



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104628727 B

(45)授权公告日 2018.08.21

(21)申请号 201310548455.2

(22)申请日 2013.11.07

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104628727 A

(43)申请公布日 2015.05.20

(73)专利权人 正大天晴药业集团股份有限公司
地址 222006 江苏省连云港市新浦区巨龙
北路8号

(72)发明人 周舟 张爱明 张喜全 胡志
朱雪焱 袁哲东

(51)Int.Cl.
C07D 475/08(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件

CN 103275080 A,2013.09.04,
CN 103739604 A,2014.04.23,
CN 103265544 A,2013.08.28,
CN 102984940 A,2013.03.20,
WO 2013/096800 A1,2013.06.27,
US 5354751 A,1994.10.11,
Joseph I. DeGraw et al..Synthesis and
antitumor activity of 10-propargyl-10-
deazaaminopterin.《J. Med. Chem.》.1993,第
36卷(第15期),第2228-2231页.

审查员 王婷婷

权利要求书1页 说明书5页 附图3页

(54)发明名称

一种普拉曲沙的晶型及其制备方法

(57)摘要

本发明提供了一种普拉曲沙的晶型及其制备方法。具体地说,本发明涉及普拉曲沙E晶型、制备普拉曲沙E晶型的方法、包含普拉曲沙E晶型的结晶组合物和药物组合物。本发明制备得的普拉曲沙E晶型具有纯度高、结晶度高、稳定性好等优点;同时,本发明提供的普拉曲沙E晶型的制备方法简单,溶剂价廉易得,结晶条件温和,适合工业化生产。

1. 一种普拉曲沙E晶型的制备方法,包括将有机溶剂的水溶液加热至50℃~80℃,加入普拉曲沙D晶型,搅拌溶清后,自然冷却析晶,过滤,干燥,得到E晶型;其中所述的普拉曲沙D晶型具有如图1所示的X-射线粉末衍射图谱,其中所述有机溶剂选自乙醇,其中所述E晶型特征是X-射线粉末衍射光谱用2 θ 值表示在8.88°、15.05°、21.63°、22.19°、24.51°处有衍射峰。

2. 权利要求1所述的方法,其中普拉曲沙的E晶型,其X-射线粉末衍射光谱用2 θ 值表示在8.88°、15.05°、18.92°、20.62°、21.63°、22.19°、24.51°、26.76°、27.40°、28.76°处有衍射峰。

3. 权利要求2所述的方法,其中普拉曲沙的E晶型,其X-射线粉末衍射光谱用2 θ 值表示在8.88°、10.92°、12.13°、13.55°、15.05°、18.92°、20.62°、21.63°、22.19°、24.51°、26.76°、27.40°、28.76°、30.05°处有衍射峰。

4. 权利要求3所述的方法,其中普拉曲沙E晶型,其X-射线粉末衍射光谱用2 θ 值和相对强度表示为:

编号	2 θ (°)	相对强度 (I/I ₀)
1	8.88	100
2	10.92	18
3	12.13	16
4	13.55	25
5	15.05	60
6	18.92	49
7	20.62	37
8	21.63	80
9	22.19	95
10	23.35	19
11	24.51	51
12	26.76	36
13	27.40	34
14	28.76	30
15	30.05	27
16	33.61	16
17	34.03	19
18	34.97	14

5. 权利要求4所述的方法,其中普拉曲沙E晶型,其具有如图2所示的X-射线粉末衍射图谱。

6. 权利要求5所述的方法,其中普拉曲沙E晶型,其差示扫描量热测量图在242.1℃处有吸收峰。

7. 权利要求6所述的方法,其中普拉曲沙E晶型,其具有如图3所示的差示扫描量热测量图。

8. 权利要求1-7任一项所述的方法,其中有机溶剂与水的体积比为1:3~3:1。

9. 权利要求8所述的方法,其中有机溶剂与水的体积比为3:2。

10. 权利要求1-7任一项所述的方法,其中普拉曲沙D晶型与有机溶剂的水溶液的质量体积比为1g:100mL~1g:10mL。

11. 权利要求10所述的方法,其中普拉曲沙D晶型与有机溶剂的水溶液的质量体积比为1g:55mL~1g:25mL。

12. 权利要求1-7任一项所述的方法,其中加热溶解的温度为70℃~80℃。

一种普拉曲沙的晶型及其制备方法

技术领域

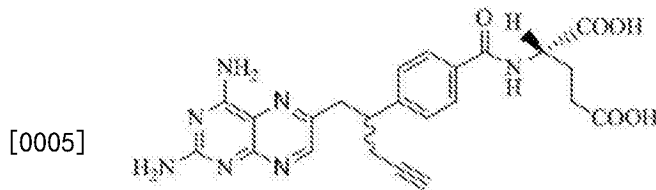
[0001] 本发明涉及一种普拉曲沙的晶型及其制备方法,属于医药技术领域。

背景技术

[0002] 小分子药物化合物中,固体结构的多态性通常表现为晶型的多样性,是一些分子以及分子复合物的一种特性。单一分子,如:普拉曲沙可以构成多晶型复合物,具有不同的晶型及物理性质,如:熔点、溶解性、热重分析、差热分析、X-射线衍射粉末图以及固体核磁共振谱中表现出不同的特征。其中任意一种或多种方法都可以用来鉴别不同的晶型。

[0003] 多种晶型以及溶剂化物,可以获得较为理想的加工性能,例如:容易获得、易制备、储存稳定性、易纯化或者易转化为其它晶型的理想中间态晶型。药学上有用的多晶型物和溶剂化物也可以为改善制药产品特性提供一种可能性。在药物制剂生产时,选择纯度高、稳定性强好的原料药在药品生产中起着至关重要的作用。因此,研究普拉曲沙新晶型的研究对其生产具有重要的意义。

[0004] 普拉曲沙商品名为Folotyn,具有式(I)所示的结构,化学名称为(2S)-2-[[4-[(1RS)-1-[(2,4-二氨基嘧啶-6-基)甲基]-3-丁炔基]苯甲酰基]氨基]戊二酸,是首个获批上市的治疗复发性及难治性的外周T淋巴瘤(PTCL)的药物,在美国每年有约9500名患者发病,被确定为罕见性疾病,Folotyn被指定为孤儿药。FDA通过快速审批程序批准该药,用于治疗复发性或其它化学疗法疗效不佳的PTCL患者。此外,普拉曲沙还有其它适应症,包括皮肤T-细胞淋巴瘤(III期)、非何杰金氏淋巴瘤(NHL,I/II期)、与吉西它滨联用治疗恶性淋巴增生(I/IIa期)、与维他命B12、叶酸添加剂联用治疗复发或转移的头颈部鳞状细胞癌(II期)、与多西紫杉醇联用治疗铂治疗失败的晚期食道癌与胃癌(II期)、与顺铂联用治疗不可切除的或转移的食道癌、胃癌或胃食道连接部癌症(II期)、何杰金氏疾病(II期)、膀胱癌(II期)、乳腺癌(II期)、与硼替佐米联用治疗多发性骨髓瘤(I期)、与卡铂联用治疗复发的铂敏感性的卵巢癌或初期腹膜癌、与5-氟尿嘧啶联用治疗实体瘤。



式(I)

[0006] DeGraw等在文献Synthesis and Antitumor Activity of 10-Propargyl-10-deazaaminopterin, J. Med. Chem. 1993, 36, 2228-2231中公开了普拉曲沙的制备方法,美国专利US5354751、US6028071中也公开了普拉曲沙及其制备方法。

[0007] W02012061469公开了普拉曲沙的A、B、C三种晶型以及相对应的制备方法,由于该专利所用的方法为悬浮打浆法转晶,所得晶型的结晶度不高,产物的纯度均在99.0%以下,难以满足制药产业的生产要求。

发明内容

[0008] 本发明提供了一种普拉曲沙的新晶型(以下简称E晶型),其特征是X-射线粉末衍射光谱用2 θ 值表示在约8.88°、15.05°、21.63°、22.19°、24.51°处有衍射峰;典型地,X-射线粉末衍射光谱用2 θ 值表示在约8.88°、15.05°、18.92°、20.62°、21.63°、22.19°、24.51°、26.76°、27.40°、28.76°处有衍射峰;更典型地,X-射线粉末衍射光谱用2 θ 值表示在约8.88°、10.92°、12.13°、13.55°、15.05°、18.92°、20.62°、21.63°、22.19°、24.51°、26.76°、27.40°、28.76°、30.05°处有衍射峰。

[0009] 非常典型地,普拉曲沙E晶型的X-射线粉末衍射光谱用2 θ 值和相对强度表示为:

[0010]

编号	2 θ (°)	相对强度 (I/I ₀)	编号	2 θ (°)	相对强度 (I/I ₀)
1	8.88	100	10	23.35	19
2	10.92	18	11	24.51	51
3	12.13	16	12	26.76	36
4	13.55	25	13	27.40	34
5	15.05	60	14	28.76	30
6	18.92	49	15	30.05	27
7	20.62	37	16	33.61	16
8	21.63	80	17	34.03	19
9	22.19	95	18	34.97	14

[0011] 在本发明的一个具体实施例中,普拉曲沙E晶型具有如图2所示的X-射线粉末衍射图谱。

[0012] 非限制性地,本发明提供的普拉曲沙E晶型的一个典型实例的差示扫描量热(DSC)测量图在约242.1°C处有吸收峰。

[0013] 在本发明的一个具体实施例中,普拉曲沙E晶型具有如图3所示的DSC图谱。

[0014] 本发明的另一方面提供了一种晶体组合物,其中上述普拉曲沙E晶型占晶体组合物重量50%以上,较好是80%以上,更好是90%以上,最好是95%以上。

[0015] 本发明的另一方面提供了一种药物组合物,其中包含治疗有效量的上述普拉曲沙E晶型,或上述晶体组合物。

[0016] 本发明的另一方面提供了上述普拉曲沙E晶型,上述晶体组合物,或上述药物组合物在制备用于预防或治疗肿瘤的药物中的用途;优选其在制备用于预防或治疗复发性及难治性的 外周T淋巴细胞瘤的药物中的用途。

[0017] 本发明的另一方面提供了一种制备上述普拉曲沙E晶型或上述晶体组合物的方法,其包括如下步骤:将有机溶剂的水溶液加热50°C~80°C,加入普拉曲沙D晶型,搅拌溶清后,自然冷却析晶,过滤,干燥。

[0018] 所述的有机溶剂为醇类中的一种或多种,优选乙醇。

[0019] 所述的有机溶剂与水的体积比为1:3~3:1,优选3:2。

[0020] 所述的普拉曲沙D晶型与有机溶剂的水溶液的质量体积比为1g:100mL~1g:10mL,优选1g:55mL~1g:25mL,进一步优选1g:50mL。

[0021] 所述的加热溶解的温度优选50℃~80℃,进一步优选70℃~80℃,某些特定的实施例中,在80℃下加热溶解普拉曲沙D晶型。

[0022] 在某些特定的实施例中,进一步采用乙醇、乙腈洗涤过滤所得的滤饼,并在60℃下,-0.09~-0.1Mpa下干燥。

[0023] 本发明中,除特殊指定外,所使用的乙醇均为无水乙醇。

[0024] 本发明中,依据中国药典2010版附录IX F,样品的X-射线粉末衍射光谱在下述条件下测定,仪器及其型号:D/Max-RA日本RigakuX MiniFlex IIX-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:0/20,扫描范围:0-40°电压:30Kv,电流15mA;检测环境条件:温度:23.9℃,湿度:38.6%。

[0025] 本发明中,依据中国药典2010版附录VIIIq,DSC光谱在下述条件下测定,检测仪器:Mettler Toledo DSC1;测试条件:10℃/分钟的速度从80℃加热至300℃;检测;检测环境条件:室温:21℃,湿度:50%。

[0026] 需要说明的是,在X-射线粉末衍射光谱(XRD)中,由晶体化合物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晶体条件、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其特征性的,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。此外,对任何给定的晶型而言,峰的位置可能存在轻微误差,这在结晶学领域中也是公知的。例如,由于分析样品时温度的变化、样品移动、或仪器的标定等,峰的位置可以移动,2 θ 值的测定误差有时约为 $\pm 0.2^\circ$ 。因此,在确定每种结晶结构时,应该将此误差考虑在内。在XRD图谱中通常用2 θ 角或晶面距d表示峰位置,两者之间具有简单的换算关系: $d=\lambda/2\sin\theta$,其中d代表晶面距, λ 代表入射X射线的波长, θ 为衍射角。对于同种化合物的同种晶型,其XRD谱的峰位置在整体上具有相似性,相对强度误差可能较大。还应指出的是,在混合物的鉴定中,由于含量下降等因素会造成部分衍射线的缺失,此时,无需依赖高纯试样中观察到的全部谱带,甚至一条谱带也可能对给定的晶体是特征性的。

[0027] DSC测定当晶体由于其晶体结构发生变化或晶体熔融而吸收或释放热时的转变温度。对于同种化合物的同种晶型,在连续的分析中,热转变温度和熔点误差典型的在约5℃之内,通常在约3℃之内,当我们说一个化合物具有给定的DSC峰或熔点时,这是指该DSC峰或熔点 $\pm 5^\circ\text{C}$ 。DSC提供了一种辨别不同晶型的辅助方法。不同的晶体形态可根据其不同的转变温度特征而加以识别。需要指出的是对于混合物而言,其DSC峰或熔点可能会在更大的范围内变动。此外,由于在物质熔化的过程中伴有分解,因此熔化温度与升温速率相关。

[0028] 本发明提供的普拉曲沙E晶型具有纯度高、结晶度高、稳定性好等优点;同时,本发明提供的普拉曲沙E晶型的制备方法简单,溶剂价廉易得,结晶条件温和,适合工业化生产。

附图说明

[0029] 图1 普拉曲沙D晶型的X-射线粉末衍射图

[0030] 图2 本发明实施例2的普拉曲沙E晶型的X-射线粉末衍射图

[0031] 图3 本发明实施例2的普拉曲沙E晶型的差示扫描量热(DSC)测量图

[0032] 图4 本发明实施例3的普拉曲沙E晶型的X-射线粉末衍射图

[0033] 图5 本发明实施例4的普拉曲沙E晶型的X-射线粉末衍射图

[0034] 图6本发明实施例5的普拉曲沙E晶型的X-射线粉末衍射图

具体实施方式

[0035] 以下以具体的实施例说明本发明的技术方案,但本发明的保护范围不限于所述的实施例范围。所采用的试剂均为市售产品。

[0036] 实施例1 普拉曲沙D晶型的制备

[0037] 根据DeGraw等在文献“Synthesis and Antitumor Activity of 10-Propargyl-10-deazaaminopterin” J. Med Chem. 1993, 36: 2228-2231.”中所描述的制备方法制得普拉曲沙,纯度97.01%。

[0038] 取15.0g普拉曲沙,加入100mL N,N-二甲基甲酰胺,升温至50℃,搅拌10分钟,滴加50mL乙腈,自然冷却析晶,至室温25℃保温4小时继续析晶,过滤,滤饼用乙腈30mL漂洗,滤饼在50℃下真空烘干,得12.1g普拉曲沙D晶型,纯度98.6%。其具有图1所示的X射线粉末衍射图。

[0039] 实施例2 普拉曲沙E晶型的制备

[0040] 1000mL反应瓶,加入500mL乙醇水溶液 ($V_{\text{乙醇}}:V_{\text{水}}=3:2$),加热升温至50℃,加入10.0g实施例1制得的普拉曲沙D晶型,搅拌至固体溶清,自然冷却析晶,至25℃下保温6小时继续析晶,过滤,滤饼用20mL乙醇漂洗,滤饼于60℃下真空干燥30小时,得7.8g普拉曲沙E晶型。

[0041] 实施例3 普拉曲沙E晶型的制备

[0042] 500mL反应瓶,加入250mL乙醇水溶液 ($V_{\text{乙醇}}:V_{\text{水}}=3:2$),加热升温至80℃,加入10.0g实施例1制得的普拉曲沙D晶型,搅拌至固体溶清,自然冷却析晶,至25℃下保温6小时继续析晶,过滤,滤饼用20mL乙醇漂洗,滤饼于60℃下真空干燥30小时,得8.6g普拉曲沙E晶型。

[0043] 实施例4 普拉曲沙E晶型的制备

[0044] 1000mL反应瓶,加入500mL乙醇水溶液 ($V_{\text{乙醇}}:V_{\text{水}}=3:1$),加热升温至80℃,加入10.0g实施例1制得的普拉曲沙D晶型,搅拌至固体溶清,自然冷却,至25℃下保温6小时继续析晶,过滤,滤饼用20mL乙腈漂洗,滤饼于60℃下真空干燥30小时,得8.0g普拉曲沙E晶型。

[0045] 实施例5 普拉曲沙E晶型的制备

[0046] 1000mL反应瓶,加入500mL乙醇水溶液 ($V_{\text{乙醇}}:V_{\text{水}}=1:3$),加热升温至80℃加入10.0g实施例1制得的普拉曲沙D晶型,搅拌至固体溶清,自然冷却,至25℃下保温6小时继续析晶,过滤,滤饼用20mL乙腈漂洗,滤饼于60℃下真空干燥30小时,得8.2g普拉曲沙E晶型。

[0047] 实施例6 普拉曲沙E晶型纯度的测定

[0048] 对实施例2-5得到的普拉曲沙的晶型进行HPLC分析,检测仪器:Dionex3000;色谱柱:Waters XBridge Shield C₁₈4.6*150mm,3.5μm;柱温:25℃,检测波长:257nm;流动相:以40mmol/L醋酸铵缓冲液(pH=8.0)为流动相A,以乙腈-甲醇(50:50)为流动相B;检测波长为257nm;按表1进行线性梯度洗脱。

[0049] 表1HPLC的测试条件

	时间 (分钟)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
	0	95	5
	14	89	11
[0050]	25	89	11
	42	68	32
	51	52	48
	52	20	80
	62	20	80
	64	95	5
[0051]	76	95	5

[0052] HPLC的测试结果如表2所示。

[0053] 表2普拉曲沙E晶型的HPLC测试结果

[0054]

实施例编号	纯度 (%)	最高单杂含量 (%)
2	99.64	≤0.1
3	99.53	≤0.1
4	99.39	≤0.1
5	99.17	≤0.1

[0055] 从表2可以看出,本发明制备得的普拉曲沙E晶型的纯度均大于99%,且所有单杂≤0.1%,符合原料药标准。

[0056] 实施例7

[0057] 依据W02012061469中实施例3公开的方法制备得到普拉曲沙B晶型,并多次重复实施例3中的结晶方法,提高B晶型的纯度。对比考察普拉曲沙B晶型和E晶型的稳定性,稳定性测试结果如表3所示。

[0058] 表3稳定性测试结果

纯度	初始时刻	120℃放置8小时	光照72小时(照度:4500LX)	25℃、湿度60%放置6个月
B晶型	99.61%	97.78%	98.98%	98.67%
实施例2的E晶型	99.64%	98.82%	99.24%	99.25%

[0060] 从高温、强光以及25℃下的加速试验可以看出,本发明的普拉曲沙E晶型的稳定性优于B晶型的稳定性。

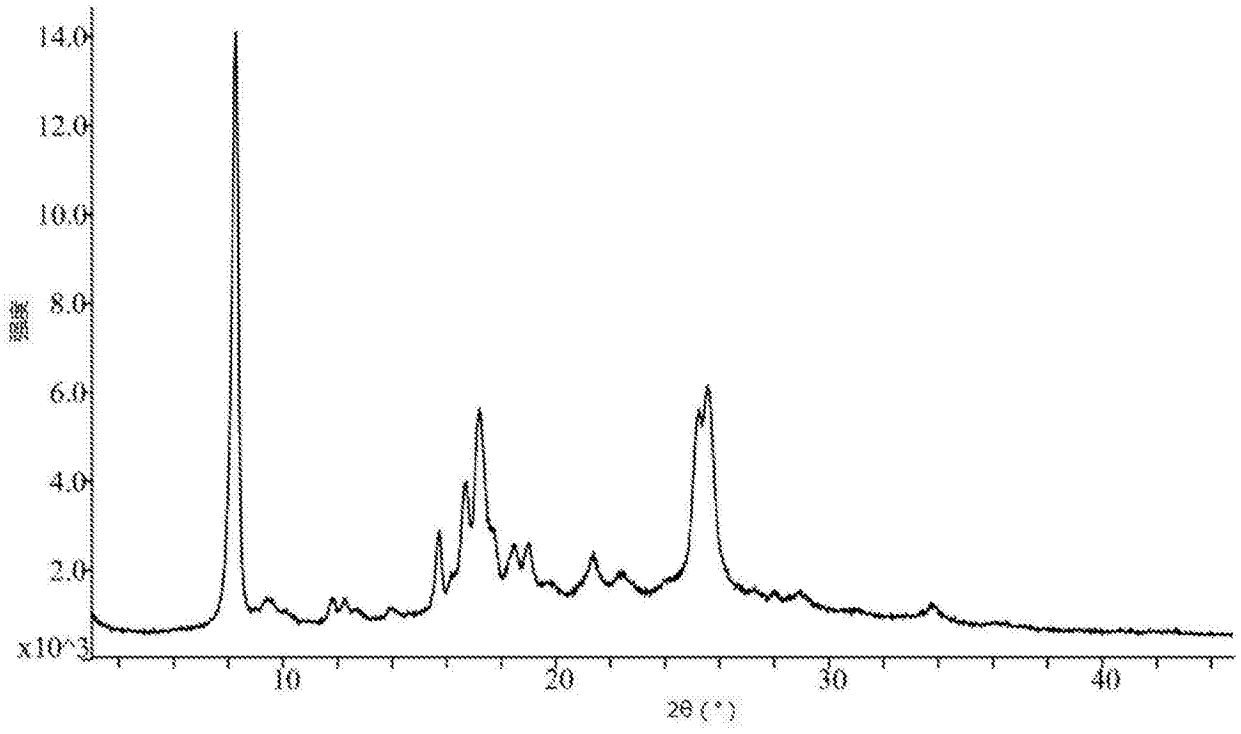


图1

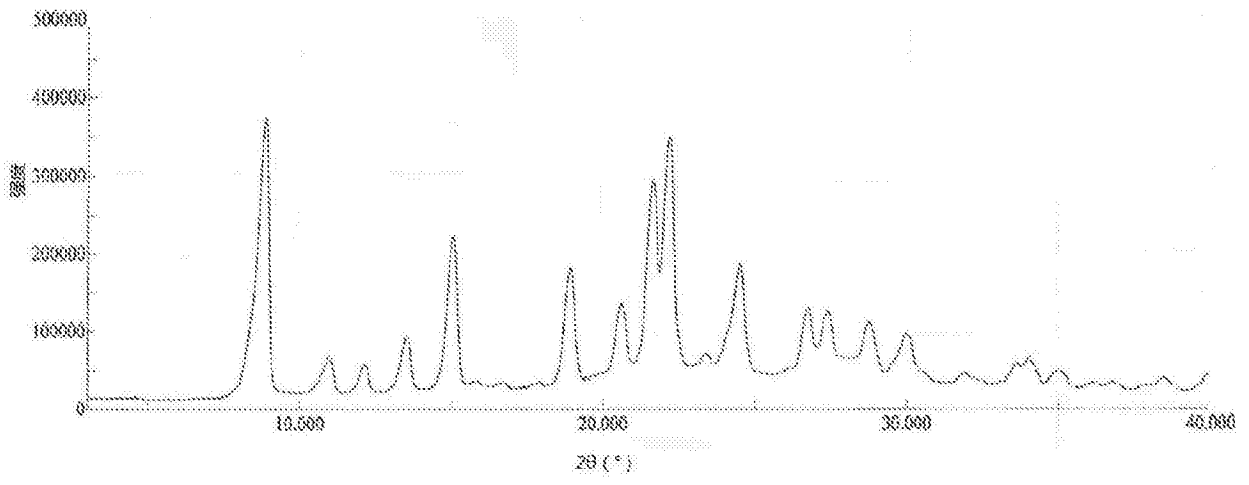


图2

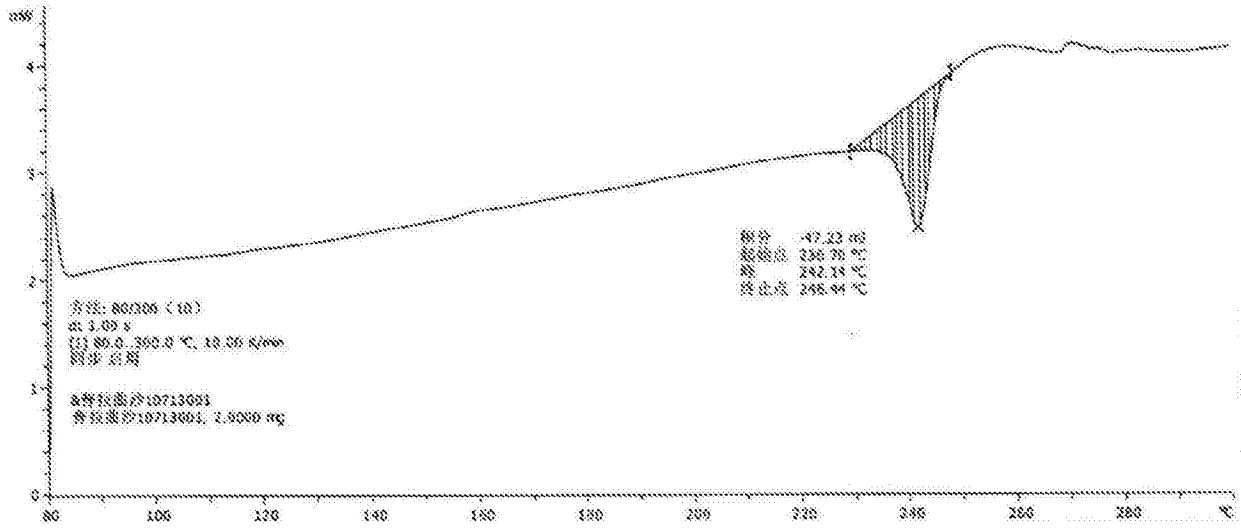


图3

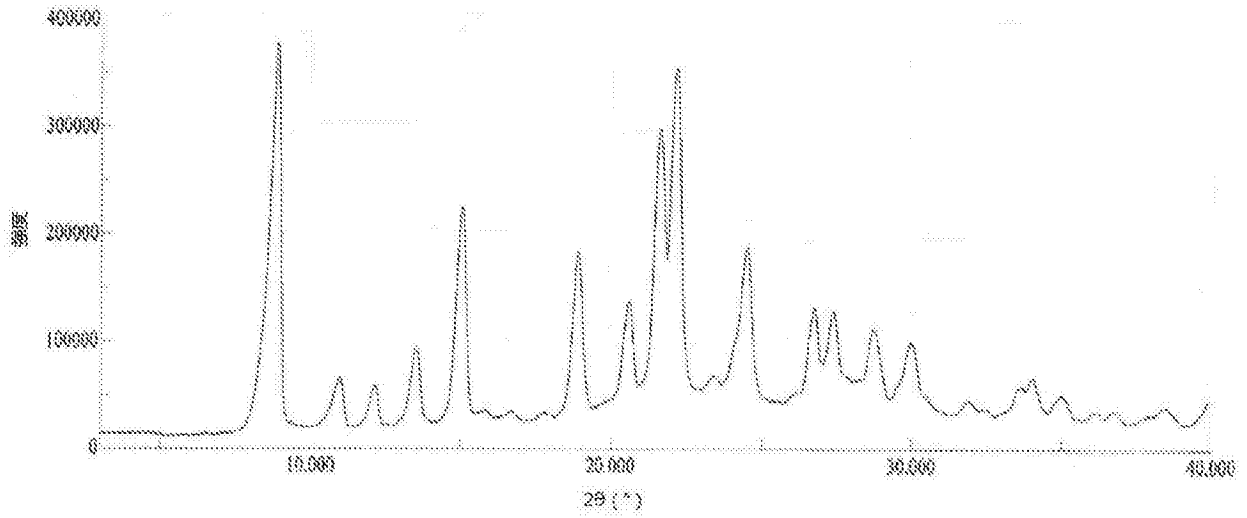


图4

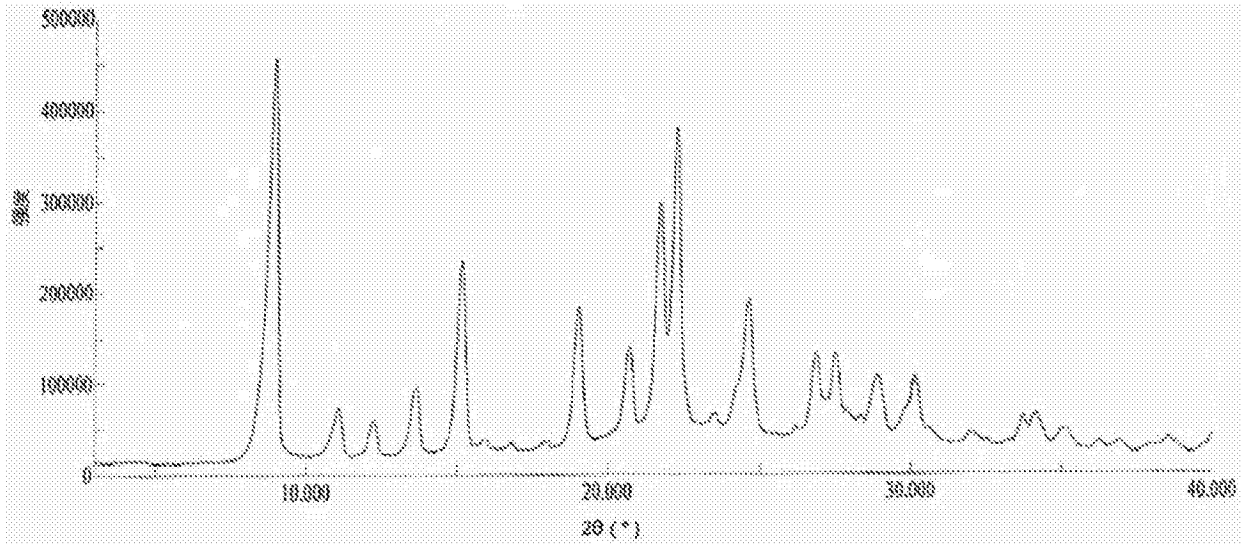


图5

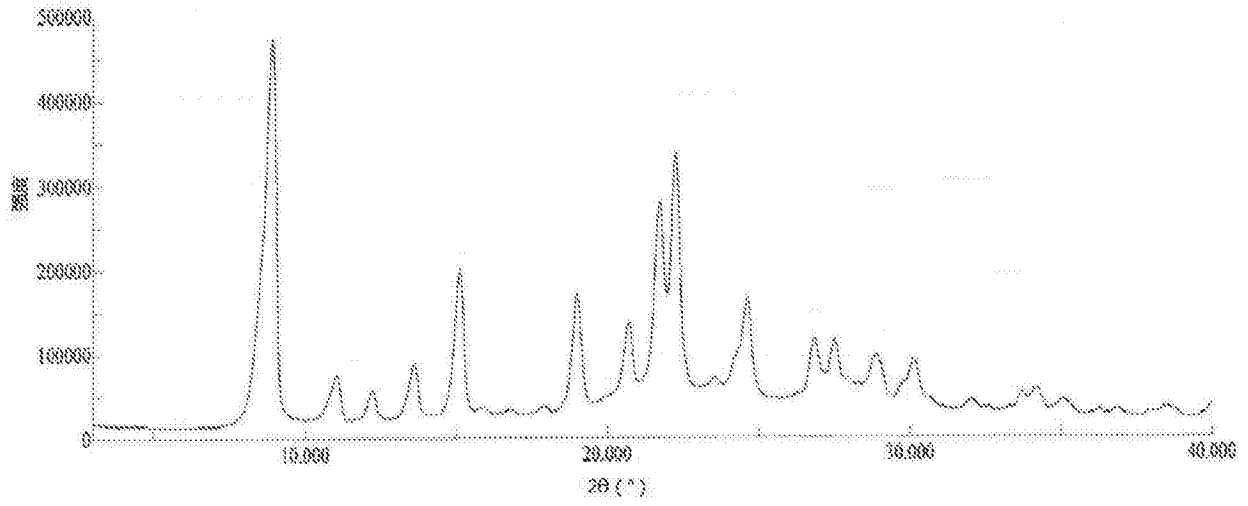


图6