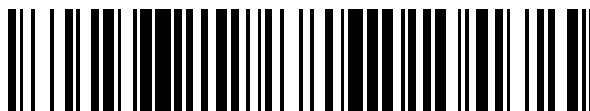


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 049**

51 Int. Cl.:

C07C 211/14 (2006.01)

A61K 31/132 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE REIVINDICACIONES DE SOLICITUD DE
PATENTE EUROPEA

T1

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.05.2019** **PCT/EP2019/061441**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.11.2019** **WO19211464**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2019** **E 19724752 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **20.05.2020** **EP 3652145**

30 Prioridad:

04.05.2018 EP 18290048

46 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de las reivindicaciones de la solicitud:
24.06.2020

71 Solicitantes:

GMP-ORPHAN SA (100.0%)
Pépinière Paris Santé Cochin, 27-29 Rue
Faubourg Saint-Jacques
75014 Paris, FR

72 Inventor/es:

MORLEY, TIMOTHY JAMES;
LAWRENCE, RONNIE MAXWELL y
AMIN, NASEEM

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **Forma cristalina de tetraclorhidrato de trietilentetramina y su uso farmacéutico**

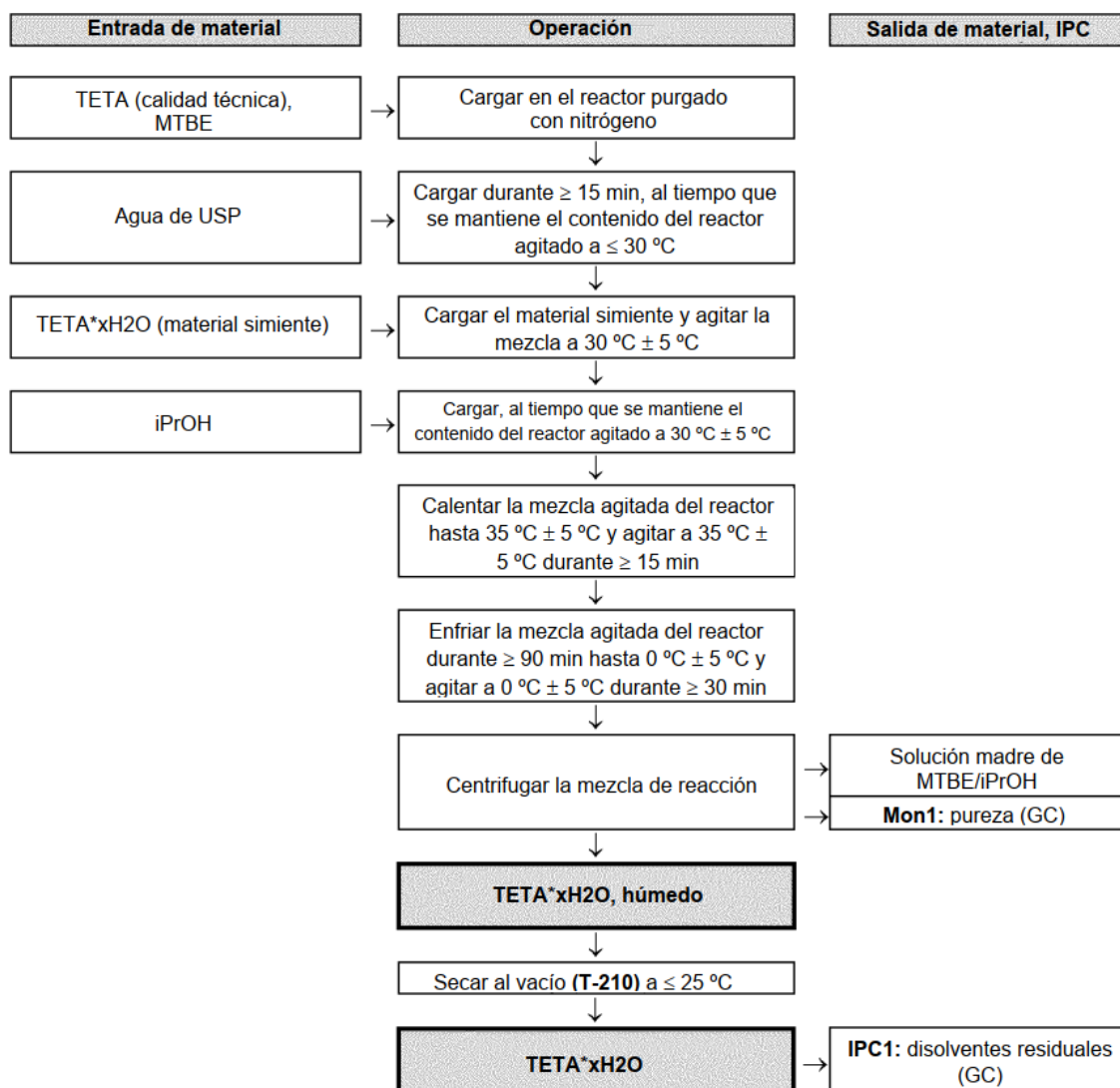
ES 2 769 049 T1

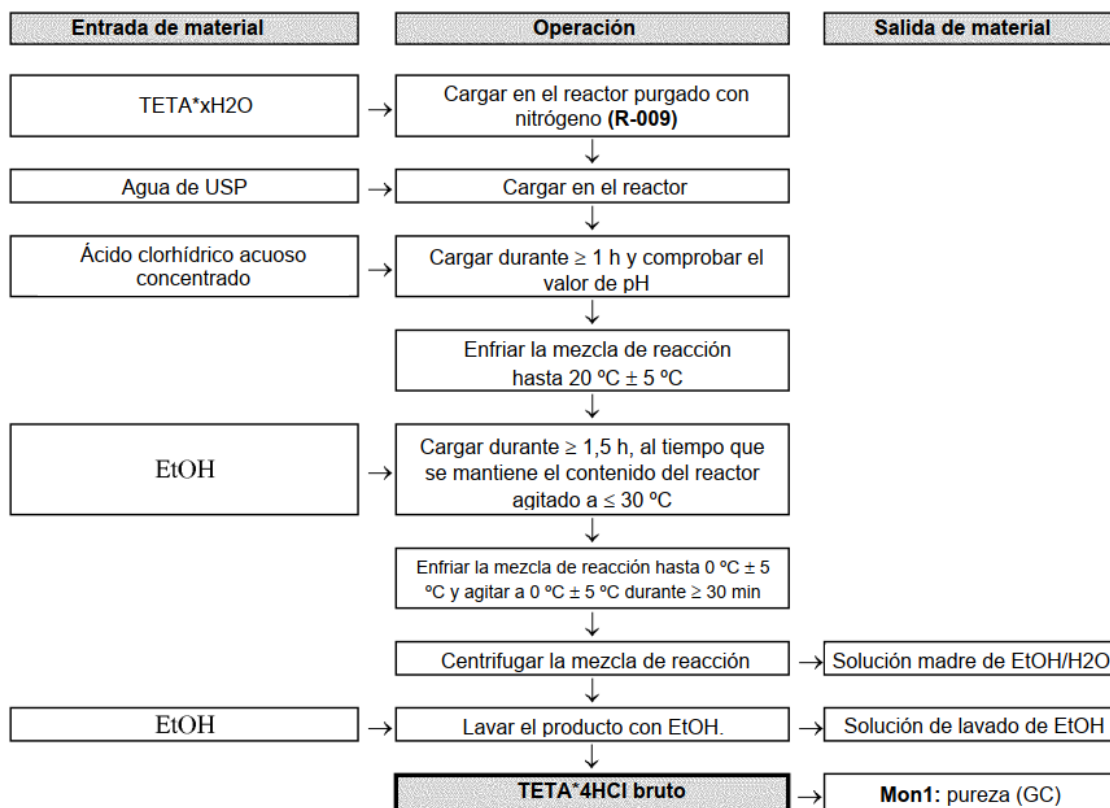
REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de tetracloruro de trietilentetramina que tiene al menos una de las siguientes características:
 - 5 (i) un patrón de XRPD que tiene al menos dos picos seleccionados de los picos a 22,9, 25,4, 25,8, 26,6, 34,6 y 35,3 $\pm$ 0,1° 2 θ ; y/o
 - (ii) un espectro de Raman que tiene al menos dos picos seleccionados de los picos a un desplazamiento de Raman de 943, 1.173, 1.527 y 1.612 $\pm$ 5 cm⁻¹.
- 10 2. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un patrón de XRPD que tiene picos a 25,4, 34,6 y 35,3 $\pm$ 0,1° 2 θ .
3. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que contiene no más del 10 % 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° 2 θ .
- 15 4. Una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que consiste esencialmente en la Forma B de tetracloruro de trietilentetramina, que tiene:
 - 20 (i) un patrón de XRPD, tal como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2; y/o
 - (ii) un espectro de Raman que tiene al menos dos picos seleccionados de los picos a un desplazamiento de Raman de 943, 1.173, 1.527 y 1.612 $\pm$ 5 cm⁻¹.
- 25 5. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, que es una forma farmacéutica oral sólida que comprende una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30 7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, que contiene no más del 10 % en peso, preferentemente no más de 5 % en peso, más preferentemente no más del 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° 2 θ .
- 35 8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, que está sustancialmente libre 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° 2 θ .
9. Un método de producción de una forma cristalina de tetracloruro de trietilentetramina, método que comprende añadir un antidisolvente a una solución acuosa de tetracloruro de trietilentetramina y recoger los cristales obtenidos, en donde la adición de antidisolvente se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 20 °C o por debajo.
- 40 10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la velocidad de adición de antidisolvente a la solución es no mayor de 0,5 ml/min por gramo de TETA.4HCl disuelto en la solución acuosa.
- 45 11. Un método de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, método que comprende:
 - (i) añadir antidisolvente a una solución acuosa de TETA.4HCl a una temperatura T1 durante un período de tiempo t1 y/o a una velocidad de adición R1;
 - (ii) opcionalmente, añadir cristales simientes de TETA.4HCl;
 - 50 (iii) opcionalmente, agitar la mezcla resultante a la T1 durante un período adicional t1a;
 - (iv) opcionalmente, reducir la temperatura hasta una temperatura T2 y agitar la mezcla durante un período adicional t2; y
 - (v) recoger los cristales resultantes;en donde T1 es de aproximadamente 20 °C o por debajo; T2 es de al menos 5 °C inferior a T1; t1 es de al menos 1 hora, R1 es de 0,5 ml/min/g o menos, t1a es de al menos 2 horas y t2 es de al menos 30 minutos.
- 55 12. Un método de acuerdo con la reivindicación 11, método que comprende:
 - (i) añadir antidisolvente a una solución acuosa de TETA.4HCl a una temperatura T1 durante un período de tiempo t1 y/o a una velocidad R1;
 - (ii) añadir cristales simientes de TETA.4HCl;
 - (iii) agitar la mezcla resultante a la T1 durante un período adicional t1a;
 - (iv) reducir la temperatura hasta una temperatura T2 y agitar la mezcla durante un período adicional t2; y
 - (v) recoger los cristales resultantes;
 - 65 en donde T1 es de aproximadamente 15 °C o por debajo; T2 es de aproximadamente 5 °C o por debajo; t1 es de al

menos 1 hora, R1 es de 0,2 ml/min/g o menos, t1a es de al menos 4 horas y t2 es de al menos 30 minutos.

- 5 13. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, que comprende, además, secar los cristales recogidos a una temperatura de por debajo de aproximadamente 40 °C, preferentemente de por debajo de aproximadamente 30 °C.
14. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en donde los cristales recogidos se combinan con un vehículo farmacéuticamente aceptable para producir una composición farmacéutica.
- 10 15. Un método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el método comprende, además, comprimir la mezcla de cristales y el vehículo farmacéuticamente aceptable para formar un comprimido y, opcionalmente, recubrir con azúcar o recubrir con película el comprimido.
- 15 16. Una forma cristalina o composición farmacéutica que se puede obtener mediante el método de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15.
17. Una forma cristalina o composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en la prevención o el tratamiento de la enfermedad de Wilson.

Etapas 1:**Figura 1a**

Etapla 2:**Figura 1b**

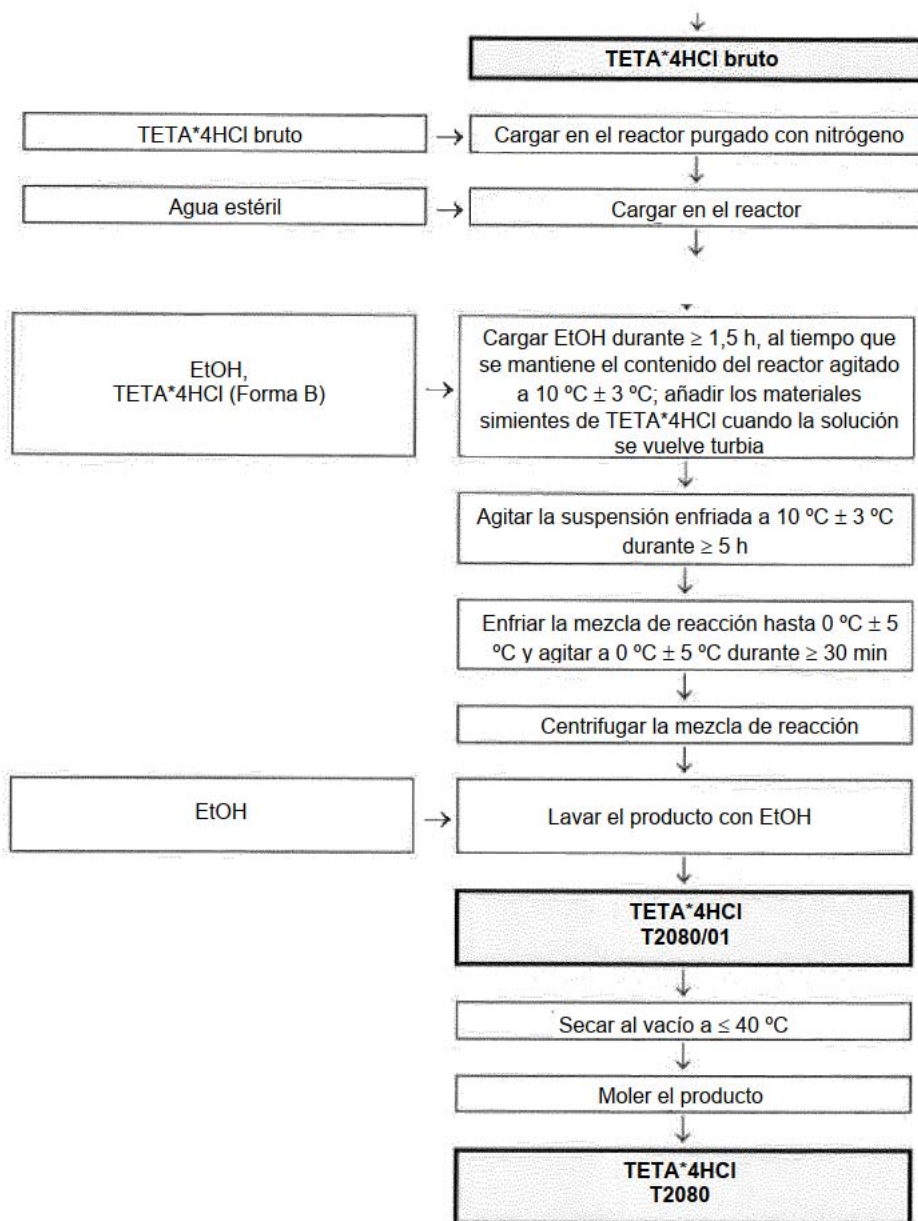


Figura 2

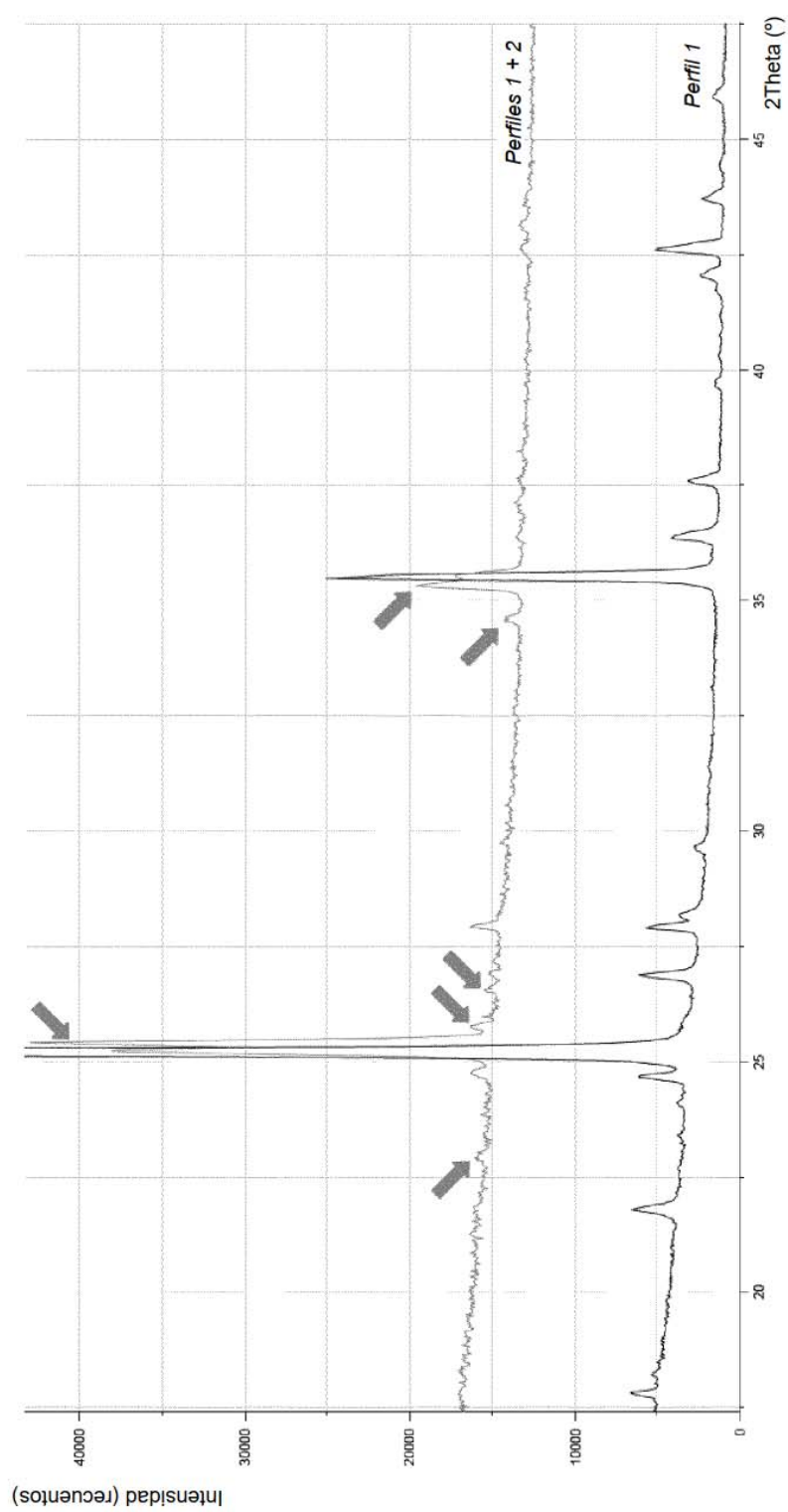


Figura 3

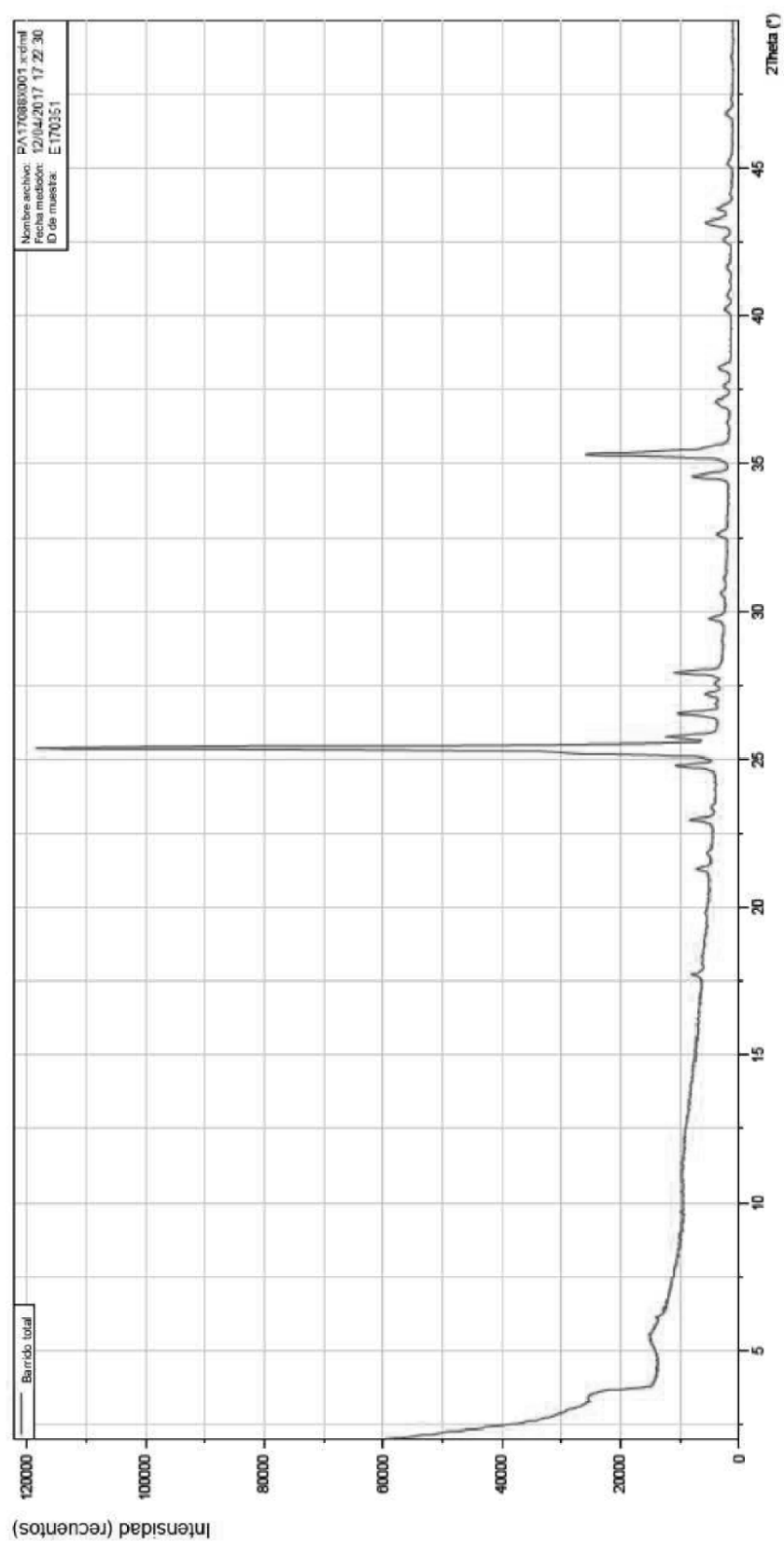
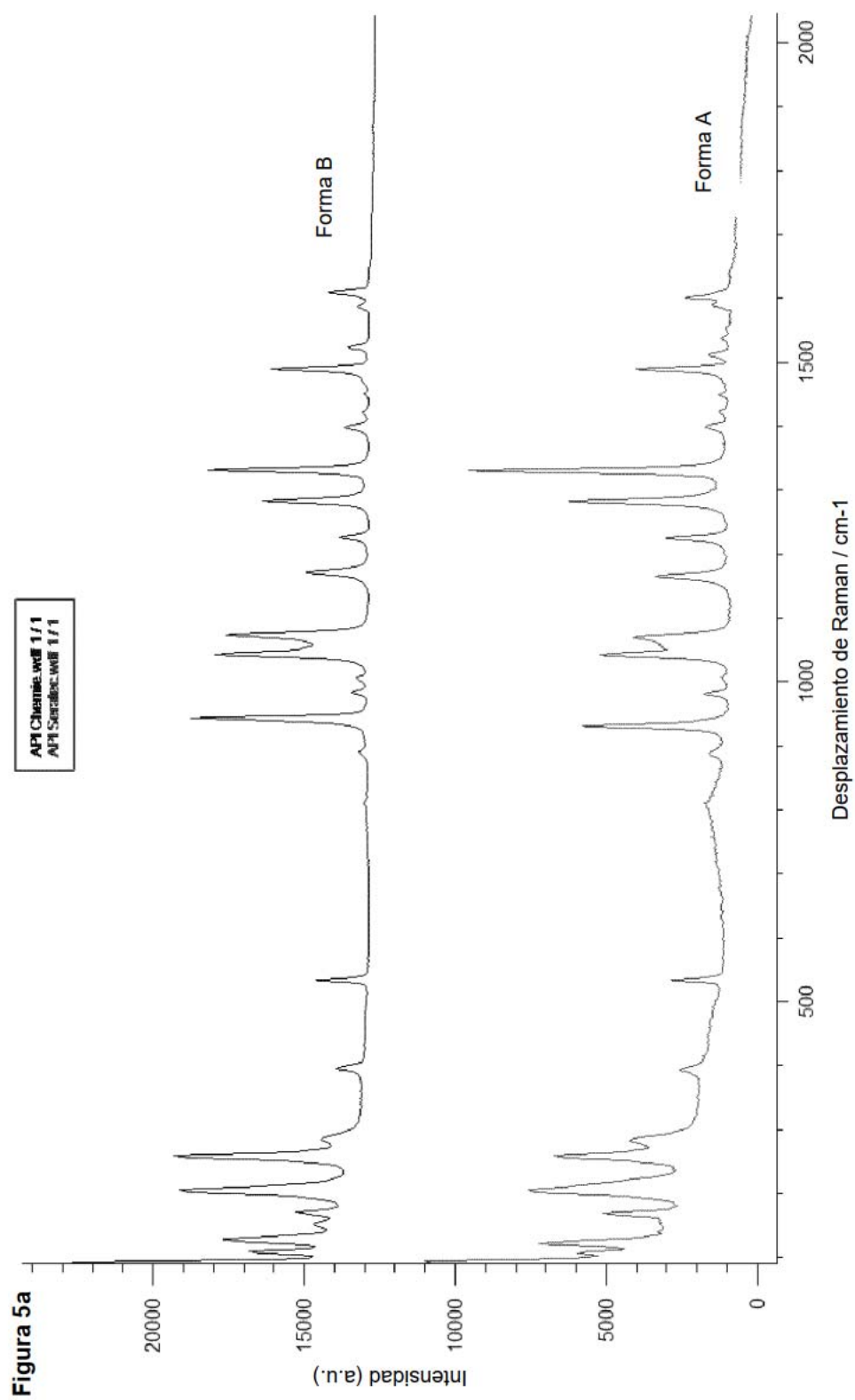


Figura 4



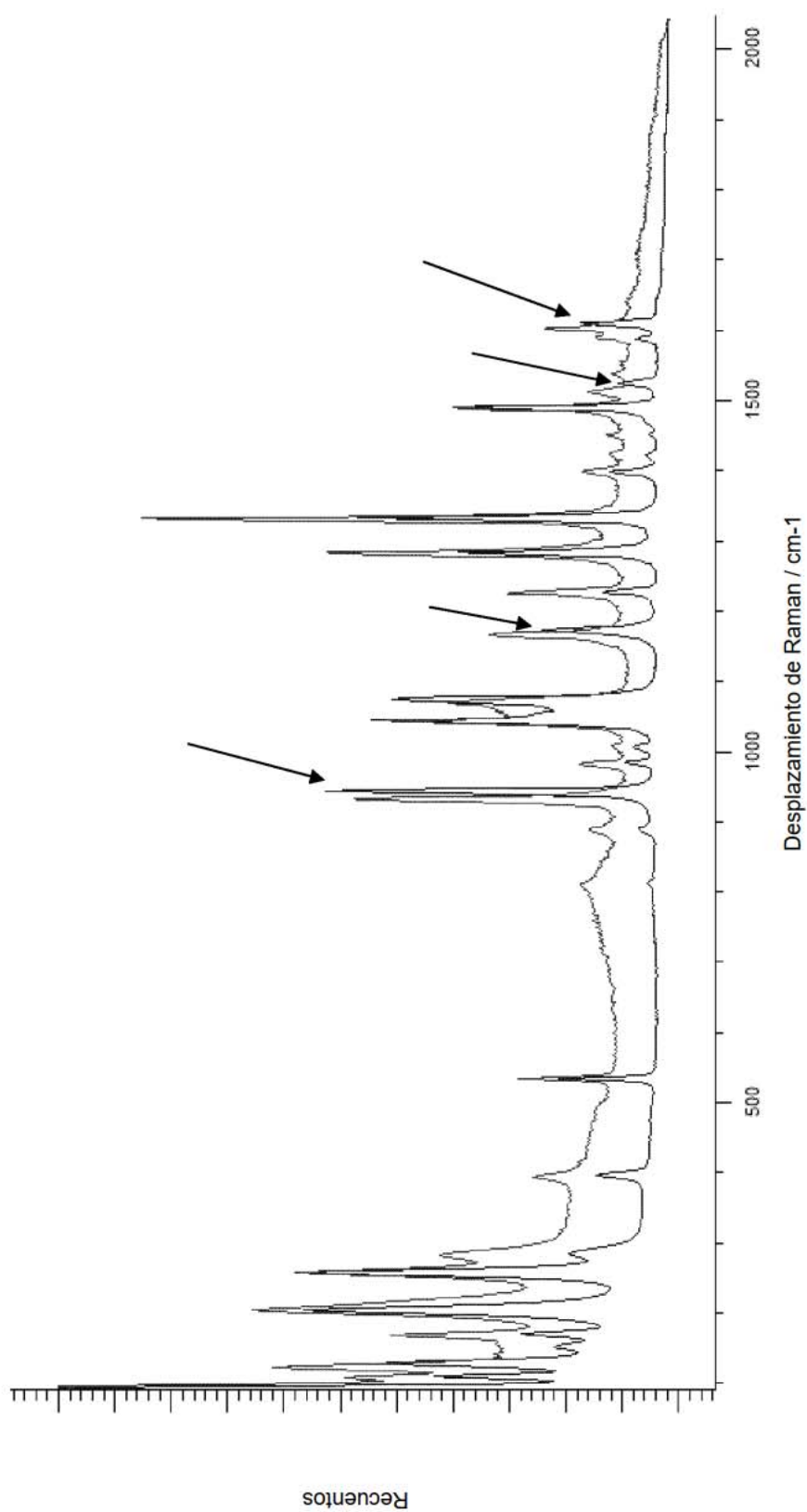
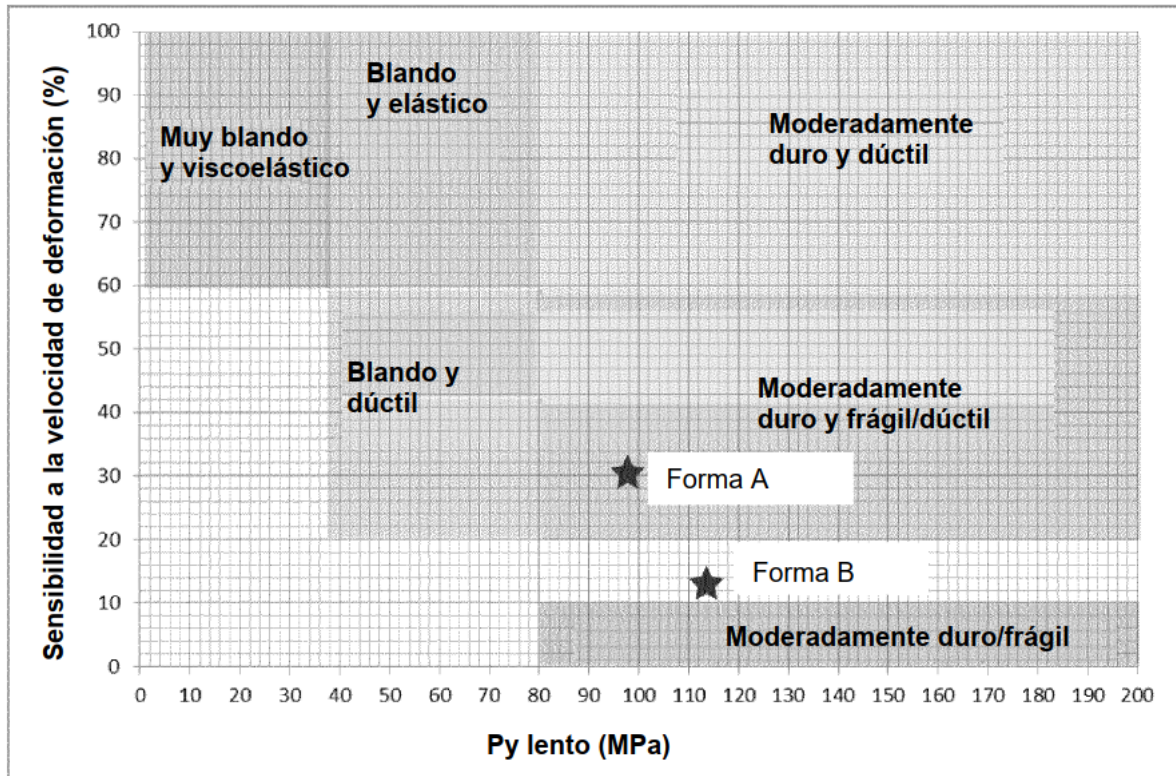


Figura 5b

Figura 6



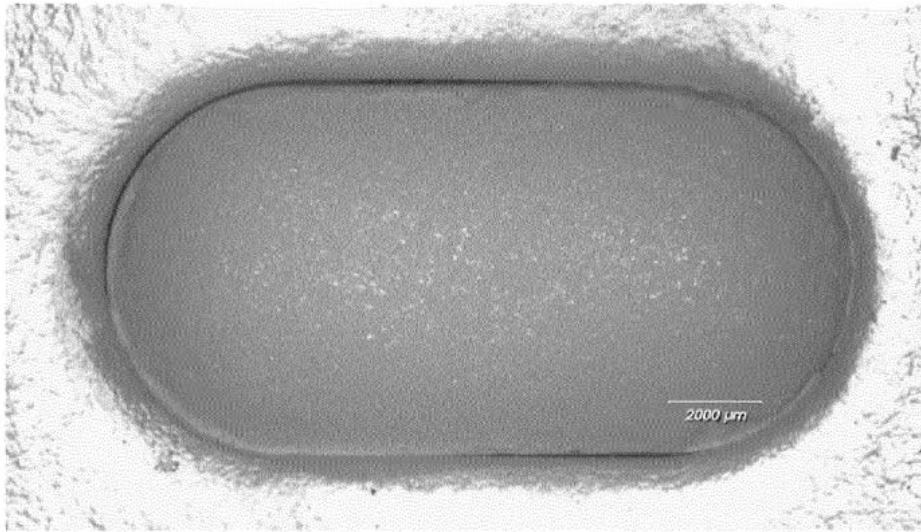


Figura 7a

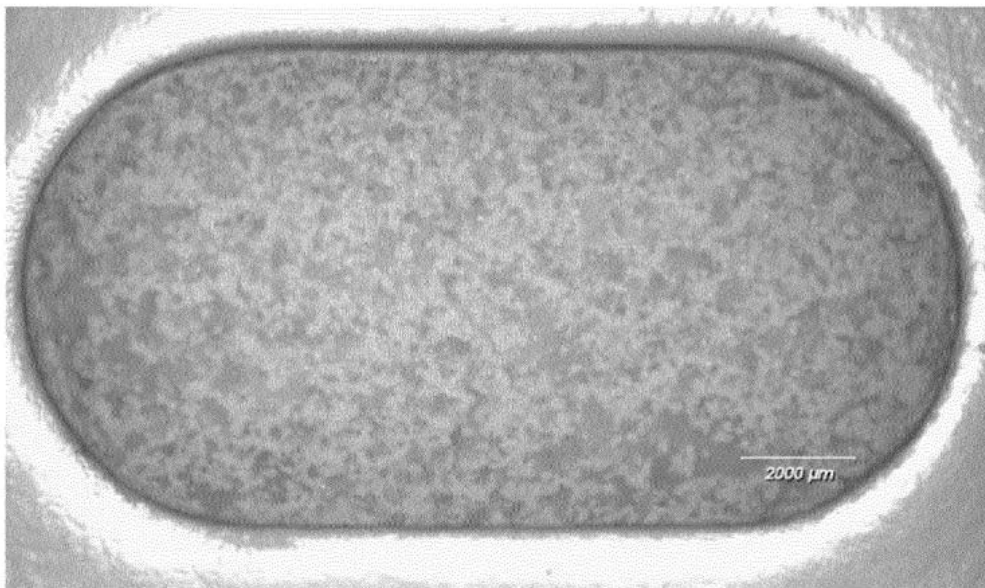


Figura 7b

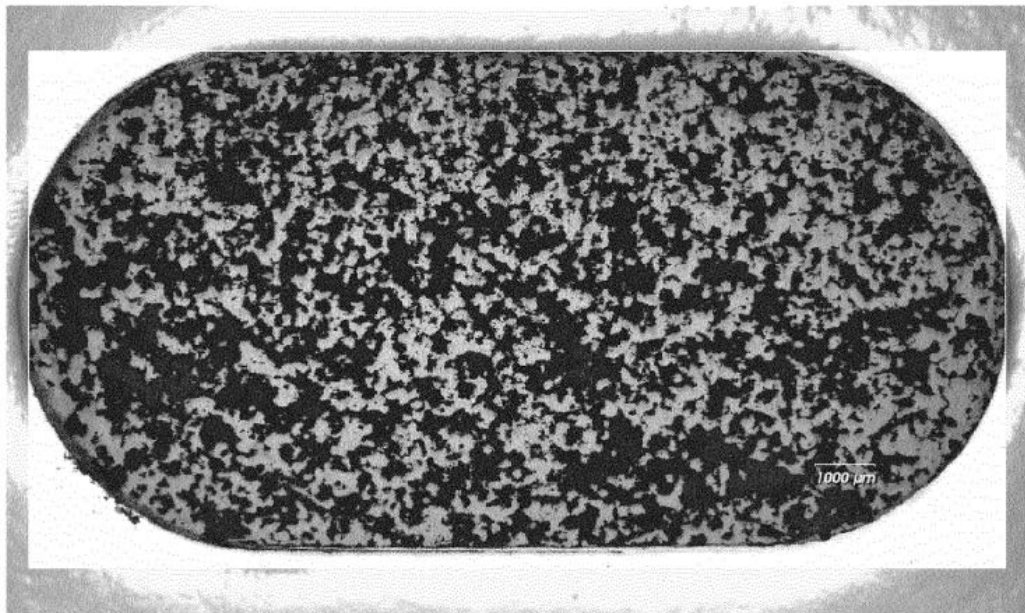


Figura 7c

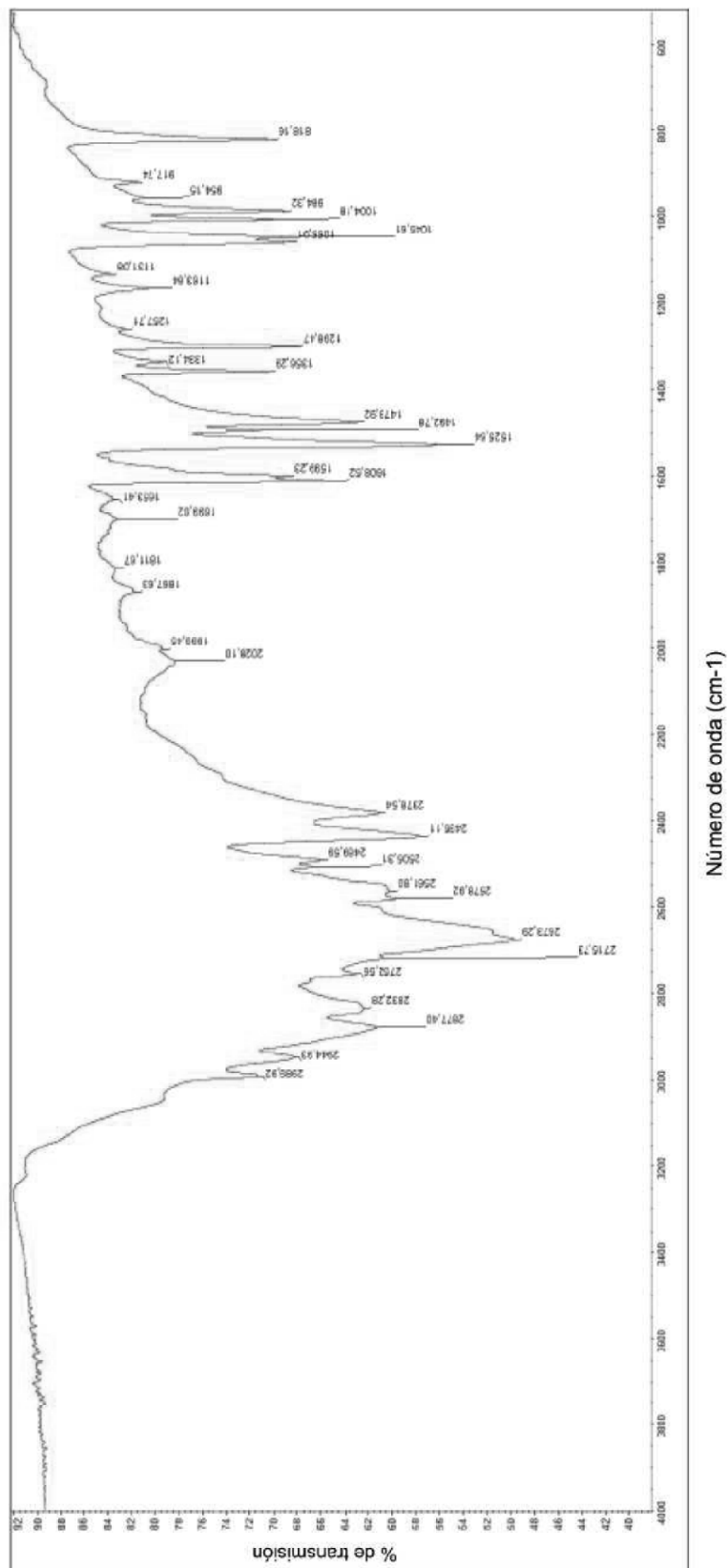


Figura 8a

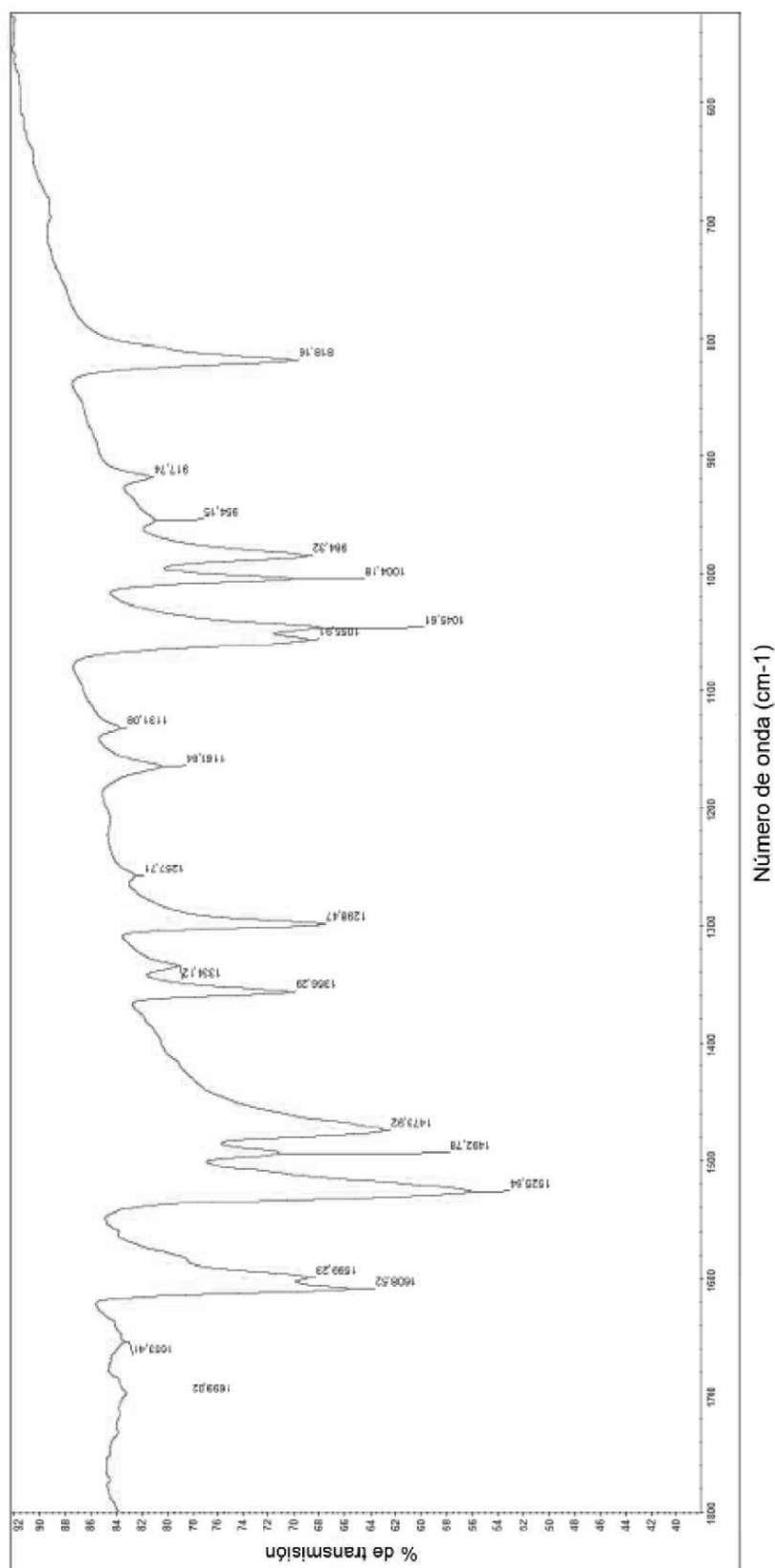


Figura 8b

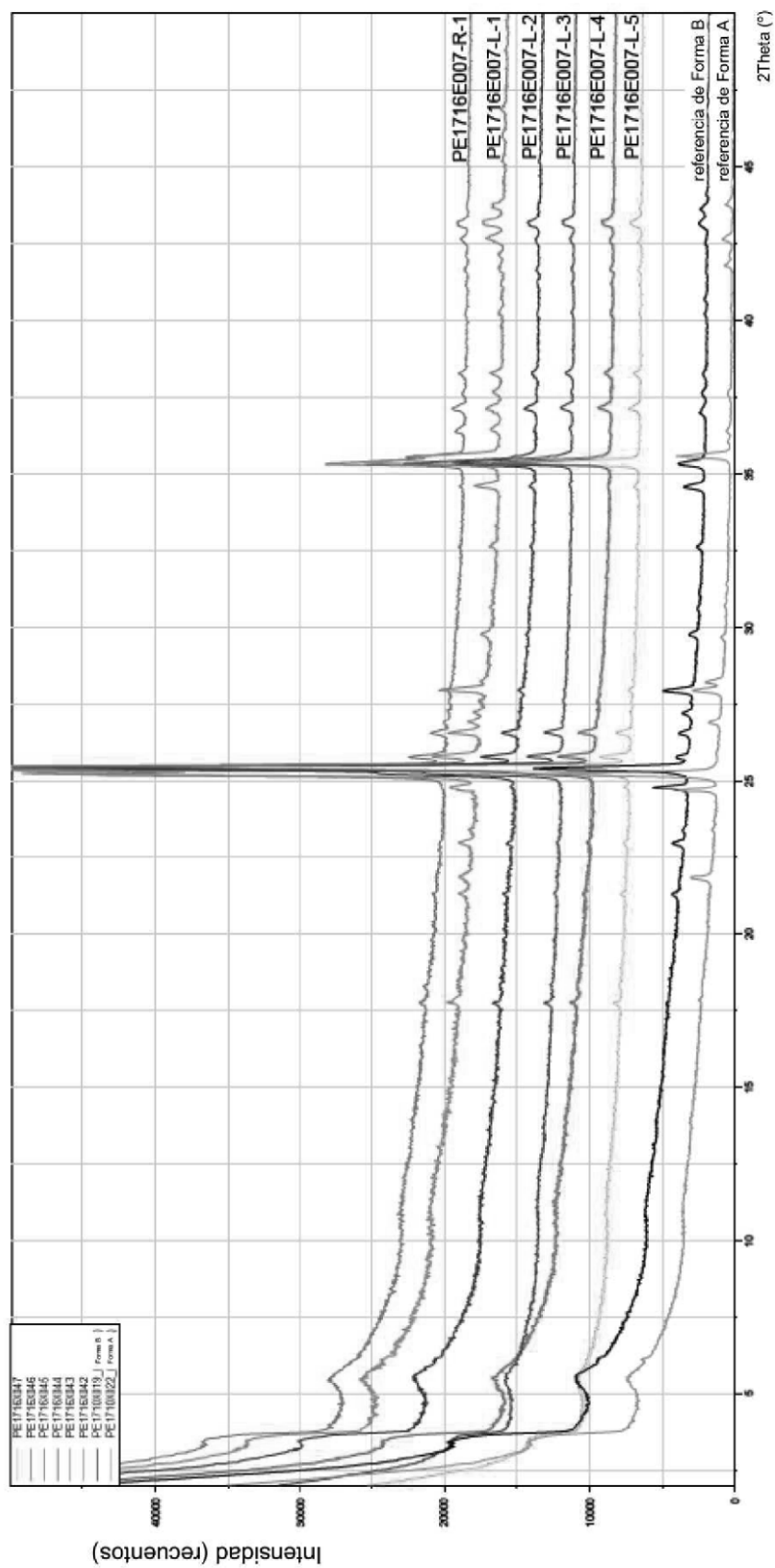


Figura 9a

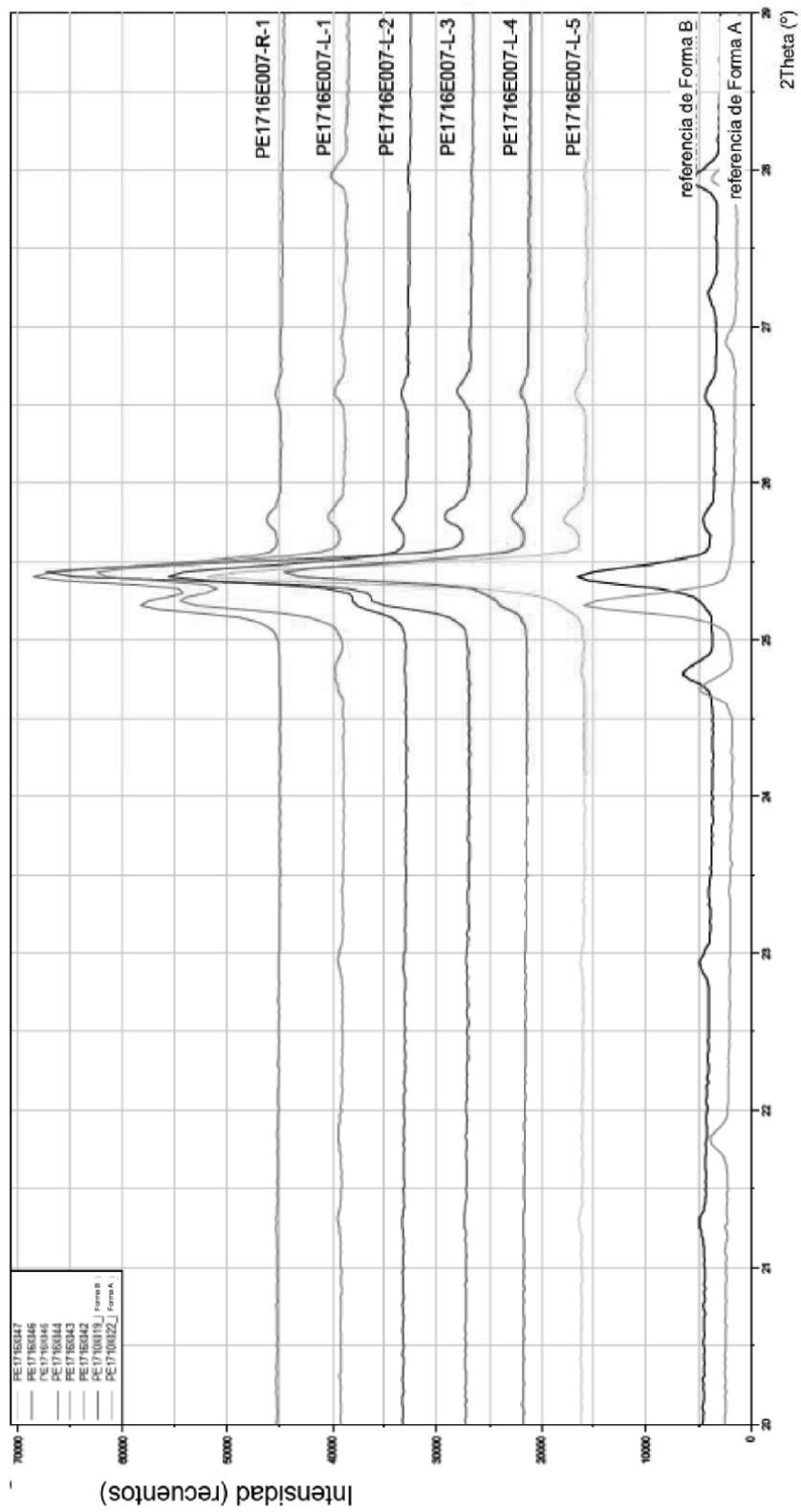


Figura 9b

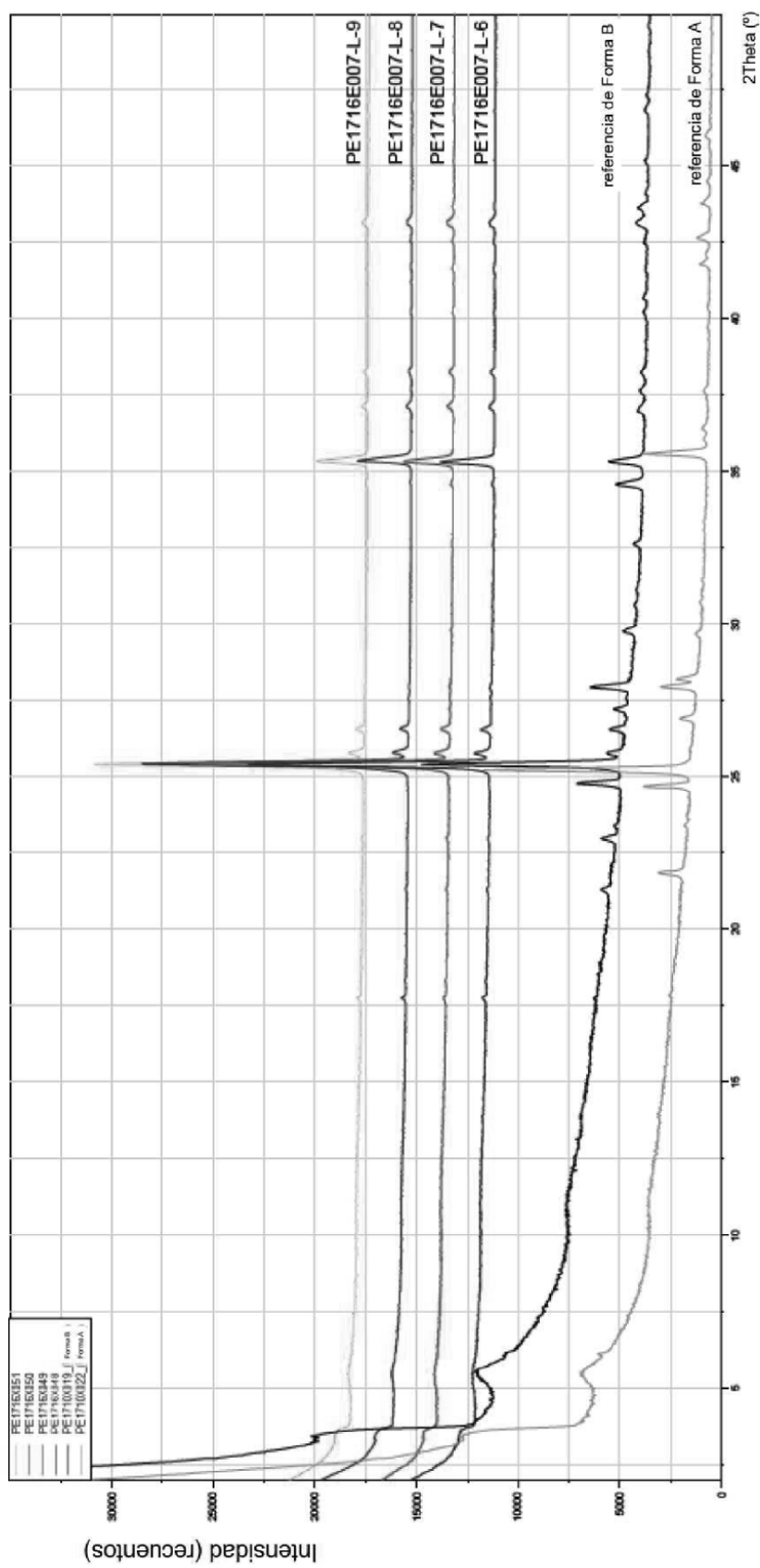


Figura 10a

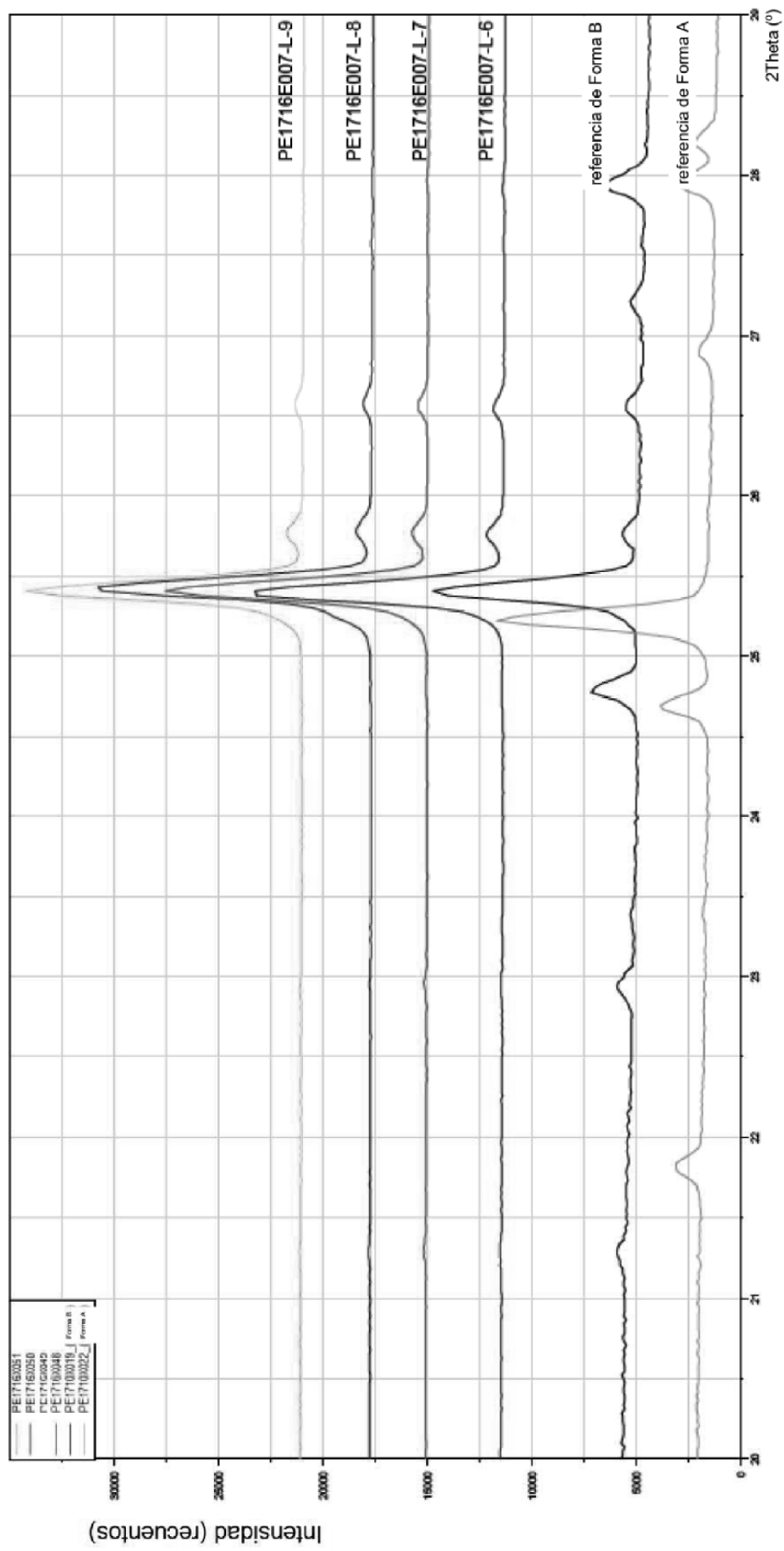


Figura 10b

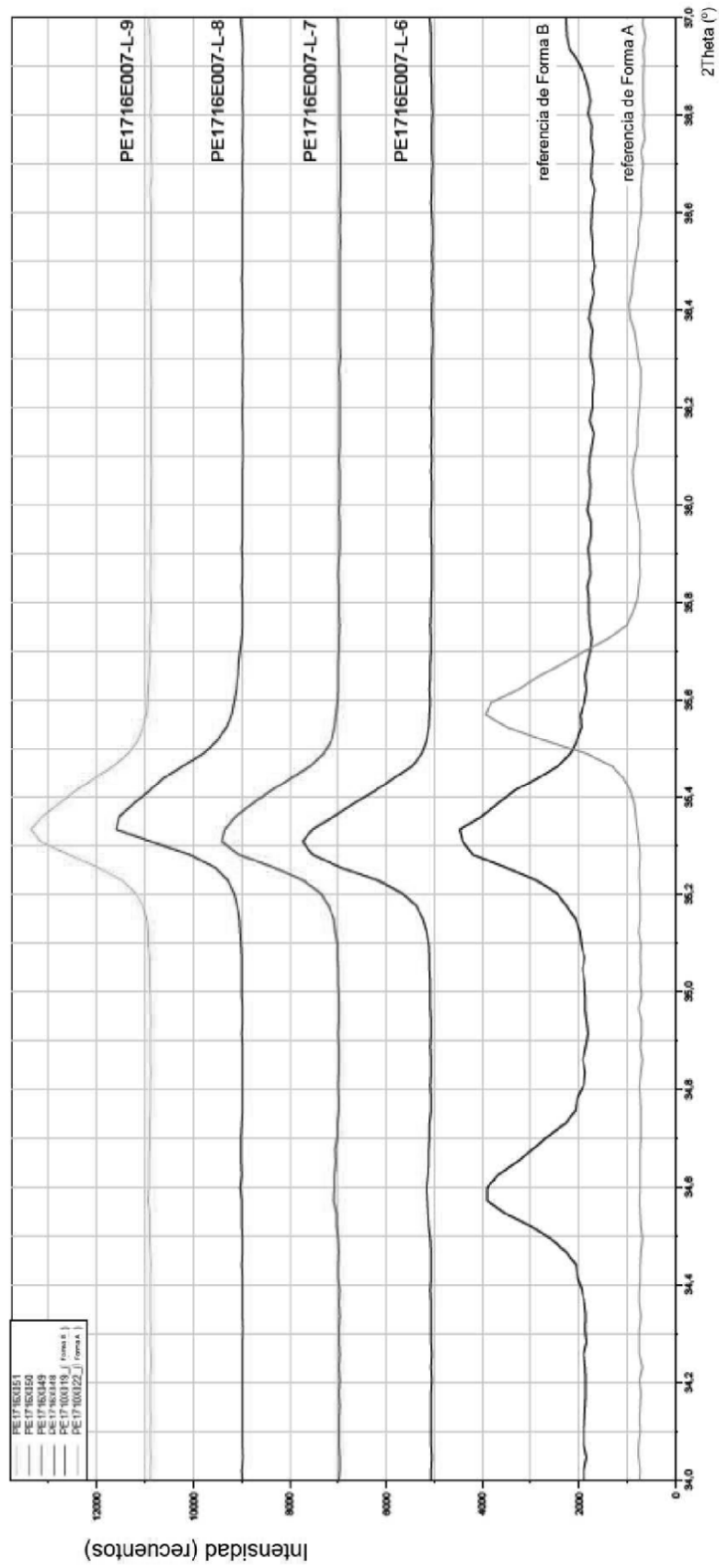


Figura 10c

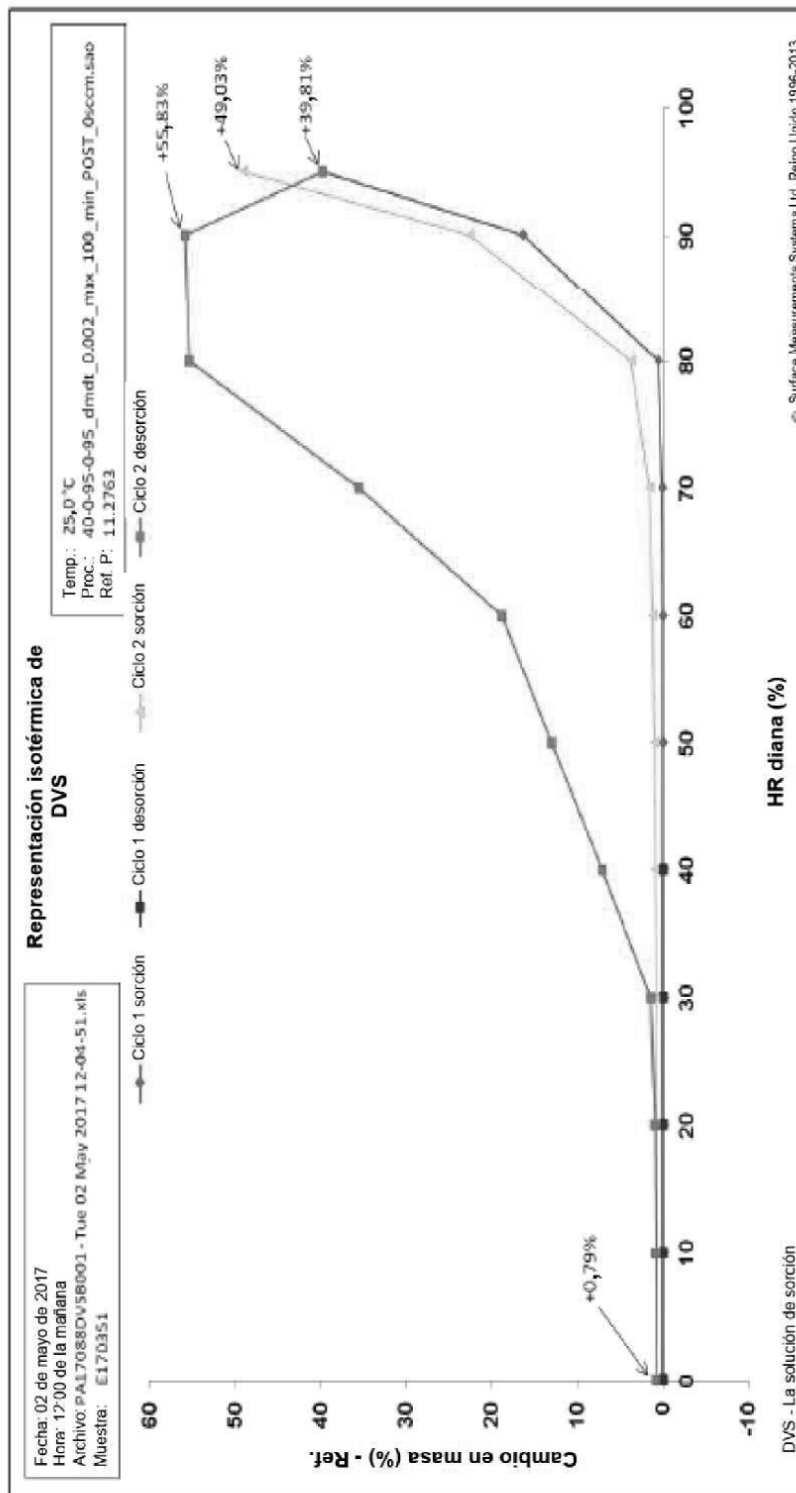


Figura 11a

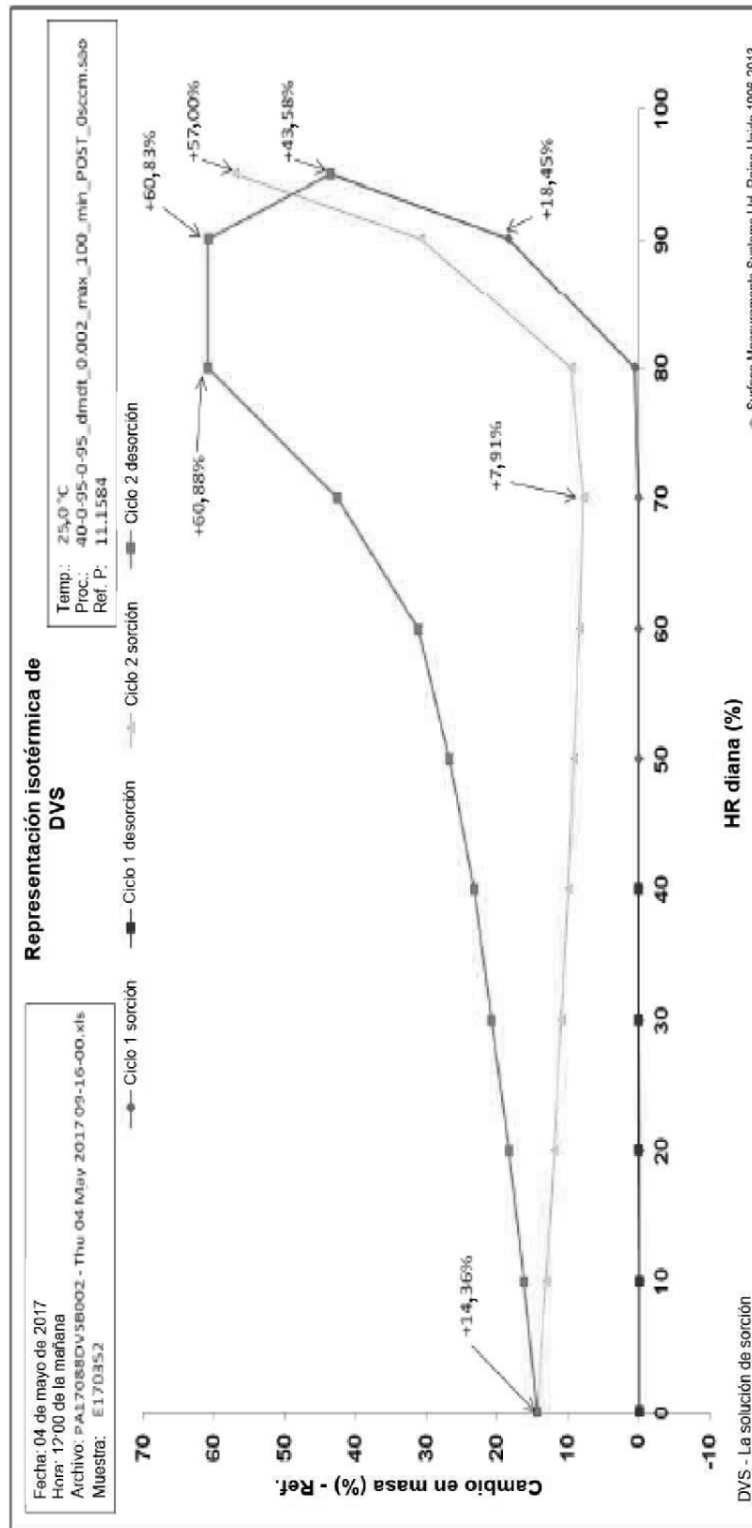


Figura 11b

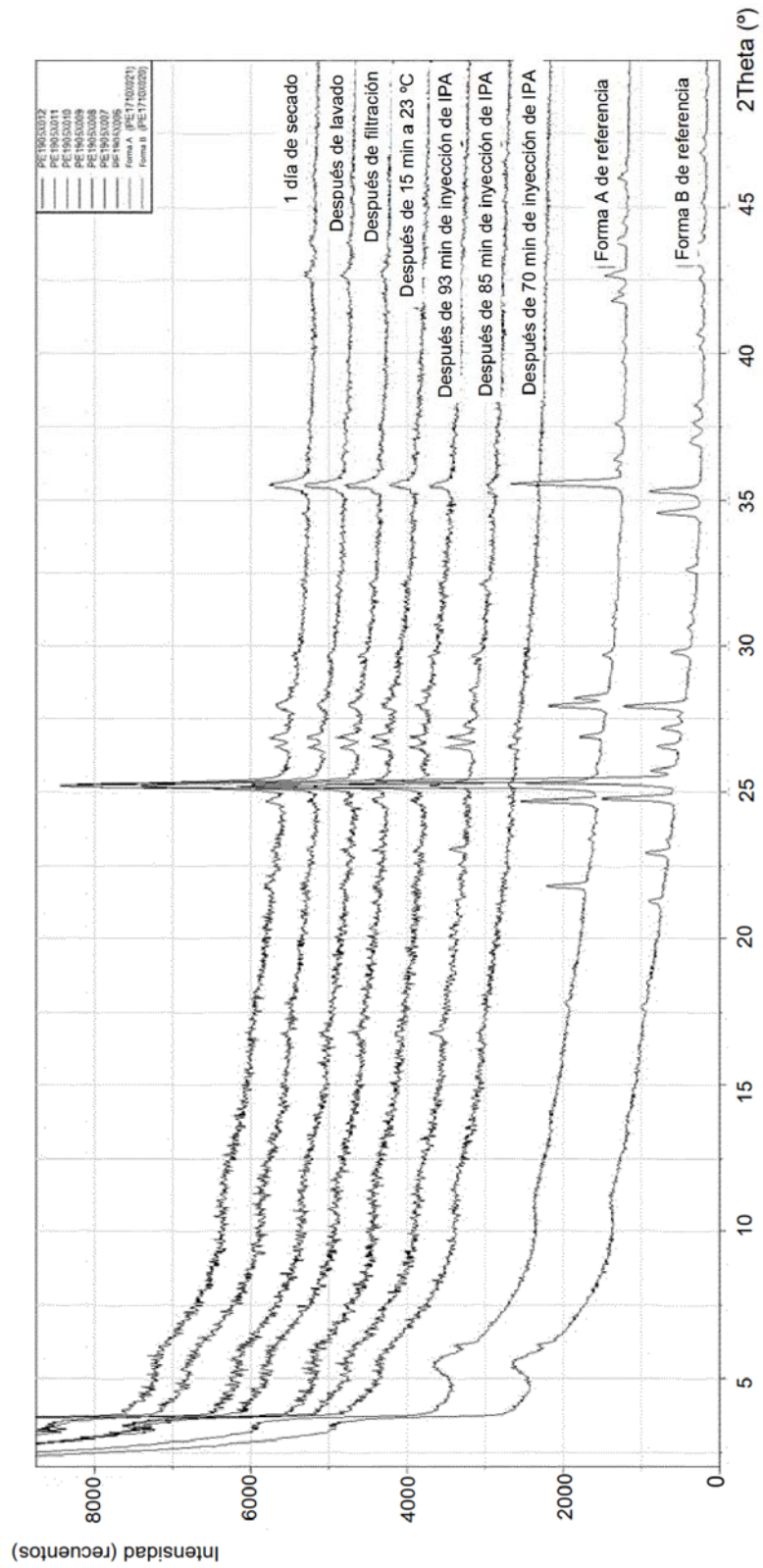


Figura 12a

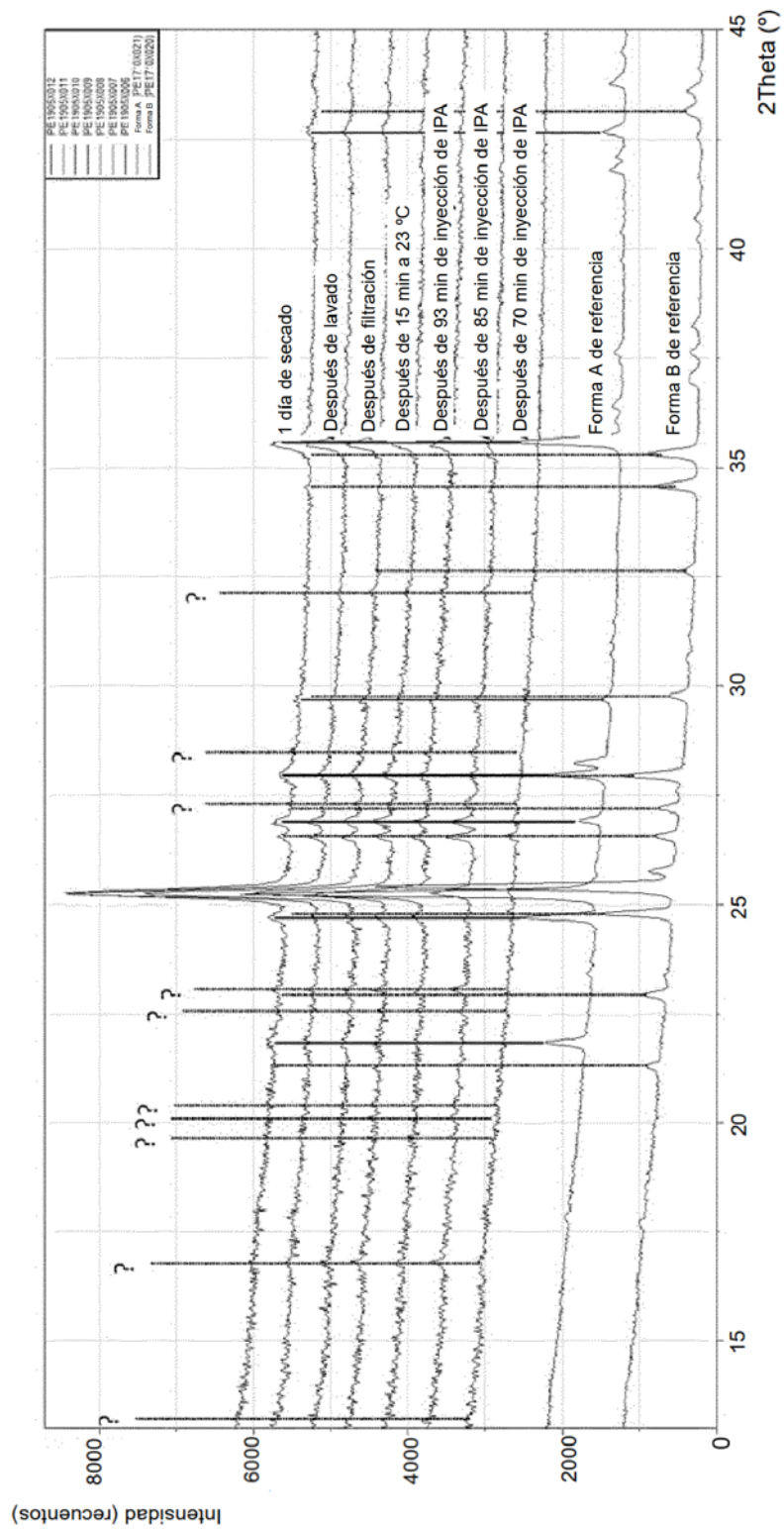


Figura 12b

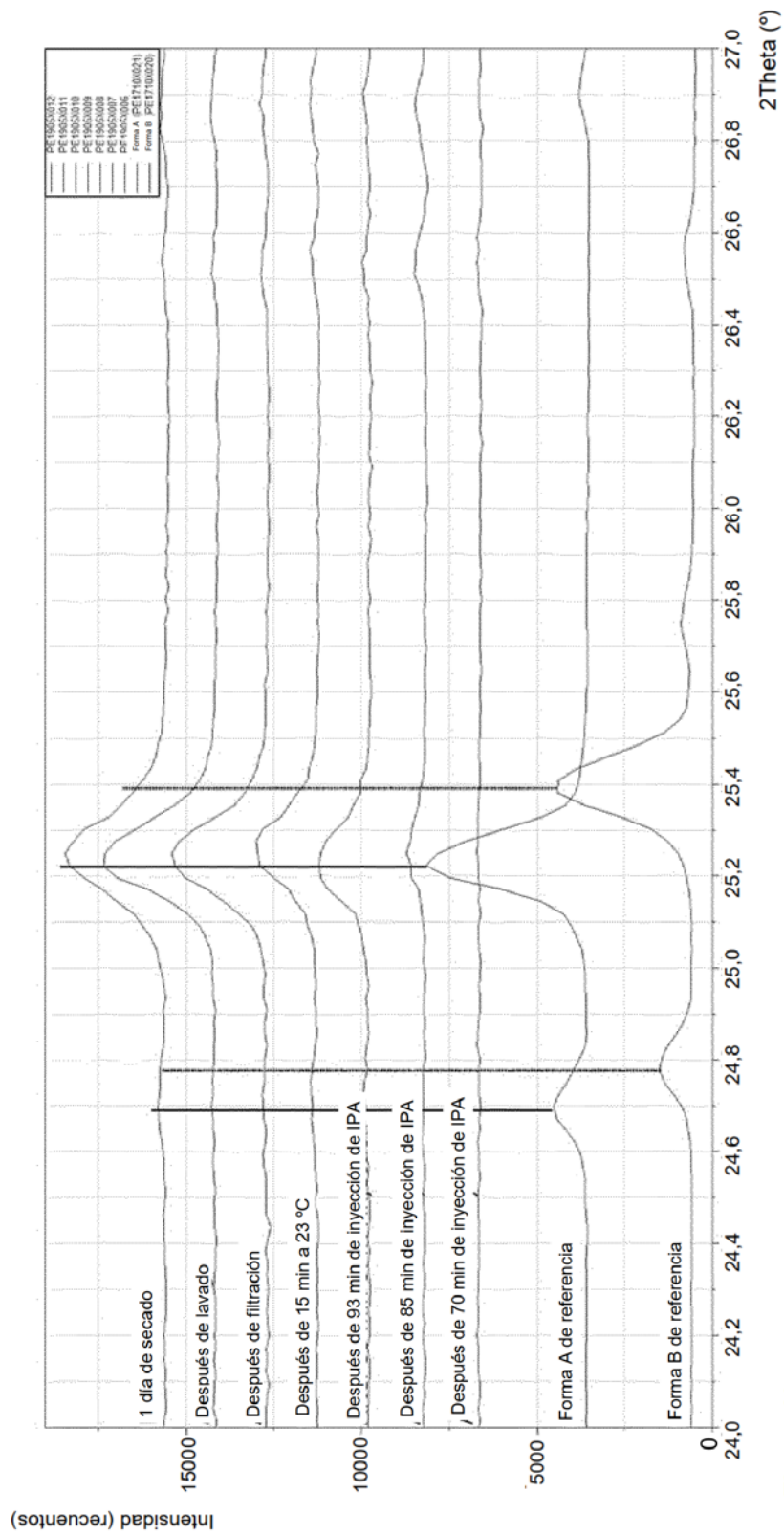


Figura 12c