



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101243066 B

(45) 授权公告日 2012. 11. 14

(21) 申请号 200680030515. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2006. 08. 24

C07D 401/04 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 35/00 (2006. 01)

60/711, 738 2005. 08. 26 US

A61K 31/506 (2006. 01)

60/711, 737 2005. 08. 26 US

60/712, 206 2005. 08. 29 US

(56) 对比文件

CN 1264375 A, 2000. 08. 23,

CN 1264375 A, 2000. 08. 23,

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 02. 21

审查员 王博

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2006/065662 2006. 08. 24

(87) PCT申请的公布数据

W02007/023182 EN 2007. 03. 01

(73) 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 M·穆兹

(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

权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图 2 页

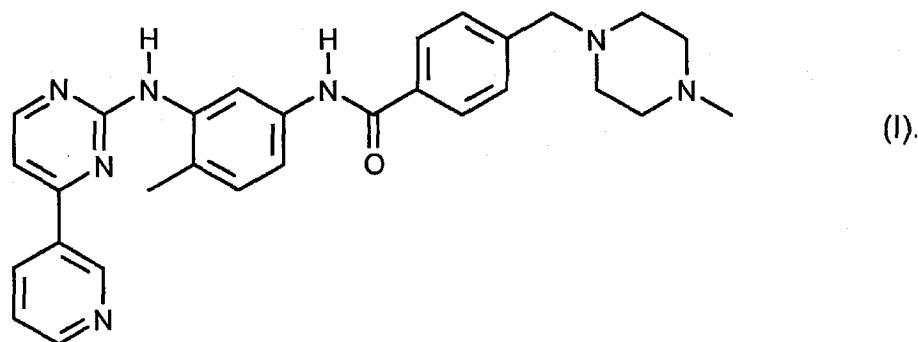
(54) 发明名称

甲磺酸伊马替尼的 δ 和 ϵ 晶形

(57) 摘要

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(式 I 化合物, 见下文)的甲磺酸加成盐的 δ 和 ϵ 晶形、它们的某些制备方法、包含这些晶形的药物组合物, 和它们在诊断方法或治疗温血动物的方法中的用途, 以及它们用作中间体或在制备用于诊断方法或用于治疗温血动物特别是人类的药物制剂中的用途。

1. 式 I 化合物甲烷磺酸加成盐的 δ 晶形, 其显示图 1 所示类型的 X- 射线衍射图, 其中每个峰的相对峰强度不偏离图 1 所示图谱中相对峰强度 10% 以上



2. 包含如权利要求 1 所述的晶形的式 I 化合物甲烷磺酸加成盐, 以及至少一种可药用载体的药物组合物。

3. 如权利要求 2 所述的药物组合物, 其包含 50mg-800mg 如权利要求 1 所述的晶形的式 I 化合物甲烷磺酸加成盐。

4. 如权利要求 2 所述的药物组合物, 其为含有干粉混合物的胶囊剂, 所述混合物包含 50mg-200mg 如权利要求 1 所述的晶形的式 I 化合物甲烷磺酸加成盐。

5. 如权利要求 4 所述的胶囊剂, 其中填充的胶囊与胶囊壳重量之比为约 100 : 25 到 100 : 50 之间。

6. 如权利要求 2 所述的药物组合物, 其为包含 100mg、400mg 或 800mg 的药物成分与无活性的赋形剂的片剂。

7. 如权利要求 1 所述的晶形的式 I 化合物甲烷磺酸加成盐用于制备治疗转移的、不宜手术的胃肠间质瘤、晚期慢性髓样白血病、新诊断的慢性髓样白血病、儿科费城染色体 - 阳性的慢性髓样白血病、费城染色体 - 阳性的急性淋巴样白血病、多形性胶质母细胞瘤、隆凸性皮肤纤维肉瘤、嗜酸性细胞增多综合征和慢性骨髓单核细胞性白血病的药物的用途。

甲磺酸伊马替尼的 δ 和 ϵ 晶形

[0001] 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 (式 I 化合物, 见下文) 的甲烷磺酸加成盐的特定晶形、它们的某些制备方法、包含这些晶形的药物组合物, 和它们在诊断方法或优选地用于温血动物特别是人类的治疗方法中的用途, 以及它们用作中间体或制备用于诊断方法或优选地用于温血动物特别是人类的治疗方法的药物制剂的用途。

[0002] 发明背景

[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, 其制备方法及其用途, 特别是其作为抗肿瘤药物的用途, 描述于 1993 年 10 月 6 日公开的 EP-A-0 564 409 和很多其他国家的相应申请中。在这些公开物中仅例举了该化合物的游离形式 (而不是盐形式)。

[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]- 苯甲酰胺的甲烷磺酸盐, 也称为甲磺酸伊马替尼或 STI571, 其 α 和 β 晶形及其药理学用途描述于 US 6, 894, 051 中。甲磺酸伊马替尼是药物 Gleevec® (Glivec®) 的活性成分, 该药物是一种批准用于治疗慢性髓样白血病 (CML) 和胃肠道间质瘤 (GIST) 的药物。甲磺酸伊马替尼的另一种多晶形物, 即所谓的 H1- 晶形, 描述于 WO2004/106326 中。

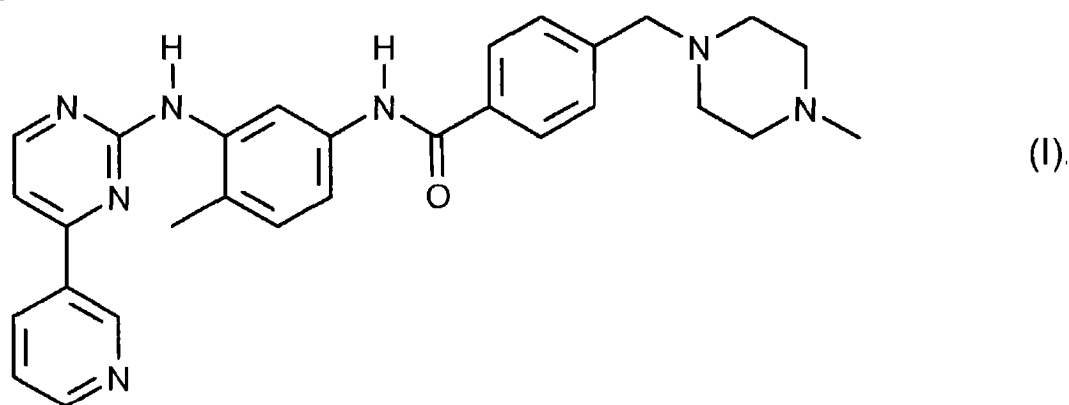
[0005] 现在令人惊讶地发现, 某些条件下可以得到该甲烷磺酸盐的新晶形, 其在下文中称为 δ 晶形和 ϵ 晶形, 并且其具有有利的用途和性质。

[0006] 发明详述

[0007] 以下借助附图和其它辅助办法来更详细地描述本发明。

[0008] 本发明特别涉及基本上纯的晶形, 优选那些在下文中称为式 I 的伊马替尼甲烷磺酸加成盐的 δ 晶形和 ϵ 晶形

[0009]



[0010] 附图简述

[0011] 图 1: 显示式 I 化合物甲烷磺酸加成盐的 δ 晶形的 X- 射线衍射图, 在 X 射线图中, 横轴 (x- 轴) 所示为衍射角 2θ , 而纵轴 (y- 轴) 所示为谱线相对强度 (经过背景校正的峰强度)。在 Bruker D8 上用 Cu K α 放射源 (K α 1 辐射, 波长 $\lambda = 1.54060$ 埃) 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比例。胶片使用谱线扫描仪进行扫描。

观测到 X 射线衍射图中最强的谱线在衍射角 2θ 为 19.8° 处, 具有 100% 的谱线相对强度。更广泛而言, δ 晶形的特征在于在衍射角 2θ 为 19.2° (70)、 19.4° (51)、 19.8° (100)、 20.3° (60)、 20.7° (52)、 20.9° (65) 和 21.1° (69) 处所具有的衍射。

[0012] 在式 I 化合物甲烷磺酸加成盐的 δ 晶形的基本上纯的材料中, 可以在衍射角 2θ 为 16.5° (44)、 16.8° (44)、 19.2° (70)、 19.4° (51)、 19.8° (100)、 20.3° (60)、 20.7° (52)、 20.9° (65)、 21.1° (69) 和 22.7° (41) 处观测到谱线。根据所用的 X 射线衍射分析仪器和所分析的含有式 I 化合物甲烷磺酸加成盐的 δ 晶形的材料纯度, 可能会在下列衍射角 2θ 处观测到具有 30% 或更高的谱线相对强度的谱线 (谱线相对强度在括号内给出): 2.2° (35)、 13.0° (39)、 14.4° (36)、 16.0° (34)、 16.5° (44)、 16.8° (44)、 19.2° (70)、 19.4° (51)、 19.8° (100)、 20.3° (60)、 20.7° (52)、 20.9° (65)、 21.1° (69)、 21.5° (36)、 22.7° (41)、 23.7° (33)、 24.4° (37)、 24.7° (33)、 25.3° (31)、 25.6° (34)、 26.3° (39) 和 28.1° (34)。

[0013] 式 I 化合物甲烷磺酸加成盐的 δ 晶形还可以通过在衍射角 2θ 为 7.8、8.3 和 9.0 处所观测到的 X 射线衍射图中的谱线来表示其特征。

[0014] 图 2: 显示式 I 化合物甲烷磺酸加成盐的 ϵ 晶形的 X- 射线衍射图。在 X 射线图中, 横轴 (x- 轴) 所示为衍射角 2θ , 而纵轴 (y- 轴) 所示为谱线相对强度 (经过背景校正的峰强度)。在 Bruker D8 上用 Cu $K\alpha$ 放射源 ($K\alpha 1$ 辐射, 波长 $\lambda = 1.54060$ 埃) 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比例。胶片使用谱线扫描仪进行扫描。观测到 X 射线衍射图中最强的谱线在衍射角 2θ 为 20.7° 处, 具有 100% 的谱线相对强度。 ϵ 晶形的特征在于以下衍射角 2θ 处的衍射: (a) 17.0° , 所述峰具有 99 的谱线相对强度; (b) 18.5° , 所述峰具有 80 的谱线相对强度; (c) 19.6° , 所述峰具有 78 的谱线相对强度和 (d) 20.7° , 所述峰具有 100 的谱线相对强度。更广泛而言, ϵ 晶形的特征在于在衍射角 2θ 为 13.9° (58)、 17.0° (99)、 17.9° (59)、 18.5° (80)、 19.6° (78)、 20.7° (100) 和 24.1° (62) 处所具有的衍射。

[0015] 在式 I 化合物甲烷磺酸加成盐的 ϵ 晶形的基本上纯的原料中, 可以在衍射角 2θ 为 12.7° (48)、 13.9° (58)、 17.0° (99)、 17.9° (59)、 18.5° (80)、 19.6° (78)、 20.7° (100)、 21.4° (40)、 23.6° (49)、 24.1° (62) 和 28.2° (45) 处观测到谱线。根据所用的 X 射线衍射分析仪器和所分析的含有式 I 化合物甲烷磺酸加成盐的 ϵ 晶形的材料纯度, 可能会在下列衍射角 2θ 处观测到具有 30% 或更高的谱线相对强度的谱线 (谱线相对强度在括号内给出): 9.4° (35)、 11.9° (36)、 12.7° (48)、 13.3° (35)、 13.9° (58)、 15.0° (37)、 15.3° (32)、 17.0° (99)、 17.9° (59)、 18.5° (80)、 19.0° (34)、 19.6° (78)、 20.7° (100)、 21.4° (40)、 23.6° (49)、 24.1° (62) 和 28.2° (45)。

[0016] 式 I 化合物甲烷磺酸加成盐的 ϵ 晶形还可以通过在衍射角 2θ 为 9.4 处观测到的 X 射线衍射图中的谱线来表示其特征。

[0017] 术语“基本上纯的”在本发明的上下文中理解为特别是指, 至少 90%、优选至少 95%、最优选至少 99% 重量比的式 I 化合物甲烷磺酸加成盐晶体以本发明所述的晶形存在, 尤其是 δ 晶形和 ϵ 晶形。

[0018] 在上下文中所述的式 I 化合物甲烷磺酸加成盐的 δ 晶形基本上显示如图 1 所示的 X- 射线衍射图, 术语“基本上”是指至少应当存在图 1 所示的图谱中的主要谱线, 即与图

谱中最强的谱线相比具有大于 20%、特别是大于 30% 的谱线相对强度的那些谱线。

[0019] 在上下文中所述的式 I 化合物甲烷磺酸加成盐的 ϵ 晶形基本上显示如图 2 所示的 X- 射线衍射图, 术语“基本上”是指至少应当存在图 2 中所示的图谱中的主要谱线, 即与图谱中最强的谱线相比具有大于 20%、特别是大于 30% 的谱线相对强度的那些谱线。

[0020] 本发明还特别地涉及其中本发明的 δ 晶形和 / 或 ϵ 晶形的晶体以基本上纯的形式与其它晶形特别是 α 晶形、 β 晶形、H1 晶形和 / 或无定形的甲磺酸伊马替尼一同存在的式 I 化合物甲烷磺酸加成盐的那些晶形。但是分别优选基本上纯的形式 δ 晶形和 ϵ 晶形。

[0021] 在一个优选的实施方案中, 基本上纯的 δ 晶形的式 I 化合物甲烷磺酸加成盐显示图 1 所示的 X- 射线衍射图。

[0022] 还高度优选显示图 1 所示类型的 X- 射线衍射图的式 I 化合物甲烷磺酸加成盐的 δ 晶形, 其中每个峰的相对峰强度不能偏离图 1 所示图谱中的相对峰强度 10% 以上, 特别优选具有与图 1 所示图谱相同的 X- 射线衍射图的 δ 晶形。

[0023] 在另一个优选的实施方案中, 基本上纯的 ϵ 晶形的式 I 化合物甲烷磺酸加成盐显示图 2 所示的 X- 射线衍射图。

[0024] 还高度优选显示图 2 所示类型的 X- 射线衍射图的式 I 化合物甲烷磺酸加成盐的 ϵ 晶形, 其中每个峰的相对峰强度不能偏离图 2 所示图谱中的相对峰强度 10% 以上, 特别优选具有与图 2 所示图谱相同的 X- 射线衍射图的 ϵ 晶形。

[0025] 特别高度优选的是如实施例所述可获得的式 I 化合物甲烷磺酸加成盐的 δ 晶形和 ϵ 晶形。

[0026] 式 I 化合物甲烷磺酸加成盐的 δ 晶形和 ϵ 晶形的一项应用是用作制备式 I 化合物甲烷磺酸加成盐的不同晶形, 尤其是 β 晶形的中间体。 β 晶形 (优选基本上纯的) 通过以下方法获得 :

[0027] a) 用合适的极性溶液, 特别是醇, 最特别是甲醇 ; 或者是酮 (特别是与水的混合物, 例如水 / 丙酮), 通常为丙酮 ; N, N- 二 - 低级烷基 - 低级烷羧胺, 通常为 N, N- 二甲基甲酰胺或 - 乙酰胺 ; 或亲水的醚, 通常为二噁烷, 优选存在部分的水, 或它们的混合物, 在合适的温度下、优选温度在 20-50°C 之间如约 25°C 下在混悬液中消化式 I 化合物甲烷磺酸加成盐的 δ 晶形, 或者

[0028] b) 用合适的极性溶液, 例如特别是醇, 通常是甲醇或乙醇 ; 酮 (特别是与水的混合物, 例如水 / 丙酮), 通常为丙酮 ; N, N- 二 - 低级烷基 - 低级烷羧胺, 通常为 N, N- 二甲基甲酰胺或 - 乙酰胺 ; 或亲水的醚, 通常为二噁烷, 或它们的混合物, 优选存在部分的水, 在合适的温度下特别是在加热该溶剂以后溶解式 I 化合物甲烷磺酸加成盐的 δ 晶形, 或在溶解过程中加热, 在这两种情况下都优选 25°C 直至反应混合物的回流温度, 然后通过适当温度下例如 0-70°C 之间、优选 20-70°C 之间, 加入少量的 β 晶形作为晶种来引发结晶, 或者

[0029] c) 用合适的极性溶液, 特别是醇, 最特别是甲醇 ; 或者是酮 (特别是与水的混合物, 例如水 / 丙酮), 通常为丙酮 ; N, N- 二 - 低级烷基 - 低级烷羧胺, 通常为 N, N- 二甲基甲酰胺或 - 乙酰胺 ; 或亲水的醚, 通常为二噁烷, 优选存在部分的水, 或它们的混合物, 在合适的温度下、优选温度在 20-50°C 之间如约 25°C 下在混悬液中消化式 I 化合物甲烷磺酸加成

盐的 ϵ 晶形,或者

[0030] d) 用合适的极性溶液,例如特别是醇,通常是甲醇或乙醇;酮(特别是与水的混合物,例如水/丙酮),通常为丙酮;N,N-二-低级烷基-低级烷羧胺,通常为N,N-二甲基甲酰胺或-乙酰胺;或亲水的醚,通常为二噁烷,或它们的混合物,优选存在部分的水,在合适的温度下特别是在加热该溶剂以后溶解式I化合物甲烷磺酸加成盐的 ϵ 晶形,或在溶解过程中加热,在这两种情况下都优选 25°C 直至反应混合物的回流温度,然后通过适当温度下例如在 0-70°C 之间、优选 20-70°C 之间,加入少量的 β 晶形作为晶种来引发结晶。

[0031] 式I化合物的不同晶形所具有的优点之一是,不同的晶形在结晶时倾向于掺入不同的杂质,即掺入 β 晶形的杂质未必也掺入到 δ 晶形或 ϵ 晶形中。换言之,连续制备同一物质的不同晶形提高了最终所得物质的纯度。而且,不同的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,因此不同的晶形允许选择用于某用途或某方面的最适形式,例如在制备药物过程中用作中间体或用于不同的给药方式如片剂、胶囊剂、软膏剂或溶液剂。

[0032] 式I化合物甲烷磺酸加成盐的 δ -晶形和 ϵ -晶形具有有价值的药理学特性,并且可以例如用作抗肿瘤药物或治疗再狭窄的药物。

[0033] 本发明特别涉及用于治疗本文所述的疾病之一或用于制备治疗所述疾病的药理学治疗剂的式I化合物甲烷磺酸加成盐的 δ -晶形。

[0034] 另外,本发明特别涉及用于治疗本文所述的疾病之一或用于制备治疗所述疾病的药理学治疗剂的式I化合物甲烷磺酸加成盐的 ϵ -晶形。

[0035] 例如,在 Nature Med. 2, 561-6 (1996) 中描述了用于治疗 ab1- 依赖的肿瘤的式I化合物甲烷磺酸加成盐的体内抗增殖(尤其是抗肿瘤)活性。

[0036] 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,其中向需要此类治疗的温血动物施用一定量的对相关疾病有效的式I化合物甲烷磺酸加成盐的 δ -晶形或 ϵ -晶形。本发明还涉及式I化合物甲烷磺酸加成盐的 δ -晶形或 ϵ -晶形在制备用于治疗人或动物体,尤其是用于治疗肿瘤如神经胶质瘤或前列腺肿瘤的药物组合物中的用途。

[0037] 在优选的实施方案中,本发明涉及式I化合物甲烷磺酸加成盐的 δ -晶形或 ϵ -晶形用于治疗下列病症之一的用途:

[0038] 1. 转移的、不宜手术的胃肠间质瘤(GIST),

[0039] 2. 晚期慢性髓样白血病,

[0040] 3. 新诊断的慢性髓样白血病,

[0041] 4. 儿科费城染色体-阳性的慢性髓样白血病,

[0042] 5. 费城染色体-阳性的急性淋巴样白血病(ALL),

[0043] 6. 多形性胶质母细胞瘤,优选与羟基脲联合用药,

[0044] 7. 隆凸性皮肤纤维肉瘤(DFSP),

[0045] 8. 嗜酸性细胞增多综合征(HES),和

[0046] 9. 慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)。

[0047] 根据物种、年龄、个体状况、给药方式以及所考虑的临床现象,对约 70kg 体重的温血动物施用有效剂量例如日剂量约 50-2500mg、优选 100-1000mg、特别是 250-800mg 的具有

δ -晶形或 ϵ -晶形的甲磺酸伊马替尼。

[0048] 优选每日一次口服施用 400mg 或 600mg 的日剂量, 优选与食物和一大杯水 (约 200mL) 一起服用。

[0049] 800mg 的日剂量优选以每日两次、每次 400mg 剂量的形式与食物一起施用。

[0050] 本文所述的 δ -晶形和 ϵ -晶形可用于制备稳定的药物剂型。因此, 本发明还涉及药物组合物, 其包含一定量的、尤其是对预防或治疗本文所述疾病之一有效量的 δ -晶形或 ϵ -晶形的式 I 化合物甲磺酸加成盐, 以及适于局部、胃肠内如口服或直肠内或胃肠外给药, 并且可以是无机或有机的和固体或液体的可药用载体。尤其是用于口服给药的包含活性物质与稀释剂如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和 / 或甘油, 和 / 或润滑剂如硅石、滑石粉、硬脂酸或其盐, 通常是硬脂酸镁或硬脂酸钙, 和 / 或聚乙二醇的片剂或明胶胶囊。片剂也可以包含粘合剂如硅酸镁铝、淀粉 (通常是玉米淀粉、小麦淀粉或米淀粉)、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和 / 或聚乙烯吡咯烷酮, 以及如果需要的话, 包含崩解剂如淀粉、琼脂、海藻酸或其盐, 通常是海藻酸钠, 和 / 或泡腾合剂, 或吸附剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。本发明的药理学活性的化合物还可以使用用于胃肠外给药或输液剂的制剂形式。这些溶液优选等张的水溶液或悬浮液, 其可以在使用前制备, 例如在包含单独的活性物质或活性物质与载体如甘露醇的冻干制剂的情况下。所述的药用物质可以是无菌的和 / 或可以包含赋形剂如防腐剂、稳定剂、湿润剂和 / 或乳化剂、增溶剂、用于调节渗透压的盐、和 / 或缓冲液。该药物制剂, 如果需要的话可以包含其它药理学活性物质, 以本身已知的方法例如通过常规的混合、制粒、包衣、溶解或冻干的过程进行制备, 并且包含约 1% -100%、特别是约 1% 到约 20% 的一种或多种活性物质。在优选的实施方案中, 片剂或胶囊剂包含 50mg 或 100mg 的 δ -晶形的式 I 化合物甲磺酸加成盐, 以及任选的可药用的载体。

[0051] 在一个实施方案中, 胶囊剂为包含干粉混合物的硬明胶胶囊。该胶囊壳优选地包含明胶和二氧化钛以及红色氧化铁。填充的胶囊与胶囊壳重量之比优选为约 100 : 25 到 100 : 50 之间, 更优选为 100 : 30 到 100 : 40 之间。

[0052] 在另一个实施方案中使用薄膜包衣的片剂, 其包含 100mg、400mg 或 800mg 的药物成分与选自无水硅胶、聚乙烯吡咯烷酮、硬脂酸镁和微晶纤维素的无活性的赋形剂。

[0053] 以下实施例用来说明本发明, 但并不限制本发明的范围。

[0054] 温度以摄氏度 (°C) 的形式给出。

[0055] 实施例

[0056] 实施例 1 : 使用丙酮和甲醇制备甲磺酸伊马替尼的 δ -晶形

[0057] 首先将约 500mg 的甲磺酸伊马替尼溶于约 100ml 水中。将 50 μ l 的该甲磺酸伊马替尼水溶液装入微型反应器。将溶液用氮气在室温下冲洗以干燥该溶液。将干燥的沉淀用各约 125 μ l 量的丙酮和甲醇重新悬浮。将悬浮液置于约 45-55°C 下约 2 小时。接着使溶液在氮气流下于 45°C -55°C 蒸发。

[0058] 实施例 2 : δ -晶形的甲磺酸伊马替尼的片剂

[0059] 包含 100mg 如标题所述的活性物质的片剂通常用以下成分进行制备 :

[0060] 成分

[0061] 活性成分 100mg

[0062] 结晶的乳糖 240mg

[0063]	Avicel	80mg
[0064]	PVPPXL	20mg
[0065]	Aerosil	2mg
[0066]	硬脂酸镁	5mg

[0067] -----

[0068] 447mg

[0069] 制备：将活性成分与载体物质混合并在压片机 (Korsch EK0, 孔的直径为 10mm) 上压制。

[0070] Avicel 为微晶纤维素 (FMC, 费城, 美国)。

[0071] PVPPXL 为交联的聚乙烯吡咯烷酮 (巴斯夫 (BASF), 德国)。

[0072] Aerosil 为二氧化硅 (德固赛 (Degussa), 德国)。

[0073] 实施例 3： δ -晶形的甲磺酸伊马替尼的胶囊剂

[0074] 包含 100mg 作为活性物质的如标题所述化合物的胶囊剂通常用以下成分进行制备：

[0075] 成分

[0076]	活性成分	100mg
[0077]	Avicel	200mg
[0078]	PVPPXL	15mg
[0079]	Aerosil	2mg
[0080]	硬脂酸镁	1.5mg

[0081] -----

[0082] 318.5mg

[0083] 通过将各成分混合并将混合物装入 1 号硬明胶胶囊来制备胶囊剂。

[0084] 实施例 4：使用乙酸乙酯和乙醇制备甲磺酸伊马替尼的 ϵ -晶形

[0085] 首先将约 500mg 的甲磺酸伊马替尼药物溶于约 100ml 水中。将 50 μ l 的该甲磺酸伊马替尼水溶液装入微型反应器。将溶液用氮气在室温下冲洗以干燥该溶液。将干燥的沉淀用各约 125 μ l 量的乙酸乙酯和 95% 醇重新悬浮。将悬浮液置于约 45-55°C 下约 2 小时。接着使溶液在氮气流下于 45°C -55°C 蒸发。

[0086] 实施例 5： ϵ -晶形的甲磺酸伊马替尼的片剂

[0087] 包含 100mg 如标题所述的活性物质的片剂通常用以下成分进行制备：

[0088] 成分

[0089]	活性成分	100mg
[0090]	结晶的乳糖	240mg
[0091]	Avicel	80mg
[0092]	PVPPXL	20mg
[0093]	Aerosil	2mg
[0094]	硬脂酸镁	5mg

[0095] -----

[0096] 447mg

[0097] 制备 :将活性成分与载体物质混合并在压片机 (Korsch EK0, 孔的直径为 10mm) 上压制。

[0098] Avicel 为微晶纤维素 (FMC, 费城, 美国)。

[0099] PVPPXL 为交联的聚乙烯吡咯烷酮 (巴斯夫 (BASF), 德国)。

[0100] Aerosil 为二氧化硅 (德固赛 (Degussa), 德国)。

[0101] 实施例 6 : ϵ - 晶形的甲磺酸伊马替尼的胶囊剂

[0102] 包含 100mg 作为活性物质的如标题所述化合物的胶囊剂通常用以下成分进行制备 :

[0103] 成分

[0104] 活性成分 100mg

[0105] Avicel 200mg

[0106] PVPPXL 15mg

[0107] Aerosil 2mg

[0108] 硬脂酸镁 1.5mg

[0109] -----

[0110] 318.5mg

[0111] 通过将各成分混合并将混合物装入 1 号硬明胶胶囊来制备胶囊剂。

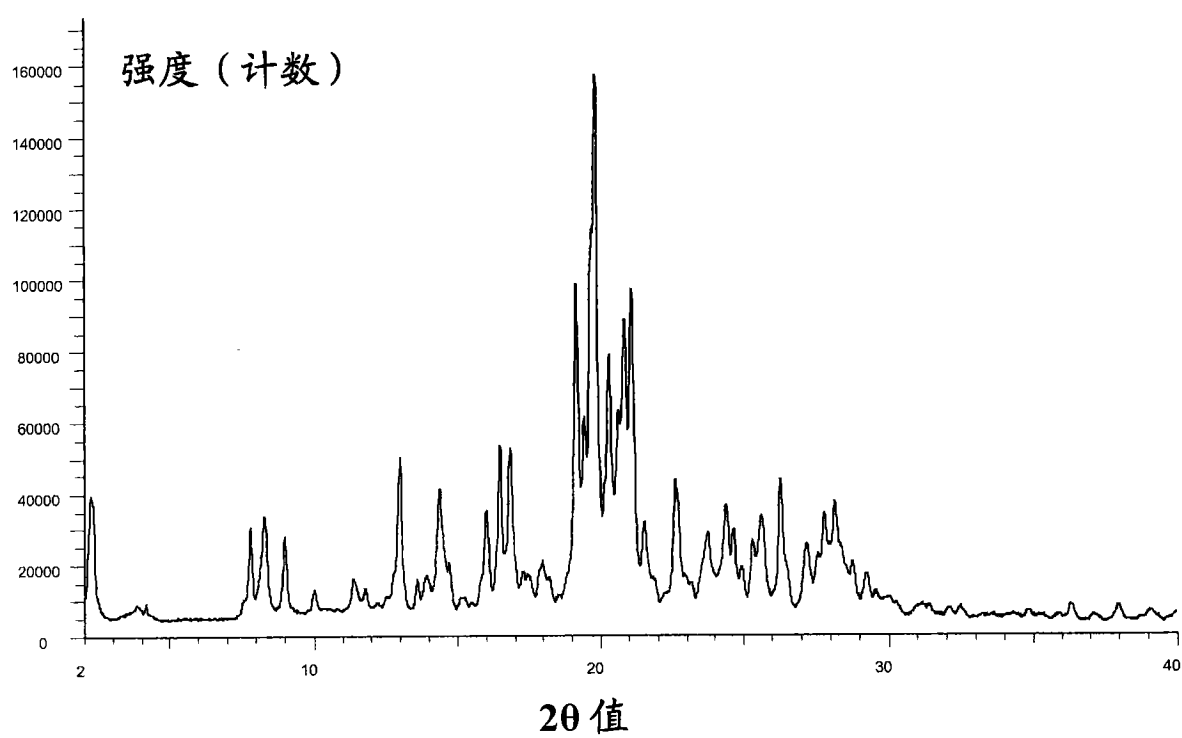
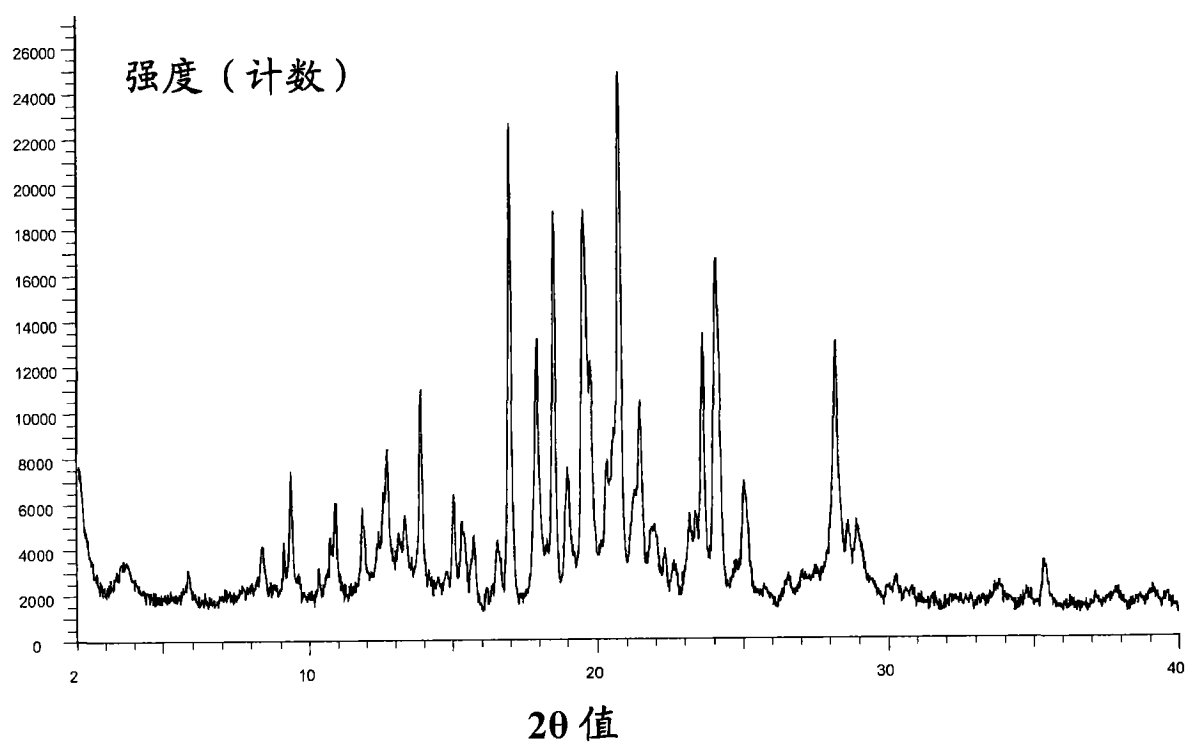


图 1 (δ 晶形)

图 2 (ϵ 晶形)