



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101891738 A

(43) 申请公布日 2010. 11. 24

(21) 申请号 201019026056. 3 *A61P 11/06* (2006. 01)
 (22) 申请日 2010. 02. 08 *A61P 17/00* (2006. 01)
 (71) 申请人 南京卡文迪许生物工程技术有限公司 *A61P 27/02* (2006. 01)
 地址 210028 江苏省南京市栖霞区迈皋桥创 *A61P 11/00* (2006. 01)
 业园迈越路 6 号 *A61P 5/16* (2006. 01)
 申请人 严荣 *A61P 37/00* (2006. 01)

(72) 发明人 严荣 杨浩 许永翔

(51) Int. Cl.

- C07D 417/12* (2006. 01)
- A61K 31/506* (2006. 01)
- A61P 35/02* (2006. 01)
- A61P 37/06* (2006. 01)
- A61P 29/00* (2006. 01)
- A61P 19/02* (2006. 01)
- A61P 25/28* (2006. 01)
- A61P 1/00* (2006. 01)
- A61P 37/02* (2006. 01)
- A61P 19/04* (2006. 01)
- A61P 37/08* (2006. 01)
- A61P 17/06* (2006. 01)
- A61P 35/00* (2006. 01)

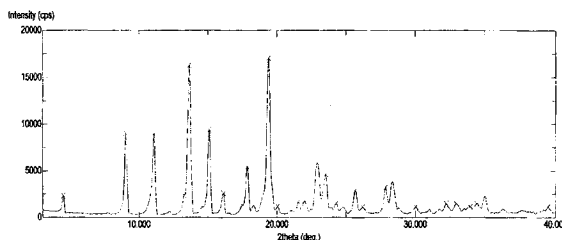
权利要求书 2 页 说明书 23 页 附图 40 页

(54) 发明名称

达沙替尼多晶型物及其制备方法和药用组合物

(57) 摘要

本发明公开了达沙替尼的多晶型物,此外,本发明还公开了其制备方法和药物组合物。本发明所提供的达沙替尼多晶型物具有理化性质优异、稳定性好、更适于工业化规模制备等优点。



1. 一种达沙替尼一水合物的多晶型物 I, 使用 Cu-K α 辐射, 其 X-射线衍射图, 以度表示的 2θ 在 9.1 ± 0.2 和 19.4 ± 0.2 有衍射峰。

2. 根据权利要求 1 所述的多晶型物 I, 其中, 其 X-射线衍射图, 以度表示的 2θ 还在 11.1 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 有一个或多个衍射峰。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的多晶型物 I, 其 DSC 扫描约在 $100\sim 130^{\circ}\text{C}$ 之间有第一吸热峰, 第二吸热峰在 $284\sim 290^{\circ}\text{C}$ 之间。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的多晶型物 I, 用 KBr 压片测得的红外吸收图谱, 其特征为在约 3462.42cm^{-1} 、 3210.67cm^{-1} 、 3003.96cm^{-1} 、 2954.14cm^{-1} 、 2823.49cm^{-1} 、 1682.15cm^{-1} 、 1629.58cm^{-1} 、 1612.25cm^{-1} 、 1583.84cm^{-1} 、 1305.47cm^{-1} 、 1290.91cm^{-1} 、 1000.19cm^{-1} 、 1040.60cm^{-1} 处有吸收峰。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的多晶型物 I, 其固体核磁共振碳谱图碳的特征位移为: $16.75\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $24.92\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $41.72\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $43.23\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $44.28\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $54.01\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $55.48\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $57.53\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $58.70\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $62.23\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $63.20\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $84.66\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $127.92\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $128.81\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $132.70\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $137.68\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $139.00\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $157.17\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $162.07\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $163.54\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $166.84\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $167.58\pm 0.2\text{ppm}$ 。

6. 一种达沙替尼的多晶型物 II, 使用 Cu-K α 辐射, 其 X-射线衍射图, 以度表示的 2θ 在 5.7 ± 0.2 和 14.5 ± 0.2 有衍射峰。

7. 根据权利要求 6 所述的多晶型物 II, 使用 Cu-K α 辐射, 其 X-射线衍射图谱, 以度表示的 2θ 还在在 11.5 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 、 24.7 ± 0.2 、 25.2 ± 0.2 有一个或多个衍射峰。

8. 根据权利要求 6 或 7 所述的多晶型物 II, 其 DSC 扫描在 $160\sim 210^{\circ}\text{C}$ 之间有两个吸热峰, 其中一个吸热峰约在 193°C 左右有较大的吸热峰; 第三个吸热峰即最大吸热峰在 $280\sim 290^{\circ}\text{C}$ 之间。

9. 根据权利要求 6 或 7 所述的多晶型物 II, 用 KBr 压片测得的红外吸收图谱, 其特征为在约 3395.73cm^{-1} 、 3201.34cm^{-1} 、 3067.99cm^{-1} 、 2925.57cm^{-1} 、 2842.67cm^{-1} 、 2822.19cm^{-1} 、 1716.01cm^{-1} 、 1619.56cm^{-1} 、 1578.34cm^{-1} 、 1537.01cm^{-1} 、 1315.41cm^{-1} 、 1293.55cm^{-1} 、 1006.06cm^{-1} 、 984.74cm^{-1} 、 1056.29cm^{-1} 处有吸收峰。

10. 根据权利要求 6 或 7 所述的多晶型物 II, 其固体核磁共振碳谱图碳的特征位移为: $18.80\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $26.22\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $27.60\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $30.99\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $36.57\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $43.62\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $51.57\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $52.50\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $55.09\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $56.98\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $62.51\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $83.08\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $125.43\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $126.61\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $128.44\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $129.33\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $132.65\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $139.50\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $156.34\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $161.15\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $162.96\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $164.68\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $165.47\pm 0.2\text{ppm}$ 、 $203.49\pm 0.2\text{ppm}$ 。

11. 权利要求 1 至 5 中任一权利要求所述多晶型物 I 的制备方法, 包括如下步骤:

(1) 将达沙替尼加入二甲基甲酰胺或者二甲基亚砷中;

(2) 在搅拌下加热使其溶解;

(3) 滴加水与有机溶媒的混合溶剂体系; 其中, 所述有机溶媒为达沙替尼不溶或微溶的一种或几种的混合溶剂;

(4) 滴加完毕,保温后在搅拌下缓缓降温至 0 ~ 5℃使固体析出完全并养晶;

(5) 过滤收集固体,并干燥。

12. 权利要求 6 至 10 中任一权利要求所述多晶型物 II 的制备方法,包括如下步骤:

(1) 将达沙替尼加入无水二甲基甲酰胺或二甲基亚砷中,搅拌加热使其溶解;

(2) 将步骤 (1) 所得到的溶液置于无水有机溶媒环境中,这里,所述的有机溶媒为达沙替尼不溶或微溶的一种或两种以上混合溶剂;

(3) 使有机溶媒在室温至有机溶媒的回流温度下缓慢挥发至达沙替尼的二甲基甲酰胺或二甲基亚砷溶液中;

(4) 过滤回收固体,并干燥。

13. 一种包含权利要求 1 至 5、6 至 10 中任一权利要求所述达沙替尼的多晶型物 I 和 II 中的一种或两种的药物组合物。

达沙替尼多晶型物及其制备方法和药用组合物

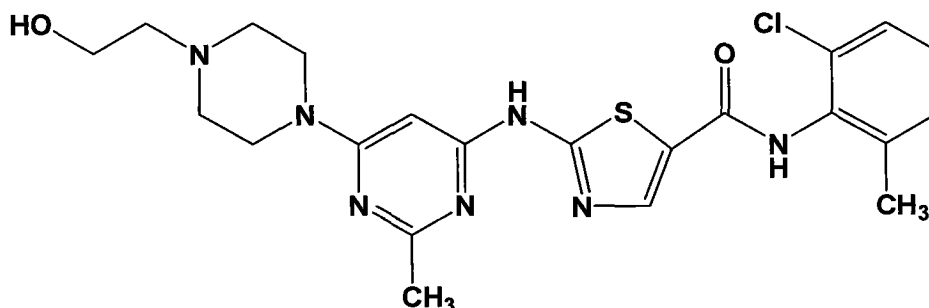
技术领域

[0001] 本发明涉及药物化合物的多晶型物,更具体地说,涉及达沙替尼的多晶型物,另外,本发明还涉及该多晶型物的制备方法及其药物组合物。

背景技术

[0002] 达沙替尼,商品名 SPRYCELTM,是由 BMS 公司研发的一种口服的酪氨酸激酶抑制剂,用于成人慢性髓性白血病 (CML),还可用于治疗费城染色体阳性的急性淋巴细胞性白血病等疾病。其化学名称为 N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-[[[6-[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]-2-甲基-4-噻啶基]氨基]-5-噻唑甲酰胺,化学结构如下:

[0003]



[0004] 布里斯托尔-迈尔斯·斯奎布公司在中国专利申请-申请号 CN200580011916.6 文件(公开日为 2007 年 6 月 13 日)中记载了达沙替尼的五种晶态形式并披露了相应晶态形式的制备方法。该文件中教导的制备方法为:

[0005] 一水合物:加入 48g 达沙替尼、1056ml (22ml/g) 乙醇及 144ml 水加热到 75°C 溶解净化过滤转移到接收器中。用 43ml 乙醇和 5ml 水的混合物冲洗溶解反应器和转移管线。加热溶液到 75 ~ 80°C 使其完全溶解,加热 384ml 水并使溶液温度保持在 75 ~ 80°C 之间。冷却至 75°C 加入一水合物晶种(优选),冷却至 70°C 保温 1h,在 2h 内冷却至 5°C 并在 0 ~ 5°C 之间保温 2h,过滤淤浆,用 96ml 乙醇和 96ml 水的混合物洗涤滤饼,≤ 50°C 减压干燥得 41g。

[0006] 丁醇溶剂合物:在回流(116 ~ 118°C)下,在约 1g/25ml 溶剂的浓度下将达沙替尼溶解在 1-丁醇中,制得达沙替尼的结晶丁醇溶剂合物。当冷却时该丁醇溶剂合物从溶液中结晶出来。过滤,用丁醇洗涤,后干燥。

[0007] 乙醇溶剂合物:向 100ml 圆底烧瓶中加入 4g (10.1mmol) 的 5D, 6.6g (50.7mmol) 的 7B, 80ml 正丁醇和 2.61g (20.2mmol) 的 DIPEA。将所得淤浆加热至 120°C 保温 4.5h 后冷却至 20°C 并搅拌过夜。将结晶过滤,湿滤饼用正丁醇 (2×10ml) 洗涤,得白色结晶产物。将所得湿滤饼返回到 100ml 反应器中,装入 56ml (12ml/g) 的 200 度 (proof) 乙醇。在 80°C 再加入 25ml 乙醇,向此混合物中加入 10ml 水使其快速溶解。除去加热,在 75 ~ 77°C 观察结晶。将结晶淤浆进一步冷却至 20°C 接着过滤。湿滤饼用 10ml 乙醇:水 (1:1) 洗涤一次,接着用 10ml 正庚烷洗涤一次。在 60°C /30in Hg 下干燥 17 小时得 3.55g 仅含 0.19% 水的物质。

[0008] 纯形式的 N-6 : 向化合物 5D (175.45, 0.445mol) 和羟基乙基哌嗪 (289.67g, 2.225mol) 在 NMP (1168ml) 中的混合物中加入 DIPEA (155ml, 0.89mmol)。将悬浮液在 110°C 加热 25min 获得溶液, 然后冷却至约 90°C。将所得热溶液滴加到热水 (80°C, 8010ml) 中在 80°C 保温搅拌 15 分钟, 后缓慢冷却至室温。真空过滤收集固体, 用水 (2×1600ml) 洗涤, 在 55 ~ 60°C 下真空中干燥, 得到 192.45g 化合物。

[0009] 纯形式的 T1H1-7 (纯形式及药学上可接受的载体): 将达沙替尼一水合物在高于脱水温度下进行加热而制得。

[0010] 由于达沙替尼几乎不溶于水或甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、戊醇等有机溶媒, 即使在加热情况下溶解也需要使用百倍以上的大量的溶媒, 溶解十分困难, 不利于工业化规模制备; 另外, 申请文件 CN200580011916.6 教导的方法无法有效地在晶型制备过程中降低产品中的有关物质以提高产品的质量。

[0011] 对于药物的多晶型而言, 不同的多晶型可以具有不同的化学和物理特性, 包括熔点、化学稳定性、表观溶解度、溶解速率、光学和机械性质、蒸汽压和密度。这些性质可以直接影响原料药和制剂的处理或生产, 并且会影响制剂的稳定性、溶解度和生物利用度。因此, 药物的多晶型对于药物制剂的质量、安全性和有效性具有重要的意义。对于达沙替尼而言, 本领域存在着这样的需求: 适于工业化规模生产、理化性能优异的新多晶型。

发明内容

[0012] 本发明的发明人经大量的研究, 令人惊奇地发现了新的达沙替尼多晶型物, 成功地解决了现有技术存在的不足, 其具有理化性质优异、稳定性好、更适于工业化规模制备等优点。

[0013] 本发明的目的是提供新的达沙替尼多晶型物。

[0014] 本发明的另一个目的是提供上述新多晶型物的制备方法。

[0015] 本发明的第三个目的是提供含有上述新多晶型物的药用组合物。

[0016] 具体地说, 本发明提供了一种含一分子结晶水且不含其它有机溶剂的达沙替尼多晶型物 I, 如图 1 所示。

[0017] 本发明所提供的达沙替尼的多晶型物 I, 使用 Cu-K α 辐射, 其 X-射线衍射图, 以度表示的 2θ 在 9.1 ± 0.2 和 19.4 ± 0.2 有衍射峰, 特别是在 9.1 ± 0.2 、 11.1 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 还有一个或多个 (以任意组合, 包括两个以上, 或者全部) 衍射峰; 见图 2。

[0018] 达沙替尼的多晶型物 I

[0019]

峰编号	2 θ	Flex 宽度	d- 值	强度	L/L0
1	4.520	0.188	19.5333	2322	14
2	9.060	0.235	9.7527	9061	54
3	11.100	0.212	7.9645	8989	53
4	13.260	0.141	6.6716	2361	14
5	13.640	0.259	6.4865	16278	96
6	14.580	0.188	6.0704	1155	7
7	15.100	0.235	5.8625	9371	56
8	16.100	0.235	5.5005	2594	16
9	17.440	0.165	5.0808	1298	8
10	17.820	0.235	4.9733	5443	32
11	18.280	0.259	4.8492	1295	8
12	19.380	0.259	4.5764	17013	100
13	20.040	0.212	4.4271	1157	7
14	21.560	0.212	4.1183	1641	10
15	22.000	0.353	4.0369	1720	11
16	22.940	0.400	3.8736	5828	35
17	23.540	0.235	3.7762	4597	28
18	24.280	0.235	3.6628	1489	9
19	25.680	0.329	3.4662	2926	18
20	26.200	0.165	3.3985	1128	7
21	27.860	0.282	3.1997	3236	20
22	28.360	0.400	3.1444	3833	23

23	30.040	0.188	2.9723	1169	7
24	32.260	0.282	2.7726	1455	9
25	32.980	0.424	2.7137	1485	9
26	33.980	0.353	2.6361	1136	7
27	34.420	0.471	2.6034	1461	9
28	35.000	0.329	2.5616	2299	14
29	39.460	0.212	2.2817	1118	7

[0020]

[0021] 本发明所提供的达沙替尼的多晶型物 I, 其 DSC 扫描在第一个吸热峰的范围在 100 ~ 130°C 之间, 特别是在 120°C 左右有吸热峰; 其第二吸热峰即最大吸热转变的范围在 284 ~ 290°C 之间, 特别是约在 286.50°C 有吸热峰。本发明的达沙替尼多晶型物 I 的 DSC 图谱见图 4-1, TGA 图谱见图 4-2。

[0022] 此外, 本发明的达沙替尼多晶型物 I 用 KBr 压片测得的红外吸收图谱, 在约: 3462.42cm⁻¹、3210.67cm⁻¹、3003.96cm⁻¹、2954.14cm⁻¹、2823.49cm⁻¹、1682.15cm⁻¹、1629.58cm⁻¹、1612.25cm⁻¹、1583.84cm⁻¹、1305.47cm⁻¹、1290.91cm⁻¹、1000.19cm⁻¹、1040.60cm⁻¹ 处有吸收峰; 见图 3。

[0023] 本发明的达沙替尼多晶型物 I 的固体核磁共振碳谱的特征位移为: 16.75 ± 0.2ppm、24.92 ± 0.2ppm、41.72 ± 0.2ppm、43.23 ± 0.2ppm、44.28 ± 0.2ppm、54.01 ± 0.2ppm、55.48 ± 0.2ppm、57.53 ± 0.2ppm、58.70 ± 0.2ppm、62.23 ± 0.2ppm、63.20 ± 0.2ppm、84.66 ± 0.2ppm、127.92 ± 0.2ppm、128.81 ± 0.2ppm、132.70 ± 0.2ppm、137.68 ± 0.2ppm、139.00 ± 0.2ppm、157.17 ± 0.2ppm、162.07 ± 0.2ppm、163.54 ± 0.2ppm、166.84 ± 0.2ppm、167.58 ± 0.2ppm; 见图 5。

[0024] 在本发明的实施方案中, 本发明提供了达沙替尼多晶型物 I, 该方法包括如下步骤:

[0025] (1) 将达沙替尼加入二甲基亚砜 (DMSO) 或者二甲基甲酰胺 (DMF) 中, 其中: 二甲基甲酰胺与达沙替尼的体积与质量比通常大于 1 : 1; 优选地, 选自: 二甲基甲酰胺与达沙替尼的体积与质量比大于 2 : 1; 最优选地, 选自: 二甲基甲酰胺与达沙替尼的体积与质量比为 3.5 : 1 至 4 : 1。其中: 二甲基亚砜与达沙替尼的体积与质量比通常大于 1 : 1; 优选地, 选自: 二甲基亚砜与达沙替尼的体积与质量比大于 1.5 : 1; 最优选地, 选自: 二甲基亚砜与达沙替尼的体积与质量比为 2.5 : 1 至 3 : 1。

[0026] (2) 在搅拌下加热使其溶解; 加热温度可为室温至二甲基亚砜 (DMSO) 或者二甲基甲酰胺 (DMF) 的回流温度; 优选地选自: 加热温度可为 40°C 至 100°C; 最优选地选自: 加热温度可为 50°C 至 80°C。

[0027] (3) 滴加纯水与有机溶媒的混合溶剂, 优选地, 温度在为 40°C 至 100°C 下; 最优选

地选自：温度为 50℃ 至 80℃；其中，纯水和有机溶媒的混合溶剂体的体积与二甲基甲酰胺或二甲基亚砜的体积比通常大于 1 : 1；优选地，选自：水和有机溶媒的混合溶剂体的体积与二甲基甲酰胺或二甲基亚砜的体积比大于 2 : 1；最优选地，选自：水和有机溶媒的混合溶剂体的体积与二甲基甲酰胺或二甲基亚砜的体积比大于 3 : 1 以上。其中，所述有机溶媒为达沙替尼不溶或微溶的一种或几种混合的溶剂，优选地，选自乙腈、环己烷、1,2-二氯乙烯、1,2-二甲氧基乙烷、二氧六环、2-乙氧基乙醇、乙二醇、正己烷、甲醇、2-甲氧基乙醇、甲基丁基酮、甲基环己烷、N-甲基吡咯烷酮、吡啶、四氢化萘、四氢呋喃、甲苯、1,1,2-三氯乙烯、二甲苯、丙酮、甲氧基苯、正丁醇、仲丁醇、乙酸丁酯、叔丁基甲基醚、异丙基苯、甲醇、乙醇、丙醇、乙酸乙酯、乙醚、甲酸乙酯、正庚烷、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、丁酮、甲基异丁基酮、异丁醇、正戊烷、正戊醇、正丙醇、异丙醇、乙酸丙酯、1,1-二乙氧基丙烷、1,1-二甲氧基甲烷、2,2-二甲氧基丙烷、异辛烷、异丙醚、甲基异丙基酮、甲基四氢呋喃、石油醚；最优选地，选自 ICH 规定的 3 类或 3 类以上的有机溶媒，如：丙酮、甲氧基苯、正丁醇、仲丁醇、乙酸丁酯、叔丁基甲基醚、异丙基苯、乙醇、甲醇、丙醇、乙酸乙酯、乙醚、甲酸乙酯、正庚烷、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、丁酮、甲基异丁基酮、异丁醇、正戊烷、正戊醇、正丙醇、异丙醇、乙酸丙酯、1,1-二乙氧基丙烷、1,1-二甲氧基甲烷、2,2-二甲氧基丙烷、异辛烷、异丙醚、甲基异丙基酮、甲基四氢呋喃、石油醚等中的一种或两种以上，使得混合溶剂体系为由水和有机溶媒组成的二元或二元以上混合体系。其中水与上述有机溶媒的重量比例通常大于 10%，优选地，选自：水与上述有机溶媒的重量比例大于 20%，最优选地，选自：水与上述有机溶媒的重量比例大于 30%；

[0028] (4) 滴加完毕，保温后在搅拌下缓缓降温至 0 ~ 5℃ 使固体析出完全并养晶；保温时间可在 10 分钟以上，优选 1 小时以上；最优选在 2 小时以上；养晶时间可在 10 分钟以上，优选 1 小时以上；最优选在 2 小时以上；

[0029] (5) 过滤收集固体，并干燥，优选地，用五氧化二磷助干，在 50℃，-0.095MPa 减压真空干燥 12 小时以上。

[0030] 在本发明的实施方案中，本发明提供了另一种不含结晶水的达沙替尼有机溶媒化物多晶型物 II，如图 14A 和 B 所示，使用 Cu-K α 辐射，其 X-射线衍射图谱，以度表示的 2 θ 在 5.7 \pm 0.2 和 14.5 \pm 0.2 有衍射峰，特别是，在 5.7 \pm 0.2、11.5 \pm 0.2、12.3 \pm 0.2、14.5 \pm 0.2、17.2 \pm 0.2、18.2 \pm 0.2、22.2 \pm 0.2、22.6 \pm 0.2、24.7 \pm 0.2、25.2 \pm 0.2 还有一个或多个（以任意组合，包括两个以上，或者全部）的衍射峰；见图 15-1 和 15-2。这里，所述的有机溶媒为二甲基亚砜 (DMSO) 或二甲基甲酰胺 (DMF) 与达沙替尼不溶的一种或两种以上混合溶剂的混合物；所述达沙替尼不溶的溶剂，优选地，选自乙腈、三氯甲烷、环己烷、1,2-二氯乙烯、二氯甲烷、1,2-二甲氧基乙烷、二氧六环、2-乙氧基乙醇、乙二醇、正己烷、甲醇、2-甲氧基乙醇、甲基丁基酮、甲基环己烷、N-甲基吡咯烷酮、吡啶、四氢化萘、四氢呋喃、甲苯、1,1,2-三氯乙烯、二甲苯、丙酮、甲氧基苯、正丁醇、仲丁醇、乙酸丁酯、叔丁基甲基醚、异丙基苯、乙醇、乙酸乙酯、乙醚、甲酸乙酯、正庚烷、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、丁酮、甲基异丁基酮、异丁醇、正戊烷、正戊醇、正丙醇、异丙醇、乙酸丙酯、1,1-二乙氧基丙烷、1,1-二甲氧基甲烷、2,2-二甲氧基丙烷、异辛烷、异丙醚、甲基异丙基酮、甲基四氢呋喃、石油醚；最优选地，选自：丙酮、甲氧基苯、正丁醇、仲丁醇、乙酸丁酯、叔丁基甲基醚、异丙基苯、乙醇、乙酸乙酯、乙醚、甲酸乙酯、正庚烷、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、

乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、丁酮、甲基异丁基酮、异丁醇、正戊烷、正戊醇、正丙醇、异丙醇、乙酸丙酯、1,1-二乙氧基丙烷、1,1-二甲氧基甲烷、2,2-二甲氧基丙烷、异辛烷、异丙醚、甲基异丙基酮、甲基四氢呋喃、石油醚等的一种溶剂或两种以上的混合溶剂；更优选地，所述的有机溶媒为二甲基亚砷与丙酮或乙酸乙酯的混合物，或者二甲基甲酰胺与丙酮或乙酸乙酯的混合物。

[0031] 达沙替尼多晶型物 II

[0032]

峰编号	2 θ	Flex 宽度	d- 值	强度	L/LO
1	5.720	0.212	15.4378	17437	74
2	11.480	0.212	7.7017	4950	21
3	12.260	0.235	7.2134	8089	35
4	14.520	0.212	6.0953	23640	100
5	14.860	0.165	5.9566	1571	7
6	15.940	0.282	5.5554	1821	8
7	17.240	0.259	5.1393	5961	26
8	18.200	0.235	4.8703	6730	29
9	18.980	0.235	4.6719	1476	7
10	20.440	0.235	4.3414	1527	7
11	21.180	0.212	4.1913	3249	14
12	22.160	0.235	4.0081	6002	26
13	22.560	0.212	3.9380	4970	22
14	23.140	0.235	3.8406	2388	11
15	24.120	0.235	3.6867	1177	5
16	24.740	0.259	3.5957	7961	34
17	25.240	0.235	3.5256	13052	56
18	25.600	0.188	3.4768	3701	16

19	26.320	0.235	3.3833	3072	13
20	26.940	0.165	3.3068	1379	6
21	27.180	0.188	3.2782	1469	7
22	27.520	0.188	3.2384	1659	8
23	27.940	0.329	3.1907	1668	8
24	28.560	0.282	3.1228	1194	6
25	29.300	0.235	3.0456	1665	8
26	33.340	0.235	2.6852	1437	7
27	35.120	0.282	2.5531	1248	6
28	38.000	0.329	2.3660	1202	6

[0033]

[0034] 本发明所提供的达沙替尼多晶型物 II, 作为代表性地, 二甲基甲酰胺 / 丙酮溶剂化物, 其 DSC 扫描在 160 ~ 210°C 之间有两个吸热峰, 其中一个吸热峰约在 193°C 左右有较大的吸热峰; 第三个吸热峰即最大吸热峰在 280 ~ 290°C 之间, 特别是约在 286.67°C; 本发明的达沙替尼多晶型物 II 的 DSC 图谱见图 17-1, TGA 图谱见图 17-2。

[0035] 本发明所提供的达沙替尼多晶型物 II, 代表性地, 其二甲基甲酰胺 / 丙酮溶剂化物, 用 KBr 压片测得的红外吸收图谱, 其特征为在约 3395.73cm⁻¹、3201.34cm⁻¹、3067.99cm⁻¹、2925.57cm⁻¹、2842.67cm⁻¹、2822.19cm⁻¹、1716.01cm⁻¹、1619.56cm⁻¹、1578.34cm⁻¹、1537.01cm⁻¹、1315.41cm⁻¹、1293.55cm⁻¹、1006.06cm⁻¹、984.74cm⁻¹、1056.29cm⁻¹ 处有吸收峰; 见图 16。

[0036] 本发明的达沙替尼多晶型物 II 的固体核磁共振碳谱的特征位移, 代表性地, 其二甲基甲酰胺 / 丙酮溶剂化物: 18.80 ± 0.2ppm、26.22 ± 0.2ppm、27.60 ± 0.2ppm、30.99 ± 0.2ppm、36.57 ± 0.2ppm、43.62 ± 0.2ppm、51.57 ± 0.2ppm、52.50 ± 0.2ppm、55.09 ± 0.2ppm、56.98 ± 0.2ppm、62.51 ± 0.2ppm、83.08 ± 0.2ppm、125.43 ± 0.2ppm、126.61 ± 0.2ppm、128.44 ± 0.2ppm、129.33 ± 0.2ppm、132.65 ± 0.2ppm、139.50 ± 0.2ppm、156.34 ± 0.2ppm、161.15 ± 0.2ppm、162.96 ± 0.2ppm、164.68 ± 0.2ppm、165.47 ± 0.2ppm、203.49 ± 0.2ppm。见图 18。

[0037] 在本发明的实施方案中, 本发明提供了达沙替尼多晶型物 II 的制备方法, 该方法包括如下步骤:

[0038] (1) 将达沙替尼加入无水二甲基甲酰胺或无水二甲基亚砷中, 其中: 无水二甲基甲酰胺或无水二甲基亚砷与达沙替尼的体积与重量比通常为大于 1 : 1; 优选地, 选自: 无水二甲基甲酰胺或无水二甲基亚砷与达沙替尼的体积与重量比为大于 2 : 1; 最优选地,

选自:无水二甲基甲酰胺或无水二甲基亚砷与达沙替尼的体积与重量比为大于 3.5 : 1 至 4 : 1;在搅拌加热使其溶解;

[0039] (2) 将上述溶液置于数倍于溶液体积的无水有机溶媒环境中,有机溶媒选择条件为达沙替尼不溶或微溶的无水的有机溶媒。这里,有机溶媒与二甲基甲酰胺或二甲基亚砷体积比通常应大于 1 : 1;优选地,选自有机溶媒与二甲基甲酰胺或二甲基亚砷体积比大于 3 : 1,最优选地,选自有机溶媒与二甲基甲酰胺或二甲基亚砷体积比大于 5 : 1。这里,所述的有机溶媒为达沙替尼不溶的一种或两种以上混合溶剂,优选地,选自乙腈、三氯甲烷、环己烷、1,2-二氯乙烯、二氯甲烷、1,2-二甲氧基乙烷、二氧六环、2-乙氧基乙醇、乙二醇、正己烷、甲醇、2-甲氧基乙醇、甲基丁基酮、甲基环己烷、N-甲基吡咯烷酮、吡啶、四氢化萘、四氢呋喃、甲苯、1,1,2-三氯乙烯、二甲苯、丙酮、甲氧基苯、正丁醇、仲丁醇、乙酸丁酯、叔丁基甲基醚、异丙基苯、乙醇、乙酸乙酯、乙醚、甲酸乙酯、正庚烷、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、丁酮、甲基异丁基酮、异丁醇、正戊烷、正戊醇、正丙醇、异丙醇、乙酸丙酯、1,1-二乙氧基丙烷、1,1-二甲氧基甲烷、2,2-二甲氧基丙烷、异辛烷、异丙醚、甲基异丙基酮、甲基四氢呋喃、石油醚;最优选地,选自:丙酮、甲氧基苯、正丁醇、仲丁醇、乙酸丁酯、叔丁基甲基醚、异丙基苯、乙醇、乙酸乙酯、乙醚、甲酸乙酯、正庚烷、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、丁酮、甲基异丁基酮、异丁醇、正戊烷、正戊醇、正丙醇、异丙醇、乙酸丙酯、1,1-二乙氧基丙烷、1,1-二甲氧基甲烷、2,2-二甲氧基丙烷、异辛烷、异丙醚、甲基异丙基酮、甲基四氢呋喃、石油醚等的一种溶剂或两种以上的混合溶剂;

[0040] (3) 使有机溶媒在室温至有机溶媒的回流温度下缓慢挥发至达沙替尼的二甲基甲酰胺或二甲基亚砷溶液中;这里,有机溶媒挥发的时间可以至少为数小时乃至数日;优选地选自 24 小时以上;最优选地选自 72 小时以上;

[0041] (4) 过滤回收固体,并干燥,优选地,在五氧化二磷存在条件下助干,50°C, -0.095MPa 减压条件下干燥 12 小时以上。

[0042] 在本发明中,本发明所涉及的 X-粉末衍射测试仪器及测试条件为:阳极转靶 X-射线衍射仪 D/max-2500/PC 型(日本理学);铜靶、石墨单色器、管电压 40kv、管电流 100mA、发散狭缝与防散射狭缝均为 1°、接收狭缝为 0.3mm、扫描速度 5°/min、扫描范围 3~40°。

[0043] 本发明所涉及的 DSC 测试仪器及测试条件为:美国 Perkin ElmerDiamond DSC;以 10°C/min 速度加热,从 25°C 至 300°C。

[0044] 本发明所涉及的 TGA 测试仪器及测试条件为:美国 Perkin ElmerThermal Analysis Pyris 1 TGA;以 10°C/min 速度加热,从 25°C 至 500°C。

[0045] 本发明所涉及的固体核磁共振测试仪器及测试条件为:

[0046] 仪器:BRUKER AVANCE III 400MHz 宽腔固体核磁共振谱仪。

[0047] 测试条件:CP-MAS;方式:转速 14000Hz;扫描次数 1404 次;弛豫延迟:40s;接触时间:2ms;13C 频率:100.6234936MHz;1H 频率:400.1413530MHz

[0048] 本发明所涉及的有关物质检测条件及方法为:照高效液相色谱法(中国药典 2005 年版二部附录 V D)测定。

[0049] 色谱条件与系统适用性

[0050] 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以 0.05mol/L 磷酸二氢钾(0.2%三乙胺,用磷酸调节 pH 值至 2.5)-甲醇(45 : 55)为流动相;检测波长 230nm;理论塔板数按达沙替

尼峰计算应不低于 2000。达沙替尼峰与相邻杂质峰的分离度应符合要求。

[0051] 测定法取样品,加流动相溶解并制成每 1ml 中含 0.5mg 的溶液,量取 20 μ l,分别注入液相色谱仪,记录色谱图至主成分峰保留时间的 6 倍。

[0052] 达沙替尼多晶型物 I 的特性

[0053] 一、溶解性:参照中国药典 2000 年版二部凡例进行试验。

[0054] 方法:精密称取达沙替尼多晶型物 I 适量,缓慢加入一定量的溶剂,每隔 5 分钟强力振摇 30 秒,观察 30 分钟内的溶解情况,结果见表 1。

[0055] 表 1 达沙替尼多晶型物 I 溶解度试验

[0056]

溶剂	供试品量 (g)	加入溶剂量 (ml)	溶质:溶剂	溶解情况	结论
水	0.0101	105	1 : 10396	不能完全 溶解	几乎不溶
0.1mol/L NaOH 溶液	0.0109	120	1 : 11009	不能完全 溶解	几乎不溶
0.1mol/L HCl 溶液	0.0100	80	1 : 8000	完全溶解	极微溶解
乙腈	0.0106	100	1 : 9434	完全溶解	极微溶解
甲醇	0.0106	120	1 : 11321	不能完全 溶解	几乎不溶

[0057] 二、稳定性

[0058] 1、光照试验

[0059] 将达沙替尼多晶型物 I 均匀分摊至敞口培养皿中,厚度 \leq 5mm,调节距离,使光照强度为 4500 ± 500 Lx,分别于 5,10 天取样检测,并与 0 天的结果进行对照。结果见表 2。10 天的 X-射线衍射图见图 6;达沙替尼多晶型物 I 强光照射 10 天的 DSC 图见图 7。

[0060] 表 2 光照试验 (4500 ± 500 lx)

[0061]

时间(天)	考察项目			
	外观	有关物质	含量	熔点(分解点)
0	白色粉末	0.07%	99.7%	286.50°C
5	白色粉末	0.21%	99.6%	/
10	白色粉末	0.34%	99.4%	284.83°C

[0062] 注:温度变化 23 ~ 26°C ;相对湿度变化 56% ~ 63%

[0063] 2、高温试验

[0064] 将达沙替尼多晶型物 I 原料放置于密封洁净玻璃瓶中,置于 60°C 恒温干燥箱中,分别于 5, 10 天取样检测,并与 0 天的结果进行对照。结果见表 3。60°C 考察 10 天的 X- 射线衍射图见图 8 ;60°C 考察 10 天的 DSC 图见图 9-1, TGA 图见图 9-2。

[0065] 表 3 高温试验 (60°C)

[0066]

时间(天)	考察项目			
	外观	有关物质	含量	熔点(°C)
0	白色粉末	0.06%	99.8%	286.50°C
5	白色粉末	0.09%	99.7%	/
10	白色粉末	0.12%	99.5%	284.83°C

[0067] 注:相对湿度变化 54% ~ 62%

[0068] 3、高湿试验

[0069] 将达沙替尼多晶型物 I 原料均匀分摊至敞口培养皿中,厚度 ≤ 5mm,置于室温 (25°C 左右),相对湿度为 75 ± 5% 的恒温恒湿培养箱中,分别于 5, 10 天取样进行测定,并与 0 天的结果进行对照。结果见表 4。相对湿度为 75 ± 5% 高湿 10 天的 X- 射线衍射图见图 10 ;DSC 扫描图见图 11-1 ;TGA 图见图 11-2。

[0070] 表 4 高湿试验 (室温,相对湿度、75 ± 5%)

[0071]

时间(天)	考察项目			
	外观	水分(%)	含量(%)	熔点(°C)
0	白色粉末	3.57	99.7%	286.50°C
5	白色粉末	3.73	99.6%	/
10	白色粉末	3.76	99.7%	284.67°C

[0072] 注:温度变化 23 ~ 26°C

[0073] 4、加速试验

[0074] 将达沙替尼多晶型物 I 的原料用聚乙烯薄膜塑料袋密封包装,置于 40 ± 2°C,相对湿度为 75 ± 5% 的恒温恒湿培养箱中,放置六个月,分别于 1, 2, 3, 6 个月末取样检测,并与 0 月的结果进行对照。结果见表 5。6 个月的 X- 射线衍射图见图 12 ;DSC 扫描图见图 13-1 ;

TGA 图见图 13-2。

[0075] 表 5 加速试验 (40°C, 相对湿度 75%)

[0076]

时间 (月)	考察项目			
	外观	有关物质 (%)	含量 (%)	熔点 (°C)
0	白色粉末	0.07%	99.7%	286.50°C
1	白色粉末	0.07%	99.6%	/
2	白色粉末	0.08%	99.6%	/
3	白色粉末	0.08%	99.6%	/
6	白色粉末	0.09%	99.5%	284.83°C

[0077] 实验结果表明,本发明得到的达沙替尼多晶型物 I 在光照条件下多晶型物 I 的有关物质会有少量增加,含量有所下降。在高温试验中 (60°C),外观无明显改变但含量有较少量的下降;本发明晶型 I 在高湿试验中其外观和含量均没有明显变化,吸湿性较小;加速实验结果表明其理化性质相对稳定。

[0078] 本品在长期留样观察试验中,没有观察到晶型发生变化;有关物质有较少量的增加,含量有较少量的下降。试验表明此多晶型 I 的结晶形态稳定,适宜长期保存。

[0079] 此外,多晶型 I 失重 (水) 过程发生在 70°C 至 150°C 之间,根据达沙替尼多晶型物 I 的 TGA 扫描图 (图 4-2) 计算失重 3.60%;且该化合物经过检测有机溶媒残留量符合 ICH 规定的限度要求;卡氏水分法测定的水分值为 3.59%;综合上述实验结果分析表明本发明的达沙替尼多晶型物 I 为一水合物。

[0080] 通过进一步的实验发现,本发明的晶型 I 在置于强脱水剂的密闭环境中 (如变色硅胶、五氧化二磷等) 会逐步失去 (部分直至全部) 结晶水,但将该失去部分结晶水的多晶物露置于空气环境中一段时间后又逐步回复至本发明晶型 I 一个结晶水的状态。

[0081] 达沙替尼多晶物 II 的特性:

[0082] 一、溶解性:参照中国药典 2000 年版二部凡例进行试验。

[0083] 方法:精密称取达沙替尼多晶型物 II 适量,缓慢加入一定量的溶剂,每隔 5 分钟强力振摇 30 秒,观察 30 分钟内的溶解情况,结果见表 6。

[0084] 表 6 达沙替尼多晶型物 II 的溶解度试验

[0085]

溶剂	供试品量 (g)	加入溶剂量 (ml)	溶质：溶剂	溶解情况	结论
水	0.0099	100	1 : 10101	不能完全溶解	几乎不溶
0.1mol/L NaOH 溶液	0.0100	100	1 : 10000	不能完全溶解	几乎不溶
0.1mol/L HCl 溶液	0.0097	80	1 : 8247	完全溶解	极微溶解
乙腈	0.0110	120	1 : 10910	不能完全溶解	几乎不溶
甲醇	0.0106	100	1 : 9434	完全溶解	极微溶解

[0086] 二、稳定性

[0087] 1、光照试验

[0088] 将达沙替尼多晶型 II 原料均匀分摊至敞口培养皿中,厚度 $\leq 5\text{mm}$,调节距离,使光照强度为 $4500\pm 500\text{Lx}$,分别于 5, 10 天取样检测,并与 0 天的结果进行对照。结果见表 7。光照 10 天的 X-射线衍射图见图 19,光照 10 天的 DSC 扫描见图 20。

[0089] 表 7 光照试验 ($4500\pm 500\text{lx}$)

[0090]

时间 (天)	考察项目			
	外观	有关物质 (%)	含量 (%)	熔点分解 (°C)
0	白色粉末	0.06%	99.8%	286.67°C
5	白色粉末	0.22%	99.6%	/
10	白色粉末	0.36%	99.3%	287.17°C

[0091] 注:温度变化 $23\sim 26^\circ\text{C}$;相对湿度变化 $56\%\sim 63\%$

[0092] 2、高温试验

[0093] 将达沙替尼多晶型物 II 原料放置于密封洁净玻璃瓶中,置于 60°C 恒温干燥箱中,分别于 5, 10 天取样检测,并与 0 天的结果进行对照。结果见表 8。高温 10 天的 X-射线衍射图见图 21;高温 10 天的 DSC 扫描图见图 22。

[0094] 表 8 高温试验 (60°C)

[0095]

时间 (天)	考察项目			
	外观	有关物质 (%)	含量 (%)	熔点分解 (°C)
0	白色粉末	0.06%	99.8%	286.67°C
5	白色粉末	0.11%	99.7%	/
10	白色粉末	0.16%	99.4%	286.83°C

[0096] 注:相对湿度变化 54%~62%

[0097] 3、高湿试验

[0098] 将达沙替尼多晶型物 II 原料均匀分摊至敞口培养皿中,厚度 $\leq 5\text{mm}$,置于室温(25°C左右),相对湿度为 $75\pm 5\%$ 的恒温恒湿培养箱中,分别于 5,10 天取样进行测定,并与 0 天的结果进行对照。结果见表 9。高湿实验 10 天的 X-射线衍射图见图 23,高湿实验 10 天的 DSC 扫描图见图 24-1,高湿实验 10 天的 TGA 扫描图见图 24-2。

[0099] 表 9 高湿试验(室温,相对湿度、 $75\pm 5\%$)

[0100]

时间 (天)	考察项目			
	外观	水分 (%)	含量 (%)	熔点分解 (°C)
0	白色粉末	0.57	99.8%	286.67°C
5	白色粉末	3.63	99.7%	/
10	白色粉末	3.72	99.8%	288.50°C

[0101] 注:温度变化 23~26°C

[0102] 4、加速试验

[0103] 将达沙替尼多晶型物 II 原料用聚乙烯薄膜塑料袋密封包装,置于 $40\pm 2^\circ\text{C}$,相对湿度为 $75\pm 5\%$ 的恒温恒湿培养箱中,放置六个月,分别于 1,2,3,6 个月末取样检测,并与 0 月的结果进行对照。结果见表 10。40°C 加速 6 个月的 X-射线衍射图见图 25,40°C 加速 6 个月的 DSC 扫描图见图 26-1,40°C 加速 6 个月的 TGA 扫描图见图 26-2。

[0104] 表 10 加速试验(40°C,相对湿度 75%)

[0105]

时间 (月)	考察项目			
	外观	有关物质 (%)	含量 (%)	熔点分解 (°C)
0	白色粉末	0.06%	99.8%	286.67°C
1	白色粉末	0.07%	99.7%	/
2	白色粉末	0.08%	99.8%	/
3	白色粉末	0.07%	99.6%	/
6	白色粉末	0.08%	99.6%	287.17°C

[0106] 由上述结果可知,本发明得到的达沙替尼多晶型物 II 在光照试验外观无较大改

变,有关物质有所增长,含量有所下降;在高温(60℃)试验中,外观和含量均无较大改变,说明其性质相对稳定;本品在高湿试验中其外观和含量均没有明显变化,但显示有较小的吸湿性;加速实验表明其性质相对稳定。

[0107] 在本发明的另一种实施方案中,本发明提供了含有上述二种达沙替尼多晶型物 I、II 中的一种或两种以及药用赋形剂的药用组合物,优选地,该药用组合物含有达沙替尼多晶型物 1 ~ 500mg,特别优选地,含有达沙替尼约 20、50、70、100 毫克多晶型物。根据本领域现有技术的教导,并参考本发明所引用的专利,本发明的药用组合物可制成各种的剂型,并选择适宜的药用赋形剂。例如,根据待治疗疾病和对象,本发明的药用组合物,通过口服、肠胃外(例如肌肉内、腹膜内、静脉内、ICV、脑池内注射或灌注、皮下注射或灌注)、吸入喷雾、鼻、阴道、直肠、舌下或局部给药途径给药;优选地,为口服药用组合物,特别是,口服片剂、胶囊或颗粒剂。本领域的普通技术人员可根据现有技术的教导对口服药用组合物进行包衣,例如中国专利申请 CN 101170996A(公开日为 2008 年 4 月 30 日)。

[0108] 本发明包含达沙替尼多晶型物的药用组合物,视需要还可含其它治疗成分,例如,伊沙匹隆、紫杉醇、多烯紫杉醇、顺铂、卡铂、贝伐单抗、苯达莫司汀、厄洛替尼、尼罗替尼、Rituxima、地塞米松、来那度胺、卡培他滨、依西美坦、来曲唑、达卡巴嗪、凡德他尼和 Ipilimumab 等其中的一种或者多种。

[0109] 本发明的药用组合物是每日一次或多次日剂量而给药的,日剂量约为 5 ~ 1000 毫克/天,更优选为约 10 ~ 500 毫克/天。或者,隔天给药,约 10 ~ 250 毫克/天。

[0110] 本发明的达沙替尼多晶型物可用于治疗疾病和症状的例子包括但不限于:移植物排斥、类风湿性关节炎、多发性硬化症、肠炎、狼疮、移植物抗宿主病、T-细胞介导的超敏性疾病、牛皮癣、桥本氏甲状腺肿、癌症(包括慢性髓性白血病 CML、胃肠道间质瘤 GIST,小细胞肺癌 SCLC、非小细胞肺癌 NSCLC、卵巢癌、黑素瘤、肥大细胞增殖病、生殖细胞瘤、急性髓性白血病 AML、小儿肉瘤、乳腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、前列腺癌等)、接触性皮炎、过敏性疾病、哮喘、糖尿病视网膜病变、以及慢性阻塞性肺病等。此外,在本发明的教导下,本领域的技术人员根据现有技术,可确定具体的方法和剂量,例如,专利国际申请,公布号 W02004085388A2。

[0111] 本发明的有益技术效果体现在:尽管现有技术 CN200580011916.6 专利文献的报导了达沙替尼多晶型物及其制备方法。但 CN200580011916.6 提供的制备达沙替尼的多晶型物制备方法通过试验得知该专利文献教导的转晶方法并不适于规模化稳定生产。

[0112] 现有技术 CN200580011916.6 专利文献其制备方法是将达沙替尼加入到达沙替尼几乎不溶的醇类有机溶媒或醇类有机溶媒和水的混合液中(如:醇类溶剂甲醇、乙醇、丁醇等)加热溶解后在降温下析出晶体。

[0113] 1、由于达沙替尼几乎不溶于水或醇类有机溶剂中,即使在加热情况下也需要使用大量的溶剂,所以转晶工艺繁琐,产品质量可控性差,不适合规模化稳定生产。

[0114] 2、以专利文件 CN200580011916.6 中所述的结(转)晶方法不能使原产品的有关物质显著降低,从而提高产品质量;

[0115] 3、在专利文件 CN200580011916.6 中按其条件所制备的晶型 A 稳定性通过实验得知相比于本发明制备的晶型物 I 的稳定性表现差;

[0116] 总之专利文件 CN200580011916.6 中教导的达沙替尼多晶型物的制备方法不适于

规模化稳定生产。

[0117] 然而,本发明提供了适于工业化生产的二种达沙替尼多晶型物,克服了现有技术中存在的问题。

[0118] 本发明对达沙替尼的二种新的多晶型物,其结晶条件充分考虑到达沙替尼在绝大部分的溶剂中不溶解,提纯十分困难的特点,采用了简便易行的制备方法:

[0119] 1、本发明制备工艺简单,十分易于操作,工业化生产操作方便,质量可控,收率平行。

[0120] 2、转晶方案很容易地去除了强极性的杂质使得有关物质可显著降低;

[0121] 3、本发明制备工艺所制得的多晶型物相比于原方法的多晶型物可显著地改善了产品的外观色泽的问题;

[0122] 4、本发明制备工艺所制得的多晶型物稳定性好,适于长期贮放;

[0123] 5、本发明所公开的多晶型 I、II 在水中的稳定性相比于专利 CN200580011916.6 中公开的多晶型 A 在破坏试验中的稳定性好,这使得本发明的多晶型物更加有益于制剂工艺以及制剂长期保存的要求;

[0124] 6、本发明的多晶型的制备方法可大大降低转晶时有机溶剂使用量,降底了成本;

[0125] 7、本发明的方法可选择性使用毒性低的 3 类有机溶剂类制备本发明的多晶型物,在一定程度上降低了有机残留对人体的毒害的潜在影响作用。

[0126] 以上的优点使本发明有益于对产品的质量显著提高并且更适宜于工业化生产。

附图说明

[0127] 图 1 是本发明达沙替尼多晶型物 I 的显微镜照片图

[0128] 图 2 是本发明达沙替尼多晶型物 I 的典型的 XRPD 图

[0129] 图 3 是本发明达沙替尼多晶型物 I 的 IR 红外吸收光谱图

[0130] 图 4-1 和图 4-2 分别是本发明达沙替尼多晶型物 I 的 DSC 扫描图和 TGA 扫描图

[0131] 图 5 是本发明达沙替尼多晶型物 I 的固体核磁共振碳谱图

[0132] 图 6 是本发明达沙替尼多晶型物 I 强光照射 10 天的 XRPD 图

[0133] 图 7 是本发明达沙替尼多晶型物 I 强光照射 10 天 DSC 差热扫描图

[0134] 图 8 是本发明达沙替尼多晶型物 I 的 60°C 考察 10 天 XRPD 图

[0135] 图 9-1 和图 9-2 分别是本发明达沙替尼多晶型物 I 的 60°C 考察 10 天 DSC 扫描图和 TGA 扫描图

[0136] 图 10 是本发明达沙替尼多晶型物 I 高湿考察 10 天的 XRPD 图

[0137] 图 11-1 和图 11-2 分别是本发明达沙替尼多晶型物 I 高湿考察 10 天 DSC 扫描图和 TGA 扫描图

[0138] 图 12 是本发明达沙替尼多晶型物 I 置 40°C 环境中考察 6 月 XRPD 图

[0139] 图 13-1 和图 13-2 分别是本发明达沙替尼多晶型物 I 置 40°C 6 月的 DSC 扫描图和 TGA 扫描图

[0140] 图 14A 和 B 是本发明达沙替尼多晶型物 II 的显微镜照片图

[0141] 图 15-1 是本发明达沙替尼(二甲基甲酰胺/丙酮)多晶型物 II 的典型的 XRPD 图

- [0142] 图 15-2 是本发明达沙替尼（二甲基亚砷 / 乙酸乙酯）多晶型物 II 的典型的 XRPD 图
- [0143] 图 16 是本发明达沙替尼多晶型物 II 的 IR 红外吸收光谱图
- [0144] 图 17-1 和图 17-2 分别是本发明达沙替尼多晶型物 II 的 DSC 扫描图和 TGA 扫描图
- [0145] 图 18 是本发明达沙替尼多晶型物 II 的固体核磁共振碳谱图
- [0146] 图 19 是本发明达沙替尼多晶型物 II 光照射 10 天的 XRPD 图
- [0147] 图 20 是本发明达沙替尼多晶型物 II 光照射 10 天 DSC 差热扫描图
- [0148] 图 21 是本发明达沙替尼多晶型物 II 的 60°C 10 天 XRPD 图
- [0149] 图 22 是本发明达沙替尼多晶型物 II 的 60°C 10 天 DSC 差热扫描图
- [0150] 图 23 是本发明达沙替尼多晶型物 II 高湿 10 天的 XRPD 图
- [0151] 图 24-1 和图 24-2 分别是本发明达沙替尼多晶型物 II 高湿 10 天 DSC 扫描图和 TGA 扫描图
- [0152] 图 25 是本发明达沙替尼多晶型物 II 置 40°C 6 月留样 XRPD 图
- [0153] 图 26-1 和图 26-2 分别是本发明达沙替尼多晶型物 II 置 40°C 6 月的 DSC 扫描图和 TGA 扫描图
- [0154] 图 27 是本发明达沙替尼多晶型物 I 和 II 的 XRPD 对比图
- [0155] 图 28 是本发明达沙替尼多晶型物 I 和 II 的红外对比图
- [0156] 图 29 是本发明达沙替尼多晶型物 I 和 II 的 DSC 对比图
- [0157] 图 30 是本发明达沙替尼多晶型物 I 和 II 的固体核磁共振碳谱对比图
- [0158] 图 31 是本发明达沙替尼多晶型物 I 和 II 的胶囊配方 1 的溶出曲线
- [0159] 图 32 是本发明达沙替尼多晶型物 I 和 II 的胶囊配方 2 的溶出曲线
- [0160] 图 33 是本发明达沙替尼多晶型物 I 和 II 的片剂配方 1 的溶出曲线
- [0161] 图 34 是本发明达沙替尼多晶型物 I 和 II 的片剂配方 2 的溶出曲线

具体实施方式

[0162] 实施例 1

[0163] 多晶型物 I 的制备：

[0164] A、在反应瓶中加入达沙替尼 10g，二甲基亚砷 40ml，搅拌下升温至 60～70°C，待溶解后保温下加入 120ml 水和丙酮（1：1）的混合液，搅拌下析出晶体后降温至 0°C 养晶 10 分钟。抽滤，滤饼用水淋洗后用水和丙酮（1：1）的混合液淋洗并抽干。滤饼于 50°C 左右减压（-0.095MPa）干燥，用五氧化二磷助干。得 7.7g 白色固体。收率：77%。

[0165]

项目 \ 对比物	转晶前原料指标	多晶型物 I 指标
外观	类白色粉末	白色结晶性粉末
有关物质	0.85%	0.07%
卡氏水分	0.67%	3.59%
70~150°C TGA 失重	0.72%	3.63%

[0166] B、在反应瓶中加入达沙替尼 10g, 二甲基亚砜 40ml, 搅拌下缓慢升温至 60-70°C, 溶解后在保温下加入乙醇: 水 (1 : 1) 的混合液 160ml, 搅拌下析出晶体后降温至 0°C 养晶 10 分钟。抽滤, 滤饼用乙醇: 水 (1 : 1) 的混合液淋洗。滤饼于 50°C 左右减压 (-0.095MPa) 干燥, 用五氧化二磷助干。得 8.7g 白色固体。收率 :87%。

[0167]

项目 \ 对比物	转晶前原料指标	多晶型物 I 指标
外观	类白色粉末	白色结晶性粉末
有关物质	0.85%	0.08%
卡氏水分	0.67%	3.58%
70~150°C TGA 失重	0.72%	3.67%

[0168] 实施例 2

[0169] 多晶型物 II 的制备 :

[0170] A、在反应瓶中加入达沙替尼 10g, 二甲基甲酰胺 40ml, 升温至 60 ~ 70°C 搅拌下溶解; 将上述达沙替尼的二甲基甲酰胺溶液置于丙酮的密闭体系环境中, 丙酮的体积为 300ml。让丙酮在室温至回流温度下挥发入达沙替尼的二甲基甲酰胺溶液中。历时数小时乃至数日后溶液中析出堆积状晶体后再静置数小时乃至数日。抽滤, 滤饼用丙酮淋洗。滤饼于 50°C 左右 (-0.095MPa) 减压干燥, 用五氧化二磷助干。得 6.1g 白色固体。收率 :61%。

[0171]

项目 \ 对比物	转晶前原料指标	多晶型物 I 指标
外观	类白色粉末	白色结晶性粉末
有关物质	0.75%	0.19%
卡氏水分	0.67%	0.01%
100~220°C TGA 失重	0.72%	9.20%

[0172] B、在反应瓶中加入达沙替尼 10g, 二甲基亚砜 40ml, 升温至 60 ~ 70°C 搅拌下溶

解；将上述达沙替尼的二甲基亚砷溶液置于乙酸乙酯的密闭体系环境中，乙酸乙酯的体积为 300ml。让乙酸乙酯在室温至回流温度下挥发入达沙替尼的二甲基亚砷溶液中。历时数小时乃至数日后溶液中析出堆积状晶体后再静置数小时乃至数日。抽滤，滤饼于 50℃左右 (-0.095MPa) 减压干燥，用五氧化二磷助干。得 8.1g 类白色固体。收率：81%。

[0173]

项目 \ 对比物	原料指标	多晶型物 II 指标
外观	类白色粉末	白色结晶性粉末
有关物质	0.75%	0.16%
卡氏水分	0.67%	0.51%
100~220℃ TGA 失重	0.72%	8.75%

[0174] 实施例 3

[0175] 达沙替尼胶囊剂的处方及制备工艺：

[0176] 按下述方法用几种赋形剂将上述达沙替尼多晶型物 I、II，或 I、II 的任意比例混合物制成含 50mg 的固体制剂。

[0177]

原辅料名称	配方用量 (g/1000 片)	
	配方 1	配方 2
达沙替尼 (I、II)	50g	50g
乳糖	80g	65g
微晶纤维素	55g	65g
羧甲淀粉钠	4g	8g
聚维酮 K30	10g	11g
硬脂酸镁	1g	1g

[0178] 含达沙替尼多晶型物 I、II 或上述二种多晶型物的任意比例的混合物的胶囊剂的制造方法是将上述赋形剂中的前四种与达沙替尼多晶型物 I、II 或上述二种多晶型物的任意比例的混合物混合均匀，加水适量制得软材，将软材制成湿颗粒后进行干燥，干燥后的颗粒与硬脂酸镁混合均匀后填入胶囊壳即得到达沙替尼胶囊剂。

[0179] 溶出曲线：

[0180] 胶囊配方 1

[0181]

时间	1#	2#	3#	4#	5#	6#	平均%	SD%
0	0	0	0	0	0	0	0.00	0.00
5	62.3	57.9	60.1	58.6	65.4	53.3	59.6	4.12
10	82.6	83.9	86.7	82.8	85.1	78.4	83.3	2.82
20	95.3	93.1	92.4	90.2	91.9	92.2	92.5	1.67
30	97.8	98.9	96.5	98.7	97.4	99.3	98.1	1.06
45	97.3	98.1	96.0	97.8	96.6	98.1	97.3	0.86
60	96.7	97.5	95.7	97.3	96.1	97.9	96.9	0.85

[0182] 胶囊配方 1 溶出曲线见图 31。

[0183] 胶囊配方 2

[0184]

时间	1#	2#	3#	4#	5#	6#	平均%	SD%
0	0	0	0	0	0	0	0.00	0.00
5	59.9	62.7	58.1	63.5	65.2	57.7	61.2	3.07
10	86.9	89.5	86.1	84.2	83.3	88.7	86.5	2.44
20	93.4	96.7	94.8	96.5	95.6	91.2	94.7	2.10
30	99.5	97.6	98.1	97.3	98.8	99.7	98.5	0.99
45	98.6	97.2	97.6	96.4	97.5	98.8	97.7	0.90
60	98.1	96.3	96.7	95.9	96.6	97.4	96.8	0.79

[0185] 胶囊配方 2 溶出曲线见图 32。

[0186] 实施例 4

[0187] 达沙替尼片剂的处方及制备工艺：

[0188] 按下述方法用几种赋形剂将上述达沙替尼多晶型物 I 或 II, 或 I、II 的任意比例混合物制成含 50mg 的片剂。

[0189]

原辅料名称	配方用量 (g/1000 片)	
	配方 1	配方 2
达沙替尼 (I、II)	50g	50g
乳糖	80g	65g
微晶纤维素	50g	65g
羧甲淀粉钠	9g	8g
聚维酮 K30	10g	11g
硬脂酸镁	1g	1g
欧巴代包衣料	3g	4g

[0190] 含达沙替尼多晶型物 I、II 或上述二种多晶型物的任意比例的混合物的片剂的制造方法是将上述赋形剂中的前四种与达沙替尼多晶型物 I、II 或上述二种多晶型物的任意比例的混合物混合均匀,加水适量制得软材,将软材制成湿颗粒后进行干燥,干燥后的颗粒与硬脂酸镁混合均匀后压制片剂,所得片剂用欧巴代包衣料包裹薄膜衣即得到达沙替尼片剂。

[0191] 溶出曲线:

[0192] 片剂配方 1

[0193]

时间	1#	2#	3#	4#	5#	6#	平均%	SD%
0	0	0	0	0	0	0	0.00	0.00
5	45.8	40.1	47.9	42.5	48.4	42.8	44.6	3.31
10	75.9	78.8	74.2	79.4	77.3	76.8	77.1	1.91
20	88.9	86.4	88.2	87.1	87.7	91.7	88.3	1.86
30	95.5	94.1	93.3	94.9	96.7	97.8	95.4	1.66
45	98.7	97.9	97.4	96.9	98.3	99.4	98.1	0.90
60	97.1	97.2	96.8	96.7	97.5	98.2	97.3	0.55

[0194] 片剂配方 1 溶出曲线见图 33。

[0195] 片剂配方 2

[0196]

时间	1#	2#	3#	4#	5#	6#	平均%	SD%
0	0	0	0	0	0	0	0.00	0.00
5	40.8	38.6	39.4	37.2	42.9	45.9	40.80	3.17
10	72.5	70.3	68.4	71.6	67.8	72.3	70.48	2.01
20	85.1	86.7	82.2	80.5	83.9	84.5	83.82	2.19
30	92.6	93.8	91.2	95.7	92.4	91.1	92.80	1.74
45	96.3	97.9	96.7	99.5	98.1	97.2	97.62	1.15
60	96.0	97.3	95.8	98.2	97.4	96.6	97.60	0.92

[0197] 同法可以制备含达沙替尼 20mg/70mg/100mg 的胶囊及片剂。

[0198] 稳定性对比试验：

[0199] 以 CN200580011916.6 所公开方法制备达沙替尼多晶型物 A(以下简称为“916.6 多晶型物 A”)为代表,与本发明的多晶型物 I、II(以下简称为“多晶型物 I、II”)对比破坏实验的稳定性考察方法及结果：

[0200] 表 16 “916.6 多晶型物 A”与多晶型物 I、II 破坏实验稳定性考察结果

[0201]

对比结果 对比条件	多晶型物 类别	916.6 多晶型物 A	多晶型物 I	多晶型物 II
	破坏前		总杂:0.07% tR4.135 0.02% tR5.092 0.02% tR5.523 0.03%	总杂:0.07% tR4.113 0.02% tR5.037 0.01% tR5.535 0.03%
氧化破坏		总杂:2.41% tR4.123 0.01% tR4.584 0.02% tR5.089 0.02% tR5.504 0.05% tR9.450 2.30%	总杂:1.32% tR3.719 0.06% tR4.108 0.02% tR4.568 0.04% tR5.090 0.01% tR5.508 0.06% tR6.467 0.05% tR9.476 1.058%	总杂:1.19% tR4.393 0.02% tR4.567 0.03% tR5.090 0.01% tR5.510 0.07% tR6.468 0.04% tR9.486 1.00%
1mol/L 酸破坏		总杂:0.06% tR3.580 0.01% tR4.106 0.02% tR5.001 0.02%	总杂:0.06% tR4.102 0.02% tR4.987 0.01% tR5.603 0.02%	总杂:0.06% tR4.101 0.01% tR4.993 0.01% tR5.604 0.02%
1mol/L 碱破坏		总杂:0.11% tR4.107 0.01% tR5.007 0.03%	总杂:0.08% tR4.130 0.02% tR5.089 0.01%	总杂:0.08% tR3.580 0.01% tR4.131 0.02%

[0202]

	tR5.351 0.03% tR8.943 0.01%	tR5.501 0.02%	tR5.092 0.01% tR5.512 0.02% tR9.424 0.01%
光照破坏	总杂:1.89% tR2.456 0.30% tR3.732 0.14% tR4.589 0.11% tR5.088 0.06% tR5.503 0.19% tR10.095 0.82%	总杂:1.28% tR2.199 0.04% tR2.527 0.06% tR2.911 0.33% tR3.734 0.11% tR4.119 0.04% tR4.585 0.08% tR5.089 0.03% tR5.502 0.14% tR5.996 0.08% tR10.096 0.66%	总杂:1.36% tR2.197 0.05% tR2.526 0.05% tR2.910 0.02% tR3.733 0.11% tR4.116 0.04% tR4.582 0.07% tR5.084 0.02% tR5.496 0.15% tR5.990 0.06% tR10.084 0.78%
高温破坏	总杂:0.08% tR4.118 0.02% tR5.081 0.03% tR5.502 0.03%	总杂:0.05% tR3.569 0.01% tR4.120 0.02% tR5.088 0.01% tR5.520 0.02%	总杂:0.06% tR3.567 0.01% tR4.117 0.01% tR5.085 0.01% tR5.507 0.02%

[0203] 实验方法:

[0204] 氧化破坏:取样品 50mg,精密称定,置于 100ml 量瓶中,加入 30%双氧水 10ml,室

温放置 2 小时后,用流动相稀释至刻度,摇匀,高效液相色谱法检测。

[0205] 酸破坏:取样品 50mg,精密称定,置于 100ml 量瓶中,加 1mol/L 的盐酸溶液 10ml,于 40℃放置 1 小时后,加入等量的 1mol/L 的氢氧化钠溶液中和,再用流动相稀释至刻度,摇匀,高效液相色谱法检测。

[0206] 碱破坏:取样品 50mg,精密称定,置于 100ml 量瓶中,加 1mol/L 的氢氧化钠溶液 10ml,于 40℃放置 1 小时后,加入等量的 1mol/L 的盐酸溶液中和,再用流动相稀释至刻度,摇匀,高效液相色谱法检测。

[0207] 光照破坏:取样品 50mg,精密称定,置于 100ml 量瓶中,用流动相溶解并稀释稀释制成每 1ml 约含达沙替尼 0.5mg 的溶液,置 4000lx 光照下约 6 小时。高效液相色谱法检测。

[0208] 高温破坏:取样品 50mg,精密称定,置于 100ml 量瓶中,用流动相溶解并稀释稀释制成每 1ml 约含达沙替尼 0.5mg 的溶液,置 60℃恒温水浴中,约 4 小时后取出,放冷。高效液相色谱法检测。

[0209] 有关物质测定检测方法:

[0210] 色谱条件与系统适用性用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以 0.05mol/L 磷酸二氢钾 (0.2% 三乙胺,用磷酸调节 pH 值至 2.5) - 甲醇 (45 : 55) 为流动相;检测波长 230nm;理论塔板数按达沙替尼峰计算应不低于 2000。达沙替尼峰与相邻杂质峰的分度应符合要求。

[0211] 测定法取样品,加流动相溶解并制成每 1ml 中含 0.5mg 的溶液,量取 20 μ l,分别注入液相色谱仪,记录色谱图至主成分峰保留时间的 6 倍。供试品溶液色谱图中如有杂质峰,按峰面积归一化法计算总杂及单个杂质。

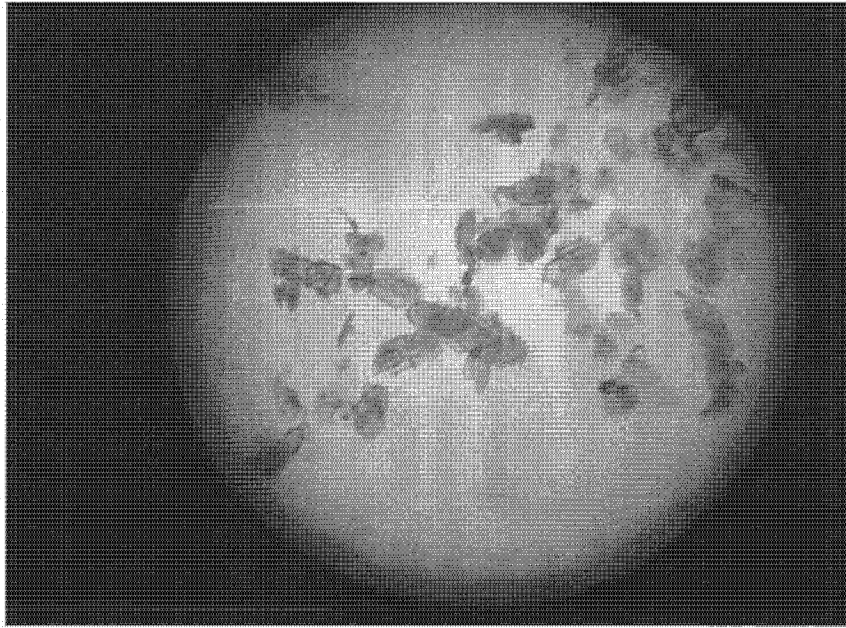


图 1

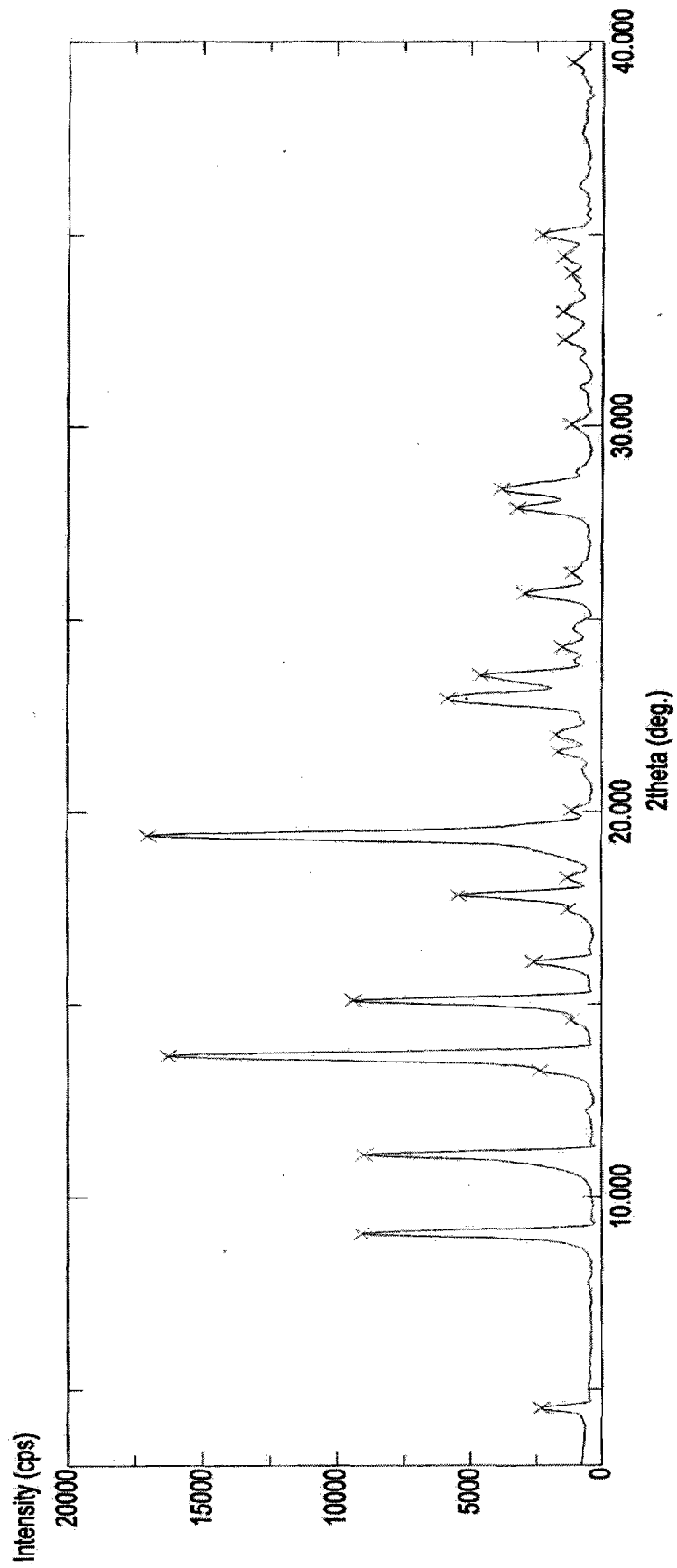


图 2

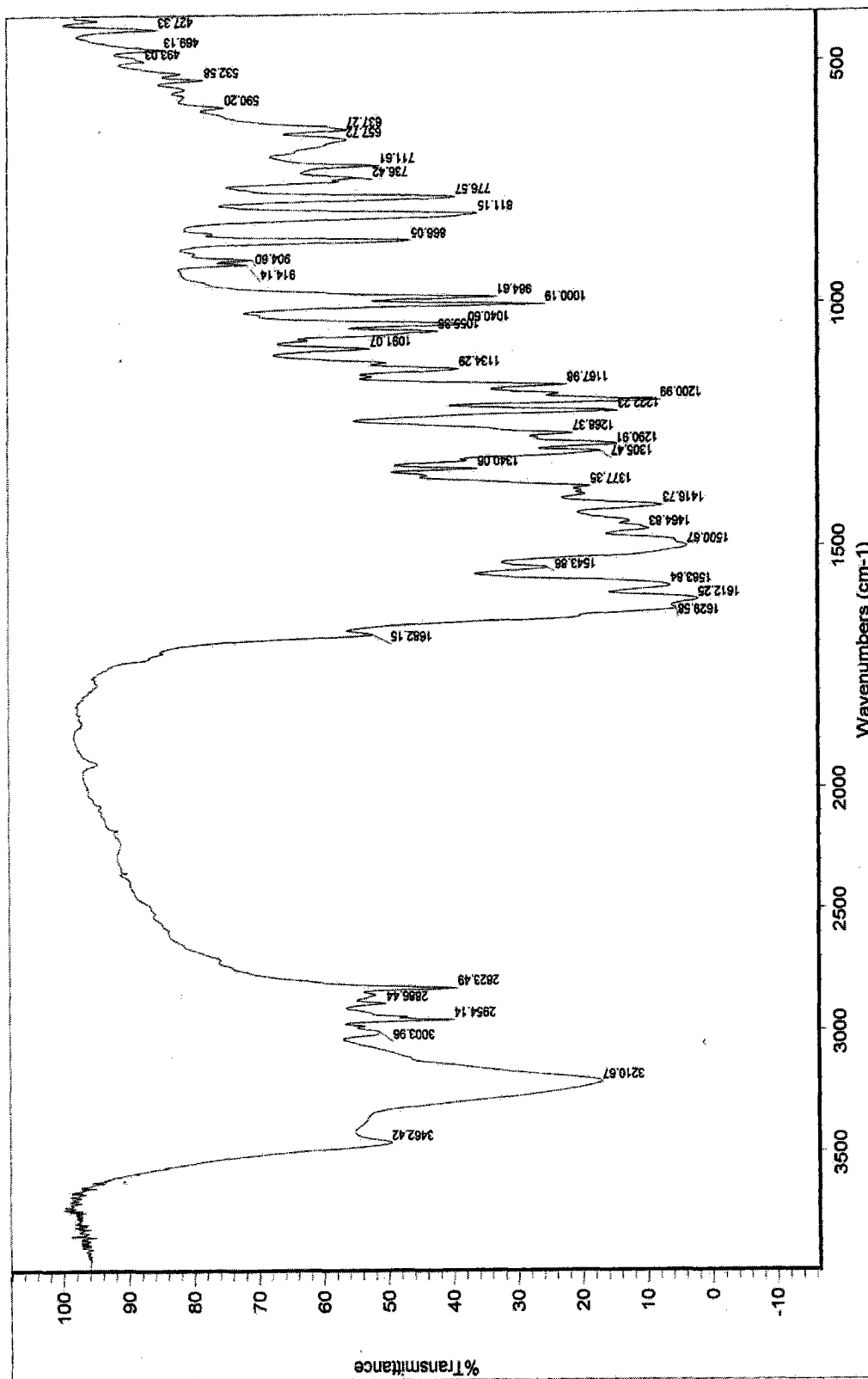


图 3

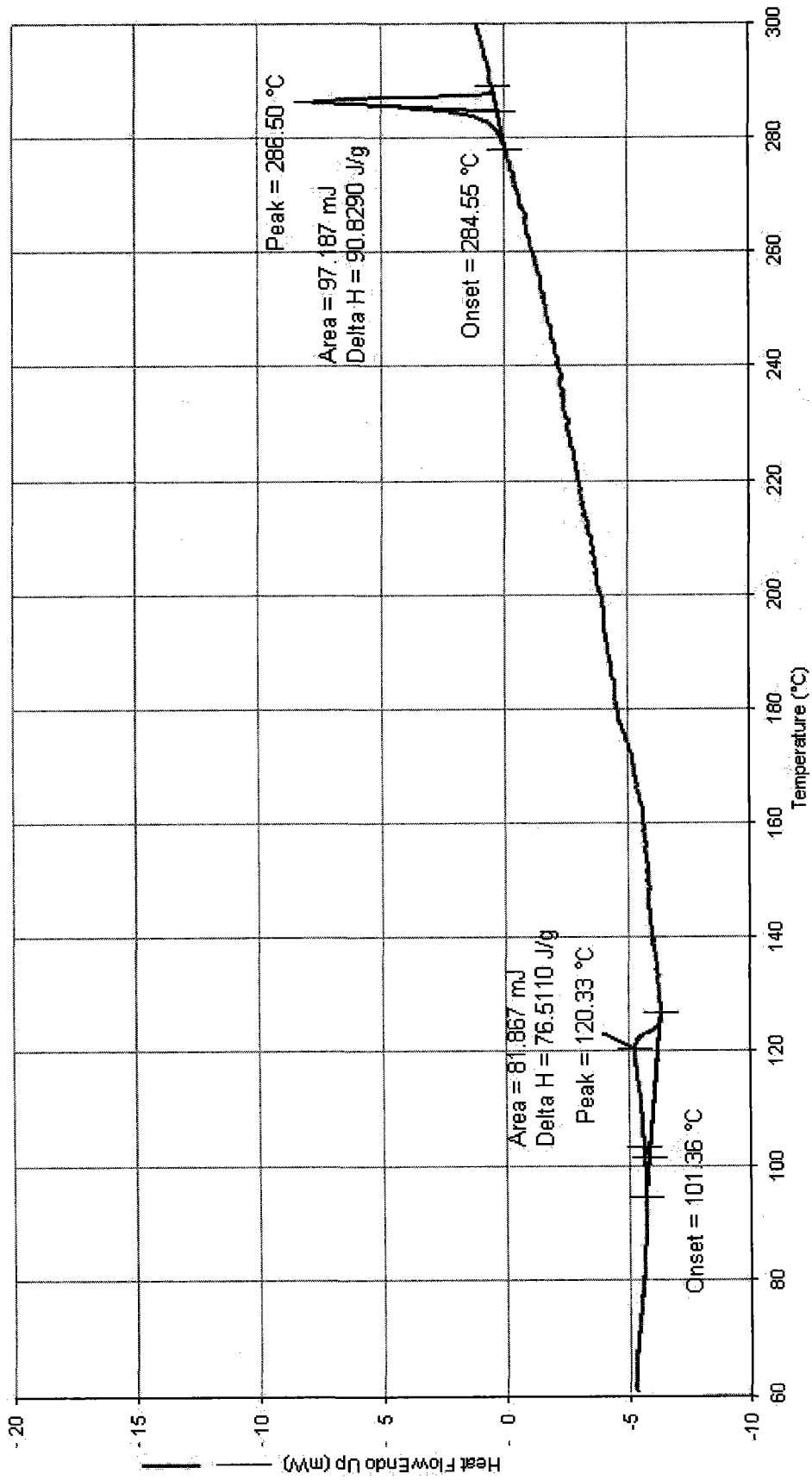


图 4-1

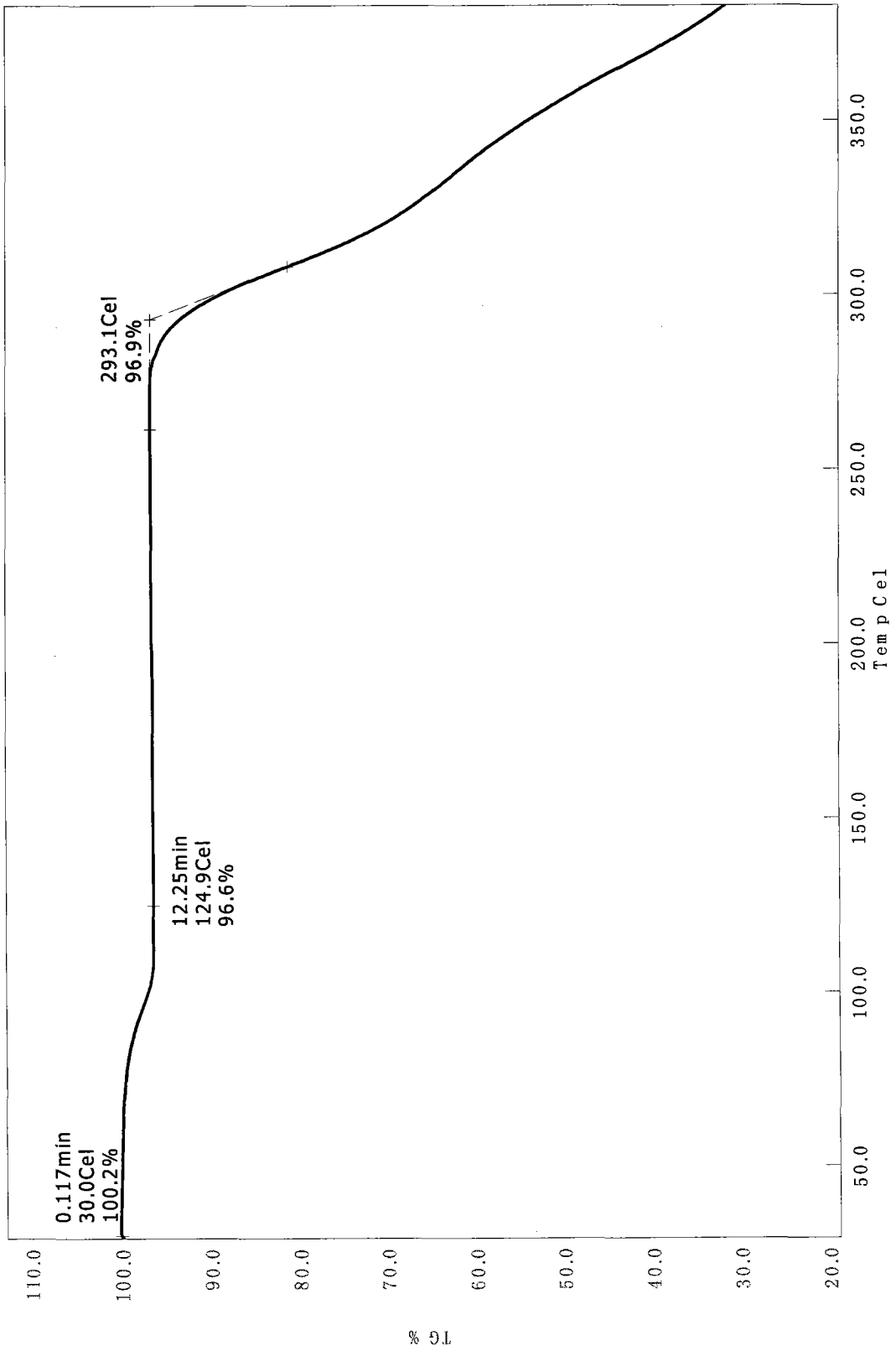


图 4-2

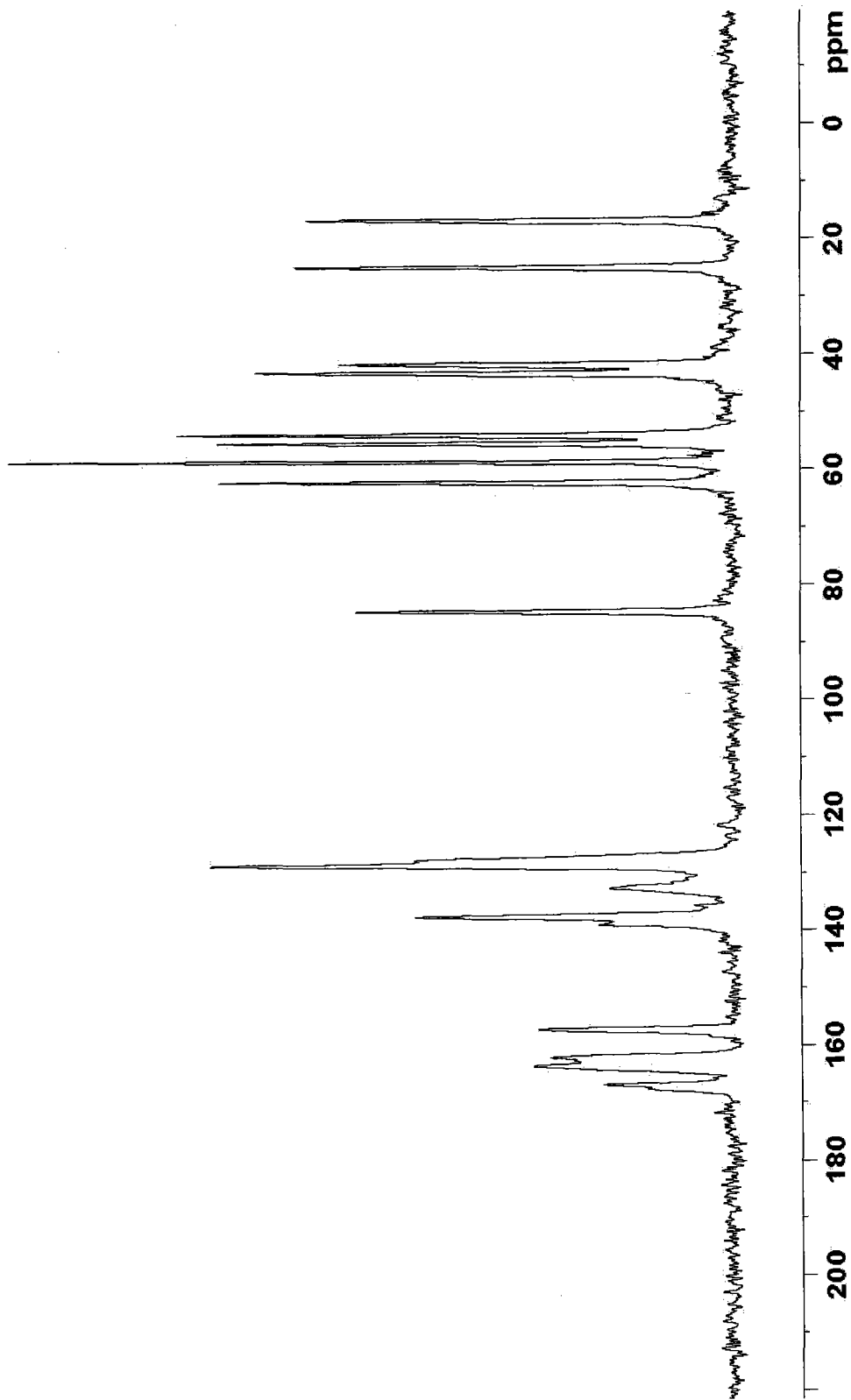


图 5

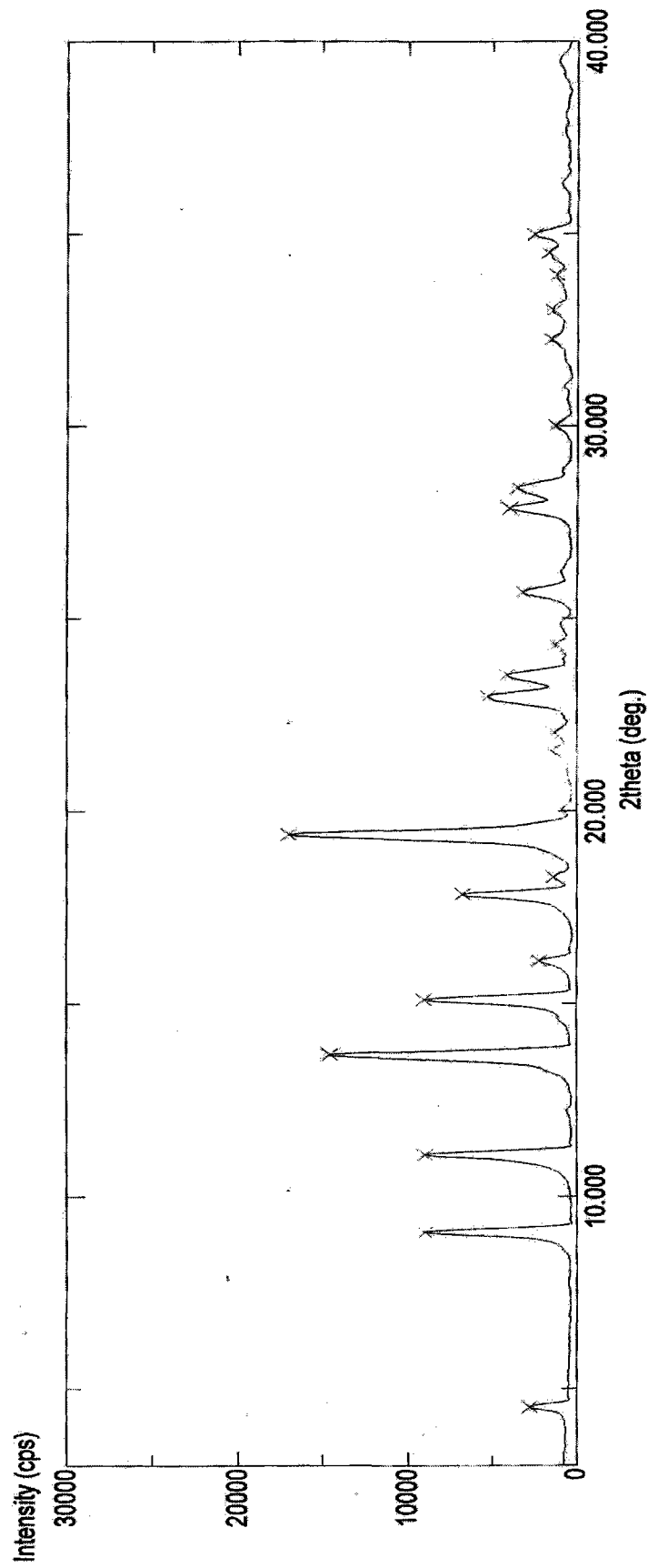


图 6

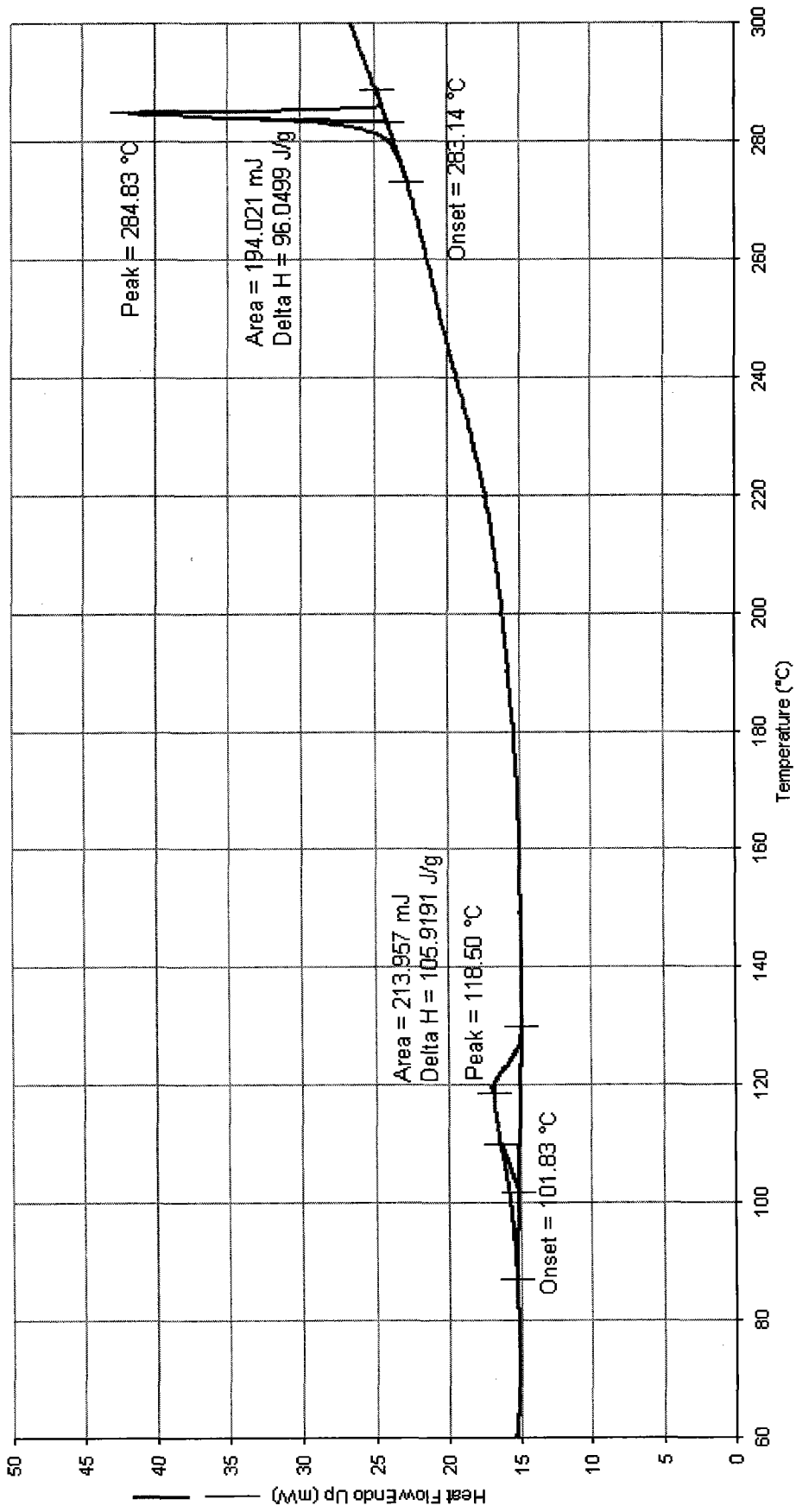


图 7

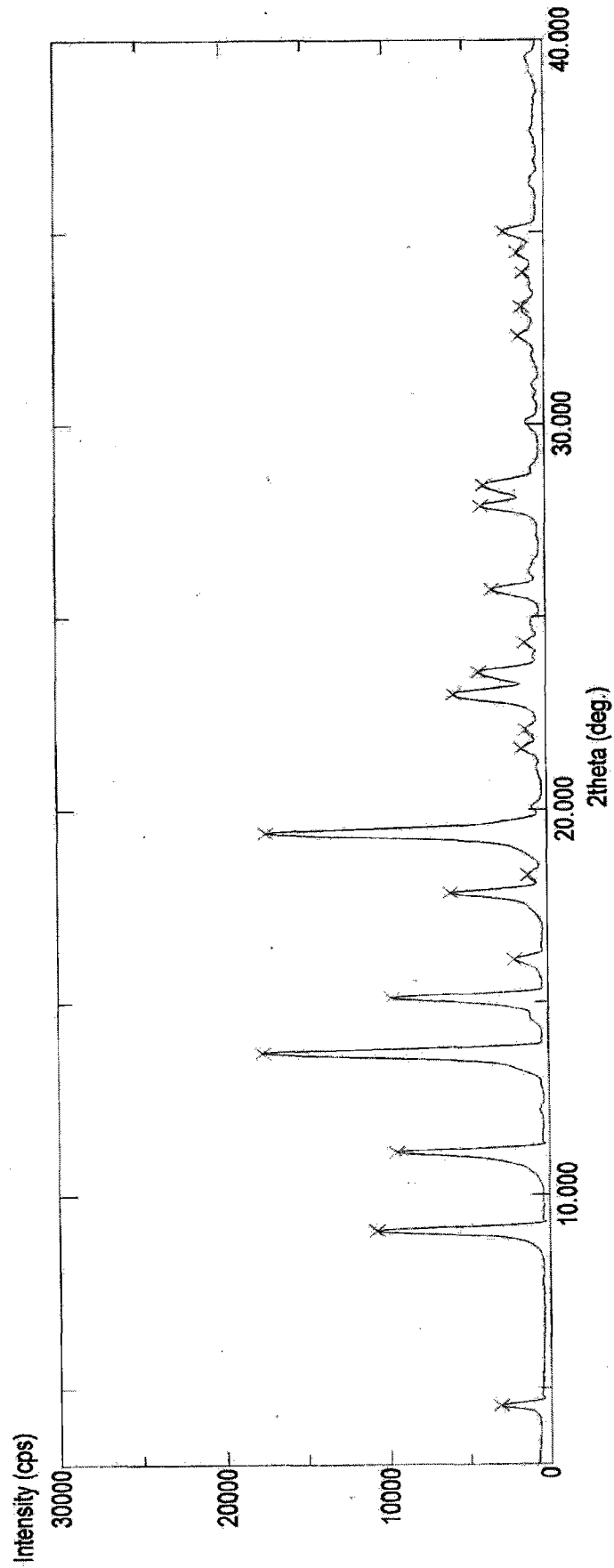


图 8

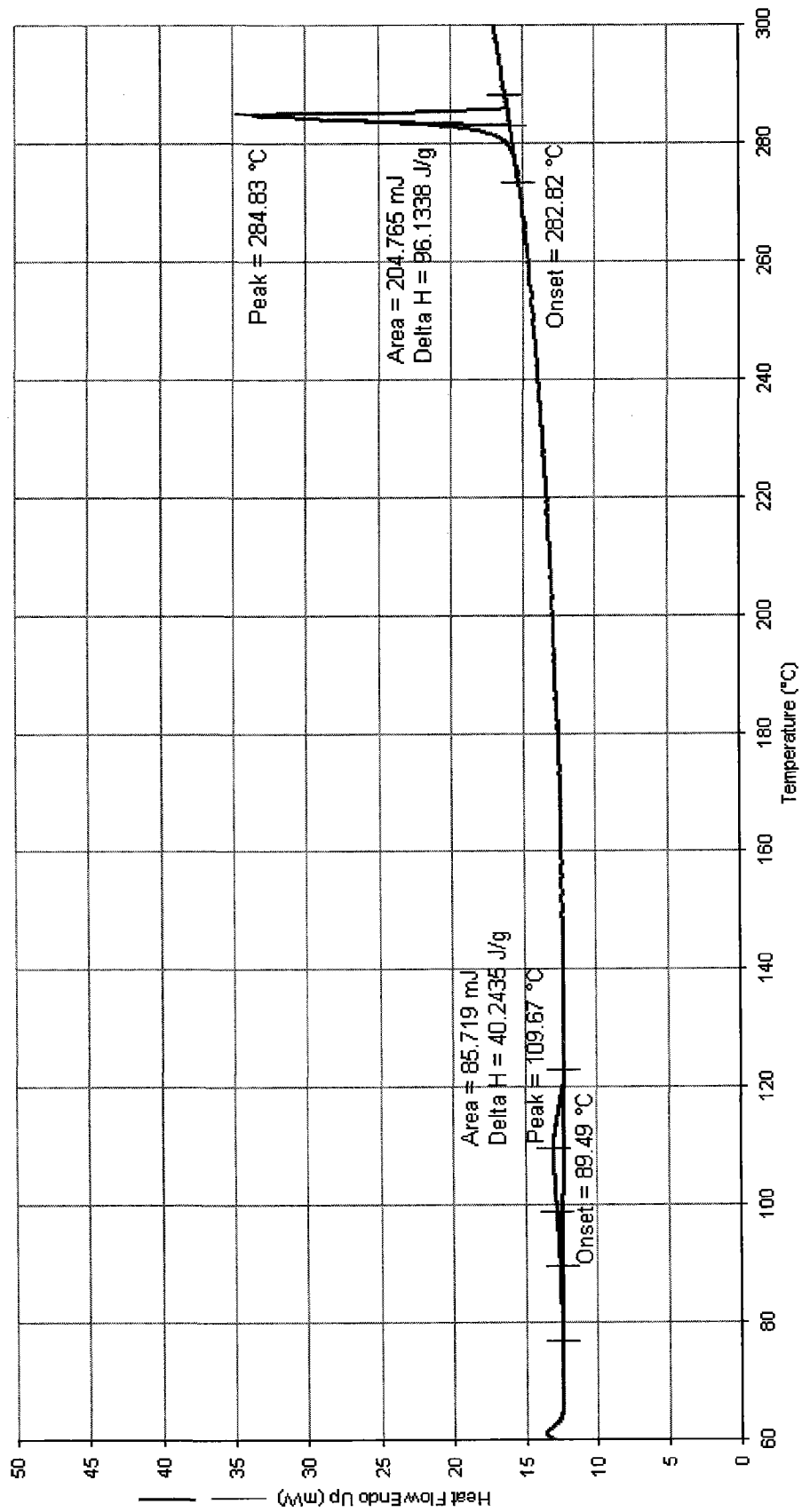


图 9-1

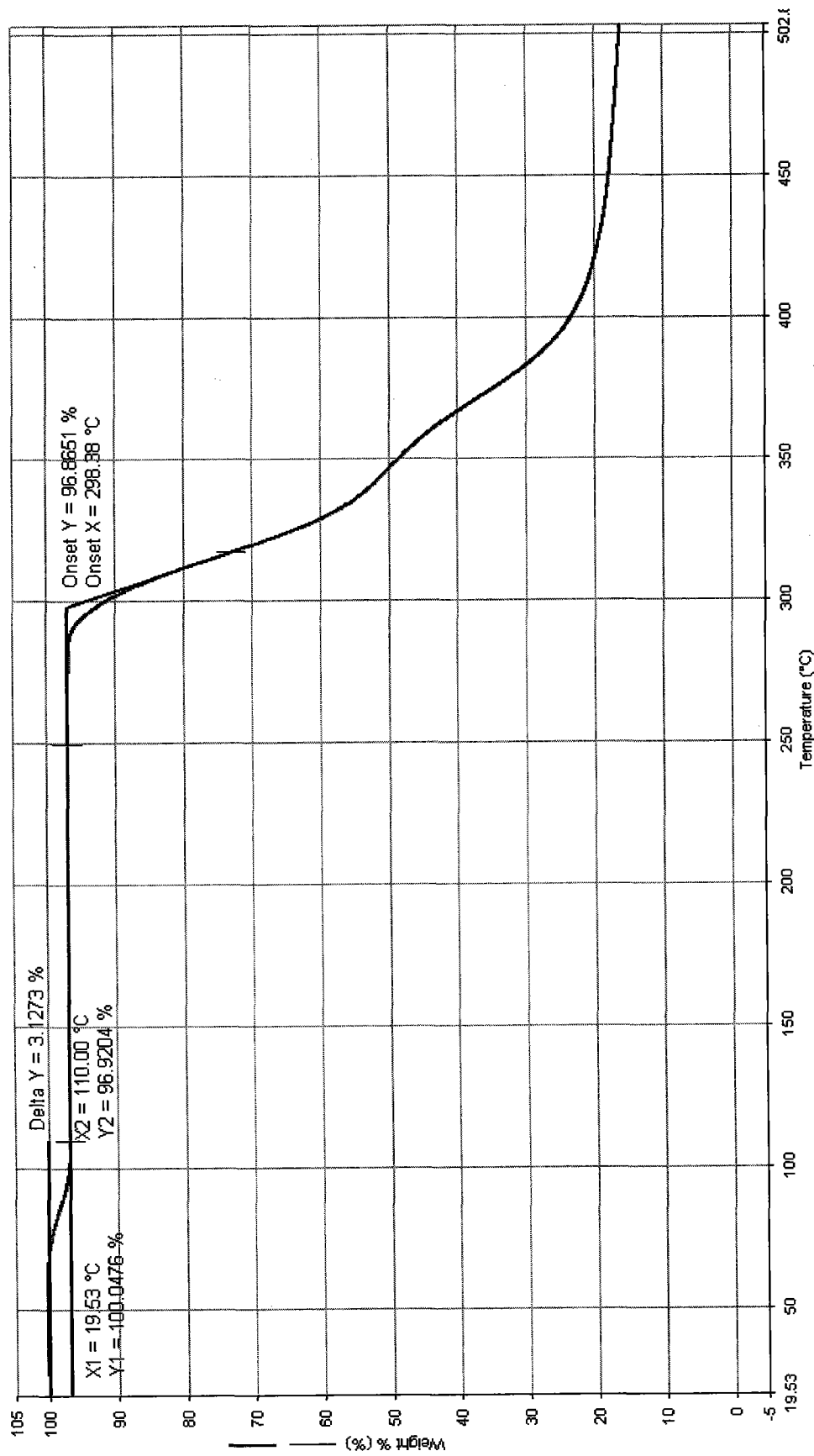


图 9-2

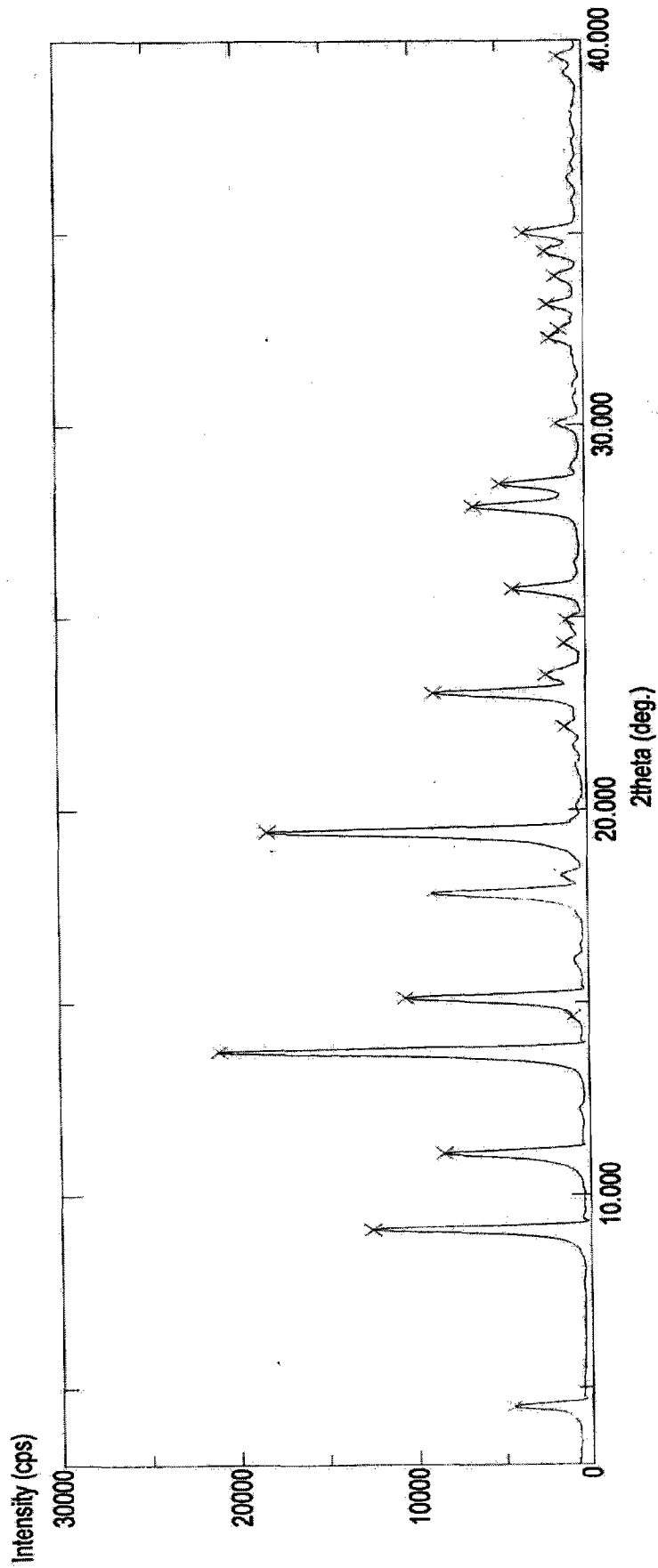


图 10

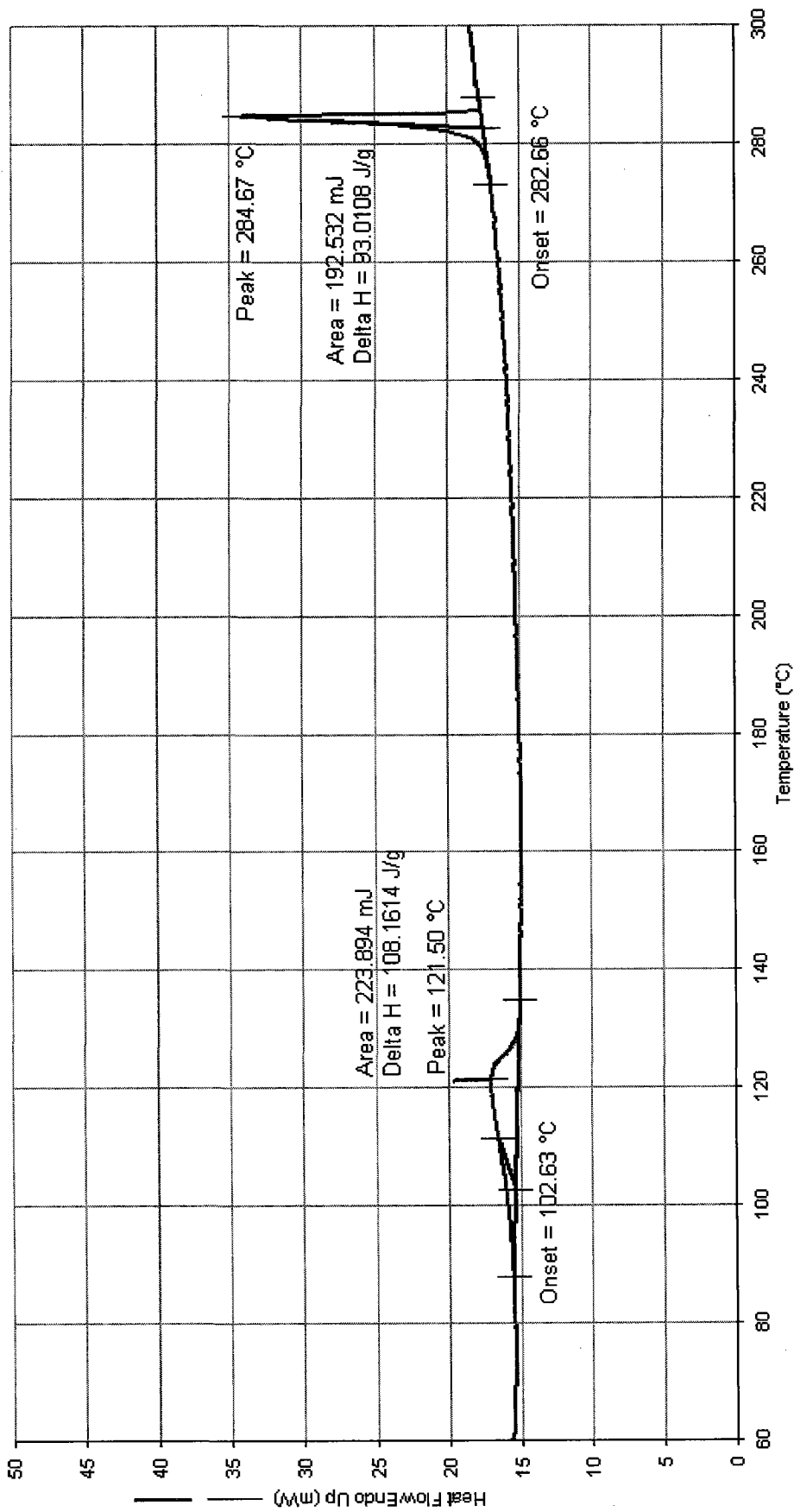


图 11-1

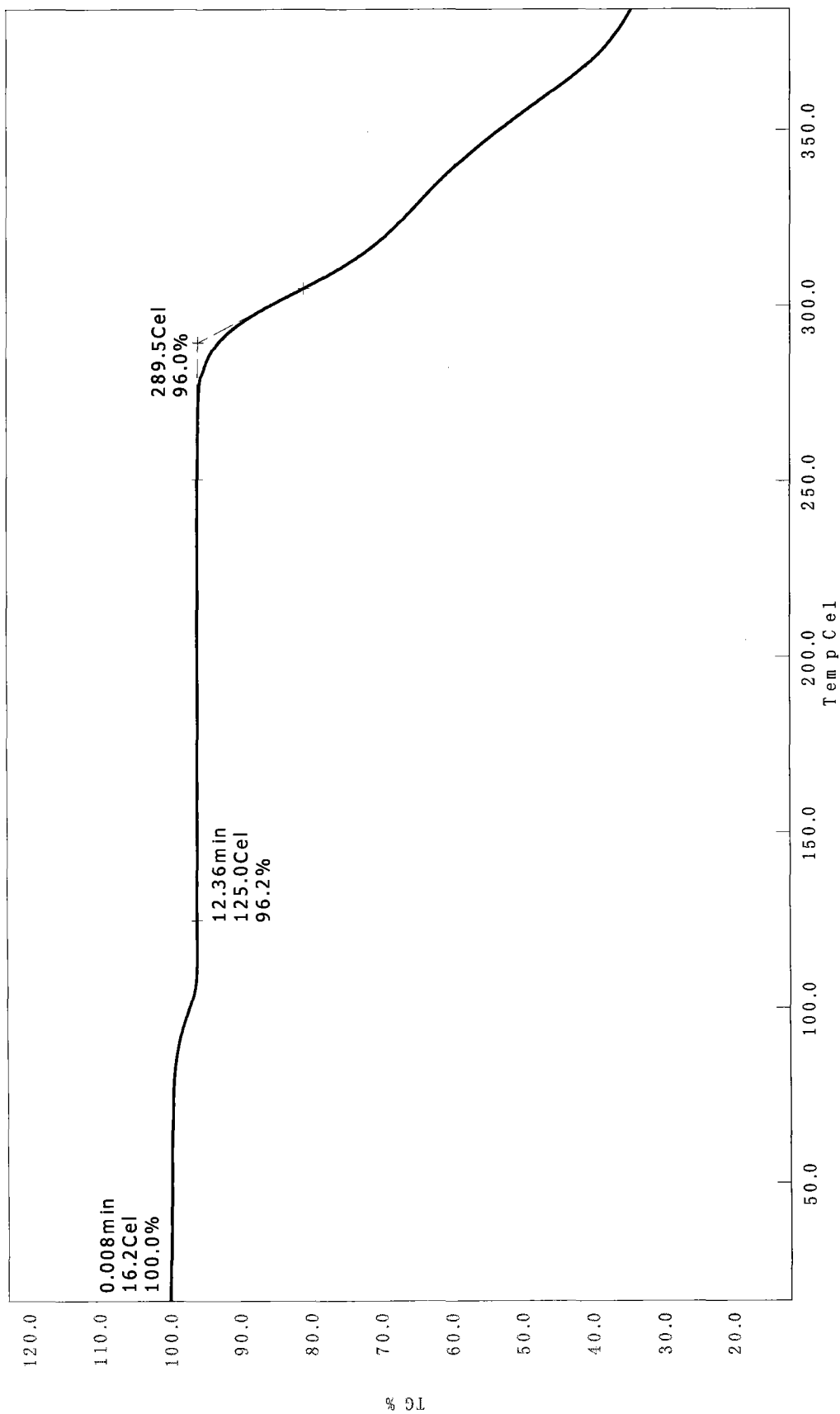


图 11-2

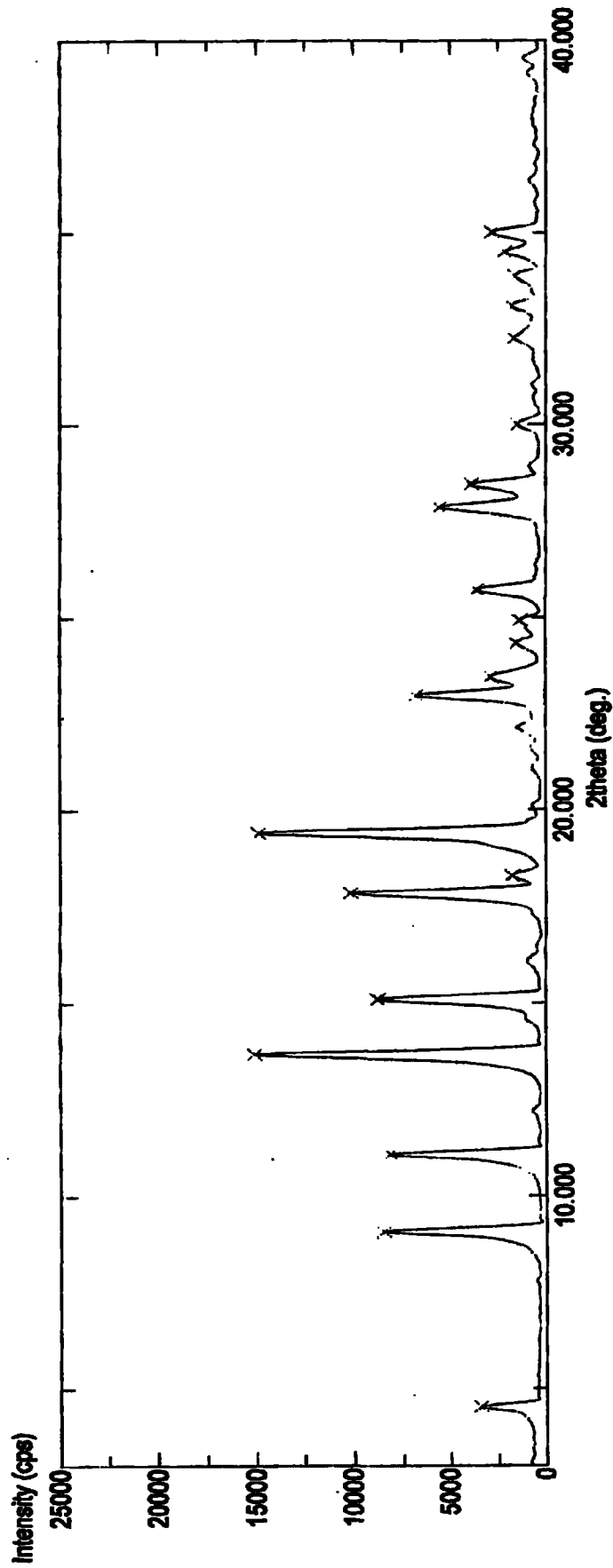


图 12

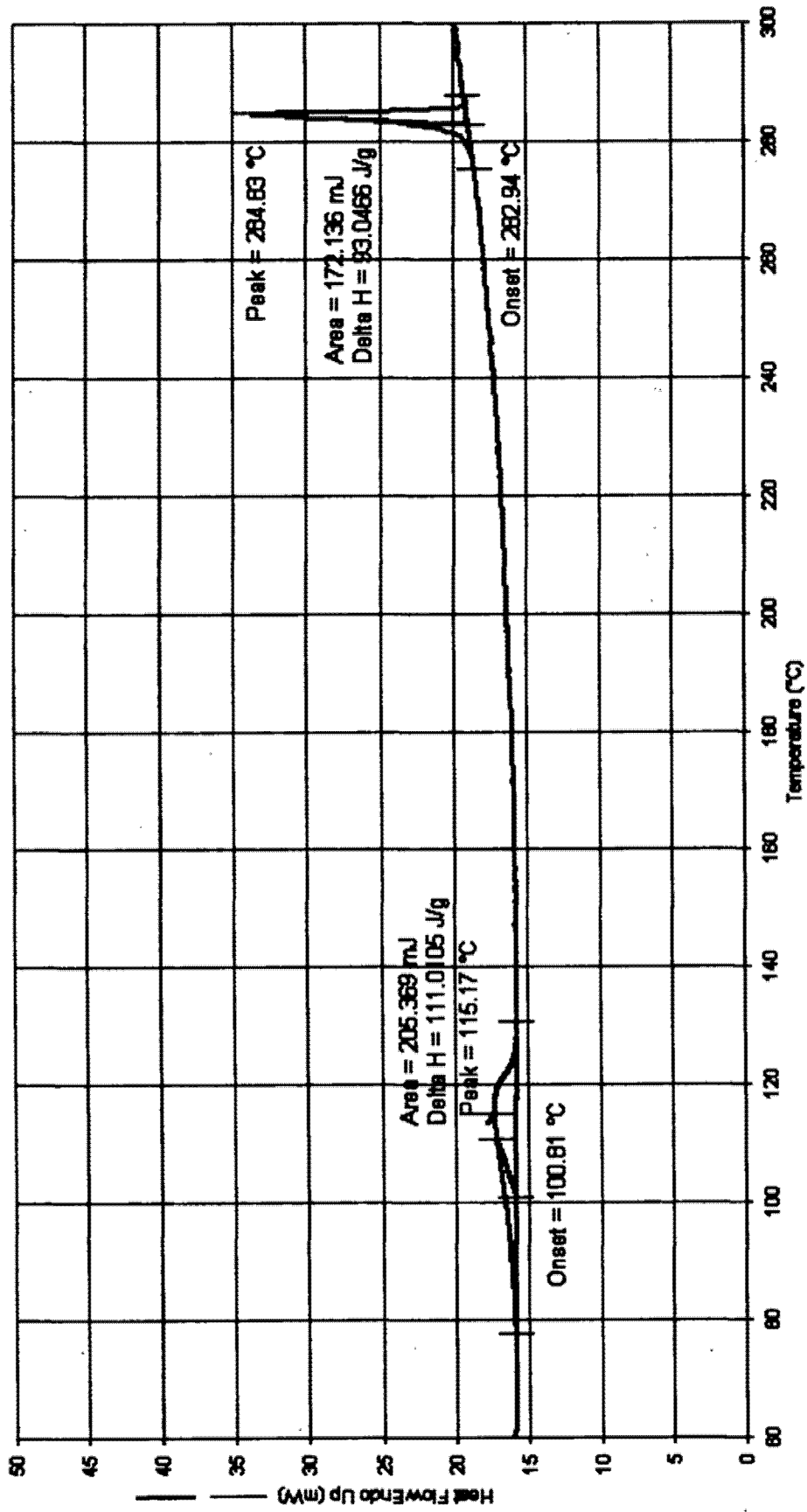


图 13-1

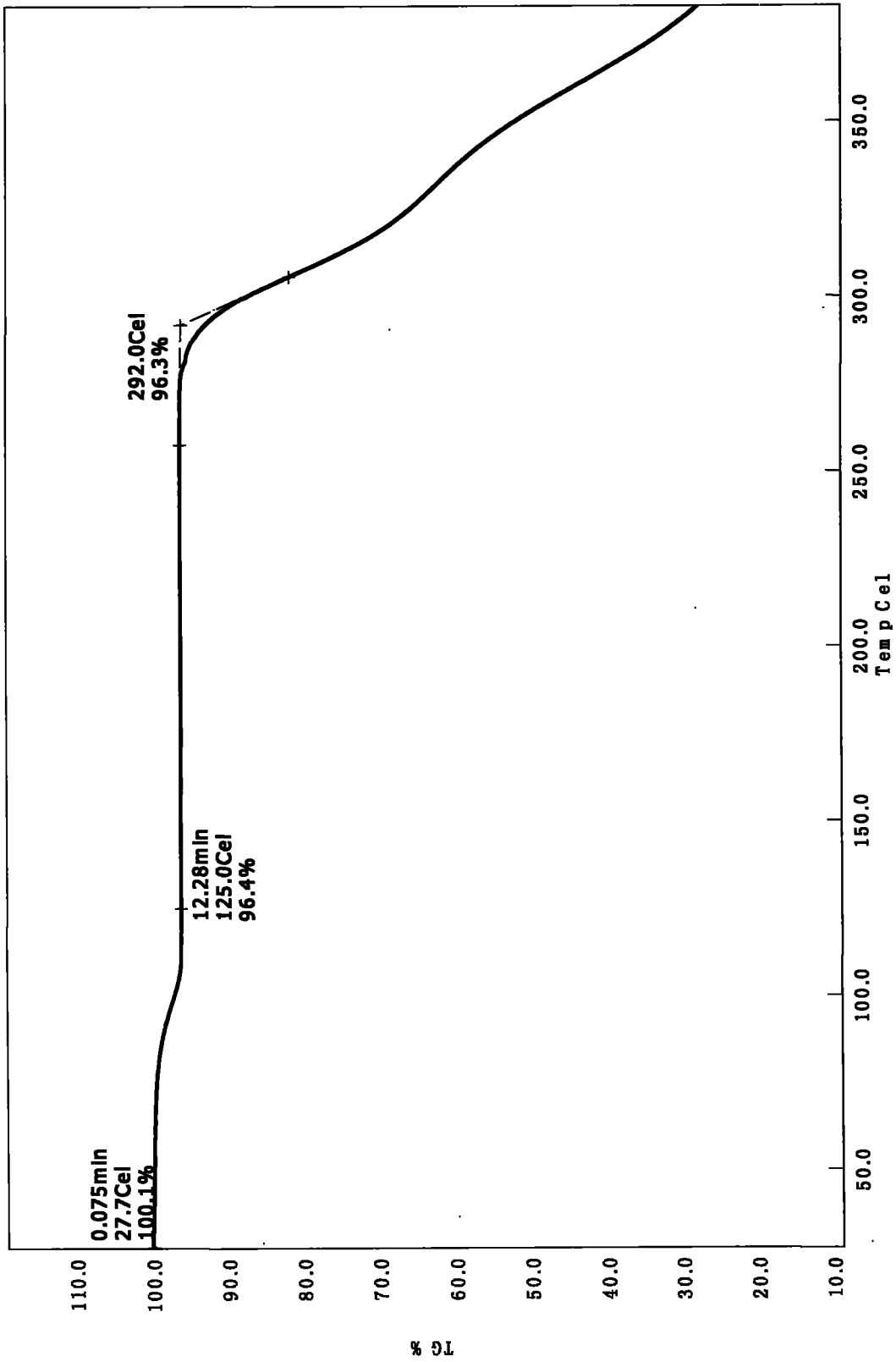
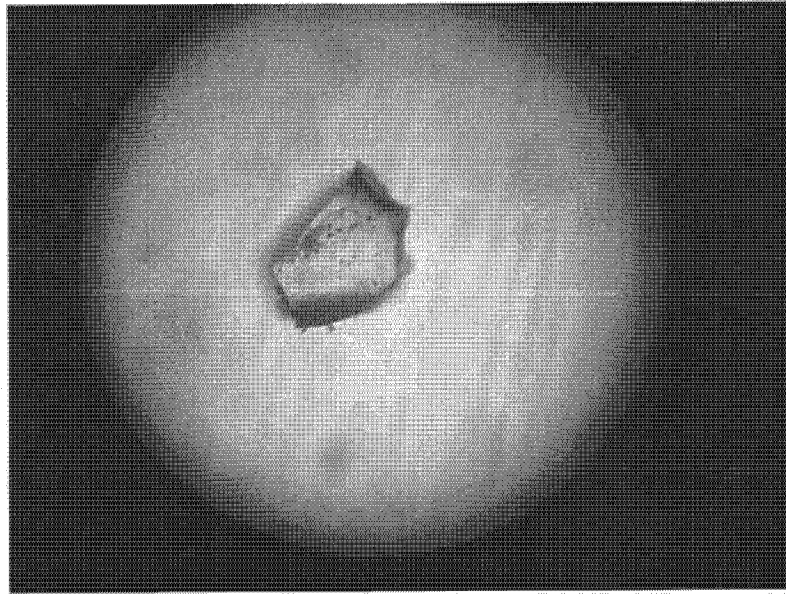
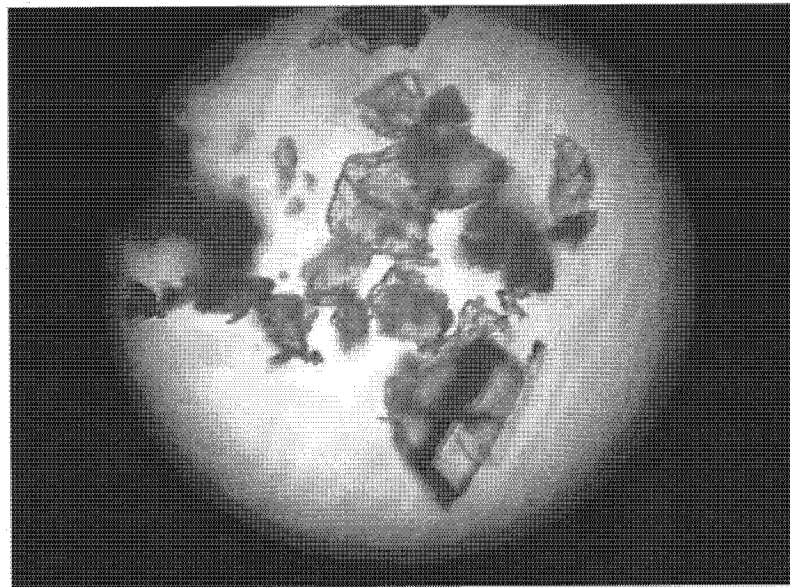


图 13-2



A



B

图 14

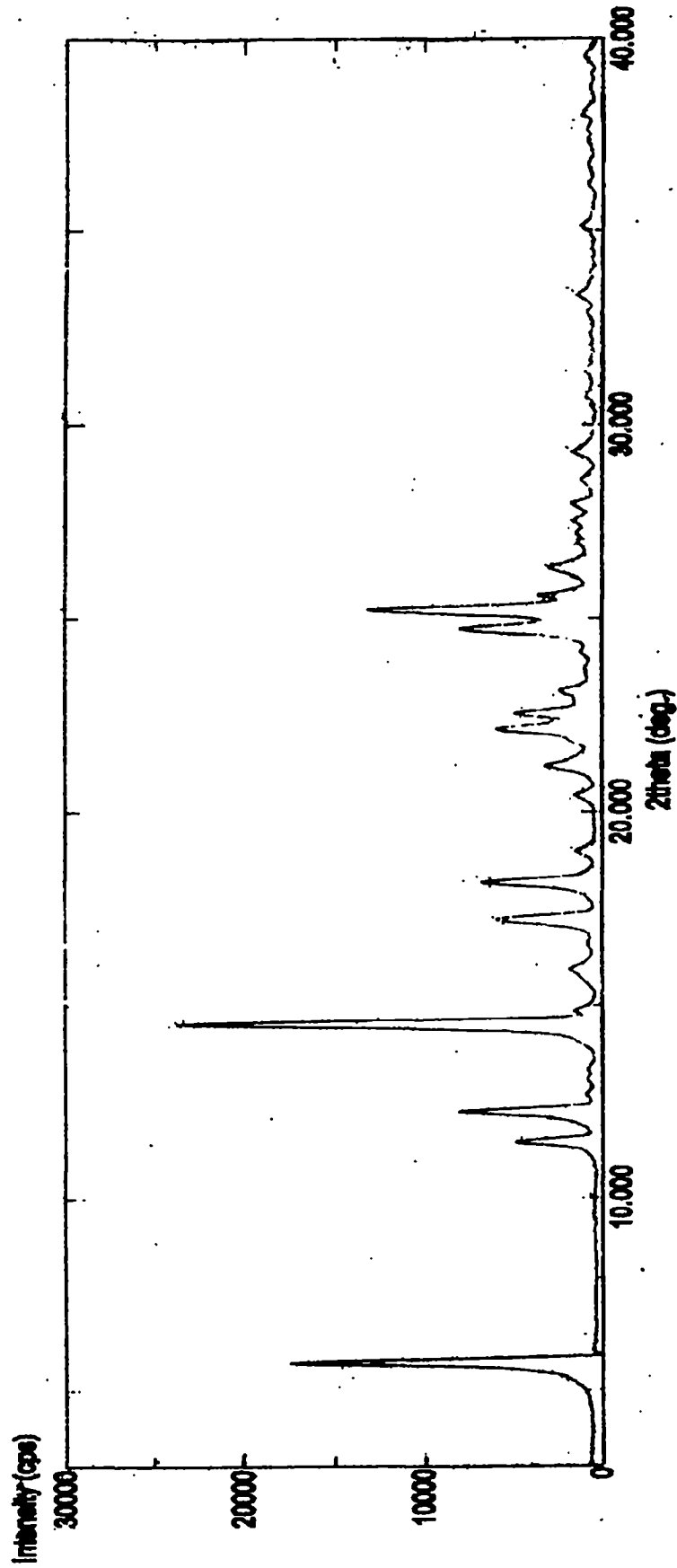


图 15-1

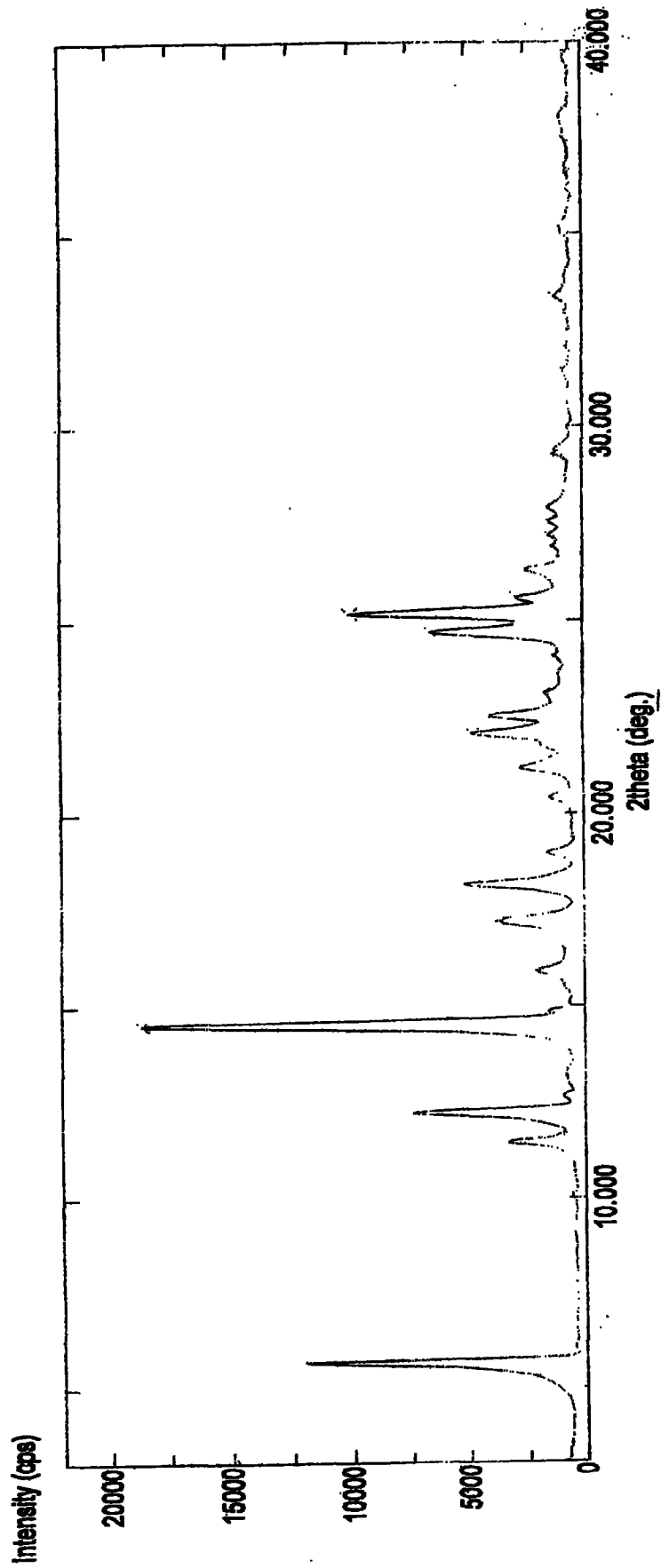


图 15-2

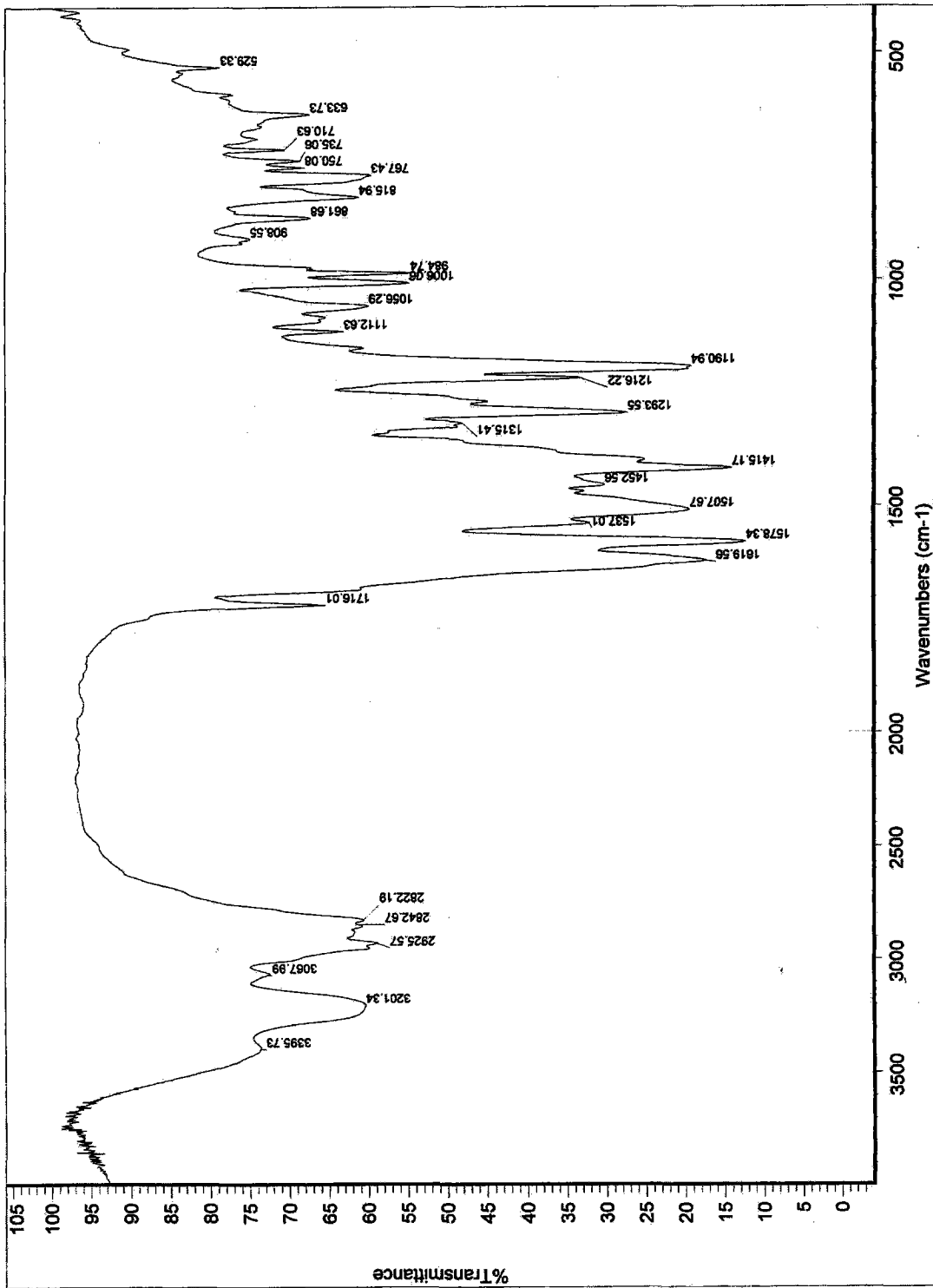


图 16

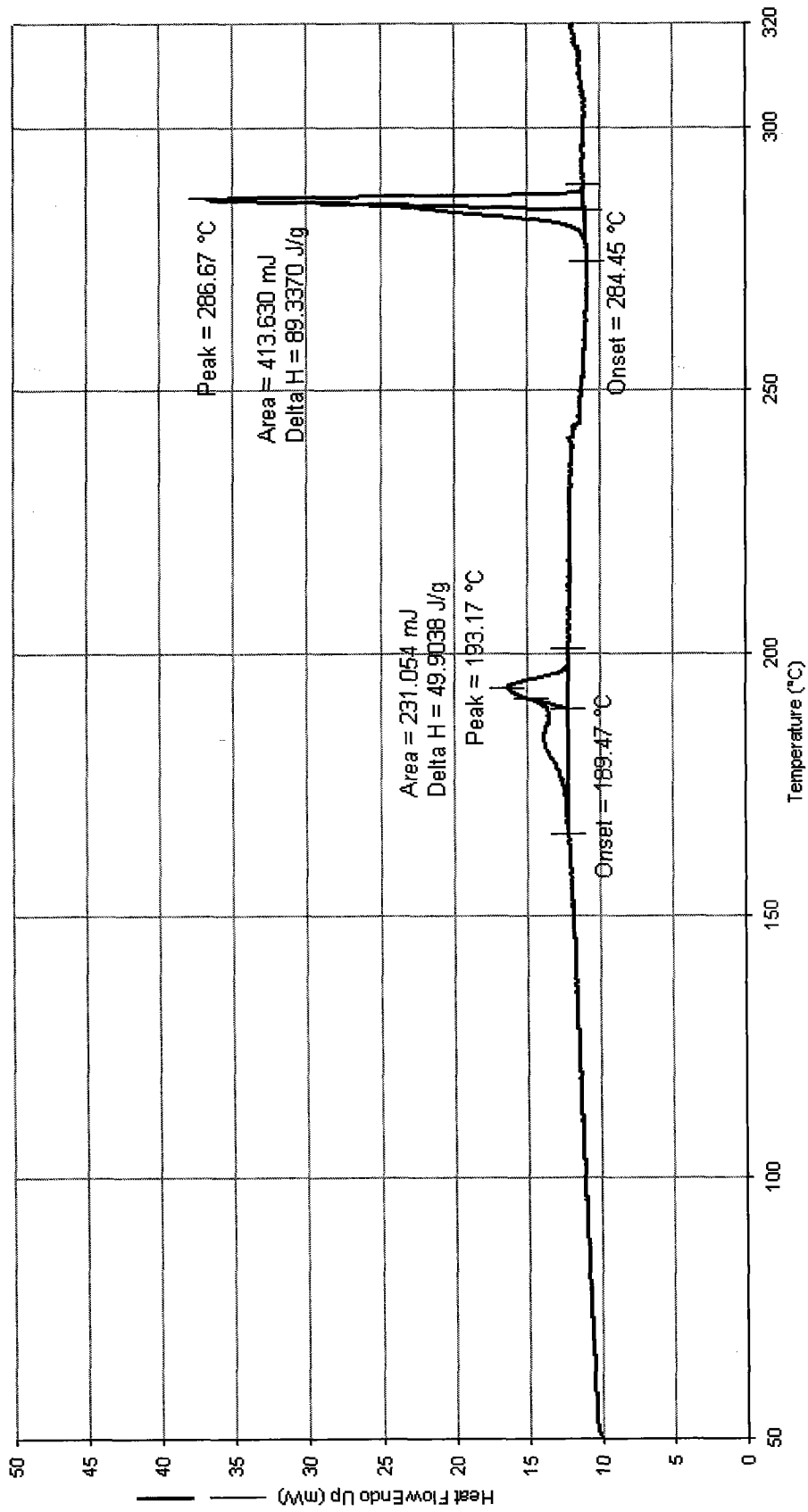


图 17-1

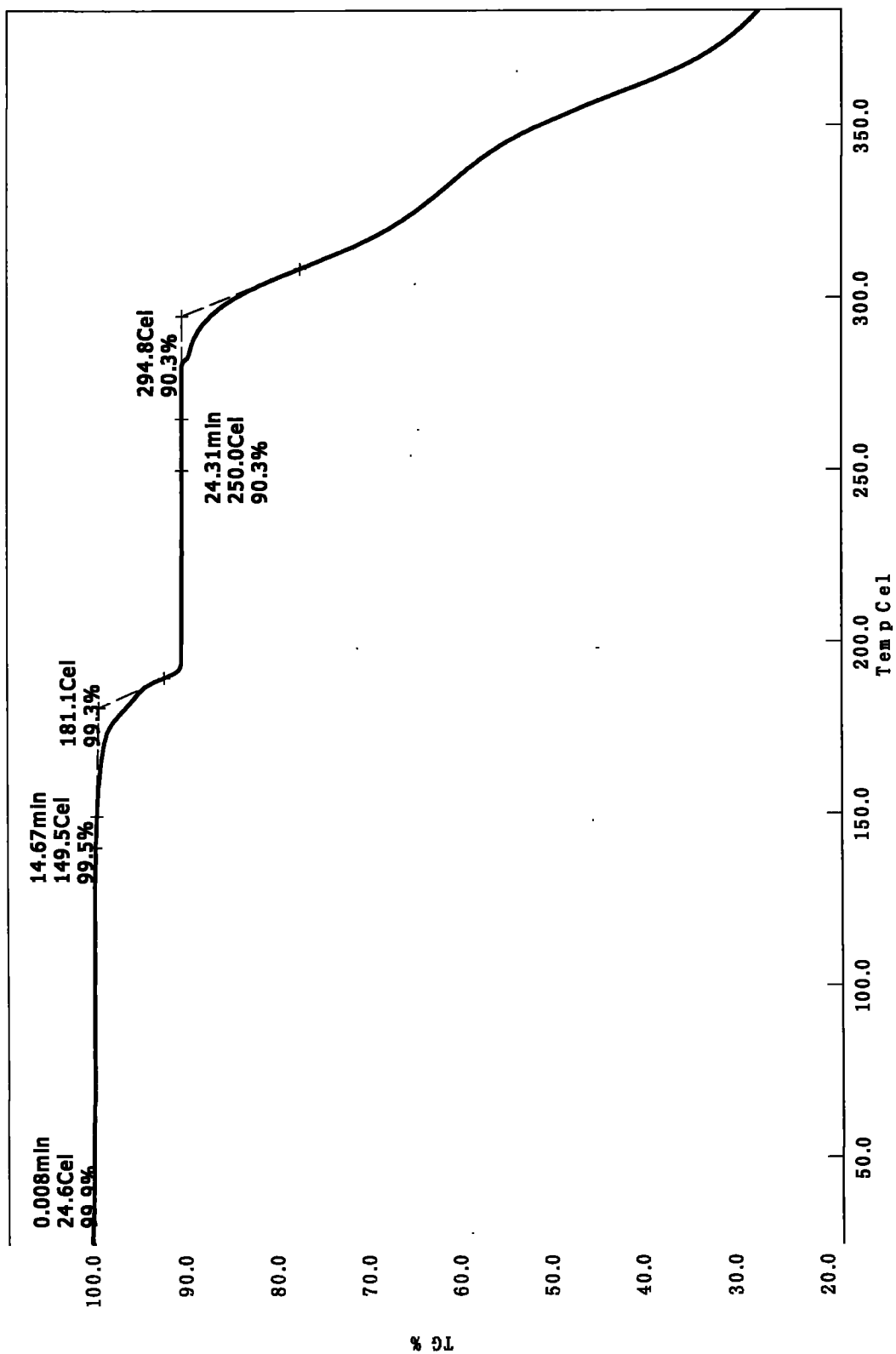


图 17-2

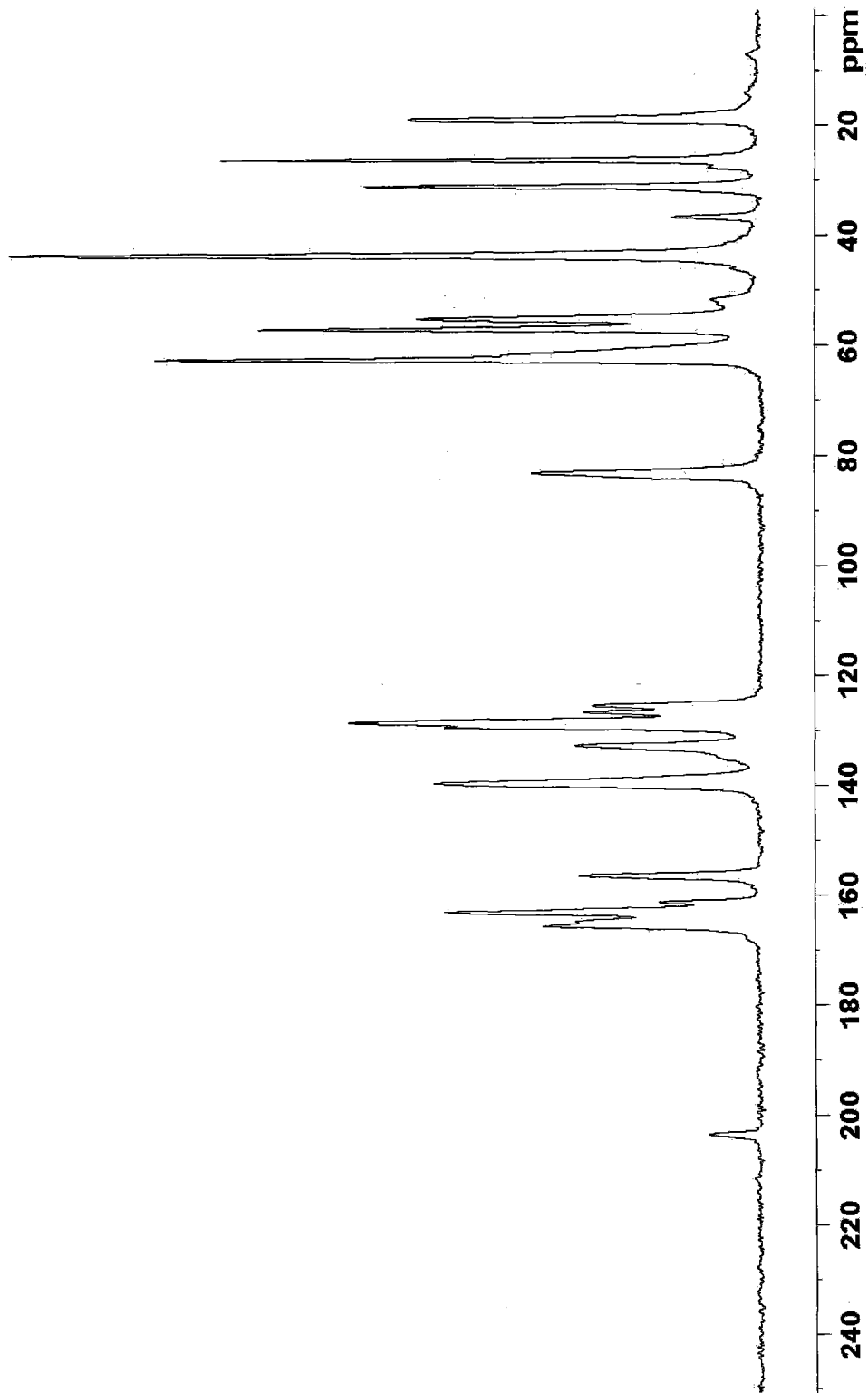


图 18

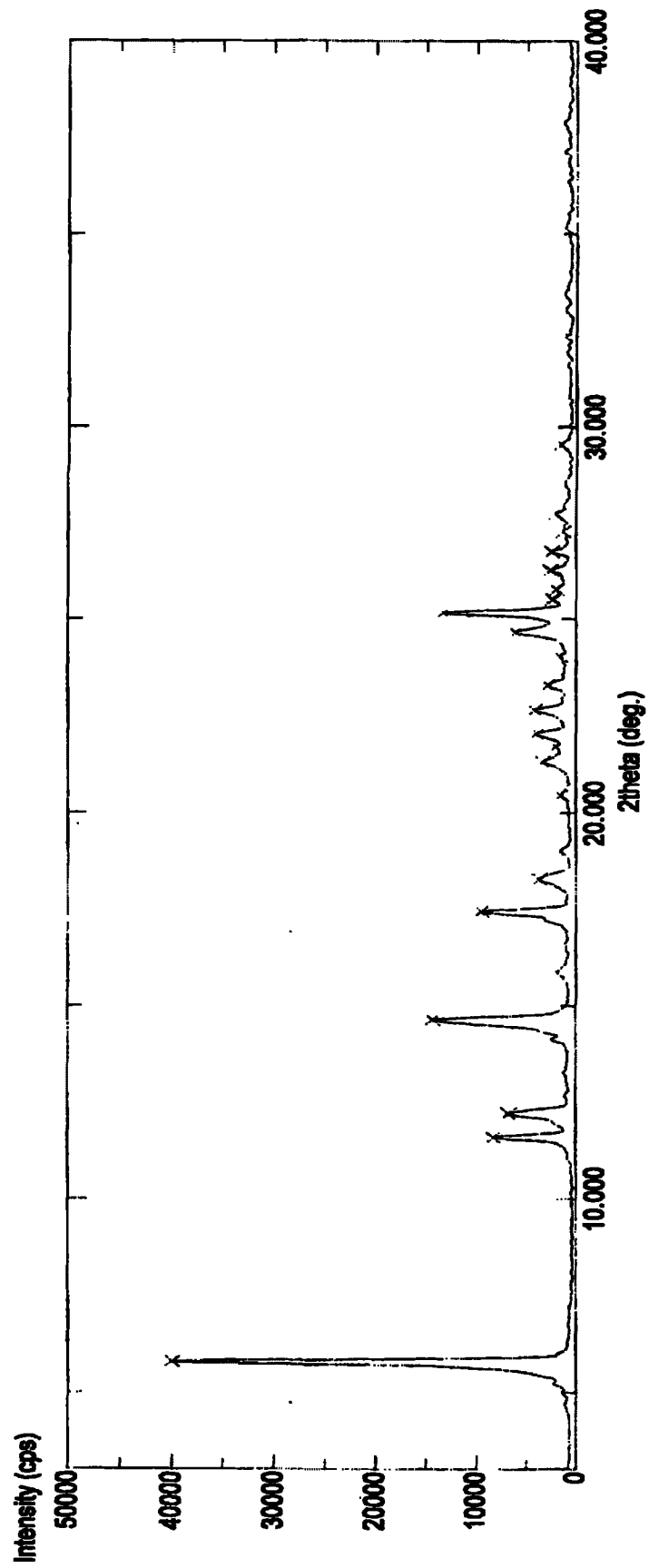


图 19

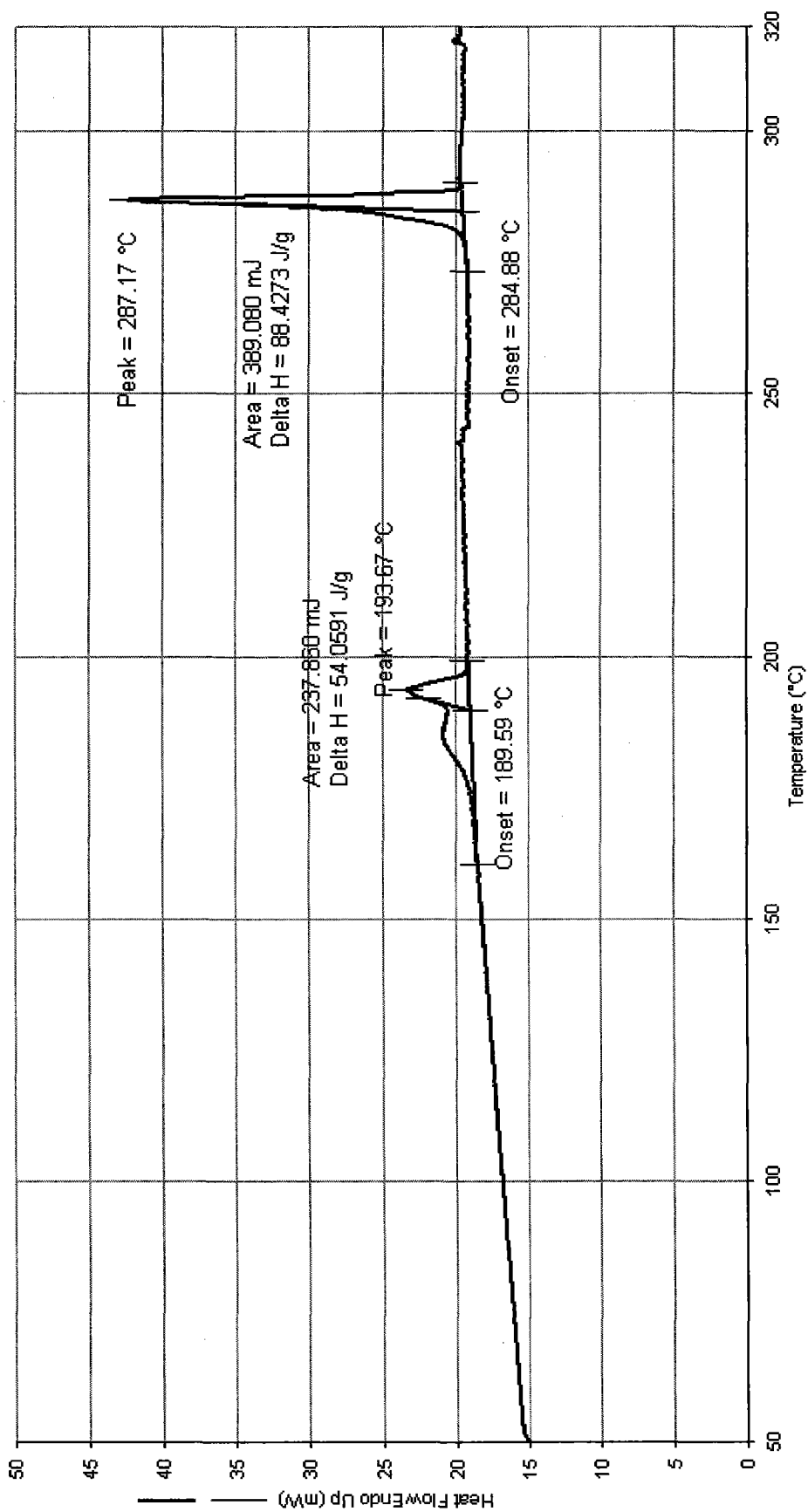


图 20

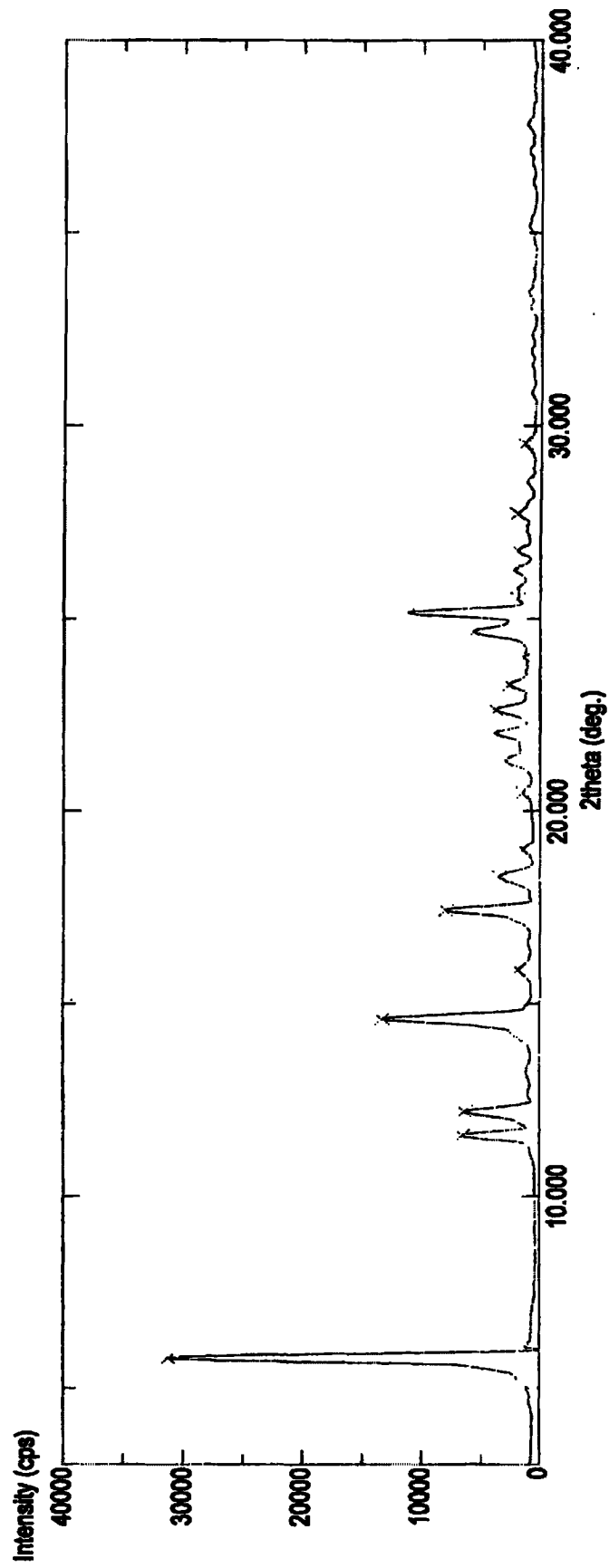


图 21

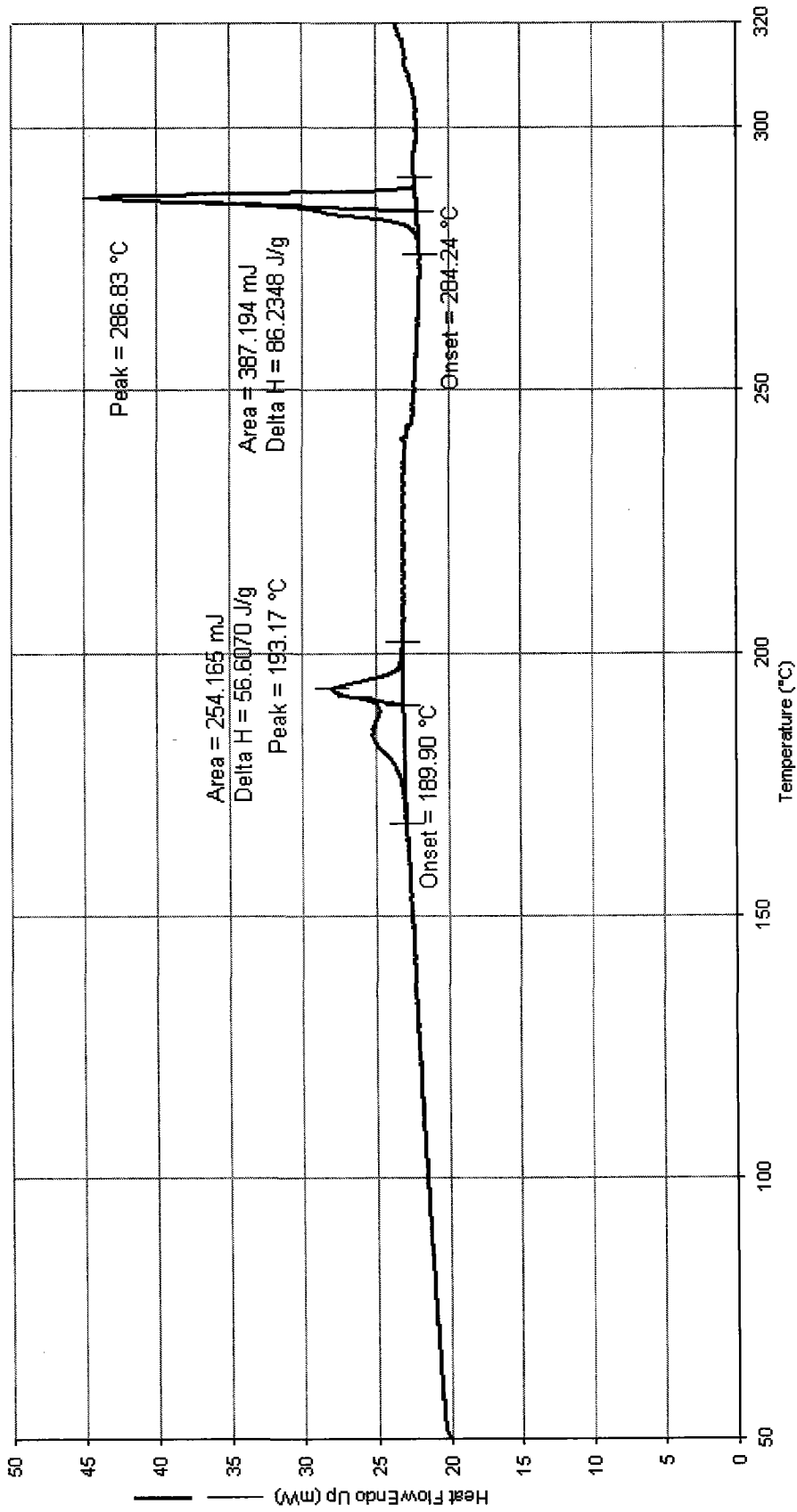


图 22

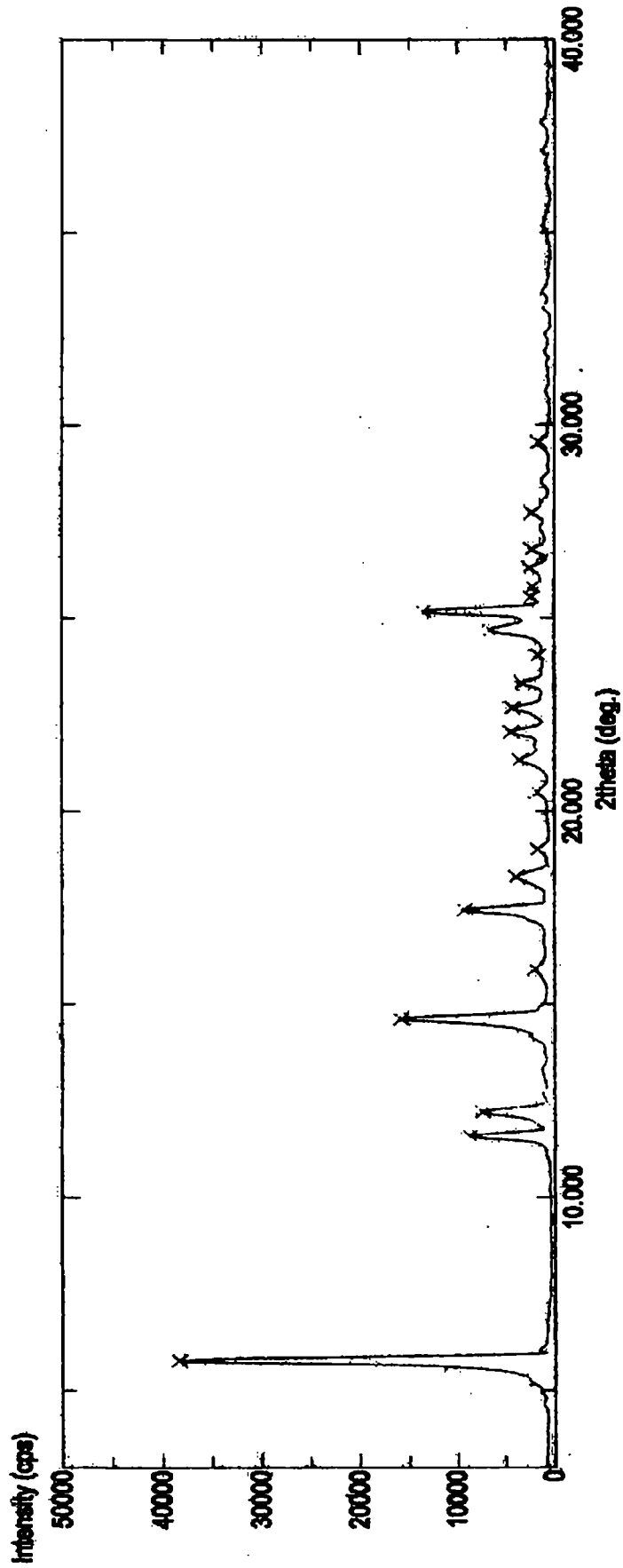


图 23

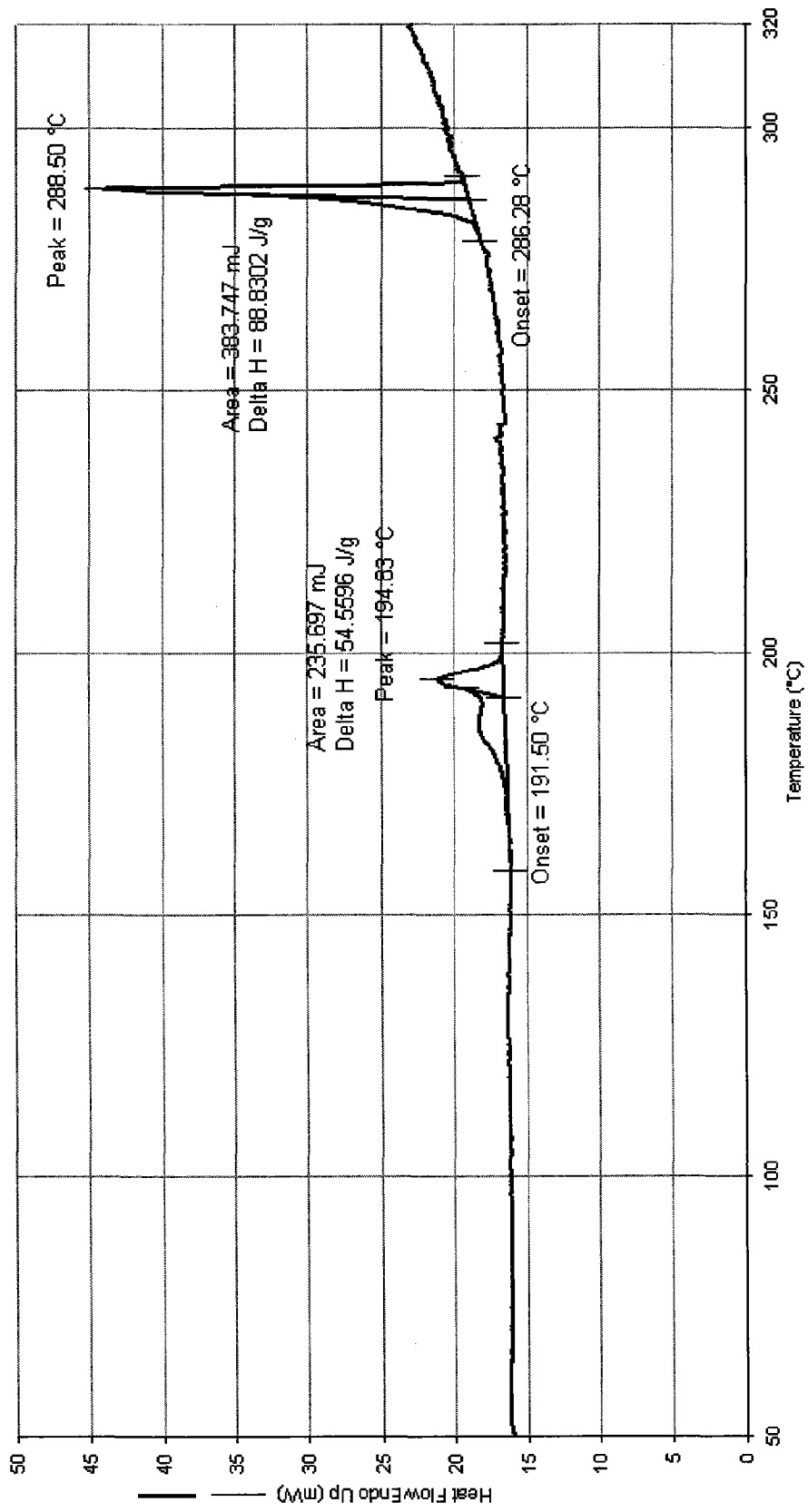


图 24-1

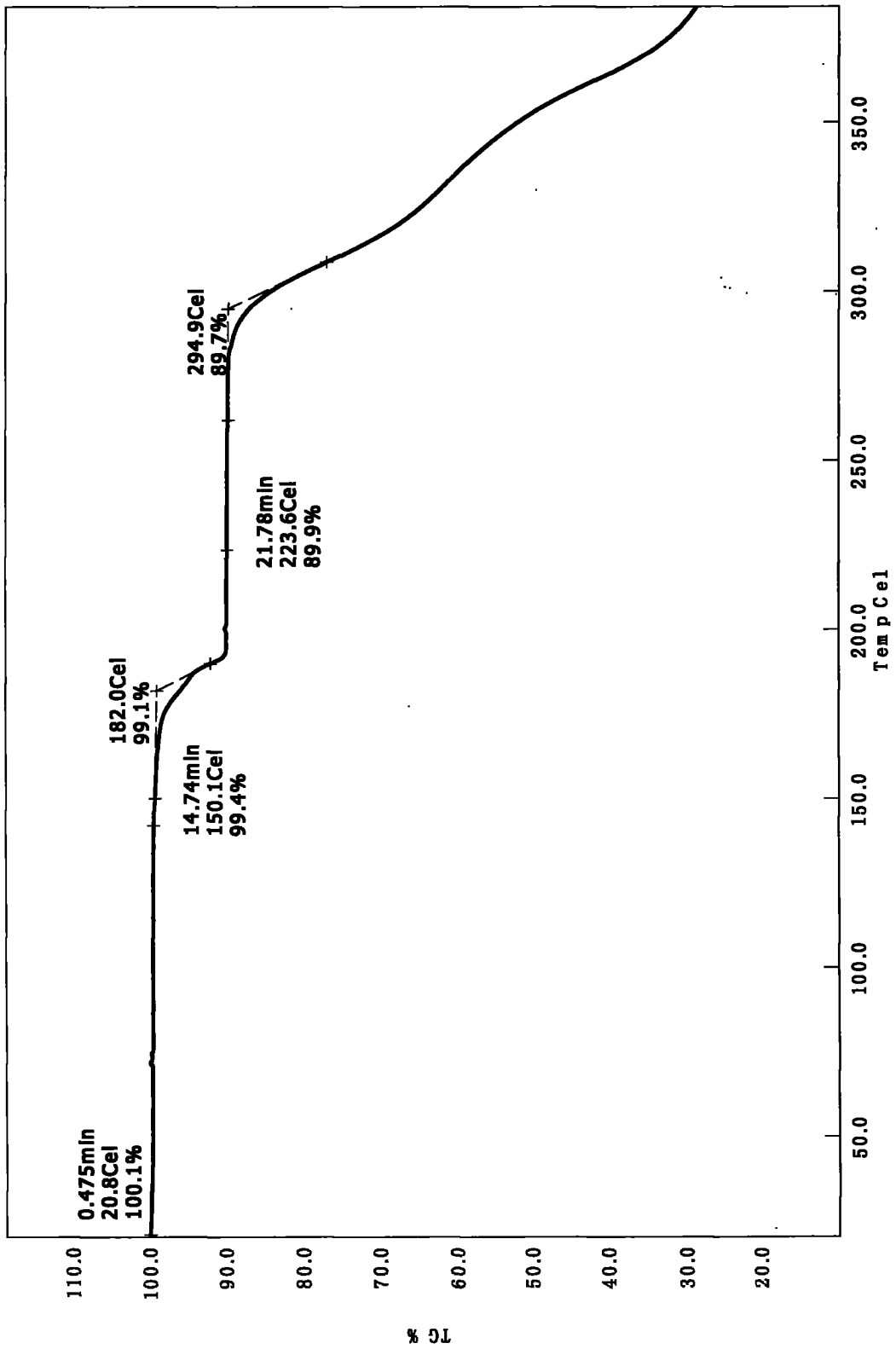


图 24-2

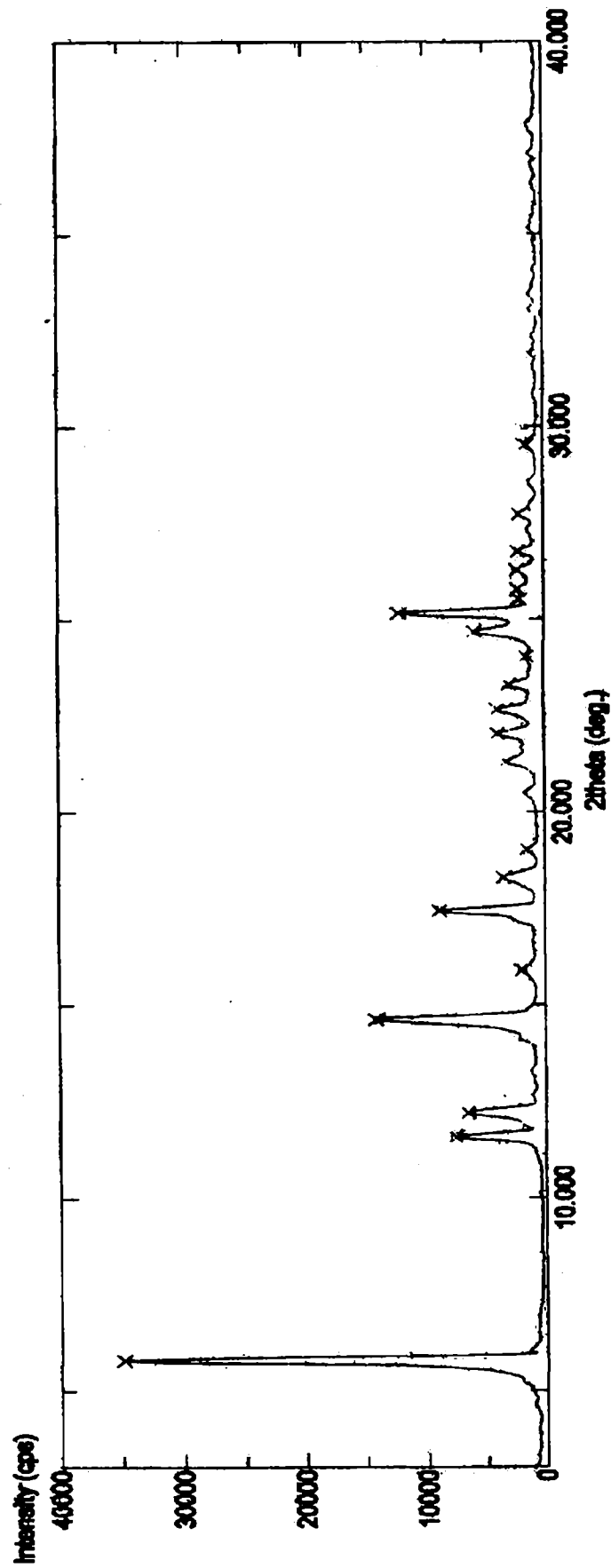


图 25

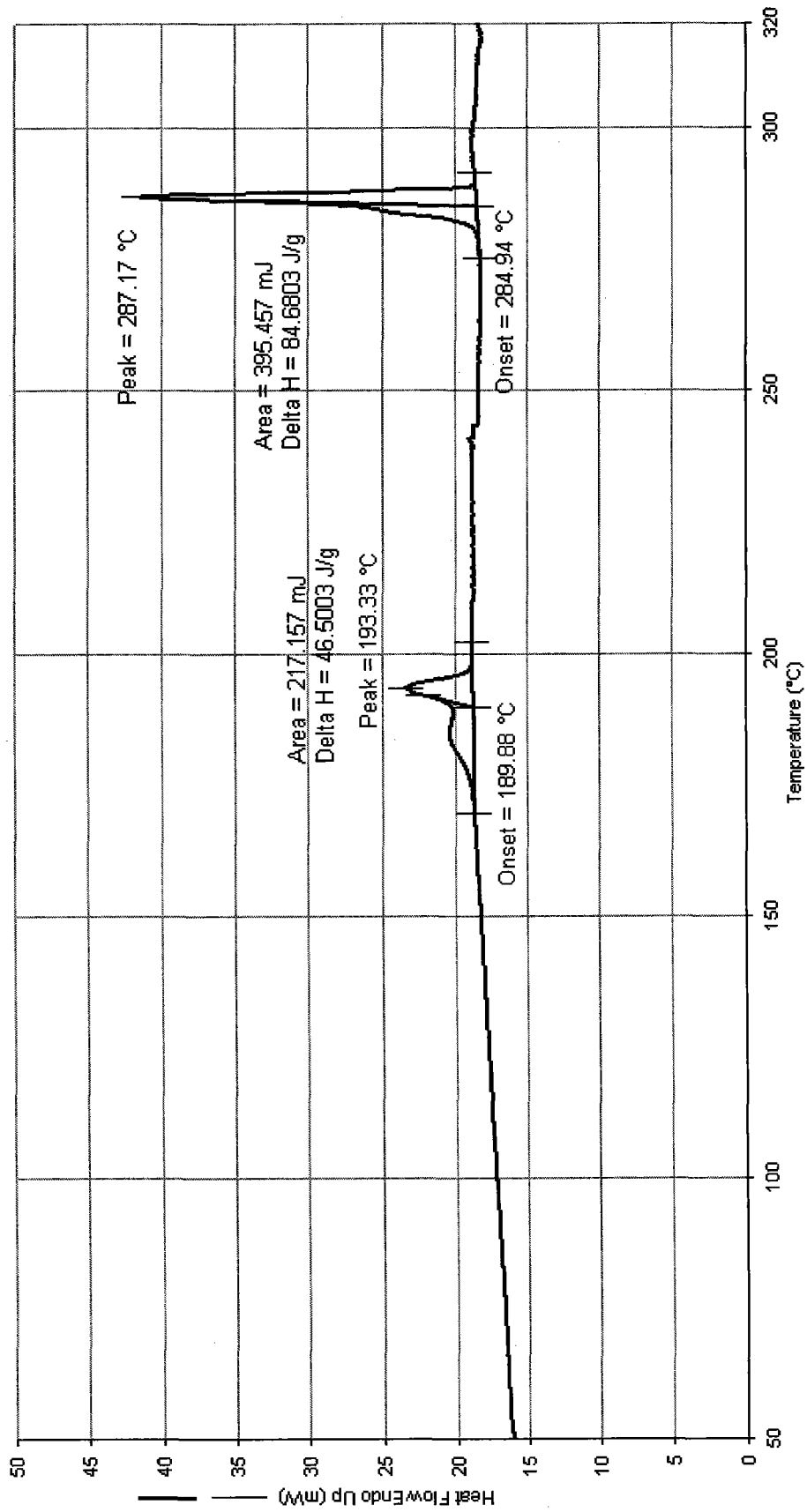


图 26-1

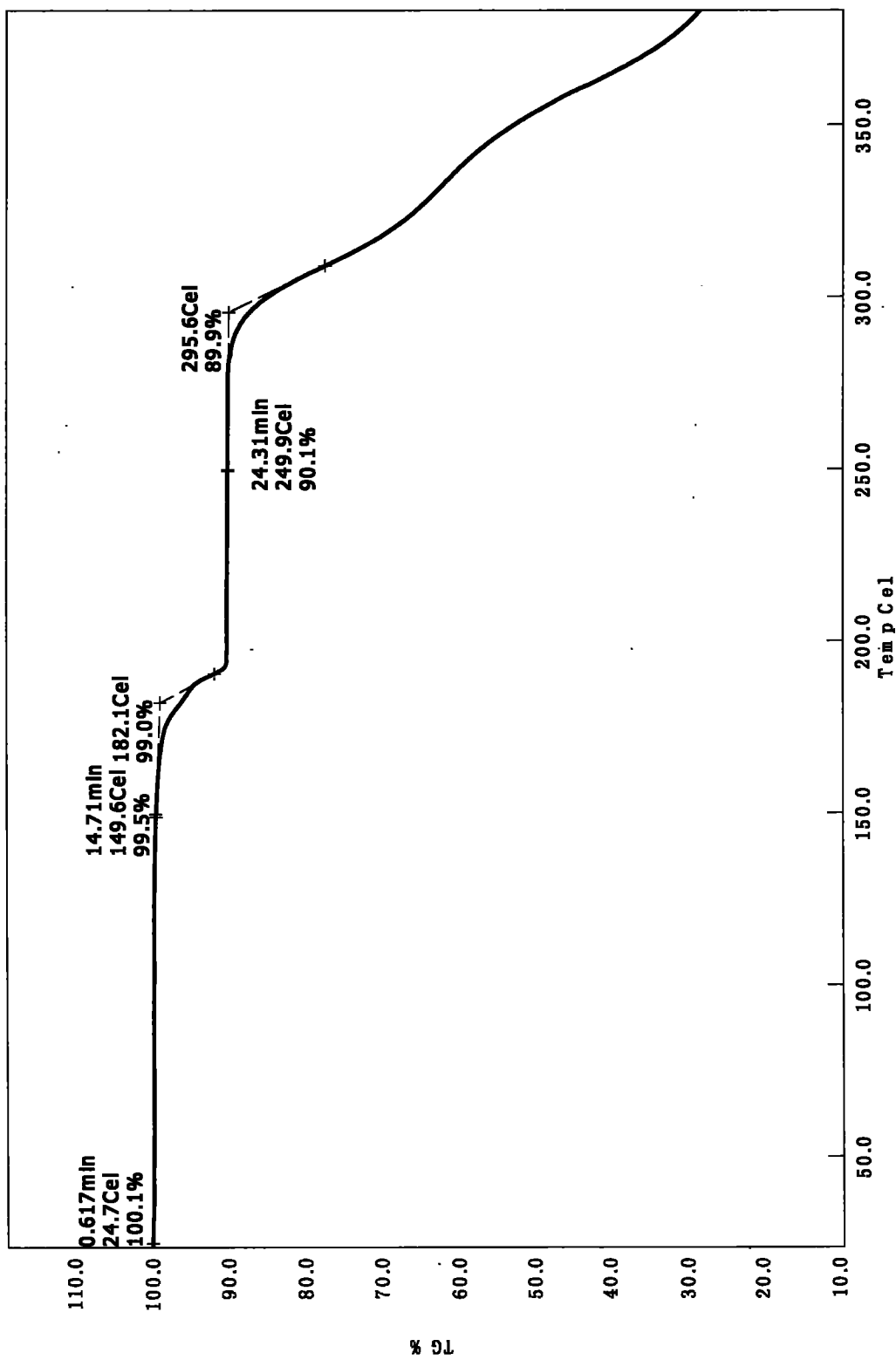


图 26-2

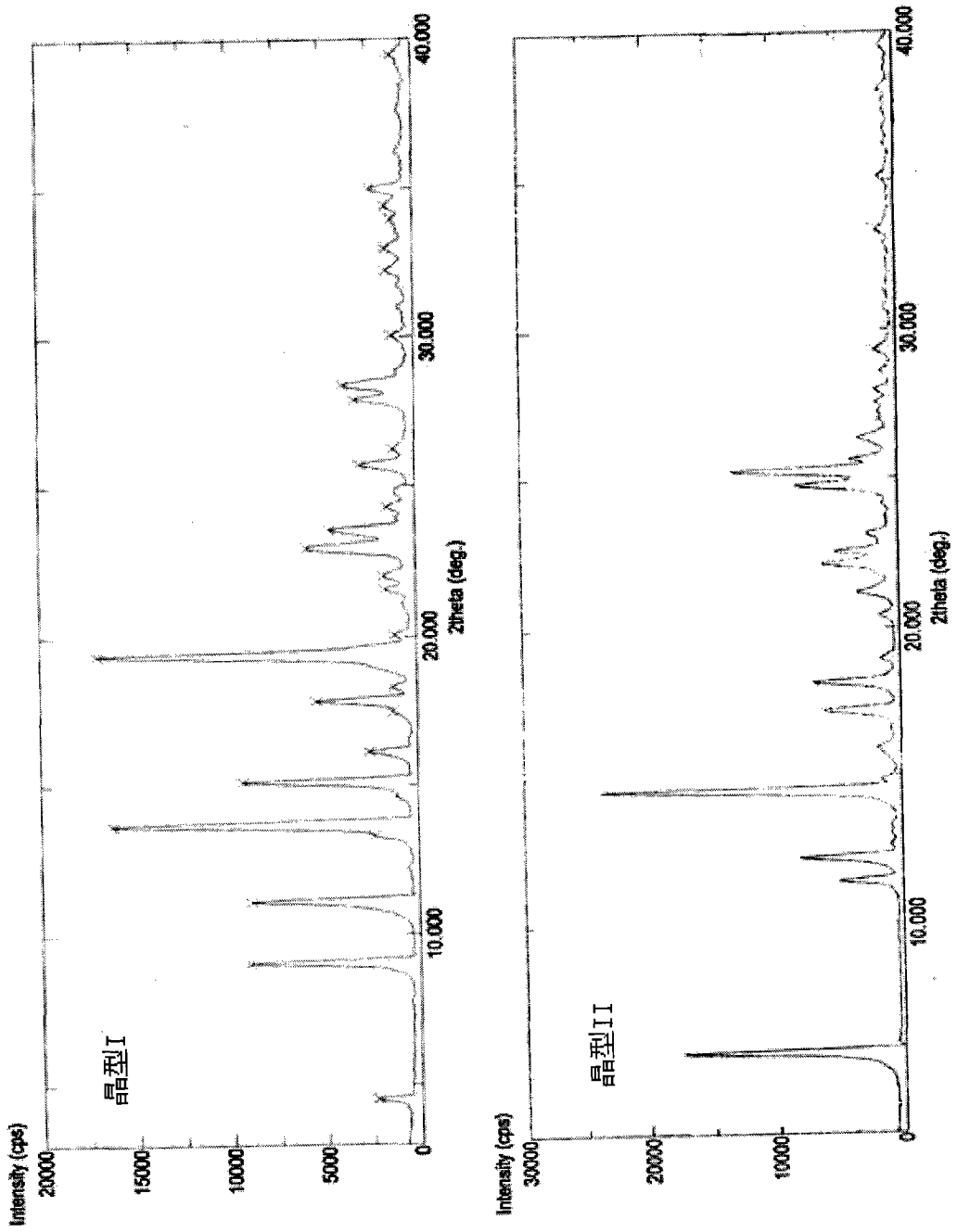


图 27

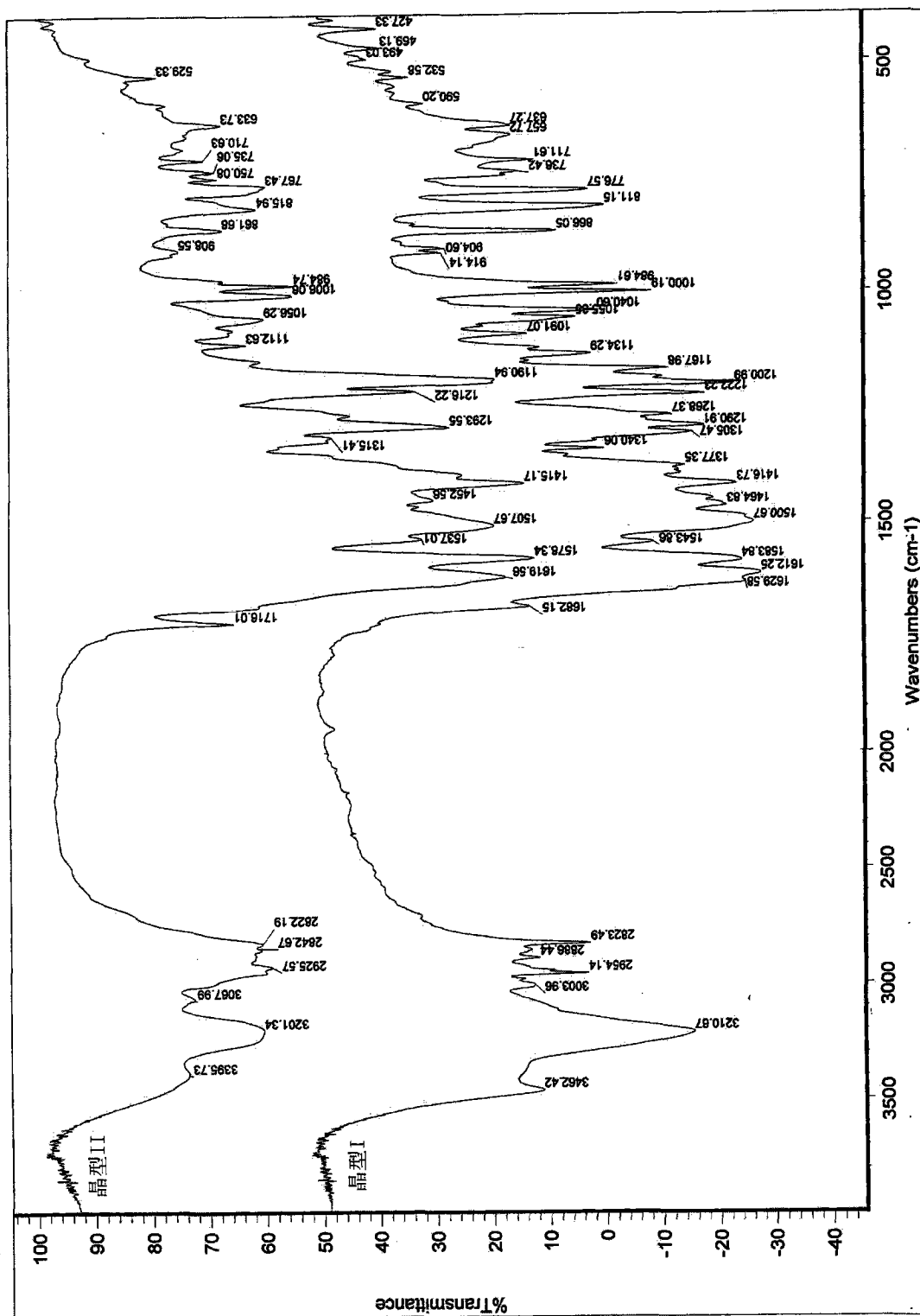


图 28

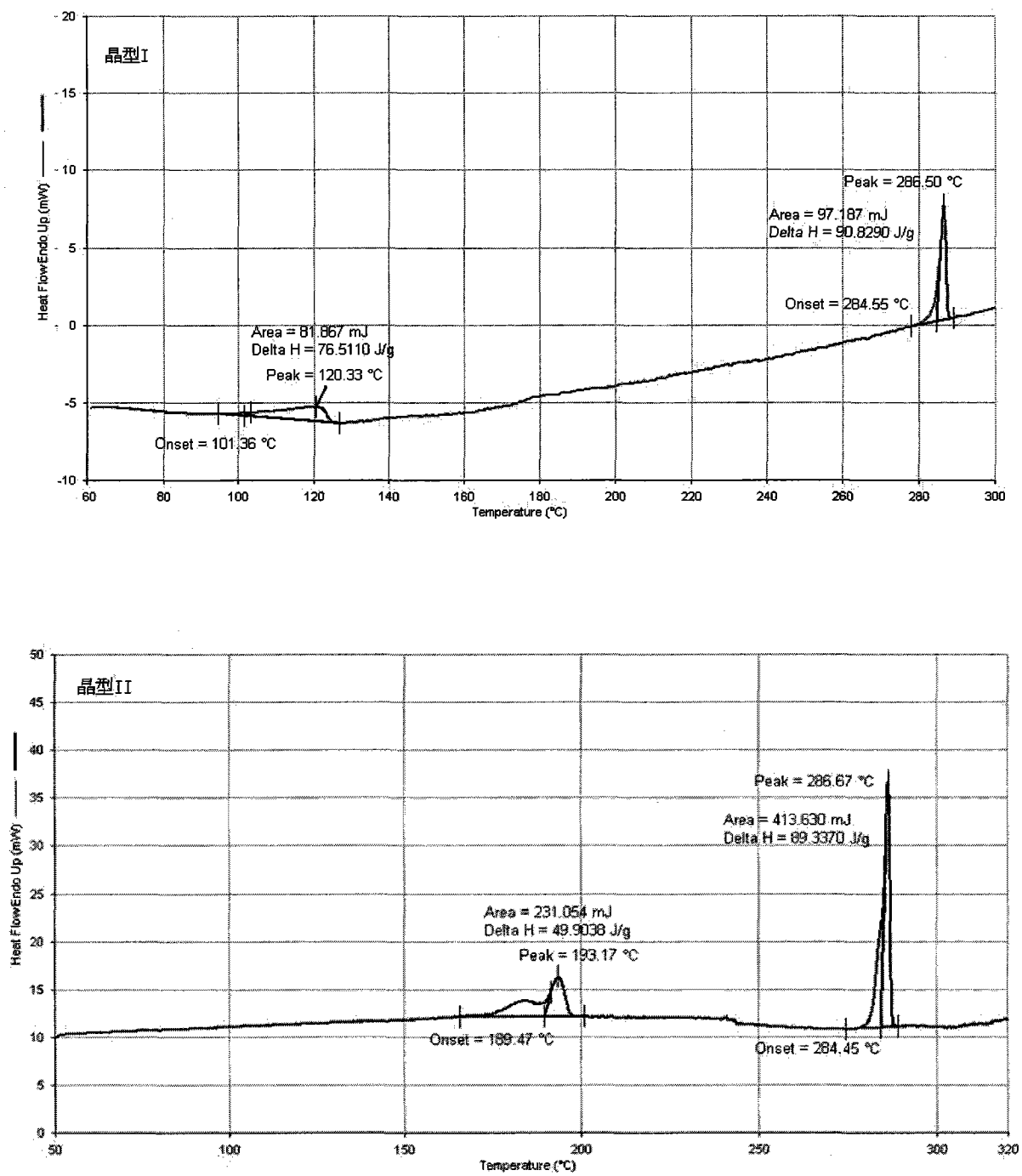


图 29

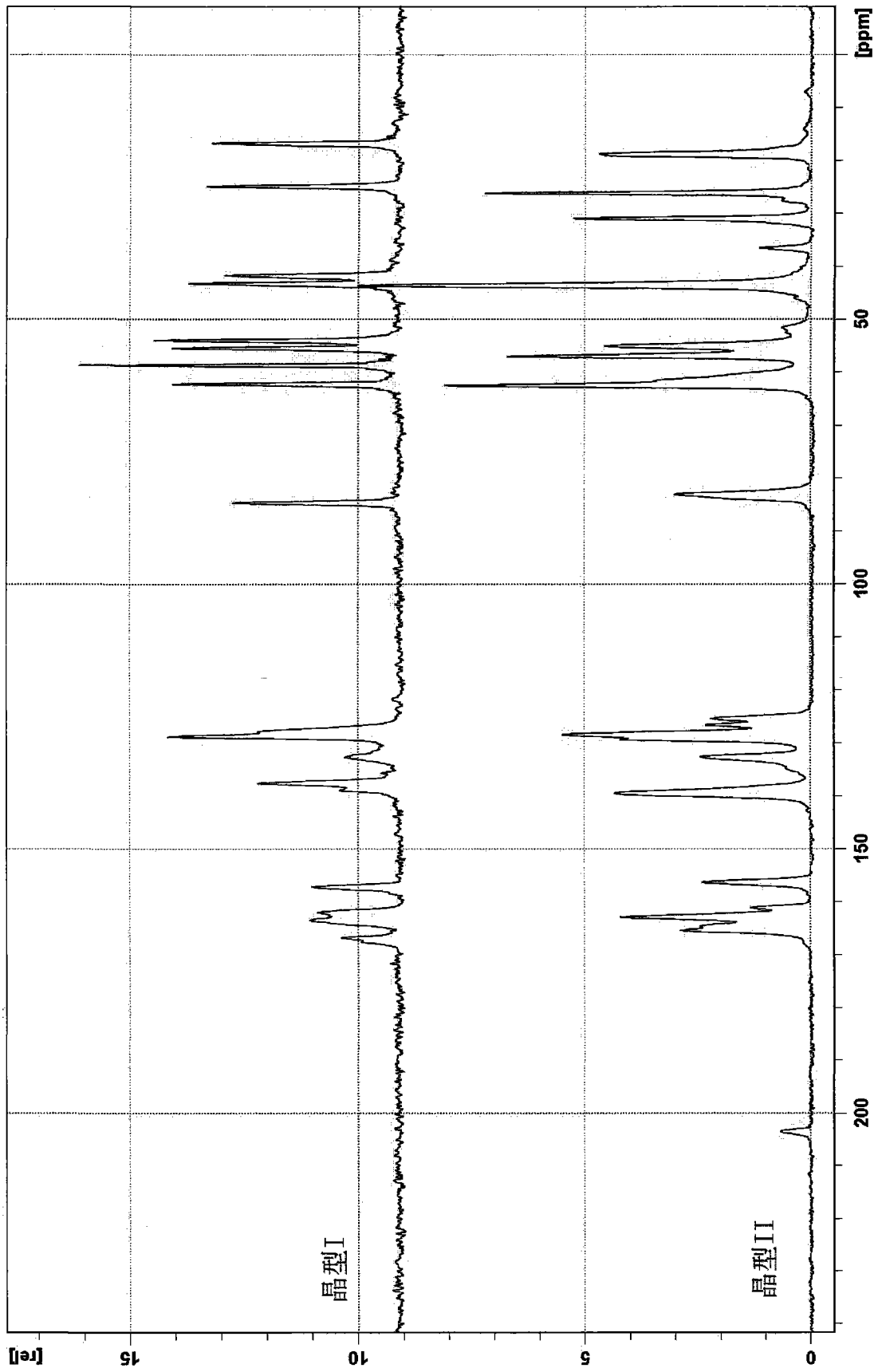


图 30

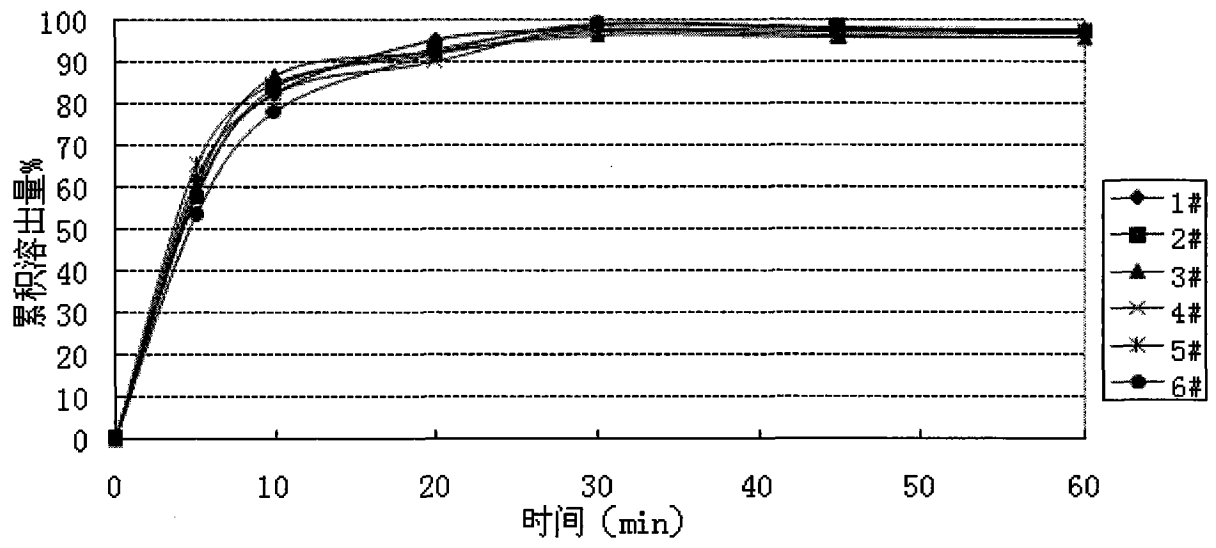


图 31

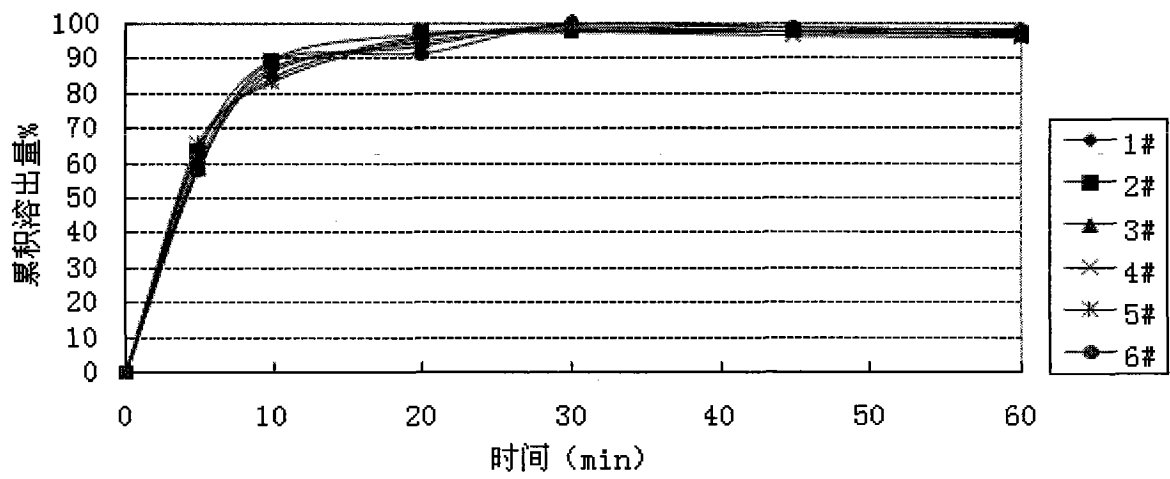


图 32

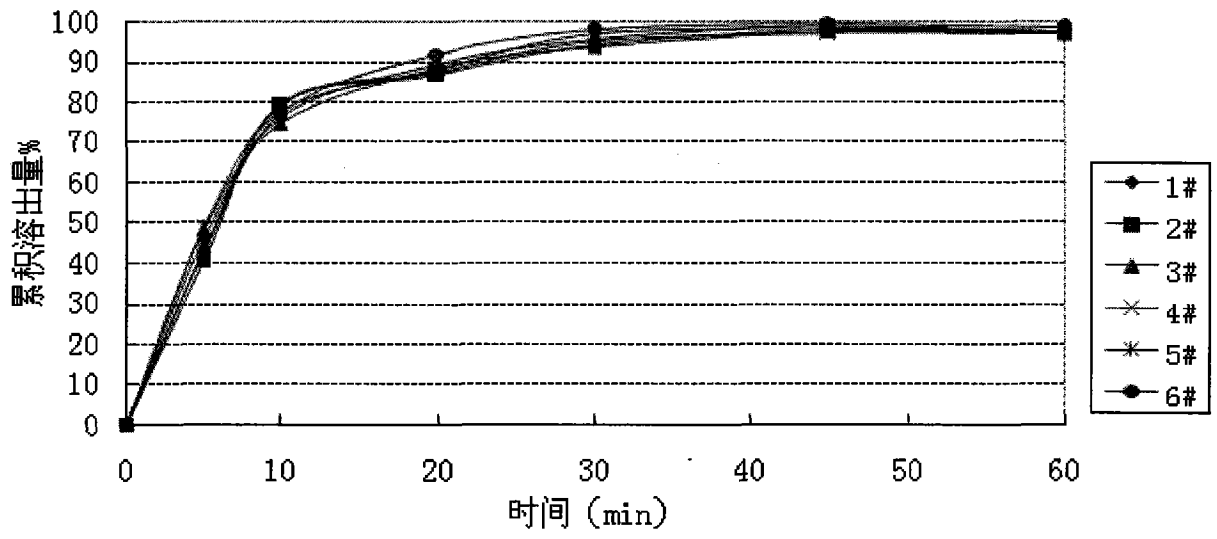


图 33

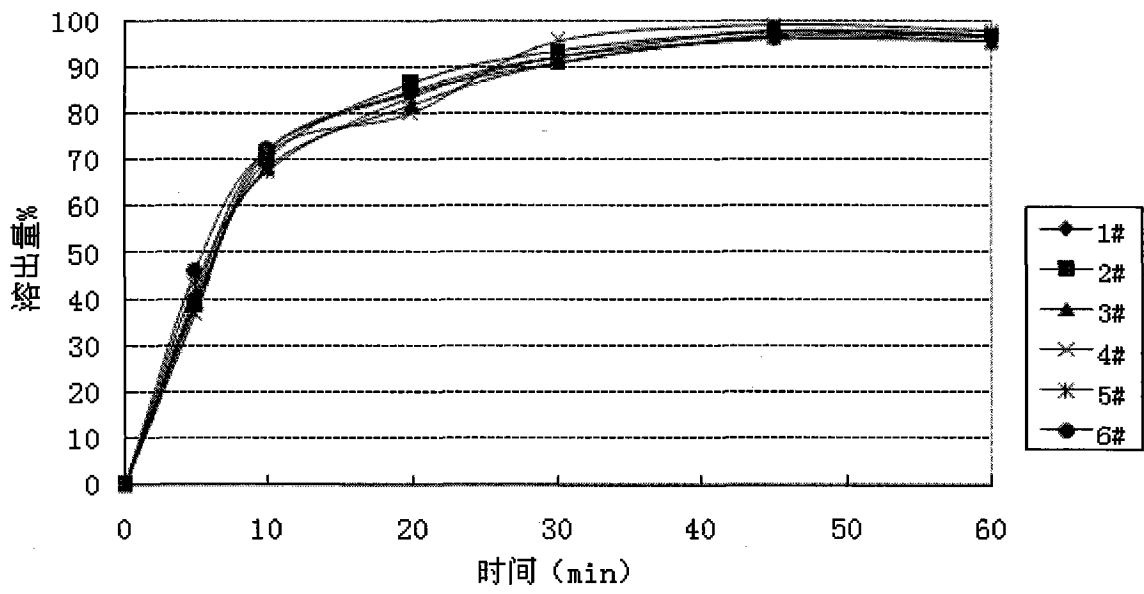


图 34