



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102351842 B

(45) 授权公告日 2014. 07. 23

(21) 申请号 201110232553. 6

A61P 35/02 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 11. 23

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

0524061. 9 2005. 11. 25 GB

0524062. 7 2005. 11. 25 GB

60/740, 016 2005. 11. 28 US

60/740, 017 2005. 11. 28 US

60/740, 018 2005. 11. 28 US

CN 1264375 A, 2000. 08. 23, 全文.

WO 2004/106326 A1, 2004. 12. 09, 全文.

WO 2005/077933 A1, 2005. 08. 25, 全文.

WO 2005/095379 A2, 2005. 10. 13, 全文.

审查员 王维佳

(62) 分案原申请数据

200680044007. 7 2006. 11. 23

(73) 专利权人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 M·马兹

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(51) Int. Cl.

C07D 401/04 (2006. 01)

A61K 31/506 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

权利要求书2页 说明书12页 附图5页

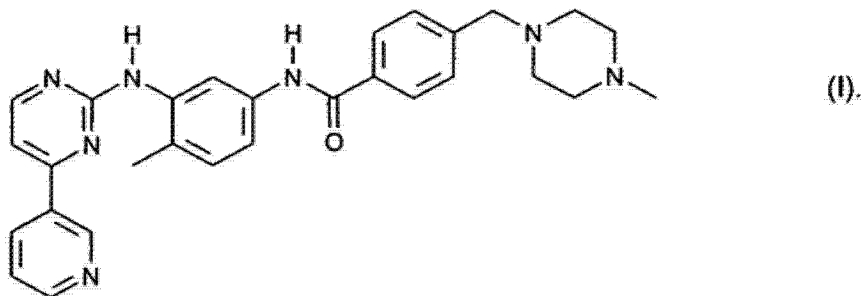
(54) 发明名称

甲磺酸伊马替尼的 F、G、H、I 和 K 晶形

(57) 摘要

本发明涉及甲磺酸伊马替尼的 F、G、H、I 和 K 晶形, 即 4-(4- 甲基哌嗪 -1- 基甲基)-N-[4- 甲基-3-(4-(吡啶 -3- 基) 嘧啶 -2- 基氨基)- 苯基]- 苯甲酰胺的甲磺酸加成盐的 F- 晶形、G- 晶形、H- 晶形、I- 晶形和 K- 晶形, 某些制备它们的方法, 包含这些晶形的药物组合物, 它们在诊断方法中的用途, 或它们用于治疗温血动物的用途, 以及它们作为中间体或者制备用于诊断方法或用于治疗温血动物尤其人类的药物制剂的用途。

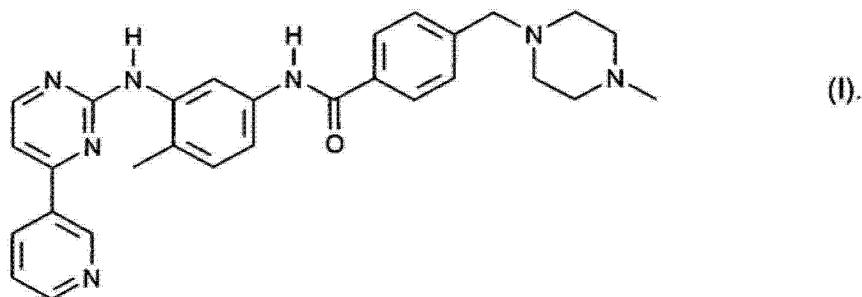
1. 式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 H 晶型



其在折射角 2θ 为 10.5、13.8、15.7、18.1、21.0、22.8、24.3、25.1、26.3、29.7 和 32.9 处显示 X 射线衍射峰。

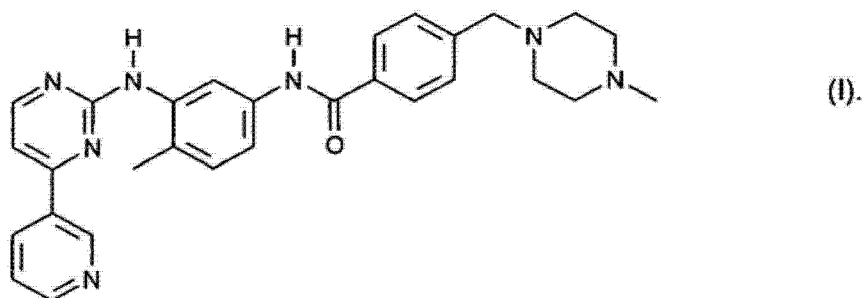
2. 式 I 化合物的甲磺酸加成盐的晶型, 其至少 90% 重量比的所述式 I 化合物的酸加成盐的晶体以权利要求 1 所述的特定晶型存在。

3. 式 I 化合物的甲磺酸加成盐的晶型,



其显示图 3 所示类型的 X-射线衍射图, 其中每个峰的相对峰强度与图 3 所示图谱中的相对峰强度偏差不超过 10%。

4. 含有式 I 化合物的甲磺酸加成盐的组合物,



该组合物包含根据权利要求 1 所述的式 I 化合物的甲磺酸加成盐的晶型。

5. 根据权利要求 4 所述的组合物, 该组合物另外包含至少一种不同形式的式 I 化合物的甲磺酸加成盐, 所述不同形式选自无定形形式、 α -晶型、 β -晶型和 H1-晶型。

6. 药物组合物, 该药物组合物包含根据权利要求 1 或 2 所述的式 I 化合物的甲磺酸加成盐的晶型, 以及任选的药学上可接受的载体。

7. 根据权利要求 6 所述的药物组合物, 该药物组合物另外包含至少一种不同形式的式 I 化合物的甲磺酸加成盐, 所述不同形式选自无定形形式、 α -晶型、 β -晶型和 H1-晶型。

8. 根据权利要求 6 所述的药物组合物, 该药物组合物包含 50mg-800mg 根据权利要求 1 或 2 所述的式 I 化合物的甲磺酸加成盐的晶型。

9. 根据权利要求 7 所述的药物组合物, 该药物组合物包含 50mg-800mg 根据权利要求 1

或 2 所述的式 I 化合物的甲磺酸加成盐的晶型。

10. 根据权利要求 6 至 9 中任意一项所述的药物组合物,该药物组合物为含有干粉混合物的胶囊,所述干粉混合物包含 50mg-200mg 根据权利要求 1 或 2 所述的式 I 化合物的甲磺酸加成盐的晶型。

11. 根据权利要求 10 所述的胶囊,其中胶囊壳含有明胶。

12. 根据权利要求 10 所述的胶囊,其中胶囊壳含有二氧化钛。

13. 根据权利要求 10 所述的胶囊,其中胶囊壳含有红色氧化铁。

14. 根据权利要求 10 所述的胶囊,其中胶囊填充物与胶囊壳的重量比为 100 :25 至 100 :50。

15. 根据权利要求 10 所述的胶囊,其中胶囊填充物与胶囊壳的重量比为 100 :30 至 100 :40。

16. 根据权利要求 6-9 中任意一项所述的药物组合物,该药物组合物为包含 100mg、400mg 或 800mg 药物物质以及无活性的赋形剂的片剂。

17. 根据权利要求 16 所述的片剂,其中无活性的赋形剂选自无水胶体二氧化硅、聚乙烯吡咯烷酮、硬脂酸镁和微晶纤维素。

甲磺酸伊马替尼的 F、G、H、I 和 K 晶形

[0001] 本申请为 2006 年 11 月 23 日提交的、发明名称为“甲磺酸伊马替尼的 F、G、H、I 和 K 晶形”的 PCT 申请 PCT/EP2006/011240 的分案申请,所述 PCT 申请进入中国国家阶段的日期为 2008 年 5 月 23 日,申请号为 200680044007.7。

技术领域

[0002] 本发明涉及 4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)-苯基]-苯甲酰胺(见下面的式 I 化合物)的甲磺酸加成盐的特殊晶形、某些制备它们的方法、包含这些晶形的药物组合物,和它们在诊断方法中的用途,或优选它们用于治疗温血动物尤其人类的用途,以及它们作为中间体或者制备用于诊断方法或优选用于治疗温血动物尤其人类的药物制剂的用途。

背景技术

[0003] 4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)-苯基]-苯甲酰胺(也称为伊马替尼)的制备和它的用途,尤其作为抗肿瘤剂的用途,详细地描述在 1993 年 10 月 6 日公开的 EP-A-0564409 的实施例 21 中,并描述在许多其他国家的相应申请中。在这些申请中,该化合物都仅以自由形式(不为盐)进行例证。

[0004] 4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)-苯基]-苯甲酰胺甲磺酸盐,也称为甲磺酸伊马替尼或 ST1571,其 α 和 β 晶形以及它的药物用途描述在 US 6894051 中。甲磺酸伊马替尼是药物格列卫(Gleevec®, Glivec®)的有效成分,格列卫是一种批准的用于治疗慢性髓样白血病(CML)和胃肠道间质瘤(GIST)的药物。WO2004/106326 中描述了甲磺酸伊马替尼的另一种多晶形物,即所谓的 H1-晶形。

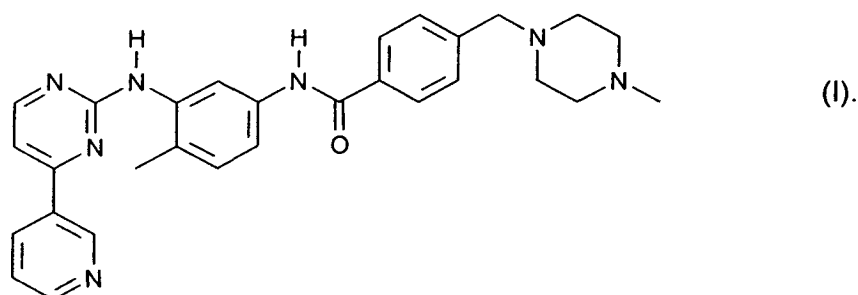
[0005] 令人惊讶地是在某些条件下可以发现所述甲磺酸盐的新晶形,其为下文中所描述的 F-晶形、G-晶形、H-晶形、I-晶形和 K-晶形,并且这些晶形具有更好的用途和性质。

发明内容

[0006] 借助于附图及其他辅助方法,在下面对本发明进行更详细地描述。

[0007] 本发明尤其涉及基本纯的晶形,优选在那些下文中提到的式 I 伊马替尼的甲磺酸加成盐的 F-晶形、G-晶形、H-晶形、I-晶形和 K-晶形。

[0008]



附图说明

[0009] 式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 F- 晶形具有如下特征 : 在 X- 射线衍射图中在折射角 2θ 为 8.4° 和 8.6° 处观察到谱线。

[0010] 图 1 所示为式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 F- 晶形的 X- 射线衍射图。在该 X- 射线图谱中, 折射角 2θ 标绘在水平轴 (x- 轴) 上, 且相对谱线强度 (经背景校正的峰强度) 标绘在垂直轴 (y- 轴) 上。利用 Bruker D8 GADDS Discover 衍射仪, 采用 Cu K α 辐射源 (K α 1 辐射, 波长 $\lambda = 1.54060 \text{ \AA}$), 测定 X- 射线粉末衍射图。胶片上的谱线的光密度与光强度成正比。将胶片用线扫描仪扫描。在折射角 2θ 为 20.9° 处观察到 X- 射线衍射图中的最强的谱线。更广泛来讲, F- 晶形的特征是在折射角 2θ 为 8.4° 、 8.6° 、 13.3° 、 16.2° 、 16.8° 、 17.1° 、 19.5° 、 20.9° 、 23.6° 和 24.5° 处折射。在式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 F- 晶形的基本上纯的物质中, 在折射角 2θ 为 8.4° 、 8.6° 、 10.4° 、 13.3° 、 14.7° 、 16.2° 、 16.8° 、 17.1° 、 19.5° 、 20.9° 、 22.2° 、 23.1° 、 23.6° 、 24.5° 、 25.1° 、 26.0° 、 26.9° 、 28.5° 、 29.1° 和 30.3° 处可以观察到谱线。

[0011] 式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 G- 晶形具有如下特征 : 在 X- 射线衍射图中在折射角 2θ 为 10.5° 处观察到谱线, 并且在折射角 2θ 为 4° 和 8° 之间没有任何谱线。

[0012] 图 2 所示为式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 G- 晶形的 X- 射线衍射图。在该 X- 射线图中, 折射角 2θ 标绘在水平轴 (x- 轴) 上, 并且相对谱线强度 (经背景校正的峰强度) 标绘在垂直轴 (y- 轴) 上。利用 Bruker D8 GADDS Discover 衍射仪, 采用 Cu K α 辐射源 (K α 1 辐射, 波长 $\lambda = 1.54060 \text{ \AA}$), 测定 X- 射线粉末衍射图。胶片上的谱线的光密度与光强度成正比。胶片用线扫描仪扫描。在 G- 晶形的 X- 射线衍射图中, 在折射角 2θ 为 10.5° 、 18.1° 和 18.7° 处观察到谱线。更广泛来讲, G- 晶形的特征是在折射角 2θ 为 10.5° 、 15.0° 、 17.2° 、 18.1° 、 18.7° 、 19.2° 、 21.1° 和 21.3° 处折射。在式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 G- 晶形的基本上纯的物质中, 在折射角 2θ 为 10.5° 、 12.9° 、 13.9° 、 14.1° 、 15.0° 、 16.6° 、 17.2° 、 17.5° 、 18.1° 、 18.7° 、 19.2° 、 19.8° 、 20.6° 、 21.1° 、 21.3° 、 21.7° 、 22.1° 、 22.8° 、 23.9° 、 24.3° 、 25.1° 和 28.6° 处可以观察到谱线。

[0013] 式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 H- 晶形具有如下特征 : 在 X- 射线衍射图中在折射角 2θ 为 32.9° 处观察到谱线。

[0014] 图 3 所示为式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 H- 晶形的 X- 射线衍射图。在该 X- 射线衍射图中, 折射角 2θ 标绘在水平轴 (x- 轴) 上, 并且相对谱线强度 (经背景校正的峰强度) 标绘在垂直轴 (y- 轴) 上。用 Bruker D8 GADDS Discover 衍射仪, 采用 Cu K α 辐射源 (K α 1 辐射, 波长 $\lambda = 1.54060 \text{ \AA}$), 测定 X- 射线粉末衍射图。胶片上的谱线的光密度与光强度成正比。胶片用线扫描仪扫描。在 H- 晶形的 X- 射线衍射图中, 折射角 2θ 为 25.1° 处的谱线是最强的。更广泛来讲, H- 晶形的特征是在折射角 2θ 为 10.5° 、 22.8° 、 25.1° 和 32.9° 处折射。在式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 H- 晶形的基本上纯的物质中, 在折射角 2θ 为 10.5° 、 13.8° 、 15.7° 、 18.1° 、 21.0° 、 22.8° 、 24.3° 、 25.1° 、 26.3° 、 29.7° 和 32.9° 处可以观察到谱线。

[0015] 式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 I- 晶形具有如下特征 : 在 X- 射线衍射图中, 在折射角 2θ 为 12.9° 处观察到谱线, 并且折射角 2θ 为 9° 以下和 29° 以上处没有任何谱线。

[0016] 图 4 所示为式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 I- 晶形的 X- 射线衍射图。在该 X- 射线图中, 折射角 2θ 标绘在水平轴 (x- 轴) 上, 并且相对谱线强度 (经背景校正的峰强度) 标绘在垂直轴 (y- 轴) 上。利用 Bruker D8 GADDS Discover 衍射仪, 采用 Cu K α 辐射源 (K α 1 辐射, 波长 $\lambda = 1.54060 \text{ \AA}$), 测定 X- 射线粉末衍射图。胶片上的谱线的光密度与光强度成正比。胶片用线扫描仪扫描。在 I- 晶形的 X- 射线衍射图中, 在折射角 2θ 为 12.9° 、 17.1° 、 20.9° 、 23.9° 和 24.3° 处观察到谱线。更广泛来讲, I- 晶形的特征是在折射角 2θ 为 12.9° 、 14.1° 、 17.1° 、 18.0° 、 18.7° 、 19.1° 、 19.8° 、 20.9° 、 23.9° 、 24.3° 和 25.2° 处折射。在式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 I- 晶形的基本上纯的物质中, 在折射角 2θ 为 9.6° 、 12.9° 、 14.1° 、 15.2° 、 15.6° 、 17.1° 、 18.0° 、 18.7° 、 19.1° 、 19.8° 、 20.9° 、 23.4° 、 23.9° 、 24.3° 、 25.2° 和 28.4° 处可以观察到谱线。

[0017] 式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 K- 晶形具有如下特征: 在 X- 射线衍射图中, 在折射角 2θ 为 37.9° 处观察到谱线。

[0018] 图 5 所示为式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 K- 晶形的 X- 射线衍射图。在该 X- 射线图谱中, 折射角 2θ 标绘在水平轴 (x- 轴) 上, 并且相对谱线强度 (经背景校正的峰强度) 标绘在垂直轴 (y- 轴) 上。利用 Bruker D8 GADDS Discover 衍射仪, 采用 Cu K α 辐射源 (K α 1 辐射, 波长 $\lambda = 1.54060 \text{ \AA}$), 测定 X- 射线粉末衍射图。胶片上的谱线的光密度与光强度成正比。胶片用线扫描仪扫描。在 X- 射线衍射图中, K- 晶形具有另外的特征: 在折射角 2θ 为 21.0° 处观察到谱线。更广泛来讲, K- 晶形的特征是在折射角 2θ 为 12.1° 、 14.1° 、 18.2° 、 18.4° 、 21.0° 、 23.4° 和 28.4° 处折射。在式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 I- 晶形的基本上纯的物质中, 在折射角 2θ 为 12.1° 、 12.9° 、 13.6° 、 14.1° 、 15.2° 、 17.2° 、 18.2° 、 18.4° 、 19.8° 、 28.4° 、 29.2° 和 37.9° 处可以观察到谱线。

[0019] 术语“基本上纯的”在本发明的上下文中可以理解为尤其是指, 至少 90%、优选至少 95%、最优选至少 99% 重量比的式 I 化合物的酸加成盐的晶体以本发明所述的特定晶形存在。

[0020] 在上下文中所述的式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 F- 晶形基本上如图 1 所示的 X- 射线衍射图, 术语“基本上”意为至少必须存在图 1 中描述的图谱中的主要谱线, 即, 与图谱中的强度最大的谱线相比较, 相对谱线强度超过 20%、尤其超过 30% 的那些谱线。

[0021] 或者, 式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 F- 晶形具有如下特征: DSC 曲线显示其在 95°C 时熔化, 然后放热重结晶, 大约在 223°C 第二次熔化。

[0022] 在一个优选实施方案中, 以 F- 晶形存在的基本上纯的式 I 化合物的甲磺酸加成盐显示如图 1 所示的 X- 射线衍射图。

[0023] 还高度优选显示图 1 所示类型的 X- 射线衍射图的式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 F- 晶形, 其衍射图中每个峰的相对峰强度与图 1 中所示图谱中的相对峰强度偏差不超过 10%, 尤其是其 X- 射线衍射图与图 1 所示的图谱相同。

[0024] 在上下文中所述的式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 G- 晶形基本上显示如图 2 所示的 X- 射线衍射图, 术语“基本上”意为至少必须存在图 2 中描述的图谱中的主要谱线, 即, 与图谱中的强度最大的谱线相比较, 相对谱线强度超过 20%、尤其超过 30% 的那些谱线。

[0025] 在一个优选的实施方案中, 以 G- 晶形存在的基本上纯的式 I 化合物的甲磺酸加成盐显示如图 2 所示的 X- 射线衍射图。

[0026] 还高度优选显示图 2 所示类型的 X- 射线衍射图的式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 G- 晶形,其衍射图中每个峰的相对峰强度与图 2 中所示图谱中的相对峰强度偏差不超过 10%,尤其是其 X- 射线衍射图与图 2 所示的图谱相同。

[0027] 在上下文中所述的式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 H- 晶形基本上显示如图 3 所示的 X- 射线衍射图,术语“基本上”意为至少必须存在图 3 中描述的图谱中的主要谱线,即,与图谱中的强度最大的谱线相比较,相对谱线强度超过 20%、尤其超过 30%的那些谱线。

[0028] 在另一优选实施方案中,以 H- 晶形存在的基本上纯的式 I 化合物的甲磺酸加成盐显示如图 3 所示的 X- 射线衍射图。

[0029] 还高度优选显示图 3 所示类型的 X- 射线衍射图的式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 H- 晶形,其衍射图中每个峰的相对峰强度与图 3 中所示图谱中的相对峰强度偏差不超过 10%,尤其是其 X- 射线衍射图与图 3 所示的图谱相同。

[0030] 在上下文中所述的式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 I- 晶形基本上显示如图 4 所示的 X- 射线衍射图,术语“基本上”意为至少必须存在图 4 中描述的图谱中的主要谱线,即,与图谱中的强度最大的谱线相比较,相对谱线强度超过 20%、尤其超过 30%的那些谱线。

[0031] 在另一优选实施方案中,以 I- 晶形存在的基本上纯的式 I 化合物的甲磺酸加成盐显示如图 4 所示的 X- 射线衍射图。

[0032] 还高度优选显示图 4 所示类型的 X- 射线衍射图的式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 I- 晶形,其衍射图中每个峰的相对峰强度与图 4 中所示图谱中的相对峰强度偏差不超过 10%,尤其是其 X- 射线衍射图与图 4 所示的图谱相同。

[0033] 在上下文中所述的式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 K- 晶形基本上显示如图 5 所示的 X- 射线衍射图,术语“基本上”意为至少必须存在图 5 中描述的图谱中的主要谱线,即,与图谱中的强度最大的谱线相比较,相对谱线强度超过 20%、尤其超过 30%的那些谱线。

[0034] 在另一优选实施方案中,以 K- 晶形存在的基本上纯的式 I 化合物的甲磺酸加成盐显示如图 5 所示的 X- 射线衍射图。

[0035] 还高度优选显示图 5 所示类型的 X- 射线衍射图的式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 K- 晶形,其衍射图中每个峰的相对峰强度与图 5 中所示图谱中的相对峰强度偏差不超过 10%,尤其是其 X- 射线衍射图与图 5 所示的图谱相同。

[0036] 本发明还明确地涉及式 I 化合物的甲磺酸加成盐的如下晶形:其中 F- 晶形、G- 晶形、H- 晶形、I- 晶形和 K- 晶形晶体与甲磺酸伊马替尼的其它晶形特别是 α - 晶形、 β - 晶形和 / 或无定形式一起存在。但是,首优选以 F- 晶形、G- 晶形、H- 晶形、I- 晶形或 K- 晶形存在的基本上纯的形式。

[0037] 尤其特别优选如实施例中所述可获得的式 I 化合物的甲磺酸加成盐的晶形。

[0038] 式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 F- 晶形、G- 晶形、H- 晶形、I- 晶形和 K- 晶形的一种用途是用作制备式 I 化合物的甲磺酸加成盐的特定晶形尤其是 β - 晶形的中间体。 β - 晶形(优选基本上纯的)可以如下获得:

[0039] a) 用适当的极性溶剂,特别是醇类,最特别是用甲醇;或者是酮(尤其是与水的混合物,如水 / 丙酮),通常为丙酮, N, N- 二低级烷基 - 低级烷羧酰胺,通常为 N, N- 二甲基甲酰胺或 - 乙酰胺;或亲水醚,通常为二氧六环,优选含有一些水,或它们的混合物,在适当的温度,优选 20-50°C,例如大约 25°C 在混悬液中消化式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 F- 晶形、

G- 晶形、H- 晶形、I- 晶形或 K- 晶形,或者

[0040] b) 用适当的极性溶剂,例如特别是醇,通常为甲醇或乙醇;酮(特别是与水的混合物,如水/丙酮),通常为丙酮;N, N- 二低级烷基-低级烷羧酰胺,通常为 N, N- 二甲基甲酰胺或-乙酰胺;或亲水性醚,通常为二氧六环,或其混合物,优先含有一些水,在适当的温度下,尤其是在溶剂加热后,溶解式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 F- 晶形、G- 晶形、H- 晶形、I- 晶形或 K- 晶形,或者在溶解过程中加热,在这两种情况下,都优选从 25℃ 至高达反应混合物的回流温度,然后在适当的温度下,如 0-70℃,优选 20-70℃,加入少量 β - 晶形作为晶种引发结晶。

[0041] 得到式 I 化合物的不同晶形的优点之一是:不同的晶形在结晶时易于掺进不同的杂质,即掺入到 β - 晶形中的杂质不一定也掺入到 F- 晶形、G- 晶形、H- 晶形、I- 晶形或 K- 晶形中。换句话说,连续地制备相同物质的不同晶形提高最终获得的产物的纯度。而且,不同晶形表现出不同的物理性质如熔点、吸湿性、溶解性、流动性或热力学稳定性,因此,不同晶形允许选择用于某一用途或方面的最适合的形式,如作为中间体在药物生产方法中的用途或在不同的给药形式如片剂、胶囊剂、软膏剂或溶液剂中的用途。

[0042] 式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 F- 晶形、G- 晶形、H- 晶形、I- 晶形和 K- 晶形具有有价值的药理性质,并且例如可以用作抗肿瘤剂或治疗再狭窄的药物。

[0043] 本发明尤其涉及式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 F- 晶形、G- 晶形、H- 晶形、I- 晶形和 K- 晶形,其用于治疗文中所述的疾病之一或制备治疗该疾病的药理学物质。

[0044] 式 I 化合物的甲磺酸加成盐在体内的抗增殖活性,尤其是抗肿瘤活性,例如在自然药物 (Nature Med.) 2, 561-6 (1996) 中描述用于治疗 ab1- 依赖型肿瘤。

[0045] 本发明还涉及治疗患有所述疾病尤其是白血病的温血动物的方法,其中将一定量(尤其是具有抗增殖效用的量)的对治疗相关疾病有效的式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 F- 晶形、G- 晶形、H- 晶形、I- 晶形或 K- 晶形给药至有此类治疗需要的温血动物。此外,本发明还涉及式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 F- 晶形、G- 晶形、H- 晶形、I- 晶形和 K- 晶形在制备用于治疗人类或动物体,尤其是用于治疗如神经胶质瘤或前列腺瘤的肿瘤的药物组合物中的用途。

[0046] 在优选的实施方案中,本发明涉及式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 F- 晶形、G- 晶形、H- 晶形、I- 晶形和 K- 晶形在治疗下面所列病症之一中的用途:

[0047] 1. 转移的,不能手术的 GIST,

[0048] 2. 晚期慢性髓样白血病,

[0049] 3. 新诊断的慢性髓样白血病,

[0050] 4. 儿科费城染色体-阳性慢性髓样白血病,

[0051] 5. 费城染色体-阳性急性淋巴细胞白血病 (ALL),

[0052] 6. 多形性胶质母细胞瘤,优先与羟基脲联合用药,

[0053] 7. 隆凸性皮肤纤维肉瘤 (DFSP),

[0054] 8. 嗜酸性细胞增多综合征 (HES), 和

[0055] 9. 慢性骨髓单核细胞性白血病 (CMML)。

[0056] 根据人种、年龄、个人情况、给药方式和所考虑的临床现象,将有效剂量的,如约 50-2500mg、优选 100-1000mg、尤其 250-800mg 的日剂量的,含有 F- 晶形、G- 晶形、H- 晶形、

I- 晶形或 K- 晶形的伊马替尼给药至重约 70kg 的温血动物。优选地, 每日一次口服给药 400mg 或 600mg 的日剂量, 优选与食物和一大杯水 (约 200ml) 一起给药。

[0057] 800mg 的日剂量优选每日两次, 每次 400mg 剂量, 与食物一起给药。

[0058] 文中所述的 F- 晶形、G- 晶形、H- 晶形、I- 晶形和 K- 晶形可以用来制备稳定的药物剂型。因此, 本发明还涉及药物制剂, 该药物制剂包含一定量的, 尤其是预防或治疗本文所提到的疾病之一的有效量的, 式 I 化合物的甲磺酸加成盐的 F- 晶形、G- 晶形、H- 晶形、I- 晶形或 K- 晶形, 以及药学上可接受的载体, 该药学上可接受的载体适于局部、肠道给药 (如口服或直肠给药), 或胃肠外给药, 并且其可以是无机的或有机的, 并可为固体或液体。包含下列成分的片剂和胶囊剂尤其用于口服给药, 所述成分为活性物质, 以及稀释剂如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维和 / 或甘油; 和 / 或润滑剂如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸或硬脂酸盐, 通常为硬脂酸镁或硬脂酸钙; 和 / 或聚乙二醇。片剂还可含有粘合剂, 如硅酸镁铝、淀粉 (通常为玉米、小麦或大米淀粉)、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和 / 或聚乙烯吡咯烷酮, 并且, 如果需要的话, 还含有崩解剂 (如淀粉、琼脂、海藻酸或其盐, 通常为海藻酸钠) 和 / 或泡腾合剂, 或吸附剂, 着色剂, 香味剂和甜味剂。本发明的药理学活性化合物此外还可以以胃肠外给药或输液剂形式使用。这些溶液优选等渗的水溶液或混悬液, 它们可在使用前制备, 例如在含有单独的活性物质或含有活性物质与载体如甘露醇的冻干制剂的情况下。所述药用物质可以是经灭菌的和 / 或可以含有赋形剂, 如防腐剂、稳定剂、湿润剂和 / 或乳化剂、增溶剂、调节渗透压的盐和 / 或缓冲剂。本药物制剂, 如果需要的话, 可以含有其它药理学活性物质, 其可以用本身已知的方法来制备, 例如用常规混合、制粒、包衣、溶解或冻干方法来制备, 并且含有约 1% -100%, 尤其约 1% -20% 的一种或多种活性物质。在一个优选实施方案中, 片剂或胶囊剂含有 50mg 或 100mg 以 F- 晶形、G- 晶形、H- 晶形、I- 晶形或 K- 晶形的形式存在的式 I 化合物的甲磺酸加成盐, 以及任选的药学上可接受的载体。

[0059] 在一个实施方案中, 胶囊剂是含有干粉混合物的硬明胶胶囊。该胶囊壳优选含明胶和二氧化钛业含有三氧化铁。胶囊的填充物与胶囊壳的重量比优选为约 100 : 25 至 100 : 50, 更优选 100 : 30 至 100 : 40。

[0060] 在另一个实施方案中, 使用包含 100mg、400mg 或 800mg 药物物质和无活性的赋形剂的膜衣片剂, 所述赋形剂选自无水胶体二氧化硅、聚乙烯吡咯烷酮、硬脂酸镁和微晶纤维素。

[0061] 下列实施例用于举例说明本发明, 而不受限制本发明的范围。

[0062] 温度以摄氏度 (°C) 给出。

具体实施方式

[0063] 实施例

[0064] 实施例 1 : 用苯甲醇制备甲磺酸伊马替尼的 F- 晶形

[0065] 首先将约 500mg 的甲磺酸伊马替尼溶解在约 100ml 水中。将大约 50 μ l 的储备液手动加入 CRISSY 96- 孔模块中, 使每孔药物的总量为 5mg。在室温下用氮气冲洗该溶液至干。将干燥的沉淀物用 250 μ l 苯甲醇重新悬浮。将该混悬液或溶液用高速旋涡振荡器在大约 45-55°C 下摇动约 2 小时。然后将溶液在 45°C -55°C 下在氮气流下蒸发。

[0066] 实施例 2 : 用苯甲醇和乙酸乙酯的混和物制备甲磺酸伊马替尼的 F- 晶形

[0067] 首先将约 500mg 的甲磺酸伊马替尼溶解在约 100ml 水中。将大约 50 μ l 的储备液手动加入 CRISSY 96-孔模块中,使每孔药物的总量为 5mg。在室温下用氮气冲洗溶液至干。将干燥的沉淀物用 222 μ l 苯甲醇和 28 μ l 乙酸乙酯的混合物重新悬浮。将该混悬液或溶液用高速旋涡振荡器在大约 45-55℃下摇动约 2 小时。然后将溶液在 45℃到 55℃在氮气流下蒸发。

[0068] 实施例 3 :用苯甲醇和 1,4- 二氧六环、3- 戊酮或二异丙醚的混和物制备甲磺酸伊马替尼的 F- 晶形

[0069] 首先将约 500mg 的甲磺酸伊马替尼溶解在约 100ml 水中。将大约 50 μ l 的储备液手动加入 CRISSY 96-孔模块中,使每孔药物的总量为 5mg。在室温下用氮气冲洗溶液至干。将干燥的沉淀物用 214 μ l 苯甲醇和 36 μ l 1,4- 二氧六环、3- 戊酮或二异丙醚的混合物重新悬浮。将该混悬液或溶液用高速旋涡振荡器在大约 45-55℃下摇动约 2 小时。然后将溶液在 45℃到 55℃下在氮气流下蒸发。从由苯甲醇 / 二异丙醚组成的混合物中得到晶体。其 DSC 曲线 (用 Perkin Elmer DSC-7 仪器记录,加热速率为 10K/min,样品量为约 0.7mg) 显示在 95℃时熔化,然后放热重结晶,大约在 223℃再次熔化。

[0070] 实施例 4 :用苯甲醇和乙腈或二甲基甲酰胺的混合物制备甲磺酸伊马替尼的 F- 晶形

[0071] 首先将约 500mg 的甲磺酸伊马替尼溶解在大约 100ml 水中。将大约 50 μ l 的储备液手动加入 CRISSY 96-孔模块中,使每孔药物的总量为 5mg。在室温下用氮气冲洗溶液至干。将干燥的沉淀物用 200 μ l 苯甲醇和 50 μ l 乙腈或二甲基甲酰胺的混合物重新悬浮。将该混悬液或溶液用高速旋涡振荡器在大约 45-55℃下摇动约 2 小时。然后将溶液在 45℃到 55℃下在氮气流下蒸发。

[0072] 实施例 5 :甲磺酸伊马替尼 F- 晶形的片剂

[0073] 含有 100mg 标题中所称的活性物质的片剂通常用下列组分制备 :

[0074] 组分

[0075]

	活性成分	100 mg
[0076]	晶状乳糖	240 mg
	Avicel	80 mg
	PVPPXL	20 mg
	Aerosil	2 mg
	硬脂酸镁	5 mg

		447 mg

[0077] 制备 :将活性物质与载体材料混合,并在压片机上 (Korsch EK0, 冲头直径 10mm) 压片。

- [0078] Avicel 是微晶纤维素 (FMC, 费城, 美国)。
- [0079] PVPPXL 是交联的聚乙烯聚吡咯烷酮 (巴斯夫 (BASF), 德国)。
- [0080] Aerosil 是二氧化硅 (德固赛 (Degussa), 德国)。
- [0081] 实施例 6 : 甲磺酸伊马替尼 F- 晶形的胶囊剂
- [0082] 包含 100mg 标题中所称的活性物质的胶囊剂通常用下列组分制备 :
- [0083] 组分
- [0084]

活性成分	100 mg
Avicel	200 mg
PVPPXL	15 mg
Aerosil	2 mg
硬脂酸镁	1.5 mg

318.5 mg

- [0085] 通过将各成分混合, 并将混合物填充到尺寸 1 的硬明胶胶囊中, 制备该胶囊剂。
- [0086] 实施例 7 : 用 3- 戊酮和环己烷的混合物制备甲磺酸伊马替尼的 G- 晶形
- [0087] 首先将约 500mg 的甲磺酸伊马替尼溶解在约 100ml 水中。将大约 50 μ l 的储备液手动加入 CRISSY 96- 孔模块中, 使每孔药物的总量为 5mg。在室温下用氮气冲洗溶液至干。将干燥的沉淀物用 125 μ l 3- 戊酮和 125 μ l 环己烷的混合物重新悬浮。将该混悬液或溶液用高速旋涡振荡器在大约 45-55°C 下摇动约 2 小时。然后将溶液在 45°C 到 55°C 下在氮气流下蒸发。
- [0088] 实施例 8 : 甲磺酸伊马替尼 G- 晶形的片剂
- [0089] 含有 100mg 标题中所称的活性物质的片剂通常用下列组分制备 :
- [0090] 组分
- [0091]

活性成分	100 mg
晶状乳糖	240 mg
Avicel	80 mg
PVPPXL	20 mg
Aerosil	2 mg
硬脂酸镁	5 mg

447 mg

- [0092] 制备 : 将活性物质与载体材料混合, 并在压片机 (Korsch EK0, 冲头直径 10mm) 上

压片。

[0093] Avicel 是微晶纤维素 (FMC, 费城, 美国)。

[0094] PVPPXL 是交联的聚乙烯聚吡咯烷酮 (BASF, 德国)。

[0095] Aerosil 是二氧化硅 (Degussa, 德国)。

[0096] 实施例 9 : 甲磺酸伊马替尼 G- 晶形的胶囊剂

[0097] 含有 100mg 作为活性物质的标题中所称的化合物的胶囊剂通常用下列组分制备 :

[0098] 组分

[0099]

活性成分	100 mg
Avicel	200 mg
PVPPXL	15 mg
Aerosil	2 mg
硬脂酸镁	1.5 mg

318.5 mg

[0100] 将各成分混合, 并将混合物填充到尺寸 1 的硬明胶胶囊中, 制备上述胶囊剂。

[0101] 实施例 10 : 用 3- 戊酮和 N, N- 二甲基甲酰胺的混合物制备甲磺酸伊马替尼的 H- 晶形

[0102] 首先将约 500mg 的甲磺酸伊马替尼溶解在约 100ml 水中。将大约 50 μ l 的储备液手动加入 CRISSY 96- 孔模块中, 使每孔药物的总量为 5mg。在室温下用氮气冲洗溶液至干。将干燥的沉淀物用 125 μ l 3- 戊酮和 125 μ l N, N- 二甲基甲酰胺的混合物重新悬浮。将该混悬液或溶液用高速旋涡振荡器在大约 45-55°C 下摇动约 2 小时。然后将溶液在 45°C 到 55°C 下在氮气流下蒸发。

[0103] 实施例 11 : 甲磺酸伊马替尼 H- 晶形的片剂

[0104] 含有 100mg 标题中所称的活性物质的片剂通常用下列组分制备 :

[0105] 组分

[0106]

活性成分	100 mg
-------------	---------------

[0107]

晶状乳糖	240 mg
Avicel	80 mg
PVPPXL	20 mg
Aerosil	2 mg
硬脂酸镁	5 mg

447 mg

[0108] 制备 : 将活性物质与载体材料混合, 并在压片机 (Korsch EKO, 冲头直径 10mm) 上压片。

[0109] Avicel 是微晶纤维素 (FMC, 费城, 美国)。

[0110] PVPPXL 是交联的聚乙烯聚吡咯烷酮 (BASF, 德国)。

[0111] Aerosil 是二氧化硅 (Degussa, 德国)。

[0112] 实施例 12 : 甲磺酸伊马替尼 H- 晶形的胶囊剂

[0113] 含有 100mg 作为活性物质的标题中所称的化合物的胶囊剂通常用下列组分制备 :

[0114] 组分

[0115]

活性成分	100 mg
Avicel	200 mg
PVPPXL	15 mg
Aerosil	2 mg
硬脂酸镁	1.5 mg

318.5 mg

[0116] 将各成分混合, 并将混合物填充到尺寸 1 的硬明胶胶囊中, 制备上述胶囊剂。

[0117] 实施例 13 : 用乙酸乙酯和乙醚的混合物制备甲磺酸伊马替尼的 I- 晶形

[0118] 首先将约 500mg 的甲磺酸伊马替尼溶解在约 100ml 水中。将大约 50 μ l 的储备液手动加入 CRISSY 96- 孔模块中, 使每孔药物的总量为 5mg。在室温下用氮气冲洗溶液至干。将干燥的沉淀物用 125 μ l 乙酸乙酯和 125 μ l 乙醚的混合物重新悬浮。将该混悬液或溶液用高速旋涡振荡器在大约 45-55°C 下摇动约 2 小时。然后将溶液在 45°C 到 55°C 下在氮气流下蒸发。

[0119] 实施例 14 : 甲磺酸伊马替尼 I- 晶形的片剂

[0120] 含有 100mg 标题中所称的活性物质的片剂通常用下列组分制备 :

[0121] 组分

[0122]

活性成分	100 mg
晶状乳糖	240 mg
Avicel	80 mg
PVPPXL	20 mg
Aerosil	2 mg
硬脂酸镁	5 mg

447 mg

[0123] 制备 : 将活性物质与载体材料混合, 并在压片机 (Korsch EKO, 冲头直径 10mm) 上压片。

[0124] Avicel 是微晶纤维素 (FMC, 费城, 美国)。

[0125] PVPPXL 是交联的聚乙烯聚吡咯烷酮 (BASF, 德国)。

[0126] Aerosil 是二氧化硅 (Degussa, 德国)。

[0127] 实施例 15 : 甲磺酸伊马替尼 I- 晶形的胶囊剂

[0128] 含有 100mg 作为活性物质的标题中所称的化合物的胶囊剂通常用下列组分制备 :

[0129] 组分

[0130]

活性成分	100 mg
Avicel	200 mg
PVPPXL	15 mg
Aerosil	2 mg
硬脂酸镁	1.5 mg

318.5 mg

[0131] 将各成分混合, 并将混合物填充到尺寸 1 的硬明胶胶囊中, 制备上述胶囊剂。

[0132] 实施例 16 : 用乙酸乙酯和 N, N- 二甲基甲酰胺的混合物制备甲磺酸伊马替尼的 K- 晶形

[0133] 首先将约 500mg 的甲磺酸伊马替尼溶解在约 100ml 水中。将大约 50 μ l 的储备液手动加入 CRISSY 96- 孔模块中, 使每孔药物的总量为 5mg。在室温下用氮气冲洗溶液至干。将干燥的沉淀物用 125 μ l 乙酸乙酯和 125 μ l N, N- 二甲基甲酰胺的混合物重新悬浮。将该混悬液或溶液用高速旋涡振荡器在大约 45-55°C 下摇动约 2 小时。然后将溶液在 45°C 到 55°C 下在氮气流下蒸发。

[0134] 实施例 17 : 甲磺酸伊马替尼 K- 晶形的片剂

[0135] 含有 100mg 标题中所称的活性物质的片剂通常用下列组分制备 :

[0136] 组分

[0137]

活性成分	100 mg
晶状乳糖	240 mg
Avicel	80 mg
PVPPXL	20 mg
Aerosil	2 mg
硬脂酸镁	5 mg

447 mg

[0138] 制备 : 将活性物质与载体材料混合, 并在压片机 (Korsch EKO, 冲头直径 10mm) 上压片。

[0139] Avicel 是微晶纤维素 (FMC, 费城, 美国)。

[0140] PVPPXL 是交联的聚乙烯聚吡咯烷酮 (BASF, 德国)。

[0141] Aerosil 是二氧化硅 (Degussa, 德国)。

[0142] 实施例 18 : 甲磺酸伊马替尼 K- 晶形的胶囊剂

[0143] 含有 100mg 作为活性物质的标题中所称的化合物的胶囊剂通常用下列组分制备 :

[0144] 组分

[0145]

活性成分	100 mg
Avicel	200 mg
PVPPXL	15 mg
Aerosil	2 mg
硬脂酸镁	1.5 mg

318.5 mg

[0146]

[0147] 将各成分混合, 并将混合物填充到尺寸 1 的硬明胶胶囊中, 制备上述胶囊剂。

(F 晶形)

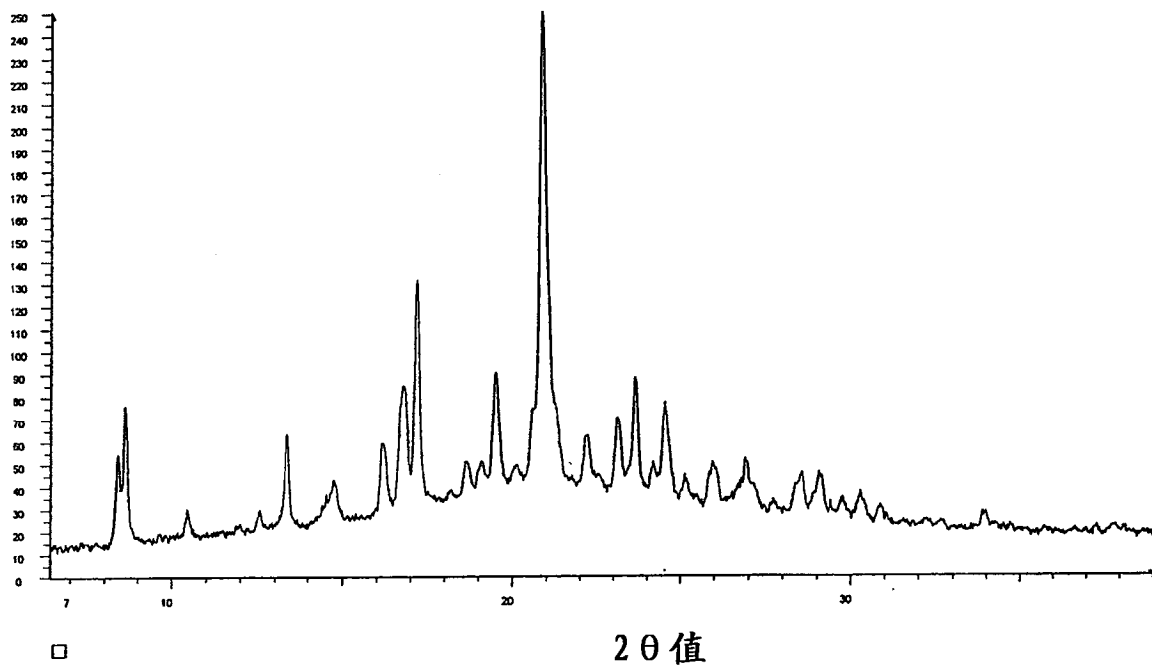


图 1

(G 晶形)

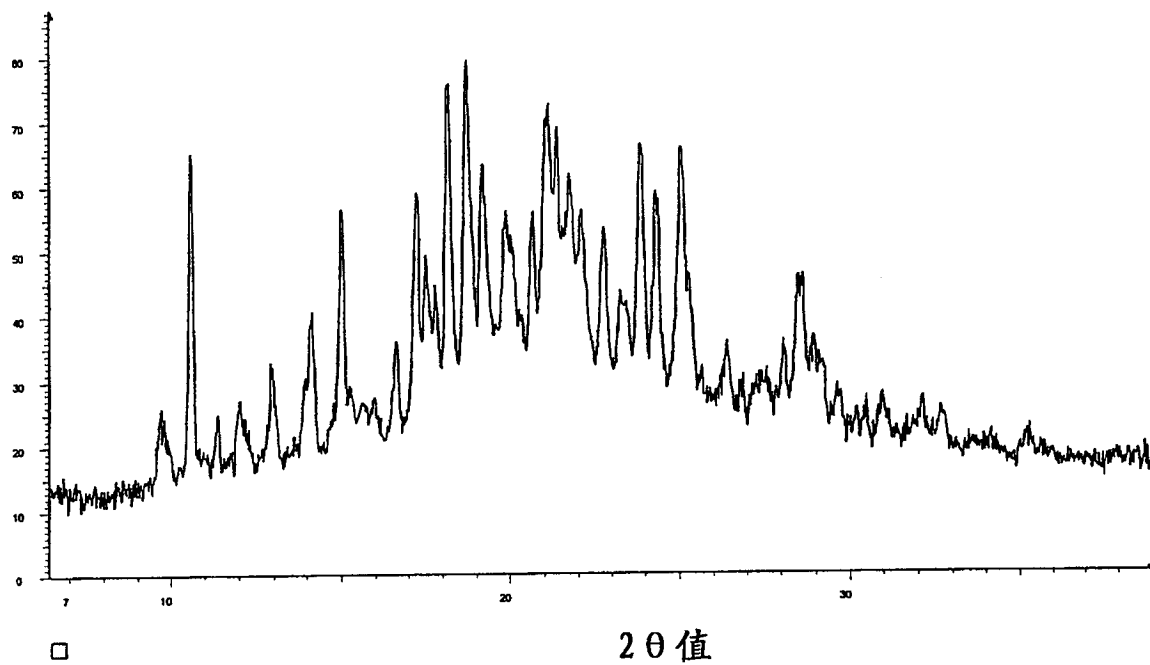


图 2

(H 晶形)

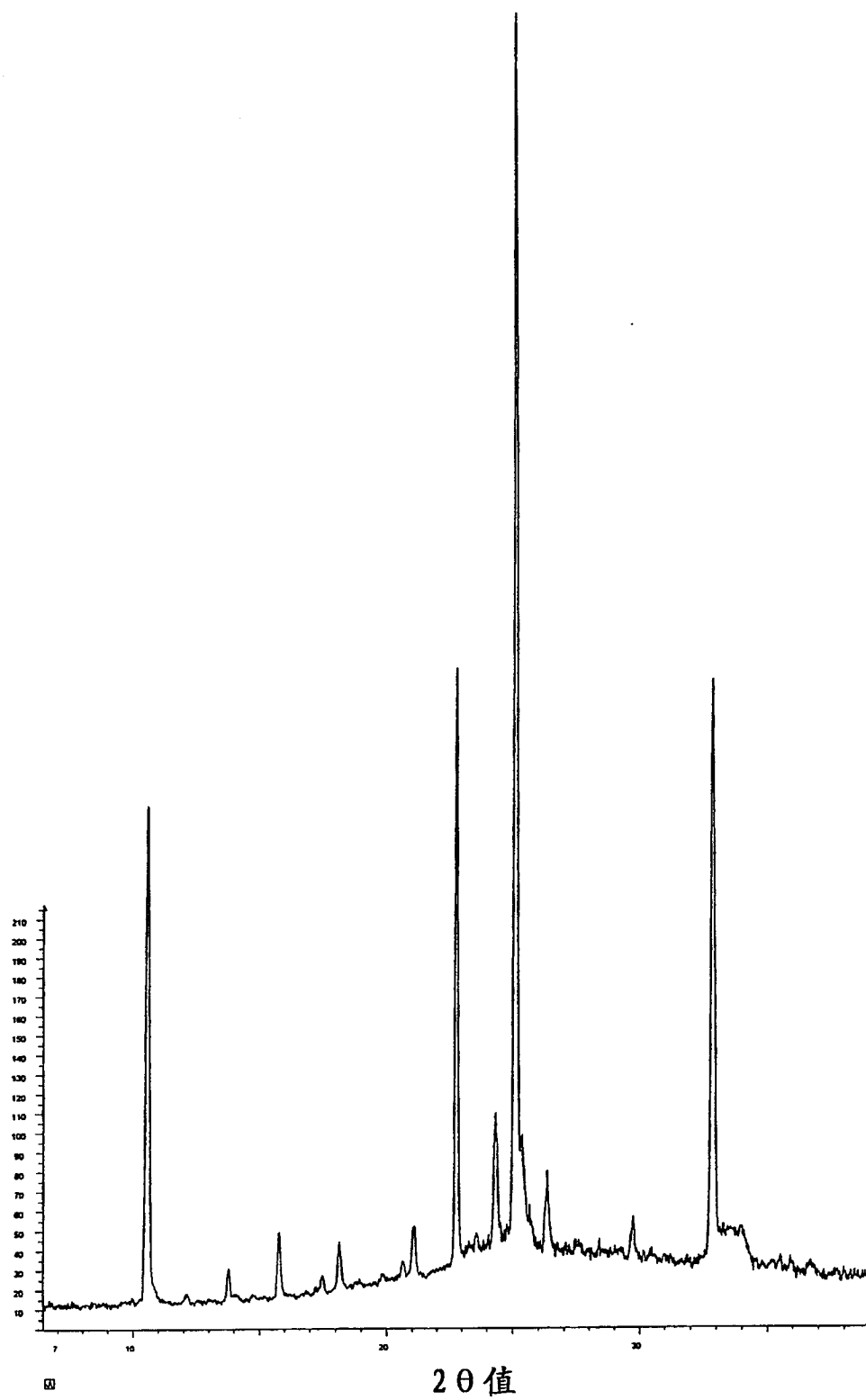


图 3

(I晶形)

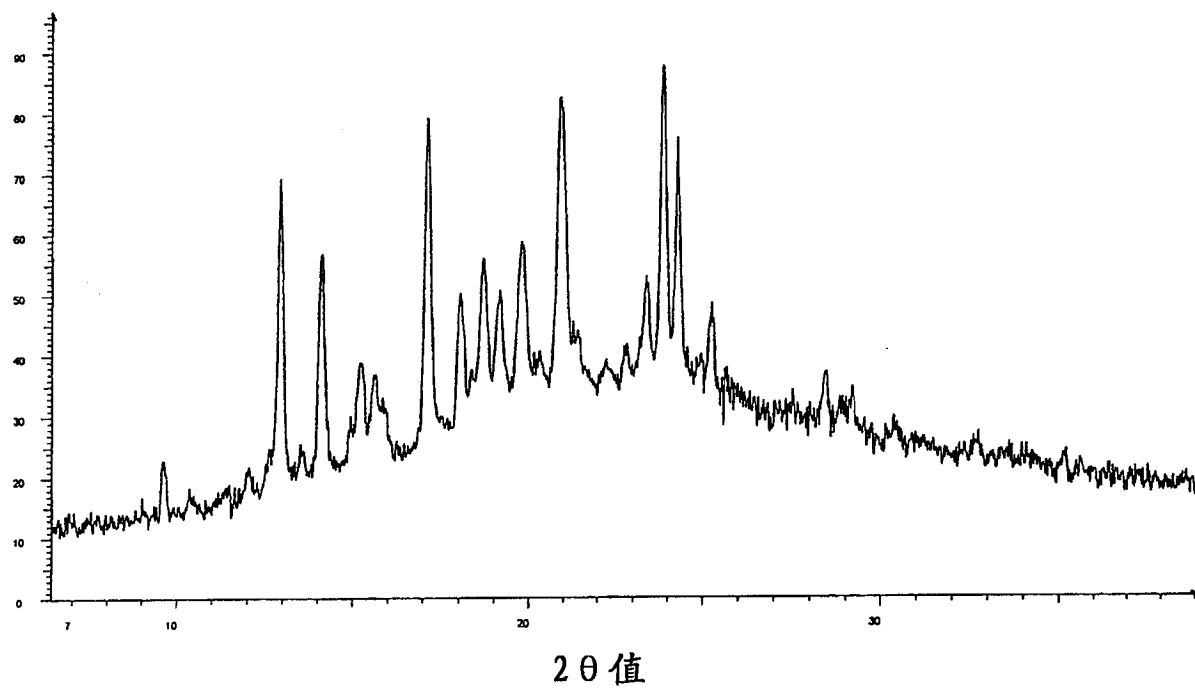


图 4

(K晶形)

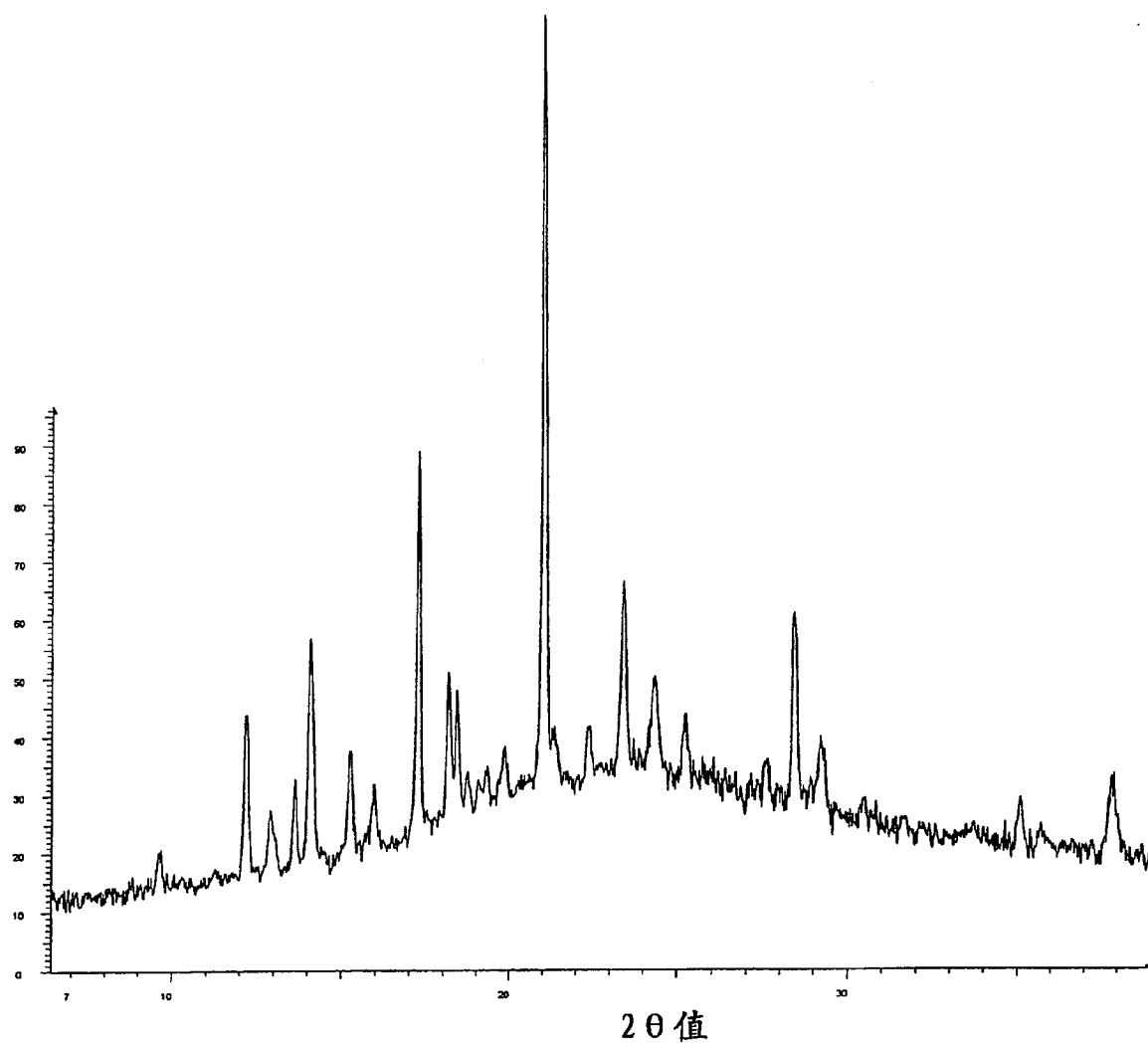


图 5