

P-2020/47410

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2020/0013806**Solicitud de patente a nombre de **ORPHALAN**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad ORPHALAN, domiciliada en Paris, Francia, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **14415** notificado electrónicamente el 29 de agosto de 2023, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual solicité prórroga de 30 días el 16 de noviembre de 2023, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al título

Indica el examinador que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones. A fin de superar la objeción y siguiendo las amables recomendaciones del examinador, el título de la presente solicitud se modifica así:

"FORMA B CRISTALINA DE TETRAHIDROCLORURO DE TRIETILENTETRAMINA,
MÉTODO DE ELABORACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LA MISMA".

En vista de lo anterior, es posible determinar el título de la presente solicitud cumple con los requisitos establecidos en el Artículo 27 de la Decisión 486.

2. Modificación a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de veinte (20) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1.** Se ha especificado que cuando la forma cristalina de la invención se va a definir en términos de su espectro Raman, la forma cristalina tiene picos en un desplazamiento Raman de cada uno de 943, 1173, 1527 y 1612 $\pm$ 5 cm⁻¹. Las bases para esta modificación se pueden encontrar en la página 12, última línea a la primera línea de la página 13 de la presente solicitud.
- 1.2.** A lo largo de las reivindicaciones, se ha añadido el nombre "Forma B" para definir más claramente la forma cristalina de la invención. Los cristales semilla usados en la etapa (ii) de los métodos de las reivindicaciones 12 y 13 también se han especificado como cristales semilla de Forma B. Las bases para esta enmienda se pueden encontrar en la página 11, línea 6 y 7 de la solicitud.
- 1.3.** En las reivindicaciones 1, 3, 9 y 22 (nueva reivindicación 20), el término "/o" ha sido eliminado y reemplazado por una declaración de que la forma cristalina reivindicada tiene "una o ambas de las siguientes características".
- 1.4.** Las características opcionales de la reivindicación 12 se han convertido en características obligatorias de la reivindicación.
- 1.5.** El lenguaje utilizado para describir la tasa de adición de antisolvente en las reivindicaciones 11 y 14 se ha hecho igual.
- 1.6.** Las reivindicaciones anteriores 15 y 16 no se incluyen en esta oportunidad, por lo que las reivindicaciones se reenumeran y se ajusta su dependencia.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizan con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

En consecuencia, se indica que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye dieciocho (20) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

3. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que se adjunta tasa por concepto de 3 reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con mayor número de reivindicaciones que el

anteriormente presentado, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

4. Claridad y concisión del pliego reivindicatorio

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

En relación con las diferentes objeciones formuladas, se desea manifestar lo siguiente:

- 4.1** El examinador indica que el capítulo reivindicatorio se refiere a una forma cristalina caracterizada por su patrón de rayos X y su espectro Raman. Aunque el polimorfo está debidamente caracterizado, es esencial resaltar que la forma cristalina reclamada se refiere específicamente a la Forma B.

Atendiendo esta observación, se informa que a lo largo de las reivindicaciones se ha añadido el nombre "Forma B" para definir más claramente la invención.

- 4.2** El examinador indica que Las reivindicaciones 1, 3, 9, 12 y 22, emplean las expresiones: "y/o" y "opcionalmente", que no son limitativas, porque hacen opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación.

Con respecto a esta objeción, se eliminó el término "/o" y se indicó explícitamente que la forma cristalina tiene una o ambas características (i) y (ii). Adicionalmente, las características opcionales de la reivindicación 12 se han convertido en características obligatorias de la reivindicación.

- 4.3** El examinador afirma que la reivindicación independiente 9 reclama un proceso, pero este no se define mediante una secuencia lógica de etapas y/o mediante sus condiciones técnicas esenciales.

Al respecto se resalta que esta reivindicación define dos pasos del método muy claros para producir la forma cristalina especificada, a saber: (a) añadir antisolvente a una temperatura de 7 a 15°C; y (b) recoger los cristales obtenidos. Como se explica en la página 14, línea 31 - página 15, línea 2 de la solicitud tal como se presentó, la cristalización a temperaturas de 15 °C o menos dará como

resultado la formación de la Forma B. Por lo tanto, la reivindicación 9 del método define claramente las características esenciales que caracterizan el método, es decir, cristalización a una temperatura de 15°C o inferior.

- 4.4** El examinador señala que las reivindicaciones 9 a 14 no son concisas porque el término: "antisolvente", comprende un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección.

Con respecto a esta objeción, se resalta que la descripción define un "antisolvente" es un disolvente en el que TETA.4HCl es sustancialmente insoluble. El término "antisolvente" se utiliza habitualmente para referirse a dichos líquidos para su uso en procesos de recristalización.

- 4.5** El examinador observa que La reivindicación 13, tiene un error de redacción: "3n donde el método ..."

Al respecto se informa que se ha realizado la corrección para recitar "*en donde el método comprende los pasos de:*".

- 4.6** El examinador indica que la reivindicación 14 hace referencia a: "*...en donde el antisolvente se añade a una velocidad de adición...*", mientras que la reivindicación 11 menciona: "*...en donde la tasa de agregado de antisolvente a...*".

Al respecto, se ha unificado la expresión a "antisolvente se añade a una velocidad de adición".

- 4.7** El examinador afirma que las reivindicaciones 15 y 16 emplean el término: "por debajo de", el cual es impreciso y no permite distinguir la invención del estado de la técnica.

Al respecto se informa que dichas reivindicaciones no se incluyen en esta oportunidad.

- 4.8.** Indica el examinador que la reivindicación 21 repite el mismo material que se encuentra en la reivindicación independiente 9.

En este sentido, se considera tener en cuenta que la reivindicación 9 define el método de producción de la Forma B, y la reivindicación 21, que depende de la

reivindicación 9, especifica explícitamente que el producto resultante no contiene más del 10 % en peso de Forma A. Se reconoce que, como se explicó anteriormente, el método definido en la presente reivindicación 9 da como resultado la formación de TETA 4HCl Forma B (en lugar de Forma A). Por lo tanto, es de esperar que el método de la reivindicación 9 produzca una forma cristalina de Forma B que tenga bajas cantidades de Forma A, y probablemente de 0 a 10 % en peso de Forma A como se define en la reivindicación 21 anterior. Sin embargo, la característica de 0 a 10 % en peso La Forma A no se define explícitamente en la reivindicación independiente 9, y debería permitirse conservar una reivindicación dependiente dirigida específicamente a esta limitación.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye doce (12) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

5. Descripción

Afirma el examinador que el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, particularmente el literal (e).

En este sentido, en la memoria descriptiva (Radicado No. NC2020/0013806 de 04 de noviembre de 2020) se divulga:

"En particular, la Forma A se caracteriza por un espectro de Raman que tiene picos a 933, 1167, 1513 y 1604 $\pm$ 5 cm⁻¹, típicamente a 933, 1167, 1513 y 1604 $\pm$ 2 cm⁻¹ (pág. 18, líneas 22 a 24),

Teniendo en cuenta el rango variable de $\pm$ 5 cm⁻¹, los valores del espectro Raman de la forma A se superponen con los valores de la forma B reivindicados:

"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 cm⁻¹"

En vista de esto, se deduce que no está clara la diferenciación entre las dos formas, A y B, de acuerdo con los datos proporcionados del espectro Raman. Los valores se superponen para ambas formas, lo que plantea dudas sobre la capacidad de distinguir una forma de la otra, si es que ambas formas realmente existen.

A fin de superar la objeción, las reivindicaciones se han modificado de manera que los picos Raman reivindicados para la Forma B no se superpongan con los de la Forma A (en particular, la forma cristalina de la Forma B se define por tener picos en un desplazamiento Raman de cada uno de 943, 1173, 1527 y 1612). ± 5 cm⁻¹, que no es una característica que se encuentre en el espectro Raman de la Forma A). Por lo tanto, las dos formas cristalinas se distinguen por sus espectros Raman, además de los espectros XRPD.

En vista de lo anterior, es posible determinar que la Descripción de la presente solicitud cumple con los requerimientos establecidos en el Artículo 28 de la Decisión 486.

6. Nivel inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las antiguas reivindicaciones 1 a 22 en relación con el documento WO2006027705 (D1) en combinación con el documento "Brittain, H.G. 2da edición, Informa Healthcare" (D2).

En este sentido, me permito señalar que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando las anteriores definiciones, es deseo del solicitante manifestar que la invención reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio es tanto novedosa como inventiva en relación con el estado de la técnica citado, por las siguientes razones:

La presente invención se basa en el **sorprendente hallazgo** de los inventores de que la formación de TETA.4HCl cristalino mediante la adición de antisolvente a una solución de TETA.4HCl a 15°C o menos da como resultado una forma cristalina de TETA.4HCl de la Forma B, que se mejora con respecto a los productos cristalinos TETA.4HCl previamente conocidos y, en particular, se puede usar para preparar una composición farmacéutica mejorada.

En particular, el Ejemplo 2 (y el Ejemplo 8) de la solicitud describe un método de cristalización a baja temperatura de TETA.4HCl según la presente invención. Como se describe en el Ejemplo 4, la forma cristalina preparada usando este método es la Forma B sustancialmente pura. En otras palabras, el método conduce a una composición que es mayoritariamente o sólo la Forma B, pero que puede contener pequeñas cantidades (menos del 10% en peso de la Forma A). Por el contrario, el Ejemplo de Referencia 3 describe un método de cristalización a alta temperatura de TETA.4HCl, que implica la adición de antisolvente a más de 30°C. El Ejemplo 4 demuestra que el producto del Ejemplo de Referencia 3 es la Forma A pura.

Como se describe en la página 14 de la solicitud y como señaló el examinador en el la Acción Oficial, la Forma A pura es también el producto que se obtiene de los métodos del Ejemplo 17 de D1.

Por su parte, la composición preparada según el método de la invención, que contiene no más del 10 % en peso de Forma A, tiene propiedades distintas y mejoradas en comparación con una composición que consiste en Forma A sustancialmente pura. Específicamente:

- Una composición preparada usando el método de la invención se puede formar en una tableta compactada que tiene **mayor resistencia compacta** que una tableta compactada formada a partir del producto de la técnica anterior de la Forma A pura. Como se describe en el Ejemplo 5 de la solicitud (página 31, líneas 6- 12), una tableta compactada hecha a partir de la Forma A (Ejemplo de referencia 3) demostró una resistencia compacta baja (4-6 kilopondios) a velocidades de compactación rápidas, pero una tableta compactada hecha usando la composición que se obtiene del método de la invención (Ejemplo 2) demostró una resistencia a la tracción significativamente mayor con las mismas tasas de compactación (9-11 kilopondios). Esto significa que una tableta que contiene la Forma B y no más del 10% en peso de la Forma A es más fuerte que una tableta hecha de la Forma A pura.

- Las Tablas 11 y 14 del Ejemplo 5 muestran que la composición de la Forma A del Ejemplo de Referencia 3 tenía una sensibilidad a la velocidad de deformación (SRS) significativamente mayor que el producto de la Forma B sustancialmente pura del Ejemplo 2. La SRS mide los cambios en el comportamiento de compresión a diversas velocidades de compresión. El SRS más alto para un producto elaborado a partir de la Forma A pura es el resultado de la menor presión de fluencia a velocidades lentas para el producto de la Forma A. Esto significa que un producto elaborado con la Forma A se comporta como un material más blando a velocidades de compresión más lentas, como las utilizadas en el trabajo de desarrollo de productos. Por el contrario, el producto que contiene la Forma B y no más del 10% en peso de la Forma A muestra una menor variación y **se comporta de manera más consistente a diferentes velocidades de compresión**, lo que hace que sea más fácil trabajar con el producto durante el desarrollo y la producción que el producto de la técnica anterior que contiene la Forma A pura.
- El Ejemplo 4 y las Figuras 11a y 11b de la solicitud presentada muestran que un producto que contiene la Forma B y no más del 10% en peso de la Forma A, elaborado mediante el método de la invención, tiene una **respuesta a la humedad significativamente mejorada** en comparación con un producto de la Forma pura mediante análisis de absorción dinámica de vapor (DVS). En particular, aunque el Ejemplo 4 explica que ambos productos ganaron peso significativo con valores altos de humedad relativa, la Figura 11a muestra que cuando los niveles de humedad se reducen a cero, la composición de la invención que contiene menos del 10% en peso de la Forma A esencialmente regresa a su referencia. peso. Esto indica que no se ha producido ningún cambio permanente en el producto.

Por el contrario, la Figura 11b muestra que el producto de la Forma A del Ejemplo de Referencia 3 retiene una cantidad significativa del peso extra, incluso cuando la humedad relativa vuelve a cero. Esto sugiere que el agua que gana el producto con alta humedad provoca cambios estructurales en el producto que no se pueden revertir con baja humedad. Esto tiene un impacto significativo en la idoneidad del producto para su uso en una composición farmacéutica, porque un producto farmacéutico que es sensible a los cambios de humedad relativa requiere un control más estrecho de las condiciones de almacenamiento, lo que puede ser difícil de lograr.

- Finalmente, el Ejemplo 6 de la solicitud muestra que una composición elaborada usando la forma cristalina de la invención usando la cristalización a baja temperatura tiene una **estabilidad de almacenamiento mejorada y una decoloración reducida** en comparación con una composición de Forma A que se elabora a temperaturas más altas (como la método del Ejemplo 17 de D1). En particular, los inventores realizaron estudios de estabilidad en almacenamiento en tabletas de la Forma A que contenían cantidades muy pequeñas de la Forma B, como se describe en la página 32 de la solicitud. Como se puede observar en las Figuras 7a-7c, después del envejecimiento, las áreas de la tableta correspondientes a la forma cristalina de la Forma A se decoloraron significativamente. Por el contrario, no se observaron regiones descoloridas en las áreas donde estaba presente la Forma B. Por lo tanto, se ha demostrado que los comprimidos obtenidos de TETA.4HCl de la Forma B tienen una tendencia reducida a decolorarse con el tiempo en comparación con los comprimidos obtenidos de la Forma A (ver página 11, líneas 9-16 de la solicitud tal como se presentó).

En vista de lo anterior, no hay ninguna sugerencia en la técnica anterior citada de que el método de cristalización a baja temperatura que ha sido desarrollado por los inventores (que ha permitido la identificación de la forma cristalina pura Forma B que se reivindica actualmente) conduciría a una composición con tales propiedades mejoradas, y en particular con propiedades de formación de comprimidos mejoradas que lo hacen más adecuado para su uso como producto farmacéutico que el producto de la técnica anterior, Forma A. Por lo tanto, el objeto reivindicado tiene una ventaja técnica inesperada sobre la técnica anterior citada.

Por lo tanto, en vista de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio y las aclaraciones aquí presentadas, es posible afirmar que la materia reivindicada implica un avance inventivo sobre el campo técnico de la invención, específicamente sobre D1 y D2, solos o combinación. Es decir, la presente invención que no habría resultado de ninguna manera obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia, por lo que cumple con el requisito de nivel inventivo, según el artículo 18 de la Decisión 486.

7. Conclusión

Con los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) El título de la presente solicitud cumple con los requerimientos del Artículo de la Decisión 486.
- ii) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486.
- iii) La descripción de la presente solicitud es clara, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 28 de la Decisión 486.
- iv) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

8. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por veinte (20) reivindicaciones.
- Comprobante de pago de tasas por concepto de la modificación al pliego reivindicatorio.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de tetrahidrocloruro de trietilentetramina de la Forma B, caracterizada por una o ambas de las siguientes características:

(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

(ii) un espectro de Raman 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 Forma B de tetrahidrocloruro de trietilentetramina que tiene una o ambas de las siguientes características:

(i) un patrón de XRPD como se define en la reivindicación 1 o reivindicación 2; y

(ii) un espectro de Raman que tiene 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 tetrahidrocloruro 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 tetrahidrocloruro 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 tetrahidrocloruro 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 tetrahidrocloreuro de trietilentetramina de la Forma B, que tiene una o ambas de las siguientes características:

(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 (ii)

un espectro de Raman que tiene 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 tetrahidrocloreuro 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.

En donde el método comprende los pasos de:

- (a) agregar un antisolvente a una solución acuosa de tetrahidrocloreuro 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 el que el antisolvente se añade a una velocidad de adición 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) agregar cristales semilla de TETA.4HCl de la Forma B;
- (iii) agitar la mezcla resultante de 7 a 15 °C;
- (iv) 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 de la Forma B;
- (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 los cristales recolectados se combinan con un vehículo farmacéuticamente aceptable para producir una composición farmacéutica.

16. Un método de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el método además comprende comprimir la mezcla de cristales y vehículo farmacéuticamente aceptable para formar un comprimido.

17. Un método de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el método además comprende recubrir con azúcar o recubrir con película el comprimido.

18. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 17, en donde el método es un método para preparar una forma cristalina de la Forma B que tiene un patrón XRPD que tiene picos a 25,4, 34,6 y $35,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$.

19. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 18, en donde la forma cristalina de tetrahidrocloruro de trietilentetramina de la Forma B 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 $35,7 \pm 0,1^\circ 2\theta$.

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 donde la forma cristalina contiene de 95 a 100% en peso de la Forma B de tetrahidrocloruro de trietilentetramina que tiene una o ambas de las siguientes características:

(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

P-2020/47410 (NC2020/0013806)

Reivindicaciones presentadas con la respuesta a la Acción Oficial 14415

Enero 9, 2024

(ii) un espectro Raman que tiene picos seleccionados de los picos en un desplazamiento Raman de 943, 1173, 1527 y $1612 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0013806
Recibo: 24-839
Fecha: 09/01/2024

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 917844
CUS: 386579109

Patente PCT
FORMA CRISTALINA DE TETRACLORURO DE TRIETILENTETRAMINA Y USOS FARMACÉUTICOS DE LA MISMA

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 215,000	\$ 215,000
TOTAL					\$ 215,000