



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111285852 A

(43)申请公布日 2020.06.16

(21)申请号 202010255512.8

(22)申请日 2020.04.02

(71)申请人 广州博济医药生物技术股份有限公司

地址 510640 广东省广州市天河区华观路
1933号701房

(72)发明人 马仁强 田玉婷 陆静云

(74)专利代理机构 广州瑞之凡知识产权代理事
务所(普通合伙) 44514

代理人 邹俊煊

(51)Int.Cl.

C07D 403/04(2006.01)

C07C 303/32(2006.01)

C07C 309/04(2006.01)

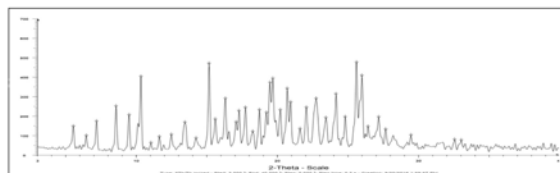
权利要求书1页 说明书9页 附图2页

(54)发明名称

氘代奥希替尼药用盐的晶型及其制备方法

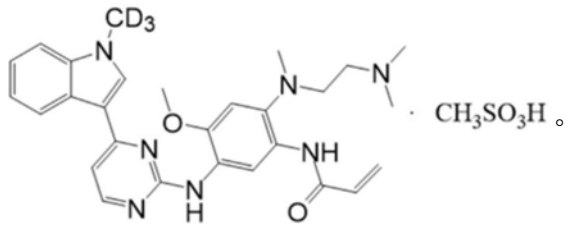
(57)摘要

本发明涉及化合物晶型及其制备方法,具体涉及一种氘代奥希替尼药用盐晶型I及其制备方法和应用。本发明所述晶型以 2θ 角度表示的X射线粉末衍射图还在以下位置: $5.49\pm 0.2^\circ$ 、 $6.42\pm 0.2^\circ$ 、 $11.01\pm 0.2^\circ$ 、 $11.61\pm 0.2^\circ$ 、 $12.46\pm 0.2^\circ$ 、 $13.42\pm 0.2^\circ$ 、 $14.22\pm 0.2^\circ$ 、 $15.58\pm 0.2^\circ$ 具有特征衍射峰。该晶型不易吸湿、更高的溶解度、具有更好的稳定性、更好的流动性及制剂加工性能,在制备EGFR酪氨酸激酶抑制剂药物中具有重要意义。本发明还公开了一种氘代奥希替尼药用盐的晶型I的制备方法,该制备方法所得晶型具有较高的纯度,收率更高。



1. 一种氘代Osimertinib药用盐晶型,其特征在于,其X-射线粉末衍射图在衍射角 2θ 为 $5.49\pm 0.2^\circ$ 、 $6.42\pm 0.2^\circ$ 、 $11.01\pm 0.2^\circ$ 、 $11.61\pm 0.2^\circ$ 、 $12.46\pm 0.2^\circ$ 、 $13.42\pm 0.2^\circ$ 、 $14.22\pm 0.2^\circ$ 、 $15.58\pm 0.2^\circ$ 处具有特征衍射峰;

其中所述氘代Osimertinib药用盐,其结构式如下所示:



2. 如权利要求1所述氘代Osimertinib药用盐晶型,其特征在于,其X-射线粉末衍射图在衍射角 2θ 为 $5.49\pm 0.2^\circ$ 、 $6.42\pm 0.2^\circ$ 、 $11.01\pm 0.2^\circ$ 、 $11.61\pm 0.2^\circ$ 、 $12.46\pm 0.2^\circ$ 、 $13.42\pm 0.2^\circ$ 、 $14.22\pm 0.2^\circ$ 、 $15.58\pm 0.2^\circ$ 、 $19.22\pm 0.2^\circ$ 、 $26.43\pm 0.2^\circ$ 、 $29.48\pm 0.2^\circ$ 、 $33.05\pm 0.2^\circ$ 具有特征衍射峰处具有特征衍射峰。

3. 如权利要求1或2所述氘代Osimertinib药用盐晶型,其特征在于,其具有如附图1所示粉末衍射的XRD谱图。

4. 权利要求1-3所述氘代Osimertinib药用盐晶型的制备方法,其特征在于,体包括以下步骤:将如式I所示的氘代Osimertinib溶解于溶剂中,升温至 $30\sim 50^\circ\text{C}$,向溶液中按 $0.1\sim 0.3\text{mL}/\text{min}$ 的流速加入甲磺酸水溶液,加毕搅拌2h,降温至 $0\sim 10^\circ\text{C}$,静置析晶 $2\sim 4\text{h}$,过滤、收集滤饼,干燥,即得。

5. 如权利要求4所述的制备方法,其特征在于,所述溶剂为水、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯的一种或多种的混合液。

6. 如权利要求5所述的制备方法,其特征在于,所述的溶剂为乙醇、丙酮和乙酸异丁酯的混合溶剂。

7. 如权利要求6所述的制备方法,其特征在于,所述的混合溶剂中,乙醇、丙酮和乙酸异丁酯的体积比为 $1:(1\sim 2):(1\sim 2)$;氘代Osimertinib和混合溶剂的质量体积比为 $1:(5\sim 10)$ 。

8. 如权利要求7所述的制备方法,其特征在于,所述制备方法中,所述甲磺酸水溶液中,甲磺酸和水的质量体积比为 $1:(4\sim 8)$ 。

9. 如权利要求8所述的制备方法,其特征在于,所述制备方法中,氘代Osimertinib与甲磺酸的摩尔比为 $1:(1\sim 1.5)$ 。

10. 如权利要求9所述的制备方法,其特征在于,氘代Osimertinib与甲磺酸的摩尔比为 $1:1.2$ 。

11. 如权利要求10所述的制备方法,其特征在于,所述制备方法中,降温的速度为每小时 10°C 。

12. 如权利要求11所述的制备方法,其特征在于,降温终点为 5°C 。

13. 如权利要求12所述的制备方法,其特征在于,所述制备方法中,所述静置析晶的时间优选为3h。

14. 根据权利要求4-13所述的制备方法所得到的氘代Osimertinib药用盐晶型,其特征在于,具有如附图1所示粉末衍射的XRD谱图。

氘代奥希替尼药用盐的晶型及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及氘代奥希替尼药用盐的晶型及其制备方法。

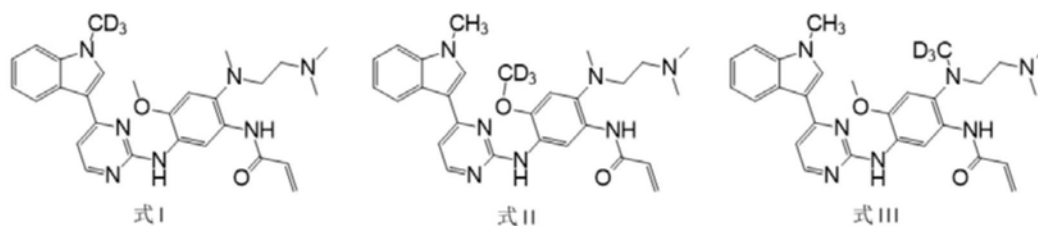
背景技术

[0002] 在我国,每年新发病的肺癌患者超过73万人,是发病率和死亡率最高的恶性肿瘤。在中国的非小细胞肺癌患者中,约有30%~40%发生EGFR突变,而接受过EGFR-TKI药物(如吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼)治疗的EGFR突变患者中,约三分之二患者会由于T790M突变而产生耐药,导致疾病再次进展,患者亟需得到新的治疗方案。

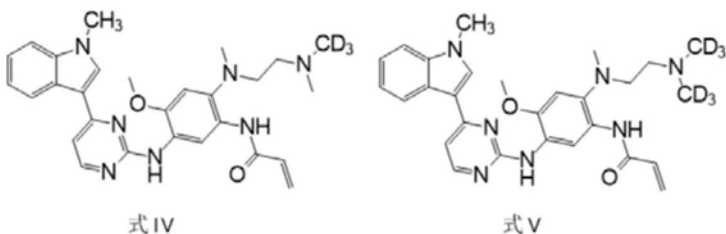
[0003] 奥希替尼(通用名为Osimertinib,下文均以此代指)是阿斯利康公司研发的第三代口服、不可逆的选择性EGFR突变抑制剂,是全球第一个上市,也是中国首个获批的用于EGFR T790M突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌的肿瘤药物。2015年11月,Osimertinib获FDA批准在美国首先上市;2017年3月,国家药品监督管理局(NMPA)正式批准第三代肺癌靶向药物Osimertinib用于既往经表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗时或治疗后出现疾病进展,并且经检测确认存在EGFR T790M突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞性肺癌(NSCLC)成人患者的治疗。

[0004] 目前,国内已经有众多关于Osimertinib报道。例如中国专利CN103702990A报道了非氘代的Osimertinib的合成或制备方法及其多晶型。

[0005] 中国专利CN104140418A公开了2-(2,4,5-取代苯胺)嘧啶衍生物及用途,通过对Osimertinib的选择性氘代,化合物(结构如式I~式V所示)或者其药学上可接受的盐或者溶剂化物改善了药物的药代性质、降低药物毒性;但未公开化合物的晶型、吸湿性、溶解度等具体的理化数据,也未报道化合物的其他晶型及稳定性数据。



[0006]



[0007] 晶型是药物存在的固体物质状态,药物晶型研究就是对药物基础状态的研究,只有对化学药物晶型状态有了比较充分和全面的认识,才有可能寻找更合适与治疗疾病的药物晶型固体物质。同一药物的不同晶型在外观、溶解度、熔点、溶出度、生物有效性等方面可能会有显著不同,从而影响了药物的稳定性、生物利用度及疗效,该种现象在口服固体制剂

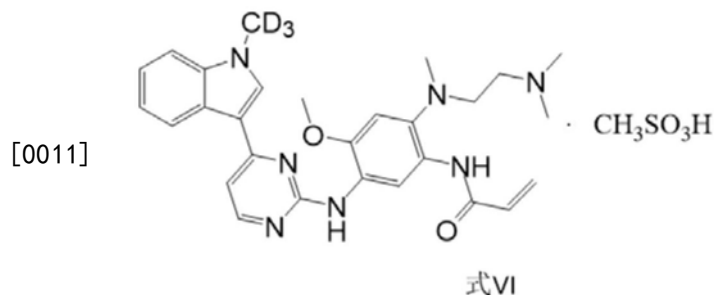
方面表现得尤为明显。因此,研究氘代Osimertinib的稳定晶型及其制备方法具有重要意义。

发明内容

[0008] 为了研究氘代Osimertinib的具体药用形式与理化性质之间的关系,进而开发出更加适合成药的特定药用形式,本发明提供一种氘代Osimertinib药用盐的晶型及其制备方法。

[0009] 本发明的具体技术内容如下:

[0010] 一种如式VI所示的氘代Osimertinib药用盐的晶型I,使用CuK α 谱线,以 2θ 角度表示的X射线粉末衍射图在以下位置: $5.49\pm 0.2^\circ$ 、 $6.42\pm 0.2^\circ$ 、 $11.01\pm 0.2^\circ$ 、 $11.61\pm 0.2^\circ$ 、 $12.46\pm 0.2^\circ$ 、 $13.42\pm 0.2^\circ$ 、 $14.22\pm 0.2^\circ$ 、 $15.58\pm 0.2^\circ$ 具有特征衍射峰。



[0012] 优选地,所述晶型I使用CuK α 谱线,以 2θ 角度表示的X射线粉末衍射图还在以下位置: $5.49\pm 0.2^\circ$ 、 $6.42\pm 0.2^\circ$ 、 $11.01\pm 0.2^\circ$ 、 $11.61\pm 0.2^\circ$ 、 $12.46\pm 0.2^\circ$ 、 $13.42\pm 0.2^\circ$ 、 $14.22\pm 0.2^\circ$ 、 $15.58\pm 0.2^\circ$ 、 $19.22\pm 0.2^\circ$ 、 $26.43\pm 0.2^\circ$ 、 $29.48\pm 0.2^\circ$ 、 $33.05\pm 0.2^\circ$ 具有特征衍射峰。

[0013] 一种如式VI所示的氘代Osimertinib药用盐的晶型I的制备方法,具体包括以下步骤:将如式I所示的氘代Osimertinib溶解于溶剂中,升温至 $30\sim 50^\circ\text{C}$,向溶液中按 $0.1\sim 0.3\text{mL}/\text{min}$ 的流速加入甲磺酸水溶液,加毕搅拌2h,降温至 $0\sim 10^\circ\text{C}$,静置析晶 $2\sim 4\text{h}$,过滤、收集滤饼,干燥,即得。

[0014] 优选地,所述晶型I的制备方法中,所述溶剂为水、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯的一种或多种的混合液。优选地,所述的溶剂为乙醇、丙酮和乙酸异丁酯的混合溶剂。更优选地,所述的混合溶剂中,乙醇、丙酮和乙酸异丁酯的体积比为 $1:(1\sim 2):(1\sim 2)$;氘代Osimertinib和混合溶剂的质量体积比为 $1:(5\sim 10)$ 。

[0015] 优选地,所述晶型I的制备方法中,所述甲磺酸水溶液中,甲磺酸和水的质量体积比为 $1:(4\sim 8)$ 。

[0016] 优选地,所述晶型I的制备方法中,氘代Osimertinib与甲磺酸的摩尔比为 $1:(1\sim 1.5)$ 。更优选地,摩尔比为 $1:1.2$ 。

[0017] 优选地,所述晶型I的制备方法中,所述降温的速度为每小时 10°C ,优选为降温至 5°C 。

[0018] 优选地,所述晶型I的制备方法中,所述静置析晶的时间优选为3h。

[0019] 对于如式VI所示的氘代Osimertinib药用盐的晶型I的研究,本发明采用国际上公认的X-射线粉末衍射法(XRPD)来研究和表征其晶型。

[0020] 仪器设备:Bruker公司生产的D8 Advance型X射线衍射仪。

[0021] 检测条件:靶材为铜靶,工作电压为40kV,工作电流为40mA,扫面范围为 $3^{\circ}\sim 40^{\circ}$,步径为 0.02° ,发散狭缝为 1° ,防散射狭缝为 1° ,接受狭缝为 0.2° 。

[0022] 本发明中式VI所示的氘代Osimertinib药用盐的晶型I,其X-射线粉末衍射图基本如图1所示。其更详细的数据如表1所示。

[0023] 表1本发明所述的氘代Osimertinib药用盐的晶型I的X-射线粉末衍射峰值

[0024]

NO.	$2\theta[^{\circ}]\pm 0.2^{\circ}$	$d[\text{\AA}]$	Int. [%]
1	5.493	16.074	30.2
2	6.418	13.761	19.8
3	7.142	12.367	35.7
4	8.526	10.363	52.2
5	9.457	9.345	42.5
6	10.293	8.587	84.5
7	11.008	8.031	12.0
8	11.606	7.619	18.7
9	12.455	7.101	21.0
10	13.421	6.592	34.4
11	14.216	6.225	17.2
12	15.135	5.849	98.8
13	15.584	5.682	37.7
14	16.294	5.436	60.5
15	17.060	5.193	34.7
16	17.259	5.134	47.0
17	17.719	5.002	50.6
18	18.240	4.860	24.4
19	18.716	4.737	48.1
20	19.218	4.615	45.1
21	19.465	4.557	77.9
22	19.663	4.511	82.4
23	20.195	4.394	48.0
24	20.690	4.290	71.3
25	20.934	4.240	56.5

NO.	$2\theta[^\circ]\pm 0.2^\circ$	$d[\text{\AA}]$	Int. [%]
26	21.600	4.111	27.4
27	22.052	4.028	50.7
28	22.741	3.907	60.4
29	23.434	3.793	39.5
30	24.149	3.682	65.4
31	24.804	3.587	40.3
[0025] 32	25.618	3.475	100.0
33	25.991	3.425	85.6
34	26.428	3.370	29.8
35	27.190	3.277	40.3
36	27.685	3.220	26.7
37	29.481	3.027	20.5
38	32.578	2.746	15.7
39	33.054	2.708	14.9

[0026] 在表1中,表示X-射线粉末衍射峰的 2θ ,其误差范围为 $\pm 0.2^\circ$ 。应该理解,X射线粉末衍射图的 2θ 值可在机器之间和样品之间稍有变化,其数值范围可能相差0.2个单位,因此所引用的数值不能解释为绝对值。

[0027] 研究表明,在X-射线粉末衍射图谱中,由新晶型得到的衍射谱图对于特定的晶型往往是特征性的,其中谱带(尤其是在低角度)的相对强度可能会因为结晶条件、粒径和其它测定条件的差异而产生的优势取向效果而变化。因此,衍射峰的相对强度对所针对的晶型并非特征性的,判断是否与已知的晶型相同时,更应该注意的是峰的相对位置而不是它们的相对强度。

[0028] 与现有技术相比,本发明具有如下优点:

[0029] (1) 本发明所提供的氘代Osimertinib药用盐的晶型I是一种不同于现有技术的新晶型;

[0030] (2) 本发明所提供的氘代Osimertinib药用盐的晶型I的流动性好、溶解度高、稳定性优,提高了生物利用度及用药安全性,有助于药物给药途径的选择设计和药物制剂工艺参数的确定,从而提高药品生产质量;

[0031] (3) 本发明所提供的氘代Osimertinib药用盐的晶型I制备方法简单易操作,反应条件温和,适合大规模生产

附图说明

[0032] 图1为实施例1的氘代Osimertinib药用盐的晶型I的粉末衍射的XRD谱图;

[0033] 图2为实施例1的氘代Osimertinib药用盐的晶型I的热重分析谱图;

[0034] 图3为实施例6制备的N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-[[4-(1-(D3-

甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺甲磺酸盐晶型的粉末衍射的XRD谱图;

[0035] 图4为实施例7制备的N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-[[4-(1-(D₃-甲基)吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺甲磺酸盐无定型的粉末衍射的XRD谱图。

具体实施方式

[0036] 为了便于对本发明的进一步了解,下面提供实施例对其做了更详细的说明。这些实施例仅供叙述而并非用来限制本发明的范围或实施原则。

[0037] 本发明氙代Osimertinib是根据专利CN104140418A中的实施例3A叙述的制备方法得到。

[0038] 实施例1:氙代Osimertinib药用盐的晶型I的制备

[0039] 本实施例用于制备式VI所示的氙代Osimertinib药用盐的晶型I,包括如下步骤:将氙代Osimertinib 2.00g溶解于20ml混合溶剂中(乙醇、丙酮和乙酸异丁酯的体积比为1:2:1.5),加热至45℃,向溶液中按0.2ml/min的流速加入甲磺酸水溶液(0.46g甲磺酸溶解于3ml水中),加毕搅拌2h,降温至5℃,降温速度为每小时10℃。随后,静置析晶3h,,然后过滤,滤饼室温真空干燥10h,得到2.20g黄色固体,收率92%。其X射线粉末衍射图如图1所示。

[0040] 用热重分析仪(型号:NETZSCH TG 209)氙代Osimertinib药用盐的晶型I热失重情况。测量条件为从30℃加热到300℃,升温速率为10℃/min,加热在氮气气氛下进行,氮气流速为50ml每分钟。氙代Osimertinib药用盐的晶型I的热重分析谱图如图2所示。

[0041] 实施例2:氙代Osimertinib药用盐的晶型I的制备

[0042] 本实施例用于制备式VI所示的氙代Osimertinib药用盐的晶型I,包括如下步骤:将氙代Osimertinib 4.00g溶解于20ml混合溶剂中(乙醇、丙酮和乙酸异丁酯的体积比为1:1:2),加热至30℃,向溶液中按0.1ml/min的流速加入甲磺酸水溶液(1.14g甲磺酸溶解于9ml水中),加毕搅拌2h,降温至0℃,降温速度为每小时10℃。随后,静置析晶4h,,然后过滤,滤饼室温真空干燥14h,得到4.28g黄色固体,收率90%。所制得的氙代Osimertinib药用盐的晶型I使用Cu-K α 射线测量得到的X-射线粉末衍射谱图与实施例1相似。

[0043] 实施例3:氙代Osimertinib药用盐的晶型I的制备

[0044] 本实施例用于制备式VI所示的氙代Osimertinib药用盐的晶型I,包括如下步骤:将氙代Osimertinib 4.00g溶解于32ml混合溶剂中(乙醇、丙酮和乙酸异丁酯的体积比为1:1.2:1),加热至50℃,向溶液中按0.1ml/min的流速加入甲磺酸水溶液(0.76g甲磺酸溶解于6ml水中),加毕搅拌2h,降温至10℃,降温速度为每小时10℃。随后,静置析晶2h,,然后过滤,滤饼室温真空干燥10h,得到4.23g黄色固体,收率89%。所制得的氙代Osimertinib药用盐的晶型I使用Cu-K α 射线测量得到的X-射线粉末衍射谱图与实施例1相似。

[0045] 实施例4:氙代Osimertinib药用盐的晶型I的制备

[0046] 本实施例用于制备式VI所示的氙代Osimertinib药用盐的晶型I,包括如下步骤:将氙代Osimertinib 4.00g溶解于24ml混合溶剂中(水、丙酮和乙酸乙酯的体积比为1:1.5:1.5),加热至30℃,向溶液中按0.2ml/min的流速加入甲磺酸水溶液(0.80g甲磺酸溶解于4ml水中),加毕搅拌2h,降温至5℃,降温速度为每小时10℃。随后,静置析晶2h,,然后过滤,

滤饼室温真空干燥14h,得到4.14g黄色固体,收率87%。所制得的氘代Osimertinib药用盐的晶型I使用Cu-K α 射线测量得到的X-射线粉末衍射谱图与实施例1相似。

[0047] 实施例5:氘代Osimertinib药用盐的晶型I的制备

[0048] 本实施例用于制备式VI所示的氘代Osimertinib药用盐的晶型I,包括如下步骤:将氘代Osimertinib 4.00g溶解于32ml混合溶剂中(甲醇、丙酮和乙酸丁酯的体积比为1:1.5:1.2),加热至30℃,向溶液中按0.2ml/min的流速加入甲磺酸水溶液(0.92g甲磺酸溶解于5ml水中),加毕搅拌2h,降温至5℃,降温速度为每小时10℃。随后,静置析晶3h,,然后过滤,滤饼室温真空干燥10h,得到4.28g黄色固体,收率90%。所制得的氘代Osimertinib药用盐的晶型I使用Cu-K α 射线测量得到的X-射线粉末衍射谱图与实施例1相似。

[0049] 实施例6:专利CN104140418A中的化合物晶型的制备

[0050] 本实施例按照专利CN104140418A中的实施例3B的方法制备化合物晶型,包括如下步骤:将氘代Osimertinib 2.05g溶解于12ml乙醇和8ml乙酸乙酯中,室温下滴加0.41g甲磺酸+4ml乙酸乙酯,约1h滴完,滴完后于该温度保温1.5~2h,然后缓慢冷却至室温,过滤,滤饼用乙酸乙酯/乙醇溶液(2:1,v/v)洗涤1次后,过滤,滤饼室温真空干燥10h,得到1.88g黄色固体,收率79%。所制得的化合物晶型使用Cu-K α 射线测量得到的X-射线粉末衍射谱图如图3所示。

[0051] 表2按照专利CN104140418A中的实施例3B的方法制备化合物晶型的X-射线粉末衍射峰值

[0052]

NO.	2 θ [°] \pm 0.2°	d [Å]	Int. [%]
1	7.269	12.151	15.5
2	8.649	10.215	30.4
3	9.583	9.222	15.9
4	10.389	8.508	33.0
5	12.783	6.920	6.5

	6	15.290	5.790	62.1
	7	16.370	5.410	24.1
	8	17.182	5.157	14.8
	9	17.414	5.088	16.2
	10	17.860	4.962	21.5
	11	18.364	4.827	8.7
	12	18.834	4.708	17.0
	13	19.625	4.520	38.4
	14	20.359	4.358	15.2
	15	20.873	4.252	27.0
	16	21.776	4.078	10.7
	17	22.193	4.002	24.0
[0053]	18	22.874	3.885	16.1
	19	23.591	3.768	14.0
	20	24.299	3.660	36.6
	21	24.931	3.569	12.9
	22	25.782	3.453	100.0
	23	26.148	3.405	26.5
	24	27.075	3.291	6.4
	25	27.887	3.197	8.9
	26	28.312	3.150	7.2
	27	31.752	2.816	5.7
	28	32.660	2.740	7.8
	29	34.359	2.608	5.5
	30	38.096	2.360	6.7
	31	39.146	2.299	9.0

[0054] 实施例7: 氘代Osimertinib药用盐的无定型的制备

[0055] 本实施例用于制备氘代Osimertinib药用盐的无定型, 包括如下步骤: 将氘代Osimertinib游离碱2.00g溶解于20ml混合溶剂中(水和乙醇的体积比为1:1), 加热至40℃, 向溶液中按0.2ml/min的流速加入甲磺酸水溶液(0.38g甲磺酸溶解于3ml水中), 加毕搅拌2h, 减压浓缩至干。随后, 加入5ml水, 搅拌, 继续减压浓缩至干后, 于室温真空干燥14h, 得浅棕色固体。所制得的氘代Osimertinib药用盐的晶型I使用Cu-K α 射线测量得到的X-射线粉末衍射谱图如图3所示。

[0056] 实施例8: 晶型引湿性研究

[0057] 分别取本发明的实施例1制得的氘代Osimertinib药用盐的晶型I、实施例6制得的专利CN104140418A制备化合物晶型和实施例7制得的无定型,按照《中国药典》2015年版四部通则9103方法进行试验,分别于 $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$,RH $80\% \pm 2\%$ 的条件下进行试验,放置时间为24h。

[0058] 表3引湿性测定结果

晶型	性状	吸湿增重 (%)	引湿性
氘代 Osimertinib 药用盐的晶型 I	黄色固体	0.6	略有引湿性
专利 CN104140418A 中化合物晶型	黄色固体	0.9	略有引湿性
无定型	棕色粘稠固体	3.5	有引湿性

[0060] 由上表的结果表明,本发明的晶型I在比专利CN104140418A中化合物晶型和无定型,引湿性更小,更加稳定,因而更有商业前景。

[0061] 实施例9:晶型溶解度研究

[0062] 分别取本发明的实施例1制得的氘代Osimertinib药用盐的晶型I、实施例6制得的专利CN104140418A制备化合物晶型,采用摇瓶法获得各晶型在各pH溶液下的过饱和溶液,照高效液相色谱法测定各晶型的平衡溶解度。

[0063] 表4氘代Osimertinib药用盐的晶型I的pH-溶解度试验测的结果

pH值	pH1.2	pH3.0	pH4.0	pH4.5	pH6.0	pH6.8	pH 7.4
溶解度 (mg/ml)	123.0	64.9	52.2	44.8	29.7	25.5	17.4

[0065] 表5专利CN104140418A的化合物晶型的pH-溶解度试验测的结果

pH值	pH1.2	pH3.0	pH4.0	pH4.5	pH6.0	pH6.8	pH 7.4
溶解度 (mg/ml)	65.3	23.2	17.7	11.9	11.6	10.0	2.7

[0067] 由上表4~5的结果表明,氘代Osimertinib甲磺酸盐的两种晶型均具有显著的pH值依赖性溶解度和适度的渗透性,在模拟胃液中的溶解度高于人工肠液中的溶解度,药物在酸性条件下溶解度最高,当该药物穿过胃肠道时其可以从溶液中沉淀,药物需要在溶液中以便吸收,所以此类沉淀可以导致该药物吸收程度/速率的可变性。本发明的晶型I在比专利CN104140418A中化合物晶型的在各pH条件下溶解度更高,达到该药剂的更快的初始溶解速率/较高的总释放预期,降低药物吸收的剂量间和患者间差异行的风险。

[0068] 实施例10:晶型稳定性研究

[0069] 分别取本发明的实施例1制得的氘代Osimertinib药用盐的晶型I、实施例6制得的专利CN104140418A制备化合物晶型和实施例7制得的无定型,分别于 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$,RH $60\% \pm 10\%$ 的条件下放置3个月,分别于0月、3月取样检测,重点考察性状、吸湿增重、纯度。

[0070] 表7长期稳定性测定结果

晶型	放置时间	性状	吸湿增重(%)	纯度(%)
氘代 Osimertinib 药用盐的晶型 I	0 月	黄色固体	0.1	99.4
	3 月	深黄色固体	3.3	99.2
专利CN104140418A中化合物晶型	0 月	黄色固体	0.2	98.7
	3 月	浅棕色固体	5.2	97.9
无定型	0 月	浅棕色固体	0.9	96.1
	3 月	褐色粘稠固体,表面有液滴	8.7	88.7

[0071] 由上表的结果表明,试验条件下放置3个月后,本发明的晶型I在化学稳定性(降解)还是在物理稳定性(吸湿)方面都优于专利CN104140418A中化合物晶型和无定型。

[0072] 实施例11:流动性测试

[0073] 以测定休止角大小来评价晶型颗粒的流动性,分别取本发明的实施例1制得的氘代Osimertinib药用盐的晶型I、实施例6制得的专利CN104140418A制备化合物晶型和实施例7制得的无定型,过60-80目筛,采用漏斗法,以相同的速度从漏斗漏出,直到圆盘(R=5cm)满为止,测定峰高,每个样品重复三次。

[0074] 表8休止角测定结果

晶型	休止角(平均值)
氘代Osimertinib药用盐的晶型I	24.45
专利CN104140418A中化合物晶型	28.98
无定型	34.10

[0075] 上表的结果表明,本发明的晶型I的休止角明显小于专利CN104140418A中化合物晶型和无定型。证明晶型I的流动性明显好于专利CN104140418A中化合物晶型和无定型的流动性,有利于其制剂的制造过程。

[0076] 基于上述引湿性、溶解度、稳定性和流动性研究结果可知,本发明的氘代Osimertinib药用盐的晶型I较稳定的理化性质,更适合开发成药物,提高生物利用度,提高药物的安全性。

[0077] 最后所应当说明的是,以上实施例仅用以说明本发明的技术方案而非对本发明保护范围的限制,尽管参照较佳实施例对本发明作了详细说明,本领域的普通技术人员应当理解,可以对本发明的技术方案进行修改或者等同替换,而不脱离本发明技术方案的实质和范围。

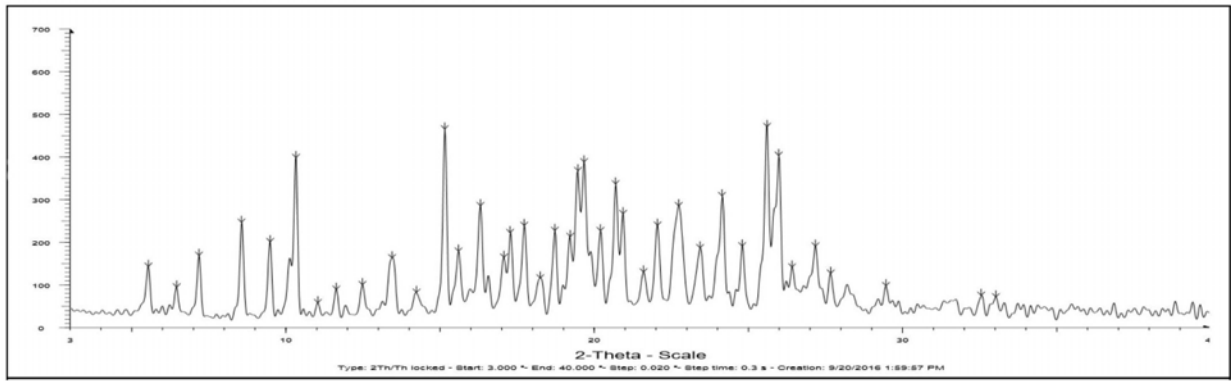


图1

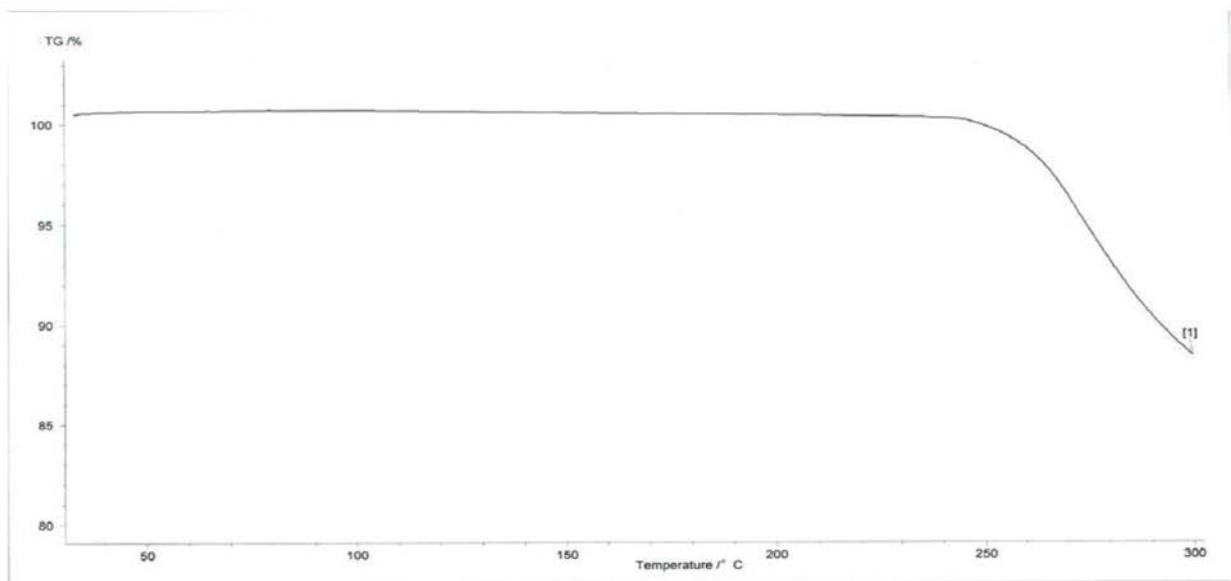


图2

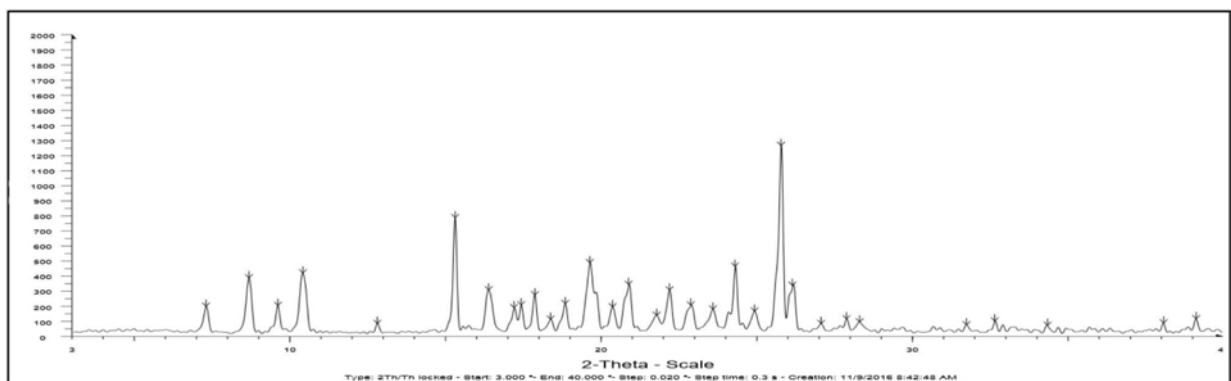


图3

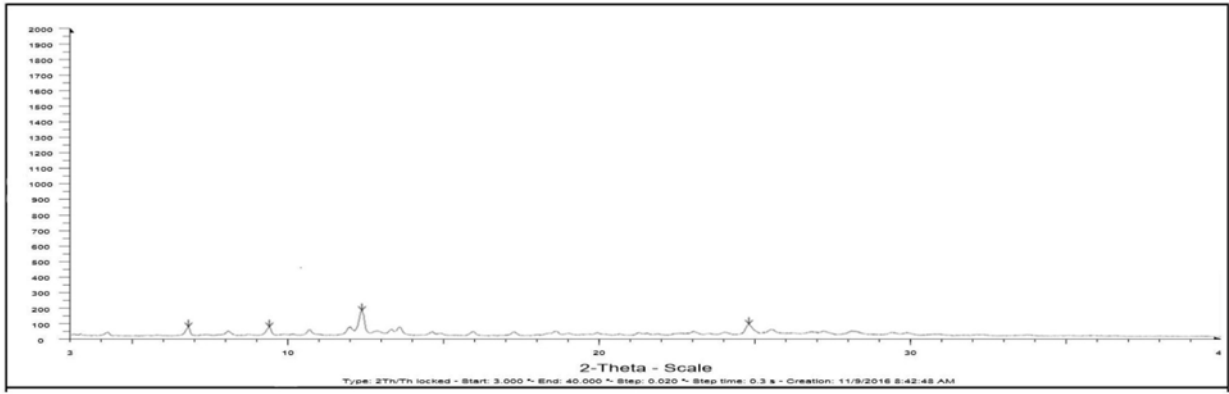


图4