09, 13,70, 15,33, 17,83, 18,15, 20,11, 21,07, 21,91 і 22,56 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);

форма А сульфату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 4,74, 5,85, 9,47, 10,04, 11,74, 11,95, 16,48, 20,22 і 22,74 градуса 2θ ($\pm 0,20$ градуса);

форма В сульфату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 4,27, 8,57, 9,32, 16,94, 19,99, 21,03, 21,44, 22,00 і 26,02 градуса 2θ ($\pm 0,20$ градуса);

форма С сульфату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 3,19, 5,35, 9,62, 12,27, 16,33, 17,11, 18,75, 18,99, 19,36, 19,47, 20,55, 21,01, 21,52, 21,62, 21,89, 22,19, 23,79, 25,07 і 26,06 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градусів);

форма В гемітартрату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 5,17, 5,66, 10,10, 10,40, 11,37, 11,55, 14,51, 17,09, 21,23, 21,83, 23,53, 24,26, 25,26 і 26,78 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градусів);

форма А тозилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 8,52, 9,74, 14,28, 16,03, 17,55, 18,94, 19,26, 20,31, 21,02, 21,43, 22,11, 22,44, 22,66, 23,07, 24,55 і 27,70 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градусів); і

форма В тозилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 4,61, 9,25, 12,44, 15,47, 17,76, 19,01, 19,35, 25,91, 26,33 і 27,63 градуса 2θ ($\pm 0,20$ градуса).

2. Кристалічна сольова форма за п. 1, у якій:

форма А безилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 3,78, 7,56, 10,08, 10,42, 11,70, 11,78, 12,00, 12,71, 13,20, 13,92, 14,06, 14,44, 14,93, 15,18, 15,96, 16,21, 16,40, 16,73, 16,86, 17,38, 18,32, 19,07, 20,07, 20,26, 20,51, 20,94, 21,45, 21,60, 22,30, 22,90, 23,05, 23,28, 23,71, 24,28, 24,97, 25,30, 25,69, 26,33, 26,71, 27,29, 27,65, 28,07, 29,22 і 29,50 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);

форма А камзилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 5,55, 7,90, 8,25, 8,38, 9,55, 9,87, 10,26, 11,12, 11,34, 12,50, 12,94, 13,40, 13,65, 14,79, 15,83, 16,16, 16,41, 16,54, 16,82, 17,10, 17,69, 18,02, 18,22, 18,47, 18,91, 19,10, 19,47, 20,04, 20,87, 21,05, 22,16, 22,36, 22,93, 23,71, 24,55, 25,33, 26,02, 26,40, 27,09, 27,33, 27,97, 28,32, 28,68 і 28,98 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);

форма В камзилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 5,25, 8,32, 8,51, 8,76, 9,05, 9,58, 9,88, 10,00, 10,52, 10,80, 11,06, 11,96, 12,24, 12,58, 13,98, 15,62, 15,81, 16,15, 16,70, 17,12, 17,42, 17,71, 18,41, 19,37, 19,55, 20,63, 21,13, 21,56, 21,89, 22,50, 23,04, 24,43, 26,08, 27,07, 27,97, 28,22 і 28,73 градуса 2θ ($\pm 0,20$ градуса);

форма В цитрату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 4,58, 5,95, 7,61, 8,88, 9,19, 9,94, 11,93, 13,26, 13,79, 14,29, 14,68, 15,26, 15,95, 16,64, 17,11, 17,87, 18,21, 18,43, 18,90, 19,36, 19,67, 20,14, 20,57, 21,47, 22,30, 22,64, 23,06, 23,80, 24,25, 24,55, 24,81, 25,10, 25,45, 25,54, 25,85, 26,35, 26,51, 26,83, 27,16, 27,57, 27,85, 28,08 і 28,47 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);

форма А езилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 3,97, 7,95, 9,89, 10,62, 10,92, 11,03, 11,34, 11,77, 12,03, 12,53, 12,71, 13,27, 14,00, 14,70, 15,08, 15,94, 16,17, 16,92, 17,01, 17,19, 17,35, 17,61, 18,15, 18,76, 19,03, 19,66, 19,89, 20,26, 20,65, 20,78, 21,44, 22,08, 23,14, 23,27, 23,99, 24,32, 25,43, 25,66, 25,85, 26,52, 26,87, 27,61, 27,96, 28,18, 28,40 і 28,91 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);

НВr-форма В Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 5,26, 8,29, 9,75, 9,91, 10,56, 10,72, 12,25, 12,50, 12,75, 13,31, 13,54, 14,11, 14,72, 14,89, 15,87, 16,29, 16,50, 17,36, 17,78, 18,09, 18,44, 18,75, 19,12, 19,24, 19,56, 19,92, 20,40, 20,55, 20,69,

21,18, 22,09, 22,64, 23,24, 24,56, 25,80, 26,52, 27,23, 27,43, 28,13, 28,46, 28,76, 29,08, 29,66 і 30,07 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);

форма А малеату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 7,58, 8,34, 10,92, 12,38, 12,87, 14,17, 15,13, 15,78, 16,43, 16,91, 17,51, 18,09, 18,71, 20,30, 21,60, 21,99, 22,30, 22,49, 23,32, 23,56, 23,92, 24,79, 26,04, 26,41, 26,92, 27,62, 28,18, 28,54 і 29,01 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градусів);

форма А мезилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 5,06, 6,65, 7,66, 8,35, 10,16, 10,72, 11,98, 12,62, 13,32, 14,41, 14,79, 15,42, 15,72, 15,89, 16,23, 16,77, 17,20, 17,59, 18,08, 18,40, 18,81, 19,33, 19,53, 19,71, 20,14, 20,38, 20,73, 21,05, 21,56, 21,83, 22,16, 23,14, 24,06, 24,54, 24,77, 25,75, 26,82, 27,71, 27,94, 28,71, 29,27 і 29,85 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);

форма В мезилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 5,14, 6,62, 7,72, 7,89, 10,33, 10,73, 12,74, 13,31, 13,88, 14,23, 14,61, 15,21, 15,52, 15,87, 16,17, 17,18, 17,41, 17,88, 18,15, 18,46, 18,73, 19,13, 19,54, 20,15, 20,53, 20,75, 20,98, 21,27, 21,60, 22,03, 22,28, 23,07, 23,32, 24,16, 24,42, 24,87, 25,13, 25,64, 26,24, 26,95, 27,17, 27,49, 27,77, 28,42 і 29,54 градуса 2θ ($\pm 0,20$ градуса);

форма С мезилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 7,55, 9,53, 10,25, 11,04, 11,49, 11,65, 12,24, 12,51, 13,88, 14,44, 15,36, 15,66, 16,29, 16,58, 17,16, 17,54, 19,04, 19,20, 19,79, 20,54, 21,12, 21,24, 21,62, 22,22, 23,15, 23,57, 23,99, 24,61, 24,77, 25,22, 25,61, 25,99, 26,60, 26,89, 27,29, 27,91, 29,03 і 29,29 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);

форма А оксалату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 4,90, 5,25, 6,20, 8,05, 9,87, 10,54, 12,29, 14,79, 15,35, 15,84, 16,49, 16,89, 17,55, 18,27, 18,67, 19,12, 19,40, 19,81, 20,26, 20,50, 21,06, 21,74, 22,17, 22,93, 23,26, 23,50, 23,81, 24,66, 25,06, 25,95, 26,90, 27,82 і 28,24 градуса 2θ ($\pm 0,20$ градуса);

форма В оксалату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 4,20, 7,59, 8,02, 8,42, 10,53, 12,36, 12,66, 13,09, 13,35, 13,88, 14,15, 14,46, 15,06, 15,23, 17,42, 17,75, 18,28, 19,07, 19,52, 20,33, 21,18, 21,43, 21,74, 22,08, 22,59, 23,53, 24,21, 24,52, 24,71, 25,24, 25,85, 26,24, 26,55, 26,90, 27,43, 28,56, 29,30 і 29,51 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);

форма С оксалату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 4,13, 7,70, 10,29, 10,59, 13,09, 13,70, 14,13, 15,33, 15,87, 16,57, 17,19, 17,50, 17,83, 18,15, 18,61, 19,24, 19,42, 20,11, 20,34, 20,64, 21,07, 21,47, 21,59, 21,91, 22,56, 22,92, 23,37, 23,87, 24,35, 25,35, 25,91, 26,47, 26,68, 27,74, 28,47 і 29,14 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);

форма А сульфату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 4,74, 5,85, 9,47, 10,04, 11,74, 11,95, 13,77, 14,99, 15,42, 15,71, 16,48, 17,36, 17,66, 17,92, 18,59, 18,95, 19,36, 19,74, 20,22, 20,77, 21,38, 21,86, 22,74, 23,30, 23,70, 24,33, 25,07, 25,32, 25,67, 26,23 і 27,00 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);

форма В сульфату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 4,27, 8,57, 9,32, 10,95, 11,29, 12,07, 12,87, 13,25, 13,82, 14,13, 14,67, 16,94, 17,21, 17,64, 19,99, 20,26, 21,03, 21,44, 22,00, 22,71, 23,85, 25,20 і 26,02 градуса 2θ ($\pm 0,20$ градуса);

форма С сульфату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 3,19, 5,35, 9,04, 9,62, 10,73, 11,31, 11,60, 12,27, 12,67, 13,76, 14,31, 14,65, 15,21, 15,63, 16,11, 16,33, 16,63, 17,11, 18,32, 18,75, 18,99, 19,36, 19,47, 20,16, 20,55, 21,01, 21,52, 21,62, 21,89, 22,19, 22,53, 23,19, 23,79, 24,23, 24,81, 25,07, 25,41, 26,06, 26,73, 27,58, 28,16, 28,63, 28,90, 29,22, 29,47 і 29,73 градуса 2θ ($\pm 0,20$ градуса);

форма В геміартрату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 5,17, 5,66, 7,22, 9,27, 10,10, 10,40, 11,37, 11,55, 12,77, 13,94, 14,51, 15,60, 16,06, 16,48, 17,09, 17,69, 17,90, 18,27, 18,94, 19,15, 19,59, 19,81, 20,06, 20,32, 21,23, 21,83, 22,34, 22,84, 23,53, 24,26, 24,70, 25,26, 25,80, 26,78, 27,29, 27,90, 29,04 і 29,45 градусів 2θ ($\pm 0,20$ градуса);

форма А тозилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 5,81, 7,05, 8,52, 9,74, 10,40, 10,99, 11,26, 11,66, 12,58, 12,81, 14,28, 14,62, 15,30, 15,80,

16,03, 16,34, 17,12, 17,55, 18,03, 18,94, 19,26, 19,67, 20,31, 20,65, 21,02, 21,43, 22,11, 22,44, 22,66, 22,94, 23,07, 23,54, 23,79, 24,55, 24,88, 25,42, 25,83, 26,10, 26,53, 27,70, 28,11, 28,62, 29,18, 29,40, 29,66 і 29,83 градуса 2 θ ($\pm 0,20$ градуса);

форма В тозилату Сполуки 1 характеризується дифрактограмою (РПД), що включає всі такі піки: 4,61, 8,69, 9,25, 10,68, 12,44, 12,69, 13,76, 14,42, 14,81, 15,47, 16,08, 16,57, 17,45, 17,76, 18,44, 18,83, 19,01, 19,35, 20,42, 20,84, 21,15, 21,69, 22,09, 22,86, 23,12, 24,08, 24,53, 24,86, 25,22, 25,91, 26,33, 26,82, 27,63, 28,61, 29,11 і 29,77 градусів 2 θ ($\pm 0,20$ градуса).

3. Кристалічна сольова форма за п. 1 або 2, у якій:

форма А безилату Сполуки 1 характеризується першим ендотермічним піком за температури близько 144 °С і другим ендотермічним піком за температури близько 170 °С на термограмі диференціальної сканувальної калориметрії (ДСК);

форма А камзилату Сполуки 1 характеризується першим ендотермічним піком за температури близько 110 °С і другим ендотермічним піком за температури близько 174 °С на термограмі ДСК;

форма В цитрату Сполуки 1 характеризується ендотермічним піком із температурою початку близько 175 °С на термограмі ДСК;

форма А езилату Сполуки 1 характеризується першим ендотермічним піком за температури близько 69 °С, другим ендотермічним піком за температури близько 156 °С і третім ендотермічним піком за температури близько 190 °С на термограмі ДСК;

форма А малеату Сполуки 1 характеризується ендотермічним піком за температури близько 117 °С на термограмі ДСК;

форма С мезилату Сполуки 1 характеризується першим ендотермічним піком за температури близько 69 °С, причому нижня межа першого ендотермічного піка становить близько 36 °С, а верхня межа - близько 96 °С, і другим ендотермічним піком за температури близько 208 °С, причому нижня межа другого ендотермічного піка становить близько 169 °С, а верхня межа - близько 219 °С;

форма В гемітартрату Сполуки 1 характеризується першим ендотермічним піком за температури близько 111 °С і другим ендотермічним піком за температури близько 148 °С на термограмі ДСК;

форма А тозилату Сполуки 1 характеризується ендотермічним піком із температурою початку близько 214 °С на термограмі ДСК; і

форма В тозилату Сполуки 1 характеризується різким ендотермічним піком із температурою початку піка -183 °С на термограмі ДСК.

4. Кристалічна сольова форма за будь-яким із пп. 1-3, у якій:

форма А безилату Сполуки 1 характеризується втратою маси близько 7,9 мас. % в діапазоні температур 39-177 °С на термограмі ТГА;

форма А камзилату Сполуки 1 характеризується втратою маси близько 5,9 мас. % в діапазоні температур 38-170 °С на термограмі ТГА;

форма В цитрату Сполуки 1 характеризується втратою маси, що починається за температури близько 159 °С і закінчується за температури близько 220 °С на термограмі ТГА;

форма А езилату Сполуки 1 характеризується втратою маси близько 8,5 мас. % в діапазоні температур 38-188 °С на термограмі ТГА;

форма А малеату Сполуки 1 характеризується втратою маси приблизно на 3,1 мас. % в діапазоні температур 42-146 °С на термограмі ТГА;

форма С мезилату Сполуки 1 характеризується втратою маси від 0,5 до 3,0 мас. % в діапазоні температур 36-130 °С на термограмі ТГА;

форма В гемітартрату Сполуки 1 характеризується втратою маси приблизно на 7,4 мас. % в діапазоні температур 39-157 °С на термограмі ТГА;

форма А тозилату Сполуки 1 характеризується втратою маси приблизно на 0,9 мас. % в діапазоні температур 72-231 °С на термограмі ТГА; і

форма В тозилату Сполуки 1 характеризується втратою маси приблизно на 0,7 мас. % в

діапазоні температур 39-214 °C на термограмі ТГА.

5. Кристалічна сольова форма за будь-яким із пп. 1-4, у якій:

форма В цитрату Сполуки 1 характеризується збільшенням приблизно на 4,1 мас. %, виміряним методом динамічної сорбції парів (ДСП), при переході із середовища з відотною вологістю 5 % в середовище з відотною вологістю 95 %;

форма А малеату Сполуки 1 характеризується збільшенням приблизно на 2,5 мас. %, виміряним методом ДСП, при переході із середовища з відотною вологістю 5 % в середовище з відотною вологістю 95 %;

форма С мезилату Сполуки 1 характеризується збільшенням приблизно на 5,1 мас. %, виміряним методом ДСП, при переході із середовища з відотною вологістю 5 % в середовище з відотною вологістю 95 %;

форма А тозилату Сполуки 1 характеризується збільшенням приблизно на 0,9 мас. %, виміряним методом ДСП, при переході із середовища з відотною вологістю 5 % в середовище з відотною вологістю 95%;

форма В тозилату Сполуки 1 характеризується збільшенням маси приблизно на 0,9 мас. %, виміряним методом ДСП, при перенесенні із середовища з відотною вологістю 5 % в середовище з відотною вологістю 95%.

6. Фармацевтична композиція, яка містить кристалічну сольову форму за будь-яким із пп. 1-5 і фармацевтично прийнятний наповнювач.

7. Кристалічна сольова форма за будь-яким із пп. 1-5 для застосування в лікуванні раку.

8. Фармацевтична композиція за п. 6 для застосування в лікуванні раку.