

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 900 655

②① N° d'enregistrement national : **07 03276**

⑤① Int Cl⁸ : C 07 D 401/04 (2006.01), A 61 K 31/506, A 61 P 35/00, C 07 D 239/42, 213/24

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 07.05.07.

③① Priorité : 08.05.06 US 11429731.

④③ Date de mise à la disposition du public de la demande : 09.11.07 Bulletin 07/45.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été établi à la date de publication de la demande.*

⑥① Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦① Demandeur(s) : CHEMAGIS LTD. — IL.

⑦② Inventeur(s) : ADIN ITAI, IUSTAIN CARMEN, DAVIDI GUY, WEISMAN ALEX, BENTOLILA MOSHE, MEYER ELAZAR et KASPI JOSEPH.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : CABINET ORES.

⑤④ **FORME ALPHA DU MESYLATE D'IMATINIB ET PROCEDE DE PRODUCTION DE CELUI-CI.**

⑤⑦ La présente invention propose un procédé de préparation de cristaux de mésylate d'imatinib de forme α sensiblement pure, qui comprend de préférence la cristallisation de mésylate d'imatinib à partir d'une solution de solvant organique contenant de l'imatinib et de l'acide méthanesulfonique dissous dedans, et des germes cristallins de mésylate d'imatinib de forme α , où les germes cristallins sont ajoutés avant que le mésylate d'imatinib commence à précipiter en solution. La présente invention propose également des cristaux de mésylate d'imatinib stables, non agglomérants, de forme α sensiblement pure, et une composition pharmaceutique contenant les cristaux de mésylate d'imatinib stables, non agglomérants.

L'invention trouve application, en particulier, dans le domaine pharmaceutique.

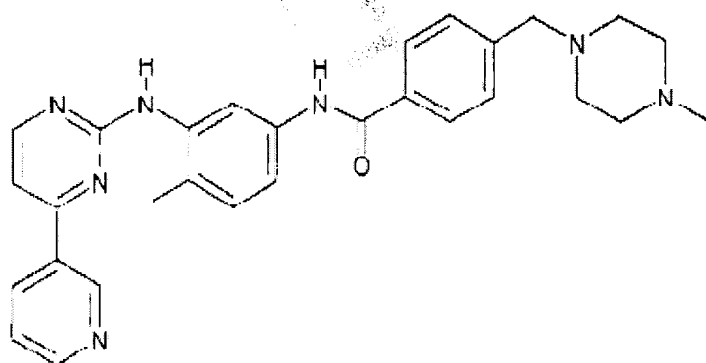
FR 2 900 655 - A1



FORME ALPHA DU MESYLATE D'IMATINIB ET PROCEDE DE
PRODUCTION DE CELUI-CI

La présente invention concerne l'imatinib (N-{5-[4-(4-méthyl-piperazinométhyl)-benzoylamido]-2-méthylphényl}-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidine-amine) représenté par la formule structurelle (I) suivante :

5



(I)

L'imatinib est connu comme inhibiteur des
10 tyrosine-kinases, et il est indiqué dans le traitement
de la leucémie myéloïde chronique (LMC), la leucémie à
chromosome Philadelphie positif, chez les patients en
phase chronique et en crise blastique, en phase
accélérée et également dans les tumeurs du stroma
15 gastro-intestinal. L'imatinib inhibe de manière
sélective l'activation de protéines cibles impliquées
dans la prolifération cellulaire. L'imatinib présente
également des possibilités dans le traitement d'autres
cancers qui expriment ces kinases, y compris la
20 leucémie aiguë lymphoblastique et certaines tumeurs
solides. L'imatinib est commercialisé par Novartis sous
la marque Gleevec™, sous forme de capsules contenant

du mésylate d'imatinib équivalent à 100 mg de base libre d'imatinib.

Le brevet US n° 6 894 051 (« brevet 051 ») décrit deux formes de cristaux de mésylate d'imatinib, la
5 forme α et la forme β . Le brevet 051 enseigne que la forme α est hygroscopique et qu'elle se caractérise par des cristaux en forme d'aiguilles, ce qui « ne les rend pas particulièrement bien adaptés à une formulation pharmaceutique présentée sous forme solide, car leurs
10 propriétés physiques, par exemple leurs caractéristiques de débit, ne sont pas favorables ». L'exemple 1 du brevet 051 décrit un procédé de préparation de cette forme α , qui comprend les étapes consistant à mettre en suspension la base d'imatinib
15 dans de l'éthanol, à ajouter de l'acide méthanesulfonique, à chauffer à reflux et à filtrer pour obtenir un filtrat, à évaporer celui-ci jusqu'à obtenir un volume réduit à 50 % du volume initial, à éliminer le résidu par filtration, à évaporer la
20 liqueur mère jusqu'à obtenir un produit sec, à remettre en suspension le résidu résultant et le filtrat dans de l'éthanol, à dissoudre à reflux avec addition d'eau, à refroidir le produit durant la nuit et à obtenir le produit par filtration. Ce procédé est lourd car il
25 implique une évaporation du filtrat et de la liqueur mère. Le brevet 051 enseigne également que la transformation de la forme α du mésylate d'imatinib en forme β peut se produire spontanément en solution.

Le document WO 2004/106326 (« demande de
30 brevet 326 ») décrit une forme cristalline de mésylate d'imatinib, désignée forme H1, et des procédés

permettant d'obtenir cette forme. La demande de brevet 326 enseigne la production de la forme H1 du mésylate d'imatinib à partir de solvants chlorés comme le chloroforme et le dichlorométhane. L'utilisation de solvants chlorés n'est pas particulièrement souhaitable pour une mise en place industrielle à cause des risques associés avec ces solvants.

Le document WO 2005/095379 (« demande de brevet 379 ») décrit un procédé de préparation de la forme α en utilisant un rapport molaire réduit d'acide méthanesulfonique, qui vaut de 0,95 à 0,99 mole d'acide méthanesulfonique par mole d'imatinib, dans le mélange réactionnel. Le procédé décrit dans la demande de brevet 379 comprend généralement les étapes consistant à ajouter de l'acide méthanesulfonique à une solution d'imatinib dans un alcool ou dans un mélange d'alcool et d'ester, à refroidir et àensemencer à des températures voisines de la température de cristallisation (c'est-à-dire après la fin de l'addition de l'acide méthanesulfonique et après refroidissement), puis à refroidir et à filtrer. Mais ce procédé n'est pas nécessairement reproductible ou viable à une échelle industrielle.

Le document WO 2006/024863 (« demande de brevet 863 ») décrit également un procédé de préparation des cristaux de forme α du mésylate d'imatinib, mais la demande de brevet 863 enseigne la micronisation du produit en vue de modifier la forme indésirable des cristaux (aiguilles) et d'obtenir un solide aux propriétés physiques souhaitables.

Etant donné les limites associées avec la forme α du mésylate d'imatinib et avec les procédés de production de cette forme α , l'art se doit de trouver une forme α raffinée de mésylate d'imatinib, qui
5 présente des propriétés physiques excellentes sans nécessiter de micronisation, ainsi qu'un procédé de production de ce produit qui soit simple, reproductible et direct, et qui puisse être effectué en utilisant des solvants ne présentant pas de danger. La présente
10 invention propose un tel produit et un tel procédé de production.

Les demandeurs ont découvert qu'une forme α stable, non agglomérante, de mésylate d'imatinib, qui est
15 sensiblement dépourvue de forme β , peut être obtenue de manière reproductible par ensemencement avec des germes cristallins de mésylate d'imatinib de forme α avant que le mésylate d'imatinib commence à précipiter en solution, de préférence avant ou pendant l'addition
20 d'acide méthanesulfonique. Le procédé de la présente invention produit des cristaux raffinés de mésylate d'imatinib de forme α , qui sont non agglomérants et appropriés pour les compositions pharmaceutiques, qui n'ont pas besoin d'être micronisés et qui peuvent être
25 produits par une procédure simple et directe utilisant des solvants industriels sans danger.

Le procédé de la présente invention comprend de préférence la cristallisation de mésylate d'imatinib à partir d'une solution comprenant un solvant organique
30 contenant de l'imatinib et de l'acide méthanesulfonique

dissous dedans, et des germes cristallins de mésylate d'imatinib de forme α sensiblement pure, où les germes cristallins sont ajoutés avant que le mésylate d'imatinib commence à précipiter en solution. Dans un mode de réalisation de la présente invention, l'ensemencement est effectué avant l'addition de l'acide méthanesulfonique, ou au début de la phase d'addition de l'acide, mais suffisamment avant que le mésylate d'imatinib solide commence à précipiter en solution. Sans vouloir se lier à une quelconque théorie particulière, on pense que l'ensemencement avant la précipitation (c'est-à-dire avant le refroidissement) est susceptible d'empêcher la formation de la forme β du mésylate d'imatinib, par exemple, de sorte que la cristallisation qui suit l'addition de l'acide est contrôlée par la présence des germes de forme α , à tel point qu'il ne se crée pas du tout de cristaux de forme β .

Dans un mode de réalisation, la présente invention propose un procédé reproductible de préparation des cristaux de mésylate d'imatinib de forme α , ledit procédé comprenant les étapes suivantes : mélanger la base d'imatinib avec un solvant organique et chauffer pour dissoudre la base d'imatinib dans le solvant organique (par exemple pour dissoudre une partie ou sensiblement l'intégralité de la base d'imatinib dans le solvant) ; ensemencer avec les cristaux de la forme α du mésylate d'imatinib ; préparer séparément une solution d'acide méthanesulfonique dans un solvant organique ; ajouter progressivement (par exemple lentement) l'acide méthanesulfonique (par exemple sous

forme de solution d'acide méthanesulfonique dans le solvant organique) au mélange de base d'imatinib et de solvant organique ; laisser les cristaux de mésylate d'imatinib précipiter (par exemple en laissant la solution refroidir) ; et isoler les cristaux précipités de mésylate d'imatinib de forme α .

Dans un autre mode de réalisation, la présente invention propose un procédé reproductible de préparation des cristaux de mésylate d'imatinib de forme α , ledit procédé comprenant les étapes suivantes : mélanger la base d'imatinib avec un solvant organique et chauffer pour dissoudre (par exemple au moins une partie ou sensiblement l'intégralité de) la base d'imatinib dans le solvant organique ; préparer une solution d'acide méthanesulfonique dans un solvant organique (par exemple dans le même solvant que le solvant utilisé pour dissoudre l'imatinib) ; ajouter progressivement (par exemple lentement) environ un tiers du volume de la solution d'acide méthanesulfonique dans le solvant organique au mélange de base d'imatinib et de solvant organique ; ensemercer avec la forme α du mésylate d'imatinib ; ajouter progressivement (par exemple lentement) les deux tiers environ restants du volume de la solution d'acide méthanesulfonique dans le solvant organique au mélange de base d'imatinib et de solvant organique ; laisser les cristaux de mésylate d'imatinib précipiter (par exemple en laissant la solution refroidir) ; et isoler les cristaux précipités de mésylate d'imatinib de forme α .

Parmi les solvants organiques appropriés, pouvant être utilisés pour obtenir le mésylate d'imatinib de forme α selon le procédé de la présente invention figurent, par exemple, la méthyléthylcétone (MEK), la
5 méthylisobutylcétone (MIBK), la cyclohexanone, la 4-méthylcyclohexanone, l'acétonitrile, et leurs mélanges.

La présente invention propose par ailleurs des cristaux de mésylate d'imatinib de forme α sensiblement pure, sous une forme stable, non agglomérante, qui est
10 appropriée pour être utilisée dans des compositions pharmaceutiques sans nécessiter de micronisation. La forme α stable, non agglomérante, de mésylate d'imatinib de la présente invention est sensiblement exempte de mésylate d'imatinib de forme β . La présente
15 invention propose également une composition qui comprend un porteur pharmaceutiquement acceptable et une quantité thérapeutiquement efficace de la forme α stable, non agglomérante, de mésylate d'imatinib de la présente invention.

20

L'invention sera mieux comprise et d'autres caractéristiques de celle-ci apparaîtront plus clairement à la lecture de la description explicative qui suit.

25

Les demandeurs ont découvert qu'il est possible de préparer de manière reproductible une forme α stable, non agglomérante de mésylate d'imatinib, qui est sensiblement dépourvue de forme β , par ensemencement avec des germes cristallins de mésylate d'imatinib de
30 forme α avant la précipitation du produit, de

préférence avant ou peu après l'addition d'au moins une partie d'acide méthanesulfonique. Dans un aspect, la présente invention propose un procédé de préparation de cristaux de mésylate d'imatinib de forme α sensiblement pure, ledit procédé comprenant la cristallisation de
5 mésylate d'imatinib à partir d'une solution de base d'imatinib et d'acide méthanesulfonique dans un solvant organique contenant des germes cristallins de mésylate d'imatinib de forme α , où les germes cristallins sont
10 ajoutés avant que le mésylate d'imatinib commence à précipiter en solution.

De préférence, l'ensemencement est effectué avant l'addition de l'acide méthanesulfonique, ou au début de la phase d'addition de l'acide, mais suffisamment avant
15 la précipitation du mésylate d'imatinib solide de sorte que la cristallisation qui suit l'addition de l'acide est contrôlée par la présence des germes de forme α , à tel point qu'il ne se crée pas de cristaux de forme β à un degré appréciable, par exemple, il ne se crée aucun
20 cristaux de forme β . De préférence, l'ensemencement est effectué avant le refroidissement, par exemple, avant ou peu après le début de l'addition de l'acide méthanesulfonique.

Conformément à la présente invention, toute
25 quantité appropriée de germes cristallins peut être utilisée. A titre d'exemple, un rapport pondéral germes cristallins de mésylate d'imatinib de forme α :base d'imatinib dans le mélange réactionnel vaut environ 5 % (par exemple 50 mg de mésylate d'imatinib de forme α
30 pour 1 g de base d'imatinib).

Dans un mode de réalisation, la présente invention propose un procédé reproductible de préparation des cristaux de mésylate d'imatinib de forme α sensiblement pure, ledit procédé comprenant les étapes suivantes :

5 mélanger la base d'imatinib avec un solvant organique et à chauffer pour dissoudre (par exemple au moins une partie ou sensiblement l'intégralité de) la base d'imatinib dans le solvant organique ; ajouter l'acide méthanesulfonique (par exemple sous forme d'une

10 solution d'acide méthanesulfonique dans le solvant organique) ; ensemercer avec les germes cristallins de forme α du mésylate d'imatinib ; ajouter progressivement (lentement) l'acide méthanesulfonique (par exemple sous forme d'une solution d'acide

15 méthanesulfonique dans le solvant organique) au mélange de base d'imatinib et de solvant organique ; précipiter les cristaux de mésylate d'imatinib (par exemple en laissant le mélange refroidir) ; et isoler les cristaux précipités de mésylate d'imatinib de forme α .

20 Dans un autre mode de réalisation, la présente invention propose un procédé reproductible de préparation des cristaux de mésylate d'imatinib de forme α sensiblement pure, ledit procédé comprenant les étapes suivantes : mélanger la base d'imatinib avec un

25 solvant organique et chauffer pour dissoudre (par exemple au moins une partie ou sensiblement l'intégralité de) la base d'imatinib dans le solvant organique ; préparer une solution d'acide méthanesulfonique dans le solvant organique et ajouter

30 progressivement (par exemple lentement) environ un tiers du volume de la solution d'acide

méthanesulfonique dans le solvant organique au mélange de base d'imatinib et de solvant organique ; ensemercer avec les germes cristallins de forme α du mésylate d'imatinib ; ajouter progressivement (par exemple
5 lentement) les deux tiers environ restants du volume de la solution d'acide méthanesulfonique au mélange de base d'imatinib et de solvant organique ; précipiter les cristaux de mésylate d'imatinib (par exemple en laissant le mélange refroidir) ; et isoler les cristaux
10 précipités de mésylate d'imatinib de forme α .

Parmi les solvants organiques appropriés, pouvant être utilisés pour obtenir le mésylate d'imatinib de forme α selon la présente invention figurent, la méthyléthylcétone (MEK), la méthylisobutylcétone (MIBK),
15 la cyclohexanone, la 4-méthylcyclohexanone, l'acétonitrile, et leurs mélanges. Le(s) solvant(s) organique(s) comprend/comprennent de préférence un ou plusieurs solvants de classe 3, par exemple la méthyléthylcétone ou la méthylisobutylcétone, qui
20 permet(tent) de précipiter le mésylate d'imatinib de forme α une fois l'addition d'acide méthanesulfonique terminée, ou un solvant de classe 2 non chloré, par exemple l'acétonitrile. Selon les directives industrielles concernant les solvants résiduels, dont
25 la dernière publication date de 1997 (annexes 5 à 7, données toxicologiques sur les solvants de classe 1 à 3 respectivement), publiées par la conférence internationale sur l'harmonisation (CIH), l'utilisation de solvants industriels est restreinte en fonction de
30 leurs caractéristiques de sécurité. Les solvants industriels sont répartis en trois classes principales :

- classe 1 : solvants ne devant pas être employés dans la fabrication de substances ou de produits médicamenteux en raison de leur toxicité inacceptable ou de leur effet délétère sur l'environnement. Le
5 benzène, le tétrachlorure de carbone, le 1,2-dichlorocéthane, etc. sont des solvants appartenant à cette classe ;

- classe 2 : solvants devant être limités dans les produits pharmaceutiques en raison de leur toxicité
10 inhérente. Les solvants chlorés comme le chloroforme, les hydrocarbures comme l'hexane et les solvants aromatiques comme le toluène, constituent d'importants solvants industriels appartenant à cette classe ;

- classe 3 : solvants considérés comme moins
15 toxiques et présentant un risque inférieur pour la santé de l'homme. Certaines cétones, certains esters, alcools, etc. constituent d'importants solvants industriels appartenant à cette classe.

La 4-méthylcyclohexanone, solvant pouvant être
20 utilisé dans le procédé de la présente invention, appartient à un groupe d'agents aromatisants dont l'utilisation est autorisée dans les aliments, il n'existe donc aucune préoccupation de sécurité lorsqu'on l'utilise au taux de prise actuel (mesure
25 déterminée dans la monographie toxicologique FAS 50-JECFA 59/331).

Le procédé de la présente invention ne nécessite pas de réduire la quantité molaire d'acide méthanesulfonique, par exemple, il n'est pas nécessaire
30 de limiter l'acide méthanesulfonique à 0,95 mole d'acide par mole de base d'imatinib, comme le suggère

la demande de brevet 379, car le procédé de la présente invention permet au mésylate d'imatinib d'être précipité durant l'addition du sel méthanesulfonique, le rapport molaire final acide méthanesulfonique:base d'imatinib n'est donc pas critique. Il est clair pour l'homme du métier que l'utilisation d'une quantité molaire inférieure d'acide méthanesulfonique est susceptible de réduire en conséquence le rendement de production des cristaux de mésylate d'imatinib. De préférence, le rapport molaire base d'imatinib:acide méthanesulfonique utilisé dans le procédé de la présente invention est d'environ 1:1.

Le procédé de la présente invention peut par ailleurs empêcher la transition des cristaux de forme α résultants en une autre forme, par exemple en cristaux de mésylate d'imatinib de forme β . Selon un aspect de la présente invention, la formation des cristaux de forme β n'est pas observée même après incubation du mélange de cristallisation, contenant les cristaux de forme α , pendant des durées prolongées dans la cuve réactionnelle durant la nuit, d'après analyse calorimétrique différentielle à balayage. Par exemple, il est possible d'exécuter le procédé de la présente invention sans observer de formation des cristaux de forme β même après incubation du mélange réactionnel, contenant les cristaux de forme α (et même un excès d'acide méthanesulfonique), dans la cuve réactionnelle durant la nuit (par exemple après environ 15 heures), d'après analyse calorimétrique différentielle à balayage.

Par ailleurs, le procédé de la présente invention peut être exécuté sans dissolution complète de la base d'imatinib, par exemple une suspension de base d'imatinib dans le solvant approprié est préparée (par
5 exemple dans laquelle au moins une partie de la base d'imatinib est mise en suspension dans le solvant organique), qui est ensemencée avec du mésylate d'imatinib de forme α pure, puis l'acide méthanesulfonique est lentement ajouté comme décrit ici.

10 De préférence, le procédé de la présente invention est exécuté à une température qui est suffisamment basse pour éviter une dégradation thermique importante de la base d'imatinib, que l'on pense être thermosensible. De préférence, le procédé de la
15 présente invention est exécuté à une température qui est inférieure à 80°C, et de préférence à une température qui est inférieure à 70°C, quand on utilise les cétones pour solvants, par exemple la méthyléthylcétone (MEK), la méthylisobutylcétone (MIBK)
20 et la 4-méthylcyclohexanone. En variante, le procédé de la présente invention est de préférence exécuté à une température qui est égale ou inférieure à 40°C, et de préférence à une température égale ou inférieure à 15°C, quand on utilise l'acétonitrile pour solvant.

25 L'identification de la forme cristalline du mésylate d'imatinib peut se faire par n'importe quel procédé approprié, y compris les techniques traditionnelles pour solides, par exemple la spectroscopie infrarouge (IR), la calorimétrie
30 différentielle à balayage et la diffraction des rayons X (XRPD).

La présente invention propose par ailleurs une forme α de mésylate d'imatinib sous forme de solide stable et non agglomérant, qui est appropriée pour les compositions pharmaceutiques sans nécessiter de
5 microniser les cristaux, ce qui rend cette forme particulièrement appropriée dans les applications pharmaceutiques. Cette forme α de mésylate d'imatinib est sensiblement exempte de mésylate d'imatinib de forme β , et elle peut être obtenue conformément à la
10 présente invention en un rendement d'au moins environ 86,5 %, par exemple en un rendement d'au moins environ 92 %. En outre, la forme α de mésylate d'imatinib de la présente invention a une pureté d'au moins environ 98,8 %, par exemple une pureté d'environ 99,5 % ou plus.

15 La présente invention propose aussi une composition qui comprend un porteur pharmaceutiquement acceptable et une quantité thérapeutiquement efficace de la forme α stable, non agglomérante, sensiblement pure, du mésylate d'imatinib de la présente invention.
20 Les exemples suivants illustrent en outre l'invention mais, bien sûr, ne doivent pas être considérés de quelque manière que ce soit, comme limitant la portée de celle-ci.

Exemples

25 Les exemples suivants sont donnés à titre illustratif et ne doivent pas être envisagés comme limitatifs de l'étendue de la présente invention.

Ces exemples décrivent des procédés de préparation de la forme α pure de mésylate d'imatinib, le terme
30 « pure » faisant référence à un produit qui est

sensiblement dépourvu d'autres formes de cristaux (par exemple la forme β du mésylate d'imatinib ou un di-mésylate). La pureté de la forme α de mésylate d'imatinib obtenue ainsi a été observée en utilisant
5 une ou plusieurs techniques pour solides connues.

Description générale de l'équipement

Les données de diffraction des rayons X ont été obtenues grâce à un diffractomètre Philips à rayons X,
10 modèle PW1050-70. Description du système :
 $K_{\alpha 1} = 1,54178 \text{ \AA}$, tension 40 kV, intensité 28mA, fente de diversion 1° , fente de réception 0,2 mm, fente de diffusion 1° avec monochromateur graphite.

Les mesures de valeurs 2θ ont généralement une
15 précision de $\pm 0,2$ degré. Paramètres d'expérience : schéma mesuré entre $2\theta = 3^\circ$ et $2\theta = 30^\circ$, avec des paliers de $0,05^\circ$; la durée était de 0,5 seconde par palier.

Les spectres infrarouges ont été obtenus sur un
20 spectromètre infrarouge à transformée Nicolet Fourier, modèle Avatar 360, avec le logiciel Omnic version 5.2. Tous les échantillons ont été obtenus en pastilles KBr. Les mesures infrarouges actuelles ont une précision de 4 cm^{-1} .

25 Les mesures calorimétriques différentielles à balayage ont été effectuées sur un système TA Instruments, modèle Q1000, avec le logiciel Universal version 3.88. Les échantillons ont été analysés à l'intérieur de plateaux d'aluminium gaufré de 40 μl . La
30 vitesse de chauffe pour tous les échantillons a été de 10°C/min .

Exemple 1

On a chargé une cuve réactionnelle à trois cols équipée d'un thermomètre, d'un condenseur à reflux et d'un mélangeur avec 0,505 gramme de base d'imatinib (1,02 mmole) sous atmosphère d'azote et on a mélangé avec 48 ml de méthyléthylcétone. On a chauffé le mélange à une température de 75 à 77°C jusqu'à obtenir une solution claire, que l'on aensemencé avec 25 mg de mésylate d'imatinib de forme α . On a mélangé 69 μ l (1,02 mmole) d'acide méthanesulfonique avec 5 ml de méthyléthylcétone pour former une solution, puis on a ajouté lentement la solution ainsi formée d'acide méthanesulfonique à la solution ensemencée de base d'imatinib durant 2 heures. A la fin de l'addition, on a refroidi la suspension ainsi formée à température ambiante, puis on a filtré et on a séché sous pression réduite les cristaux résultants pour obtenir 0,51 g de forme α de mésylate d'imatinib en un rendement de 86,5 %. La pureté a été déterminée par HPLC (98,8 %).

20

Exemple 2

On a chargé une cuve réactionnelle à trois cols équipée d'un thermomètre, d'un condenseur à reflux et d'un mélangeur avec 0,505 gramme (1,02 mmole) de base d'imatinib sous atmosphère d'azote et on a mélangé avec 48 ml de méthyléthylcétone. On a chauffé le mélange à une température de 75 à 77°C jusqu'à obtenir une solution claire. On a mélangé 69 μ l (1,02 mmole) d'acide méthanesulfonique avec 5 ml de méthyléthylcétone, puis on a ajouté lentement la

solution d'acide durant 2 heures. Après addition de 30 % de l'acide, on aensemencé la solution (qui était toujours claire) avec 25 mg de mésylate d'imatinib de forme α . A la fin de l'addition, on a refroidi la suspension ainsi formée à température ambiante, puis on a filtré et on a séché sous pression réduite les cristaux résultants pour obtenir 0,52 g de forme α de mésylate d'imatinib en un rendement de 88 %.

Exemple 3

On a chargé une cuve réactionnelle à trois cols équipée d'un thermomètre, d'un condenseur à reflux et d'un mélangeur avec 1,01 gramme de base d'imatinib (2,05 mmoles) sous atmosphère d'azote et on a mélangé avec 20 ml de méthylisobutylcétone. On a chauffé le mélange à une température de 65°C et on aensemencé avec 50 mg de mésylate d'imatinib de forme α . On a mélangé 375 μ l d'acide méthanesulfonique avec 30 ml de méthylisobutylcétone pour former une solution, et on a ajouté lentement 11,1 ml extraits de cette solution (2,05 moles) à la solution ensemencée de base d'imatinib durant 4 heures. A la fin de l'addition, on a refroidi la suspension ainsi formée à température ambiante, puis on a filtré et on a séché sous pression réduite les cristaux humides résultants pour obtenir 1,085 g de forme α de mésylate d'imatinib en un rendement de 92 %. La pureté a été déterminée par HPLC (99,4 %).

Exemple 4

On a chargé une cuve réactionnelle à trois cols équipée d'un thermomètre, d'un condenseur à reflux et d'un mélangeur avec 1,004 gramme de mésylate d'imatinib (2,04 mmoles) sous atmosphère d'azote et on a mélangé
5 avec 20 ml de méthyléthylcétone. On a chauffé le mélange à une température de 65°C et on aensemencé avec 50 mg de mésylate d'imatinib de forme α . On a dissout 375 μ l d'acide méthanesulfonique dans 30 ml de méthyléthylcétone, puis on a ajouté lentement 11 ml
10 extraits de cette solution (2,04 mmoles) au mélange d'imatinib durant 4 heures. On a refroidi la suspension ainsi formée à température ambiante, puis on a filtré et on a séché sous pression réduite les cristaux humides résultants. La pureté a été déterminée par
15 HPLC (99,5 %).

Exemple 5

On a chargé une cuve réactionnelle à trois cols équipée d'un thermomètre, d'un condenseur à reflux et d'un mélangeur avec 1,004 gramme de base d'imatinib
20 (2,04 mmoles) sous atmosphère d'azote et on a mélangé avec 40 ml d'acétonitrile. On a refroidi le mélange à une température de 15°C et on aensemencé avec 50 mg de mésylate d'imatinib de forme α . On a mélangé 0,375 ml d'acide méthanesulfonique avec 30 ml d'acétonitrile,
25 puis on a ajouté lentement 11 ml (2,04 mmoles) extraits de cette solution au mélange d'imatinib durant 5 heures. On a filtré la suspension ainsi formée et on a séché sous pression réduite pour obtenir 1,065 g de mésylate d'imatinib de forme α en un rendement de 90 %. La
30 pureté a été déterminée par HPLC (99,4 %).

Exemple 6

On a chargé une cuve réactionnelle à trois cols équipée d'un thermomètre, d'un condenseur à reflux et d'un mélangeur avec 1,004 gramme de base d'imatinib (2,04 mmoles) sous atmosphère d'azote et on a mélangé
5 avec 30 ml de 4-méthylcyclohexanone. On a chauffé le mélange à une température de 65°C et on aensemencé avec 50 mg de mésylate d'imatinib de forme α . On a mélangé 375 μ l d'acide méthanesulfonique avec 30 ml de 4-méthylcyclohexanone pour former une solution, puis on
10 a ajouté lentement 11 ml (2,04 mmoles) extraits de la solution d'acide méthanesulfonique ainsi formée à la solution ensemencée de base d'imatinib durant 4 heures. A la fin de cette addition, on a refroidi la suspension obtenue à température ambiante, puis on a filtré et on
15 a séché les cristaux humides résultants mésylate d'imatinib de forme α . La pureté déterminée par HPLC a été de 99,6 %.

L'utilisation des articles « un », « une », « le », « la » et des référents similaires dans le contexte de
20 la description de la présente invention (en particulier dans le contexte des revendications suivantes) doit être envisagée comme couvrant le singulier et le pluriel, en l'absence de toute autre indication ou en cas de toute indication contraire énoncée par le
25 contexte. En l'absence de toute autre indication, les termes « comprenant », « ayant », « contenant » doivent être considérés comme des termes à sens « ouvert » (c'est-à-dire qui signifient « comprenant » mais non « limités à »). L'énoncé des gammes de valeurs ici n'a
30 pour objectif que de servir à résumer chacune des

valeurs comprises dans ladite gamme, en l'absence de toute autre indication, et chaque valeur distincte est intégrée dans la description comme si elle était citée individuellement ici. Tous les procédés décrits dans la

5 présente invention peuvent être exécutés dans un quelconque ordre approprié en l'absence de toute autre indication ou en cas de toute indication contraire énoncée par le contexte. L'utilisation de l'un quelconque des exemples ou de l'intégralité des

10 exemples, ou d'un énoncé citant des exemples (« comme ») proposés dans la présente invention, n'a pour objectif que d'illustrer mieux la présente invention et ne pose pas de limite à l'étendue de la présente invention en l'absence de toute autre indication dans les

15 revendications. Aucun énoncé dans la présente description ne doit considérer comme essentiel à la pratique de la présente invention un élément non revendiqué.

Les modes de réalisation préférés de la présente

20 invention sont décrits ici, y compris le meilleur mode de réalisation connu des auteurs de l'invention pour exécuter la présente invention. A la lecture de la description qui précède, il apparaîtra clairement à l'homme du métier que des variations peuvent être

25 apportées à ces modes de réalisations préférés. La présente invention englobe toutes les modifications et les équivalences de l'objet énoncé dans les revendications jointes en annexe.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de cristaux de mésylate d'imatinib de forme α sensiblement pure, caractérisé en ce qu'il comprend la cristallisation du mésylate d'imatinib à partir d'une solution comprenant un
5 solvant organique, de l'imatinib et de l'acide méthanesulfonique dissous dedans, et des germes cristallins de mésylate d'imatinib de forme α sensiblement pure, où les germes cristallins sont ajoutés avant que le mésylate d'imatinib commence à
10 précipiter en solution.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

chauffer un mélange de base d'imatinib et d'un solvant organique pour dissoudre la base d'imatinib
15 dans le solvant organique ;

ensemencer avec les cristaux de forme α du mésylate d'imatinib ;

préparer séparément une solution d'acide méthanesulfonique dans un solvant organique ;

20 ajouter progressivement à la solution de base d'imatinib une solution d'acide méthanesulfonique dans un solvant organique ;

laisser le mélange refroidir pour précipiter les cristaux de mésylate d'imatinib de forme α sensiblement
25 pure ; et

isoler les cristaux précipités.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

chauffer un mélange de base d'imatinib et d'un solvant organique pour dissoudre la base d'imatinib dans le solvant organique ;

préparer séparément une solution d'acide
5 méthanesulfonique dans un solvant organique ;

ajouter progressivement environ un tiers du volume de la solution d'acide méthanesulfonique à la solution de base d'imatinib ;

ensemencer la solution résultante avec les germes
10 cristallins de mésylate d'imatinib de forme α pour produire une solution ensemencée ;

ajouter progressivement le reste du volume de la solution d'acide méthanesulfonique à la solution ensemencée ;

15 laisser le mélange refroidir pour précipiter les cristaux de mésylate d'imatinib de forme α sensiblement pure ; et

isoler les cristaux précipités.

4. Procédé selon la revendication 2, caractérisé
20 en ce que le solvant organique utilisé pour dissoudre la base d'imatinib et pour l'acide méthanesulfonique sont les mêmes, et il s'agit de la méthyléthylcétone (MEK), de la méthylisobutylcétone (MIBK), de la cyclohexanone, de la 4-méthylcyclohexanone, de
25 l'acétonitrile, ou de leur mélange.

5. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le rapport molaire base d'imatinib:acide méthanesulfonique est d'environ 1:1.

6. Procédé selon la revendication 3, caractérisé
30 en ce que le solvant organique est la méthyléthylcétone (MEK), la méthylisobutylcétone (MIBK), la cyclohexanone,

la 4-méthylcyclohexanone, ou leur mélange et le procédé est exécuté à une température inférieure à environ 80°C.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le procédé est exécuté à une température
5 inférieure à environ 70°C.

8. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le solvant organique est l'acétonitrile et le procédé est exécuté à une température d'environ 40°C ou moins.

10 9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que la précipitation est exécutée à une température d'environ 15°C ou moins.

10. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que les cristaux précipités sont sensiblement
15 exempts de cristaux de forme β , d'après analyse calorimétrique différentielle à balayage.

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'acide méthanesulfonique est utilisé en excès molaire par rapport à la base d'imatinib.

20 12. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que au moins une partie de la base d'imatinib est mise en suspension dans le solvant organique.

13. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que les germes cristallins sont ajoutés en une
25 quantité d'environ 5 % en poids par rapport à la base d'imatinib.

14. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que les cristaux précipités de forme α de mésylate d'imatinib ont une pureté égale ou supérieure
30 à environ 98,8 %.

15. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que les cristaux précipités de forme α de mésylate d'imatinib ont une pureté égale ou supérieure à environ 99,5 %.

5 16. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que les cristaux précipités de forme α de mésylate d'imatinib sont obtenus en un rendement supérieur à environ 86,5 %.

10 17. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que les cristaux précipités de forme α de mésylate d'imatinib sont obtenus en un rendement supérieur à environ 92 %.

15 18. Cristaux de mésylate d'imatinib caractérisé en ce qu'ils sont stables, non agglomérants, de forme α sensiblement pure.

19. Cristaux selon la revendication 18, caractérisé en ce qu'ils sont sensiblement dépourvus de cristaux de mésylate d'imatinib de forme β .

20 20. Composition pharmaceutique caractérisé en ce qu'elle comprend un porteur pharmaceutiquement acceptable et une quantité thérapeutiquement efficace des cristaux selon la revendication 18.