

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 776 395**

51 Int. Cl.:

C07H 19/04 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.07.2015 PCT/US2015/041956**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.01.2016 WO16014927**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2015 E 15825253 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2020 EP 3174891**

54 Título: **Forma cristalina de ribósido de nicotinamida**

30 Prioridad:

24.07.2014 US 201462028702 P

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

30.07.2020

73 Titular/es:

**W.R. GRACE & CO. - CONN. (100.0%)
7500 Grace Drive
Columbia, MD 21044, US**

72 Inventor/es:

**CARLSON, ERIK C.;
STANDEN, MICHAEL C. y
MORRILL, WESTIN M.**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 776 395 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

Forma cristalina de ribósido de nicotinamida

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad a la solicitud provisional de EE. UU. Nº 62/028.702, presentada el 24 de julio de 2014.

10 **Campo técnico**

La presente divulgación se refiere a formas cristalinas de ribósido de nicotinamida, y en particular, a cloruro de ribósido de nicotinamida, así como a composiciones que contienen la forma cristalina y a métodos de uso de la forma cristalina.

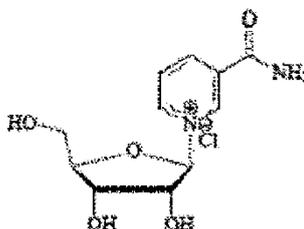
15 **Antecedentes**

Las formas cristalinas de moléculas útiles pueden tener propiedades ventajosas con respecto a la forma amorfa de dichas moléculas. Por ejemplo, las formas cristalinas son frecuentemente más fáciles de manipular y procesar, por ejemplo, cuando se preparan composiciones que incluyen la forma de cristal. Las formas cristalinas normalmente tienen mayor estabilidad durante el almacenamiento y son más susceptibles a la purificación. El uso de una forma cristalina de un compuesto farmacéuticamente útil también puede mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico que incluye el compuesto. La obtención de la forma cristalina también sirve para ampliar el repertorio de materiales que los científicos de formulación tienen disponibles para la optimización de la formulación, por ejemplo proporcionando un producto con diferentes propiedades, por ejemplo, mejores características de procesamiento o manipulación, perfil de disolución mejorado, estabilidad en almacén mejorada.

El ribósido de nicotinamida (Número CAS 1341-23-7) es un precursor de la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y representa una fuente de vitamina B3. Estudios recientes han indicado que pueden resultar novedosos beneficios para la salud de ingerir ribósido de nicotinamida en cantidades mayores que las que se encuentran naturalmente en los alimentos. Por ejemplo, el ribósido de nicotinamida participa en elevar las concentraciones de NAD tisular y en provocar sensibilidad a la insulina y el potenciamiento de las funciones de la sirtuina. Véase Chi Y, et al., Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2013 Nov;16(6):657-61. Su capacidad para aumentar la producción de NAD indica que el ribósido de nicotinamida también puede aumentar la salud mitocondrial, estimular la función mitocondrial, e inducir la creación de nuevas mitocondrias. Los estudios adicionales con ribósido de nicotinamida en modelos de enfermedad de Alzheimer han sugerido que la molécula está biodisponible para el cerebro y proporciona efectos neuroprotectores, probablemente por estimulación de la síntesis de NAD cerebral. Ídem. Además, un estudio de 2012 observó que los ratones con una dieta rica en grasas que se complementó con ribósido de nicotinamida ganaron 60 % menos peso que los ratones que comieron la misma dieta rica en grasas sin ribósido de nicotinamida. La forma no cristalina también se conoce del documento de patente US 2012/172584 A1.

El cloruro de ribósido de nicotinamida (cloruro de 3-carbamoyl-1-[(2R,3R,4S5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)oxolan-2-il]-pirin-1-ilio; también denominado cloruro de 1-(β-D-ribofuranosil)nicotinamida) es una forma de sal conocida de ribósido de nicotinamida y tiene la estructura representada a continuación:

45

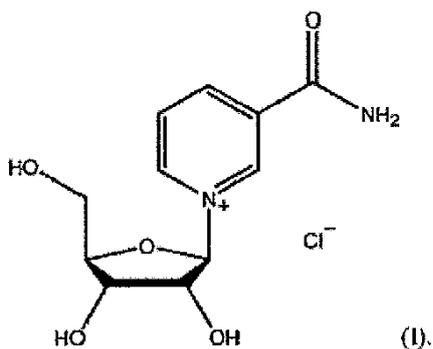


A pesar de los útiles atributos del ribósido de nicotinamida y su sal de cloruro, por ejemplo para su uso en productos farmacéuticos o suplementos nutricionales, y los beneficios de proporcionar dichas moléculas en una forma ordenada, se desean, en general, mejoras.

50 **Sumario**

La presente divulgación se refiere a formas cristalinas de ribósido de nicotinamida, que incluyen una forma I de cloruro de ribósido de nicotinamida según la fórmula I

55



También se desvelan composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida, y métodos de producción de dichas composiciones farmacéuticas.

En otros aspectos, la presente divulgación se refiere a métodos que comprenden administrar a un sujeto la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida.

La presente divulgación también proporciona métodos de preparación de la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida. También se proporciona una forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida que se prepara según cualquiera de los métodos desvelados para preparar la forma cristalina I.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 proporciona un patrón de difracción de rayos X de polvo para el cloruro de ribósido de nicotinamida cristalino.

La FIG. 2 muestra un estado espectro de IR en estado sólido de cloruro de ribósido de nicotinamida cristalino.

La FIG. 3 representa imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM) de dos morfologías diferentes de cloruro de ribósido de nicotinamida cristalino.

La FIG. 4 proporciona termogramas de DSC para la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida como se mide para cada una de las velocidades de calentamiento probadas.

La FIG. 5 proporciona el termograma de DSC para una muestra de la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida que se calentó a una tasa de 10 K/min.

La FIG. 6 proporciona el termograma de DSC para la forma amorfa de ribósido de nicotinamida.

La FIG. 7A muestra un termograma de TGA/SDTA para la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida, y la FIG. 7B muestra un termograma de TGA/SDTA para la forma amorfa de ribósido de nicotinamida.

La FIG. 8A proporciona un gráfico del cambio en la masa por DVS para una muestra de la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida, y la FIG. 8B proporciona un gráfico de isoterma por DVS para una muestra de la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida.

La FIG. 9A proporciona un gráfico del cambio en la masa por DVS para una muestra de la forma amorfa de cloruro de ribósido de nicotinamida, y la FIG. 9B proporciona un gráfico de isoterma por DVS para una muestra de la forma amorfa de cloruro de ribósido de nicotinamida.

La FIG. 10 proporciona una comparación de la curva de sorción para la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida con la curva de sorción para una muestra amorfa de cloruro de ribósido de nicotinamida.

Descripción detallada de realizaciones ilustrativas

La presente invención se puede entender más fácilmente como referencia a la siguiente descripción detallada considerada a propósito de las figuras y ejemplos adjuntos, que forman parte la presente divulgación. Se debe entender que la presente invención no se limita a los productos específicos, métodos, condiciones o parámetros descritos y/o mostrados en el presente documento, y que la terminología usada en el presente documento es con el fin de describir realizaciones particulares a modo de ejemplo solo y no pretende ser limitantes de la invención reivindicada.

Como se emplea anteriormente y en toda la divulgación, se debe entender que los siguientes términos y abreviaturas, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados.

En la presente divulgación, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen la referencia al plural, y la referencia a un valor numérico particular incluye al menos ese valor particular, a menos que el contexto indique claramente de otro modo. Así, por ejemplo, una referencia a "un disolvente" es una referencia a uno o más de dichos disolventes y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica, etc. Además, cuando se indica que un cierto elemento "puede ser" X, Y, o Z, por dicho uso no se pretende excluir en todos los casos otras elecciones del elemento.

5 Cuando los valores se expresan como aproximaciones, por uso del antecedente "aproximadamente" se entenderá que el valor particular forma otra realización. Como se usa en el presente documento, "aproximadamente X" (donde X es un valor numérico) se refiere preferentemente a $\pm 10\%$ del valor citado, ambos incluidos. Por ejemplo, la expresión "aproximadamente 8" se refiere a un valor de 7,2 a 8,8, ambos incluidos; como otro ejemplo, la expresión "aproximadamente 8 %" se refiere a un valor de 7,2 % a 8,8 %, ambos incluidos. Donde estén presentes, todos los intervalos son inclusivos y combinables. Por ejemplo, cuando se menciona un intervalo de "1 a 5", el intervalo mencionado se deben interpretar como que incluye los intervalos "1 a 4", "1 a 3", "1-2", "1-2 y 4-5", "1-3 y 5", y similares. Además, cuando se proporciona positivamente una lista de alternativas, dicho listado también puede incluir realizaciones donde se puede excluir cualquiera de las alternativas. Por ejemplo, cuando se describe un intervalo de "1 a 5", dicha descripción puede soportar situaciones por las cuales se excluye cualquiera de 1, 2, 3, 4 o 5; así, una mención de "1 a 5" puede soportar "1 y 3-5, pero no 2", o simplemente "en donde 2 no se incluye 2".

15 Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento" o "terapia" (así como diferentes formas de palabras de los mismos) incluye tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico), curativo o paliativo. Dicho tratamiento preventivo, curativo o paliativo puede ser completo o parcial. Por ejemplo, la eliminación completa de síntomas no deseados, o la eliminación parcial de uno o más síntomas no deseados, representaría un "tratamiento" como se contempla en el presente documento.

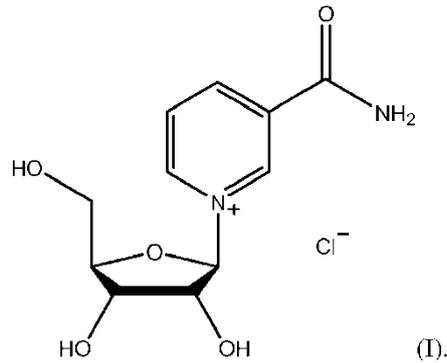
20 Como se emplea anteriormente y en toda la divulgación, el término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a dosis, y durante periodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado deseado con respecto al tratamiento del trastorno, afección o efecto secundario relevante. Se apreciará que la cantidad eficaz de componentes de la presente invención variará de paciente a paciente no solo con el compuesto particular, componente o composición seleccionada, la vía de administración, y la capacidad de los componentes para provocar una respuesta deseada en el individuo, sino también con factores tales como el estado de enfermedad o la gravedad de la afección que va a aliviarse, niveles hormonales, edad, sexo, peso del individuo, el estado de ánimo del paciente, y la gravedad de la afección que está tratándose, medicación concurrente o dietas especiales, siendo luego seguido por el paciente particular, y otros factores que reconocerán los expertos en la técnica, siendo la dosificación apropiada por último lugar a criterio del médico adjunto. Se pueden ajustar las pautas posológicas para proporcionar la respuesta terapéutica mejorada. Una cantidad eficaz también es una en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial de los componentes es compensado por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Como un ejemplo, los compuestos útiles en los métodos de la presente invención se administran a una dosificación y durante un tiempo tal que se reduzca el nivel de activación y la actividad de adhesión de las plaquetas en comparación con el nivel de actividad antes de empezar el tratamiento.

35 "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del criterio médico sensato, adecuados para contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicaciones proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.

40 En el presente documento se proporcionan formas cristalinas de cloruro de ribósido de nicotinamida. Aunque el ribósido de nicotinamida y su sal de cloruro se conocen bien entre los expertos habituales en la técnica en sus formas amorfas y tienen numerosos usos que derivan, por ejemplo, de la capacidad de dichas moléculas para aumentar la producción de NAD, la presente divulgación se refiere a estas moléculas en una forma cristalina. Las formas cristalinas de ribósido de nicotinamida tienen propiedades ventajosas, que incluyen pureza química, fluidez, solubilidad, morfología o hábito cristalino, y estabilidad (tal como estabilidad durante el almacenamiento, estabilidad a la deshidratación, estabilidad a la conversión polimórfica, baja higroscopicidad, y bajo contenido de disolventes residuales).

50 Se puede denominar en el presente documento que una forma cristalina se caracteriza por datos gráficos sustancialmente "como se representan en" una figura. Dichos datos incluyen, por ejemplo, difractogramas de polvo de rayos X y espectros de IR en estado sólido. El experto entenderá que dichas representaciones gráficas de datos se pueden someter a pequeñas variaciones, por ejemplo, en intensidades relativas de picos y posiciones de pico debido a factores tales como variaciones en la respuesta del instrumento y variaciones en la concentración y pureza de la muestra, que se conocen bien por el experto. Sin embargo, el experto sería fácilmente capaz de comparar los datos gráficos en las figuras en el presente documento con datos gráficos generados para una forma cristalina desconocida y confirmar si los dos conjuntos de datos gráficos están caracterizando la misma forma cristalina o dos formas cristalinas diferentes.

60 La presente divulgación se refiere a formas cristalinas de ribósido de nicotinamida, que incluyen una forma I de cloruro de ribósido de nicotinamida según la fórmula I



- 5 La forma cristalina I se puede caracterizar por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos en 5,1, 15,7 y 21,7 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta. La forma cristalina I se puede caracterizar también o alternativamente por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos en 5,1, 15,7, 21,7, 23,5 y 26,4 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta. La forma cristalina I se puede caracterizar también o alternativamente por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos en 5,1, 15,7, 18,6, 21,7, 23,5, 26,4 y 28,0 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta.
- 10 En otras realizaciones, la forma cristalina I se puede caracterizar por un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 1. La forma cristalina I se puede caracterizar también o alternativamente por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos sustancialmente como se proporciona en la Tabla 1, a continuación, \pm 0,2 grados dos theta.

15

TABLA 1

Nº	Pos. [°2Th.]	separacion d [Å]	Altura [cts]	I/Imáx
1	5,0847	17,36541	29562	87 %
2	10,09	8,75955	158	0 %
3	12,194	7,25232	4234	12 %
4	14,141	6,25817	2433	7 %
5	15,662	5,65364	19978	59 %
6	17,4	5,09227	576	2 %
7	18,573	4,77348	9176	27 %
8	19,415	4,56839	2563	8 %
9	20,35	4,36098	831	2 %
10	21,685	4,09491	33878	100 %
11	21,919	4,05175	4369	13 %
12	22,148	4,01031	5971	18 %
13	22,842	3,89009	4521	13 %
14	23,519	3,77954	10585	31 %
15	23,825	3,73181	8674	26 %
16	24,103	3,68936	4752	14 %
17	24,47	3,63519	434	1 %
18	25,05	3,55221	5408	16 %
19	25,149	3,53825	107	0 %
20	25,244	3,52517	8758	26 %
21	25,438	3,4987	4768	14 %
22	25,836	3,44564	2741	8 %
23	26,035	3,41975	2662	8 %
24	26,43	3,36953	18356	54 %
25	28,016	3,1823	9628	28 %
26	28,164	3,16597	3910	12 %

(continuación)

Nº	Pos. [°2 θ .]	separacion d [Å]	Altura [cts]	I/Imáx
27	29,13	3,06327	552	2 %
28	29,7	3,00557	799	2 %
29	30,02	2,97428	2725	8 %
30	30,628	2,91661	3400	10 %
31	30,996	2,88284	2421	7 %
32	31,576	2,8312	2259	7 %
33	32,658	2,73983	850	3 %
34	32,95	2,71631	431	1 %
35	33,295	2,6888	1887	6 %
36	33,8	2,64976	2964	9 %
37	35,06	2,55763	1199	4 %
38	35,426	2,53179	3426	10 %
39	35,586	2,5208	4384	13 %
40	35,92	2,49794	500	1 %
41	36,534	2,45752	2679	8 %
42	37,074	2,42298	1143	3 %
43	37,616	2,3893	536	2 %
44	38,13	2,35799	1057	3 %
45	38,56	2,33306	1731	5 %
46	39,218	2,29527	980	3 %
47	39,729	2,26696	1467	4 %
48	40,624	2,21904	2257	7 %
49	41,32	2,18334	890	3 %
50	42,2	2,13986	1389	4 %
51	42,76	2,11298	1812	5 %
52	43,79	2,06588	681	2 %
53	44,58	2,03105	1628	5 %
54	44,68	2,02661	1483	4 %
55	45,083	2,00939	363	1 %
56	45,857	1,97724	2012	6 %
57	46,63	1,9463	858	3 %
58	46,95	1,93366	455	1 %
59	47,67	1,90628	518	2 %
60	48,08	1,89074	630	2 %
61	49,69	1,83344	442	1 %
62	49,96	1,82422	354	1 %
63	50,3	1,81235	222	1 %

5 La forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida se puede caracterizar también o alternativamente por un espectro de IR en estado sólido que tiene picos en 671,7, 1035,6 y 1061,8 $\text{cm}^{-1} \pm 0,2 \text{ cm}^{-1}$. La forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida se puede caracterizar también o alternativamente por un espectro de IR en estado sólido que tiene picos en 671,7, 1035,6, 1061,8, 1398,9 y 1649,3 $\text{cm}^{-1} \pm 0,2 \text{ cm}^{-1}$. En ciertas realizaciones, la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida se puede caracterizar por un espectro de IR en estado sólido sustancialmente como se muestra en la Figura 2. En realizaciones adicionales, la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida se puede caracterizar por un espectro de IR en estado sólido que tiene picos

10 sustancialmente como se proporcionan en la Tabla 2, a continuación, $\pm 0,2 \text{ cm}^{-1}$.

TABLA 2

IR (cm ⁻¹)
3307,91
3236,09
3150,27
2967,14
1702,35
1667,56
1649,34
1611,33
1582,94
1468,53
1436,77
1398,92
1324,43
1291,92
1263,29
1215,24
1179,00
1148,84
1135,31
1110,95
1101,18
1061,82
1035,62
986,71
926,55
899,63
852,33
830,75
779,75
760,46
734,93
705,48
671,72
3307,91
3236,09
3150,27
2967,14
1702,35
1667,56
1649,34
1611,33
1582,94
1468,53
1436,77
1398,92
1324,43

(continuación)

IR (cm ⁻¹)
1291,92
1263,29
1215,24
1179,00
1148,84
1135,31
1110,95
1101,18
1061,82
1035,62
986,71
926,55
899,63
852,33
830,75
779,75
760,46
734,93
705,48
671,72

Otra realización se refiere a una forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida que tiene el termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 4.

5 En otra realización, la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida se caracteriza por un termograma de DSC obtenido usando una velocidad de calentamiento de 10 K/min que comprende un evento endotérmico con una temperatura de aparición de $119\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$. En ciertos casos, la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida se caracteriza por un termograma de DSC obtenido usando una velocidad de calentamiento de 10 K/min que comprende un evento endotérmico con una temperatura de aparición de $118,8\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$.

10 En otras realizaciones, la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida se caracteriza por un termograma de DSC obtenido usando una velocidad de calentamiento de 1 K/min que comprende un evento endotérmico con una temperatura de aparición de $104\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, un pico temperatura de $108\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, o ambos.

15 En otras realizaciones, la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida se caracteriza por un termograma de DSC obtenido usando una velocidad de calentamiento de 2 K/min que comprende un evento endotérmico con una temperatura de aparición de $109\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, un pico temperatura de $113\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, o ambos.

20 En otras realizaciones, la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida se caracteriza por un termograma de DSC obtenido usando una velocidad de calentamiento de 5 K/min que comprende un evento endotérmico con una temperatura de aparición de $114\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, un pico temperatura de $118\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, o ambos.

25 En otra realización adicional, la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida se caracteriza por un termograma de DSC obtenido usando una velocidad de calentamiento de 10 K/min que comprende un evento endotérmico con un pico temperatura de $123\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$.

30 En una realización adicional, la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida se caracteriza por un termograma de DSC obtenido usando una velocidad de calentamiento de 10 K/min que comprende una temperatura de aparición de $119\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, un evento endotérmico con un pico temperatura de $123\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, o ambos.

35 En otras realizaciones, la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida se caracteriza por un termograma de DSC obtenido usando una velocidad de calentamiento de 20 K/min que comprende un evento endotérmico con una temperatura de aparición de $122\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, un pico temperatura de $128\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, o ambos.

Se conoce bien que las temperaturas de aparición y pico de DSC, así como los valores de energía, pueden variar debido a, por ejemplo, la pureza de la muestra y el tamaño de muestra y debido a parámetros instrumentales, especialmente la velocidad de barrido de la temperatura. Por tanto, los datos de DSC presentados no se deben

tomar como absolutos. Un experto en la técnica puede establecer parámetros instrumentales para un calorímetro diferencial de barrido de manera que los datos comparables a los datos presentados aquí se puedan recoger según métodos convencionales, por ejemplo los descritos en Höhne, G. W. H. et al. (1996), Differential Scanning Calorimetry, Springer, Berlín.

5 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida que tiene un termograma de TGA/SDTA sustancialmente como se muestra en la Figura 7A.

10 La presente divulgación también proporciona una forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida que se caracteriza por un termograma de TGA/SDTA que comprende un evento endotérmico a $116\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ y una pérdida de masa de aproximadamente 0,4 %. La presente divulgación también proporciona una forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida que se caracteriza por un termograma de TGA/SDTA que comprende un evento endotérmico a $116,3\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ y una pérdida de masa de 0,36 %.

15 También se desvelan una forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida que se caracteriza por un gráfico de cambio en la masa por DVS sustancialmente como se muestra en la Figura 8A. En otra realización, la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida se caracteriza por un gráfico de isoterma por DVS sustancialmente como se muestra en la Figura 8B.

20 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida que se caracteriza por una isoterma de sorción de vapor de agua que muestra una captación de agua no superior a aproximadamente 0,5 % en peso a una humedad relativa de hasta 60 %. En otra realización, la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida se caracteriza por una isoterma de sorción de vapor de agua que muestra una captación de agua no superior a aproximadamente 0,5 % en peso, preferentemente no superior a aproximadamente 1,0 % en peso, a una humedad relativa de hasta 70 %.

25 La presente forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida se puede proporcionar en una de varias morfologías diferentes. Por ejemplo, el material cristalino puede existir en una morfología que tiene una densidad aparente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,4 g/ml, o puede existir en una morfología que tiene una densidad aparente de aproximadamente 0,40 a aproximadamente 0,65 g/ml. La presente divulgación también se refiere a mezclas de al menos estas dos morfologías en cualquier proporción. La FIG. 3A representa una imagen de microscopía electrónica de barrido (SEM) del cloruro de ribósido de nicotinamida cristalino inventivo en una morfología que tiene una densidad aparente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,4 g/ml, y la FIG. 3B representa una imagen de microscopía electrónica de barrido (SEM) del cloruro de ribósido de nicotinamida cristalino inventivo en una morfología que tiene una densidad aparente de aproximadamente 0,40 a aproximadamente 0,65 g/ml. Los presentes inventores han descubierto que la morfología de cloruro de nicotinamida cristalino que tiene una densidad aparente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,4 g/ml es más estable a la degradación por oxígeno o absorción de agua. Esta morfología también parece proporcionar el producto con una pureza ligeramente más alta también. Debido a la pureza, estabilidad y variaciones de color en la otra morfología (la morfología que tiene una densidad aparente de aproximadamente 0,40 a aproximadamente 0,65 g/ml), en al menos algunos casos existe una preferencia por el cloruro de nicotinamida cristalino que tiene una densidad aparente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,4 g/ml ya que parece que produce producto de mayor calidad con más consistencia.

45 En algunas realizaciones, la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida está al menos parcialmente hidratada, y en otras realizaciones, la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida es anhidra.

50 La presente divulgación también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida. La composición farmacéutica puede comprender la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida en cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica debe incluir una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida.

55 Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo que provoca la respuesta biológica o medicinal que está siendo buscada en un tejido, sistema, animal, individuo o humano por un investigador, veterinario, doctor médico u otro profesional clínico, que incluye uno o más de los siguientes:

60 (1) prevenir la enfermedad o afección; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede tener predisposición a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad;

(2) inhibir la enfermedad o afección; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, que incluye la parada del desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología); y

65 (3) mejorar la enfermedad o afección; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, que

incluye invertir la patología y/o sintomatología).

Las presentes composiciones se pueden formular para cualquier tipo de administración. Por ejemplo, las composiciones se pueden formular para administración por vía oral, por vía tópica, por vía parenteral, por vía enteral, o por inhalación. La forma cristalina I se puede formular para administración pura, o en combinación con vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticos convencionales, que pueden ser líquidos o sólidos. El vehículo sólido, diluyente o excipiente aplicable puede actuar, entre otras cosas, de un aglutinante, disgregante, carga, lubricante, deslizante, adyuvante de compresión, adyuvante de procesamiento, color, edulcorante, conservante, agente de suspensión/dispersante, agente disgregante de comprimidos, material de encapsulación, formador de películas o recubrimiento, aromatizante, o tinta de impresión. Cualquier material usado en la preparación de cualquier forma unitaria de dosificación es preferentemente farmacéuticamente puro y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, la forma cristalina I se puede incorporar en preparaciones y formulaciones de liberación sostenida. La administración a este respecto incluye administración por, entre otras, las siguientes vías: intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraocular, intrasinoval, transepitelial que incluye transdérmica, oftálmica, sublingual y bucal; por vía tópica que incluye oftálmica, dérmica, ocular, rectal e inhalación nasal por insuflación, aerosol, y sistémica rectal.

En polvos, el vehículo, diluyente o excipiente puede ser un sólido finamente dividido que está en mezcla con el principio activo finamente dividido. En comprimidos, el principio activo se mezcla con un vehículo, diluyente o excipiente que tiene las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseado. Para administración terapéutica oral, el compuesto activo se puede incorporar con el vehículo, diluyente o excipiente y se usa en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares. La cantidad de compuesto(s) activo(s) en dichas composiciones terapéuticamente útiles es preferentemente tal que se obtendrá una dosificación adecuada.

Se pueden usar vehículos líquidos, diluyentes o excipientes en la preparación de disoluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, y similares. El principio activo de la presente invención se puede disolver o suspender en un líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un disolvente orgánico, una mezcla de ambos, o aceites farmacéuticamente aceptables o grasa. El vehículo líquido, excipiente o diluyente puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizantes, emulsionantes, tampones, conservantes, edulcorantes, aromatizantes, agentes de suspensión, espesantes, colores, reguladores de la viscosidad, estabilizadores, u osmorreguladores.

Los vehículos sólidos, diluyentes y excipientes adecuados pueden incluir, por ejemplo, fosfato de calcio, dióxido de silicio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidina, ceras de baja fusión, resinas de intercambio iónico, croscarmelosa, carbono, goma arábiga, almidón pregelatinizado, crospovidona, HPMC, povidona, dióxido de titanio, celulosa policristalina, metahidróxido de aluminio, agar-agar, tragacanto, o mezclas de los mismos.

Los ejemplos adecuados de vehículos líquidos, diluyentes y excipientes, por ejemplo, para administración oral, tópica, o parenteral, incluyen agua (particularmente que contiene aditivos como antes, por ejemplo derivados de celulosa, preferentemente disolución de carboximetilcelulosa de sodio), alcoholes (incluyendo alcoholes monohidroxilados y alcoholes polihidroxilados, por ejemplo glicoles) y sus derivados, y aceites (por ejemplo, aceite de coco fraccionado y aceite de cacahuete), o mezclas de los mismos.

Para administración parenteral, el vehículo, diluyente o excipiente también puede ser un éster aceitoso tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo. También se contemplan vehículos líquidos estériles, diluyentes, o excipientes, que se usan en composiciones en forma líquida estéril para administración parenteral. Se pueden preparar disoluciones de los compuestos activos como bases libres o sales farmacológicamente aceptables en agua adecuadamente mezclada con un tensioactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. También se puede preparar una dispersión en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de los mismos, y en aceites. En condiciones de almacenamiento y uso habituales, estas preparaciones pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen, por ejemplo, disoluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma es preferentemente estéril y fluida para proporcionar la fácil inyectabilidad. Preferentemente es estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y preferentemente se preserva contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo, diluyente o excipiente puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, usando un recubrimiento, tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partículas requerido en el caso de una dispersión, y usando tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede lograr por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible

incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro sódico. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede lograr usando agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

5 Se pueden preparar disoluciones inyectables estériles incorporando la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida en las cantidades farmacéuticamente apropiadas, en el disolvente apropiado, con diversos de los otros componentes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido por esterilización por filtración. En general, se pueden preparar dispersiones incorporando el principio activo esterilizado en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros componentes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de
10 polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación pueden incluir técnicas de secado a vacío y liofilización que dan un polvo del principio activo o componentes, más cualquier componente deseado adicional de la disolución previamente esterilizada por filtración del mismo.

15 Así, la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida se puede administrar en una cantidad eficaz por cualquiera de las técnicas convencionales bien establecidas en el campo médico. Por ejemplo, la administración puede ser en la cantidad de aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 50.000 mg por día. En algunas realizaciones, la administración puede ser en la cantidad de aproximadamente 250 mg/kg/día. Así, la administración puede ser en la cantidad de aproximadamente 50 mg/día, aproximadamente 100 mg/día, aproximadamente 200 mg/día, aproximadamente 250 mg/día, aproximadamente 300 mg/día, aproximadamente 500 mg/día,
20 aproximadamente 700 mg/día, aproximadamente 800 mg/día, aproximadamente 1000 mg/día, aproximadamente 2000 mg/día, aproximadamente 4000 mg/día, aproximadamente 5000 mg/día, aproximadamente 10.000 mg/día, aproximadamente 20.000 mg/día, aproximadamente 30.000 mg/día, aproximadamente 40.000 mg/día, o aproximadamente 50.000 mg/día.

25 También se desvelan métodos de producción de dichas composiciones farmacéuticas que comprenden combinar cualquiera de las realizaciones previamente desveladas de la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Se puede usar cualquier método de combinación aceptable de un agente activo con un excipiente farmacéuticamente aceptable según los presentes métodos, y los expertos habituales en la técnica pueden apreciar fácilmente técnicas de combinación apropiadas. En algunas
30 realizaciones, la etapa de combinación puede ser tan simple como añadir una cantidad deseada de la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida una sustancia existente, tal como una bebida líquida o una mezcla de bebida en polvo. En otras realizaciones, la etapa de combinación incluye cualquier técnica que sea convencionalmente usada para mezclar agentes activos con excipientes de acuerdo con la preparación de una forma de dosificación farmacéutica (por ejemplo, sólido, semisólido, líquido, o en una forma adecuada para inhalación), un artículo cosmético (tal como un polvo, crema, loción, o emoliente), o un alimento (por ejemplo, sólido,
35 semisólido, o líquido).

En otros aspectos, la presente divulgación se refiere a métodos que comprenden administrar a un sujeto la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida. La administración de la forma cristalina I de cloruro de ribósido de
40 nicotinamida puede ser por cualquiera de las vías descritas anteriormente a propósito de las presentes composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida se puede administrar por vía oral, por vía tópica, por vía parenteral, por vía enteral, o por inhalación. En vista de la estabilidad excepcional de la forma cristalina I actualmente desvelada de cloruro de ribósido de nicotinamida, el agente activo se puede usar o preparar de otro modo para cualquier vía de administración conocida, y cualquier vía de
45 administración conocida se puede usar de acuerdo con los presentes métodos. La forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida se puede administrar en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un sujeto o paciente en el que la administración del compuesto terapéutico es una pauta terapéutica eficaz para una enfermedad o trastorno es preferentemente un humano, pero puede ser cualquier animal, que incluye un animal de
50 laboratorio en el contexto de un ensayo clínico o cribado o experimento de actividad. Así, como puede ser fácilmente apreciado por un experto habitual en la técnica, los métodos, compuestos y composiciones de la presente invención son particularmente aptos para administración a cualquier animal, particularmente un mamífero, y que incluyen, pero ni mucho menos se limitan a, seres humanos, animales domésticos, tales como sujetos felinos o caninos, animales de granja, tales como, pero no se limitan a, sujetos bovinos, equinos, caprinos, ovinos y porcinos, animales salvajes
55 (tanto en estado salvaje como en un zoológico), animales para investigación, tales como ratones, ratas, conejos, cabras, ovejas, cerdos, perros, gatos, y similares, especies aviares, tales como pollos, pavos, pájaros cantores, y similares, es decir, para uso médico veterinario.

La presente divulgación también proporciona métodos de preparación de la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida. Los métodos pueden incluir las etapas de formar una disolución que comprende cloruro de ribósido de nicotinamida y un disolvente polar con enlace de hidrógeno, y enfriar la combinación. En algunas realizaciones, el disolvente polar con enlace de hidrógeno puede ser un alcohol polar. Los alcoholes polares a modo de ejemplo incluyen metanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol t-butílico, dietilenglicol, etanol, etilenglicol, glicerina, 1-propanol, 2-propanol. El disolvente polar con enlace de hidrógeno puede tener alta solubilidad en agua. Por ejemplo, el disolvente polar con enlace de hidrógeno puede ser acetona, acetonitrilo, diglyme (dimetil éter de dietilenglicol), 1,2-dimetoxi-etano (DME), dimetil-formamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), dioxano, hexametilfosforamida
60 de nicotinamida. Los métodos pueden incluir las etapas de formar una disolución que comprende cloruro de ribósido de nicotinamida y un disolvente polar con enlace de hidrógeno, y enfriar la combinación. En algunas realizaciones, el disolvente polar con enlace de hidrógeno puede ser un alcohol polar. Los alcoholes polares a modo de ejemplo incluyen metanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol t-butílico, dietilenglicol, etanol, etilenglicol, glicerina, 1-propanol, 2-propanol. El disolvente polar con enlace de hidrógeno puede tener alta solubilidad en agua. Por ejemplo, el disolvente polar con enlace de hidrógeno puede ser acetona, acetonitrilo, diglyme (dimetil éter de dietilenglicol), 1,2-dimetoxi-etano (DME), dimetil-formamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), dioxano, hexametilfosforamida
65 de nicotinamida.

(HMPA), triamida hexametilfosforosa (HMPT), N-metil-2-pirrolidinona (NMP), o piridina. El disolvente polar con enlace de hidrógeno se puede combinar con agua. La disolución puede comprender de otro modo una fuente de agua.

5 En algunas realizaciones, la formación de la disolución comprende combinar cloruro de ribósido de nicotinamida en bruto con el disolvente polar con enlace de hidrógeno. En otras realizaciones, la disolución se forma preparando cloruro de ribósido de nicotinamida *in situ* en presencia del disolvente polar con enlace de hidrógeno.

10 Tras la formación de la disolución que comprende cloruro de ribósido de nicotinamida y el disolvente polar con enlace de hidrógeno, el enfriamiento de la mezcla puede ser a una temperatura de aproximadamente 15 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 0 °C, aproximadamente -10 °C, aproximadamente -15 °C, aproximadamente -20 °C, o aproximadamente -25 °C. El enfriamiento de la mezcla puede ser durante aproximadamente 12 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 30 horas, aproximadamente 36 horas, o aproximadamente 40 horas.

15 Tras la etapa de enfriamiento, el método puede comprender además añadir un antidisolvente a la composición enfriada, que incluirá ahora algún producto cristalizado. Como se usa en el presente documento, un "antidisolvente" es cualquier material que ayude a echar el producto cristalino de la disolución. Un antidisolvente a modo de ejemplo es metil terc-butil éter (MTBE). Tras la adición del antidisolvente a la composición enfriada, la mezcla de reacción se puede enfriar durante un periodo de tiempo adicional. El periodo de enfriamiento adicional puede ser durante aproximadamente 4 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 14 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 20 horas, o aproximadamente 24 horas, y la temperatura de enfriamiento puede ser aproximadamente 15 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 0 °C, aproximadamente -10 °C, aproximadamente -15 °C, aproximadamente -20 °C, o aproximadamente -25 °C.

Tras el periodo de enfriamiento adicional, se pueden filtrar y/o aclarar los sólidos que resultan de las etapas precedentes, por ejemplo, con un antidisolvente, tal como MTBE.

30 También se desvela la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida que se prepara según el proceso anteriormente descrito. La forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida se puede preparar según cualquier realización del proceso para formar la forma cristalina que se desvela en el presente documento.

35 La presente invención se define además en los siguientes ejemplos. Se debe entender que estos ejemplos, mientras que indican realizaciones preferidas de la invención, se dan a modo de ilustración solo, y no se deben interpretar como limitantes de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

40 Síntesis de cloruro de ribósido de nicotinamida en bruto

Se han publicado numerosas vías para la síntesis del ribósido de nicotinamida en bruto y su sal de cloruro. Se puede usar cualquier vía conocida, o cualquier otra vía aceptable, para preparar la forma no cristalina del compuesto relevante. Las vías a modo de ejemplo para la síntesis de ribósido de nicotinamida o su sal de cloruro se desvelan en las siguientes publicaciones: Jarman, et al., J. Chem. Soc. (1969), (2), 199-203 (chloride salt); Yang, et al. J. Med. Chem. 2007, 50, 6458-6461; publicación de EE. UU. N° 2007/0117765; Franchetti, et al., Bioorg Med Chem Lett. 2004 Sep 20;14(18):4655-8; Saunders PP, et al., Cancer Res. 1989 Dec 1;49(23):6593-9; Dowden J, et al., Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2005;24(5-7):513-8; Schlenk, F., Archives of Biochemistry (1943), 3, 93-103; Freyne, et al., Carbohydr. Res., 78:235-242 (1980); Tanimori, et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 12:1135-1137 (2002); WO 2010/017374; Davies LC, Nucleosides & Nucleotides 14(3-5), 311-312 1995; Kam BL, et al., Carbohydrate Research, 77 (1979) 275-280; Viscontini M, et al., Volumen XXXIX, Fasciculus VI (1956) - No. 195, 1620-1631.

55 Se puede sintetizar inicialmente ribósido de nicotinamida con un anión diferente de Cl⁻, por ejemplo, triflato o trifluorometanosulfonato. Tras la síntesis de esta forma alternativa de ribósido de nicotinamida, se puede "intercambiar" el ión inicial, con un anión cloruro, u otro anión con una mayor afinidad, tomando su lugar, por medio de cromatografía de intercambio iónico. Los expertos habituales en la técnica pueden apreciar fácilmente cómo realizar la cromatografía de intercambio iónico.

60 Alternativamente, se puede adquirir cloruro de ribósido de nicotinamida amorfo de fuentes comerciales.

Preparación de cloruro de ribósido de nicotinamida cristalino

65 Se formó una disolución que comprende metanol y cloruro de ribósido de nicotinamida. Tras la formación de la disolución, la disolución se enfrió hasta -10 °C y se mantuvo a esa temperatura. Durante el transcurso de las siguientes 12-24 horas, el producto empezó a cristalizar. Se puede aumentar la velocidad a la que la cristalización

ocurre sembrando la disolución, por ejemplo, usando técnicas conocidas. Tras este periodo, se confirmó que la mezcla era una suspensión, y se añadieron lentamente 3 partes (este volumen puede variar, por ejemplo, desde 1-5 partes, dependiendo de la cantidad de metanol) de metil t-butil éter durante ~6-12 horas. El MTBE sirvió de antisolvente para extraer la mayoría del producto fuera de la disolución. Entonces se mantuvo la mezcla de reacción a -10 °C durante 12 horas adicionales. Entonces se filtraron los sólidos y se aclararon con MTBE.

Los tiempos de reacción / enfriamiento precedentes se basaron en la producción en planta de cientos de kilogramos. Se pueden reducir muchos de los tiempos cuando la reacción se realiza a escala más pequeña, sin un espectacular efecto sobre la morfología y la forma física.

Preparación de cloruro de ribósido de nicotinamida amorfo

Se realizaron experimentos para identificar un método de preparación apropiado de muestras sustancialmente puras de cloruro de ribósido de nicotinamida amorfo para su uso en estudios de comparación frente a la forma cristalina I de ese compuesto. En la Tabla 3, a continuación, se realizaron QSA1, QSA2 y QSA3 para identificar un sistema de disolventes que produce la muestra amorfa.

TABLA 3

Experimento	Disolvente	XRPD
QSA1	Agua	Amorfo
QSA2	Dioxano/agua (2:1)	Amorfo
QSA3	Etanol/agua (2:1)	Aceite
QSA4	Agua	Amorfo
QSA5	Dioxano/agua (2:1)	Amorfo
SAS11	Dioxano/agua (2:1)	Amorfo

De acuerdo con QSA1-QSA3, se disolvió el compuesto (cloruro de ribósido de nicotinamida) en el sistema de disolventes seleccionado (véase la Tabla 3). El vial se expuso a nitrógeno líquido y entonces se liofilizó a vacío la disolución congelada. El sistema de disolventes etanol/agua dio un aceite, y esta muestra no se usó más. QSA4, QSA5 y SAS11 representan los experimentos de liofilización a escala aumentada. El material amorfo de NR-CI obtenido de acuerdo con QSA5 y SAS11 (sistema de disolventes dioxano/agua) fue algo más fácil de manipular (menos pegajoso) que el material amorfo de agua (QSA4). Por consiguiente, todos los experimentos que implican material amorfo se realizaron usando la muestra resultante de QSA5. Sin embargo, se obtuvieron imágenes de SEM usando la muestra obtenida usando las condiciones descritas para SAS11.

Instrumentación

Difracción de rayos X de polvo. Se obtuvo la información de difracción de rayos X de polvo referente al cloruro de ribósido de nicotinamida cristalino usando el difractómetro PANalytical X-PertPRO MultiPurpose, modelo N° PY3040. No se requirió preparación especial de muestras.

SEM. Se obtuvieron imágenes de microscopía electrónica de barrido usando Hitachi FE-SEM modelo N° S-4500. No se requirió preparación especial de muestras.

Espectroscopía infrarroja. Se obtuvieron espectros de espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) usando un instrumento de FTIR Spectrum One™ con reflexión total atenuada universal (Perkin-Elmer, Inc., Waltham, MA).

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Se realizó análisis de DSC en tanto la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida como también el cloruro de ribósido de nicotinamida amorfo, usando un calorímetro diferencial de barrido modelo DSC822e (Mettler-Toledo GmbH, Suiza). Se usaron diversas velocidades de calentamiento de acuerdo con la medición de puntos de fusión de la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida, cuyos resultados se muestran en la Tabla 4, a continuación:

TABLA 4

Velocidad de calentamiento	Pico endotérmico (°C)
1 K/min	108,01
2 K/min	112,53
5 K/min	118,43
10 K/min	123,25
20 K/min	127,82

La Figura 4 proporciona los termogramas de DSC para la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida como se mide para cada una de las velocidades de calentamiento probadas. La Figura 5 proporciona el termograma de DSC para la muestra de la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida que se calentó a una tasa de 10 K/min. La Figura 6 proporciona el termograma de DSC para la muestra amorfa. Como era de esperar, el análisis de DSC de la forma amorfa de cloruro de ribósido de nicotinamida no dio punto de fusión.

Análisis termogravimétricos de espectros de masas

Se determinó la pérdida de masa debido a la pérdida de disolvente o de agua de la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida y de la forma amorfa por TGA/SDTA. La monitorización del peso de muestra, durante el calentamiento en un instrumento de análisis termogravimétrico / análisis térmico diferencial simultáneo (TGA/SDTA), Modelo 851e (Mettler-Toledo GmbH, Suiza), produjo curvas de masa respectiva frente a temperatura.

Se calibró TGA/SDTA851e para temperatura con indio y aluminio. Se pesaron las muestras en crisoles de aluminio de 100 µl y se sellaron. Se perforaron con aguja los sellados y se calentaron los crisoles en el TGA desde 25 hasta 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C min⁻¹. Se usó gas N₂ seco para la purga. Se analizaron los gases desprendidos de las muestras de TGA por un espectrómetro de masas Omnistar GSD 301 T2 (Pfeiffer Vacuum GmbH, Alemania). Este último es un espectrómetro de masas de cuadrupolo, que analiza las masas en el intervalo de 0-200 uma.

Los termogramas de TGA/SDTA para la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida y para la forma amorfa de cloruro de ribósido de nicotinamida se muestran en las Figuras 7A y 7B, respectivamente. En la Figura 7A, la medición de SDTA para la forma cristalina I muestra un evento endotérmico a 116,3 °C, y la medición de TGA muestra una pérdida de masa de 0,36 %. Estos resultados permiten la conclusión de que el compuesto no se solvata y contiene una menor cantidad de disolvente residual. En la Figura 7B, la medición de SDTA para la muestra amorfa muestra un evento exotérmico a 118,6 °C, y la medición de TGA muestra una pérdida de masa de 1,59 %. Estos resultados permiten la conclusión de que el compuesto no está solvatado y contiene algo de disolvente residual.

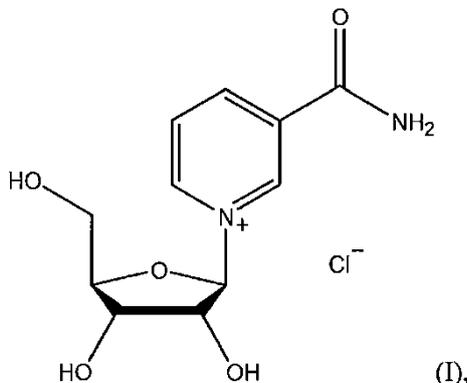
Higroscopicidad / sorción dinámica de vapor (DVS)

Se recogieron isoterma de sorción de humedad en un sistema DVS-1 de Surface Measurement Systems UK Ltd. (Londres, R. U.) para tanto la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida como para la forma amorfa de cloruro de ribósido de nicotinamida. El tamaño de muestras estuvo entre 9,7 y 14,3 mg de material sólido. La humedad relativa empezó con una etapa de secado inicial que iba desde 40 % de HR hasta 0 % de HR. Posteriormente, la humedad relativa aumentó hasta 95 % (sorción), disminuyó hasta 0 % de HR (desorción) y aumentó otra vez hasta 95 % de HR (sorción). Se estableció equilibrado del peso por etapa con un tiempo de mantenimiento de 1 hora (etapa de 10 % de humedad relativa). Los tamaños de muestra individuales fueron 12,6568 mg para la forma cristalina I y 9,6799 mg para la muestra amorfa. La Figura 8A proporciona un gráfico de cambio en la masa por DVS para una muestra de la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida, y la Figura 8B proporciona un gráfico de isoterma por DVS para una muestra de la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida. La Figura 9A proporciona un gráfico de cambio en la masa por DVS para una muestra de la forma amorfa de cloruro de ribósido de nicotinamida, y la Figura 9B proporciona un gráfico de isoterma por DVS para una muestra de la forma amorfa de cloruro de ribósido de nicotinamida.

La Figura 10 proporciona una comparación de la curva de sorción para la forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida con la curva de sorción para la muestra amorfa. La comparación revela que aunque ambas formas absorbieron agua, hubo una clara diferencia en la tasa de absorción desde 0 % hasta 60 % de humedad relativa - la forma cristalina I fue mucho menos propensa a la absorción a humedades relativas más bajas que el material amorfo. Incluso al 70 % de humedad relativa, el peso de la muestra cristalina no había aumentado en más de aproximadamente 1,0 %. Estas características de la forma cristalina I son ventajosas para la manipulación del material en general y representan la capacidad de seguir estable durante un mayor intervalo de condiciones de trabajo con respecto a la forma amorfa.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida según la fórmula I



que se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos en 5,1, 15,7 y 21,7 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta.

2. La forma cristalina I según la reivindicación 1 que se **caracteriza por** un espectro de IR que tiene picos en 671,7, 1035,6 y 1061,8 $\text{cm}^{-1} \pm 0,2 \text{ cm}^{-1}$.

3. La forma cristalina I según cualquier reivindicación precedente que se **caracteriza** además por un termograma de DSC obtenido usando una velocidad de calentamiento de 10 K/min que comprende un evento endotérmico con una temperatura de aparición de $119 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$, un evento endotérmico con un pico temperatura de $123 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$, o ambos.

4. La forma cristalina I según cualquier reivindicación precedente que se **caracteriza** además por un termograma de DSC obtenido usando una velocidad de calentamiento de 1 K/min que comprende un evento endotérmico con una temperatura de aparición de $104 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$, un pico temperatura de $108 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$, o ambos.

5. La forma cristalina I según cualquier reivindicación precedente que se **caracteriza** además por un termograma de DSC obtenido usando una velocidad de calentamiento de 2 K/min que comprende un evento endotérmico con una temperatura de aparición de $109 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$, un pico temperatura de $113 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$, o ambos.

6. La forma cristalina I según cualquier reivindicación precedente que se **caracteriza** además por un termograma de DSC obtenido usando una velocidad de calentamiento de 5 K/min que comprende un evento endotérmico con una temperatura de aparición de $114 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$, un pico temperatura de $118 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$, o ambos.

7. La forma cristalina I según cualquier reivindicación precedente que se **caracteriza** además por un termograma de DSC obtenido usando una velocidad de calentamiento de 20 K/min que comprende un evento endotérmico con una temperatura de aparición de $122 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$, un pico temperatura de $128 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$, o ambos.

8. La forma cristalina I según cualquier reivindicación precedente que se **caracteriza** además por un termograma de TGA/SDTA que comprende un evento endotérmico a $116 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ y una pérdida de masa de aproximadamente 0,4 %.

9. La forma cristalina I según cualquier reivindicación precedente en donde dicha forma cristalina I es anhidra.

10. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina I según cualquier reivindicación precedente y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. Un método de preparación de una forma cristalina I de cloruro de ribósido de nicotinamida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que comprende:

formar una disolución que comprende cloruro de ribósido de nicotinamida y un disolvente polar con enlace de hidrógeno; y,
enfriar la combinación.

12. El método según la reivindicación 11, en donde dicha disolución se forma preparando el cloruro de ribósido de nicotinamida *in situ* en presencia de dicho disolvente polar con enlace de hidrógeno.

13. El método según la reivindicación 11, en donde dicha disolución se forma combinando cloruro de ribósido de

nicotinamida con dicho disolvente polar con enlace de hidrógeno.

14. El método según cualquiera de las reivindicaciones 11-13, en donde dicha disolución comprende el cloruro de ribósido de nicotinamida, el disolvente polar con enlace de hidrógeno, y agua.

5

15. El método según cualquiera de las reivindicaciones 11-14, en donde dicho disolvente polar con enlace de hidrógeno es metanol.

FIG. 1

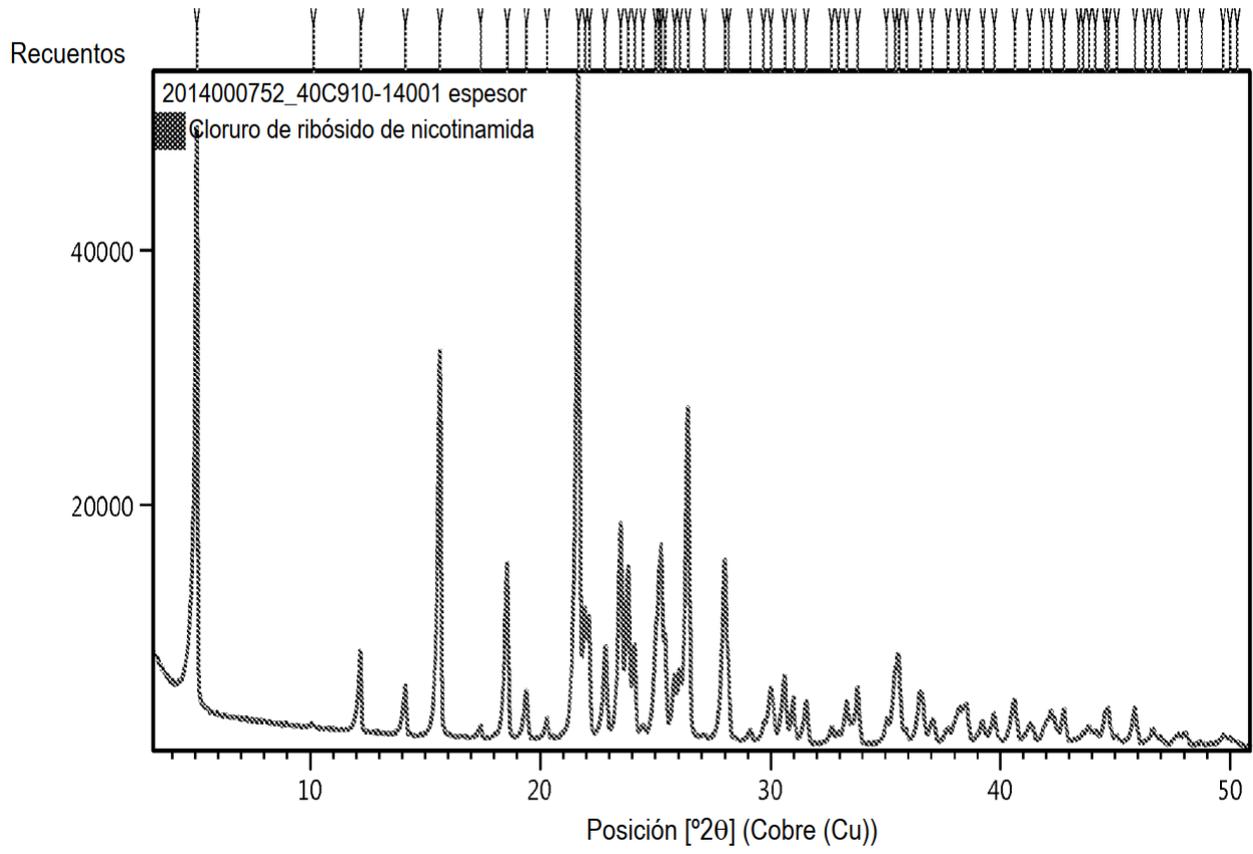


FIG. 2

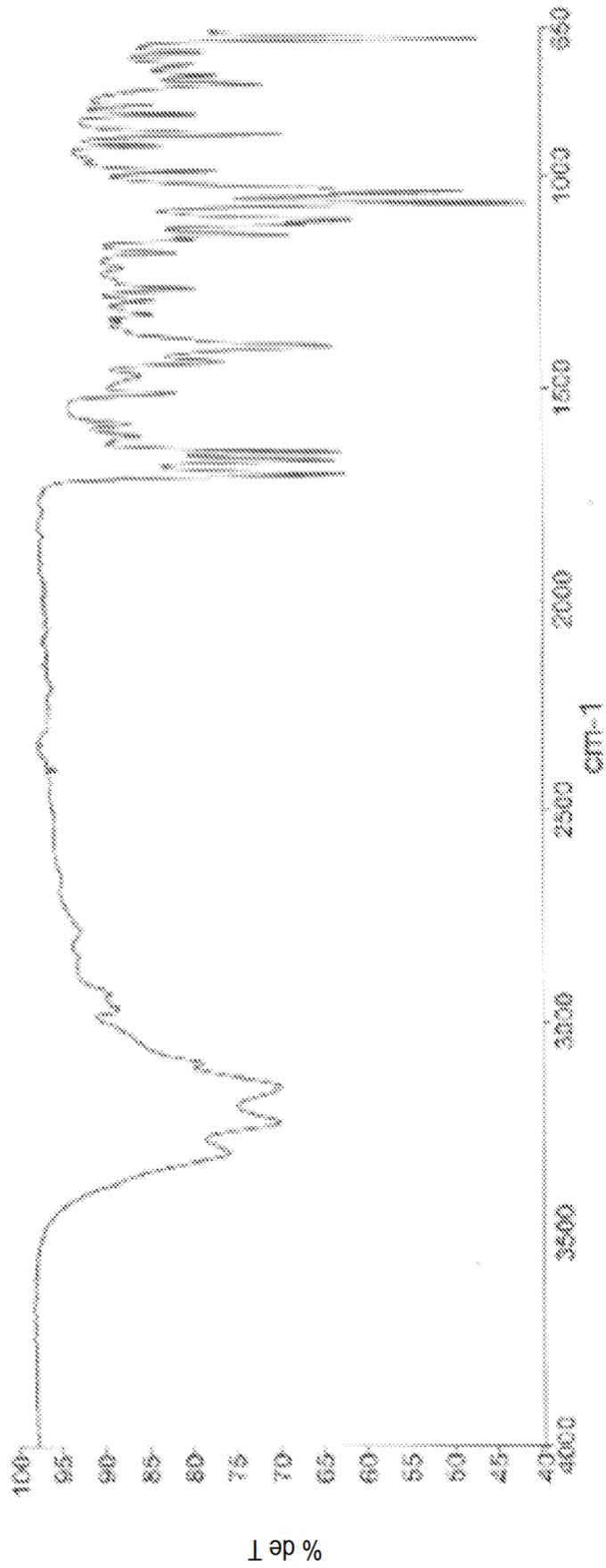
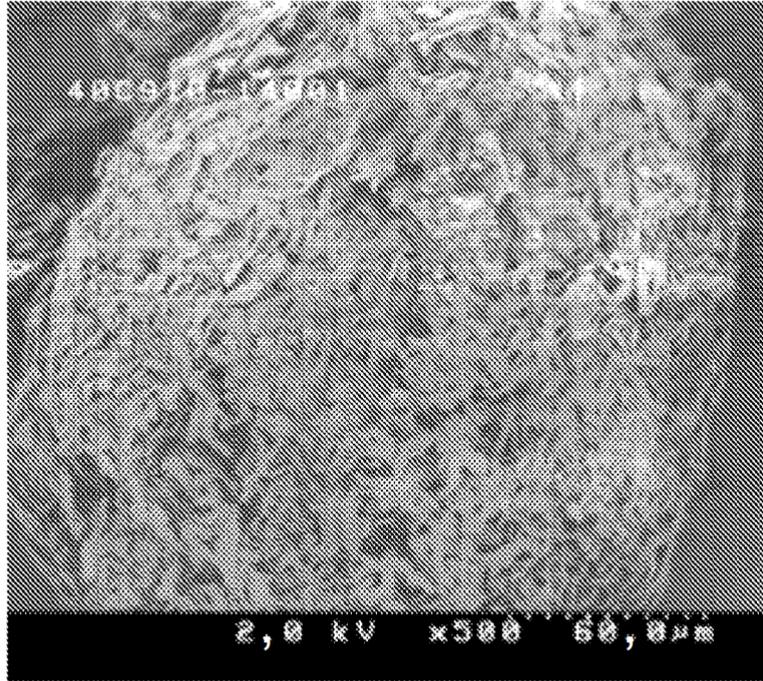


FIG. 3

A



B

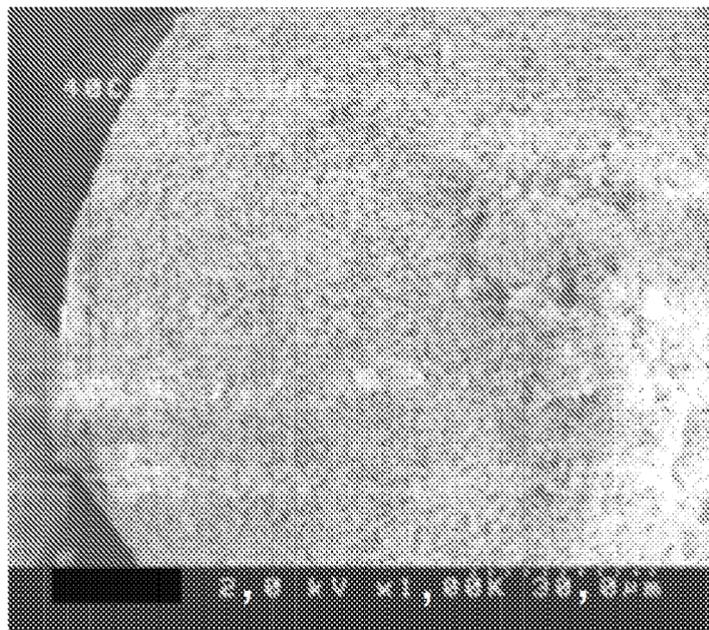


FIG. 4

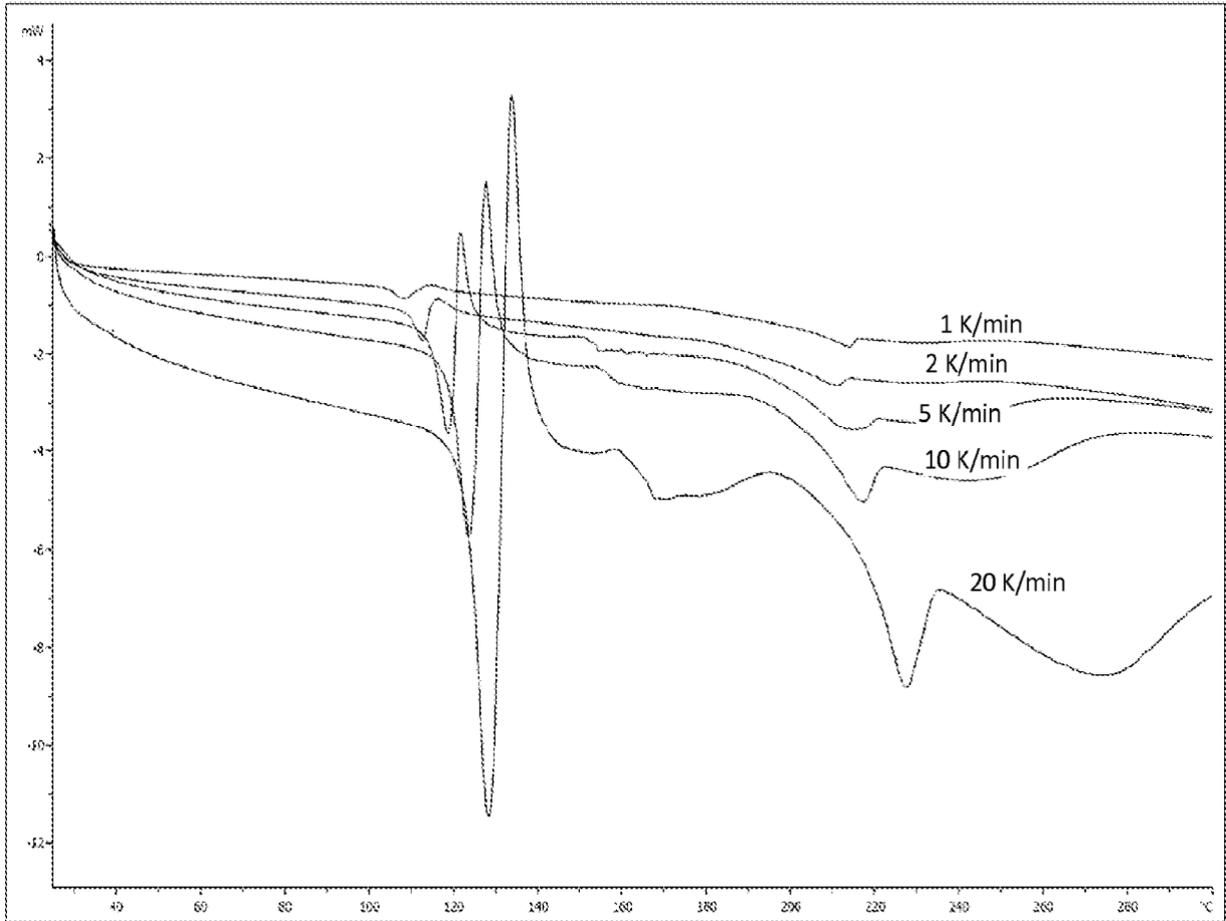


FIG. 5

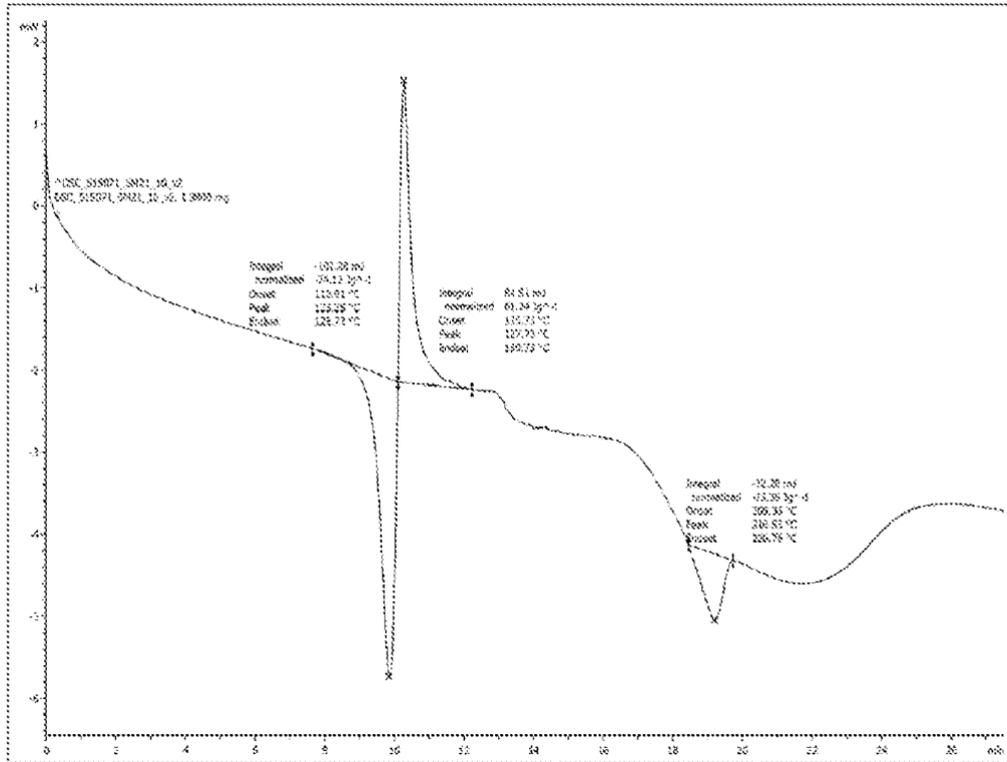


FIG. 6

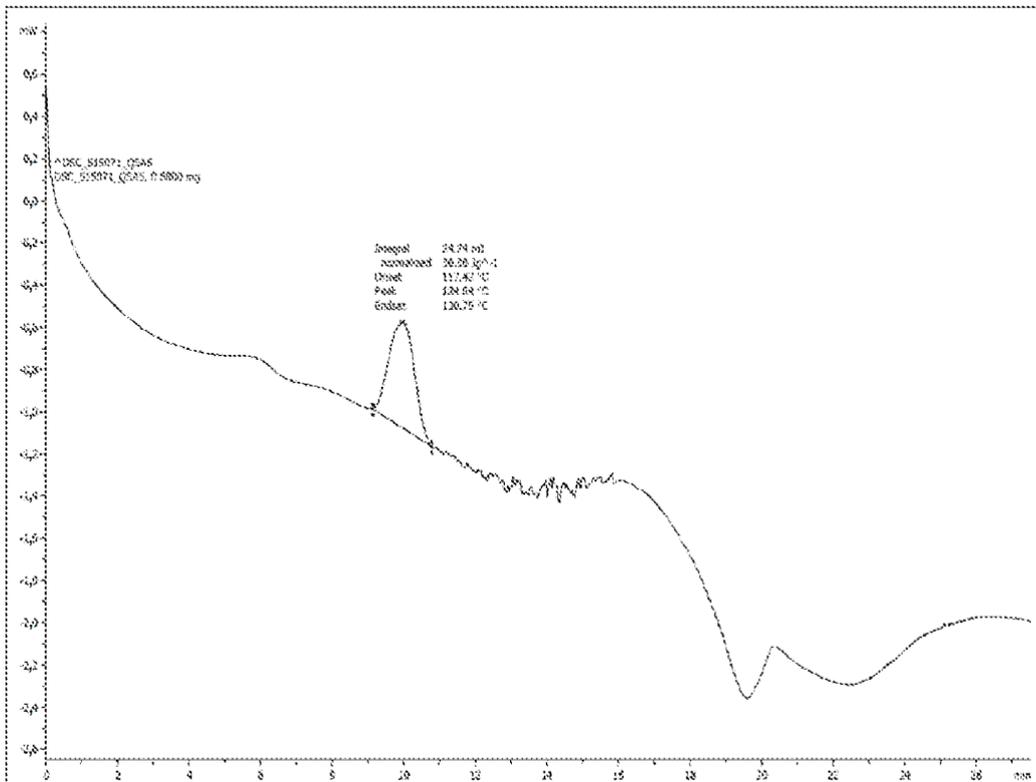


FIG. 7

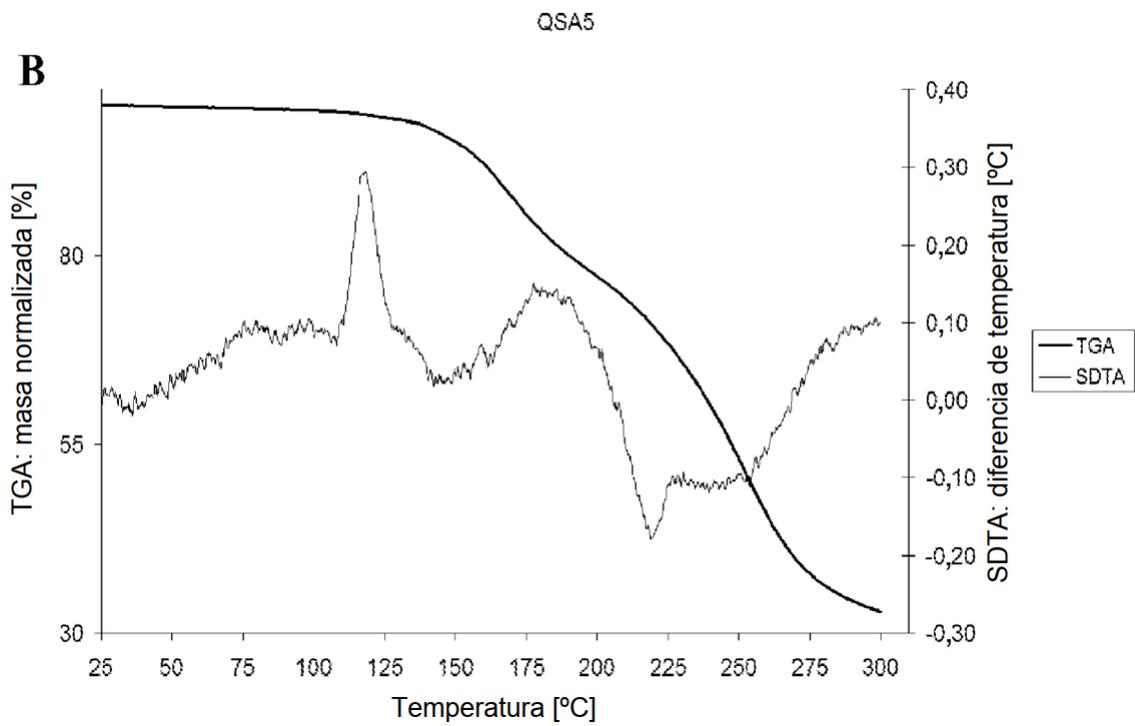
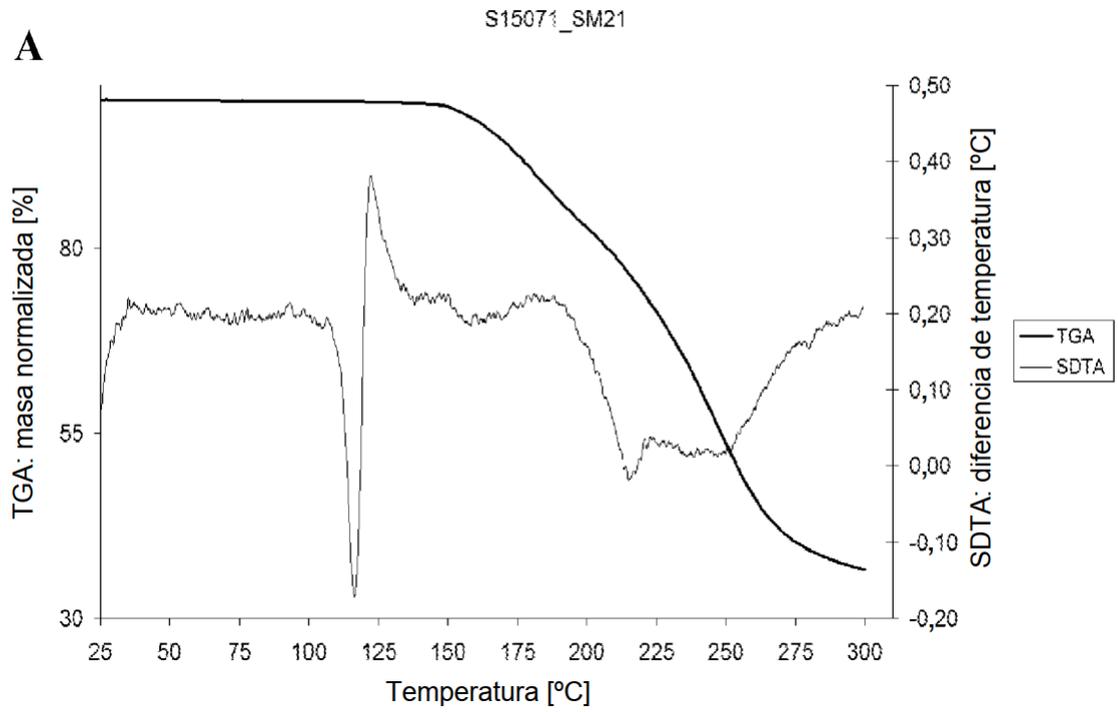


FIG. 8

A

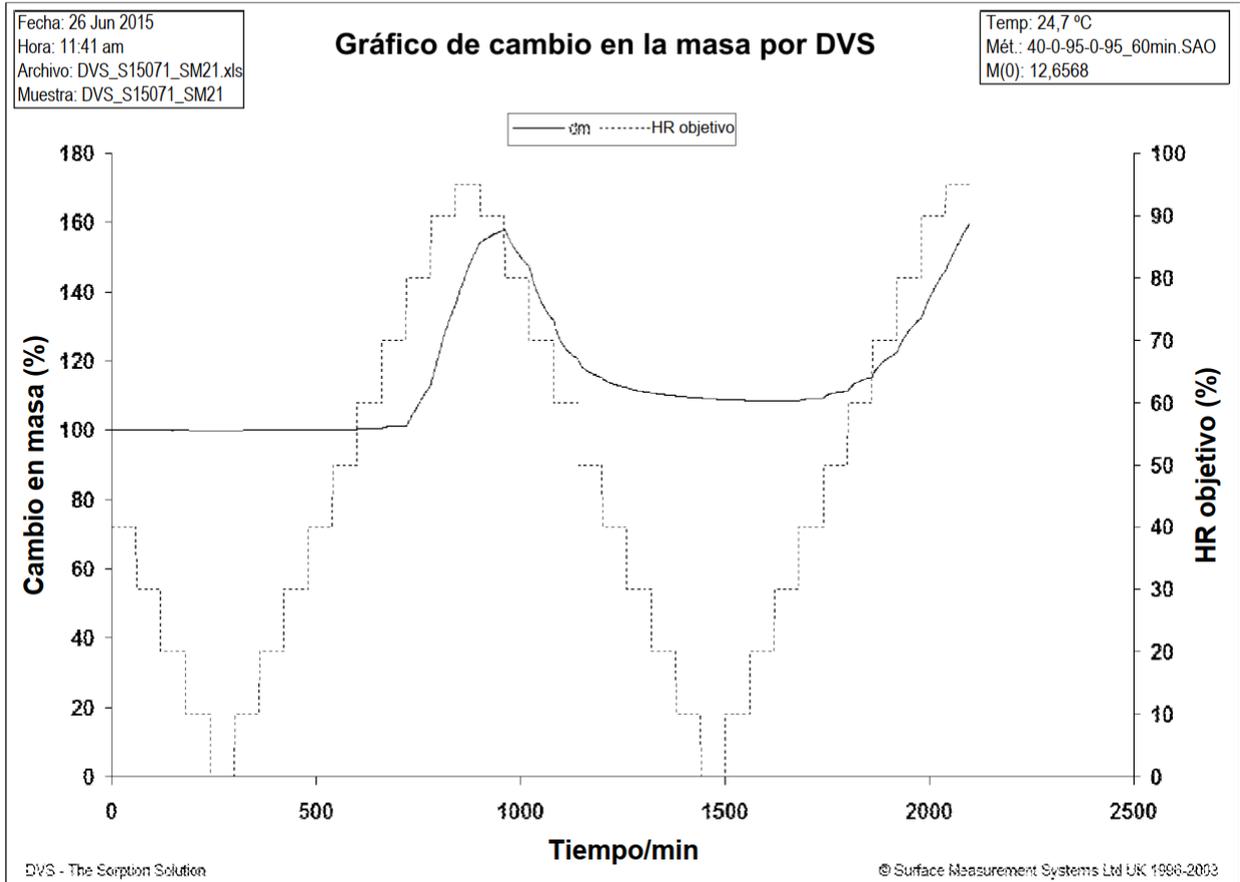


FIG. 8

B

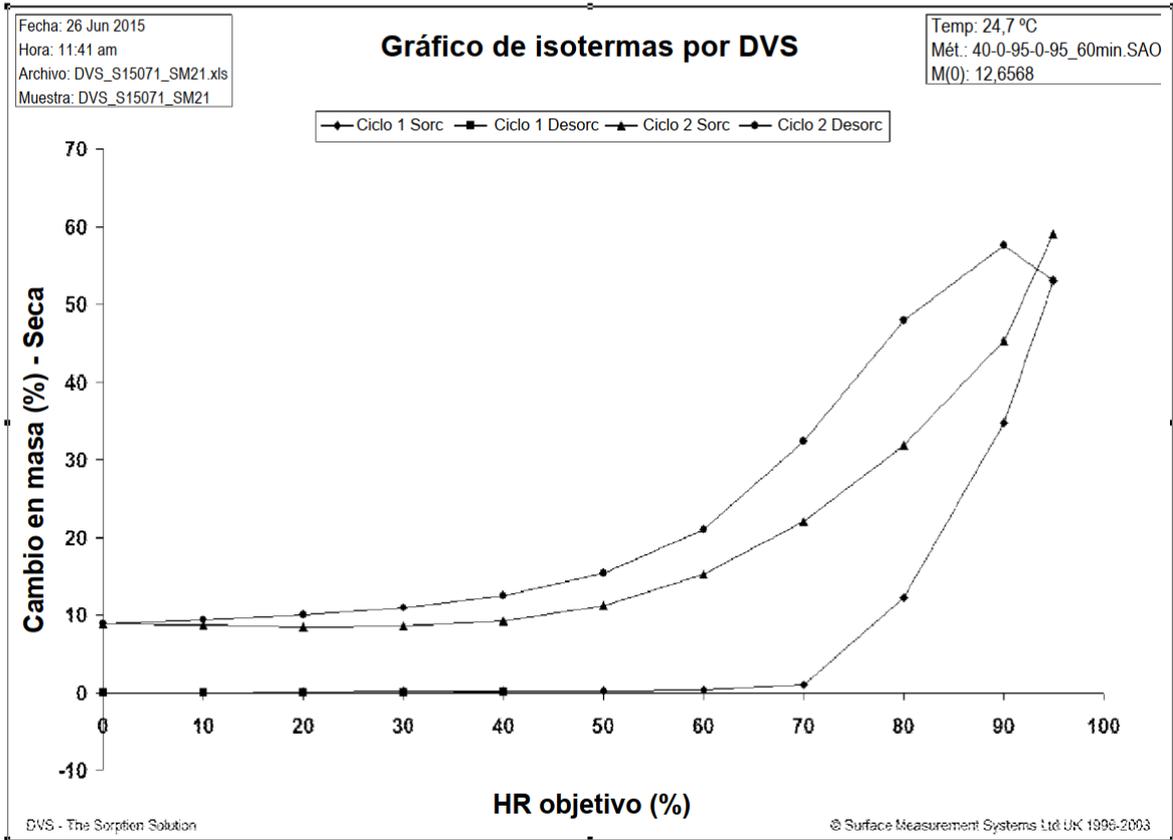


FIG. 9

A

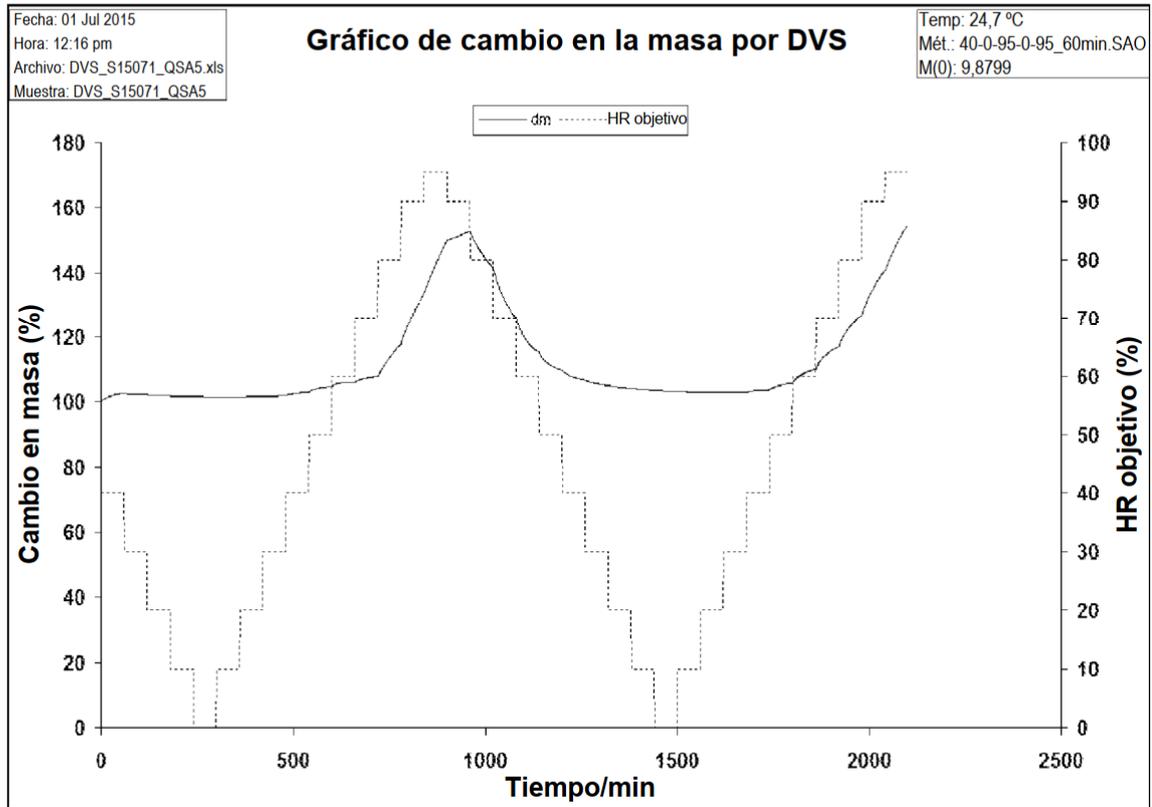


FIG. 9

B

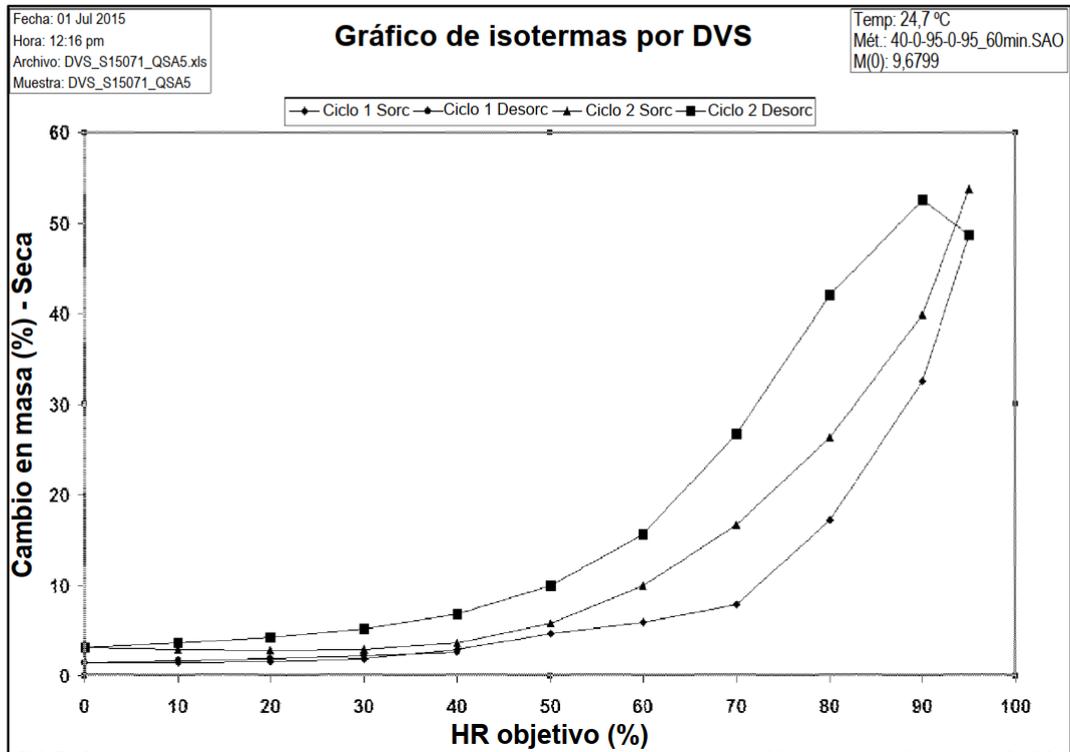


FIG. 10

