

一种三亚乙基四胺四氢氯化物及其制备方法与组合物

相关申请的交叉引用

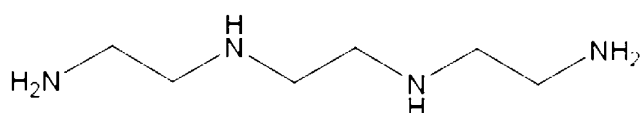
本申请主张在 2022 年 2 月 23 日在中国提交的中国专利申请 No. 202210168899.2 的优先权，其全部内容通过引用包含于此。

技术领域

本申请是关于三亚乙基四胺四氢氯化物，特别是关于三亚乙基四胺四氢氯化物的合成及其应用的领域。

背景技术

三亚乙基四胺 (Trientine, TETA)，又称曲恩汀，具有式一的结构，其可利用其结构中的四个氮原子跟铜整合，有助于将过多的铜帮助排出体外，因此常被用于治疗威尔森氏症。目前三亚乙基四胺多是以氢氯化物盐形式被用于治疗及研究，其又可分成三亚乙基四胺二氢氯化物 (TETA·2HCl) 和三亚乙基四胺四氢氯化物 (TETA·4HCl)。



(式一)

中国专利公告号CN102924289B公开了一种TETA·2HCl的合成方法，然而，其也教导TETA·2HCl的稳定度较TETA·4HCl差。TW202002956A公开了一种TETA·4HCl形式B结晶型及其制备方法。TW202002956A教导，使用WO 2006/027705所述的方法所生产出的TETA·4HCl，其结晶型为形式A；此外，以TETA·4HCl形式A所制成的锭剂在40℃及75%湿度下储存六个月之后具有褪色碎片，相较之下，以TETA·4HCl形式B所制成的锭剂随时间推移而发生褪

色的趋势较小，该结果显示TETA·4HCl形式B的铵剂具有较佳的稳定性。然而，TW202002956A所公开的方法是在低温进行晶体析出，且需添加晶种以促进TETA·4HCl形式B的形成，程序较复杂且不便。

据此可知，先前技术中TETA·4HCl的稳定性及制备方法尚有不足之处，有待改善。

发明内容

有鉴于此，本申请的目的即在于提供一种三亚乙基四胺四氢氯化物晶体的制备方法，其是包含：步骤一、将一反溶剂在一进料温度下添加至一三亚乙基四胺四氢氯化物水溶液中，并搅拌析出晶体；其中，该进料温度为50℃~75℃；该反溶剂为醇类溶剂。

为达前述发明目的，其中该醇类溶剂包含甲醇（Methanol，MeOH）或乙醇（Ethanol）；该醇类溶剂较佳为甲醇。

为达前述发明目的，其中，该搅拌是在一时间条件及一搅拌温度下进行；其中该时间条件是至少1小时；该搅拌温度是5℃~25℃，该搅拌温度较佳为15±5℃。

为达前述发明目的，其中该步骤一进一步包含干燥该晶体，使该晶体的干燥减重<1%。

为达前述发明目的，其中，该步骤一前进一步包含：前置步骤一、将一三亚乙基四胺二氢氯化物水溶液与一酸性溶液混合成一反应液进行酸化反应（Acidification）；前置步骤二、加入一醇类反溶剂并搅拌析出三亚乙基四胺四氢氯化物粗产物。

为达前述发明目的，其中该反应液的pH值≤ 2.0。

为达前述发明目的，其中该前置步骤二的醇类反溶剂包含甲醇、或乙醇；

该醇类溶剂较佳为甲醇。

为达前述发明目的，其中该前置步骤二的搅拌是在一温度条件及一时间条件下进行；其中该温度条件为15℃~35℃，该温度条件较佳为 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ ；其中该时间条件为至少2小时。

为达前述发明目的，其中该前置步骤二进一步包含干燥该三亚乙基四胺四氢氯化物粗产物，使该三亚乙基四胺四氢氯化物粗产物的干燥减重 $<10\%$ 。

本申请的另一目的在于提供一种三亚乙基四胺四氢氯化物，其中该三亚乙基四胺四氢氯化物的晶体具有在21.9、24.8、25.2、28.0及 $35.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 处具有峰值的XRPD图案。

本申请的另一目的在于提供一种医药组合物，其是包含如前所述的制备方法制备而成的三亚乙基四胺四氢氯化物晶体或如前所述的三亚乙基四胺四氢氯化物。

为达前述发明目的，其中该医药组合物可进一步包括一药学上可接受的载剂。

为达前述发明目的，其中该载剂包含溶解剂、稀释剂、润滑剂、结合剂、解聚剂、起泡混合物、染料、甜味剂、湿润剂或其他用于医药调配物的无毒及药理学非活性物质。

为达前述发明目的，其中该溶解剂是包含环糊精或改质环糊精；其中该稀释剂包含乳糖、右旋糖、蔗糖、纤维素、玉米淀粉或马铃薯淀粉；其中该润滑剂包含二氧化硅、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁或硬脂酸钙或聚乙二醇；其中该结合剂包含淀粉、黄耆胶、明胶、糖浆、阿拉伯胶、山梨糖醇、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮；其中该解聚剂包含淀粉、褐藻酸、海藻酸盐或羟基乙酸淀粉钠；其中该湿润剂包含卵磷脂、聚山梨醇酯或月桂

基硫酸盐。

为达前述发明目的，其中该医药组合物的剂型包含溶液、乳剂、悬浮液、粉末、锭剂、丸剂、片剂或胶囊。

本申请的又一目的在于提供一种如前所述的制备方法制备而成的三亚乙基四胺四氢氯化物晶体或如前所述的三亚乙基四胺四氢氯化物用于制备预防或治疗威尔森氏病的医药组合物的用途。

总归来说，本申请是提供一种结晶型为晶型 N 的 TETA·4HCl 及其制备方法。本申请所提供的 TETA·4HCl 具有制备较简易且产量较高的优势。此外，经测试，本申请所提供的结晶型为晶型 N 的 TETA·4HCl 及其组合物具有优良的稳定性及抗吸湿性，可改善先前技术所存在的 TETA·4HCl 及锭剂存放的不足。

附图说明

图1是本申请的TETA·4HCl粗产物制备流程图；

图2是本申请的TETA·4HCl晶体制备流程图；

图3是本申请一实施例的TETA·4HCl的XRPD分析图；

图4是本申请的TETA·4HCl的锭剂的吸湿性测试结果图；

图5是本申请一实施例的TETA·4HCl的XRPD分析图；

图6是本申请一实施例的比较例的XRPD分析图；

图7是本申请的TETA·4HCl与比较例的存放一个月的稳定性比较结果；

图8是本申请的TETA·4HCl与比较例的存放一个月的稳定性比较结果；

图9是本申请的TETA·4HCl与比较例的存放三个月的稳定性比较结果；

图10是本申请的TETA·4HCl与比较例的存放三个月的稳定性比较结果。

具体实施方式

本说明书中所述的所有技术性及科学术语，除非另外有所定义，皆为该所属领域具有通常技艺者可共同了解的意义。

本说明书及申请专利范围中所述的单数用语“一”、“一个”、“该”，除非另有说明，皆可指涉多于一个对象。

本说明书使用的“或”、“以及”、“和”，除非另有说明，皆指涉“或/和”。此外，用语“包含”、“包括”皆非有所限制的开放式连接词。前述段落仅为是系统性的指涉而不应解释为对发明主体的限制。

术语“治疗”、“用于治疗”以及其类用语是指称推迟、改善、减少、或逆转患者所罹患的可诊断病症以及该病症造成的相关症状的方法以及预防该病症或任何其所属的相关症状的方法。

术语“药学上可接受”是指称物质或组合物必须与其药学上调配物的其他成分兼容，且不加剧患者的症状。

术语“药学上可接受的载剂”包含一种或多种选自于下列的成分类型：溶剂、乳化剂、悬浮剂、分解剂、黏结剂、赋形剂、稳定剂、螯合剂、稀释剂、胶凝剂、防腐剂、润滑剂、表面活性剂、及其他类似或适用于本申请的载剂。

术语“药学上可接受的赋形剂”包括但不限于，聚合物、树脂、增塑剂、填料、润滑剂、稀释剂、黏合剂、崩解剂、溶剂、共一溶剂、界面活性剂、防腐剂、甜味剂、调味剂、药学级的染料或颜料、及黏度剂至少一种。

术语“有效量”是指称产生、造成预期的生物体反应所必须的剂量，且非以治疗痊愈所需为定量。本申请所属技术领域具通常知识者可理解，医药组合物的有效量可视诸如下列等因素而变化：期望生物终点、拟递送生物活

性剂、囊封基质（encapsulating matrix）的组成、目标组织等等。

术语“医药组合物”是指称一固体或液体组成物，其形式、浓度和纯度程度适合投予给患者，在投予之后，其可诱发所欲生理变化；医药组成物为无菌或非发热性者（non-pyrogenic）。

术语“进料（Feed）”是指在生产过程中将物质投入反应槽内。

术语“制程中管制（In-process control, IPC）”是指于生产过程中，所为的监测及制程调整。

术语“反溶剂（anti-solvent）”是指用于降低溶质的溶解度的溶剂。

术语“酸化反应（Acidification）”是指在固体或液体中加入足够的酸，使其呈现酸性，并因该酸性而发生的反应。

术语“晶体析出”或“结晶”（crystallization）是指溶液中的溶质呈现过饱和状态而产生晶体。

术语“洗晶（Wash）”是指以特定溶剂淋洗生产过程中所得产物。

术语“干燥减重（loss on drying, LOD）”是指产物经干燥至恒重后所减失的重量。

术语“再结晶（Re-crystallization）”是指将物质或晶体再次溶于溶剂后，重新从溶液中结晶。

本申请所提供的制备方法可视情况，先将TETA·2HCl制备成TETA·4HCl粗产物（Crude trientine tetrahydrochloride），再将TETA·4HCl粗产物制备成本申请所提供的TETA·4HCl。

TETA·4HCl粗产物（Crude trientine tetrahydrochloride）的制备：

举例来说，在本申请的一实施例中，TETA·4HCl粗产物的制备是将TETA·2HCl与纯水混合溶解后，加入酸性溶液进行酸化反应（Acidification）；接着

加入反溶剂并持续搅拌以使晶体析出 (Crystallization); 然后, 过滤反应悬浮溶液, 并进行洗晶、干燥产物后, 即可得到TETA·4HCl粗产物。

其中该反溶剂可以是TETA·4HCl基本不溶于其中的任何溶剂, 包括但不限于乙醇或甲醇, 以甲醇为最佳; 其中该酸性溶液可以是任何常见用于酸化反应的溶液, 较佳为盐酸, 更佳为35%以上的盐酸。

其中, 为得到较好的制备效果, 该TETA·2HCl与该纯水的重量比例为0.5: 1~1: 1, 较佳重量比例为1: 1; 该酸化反应的温度为10℃~40℃, 较佳温度为 $20 \pm 10^\circ\text{C}$; 该酸化反应的反应液的pH值为 ≤ 2.0 ; 该加入反溶剂的加入温度为10℃~40℃, 较佳温度为 $20 \pm 10^\circ\text{C}$; 该反溶剂与该TETA·2HCl的重量比例2: 1~6: 1, 较佳重量比例为4: 1; 该晶体析出的温度为15℃~35℃, 较佳温度为 $25 \pm 5^\circ\text{C}$; 该持续搅拌的时间为至少2小时; 该产物的干燥减重 (LOD) $< 10\%$, 较佳干燥减重为不要超过 5.0%。

TETA·4HCl 晶体 (trientine tetrahydrochloride) 的制备:

在本申请的一实施例中, 本申请所提供的TETA·4HCl晶体的制备是将TETA·4HCl粗产物与纯水混合溶解后, 加入反溶剂并持续搅拌以再结晶 (Re-crystallization) 使晶体析出; 然后, 过滤反应悬浮溶液, 并进行洗晶、干燥产物后, 即可得到本申请所提供的TETA·4HCl晶体。

其中该反溶剂可以是TETA·4HCl基本不溶于其中的任何溶剂, 包括但不限于乙醇或甲醇, 以甲醇为最佳。

其中, 为得到较好的制备效果, 该TETA·4HCl粗产物与该纯水的重量比例为1: 1~1: 2, 较佳重量比例为1: 1.2; 该产物与该纯水混合溶解的温度为15℃~35℃, 较佳温度为 $25 \pm 5^\circ\text{C}$; 该TETA·4HCl粗产物与该反溶剂的重量比例为1: 2~1: 6, 较佳重量比例为1: 4; 该反溶剂的进料温度为50℃~75℃, 较佳温度为 $60 \pm 5^\circ\text{C}$; 该持续搅拌的搅拌温度为5℃~25℃, 较佳温度为 $15 \pm$

5℃；该持续搅拌的时间为至少1小时；该产物的干燥减重（LOD）<1%，较佳干燥减重为不要超过 0.6%。

本申请提供的医药组合物是可利用本申请所属技术领域中具有通常知识者所详知的技术，将本案所提供的有效成分或组合物，与至少一药学上可接受的载剂（vehicle），制备一适用本申请组合物的剂型。其中该剂型包含但不限于溶液（Solution）、乳剂（Emulsion）、悬浮液（Suspension）、粉末（Powder）、锭剂（Tablet）、丸剂（Pill）、片剂（Troche）或胶囊（Capsule）以及其他类似或适用本申请的剂型。

此外，本申请所述医药组合物适合的给药途径是包含但不限于口服、注射、黏膜、外用经皮以及其他类似或适用本申请的给药途径；其中最佳给药途径为口服给药。

本申请所属技术领域中具有通常知识者可依现有的技术，将本申请所提供的 TETA·4HCl 与至少一药学上可接受的载剂，制备成一适用的剂型。举例来说，在本申请的一实施例中，医药组合物为口服剂型，可依以下制程步骤制备而成：步骤一、取一本申请所提供的 TETA·4HCl 晶体，视情况将其研磨或粒化；步骤二、视情况将该 TETA·4HCl 晶体与药学上可接受的载剂组合形成一混合物。

其中当该口服剂型为锭剂时，该步骤二后可进一步包含：步骤三、压缩该混合物以形成一锭剂，以及步骤四、视情况对该锭剂包糖衣或包薄膜衣。其中当该口服剂型为胶囊或粉末时，该步骤二后可进一步包含将该混合物封装于胶囊中。其中该制程步骤更可进一步包含其他制药基本步骤，其是包含但不限于研磨、粒化、包糖衣或包薄膜衣。

其中该药学上可接受的载剂是包含但不限于溶解剂、稀释剂、润滑剂、

结合剂、解聚剂、起泡混合物、染料、甜味剂、湿润剂或用于医药调配物的无毒及药理学非活性物质；其中该溶解剂是包含但不限于环糊精或改质环糊精；其中该稀释剂是包含但不限于乳糖、右旋糖、蔗糖、纤维素、玉米淀粉或马铃薯淀粉；其中该润滑剂是包含但不限于二氧化硅、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁或硬脂酸钙或聚乙二醇；其中该结合剂是包含但不限于淀粉、黄蓍胶、明胶、糖浆、阿拉伯胶、山梨糖醇、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮；其中该解聚剂是包含但不限于淀粉、褐藻酸、海藻酸盐或羧基乙酸淀粉钠；其中该湿润剂是包含但不限于卵磷脂、聚山梨醇酯或月桂基硫酸盐。

其中该医药组合物包含至多 85 重量百分浓度 (wt%) 的 TETA·4HCl，例如在本申请的一实施例中，医药组合物含有 50 重量百分浓度 (wt%) 的 TETA·4HCl。其中该医药组合物较佳为无菌及无热原质。

本申请所使用的材料，除有特别指明者，皆为市售易于取得的材料。

本申请的新颖技术特征，包含特定特征，是揭示于申请专利范围，针对本申请的技术特征，较佳的理解兹配合说明书、依据本申请原理的实施例、和附图将本申请较佳的实施例详细说明。

本申请是以下面的实施例予以示范阐明，但本申请不受下述实施例所限制。

实施例一、TETA·4HCl 的合成

TETA·4HCl 粗产物 (Crude trientine tetrahydrochloride) 的制备:

如图1的流程所示，将10kg的三亚乙基四胺二氢氯化物 (Trientine Dihydrochloride, TETA·2HCl) 及10kg的纯水 (Purified water, PW) 投入反应槽中，使其于 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下溶解；将反应槽的温度设定在 $15\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，接着在温度 $20\pm 10^{\circ}\text{C}$ 内将9.45~9.9公斤的35%以上的盐酸 (Hydrochloric acid) 加入反应槽

中并以 $20\pm 10^{\circ}\text{C}$ 的温度进行酸化反应（Acidification），并将反应液的pH值控制在 ≤ 2.0 ；然后，将反应槽的温度设定在 $15\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，并将40 公斤的甲醇（Methanol, MeOH）在内温为 $20\pm 10^{\circ}\text{C}$ 的范围内加入，进行晶体析出（Crystallization）；接着，将反应槽的温度控制在 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 并搅拌至少2小时；然后，过滤反应槽内悬浮溶液，并以每次25 公斤的甲醇进行两次洗晶；最后将产物干燥至干燥减重（LOD） $<5\%$ ，即可得到该TETA·4HCl粗产物。

TETA·4HCl（trientine tetrahydrochloride）的制备：

如图2的流程所示，将前述步骤所得的TETA·4HCl粗产物及其1.2倍重的纯水投入反应槽中，使其于 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下溶解；接着准备该TETA·4HCl粗产物的4倍重的甲醇在温度 $60\pm 5^{\circ}\text{C}$ 的进料温度加入，接着将反应槽进行降温，设定反应槽的温度在 $15\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，等内温降至 $15\pm 5^{\circ}\text{C}$ 的后，持续在此温度下搅拌至少1小时，进行再结晶（Re-crystallization）使晶体析出；接着过滤反应槽内悬浮溶液，并以每次为该TETA·4HCl粗产物2.5倍重的甲醇进行两次洗晶；最后将产物干燥至LOD $<0.6\%$ ，即可得到该TETA·4HCl。

实施例二、TETA·4HCl 的晶体形式的分析

以X光粉末绕射（X-Ray Powder Diffraction, XRPD）分析实施例一所述方法制备而得的TETA·4HCl。结果如图3所示，本申请所提供的TETA·4HCl的晶体具有在 21.9 、 24.8 、 25.2 、 28.0 及 $35.6\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 处具有峰值的XRPD图案，命名为晶型N（Form N）。

实施例三、稳定性测试一

依据美国药典（United States Pharmacopeia, USP）所公开的方法，以薄层层析（Thin-layer chromatography, TLC）进行层析法纯度检查

(Chromatographic purity), 分析实施例一所合成的TETA·4HCl在不同温度(25℃~40℃)及不同湿度(60% RH~75% RH)环境下存放一个月后所含的不纯物(impurity)。结果如表一所示, TETA·4HCl在不同温度及不同湿度环境下存放一个月后未验出含有不纯物, 该结果证实本申请所提供的TETA·4HCl具有良好的稳定性。

表一

	标准	结果		
层析法纯度检查第一部分		25℃、60%RH	30℃、65%RH	40℃、75%RH
二 亚 乙 基 三 胺 (Diethylenetriamine, DETA)	不多于 0.3%w/w	未 验出	未 验出	未 验出
氨基乙基哌嗪(1-(2-Aminoethyl) piperazine, AEP)	不多于 1.0%w/w	未 验出	未 验出	未 验出
其他不纯物	不多于 0.5%w/w	未 验出	未 验出	未 验出
层析法纯度检查第二部分		25℃、60%RH	30℃、65%RH	40℃、75%RH
三(2-氨基乙基)胺(Tris(2-aminoethyl) amine, TAEA)	不多于 0.5%w/w	未 验出	未 验出	未 验出
总不纯物(包含第一及第二部分)	不多于 2.0%w/w	未 验出	未 验出	未 验出

*未验出: 低于定量极限(Below Quantification Limit, BQL)。

实施例四、稳定性测试二

将实施例一所述方法制备而得的TETA·4HCl压缩制成锭剂, 将该锭剂存放于25℃、60% RH或40℃、75% RH环境条件下三个月后分析其含量和不纯物。

结果如表二所示, 该锭剂存放三个月后, TETA·4HCl无明显降解情形, 且所有不纯物皆与起始测定结果相同并低于分析的定量极限(Quantification

Limit) 。

表二

测试项目	标准	起始量	结果	
			25℃、60% RH	40℃、75% RH
TETA·4HCl含量	90.0%~110.0% 的TETA·4HCl 标示量 (label amount)	97.5%	97.4%	97.5%
哌嗪-1,4-二乙胺 (Piperazine-1,4-diethylamine) (杂质 PDEA)	不多于0.15%	未验出	未验出	未验出
N-[2-(1-哌嗪基)乙基]-1,2-乙二胺(N'- (2-piperazin-1-ylethyl) ethane-1,2-diamine) (杂质 PEDA)	不多于0.15%	未验出	未验出	未验出
三 (2-氨基乙基) 胺 (Tris (2-aminoethyl) amine, TAEA)	不多于 0.15%	未验出	未验出	未验出
二亚乙基三胺 (Diethylenetriamine, DETA)	不多于 0.15%	未验出	未验出	未验出
氨基乙基哌嗪 (1-(2-Aminoethyl)piperazine, AEP)	不多于 0.15%	未验出	未验出	未验出

*未验出： 低于定量极限 (Below Quantification Limit, BQL)。

实施例五、吸湿性测试

将实施例四所述錠剂存放于25℃、75% RH环境条件一个月后，测试其吸湿性，并以市售产品盐酸曲恩汀片（Cuprior[®]，TETA·4HCl 形式B錠剂）及市售TETA·2HCl-胶囊作为比较例。结果如图4所示，使用本申请的TETA·4HCl晶体制成的錠剂无明显吸湿增重情形，而市售TETA·2HCl-胶囊吸湿增重则是达原重量的75%以上，所述结果证实使用本申请的TETA·4HCl晶体制成的錠剂具有较佳的抗吸湿性。

实施例六、产率分析及稳定性比较

依实施例一所述的制备方法制备晶型N的TETA·4HCl，并以

TW202002956A所公开的方法制备形式B的TETA·4HCl作为比较例。

 XRPD分析结果如图5及图6所示，图5为本申请的TETA·4HCl晶体的XRPD图，图6为比较例的XRPD图，比较例的XRPD图显示其为专利公开号TW202002956A所述的形式B。产率结果如表三所示，依本申请所提供的制备方法制备而成的TETA·4HCl（晶型N）具有无法预期的较高产率（77.1%~86.6%），且本申请所提供的方法在制备程序上具有不需要在低温下进行晶体析出及不需要使用晶种即可获得TETA·4HCl的优势。

表三

	本申请的 TETA·4HCl	比较例
溶解溶剂（ Dissolve solvent）	TETA·4HCl 粗产物的 1.2 倍重的 H ₂ O	TETA·4HCl 粗产物的 1.2 倍重的 H ₂ O
反溶剂（ Antisolvent）	TETA·4HCl 粗产物的 4 倍重的 MeOH	TETA·4HCl 粗产物的 0.2 倍重的 EtOH
晶种（ Seeding）	无	0.5wt%的 TETA·4HCl（形式 B）
反溶剂进料温度（feeding Temperature）	60±5℃	10.0 ℃
示差扫描热分析（ differential scanning calorimetry, DSC）结果	起始温度（Ton-set）: 270.96℃ 尖峰温度（Tpeak）: 274.18℃ （批号: SPI-0009-030）	起始温度（Ton-set）: 273.33℃ 尖峰温度（Tpeak）: 278.14℃ （批号: SPI-0129-193-1）
XRPD 分析结果	晶型 N	形式 B
产量（Obtain）	34.6g~319.0 g	75.0 g~76.2 g
产率（yield）	77.1%~86.6%	42.8%~43.1%

此外，将本申请的TETA·4HCl与比较例存放在不同温度（25℃~40℃）及不同湿度（60 % RH~75 % RH）一个月或三个月后，依据美国药典所公开的方法，以薄层层析进行层析法纯度检查。稳定性比较结果如图7~图10所示，本申请的TETA·4HCl与比较例具有相似的稳定性。

总结上述结果可知，本申请所提供的制备方法不但具有制备程序较简易的优势，且可获得高产量的TETA·4HCl。此外以本申请所提供的制备方法所合成出的TETA·4HCl是属于晶型N，本申请所提供的TETA·4HCl与其组合物

具有优良的稳定性及抗吸湿性，可改善先前技术所存在的稳定性问题。

于本说明书较佳实施例揭示的内容，本申请所属领域具有通常知识者可明显得知前述实施例仅为例示；具本申请所属技术领域通常知识者可藉由诸多变换、替换而实施，而不与本申请的技术特征有所差异。依据说明书实施例，本申请可有多种变换仍无碍于实施。本说明书提供的请求项界定本申请的范围，该范围涵盖前述方法与结构及与其相等的发明。

上述多项功效，实属充分符合新颖性及创造性的法定专利要件，于是依法提出申请，恳请 贵局核准本件发明专利申请案，以励发明。

权利要求书

1.一种三亚乙基四胺四氢氯化物晶体的制备方法，包含：

步骤一、将一反溶剂在一进料温度下添加至一三亚乙基四胺四氢氯化物水溶液中，并搅拌析出晶体；

其中，所述进料温度为50℃~75℃；所述反溶剂为醇类溶剂。

2.如权利要求1所述的制备方法，其中，所述搅拌是在一时间条件及一搅拌温度下进行；其中，所述时间条件是至少1小时，所述搅拌温度是5℃~25℃。

3.如权利要求1或2所述的制备方法，其中，所述反溶剂为甲醇。

4.如权利要求3所述的制备方法，其中，所述步骤一进一步包含干燥所述晶体，使所述晶体的干燥减重<1%。

5.如权利要求1或2所述的制备方法，其中，所述步骤一前进一步包含：

前置步骤一、将一三亚乙基四胺二氢氯化物水溶液与一酸性溶液混合成一反应液进行酸化反应；

前置步骤二、加入一醇类反溶剂并搅拌析出三亚乙基四胺四氢氯化物粗产物。

6.如权利要求5所述的制备方法，其中，所述反应液的pH值 ≤ 2.0 。

7.如权利要求5所述的制备方法，其中，所述前置步骤二的醇类反溶剂为甲醇。

8.如权利要求5所述的制备方法，其中，所述前置步骤二的搅拌是在一温度条件及一时间条件下进行；其中所述温度条件为15℃~35℃，所述时间条件为至少2小时。

9.如权利要求5所述的制备方法，其中，所述前置步骤二进一步包含干燥所述三亚乙基四胺四氢氯化物粗产物，使所述三亚乙基四胺四氢氯化物粗

产物的干燥减重<10%。

10.一种三亚乙基四胺四氢氯化物，其中，所述三亚乙基四胺四氢氯化物的晶体具有在21.9、24.8、25.2、28.0及 $35.6 \pm 0.1^\circ$ 2θ 处具有峰值的XRPD图案。

11.一种医药组合物，包含如权利要求1至9中任一项所述的制备方法制备而成的三亚乙基四胺四氢氯化物晶体或如权利要求10所述的三亚乙基四胺四氢氯化物。

12.如权利要求11所述的医药组合物，其中，所述医药组合物可进一步包括一药学上可接受的载剂。

13.如权利要求12所述的医药组合物，其中，所述载剂包含溶解剂、稀释剂、润滑剂、结合剂、解聚剂、起泡混合物、染料、甜味剂、湿润剂或其他用于医药调配物的无毒及药理学非活性物质。

14.如权利要求11所述的医药组合物，其中，所述医药组合物的剂型包含溶液、乳剂、悬浮液、粉末、锭剂、丸剂、片剂或胶囊。

15.一种如权利要求1至9中任一项所述的制备方法制备而成的三亚乙基四胺四氢氯化物晶体或如权利要求10所述的三亚乙基四胺四氢氯化物用于制备预防或治疗威尔森氏病的医药组合物的用途。