



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113527203 B

(45) 授权公告日 2023.07.25

(21) 申请号 202110477564.4

(22) 申请日 2016.06.08

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113527203 A

(43) 申请公布日 2021.10.22

(62) 分案原申请数据
201680036277.7 2016.06.08

(73) 专利权人 南京方生和医药科技有限公司
地址 211800 江苏省南京市浦口区桥林街
道步月路29号12幢-29

专利权人 南京曜生和医药科技有限公司

(72) 发明人 陈敏华 张炎锋 刁小娟 张晓宇

(74) 专利代理机构 苏州创元专利商标事务所有
限公司 32103

专利代理师 汪青

(51) Int.Cl.

G07D 215/48 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 101001629 A, 2007.07.18

CN 1890220 A, 2007.01.03

CN 102470133 A, 2012.05.23

审查员 李小宏

权利要求书2页 说明书6页 附图6页

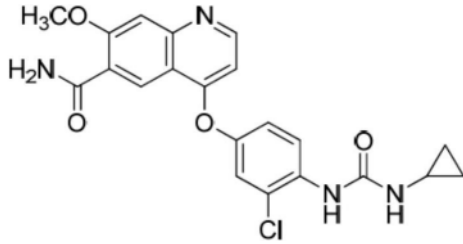
(54) 发明名称

乐伐替尼甲磺酸盐的晶型及其制备方法和用途

(57) 摘要

本发明涉及乐伐替尼甲磺酸盐的新晶型及其制备方法和用途。本发明提供的甲磺酸盐新晶型可用于治疗侵袭性、分化型甲状腺癌。本发明提供的甲磺酸盐新晶型溶解性和稳定性好,工艺提纯效果显著,制备方法简单,成本低廉,对未来该药物的优化和开发具有重要价值。

1. 一种式(I)化合物的甲磺酸盐晶型M,

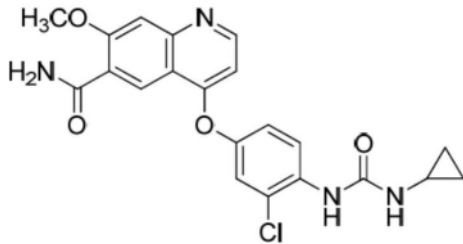


(I)

其特征在于,其X射线粉末衍射图的特征峰的2theta值为6.14°、7.85°、10.07°、11.34°、12.55°、15.19°、16.99°、17.90°、18.54°、19.38°、20.13°、21.83°、22.80°、23.46°、23.80°、24.72°、26.28°、27.26°、28.50°、29.15°、30.99°、33.25°。

2. 根据权利要求1所述的式(I)化合物的甲磺酸盐晶型M,其特征在于:其X射线粉末衍射图基本上与图1一致;和/或,其红外谱图基本如图5所示;和/或,其热重分析图基本如图3所示;和/或,其偏光显微镜图如图6所示。

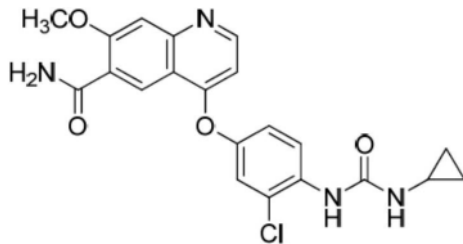
3. 一种式(I)化合物的甲磺酸盐晶型M,



(I)

其特征在于,其X射线粉末衍射图的特征峰的2theta值为6.12°、7.77°、10.07°、11.34°、12.56°、15.18°、17.00°、17.91°、18.61°、20.17°、21.78°、22.71°、23.44°、23.83°、24.74°、26.30°、28.46°、33.09°、35.65°。

4. 一种权利要求1-3任一项所述式(I)化合物的甲磺酸盐晶型M的制备方法,



(I)

其特征在于:将式(I)化合物与甲磺酸加入到析晶溶剂中,通过搅拌制得式(I)化合物的甲磺酸盐晶型M,所述析晶溶剂为腈类。

5. 根据权利要求4所述的制备方法,其特征在于:所述析晶溶剂是乙腈。

6. 一种药用组合物,包含有效量的权利要求1-3任一项所述式(I)化合物的甲磺酸盐晶型M和药学上可接受的赋形剂。

7. 如权利要求1-3中任意一项所述的式(I)化合物的甲磺酸盐晶型M用于制备治疗癌症

的药物的用途。

8. 根据权利要求7所述的用途,其特征在於:所述治疗癌症的药物是甲状腺癌药物制剂。

乐伐替尼甲磺酸盐的晶型及其制备方法和用途

[0001] 本申请是针对申请号为201680036277.7、发明名称为“乐伐替尼甲磺酸盐的新晶型及其制备方法”的发明专利申请的分案申请。

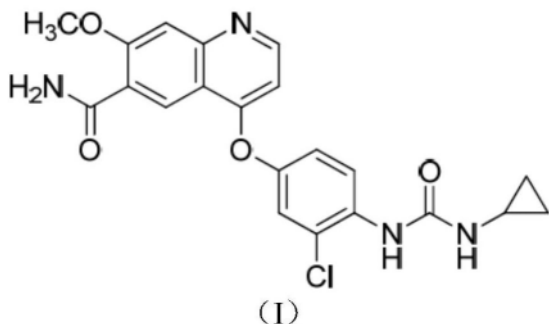
技术领域

[0002] 本发明涉及化学医药领域，特别是涉及乐伐替尼甲磺酸盐的新晶型及其制备方法和用途。

背景技术

[0003] 乐伐替尼是由日本卫材公司研发的一种用于治疗侵袭性、分化型甲状腺癌的口有多受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂,2015年2月13日获得FDA批准,并且上市获批的药物中使用的是乐伐替尼甲磺酸盐。该药物的化学名称为:4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧酰胺,其结构式如式(I)所示。

[0004]



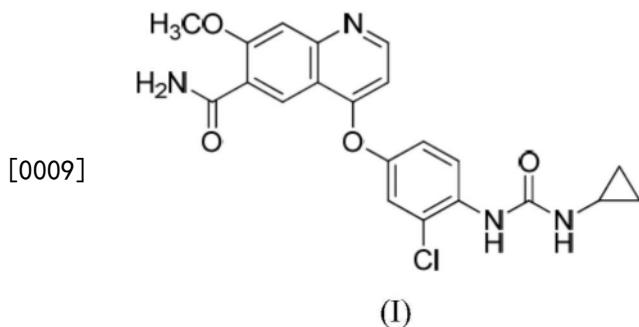
[0005] 固体化学药物晶型不同,可造成其溶解度和稳定性不同,从而影响药物的吸收和生物利用度,并且会导致临床药效的差异。因此,药物研发中进行全面系统的多晶型筛选和盐型筛选,选择最适合开发的晶型或盐型,是不可忽视的重要研究内容之一。

[0006] 中国发明专利公开CN1890220A公开了乐伐替尼甲磺酸盐的晶型A、B、C、F、I和乐伐替尼乙磺酸盐的晶型 α 、 β 。本发明的发明人在研究过程中惊奇地发现了乐伐替尼甲磺酸盐的一种新晶型M。晶型M不同于专利CN1890220A公开的任何一种晶型,并且,其稳定性好,工艺提纯效果显著,制备方法简单,成本低廉,对未来该药物的优化和开发具有重要价值。

发明内容

[0007] 本发明的一个目的是提供一种乐伐替尼甲磺酸盐的新晶型,命名为晶型M,可以提高乐伐替尼甲磺酸盐的溶解性能。

[0008] 乐伐替尼甲磺酸盐即式(I)化合物的甲磺酸盐:



[0010] 本发明提供的乐伐替尼甲磺酸盐晶型M,其X射线粉末衍射图在2theta值为 $11.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $7.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处具有至少三个特征峰。

[0011] 优选地,所述至少三个特征峰中的一个特征峰的2theta值为 $11.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。

[0012] 进一步优选地,所述至少三个特征峰中的另二个特征峰的2theta值分别为 $6.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 和 $15.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。

[0013] 作为本发明的一个优选方案:本发明提供的乐伐替尼甲磺酸盐晶型,其X射线粉末衍射图在2theta值为 $11.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $7.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处具有至少六个特征峰。进一步优选地,这至少六个特征峰中的三个特征峰的2theta值分别为 $11.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。更进一步优选地,这至少六个特征峰中的另三个特征峰的2theta值分别为 $17.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。

[0014] 根据本发明的一个具体和特别优选的方面,乐伐替尼甲磺酸盐晶型M的X射线粉末衍射图在2theta值为 $11.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $6.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $7.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处均具有特征峰。

[0015] 根据本发明的一个具体实施方式,本发明提供的乐伐替尼甲磺酸盐晶型M,其X射线粉末衍射图基本如图1所示。

[0016] 根据本发明的一个具体实施方式,本发明提供的乐伐替尼甲磺酸盐晶型M,其差示扫描量热分析图基本如图2所示。

[0017] 根据本发明的一个具体实施方式,本发明提供的乐伐替尼甲磺酸盐晶型M,其热重分析图基本如图3所示。

[0018] 本发明的另一个目的是提供乐伐替尼甲磺酸盐晶型M的制备方法,其将式(I)化合物与甲磺酸加入到适当的析晶溶剂中,通过搅拌制得。

[0019] 更进一步的,所述适当的析晶溶剂包括水、醇类,酮类,腈类,环醚类、脂肪烃类溶剂的单一或者混合体系。

[0020] 更进一步的,所述适当的析晶溶剂优选为腈类溶剂或包括腈类溶剂,具体优选乙腈。

[0021] 根据本发明的一个具体方面,乐伐替尼甲磺酸盐晶型M的制备方法如下:将乐伐替尼悬浮于乙腈中,得到悬浮液,取甲磺酸滴加到该悬浮液中,室温下搅拌,离心取下层固体,干燥过夜,即得。其中进一步地,搅拌时间优选为12小时以上,更优选20小时以上。所述干燥优选在室温下进行。

[0022] 本发明的另一个目的是提供一种药用组合物,其包含有效量的乐伐替尼甲磺酸盐

晶型M,以及药学上可接受的赋形剂。

[0023] 更进一步的,本发明所述的药用组合中,乐伐替尼甲磺酸盐晶型M可用于制备治疗癌症的药物,特别是甲状腺癌药物制剂中的用途。

[0024] 本发明还提供一种上述的乐伐替尼甲磺酸盐晶型M用于制备治疗癌症的药物,特别是甲状腺癌药物制剂的用途。

[0025] 本发明的有益效果为:

[0026] 本发明提供的乐伐替尼甲磺酸盐晶型M与已有的乐伐替尼甲磺酸盐晶型相比,溶解性能显著提升;此外,本发明该晶型M的稳定性好(能很好地避免药物储存以及开发过程中发生转晶,从而避免生物利用度以及药效的改变),晶体形态好,工艺提纯效果显著,制备方法简单,成本低廉,对未来该药物的优化和开发具有重要价值。

附图说明

[0027] 图1为乐伐替尼甲磺酸盐晶型M的XRPD图;

[0028] 图2为乐伐替尼甲磺酸盐晶型M的DSC图;

[0029] 图3为乐伐替尼甲磺酸盐晶型M的TGA图;

[0030] 图4为乐伐替尼甲磺酸盐晶型M的¹H-NMR图;

[0031] 图5为乐伐替尼甲磺酸盐晶型M的红外谱图;

[0032] 图6为乐伐替尼甲磺酸盐晶型M的偏光显微镜图;

[0033] 图7a、图7b、图7c分别为乐伐替尼甲磺酸盐晶型M在a) 铝塑袋封装中25°C/60%RH条件下;b) 铝塑袋封装中40°C/75%RH条件下;以及c) 铝塑袋封装中60°C/75%RH条件下放置7天前后的XRPD对比图。

具体实施方式

[0034] 以下将通过具体实施例进一步阐述本发明,但并不用于限制本发明的保护范围。本领域技术人员可在权利要求范围内对制备方法和使用仪器作出改进,这些改进也应视为本发明的保护范围。因此,本发明的保护范围应以所附权利要求为准。

[0035] 下述实施例中,所述的试验方法通常按照常规条件或制造厂商建议的条件实施。

[0036] 本发明中所用到的缩写的解释如下:

[0037] XRPD: X射线粉末衍射

[0038] DSC: 差示扫描量热分析

[0039] TGA: 热重分析

[0040] ¹H-NMR: 液态核磁氢谱

[0041] 本发明所述的X射线粉末衍射图在Panalytical Empyrean X射线粉末衍射仪上采集。本发明所述的X射线粉末衍射的方法参数如下:

[0042] X射线反射参数: Cu, K α

[0043] K α 1(Å): 1.540598; K α 2(Å): 1.544426

[0044] K α 2/K α 1强度比例: 0.50

[0045] 电压: 45千伏特(kV)

[0046] 电流: 40毫安培(mA)

[0047] 扫描范围:自3.0至40.0度

[0048] 本发明所述的差示扫描量热分析(DSC)图在TA Q2000上采集。本发明所述的差示扫描量热分析(DSC)的方法参数如下:

[0049] 扫描速率:10°C/min

[0050] 保护气体:氮气

[0051] 本发明所述的热重分析(TGA)图在TA Q5000上采集。本发明所述的热重分析(TGA)的方法参数如下:

[0052] 扫描速率:10°C/min

[0053] 保护气体:氮气

[0054] 偏光显微镜测试:偏光显微镜数据通过Axio Lab.A1正置式显微镜在室温下进行采集。

[0055] 实施例1

[0056] 乐伐替尼甲磺酸盐晶型M的制备方法:将50.2mg乐伐替尼悬浮于4.0mL乙腈中,取10 μ L甲磺酸(质量浓度99.5%)滴加到该悬浮液中,室温下搅拌24小时,离心取下层固体,置于25°C恒温干燥过夜,所得固体经检测为乐伐替尼甲磺酸盐晶型M。

[0057] 本实施例得到的晶型M的XRPD图如图1,¹H-NMR如图4,红外谱图如图5。X射线粉末衍射数据如表1所示。

[0058] 表1

[0059]

2theta(°)	d间隔	强度%
6.14	14.40	75.59
7.85	11.26	33.94
10.07	8.78	33.61
11.34	7.81	100.00
12.55	7.05	11.76
15.19	5.83	53.50
16.99	5.22	32.29
17.90	4.96	45.13
18.54	4.78	12.19
19.38	4.58	7.49
20.13	4.41	10.55
21.83	4.07	41.20
22.80	3.90	32.45
23.46	3.79	43.92
23.80	3.74	43.36
24.72	3.60	20.03
26.28	3.39	30.01
27.26	3.27	10.06
28.50	3.13	11.88
29.15	3.06	7.19

30.99	2.89	2.58
33.25	2.69	3.62

[0060] $^1\text{H-NMR}$ 数据如下： $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.36 (d, J=9.1Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.56-7.64 (m, 2H), 7.34 (dd, $J_1=9.1\text{Hz}$, $J_2=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, J=2.9Hz, 1H), 6.86 (d, J=5.4Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 0.65-0.72 (m, 2H), 0.41-0.47 (m, 2H)。

[0061] 红外数据如下：

[0062] 吸收峰 (cm^{-1}): 426.17, 535.72, 552.31, 641.51, 674.45, 750.73, 772.99, 842.47, 909.84, 931.62, 983.18, 1039.43, 1054.78, 1091.43, 1155.96, 1190.77, 1238.18, 1260.41, 1293.34, 1325.61, 1353.10, 1400.53, 1457.75, 1529.56, 1616.33, 1669.59, 1692.73, 3119.43, 3249.08, 3415.02, 3469.14。

[0063] 晶型M的DSC图如图2, TGA图如图3。晶型M的偏光显微镜图如图6, 其中可见晶型M具有较好的结晶形态, 颗粒分布均匀。

[0064] 实施例2

[0065] 乐伐替尼甲磺酸盐晶型M的制备方法: 将105.3mg乐伐替尼悬浮于12.0mL乙腈中, 取30 μL 甲磺酸(质量浓度99.5%)滴加到该悬浮液中, 室温下搅拌24小时, 离心取下层固体, 置于25 $^{\circ}\text{C}$ 恒温干燥过夜, 所得固体经检测为乐伐替尼甲磺酸盐晶型M。

[0066] 本实施例得到的晶型M的X射线粉末衍射数据如表2所示。

[0067] 表2

[0068]

2theta($^{\circ}$)	d间隔	强度%
6.12	14.45	76.19
7.77	11.38	28.62
10.07	8.78	21.83
11.34	7.81	100.00
12.56	7.05	8.67
15.18	5.84	46.69
17.00	5.22	28.50
17.91	4.95	47.27
18.61	4.77	17.60
20.17	4.40	14.60
21.78	4.08	50.93
22.71	3.92	36.31
23.44	3.80	54.89
23.83	3.73	50.46
24.74	3.60	27.04
26.30	3.39	37.22
28.46	3.14	17.39
33.09	2.71	5.53
35.65	2.52	2.98

[0069] 实施例3

[0070] 本发明乐伐替尼甲磺酸盐晶型M与专利CN1890220A无水晶型Form C溶解度对比研究：

[0071] 将实施例1中制备得到的乐伐替尼甲磺酸盐晶型M与专利CN1890220A无水晶型Form C样品分别用pH 1.8SGF (模拟胃液), pH 5.0FeSSIF (模拟进食状态下人工肠液), pH 6.5FaSSIF (模拟空腹状态下人工肠液) 和高纯水配制成饱和溶液, 在24个小时后采用高效液相色谱测定饱和溶液中样品的含量。实验结果如表3所示。

[0072] 表3

	放置时间	SGF		FaSSIF		FeSSIF		高纯水	
		Form C	晶型 M	Form C	晶型 M	Form C	晶型 M	Form C	晶型 M
[0073] 溶解度 (毫克/毫升)	24 小时	0.64	0.69	0.0015	0.024	0.0003	0.0004	1.0	1.6

[0074] 结果表明, 本发明乐伐替尼甲磺酸盐晶型M比专利CN1890220A无水晶型Form C的溶解度高, 特别是其在FaSSIF和高纯水中的溶解性与对比晶型相比具有明显优势。

[0075] 实施例4

[0076] 本发明乐伐替尼甲磺酸盐晶型M稳定性研究：

[0077] 取三份乐伐替尼甲磺酸盐晶型M样品, 分别置于a) 铝塑袋封装中25°C/60%RH条件下; b) 铝塑袋封装中40°C/75%RH条件下; 以及c) 铝塑袋封装中60°C/75%RH条件下, 放置7天, 对放置前和放置后的样品进行XRPD测试, 并将放置前后的图谱进行比对, 结果见图7a、图7b、图7c。从图7a、图7b、图7c可见, 本发明晶型M放置前后没有发生转晶, 且特征峰保持了高度的一致性, 证明本发明乐伐替尼甲磺酸盐晶型M具有优异的稳定性。

[0078] 上述实施例只为说明本发明的技术构思及特点, 其目的在于让熟悉此项技术的人士能够了解本发明的内容并据以实施, 并不能以此限制本发明的保护范围。凡根据本发明精神实质所作的等效变化或修饰, 都应涵盖在本发明的保护范围之内。

[0079] 在本文中所披露的范围的端点和任何值都不限于该精确的范围或值, 这些范围或值应当理解为包含接近这些范围或值的值。对于数值范围来说, 各个范围的端点值之间、各个范围的端点值和单独的点值之间, 以及单独的点值之间可以彼此组合而得到一个或多个新的数值范围, 这些数值范围应被视为在本文中具体公开。

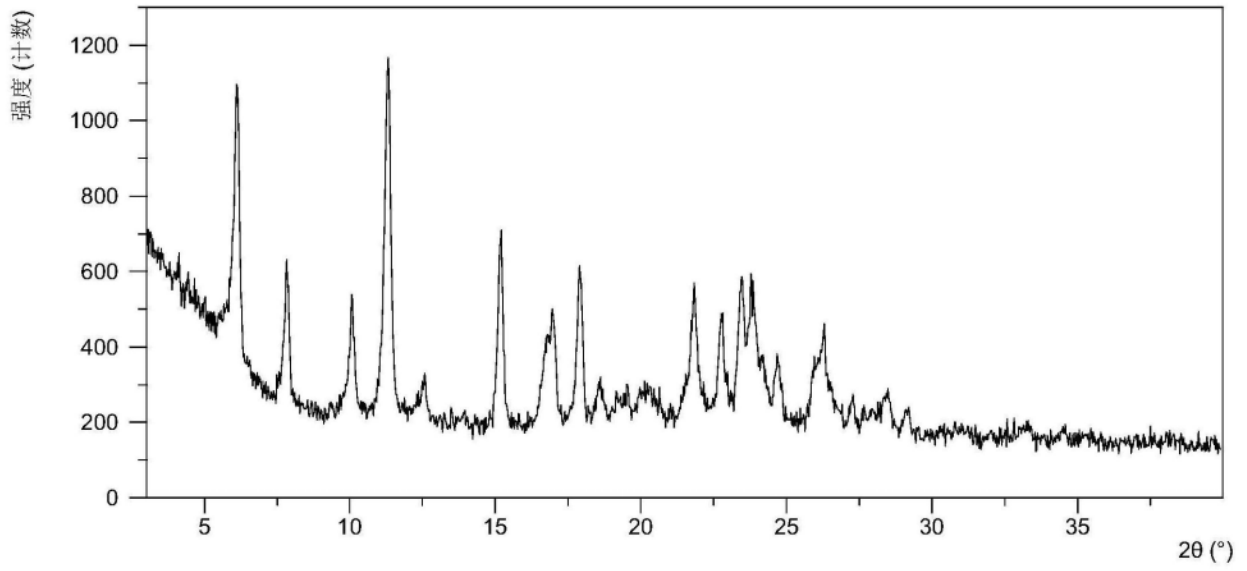


图1

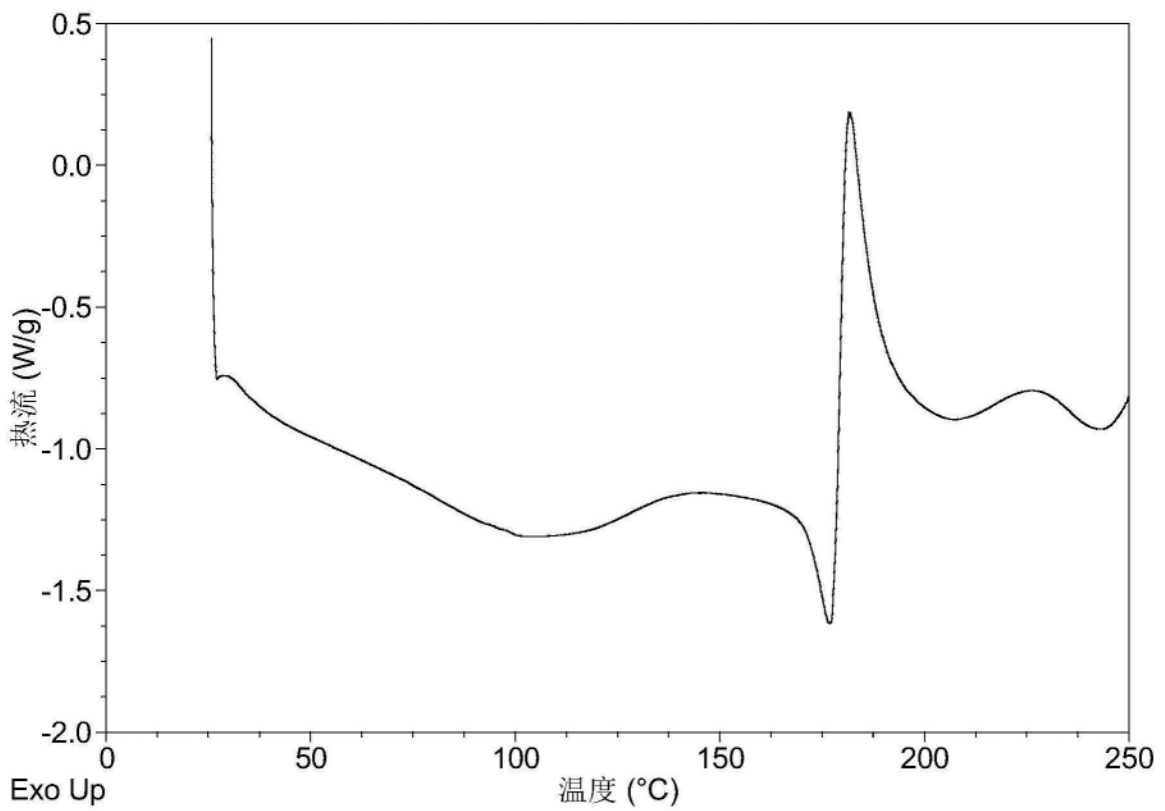


图2

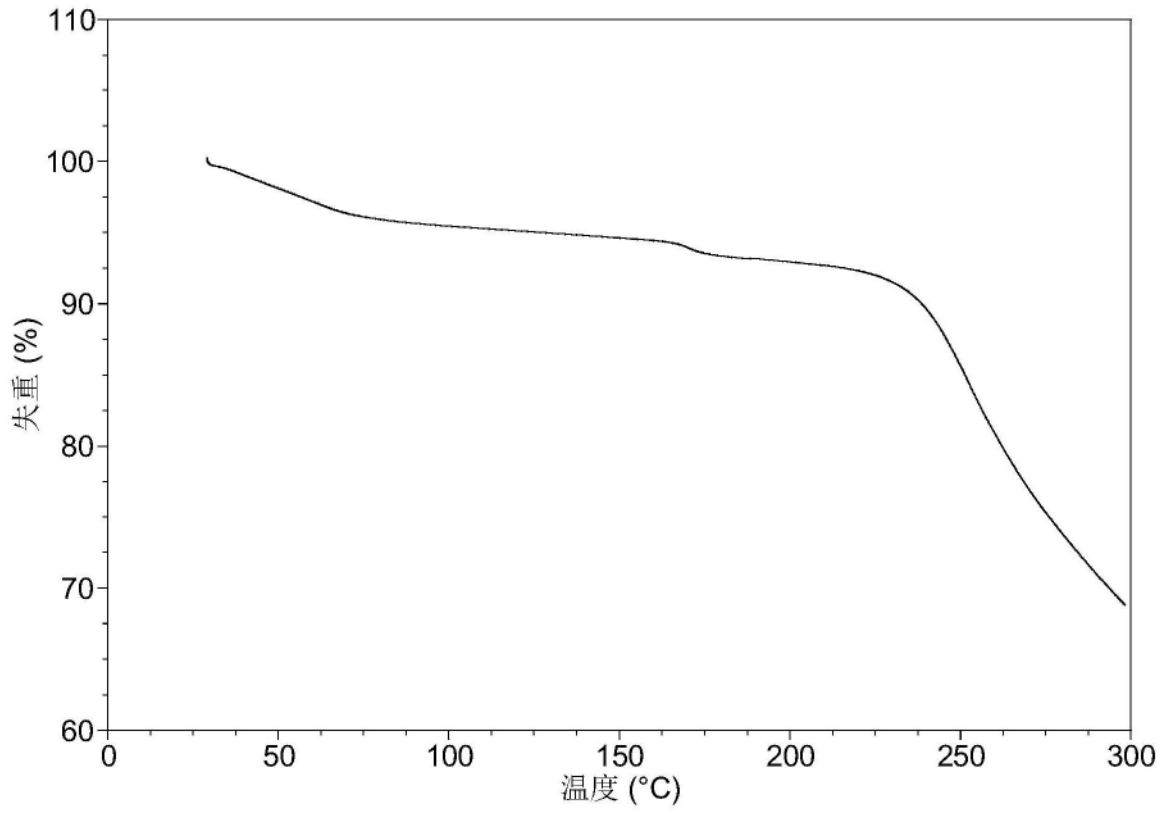


图3

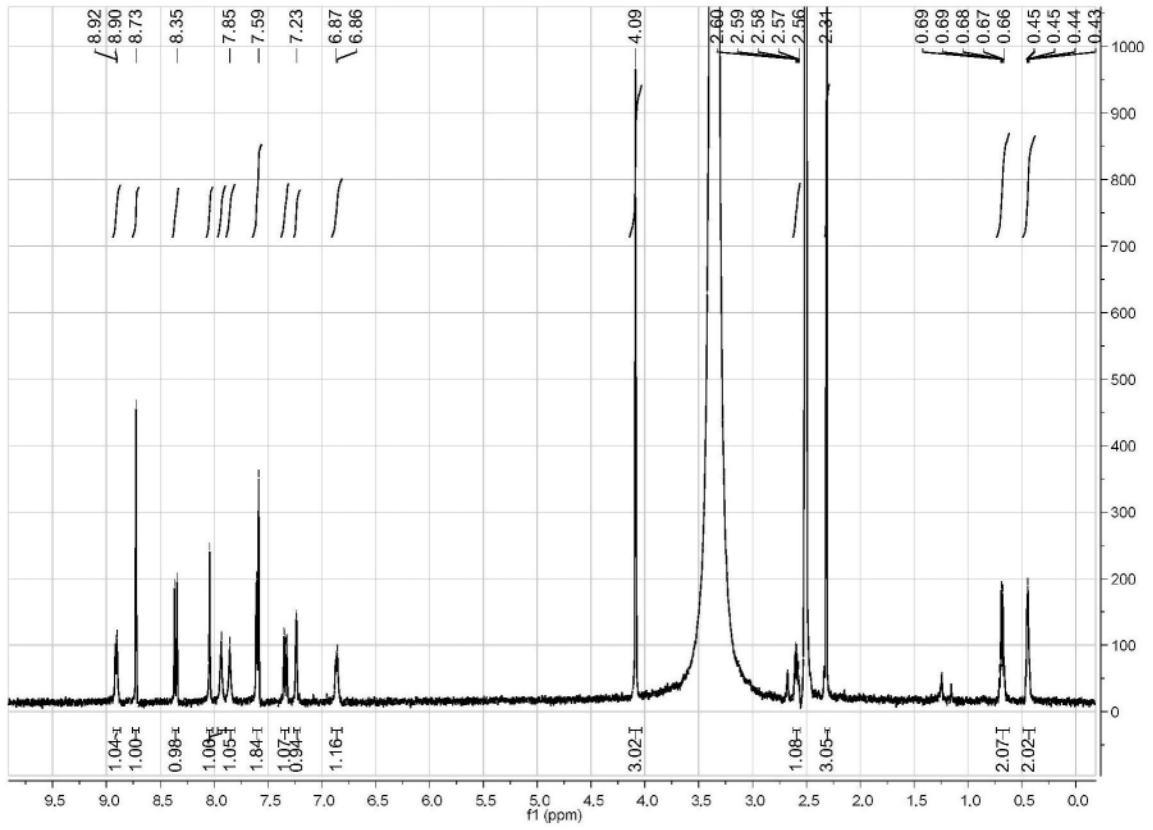


图4

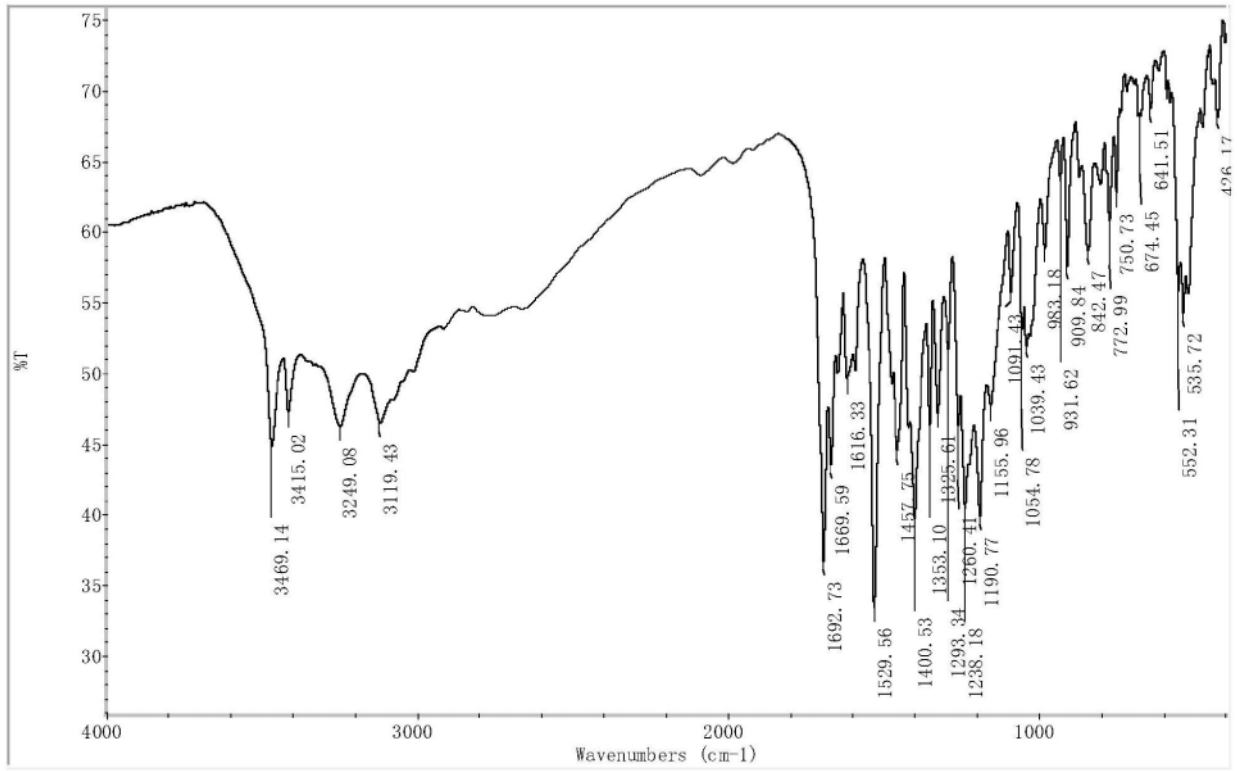


图5

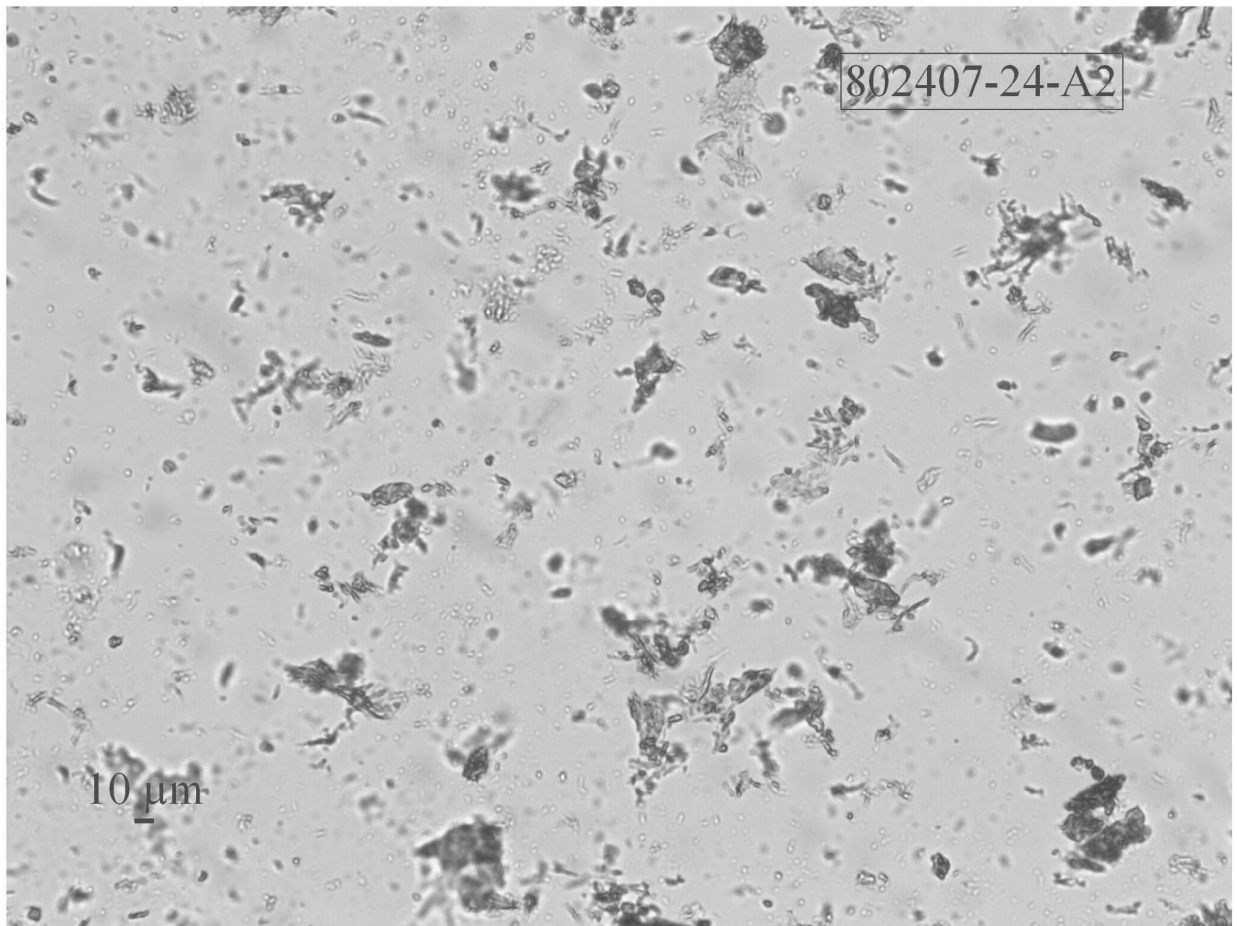


图6

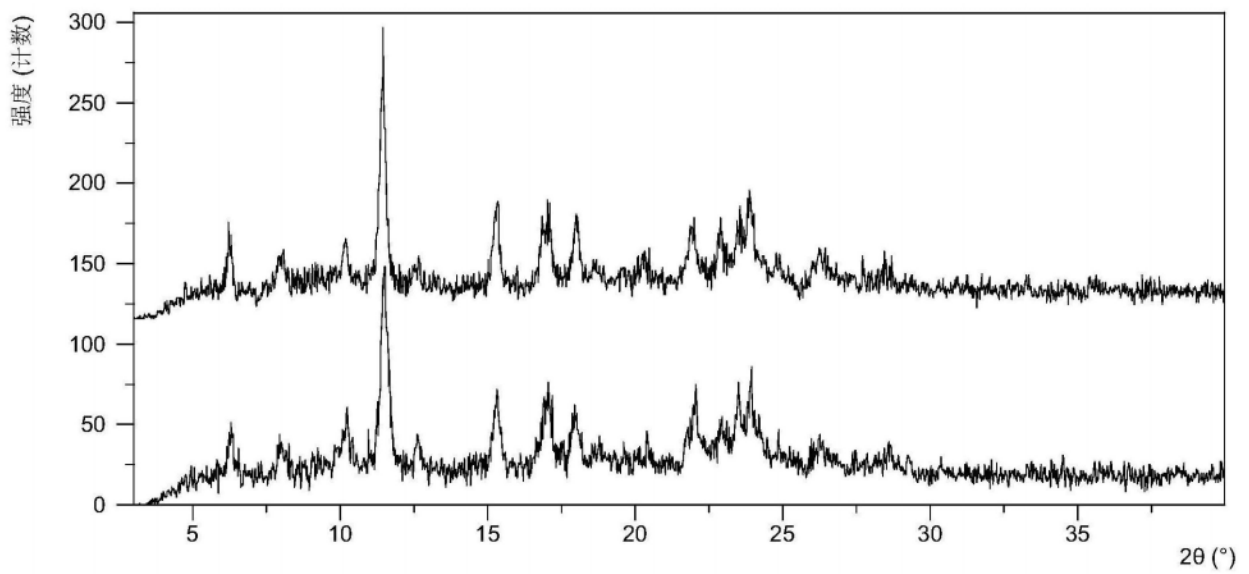


图7a

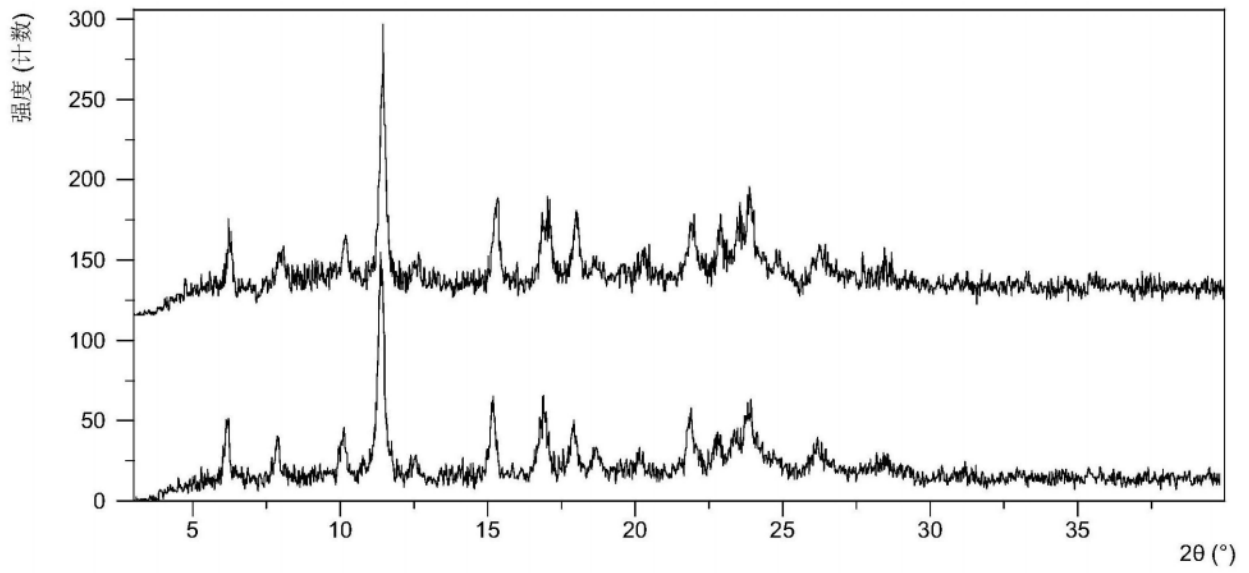


图7b

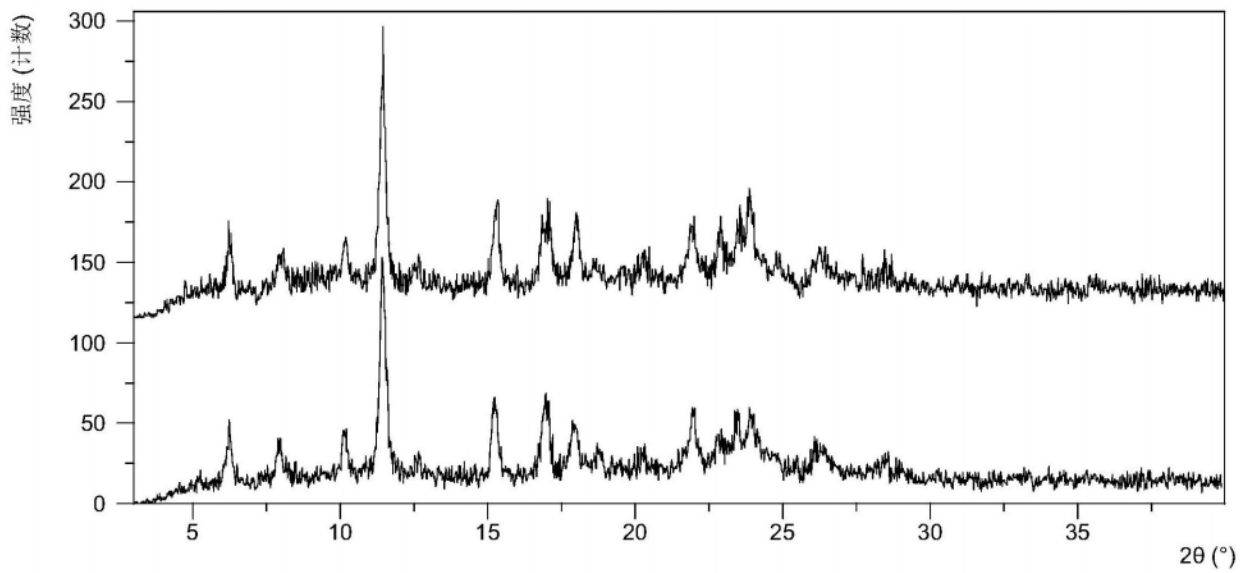


图7c