

Traduzione del testo del brevetto europeo

No. 3 652 145

a nome: Orphalan S.A.

a: 75011 Paris - Francia

dal titolo: Forma cristallina del tetraidrocloruro di trietilenetetrammina e suo uso farmaceutico.

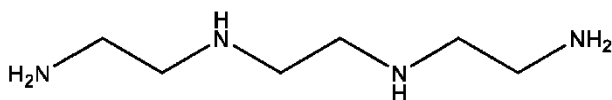
DESCRIZIONE

Campo dell'invenzione

L'invenzione riguarda una forma cristallina di trietilentetrammina tetracloruro (TETA.4HCl) e i metodi di produzione della forma cristallina. L'invenzione riguarda inoltre il trattamento della malattia di Wilson con il tetraidrocloruro cristallino di trietilentetrammina.

Precedente dell'invenzione

La trietilentetrammina, o 1,2-etanediamina, N, N'-bis(2-amminoetil) (TETA) ha la struttura:



Trietilenetetrammina

Il sale diidrocloreuro (TETA.2HCl) è un chelante poliammidico del rame (II). Le sue proprietà chelanti del rame lo rendono utile nel trattamento di varie patologie, in particolare della malattia di Wilson. La

malattia di Wilson è una malattia genetica causata da una mutazione nella proteina della malattia di Wilson (gene ATP7B). Questa condizione porta a un accumulo di rame nell'organismo. La capacità chelante del rame del TETA.2HCl ha portato a considerarlo anche per il trattamento di numerose condizioni come il danno agli organi interni nei pazienti diabetici, il morbo di Alzheimer e il cancro (Henriet et al, International Journal of Pharmaceutics 511 (2016) 312-321).

Tuttavia, nonostante i molti anni in cui il TETA.2HCl si è rivelato utile per il trattamento della malattia di Wilson, non è stato un trattamento di successo. Ciò è dovuto, almeno in parte, alla difficoltà di fornire forme adeguate di TETA.2HCl che abbiano una sufficiente stabilità a temperatura ambiente. È quindi necessario che i pazienti conservino le compresse in condizioni di temperatura ridotta, un requisito oneroso per un trattamento che deve essere assunto a ogni pasto, per tutta la vita.

Gli studi hanno anche dimostrato che la variazione dell'umidità può influire sulla stabilità del sale. Il sale è molto sensibile all'acqua ed esiste in diverse forme polimorfiche che dipendono dai livelli di umidità. L'elevata umidità provoca l'instabilità del composto. Questi effetti di stabilità comportano sfide

nella formulazione di un farmaco adatto al trattamento dei pazienti e la necessità di conservare i materiali in condizioni speciali, come la temperatura ridotta. È quindi necessario migliorare i trattamenti per la malattia di Wilson che possano essere somministrati per via orale e che siano stabili in condizioni ambientali per lunghi periodi di tempo.

L'EP 1778618 descrive tecniche sintetiche per la produzione di TETA e dei suoi sali, tra cui il sale $.2\text{HCl}$ e il sale $.4\text{HCl}$. Solo il sale 2HCl è ritenuto utile nel trattamento della malattia di Wilson.

Il WO 2006/027705 descrive la sintesi di trietilentetrammine, tra cui la forma I e la forma II di trietilentetrammina cloridrato. Questo documento non menziona le forme cristalline della trietilentetrammina tetracloruro.

Thomson et al (1963), *J. Am. Chem. Soc.*, 85(17), pagg. 2537-2544 descrive un metodo per sintetizzare la trietilentetrammina tetracloruro.

Sintesi dell'invenzione

I presenti inventori hanno sorprendentemente scoperto che una nuova forma cristallina di $\text{TETA}.4\text{HCl}$ presenta migliori proprietà di manipolazione e stabilità a temperatura ambiente. È quindi più utile per la formulazione in un farmaco rispetto al cloridrato o

alle forme note del sale tetracloruro. Le tecniche precedentemente conosciute per la produzione di TETA.4HCl (come i processi di cristallizzazione con antisolventi eseguiti a temperatura ambiente e i processi che includono fasi di essiccazione ad alta temperatura) portano a una forma cristallina qui descritta come Forma A. I presenti inventori, tuttavia, hanno scoperto che controllando attentamente le condizioni di produzione, in particolare la temperatura e la velocità di cristallizzazione, è possibile produrre una nuova forma cristallina, qui conosciuta come Forma B. Questa nuova forma presenta buone proprietà di manipolazione e anche buone caratteristiche di stabilità e di durata di conservazione, risultando pertanto vantaggiosa nella produzione di nuove formulazioni, ad esempio compresse, per il trattamento della malattia di Wilson.

La presente invenzione fornisce quindi una forma cristallina di trietilentetramina tetraidrocloruro forma B che presenta almeno una delle seguenti caratteristiche:

- (i) un diffrattogramma XRPD con picchi a 25.4, 34.6 e $35.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$; e
- (ii) uno spettro Raman avente almeno due picchi

selezionati tra i picchi a uno spostamento Raman di 943, 1173, 1527 e $1612 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$; e che contiene non più del 10 % in peso di trietilentetramina tetracloruro Forma A avente un diffrattogramma XRPD con picchi a 25.2 e $35.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$, dove i picchi del diffrattogramma XRPD sono misurati utilizzando una lunghezza d'onda di 1.5418 \AA .

Viene inoltre fornita una composizione farmaceutica che comprende la forma cristallina descritta nel presente documento insieme a uno o più vettori o diluenti farmaceuticamente accettabili.

Viene inoltre fornito un metodo per produrre la forma cristallina di trietilentetramina tetracloruro dell'invenzione che comprende l'aggiunta di un antisolvente a una soluzione acquosa di trietilentetramina tetracloruro e la raccolta dei cristalli ottenuti, dove l'aggiunta dell'antisolvente viene effettuata a una temperatura di 15°C o inferiore. Viene inoltre fornita una forma cristallina o una composizione farmaceutica, come descritto nel presente documento, da utilizzare per il trattamento del corpo umano o animale mediante terapia, preferibilmente per il trattamento della malattia di Wilson.

Breve descrizione delle Figure

FIGG. 1a e 1b sono diagrammi di flusso che mostrano un

metodo per produrre TETA.4HCl in forma grezza.

FIG. 2 mostra un diagramma di flusso che illustra un metodo per produrre TETA·4HCl, Forma B in forma sostanzialmente pura.

FIG. 3 mostra il modello di diffrazione di raggi X della forma A di TETA.4HCl ("Profilo 1") e di una miscela di forme A e B di TETA.4HCl ("Profili 1+2"). Le frecce evidenziano i picchi caratteristici di TETA·4HCl, Forma B.

FIG. 4 mostra il modello di diffrazione dei raggi X di TETA·4HCl, Forma B.

FIG. 5a mostra gli spettri Raman di TETA.4HCl forma A (sotto) e forma B (sopra).

FIG. 5b mostra gli spettri sovrapposti con la Forma A nella riga superiore e la Forma B in quella inferiore. I picchi della forma B sono evidenziati.

FIG. 6 mostra un diagramma di Heckel della forma A del TETA.4HCl e della forma B del TETA.4HCl.

FIG. 7a mostra una compressa di TETA.4HCl formata da TETA.4HCl, Forma A. La FIG. 7b mostra un'immagine della stessa compressa dopo l'invecchiamento. La FIG. 7c mostra un'analisi Raman della compressa invecchiata, con le regioni scure corrispondenti alla posizione del TETA.4HCl, Forma A nella compressa.

FIGG. 8a e 8b mostrano gli spettri FTIR-ATR di

TETA·4HCl, Forma B. La FIG. 8a mostra lo spettro completo 4000 - 525 cm⁻¹. La FIG. 8b mostra la regione delle impronte digitali 1800 - 525 cm⁻¹.

FIGG. 11a e 11b mostrano la variazione di massa rispetto all'umidità relativa per l'analisi DVS dell'Esempio 2 e dell'Esempio di riferimento 3, rispettivamente.

FIGG. da 12a a 12c mostrano l'analisi spettrale XRPD di un prodotto realizzato secondo un processo dell'arte precedente.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

TETA cristallino.4HCl

La forma cristallina del tetra-cloridrato di trietilen-tetrammina (TETA·4HCl) descritta nel presente documento è nota come Forma B. Tale forma cristallina può essere caratterizzata da uno o più dei seguenti elementi: il suo spettro XRPD, il suo spettro Raman, il suo punto di fusione, il suo spettro FTIR e il suo comportamento DVS. I dettagli di ciascuna di queste caratteristiche della forma cristallina sono descritti di seguito. In genere, la forma cristallina dell'invenzione è caratterizzata dal diffrattogramma XRPD e/o dallo spettro Raman, preferibilmente dal diffrattogramma XRPD. Pertanto, la forma cristallina dell'invenzione presenta tipicamente almeno una delle

seguenti caratteristiche:

(i) un modello di diffrazione di polvere a raggi X (XRPD) con almeno due picchi selezionati tra quelli a 22.9, 25.4, 25.8, 26.6, 34.6 e $35,3 \pm 0.1^\circ 2\theta$; e/o

(ii) uno spettro Raman avente almeno due picchi selezionati tra i picchi a uno spostamento Raman di 943, 1173, 1527 e $1612 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$.

In genere, la forma cristallina di TETA.4HCl dell'invenzione presenta un diffrattogramma XRPD con almeno due picchi selezionati tra quelli a 22.9, 25.4, 25.8, 26.6, 34.6 e $35.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$. Di preferenza, il diffrattogramma XRPD presenta almeno tre picchi, più preferibilmente almeno quattro picchi selezionati tra i picchi a 22.9, 25.4, 25.8, 26.6, 34.6 e $35.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$. Di preferenza, almeno 5 o tutti questi picchi sono osservati nel diffrattogramma XRPD. Più preferibilmente, la forma cristallina di TETA.4HCl dell'invenzione presenta un diffrattogramma XRPD con almeno due picchi, preferibilmente almeno tre, quattro, cinque o tutti i picchi, selezionati tra i picchi a 22.9, 25.4, 25.8, 26.6, 34.6 e $35.3 \pm 0.05^\circ 2\theta$. È particolarmente preferibile che la forma cristallina di TETA.4HCl abbia un diffrattogramma XRPD con picchi a 25.4, 34.6 e $35.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$, più preferibilmente a 25.4, 34.6 e $35.3 \pm 0.05^\circ 2\theta$.

In genere, i picchi a 25.4 e $35.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ sono i più intensi, in particolare il picco a $25.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$. Di preferenza, il picco a $25.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ è almeno due volte più intenso del picco successivo più intenso, di preferenza almeno tre volte più intenso. In genere, il picco a $35.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ è almeno due volte più intenso del picco successivo.

In genere, il diffrattogramma XRPD di TETA·4HCl, Forma B è sostanzialmente simile a quello raffigurato nella FIG. 4.

I dati XRPD possono essere ottenuti utilizzando il diffrattometro PANALYTICAL X'PERT PRO MPD. I dati di diffrazione vengono tipicamente acquisiti esponendo i campioni di polvere alla radiazione X Cu-K α , che ha una lunghezza d'onda caratteristica (λ) di 1.5418 \AA . I raggi X sono stati generati da un anodo di Cu alimentato con 40 kV e una corrente di 40 mA. Ulteriori dettagli sulle condizioni operative per ottenere i dati XRPD sono riportati nella sezione Esempi.

In genere, la forma cristallina di TETA.4HCl dell'invenzione presenta uno spettro Raman con spostamenti a due o più di 943 , 1173 , 1527 e $1612 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$. Preferibilmente, lo spettro Raman mostra almeno due, preferibilmente tre, più preferibilmente tutti e quattro i picchi a 943 , 1173 , 1527 e $1612 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$. È

particolarmente preferibile che la forma cristallina di TETA.4HCl abbia uno spettro Raman con spostamenti a due o più, preferibilmente tre, più preferibilmente tutti e quattro, di 943, 1173, 1527 e $1612 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. È particolarmente preferibile che la forma cristallina di TETA.4HCl abbia uno spettro Raman con spostamenti a 943 e $1173 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, preferibilmente 943 e $1173 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. In genere, lo spettro Raman è simile a quello mostrato nella FIG. 5a (spettro superiore).

Gli spettri Raman possono essere ottenuti, ad esempio, con un analizzatore farmaceutico Renishaw RA802. Può essere utilizzato con una lunghezza d'onda laser di 785nm. Ulteriori condizioni operative sono riportate nella sezione Esempi.

La forma cristallina TETA.4HCl Forma B è stabile in conservazione. Pertanto, tipicamente, il diffrattogramma XRPD e/o lo spettro Raman di un campione della forma cristallina dell'invenzione che sia stato conservato a 20°C per 6 mesi, preferibilmente 10 mesi, più preferibilmente 12 mesi, è identico, o sostanzialmente identico, a quello della forma cristallina dell'invenzione descritta sopra. Di preferenza, almeno il 90% in peso, più che altro il 95%, più che altro il 98% di un campione della forma cristallina dell'invenzione conservato a 20°C per 6

mesi, più che altro 10 mesi, più che altro 12 mesi, conserva la forma cristallina, la forma B, qui descritta.

La forma cristallina di TETA·4HCl, Forma B è stabile in ambienti umidi. In genere, quindi, il diffrattogramma XRPD e/o lo spettro Raman di un campione della forma cristallina dell'invenzione che è stato conservato a 40°C e al 75% di umidità per 1 mese, preferibilmente per quattro mesi, più preferibilmente per sei mesi, è identico, o sostanzialmente identico, a quello della forma cristallina dell'invenzione sopra descritta. Di preferenza, almeno il 90% in peso, più preferibilmente almeno il 95% in peso, più preferibilmente almeno il 98% in peso di un campione della forma cristallina dell'invenzione conservato a 40°C e al 75% di umidità per 1 mese conserva la forma cristallina, Forma B, qui descritta. Di preferenza, almeno il 90% in peso, più probabilmente almeno il 95% in peso, più preferibilmente almeno il 98% in peso di un campione della forma cristallina dell'invenzione che è stato conservato a 40°C e al 75% di umidità per 4 mesi, preferibilmente per 6 mesi, conserva la forma cristallina, Forma B, qui descritta.

Preferibilmente, la stabilità di conservazione della

forma cristallina dell'invenzione è determinata dal diffrattogramma XRPD. Quindi, preferibilmente, il diffrattogramma XRPD di un campione della forma cristallina dell'invenzione conservato a 20°C per 6 mesi, preferibilmente 10 mesi, più preferibilmente 12 mesi, è identico, o sostanzialmente identico, a quello della forma cristallina dell'invenzione sopra descritta. Di preferenza, almeno il 90% in peso, più preferibilmente almeno il 95% in peso, più preferibilmente almeno il 98% in peso di un campione della forma cristallina dell'invenzione conservato a 20°C per 6 mesi, preferibilmente 10 mesi, più preferibilmente 12 mesi, mantiene un diffrattogramma XRPD identico o sostanzialmente identico a quello della forma cristallina, Forma B, qui descritta. Inoltre, preferibilmente il diffrattogramma XRPD di un campione della forma cristallina dell'invenzione che è stato conservato a 40°C e al 75% di umidità per 1 mese, preferibilmente 4 mesi, più preferibilmente 6 mesi, è identico, o sostanzialmente identico, a quello della forma cristallina dell'invenzione sopra descritta. Di preferenza, almeno il 90% in peso, più probabilmente almeno il 95% in peso, più preferibilmente almeno il 98% in peso di un campione della forma cristallina dell'invenzione conservato a

40°C e al 75% di umidità per 1 mese, preferibilmente 4 mesi, più preferibilmente 6 mesi, conserva un diffrattogramma XRPD identico o sostanzialmente identico a quello della forma cristallina, forma B, qui descritta.

In alternativa, la stabilità di conservazione della forma cristallina dell'invenzione è determinata dallo spettro Raman. Pertanto, preferibilmente lo spettro Raman di un campione della forma cristallina dell'invenzione conservato a 20°C per 6 mesi, preferibilmente 10 mesi, più preferibilmente 12 mesi, è identico, o sostanzialmente identico, a quello della forma cristallina dell'invenzione sopra descritta. Di preferenza, almeno il 90% in peso, più preferibilmente almeno il 95% in peso, più preferibilmente almeno il 98% in peso di un campione della forma cristallina dell'invenzione conservato a 20°C per 6 mesi, preferibilmente 10 mesi, più preferibilmente 12 mesi, mantiene un diffrattogramma XRPD identico o sostanzialmente identico a quello della forma cristallina, Forma B, qui descritta. Inoltre, preferibilmente lo spettro Raman di un campione della forma cristallina dell'invenzione che è stato conservato a 40°C e al 75% di umidità per 1 mese, preferibilmente 4 mesi, più preferibilmente 6 mesi, è

identico, o sostanzialmente identico, a quello della forma cristallina dell'invenzione sopra descritta. Di preferenza, almeno il 90% in peso, più preferibilmente almeno il 95% in peso, più preferibilmente almeno il 98% in peso di un campione della forma cristallina dell'invenzione conservato a 40°C e al 75% di umidità per 1 mese, preferibilmente 4 mesi, più preferibilmente 6 mesi, conserva uno spettro Raman identico o sostanzialmente identico a quello della forma cristallina, forma B, qui descritta.

Particolari vantaggi della forma cristallina dell'invenzione riguardano la sua stabilità di conservazione. Si è osservato che le compresse ottenute dalla Forma A TETA·4HCl presentano chiazze scolorite dopo la conservazione per sei mesi a 40°C e 75% di umidità. Una compressa ottenuta da TETA·4HCl Forma A che è stata invecchiata è illustrata nella FIG. 7b. Questo mostra la decolorazione della compressa nel tempo. La presente invenzione e la fornitura di TETA·4HCl, Forma B, in particolare di TETA·4HCl, Forma B sostanzialmente puro, mirano a risolvere questo problema. Si ritiene che le compresse ottenute da TETA·4HCl, Forma B abbiano una ridotta tendenza a scolorire nel tempo.

La forma cristallina dell'invenzione ha tipicamente

uno spettro FTIR con picchi a due o più, preferibilmente quattro o più, più preferibilmente cinque o sei o più, più preferibilmente tutti, di 1475, 1525, 16010, 2380, 2435, 2580, 2830 e 2880 ± 5 cm^{-1} . Di preferenza, la forma cristallina dell'invenzione presenta uno spettro FTIR con picchi a 1525, 2435 e 2675 ± 5 cm^{-1} , più frequentemente a 1526, 2436 e 2674 ± 2 cm^{-1} . La forma cristallina dell'invenzione contiene non più del 10% in peso di una forma cristallina che presenta un picco a 943 ± 2 cm^{-1} nello spettro FTIR. Di preferenza, la forma cristallina è sostanzialmente priva di una forma cristallina con un picco a 943 ± 2 cm^{-1} .

Gli spettri FTIR sono tipicamente spettri FTIR-ATR e possono essere ottenuti con uno spettrometro Nicolet iS5 FT-IR in modalità ATR diamante. Le condizioni specifiche per l'ottenimento degli spettri FTIR sono descritte in dettaglio nell'Esempio 4.

La forma cristallina dell'invenzione ha tipicamente una temperatura di fusione di circa 260°C, in genere circa 259 °C, misurata mediante DSC. L'analisi DSC può essere eseguita come descritto nell'Esempio 4. Ad esempio, l'analisi può essere eseguita utilizzando un dispositivo Toledo DSC3+ e fornendo i campioni in una vaschetta di alluminio sigillata da 40 μ L con il

coperchio forato prima dell'analisi, sotto flusso di azoto, a 50 mL/min.

L'analisi della forma cristallina dell'invenzione mediante DVS può essere utilizzata anche per distinguere la presente forma cristallina B dalla forma A. La forma cristallina dell'invenzione mostra in genere un aumento di peso al 90% di RH e oltre del 50-59%, in genere del 54-57%. In genere, dopo il completamento di un ciclo di assorbimento e desorbimento (da 0% a 95%RH), l'aumento di peso del campione non supera il 10%, preferibilmente non supera il 5%. Ciò contrasta con la forma A del TETA.4HCl, che mostra un aumento di peso in seguito a sorbimento/desorbimento (0-95%RH) del 14-15%.

La forma cristallina di TETA.4HCl secondo l'invenzione non contiene più del 10 % in peso di TETA.4HCl forma A. Le forme cristalline preferite di TETA.4HCl secondo l'invenzione sono sostanzialmente prive di TETA.4HCl forma A. Sostanzialmente priva di forma A, come qui usato, significa che la forma cristallina non contiene più di 5% in peso di forma A, preferibilmente non più di 2% in peso, più preferibilmente non più di 1% in peso e più preferibilmente non più di 0.5% in peso o non più di 0.1% in peso di forma A.

La forma A di TETA.4HCl è la forma cristallina ottenuta

in condizioni di cristallizzazione standard, come quelle descritte nell'Esempio di riferimento 3 qui riportato. La forma A è caratterizzata da un diffrattogramma XRPD con picchi a 25.2 e $35.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$, in genere a 25.2 e $35.7 \pm 0.05^\circ 2\theta$. Preferibilmente lo diffrattogramma XRPD della forma A presenta anche picchi a 21.8 , 26.9 e $28.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$, tipicamente a 21.8 , 26.9 e $28.2 \pm 0.05^\circ 2\theta$. In particolare, la forma A è caratterizzata da un diffrattogramma XRPD come indicato nella FIG. 3 ("Profilo 1"). La forma A può anche essere caratterizzata da uno spettro Raman con picchi a 933 e/o $1513 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, in genere a 933 e/o $1513 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. In particolare, la forma A è caratterizzata da uno spettro Raman con picchi a 933 , 1167 , 1513 e $1604 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, tipicamente a 933 , 1167 , 1513 e $1604 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. In genere, la forma A è caratterizzata da uno spettro Raman come quello illustrato nella FIG. 5a (spettro inferiore).

La forma cristallina secondo l'invenzione contiene non più del 10% in peso di una forma cristallina di TETA.4HCl avente un diffrattogramma XRPD con picchi a 25.2 e $35.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ o con picchi a 21.8 , 25.2 , 26.9 , 28.2 e $35.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$. Preferibilmente la forma cristallina secondo l'invenzione contiene non più di 5 % in peso, non più di 2 % in peso, non più di 1 % in

peso e più preferibilmente non più di 0.5 % in peso o non più di 0.1 % in peso di una forma cristallina di TETA·4HCl avente un diffrattogramma XRPD con picchi a 25.2 e $35.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$, o con picchi a 21.8, 25.2, 26.9, 28.2 e $35.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$.

La forma cristallina secondo l'invenzione contiene non più di 10% in peso di una forma cristallina di TETA·4HCl avente uno spettro Raman con picchi a 933 e/o $1513 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, tipicamente a 933 e/o $1513 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, oppure con picchi a 933, 1167, 1513 e $1604 \text{ cm}^{-1} \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, tipicamente a 933, 1167, 1513 e $1604 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. Preferibilmente, la forma cristallina secondo l'invenzione contiene non più di 5% in peso, non più di 2% in peso, non più di 1% in peso e, più preferibilmente, non più di 0.5% in peso o non più di 0.1% in peso di una forma cristallina di TETA·4HCl avente uno spettro Raman con picchi a 933 e/o $1513 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, tipicamente a 933 e/o $1513 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, oppure con picchi a 933, 1167, 1513 e $1604 \text{ cm}^{-1} \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, tipicamente a 933, 1167, 1513 e $1604 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

La forma cristallina di TETA·4HCl contiene almeno il 90% in peso di Forma B. Preferibilmente, la forma cristallina consiste essenzialmente di Forma B, cioè è sostanzialmente pura di TETA·4HCl, Forma B. Quando una forma cristallina consiste essenzialmente di Forma

B, contiene tipicamente almeno il 95% in peso di TETA·4HCl, Forma B, di preferenza almeno il 98% in peso, di preferenza almeno il 99% e di preferenza almeno il 99.5% o il 99.9% in peso di TETA·4HCl, Forma B, dove il TETA·3HCl Forma B è caratterizzato da uno diffrattogramma XRPD e/o da uno spettro Raman come indicato nel presente documento, di preferenza il TETA·4HCl, Forma B è caratterizzato da uno diffrattogramma XRPD come indicato nel presente documento.

I cristalli di TETA·4HCl qui descritti sono tipicamente forniti in forma essiccata. Pertanto, contengono tipicamente meno di 1% in peso di acqua, preferibilmente meno di 0.5% in peso di acqua, più preferibilmente meno di 0.1% in peso o 0.05% in peso di acqua. Il solvente residuo totale è preferibilmente inferiore allo 0.1% in peso, più preferibilmente inferiore allo 0.5% in peso.

Metodi di produzione del TETA cristallino.4HCl

Il TETA·4HCl può essere prodotto mediante tecniche note nello stato dell'arte. Ad esempio, la base libera di TETA è disponibile in commercio e può essere convertita in TETA idrato cristallino e isolata con metodi di routine. L'idrato di TETA può essere trattato con HCl acquoso per ottenere il sale di TETA·4HCl. In

genere, il sale di TETA.4HCl viene isolato in forma grezza prima della ricristallizzazione come forma polimorfica B.

Il TETA.4HCl in forma cristallina può essere ottenuto mediante un processo di cristallizzazione antisolvente, tipicamente dalla soluzione acquosa. Tale processo prevede l'aggiunta di un antisolvente a una soluzione acquosa di TETA.4HCl e la raccolta dei cristalli risultanti. Se eseguiti in condizioni di cristallizzazione standard, ad esempio cristallizzando a temperatura ambiente o superiore, e/o con un metodo che include l'essiccazione a temperatura elevata, tali metodi hanno portato a un'unica forma cristallina di TETA.4HCl, qui nota come forma A. I cristalli della forma A sono stati ottenuti anche variando il sistema di solventi.

Ad esempio, i presenti inventori hanno prodotto TETA.4HCl utilizzando i metodi descritti nel WO 2006/027705, e hanno riscontrato che questi metodi portano alla produzione di cristalli di forma A. Gli inventori hanno riprodotto l'Esempio 17 del WO 2006/027705, partendo da una miscela di isomeri di trietilentetramina e utilizzando le condizioni di cristallizzazione descritte nell'Esempio 17 del WO 2006/027705. Il prodotto è stato analizzato mediante

XRPD e i risultati sono riportati nelle FIGG. da 12a a 12c. Il prodotto ottenuto conteneva i picchi caratteristici del TETA.4HCl forma A. Tuttavia, alcuni picchi noti per essere caratteristici del TETA·4HCl, Forma B erano assenti, in particolare quelli a circa $35^{\circ} 2\theta$ e quello a $25.4^{\circ} 2\theta$, suggerendo che il prodotto ottenuto era il TETA.4HCl forma A, la forma che è nota per essere prodotta dalla cristallizzazione standard a temperatura ambiente.

I presenti inventori hanno scoperto che, utilizzando lo stesso sistema di solventi ma variando le condizioni di cristallizzazione, in particolare il tempo e la temperatura di lavorazione, è possibile ottenere cristalli di forma B.

Una temperatura di circa 20°C o inferiori, in particolare circa 15°C o inferiori, il TETA·4HCl può essere prodotto come Forma B. Da circa 20°C a 30°C , la forma cristallina prodotta può dipendere da condizioni diverse dalla sola temperatura di cristallizzazione. Pertanto, al di sopra di circa 20°C è necessario controllare altre condizioni per garantire la produzione della Forma B. In particolare, la forma cristallina prodotta può dipendere dalla velocità di cristallizzazione. Pertanto, una cristallizzazione lenta favorisce la formazione della forma B, mentre

una cristallizzazione più rapida favorisce la forma A. Anche a temperature di 15-20 °C, si possono produrre alcuni cristalli di forma A, a meno che la cristallizzazione non avvenga lentamente. Ad esempio, quando si utilizza l'aggiunta di antisolvente per formare i cristalli, l'antisolvente deve essere aggiunto lentamente alla soluzione per garantire la produzione della forma B, piuttosto che della forma A. La forma cristallina dell'invenzione è prodotta per cristallizzazione a una temperatura di 15°C o inferiore, preferibilmente di circa 10°C o inferiore. In un'incarnazione, le temperature preferite per la cristallizzazione sono di 13°C o inferiori, più preferibilmente da 7 a 13°C. Una temperatura di circa 15°C o inferiori, in particolare a 13°C o inferiori, la forma B è la forma termodinamicamente favorita e la cristallizzazione risulterà generalmente in una forma B sostanzialmente pura.

Di preferenza, tutte le fasi del processo di cristallizzazione vengono eseguite a una temperatura inferiore a 30°C, preferibilmente a circa 20°C o inferiore, preferibilmente a circa 15°C o inferiore, più preferibilmente a circa 10°C o inferiore. Quando la temperatura è superiore a circa 15°C, si può ottenere una miscela di forma A e forma B. Se la

temperatura è superiore a circa 30°C, si ottiene solo la Forma A. Per garantire che il prodotto ottenuto sia sostanzialmente puro nella forma B, la temperatura è preferibilmente mantenuta a circa 15°C o al di sotto durante la cristallizzazione. Una temperatura compresa tra circa 15°C e 20°C, i cristalli della Forma B possono essere prodotti effettuando la cristallizzazione a una lenta velocità di aggiunta dell'antisolvente. In particolare, l'aggiunta di cristalli seme della Forma B, combinata con una lenta aggiunta di solvente, favorisce la formazione di una Forma B sostanzialmente pura. L'aggiunta di antisolvente in modo lento e controllato assicura che la cristallizzazione si sviluppi a partire dal cristallo seme e che non si verifichi la nucleazione separata della Forma A.

In genere, la cristallizzazione viene effettuata mediante aggiunta di antisolvente a una velocità di 0,5 ml/min o meno di antisolvente aggiunto a una soluzione acquosa di TETA.4HCl, per grammo di TETA.4HCl disciolto nella soluzione acquosa. Pertanto, la velocità di aggiunta preferita è di 0.5 ml di antisolvente, al minuto, per grammo di TETA.4HCl o meno, cioè 0.5 ml/min/g o meno. Le percentuali preferite di aggiunta dell'antisolvente sono di 0.2

ml/min/g o meno, più preferibilmente circa 0.1 ml/min/g o meno. I tassi di aggiunta preferiti sono compresi tra 0.01 e 0.2 ml/min/g, più preferibilmente da 0.01 a 0.1 ml/min/g.

Quindi, per ottenere cristalli di forma B sostanzialmente puri, la cristallizzazione viene effettuata preferibilmente a circa 15°C o meno e preferibilmente a una velocità di aggiunta di 5 ml/min/g o meno, più preferibilmente 0,2 ml/min/g o meno, ad esempio circa 0.1 ml/min/g. La cristallizzazione avviene preferibilmente a 13°C o meno, ad esempio da 7 a 13°C, e preferibilmente a una velocità di aggiunta inferiore a 0.2 ml/min/g, ad esempio circa 0.1 ml/min/g o meno.

Si aggiungono preferibilmente cristalli di semi di TETA·4HCl, Forma B. I cristalli di semi possono essere aggiunti prima, durante o dopo l'aggiunta dell'antisolvente, in genere prima o durante l'aggiunta dell'antisolvente, preferibilmente prima dell'aggiunta dell'antisolvente. Se i cristalli di semi vengono aggiunti durante o dopo l'aggiunta dell'antisolvente, è preferibile aggiungerli prima di osservare la formazione dei cristalli.

Un metodo preferito di cristallizzazione utilizza TETA·4HCl, preferibilmente TETA·4HCl purificato, come

materiale di partenza. La presenza di impurità nel materiale di partenza può influire sulla capacità di cristallizzare il polimorfo desiderato. Pertanto, il TETA.4HCl è preferibilmente in forma isolata, cioè è isolato da qualsiasi miscela di reazione in cui è stato prodotto (e tipicamente purificato) prima di iniziare la cristallizzazione per produrre la forma B. Inoltre, il TETA.4HCl grezzo viene preferibilmente ricristallizzato prima di iniziare il processo per la produzione della Forma B. In questo modo si ottiene anche un materiale di partenza di maggiore purezza e si possono produrre in modo affidabile i cristalli della forma B seguendo i metodi qui illustrati.

Il TETA.4HCl è tipicamente disciolto in soluzione acquosa prima della cristallizzazione. In genere, la soluzione comprende da 0.01 a 10g di TETA.4HCl per ml di acqua. Di preferenza, la soluzione comprende da 0,1 a 5g di TETA.4HCl per ml di acqua, più preferibilmente da 0.6 a 1.2g di TETA.4HCl per ml di acqua. Il volume di antisolvente utilizzato per la ricristallizzazione è in genere pari o inferiore a 0.5 ml per grammo di TETA.4HCl disciolto nella soluzione acquosa. Le quantità preferite di antisolvente sono 0.2 ml/g di TETA.4HCl o meno, più preferibilmente circa 0.1 ml/g di TETA.4HCl o meno. Le quantità preferite di

antisolvente vanno da 0.01 a 0.2 ml/g di TETA.4HCl, preferibilmente da 0.01 a 0.1 ml/g di TETA.4HCl.

Metodi preferiti di cristallizzazione della Forma B comprendono:

(i) l'aggiunta di un anti-solvente a una soluzione acquosa, preferibilmente agitata, di TETA·4HCl a una temperatura T1 per un periodo di tempo t1 e/o a una velocità di aggiunta R1;

(ii) facoltativamente, l'aggiunta di cristalli seme di TETA·4HCl;

(iii) facoltativamente, l'agitazione della miscela risultante a T1 per un ulteriore periodo t1a;

(iv) facoltativamente, la riduzione della temperatura a T2 e l'agitazione della miscela per un ulteriore periodo t2; e

(v) la raccolta dei cristalli risultanti.

T1 è di 15°C o inferiore, preferibilmente di circa 10°C o inferiore. Per produrre una forma B sostanzialmente pura, T1 è di 15°C o inferiore, preferibilmente di circa 10°C o inferiore.

L'antisolvente può essere un qualsiasi solvente in cui il TETA.4HCl è sostanzialmente insolubile. Gli antisolventi adatti includono etanolo, metanolo, acetonitrile, propan-2-olo, acetone e 1,4-diossano e loro miscele. Sono preferiti il metanolo, l'etanolo e

le loro miscele, in particolare l'etanolo.

La soluzione viene tipicamente agitata o mescolata durante l'aggiunta, in genere mediante agitazione. Durante le fasi (iii) e (iv) si può procedere a un'ulteriore agitazione della miscela, ad esempio mescolando.

Il processo di cristallizzazione viene tipicamente eseguito per un periodo di tempo prolungato. Pertanto, t_1 è tipicamente di almeno 1 ora, preferibilmente di almeno 1.5 ore. La velocità di aggiunta dell'antisolvente R1 è tipicamente di 0.5 ml/min/g o inferiore. I tassi preferenziali R1 sono di 0.2 ml/min/g o meno, più preferibilmente di circa 0.1 ml/min/g o meno, ad esempio da 0.01 a 0.2 ml/min/g, più preferibilmente da 0.01 a 0.1 ml/min/g.

Se vengono aggiunti cristalli di semi, questi sono tipicamente aggiunti prima, durante o dopo l'esecuzione della fase (i). Preferibilmente, i cristalli di semi vengono aggiunti prima della fase (i) o durante l'aggiunta dell'antisolvente della fase (i). Se i cristalli di semi vengono aggiunti durante o dopo l'aggiunta dell'antisolvente, la miscela viene tipicamente agitata per un ulteriore periodo prolungato, t_{1a} , che è preferibilmente di almeno 2 ore, ad esempio almeno 3 ore o 4 ore, ad esempio circa

5 ore. Di preferenza, prima della raccolta dei cristalli è previsto un ulteriore periodo di agitazione a una temperatura inferiore. Questa ulteriore fase di agitazione viene eseguita per un periodo t_2 , preferibilmente di almeno 30 minuti. L'ulteriore fase di agitazione avviene a temperatura ridotta, T_2 . T_2 è tipicamente inferiore a T_1 , preferibilmente di almeno 5°C , più preferibilmente di almeno 10°C rispetto a T_1 . T_2 è tipicamente di circa 10°C o inferiore, preferibilmente di circa 5°C o inferiore, più preferibilmente di circa 0°C . Aumentando il tempo o la velocità di cristallizzazione e riducendo la temperatura di cristallizzazione si è riscontrato che la forma B è più pura. Anche l'introduzione di cristalli di seme contribuisce a migliorare la purezza della forma cristallina B.

Nel metodo di cui sopra, tipicamente, T_1 è di 15°C o inferiore; T_2 è di circa 5°C o inferiore; t_1 è di almeno 1 ora, R_1 è di 0.2 ml/min/g o inferiore, t_{1a} è di almeno 4 ore e t_2 è di almeno 30 minuti.

La cristallizzazione avviene preferibilmente in atmosfera inerte, ad esempio sotto azoto.

I metodi di cristallizzazione preferiti includono almeno le fasi (i), (iv) e (v) di cui sopra. I metodi preferiti includono le fasi (i), (iii), (iv) e (v). La

maggior parte dei metodi preferiti comprende tutte le fasi da (i) a (v).

Un metodo preferito, adatto per produrre TETA·4HCl Forma B sostanzialmente pura, comprende:

(i) aggiungere un anti-solvente a una soluzione acquosa, tipicamente una soluzione acquosa agitata, di TETA·4HCl a una temperatura T1 per un periodo di tempo t1 e/o a una velocità R1;

(ii) aggiungere cristalli seme di TETA·4HCl;

(iii) agitare la miscela risultante a T1 per un ulteriore periodo t1a;

(iv) ridurre la temperatura a T2 e agitare la miscela per un ulteriore periodo t2; e

(v) raccogliere i cristalli risultanti;

in cui T1 è circa 15°C o inferiore; T2 è circa 5°C o inferiore; t1 è di almeno 1 ora; R1 è 0.2 ml/min/g o inferiore; t1a è di almeno 4 ore e t2 è di almeno 30 minuti.

I cristalli possono essere raccolti con qualsiasi mezzo adatto, purché la temperatura delle fasi di raccolta sia mantenuta al di sotto di circa 40°C, preferibilmente al di sotto di circa 30°C. Si è riscontrato che passaggi a temperature più elevate, effettuati prima della completa essiccazione dei cristalli, portano alla formazione di cristalli di

sola forma A. Di preferenza, la raccolta dei cristalli avviene a una temperatura inferiore a circa 25°C, ad esempio a circa 20°C o meno.

I metodi adatti per raccogliere i cristalli includono la filtrazione e la centrifugazione. I cristalli così ottenuti vengono poi essiccati, in genere a una temperatura inferiore a circa 40°C, preferibilmente inferiore a circa 30°C. I cristalli possono essere lavati, ad esempio con un antisolvente, prima dell'essiccazione. Gli antisolventi adatti per il lavaggio sono quelli sopra citati, in particolare metanolo o etanolo, preferibilmente etanolo. L'essiccazione avviene tipicamente sotto vuoto, poiché il riscaldamento provoca la produzione di cristalli di forma A. È preferibile l'essiccazione sotto vuoto a meno di 40°C circa.

Il prodotto essiccato così ottenuto può essere ulteriormente lavorato, ad esempio mediante macinazione o granulazione, se lo si desidera. La forma cristallina B è sostanzialmente stabile alla macinazione.

Se del caso, le fasi di raccolta e di ulteriore lavorazione, come il lavaggio, l'essiccazione e la macinazione, sono tipicamente eseguite in atmosfera inerte, ad esempio sotto azoto.

Composizioni farmaceutiche e forme di dosaggio

Le composizioni farmaceutiche dell'invenzione comprendono TETA·4HCl cristallino Forma B, come descritto nel presente documento, insieme a uno o più eccipienti o diluenti farmaceuticamente accettabili. La composizione farmaceutica può assumere qualsiasi forma adatta, ma è preferibilmente una forma di dosaggio orale. Ad esempio, la composizione può assumere la forma di una compressa, una capsula, una polvere, un semisolido, una formulazione a rilascio prolungato, una soluzione, una sospensione o qualsiasi altra composizione appropriata. Si preferiscono compresse, capsule e polveri, in particolare compresse.

In forme di realizzazione alternative, le composizioni sono somministrate per via parenterale, ad esempio per via sottocutanea o endovenosa.

La forma di dosaggio farmaceutica può essere prodotta eseguendo ulteriori fasi di lavorazione sui cristalli prodotti come descritto nel presente documento. Pertanto, una composizione, tipicamente una forma di dosaggio orale, può essere prodotta (a) ottenendo la TETA·4HCl, Forma B, ad esempio utilizzando il metodo sopra descritto, (b) facoltativamente macinando e/o granulando i cristalli ottenuti, (c) combinando la

TETA·4HCl, Forma B con un supporto farmaceuticamente accettabile e (d) facoltativamente mescolando la TETA·4HCl, Forma B e il supporto. I vettori adatti sono descritti più avanti. Se la forma di dosaggio orale è una compressa, il processo può comprendere anche (e) la compressione della miscela per formare una compressa e, facoltativamente, il conferimento di zucchero o il rivestimento con film della compressa. In alternativa, la forma di dosaggio orale solida può essere una capsula o una polvere. In questo caso, il metodo dell'invenzione può comprendere anche (e) il confezionamento della miscela risultante, ad esempio in una capsula. Nel processo possono essere incluse altre fasi standard, ad esempio la macinazione, la granulazione, il conferimento di zucchero o il rivestimento in pellicola.

La composizione farmaceutica comprende tipicamente fino all'85% in peso di TETA.4HCl, ad esempio fino al 50% di TETA.4HCl. Le composizioni preferite sono sterili e prive di pirogeni.

Eccipienti farmaceuticamente accettabili idonei per la preparazione di forme di dosaggio orali includono, ad esempio: agenti solubilizzanti ad es. ciclodextrine o ciclodextrine modificate; diluenti ad es. lattosio, destrosio, saccarosio, cellulosa, amido di mais o

amido di patata; lubrificanti ad es. silice, talco, acido stearico, stearato di magnesio o di calcio e/o polietilenglicoli; agenti leganti (ad es. amidi, gomme di tragacanto, gelatina, sciroppo, acacia, sorbitolo, metilcellulosa, carbossimetilcellulosa o polivinilpirrolidone); agenti disaggreganti ad es. amido, acido alginico, alginati o glicolato di amido sodico; miscele effervescenti; coloranti; edulcoranti; agenti bagnanti, quali lecitina, polisorbati, laurilsolfati; e, in generale, sostanze non tossiche e farmacologicamente inattive utilizzate nelle formulazioni farmaceutiche. Tali preparazioni farmaceutiche possono essere realizzate in modo noto, ad esempio mediante miscelazione,

Le composizioni dell'invenzione contengono tipicamente una elevata proporzione di TETA·4HCl Forma B e una bassa quantità di Forma A. Preferibilmente, le composizioni farmaceutiche dell'invenzione contengono non più di 10% in peso di TETA·4HCl Forma A. Preferibilmente, le composizioni dell'invenzione sono sostanzialmente prive di tetraidrocloruro di trietilen-tetrammina Forma A. L'espressione "sostanzialmente prive di Forma A", come usata nel presente documento, significa che la composizione contiene non più di 5% in peso, preferibilmente non

più di 2% in peso, più preferibilmente non più di 1% in peso, o 0.5% in peso, e ancora più preferibilmente non più di 0.1% in peso di TETA·4HCl Forma A.

Usi medici

Una quantità terapeuticamente efficace di un composto dell'invenzione viene somministrata a un soggetto. Si comprenderà che il livello di dose specifico per un determinato soggetto dipenderà da una varietà di fattori, inclusa l'attività del composto specifico impiegato, l'età, il peso corporeo, lo stato generale di salute, il sesso, la dieta, il momento della somministrazione, la via di somministrazione, la velocità di escrezione, la combinazione con altri farmaci e la gravità della particolare malattia oggetto di trattamento. I livelli ottimali di dose e la frequenza di somministrazione sono solitamente determinati da uno studio clinico.

Una dose giornaliera tipica è fino a 50 mg per kg di peso corporeo, ad esempio da 0.001 a 50 mg per kg di peso corporeo, a seconda dell'età, del peso e delle condizioni del soggetto da trattare, del tipo e della gravità della malattia e della frequenza e via di somministrazione. Di preferenza, i livelli di dosaggio giornaliero vanno da 0.05 mg a 2 g, preferibilmente da 0.1 mg a 10 mg. Il composto dell'invenzione viene

tipicamente somministrato al paziente in una quantità non tossica.

L'invenzione fornisce inoltre una forma cristallina come definita nel presente documento o una composizione come definita nel presente documento per l'uso in un metodo di trattamento del corpo umano o animale mediante terapia. In particolare, le forme cristalline e le composizioni dell'invenzione sono utili per ridurre i livelli di rame in un soggetto e/o per ridurre gli effetti tossici della ritenzione di rame in un soggetto. Sono quindi utili nel trattamento dei disturbi e delle malattie associate all'aumento dei livelli di rame. In particolare, sono utili nel trattamento della malattia di Wilson.

Lo stesso TETA è un trattamento noto per la malattia di Wilson e per le malattie e i disturbi associati a livelli elevati di rame. Dopo la somministrazione della forma cristallina dell'invenzione, i composti saranno disciolti nel sistema in vivo e si prevede che l'effetto terapeutico della forma cristallina sia lo stesso delle forme note di TETA.

I soggetti trattati secondo la presente invenzione possono essere soggetti umani o animali, in particolare uomini o mammiferi, tipicamente umani.

Esempi

Esempio di riferimento 1: Sintesi della forma grezza di TETA·4HCl

Il TETA·4HCl in forma grezza è stato prodotto come indicato nelle FIGG. 1a e 1b.

Esempio 2: Sintesi di TETA·4HCl, Forma B

Il TETA·4HCl, Forma B in forma sostanzialmente pura è stata prodotta seguendo i passaggi illustrati nella FIG. 2.

Esempio di riferimento 3: Sintesi di TETA·4HCl, Forma A

Il TETA 4HCl grezzo è stato sciolto sotto azoto in 2 volumi di acqua purificata, quindi la soluzione ottenuta è stata chiarita per filtrazione. Un reattore è stato riscaldato a 70°C (temperatura del reattore a camicia) e quando la temperatura della miscela di reazione era compresa tra 55 e 60°C, sono stati aggiunti 7 volumi di metanolo per ricristallizzare il prodotto, a una velocità tale che la temperatura nella massa rimanesse compresa tra 55 e 65°C.

Dopo almeno 30 minuti di agitazione a 65°C (temperatura della camicia del reattore), la miscela di reazione è stata raffreddata lentamente per un periodo di almeno 2 ore e 30 minuti, rispettando una velocità di raffreddamento di circa 5°C ogni 30 minuti, fino a raggiungere una temperatura nella massa compresa tra

30°C e 35°C. La sospensione è stata quindi agitata per almeno 1 ora a una temperatura nella massa mantenuta tra 30°C e 35°C.

Il prodotto è stato filtrato su un filtro Nutsch smaltato con membrana di porosità 10 µm e lavato due volte con 1.5 volumi di metanolo. Dopo l'ultimo lavaggio è stata eseguita una filtrazione forzata per asciugare il prodotto. Il prodotto è stato essiccato in un forno a vuoto a 60°C per almeno 14 ore.

Esempio 4: Analisi delle forme cristalline di TETA.4HCl

Diffrazione a raggi X su polveri

Alcuni milligrammi dei campioni ottenuti nell'Esempio 2 e nell'Esempio di riferimento 3 sono stati posti tra tre fogli di polimero (Kapton® e polipropilene). Il Kapton® mostra un ampio picco nel diffrattogramma con una debole intensità intorno a $2\theta = 5.5^\circ$.

I campioni sono stati posti in un diffrattometro PANALYTICAL X'PERT PRO MPD configurato in modalità di trasmissione e analizzati utilizzando le condizioni indicate nella Tabella 1 di seguito. I dati di diffrazione vengono acquisiti esponendo i campioni di polvere alla radiazione X Cu-K α , che ha una lunghezza d'onda caratteristica (λ) di 1,5418 Å. I raggi X sono stati generati da un anodo di Cu alimentato con 40 kV

e una corrente di 40 mA. Le analisi sono state eseguite tra 2° e 50° (salvo diversa indicazione). La calibrazione del diffrattometro è stata convalidata prima di ogni analisi.

La FIG. 3 mostra un diffrattogramma XRPD per una miscela di Forma A e Forma B ("Profili 1 + 2") e un diffrattogramma XRPD per i cristalli prodotti in conformità all'Esempio di Riferimento 3 (Forma A sostanzialmente pura: "Profilo 1"). Le frecce indicano i picchi esclusivi della forma B. La FIG. 4 mostra un diffrattogramma XRPD per i cristalli prodotti in conformità all'Esempio 2 (forma B sostanzialmente pura).

Tabella 1: Condizioni di analisi XRPD

<i>Tipo</i>	X'Pert Pro MPD Panalytical
<i>Numero di serie</i>	DY2764
<i>Raggio incidente</i> (modalità di trasmissione)	Raggio (mm); 240,0 Tubo a raggi X: Nome PW3373/10 Materiale anodico: Cu Tensione (kV): 40 Corrente (mA): 40 Tipo di fuoco: Linea (lunghezza (mm): 12,0 larghezza (mm): 0,4 Angolo di uscita (°): 4,4) Specchio a raggi X Nome: Inc. Beam Cu W/Si (MPD parabolico)

	<p>Cristallo (parabolico graduato W/Si)</p> <p>Angolo di accettazione (°): 0,8</p> <p>Lunghezza (mm): 55,3</p> <p>Fessura Soller</p> <p>Soller 0,04 rad.</p> <p>Apertura (rad.): 0,04</p> <p>Fessura anti-diffrazione:</p> <p>Fessura AS 1,4 mm (specchio)</p> <p>Tipo: Fisso</p> <p>Altezza (mm): 1,40</p> <p>Fessura di divergenza:</p> <p>Fessura fissa 1/8°</p> <p>Distanza dal campione (mm): 140</p> <p>Tipo: Fisso</p> <p>Altezza (mm): 0,19</p>
<p><i>Fascio diffratto</i></p>	<p>Raggio (mm); 240,0</p> <p>Fessura Soller</p> <p>Nome: Large Soller 0.04 rad.</p> <p>Apertura (radi.): 0,04</p> <p>Rivelatore</p> <p>Nome: PIXcel</p> <p>Tipo: Rivelatore RTMS</p> <p>PHD - Livello inferiore (%): 25,5</p> <p>PHD - Livello superiore (%): 70,0</p> <p>Modalità: Scansione</p> <p>Lunghezza attiva (°): 3.347</p>

Spettroscopia Raman

I campioni dell'Esempio 2 e dell'Esempio di riferimento 3 sono stati analizzati mediante

spettroscopia Raman. È stato utilizzato un analizzatore farmaceutico Renishaw RA802 nelle seguenti condizioni:

Tabella 2:

Lunghezza d'onda del laser	785 nm
Dispersione spettrale	2 cm ⁻¹ /pixel
Obiettivo	Hi Mag (capacità x50 - 1 µm)
Focalizzazione	Automatico (LiveTrack)
Tempo di acquisizione	1 s
Potenza laser	50%

Gli spettri sono riportati nelle FIGG. 5a e 5b. Nella FIG. 5b, la linea inferiore rappresenta l'Esempio 2 (Forma B), mentre la linea superiore rappresenta l'Esempio di riferimento 3 (Forma A). Le frecce indicano gli spostamenti esclusivi della forma B. Lo spettro Raman dell'esempio 2 mostra bande a 943, 1173, 1527 e 1612 cm⁻¹. Lo spettro Raman dell'Esempio di riferimento 3 (Forma A) mostra picchi a 933, 1167, 1513 e 1604 cm⁻¹.

Analisi FTIR-ATR

Gli spettri infrarossi sono stati misurati su uno spettrometro Nicolet iS5 FT-IR dotato di un modulo iS7 ATR, con i parametri indicati di seguito:

Tabella 3:

Modalità	ATR Diamante
----------	--------------

Risoluzione:	4 cm ⁻¹
Numero di scansioni (misura)	32 scansioni
Numero di scansioni (fondo)	32 scansioni
Spettro	4000 cm ⁻¹ a 525 cm ⁻¹ , in assorbanza

Per l'Esempio 2 (Forma B) è stato ottenuto uno spettro infrarosso. Lo spettro è mostrato nelle FIGG. 8a e b.

Analisi DSC

Le analisi DSC sono state eseguite con un Mettler Toledo DSC3+ (numero di serie B531255222) in vaschette di alluminio sigillate da 40µl con il coperchio forato prima dell'analisi, sotto flusso di azoto a 50 mL/min.

Tabella 4:

ID campione	Esempio 2
Peso del campione	0.360 mg
Intervallo di scansione	20 °C - 300 °C.
Velocità di scansione	10°/min

Si osserva un evento endotermico corrispondente alla fusione del campione. Le temperature di inizio e di picco sono riportate nella tabella seguente.

Tabella 5:

<i>T di Insorgenza</i>	<i>T di Picco</i>	<i>Entalpia</i>	<i>Commento</i>
(°C)	(°C)	(J/g)	
252.1	259.2	232.1	Fusione

Insorgenza, temperature di picco ed entalpie

Analisi termogravimetrica (TGA)

Le analisi termogravimetriche sono state eseguite utilizzando un analizzatore Pyris 1 TGA (numero di serie 537N7052501) in crogioli di alluminio sigillati, forati prima dell'analisi, sotto flusso di azoto a 20 mL/min.

Tabella 6:

ID campione	Esempio 2
Peso del campione	5.100 mg
Temperatura iniziale	25 °C
Temperatura finale	300 °C
Velocità di scansione	10 °C/min

L'analisi termogravimetrica mostra una perdita di peso a partire da 225 °C, che aumenta dopo i 289.5 °C. Ciò è probabilmente dovuto alla degradazione. La perdita di peso è stata del 10.24%: 2.64% tra 225.0 - 289.5 °C e 7.60% tra 289.5 - 299.0 °C

Analisi di sorzione dinamica di vapore (DVS)

Le analisi DVS sono eseguite con un analizzatore SMS DVS Intrinsic (numero di serie PF 140088) in vasche di alluminio aperte a 25°C con un gas di spurgo di azoto a 100 ml/min. Il criterio di stabilità era una variazione di peso inferiore allo 0.002% su un arco di tempo di 5 minuti (con un minimo di 10 minuti e un massimo di 100 minuti).

Tabella 7:

ID campione	Esempio 2
Peso del campione	11.2773 mg (iniziale) 11.2763 mg (rif. 0%RH)
Temperatura	25°C
Programma di umidità relativa	1) 40%RH - 0%RH 2) 0%RH - 95%RH 3) 95%RH - 0%RH

I grafici dell'isoterma DVS sono riportati nelle FIG. 11a (Esempio 2) e 11b (Rif. Esempio 3). Le analisi DVS eseguite su questi due campioni mostrano un significativo aumento di peso ad alti valori di umidità relativa (90%RH e oltre):

- almeno +55.8% per l'Esempio 2
- almeno +60.8% per l'esempio di rif. 3

Le fasi di desorbimento presentano comportamenti diversi per i due solidi. L'esempio 2 raggiunge quasi il peso di riferimento nella seconda fase di desorbimento. Per l'esempio 3 il peso è ancora superiore del +14.4% rispetto al peso di riferimento alla fine della seconda fase di desorbimento (ancora +7.9% per il valore minimo raggiunto). Vale la pena notare che per quest'ultimo il criterio del tempo limite è stato raggiunto in questi passaggi (il peso del campione non è quindi stabilizzato).

Esempio 5: Test di Heckel

Lo scopo del test di Heckel è quello di comprimere un materiale di prova in condizioni controllate per ricavare la pressione di snervamento del materiale sfuso. Un peso noto di materiale viene compresso all'interno di uno stampo di 10 mm di diametro con punzoni a faccia piana che si muovono a una velocità stabilita. La forza sul punzone viene misurata accuratamente a intervalli frequenti, mentre lo spostamento dei punzoni viene utilizzato per calcolare il volume della polvere. La pressione di snervamento viene calcolata a velocità lente e veloci del punzone per valutare la componente dipendente dal tempo nella deformazione del materiale. I campioni prodotti secondo l'Esempio 2 e l'Esempio di riferimento 3 sono stati sottoposti al test di Heckel.

METODOLOGIA

Determinazione della densità reale mediante picnometria a elio.

Attrezzatura utilizzata: Micromeritics AccuPyc II 1340

Parametri di test:

Volume della cella 3.5 cm³

Numero di spurghi 5

Pressione di spurgo 134 kPa (19.5 psig)

Numero di cicli 10

Pressione di esercizio 134 kPa (19.5 psig)

Velocità di equilibratura 138 Pa (0.02 psig)

Precisione dell'esecuzione Sì

Percentuale della scala completa 0.05%

I test sono stati eseguiti in doppio. (Supponendo che l'obiettivo <2% di variabilità sia stato raggiunto).

Compressione

Un peso noto di farmaco puro viene compattato a porosità teorica zero utilizzando punzoni a facce piane di 10 mm di diametro. Il simulatore di compattazione è stato utilizzato nelle seguenti condizioni:

Strumento: 10 mm rotondo a faccia piana

Profilo: Profilo a V

Velocità del punzone - Lenta 0.1 mm/s

Velocità di punzonatura - Veloce 300 mm/s

Lubrificazione dello stampo: Sì con stearato di Mg in acetone

Numero di ripetizioni: 3

Correzione dell'elasticità: Sì

Durante la compressione, la posizione delle punte dei punzoni viene determinata con precisione e la forza misurata dalle celle di carico che producono una registrazione dei parametri primari di compressione. La temperatura e l'umidità sono state monitorate a

intervalli durante il test. I dati sono stati analizzati dal programma software Compaction Analysis per generare i valori della pressione di snervamento (P_y) utilizzando l'equazione di Heckel:

$$\ln \frac{1}{1-D} = kP + A$$

dove D = densità relativa del compatto

P = Pressione applicata

K = Gradiente della linea nella regione lineare

[Riferimento: R.W. Heckel. Trans. Metall. Soc. AIME 221 (1961)1001-1008]

Sensibilità alla velocità di deformazione (SRS)

Per alcuni materiali, le caratteristiche di deformazione cambiano con la velocità della forza applicata. Questo può essere stimato calcolando la sensibilità alla velocità di deformazione. La pressione di snervamento ad alta velocità di compressione viene confrontata con quella a bassa velocità utilizzando la seguente equazione:

$$\%SRS = \frac{P_{y \text{ Fast}} - P_{y \text{ Slow}}}{P_{y \text{ Slow}}} \times 100$$

[Riferimento: R.J. Roberts and R.C. Roe, Chem. Eng. Sci. 42(1987)p903].

RISULTATI

Densità reale

Tabella 8:

Esecuzione	Rif. Esempio 3	Esempio 2
Esecuzione 1	1.3523 g/cm ³	1.3693 g/cm ³
Esecuzione 2	1.3431 g/cm ³	1.3973 g/cm ³
Esecuzione 3		1.3678 g/cm ³
MEDIA	1.3477 g/cm ³ (SD 0.013)	1.3686 g/cm ³ (SD 0.002)

*La variazione tra le serie 1 e 2 supera il 2%. 3° esecuzione eseguita. I dati dell'esecuzione 2 sono stati considerati un valore anomalo e non sono stati utilizzati nel calcolo della media.

Tabella 9: Risultati della compattazione: Rif. Esempio 3

Velocità lenta 0,1 mm/s	Esecuzione 1	Esecuzione 2	Esecuzione 3
Pressione di snervamento (Mpa)	101.529	95.501	97.474
Intervallo della regione lineare utilizzata nel calcolo (Mpa)	25-150	25-150	25-150
Forza di picco del punzone superiore (kN)	20.830	18.543	19.570
Forza di espulsione (kN)	0.039	-0.007	-0.020

Velocità lenta 0,1 mm/s	Esecuzione 1	Esecuzione 2	Esecuzione 3
Osservazioni compatte:	Compressione buona e lucida	Compressione buona e lucida	Compressione buona e lucida
Forza compatta (chilogrammi)	6.41	7.45	11.17

Condizioni di laboratorio: 21.3°C/52.1% RH

Tabella 10: Risultati della compattazione: Rif.
Esempio 3

Velocità veloce 300 mm/s	Esecuzione 1	Esecuzione 2	Esecuzione 3
Pressione di snervamento (Mpa)	127.197	125.309	129.748
Intervallo della regione lineare utilizzata nel calcolo (Mpa)	25-150	25-150	25-150
Forza di picco del punzone superiore (kN)	14.644	14.752	14.617
Forza di espulsione (kN)	0.421	0.327	0.381
Osservazioni sul compattato:	Buona ma con formazione di bolle sulla superficie superiore e scheggiature ai bordi.	Buona ma con formazione di bolle sulla superficie superiore e scheggiature ai bordi.	Buona ma con formazione di bolle sulla superficie superiore e scheggiature ai bordi.
Resistenza del compattato	6.59	4.27	4.75

Velocità veloce 300 mm/s	Esecuzione 1	Esecuzione 2	Esecuzione 3
(chilogrammi)			

Condizioni di laboratorio: 21.6°C/50.0% RH

Tabella 11: Sintesi dei risultati e delle osservazioni

Proprietà del lotto	Rif. Esempio 3
Pressione di snervamento Lenta (0.1 mm/s)	98.17 mPa (±3.07)
Pressione di snervamento veloce (300 mm/s)	127.42 mPa (±2.23)
Sensibilità della Velocità di Deformazione	29.8%

Tabella 12: Risultati della compattazione: Esempio 2

Velocità lenta 0.1 mm/s	Esecuzione 1	Esecuzione 2	Esecuzione 3	Esecuzione 4
Pressione di snervamento (Mpa)	106.465	117.516	118.116	115.227
Intervallo della regione lineare utilizzata nel calcolo (Mpa)	25-150	25-150	25-150	25-150
Forza di picco del punzone superiore (kN)	20.211	24.088	24.175	23.906
Forza di espulsione (kN)	0.044	0.053	0.080	0.060
Osservazioni sul compattato:	Compressione buona e lucida	Compressione buona e lucida	Compressione buona e lucida	Compressione buona e lucida
Resistenza del compattato (chilogrammi)	12.07	7.52	9.64	9.19

Condizioni di laboratorio: 21.7°C/51.1% RH

Tabella 13: Risultati della compattazione: Esempio 2

Velocità veloce 300 mm/s	Esecuzione 1	Esecuzione 2	Esecuzione 3
Pressione di snervamento (Mpa)	129.865	129.108	129.861
Intervallo della regione lineare utilizzata nel calcolo (Mpa)	25-150	25-150	25-150
Forza di picco del punzone superiore (kN)	14.566	14.542	14.717
Forza di espulsione (kN)	0.441	0.456	0.417
Osservazioni sul compattato:	Buona ma con formazione di bolle sulla superficie superiore e adesione al punzone inferiore.	Compressa buona e lucida. Adesione e scheggiature al bordo inferiore.	Compressa buona e lucida. Adesione e scheggiature al bordo inferiore.
Resistenza del compattato (chilogrammi)	9.83	11.58	8.88

Condizioni di laboratorio: 21.7°C/51.2% RH

Tabella 14: Sintesi dei risultati e delle osservazioni

Proprietà del lotto	Esempio 2
Pressione di snervamento Lenta (0,1 mm/s)	114.33 mPa (±5.39)
Pressione di snervamento veloce (300 mm/s)	129.61 mPa (±0.44)
Sensibilità della Velocità di Deformazione	13.4%

Il test di Heckel misura la deformazione di una compressa formata. La resistenza della compattazione

è un'indicazione di come il tempo di permanenza influisca sull'adesione della compattazione. È stato riscontrato che i compattati dell'Esempio di riferimento 3, prodotti a bassa velocità, presentavano una resistenza a trazione moderata (6-11 kilopond). Ad alta velocità, la resistenza si riduceva a circa 4-6 kilopond. L'Esempio 2, invece, ha mostrato resistenze di 7-12 kilopond a bassa velocità, ma di 9-11 kilopond a velocità elevata, dimostrando che l'Esempio 2 ha una maggiore resistenza alla trazione del prodotto compattato a velocità di compattazione elevate. La FIG. 6 mostra la sensibilità alla velocità di deformazione dell'Esempio 2 e dell'Esempio di riferimento 3 a diverse velocità di produzione.

Esempio 6: Invecchiamento delle compresse

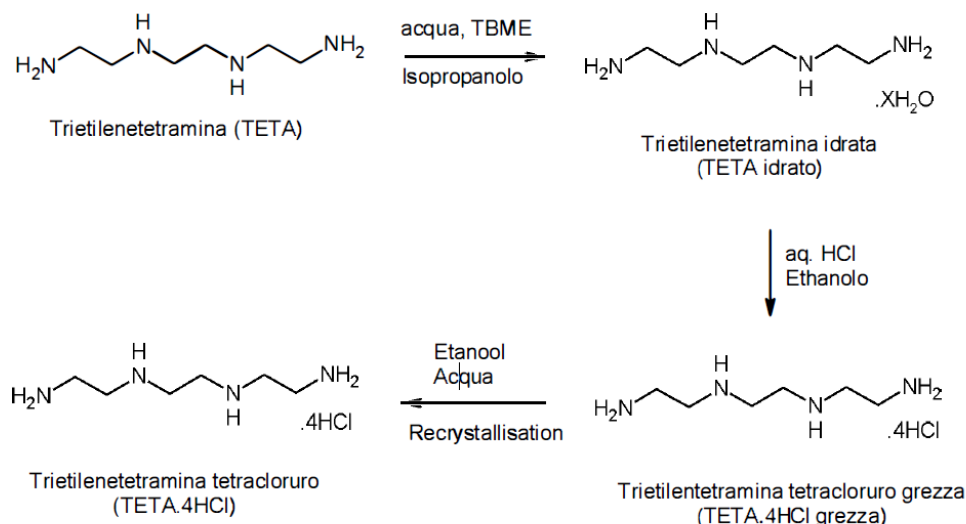
Il TETA.4HCl ottenuto in conformità all'Esempio di riferimento 3 è stato compresso per formare una compressa. Un'immagine della compressa è riportata nella FIG. 7a. La compressa è stata invecchiata per sei mesi a 40°C e al 75% di umidità. Dopo l'invecchiamento, si è osservato che la compressa presentava una serie di macchie scolorite. Un'immagine della compressa invecchiata è riportata nella FIG. 7b. La compressa è stata analizzata mediante spettroscopia Raman nelle stesse condizioni descritte nell'Esempio

4 e i risultati sono stati confrontati con gli spettri Raman della Forma A e della TETA·4HCl, Forma B. La FIG. 7c mostra in regioni scure le aree della compressa che mostrano la presenza di TETA·4HCl, Forma A. Come risulta evidente dal confronto delle FIGG. 7b e c, le aree di TETA·4HCl, Forma A corrispondono alla posizione delle regioni scolorite sulla superficie della compressa.

Nella compressa sono state rilevate quantità minime di TETA·4HCl, Forma B, che potrebbero essersi formate durante la compressione del TETA·4HCl per formare una compressa. Le aree di TETA·4HCl, Forma B non corrispondono alle regioni decolorate osservate nella compressa invecchiata.

Esempio 8: Processo di cristallizzazione

Una panoramica della sintesi della trietilentetramina (trientina) tetraidrocloruro (TETA 4HCl) è mostrata nello schema seguente.



Nella fase I. la trietilentetramina (TETA) viene convertita nel corrispondente idrato di trietilentetramina (TETA idrato) mediante agitazione in presenza di acqua e TBME. Si aggiunge isopropanolo come antisolvente e, se necessario, si semina con TETA idrato. Il TETA idrato viene cristallizzato, filtrato e isolato. Il tetracloruro di trietilentetramina grezzo (TETA grezzo 4HCl) è ottenuto per reazione dell'idrato di trietilentetramina (TETA idrato) con acido cloridrico acquoso in etanolo (fase II). Il tetracloruro di trietilentetramina grezzo (TETA grezzo 4HCl) viene ricristallizzato da una miscela di acqua purificata ed etanolo. Il tetracloruro di trietilentetramina grezzo (TETA 4HCl grezzo) viene ulteriormente purificato per ricristallizzazione da una miscela di acqua purificata ed etanolo in presenza di semi della Forma B per ottenere il tetracloruro di

trietilenetramina (TETA 4HCl) (Fase III).

Il metodo produce un lotto di 110-130 kg di TETA 4HCl, da 125 kg di TETA. La resa complessiva della sintesi è di circa il 50%, comprese due ricristallizzazioni del TETA 4HCl grezzo.

La ricristallizzazione per produrre cristalli della forma B viene eseguita come riassunto nei diagrammi di flusso delle FIGG. 1a, 1b e 2, ma con l'aggiunta di un'ulteriore ricristallizzazione del TETA.4HCl grezzo alla fine della fase II (FIG. 1b) e prima della fase III (FIG. 2). Il processo può essere descritto come segue:

Una volta eseguita l'inertizzazione degli impianti, tutte le manipolazioni vengono effettuate sotto flusso di azoto.

Fase I: Fabbricazione di trietilenetetramina idrato (TETA idrato)

- La trietilentetramina (quantità nominale 125 kg) viene caricata in un reattore seguita da TBME (185 ± 5 kg). Si aggiunge acqua (ca 28 kg) mescolando per ≥ 15 minuti e mantenendo la temperatura a ≤ 30°C.
- Se necessario, la soluzione viene inseminata con trietilentetramina idrata (circa 0.1kg) agitando a 25-35°C per favorire la cristallizzazione.
- L'isopropanolo (64 ± 1 kg) viene aggiunto a 25-35°C.

- La sospensione viene riscaldata a 30-40°C per ≥ 15 minuti, seguita da un lento raffreddamento per ≥ 90 minuti fino a 15-25°C.
- La sospensione viene raffreddata a -5 e 5°C e agitata per ≥ 30 minuti.
- Il prodotto viene filtrato e centrifugato. Successivamente, viene prelevato un campione per l'analisi (test GC) e la determinazione delle impurità.
- Se il campione è sufficientemente puro, il TETA idrato umido viene riempito nell'essiccatore ed essiccato a ≤ 25 °C fino a quando non soddisfa i requisiti stabiliti nella fase successiva.
- Il prodotto essiccato viene analizzato per la purezza mediante GC, l'aspetto, l'acqua residua mediante KF, l'identità mediante FTIR, le ceneri solfatate e i solventi residui mediante GC.

Fase II: Fabbricazione del tetracloruro di trietilentetramina grezzo (TETA.4HCl grezzo)

- La trietilentetramina idrato (TETA idrato) viene sciolta in acqua (85 \pm 1 kg) e acidificata con acido cloridrico acquoso concentrato (200 \pm 5 kg) caricato per ≥ 1 h a ≤ 40 °C. Si controlla il valore del pH (pH target = 1.0) e si aggiunge acido cloridrico acquoso concentrato fino a raggiungere un pH ≤ 1.0 .

- La miscela di reazione viene raffreddata a 15-25°C e agitata per ≥ 10 minuti.
- La soluzione viene trattata con etanolo (672 \pm 5 kg) che viene caricato per ≥ 1.5 h, mantenendo la temperatura a $\leq 30^\circ\text{C}$.
- La miscela è stata raffreddata a -5°C e 5°C agitata per 30 minuti.
- Il prodotto viene filtrato e il solido viene lavato successivamente con etanolo (1 x 20 kg, poi 3 x 25 kg).
- La trietilentetramina tetracloruro grezza (TETA.4HCl grezza) viene sciolta in acqua (340 \pm 10 kg).
- La soluzione viene trattata con etanolo (909 \pm 10 kg) che viene caricato per ≥ 1.5 h, mantenendo la temperatura a $\leq 30^\circ\text{C}$.
- La miscela è stata raffreddata a -5°C e 5°C agitata per 30 minuti.
- Il prodotto viene filtrato e il solido viene lavato successivamente con etanolo (1 x 14 kg, poi 3 x 15 kg).

Fase III: Fabbricazione di trietilentetramina tetracloruro (TETA.4HCl)

- La trietilentetramina tetracloruro grezza (TETA.4HCl grezza) viene sciolta in acqua (340 \pm 10 kg).
- La soluzione viene trattata con etanolo (909 \pm 15

kg) che viene caricato per ≥ 1.5 h, mantenendo la temperatura a 7-13°C.

- La soluzione viene seminata con TETA.4HCl (2% in peso) durante l'aggiunta di etanolo.
- La sospensione viene agitata per ≥ 5 ore, quindi raffreddata a -5°C e agitata per ≥ 30 minuti.
- Il prodotto viene filtrato e il solido viene lavato successivamente con etanolo (1 x 14 kg, poi 3 x 15 kg).
- Un campione del prodotto viene analizzato per verificarne la purezza con la GC
- Il prodotto viene essiccato a $\leq 40^\circ\text{C}$ e, se il parametro di controllo della perdita per essiccamento è soddisfatto, il prodotto viene macinato.
- La sostanza farmaceutica macinata viene trasferita sotto azoto in un doppio sacchetto di polietilene di qualità alimentare, quindi inserita in un sacchetto di alluminio e sigillata. Il sacco di alluminio viene inserito in un fusto in HDPE.

Ritrattamento

Il TETA 4HCl ottenuto dopo la ricristallizzazione viene analizzato per le impurità mediante GC. Se i livelli di impurità sono troppo elevati, si può ripetere la fase III.

RIVENDICAZIONI

1. Una forma cristallina di tetra-idrocloruro di trietilentetrammina Forma B avente le seguenti caratteristiche:

(i) un diffrattogramma XRPD con picchi a 25.4; 34.6 e $35.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$; e

(ii) uno spettro Raman avente almeno due picchi selezionati tra i picchi a uno spostamento Raman di 943, 1173, 1527 e $1612 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$;

e che contiene non più di 10% in peso di tetra-idrocloruro di trietilentetrammina Forma A avente un diffrattogramma XRPD con picchi a 25.2 e $35.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$, in cui i picchi del diffrattogramma XRPD sono misurati utilizzando una lunghezza d'onda di 1.5418 Å.

2. Una forma cristallina secondo la Rivendicazione 1 che contiene almeno il 95% in peso di tetra-idrocloruro di trietilentetrammina Forma B avente le seguenti caratteristiche:

(i) un diffrattogramma XRPD come definito nella Rivendicazione 1; e

(ii) uno spettro Raman avente almeno due picchi selezionati tra i picchi a uno spostamento Raman di 943, 1173, 1527 e $1612 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$.

3. Una composizione farmaceutica comprendente una forma cristallina secondo la Rivendicazione 1 o la

Rivendicazione 2 e un eccipiente o diluente farmaceuticamente accettabile.

4. Una composizione farmaceutica secondo la Rivendicazione 3, che è una forma di dosaggio orale solida comprendente una forma cristallina secondo la Rivendicazione 1 o la Rivendicazione 2 e un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

5. Una composizione farmaceutica secondo la Rivendicazione 3 o la Rivendicazione 4, che contiene non più di 5% in peso di tetra-idrocloruro di trietilentetrammina Forma A avente un diffrattogramma XRPD con picchi a 25.2 e $35.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$.

6. Una composizione farmaceutica secondo la Rivendicazione 5, che contiene non più di 2% in peso di tetra-idrocloruro di trietilentetrammina Forma A avente un diffrattogramma XRPD con picchi a 25.2 e $35.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$.

7. Una composizione farmaceutica secondo la Rivendicazione 6, che contiene non più di 1% in peso di tetra-idrocloruro di trietilentetrammina Forma A avente un diffrattogramma XRPD con picchi a 25.2 e $35.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$.

8. Un metodo di produzione di una forma cristallina di tetra-idrocloruro di trietilentetrammina come definita nella Rivendicazione 1, il quale metodo comprende

l'aggiunta di un anti-solvente a una soluzione acquosa di tetra-idrocloruro di trietilentetrammina e la raccolta dei cristalli ottenuti, in cui l'aggiunta dell'anti-solvente viene effettuata a una temperatura di 15°C o inferiore.

9. Un metodo secondo la Rivendicazione 8, in cui la velocità di aggiunta dell'anti-solvente alla soluzione è non superiore a 0.5 ml/min per grammo di TETA.4HCl disciolto nella soluzione acquosa.

10. Un metodo secondo la Rivendicazione 8 o la Rivendicazione 9, metodo che comprende:

(i) aggiungere un anti-solvente a una soluzione acquosa di TETA.4HCl a una temperatura T1 per un periodo di tempo t1 e/o a una velocità di aggiunta R1;

(ii) facoltativamente aggiungere cristalli seme di TETA·4HCl Forma B;

(iii) facoltativamente agitare la miscela risultante a T1 per un ulteriore periodo t1a;

(iv) facoltativamente ridurre la temperatura a T2 e agitare la miscela per un ulteriore periodo t2; e

(v) raccogliere i cristalli risultanti;

in cui T1 è 15°C o inferiore; T2 è almeno 5°C inferiore a T1; t1 è di almeno 1 ora, R1 è 0.5 ml/min/g o inferiore, t1a è di almeno 2 ore e t2 è di almeno 30 minuti.

11. Un metodo secondo la Rivendicazione 10, il quale metodo comprende:

(i) aggiungere un anti-solvente a una soluzione acquosa di TETA.4HCl a una temperatura T1 per un periodo di tempo t1 e/o a una velocità R1;

(ii) aggiungere cristalli seme di TETA.4HCl Forma B;

(iii) agitare la miscela risultante a T1 per un ulteriore periodo t1a;

(iv) ridurre la temperatura a T2 e agitare la miscela per un ulteriore periodo t2; e

(v) raccogliere i cristalli risultanti;

in cui T1 è 15°C o inferiore; T2 è 5°C o inferiore; t1 è di almeno 1 ora, R1 è 0.2 ml/min/g o inferiore, t1a è di almeno 4 ore e t2 è di almeno 30 minuti.

12. Un metodo secondo una delle Rivendicazioni da 8 a 11 che comprende inoltre l'essiccazione dei cristalli raccolti a una temperatura inferiore a 40°C.

13. Un metodo secondo una delle Rivendicazioni da 8 a 12, in cui i cristalli raccolti vengono combinati con un eccipiente farmaceuticamente accettabile per produrre una composizione farmaceutica.

14. Un metodo secondo la Rivendicazione 13, in cui il metodo comprende inoltre la compressione della miscela di cristalli ed eccipiente farmaceuticamente accettabile per formare una compressa e,

facoltativamente, la zuccheratura o la filmatura della compressa.

15. Una forma cristallina o una composizione farmaceutica secondo una delle Rivendicazioni da 1 a 7, per l'uso nel trattamento della malattia di Wilson.

DIDASCALIA DELLE FIGURE

FIG. 1a

Fase 1; Materiale; TETA (grado tecnico), MTBE; Acqua USP; TETA*xH₂O (materiale di semina); Operazione; Caricare nel reattore inerte con azoto; Caricare per ≥ 15 min mantenendo il contenuto del reattore agitato a $\leq 30^{\circ}\text{C}$; Caricare il seme e agitare la miscela a $30^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$; Caricare mantenendo il contenuto del reattore agitato a $30^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$; Riscaldare la miscela agitata nel reattore a $35^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ e agitare a $35^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ per ≥ 15 min; Raffreddare la miscela agitata del reattore in ≥ 90 min a $0^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ e agitare a $0^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ per ≥ 30 min; Centrifugare la miscela di reazione; TETA*xH₂O, umido; Essiccazione sotto vuoto (T-210) a $\leq 25^{\circ}\text{C}$; Materiale in uscita, IPC; Liquido madre MTBE/iPrOH; Mon1: Purezza (GC) ; IPC1: Solventi residui (GC).

FIG. 1b

Fase 2; Materiale; TETA*xH₂O; Acqua USP; Acido cloridrico acquoso concentrato; Operazione; Caricare nel reattore inerte con azoto (...); Caricare nel reattore; Caricare per ≥ 1 h e controllare il valore di pH; Raffreddare la miscela di reazione a $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$; Caricare per $\geq 1,5$ h mantenendo il contenuto del reattore agitato a $\leq 30^{\circ}\text{C}$; Raffreddare la miscela di

reazione a $0^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ e agitare a $0^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ per ≥ 30 min;
 Centrifugare la miscela di reazione; Lavare il
 prodotto con EtOH; TETA*4HCl grezzo; Materiale in
 uscita; Liquido madre EtOH/H₂O; Liquido di lavaggio
 EtOH; Mon1: Purezza (GC).

FIG. 2

TETA*4HCl grezzo; Acqua sterile; EtOH, TETA*4HCl
 (Forma B); EtOH; TETA*4HCl grezzo; Caricare nel
 reattore inerte con azoto; Caricare nel reattore;
 Caricare EtOH per $\geq 1,5$ h mantenendo il contenuto del
 reattore agitato a $10^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$; aggiungere semi di
 TETA*4HCl quando la soluzione diventa torbida; Agitare
 la sospensione raffreddata a $10^{\circ}\text{C} +3^{\circ}\text{C}$ per ≥ 5 h;
 Raffreddare la miscela di reazione a $0^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ e agitare
 a $0^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ per ≥ 30 min; Centrifugare la miscela di
 reazione; Lavare il prodotto con EtOH; TETA*4HCl ...;
 Asciugare sotto vuoto a $\leq 40^{\circ}\text{C}$; Macinare il prodotto.

FIG. 3

Intensità (conteggi); Profili...; 2Theta(").

FIG. 4

[testo illeggibile].

FIG. 5a

API Chemie. wdf 1/1; API Seralec. wdl 1/1; Intensità
 (a.u.); Forma ...; Spostamento Raman/cm⁻¹.

FIG. 5b

Conteggi; Spostamento Raman/cm-1.

FIG. 6

Sensibilità alla velocità di deformazione (%); Py
lento (MPa); Viscoelastico molto morbido; Elastico
morbido; Duttile morbido; Duttile moderatamente duro;
Fragile/duttile moderatamente duro; Forma ...;
Moderatamente duro/fragile.

FIGG. 8a, 8b

[testo illeggibile].

FIGG. 11a, 11b

Diagramma di isoterma DVS; Variazione di massa (%) -
Rot; Target k ('%); [testo illeggibile].

FIGG. 12a, 12b, 12c

Essiccazione 1 giorno; Dopo lavaggio; Dopo
filtrazione; Dopo 15 minuti a 23°C; Dopo ... min di
iniezione di IPA; Modulo di riferimento ...; [testo
illeggibile].

Step 1:

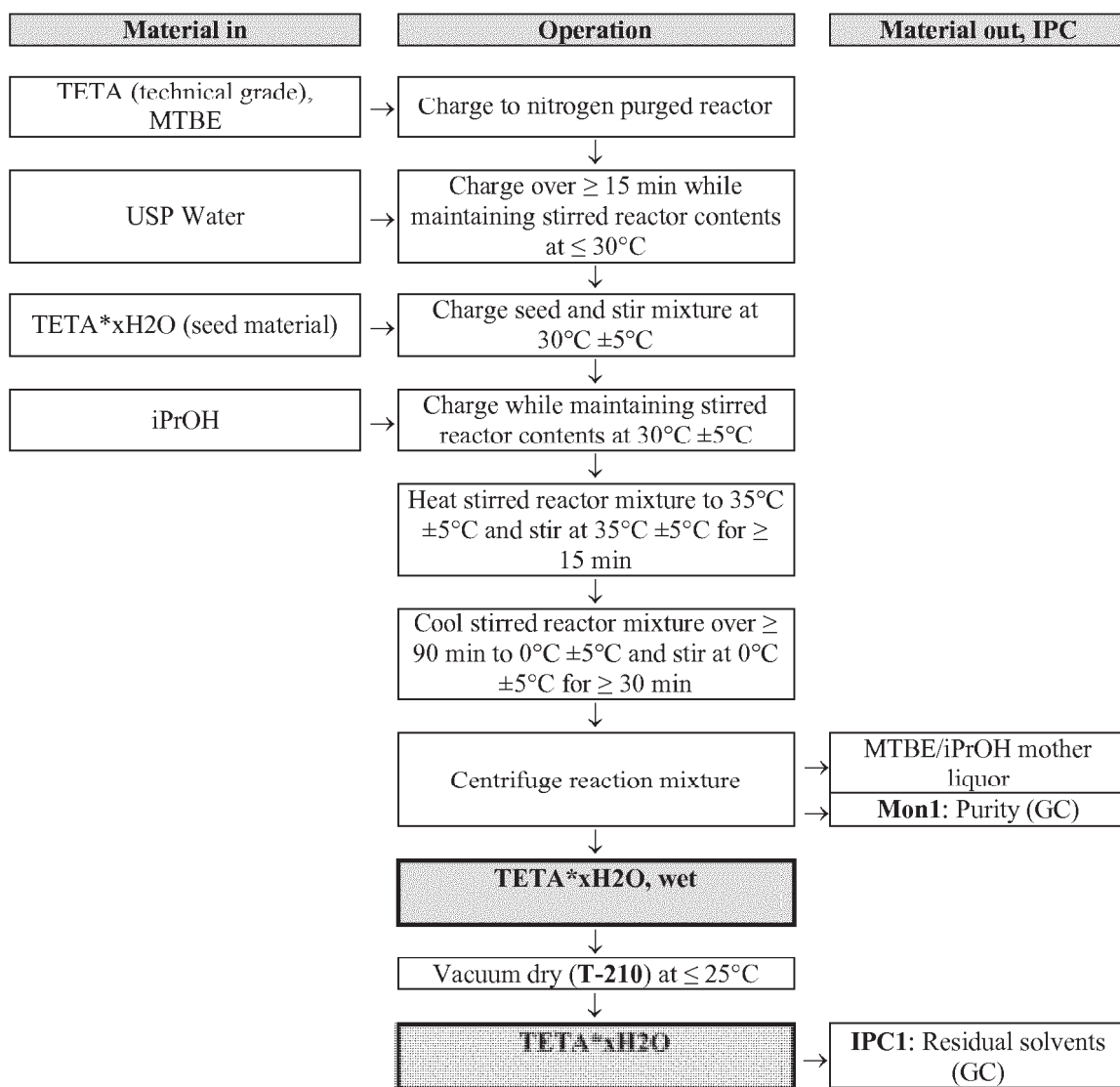


Figure 1a

Step 2:

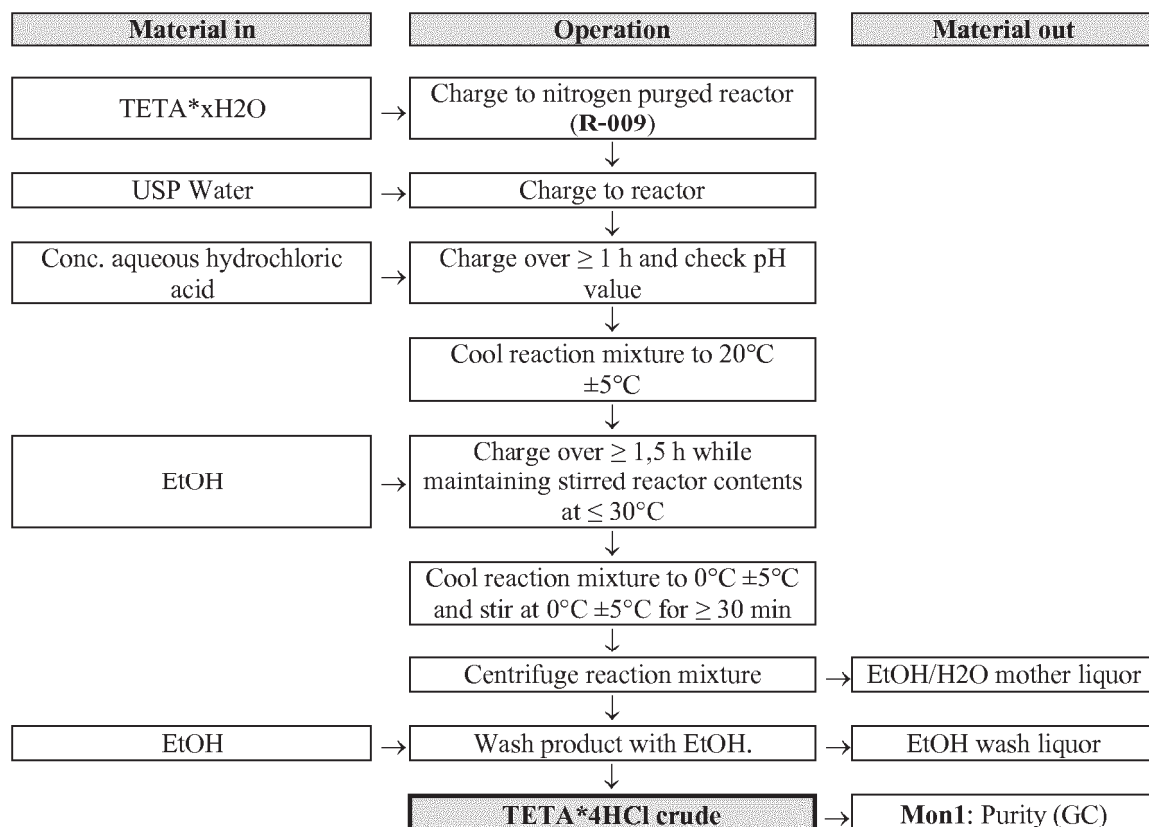


Figure 1b

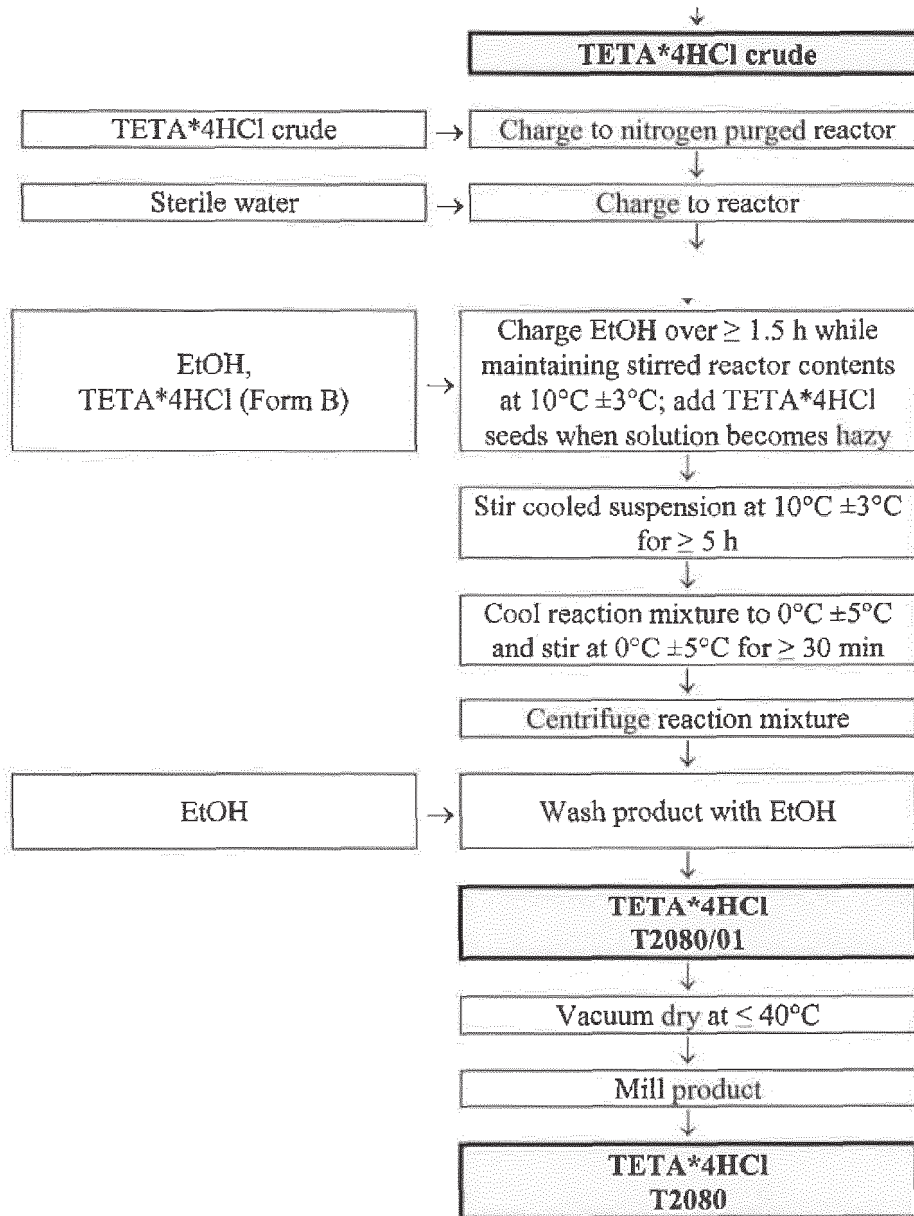


Figure 2

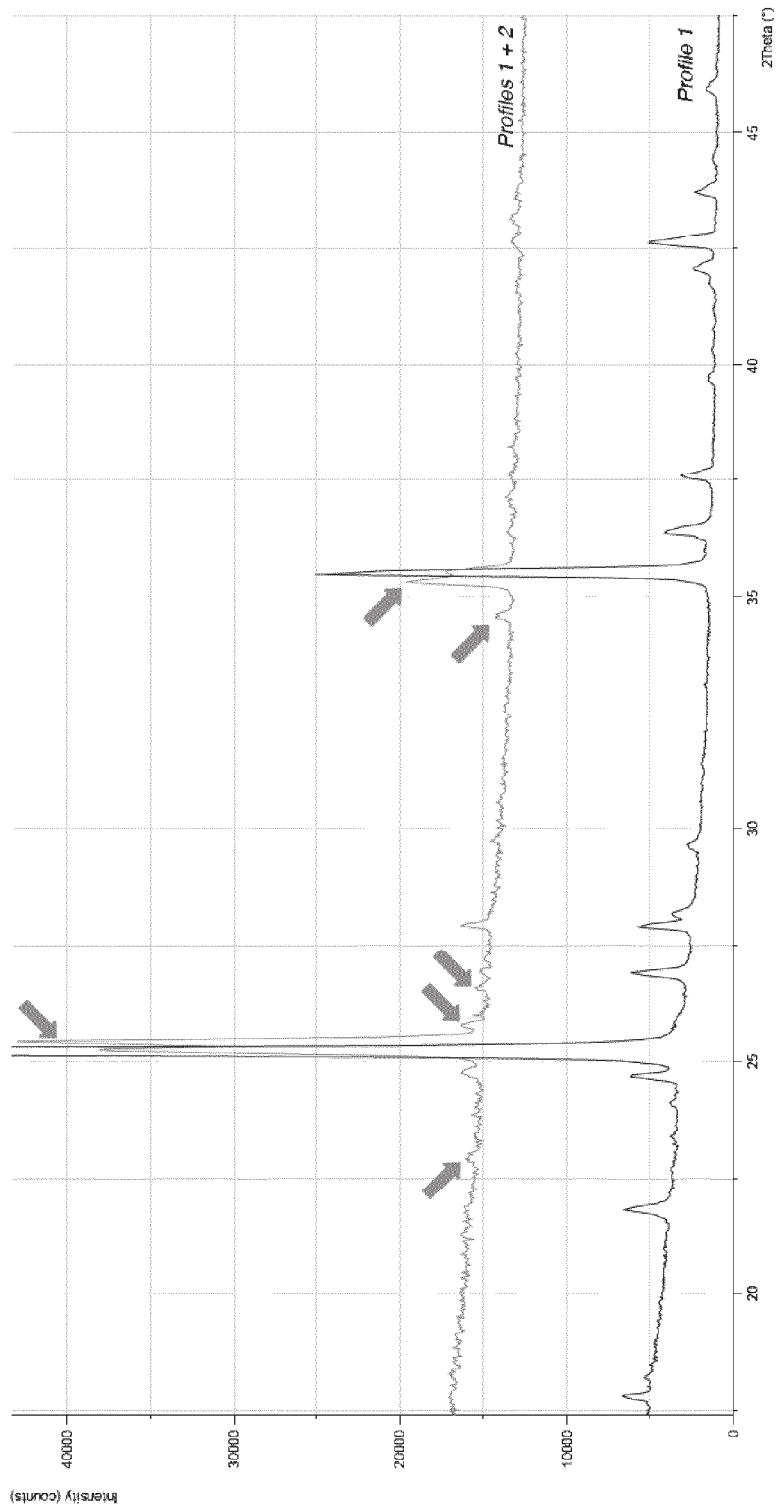


Figure 3

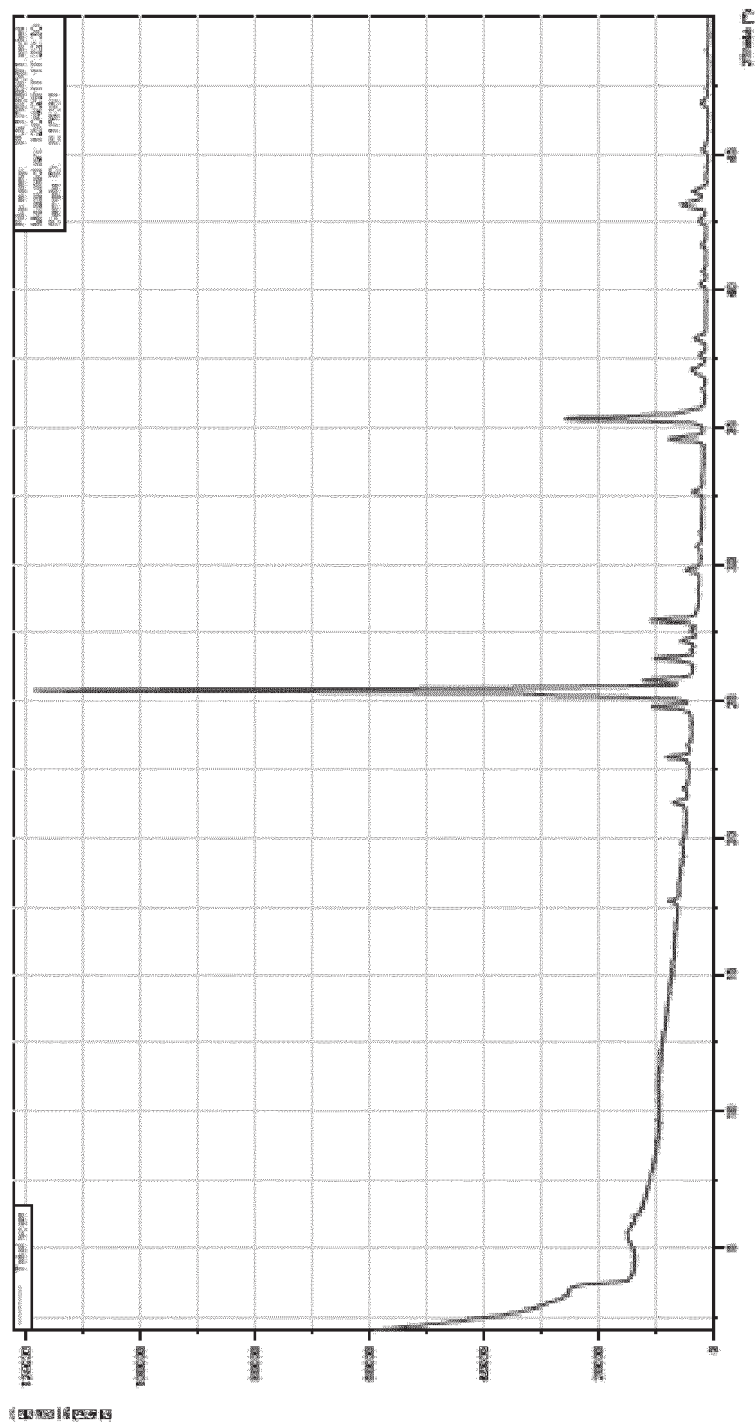
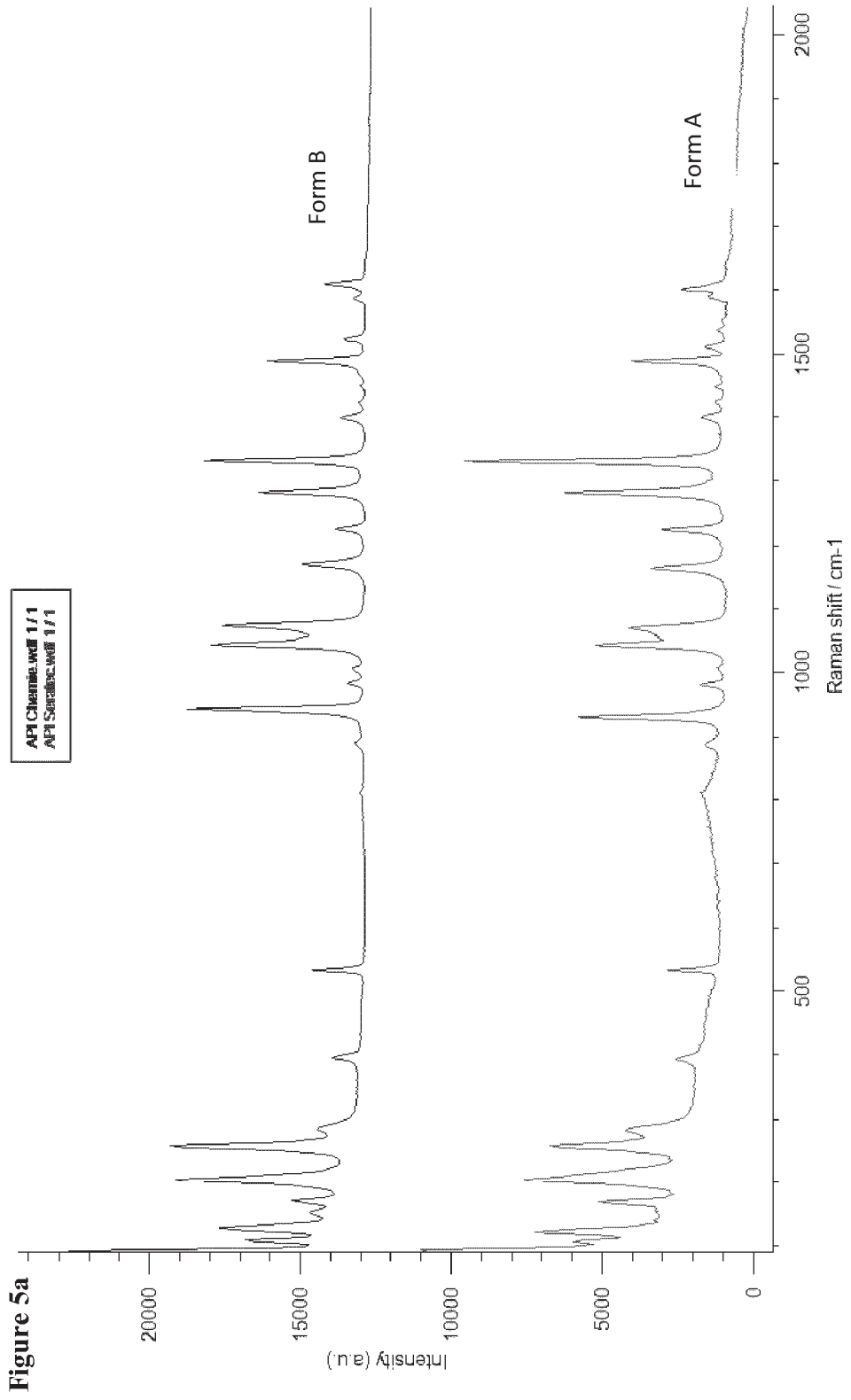


Figure 4



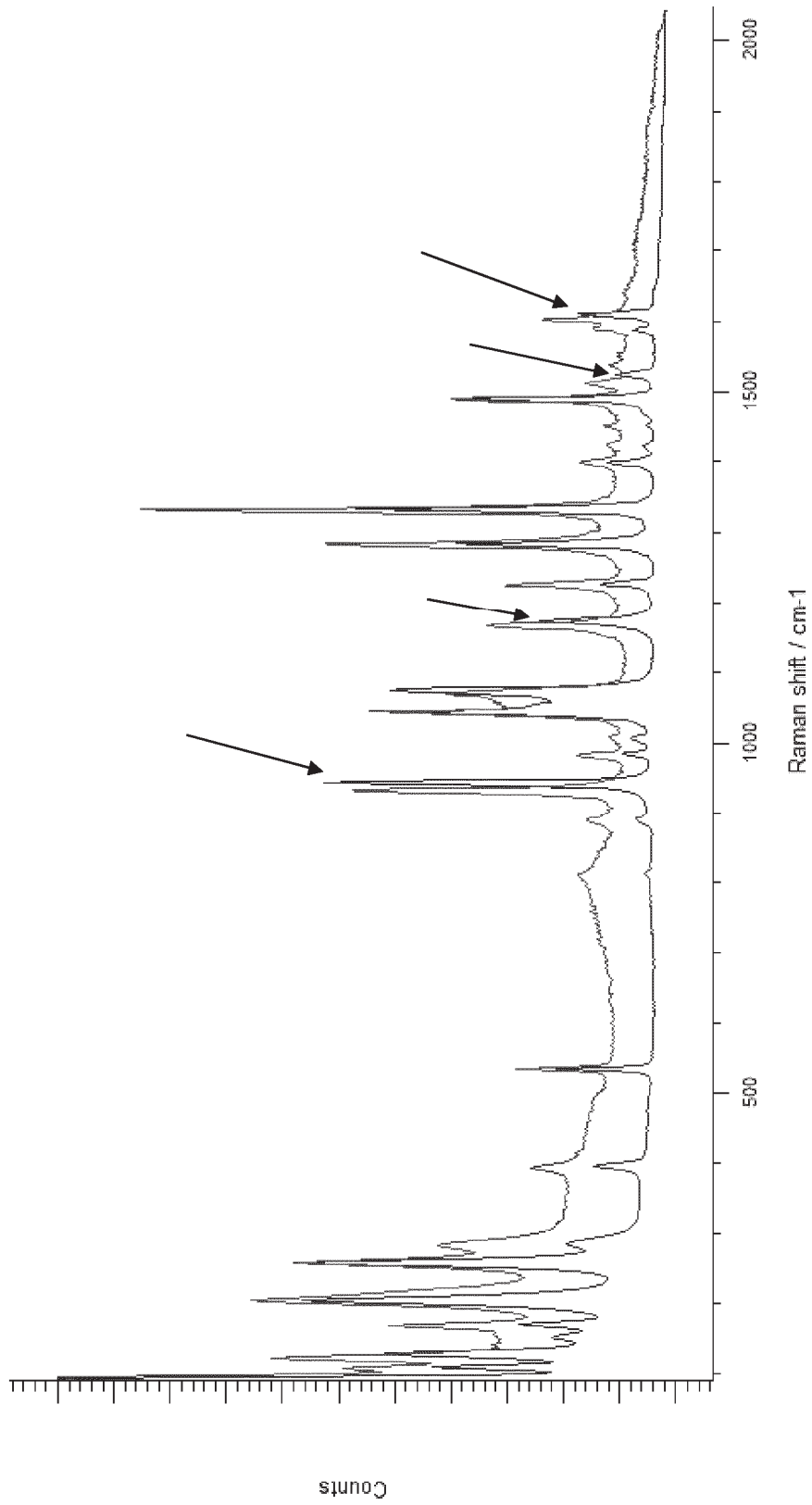
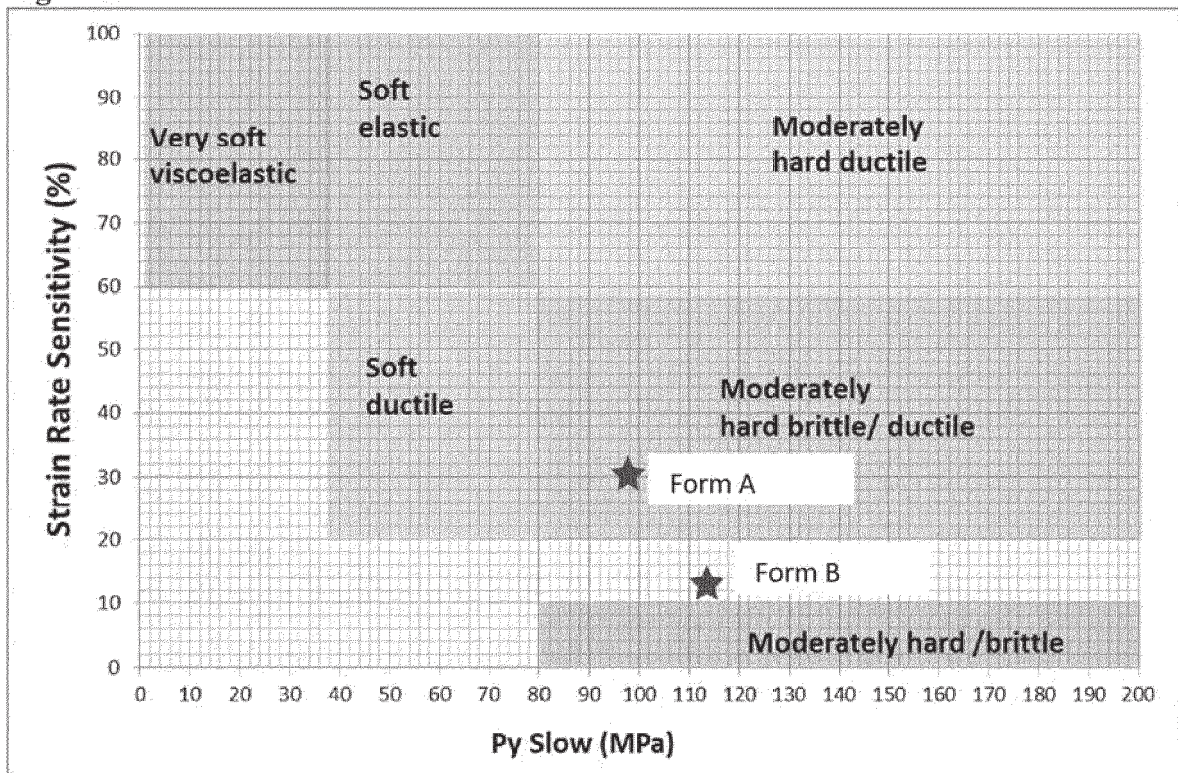


Figure 5b

Figure 6



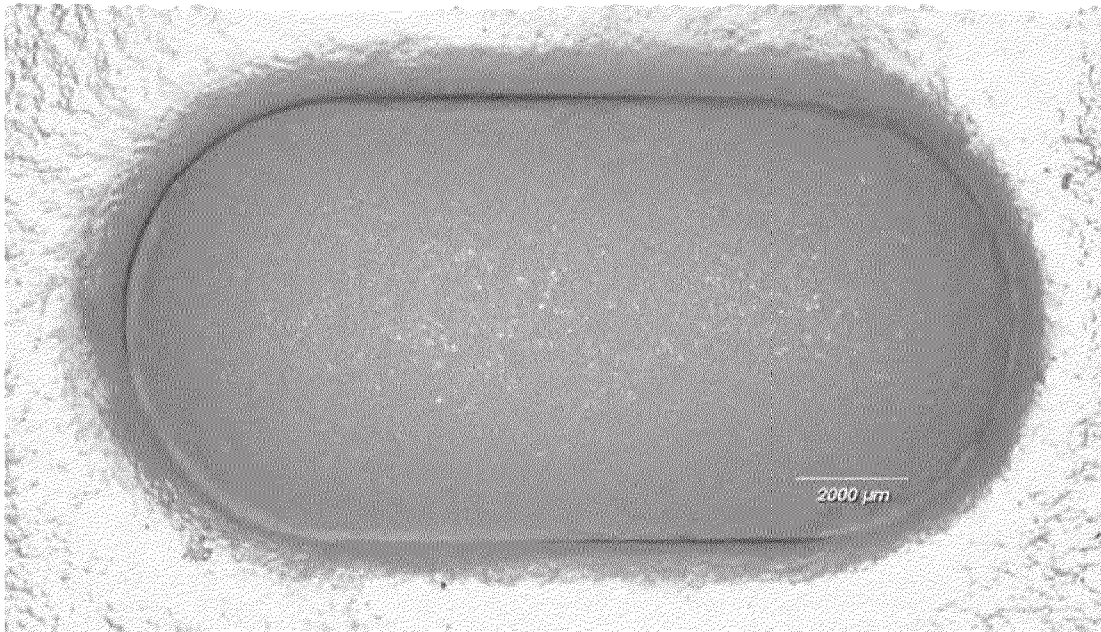


Figure 7a

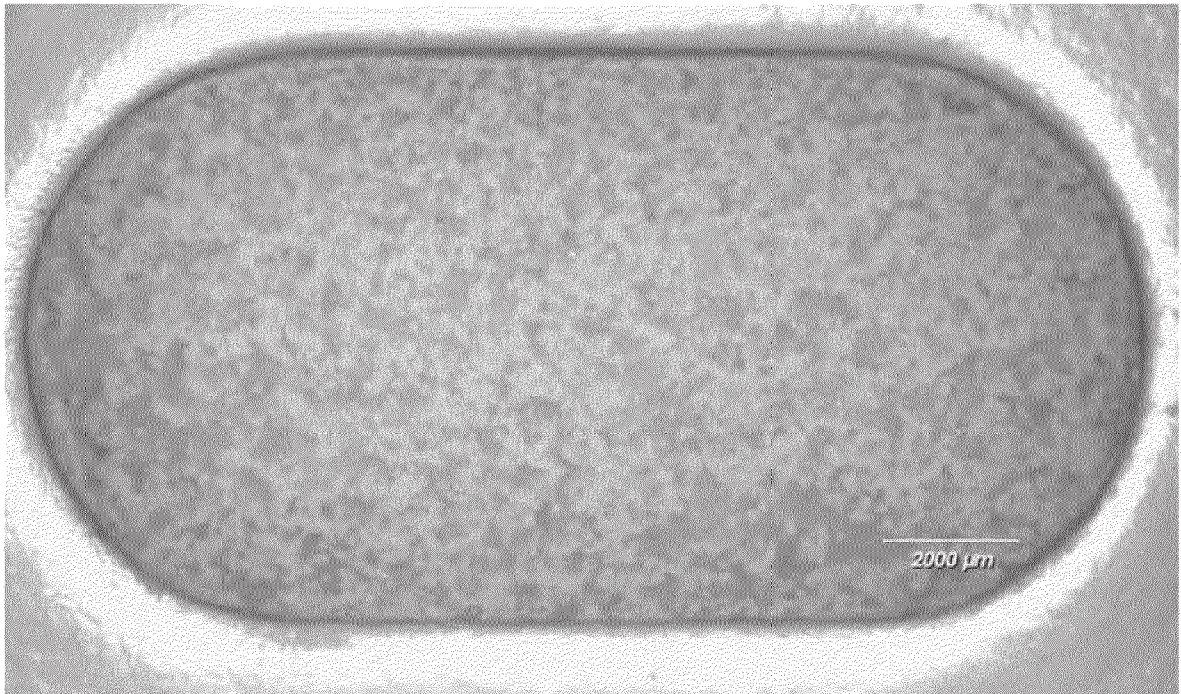


Figure 7b

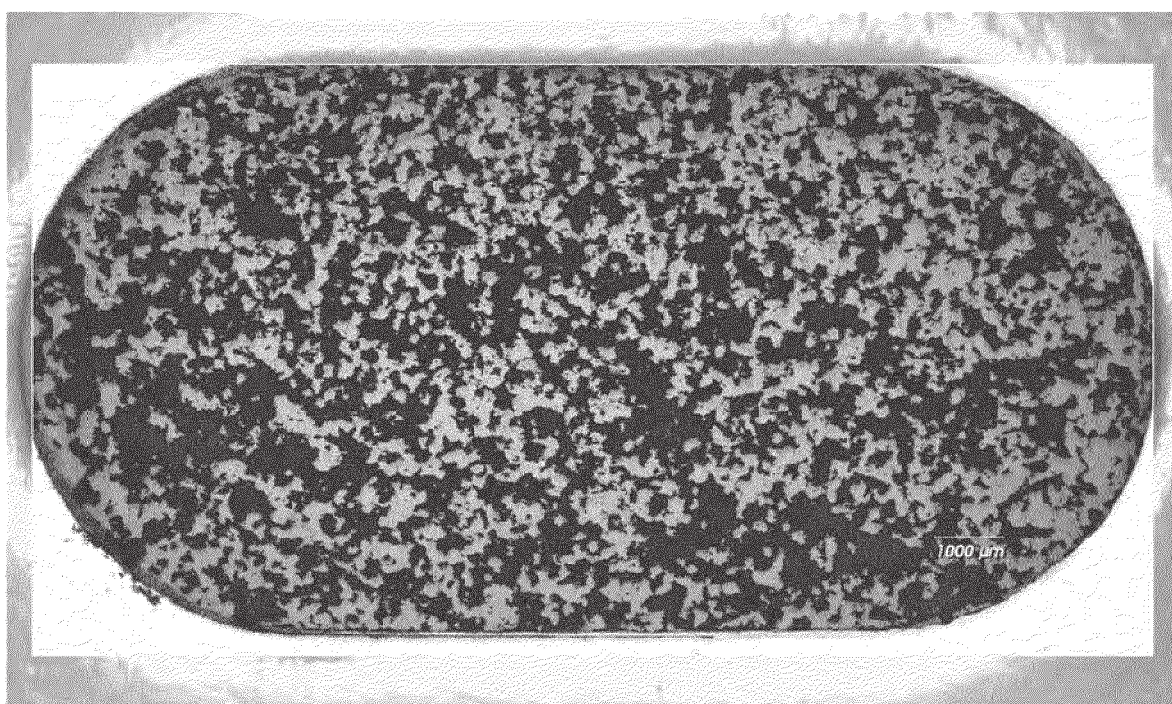


Figure 7c

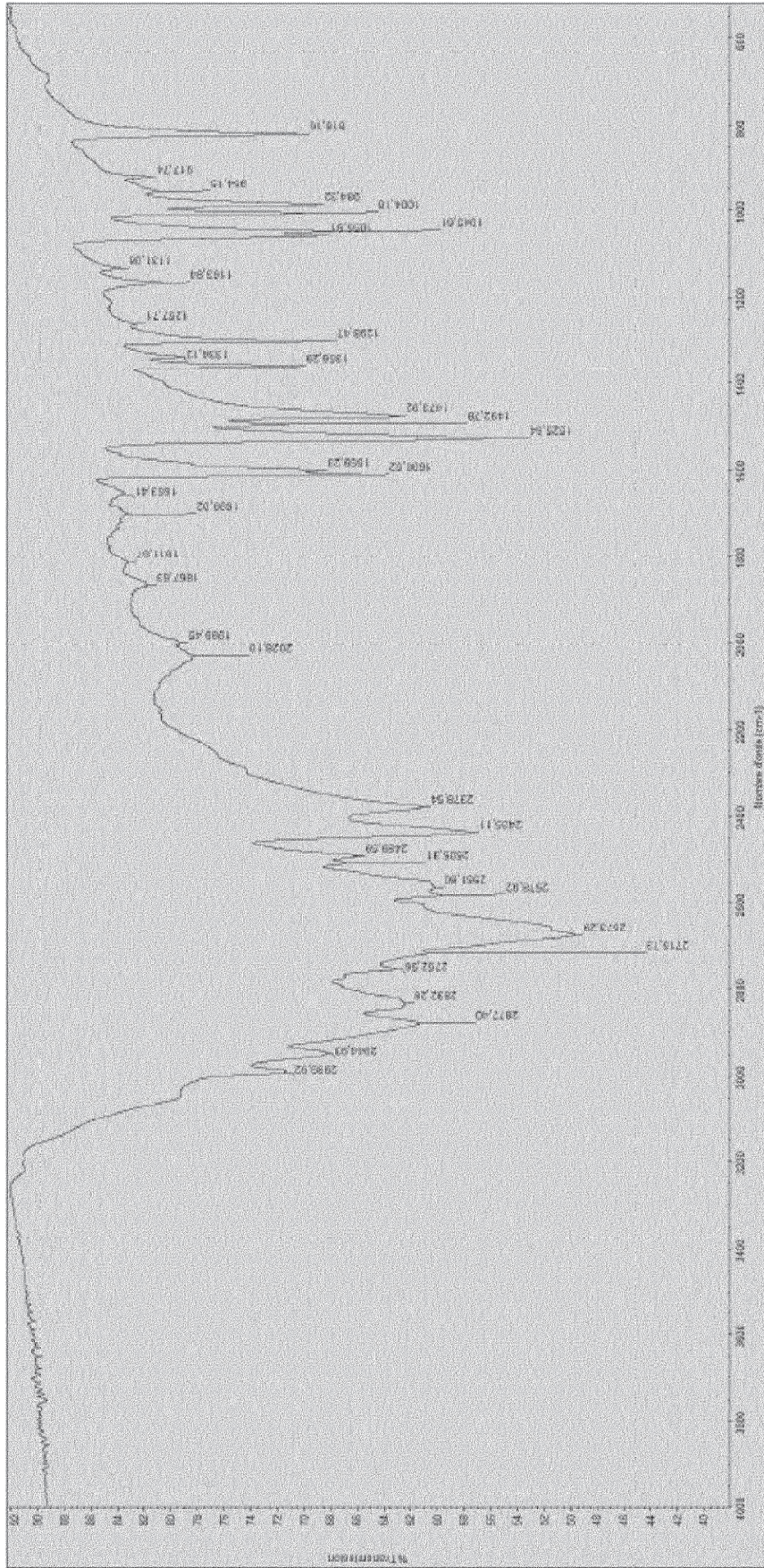


Figure 8a

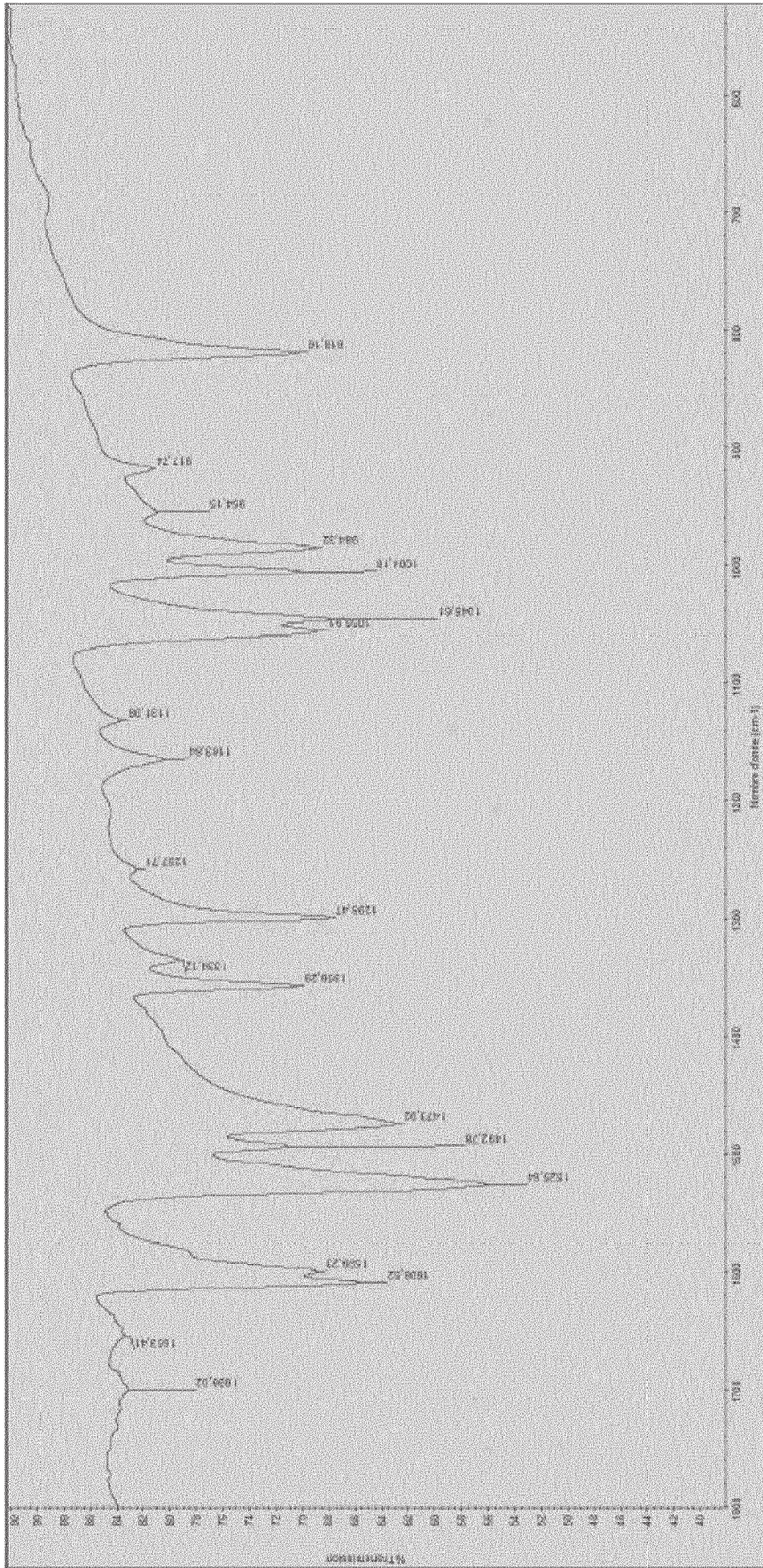


Figure 8b

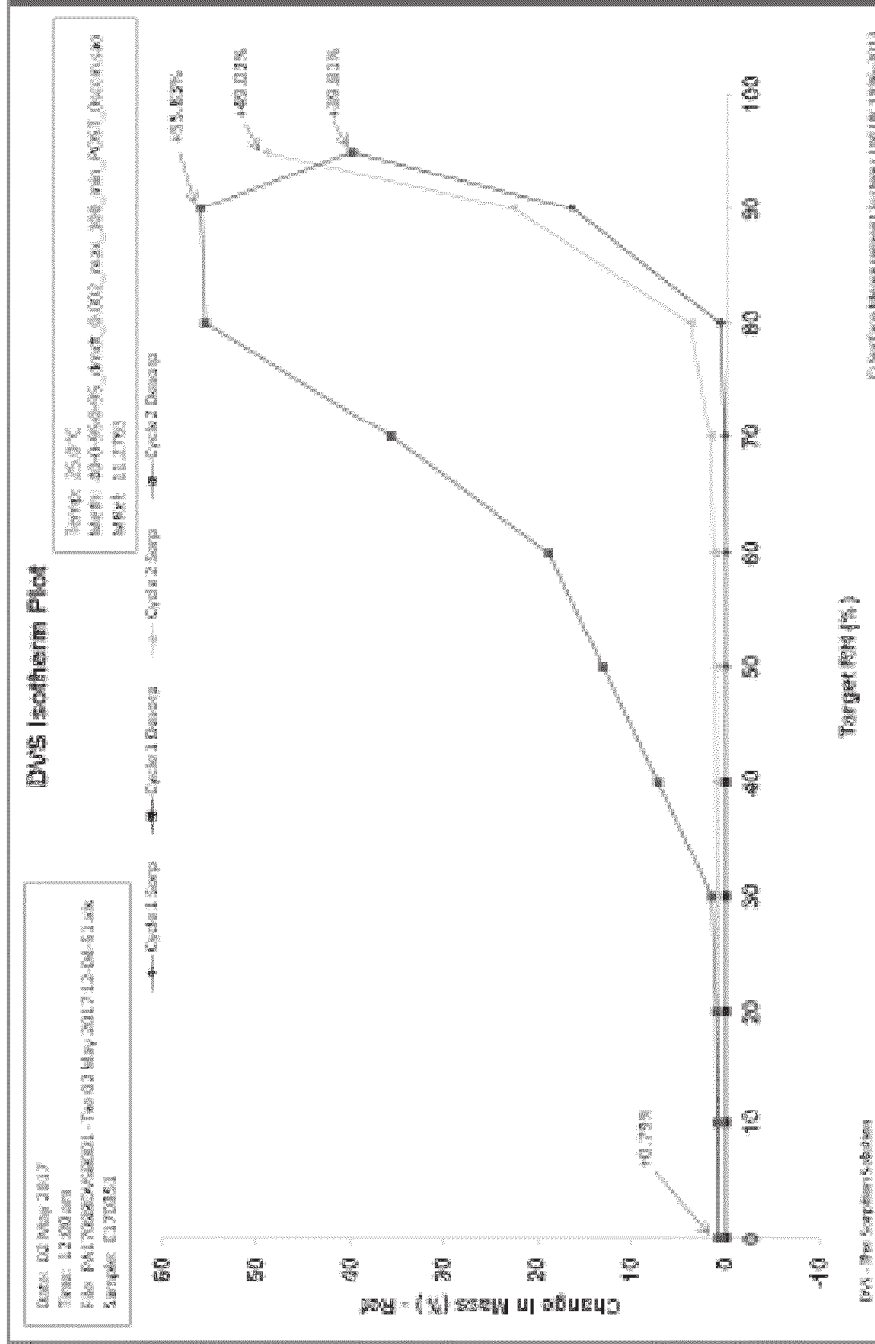


Figure 11a

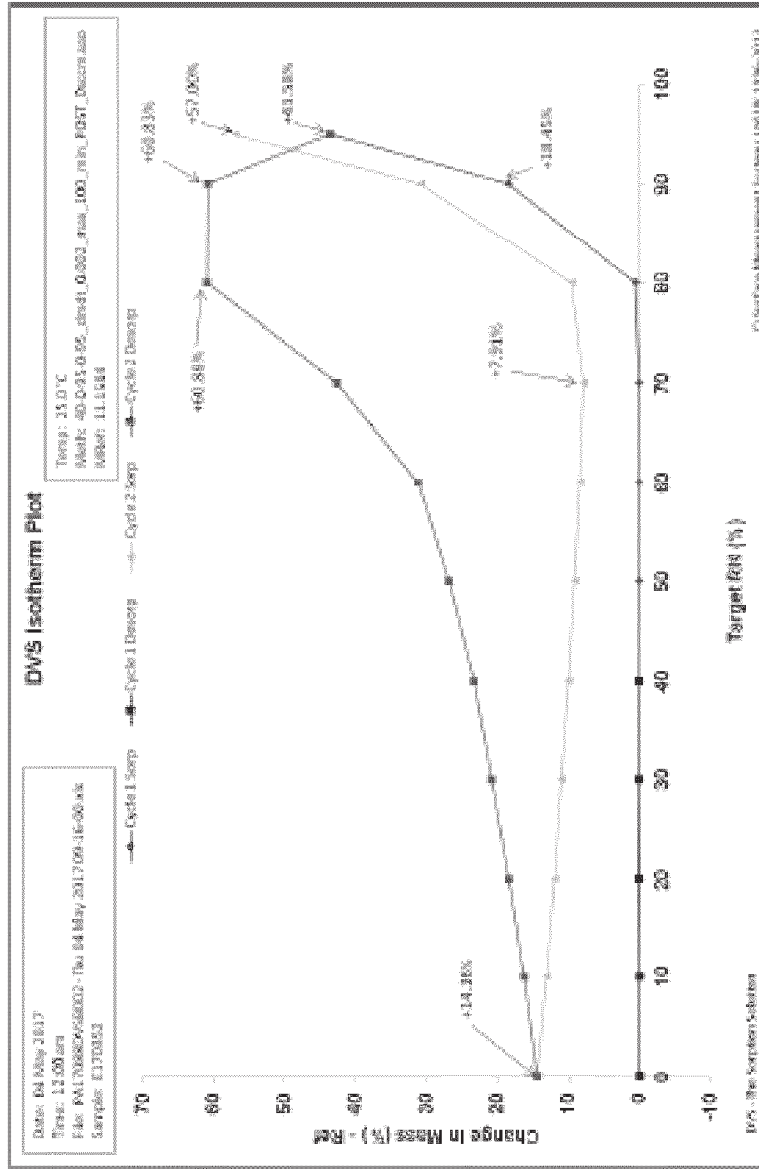


Figure 11b

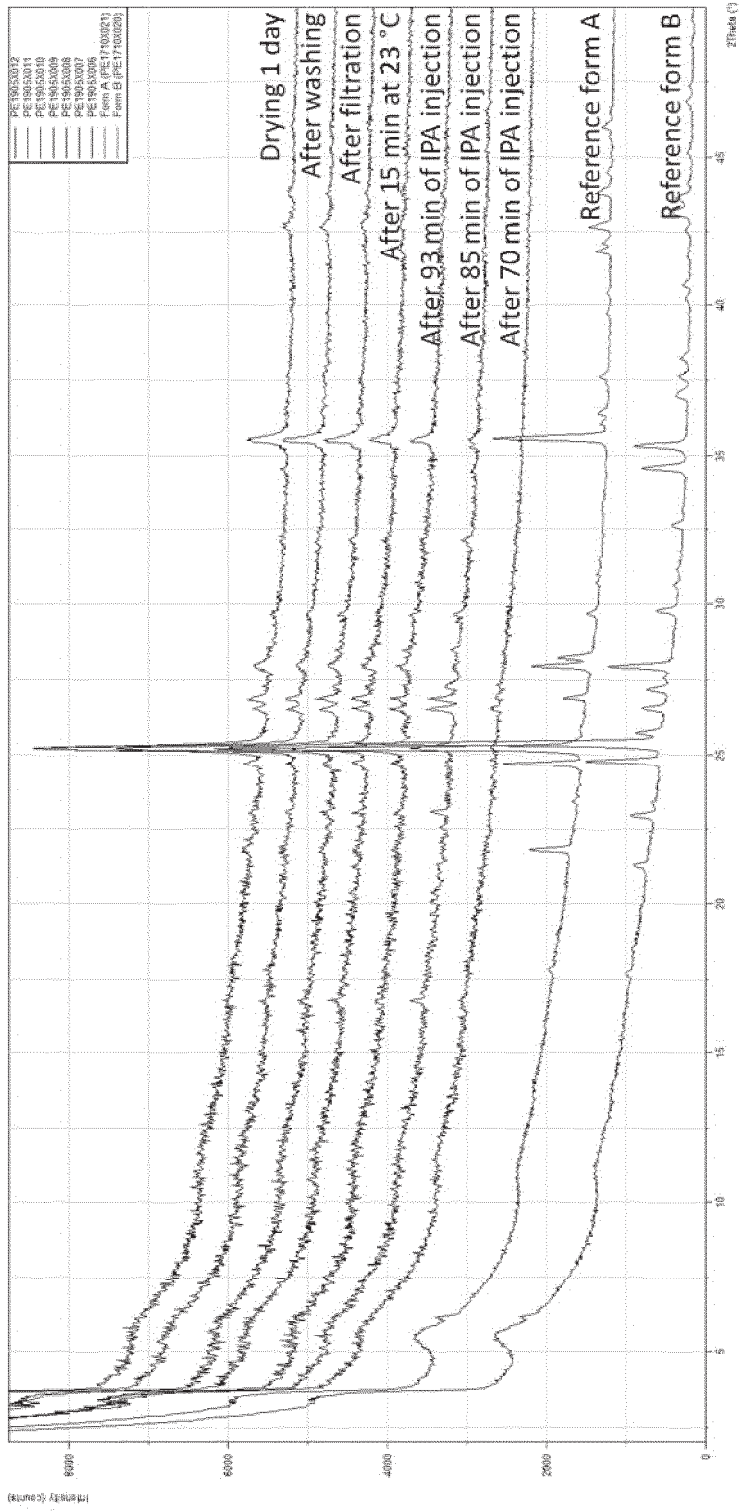


Figure 12a

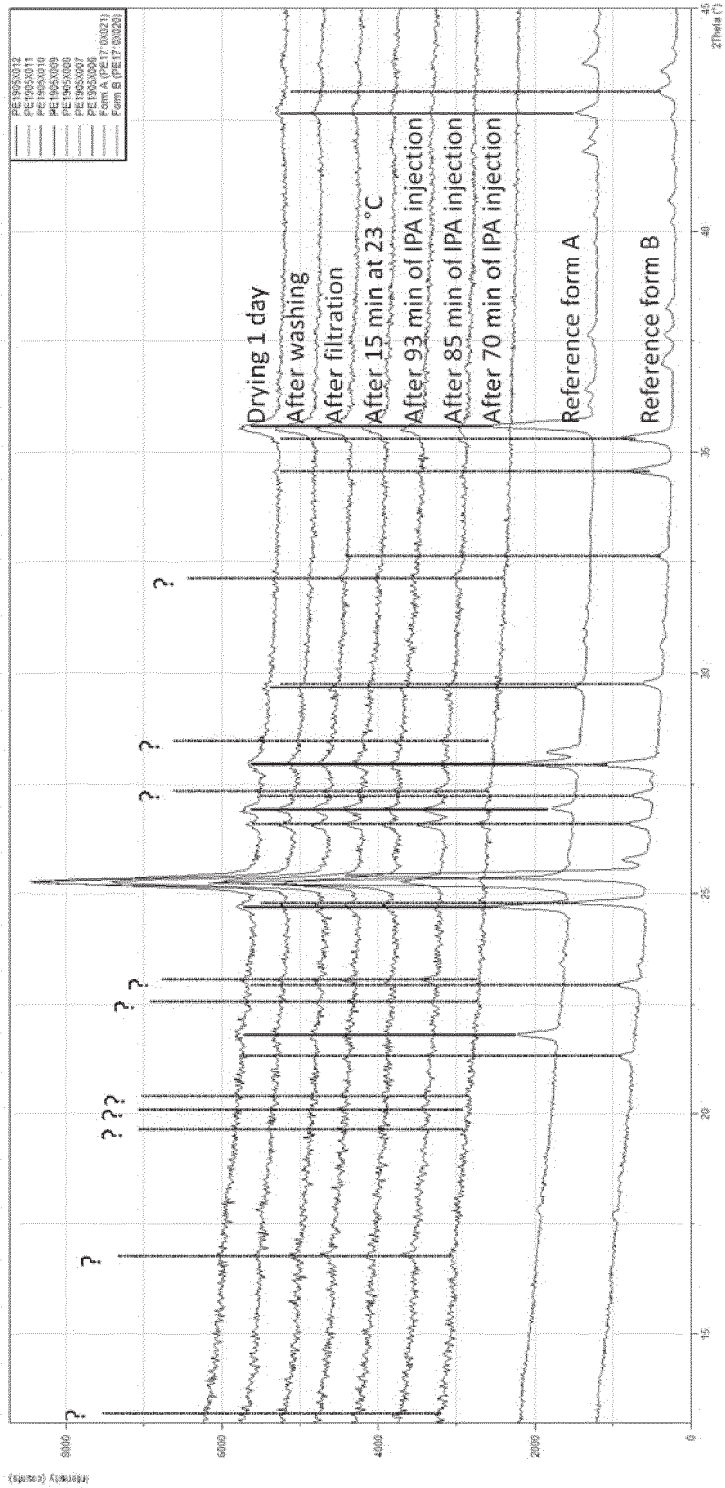


Figure 12b

