

抗癌药达沙替尼的热稳定性与晶型研究

赵亚男, 陈小青, 朱侃, 李钢*

(南京师范大学分析测试中心, 江苏 南京 210046)

摘要: 本文对药物达沙替尼的热稳定性和晶型进行分析与研究。通过差示扫描量热仪 (DSC) 和热重分析仪 (TGA) 分析达沙替尼的热稳定性; 通过 X 射线粉末衍射仪 (XRD) 及其原位高温附件 (*in situ* high temperature) 测定达沙替尼试样的多晶型结构及相转变。结果表明, 达沙替尼存在两种晶型 (分子中分别含 1 个结晶水和 1.5 个结晶水), 在加热过程中两种晶型都会发生结构变化, 失去结晶水后, 最终变为相同的晶体结构, 其熔点分别为 285.68 °C 和 285.50 °C。

关键词: 达沙替尼; 热分析; X 线粉末衍射; 多晶型

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 09-1104-04

Thermostability and crystal structure of anticancer drug dasatinib

ZHAO Ya-nan, CHEN Xiao-qing, ZHU Kan, LI Gang*

(Test & Analysis Center, Nanjing Normal University, Nanjing 210046, China)

Abstract: This article studies the thermostability and the crystal structure of a new anticancer drug dasatinib. The thermostability of dasatinib was analyzed using the differential scanning calorimeter (DSC) and thermogravimetric analyzer (TGA), and the structural characteristics of polymorphism and crystalline transformation was determined using the X-ray powder diffractometry (XRD) with *in-situ* high temperature accessories. The results showed that dasatinib has at least two different crystal forms. The form-I has one crystalline water and form-II one and half, and in a heating-up processing both of them would change their crystal structures. After losing their crystalline water, both would change into the same crystalline form with no crystalline water. Their melting points were almost the same: form-I was 285.68 °C and form-II was 285.50 °C. The results of the study method would provide a comprehensive reference for the quality evaluation of dasatinib.

Key words: dasatinib; thermal analysis; X-ray powder diffraction; polymorphism

达沙替尼 (dasatinib), *N*-(2-氯-6-甲基苯基)-2-[[6-[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]-2-甲基-4-嘧啶基]氨基]-5-噻唑甲酰胺一水合物 (图 1), 是一种口服多重酪氨酸激酶抑制剂^[1], 用于治疗慢性髓细胞白血病和费城染色体阳性淋巴性白血病, 主要是抑制患者骨髓中白细胞的过量增殖, 常用于治疗由 BCR-ABL 激酶突变引起的白血病^[2]。

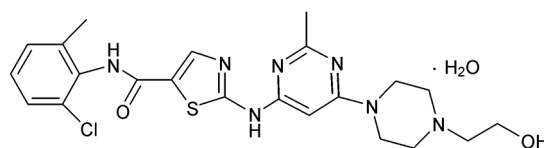


Figure 1 Structure of dasatinib (M_r 506.02)

对药物的晶型和热稳定性研究主要是借助于 X 射线粉末衍射 (XRD) 和热分析 (DSC-TG) 法, 已有较多文献^[3-7]报道。目前对达沙替尼的研究重在合成工艺并使其产业化, 而对其在加热过程中的结构变化尚未见报道。

文献^[8-10]报道, 达沙替尼存在多晶型, 本文中对

收稿日期: 2011-04-20.

基金项目: 江苏省自然科学基金资助项目 (BK2001111); 江苏省生物医药材料测试服务平台资助项目 (BM20007132).

*通讯作者 Tel: 86-25-85898176, E-mail: ligangl@njnu.edu.cn

两种晶型 (分别标记为晶型 I 和晶型 II) 进行了分析。

材料与方法

材料 达沙替尼样品由南京圣和药业有限公司提供。

热稳定测定 美国 Perkin-Elmer 公司差示扫描量热仪 (Diamond DSC) 和热重分析仪 (Pyris 1 TG)。测定条件: 以氮气为保护气, 升温速率为 $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, 升温范围为 $25\sim 300\text{ }^{\circ}\text{C}$, 进行 DSC 分析; 以氮气为保护气、升温速率为 $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, 升温范围为 $25\sim 350\text{ }^{\circ}\text{C}$, 进行热重分析 (TG)。

X 射线粉末衍射表征 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 α 辐射, 石墨弯晶单色器, $DS = SS = 1^{\circ}$, $RS = 0.3\text{ mm}$ 。扫描速度: $10^{\circ}\cdot\text{min}^{-1}$ 。步进间隔: 0.02° 。用 X 射线衍射仪及原位高温附件, 在真空条件下程序升温, 测定了两种晶型在不同温度下晶型结构的变化。

结果

1 热稳定测定分析

1.1 DSC 测定分析 从图 2 可知, 达沙替尼晶型 I 从 $90.83\text{ }^{\circ}\text{C}$ 开始出现缓慢吸热峰, 峰顶位置在 $112.25\text{ }^{\circ}\text{C}$, 推测为脱去结晶水的吸热峰, 在 $285.68\text{ }^{\circ}\text{C}$ 开始出现又有一明显吸热峰, 峰顶位置在 $286.69\text{ }^{\circ}\text{C}$, 推测为达沙替尼晶型 I 的熔点。该结果与相关文献^[7]给出的熔点在 $284\sim 290\text{ }^{\circ}\text{C}$ 一致。

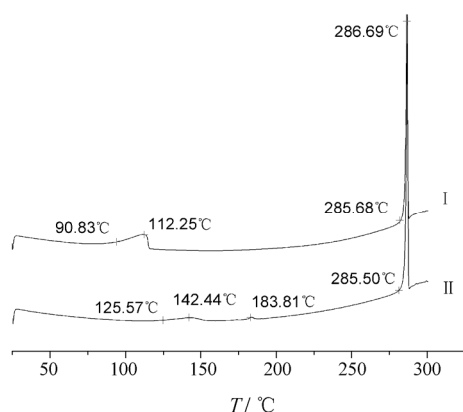


Figure 2 DSC pattern of dasatinib form- I and form- II

从图 2 中可知, 与晶型 I 不同的是, 晶型 II 在 $125.57\sim 200\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之间出现两个吸热峰。在 $285.50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 开

始出现明显的吸热峰, 在 $286.69\text{ }^{\circ}\text{C}$ 达到峰顶, 推测其为晶型 II 的熔点。

1.2 TG 测定分析 从晶型 I 的 TG 图 (图 3) 可知, 在 $80\sim 110\text{ }^{\circ}\text{C}$ 样品重量有明显下降, 失重量为 2.54%, 推测样品从 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 开始失去所含结晶水, $295.51\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之后重量急速下降, 推测其为样品的分解温度, 在此温度时失重量为 3.48%, 与达沙替尼的结构式中所含的一个水分子的含量 3.56% 接近, 证明结晶水已完全失去。推测达沙替尼晶型 I 分解时先失去结晶水再分解, 而且晶型 I 所含结晶水的数量为 1。

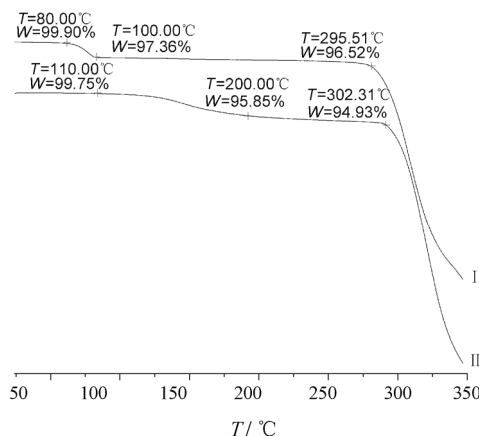


Figure 3 TG pattern of dasatinib form- I and form- II. T: Temperature; W: Weight

从图 3 可知, 达沙替尼的晶型 II 在 $110\sim 200\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之间有明显失重, 失重量为 3.90%, 失重量大于一个结晶水的百分含量。在 $302.31\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之后重量急速下降, 推测其为样品的分解温度; 此时失重量为 5.07%, 接近 1.5 个结晶水含量 5.24%, 推测晶型 II 含有 1.5 个结晶水, 分解时也是先失去结晶水再分解。

对比图 3 中两种晶型的 TG 图, 并结合 DSC 图谱分析, 可知达沙替尼晶型 II 的稳定性优于晶型 I。

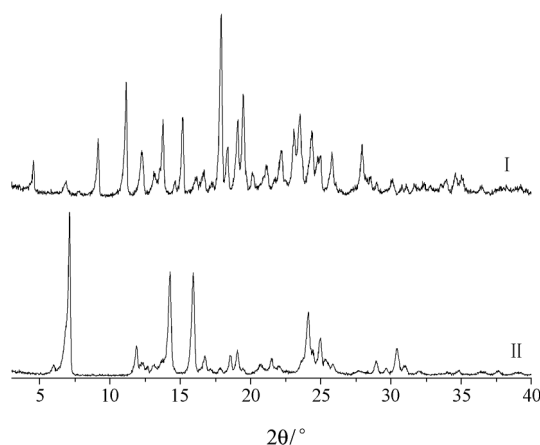
2 X 射线粉末衍射分析

从表 1 可知, 晶型 I 在 2θ 为 17.88° 时, 衍射强度最大, 晶型 II 则在 2θ 为 7.08° 左右。从两种晶型的 XRD (图 4 和表 1) 可看出两种晶型的衍射峰出现的角度和强度都存在明显差异。因此, 通过 XRD 所得数据可确定达沙替尼的不同晶型。

从图 5A 可以看出, 晶型 I 在 $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时晶型结构发生变化, 开始失去结晶水, 在衍射图上衍射峰 2θ 角度的变化主要发生在 $4^{\circ}\sim 20^{\circ}$ 。第 2 个明显的变化是在 $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2θ 主要在 4.54° 、 9.02° 、 15.16° 和 17.88° 的衍射峰消失, 出现了 7.18° 、 12.04° 、 14.41° 和 17.31° 的衍射峰, 此时已完全失去结晶水。从图 5B 可看出,

Table 1 XRD data of dasatinib polymorphs

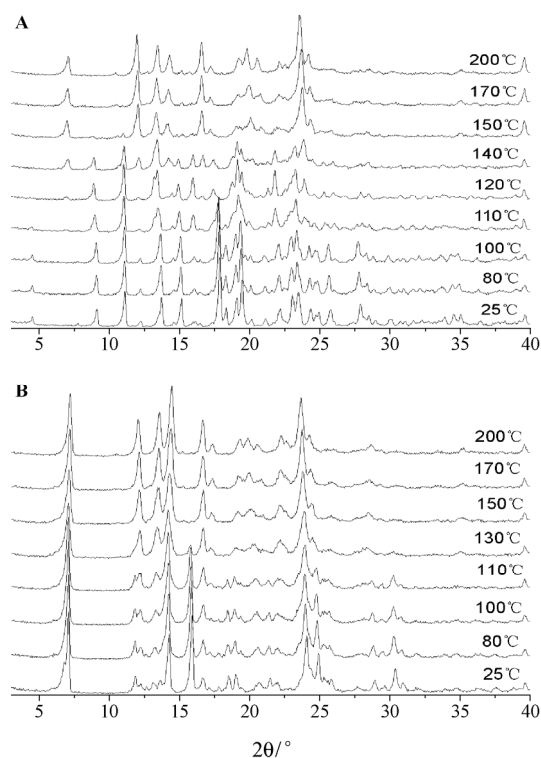
Polymorph	$2\theta/^\circ$	$d/\text{\AA}$	Intensity
Form I	4.54	19.44	10.7
	11.12	7.95	50.4
	13.74	6.45	43.0
	15.16	5.84	40.6
	17.88	4.96	100.0
	19.45	9.69	67.6
	19.46	4.56	25.8
	23.48	3.79	48.4
Form II	6.76	13.06	37.4
	7.08	12.48	100.0
	11.84	7.47	20.8
	14.23	6.21	72.5
	15.9	5.57	96.6
	24.08	3.69	67.8
	24.92	3.57	31.8
	30.40	2.94	27.0

**Figure 4** XRD pattern of dasatinib form- I and form- II

晶型 II 的结构变化温度主要在 100~200 °C 之间, 2θ 衍射峰的变化主要发生在 10°~20°, 在 15.9° 和 18.52° 的衍射峰消失, 出现了 12.04° 和 13.5° 衍射峰。两种晶型结构变化的温度范围与各自的热重分析中失重温度相符合。

讨论

本文采用热分析法对达沙替尼样品的两种晶型进行分析, 结果证实了样品有固定熔点, 且在一定的温度范围内的变化与相关文献^[7]报道相符。热分析的结果显示, 样品达沙替尼晶型 I 发生变化的温度较低 (从 80 °C 开始), 有固定的熔点, 且在分解时, 先失去结晶水, 再分解。样品达沙替尼晶型 II 发生变化的温度较高 (从 110 °C 开始), 也有固定的熔点, 但分解的过程复杂。两种晶型相比较, 晶型 II 的热力学

**Figure 5** XRD patterns of dasatinib form- I (A) and form- II (B) at various temperature

稳定性更好。X 射线粉末衍射分析确定该两种样品均呈结晶状态。程序升温测定两种晶型在不同温度下的稳定性, 发现达沙替尼在加热过程中晶型结构会发生变化直到分解, 结构变化主要发生在 110 °C 之后, 与热分析结果一致。

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: 那格列奈的 B 晶型在球磨或加热时会发生晶型的变化^[11], 而 X2 晶型会在 110 °C 时转化为较稳定的 B 晶型^[12]。从差示扫描量热分析图 (图 2) 可见, 热分析过程中吸热峰有明显差异, 且热重分析中失重范围也有明显的差异, 但是达沙替尼样品的晶型 I 和晶型 II 的最终熔点相接近。说明两种晶型结构都随着温度变化而发生变化, 尽管过程有差异, 但最终无水达沙替尼的晶体结构相同。

为验证以上结果, 结合热分析图谱, 对晶型 I 选取了 9 个温度点 (25、80、100、110、120、140、150、170 和 200 °C) 进行了 X 射线粉末衍射, 并得到了相关图谱 (图 5)。同样的方法, 对晶型 II 选取了 8 个温度点 (25、80、100、110、130、150、170 和 200 °C) 进行了 X 射线粉末衍射 (图 5)。比较可见: ① 晶型 I 与晶型 II 在加热时晶型结构都发生了变化; ② 晶型 I 在 150 °C 之后晶型结构不再变化, 晶型 II 的晶型结构变化在 130 °C 之后也不再变化; ③ 晶型 I 与晶

型 II 最终都转化为相同的不含结晶水的第 3 种晶型结构, 故而两种晶型最终熔点相接近, 与 DSC 结果吻合。

本文通过对抗癌新药达沙替尼的热稳定及晶型的测定分析与研究, 给出了相关的数据, 为达沙替尼的深入研究及开发提供了参考数据。

致谢: 南京圣和药业沙向阳博士提供实验所需材料及帮助。

References

- [1] Zhang SN, Wei HT, Ji M. Synthesis of dasatinib [J]. Chin J Pharm (中国医药工业杂志), 2010, 41: 161-163.
- [2] Shah NP. Dasatinib [J]. Drugs Today (Barc), 2007, 43: 5-12.
- [3] Yang L, Ru ML, Lang MD. The crystalline polymorph control and selection of gabapentin with polymer heteronuclei [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2010, 45: 109-113.
- [4] Li G, Su GQ, Xu QW, et al. A new crystal form of nateglinide [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2001, 37: 532-534.
- [5] Huang CG, Li G, Zhen HH, et al. The quantitative analysis of α -SiO₂ in montmorillonite [J]. Chin J Pharm Anal (药物分析杂志), 2009, 29: 265-268.
- [6] Zhu K, Chen XQ, Ma C, et al. Determination and analyze the structure of cefaclor [J]. Chin J Pharm Anal (药物分析杂志) 2010, 30: 2011-2015.
- [7] Huang ZH, Zhao H, Lv LQ, et al. Thermal analysis and its application [J]. Hot Working Technol (热加工工艺), 2010, 39: 19-23.
- [8] Wang W, Zhai X, Wang G, et al. Study on synthetic process of dasatinib [J]. Chin J Med Chem (中国药物化学杂志), 2009, 19: 36-38.
- [9] Yang R, Yang H, Xu YX. The research on polymorphism and synthetic of dasatinib: CN, 201019026056.3 [P]. 2010-11-24.
- [10] Bristol-miers spence KuiBu company. The preparation method of the kinase inhibitors 2-amino thiazole-5-aromatic formamide: CN, 200580011916.6 [P]. 2007-06-13.
- [11] Li G, Xu QW, Mo XY, et al. Study on stability of nateglinide polymorphism [J]. Acta Chim Sin (化学学报), 2003, 61: 291-294.
- [12] Cheng YK, Li G, Huang CG. Studied on polymorphism and transformation of nateglinide [J]. Chin J Pharm Anal (药物分析杂志), 2008, 28: 949-951.