

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una forma cristalina de tetrahidrocloruro de trietilentetramina de la Forma B, caracterizada por un patrón de XRPD que tiene picos a $25,4$, $34,6$ y $35,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$; 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 $1,5418 \text{ \AA}$.
2. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la forma cristalina contiene de 95 a 100% en peso de la Forma B de tetrahidrocloruro de trietilentetramina que tiene un patrón de XRPD como se define en la reivindicación 1.
3. Una forma cristalina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la forma cristalina de tetrahidrocloruro de trietilentetramina de la Forma B tiene un espectro Raman que tiene picos en un desplazamiento 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. Un método para producir una forma cristalina de tetrahidrocloreuro de trietilentetramina de la Forma B, que tiene un patrón de XRPD que picos a 25,4, 34,6 y $35,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$, 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 en donde el antisolvente comprende etanol, metanol, acetonitrilo, propan-2-ol, acetona, 1,4-dioxano o mezclas de los mismos;
- (b) agregar cristales semilla de TETA.4HCl de la Forma B a la solución acuosa de tetrahidrocloreuro de trietilentetramina; y luego
- (c) recolectar los cristales obtenidos

7. Un método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la forma cristalina de tetrahidrocloreuro de trietilentetramina de la Forma B tiene un espectro Raman que tiene picos en un desplazamiento Raman de 943, 1173, 1527 y 1612 ± 5 cm^{-1} .

8. Un método de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en el que la adición de antisolvente se lleva a cabo a una temperatura de 7 a 13°C.

9. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, 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.

10. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en 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, en donde el antisolvente comprende etanol, metanol, acetonitrilo, propan-2-ol, acetona, 1,4-dioxano o mezclas de los mismos;
- (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 de -5 a 10°C y agitar la mezcla; y
- (v) recolectar los cristales resultantes.

11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el paso (iv) comprende reducir la temperatura a -5 a 5°C y agitar la mezcla.

12. Un método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el antisolvente se añade a una velocidad de adición de 0,01 a 0,2 ml/min/g de TETA.4HCl.

13. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12 en donde los cristales recolectados se combinan con un vehículo farmacéuticamente aceptable para producir una composición farmacéutica.

14. Un método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el método además comprende comprimir la mezcla de cristales y vehículo farmacéuticamente aceptable para formar un comprimido.

15. Un método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el método además comprende recubrir con azúcar o recubrir con película el comprimido.

16. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 15, 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 un patrón de XRPD que tiene picos a 25,4, 1634,6 y $35,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$.