

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202492081 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.11.15(22) Дата подачи заявки
2023.02.21(51) Int. Cl. C07C 211/14 (2006.01)
A61K 31/132 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(54) ТЕТРАГИДРОХЛОРИД ТРИЕНТИНА И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ, А ТАКЖЕ СОДЕРЖАЩАЯ ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(31) 202210168899.2

(32) 2022.02.23

(33) CN

(86) PCT/CN2023/077332

(87) WO 2023/160520 2023.08.31

(71) Заявитель:
ЮЙ-ДЖЕТ КО., ЛТД. (CN)

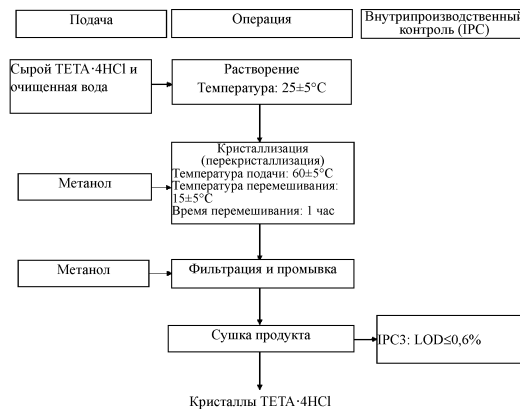
(72) Изобретатель:

Пэри Чэри-их, Лиан Мин-жэнь, Линь
Юй-чэнь, Фэн Тай-юнь (CN)

(74) Представитель:

Абильманова К.С. (KZ)

(57) Способ получения кристаллов тетрагидрохлорида триентина, при котором антирастворитель при температуре подачи добавляют в раствор тетрагидрохлорида триентина и перемешивают для кристаллизации, где температура подачи варьирует в диапазоне от 50 до 75°C, а антирастворитель представляет собой спиртовой растворитель. Новый тетрагидрохлорид триентина с пиками XRPD, которые обнаруживаются при 21,9, 24,8, 25,2, 28,0 и 35,6±0,1° 2θ, для стабильного хранения фармацевтической композиции, полученной с помощью тетрагидрохлорида триентина.



A1

202492081

202492081

A1

ТЕТРАГИДРОХЛОРИД ТРИЕНТИНА И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ, А ТАКЖЕ СОДЕРЖАЩАЯ ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

Ссылка на родственные заявки

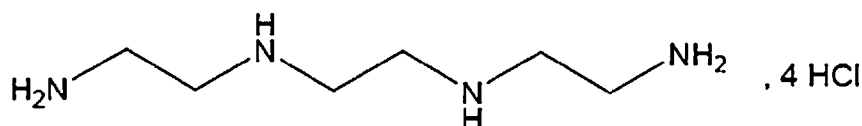
Настоящая заявка основана на заявке Китая № 202210168899.2, поданной 23 февраля 2022 года, и испрашивает ее приоритет, раскрытие которой настоящим включено в данный документ посредством ссылки во всей ее полноте.

Область техники изобретения

Настоящее изобретение относится к области тетрагидрохлорида триентина. Более конкретно, настоящее изобретение относится к синтезу и вариантам применения тетрагидрохлорида триентина.

Предпосылки изобретения

Триентин (ТЕТА) с химической структурой, представленной в формуле 1, в основе своей структуры имеет четыре атома азота для захвата атомов меди с целью выведения избытка атомов меди из организма человека и частой терапии болезни Вильсона. В настоящее время триентин применим в основном для различных видов лечения и исследований, предусматривающих использование гидрохлоридных солей, то есть дигидрохлорида триентина (ТЕТА·2HCl) и тетрагидрохлорида триентина (ТЕТА·4HCl).



(Формула 1)

Как раскрыто в патенте № CN102924289B, «Способ синтеза гидрохлорида триентина (Synthetic process of hydrochloric acid trientine)», стабильность TETA·2HCl хуже, чем у TETA·4HCl. Как раскрыто в патенте № TW202002956A, «Кристаллическая форма тетрагидрохлорида триэтиленetetрамина и варианты ее фармацевтического применения (Crystalline form of triethylenetetramine tetrachloride and its pharmaceutical uses)», TETA·4HCl, полученный способом, раскрытым в WO 2006/027705, является характерным для кристаллической формы, называемой формой А. В таблетках, изготовленных с применением формы А TETA·4HCl, после шестимесячного хранения при температуре 40°C и 75% RH обнаружены обесцвеченные остатки. Для сравнения, таблетка, изготовленная с применением формы В TETA·4HCl, менее обесцвечивается и более стабильна с течением времени. Однако способ, раскрытый в TW202002956A, подвергают критике за сложность и неудобство процесса его реализации по причине получения формы В TETA·4HCl в условиях низкотемпературной кристаллизации и затравки.

Соответственно, необходимо исправить недостатки стабильности TETA·4HCl и способа получения TETA·4HCl в предшествующем уровне техники.

Краткое описание изобретения

В силу вышеуказанной проблемы настоящее изобретение направлено на создание способа получения кристаллов тетрагидрохлорида триентина, который предусматривает стадию 1: антирастворитель при температуре подачи добавляют в раствор тетрагидрохлорида триентина и перемешивают для кристаллизации, где температура подачи составляет в диапазоне от 50°C до 75°C, а антирастворитель представляет собой спиртовой растворитель.

В связи с этим спиртовой растворитель может представлять собой метанол (MeOH) или этанол и предпочтительно метанол.

В связи с этим перемешивание проводят в течение по меньшей мере одного часа при конкретной температуре, которая составляет в диапазоне от 5°C до 25°C и предпочтительно составляет 15±5°C.

В связи с этим стадия 1 дополнительно предусматривает сушку кристаллов с LOD (потерей при сушке) кристаллов <1%.

В связи с этим стадия 1 дополнительно предусматривает (a) предварительную стадию 1: реакционную жидкость получают путем перемешивания раствора дигидрохлорида триентина (TETA·2HCl) и кислого раствора для подкисления; (b) предварительную стадию 2: реакционную жидкость, в которую добавляют спиртовой антирастворитель и перемешивают для кристаллизации сырого тетрагидрохлорида триентина.

В связи с этим реакционная жидкость характеризуется значением pH ≤2,0.

В связи с этим спиртовой антирастворитель на предварительной стадии 2 представляет собой метанол или этанол и предпочтительно метанол.

В связи с этим перемешивание на предварительной стадии 2 проводят в течение по меньшей мере двух часов при конкретной температуре, которая составляет в диапазоне от 15°C до 35°C и предпочтительно составляет 25±5°C.

В связи с этим предварительная стадия 2 дополнительно предусматривает сушку сырого тетрагидрохлорида триентина таким образом, чтобы LOD (потеря при сушке) сырого тетрагидрохлорида триентина составляла <10%.

Настоящее изобретение также направлено на получение тетрагидрохлорида триентина, где кристаллы тетрагидрохлорида триентина характеризуются пиками XRPD, которые обнаруживаются при 21,9, 24,8, 25,2, 28,0 и 35,6±0,1° 2θ.

Настоящее изобретение также направлено на получение фармацевтической композиции, содержащей либо кристаллы тетрагидрохлорида триентина, полученные с помощью указанного способа, либо тетрагидрохлорид триентина.

В связи с этим фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемую среду.

В связи с этим среда содержит растворяющее средство, разбавитель, смазывающее вещество, связующее средство, деполимеризующее средство, шипучую смесь, краситель, подсластитель, смачивающее средство или нетоксичное и фармацевтически неактивное вещество для фармацевтической смеси.

В связи с этим растворяющее средство выбрано из циклодекстрина или модифицированного циклодекстрина; разбавитель выбран из лактозы, декстрозы, сахарозы, целлюлозы, кукурузного крахмала или картофельного крахмала; смазывающее вещество выбрано из диоксида кремния, талька, стеариновой кислоты, стеарата магния, стеарата кальция или полиэтиленгликоля; связующее средство выбрано из крахмала, трагакантовой камеди, желатина, патоки, аравийской камеди, сорбита, метилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы или поливинилпирролидона; деполимеризующее средство выбрано из крахмала, альгиновой кислоты, альгината или крахмалгликолята натрия; смачивающее средство выбрано из лецитина, полисорбата или лаурилсульфата.

В связи с этим состав из фармацевтической композиции может представлять собой раствор, эмульсию, суспензию, порошки, таблетку, пилюлю, пастилку или капсулу.

Настоящее изобретение также направлено на получение либо кристаллов тетрагидрохлорида триентина, полученных с помощью указанного способа получения, либо тетрагидрохлорида триентина для получения фармацевтической композиции, с помощью которой предупреждают или лечат болезнь Вильсона.

Таким образом, в настоящем изобретении предложены кристаллы формы N ТЕТА·4НСI и способ их получения. ТЕТА·4НСI по настоящему раскрытию легко получить с высокой степенью выхода. Более того, как видно из результатов

тестирования, кристаллы формы N ТЕТА·4НСІ и содержащая их фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию характеризуются хорошей стабильностью и противовлагопоглощением без недостатков, присущих хранению ТЕТА·4НСІ и содержащих его таблеток в предшествующем уровне техники.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлена блок-схема получения сырого ТЕТА·4НСІ по настоящему раскрытию;

на фиг. 2 представлена блок-схема получения кристаллов ТЕТА·4НСІ по настоящему раскрытию;

на фиг. 3 проиллюстрированы результаты тестирования методом XRPD-анализа для ТЕТА·4НСІ в одном варианте осуществления настоящего раскрытия;

на фиг. 4 проиллюстрированы результаты тестирования влагопоглощения таблетками ТЕТА·4НСІ по настоящему раскрытию;

на фиг. 5 проиллюстрированы результаты тестирования методом XRPD-анализа для ТЕТА·4НСІ в одном варианте осуществления настоящего раскрытия;

на фиг. 6 проиллюстрированы результаты тестирования методом XRPD-анализа для сравнительного примера в одном варианте осуществления;

на фиг. 7 проиллюстрированы результаты тестирования стабильности ТЕТА·4НСІ по настоящему раскрытию и сравнительного примера после хранения в течение одного месяца соответственно;

на фиг. 8 проиллюстрированы результаты тестирования стабильности ТЕТА·4НСІ по настоящему раскрытию и сравнительного примера после хранения в течение одного месяца соответственно;

на фиг. 9 проиллюстрированы результаты тестирования стабильности ТЕТА·4НСІ по настоящему раскрытию и сравнительного примера после хранения в течение трех месяцев соответственно;

на фиг. 10 проиллюстрированы результаты тестирования стабильности ТЕТА·4НСІ по настоящему раскрытию и сравнительного примера после хранения в течение трех месяцев соответственно.

Подробное описание изобретения

Технические и научные термины в патентном описании обычно понятны специалистам в данной области техники, если не указано иное.

Существительное в форме единственного числа в патентном описании или формуле изобретения может относиться к нескольким объектам, если не указано иное.

Такое слово, как «или» или «и», относится к «и/или», если не указано иное. Более того, такое слово, как «содержать» или «включать», является открытым термином. Описания в предыдущем разделе относятся к общей причастности, но не должны толковаться как ограничения предмета настоящего изобретения.

Термины «терапия», «применяемый в терапии» и другие подобные термины означают любой способ смягчения, улучшения, облегчения или устранения у пациента диагностируемых состояний и/или симптомов, связанных с данными состояниями, а также предупреждения данных состояний или любых связанных с ними симптомов.

Термин «фармацевтически приемлемый» означает вещество или композицию и другие компоненты содержащей его фармацевтической смеси, совместимые друг с другом, но не ухудшающие симптомы у пациента.

Термин «фармацевтически приемлемая среда» предусматривает один или несколько типов ингредиентов, выбранных из растворителя, эмульгатора, суспендирующего средства, разлагающего средства, связующего средства,

вспомогательного вещества, стабилизатора, хелатирующего средства, разбавителя, гелеобразующего средства, консерванта, смазывающего средства, поверхностно-активного вещества и другой аналогичной среды, применимой к настоящему изобретению.

Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» предусматривает без ограничения по меньшей мере один ингредиент, выбранный из полимера, смолы, пластификатора, наполнителя, смазывающего средства, разбавителя, адгезива, разрыхлителя, растворителя, соразтворителя, межфазного средства, консерванта, подсластителя, ароматизатора, красителя или пигмента фармацевтического класса и связующего средства.

Термин «эффективная доза» означает определенную дозу для ожидаемого биологического ответа от живого организма, но не для восстановления живого организма. Как будет понятно специалисту с общедоступными сведениями, эффективная доза фармацевтической композиции может меняться в зависимости от таких следующих факторов, как ожидаемая биологическая конечная точка, подлежащий доставке биоактиватор, композиция инкапсулирующей матрицы и целевая ткань.

Термин «фармацевтическая композиция» означает твердую или жидкую композицию, форма, концентрация и чистота которой применимы для лечебного введения пациенту, у которого после введения вызывается ожидаемое физиологическое изменение; фармацевтическая композиция является стерильной и/или апиrogenной.

Термин «подача» означает, что вещества подают в реакционный бак в ходе технологического процесса.

Термин «внутрипроизводственный контроль (IPC)» означает отслеживание и корректировку технологического процесса в ходе производства.

Термин «антирастворитель» означает растворитель, с помощью которого снижают растворимость растворенного вещества.

Термин «подкисление» означает, что твердое вещество или жидкость, в которые добавлены соответствующие кислоты, являются кислыми и вступают в реакцию в связи с их кислотностью.

Термин «кристаллизация» означает, что получают кристаллы из растворенных веществ, перенасыщенных в растворе.

Термин «промывка» означает, что продукт, полученный в результате технологического процесса, промывают конкретным растворителем.

Термин «потеря при сушке (LOD)» означает потерю массы продукта, который был высушен до постоянной массы.

Термин «перекристаллизация» означает, что вещества или кристаллы повторно растворяют в растворителе и перекристаллизовывают из раствора.

Способ получения тетрагидрохлорида триентина по настоящему раскрытию предусматривает получение сырого тетрагидрохлорида триентина (сырого ТЕТА·4НСl) из ТЕТА·2НСl и, при необходимости, дополнительное получение ТЕТА·4НСl из сырого ТЕТА·4НСl.

Получение сырого тетрагидрохлорида триентина (ТЕТА·4НСl)

В одном варианте осуществления настоящего раскрытия для получения сырого ТЕТА·4НСl, например, ТЕТА·2НСl смешивают и растворяют в очищенной воде, в которую дополнительно добавляют кислый раствор для подкисления; в указанный выше раствор добавляют антирастворитель и непрерывно перемешивают для кристаллизации; прореагировавшие суспензии фильтруют для промывки, потери массы при сушке и получения сырого ТЕТА·4НСl.

При получении антирастворителем может быть растворитель, в котором ТЕТА·4НСl вообще не растворяется. Например, антирастворитель предусматривает без ограничения этанол или метанол и предпочтительно метанол; кислый раствор может быть обычным при подкислении раствором.

Например, кислым раствором является раствор соляной кислоты и предпочтительно раствор соляной кислоты с концентрацией более 35%.

Для эффективного получения сырого ТЕТА·4НСl массовое соотношение ТЕТА·2НСl к очищенной воде составляет в диапазоне от 0,5:1 до предпочтительно 1:1; температура подкисления составляет в диапазоне от 10°C до 40°C и предпочтительно 20±10°C; значение рН реакционной жидкости для подкисления составляет $\leq 2,0$; температура подлежащего добавлению антирастворителя составляет в диапазоне от 10°C до 40°C и предпочтительно 20±10°C; массовое соотношение антирастворителя к ТЕТА·2НСl составляет в диапазоне от 2:1 до 6:1 и предпочтительно 4:1; температура кристаллизации составляет в диапазоне от 15°C до 35°C и предпочтительно 25±5°C; продолжительность непрерывного перемешивания раствора составляет по меньшей мере два часа; потеря массы при сушке (LOD) продукта составляет менее 10% и предпочтительно не более 5,0%.

Получение кристаллов тетрагидрохлорида триентина (ТЕТА·4НСl)

В одном варианте осуществления настоящего раскрытия для получения кристаллов ТЕТА·4НСl, например, сырой ТЕТА·4НСl смешивают и растворяют в очищенной воде, в которую дополнительно добавляют антирастворитель и непрерывно перемешивают для перекристаллизации; прореагировавшие суспензии фильтруют для промывки, потери массы при сушке и получения кристаллов ТЕТА·4НСl.

При получении антирастворителем может быть растворитель, в котором ТЕТА·4НСl вообще не растворяется. Например, антирастворитель предусматривает без ограничения этанол или метанол и предпочтительно метанол.

Для эффективного получения кристаллов ТЕТА·4НСl массовое соотношение сырого ТЕТА·4НСl к очищенной воде составляет в диапазоне от 1:1 до 1:2 и предпочтительно 1:1,2; температура растворенного в очищенной воде сырого

ТЕТА·4НСІ составляет в диапазоне от 15°C до 35°C и предпочтительно 25±5°C; массовое соотношение сырого ТЕТА·4НСІ к антирастворителю составляет в диапазоне от 1:2 до 1:6 и предпочтительно 1:4; температура подачи антирастворителя составляет в диапазоне от 50°C до 75°C и предпочтительно 60±5°C; температура непрерывного перемешивания составляет в диапазоне от 5°C до 25°C и предпочтительно 15±5°C; продолжительность непрерывного перемешивания составляет по меньшей мере один час; потеря массы при сушке (LOD) продукта составляет менее 1% и предпочтительно не более 0,6%.

Фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию основана на хорошо известных специалистам в данной области техники, обладающим общедоступными сведениями, технологиях получения состава, получаемого с использованием эффективных ингредиентов или композитов, представленных в настоящем раскрытии, а также по меньшей мере фармацевтически приемлемой среды, которая необходима в фармацевтической композиции. Состав предусматривает без ограничения раствор, эмульсию, суспензию, порошки, таблетку, пилюлю, пастилку, капсулу и другой аналогичный состав, применимый к настоящему изобретению.

Более того, путь введения фармацевтической композиции по настоящему раскрытию предусматривает без ограничения пероральное введение, инъекцию, введение через слизистую оболочку, трансдермальную доставку и другие аналогичные пути введения, применимые к фармацевтической композиции по настоящему раскрытию; предпочтительным путем введения фармацевтической композиции является пероральное введение.

Применимый состав может быть получен специалистами в данной области техники, обладающими общедоступными сведениями, с использованием ТЕТА·4НСІ по настоящему раскрытию и по меньшей мере фармацевтически приемлемой среды в соответствии с существующими методиками. Например, фармацевтическую композицию в виде перорального состава в одном варианте осуществления получают на следующих стадиях. Стадия 1: кристаллы

ТЕТА·4НС1 по настоящему раскрытию измельчают или гранулируют согласно требованиям; стадия 2: кристаллы ТЕТА·4НС1 и фармацевтически приемлемую среду объединяют друг с другом для получения смеси согласно требованиям.

В случае перорального состава, изготавливаемого в виде таблеток, после стадии 2 следует больше стадий. Стадия 3: из смеси после прессования изготавливают таблетки; стадия 4: таблетки покрывают сахаром или тонкой оболочкой согласно требованиям. В случае перорального состава, изготавливаемого в виде капсул или порошков, после стадии 2 следует еще одна стадия — инкапсуляция смеси в капсулы. Более того, существуют и другие основные стадии, доступные производителям фармацевтических препаратов, в том числе без ограничения измельчение, гранулирование, покрытие сахаром или покрытие тонкой оболочкой.

В настоящем раскрытии фармацевтически приемлемые среды включают без ограничения растворяющие средства, разбавители, смазывающие вещества, связующие средства, деполимеризующие средства, шипучие смеси, красители, подсластители, смачивающие средства или нетоксичные и фармацевтически неактивные вещества для фармацевтической смеси. Растворяющие средства включают без ограничения циклодекстрин или модифицированный циклодекстрин; разбавители предусматривают без ограничения лактозу, декстрозу, сахарозу, целлюлозу, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; смазывающие вещества предусматривают без ограничения диоксид кремния, тальк, стеариновую кислоту, стеарат магния, стеарат кальция или полиэтиленгликоль; связующие средства предусматривают без ограничения крахмал, трагакантовую камедь, желатин, патоку, аравийскую камедь, сорбит, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливинилпирролидон; деполимеризующие средства предусматривают без ограничения крахмал, альгиновую кислоту, альгинат или крахмалгликолят натрия; смачивающие средства предусматривают без ограничения лецитин, полисорбат или лаурилсульфат.

В настоящем раскрытии фармацевтическая композиция содержит не более 85% (мас./мас.) ТЕТА·4НСl; например, в одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит 50% (мас./мас.) ТЕТА·4НСl. Кроме того, фармацевтическая композиция предпочтительно является стерильной и апиrogenной.

Все материалы, применяемые по настоящему раскрытию, являются коммерчески доступными, если не указано иное.

Новизна настоящего изобретения и его конкретные характеристики раскрыты далее в формуле изобретения; технические признаки по настоящему раскрытию понимаются так, как они раскрыты в патентном описании и поясняются в предпочтительных вариантах осуществления и графических материалах, основанных на замысле настоящего изобретения.

Настоящее изобретение поясняется приведенными далее вариантами осуществления, которые не следует рассматривать как примеры, ограничивающие настоящее изобретение.

Вариант осуществления 1. Синтез ТЕТА·4НСl

Получение сырого тетрагидрохлорида триентина (ТЕТА·4НСl)

Как показано на блок-схеме на фиг. 1, 10 кг дигидрохлорида триентина (ТЕТА·2НСl) и 10 кг очищенной воды (PW) заливают в реакционный бак и растворяют при температуре $25\pm 5^\circ\text{C}$. При температуре реакционного бака $15\pm 5^\circ\text{C}$ в него добавляют 35% соляную кислоту (9,45~9,9 кг; $20\pm 10^\circ\text{C}$) для подкисления при температуре $20\pm 10^\circ\text{C}$, в течение которого значение pH реакционного раствора поддерживают на уровне $\leq 2,0$. Затем при температуре реакционного бака $15\pm 5^\circ\text{C}$ в реакционный бак для кристаллизации добавляют 40 кг метанола (MeOH) с внутренней температурой $20\pm 10^\circ\text{C}$. Реакционный бак далее поддерживают при температуре $25\pm 5^\circ\text{C}$, а реагенты в реакционном баке перемешивают в течение по меньшей мере двух часов. Суспензии, отфильтрованные из реакционного бака, дважды промывают метанолом по 25 кг

каждый раз. Конечный продукт, сырой ТЕТА·4НСІ, получают, когда LOD после сушки составляет менее 5%.

Получение ТЕТА·4НСІ (тетрагидрохлорида триентина)

Как показано на блок-схеме на фиг. 2, сырой ТЕТА·4НСІ, полученный в предыдущем процессе, и очищенную воду в 1,2-кратном по массе количестве относительно сырого ТЕТА·4НСІ заливают в реакционный бак и растворяют при температуре $25\pm 5^\circ\text{C}$; дополнительно в реакционный бак при температуре $60\pm 5^\circ\text{C}$ добавляют метанол в четырехкратном по массе количестве относительно ТЕТА·4НСІ. Затем реакционный бак охлаждают и доводят до температуры $15\pm 5^\circ\text{C}$, при которой реагенты в реакционном баке перемешивают в течение по меньшей мере одного часа для перекристаллизации. Суспензии в реакционном баке фильтруют и дважды промывают метанолом каждый раз в 2,5-кратном по массе количестве относительно сырого ТЕТА·4НСІ. Конечный продукт, ТЕТА·4НСІ, получают, когда LOD после сушки составляет менее 0,6%.

Вариант осуществления 2. Анализ кристаллов ТЕТА·4НСІ

ТЕТА·4НСІ, полученный в варианте осуществления 1, анализируют методом рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD). Как показано на фиг. 3 для результатов тестирования, кристаллы ТЕТА·4НСІ с пиками XRPD, обнаруженными при $21,9$, $24,8$, $25,2$, $28,0$ и $35,6\pm 0,1^\circ 2\theta$, обозначены как форма N.

Вариант осуществления 3. Тест на стабильность 1

Согласно способу, раскрытому в Фармакопее США (USP), примеси в ТЕТА·4НСІ, синтезированном в варианте осуществления 1 и хранившемся при определенной температуре (от 25°C до 40°C) и относительной влажности (от 60% RH до 75% RH) в течение одного месяца, анализируют с помощью тонкослойной хроматографии (TLC) на хроматографическую чистоту. Как показано в таблице 1 для результатов тестирования, никаких примесей в ТЕТА·4НСІ, хранившемся при определенной температуре и относительной

влажности в течение одного месяца, не обнаружено, а стабильность ТЕТА·4НСІ по настоящему раскрытию является достаточно хорошей.

Таблица 1

	Стандарт	Результат тестирования		
		25°C; 60%	30°C; 65%	40°C; 75%
Хроматографическая чистота, часть I		RH	RH	RH
Диэтилентриамин (ДЕТА)	Не более 0,3% мас./мас.	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
1-(2-аминоэтил)пиперазин (АЕР)	Не более 1,0% мас./мас.	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
Прочие примеси	Не более 0,5% мас./мас.	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
Хроматографическая чистота, часть II		25°C, 60% RH	30°C, 65% RH	40°C, 75% RH
Трис-(2-аминоэтил)амин (ТАЕА)	Не более 0,5% мас./мас.	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
Общее количество примесей (часть I и часть II)	Не более 2,0% мас./мас.	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено

*Не обнаружено: ниже предела количественного определения (BQL)

Вариант осуществления 4. Тест на стабильность 2

Из ТЕТА·4НСІ, полученного в варианте осуществления 1 и спрессованного, изготавливают таблетки, которые затем хранят в течение трех месяцев в условиях температуры 25°C и 60% RH или 40°C и 75% RH для анализов содержания ТЕТА·4НСІ и любой примеси.

Как показано в таблице 2 для результатов тестирования, в таблетках, хранившихся в течение трех месяцев, не обнаружено значимого разрушения ТЕТА·4НСl, а все примеси идентичны исходным примесям и их количество ниже предела количественного определения.

Таблица 2

Предмет тестирования	Стандарт	Исходное количество	Результат тестирования	
			25°C; 60% RH	40°C; 75% RH
Содержание ТЕТА·4НСl	90,0%~110,0 % ТЕТА·4НСl (Заявленное количество)	97,5%	97,4%	97,5%
Пиперазин-1,4-диэтиламин (примесь PDEA)	Не более 0,15%	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
N'-(2-пиперазин-1-илэтил)этан-1,2-диамин (примесь PEDА)	Не более 0,15%	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
Трис-(2-аминоэтил)амин (ТАЕА)	Не более 0,15%	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
Диэтилентриамин (DETA)	Не более 0,15%	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
1-(2-аминоэтил)пиперазин (АЕР)	Не более 0,15%	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено

*Не обнаружено: ниже предела количественного определения (BQL)

Вариант осуществления 5. Тест на влагопоглощение

Таблетки из варианта осуществления 4, хранившиеся в течение одного месяца в условиях температуры 25°C и 75% RH, тестируют на влагопоглощение и сравнивают с другими коммерчески доступными продуктами в качестве

сравнительных примеров, например, Curgior[®] (таблетки формы В ТЕТА·4НСІ) и капсулами ТЕТА·2НСІ. Как показано на фиг. 4 для результатов тестирования, не обнаружено значимо влагопоглощающих и более тяжелых таблеток, изготовленных с использованием кристаллов ТЕТА·4НСІ по настоящему раскрытию, однако масса коммерчески доступных капсул ТЕТА·2НСІ была на 75% тяжелее первоначальной массы по причине влагопоглощения. Из результатов тестирования видно, что таблетки, изготовленные с использованием кристаллов ТЕТА·4НСІ по настоящему раскрытию, эффективны в отношении противовлагопоглощения.

Вариант осуществления 6. Анализ выхода и сравнение стабильности

Форму N ТЕТА·4НСІ, полученную в варианте осуществления 1, сравнивают с формой В ТЕТА·4НСІ, раскрытой в патенте TW202002956A, в качестве сравнительного примера.

Как показано на фиг. 5 и 6 для результатов тестирования с помощью XRPD-анализа, на фиг. 5 и фиг. 6 проиллюстрированы результаты тестирования кристаллов ТЕТА·4НСІ по настоящему раскрытию и сравнительного примера (формы В ТЕТА·4НСІ из патента TW202002956A) соответственно. Результаты выхода представлены в таблице 3. Выход ТЕТА·4НСІ (формы N), полученного по настоящему раскрытию, неожиданно высок и достигает 77,1%~86,6%. Более того, в способе получения кристаллов ТЕТА·4НСІ по настоящему раскрытию не требуется ни низкотемпературной кристаллизации, ни затравки.

Таблица 3

	ТЕТА·4НСІ по настоящему раскрытию	Сравнительный пример
Растворитель для растворения	H ₂ O в 1,2-кратном по массе количестве относительно сырого ТЕТА·4НСІ	H ₂ O в 1,2-кратном по массе количестве относительно сырого ТЕТА·4НСІ
Антирастворитель	MeOH в 4-кратном по массе	EtOH в 0,2-кратном по массе

	количестве относительно сырого ТЕТА·4НСІ	количестве относительно сырого ТЕТА·4НСІ
Затравка	Отсутствует	0,5% (мас./мас.) форма В ТЕТА·4НСІ
Температура подачи антирастворителя	60±5°C	10,0°C
Результаты тестирования с помощью анализа методом дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC)	Начальная температура (T _{on-set}): 270,96°C Пиковая температура (T _{peak}): 274,18°C (№ партии: SPI-0009-030)	Начальная температура (T _{on-set}): 273,33°C Пиковая температура (T _{peak}): 278,14°C (№ партии: SPI-0129-193-1)
Результаты анализа методом XRPD-анализа	Форма N	Форма В
Получение	34,6 г~319,0 г	75,0 г~76,2 г
Выход	77,1%~86,6%	42,8%~43,1%

Кроме того, значения степени чистоты ТЕТА·4НСІ по настоящему раскрытию и сравнительного примера, оба из которых хранились в течение одного или трех месяцев в условиях температуры от 25°C до 40°C и относительной влажности от 60% RH до 75% RH, проверены с помощью тонкослойной хроматографии (TLC), раскрытой в Фармакопее США (USP). Как показано на фиг. 7 - фиг. 10 для результатов тестирования стабильности, стабильность ТЕТА·4НСІ по настоящему раскрытию схожа со стабильностью формы В ТЕТА·4НСІ.

Таким образом, способ получения ТЕТА·4НСІ по настоящему раскрытию предпочтителен для упрощения технологического процесса и повышения степени выхода. Более того, форма N ТЕТА·4НСІ, полученная данным способом получения, и содержащая ее фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию характеризуются хорошей стабильностью и противовлагопоглощением без недостатка стабильности ТЕТА·4НСІ, который раскрыт в предшествующем уровне техники.

Как раскрыто в предпочтительных вариантах осуществления патентного описания, данные варианты осуществления являются лишь примерами, хорошо известными специалистам в данной области техники, обладающим общедоступными сведениями. Любые изменения или модификации технических признаков в патентном описании, вносимые специалистами в данной области техники, обладающими общедоступными сведениями, не должны рассматриваться как отличия от признаков по настоящему раскрытию. Настоящее изобретение может быть реализовано на основе вариантов осуществления, изложенных в патентном описании, и даже других изменений в вариантах осуществления. Как определено в пунктах формулы изобретения данного патентного описания, объем настоящего изобретения должен охватывать способ получения и любую эквивалентную модификацию.

Как представлено выше во многих вариантах осуществления, настоящее изобретение соответствует требованиям новизны и неочевидности для патентоспособности.

Формула изобретения

1. Способ получения кристаллов тетрагидрохлорида триентина, предусматривающий следующее:

стадия 1: добавление антирастворителя при температуре подачи в раствор тетрагидрохлорида триентина и перемешивание для кристаллизации;

где температура подачи составляет в диапазоне от 50°C до 75°C, а антирастворитель представляет собой спиртовой растворитель.

2. Способ получения по п. 1, где перемешивание осуществляют в течение по меньшей мере одного часа при температуре, которая составляет в диапазоне от 5°C до 25°C.

3. Способ получения по п. 1, где антирастворитель представляет собой метанол.

4. Способ получения по п. 3, где стадия 1 дополнительно предусматривает сушку кристаллов с LOD (потерей при сушке) кристаллов <1%.

5. Способ получения по п. 1, где стадия 1 дополнительно предусматривает следующее:

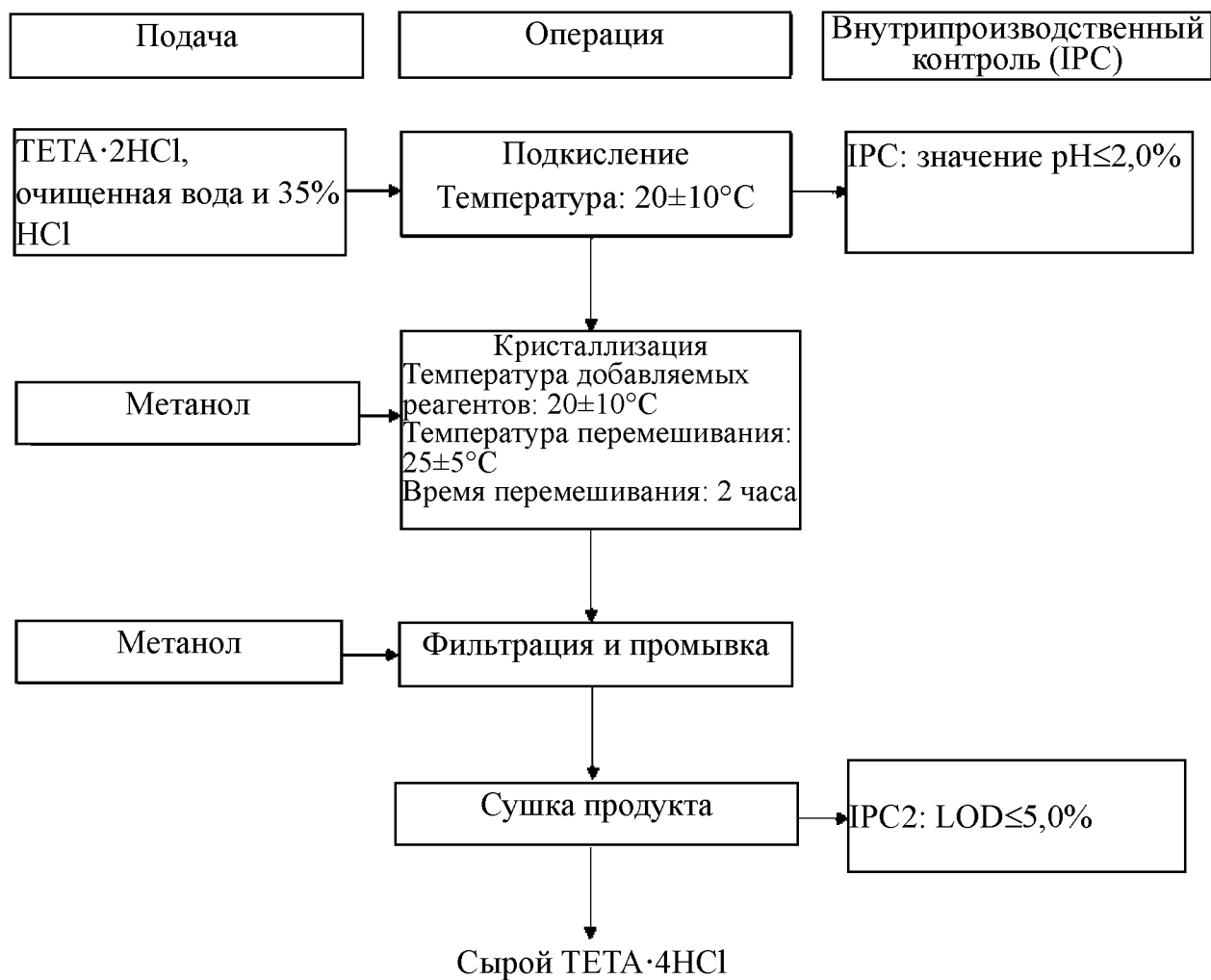
предварительную стадию 1: получение реакционной жидкости путем смешивания раствора дигидрохлорида триентина (TETA·2HCl) и кислого раствора для подкисления; и

предварительную стадию 2: добавление спиртового антирастворителя к реакционной жидкости и перемешивание реакционной жидкости для кристаллизации сырого тетрагидрохлорида триентина.

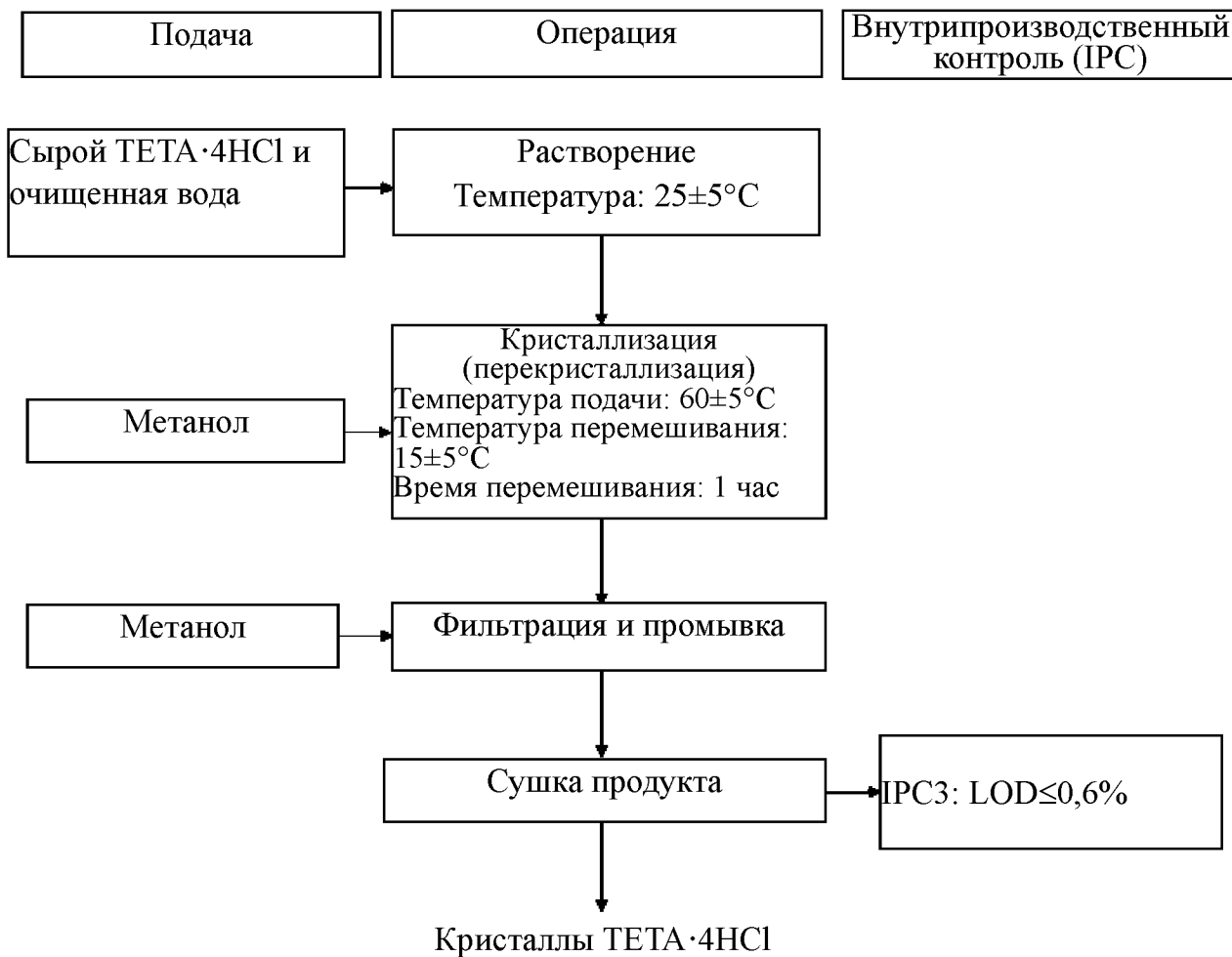
6. Способ получения по п. 5, где реакционная жидкость характеризуется значением pH $\leq 2,0$.

7. Способ получения по п. 5, где спиртовой антирастворитель на предварительной стадии 2 представляет собой метанол.
8. Способ получения по п. 5, где перемешивание на предварительной стадии 2 осуществляют в течение по меньшей мере двух часов при температуре, которая составляет в диапазоне от 15°C до 35°C.
9. Способ получения по п. 5, где предварительная стадия 2 дополнительно предусматривает сушку сырого тетрагидрохлорида триентина таким образом, чтобы LOD (потеря при сушке) сырого тетрагидрохлорида триентина составляла <10%.
10. Тетрагидрохлорид триентина, где кристаллы тетрагидрохлорида триентина характеризуются пиками XRPD, которые обнаруживаются при 21,9, 24,8, 25,2, 28,0 и 35,6±0,1° 2 θ .
11. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллы тетрагидрохлорида триентина, полученные способом получения по пп. 1-9, или тетрагидрохлорид триентина по п. 10.
12. Фармацевтическая композиция по п. 11, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемую среду.
13. Фармацевтическая композиция по п. 12, где среда содержит растворяющее средство, разбавитель, смазывающее вещество, связующее средство, деполимеризующее средство, шипучую смесь, краситель, подсластитель, смачивающее средство или нетоксичное и фармацевтически неактивное вещество для фармацевтической смеси.
14. Фармацевтическая композиция по п. 11, где состав из фармацевтической композиции может представлять собой раствор, эмульсию, суспензию, порошки, таблетку, пилюлю, пастилку или капсулу.
15. Применение кристаллов тетрагидрохлорида триентина, полученных способом получения по пп. 1-9, или тетрагидрохлорида триентина по п. 10 для

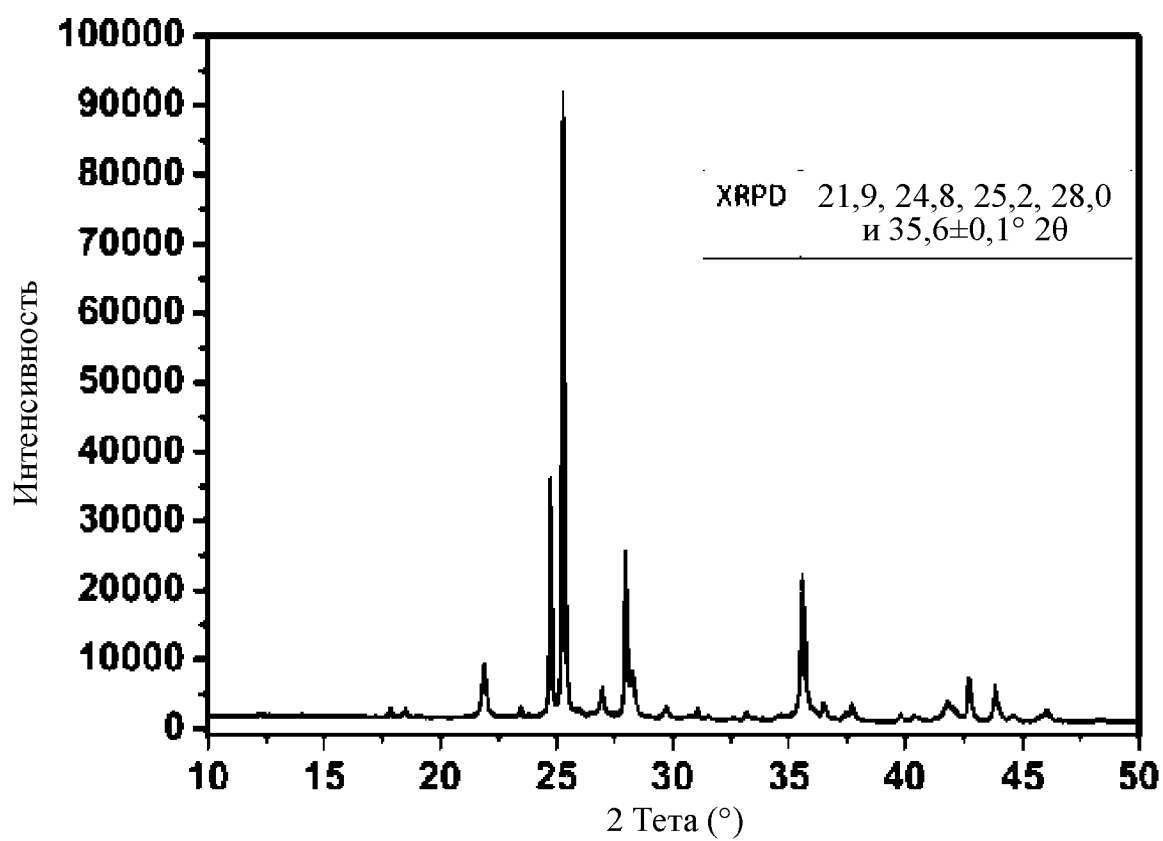
получения фармацевтической композиции, с помощью которой предупреждают или лечат болезнь Вильсона.



Фиг. 1

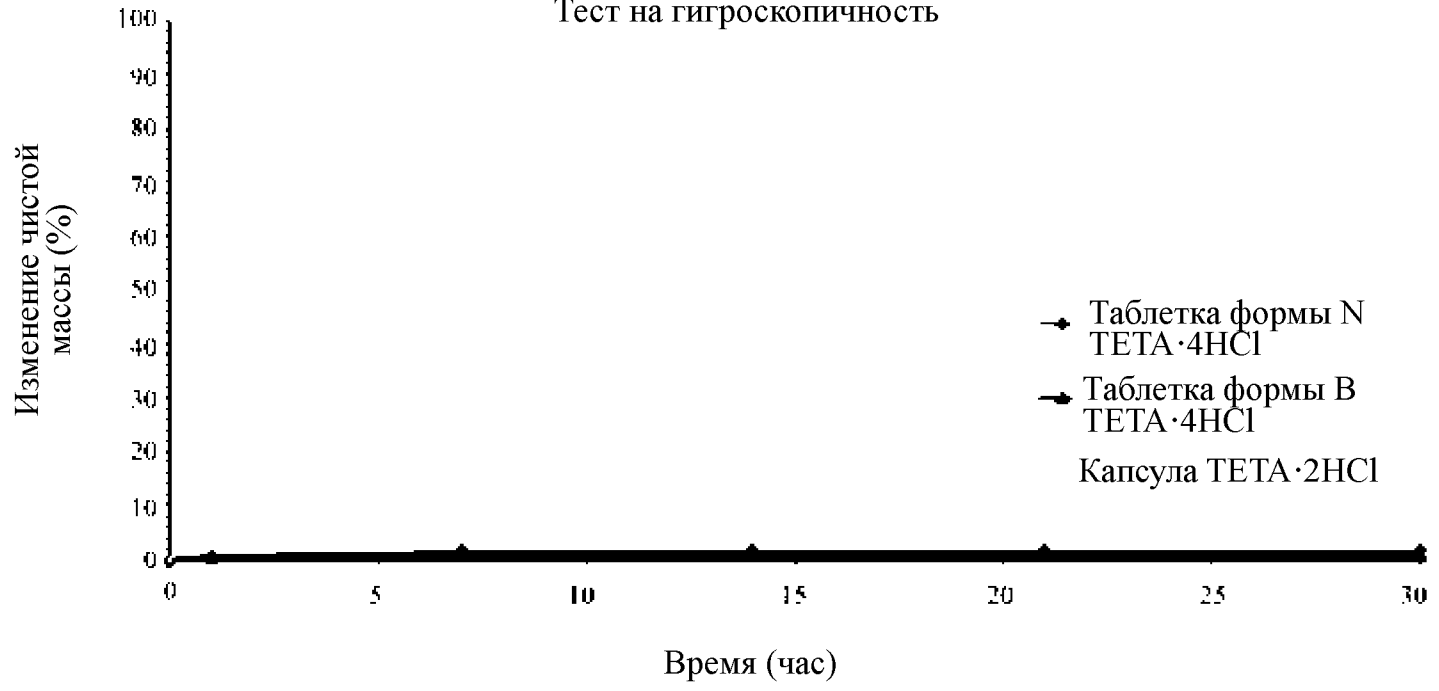


Фиг. 2

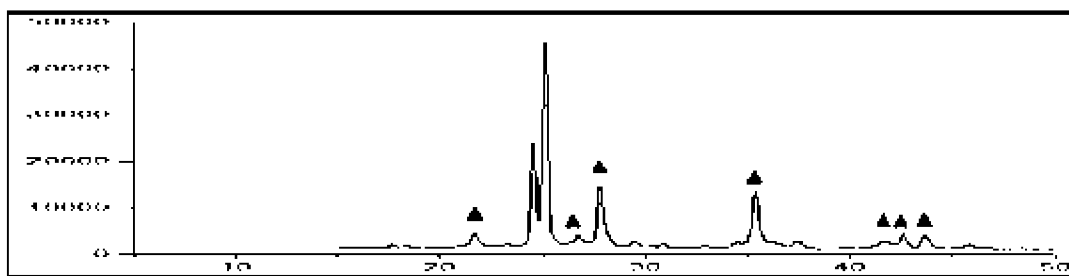


Фиг. 3

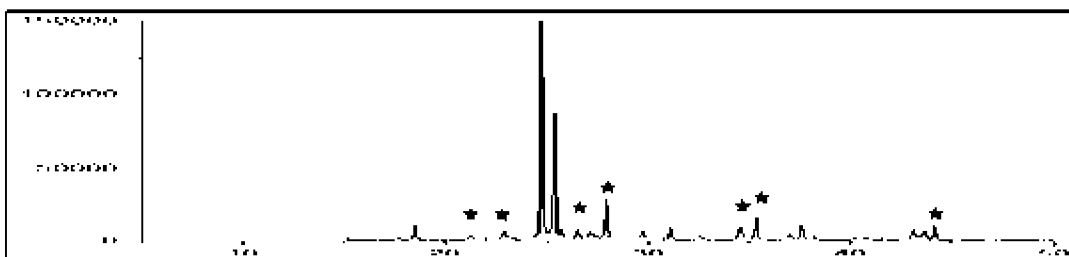
Тест на гигроскопичность



Фиг. 4

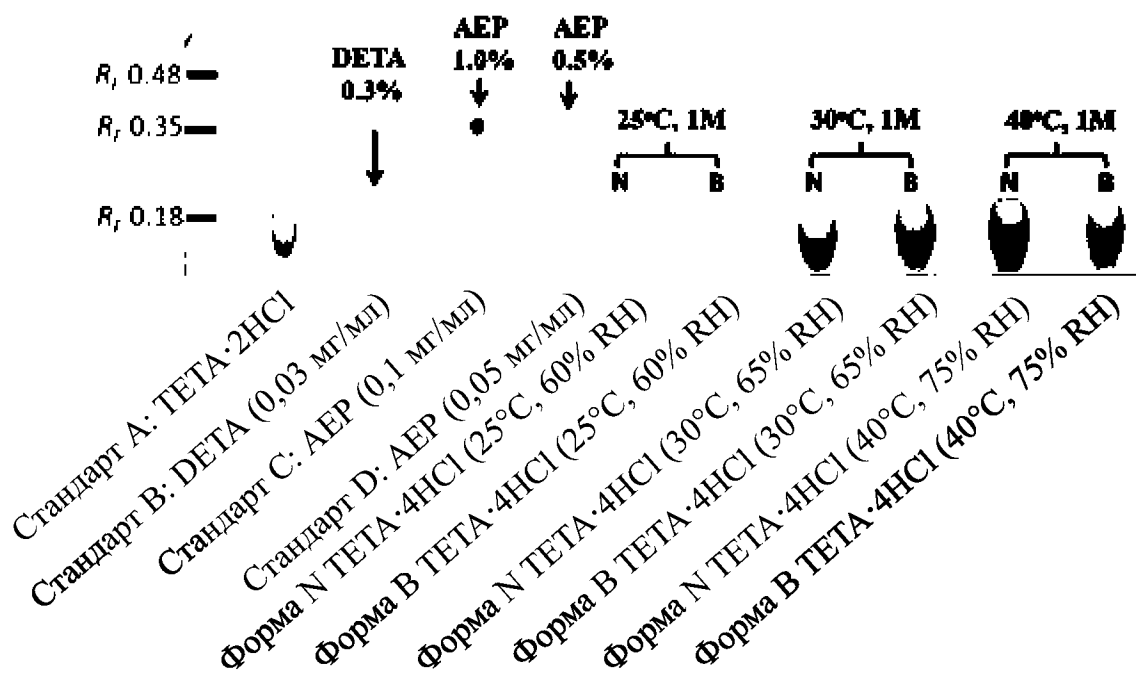


Фиг. 5



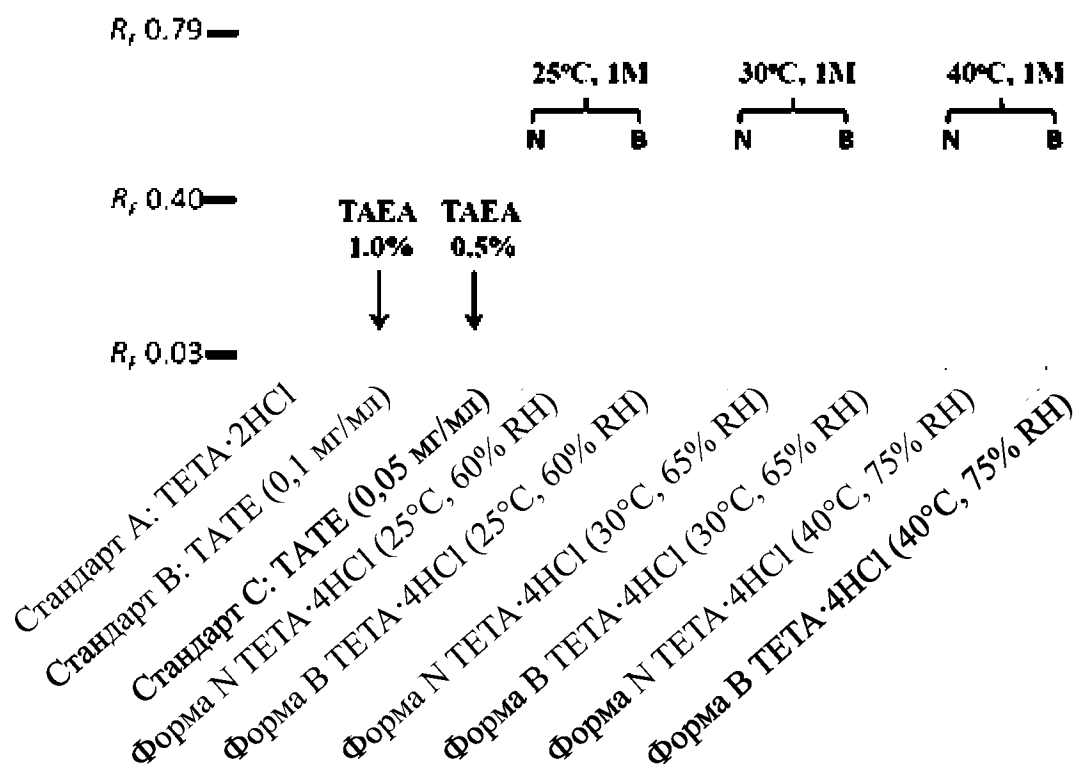
Фиг. 6

Краситель для TLC с нингидрином



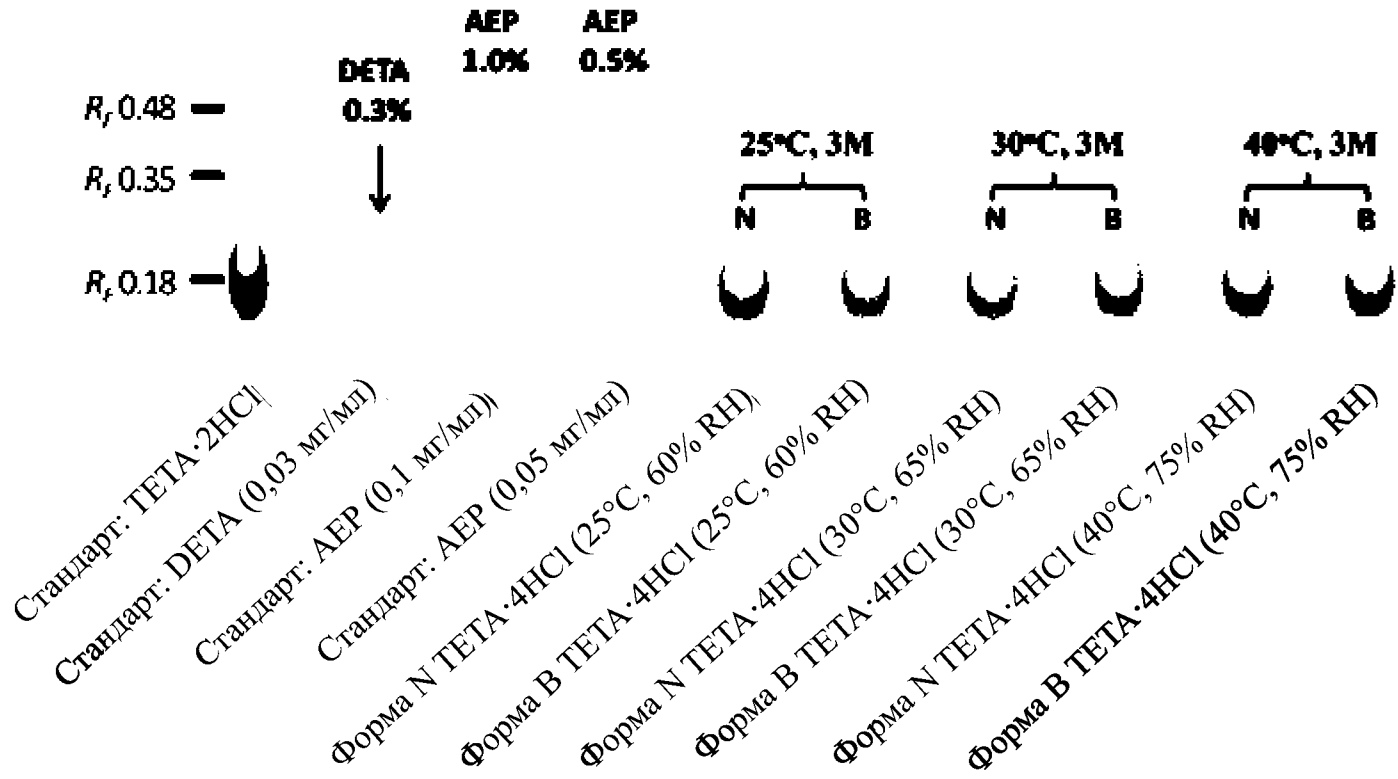
Фиг. 7

Краситель для TLC с нингидрином



Фиг. 8

Краситель для TLC с нингидрином



Фиг. 9

Фиг. 10

