



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110204483 B

(45) 授权公告日 2021.06.29

(21) 申请号 201910199783.3

(22) 申请日 2014.12.01

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110204483 A

(43) 申请公布日 2019.09.06

(62) 分案原申请数据
201410717357.1 2014.12.01

(73) 专利权人 石药集团中奇制药技术(石家庄)
有限公司

地址 050035 河北省石家庄市高新技术产
业开发区黄河大道226号

(72) 发明人 吴立红 梁敏 池晓雷 王世霞
钟文辉 孙文涛 王永怀 刘瑞鹏
成红云

(74) 专利代理机构 北京三聚阳光知识产权代理
有限公司 11250

代理人 李红团

(51) Int.Cl.
C07D 213/81(2006.01)

审查员 承倩怡

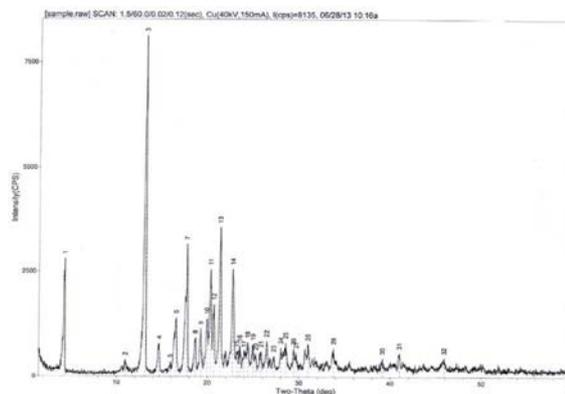
权利要求书1页 说明书6页 附图1页

(54) 发明名称

一种甲苯磺酸索拉非尼新晶型及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种甲苯磺酸索拉非尼的新晶型及其制备方法,该晶型XRPD图谱包括以下 2θ 角所示的衍射峰:4.3°、13.1°、16.5°、17.7°、19.9°、20.3°、20.7°、21.3°、22.7°,误差为 $\pm 0.2^\circ$ 。该晶型可通过将甲苯磺酸索拉非尼原料加入极性有机溶剂中,控温20-100℃溶解,然后加入惰性溶剂析晶得到。所得晶型晶体为白色至略带黄褐色的结晶性粉末,纯度可达99.8%以上,总杂不超过0.2%,潜在基因毒性杂质SL-5可以控制在不超过200ppm。该晶型易于制备,具有良好的稳定性。



1. 一种甲苯磺酸索拉非尼K晶型的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

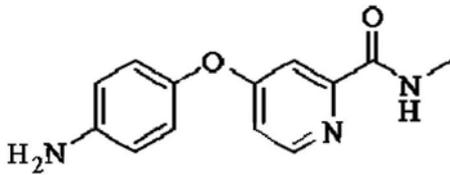
将甲苯磺酸索拉非尼原料加入极性有机溶剂中,控温20-100℃溶解,然后加入惰性溶剂析晶,即可得甲苯磺酸索拉非尼K晶型;所述极性有机溶剂为N,N-二甲基甲酰胺和N,N-二甲基乙酰胺至少一种;所述惰性溶剂为丙酮和乙酸乙酯中至少一种;

所述K晶型的X-射线粉末衍射(XPRD)图谱包括以下2 θ 角所示的衍射峰:4.3°、10.9°、13.1°、14.6°、15.9°、16.5°、17.7°、18.7°、19.2°、19.9°、20.3°、20.7°、21.3°、22.7°、23.2°、23.5°、23.9°、24.36°、24.9°、25.2°、25.8°、26.4°、27.2°、28.0°、28.5°、29.4°、29.7°、30.9°、33.7°、39.1°、41.0°、45.9°,误差为 $\pm 0.2^\circ$,

所述甲苯磺酸索拉非尼K晶型的潜在基因毒性杂质SL-5不超过100ppm;

所述甲苯磺酸索拉非尼原料为甲苯磺酸索拉非尼的I晶型,纯度99.8%以上;

所述SL-5的结构式为:



SL-5

2. 如权利要求1所述的甲苯磺酸索拉非尼K晶型的制备方法,其特征在于,还包括析晶时加入甲苯磺酸索拉非尼K晶型作为晶种。

3. 如权利要求1-2任一所述的甲苯磺酸索拉非尼K晶型的制备方法,其特征在于,所述甲苯磺酸索拉非尼K晶型的收率80%以上。

4. 如权利要求1-2任一所述的甲苯磺酸索拉非尼K晶型的制备方法,其特征在于,所述甲苯磺酸索拉非尼K晶型的纯度99.8%以上;总杂不超过0.2%,最大单杂不超过0.02%。

5. 如权利要求1所述的甲苯磺酸索拉非尼K晶型的制备方法,其特征在于,控温20-70℃溶解。

6. 如权利要求4所述的甲苯磺酸索拉非尼K晶型的制备方法,其特征在于,潜在基因毒性杂质SL-5不超过50ppm。

一种甲苯磺酸索拉非尼新晶型及其制备方法

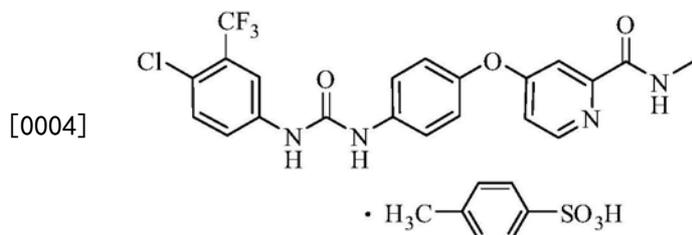
[0001] 本申请为201410717357.1的分案申请,原申请的申请日为2014年12月01日,发明名称为“一种甲苯磺酸索拉非尼新晶型及其制备方法”。

技术领域

[0002] 本发明涉及一种抗癌药物的新晶型及其制备方法,具体涉及一种甲苯磺酸索拉非尼新晶型K晶型及其制备方法。

背景技术

[0003] 甲苯磺酸索拉非尼是一种新型多靶点抗肿瘤药物,由德国拜耳公司研制开发,商品名“多吉美”,2005年12月FDA批准上市,2006年11月在中国上市,本品主要用于治疗不能手术的晚期肾细胞癌和无法手术或远处转移的原发肝细胞癌。



[0005] 甲苯磺酸索拉非尼是口服的多靶点、多激酶抑制剂,它具有双重抗肿瘤效应,一方面通过抑制RAF-1和BRAF激酶的活性,阻断RAS/RAF/MEK/ERK信号传导通路,直接抑制肿瘤细胞增殖;另一方面,通过抑制几种酪氨酸激酶受体(包括VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR-b、C-KIT和FLT3)的活性,阻断肿瘤新生血管生成,间接抑制肿瘤细胞的生长,从而起到抗肿瘤的作用。甲苯磺酸索拉非尼作为首个多激酶抑制剂耐受性好、药效明显、口服方便,在治疗晚期肾癌和肝癌方面具有较大优势,作为广谱抗癌药物临床应用前景良好。

[0006] 拜尔公司公开了甲苯磺酸索拉非尼化合物专利(CN00802685.8),然后又公开了甲苯磺酸索拉非尼多晶型物I、多晶型物II、多晶型物III、甲醇溶剂化物和乙醇溶剂化物等5种晶型(CN200580040775.0),限定了多晶型物I的X射线衍射2θ的值(55个),同时也公开了由多晶型物II制备多晶型物I、多晶型物III、甲醇溶剂化物和乙醇溶剂化物的方法。

[0007] 随后浙江华海药业股份有限公司公开了多晶型A(CN201210190995.3)和索拉非尼游离碱多晶型I(201210249228.5),齐鲁制药有限公司公开了索拉非尼晶型A(CN201210349476.7),上海创诺制药有限公司公开了索拉非尼对甲苯磺酸盐N-甲基吡咯烷酮溶剂化物的多晶型物(NMP-1,NMP-2,NMP-3),上述专利中,均未公开所述晶型中具有潜在基因毒性杂质SL-5的残留,以及SL-5的残留限度。

[0008] 为了提高产品质量,更严格的控制潜在基因毒性杂质SL-5的残留,迫切需要寻求一种满足需要的晶型。

发明内容

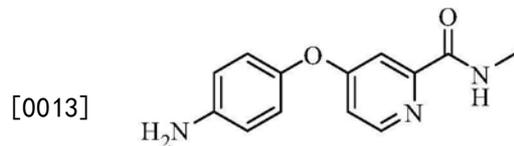
[0009] 本发明的目的之一在于提供一种新的甲苯磺酸索拉非尼晶型,命名为K晶型,该晶

型易于制备,具有良好的稳定性及制剂成型性。由K晶型的甲苯磺酸索拉非尼制备的组合物,体现出良好的体外溶出性质,以及良好的生物利用度。

[0010] 最为重要的一点是,甲苯磺酸索拉非尼原料及片中均含有杂质SL-5(化学名:4-(4-氨基苯氧基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺,结构式如下),杂质SL-5不仅是工艺杂质,同时也是降解产物,且该杂质具有潜在基因毒性片段,因此需对其限度进行严格控制。根据EMA指导原则《GUIDELINE ON THE LIMITS OF GENOTOXIC IMPURITIES》,按以下计算公式:

$$[0011] \quad \text{限度 (ppm)} = \frac{\text{TTC } (\mu\text{g/天})}{\text{dose (g/天)}} = \frac{1.5 (\mu\text{g/天})}{0.8 (\text{g/天})} = 1.88 (\text{ppm})$$

[0012] 根据EMA指导原则计算方法SL-5的限度应为0.00188%,但此杂质不是基因毒性杂质,而是含有潜在基因毒性片断的杂质,参照欧洲药典讨论稿草案甲磺酸伊马替尼原料标准中具有潜在基因毒性片段杂质的限度:3-乙酰基吡啶的限度为0.02%,甲苯磺酸索拉非尼的最大日服用量为800mg,与甲磺酸伊马替尼一致,因此参考3-乙酰基吡啶的限度,制定SL-5限度为不得过200ppm,本发明提供的K晶型甲苯磺酸索拉非尼中杂质SL-5可以严格控制在限度规定范围内。



SL-5

[0014] 原研厂家德国拜耳公司申请的专利CN200580040775.0.X是I晶型甲苯磺酸索拉非尼,通过对本发明提供的3批K晶型甲苯磺酸索拉非尼与自制1批I晶型(按照中国专利CN200580040775.0.X的方法制备I晶型)甲苯磺酸索拉非尼进行长期24个月稳定性对比研究,结果表明I晶型甲苯磺酸索拉非尼中SL-5的残留远高于本发明的K晶型甲苯磺酸索拉非尼(详细数据结果见实施例6,表4)。本发明提供的K晶型甲苯磺酸索拉非尼放置24个月各项指标仍符合要求,说明K晶型甲苯磺酸索拉非尼长期放置质量更稳定、安全性更高。

[0015] 本发明提供的甲苯磺酸索拉非尼K晶型,经X射线衍射法(XRPD)确证具有新的晶型特征。

[0016] 本发明提供的甲苯磺酸索拉非尼K晶型的XRPD图谱包括以下2θ角所示的衍射峰:4.3°、13.1°、16.5°、17.7°、19.9°、20.3°、20.7°、21.3°、22.7°,误差为±0.2°。

[0017] 进一步地,本发明提供的甲苯磺酸索拉非尼K晶型的XRPD图谱包括以下2θ角所示的衍射峰:14.6°、18.7°、19.2°、24.36°、26.4°、28.0°、28.5°、30.9°、33.7°,误差为±0.2°。

[0018] 再进一步地,本发明提供的甲苯磺酸索拉非尼K晶型的XRPD图谱包括以下2θ角所示的衍射峰:10.9°、15.9°、23.2°、23.5°、23.9°、24.9°、25.2°、25.8°、27.2°、29.4°、29.7°、39.1°、41.0°、45.9°,误差为±0.2°。

[0019] 更进一步地,本发明提供的甲苯磺酸索拉非尼K晶型的XRPD数据如表1所示。

[0020] 表1甲磺酸索拉非尼K晶型XRPD衍射图的2θ角及相对强度

[0021]

2 θ 角	相对强度(Area%)
4.3	20.9
10.9	2.5
13.1	100
14.6	7.5
15.9	1.5
16.5	19.8
17.7	41.3
18.6	7.3
19.2	8.7
19.9	15.2
20.3	26.9
20.7	10.3
21.3	32.8
22.7	29.1
23.2	4.1
23.5	1.2
23.9	3.9
24.36	5.9
24.9	3.2
25.2	2.2
25.8	3.1
26.4	7.1
27.2	1.7

[0022]

28.0	6.0
28.5	9.4
29.4	3.9
29.7	3.0
30.9	6.3
33.7	6.2
39.1	2.4
41.0	3.1
45.9	4.5

[0023] 更进一步地,本发明提供的甲苯磺酸索拉非尼K晶型,具有如附图1所示的XRPD图谱。

[0024] 由于测量条件的不同,XRPD衍射图上各峰的 2θ 角和相对强度会有所变动,一般 2θ 角变化在 $\pm 0.2^\circ$ 以内,相对强度在 $\pm 0.2\%$ 以内认为是合理误差。

[0025] 本发明还提供所述甲苯磺酸索拉非尼K晶型的制备方法,该方法可直接得到本发明所述甲苯磺酸索拉非尼K晶型,反应条件温和,后处理简单。

[0026] 本发明提供的甲苯磺酸索拉非尼K晶型的制备方法包括如下步骤:

[0027] 将其他晶型如I晶型或II晶型的甲苯磺酸索拉非尼原料加入极性有机溶剂中,控温 20-100 $^\circ\text{C}$ 反应,优选20-70 $^\circ\text{C}$,极性有机溶剂优选N,N-二甲基甲酰胺或N,N-二甲基乙酰胺,然后加入惰性溶剂搅拌析晶,惰性溶剂优选丙酮、乙酸乙酯,过滤干燥,即可得K晶型甲苯磺酸索拉非尼。

[0028] 也可以是将其他晶型如I晶型或II晶型的甲苯磺酸索拉非尼溶于极性有机溶剂中,控温 20-100 $^\circ\text{C}$ 反应,优选20-70 $^\circ\text{C}$,极性有机溶剂优选N,N-二甲基甲酰胺或N,N-二甲基乙酰胺,然后加入惰性溶剂析晶,惰性溶剂优选丙酮、乙酸乙酯,加少量K晶型作为晶种,可得K晶型甲苯磺酸索拉非尼。

[0029] 一般情况下,极性有机溶剂的用量不需要准确控制,以溶解溶质为准,不同温度下溶解度不同;惰性溶剂用量也不需要准确控制,以达到析晶目的为准;由于是采用惰性溶剂析晶,所以晶种用量也不需要准确控制,加入晶种可以加快析晶,以及改善析出晶体状态,如晶粒大小、色泽等,这些均属于本领域技术人员的基本理论知识。

[0030] 其他晶型如I晶型或II晶型的甲苯磺酸索拉非尼替尼参考已有文献专利进行制备,且纯度99.0%以上。

[0031] 本发明提供的甲苯磺酸索拉非尼K晶型制备工艺,产品纯度可达99.8%以上,收率80%以上。

[0032] 本发明提供的甲苯磺酸索拉非尼K晶型,晶体为白色至略带黄褐色的结晶性粉末,按中国药典2010版测定其熔点为223-231 $^\circ\text{C}$ 。晶体纯度达到99.8%以上,总杂不超过0.2%,潜在基因毒性杂质SL-5可以控制在不超过200ppm,甚至不超过100ppm,最低不超过50ppm。

[0033] 本发明惰性溶剂是指不与溶质发生作用的溶剂。

[0034] 参照中国药典2010年版二部凡例测定其溶解性,方法:取本品适量,分别加入各溶剂,每隔5分钟强力振摇30秒钟,观察30分钟内的溶解情况,即得,结果见表2。

[0035] 表2溶解性试验结果

	溶剂	溶质量(g)	溶剂量(ml)	现象	结论
[0036]	N,N-二甲基甲酰胺	1.0	1	未完全溶解	易溶
			10	溶解	
	二甲基亚砷	1.0	1	未完全溶解	易溶
			10	溶解	
	甲醇	1.0	30	未完全溶解	略溶
			100	溶解	
	乙醇	1.0	100	未完全溶解	微溶
		0.1	100	溶解	
	丙酮	0.1	100	未完全溶解	极微溶
		0.01	100	溶解	
	乙腈	0.1	1000	未完全溶解	几乎不溶
	水	0.1	1000	未完全溶解	几乎不溶

[0037] 本发明的有益效果是：晶型易于制备，具有良好的稳定性；杂质含量低，特别是潜在基因毒性杂质SL-5含量很低；长期放置质量更稳定、安全性更高。

附图说明

[0038] 附图1实施例1制备的甲苯磺酸索拉非尼K晶型产品的XRPD图。

具体实施方式

[0039] 以下实施例是对本发明的具体说明，不应对本发明的范围构成限制。

[0040] 实施例1：甲苯磺酸索拉非尼K晶型的制备

[0041] 反应瓶中加入I晶型的甲苯磺酸索拉非尼10.0g，N,N-二甲基乙酰胺50ml，20℃搅拌15min，加入丙酮300ml析晶，搅拌15h，过滤干燥，得白色固体7.97g，纯度99.85%，收率79.7%，熔点223-231℃。

[0042] 实施例2：甲苯磺酸索拉非尼K晶型的制备

[0043] 反应瓶中加入I晶型的甲苯磺酸索拉非尼8.0g，N,N-二甲基甲酰胺45ml，40℃搅拌10min，加入乙酸乙酯225ml析晶，搅拌12h，过滤干燥，得白色固体6.50g，纯度99.88%，收率81.3%，熔点223-231℃。

[0044] 实施例3：甲苯磺酸索拉非尼K晶型的制备

[0045] 反应瓶中加入I晶型的甲苯磺酸索拉非尼12.0g，N,N-二甲基甲酰胺90ml，100℃搅拌10min，加入丙酮500ml，加入少量K晶型晶种析晶，搅拌15h，过滤干燥，得白色固体10.28g，纯度99.81%，收率85.7%，熔点223-231℃。

[0046] 实施例4：甲苯磺酸索拉非尼K晶型的制备

[0047] 反应瓶中加入II晶型的甲苯磺酸索拉非尼9.0g，N,N-二甲基甲酰胺和N,N-二甲基乙酰胺各40ml，70℃搅拌10min，加入乙酸乙酯600ml，加入少量K晶种析晶，搅拌18h，过滤干燥，得白色固体7.51g，纯度99.83%，收率83.4%，熔点223-231℃。

[0048] 实施例5：甲苯磺酸索拉非尼K晶型的制备

[0049] 反应瓶中加入 II 晶型的甲苯磺酸索拉非尼 10.0g, N,N-二甲基甲酰胺 60ml, 50℃ 搅拌 10min, 加入丙酮和乙酸乙酯各 350ml, 加入少量 K 晶种析晶, 搅拌 15h, 过滤干燥, 得白色固体 8.27g, 纯度 99.90%, 收率 82.7%, 熔点 223-231℃。

[0050] 实施例 6: 甲苯磺酸索拉非尼 K 晶型与 I 晶型对比试验

[0051] 我们采用自制的实施例 1-3K 晶型甲苯磺酸索拉非尼与自制 1 批 I 晶型 (按照中国专利 CN200580040775.0.X 的方法制备 I 晶型) 甲苯磺酸索拉非尼进行对比研究, 详细结果见下表。新制样品对比结果, 结果见表 3

[0052] 表 3 0 天对比试验结果

考察项目	自制 K 晶型甲苯磺酸索拉非尼			自制 I 晶型甲苯磺酸索拉非尼
	例 1	例 2	例 3	
[0053] 最大单杂 (%)	0.02	0.02	0.02	0.07
总杂质 (%)	0.2	0.2	0.2	0.12
SL-5 (ppm)	44	48	50	185
含量 (%)	100.0	100.5	100.8	100.2

[0054] 结果表明, K 晶型与 I 晶型甲苯磺酸索拉非尼在 0 天时, I 晶型中潜在基因毒性杂质 SL-5 明显高于 K 晶型。

[0055] 长期试验对比结果

[0056] 将上述 4 批原料置于 25℃ ± 2℃, 60 ± 10% 条件下放置 24 个月, 按稳定性重点考察项目进行检测, 结果见表 4。

[0057] 表 4 长期试验对比结果

考察项目	自制 K 晶型甲苯磺酸索拉非尼			自制 I 晶型甲苯磺酸索拉非尼
	例 1	例 2	例 3	
[0058] 最大单杂 (%)	0.02	0.03	0.02	0.07
[0059] 总杂质 (%)	0.2	0.2	0.2	0.12
SL-5 (ppm)	72	75	79	302
含量 (%)	99.9	100.1	100.4	100.0

[0060] 结果表明: K 晶型与 I 晶型原料, 其长期稳定性实验中其他项目无明显差异, 但 I 晶型中潜在基因毒性杂质 SL-5 明显高于 K 晶型。

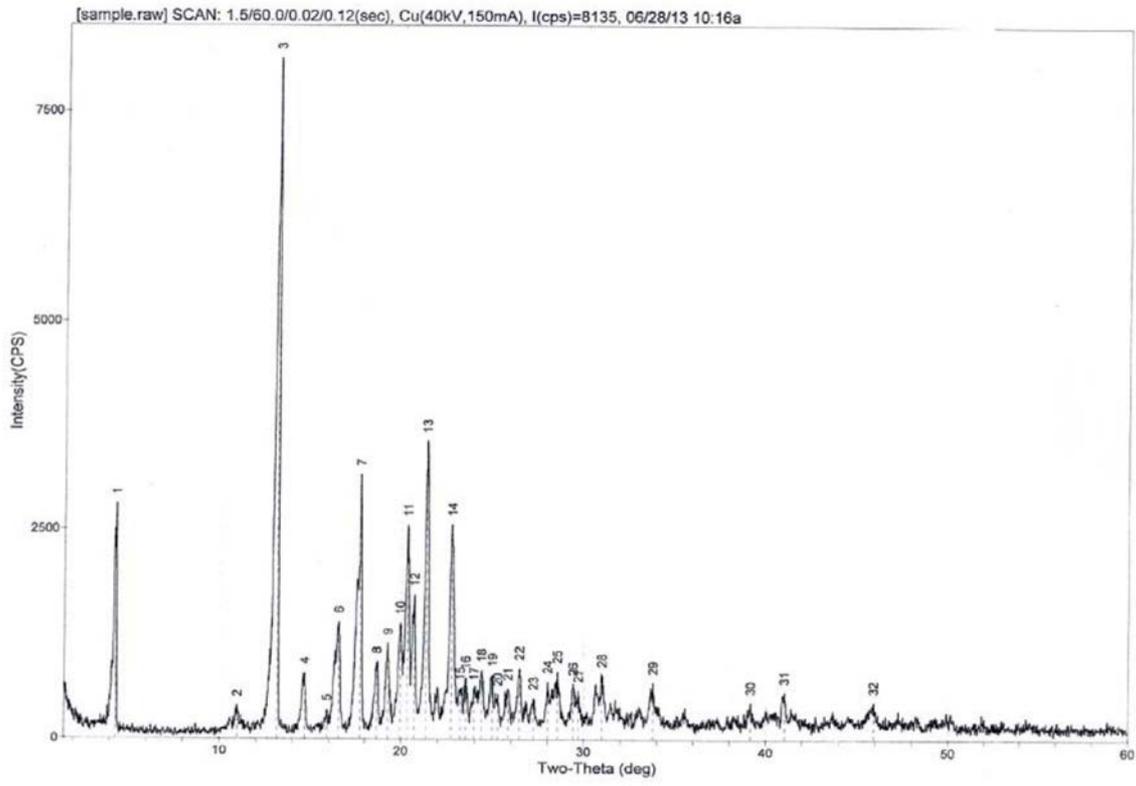


图1