

## REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de tetracloruro de trietilentetramina CARACTERIZADA PORQUE tiene por lo menos una de las siguientes características:
  - (i) un patrón de XRPD que tiene por lo menos dos picos seleccionados de los picos a 22,9, 25,4, 25,8, 26,6, 34,6 y  $35,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$ ; y/o
  - (ii) un espectro de Raman que tiene por lo menos dos picos seleccionados de los picos a un desplazamiento de Raman de 943, 1173, 1527 y  $1612 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ .
2. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE tiene un patrón de XRPD que tiene picos a 25,4, 34,6 y  $35,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$ .
3. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, CARACTERIZADA PORQUE no contiene más de 10% en peso de Forma A de tetracloruro de trietilentetramina que tiene un patrón de XRPD que tiene picos a 25,2 y  $35,7 \pm 0,1^\circ 2\theta$ .
4. Una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes CARACTERIZADA PORQUE consiste esencialmente en Forma B de tetracloruro de trietilentetramina que tiene:
  - (i) un patrón de XRPD como se define en la reivindicación 1 o reivindicación 2; y/o
  - (ii) un espectro de Raman que tiene por lo menos dos picos seleccionados de los picos a un desplazamiento de Raman de 943, 1173, 1527 y  $1612 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ .
5. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, CARACTERIZADA PORQUE es una forma de dosificación oral sólida que comprende una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 o reivindicación 6, CARACTERIZADA PORQUE no contiene más de 10% en peso, preferiblemente no más de 5% en peso, más preferiblemente no más de 2% en peso de la Forma A de tetracloruro de trietilentetramina que tiene un patrón de XRPD que tiene picos a  $25,2$  y  $35,7 \pm 0,1^\circ 2\theta$ .
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 CARACTERIZADA PORQUE está libre sustancialmente de Forma A de tetracloruro de trietilentetramina que tiene un patrón de XRPD que tiene picos a  $25,2$  y  $35,7 \pm 0,1^\circ 2\theta$ .
9. Un método para producir una forma cristalina de tetracloruro de trietilentetramina, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende agregar un antisolvente a una solución acuosa de tetracloruro de trietilentetramina y recolectar los cristales obtenidos, en donde el agregado del antisolvente se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente  $20^\circ\text{C}$  o menos.
10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, CARACTERIZADO PORQUE la tasa de agregado de antisolvente a la solución no es más de  $0,5$  ml/min por gramo de TETA.4HCl disuelto en la solución acuosa.
11. Un método de acuerdo con la reivindicación 9 o reivindicación 10, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende:

- (i) agregar antisolvente a una solución acuosa de TETA.4HCl a temperatura T1 durante un periodo de tiempo t1 y/o a una tasa de agregado R1;
- (ii) opcionalmente agregar cristales semilla de TETA.4HCl;
- (iii) opcionalmente agitar la mezcla resultante a T1 durante un tiempo adicional t1a;
- (iv) opcionalmente reducir la temperatura a la temperatura T2 y agitar la mezcla durante un tiempo adicional t2; y
- (v) recolectar los cristales resultantes;

en donde la T1 es de aproximadamente 20°C o menos; T2 es al menos 5°C menor que T1; el t1 es de al menos 1 hora, la R1 es de 0,5 ml/min/g o menor, el t1a es de por lo menos 2 horas y el t2 es de al menos 30 minutos.

12. Un método de acuerdo con la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende:

- (i) agregar antisolvente a una solución acuosa de TETA.4HCl a temperatura T1 durante un periodo de tiempo t1 y/o a una tasa R1;
- (ii) agregar cristales semilla de TETA.4HCl;
- (iii) agitar la mezcla resultante a T1 durante un tiempo adicional t1a;
- (iv) reducir la temperatura a la temperatura T2 y agitar la mezcla durante un tiempo adicional t2; y
- (v) recolectar los cristales resultantes;

en donde la T1 es de aproximadamente 15°C o menos; la T2 es de aproximadamente 5°C o menos; el t1 es de al menos 1 hora, la R1 es de 0,2

ml/min/g o menor, el t1a es de por lo menos 4 horas y el t2 es de al menos 30 minutos.

13. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12 CARACTERIZADO PORQUE además comprende secar los cristales recolectados a una temperatura por debajo de aproximadamente 40°C, preferiblemente por debajo de aproximadamente 30°C.

14. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13 CARACTERIZADO PORQUE los cristales recolectados se combinan con un vehículo farmacéuticamente aceptable para producir una composición farmacéutica.

15. Un método de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADO PORQUE el método además comprende comprimir la mezcla de cristales y vehículo farmacéuticamente aceptable para formar un comprimido y opcionalmente recubrir con azúcar o recubrir con película el comprimido.

16. Una forma cristalina o composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE puede obtenerse mediante el método de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15.

17. Una forma cristalina o composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADA PORQUE es para usar en la prevención o tratamiendo de la enfermedad de Wilson.

## **FORMA CRISTALINA DE TETRACLORURO DE TRIETILENTETRAMINA Y**

### **USOS FARMACÉUTICOS DE LA MISMA**

#### **Resumen**

Una nueva forma cristalina de tetracloruro de trietilentetramina que tiene estabilidad mejorada a temperatura ambiente respecto a formas conocidas y respecto a la sal dicloruro. La forma cristalina nueva se caracteriza por tener picos en un espectro de XRPD a 22,9, 25,4, 25,8, 26,6, 34,6 y 35,3  $\pm 0,1^\circ 2\theta$  y desplazamientos de Raman 943, 1173, 1527 y 1612  $\pm 5 \text{ cm}^{-1}$ . La forma cristalina de tetracloruro de trietilentetramina es útil en el tratamiento de la enfermedad de Wilson. También se ha revelado un método para preparar una forma cristalina de tetracloruro de trietilentetramina que comprende la adición de un antisolvente a una solución acuosa del compuesto.