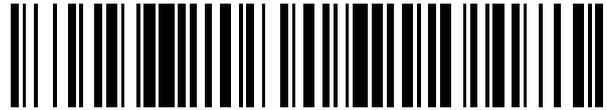


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 286**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/81** (2006.01)

**A61K 31/4425** (2006.01)

**A61P 31/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2013 E 13724564 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2850063**

54 Título: **Cloruro de N-metil-4-bencilcarbamidopiridinio y un procedimiento para su preparación**

30 Prioridad:

**18.05.2012 WO PCT/EP2012/059258**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**07.06.2016**

73 Titular/es:

**FARMAK INTERNATIONAL HOLDING GMBH  
(100.0%)  
Mariahilferstrasse 136 Office TOP 1.15  
1150 Vienna, AT**

72 Inventor/es:

**ZHEBROVSKA, FILYA;  
KOSTIUK, GRYGORII;  
VANAT, MYKHAILO y  
MARGITYCH, VIKTOR**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 573 286 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Cloruro de N-metil-4-bencilcarbamidopiridinio y un procedimiento para su preparación

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de cloruro de N-metil-4-bencilcarbamidopiridinio, al compuesto obtenido mediante este procedimiento, a composiciones farmacéuticas que comprenden este compuesto y a dichos compuesto o composiciones farmacéuticas para el uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades virales.

**Antecedentes de la invención**

10 El cloruro de N-metil-4-bencilcarbamidopiridinio (también denominado en la presente "FAV00A-Cl") es una nueva forma salina del fármaco amizón que es yoduro de N-metil-4-bencilcarbamidopiridinio (también denominado en la presente "FAV00A-Io"). Las sales farmacéuticamente aceptables de carbabenzpirida tienen propiedades farmacológicas valiosas.

15 Su principal propiedad es el tratamiento y la prevención de infecciones virales, más específicamente las provocadas por virus de la gripe A.

Para el uso farmacéutico, es de gran interés tener una sustancia muy pura. Además, es aconsejable usar un procedimiento industrial estable, robusto y ampliable a escala que dé como resultado una calidad muy constante del producto que debe ser adecuado para formulaciones farmacéuticas.

**20 Descripción de la técnica anterior**

El amizón se describe, por ejemplo, en el documento SU 58612 (1975) que describe la síntesis de carbabenzpirida con propósitos farmacéuticos, pero en esta referencia no hay una descripción suficiente de cómo obtener el fármaco de un modo reproducible.

25 El amizón se describe adicionalmente en Nesterova y cols.: "Studying of Anti-Epstein-Barr Virus Activity of Amizon and their Derivative", ANTIVIRAL RESEARCH, EL-SEVIER BV, NL, Vol. 78, Nº 2, 19 de marzo de 2008, página A61, XP022541825 y Bukhtiarova T. A. y cols.: "Structure and antiinflammatory activity of Isonicotinic and Nicotinic Amides", PHARMACEUTICAL CHEMISTRY JOURNAL, SPRINGER NEW YORK LLC, US, Vol. 31, Nº 11, 1 de enero de 1997, páginas 597-599.

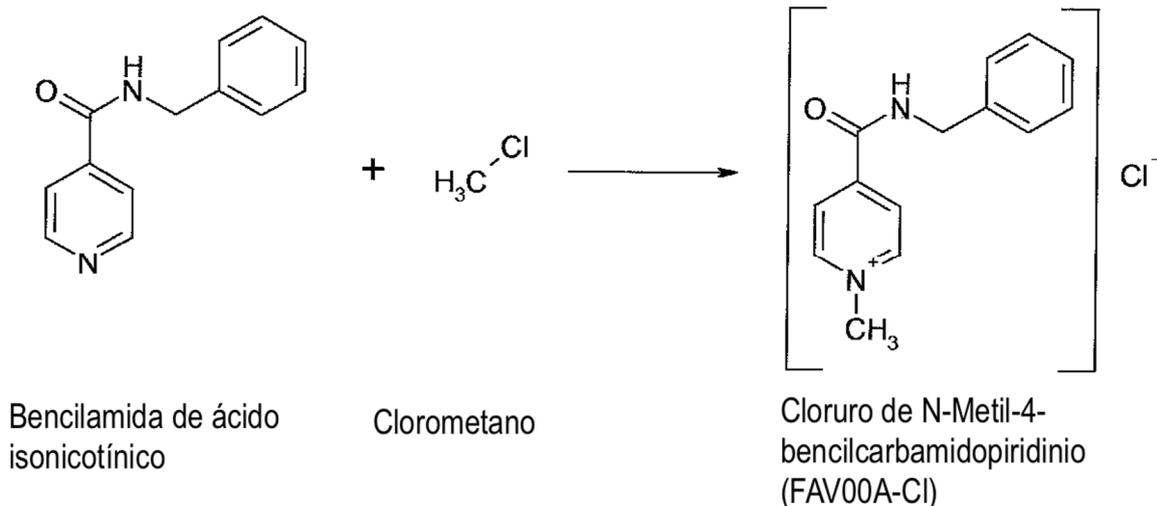
30 De nuevo, estas referencias divulgan amizón sólo en forma no definida.

35 Una nueva forma morfológica, es decir, la forma cristalina  $\alpha$  de amizón, se describe en las solicitudes de patente en tramitación junto con la presente del solicitante WO 2011/158058 y WO 2011/157743. Aunque esta nueva forma morfológica muestra un mejor perfil de disolución en comparación con la susodicha forma de amizón de la técnica anterior, su perfil de liberación todavía necesita mejorarse en un intento de proporcionar una formulación que se disuelva rápidamente.

40 Así, el problema técnico subyacente a la presente invención es proporcionar una nueva sal de N-metil-4-bencilcarbamidopiridina que tenga un perfil de liberación mejorado en comparación con las susodichas formas de la técnica anterior de yoduro de N-metil-4-bencilcarbamidopiridinio.

**Sumario de la invención**

45 El objetivo anterior se alcanza al proporcionar una nueva sal, a saber la sal de cloruro de N-metil-4-bencilcarbamidopiridina, mediante un procedimiento que comprende la siguiente etapa: cuaternización del átomo del anillo de piridinio de bencilamida de ácido isonicotínico con clorometano según el siguiente esquema de reacción



### Breve descripción de las figuras

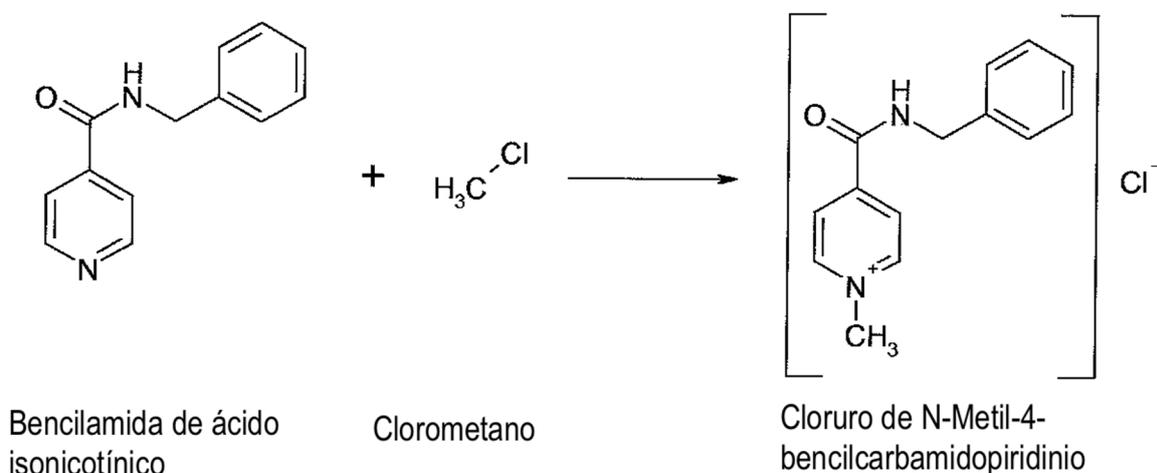
La Figura 1 muestra una vista del cloruro de N-metil-4-bencilcarbamidopiridinio a partir de la estructura cristalina que muestra el esquema de numeración empleado. Se muestran elipsoides de desplazamiento atómico anisotrópico para los átomos que no son de hidrógeno el nivel de probabilidad de 50%. Los átomos de hidrógeno se presentan con un radio arbitrariamente pequeño.

Las Figuras 2, 4 y 6 muestran el perfil de liberación de cloruro de N-metil-4-bencilcarbamidopiridinio contenido en cápsulas en una cantidad de 370,6 mg.

Las Figuras 3, 5 y 7 muestran el perfil de disolución tanto de las susodichas cápsulas de cloruro de N-metil-4-bencilcarbamidopiridinio como de cápsulas que contienen la sal de yoduro correspondiente en una cantidad de 500 mg.

### Descripción detallada de la invención

Según se menciona anteriormente, según un primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de cloruro de N-metil-4-bencilcarbamidopiridinio que comprende la siguiente etapa: cuaternización del átomo de anillo de piridinio de bencilamida de ácido isonicotínico con clorometano según el siguiente esquema de reacción



La reacción se puede llevar a cabo en diversos disolventes orgánicos. Preferiblemente, se usan disolvente polares seleccionados de 2-propanol, etanol acuoso y acetonitrilo.

Además de los susodichos disolventes polares, se pueden mencionar acetona y alcoholes distintos al etanol.

Según una realización preferida de la presente invención, se usa como un disolvente polar etanol acuoso que comprende agua en una cantidad de 1 - 20%.

5 La reacción de los ingredientes en etanol al 96% es la más adecuada para la fabricación de FAV00A-Cl a escala industrial. El etanol al 96% es un disolvente más económico en comparación con el 2-propanol y el acetonitrilo, y también menos tóxico. Además, la reacción en etanol al 96% se realiza a una presión inferior frente al acetonitrilo y usando cantidades inferiores de clorometano (1,5 mol de clorometano por 1 mol de bencilamida de ácido isonicotínico) en comparación con el 2-propanol (2 mol de clorometano por 1 mol de bencilamida de ácido isonicotínico). La sustancia FAV00A-Cl resultante de la reacción en etanol al 96% es relativamente pura para un producto de calidad técnica - las mezclas son solo hasta 0,5%, y el rendimiento de la reacción es relativamente alto, es decir, aproximadamente 80%.

10 En general, la reacción entre la bencilamida de ácido isonicotínico y el clorometano se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 50 - 120°C, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 80 - 100°C.

Habitualmente, la reacción se lleva a cabo en un autoclave bajo una presión en el intervalo de 0,1 - 1 MPa (1 - 10 bar), sin embargo, el cloruro de N-metil-4-bencilcarbamidopiridinio también se puede preparar según la presente invención sin aplicación de presión. En este caso, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en acetonitrilo con calentamiento y paso permanente de clorometano gaseoso a través de la mezcla de reacción sin aplicación de presión, es decir la reacción se lleva a cabo bajo presión normal o atmosférica.

El tiempo de reacción está habitualmente en el intervalo de 1 - 20 h y preferiblemente en el intervalo de 12 - 16 h.

25 La relación molar entre la bencilamida de ácido isonicotínico y el clorometano está habitualmente en el intervalo de 1 - 2, preferiblemente 1 - 1,5, pero depende del disolvente usado. Según se menciona anteriormente, se pueden usar cantidades bajas de clorometano (1,5 mol de clorometano por 1 mol de bencilamida de ácido isonicotínico) en el caso del etanol al 96% en comparación con el uso de 2-propanol (2 mol de clorometano por 1 mol de bencilamida de ácido isonicotínico).

30 El cloruro de N-metil-4-bencilcarbamidopiridinio producido mediante la reacción con clorometano se puede purificar adicionalmente mediante recristalización, preferiblemente en etanol al 96%. Al hacer esto, se puede obtener un producto final que tiene un nivel de impurezas menor de 0,5%. En particular, se puede obtener cloruro de N-metil-4-bencilcarbamidopiridinio que tiene menos de o igual a 0,05% de bencilamida de ácido isonicotínico.

35 Dependiendo del nivel de impurezas contenidas en el cloruro de N-metil-4-bencilcarbamidopiridinio, su temperatura de fusión está en el intervalo de 193°C a 205°C. Los productos más puros obtenidos en los ejemplos de trabajo mostrados posteriormente en la presente tienen un punto de fusión estrecho en el intervalo de 198°C a 203°C.

40 Finalmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la nueva forma salina, es decir la forma de cloruro, de N-metil-4-bencilcarbamidopiridina.

Estas composiciones pueden estar en forma de cápsula que comprende el ingrediente activo en una cantidad de 0,01 a 100% en peso.

45 Tales composiciones farmacéuticas son útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades virales. Tales enfermedades virales incluyen gripe y enfermedades seudogripales provocadas por infección viral respiratoria.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos y ejemplos comparativos.

## 50 **Parte experimental**

### **Ejemplos**

Ejemplo 1. Se enfriaron 260 ml de 2-propanol hasta 2 - 4°C en un matraz de vidrio. Se disolvieron a esta temperatura 30,5 g (0,6 M) de clorometano. Se cargaron a un autoclave 64 g (0,3 M) de bencilamida de ácido isonicotínico, 90 ml de 2-propanol enfriado y solución de 2-propanol saturada con clorometano. El autoclave se cerró y se calentó hasta 100°C. La mezcla se incubó durante 5 horas a esta temperatura. Después de eso, la mezcla se enfrió por sí misma hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de vidrio y se enfrió hasta 0 - 2°C. El sedimento se separó por filtración y se enjuagó sobre el filtro con 60 ml de 2-propanol enfriado. El sedimento se secó a temperatura ambiente durante 24 horas. Producción - 74 g (el rendimiento comprendía 95% basado en la bencilamida de ácido isonicotínico).

60 Parámetros analíticos:

## ES 2 573 286 T3

Ensayo - 99,17%

Impurezas - bencilamida de ácido isonicotínico - 0,8%

Temperatura de fusión - 196,3 - 200,7°C

- 5 Ejemplo 2. Se enfriaron 500 ml de etanol al 96% hasta 2 - 4°C en un matraz de vidrio. Se disolvieron a esta temperatura 65 g (1,29 M) de clorometano. Se cargaron a un autoclave 181,91 g (0,86 M) de bencilamida de ácido isonicotínico y solución de etanol al 96% saturada con clorometano. El autoclave se cerró y se calentó hasta 100°C. La mezcla se incubó durante 5 horas a esta temperatura. Después de eso, la mezcla se enfrió por sí misma hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de vidrio y se enfrió hasta 0 - 2°C. El sedimento se separó por filtración y se enjuagó sobre el filtro con 50 ml de etanol al 96% enfriado. El sedimento se secó a temperatura ambiente durante 24 horas. Producción - 182,2 g (el rendimiento comprendía 81% basado en la bencilamida de ácido isonicotínico).

- 10

Parámetros analíticos:

Ensayo - 99,2%

Impurezas - bencilamida de ácido isonicotínico - 0,5%

- 15 Temperatura de fusión - 200,9 - 201,3°C

- 20 Ejemplo 3. Se enfriaron 260 ml de acetonitrilo hasta 2 - 4°C en un matraz de vidrio. Se disolvieron a esta temperatura 43,91 g (0,87 M) de clorometano. Se cargaron a un autoclave 122,89 g (0,58 M) de bencilamida de ácido isonicotínico, 300 ml de acetonitrilo enfriado y solución de acetonitrilo saturada con clorometano. El autoclave se cerró y se calentó hasta 100°C. La mezcla se incubó durante 3 horas a esta temperatura. Después de eso, la mezcla se enfrió por sí misma hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de vidrio y se enfrió hasta 0 - 2°C. El sedimento se separó por filtración y se enjuagó sobre el filtro con 100 ml de acetonitrilo frío. El sedimento se secó a temperatura ambiente durante 24 horas. Producción - 113 g (el rendimiento comprendía 75% basado en la bencilamida de ácido isonicotínico).

- 25

Parámetros analíticos:

- 25 Ensayo - 100,7%

Impurezas - bencilamida de ácido isonicotínico - 0,07%

Temperatura de fusión - 187,4 - 201,4°C

- 30 Ejemplo 4. Se enfriaron 210 ml de etanol al 96% hasta 2 - 4°C en un matraz de vidrio. Se disolvieron a esta temperatura 28,86 g (0,57 M) de clorometano. Se cargaron a un autoclave 80,78 g (0,28 M) de bencilamida de ácido isonicotínico y solución de etanol al 96% saturada con clorometano. El autoclave se cerró y se calentó hasta 100°C. La mezcla se incubó durante 4 horas a esta temperatura. Después de eso, la mezcla se enfrió por sí misma hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de vidrio y se enfrió hasta 0 - 2°C. El sedimento se separó por filtración y se enjuagó sobre el filtro con 40 ml de etanol al 96% enfriado. El sedimento se secó a temperatura ambiente durante 24 horas. Producción - 71,1 g (el rendimiento comprendía 72% basado en la bencilamida de ácido isonicotínico).

- 35

Parámetros analíticos:

Ensayo - 97,74%

Impurezas - bencilamida de ácido isonicotínico - 0,5%

Temperatura de fusión - 201,4°C

- 40 Ejemplo 5. Se enfriaron 260 ml de etanol al 96% hasta 2 - 4°C en un matraz de vidrio. Se disolvieron a esta temperatura 37,45 g (0,74 M) de clorometano. Se cargaron a un autoclave 104,8 g (0,49 M) de bencilamida de ácido

5 isonicotínico y solución de etanol al 96% saturada con clorometano. El autoclave se cerró y se calentó hasta 100°C. La mezcla se incubó durante 5 horas a esta temperatura. Después de eso, la mezcla se enfrió por sí misma hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de vidrio y se enfrió hasta 0 - 2°C. El sedimento se separó por filtración y se enjuagó sobre el filtro con 30 ml de etanol al 96% enfriado. El sedimento se secó a temperatura ambiente durante 24 horas. Producción - 105,27 g (el rendimiento comprendía 82% basado en la bencilamida de ácido isonicotínico).

Parámetros analíticos:

Ensayo - 99,2%

Impurezas - bencilamida de ácido isonicotínico - 0,5%

10 Temperatura de fusión - 201,1°C

15 Ejemplo 6. Se enfriaron 540 ml of etanol al 96% hasta 2 - 4°C en un matraz de vidrio. Se disolvieron 70 g (1,37 M) de clorometano a esta temperatura. Se cargaron a un autoclave 196 g (0,92 M) de bencilamida de ácido isonicotínico y solución de etanol al 96% saturado con clorometano. El autoclave se cerró y se calentó hasta 100°C. La mezcla se incubó durante 7 horas a esta temperatura. Después de eso, la mezcla se enfrió por sí misma hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de vidrio y se enfrió hasta 0 - 2°C. El sedimento se separó por filtración y se enjuagó sobre el filtro con 70 ml de etanol al 96% enfriado. El sedimento se secó a temperatura ambiente durante 24 horas. Producción - 193,5 g (el rendimiento comprendía 79% basado en la bencilamida de ácido isonicotínico).

Parámetros analíticos:

20 Ensayo-91,1%

Impurezas - bencilamida de ácido isonicotínico - 0,5%

Temperatura de fusión - 201,3°C

25 Ejemplo 7. Se cargaron a un matraz de vidrio 30 g FAV00A-Cl de calidad técnica, 45 ml de etanol al 96% y 0,45 g de carbón vegetal activado. La mezcla se calentó hasta ebullición y se incubó durante 30 minutos. El carbón vegetal se separó por filtración. La solución se enfrió por sí misma hasta la temperatura ambiente. Posteriormente, se enfrió hasta 0 - 2°C y se incubó durante 3 horas a esa temperatura. El sedimento se separó por filtración y se enjuagó sobre el filtro con 10 ml de etanol al 96% enfriado. El sedimento se secó a temperatura ambiente durante 24 horas. Producción - 26,12 g (el rendimiento comprendía 87% basado en el FAV00A-Cl de calidad técnica).

Parámetros analíticos:

30 Ensayo - 101,18%

Impurezas - bencilamida de ácido isonicotínico - 0,12%

Temperatura de fusión - 201,4°C

35 Ejemplo 8. Se cargaron a un matraz de vidrio 117,93 g de FAV00A-Cl de calidad técnica, 205,5 ml de etanol al 96% y 2 g of carbón vegetal activado. La mezcla se calentó hasta ebullición y se incubó durante 30 minutos. El carbón vegetal se separó por filtración. La solución se enfrió por sí misma hasta la temperatura ambiente. Posteriormente, se enfrió hasta 0 - 2°C y se incubó durante 3 horas a esa temperatura. El sedimento se separó por filtración y se enjuagó sobre el filtro con 40 ml de etanol al 96% enfriado. El sedimento se secó a temperatura ambiente durante 24 horas. Producción - 94,6 g (el rendimiento comprendía 80% basado en el FAV00A-Cl de calidad técnica).

Parámetros analíticos:

40 Ensayo - 99,21 %

Impurezas - bencilamida de ácido isonicotínico - 0,2%

Temperatura de fusión - 199,6°C

5 Ejemplo 9. Se cargaron a un matraz de vidrio 547,5 g de FAV00A-Cl de calidad técnica, 925 ml of etanol al 96% and 9,25 g of carbón vegetal activado. La mezcla se calentó hasta ebullición y se incubó durante 30 minutos. El carbón vegetal se separó por filtración. La solución se enfrió por sí misma hasta la temperatura ambiente. Posteriormente, se enfrió hasta 0 - 2°C y se incubó durante 3 horas a esa temperatura. El sedimento se separó por filtración y se enjuagó sobre el filtro con 150 ml de etanol al 96% enfriado. El sedimento se secó a temperatura ambiente durante 24 horas. Producción - 433 g (el rendimiento comprendía 79% basado en el FAV00A-Cl de calidad técnica).

Parámetros analíticos:

Ensayo - 100,44%

10 Impurezas - bencilamida de ácido isonicotínico - 0,02%

Temperatura de fusión - 198,9°C

También se ha desarrollado un método para la preparación de FAV00A-Cl sin aplicación de presión. La reacción se lleva a cabo en acetonitrilo con calentamiento y paso permanente de clorometano gaseoso a través de la mezcla de reacción.

15 Ejemplo 10. Se cargaron a un matraz de vidrio 200 ml de acetonitrilo y 42,26 g de bencilamida de ácido isonicotínico. La mezcla se calentó hasta 60°C. Se hizo pasar permanentemente clorometano gaseoso a través de la mezcla de reacción durante 10 horas a esta temperatura. La solución se enfrió por sí misma hasta la temperatura ambiente. Posteriormente, se enfrió hasta 0 - 2°C y se incubó durante 3 horas a esa temperatura. El sedimento se separó por filtración y se enjuagó sobre el filtro con 40 ml de acetonitrilo enfriado. El sedimento se secó a temperatura ambiente durante 24 horas. Producción - 18,1 g (el rendimiento comprendía 35% basado en la bencilamida de ácido isonicotínico).

Parámetros analíticos:

Ensayo - 100,6%

25 Impurezas - bencilamida de ácido isonicotínico - 0,02%

Temperatura de fusión - 200 - 202,1°C

A continuación, se tomó una muestra del cloruro de N-metil-4-bencilcarbamidopiridinio preparado en los susodichos ejemplos (que está indicada en lo siguiente "Muestra N° 2") para obtener la información de la estructura cristalina para este compuesto.

30 Las constantes finales de la celdilla se muestran posteriormente:

$a = 14,5489(5) \text{ \AA}$ ,  $b = 5,7837(2) \text{ \AA}$ ,  $c = 17,0030(6)$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 114,935(2)^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ;

volumen = 1297,38(8)  $\text{\AA}^3$ . Residuos finales:  $R1$  [para 2481  $I > 2 \sigma(I)$ ] = 3,10%  $wR2$  [para los 2984 datos] = 8,28%

Información experimental para la Muestra N° 2

35 Un prisma blanco de  $C_{14}H_{15}N_2O$ , dimensiones aproximadas 0,10 mm x 0,10 mm x 0,10 mm, se usó para el análisis cristalográfico de rayos X. Los datos de intensidad de rayos X se midieron a 100(2) K en un sistema Bruker SMART APEX II equipado con un monocromador de grafito y un tubo sellado de foco fino  $MoK\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) manipulado a una potencia de 1250 W (50 kV, 25 mA). El detector se puso a una distancia de 40 mm desde el cristal. Se recogieron 691 imágenes con una anchura de barrido de  $0,75^\circ$  en  $\omega$ . Todas las imágenes se recogieron con un tiempo de exposición de 20 s/imagen. El tiempo de recogida de datos total era 7 horas. Las imágenes se integraron, se aumentaron a escala y se fusionaron con el paquete de software Bruker SAINT usando un algoritmo de integración de imágenes estrechas. La integración de los datos usando una celdilla no restringida (triclínica) dio un total de 16473 reflexiones (24,19 datos por imagen de promedio) hasta un ángulo  $\theta$  máximo de  $30,509^\circ$  (resolución 0,7  $\text{\AA}$ ), de las que 8050 eran independientes. Las constantes finales de la celdilla de  $a = 5,78366(10) \text{ \AA}$ ,  $b = 14,54887(23) \text{ \AA}$ ,  $c = 17,00299(28) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 114,9354(9)^\circ$ ,  $\beta = 90,0462(10)^\circ$ ,  $\gamma = 89,9763(10)^\circ$ , volumen de la celdilla =

1297,36(4)Å<sup>3</sup> se basan en el refinado de los centroides XYZ de 6226 reflexiones, se seleccionan sobre los criterios  $I > 20\sigma(I)$  en un intervalo de  $3,09^\circ < \theta < 30,60^\circ$ . El análisis de los datos mostró un declive insignificante durante la recogida de datos. Se recogieron datos para los efectos de absorción usando la técnica de barrido múltiple (SADABS). Los coeficientes de transmisión mínimo y máximo calculados (basado en el tamaño del cristal) son 0,6022 y 0,7461. Se realizaron fusiones restringidas a la simetría del conjunto de datos (grupo espacial monoclinico N° 14 en las Tablas Internacionales de Cristalografía, Volumen A;  $R_{\text{sym}} = 0,036$ ,  $R_{\text{int}} = 0,0377$ ,  $R_{\text{sigma}} = 0,0297$ ) con la subrutina XPREP del paquete Bruker SHELXTL. El tratamiento adicional de aumento a escala, promediado y estadístico de las reflexiones se llevó a cabo mediante algoritmos de Blessing, se implementaron en el código SORTAV para rechazar violaciones de ausencia sistemáticas, equivalentes inconsistentes y reflexiones afectadas por la detención del rayo mediante una evaluación estadística del conjunto de datos inicial. La estructura se resolvió en el grupo espacial no centrosimétrico  $P2(1)n$ , con  $Z = 4$  para la unidad de fórmula,  $C_{14}H_{13}ClN_2O$  con el software SIR-92 (los 18 átomos distintos de hidrógeno se encontraron en sus posiciones correctas,  $R = 7,94\%$ ) refinado usando el código SHELXL-97, según se implementaba en el paquete de software Bruker SHELXTL (Versión 6.1.4). El refinado minimocuadrático final de la matriz completa anisótropa sobre  $F^2$  con 172 (se refinaron todos los átomos de hidrógeno, excepto los que estaban en los grupos metilo) variables convergió en  $R1 = 3,10\%$ , para los datos observados y  $wR2 = 8,27\%$  para todos los datos. Refinado de  $F^2$  contra todas las reflexiones. El factor  $R$  ponderado (indicado como  $wR$ ) y la idoneidad del ajuste (indicada como  $S$ ) se basan en  $F^2$ , los factores  $R$  convencionales (indicados como  $R$ ) se basan en  $F$ , con  $F$  fijado a cero para  $F^2$  negativo. La expresión liminar de  $F^2 > 2\sigma(F^2)$  se usa solo para calcular factores  $R$  (gt) etc. y no es importante para la elección de las reflexiones para el refinado. Los factores  $R$  basados en  $F^2$  son estadísticamente aproximadamente dos veces mayores que los basados en  $F$ , y los factores  $R$  basados en todos los datos serán incluso mayores. La idoneidad de ajuste era 1,043. El pico mayor en la síntesis final de densidad electrónica por diferencia era  $0,40 \text{ e}/\text{Å}^3$  y el hueco más grande era  $-0,49 \text{ e}/\text{Å}^3$  con una desviación de RMS de  $0,05 \text{ e}/\text{Å}^3$  observada en la proximidad de átomos Cl1 y se podía considerar como un error de truncamiento (desplazamiento) de la síntesis por diferencia de Fourier. Basándose en el modelo final, la densidad calculada era  $1,345 \text{ g}/\text{cm}^3$  y  $F(000) = 552e^-$ .

Todas las desviaciones estándar estimadas (aquí y posteriormente indicadas como d. e. e.), excepto una en el ángulo diédrico entre dos planos minimocuadráticos) se estiman usando la matriz de covarianza completa. Las d. e. e. de las celdilla se tienen en cuenta individualmente en la estimación de d. e. e. en distancias, ángulo y ángulos de torsión; las correlaciones entre d. e. e. en los parámetros de las celdilla solo se usan cuando se definen por simetría cristalina. Un tratamiento aproximado (isotrópico) de las d. e. e. de las celdillas se usa para estimar d. e. e. que implican planos minimocuadráticos.

## Referencias

- Blessing, R. H. (1987). Cryst. Rev. 1, 3-58.
- Blessing, R. H. (1989). J. Appl. Cryst. 22, 396-397.
- 35 Bruker (2007). APEX2, SAINT-Plus. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- Bruker (2001). SADABS. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- Altomare, A., Cascarano, G., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Burla, M. C., Polidori, G. & Camalli, M. (1994). J. Appl. Cryst. 27, 435.

Tabla 1. Datos cristalinos y refinado estructural para la Muestra N° 2.

Código de identificación	Muestra N° 2	
Fórmula empírica	$(C_6H_5)(CH_2)(NH)(CO)(C_5H_4N)(CH_3)^+Cl^-$	
Peso fórmula	260,72	
Temperatura	100(2) K	
Difractómetro	Bruker SMART APEX 11	
Fuente de radiación	tubo sellado de foco fino, MoK $\alpha$	
Potencia del generador	1250 W (50 kV, 25 mA)	
Distancia al detector	40 mm	
Método de recogida de datos	barridos $\omega$	
Intervalo de $\theta$ para la recogida de datos	2,38 a 30,68°	
Longitud de onda	0,71073 Å	
Variación durante la recogida de datos	Declive insignificante	
Corrección de la absorción	Semiempírica a partir de equivalentes	
Transmisión máx. y mín.	0,9 y 0,3449	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	$P2_1/n$	
Dimensiones de la celdilla unitaria	$a = 14,5489(5) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 5,7837(2) \text{ \AA}$	$\beta = 114,935(2)^\circ$
	$c = 17,0030(6) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	$1297,38(8) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Densidad (calculada)	$1,345 \text{ g/cm}^3$	
Coefficiente de absorción	$0,28 \text{ mm}^{-1}$	
F(000)	552	
Tamaño del cristal	$0,10 \times 0,10 \times 0,10 \text{ mm}^3$	
Intervalo de $\theta$ para la recogida de datos	3,09 a 30,56°	
Intervalos de los índices	$-20 \leq h \leq 20, -8 \leq k \leq 8, -24 \leq l \leq 24$	
Reflexiones recogidas	16473	
Reflexiones independientes	2984 [ $R(\text{int}) = 0,037$ ]	
Terminación hasta $\theta = 27,5^\circ$	99,9 %	
Método de refinado	Mínimos cuadrados de matriz completa sobre $F^2$	
Técnica de resolución de la estructura	métodos directos	
Programa de resolución de la estructura	SIR-92 (Sheldrick, 2008)	
Técnica de refinado	Mínimos cuadrados de matriz completa sobre $F^2$	
Programa de refinado	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)	
Función minimizada	$\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$	
Datos / restricciones / parámetros	2984 / 0 / 172	
Idoneidad de ajuste sobre $F^2$	1,043	
Índices R finales [ $l > 2\sigma(l)$ ]	$R1 = 0,0310, wR2 = 0,0784$	
Índice R (todos los datos)	$R1 = 0,0405, wR2 = 0,0828$	
Mayor dif. pico y hueco	$0,402 \text{ y } -0,390 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$	

ES 2 573 286 T3

Tabla 2. Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ( $\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$ ) para la Muestra N° 2.  $U_{\text{eq}}$  se define como un tercio de la traza del tensor  $U^j$  ortogonalizado.

	x	y	z	$U_{\text{eq}}$
Cl(1)	9537(1)	-2776(1)	-1617(1)	24(1)
C(1)	8802(1)	7050(2)	2280(1)	15(1)
C(3)	8566(1)	4373(2)	3267(1)	19(1)
C(7)	8707(1)	7751(2)	1391(1)	18(1)
C(2)	8484(1)	4914(2)	2443(1)	17(1)
C(4)	8965(1)	5963(2)	3933(1)	20(1)
C(6)	9205(1)	8638(2)	2954(1)	17(1)
C(5)	9281(1)	8106(3)	3775(1)	21(1)
N(1)	8491(1)	5830(2)	794(1)	18(1)
C(8)	7555(1)	5401(2)	199(1)	16(1)
C(9)	7418(1)	3259(2)	-344(1)	16(1)
C(13)	6253(1)	617(2)	-1357(1)	17(1)
C(11)	7990(1)	189(3)	-964(1)	21(1)
C(12)	6435(1)	2497(2)	-822(1)	17(1)
C(10)	8206(1)	2058(3)	-417(1)	21(1)
O(1)	6818(1)	6636(2)	65(1)	23(1)
N(2)	7028(1)	-488(2)	-1426(1)	16(1)
C(14)	6801(1)	-2442(2)	-2039(1)	20(1)

Tabla 3. Longitudes [Å] y ángulos de enlace [°] para la Muestra N° 2

C(1)-C(2)	1,3873(19)
C(1)-C(6)	1,3902(18)
C(1)-C(7)	1,5140(18)
C(3)-C(4)	1,381(2)
C(3)-C(2)	1,3914(19)
C(3)-H(3)	0,9500
C(7)-N(1)	1,4477(17)
C(7)-H(7A)	0,9900
C(7)-H(7B)	0,9900
C(2)-H(2)	0,9602
C(4)-C(5)	1,387(2)
C(4)-H(4)	0,9609
C(6)-C(5)	1,3881(19)
C(6)-H(6)	0,9755
C(5)-H(5)	0,9761
N(1)-C(8)	1,3343(17)
N(1)-H(1N)	0,8579
C(8)-O(1)	1,2269(16)
C(8)-C(9)	1,5068(18)
C(9)-C(12)	1,3855(18)
C(9)-C(10)	1,3907(19)
C(13)-N(2)	1,3423(17)
C(13)-C(12)	1,3706(19)
C(13)-H(13)	0,9244
C(11)-N(2)	1,3430(17)
C(11)-C(10)	1,374(2)
C(11)-H(11)	0,9356
C(12)-H(12)	0,9501
C(10)-H(10)	0,9465
N(2)-C(14)	1,4778(17)
C(14)-H(14A)	0,9800
C(14)-H(14B)	0,9800
C(14)-H(14C)	0,9800
C(2)-C(1)-C(6)	119,00(12)
C(2)-C(1)-C(7)	122,65(12)
C(6)-C(1)-C(7)	118,34(12)
C(4)-C(3)-C(2)	120,25(13)
C(4)-C(3)-H(3)	119,9
C(2)-C(3)-H(3)	119,9
N(1)-C(7)-C(1)	113,37(11)
N(1)-C(7)-H(7A)	108,9
C(1)-C(7)-H(7A)	108,9
N(1)-C(7)-H(7B)	108,9

## ES 2 573 286 T3

C(1)-C(7)-H(7B)	108,9
H(7A)-C(7)-H(7B)	107,7
C()-C(2)-C(3)	120,43(13)
C(1)-C(2)-H(2)	119,8
C(3)-C(2)-H(2)	119,8
C(3)-C(4)-C(5)	119,71(13)
C(3)-C(4)-H(4)	120,1
C(5)-C(4)-H(4)	120,1
C(5)-C(6)-C(1)	120,60(13)
C(5)-C(6)-H(6)	119,7
C(1)-C(6)-H(6)	119,7
C(4)-C(5)-C(6)	120,01(13)
C(4)-C(5)-H(5)	120,0
C(6)-C(5)-H(5)	120,0
C(8)-N(1)-C(7)	121,64(11)
C(8)-N(1)-H(1N)	119,8
C(7)-N(1)-H(1N)	117,2
O(1)-C(8)-N(1)	124,45(12)
O(1)-C(8)-C(9)	119,06(12)
N(1)-C(8)-C(9)	116,48(11)
C(12)-C(9)-C(10)	118,34(12)
C(12)-C(9)-C(8)	117,23(11)
C(10)-C(9)-C(8)	124,38(12)
N(2)-C(13)-C(12)	120,07(12)
N(2)-C(13)-H(13)	120,0
C(12)-C(13)-H(13)	120,0
N(2)-C(11)-C(10)	120,63(12)
N(2)-C(11)-H(11)	119,7
C(10)-C(11)-H(11)	119,7
C(13)-C(12)-C(9)	120,31(12)
C(13)-C(12)-H(12)	119,8
C(9)-C(12)-H(12)	119,8
C(11)-C(10)-C(9)	119,46(13)
C(11)-C(10)-H(10)	120,3
C(9)-C(10)-H(10)	120,3
C(13)-N(2)-C(11)	121,16(12)
C(13)-N(2)-C(14)	118,68(11)
C(11)-N(2)-C(4)	120,14(11)
N(2)-C(14)-H(14A)	109,5
N(2)-C(14)-H(14B)	109,5
H(14A)-C(14)-H(14B)	109,5
N(2)-C(14)-H(14C)	109,5
H(14A)-C(14)-H(14C)	109,5
H(14B)-C(14)-H(14C)	109,5

Tabla 4. Parámetros de desplazamiento anisótropo ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para la Muestra N° 2. El exponente del factor de desplazamiento anisótropo toma la forma:  $-2\pi^2 |h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2hka^* b^* U^{12}$

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
Cl(1)	15(1)	28(1)	25(1)	-9(1)	5(1)	3(1)
C(1)	9(1)	16(11)	17(1)	-1(1)	3(1)	3(1)
C(3)	14(1)	17(1)	26(1)	1(1)	9(1)	0(1)
C(7)	19(1)	16(1)	17(1)	-2(1)	5(1)	-1(1)
C(2)	13(1)	16(1)	20(1)	-4(1)	4(1)	-1(1)
C(4)	17(1)	25(1)	18(1)	0(1)	8(1)	1(1)
C(6)	14(1)	16(1)	20(1)	-2(1)	5(1)	-1(1)
C(5)	19(1)	22(1)	19(1)	-7(1)	6(1)	-2(1)
N(1)	15(1)	20(1)	16(1)	-3(1)	3(1)	3(1)
C(8)	17(1)	18(1)	13(1)	1(1)	6(1)	2(1)
C(9)	16(1)	19(1)	11(1)	2(1)	4(1)	2(1)
C(13)	13(1)	20(1)	16(1)	2(1)	4(1)	0(1)
C(11)	14(1)	26(1)	20(1)	-4(1)	6(1)	4(1)
C(12)	14(1)	20(1)	16(1)	3(1)	6(1)	3(1)
C(10)	12(1)	29(1)	19(1)	-6(1)	4(1)	1(1)
O(1)	18(1)	23(1)	22(1)	-3(1)	4(1)	7(1)
N(2)	16(1)	16(1)	13(1)	1(1)	5(1)	1(1)
C(14)	21(1)	18(1)	19(1)	-4(1)	6(1)	0(1)

Tabla 5. Coordenadas de hidrógeno ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para la Muestra N° 2.

	x	y	z	$U_{eq}$
H(3)	8347	2906	3373	22
H(7A)	8158	8909	1144	22
H(7B)	9347	8494	1453	22
H(2)	8206(5)	3800(20)	1984(8)	21
H(4)	9022(1)	5585(7)	4502(10)	24
H(6)	9438(4)	10140(30)	2848(2)	21
H(5)	9557(5)	9240(20)	4242(8)	25
H(13)	5596(12)	110(10)	-1672(6)	20
H(11)	8519(10)	-620(15)	-1017(1)	25
H(12)	5885(10)	3282(14)	-778(1)	20
H(10)	8887(13)	2524(9)	-92(6)	25
H(1N)	8955	4802	907	24
H(14A)	6428	-1875	-2633	31
H(14B)	6390	-3589	-1908	31
H(14C)	7437	-3158	-1982	31

Tabla 6. Ángulos de torsión [°] para la Muestra N° 2

C(2)-C(1)-C(7)-N(1)	-14,13(18)
C(6)-C(1)-C(7)-N(1)	167,23(11)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	0,18(19)
C(7)-C(1)-C(2)-C(3)	-178,45(12)
C(4)-C(3)-C(2)-C(1)	0,0(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0,2(2)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-0,61(19)
C(7)-C(1)-C(6)-C(5)	178,08(12)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-0,6(2)
C(1)-C(6)-C(5)-C(4)	0,8(2)
C(1)-C(7)-N(1)-C(8)	99,85(14)
C(7)-N(1)-C(8)-O(1)	4,8(2)
C(7)-N(1)-C(8)-C(9)	-176,01(11)
O(1)-C(8)-C(9)-C(12)	-14,97(18)
N(1)-C(8)-C(9)-C(12)	165,83(12)
O(1)-C(8)-C(9)-C(10)	162,71(13)
N(1)-C(8)-C(9)-C(10)	-16,49(19)
N(2)-C(13)-C(12)-C(9)	-0,42(19)
C(10)-C(9)-C(12)-C(13)	-0,57(19)
C(8)-C(9)-C(12)-C(13)	177,25(11)
N(2)-C(11)-C(10)-C(9)	-0,2(2)
C(12)-C(9)-C(10)-C(11)	0,9(2)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-176,77(12)
C(12)-C(13)-N(2)-C(11)	1,13(19)
C(12)-C(13)-N(2)-C(14)	-177,23(12)
C(10)-C(11)-N(2)-C(13)	-0,8(2)
C(10)-C(11)-N(2)-C(14)	177,53(12)

Tabla 7. Enlaces de hidrógeno para la Muestra N° 2 [Å y °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)-H(1N)...Cl(1)'	0,86	2,33	3,1498(12)	161,0
C(2)-H(2)...N(1)	0,96	2,52	2,8576(17)	100,7
C(7)-H(7A)...O(1)	0,99	2,42	2,7981(17)	101,6
C(11)-H(11)...Cl(1)	0,94	2,46	3,3677(14)	162,6
C(14)-H(14C)...Cl(1)	0,98	2,86	3,7397(14)	150,1

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes: (i) -x+2,-y,-z

- 5 Resultados de estudios comparativos de perfiles de liberación del ingrediente activo de un fármaco formulado como cápsulas de gelatina sólida usando dos sales de N-metil-4-bencilcarbamidopiridina, a saber las sales de cloruro y yoduro indicadas "FAV00A-Cl" y "FAV00A-Io" posteriormente en la presente.
- 10 A fin de determinar la velocidad de liberación de la sustancia FAV00A-Cl de un producto medicinal acabado, se llevaron a cabo estudios de los perfiles de liberación del ingrediente activo para cápsulas de 370,6 g de FAV00A-Cl 370,6 mg, en 3 soluciones tamponadoras de la farmacopea de referencia con un pH 1,2, 4,5, 6,8 y condiciones de medida típicas (1000 ml de HCl 0,1 M; 100 rpm (cesta); 1000 ml de solución tamponadora de acetato pH 4,5; 100 rpm (cesta); 1000 ml de solución tamponadora de fosfato pH 6,8; 100 rpm (cesta), respectivamente). Los resultados
- 15 del estudio se compararon frente a cápsulas de 500 mg de FAV00A-Io (considerando los pesos moleculares de las

sustancias FAV00A-Cl y FAV00A-Io: la dosificación de 370,6 g de la sustancia FAV00A-Cl es equivalente a la dosificación de 500 mg de la sustancia FAV00A-Io). La sal de yoduro FAV00A-Io usada en el estudio era la forma cristalina  $\alpha$  de amión según se describe en las solicitudes de patente en tramitación junto con la presente del solicitante WO 2011/158058 y WO 2011/157743.

5

Los resultados se representan en las Figuras 2 - 7.

para HCl 0,1 M:

En el 5º minuto, FAV00A-Cl se libera más rápidamente que FAV00A-Io en un 40%;

En el 10º minuto, FAV00A-Cl se libera más rápidamente que FAV00A-Io en un 20%;

10

para la solución tamponadora con pH 4,5:

En el 5º minuto, FAV00A-Cl se libera más rápidamente que FAV00A-Io en un 25%;

En el 10º minuto, FAV00A-Cl se libera más rápidamente que FAV00A-Io en un 10%

para la solución tamponadora con pH 6,8:

En el 5º minuto, FAV00A-Cl se libera más rápidamente que FAV00A-Io en un 25%;

15

En el 10º minuto, FAV00A-Cl se libera más rápidamente que FAV00A-Io en un 15%

Perfil de disolución de FAV00A-Cl, cápsula de 370,6 mg

b. 10311

Condiciones: 1000 ml de HCl 0,1 M; 100 rpm (cesta)

	0	5	10	15	20	30	45
Muestra N° 1	0	97,51	106,16	103,81	105,11	106,06	107,32
Muestra N° 2	0	92,22	101,33	100,24	103,48	101,05	103,20
Muestra N° 3	0	94,34	102,12	102,62	104,21	104,07	105,61
Muestra N° 4	0	91,62	105,99	99,59	100,55	100,52	101,78
Muestra N° 5	0	93,73	100,36	99,61	100,94	99,84	104,48
Muestra N° 6	0	89,49	100,27	99,54	100,73	101,36	101,85
Muestra N° 7	0	83,24	99,37	99,22	101,31	100,92	101,66
Muestra N° 8	0	95,30	100,30	100,25	102,14	101,94	103,72
Muestra N° 9	0	93,10	100,84	101,31	102,66	100,96	103,17
Muestra N° 10	0	90,41	99,10	99,69	101,21	99,19	102,48
Muestra N° 11	0	99,41	100,67	100,73	103,62	102,50	104,94
Muestra N° 12	0	92,77	98,63	99,25	100,77	101,06	102,31
<i>Valor medio</i>							
FAVOOA-Cl, cápsulas de 370,6 mg	0	92,76	101,26	100,49	102,23	101,62	103,54
<i>DE</i>							
	0	4,10	2,44	1,44	1,56	1,87	1,75

20

## ES 2 573 286 T3

Perfil de disolución de FAV00A-Cl, cápsulas de 370,6 mg

b. 10311

Condiciones: 1000 ml de solución tamponadora de acetato pH 4,5; 100 rpm (cesta)

	0	5	10	15	20	30	45
Muestra N° 1	0	74,79	95,31	95,56	97,55	97,28	98,34
Muestra N° 2	0	89,69	99,06	95,44	98,14	98,48	99,12
Muestra N° 3	0	77,05	95,95	95,95	97,82	99,59	97,97
Muestra N° 4	0	77,83	97,37	96,38	97,35	97,16	98,50
Muestra N° 5	0	70,11	96,62	95,72	97,96	96,98	98,37
Muestra N° 6	0	75,79	95,96	96,42	98,18	102,15	99,02
Muestra N° 7	0	84,60	94,74	95,97	100,81	97,52	97,35
Muestra N° 8	0	72,95	92,64	94,29	100,21	95,65	97,76
Muestra N° 9	0	74,25	91,54	95,66	101,14	96,53	96,74
Muestra N° 10	0	76,70	96,65	97,91	101,24	98,73	98,54
Muestra N° 11	0	69,48	94,95	95,70	99,11	96,43	97,19
Muestra N° 12	0	73,61	95,87	96,16	98,18	98,01	98,22
<i>Valor medio</i>							
FAV00A-Cl, 370,6 mg capsules	0	76,41	95,56	95,93	98,97	97,88	98,09
<i>DE</i>							
	0	5,73	2,00	0,83	1,47	1,73	0,72

Perfil de disolución de FAV00A-Cl, cápsulas de 370,6 mg

b. 10311

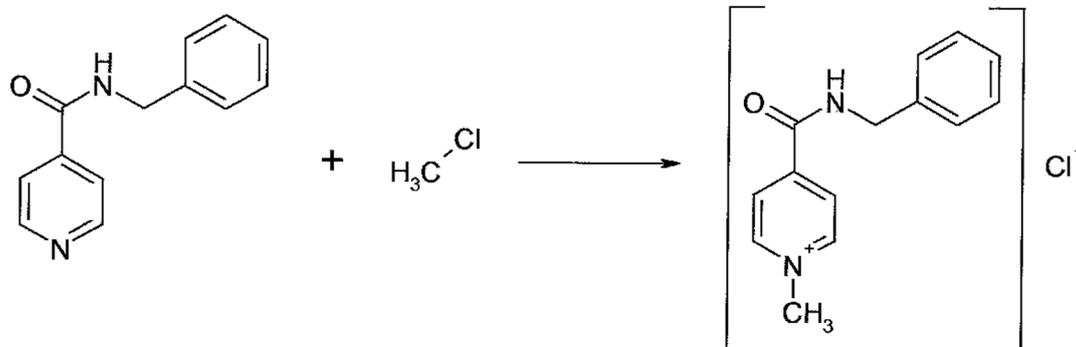
Condiciones: 1000 ml de solución tamponadora de fosfato pH 6,8; 100 rpm (cesta)

	0	5	10	15	20	30	45
Muestra N° 1	0	67,50	99,54	98,51	95,86	100,63	99,90
Muestra N° 2	0	73,56	99,95	98,04	97,76	98,45	97,87
Muestra N° 3	0	74,97	100,53	98,03	100,04	100,21	100,02
Muestra N° 4	0	75,43	99,78	101,63	100,56	102,88	102,89
Muestra N° 5	0	70,36	99,83	99,87	100,66	100,94	100,63
Muestra N° 6	0	72,75	97,33	95,31	97,76	100,23	99,51
Muestra N° 7	0	75,40	98,38	96,68	97,58	97,93	98,12
Muestra N° 8	0	79,32	97,49	99,17	97,73	99,74	98,39
Muestra N° 9	0	75,81	100,05	101,41	99,59	101,16	100,56
Muestra N° 10	0	86,71	100,24	100,18	100,24	100,46	100,59
Muestra N° 11	0	81,43	101,08	100,07	100,49	100,43	99,52
Muestra N° 12	0	60,70	98,00	98,90	99,18	99,67	100,01
<i>Valor medio</i>							
FAVOOA-Cl, cápsulas de 370,6 mg	0	74,49	99,35	98,98	98,95	100,23	99,83
<i>DE</i>							
	0	6,64	1,24	1,84	1,57	1,27	1,36

5 Conclusión: Los resultados producidos en estudios in vitro son indicativos de una liberación más rápida de la sustancia FAV00A-Cl de un producto medicinal acabado en comparación con la sustancia FAV00A-Io en las 3 soluciones tamponadoras de la farmacopea de referencia. La liberación de la sustancia FAV00A-Cl del producto medicinal acabado en 15 min. comprende más de 85%, lo que permite clasificar este producto como uno que se disuelve rápidamente. La liberación más rápida del ingrediente activo desde el producto medicinal también promueve el comienzo anterior de su efecto terapéutico.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de cloruro de N-metil-4-bencilcarbamidopiridinio que comprende la siguiente etapa: cuaternización del átomo de anillo de piridinio de bencilamida de ácido isonicotínico con clorometano según el siguiente esquema de reacción

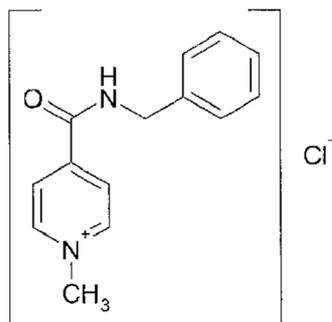


Bencilamida de ácido  
isonicotínico

Clorometano

Cloruro de N-Metil-4-  
bencilcarbamidopiridinio

- 5
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que se usa un disolvente seleccionado del grupo que consiste en 2-propanol, etanol acuoso y acetonitrilo.
- 10
3. El procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 50 - 120°C y bajo presión.
4. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que la reacción se lleva a cabo en acetonitrilo con calentamiento y paso permanente de clorometano gaseoso a través de la mezcla de reacción sin aplicación de presión.
- 15
5. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el tiempo de reacción está en el intervalo de 1 - 20 h.
6. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la relación molar entre la bencilamida de ácido isonicotínico y el clorometano está en el intervalo de 1 - 1,5.
- 20
7. El procedimiento según las reivindicaciones 2, 3 y 6, en el que el disolvente es etanol al 96%, en el que la reacción se lleva a cabo a una presión en el intervalo de 0,1 - 1 MPa (1 - 10 bar) y en el que la relación molar entre la bencilamida de ácido isonicotínico y el clorometano está en el intervalo de 1 - 1,5.
- 25
8. El procedimiento según las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además la etapa de recristalización del producto en bruto en etanol al 96%.
9. Cloruro de N-metil-4-bencilcarbamidopiridinio que tiene la fórmula



- 30
10. El cloruro de N-metil-4-bencilcarbamidopiridinio según la reivindicación 9, que comprende impurezas en el intervalo de menos de 0,5%.
- 35
11. El cloruro de N-metil-4-bencilcarbamidopiridinio según la reivindicación 10, en el que el contenido de bencilamida de ácido isonicotínico es menor que o igual a 0,05%.

12. El cloruro de N-metil-4-bencilcarbamidopiridinio según las reivindicaciones 9 a 11, que tiene una temperatura de fusión en el intervalo de 198°C a 203°C.
- 5 13. Una composición farmacéutica que comprende el cloruro de N-metil-4-bencilcarbamidopiridinio según las reivindicaciones 9 a 12.
14. La composición farmacéutica según la reivindicación 13, que está en forma de cápsula.
- 10 15. La composición farmacéutica según la reivindicación 14, en la que la cápsula comprende el ingrediente activo en una cantidad de 0,01 a 100% en peso.
16. El cloruro de N-metil-4-bencilcarbamidopiridinio según las reivindicaciones 9 a 12 y la composición farmacéutica según las reivindicaciones 13 a 15, para el uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades virales.
- 15 17. El cloruro de N-metil-4-bencilcarbamidopiridinio y la composición farmacéutica para el uso según la reivindicación 16, en los que la enfermedad viral es gripe o una enfermedad seudogripal provocada por una infección viral respiratoria.

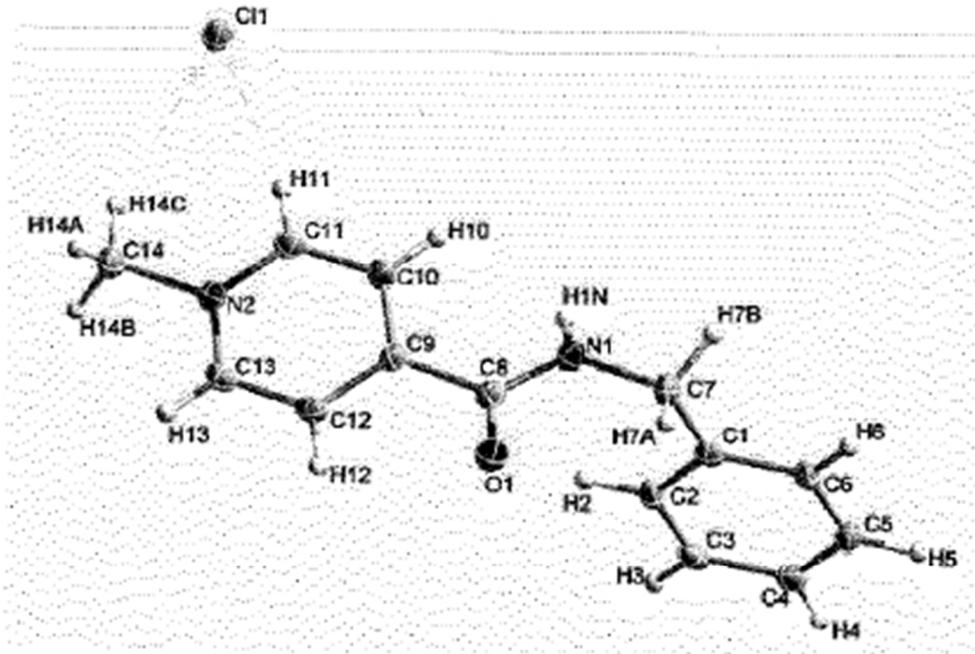


Fig. 1

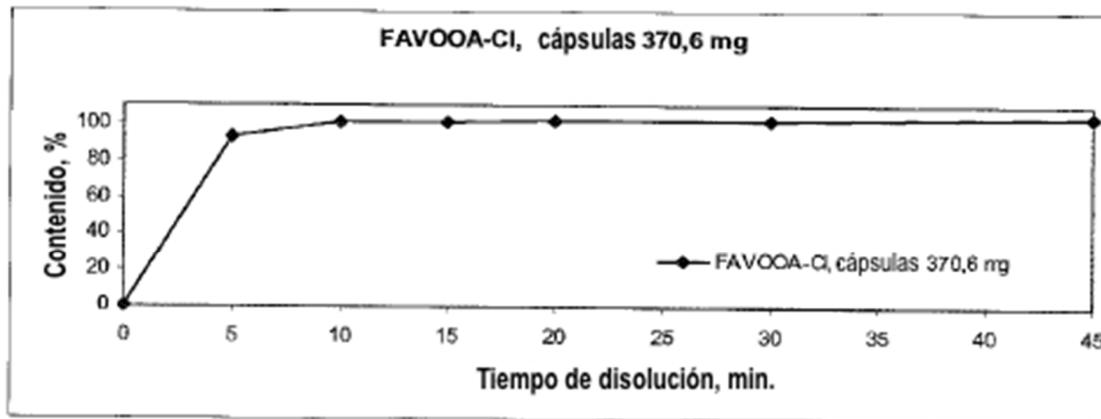


Fig. 2

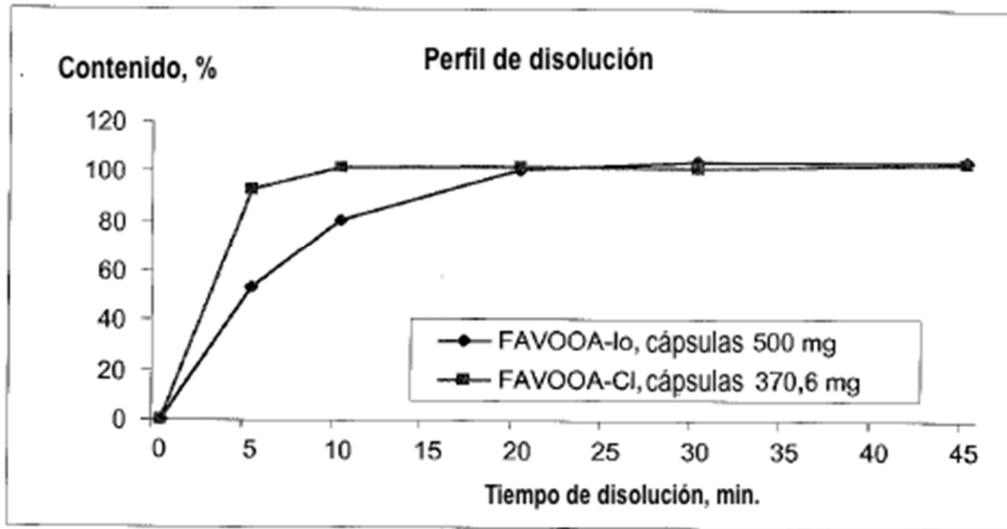


Fig. 3

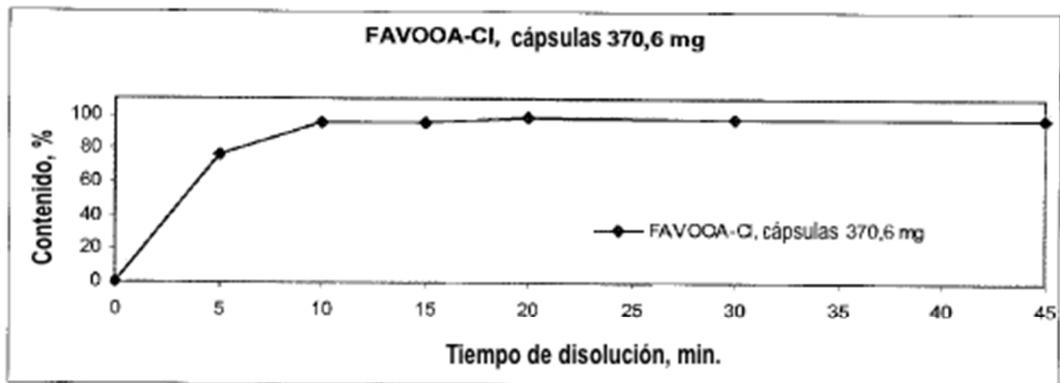


Fig. 4

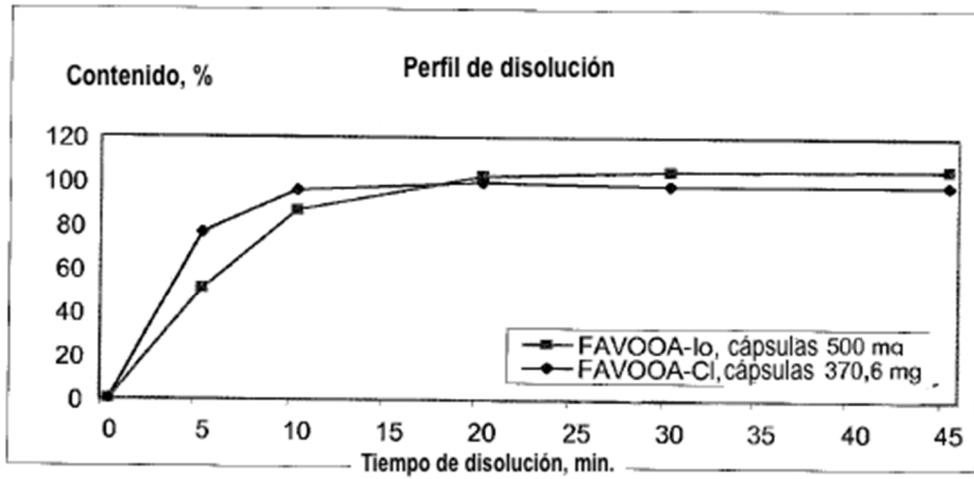


Fig. 5

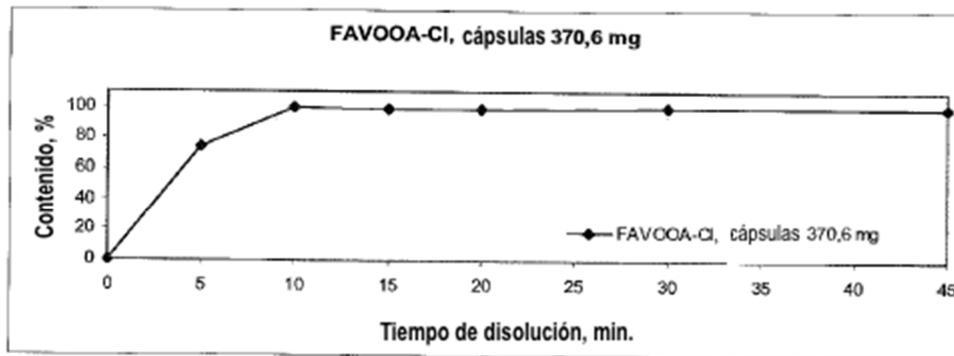


Fig. 6

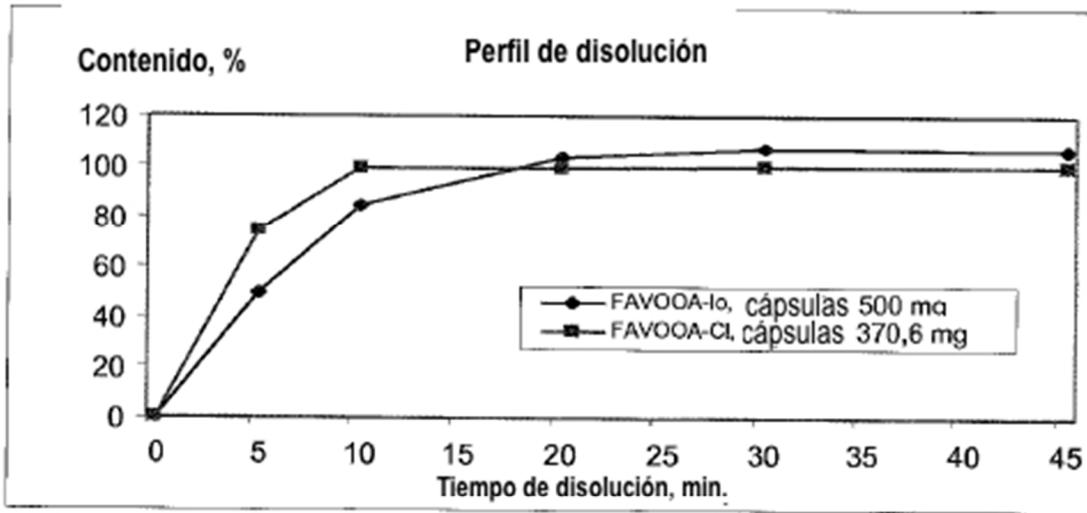


Fig. 7