

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de tetrahidrocloruro de trietilentetramina caracterizada por:

(i) un patrón de XRPD que tiene dos, tres, cuatro, cinco o seis 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 dos, tres o cuatro picos seleccionados de los picos a un desplazamiento de Raman de 943, 1173, 1527 y 1612 $\pm 5 \text{ cm}^{-1}$; en donde la forma cristalina contiene de 0 a 10% en peso de la Forma A de tetrahidrocloruro de trietilentetramina que tiene un patrón XRPD con picos a 25,2 y 35,7 $\pm 0,1^\circ 2\theta$,

en el que los picos del patrón de XRPD se miden usando una longitud de onda de 1,5418 Å.

2. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la forma cristalina 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 cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde la forma cristalina contiene de 95 a 100% en peso de la la Forma B de tetrahidrocloruro 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 dos, tres o cuatro picos seleccionados de los picos a un desplazamiento de Raman de 943, 1173, 1527 y 1612 $\pm 5 \text{ cm}^{-1}$.

4. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la composición farmacéutica es una forma de dosificación oral sólida que comprende una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 o reivindicación 5, en donde la composición farmacéutica contiene de 0 a 5% en peso de la Forma A de tetrahidrocloreuro de trietilentetramina que tiene un patrón de XRPD que tiene picos a $25,2$ y $35,7 \pm 0,1^\circ 2\theta$.

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la composición farmacéutica contiene de 0 a 2% en peso de forma A de tetrahidrocloreuro 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, en donde la composición farmacéutica contiene de 0 a 1% en peso de la Forma A de tetrahidrocloreuro 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 tetrahidrocloruro de trietilentetramina que tiene (i) un patrón de XRPD que tiene dos, tres, cuatro, cinco o seis 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 dos, tres o cuatro picos seleccionados de los picos a un desplazamiento de Raman de 943, 1173, 1527 y $1612 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$; en donde la forma cristalina contiene de 0 a 10% en peso de la Forma A de tetrahidrocloruro de trietilentetramina que tiene un patrón XRPD con picos a 25,2 y $35,7 \pm 0,1^\circ 2\theta$, en el que los picos del patrón de XRPD se miden usando una longitud de onda de 1,5418 Å.

que el método comprende los pasos de:

- (a) agregar un antisolvente a una solución acuosa de tetrahidrocloruro de trietilentetramina, en el que la adición de antisolvente se lleva a cabo a una temperatura de 7 a 15°C ; y
- (b) recolectar los cristales obtenidos

10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la adición de antisolvente se lleva a cabo a una temperatura de 7 a 13°C .

11. Un método de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en donde la tasa de agregado de antisolvente a la solución es de 0,01 a 0,5 ml/min por gramo de TETA.4HCl disuelto en la solución acuosa.

12. Un método de acuerdo con la reivindicación 8 o reivindicación 9, en donde el método comprende:

- (i) agregar antisolvente a una solución acuosa de TETA.4HCl a una temperatura de 7 a 15°C ;

- (ii) opcionalmente agregar cristales semilla de TETA.4HCl;
- (iii) opcionalmente agitar la mezcla resultante de 7 a 15 °C;
- (iv) opcionalmente reducir la temperatura a la temperatura de 5 a 10°C y agitar la mezcla; y
- (v) recolectar los cristales resultantes.

13. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, 3n donde el método comprende los pasos de:

- (i) agregar antisolvente a una solución acuosa de TETA.4HCl a una temperatura de 7 a 15°C ;
- (ii) agregar cristales semilla de TETA.4HCl;
- (iii) agitar la mezcla resultante a 7 a 15°C;
- (iv) reducir la temperatura a 5 a 10°C y agitar la mezcla; y
- (v) recolectar los cristales resultantes.

14. Un método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el antisolvente se añade a una velocidad de adición de 0,01 a 0,2 ml/min/g de TETA.4HCl.

15. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, en donde el método además comprende secar los cristales recolectados a una temperatura por debajo de 40°C.

16. Un método de acuerdo con la reivindicación 15, en donde los cristales recogidos se secan a una temperatura por debajo de 30°C.

17. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 16 en donde los cristales recolectados se combinan con un vehículo farmacéuticamente aceptable para producir una composición farmacéutica.

18. Un método de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el método además comprende comprimir la mezcla de cristales y vehículo farmacéuticamente aceptable para formar un comprimido.

19. Un método de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el método además comprende recubrir con azúcar o recubrir con película el comprimido.

20. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 19, en donde el método es un método para preparar una forma cristalina que tiene un patrón XRPD que tiene picos a 25,4, 34,6 y $35,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$.

21. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 20, en donde la forma cristalina de tetrahidrocloruro de trietilentetramina contiene de 0 a 10% en peso de forma A de tetrahidrocloruro de trietilentetramina que tiene un patrón de XRPD que tiene picos a 25,2 y $35,7 \pm 0,1^\circ 2\theta$.

22. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 21, en donde el método es un método para preparar una forma cristalina donde la forma cristalina contiene de 95 a 100% en peso de la Forma B de tetrahidrocloruro de trietilentetramina que tiene:

- (i) un patrón de XRPD que tiene dos, tres, cuatro, cinco o seis picos seleccionados entre 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 Raman que tiene dos, tres o cuatro picos seleccionados de los picos en un desplazamiento Raman de 943, 1173, 1527 y $1612 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$.