



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104817536 A

(43) 申请公布日 2015. 08. 05

(21) 申请号 201510173028. X

(22) 申请日 2015. 04. 14

(71) 申请人 江苏豪森药业股份有限公司

地址 222047 江苏省连云港市经济技术开发区第十工业小区

(72) 发明人 张晓瑜 冯芮茂 胡春勇 李琴

(74) 专利代理机构 南京众联专利代理有限公司
32206

代理人 顾进

(51) Int. Cl.

C07D 401/04(2006. 01)

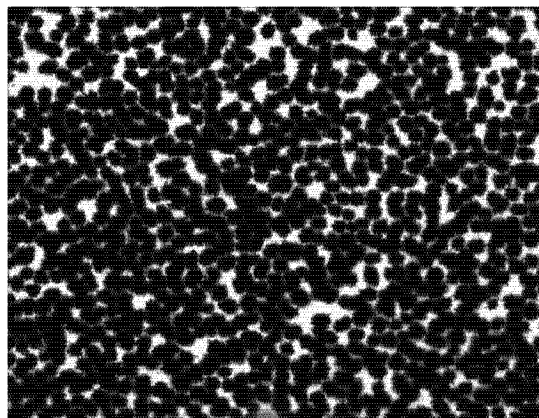
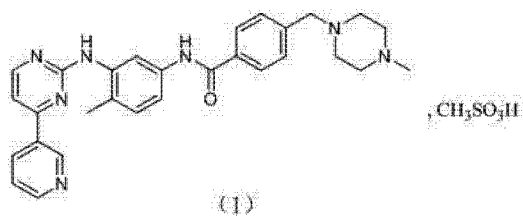
权利要求书1页 说明书5页 附图2页

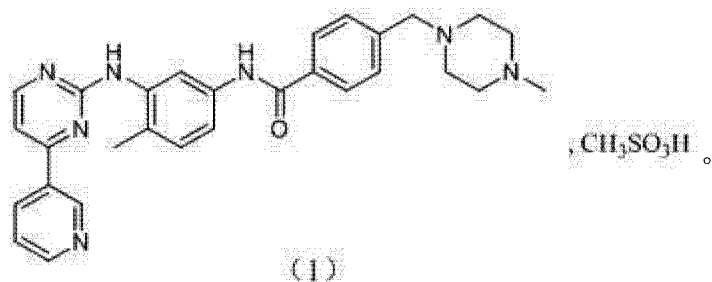
(54) 发明名称

适合药用的甲磺酸伊马替尼非针状 α 晶型及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及式(1)所示 4-[(4-甲基-1-哌嗪)甲基]-N-[4-甲基-3-[[4-(3-吡啶)-2-嘧啶]氨基]苯基]-苯胺甲磺酸盐即甲磺酸伊马替尼非针状 α 晶型及其制备方法。本发明的非针状 α 晶型稳定性与流动性好, 适合工业化生产, 并非常适合于医药制剂应用。



1. 式(1)化合物的非针状 α 晶型

2. 根据权利要求 1 所述的式(1)化合物非针状 α 晶型,其特征在于,所述晶型的外部形状是球型。

3. 根据权利要求 2 所述的式(1)化合物非针状 α 晶型,其特征在于,所述晶型的粒径 $d(0.9) \geq 50 \mu\text{m}$ 。

4. 根据权利要求 3 所述的式(1)化合物非针状 α 晶型,其特征在于,所述晶型的粒径 $d(0.5)=15\sim 50 \mu\text{m}$ 。

5. 根据权利要求 3 和 4 所述的式(1)化合物非针状 α 晶型,其特征在于,所述晶型的粒径 $d(0.1) \leq 10 \mu\text{m}$ 。

6. 根据权利要求 1 所述的式(1)化合物非针状 α 晶型,其特征在于,所述晶型的堆密度不小于 $0.2\text{g}/\text{cm}^3$ 。

7. 根据权利要求 1 所述的式(1)化合物非针状 α 晶型,其特征在于,所述晶型的休止角小于 30° 。

8. 制备权利要求 1~6 任意一项所述式(1)化合物非针状 α 晶型的方法,所述方法是用醇-卤代烃-水三相体系析晶,包括以下步骤:

- a、将伊马替尼和甲磺酸成盐;
- b、在溶剂中搅拌析晶;
- c、分离干燥。

9. 根据权利要求 7 所述的制备方法,其特征在于,所述醇选自甲醇、乙醇和/或异丙醇,优选异丙醇。

10. 根据权利要求 7 所述的制备方法,其特征在于,所述卤代烃选自二氯甲烷和/或氯仿,优选氯仿。

11. 根据权利要求 7 所述的制备方法,其特征在于,所述搅拌包括机械搅拌和超声波震荡。

12. 根据权利要求 7 所述的制备方法,其特征在于,所述醇-卤代烃-水的体积比是 10:1~2:1。

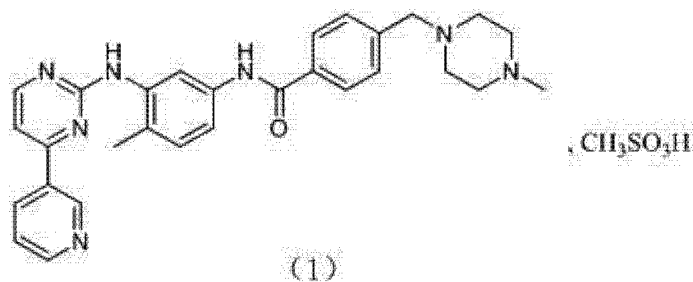
适合药用的甲磺酸伊马替尼非针状 α 晶型及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及化学合成领域,尤其涉及 4-[(4-甲基-1-哌嗪)甲基]-N-[4-甲基-3-[[4-(3-吡啶)-2-嘧啶]氨基]苯基]-苯胺甲磺酸盐即甲磺酸伊马替尼非针状 α 晶型及其制备方法。

背景技术

[0002] 甲磺酸伊马替尼 (imatinib mesylate, 商品名 Gleevec) 是由瑞士诺华公司研制生产的世界上首个替尼类靶向抗肿瘤药物,美国 FDA 于 2001 年批准该药上市。



[0003] 目前专利报道,甲磺酸伊马替尼具有多种晶型,已知的有 α 晶型、 β 晶型、H1 晶型、 $\alpha 2$ 晶型、I 晶型、II 晶型、 δ 晶型、 ϵ 晶型、F 晶型、G 晶型、H 晶型、I 晶型和 K 晶型等。美国专利 US6894051 公开了甲磺酸伊马替尼的两种晶型:针状 α 晶型和非针状 β 晶型,该专利提到了所得 α 晶型为针状,有引湿性且流动性差,不适合固体药物开发。另外该专利所公开的制备方法是在乙醇水溶液中重结晶,冷却得到;该制备方法稳定性差,不利于工业化生产。

[0004] 研究发现, α 晶型还存在一种非针状晶型。W02006048890 提到一种晶体外观长宽比为 1:1 或 1:2 的非针状 α 晶型具有无引湿性和稳定性好等优点,但是并没有改善流动性差的缺点。一般认为,晶型的流动性参数是该晶型是否适宜用于医药制剂的关键参考因素,流动性差的晶型会导致制剂过程中原辅料无法充分混合,或者导致制剂工艺较为困难。

[0005] 因此,需要开发出一种稳定性好,还有具有较好流动性的非针状 α 晶型及其制备方法。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于解决上述技术问题,提供一种稳定性好,还有具有一定流动性,适合医药制剂应用的非针状 α 晶型及其制备方法。

[0007] 本发明的目的在于提供一种甲磺酸伊马替尼的非针状 α 晶型,所述晶型的外部形状是球型的。

[0008] 优选的,所述晶型的粒径 $d(0.9) \geq 50 \mu\text{m}$ 。

[0009] 优选的,所述晶型的粒径 $d(0.5)=15\sim 50 \mu\text{m}$ 。

[0010] 优选的,所述晶型的粒径 $d(0.1) \leq 10 \mu\text{m}$ 。

[0011] 优选的,所述晶型的堆密度不小于 $0.2\text{g}/\text{cm}^3$ 。

[0012] 优选的,所述晶型的休止角小于 30° 。

[0013] 本发明的另一目的还在于提供一种制备所述非针状 α 晶型的方法,包括如下步骤:

将伊马替尼和甲磺酸在醇-卤代烃-水三相体系中成盐,然后在溶剂中搅拌析晶、分离干燥得到甲磺酸伊马替尼非针状 α 晶型。

[0014] 优选的,所述的醇选自甲醇、乙醇和 / 或异丙醇,更优选异丙醇。

[0015] 优选的,所述的卤代烃选自二氯甲烷和 / 或氯仿,更优选氯仿。

[0016] 优选的,所述三相体系中,醇-卤代烃-水的体积比是 10:1~2:1。

[0017] 所述的搅拌方式包括机械搅拌和超声波震荡。

[0018] 特别优选的方法是,将伊马替尼加入到异丙醇和氯仿的混合溶液中,加入甲磺酸和水成盐,其中异丙醇、氯仿和水的体积比为 10:1:1;用超声波震荡析晶,析晶完全后,过滤、鼓风干燥得到本发明的甲磺酸伊马替尼非针状 α 晶型。

[0019] 本发明优点在于:通过三相析晶体系,快速、高效地制得了适合药用的非针状 α 晶型,所得产品收率高、纯度好。本发明工艺制得的非针状 α 晶型稳定性较好、流动性好,适合工业化生产,并非常适合于医药制剂应用。

附图说明

[0020] 图 1 是式 1 化合物甲磺酸伊马替尼非针状 α 晶型的显微镜照片。

[0021] 图 2 是式 1 化合物甲磺酸伊马替尼非针状 α 晶型的显微镜照片局部放大图。

[0022] 图 3 是式 1 化合物甲磺酸伊马替尼非针状 α 晶型的 X-射线衍射图。

具体实施方式

[0023] 下面将结合附图和实施例来具体阐述本发明的内容,但本发明的保护内容并非限定于具体实施例。

[0024] 实施例 1

将 18.7g 伊马替尼加入到 400ml 异丙醇和 40ml 氯仿中,机械搅拌 5~10min,加热至 60~70℃;加入 3.6g 甲磺酸和 40ml 水,加完继续机械搅拌反应 2~3h,并冷却至 25~30℃,过滤,所得固体 70~80℃鼓风干燥 6~7 h,得白色固体 20.2g,收率:90.4%,纯度:99.6%。经外观检测,结合 XRPD 图谱确定所得晶型为甲磺酸伊马替尼非针状 α 晶型,其显微镜照片如图 1 所示,其 XRPD 图谱如图 2 所示。

[0025] 实施例 2

将 7.2g 伊马替尼加入到 160ml 异丙醇和 32ml 氯仿中,机械搅拌 5~10min,加热至 60~70℃;加入 1.4g 甲磺酸和 16ml 水,加完继续机械搅拌反应 2~3h,并冷却至 25~30℃,过滤,所得固体 70~80℃鼓风干燥 6~7 h,得白色固体 7.94g,收率:92.3%。经外观检测,结合 XRPD 图谱可以确认,所得产品为非针状 α 晶型,通过显微镜照片显示所得晶型为球型。

[0026] 实施例 3

将 9.8 g 伊马替尼碱加到 140mL 乙醇和 14ml 氯仿中,机械搅拌 5~10min,加热至 60~70℃,加入 1.9g 甲磺酸和 14ml 水,加完继续机械搅拌反应 2~3h,冷却至 25~30℃,过滤,所得固体 70~80℃鼓风干燥 6~7 h,得到甲磺酸伊马替尼盐 10.3g,收率:88.2%,经外观检

测,结合 XRPD 图谱可以确认,所得产品为非针状 α 晶型,通过显微镜照片显示所得晶型为球型。

[0027] 实施例 4

将 18.7g 伊马替尼加入到 400ml 异丙醇和 40ml 氯仿中,超声波震荡 5 ~ 10min,加热至 60~70℃;加入 3.6g 甲磺酸和 40ml 水,加完超声波震荡反应 2~3h,并冷却至 25~30℃,过滤,所得固体 70 ~ 80℃鼓风干燥 6~7 h,得白色固体 22.3g,收率:94.9%,纯度:99.7%。经外观检测,结合 XRPD 图谱可以确认,所得产品为非针状 α 晶型,通过显微镜照片显示所得晶型为球型。

[0028] 实施例 1-4 所得非针状 α 晶型的粒度和堆密度、休止角检测数据

实施例 编号	粒度检测			堆密度 g/cm ³	休止角
	d (0.1) μm	d (0.5) μm	d (0.9) μm		
1	9.2	39.8	214.6	0.31	27°
2	7.3	24.5	183.7	0.34	24°
3	8.6	30.5	175.3	0.23	25°
4	6.9	17.2	54.5	0.25	23°

实验例 1 稳定性实验

仪器型号: D/Max-RA 日本 RigakuX- 射线粉末衍射仪

射线:单色 Cu-K α 射线 ($\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)

扫描方式:q/2q, 扫描范围:3 — 45°

温度范围:294K 电压:40KV

X- 射线衍射数据对比见表 2。

[0029] 将本发明实施例 1 所得晶型在温度 40℃ $\pm$ 2℃, 相对湿度 75% $\pm$ 5% 条件下进行加速稳定性实验,所得结果如下:

表 2 加速稳定性实验样品的 X- 射线衍射数据对比表

0M 数据			9M 加速数据		
序号	2 θ	d 值	序号	2 θ	d 值
1	10.460	8.458	1	10.440	8.466
2	14.900	5.941	2	14.900	5.941
3	16.500	5.324	3	16.480	5.375
4	17.720	5.001	4	17.720	5.001
5	18.100	4.897	5	18.080	4.902
6	18.600	4.766	6	18.600	4.766
7	19.100	4.643	7	19.080	4.648
8	19.840	4.471	8	19.820	4.476
9	21.280	4.172	9	21.260	4.176
10	22.640	3.924	10	22.640	3.924
11	23.180	3.834	11	23.160	3.837
12	23.720	3.748	12	23.710	3.748
13	24.940	3.567	13	24.940	3.567
14	28.520	3.127	14	28.480	3.131

实验结论：在 9 个月加速实验后，X- 射线衍射谱与初始数据一致，没有发生转晶现象，表明本发明所提供的晶型稳定性良好。

[0030] 实验例 2 稳定性实验

表 3

项目	标准规定	时间		
		0天	3月	6月
外观	白色至淡黄色粉末， 无臭	白色至淡黄色粉末， 无臭	白色至淡黄色粉末， 无臭	白色至淡黄色粉末， 无臭
熔点	220~226℃	222.5~223.5℃	223.5~224.5℃	222.0~223.5℃
酸度	4.5~6.0	5.4	5.4	5.3
干燥失重 (%)	<1.0%	0.19	0.18	0.20
含量(%, 滴定法)	应为 98.0%~102.0%	100.0	99.6	99.8

实验结论：本发明所提供的非针状 α 晶型稳定性良好。

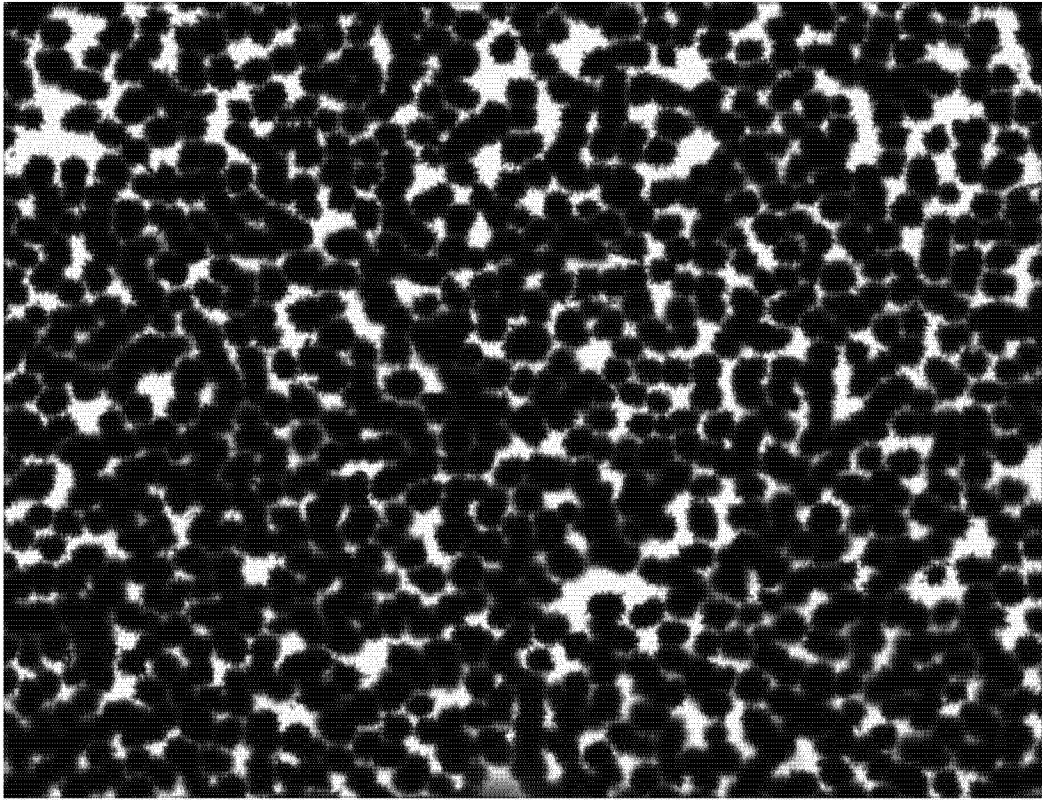


图 1

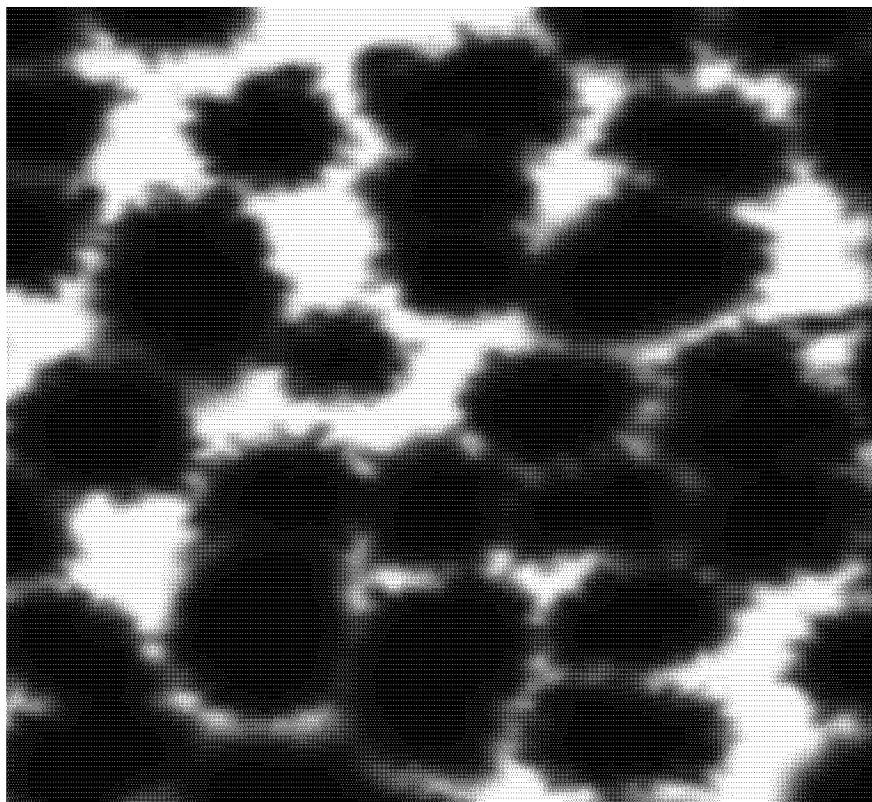


图 2

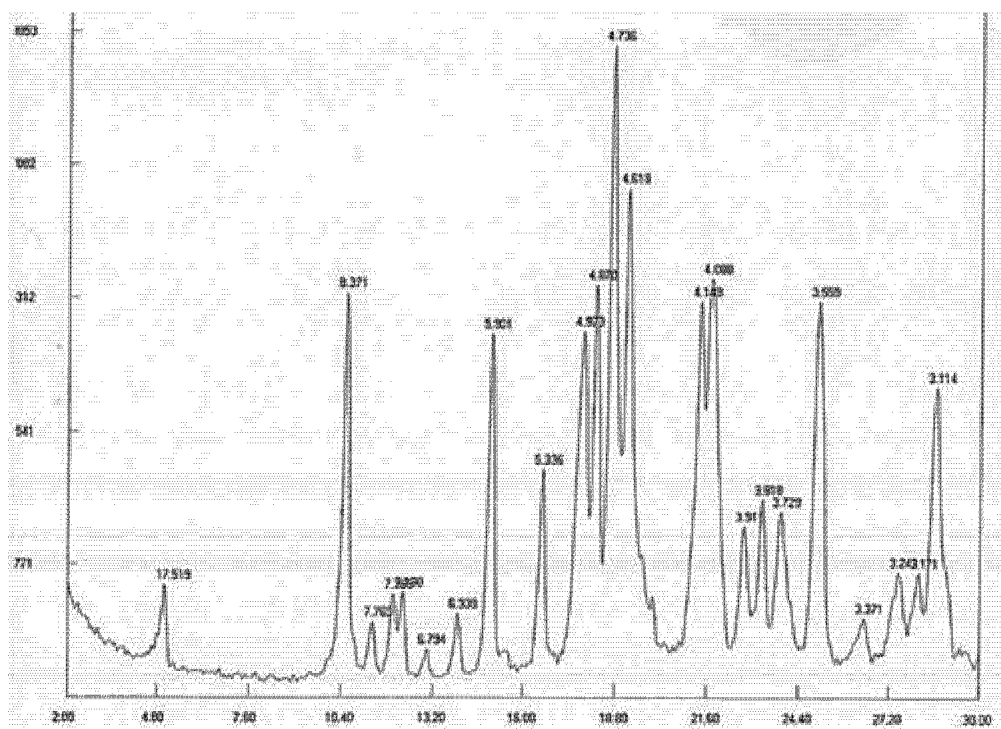


图 3