



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105646499 A

(43) 申请公布日 2016. 06. 08

(21) 申请号 201610114028. 7

(22) 申请日 2016. 03. 01

(71) 申请人 孙霖

地址 210093 江苏省南京市汉口路 22 号

(72) 发明人 孙霖

(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 487/04(2006. 01)

A61K 31/519(2006. 01)

A61P 35/02(2006. 01)

权利要求书1页 说明书3页 附图1页

(54) 发明名称

依鲁替尼晶型 G 及制备方法

(57) 摘要

本发明公开依鲁替尼的晶型 G, 其特征在于, 使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射 (X-RPD) $5.0\pm 0.2^\circ$, $7.3\pm 0.2^\circ$, $10.1\pm 0.2^\circ$, $12.0\pm 0.2^\circ$, $13.2\pm 0.2^\circ$, $17.1\pm 0.2^\circ$, $19.5\pm 0.2^\circ$, $20.8\pm 0.2^\circ$, $22.3\pm 0.2^\circ$, $24.3\pm 0.2^\circ$, $27.4\pm 0.2^\circ$, $31.2\pm 0.2^\circ$ 处有衍射峰。本发明所述的晶型 G 制备过程所涉及的溶剂廉价, 条件温和, 操作简单, 具有良好的可控性和可重现性, 且制备得到的晶型具有极好的稳定性, HPLC 纯度高达 99% 以上, 不会出现转晶现象。此外, 溶解度高且溶出度好, 生物利用度高。

1. 依鲁替尼的晶型G,其特征在于,使用Cu-K α 辐射,以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射(X-RPD)在 $5.0\pm 0.2^\circ$, $7.3\pm 0.2^\circ$, $10.1\pm 0.2^\circ$, $12.0\pm 0.2^\circ$, $13.2\pm 0.2^\circ$, $17.1\pm 0.2^\circ$, $19.5\pm 0.2^\circ$, $20.8\pm 0.2^\circ$, $22.3\pm 0.2^\circ$, $24.3\pm 0.2^\circ$, $27.4\pm 0.2^\circ$, $31.2\pm 0.2^\circ$ 处有衍射峰。

2. 根据权利要求1所述的依鲁替尼的晶型G,其特征在于,使用Cu-K α 辐射,以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射在 $5.0\pm 0.2^\circ$, $6.8\pm 0.2^\circ$, $7.3\pm 0.2^\circ$, $10.1\pm 0.2^\circ$, $12.0\pm 0.2^\circ$, $13.2\pm 0.2^\circ$, $14.0\pm 0.2^\circ$, $15.0\pm 0.2^\circ$, $17.1\pm 0.2^\circ$, $19.5\pm 0.2^\circ$, $20.8\pm 0.2^\circ$, $21.9\pm 0.2^\circ$, $22.3\pm 0.2^\circ$, $23.4\pm 0.2^\circ$, $24.0\pm 0.2^\circ$, $24.3\pm 0.2^\circ$, $25.1\pm 0.2^\circ$, $27.4\pm 0.2^\circ$, $31.2\pm 0.2^\circ$ 处有衍射峰。

3. 依鲁替尼的晶型G的制备方法,其特征在于,依鲁替尼无定型物加入乙酸乙酯和甲醇的混合溶液中,搅拌12小时,加入水,继续搅拌2小时,过滤,加热干燥的同时进行研磨得晶体G。

4. 根据权利要求3所述的方法,其特征在于,所述依鲁替尼与混合溶液的比例为1g:10ml。

5. 根据权利要求3所述的方法,其特征在于,所述异丙醇和甲醇的体积比为2:1。

6. 根据权利要求3所述的方法,其特征在于,所述水的加入体积同混合溶液的体积。

7. 根据权利要求3所述的方法,其特征在于,所述真空干燥温度为40度。

8. 一种药物组合物,包括权利要求1所述晶型G及药学上可接受的赋形剂。

9. 一种药物组合物,包括权利要求1所述晶型G与第二药理活性物质的组合。

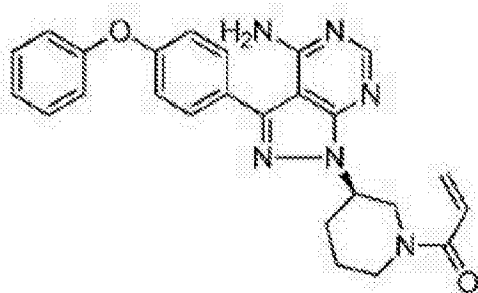
依鲁替尼晶型G及制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域,具体地,本发明涉及依鲁替尼的晶型,以及晶型的制备方法和用途。

背景技术

[0002] 依鲁替尼(Ibrutinib)是一种口服的布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂的首创新药,由美国Pharmacyclics公司和强生公司联合研制,商品名为Imbruvica,其化学名称为:1-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮,结构式如下:



依鲁替尼通过与靶蛋白Btk活性位点半胱氨酸残基(Cys-481)选择性地共价结合,不可逆性地抑制BTK,从而有效地阻止肿瘤从B细胞迁移到适应于肿瘤生长环境的淋巴组织。2013年11月,美国食品药品监督管理局(FDA)批准其上市,用于治疗一种罕见的侵袭性血癌—套细胞淋巴瘤(MCL),2014年7月FDA批准其用于慢性淋巴细胞性白血病(CLL)的治疗。

[0003] 2013年美国Pharmacyclics公司申请的专利W02013/184572公开了依鲁替尼的六种晶型,其中晶型D为甲基异丁基酮溶剂化物,晶型E为甲苯溶剂化物,晶型D为甲醇溶剂化物,均不适合于药用制剂。其余三种晶型中,根据W02013/184572 报道了晶型B吸湿性比较大,相比之下晶型A不容易吸湿,没有报道晶型C的稳定性和溶解性数据。因此,六种晶型中,只有晶型A适合药用制剂,其报道的晶型A有三种制备方法:方法一是将依鲁替尼无定型物悬浮于10倍体积的有机溶剂中,在振荡器中加热至50℃,振荡1小时,再加入30倍体积的有机溶剂,再次加热至50℃振荡1小时,然后以0.1℃/min的速率冷却至0℃,过滤,得到的固体为晶型A,滤液通过针孔缓慢蒸发也得到晶型A。此种方法操作繁琐,而且因为有机溶剂用量为40倍,所以第一次过滤得到的产品收率低,而虽然从滤液中也可获得产品,但耗时太长;方法二是将依鲁替尼无定型物悬浮于1-10倍体积的有机溶剂中,然后密封反应瓶,在熟化室中密封5天,过滤得到晶型A。此种方法同样耗时过长,并需要特殊设备;方法三是将依鲁替尼加热溶解于10倍体积的甲醇中,保温下加入水,再升温,然后冷却至室温并继续搅拌16小时,得到晶型A,收率为80%。此种方法的操作繁琐,操作中有反复的升温 and 降温,生产过程不好控制。

[0004] 苏州晶云CN104327085A公开了另外一种晶型A(下面称为晶型A'),其报道的制备方法有三种:方法一,将依鲁替尼粗品溶解在异丙醇和正庚烷的混合溶液中,在室温下以每

分钟750转的速度搅拌得到晶型A'，如此高转速的搅拌工业化实施很困难；方法二，将依鲁替尼粗品溶解在异丙醇和正庚烷的混合溶剂中，并以 $0.1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的降温速度从 50°C 降到 5°C 得到晶型A，这样精密的降温速度很难控制；方法三，将依鲁替尼粗品溶解在丙酮中，再缓慢加入正庚烷，并在每分钟1000转的转速下搅拌1天得到晶型A，这个方法比方法一要求的转速更高，工业化更难实现。且已有报道发现在重复这些方法时，重现性差，稍微控制不好就会得到W02013/184572公开的晶型A。此外，现有剂型水溶性小，口服吸收生物利用度较低。

[0005] 因此，本领域亟需研发新的晶型，要求制备方法简单，热稳定性好，吸湿性低，可规模化生产。

发明内容

[0006] 针对上述现有技术存在的问题，本发明提供一种依鲁替尼的新晶型G，制备方法简单可控，可规模化生产，热稳定性好，溶解度高且溶出度好，生物利用度高。

[0007] 本发明所述的依鲁替尼的晶型G，其特征在于，使用Cu-K α 辐射，以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射(X-RPD) 在 $5.0\pm 0.2^{\circ}$ ， $7.3\pm 0.2^{\circ}$ ， $10.1\pm 0.2^{\circ}$ ， $12.0\pm 0.2^{\circ}$ ， $13.2\pm 0.2^{\circ}$ ， $17.1\pm 0.2^{\circ}$ ， $19.5\pm 0.2^{\circ}$ ， $20.8\pm 0.2^{\circ}$ ， $22.3\pm 0.2^{\circ}$ ， $24.3\pm 0.2^{\circ}$ ， $27.4\pm 0.2^{\circ}$ ， $31.2\pm 0.2^{\circ}$ 处有衍射峰。

[0008] 进一步地，所述的晶型G，使用Cu-K α 辐射，以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射在 $5.0\pm 0.2^{\circ}$ ， $6.8\pm 0.2^{\circ}$ ， $7.3\pm 0.2^{\circ}$ ， $10.1\pm 0.2^{\circ}$ ， $12.0\pm 0.2^{\circ}$ ， $13.2\pm 0.2^{\circ}$ ， $14.0\pm 0.2^{\circ}$ ， $15.0\pm 0.2^{\circ}$ ， $17.1\pm 0.2^{\circ}$ ， $19.5\pm 0.2^{\circ}$ ， $20.8\pm 0.2^{\circ}$ ， $21.9\pm 0.2^{\circ}$ ， $22.3\pm 0.2^{\circ}$ ， $23.4\pm 0.2^{\circ}$ ， $24.0\pm 0.2^{\circ}$ ， $24.3\pm 0.2^{\circ}$ ， $25.1\pm 0.2^{\circ}$ ， $27.4\pm 0.2^{\circ}$ ， $31.2\pm 0.2^{\circ}$ 处有衍射峰。

[0009] 所述晶型的制备方法：依鲁替尼无定型物加入乙酸乙酯和甲醇的混合溶液中，搅拌12小时，加入水，继续搅拌2小时，过滤，加热干燥的同时进行研磨得晶体G。

[0010] 所述依鲁替尼与混合溶液的比例为1g:10ml。所述乙酸乙酯和甲醇的体积比为2:1。所述水的加入体积同混合溶液的体积。

[0011] 本发明还提供一种药物组合物，包括所述晶型G及药学上可接受的赋形剂。

[0012] 本发明还提供一种药物组合物，包括所述晶型G与第二药理活性物质的组合。

[0013] 本发明所述的晶型制备过程所涉及的溶剂廉价，条件温和，操作简单，具有良好的可控性和可重现性，且制备得到的晶型具有极好的稳定性，HPLC纯度高达99%以上，不会出现转晶现象。此外，溶解度高且溶出度好，生物利用度高。

附图说明

[0014] 图1为本发明所述的晶型G的X-RPD 图谱。

具体实施方式

[0015] 下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件。以下实施例中所用的实验材料和试剂如无特别说明均可从市售渠道获得。

[0016] 实施例1

依鲁替尼无定型物10g加入100ml乙酸乙酯和甲醇的混合溶液(异丙醇和甲醇的体积比为2:1)中,加热至回流使溶解,溶解后搅拌10小时,加水100ml,搅拌2小时,过滤,加热干燥的同时进行研磨得晶体G,使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射如图1所示,HPLC纯度为99.92%。

[0017] 关于实施例1制备的晶型的测定:

1. 稳定性试验

取实施例1制备得到的依鲁替尼晶型G样品放置在35℃的条件下,考察在放置1个月、3个月、6个月的稳定性,试验结果见表1。(具体的稳定性考察的方法可以参照中国药典2010版第二部附录XIX C的方法;纯度检测用HPLC法,可以参照中国药典2010版第二部附录V D的方法)

表1 依鲁替尼晶型G的稳定性试验结果

	纯度%	晶型
1个月	99.92	同图1
3个月	99.92	同图1
6个月	99.91	同图1

2. 溶解度测定

分别量取10ml的介质(水、0.01mol/L HCl溶液和pH6.8的磷酸盐缓冲液)于西林瓶中,加入过量的依鲁替尼晶型G,将西林瓶密封置37℃水浴恒温搅拌1小时,经0.45 μ m滤膜过滤,取续滤液在284nm的波长处分别测定吸光度,结果见表2。

[0018] 表2 依鲁替尼晶型G在不同介质中的溶解度比较(μ g/ml)

	水	0.01mol/L HCl溶液	pH6.8的磷酸盐缓冲液
依鲁替尼晶型G	13.47	11.11	10.23

3. 溶出度测定

将依鲁替尼晶型G过80目筛,称取过筛后粉末10mg,按照《中国药典》2010年版二部附录XC第二法(浆法)装置,溶出介质分别为500ml水,转速100rpm,温度37℃。分别于10、15、30、45、60、90min取样3ml,并及时补液3ml,样品过0.22 μ m滤膜,进样于HPLC,计算溶出度。结果见表3。

[0019] 表3 依鲁替尼晶型G在水中的溶出百分量/%

时间(min)	依鲁替尼晶型G
10	17.71
15	25.29
30	39.13
45	42.79
60	47.43
90	48.16

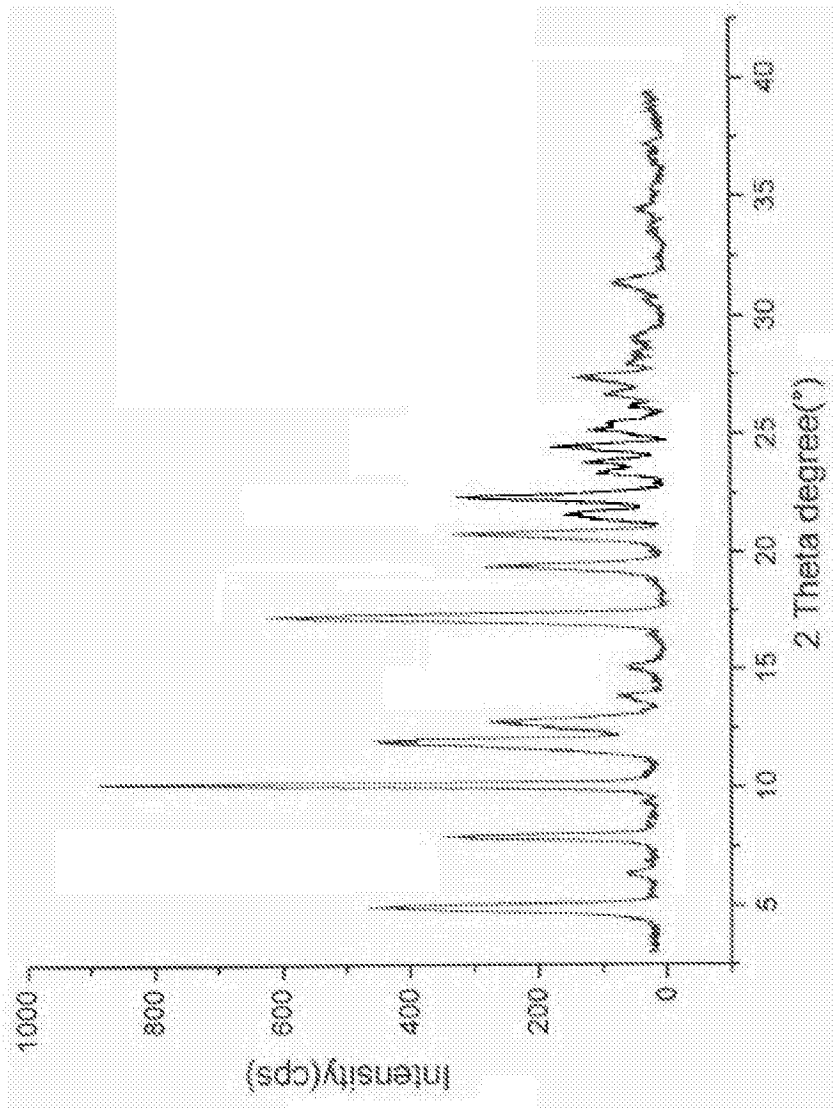


图1