

# 抗癌药 Imatinib Mesylate 的多晶型结构与稳定性

盛 玥, 李 钢

(南京师范大学分析测试中心, 江苏 南京 210023)

[摘要] 本文对抗癌药物甲磺酸伊马替尼的多晶型与稳定性进行了分析与研究. 通过 X 射线粉末衍射仪(XRD)测定了伊马替尼的晶型,并测定了在不同湿度下的稳定性,用 X 射线衍射原位高温附件(in situ high temperature)测定了伊马替尼的热稳定性. 结果表明,该批次伊马替尼为  $\alpha$  晶型,在从室温至 200  $^{\circ}\text{C}$  的加热过程中晶体结构稳定,在 RH 75% 的湿度条件下,结构也比较稳定,但在 RH 92.5% 的高湿度时,晶体结构逐渐向无定形转化.

[关键词] 甲磺酸伊马替尼, X 射线粉末衍射, 多晶型

[中图分类号] R917 [文献标志码] A [文章编号] 1001-4616(2014)01-0137-04

## Study on Polymorphism and Stability of Anticancer Drug Imatinib Mesylate

Sheng Yue, Li Gang

(Analysis and Testing Center, Nanjing Normal University, Nanjing 210023, China)

**Abstract:** This article studies the stability and the crystal structure of an anticancer drug imatinib mesylate. The crystal form of the imatinib mesylate was determined by means of X-ray powder diffraction. The stability under different humidity was determined and the thermostability of imatinib mesylate was analyzed by X-ray diffraction (XRD) with in situ high temperature accessories. The results showed that the sample is the  $\alpha$  crystalline form and its crystal form was stable during the heating process from room temperature to 200  $^{\circ}\text{C}$ . The crystal form was stable under low humidity, but unstable under high humidity and finally turned to amorphous.

**Key words:** imatinib mesylate, X-ray powder diffraction, polymorphism

甲磺酸伊马替尼(Imatinib Mesilate), 商品名为格列卫(gleevec, glivec), 化学名为 4-(4-甲基哌嗪基-1-甲基)-N-[4-甲基-3-[4-(3-吡啶基)嘧啶-2-氨基]-苯甲酰胺]甲磺酸盐. 其分子结构如图 1 所示. 该药是由瑞士诺华公司开发的一种小分子酪氨酸激酶抑制剂类抗肿瘤药物. 通过与酪氨酸激酶的 ATP 结合位点特异性结合, 竞争性地阻止酪氨酸激酶与 ATP 结合, 阻断酪氨酸激酶的自身磷酸化及底物的磷酸化, 彻底切断异常的酪氨酸激酶的信号传导从而达到抗肿瘤的目的. 甲磺酸伊马替尼能够抑制包括 p210Bcr-Abl、p185Bcr-Abl、v-Abl 和 c-Abl 酪氨酸激酶在内的各种 Abl 酪氨酸激酶, 以及血小板衍生生长因子受体(PDGFR)和干细胞因子受体(c-Kit)等酪氨酸激酶的活性<sup>[1]</sup>. 由于具有突破性的抗肿瘤作用机制, 2001 年 5 月, 甲磺酸伊马替尼以其具有突破性的抗肿瘤机制获得美国 FDA 特快审批, 用于  $\alpha$ -干扰素治疗失败后的慢性期、急变期及加速期的慢性粒细胞白血病(chronic myelocytic leukemia)的治疗. 2002 年 2 月, 美国 FDA 又批准该药用于治疗不能手术切除或发生转移的恶性胃肠道间质细胞瘤(gastrointestinal stromal tumours). 该药对其他肿瘤的临床试验也在进行中<sup>[2]</sup>. 甲磺酸伊马替尼于 2002 年在我国上市.

X 射线粉末衍射(XRD)法是对药物的多晶型研究最主要的手段, 已有较多文献报道<sup>[3-7]</sup>. 伊马替尼的分子结构如图 1 所示, 它具有  $\alpha$ 、 $\beta$  等多种晶型<sup>[8-11]</sup>, 目前对它的研究重在合成工艺及使其产业化, 公开的专利文献

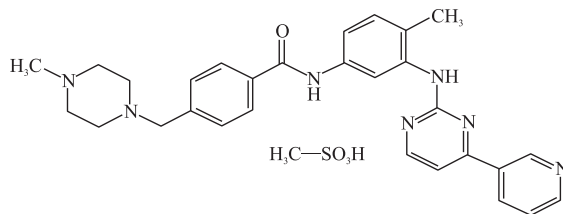


图 1 甲磺酸伊马替尼的分子结构

Fig. 1 Structure of imatinib mesilate (Mr 589.7)

收稿日期: 2013-04-23.

基金项目: 江苏省生物医药材料测试服务平台项目(BM2007132)、江苏省自然科学基金(BK2001111).

通讯联系人: 李钢, 教授, 研究方向: 药物多晶型研究. E-mail: ligangl@njnu.edu.cn

已有多篇<sup>[9-12]</sup>,而对其稳定性如在加热过程中和高湿条件下的结构稳定性研究尚未见报道.

1 材料与方法

1.1 材料

甲磺酸伊马替尼原料样品,样品批号为 YMTN-66-1,由南京圣和药业有限公司提供.纯度为 98% 以上.

1.2 仪器

1.2.1 X 射线粉末衍射仪

日本理学公司的 D/max 2500VL/PC 型转靶 X 射线衍射仪(XRD)及其原位高温附件(in situ high temperature).测定条件为管压:40 kV,管流:100 mA,Cu K $\alpha$  辐射,石墨弯晶单色器,DS=SS=1 $^{\circ}$ ,RS=0.3 mm.扫描速度:10 $^{\circ}$ ·min $^{-1}$ .步进间隔:0.02 $^{\circ}$ .

1.2.2 差式扫描量热仪

美国 PERKIN-ELMER 公司的差示扫描量热仪(Diamond DSC)测定条件:以氮气为保护气、升温速率为 10 $^{\circ}$ C·min $^{-1}$ ,升温范围为 25~300 $^{\circ}$ C,进行差示扫描量热分析(DSC).

2 结果与分析

2.1 甲磺酸伊马替尼的晶型

用 X 射线粉末衍射法测定了甲磺酸伊马替尼的晶型,表 1 列出了测量值与专利 CN102321070A 中的甲磺酸伊马替尼八强线数据,结果表明 YMTN-66-1 的甲磺酸伊马替尼原料为  $\alpha$  晶型.

图 2 为专利文献  $\alpha$ -晶型甲磺酸伊马替尼 XRD 图谱,图 3 为本批次甲磺酸伊马替尼 XRD 图谱,根据衍射数据和图谱比较,确定 YMTN-66-1 的甲磺酸伊马替尼原料为  $\alpha$  晶型.

表 1 X-Ray 测定数据

Table 1 X-Ray Data of Imatinib Mesylate

	YMTN-66-1	专利 CN102321070A
1	10.480	10.400
2	14.920	14.840
3	17.700	17.660
4	18.640	18.540
5	19.120	19.020
6	21.320	21.200
7	21.700	21.540
8	24.960	24.880

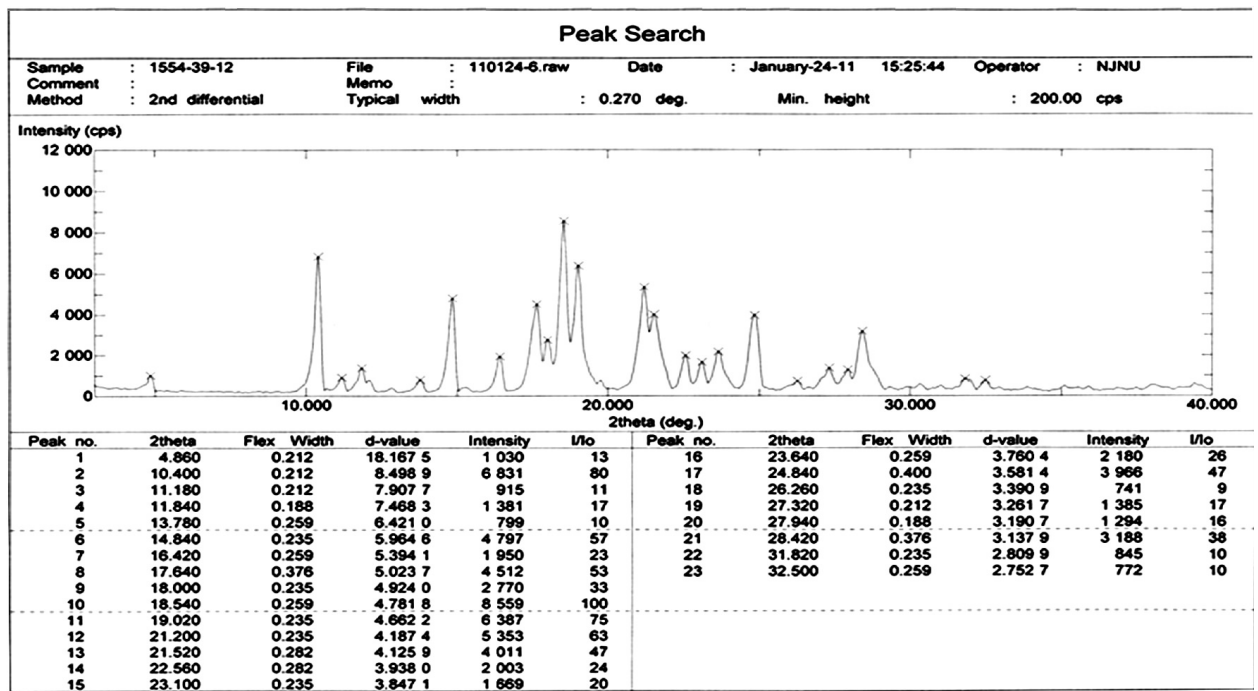


图 2 专利文献  $\alpha$ -晶型甲磺酸伊马替尼 XRD 图谱  
Fig.2 X-Ray figure of  $\alpha$  crystalline of imatinib mesylate

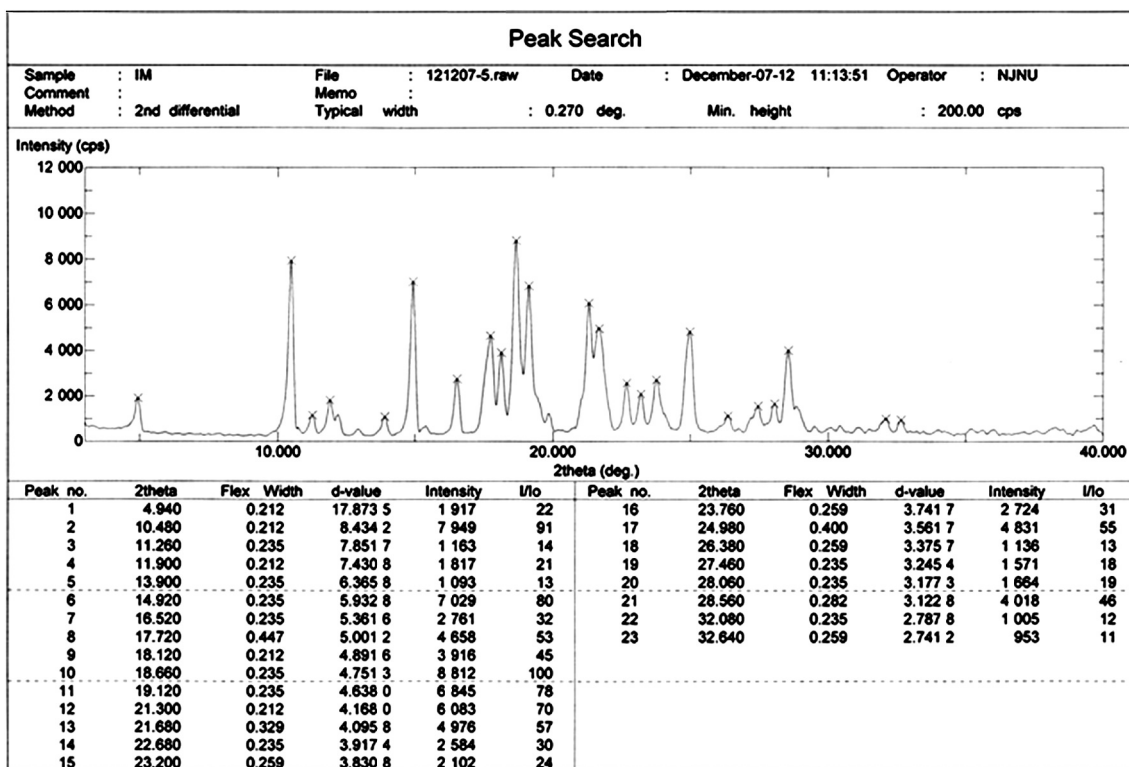


图3 YMTN-66-1 甲磺酸伊马替尼原料 XRD 图谱

Fig. 3 X-Ray figure of imatinib mesylate

## 2.2 测定不同温度下的稳定性

图4为甲磺酸伊马替尼的差示扫描量热分析图谱,由此可知在224.3℃时伊马替尼开始熔解,峰顶温度为226.2℃.用X射线衍射仪及原位高温附件,在真空条件下程序升温,测定其不同温度下晶型结构的变化.根据其差示扫描量热分析结果,将温度点设定到25℃、50℃、100℃、150℃、165℃、180℃、200℃共7个温度点,每个点恒温1min,然后保温检测其结构变化.图5显示的是伊马替尼在不同温度下的X射线衍射多重比较图谱.结果表明, $\alpha$ 晶型甲磺酸伊马替尼的晶型结构在该区间不随温度变化而改变.

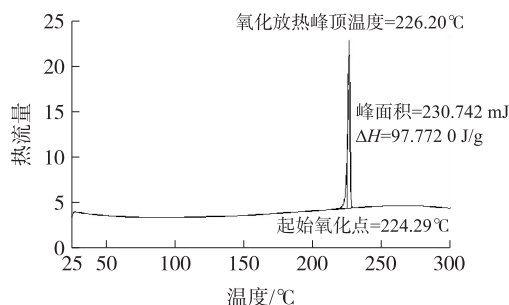


图4 甲磺酸伊马替尼的差示扫描量热分析图

Fig. 4 DSC pattern of imatinib mesylate

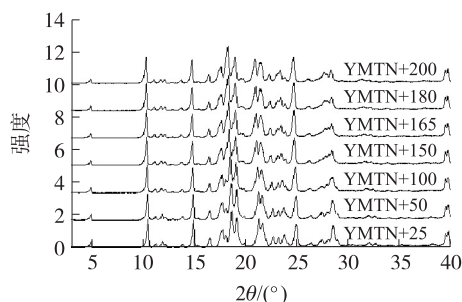

 图5  $\alpha$ 晶型甲磺酸伊马替尼在不同温度下的X射线衍射图谱

 Fig. 5 X-Ray patterns of  $\alpha$  crystalline of imatinib mesylate under different temperature

## 2.3 测定不同湿度下的稳定性

将甲磺酸伊马替尼置于恒湿密闭容器中,于25℃、RH 75%±5%条件下放置10天,在第5天和第10天取样检测,进行X射线衍射分析,检测其晶型结构变化情况.

将甲磺酸伊马替尼置于恒湿密闭容器中,于25℃、RH 92.5%±5%条件下放置10天,在第1天,第3天,第5天取样检测,进行X射线衍射实验,检测其结构变化状况.

不同湿度下的X射线衍射图谱结果如图6、图7所示.结果表明,在25℃、RH 75%±5%条件下, $\alpha$ 晶型甲磺酸伊马替尼的晶型较为稳定.在25℃、RH 92.5%±5%条件下, $\alpha$ 晶型甲磺酸伊马替尼晶型变化较大,向无定形转化,第3天就已经转化为非晶态.

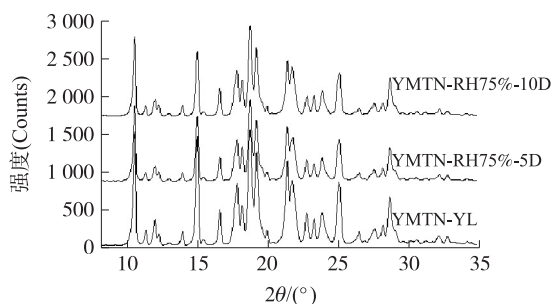


图 6 25 °C、RH 75%±5% 条件下放置第 5 天和第 10 天  
取样检测 X 射线衍射图谱

Fig. 6 X-ray patterns of 25 °C, RH 75%±5% for  
the first 5 days and 10 days

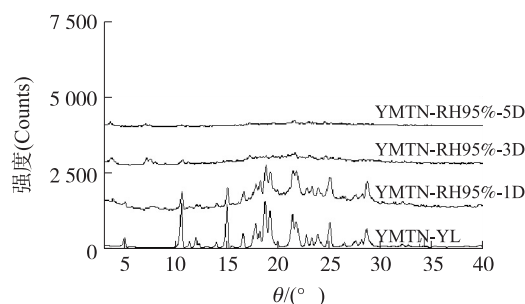


图 7 25 °C、RH 92.5%±5% 条件下放置第 1 天,第 3 天,  
第 5 天取样检测 X 射线衍射图谱

Fig. 7 X-ray diffraction patterns of the sample under the condition  
of 25 °C, RH 92.5%±5% after 1 day, 3 days, and 5 days

## 4 讨论

稳定性研究的目的是考察温度、湿度等对药物质量的影响,为制剂加工过程及工艺优化过程做参考. 本文采用 X 射线衍射法对甲磺酸伊马替尼原料样品的晶型进行分析,确定了它的晶型为  $\alpha$  型. 程序升温测定其在不同温度下的稳定性,发现伊马替尼在加热过程中直到分解前晶型结构稳定. 很多药物,特别是有机药物,在加热过程中会发生晶型的转变. 如那格列奈存在  $B$  晶型和  $H$  等多种晶型,其中  $B$  晶型在球磨或加热时会发生晶型的转化<sup>[3]</sup>,其热稳定性不如  $H$  晶型,不宜药用.

目前从已发表的专利及文献来看对伊马替尼的研究主要在合成工艺方面,而伊马替尼的晶型据文献报道多达 20 多种<sup>[9-12]</sup>,多晶型由于其晶格能差异导致溶解度、制剂溶出度和生物利用度的差异,有些有效、有些无效甚至有害,所以对药物多晶型及晶型稳定性研究是现代药品报批必不可少的工作.

本文通过对伊马替尼原料药  $\alpha$  晶型的测定分析与研究,给出了相关晶体结构数据,证明其在熔点前加热过程中和 RH 75%±5% 条件下的稳定性较好,而在 RH 92.5%±5% 状态下晶型不稳定,逐渐向无定形转化. 药物稳定性是评价药物有效期和安全期的重要指标之一,也是核定药物使用期的主要依据. 本文考察的是甲磺酸伊马替尼晶型的稳定性,它是药物稳定性的一部分. 而稳定性的研究是为了探索药物在贮藏期内质量变化的规律,保证药物在使用期内安全有效. 本文的研究结果为甲磺酸伊马替尼药物质量评价提供了参考数据.

## [参考文献]

- [1] Bree F, Sorbera L A, Fernandez R, et al. Imatinibmesilate (treatment of chronic myeloid leukemia bcr-abl tyrosine kinase inhibitor) [J]. Drugs of the Future, 2001, 26(6): 545-552.
- [2] 陈黎明. 抗肿瘤新药 STI-571 研究新进展[J]. 国外医学:肿瘤分册, 2002, 29(5): 333-337.
- [3] Yang L, Ru M L, Lang M D. The crystalline polymorph control and selection of gabapentin with polymer heteronuclei [J]. Acta Pharm Sin, 2010, 45: 109-113.
- [4] Li G, Su G Q, Xu Q W, et al. A new crystal form of nateglinide [J]. Acta Pharm Sin, 2001, 37: 532-534.
- [5] 黄长高, 李钢, 郑海辉, 等. 蒙脱石中  $\alpha$ -SiO<sub>2</sub> 的定量分析[J]. 药物分析杂志, 2009, 29(2): 265-268.
- [6] 朱侃, 陈小青, 马超, 等. 头孢克洛结构测定与分析[J]. 药物分析杂志, 2010, 30(11): 211-215.
- [7] 黄张洪, 赵惠, 吕利强, 等. 热分析技术及其应用[J]. 热加工工艺, 2010, 39(7): 19-23.
- [8] 李铭东, 李东, 吉民. 甲磺酸伊马替尼的合成[J]. 中国药学杂志, 2008, 43(3): 228-229.
- [9] 诺瓦提斯公司. 甲磺酸伊马替尼的  $\delta$  和  $\epsilon$  晶形: 中国, CN101243066A [P]. 2008-8-13.
- [10] 诺瓦提斯公司. 甲磺酸伊马替尼的  $F, G, H, I$  和  $K$  晶形: 中国, CN101312960A [P]. 2008-11-26.
- [11] 西科尔公司. 甲磺酸伊马替尼的多晶型及其制备方法以及无定型和  $\alpha$  型的甲磺酸伊马替尼: 中国, CN101573350A [P]. 2009-11-4.
- [12] 江苏省先声药物研究有限公司. 一种伊马替尼甲磺酸盐  $\alpha$  晶型新的制备方法: 中国, CN102146073A [P]. 2011-2-23.

[责任编辑:顾晓天]