

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 908 332**

51 Int. Cl.:

C07H 19/04 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2015 E 20153772 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.01.2022 EP 3670522**

54 Título: **Forma cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida**

30 Prioridad:

24.07.2014 US 201462028702 P

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

28.04.2022

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

Observaciones:

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

ES 2 908 332 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 cloruro de ribosilnicotinamida

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la solicitud provisional US-62/028.702, presentada el 24 de julio de 2014, cuyo contenido completo se ha incorporado como referencia en la presente descripción.

10 **Campo técnico**

La presente descripción se refiere a formas cristalinas de ribosilnicotinamida (o ribósido de nicotinamida) y, en particular, a cloruro de ribosilnicotinamida, así como a composiciones que contienen la forma cristalina y métodos para usar la forma cristalina.

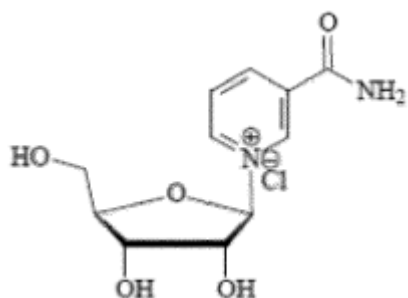
15

Antecedentes

Las formas cristalinas de moléculas útiles pueden tener propiedades ventajosas con relación a la forma amorfa de dichas moléculas. Por ejemplo, las formas cristalinas son a menudo más fáciles de manejar y procesar, por ejemplo, cuando se preparan composiciones que incluyen la forma cristalina. Las formas cristalinas tienen típicamente una mayor estabilidad de almacenamiento y son más fáciles de purificar. El uso de una forma cristalina de un compuesto farmacéuticamente útil también puede mejorar las características de función de un producto farmacéutico que incluye el compuesto. Obtener la forma cristalina también sirve para ampliar el repertorio de materiales que los científicos formuladores tienen a su disposición para la optimización de la formulación, por ejemplo, proporcionando un producto con diferentes propiedades, p. ej., mejores características de procesamiento o manipulación, perfil de disolución mejorado o vida útil mejorada.

La ribosilnicotinamida (número CAS 1341-23-7) es un precursor del nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y representa una fuente de vitamina B3. Estudios recientes han indicado que se pueden obtener beneficios novedosos para la salud si se ingiere ribosilnicotinamida en cantidades mayores que las presentes naturalmente en los alimentos. Por ejemplo, la ribosilnicotinamida se ha relacionado con la elevación de las concentraciones de NAD en tejidos y con la inducción de sensibilidad a la insulina y la mejora de las funciones de las sirtuinas. Consúltese 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 la ribosilnicotinamida también puede aumentar la salud mitocondrial, estimular la función mitocondrial e inducir la creación de nuevas mitocondrias. Estudios adicionales con ribosilnicotinamida en modelos de la enfermedad de Alzheimer han sugerido que la molécula ofrece biodisponibilidad cerebral y proporciona efectos neuroprotectores, probablemente debidos a la estimulación de la síntesis de NAD cerebral. *Id.* Además, en un estudio de 2012 se observó que ratones que consumían una dieta alta en grasas suplementada con ribosilnicotinamida ganaron un 60 % menos de peso que otros ratones que comían la misma dieta alta en grasas sin ribosilnicotinamida. La forma no cristalina se conoce también del documento US-2012/172584 A1.

El cloruro de ribosilnicotinamida, 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 ribosilnicotinamida y tiene la estructura representada a continuación:



45

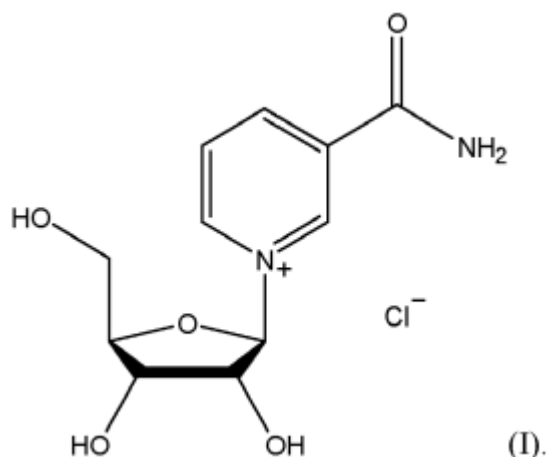
A pesar de los atributos útiles de la ribosilnicotinamida y su sal cloruro, por ejemplo, para su uso en suplementos farmacéuticos o nutricionales, y los beneficios de proporcionar dichas moléculas en una forma ordenada, generalmente se desean mejoras.

50

Sumario

La presente descripción se refiere a formas cristalinas de ribosilnicotinamida, incluida una Forma I de cloruro de ribosilnicotinamida según la fórmula I

55



También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida y métodos para producir dichas composiciones farmacéuticas.

5 En otros aspectos, la presente descripción se refiere a métodos que comprenden administrar a un sujeto la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida.

10 La presente descripción también proporciona métodos para preparar la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida. También se proporcionan una Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida que se prepara según cualquiera de los métodos descritos para preparar la Forma I cristalina.

Breve descripción de los dibujos

15 La Figura 1 proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo de cloruro de ribosilnicotinamida cristalino.

La Figura 2 muestra un espectro de IR en estado sólido de cloruro de ribosilnicotinamida cristalino.

20 La Figura 3 representa imágenes de microscopía electrónica de barrido (MEB) de dos morfologías diferentes de cloruro de ribosilnicotinamida cristalino.

La Figura 4 proporciona termogramas de DSC para la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida medidos para cada una de las velocidades de calentamiento analizadas.

25 La Figura 5 proporciona un termograma de DSC para una muestra de la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida que se ha calentado a una velocidad de 10 K/min.

La Figura 6 proporciona el termograma de DSC para la forma amorfa de ribosilnicotinamida.

30 La Figura 7A muestra un termograma de TGA/SDTA de la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida, y la Figura 7B muestra un termograma de TGA/SDTA de la forma amorfa de ribosilnicotinamida.

35 La Figura 8A proporciona un cambio de DVS en el gráfico de masas para una muestra de la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida, y la Figura 8B proporciona un gráfico de isothermas de DVS para una muestra de la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida.

40 La Figura 9A proporciona un cambio de DVS en el gráfico de masas para una muestra de la forma amorfa de cloruro de ribosilnicotinamida, y la Figura 9B proporciona un gráfico de isothermas de DVS para una muestra de la forma amorfa de cloruro de ribosilnicotinamida.

La Figura 10 proporciona una comparación de la curva de sorción para la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida con la curva de sorción para una muestra amorfa de cloruro de ribosilnicotinamida.

Descripción detallada de realizaciones ilustrativas

45 La presente invención puede entenderse más fácilmente haciendo referencia a la siguiente descripción detallada tomada en relación con las figuras y ejemplos adjuntos, que forman parte esta descripción. Debe entenderse que esta invención no se limita a los determinados productos, métodos, condiciones o parámetros descritos y/o mostrados en el presente documento, y que la terminología usada en el presente documento tiene el propósito de describir realizaciones particulares a modo de ejemplo únicamente y no pretende ser limitante de la invención reivindicada.

50

Las descripciones completas de cada patente, solicitud de patente y publicación citadas o descritas en este documento se han incorporado como referencia en la presente descripción.

- 5 Como se ha empleado más arriba y se emplea a lo largo de la descripción, se entenderá que los siguientes términos y abreviaturas, salvo que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados.

En la presente descripción, las formas singulares “un”, “una” y “el(la)” incluyen la referencia plural, y la referencia a un determinado valor numérico incluye al menos ese valor en particular, salvo que el contexto indique claramente lo contrario. 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, y así sucesivamente. Además, cuando se indica que un determinado elemento “puede ser” X, Y o Z, con dicho uso no se pretende excluir en todos los casos otras opciones del elemento.

- 15 Cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente “aproximadamente”, se entenderá que el determinado valor constituye otra realización. Como se utiliza en la presente descripción, “aproximadamente X” (donde X es un valor numérico) preferiblemente se refiere a $\pm 10\%$ del valor mencionado, ambos valores incluidos. Por ejemplo, la expresión “aproximadamente 8” se refiere a un valor de 7,2 a 8,8, ambos valores incluidos; como otro ejemplo, la expresión “aproximadamente 8 %” se refiere a un valor de 7,2 % a 8,8 %, ambos valores incluidos. Cuando están presentes, todos los intervalos son inclusivos y combinables. Por ejemplo, cuando se indica un intervalo de “1 a 5”, se debe interpretar que en el intervalo citado están incluidos 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, dicha lista también puede incluir realizaciones en las que puede estar excluida cualquiera de las alternativas. Por ejemplo, cuando se describe un intervalo de “1 a 5”, dicha descripción puede referirse a situaciones en las que están excluidos cualquiera de los valores 1, 2, 3, 4 o 5; por lo tanto, una enumeración de “1 a 5” puede referirse a “1 y 3-5, pero no 2”, o simplemente “en donde 2 no está incluido.”

- 30 Como se utiliza en la presente descripción, los términos “tratamiento” o “terapia” (así como diferentes formas semánticas de los mismos) incluye tratamiento preventivo (p. ej., profiláctico), curativo o paliativo. Dicho tratamiento preventivo, curativo o paliativo puede ser total o parcial. Por ejemplo, la eliminación completa de síntomas no deseados o la eliminación parcial de uno o más síntomas no deseados representaría “tratamiento” como se contempla en el presente documento.

- 35 Como se emplea anteriormente y a lo largo de la descripción, el término “cantidad eficaz” se refiere a una cantidad eficaz, en dosificaciones y durante períodos 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 un paciente a otro no solo con el determinado compuesto, componente o composición particular, 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 la enfermedad o la gravedad de la afección a aliviar, los niveles de hormonas, la edad, el sexo, el peso del individuo, el estado del paciente y la gravedad de la afección que se esté tratando, la medicación concomitante o las dietas especiales seguidas por el determinado paciente, y otros factores que los expertos en la técnica reconocerán, siendo la dosificación apropiada en última instancia a criterio del médico que lo trate. Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica mejorada. Una cantidad eficaz es también una cantidad en la que los efectos terapéuticamente beneficiosos compensan todo efecto tóxico o perjudicial de los componentes. Como ejemplo, los compuestos útiles en los métodos de la presente invención se administran a una dosis y durante un tiempo tal que el nivel de activación y la actividad de adhesión de las plaquetas se reducen en comparación con el nivel de actividad antes del inicio del tratamiento.

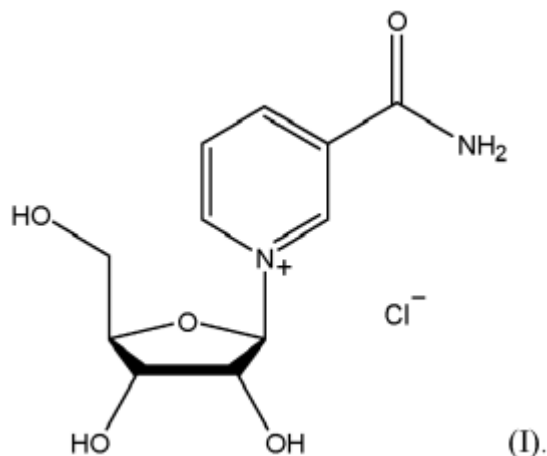
- 50 “Farmacéuticamente aceptable” se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance de un juicio médico razonable, adecuados para el contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otras complicaciones problemáticas asumibles conforme a una relación beneficio/riesgo razonable.

- 55 En la presente descripción se proporcionan formas cristalinas de cloruro de ribosilnicotinamida. Aunque la ribosilnicotinamida y su sal cloruro son bien conocidos entre los expertos en la técnica en sus formas amorfas y tienen numerosos usos que se derivan, por ejemplo, de la capacidad de dichas moléculas para aumentar la producción de NAD, la presente descripción se dirige a estas moléculas en forma cristalina. Las formas cristalinas de ribosilnicotinamida tienen propiedades ventajosas, incluida pureza química, fluidez, solubilidad, morfología o hábito cristalino, y estabilidad (tal como estabilidad de almacenamiento, estabilidad frente a la deshidratación, estabilidad frente a la conversión polimórfica, higroscopicidad baja y contenido bajo de disolventes residuales).

- 65 Una forma cristalina puede denominarse en la presente descripción como caracterizada por datos gráficos sustancialmente “como se representa en” una Figura. Dichos datos incluyen, por ejemplo, difractogramas de rayos X en polvo y espectros de IR de estado sólido. El experto comprenderá que dichas representaciones gráficas de datos pueden estar sujetas a pequeñas variaciones, p. ej., en las intensidades relativas máximas y las posiciones de los picos debido a factores tales como variaciones en la respuesta del instrumento y variaciones en la concentración y pureza de la muestra,

que son bien conocidas por el experto. No obstante, el experto sería capaz de comparar fácilmente los datos gráficos de las Figuras de la presente descripción con datos gráficos generados para una forma de cristal desconocida y confirmar si los dos conjuntos de datos gráficos caracterizan la misma forma cristalina o dos formas cristalinas diferentes.

- 5 La presente descripción se refiere a formas cristalinas de ribosilnicotinamida, incluida una Forma I de cloruro de ribosilnicotinamida según la fórmula I



- 10 La Forma I cristalina puede estar caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos en 5,1, 15,7 y 21,7 grados dos theta $\pm 0,2$ grados dos theta. La Forma I cristalina puede estar caracterizada también o alternativamente por un patrón de difracción de rayos X en 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 I cristalina puede caracterizarse también o alternativamente por un patrón de difracción de rayos X en 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. Debe hacerse evidente que la caracterización de la Forma I por medio de datos de difracción de rayos X solo se describe con fines ilustrativos y no forma parte de la presente invención. La presente invención queda definida únicamente mediante las reivindicaciones adjuntas.

- 15 La Forma I cristalina puede estar caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 1. La Forma I cristalina puede caracterizarse también o alternativamente por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos sustancialmente como se proporciona en la Tabla 1, por debajo de $\pm 0,2$ grados dos theta.

25 Tabla 1

Núm.	Pos. [$^{\circ}$ Th.]	separación d [\AA]	Altura [cts]	I/I _{max}
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 %

ES 2 908 332 T3

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 %
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 %

La Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida está, según la presente invención, caracterizada 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 I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida puede caracterizarse 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 determinadas realizaciones, la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida puede estar caracterizada por un espectro de IR en estado sólido sustancialmente como se muestra en la Figura 2. En realizaciones adicionales, la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida puede estar caracterizada por un espectro de IR en estado sólido que tiene picos sustancialmente como se proporciona en la Tabla 2, por debajo de $\pm 0,2 \text{ cm}^{-1}$.

5

10

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
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 I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida que tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 4.

- 5 En otra realización, la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida está caracterizada por un termograma de DSC obtenido usando una velocidad de calentamiento de 10 K/min que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de $119\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$. En algunos casos, la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida está caracterizada por un termograma de DSC obtenido usando una velocidad de calentamiento de 10 K/min que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de $118,8\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$.
- 10 En otras realizaciones, la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida está caracterizada por un termograma de DSC obtenido usando una velocidad de calentamiento de 1 K/min que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de $104\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, una temperatura máxima de $108\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, o ambos.
- 15 En otras realizaciones, la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida está caracterizada por un termograma de DSC obtenido usando una velocidad de calentamiento de 2 K/min que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de $109\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, una temperatura máxima de $113\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, o ambos.
- 20 En otras realizaciones, la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida está caracterizada por un termograma de DSC obtenido usando una velocidad de calentamiento de 5 K/min que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de $114\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, una temperatura máxima de $118\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, o ambos.
- 25 En otra realización más, la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida está caracterizada por un termograma de DSC obtenido usando una velocidad de calentamiento de 10 K/min que comprende un evento endotérmico con una temperatura máxima de $123\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$.
- 30 En una realización adicional, la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida está caracterizada por un termograma de DSC obtenido usando una velocidad de calentamiento de 10 K/min que comprende una temperatura de inicio de $119\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, un evento endotérmico con una temperatura máxima de $123\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, o ambos.
- 35 En otras realizaciones, la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida está caracterizada por un termograma de DSC obtenido usando una velocidad de calentamiento de 20 K/min que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de $122\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, una temperatura máxima de $128\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, o ambos.
- 40 Es bien sabido que las temperaturas de inicio de DSC y máxima, así como los valores de energía pueden variar debido, por ejemplo, a la pureza de la muestra y el tamaño de la muestra y debido a parámetros instrumentales, especialmente a la velocidad de barrido de temperatura. Por lo tanto, los datos de DSC presentados no deben tomarse como valores absolutos. Una persona experta en la técnica puede establecer parámetros instrumentales para un calorímetro de barrido diferencial de modo que los datos comparables a los datos presentados aquí pueden recogerse según métodos estándar, por ejemplo, los descritos en Höhne, G. W. H. *et al* (1996), Differential Scanning Calorimetry, Springer, Berlín.
- Una realización de la presente invención pertenece a una Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida que tiene un termograma de TGA/SDTA sustancialmente como se muestra en la Figura 7A.
- 45 La presente descripción también proporciona una Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida que está caracterizada 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 el 0,4 %. La presente descripción también proporciona una Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida que está caracterizada 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 %.

También se describen una Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida que está caracterizada por un cambio de DVS en el gráfico de masas sustancialmente como se muestra en la Figura 8A. En otra realización, la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida está caracterizada por un gráfico de isotermas de DVS sustancialmente como se muestra en la Figura 8B.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona una Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida que está caracterizada por una isoterma de sorción de vapor de agua que muestra una absorción de agua de no más de aproximadamente 0,5 % en peso a una humedad relativa de hasta 60 %. En otra realización, la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida está caracterizada por una isoterma de sorción de vapor de agua que muestra una absorción de agua de no más de aproximadamente 0,5 % en peso, preferiblemente no más de aproximadamente 1,0 % en peso, a una humedad relativa de hasta 70 %.

La Forma I cristalina instantánea de cloruro de ribosilnicotinamida puede proporcionarse 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 descripción también se refiere a mezclas de al menos estas dos morfologías en cualquier proporción. La Figura 3A representa una imagen de microscopía electrónica de barrido (MEB) del cloruro de la ribosilnicotinamida cristalino de la invención en una morfología que tiene una densidad aparente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,4 g/ml, y la Figura 3B representa una imagen de microscopía electrónica de barrido (MEB) del cloruro de ribosilnicotinamida cristalino de la invención 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 del 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 a través de la absorción de oxígeno o agua. Esta morfología también parece proporcionar al producto una pureza ligeramente más alta. Debido a las variaciones de pureza, estabilidad y 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 producir un producto de mayor calidad de forma más consistente.

En algunas realizaciones, la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida está al menos parcialmente hidratada y, en otras realizaciones, la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida es anhidra.

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

Como se utiliza en la presente descripción, la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de compuesto activo que provoca la respuesta biológica o medicinal deseada en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro profesional médico, incluido uno o más de los siguientes:

- (1) prevenir la enfermedad o afección; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero aún no experimenta o padece 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 padece la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, incluida la detención del desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología); y
- (3) mejora de la enfermedad o afección; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o padece la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, incluida la reversión de la patología y/o sintomatología).

Las presentes composiciones pueden formularse para cualquier tipo de administración. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse para administración por vía oral, tópica, parenteral, enteral o por inhalación. La Forma I cristalina puede formularse para administración pura, o en combinación con vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticos convencionales, que pueden ser líquidos o sólidos. El vehículo, diluyente o excipiente sólido aplicable puede actuar como, entre otras cosas, aglutinante, disgregante, material de carga, lubricante, agente deslizante, coadyuvante de compresión, coadyuvante de procesamiento, color, edulcorante, conservante, agente suspensor/dispersante, agente de desintegración de comprimidos, material de encapsulación, formador de película o recubrimiento, agente saborizante, o tinta de impresión. Cualquier material usado en la preparación de cualquier forma unitaria de dosificación es preferiblemente farmacéuticamente puro y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, la Forma I cristalina puede incorporarse en preparaciones y formulaciones de liberación sostenida. La administración a este

respecto incluye la administración por, *entre otras*, las siguientes vías: intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraocular, intrasnovial, transepitelial, incluidas transdérmica, oftálmica, sublingual y bucal; por vía tópica, incluida oftálmica, dérmica, ocular, rectal e inhalación nasal mediante insuflación, aerosol y sistémico rectal.

5 En polvos, el vehículo, diluyente o excipiente puede ser un sólido finamente dividido que está mezclado con el ingrediente activo finamente dividido. En comprimidos, el ingrediente 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 deseados. Para la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede incorporarse con el vehículo, diluyente o excipiente y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, pastillas para disolver en la boca, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. La cantidad de compuesto(s) activo(s) en dichas composiciones terapéuticamente útiles es preferiblemente tal que se obtiene una dosificación adecuada.

15 Los vehículos, diluyentes o excipientes líquidos pueden usarse en la preparación de soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires y similares. El ingrediente activo de esta invención puede disolverse o suspenderse 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, agentes aromatizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colorantes, reguladores de la viscosidad, estabilizadores, o agentes osmorreguladores.

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

30 Los ejemplos adecuados de vehículos líquidos, diluyentes y excipientes, por ejemplo, para administración oral, tópica o parenteral, incluyen agua (particularmente que contiene aditivos como los anteriores, p. ej., derivados de celulosa, preferiblemente solución de carboximetilcelulosa de sodio), alcoholes (incluidos alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, p. ej., glicoles) y sus derivados, y aceites (p. ej., aceite de coco fraccionado y aceite de cacahuete), o mezclas de los mismos.

35 Para la administración parenteral, el vehículo, diluyente o excipiente también puede ser un éster oleoso tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo. También se contemplan vehículos líquidos, diluyentes o excipientes líquidos estériles, que se usan en composiciones de forma líquida estériles para la administración parenteral. Las soluciones de los compuestos activos como bases libres o sales farmacológicamente aceptables se pueden preparar 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 normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

40 Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen, por ejemplo, soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma es preferiblemente estéril y fluida para proporcionar una fácil aplicación mediante jeringa. Es preferiblemente estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y se conserva preferiblemente frente a 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 adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de una dispersión, y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede lograrse mediante 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 de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede lograrse mediante el uso de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

55 Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse incorporando la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida en las cantidades farmacéuticamente apropiadas, en el solvente apropiado, con algunos de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones pueden prepararse incorporando el ingrediente activo esterilizado en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación pueden incluir técnicas de secado al vacío y liofilización que producen un polvo del ingrediente o ingredientes activos, más cualquier ingrediente adicional deseado de la solución previamente filtrada estéril del mismo.

65 Por lo tanto, la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida puede administrarse en una cantidad eficaz mediante 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 al día. En algunas realizaciones, la

administración puede ser en la cantidad de aproximadamente 250 mg/kg/día. Por lo tanto, 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, 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.

También se describen métodos para producir tales composiciones farmacéuticas que comprenden combinar cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente de la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Según los presentes métodos puede usarse cualquier método aceptable de combinación de un principio activo con un excipiente farmacéuticamente aceptable, y los expertos en la técnica pueden apreciar fácilmente las técnicas adecuadas de combinación. En algunas realizaciones, la etapa de combinación puede ser tan simple como añadir una cantidad deseada de la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida a 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 usada convencionalmente para mezclar agentes activos con excipientes según la preparación de una forma de dosificación farmacéutica (por ejemplo, sólida, semisólida, líquida o en una forma adecuada para la inhalación), un artículo cosmético (tal como un polvo, crema, loción o emoliente), o un producto alimenticio (por ejemplo, sólido, semisólido o líquido).

En otros aspectos, la presente descripción se refiere a métodos que comprenden administrar a un sujeto la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida. La administración de la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida puede ser por cualquiera de las vías descritas anteriormente en relación con las presentes composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida puede administrarse por vía oral, tópica, parenteral, enteral o por inhalación. En vista de la estabilidad excepcional de la Forma I cristalina descrita actualmente de cloruro de ribosilnicotinamida, el principio activo puede usarse o prepararse de cualquier otra manera para cualquier vía de administración conocida, y se puede usar cualquier vía de administración conocida según los presentes métodos. La Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida puede administrarse en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un sujeto o paciente en el que la administración del compuesto terapéutico es un régimen terapéutico eficaz para una enfermedad o trastorno es preferiblemente un ser humano, pero puede ser cualquier animal, incluido un animal de laboratorio en el contexto de un ensayo clínico o prueba de cribado o de actividad. Por lo tanto, como puede apreciar fácilmente el experto en la técnica, los métodos, compuestos y composiciones de la presente invención son particularmente adecuados para la administración a cualquier animal, particularmente un mamífero, e incluidos, aunque no de forma en absoluto limitativa, seres humanos, animales domésticos, tales como sujetos felinos o caninos, animales de granja, tales como, aunque no de forma limitativa, sujetos bovinos, equinos, caprinos, ovinos y porcinos, animales salvajes (ya sea en libertad o en un parque zoológico), animales de investigación, tales como ratones, ratas, conejos, cabras, ovejas, cerdos, perros, gatos, y similares, especies de aves, tales como pollos, pavos, pájaros cantores y similares, es decir, para uso médico veterinario.

La presente descripción también proporciona métodos para preparar la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida. Los métodos pueden incluir las etapas de formar una solución que comprende cloruro de ribosilnicotinamida y un disolvente polar con enlaces de hidrógeno, y enfriar la combinación. En algunas realizaciones, el disolvente polar con enlaces de hidrógeno puede ser un alcohol polar. Los alcoholes polares ilustrativos incluyen metanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol t-butílico, dietilenglicol, etanol, etilenglicol, glicerina, 1-propanol, 2-propanol. El disolvente polar con enlaces de hidrógeno puede tener una alta solubilidad en agua. Por ejemplo, el disolvente polar con enlaces de hidrógeno puede ser acetona, acetonitrilo, diglima (éter dimetilico de dietilenglicol), 1,2-dimetoxi-etano (DME), dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), dioxano, hexametilfosforamida (HMPA), hexametilfosforo triamida (HMPT), N-metil-2-pirrolidinona (NMP) o piridina. El disolvente polar con enlaces de hidrógeno se puede combinar con agua. La solución puede comprender de otro modo una fuente de agua.

En algunas realizaciones, la formación de la solución comprende combinar cloruro de ribosilnicotinamida crudo con el solvente polar con enlaces de hidrógeno. En otras realizaciones, la solución se forma mediante la preparación de cloruro de ribosilnicotinamida *in situ* en presencia del disolvente polar con enlaces de hidrógeno.

Después de la formación de la solución que comprende cloruro de ribosilnicotinamida y el disolvente polar con enlaces 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.

Después de la etapa de enfriamiento, el método puede comprender además añadir un antidisolvente a la composición enfriada, que ahora incluirá algo de producto cristalizado. Como se utiliza en la presente descripción, un "antidisolvente" es cualquier material que ayuda a sacar el producto cristalino fuera de la solución. Un antidisolvente ilustrativo es metil-terc-butil éter (MTBE). Después de la adición del antidisolvente a la composición enfriada, la mezcla de reacción se puede

enfriar durante un período de tiempo adicional. El período de enfriamiento adicional puede ser de 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 de aproximadamente 15 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 0 °C, aproximadamente -10 °C, aproximadamente -15 °C, aproximadamente -20 °C, o aproximadamente -25 °C.

Después del período de enfriamiento adicional, los sólidos que se obtienen de las etapas anteriores pueden filtrarse y/o enjuagarse, por ejemplo, con un antidisolvente, tal como MTBE.

También se describe la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida que se prepara según el proceso descrito anteriormente. La Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida se puede preparar según cualquier realización del procedimiento para formar la forma cristalina que se describe en el presente documento.

La presente invención se define adicionalmente en los siguientes Ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos, aunque indican realizaciones preferidas de la invención, se dan solo a modo de ilustración, y no deben interpretarse como limitantes de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

Síntesis de cloruro de ribosilnicotinamida en bruto

Se han publicado numerosas rutas para la síntesis de ribosilnicotinamida en bruto y su sal cloruro. Cualquier ruta conocida, o cualquier otra ruta aceptable puede usarse para preparar la forma no cristalina del compuesto relevante. Las vías ilustrativas para la síntesis de ribosilnicotinamida o su sal cloruro se describen en las siguientes publicaciones: Jarman, et al., J. Chem. Soc. (1969), (2), 199-203 (sal cloruro); Yang, et al. J. Med. Chem. 2007, 50, 6458-6461; Publ. de EE. UU. núm. 2007/0117765; Franchetti, et al., Bioorg Med Chem Lett. 20 de septiembre de 2004: 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.

La ribosilnicotinamida puede sintetizarse inicialmente con un anión diferente del Cl⁻, por ejemplo, triflato o trifluorometanosulfonato. Después de la síntesis de esta forma alternativa de ribosilnicotinamida, el ion inicial puede "intercambiarse" por un anión cloruro u otro anión con una mayor afinidad, que ocupa su lugar, por medio de cromatografía de intercambio de iones. Los expertos en la técnica pueden apreciar fácilmente cómo realizar la cromatografía de intercambio de iones.

Alternativamente, puede adquirirse cloruro de ribosilnicotinamida amorfo de fuentes comerciales.

Preparación de cloruro de ribosilnicotinamida cristalino

Se formó una solución que comprendía metanol y cloruro de ribosilnicotinamida. Después de la formación de la solución, la solución se enfrió a -10 °C y se mantuvo a esa temperatura. Durante el transcurso de las siguientes 12-24 horas, el producto comenzó a cristalizar. La velocidad a la que se produce la cristalización se puede aumentar sembrando la solución, por ejemplo, usando técnicas conocidas. Después de este período, se confirmó que la mezcla era una suspensión y se añadió 3 partes (este volumen puede hacerse variar, por ejemplo, de 1-5 partes, dependiendo de la cantidad de metanol) de metil-terc-butil éter lentamente durante ~ 6-12 horas. El MTBE funcionó como un antidisolvente para sacar la mayor parte del producto fuera de la solución. La mezcla de reacción se mantuvo a -10 °C durante 12 horas adicionales. A continuación, los sólidos se filtraron y se lavaron con MTBE.

Los tiempos de reacción/enfriamiento anteriores estaban basados en la producción en planta de cientos de kilogramos. Muchos de los tiempos pueden reducirse cuando se realiza la reacción en una escala más pequeña, sin un efecto considerable sobre la morfología y la forma física.

Preparación de cloruro de ribosilnicotinamida amorfo

Se realizaron experimentos para identificar un método apropiado para preparar muestras sustancialmente puras de cloruro de ribosilnicotinamida amorfo para su uso en estudios de comparación frente a la Forma I cristalina de ese compuesto. En la Tabla 3, a continuación, se realizaron QSA1, ASA2 y QSA3 para identificar un sistema disolvente para producir 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

5 Con respecto a QSA1-QSA3, el compuesto (cloruro de ribosilnicotinamida) se disolvió en el sistema disolvente seleccionado (*ver la* Tabla 3). El vial se expuso a nitrógeno líquido y la solución congelada se liofilizó bajo vacío. El sistema disolvente de etanol/agua produjo un aceite, y esta muestra no se usó adicionalmente. QSA4, QSA5 y SAPS11 representan experimentos de liofilización a mayor escala. El material amorfo de NR-Cl obtenido según QSA5 y SAS11 (sistema disolvente de dioxano/agua) fue en cierta medida más fácil de manejar (menos pegajoso) que el material amorfo del agua (QSA4). Por consiguiente, todos los experimentos que conllevan material amorfo se realizaron usando la muestra resultante de QSA5. Sin embargo, se obtuvieron imágenes de MEB usando la muestra obtenida usando las condiciones descritas para SAPS.

Instrumentación

15 *Difracción de rayos X en polvo.* La información de difracción de rayos X en polvo concerniente al cloruro de ribosilnicotinamida cristalino se obtuvo usando Didifractómetro multiusos PANalytical X-PertPRO, modelo núm. PY3040. No se requirió ninguna preparación especial de muestras.

20 *MEB.* Se obtuvieron imágenes de microscopía electrónica de barrido utilizando un Hitachi FE-SEM modelo núm. S-4500. No se requirió ninguna preparación especial de muestras.

25 *Espectroscopía de infrarrojos.* Se obtuvieron espectros de Fourier Transform Infrared Spectroscopy (Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier - FTIR) utilizando un instrumento Spectrum One™ FTIR con un accesorio de reflexión total atenuada universal (Perkin-Elmer, Inc., Waltham, MA).

Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

30 El análisis de Differential Scanning Calorimetry (calorimetría de barrido diferencial – DSC) se realizó tanto de la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida como también de cloruro de ribosilnicotinamida amorfo, usando un calorímetro de barrido diferencial Modelo DSC822e (Mettler-Toledo GmbH, Suiza). Se usaron diversas velocidades de calentamiento según la medición de puntos de fusión de la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida, cuyos resultados se muestran a continuación en la Tabla 4:

35 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

40 La Figura 4 proporciona los termogramas de DSC para la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida medidos para cada una de las velocidades de calentamiento analizadas. La Figura 5 proporciona el termograma de DSC para la muestra de la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida que se calentó a una velocidad de 10 K/min. La Figura 6 proporciona el termograma de DSC para la muestra amorfa. Como se esperaba, el análisis DSC de la forma amorfa de cloruro de ribosilnicotinamida no generó ningún punto de fusión.

Análisis termogravimétrico espectral de masas

45 La pérdida de masa debido al disolvente o la pérdida de agua de la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida y de la forma amorfa se determinó mediante TGA/SDTA. La monitorización del peso de la muestra, durante el calentamiento en un instrumento de análisis termogravimétrico/análisis térmico diferencial simultáneo (TGA/SDTA), modelo 851e (Mettler-Toledo GmbH, Suiza), dio lugar a las respectivas curvas de masa frente a temperatura.

50

5 El TGA/SDTA851e se calibró en términos de temperatura con indio y aluminio. Las muestras se pesaron en crisoles de aluminio de 100 μ l y se sellaron. Se realizaron pequeños orificios en los sellos y los crisoles se calentaron en el TGA de 25 a 300 $^{\circ}$ C a una velocidad de calentamiento de 10 $^{\circ}$ C min^{-1} . Se usó gas N_2 para la purga. Los gases emitidos a partir de las muestras de TGA se analizaron mediante un espectrómetro de masas Omnistar GSD 301 T2 (Pfeiffer Vacuum GmbH, Alemania). Este último es un espectrómetro de masas de cuadrupolo, que analiza masas en el intervalo de 0-200 u (unidades de masa atómica).

10 Los termogramas de TGA/SDTA para la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida y para la forma amorfa de cloruro de ribosilnicotinamida se muestran en las Figuras 7A y 7B, respectivamente. En la Figura 7A, la medición de SDTA para la Forma I cristalina muestra un evento endotérmico a 116,3 $^{\circ}$ C, y la medición de TGA muestra una pérdida de masa de 0,36 %. Estos resultados permiten concluir que el compuesto no está solvatado y contiene una cantidad minoritaria de disolvente residual. En la Figura 7B, la medición de SDTA para la muestra amorfa muestra un evento exotérmico a 118,6 $^{\circ}$ C y la medición de TGA muestra una pérdida de masa de 1,59 %. Estos resultados permiten concluir que el compuesto no está solvatado y contiene algo de disolvente residual.

15 Higroscopicidad / Sorción dinámica de vapor (DVS)

20 Se recogieron isotermas de sorción de humedad en un sistema DVS-1 de Surface Measurement Systems UK Ltd. (Londres, Reino Unido) tanto para la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida como para la forma amorfa de cloruro de ribosilnicotinamida. Los tamaños de muestra fueron de entre 9,7 y 14,3 mg de material sólido. La humedad relativa se inició con una etapa de secado inicial de una HR de 40 % a una HR de 0 %. Posteriormente, la humedad relativa se aumentó hasta 95 % (sorción), se redujo a HR 0 % (desorción) y se aumentó nuevamente a HR 95 % (sorción). El equilibrio de peso se estableció por etapa con un tiempo de mantenimiento de 1 hora (etapa de humedad relativa de 10 %).

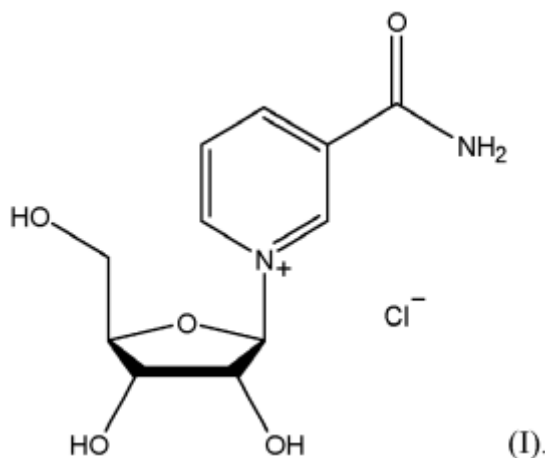
25 Los tamaños de muestras individuales fueron 12,6568 mg para la Forma I cristalina y 9,6799 mg para la muestra amorfa. La Figura 8A proporciona un cambio de DVS en el gráfico de masas para una muestra de la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida, y la Figura 8B proporciona un gráfico de isotermas de DVS para una muestra de la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida. La Figura 9A proporciona un cambio de DVS en el gráfico de masas para una muestra de la forma amorfa de cloruro de ribosilnicotinamida, y la Figura 9B proporciona un gráfico de isotermas de DVS para una muestra de la forma amorfa de cloruro de ribosilnicotinamida.

30 La Figura 10 proporciona una comparación de la curva de sorción para la Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida con la curva de sorción para la muestra amorfa. La comparación revela que aunque ambas formas absorbieron agua, había una clara diferencia para el grado de absorción del 0 % al 60 % de humedad relativa; la Forma I cristalina era mucho menos propensa a la absorción a humedades relativas más bajas que el material amorfo. Incluso a una humedad relativa de 70 %, el peso de la muestra cristalina no aumentó en más de aproximadamente un 1,0 %. Estas características de la Forma I cristalina son ventajosas para la manipulación del material en general y representan su capacidad de permanecer estable en un mayor rango de condiciones de trabajo con respecto a la forma amorfa.

40

REIVINDICACIONES

1. Una Forma I cristalina de cloruro de ribosilnicotinamida según la fórmula I



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

2. La Forma I cristalina según la reivindicación 1 que además 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 inicio de $119 \text{ °C} \pm 2 \text{ °C}$, un evento endotérmico con una temperatura máxima de $123 \text{ °C} \pm 2 \text{ °C}$, o ambos.
3. La Forma I cristalina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que además 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 inicio de $104 \text{ °C} \pm 2 \text{ °C}$, una temperatura máxima de $108 \text{ °C} \pm 2 \text{ °C}$, o ambos.
4. La Forma I cristalina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que además 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 inicio de $109 \text{ °C} \pm 2 \text{ °C}$, una temperatura máxima de $113 \text{ °C} \pm 2 \text{ °C}$, o ambos.
5. La Forma I cristalina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que además 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 inicio de $114 \text{ °C} \pm 2 \text{ °C}$, una temperatura máxima de $118 \text{ °C} \pm 2 \text{ °C}$, o ambos.
6. La Forma I cristalina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que además 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 inicio de $122 \text{ °C} \pm 2 \text{ °C}$, una temperatura máxima de $128 \text{ °C} \pm 2 \text{ °C}$, o ambos.
7. La Forma I cristalina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que además 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 el $0,4 \%$.
8. La Forma I cristalina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que además se caracteriza por una isoterma de sorción de vapor de agua que muestra una absorción de agua de no más de aproximadamente $0,5 \%$ en peso a una humedad relativa de hasta 60% .
9. La Forma I cristalina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que además se caracteriza por una isoterma de sorción de vapor de agua que muestra una absorción de agua de no más de aproximadamente $1,0 \%$ en peso, a una humedad relativa de hasta 70% .
10. La Forma I cristalina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde dicha Forma I cristalina es anhidra.
11. Una composición farmacéutica que comprende la Forma I cristalina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Fig. 1

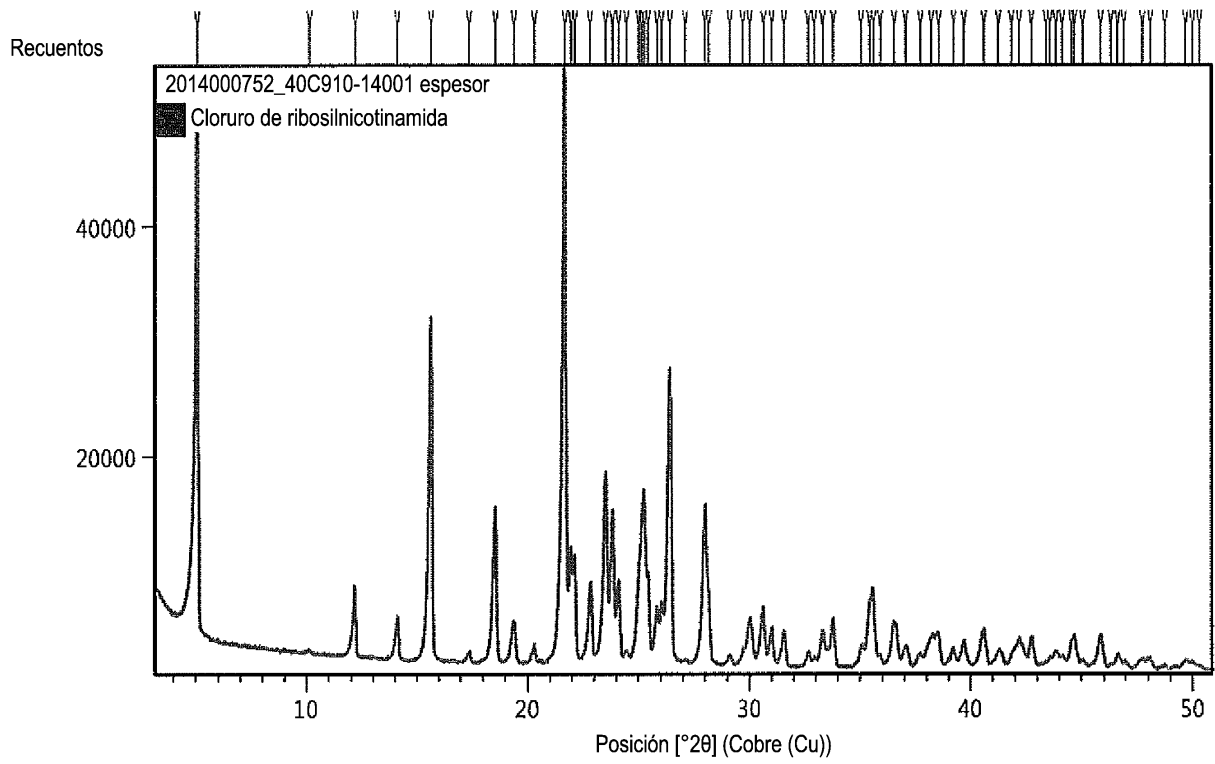


Fig. 2

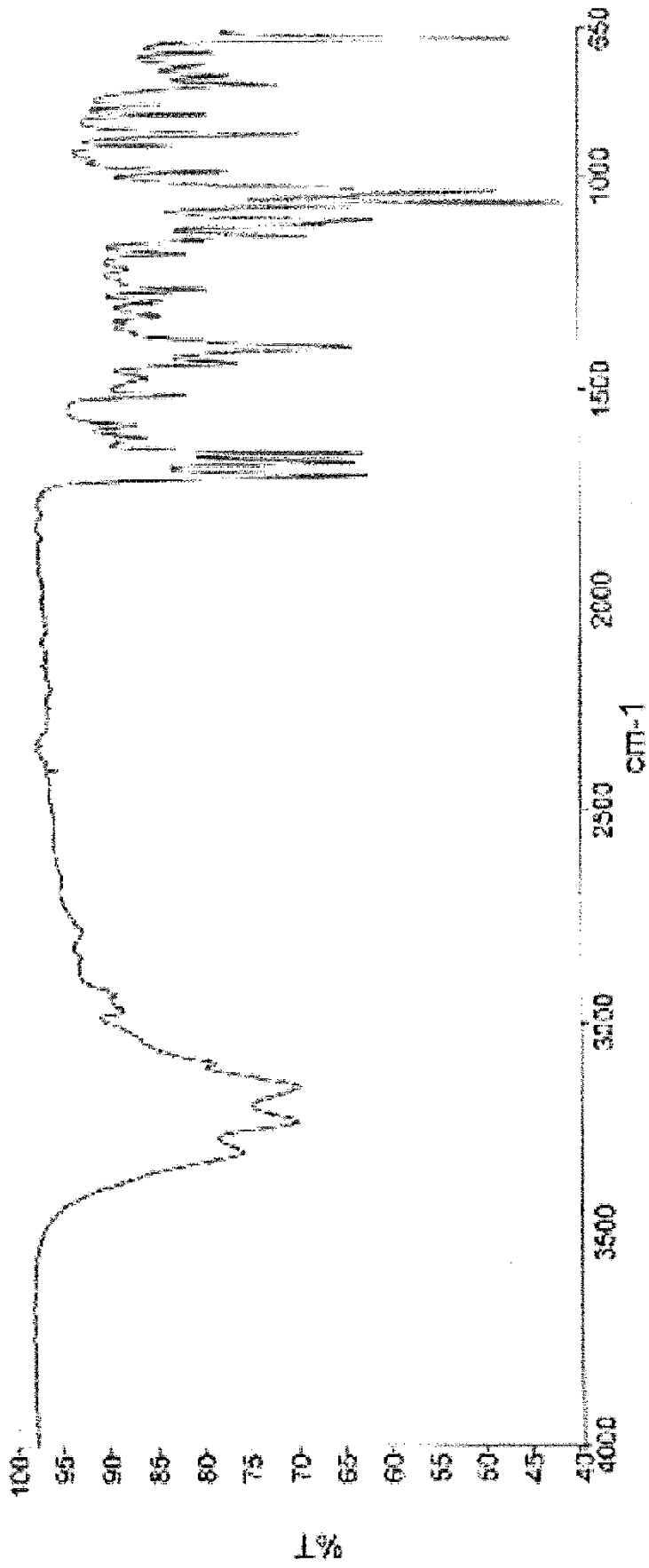
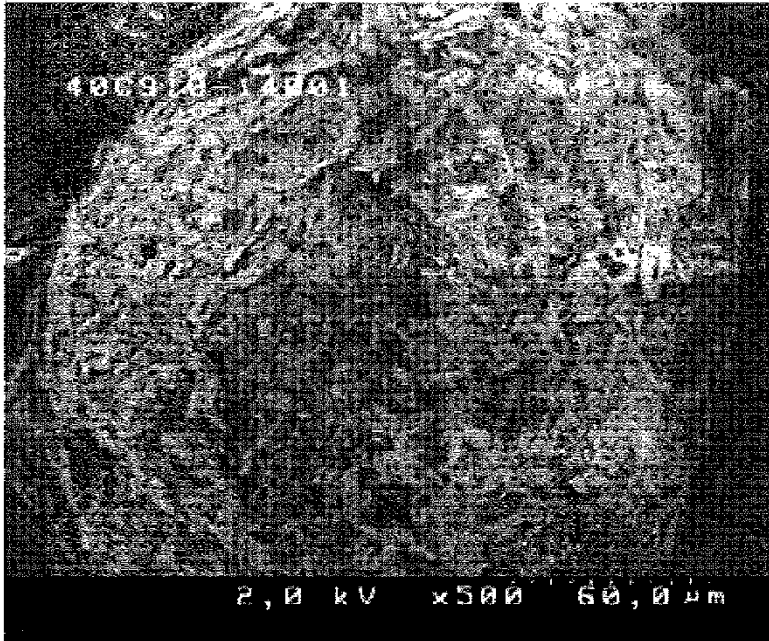


Fig. 3

A



B

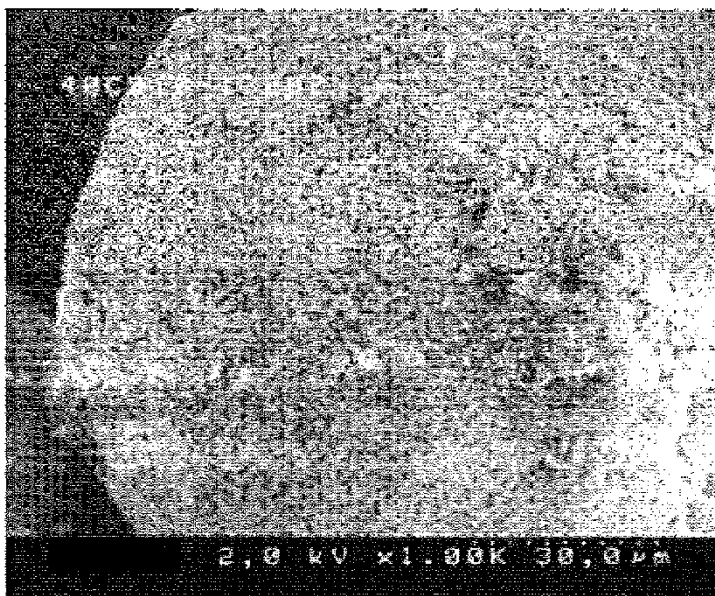


Fig. 4

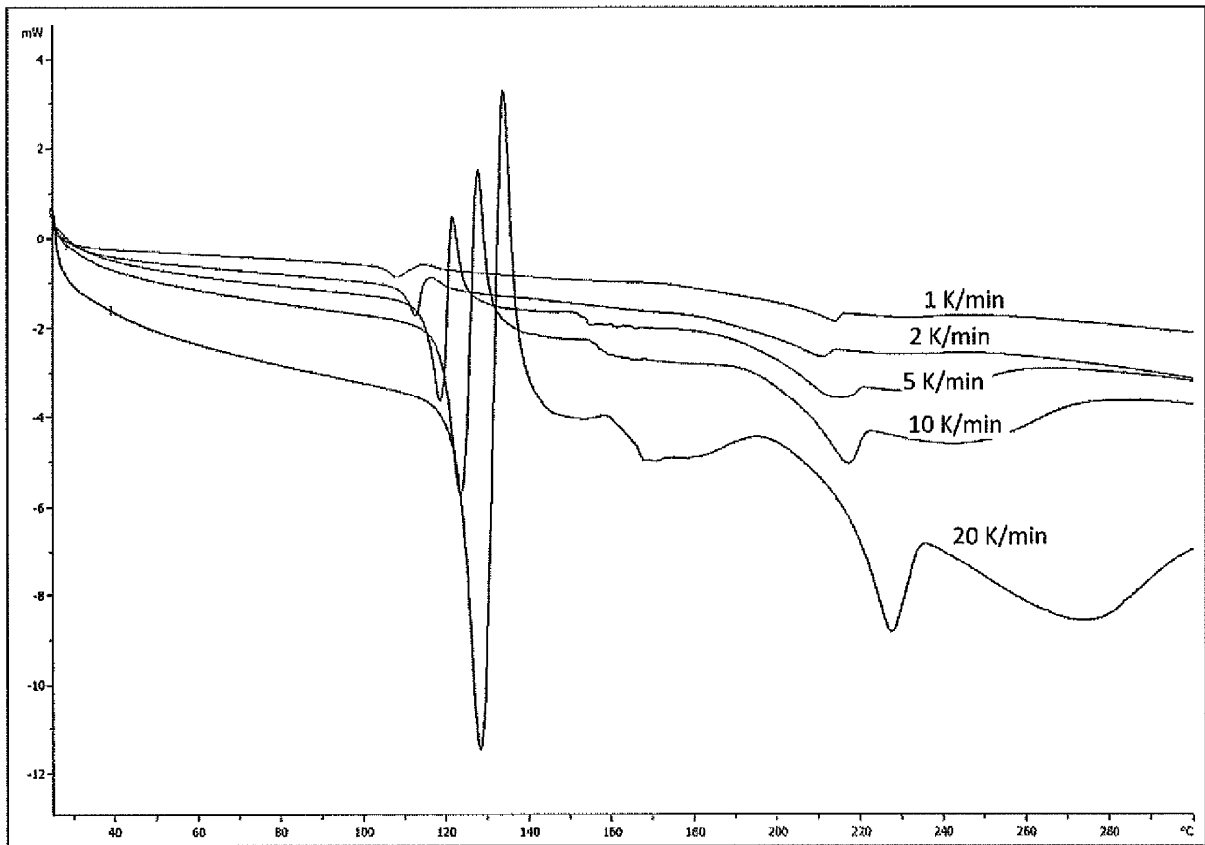


Fig. 5

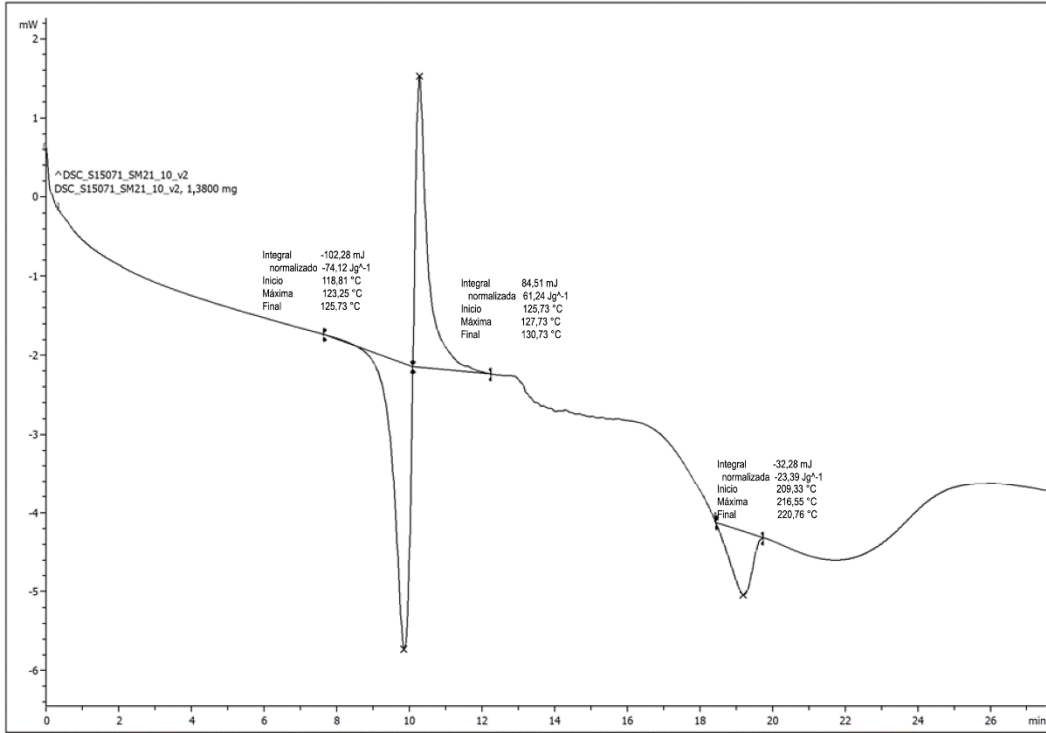


Fig. 6

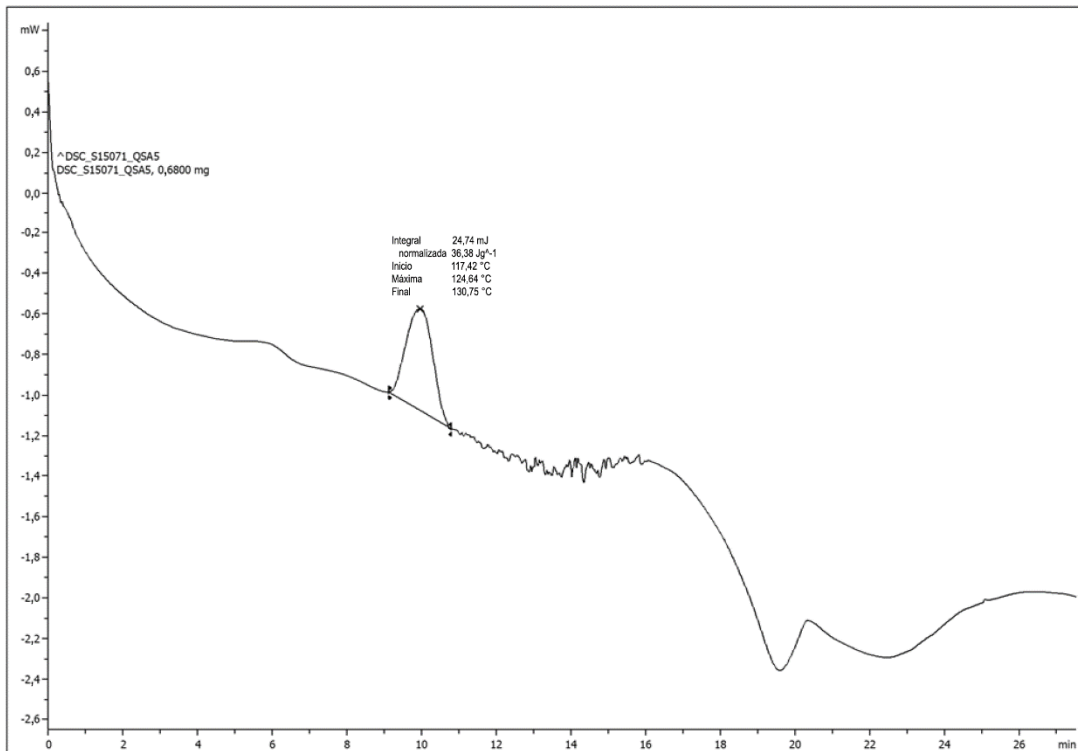


Fig. 7

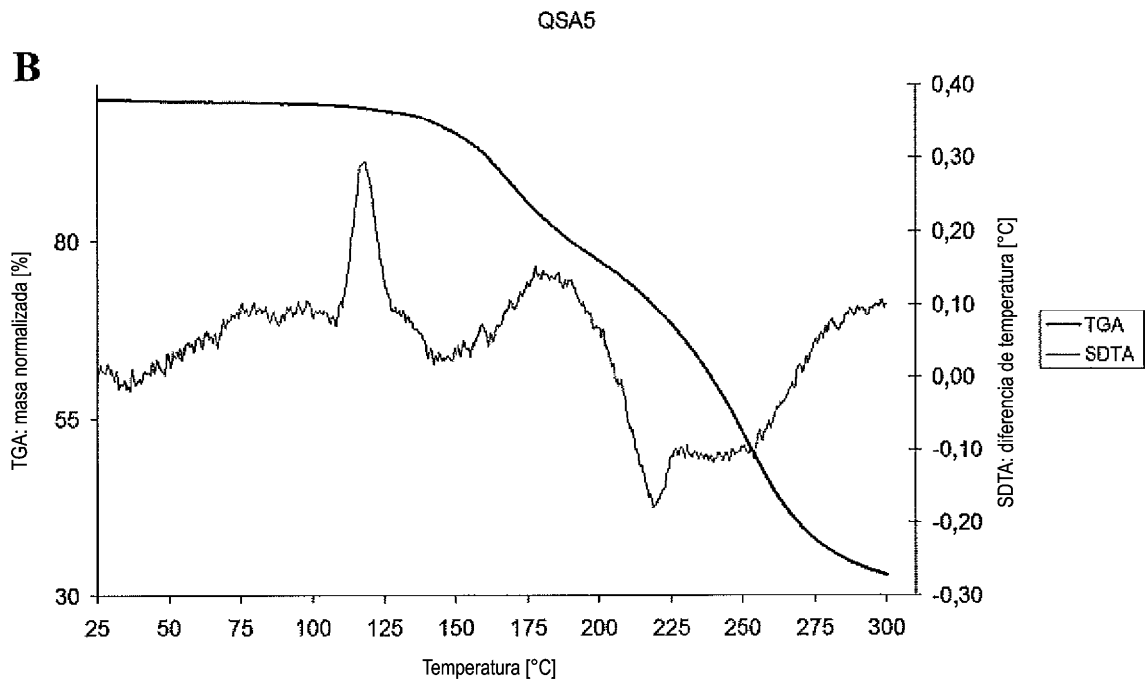
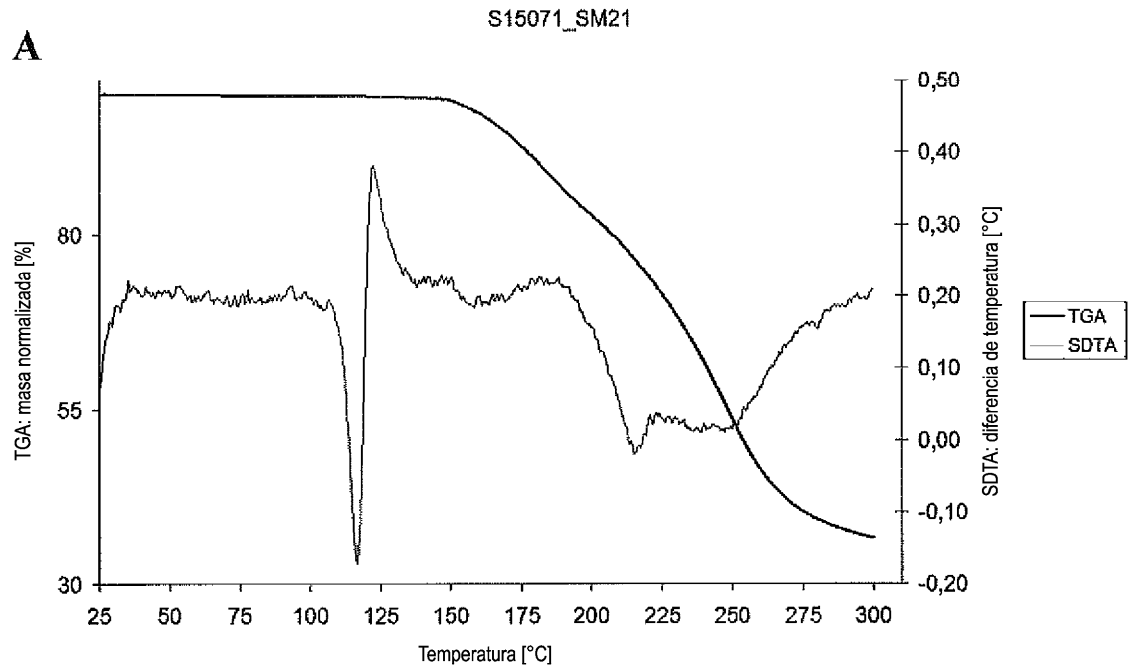


Fig. 8

A

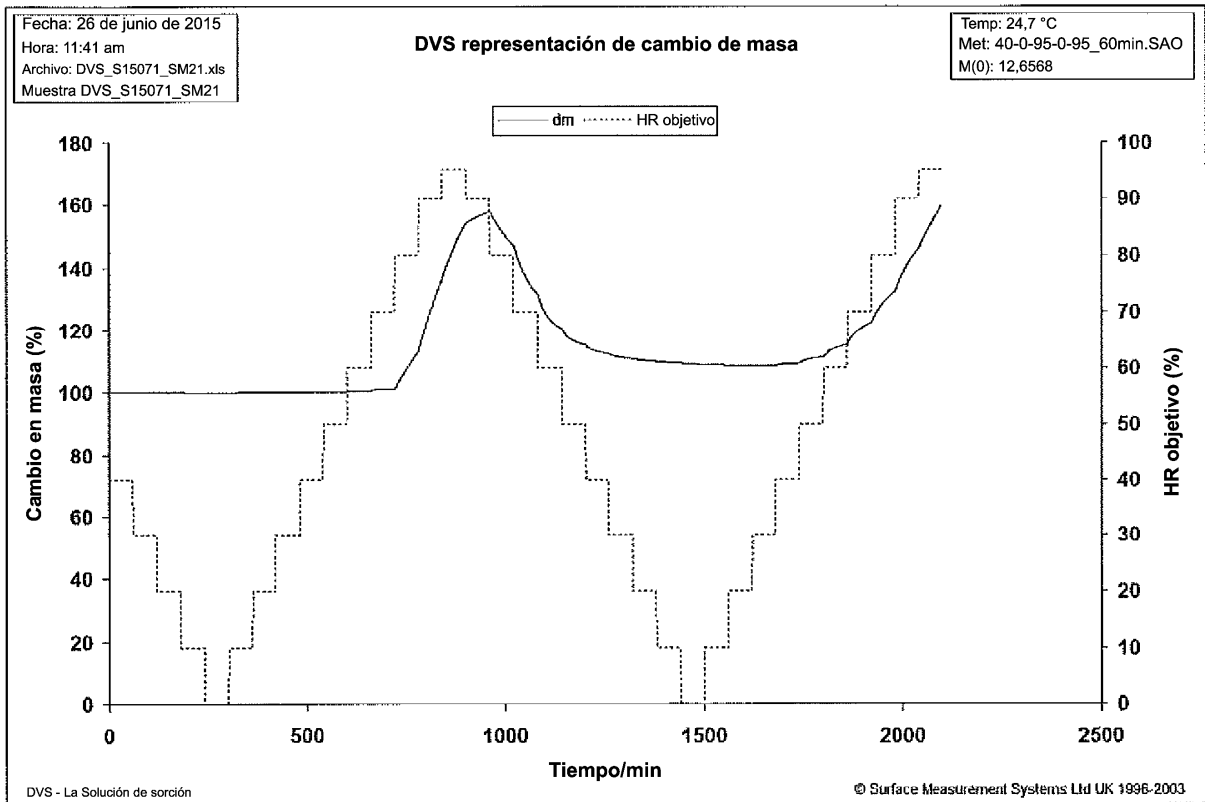


Fig. 8

B

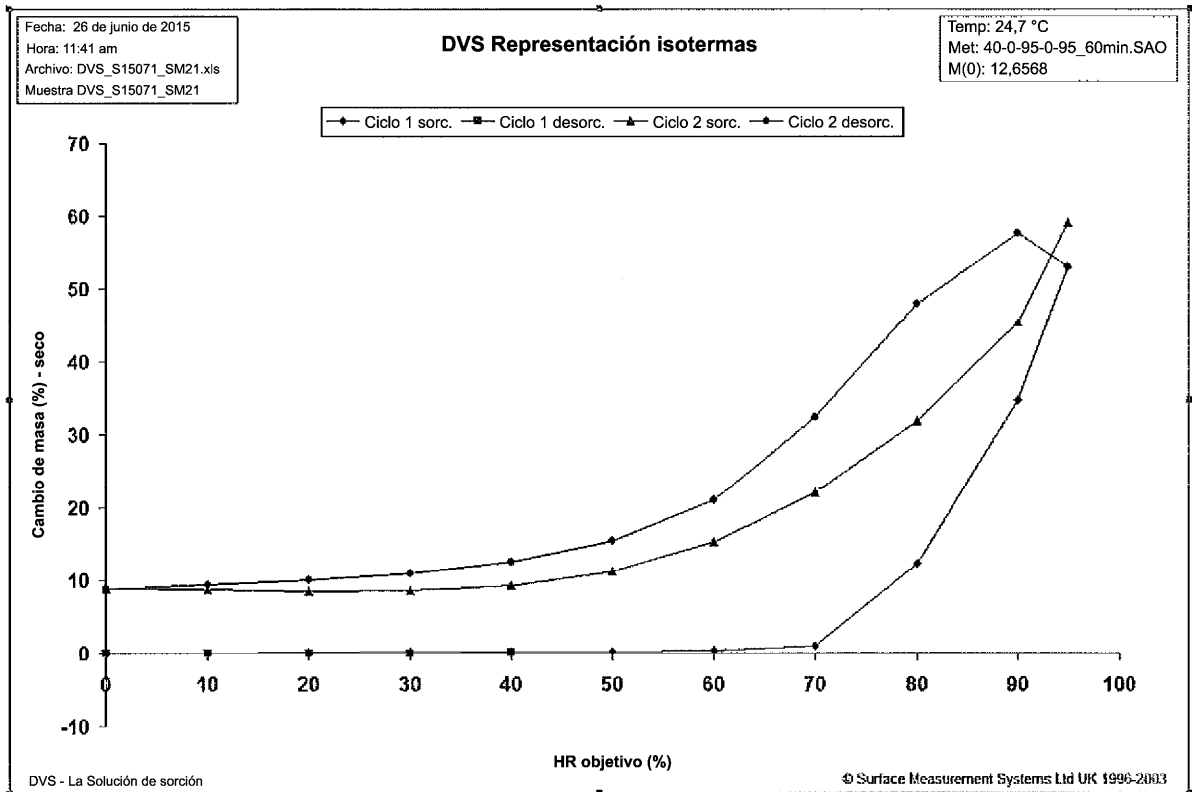


Fig. 9

A

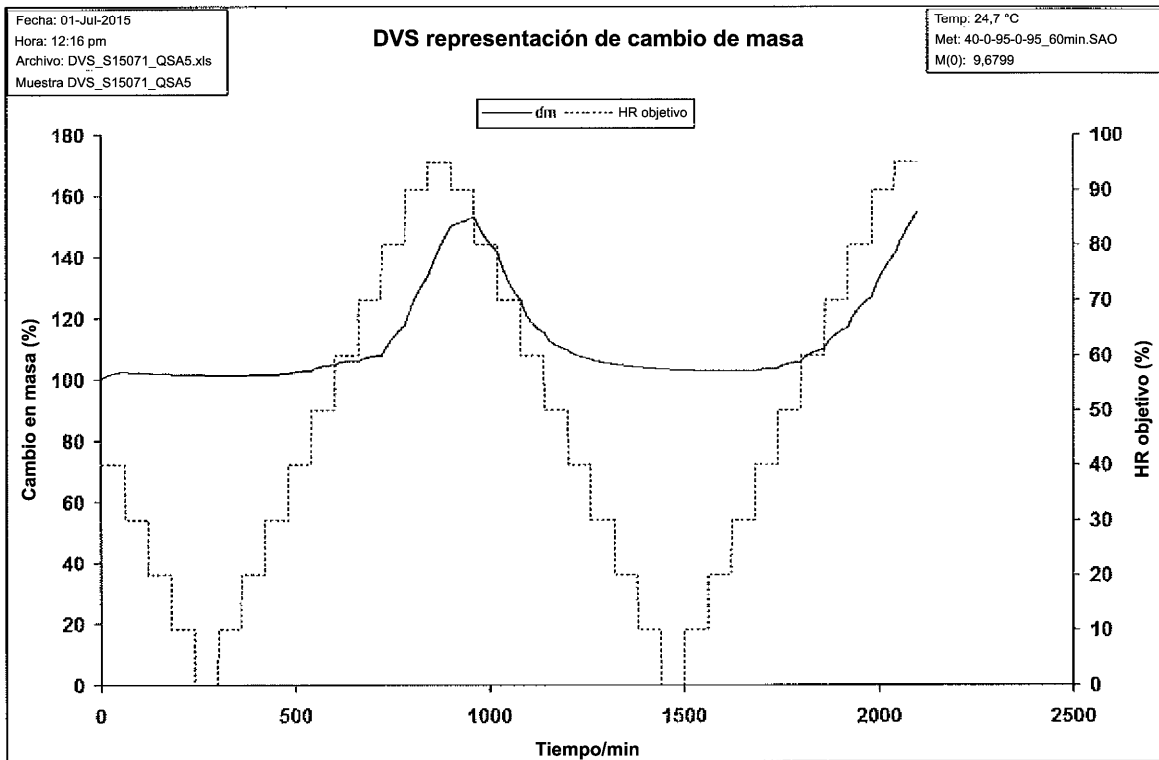


Fig. 9

B

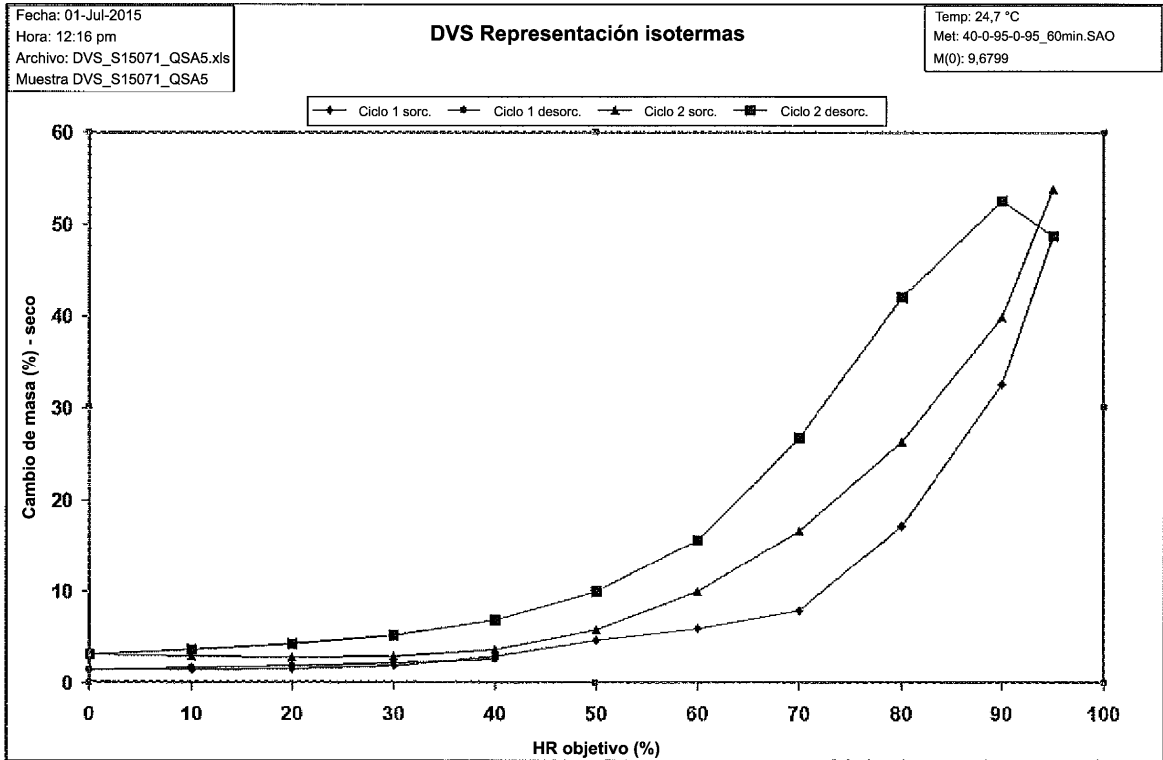


Fig. 10

