

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 905**

51 Int. Cl.:
C07D 403/12 (2006.01)
C07K 5/10 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 38/07 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08726147 .5**
96 Fecha de presentación: **27.02.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2114924**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.11.2009**

54 Título: **Co-cristales y composiciones farmacéuticas que los comprenden**

30 Prioridad:
27.02.2007 US 903587 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.05.2012

73 Titular/es:
**VERTEX PHARMCEUTICALS INCORPORATED
130 WAVERLY STREET
CAMBRIDGE, MA 02139-4242, US**

72 Inventor/es:
**CONNELLY, Patrick R.;
KADIYALA, Irina;
STAVROPOLUS, Kathy;
ZHANG, Yuegang;
JOHNSTON, Steve;
BHISSETTI, Govinda Rao;
JURKAUSKAS, Valdas y
ROSE, Peter**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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).

ES 2 379 905 T3

DESCRIPCIÓN

Co-cristales y composiciones farmacéuticas que los comprenden

Antecedentes de la invención

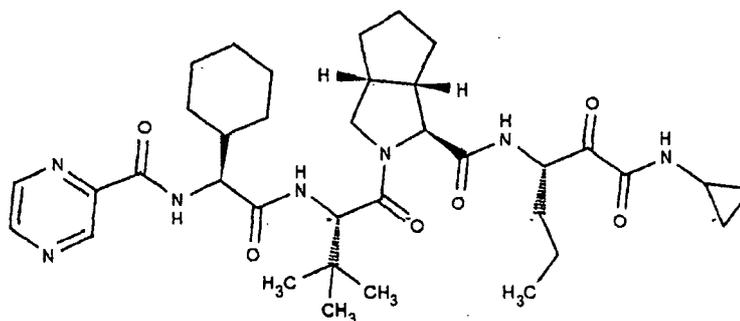
- 5 La infección por el virus de la hepatitis C ("VHC") es un problema médico humano fascinante. Se reconoce al VHC como el agente causante de la mayoría de casos de hepatitis no A, no B, con una frecuencia en seres humanos estimada del 3% globalmente [A. Alberti y col., "Natural History of Hepatitis C," J. Hepatology, 31 (Supl. 1), pág. 17-24 (1999)]. Casi cuatro millones de individuos pueden estar infectados solo en Estados Unidos [M. J. Alter y col., "The Epidemiology of Viral Hepatitis in the United States, Gastroenterol. Clin. North Am., 23, pág. 437-455 (1994); M. J. Alter "Hepatitis C Virus Infection in the United States," J. Hepatology, 31 (Supl. 1), pág. 88-91 (1999)].
- 10 Tras la primera exposición a VHC, solo aproximadamente el 20% de los individuos infectados desarrollan hepatitis clínica aguda mientras que otros parecen resolver la infección espontáneamente. Casi en el 70% de los casos, sin embargo, el virus establece una infección crónica que persiste durante décadas [S. Iwanson, "The Natural Course of Chronic Hepatitis," FEMS Microbiology Reviews, 14, pág. 201-204 (1994); D. Lavanchy, "Global Surveillance and Control of Hepatitis C," J. Viral Hepatitis, 6, pág. 35-47 (1999)]. Esto normalmente da como resultado un empeoramiento recurrente y progresivo de la inflamación del hígado, que a menudo conduce a patologías más graves, tales como cirrosis y carcinoma hepatocelular [M. C. Kew, "Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma", FEMS Microbiology Reviews, 14, pág. 211-220 (1994); I. Saito y col., "Hepatitis C Virus Infection is Associated with the Development of Hepatocellular Carcinoma," Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 87, pág. 6547-6549 (1990)]. Desafortunadamente, no hay tratamientos ampliamente eficaces para debilitar el progreso de VHC crónico.
- 15
- 20 El genoma del VHC codifica una poliproteína de 3010-3033 aminoácidos [Q. L. Choo, y col., "Genetic Organization and Diversity of the Hepatitis C Virus," Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 88, pág. 2451-2455 (1991); N. Kato y col., "Molecular Cloning of the Human Hepatitis C Virus Genome From Japanese Patients with Non-A, Non-B Hepatitis," Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 87, pág. 9524-9528 (1990); A. Takamizawa y col., "Structure and Organization of the Hepatitis C Virus Genome Isolated From Human Carriers," J. Virol., 65, pág. 1105-1113 (1991)]. Se presume que las proteínas no estructurales (NS) de VHC proporcionan la maquinaria catalítica esencial para la replicación vírica. Las proteínas NS se obtienen por escisión proteolítica de la poliproteína [R. Bartenschlager y col., "Nonstructural Protein 3 of the Hepatitis C Virus Encodes a Serine-Type Proteinase Required for Cleavage at the NS3/4 and NS4/5 Junctions," J. Virol., 67, pág. 3835-3844 (1993); A. Grakoui y col., "Characterization of the Hepatitis C Virus-Encoded Serine Proteinase: Determination of Proteinase-Dependent Polyprotein Cleavage Sites," J. Virol., 67, pág. 2832-2843 (1993); A. Grakoui y col., "Expression and Identification of Hepatitis C Virus Polyprotein Cleavage Products," J. Virol., 67, pág. 1385-1395 (1993); L. Tomei y col., "NS3 is a serine protease required for processing of hepatitis C virus polyprotein", J. Virol., 67, pág. 4017-4026 (1993)].
- 25
- 30 La proteína NS 3 de VHC (NS3) es esencial para la replicación vírica y la infectividad [Kolykhalov, J. Virology, Volumen 74, pág. 2046 -2051 2000 "Mutations at the HCV NS3 Serine Protease Catalytic Triad abolish infectivity of HCV RNA in Chimpanzees]. Se sabe que las mutaciones en el virus de la fiebre amarilla la proteasa NS3 disminuyen la infectividad viral [Chambers, T. J. y col., "Evidence that the N-terminal Domain of Nonstructural Protein NS3 From Yellow Fever Virus is a Serine Protease Responsible for Site-Specific Cleavages in the Viral Polyprotein", Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 87, pág. 8898-8902 (1990)]. Se ha demostrado que los 181 primeros aminoácidos de NS3 (restos 1027-1207 de la poliproteína vírica) contienen el dominio serina proteasa de NS3 que procesa los cuatro sitios aguas abajo de la poliproteína VHC [C. Lin y col., "Hepatitis C Virus NS3 Serine Proteinase: Trans-Cleavage - Requirements and processing Kinetics", J. Virol., 68, pág. 8147-8157 (1994)].
- 35
- 40 La serina proteasa NS3 de VHC y su cofactor asociado, NS4A, ayudan a procesar todas las enzimas víricas y, de esta manera, se considera esencial para la replicación vírica. Este procesamiento parece ser análogo al realizado por el virus de inmunodeficiencia humano la aspartil proteasa, que está implicada también en un procesamiento de enzimas virales. Los inhibidores de la proteasa del VIH, que inhiben el procesamiento de proteínas virales son agentes antivirales potentes en el hombre, indicando que la interrupción de esta fase del ciclo de vida viral da como resultado agentes terapéuticamente activos. En consecuencia, la serina proteasa NS3 del VHC también es una diana atractiva para el descubrimiento de fármacos.
- 45
- 50 Hasta hace poco, la única terapia establecida para la enfermedad por VHC era el tratamiento con interferones. Sin embargo, los interferones tienen efectos secundarios significativos [M. A. Wlaker y col., "Hepatitis C Virus: An Overview of Current Approaches and Progress," DDT, 4, pág. 518-29 (1999); D. Moradpour y col., "Current and Evolving Therapies for Hepatitis C," Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 11, pág. 1199-1202 (1999); H. L. A. Janssen y col. "Suicide Associated with Alfa-Interferon Therapy for Chronic Viral Hepatitis," J. Hepatol., 21, pág. 241-243 (1994); P. F. Renault y col., "Side Effects of Alpha Interferon," Seminars in Liver Disease, 9, pág. 273-277 (1989)] and induce long term remission in only a fraction (~ 25%) of cases [O. Weiland, "Interferon Therapy in Chronic Hepatitis C Virus Infection", FEMS Microbiol. Rev., 14, pág. 279-288 (1994)]. Introducciones recientes de formas pegiladas del interferón (PEG-INTRON® y PEGASYS®) y la terapia de combinación de ribavirina e interferón (REBETROL®) han dado como resultado solo mejoras modestas en las tasas de remisión y solo reducciones parciales en los efectos secundarios. Además, las perspectivas para vacunas anti-VHC eficaces siguen siendo
- 55

inciertas.

Por tanto, existe la necesidad de terapias anti-VHC más eficaces. Dichos inhibidores tendrían potencial terapéutico como inhibidores de proteasa, particularmente como inhibidores de serina proteasa, y más particularmente como inhibidores de proteasa NS3 del VHC. Específicamente, dichos compuestos pueden ser útiles como agentes antivirales, particularmente como agentes anti-VHC.

5

El VX-950, un inhibidor de VHC con su estructura mostrada a continuación es el compuesto que se necesita. El VX-950 se describe en la Publicación PCT Número WO 02/18369



Los documentos de la técnica anterior Weissbuch I. y col. publicado en Acta Crystallographica Section B (1995), Vol. B51, páginas 115-148; Almarsson Ö. y col. publicado en Chemical Communications, 1 enero 2004, páginas 1889-1896; Vishweshwar P. y col. publicado en Journal of Pharmaceutical Science (2006), Vol. 95(3), páginas 499-516 así como en el documento WO 2003/074474 se refieren todos a la preparación de co-cristales.

10

Los documentos WO 2004/078161 y WO 2006/007448 se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden un co-cristal de un ingrediente farmacéutico activo (API) y un compuesto formador de co-cristal.

15

El documento WO 2004/064762 se refiere a nuevos co-cristales, incluyendo co-cristales que comprenden una sal de un agente activo, tal como sal cloruro de un ingrediente farmacéutico activo.

El documento WO 2007/098270 describe composiciones y co-cristales cada uno de los cuales comprende VX-950 y un formador de co-cristal seleccionado entre el grupo que consiste en ácido salicílico, ácido 4-amino salicílico y ácido oxálico.

20

El documento WO 2005/123076 se refiere a composiciones, formas y formulaciones farmacéuticas de VX-950 y a usos del mismo. El documento WO 2006/050250 se refiere a terapias antivirales y composiciones que comprenden VX-950 para tratamiento o prevención de infecciones por Hepatitis C en pacientes.

Sumario de la invención

En general, la presente invención se refiere a composiciones que contienen el inhibidor de VHC VX-950 y a un formador de co-cristal específico. Un formador de co-cristal es un excipiente farmacológicamente inerte que altera la forma del cristal de un fármaco sólido por formación de co-cristales, clatratos u otras formas sólidas cristalinas. Está dentro del significado de "co-formador". En ciertas circunstancias, VX-950 y el formador de co-cristal juntos pueden formar una composición cristalina, es decir, un co-cristal. En comparación con sus formas libres, los co-cristales de VX-950 específicos son ventajosos puesto que poseen disolución mejorada, mayor solubilidad acuosa y mayor estabilidad física en estado sólido que las dispersiones de VX-950 amorfas. Los co-cristales de VX-950 específicos proporcionan una masa reducida de la forma de dosificación y, por lo tanto, una menor carga de píldora, puesto que los co-cristales de VX-950 presentan también mayores densidades volumétricas respecto a las formas amorfas. Adicionalmente, los co-cristales de VX-950 proporcionan ventajas de fabricación respecto a las fórmulas amorfas que requieren secado por pulverización, extrusión en estado fundido, liofilización o precipitación.

25

30

En un aspecto, la composición proporcionada mediante la presente invención contiene VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico como un compuesto formador de co-cristal. En algunas realizaciones, la relación molar de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico está en el intervalo de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5 (por ejemplo, aproximadamente 1:1). En algunas realizaciones, el co-cristal tiene al menos dos de los cuatro picos de difracción de rayos X en polvo a aproximadamente 17,61, 18,07, 18,87, 19,68 y 20,75, cada uno con una desviación típica de aproximadamente $\pm 0,3^\circ$ 2-Theta. En algunas realizaciones, el co-cristal tiene un pico en su termograma de DSC a aproximadamente 191,19 °C, con una desviación típica de aproximadamente ± 5 °C. En otras realizaciones, el co-cristal tiene al menos dos de los cuatro picos de difracción de rayos X en polvo a aproximadamente 17,6, 18,0, 18,9, 19,7 y 20,8, cada uno con una desviación típica de aproximadamente $\pm 0,3^\circ$ 2-Theta. En otras realizaciones más, el co-cristal tiene un pico en su termograma de DSC de aproximadamente 191 °C, con una desviación típica de aproximadamente ± 5 °C.

40

45

En otro aspecto, la invención proporciona una composición que contiene VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico como un formador de co-cristal, y un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en acetonitrilo, acetato de etilo, etanol, acetona, diclorometano y metil terc-butil éter. En algunas realizaciones, VX-950, el formador de co-cristal y el disolvente juntos pueden tomar la forma cristalina (es decir, formar un co-cristal). Debido a la presencia del disolvente, el co-cristal puede ser un solvato. En algunas otras realizaciones, el disolvente es acetonitrilo. En algunas otras realizaciones, la relación molar de VX-950 y acetonitrilo está en el intervalo de 1:0,05 a aproximadamente 1:1 (por ejemplo, aproximadamente 1:0,34). En algunas realizaciones, el co-cristal tiene al menos dos de los cuatro picos de difracción de rayos X en polvo a aproximadamente 7,711, 8,631, 9,723 y 9,959° 2-Theta, cada uno con una desviación típica de aproximadamente +/- 0,3° 2-Theta. En algunas realizaciones, el co-cristal tiene un pico de DSC en su termograma de DSC a aproximadamente 184,71 °C, con una desviación típica de aproximadamente +/- 5 °C. En otras realizaciones, el co-cristal tiene al menos dos de los cuatro picos de difracción de rayos X en polvo a aproximadamente 7,7, 8,6, 9,7 y 10,0° 2-Theta, cada uno con una desviación típica de aproximadamente +/- 0,3° 2-Theta. En otras realizaciones más, el co-cristal tiene un pico de DSC en su termograma de DSC a aproximadamente 185 °C, con una desviación típica de aproximadamente +/-5 °C.

En algunas realizaciones adicionales, la relación molar de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico está en el intervalo de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5 (por ejemplo, aproximadamente 1:1). En algunas realizaciones, el disolvente es acetonitrilo. En otras realizaciones adicionales más, la relación molar de VX-950 y acetonitrilo es de aproximadamente 1:0,05 a aproximadamente 1:0,5 (por ejemplo, aproximadamente 1:0,14). En algunas realizaciones adicionales, el co-cristal tiene al menos dos de los cuatro picos de difracción de rayos X en polvo a aproximadamente 7,684, 8,599, 9,605, 9,938° 2-Theta, cada uno con una desviación típica de aproximadamente +/- 0,3° 2-Theta. En algunas realizaciones, el co-cristal tiene un pico de DSC en su termograma de DSC a aproximadamente 190,78 °C, con una desviación típica de aproximadamente +/- 5 °C. En algunas realizaciones adicionales, el co-cristal tiene al menos dos de los cuatro picos de difracción de rayos X en polvo a aproximadamente 7,7, 8,6, 9,6, 9,9° 2-Theta, cada uno con una desviación típica de aproximadamente +/- 0,3° 2-Theta. En algunas realizaciones, el co-cristal tiene un pico de DSC en su termograma de DSC a aproximadamente 191 °C, con una desviación típica de aproximadamente +/-5 °C.

En algunas realizaciones, VX-950 y el formador de co-cristal juntos toman la forma cristalina (es decir, forman un co-cristal). En algunas realizaciones, la relación molar de VX-950 y el formador de co-cristal está en el intervalo de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5 (por ejemplo, aproximadamente 1:1).

El VX-950 y el co-formador (por ejemplo, tomando el VX-950 y el co-formador juntos pueden formar una co-forma (por ejemplo, tomando la forma cristalina y de este manera formando un co-cristal). Como se usa en el presente documento, el término "co-forma" se refiere a una sustancia de una sola fase cristalina que contiene un ingrediente farmacéutico activo y uno o más ingredientes inactivos (tal como el "co-formador" usado en el presente documento) en una proporción estequiométrica fija. El término "co-forma" abarca "co-cristal" como se usa en el presente documento. La relación molar de VX-950 y el co-formador puede estar en el intervalo de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5 (por ejemplo, aproximadamente 1:1).

En algunas realizaciones, VX-950 y el co-formador forman juntos una co-forma (por ejemplo, tomando la forma cristalina y de esta manera formando un co-cristal). En algunas realizaciones, la relación molar de VX-950 y el co-formador está en el intervalo de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:40.

Estas composiciones pueden tener aplicaciones, entre otros, en el tratamiento de enfermedades implicadas en o asociadas con VHC. Asimismo, también dentro del alcance de la invención, están composiciones farmacéuticas cada una de las cuales contiene VX-950 y el formador de co-cristal ácido 4-hidroxibenzoico en una relación molar apropiada. La composición farmacéutica puede contener opcionalmente un disolvente (por ejemplo, acetonitrilo, acetato de etilo, etanol o acetona) para formar un solvato. Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas pueden contener adicionalmente un diluyente, disolvente, excipiente, vehículo o agente de solubilización.

Aún dentro del alcance de la presente invención hay un procedimiento para fabricar un co-cristal descrito anteriormente. El procedimiento puede incluir las etapas de (a) proporcionar VX-950, (b) proporcionar el formado de co-cristal ácido 4-hidroxibenzoico, (c) moler, calentar, co-sublimar, co-fundir o poner en contacto en solución VX-950 con el formador de co-cristal en condiciones de cristalización para formar un co-cristal en fase sólida, y (d) opcionalmente aislar el co-cristal formado en la etapa (c).

Aún dentro del alcance de la presente invención hay un procedimiento para modular una propiedad química o física de interés de un co-cristal descrito anteriormente. El procedimiento puede incluir las etapas de (a) medir la propiedad química o física de interés para VX-950 y el formador de co-cristal, (b) determinar la fracción en moles del VX-950 y el formador de co-cristal que daría como resultado la modulación deseada de la propiedad química o física WO 2008/106151 de interés y (c) preparar el co-cristal con la fracción molar determinada en la etapa (b).

Las composiciones y co-cristales de la presente invención pueden usarse para tratar enfermedades implicadas en o asociadas con VHC. De esta manera, también dentro del alcance de la presente invención está proporcionar co-cristales de la presente invención para su uso en el tratamiento de dichas enfermedades que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un co-cristal de la presente

invención o una composición de la presente invención.

5 Las composiciones y co-cristales de la presente invención pueden usarse también como semillas para preparar co-cristales adicionales que contienen un ingrediente activo que pueden ser igual a o diferentes de VX-950 y un formador de co-cristal que puede ser igual a o diferente de. Por ejemplo, una pequeña cantidad de un co-cristal de la presente invención puede ponerse en una solución que contiene el ingrediente activo deseado y el formador de co-cristal, y se permite que la mezcla se asiente, de manera que el co-cristal adicional puede formarse con y crecer fuera del co-cristal existente.

10 Adicionalmente, las composiciones y co-cristales de la presente invención pueden usarse como herramientas de investigación. Por ejemplo, pueden usarse para estudiar las propiedades farmacológicas (tales como biodisponibilidad, metabolismo y eficacia) de VX-950 en diferente forma y condición o para desarrollar diversas formulaciones de VX-950 para un mejor suministro y absorción.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra un cromatógrafo HPLC representativo usado para determinar el progreso de la formación del co-cristal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico.

15 La Figura 2 muestra un espectro de RMN de ^1H del co-cristal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico.

La Figura 3 muestra el XRPD del co-cristal de VX-950 y ácido 4-aminosalicílico como un solvato de acetonitrilo (Referencia).

La Figura 4 muestra un espectro de DSC del co-cristal de VX-950 y ácido 4-amino salicílico como un solvato de acetonitrilo (Referencia).

20 La Figura 5 muestra un espectro de TGA del co-cristal de VX-950 y ácido 4-amino salicílico como un solvato de acetonitrilo (Referencia).

La Figura 6 muestra un espectro de TGA del co-cristal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico.

La Figura 7 muestra un espectro de DSC del co-cristal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico.

La Figura 8 muestra un patrón de XRD del co-cristal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico.

25 La Figura 9 muestra un patrón de XRD del co-cristal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico como un solvato de acetonitrilo.

La Figura 10 muestra un espectro de DSC del co-cristal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico como un solvato de acetonitrilo.

30 La Figura 11 muestra un espectro de TGA del co-cristal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico como un solvato de acetonitrilo.

La Figura 12 muestra un espectro de FTIR del co-cristal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico.

Descripción detallada de la invención

35 Los procedimientos para preparar y caracterizar un co-cristal están bien documentados en la bibliografía. Véase, por ejemplo, Trask y col., Chem. Commun., 2004, 890-891; y O. Almarsson y M. J. Zaworotko, Chem. Commun., 2004, 1889-1896. Estos procedimientos en general son adecuados también para preparar y caracterizar co-cristales de la presente invención.

Adicionalmente, pueden usarse los siguientes procedimientos específicos para identificar formadores de co-cristal adecuados para fabricar co-cristales particularmente co-cristales de la presente invención.

40 La identificación inicial de o la búsqueda de un posible formador de co-cristal para VX-950 puede realizarse en una escala de unos pocos miligramos en una placa de 96 pocillos. La comparación visual de los resultados de XRPD del patrón de difracción de VX-950 cristalino conocido puede usarse como un detector para las nuevas formas cristalinas y/o dimensiones de red cristalina alteradas que podrían indicar la incorporación de un formador de co-cristal en un cristal. Ácido oxálico, ácido 4-amino salicílico y ácido salicílico, etc. se han identificado mediante esta búsqueda inicial como posibles candidatos para formar co-cristales con VX-950.

45 Los resultados de la búsqueda inicial pueden usarse para modelar el trabajo para identificar formadores de co-cristal adicionales para VX-950. Por ejemplo, debido a las mejores propiedades físicas y químicas, el ácido 4-amino salicílico puede usarse como una molécula conductora para identificar otros posibles formadores de co-cristal para VX-950 a través de modelado molecular. Específicamente, un modelo de 4-ASA puede construirse usando el paquete de programa informático Quanta (Accelrys Inc., San Diego, CA) y complejarse con la estructura de una sola molécula de VX-950 obtenida por difracción de rayos X de monocristal. La molécula 4-ASA puede ponerse

50

manualmente en diferentes posiciones alrededor del VX-950 para formar el número máximo de enlaces de hidrógeno entre las dos moléculas. Las coordenadas posicionales de la molécula 4-ASA tienen una energía minimizada mientras que la molécula de VX-950 se mantiene fija. Puede usarse un procedimiento de Newton-Raphson con base adoptada disponible en Quanta para minimizar la energía usando ajustes de defecto y una dieléctrica dependiente de la distancia. El programa informático AutoNom (MDL Information Systems, GmbH) puede usarse para convertir los nombres de los compuestos químicos en el EAFUS de la FDA (Cualquier Cosa Añadida a la Comida, US) y GRAS (Generalmente Considerado como Seguro) listas en las estructuras 2D en el formato SMILES para producir una base de datos de estructuras. Pueden buscarse después en la base de datos nuevos formadores de co-cristal que se adapten al farmacóforo identificado con 4-ASA. Los farmacóforos aceptables tienen una energía local mínima similar a la de VX-950 y 4-ASA.

Puede usarse también DSC para buscar formadores de co-cristal. Al buscar por DSC, las mezclas físicas de formadores de co-cristal con VX-950 que mostraban evidencia de interacciones en fase sólida durante DSC (es decir, la formación de fundido eutéctico) tienen probablemente más posibilidades de formar co-cristales. Para detectar una interacción entre VX-950 y el formador de co-cristal, los componentes pueden combinarse en una relación molar 1:1 y someterse a un procedimiento de rampa de temperatura de DSC desde temperatura ambiente hasta, por ejemplo, 300 °C con incrementos de 10 °C. Se seleccionan combinaciones que muestran un nuevo acontecimiento térmico (es decir, una endotermia) que difiere de temperatura de las endotermias de los componentes puros. Cuando se observa la nueva transición térmica, además de aquella de uno de los componentes originales, la relación molar entre VX-950 y el formador de co-cristal puede ajustarse entonces en un intento de producir la nueva transición térmica únicamente. Las temperaturas de transición observadas pueden representarse como una función de la composición para producir diagramas de fase para las mezclas binarias. Las combinaciones de VX-950 y el formador de co-cristal que producen nuevas transiciones térmicas en DSC pueden aumentarse de escala para producir mayores cantidades (por ejemplo, gramos) como se ha descrito anteriormente.

Las mezclas de VX-950 y formadores de co-cristal con nuevas transiciones térmicas pueden producirse en gran cantidad (es decir, aumentado de escala) por ejemplo, usando un molino de bolas, evaporación con disolvente, fusión con y sin disolventes, conversión en suspensión, combinación, sublimación o modelado. Algunos de estos procedimientos se describen en detalle más adelante. Los productos preparados de esta manera pueden analizarse o caracterizarse por dichos procedimientos conocidos, tales como XRPD, TGA y DSC, y su solubilidad y estabilidad en medio acuoso puede medirse también por procedimientos conocidos en la técnica.

Molino de bolas: Se mezclan cantidades equimolares de VX-950 y un formador de co-cristal con un disolvente apropiado. La mezcla se muele después usando un aparato de molino de bolas, por ejemplo, Retsch MM200 (GlenMills Inc., Clifton, NJ) durante 3 horas a una frecuencia de 15 Hz. La mezcla se pone después en el compartimento de molienda fabricado de corindón sinterizado. Después de la molienda, el material se pone en viales de centelleo de tapón roscado (sin tapar) y se seca al vacío a temperatura ambiente. Los análisis de XRPD y DSC se realizaron para caracterizar la mezcla resultante.

Fusión en un Bloque de Reacción: Se mezclan cantidades equimolares de VX-950 y el formador de co-cristal, con o sin un disolvente. La mezcla se pone después en un bloque de reacción, por ejemplo, el Modelo RR98072 de Radleys Discovery Technologies (Essex, UK) con la tapa cerrada y se calienta a la temperatura identificada por DSC de la nueva transición térmica. La mezcla se mantiene después durante un periodo de tiempo a la temperatura de transición antes de que el bloque de reacción se abra y la mezcla resultante se enfría en condiciones ambiente.

Evaporación del Disolvente: VX-950 y un formador de co-cristal potencial se disuelven por separado en un disolvente volátil (por ejemplo, diclorometano o metil terc-butil éter) o una mezcla de disolventes (por ejemplo, tolueno:acetonitrilo 50:50). La disolución puede estar ayudada por agitación y sonicación hasta que se obtiene una solución transparente. La solución de VX-950 se mezcla después con la solución formadora del co-cristal en un vial de centelleo de tapón roscado a la relación molar deseada. Los viales se ponen destapados a presión reducida y se permite que el disolvente se evapore hasta sequedad, típicamente durante un periodo de varios días. Se obtiene un material sólido (cristalino) y se analiza.

Como se ha mencionado anteriormente, los co-cristales de la presente invención pueden analizarse por procedimientos conocidos en la técnica para caracterizar materiales sólidos o cristalinos. Los ejemplos de procedimientos de caracterización incluyen análisis termogravimétrico (TGA), calorimetría de exploración diferencial (DSD), difracción de rayos X en polvo (XRPD), análisis de solubilidad, adsorción de vapor dinámica, análisis de gas desprendido por infrarrojos y estabilidad de la suspensión. Puede usarse TGA para investigar la presencia de disolventes residuales en una mezcla de co-cristal, y para identificar la temperatura a la que ocurre la descomposición de cada muestra de co-cristal. Puede usarse DSC para buscar las termotransiciones que ocurren en una muestra de co-cristal como una función de la temperatura y determinar el punto de fusión de cada muestra de co-cristal. Puede usarse XRPD para la caracterización estructural del co-cristal. El análisis de solubilidad puede realizarse para reflejar los cambios en el estado físico de cada muestra de co-cristal. Puede usarse cualquier análisis de estabilidad en suspensión para determinar la estabilidad química de una muestra de co-cristal en un disolvente. Se describe en gran detalle algunos de estos procedimientos.

Difracción de Rayos X en Polvo (XRPD): Puede usarse XRPD para caracterizar la forma física del material registrando su patrón original y controlando los cambios en el patrón con el tiempo. El patrón de XRPD puede obtenerse a temperatura ambiente en modo reflexión, por ejemplo, usando un difractómetro Bruker D8 Discover que está equipado con una fuente de tubos sellados y un detector de área Hi-Star (Bruker AXS, Madison, WI, EE.UU.).

5 Un tubo de rayos X diana de cobre (Siemens) puede hacerse funcionar, por ejemplo, a 40 kV y mA. El monocromador de grafito y colimador de 0,5 mm proporcionado por Bruker pueden usarse para producir un rayo monocromático paralelo (CuK α , $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). La distancia entre la muestra y el detector puede ser de aproximadamente 30 cm. La muestra puede ponerse en una oblea de fondo cero (por ejemplo, The Gem Dugout, State College, PA) que después se sitúa y se centra sobre la plataforma XYZ. Los datos pueden adquirirse usando el programa informático GADDS para Windows NT versión 4.1.16 (Bruker AXS, Madison, WI, EE.UU.). Pueden registrarse dos fotogramas con un tiempo de exposición de 120 segundos por fotograma, cada uno a 2 ángulos 2θ diferentes: 8° y 26° 2-Theta. La muestra se hace oscilar en ambas dirección X e Y con una amplitud de 1 mm durante la exposición. Los datos pueden integrarse después posteriormente en un intervalo de 0° a 41° 2-Theta con un tamaño de etapa de $0,02^\circ$ 2-Theta y combinarse en un patrón continuo. Puede usarse una placa de Corindón (NIST standard 1976) para calibrar el instrumento.

20 Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC): Puede usarse DSC para detectar transiciones térmicas que ocurren en la muestra como una función de la temperatura y determinar el punto de fusión de los materiales cristalinos. Se realiza, por ejemplo, usando un calorímetro de exploración diferencial MDSC Q100 (TA Instruments, New Castle, DE) calibrado con indio. Las muestras pueden prepararse en recipientes de aluminio corrugados con un solo pinchazo, siendo el tamaño de muestra, por ejemplo, aproximadamente 2 mg. Cada ensayo se equilibra inicialmente a 25°C seguido de una rampa de $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$ a 300°C . El VX-950 se degrada tras la fusión, el comienzo de la degradación es a aproximadamente 240°C . Los datos pueden recogerse mediante el programa informático Thermal Advantage Q SerieS™ y analizarse por el programa informático Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE).

25 Análisis Termogravimétrico (TGA): Puede usarse TGA para investigar la presencia de disolventes residuales en las muestras, e identificar la temperatura a la que ocurre la descomposición de la muestra. Por ejemplo, puede usarse un Analizador Termogravimétrico Modelo Q500 (TA Instruments, New Castle, DE) para la medición de TGA. La muestra puede pesar en el intervalo de aproximadamente 3-8 mg, y calentarse a una velocidad de aproximadamente $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$ hasta una temperatura final de, por ejemplo, 300°C . Los datos pueden recogerse, por ejemplo, por un programa informático Thermal Advantage Q SerieS™ y analizarse por el programa informático Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE).

35 Espectrometría de Infrarrojos con Transformada en Fourier (FT-IR): Puede usarse FT-IR para investigar el enlace de hidrógeno en combinaciones de VX-950 con un formador de co-cristal a diferentes proporciones molares. Los espectros de transmisión de infrarrojos pueden obtenerse, por ejemplo, a partir de gránulos de KBr con un espectrómetro Nexus 670 (Thermo Electron Corp.; Madison, WI) de 4000 a 625 cm^{-1} .

40 Determinación de la Solubilidad: La solubilidad puede expresarse en equivalentes de VX-950. Puede medirse para reflejar los cambios en el estado físico del material y controlar el progreso hacia el objetivo de potenciar la solubilidad de VX-950. Específicamente, una alícuota del material puede ponerse en un medio acuoso con una solubilidad diana de 10 mg/ml . En los puntos temporales establecidos, se extrae una alícuota de sobrenadante, se filtra a través de un filtro de $0,45 \text{ micrómetros}$ (por ejemplo, Millex; Millipore, Billerica, MA) y se analiza usando HPLC (por ejemplo, Agilent 1100; Palo Alto, CA). Las muestras se hacen circular isocráticamente con el detector, por ejemplo, ajustado a 270 nm y un caudal de 1 ml/minuto en una columna XTerra® Fenil $150 \text{ mm} \times 4,6 \text{ mm}$, tamaño de partícula $3,5 \text{ }\mu\text{m}$ (P/N 186001144) (Waters Corp., Milford, MA). La fase móvil contenía tampón fosfato potásico (10 mM , $\text{pH} = 7,0$) y metanol en una proporción 60:40 (v/v). Las concentraciones de VX-950 pueden determinarse por comparación de las áreas de los picos cromatográficos con una curva de calibrado producida usando patrones de concentración conocida.

50 Microscopía en Fase Caliente: Pueden tomarse imágenes de microscopio, por ejemplo, con un microscopio confocal Olympus BX51 con películas polarizadas, un objetivo corregido de infinitud SLMPlan 50x, una cámara digital C-5050 y una fase caliente Instec, con un controlador de temperatura variable. El procedimiento experimental consiste en una rampa de calentamiento lineal entre diferentes etapas de temperatura, en el que se permite que las muestras se equilibren durante varios minutos. Las imágenes digitales se recogen manualmente a través de la rampa para capturar cualquier transición que ocurra.

55 Puede usarse una cantidad eficaz de co-cristales o composiciones de la presente invención, cada uno incluyendo VX-950 y el formador de co-cristal ácido 4-hidroxibenzoico en el tratamiento de enfermedades implicadas asociadas con el VHC. Una cantidad eficaz es la cantidad que se requiere para conferir un efecto terapéutico sobre el sujeto tratado, por ejemplo, un paciente. La cantidad eficaz de un co-cristal de VX-950 y el formador de co-cristal es entre aproximadamente $0,1 \text{ mg/kg}$ a aproximadamente 150 mg/kg (por ejemplo, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg). Las dosis eficaces variarán también, como reconocen los expertos en la materia, dependiendo de la vía de administración, uso de excipiente y la posibilidad de co-utilización con otros tratamientos terapéuticos incluyendo el uso de otros agentes terapéuticos y/o terapia.

60

Los co-cristales o composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse al sujeto que lo necesite (por ejemplo, células, un tejido o un paciente (incluyendo un animal o un ser humano)) por cualquier procedimiento que permita el suministro del compuesto VX-950, por ejemplo, por vía oral, intravenosa, parenteral. Por ejemplo, pueden administrarse mediante píldoras, comprimidos, cápsulas, aerosoles, supositorios, formulaciones líquidas para ingestión o inyección, o para su uso como gotas para los ojos o los oídos, suplemento dietarios y preparaciones tópicas.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir diluyentes, disolventes, excipiente y vehículo tales como agua, solución de Ringer, solución salina isotónica, glucosa al 5% y solución de cloruro sódico isotónica. En otra realización, la composición farmacéutica puede incluir adicionalmente un agente de solubilización tal como ciclodextrina. Los ejemplos adicionales de diluyentes, disolventes, excipientes, vehículos y agentes de solubilización adecuados pueden encontrarse en U.S. Pharmacopeia 23/National Formulary 18, Rockville, MD, U.S. Pharmacopeia Convention, Inc., (1995); Ansel HC, Popovich NG, Allen Jr LV. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Baltimore MD, Williams & Wilkins, (1995); Gennaro AR., Remingtons: The Science and Practice of Pharmacy, Easton PA, Mack Publishing Co., (1995); Wade A, Weller PJ. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2ª Ed, Washington DC, American Pharmaceutical Association, (1994); Baner GS, Rhodes CT. Modern Pharmaceutics, 3ª Ed., Nueva York, Marcel Dekker, Inc., (1995); Ranade VV, Hollinger MA. Drug Delivery Systems. Boca Raton, CRC Press, (1996).

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir también soluciones acuosas del co-cristal, en una solución salina isotónica, glucosa al 5% u otros excipientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos. Los agentes de solubilización tales como ciclodextrinas u otros agentes de solubilización bien conocidos para aquellos familiarizados con la técnica, pueden utilizarse como excipientes farmacéuticos para suministrar el compuesto terapéuticos VX-950. Como la vía de administración, los co-cristales o composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, intranasal, transdérmica, intradérmica, vaginal, intraaural, intraocular, bucal, rectal, transmucosa o por inhalación o administración intravenosa. Las composiciones pueden administrarse por vía intravenosa a través de un catéter de globo. Las composiciones pueden administrarse a un animal (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano, un primate no humano, caballo, perro, vaca, cerdo, oveja, cabra, gato, ratón, rata, cobaya, conejo, hámster, gerbo, hurón, lagarto, reptil o ave).

Los co-cristales o composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden suministrarse también por implante (por ejemplo, quirúrgicamente), tal como con un dispositivo implantable. Los ejemplos de dispositivos implantables incluyen, aunque sin limitación, endoprótesis, bombas de administración, filtros vasculares y composiciones de liberación de control implantables. Puede usarse cualquier dispositivo implantable para suministrar el compuesto VX-950 como el ingrediente activo en los co-cristales o composiciones farmacéuticas de la presente invención, con la condición de que 1) el dispositivo, el compuesto VX-950 y cualquier composición farmacéutica incluyendo el compuesto sean biocompatibles y 2) que el dispositivo pueda suministrar o liberar una cantidad eficaz del compuesto para conferir un efecto terapéutico sobre el paciente tratado.

El suministro de agentes terapéuticos a través de endoprótesis vasculares, bombas de suministro (por ejemplo, bombas mini-osmóticas) y otros dispositivos implantables se conoce en la técnica. Véase, por ejemplo, "Recent Developments in Coated Stents" de Hofma y col., publicada en Current Interventional Cardiology Reports, 2001, 3: 28-36, cuyos contenidos completos, incluyendo las referencias citadas en su interior, se incorporan en el presente documento. Otras descripciones para dispositivos implantables, tales como endoprótesis vasculares, pueden encontrarse en las Patentes de Estados Unidos Número 6.569.195 y 6.322.847 y la Publicación Internacional PCT Números WO 04/0044405, WO 04/0018228, WO 03/0229390, WO 03/0228346, WO 03/0225450, WO 03/0216699 y WO 03/0204168.

A continuación se describen ejemplos de preparación y caracterización de co-cristales de la presente invención, que pretenden ser únicamente ilustrativos.

Ejemplo 1. Preparación por el Procedimiento con Molino de Bolas

VX-950 y un equivalente molar igual del formador de co-cristal ácido 4-hidroxibenzoico pueden mezclarse con un disolvente (por ejemplo, metil etil cetona o acetato de etilo). Los componentes pueden molerse después usando un aparato Wig-L-Bug por ejemplo, Retsch MM200 (GlenMills Inc, Clifton, NJ) durante 10 minutos a una frecuencia de 15 Hz. Después de la molienda, se seca un lote, por ejemplo, en un horno de vacío a 75 °C durante 2 horas para dar un co-cristal de la invención.

Ejemplo 2. Preparación por el Procedimiento de Fusión

VX-950 y un equivalente molar igual del formador de co-cristal ácido 4-hidroxibenzoico pueden mezclarse, por ejemplo, mediante formación de vórtice durante 5 minutos, con o sin un disolvente. La mezcla se pone después en un bloque de reacción (por ejemplo, RR 98072 de Radley Discovery Technologies) con la tapa cerrada y se calienta hasta la endotermia. La mezcla se mantiene durante 30 minutos a la temperatura de la endotermia, después la mezcla resultante puede enfriarse en condiciones ambiente con la tapa quitada y el disolvente, cuando se usa, retirarse para dar un co-cristal de la invención.

Ejemplo 3. Preparación por el Procedimiento de Evaporación de Disolvente

Ácido 4-hidroxibenzoico: se calentaron 160 mg de VX-950 y 80 mg de ácido 4-hidroxibenzoico (Sigma Chemicals Co., St. Louis, MO, EE.UU) en 50 ml de acetato de etilo hasta que ambos se disolvieron y se obtuvo una solución transparente. La solución se llenó en un vaso de precipitados abierto y se dejó que el disolvente se evaporara a presión reducida a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 horas. Se observó un material cristalino en el vaso de precipitados y se retiró del mismo dando 180 mg de un co-cristal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico.

Ácido 4-hidroxibenzoico con Acetonitrilo: se calentaron 160 mg de VX-950 y 80 mg de ácido 4-hidroxibenzoico (Sigma Chemicals Co., St. Louis, MO, EE.UU) en 50 ml de acetonitrilo hasta que ambos se disolvieron y se obtuvo una solución transparente. La solución se llenó en un vaso de precipitados abierto y se dejó que el disolvente se evaporara a presión reducida a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 horas. Se observó un material cristalino en el vaso de precipitados y se retiró del mismo dando 190 mg de un co-cristal VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico como un solvato de acetonitrilo.

Ácido 4-Aminosalicílico con Acetonitrilo: se calentaron 180 mg de VX-950 y 80 mg de ácido 4-aminosalicílico (Sigma Chemicals Co., St. Louis, MO, EE.UU) en 50 ml de acetonitrilo hasta que ambos se disolvieron y se obtuvo una solución transparente. La solución se llenó en un vaso de precipitados abierto y se dejó que el disolvente se evaporara a presión reducida a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 horas. Se observó un material cristalino en el vaso de precipitados y se retiró del mismo dando 200 mg de un co-cristal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico como un solvato de acetonitrilo (Referencia).

Ejemplo 4. Preparación por Cristalización

El co-cristal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico se preparó también disolviendo en primer lugar 1 equivalente molar de VX-950 en 3 volúmenes de diclorometano. A la solución de VX-950 se le añadió después, mientras se agitaba, 5 volúmenes de la solución de metil terc-butil éter (MTBE) que contenía 1,4 equivalentes molares de ácido 4-hidroxibenzoico. Se dejó que la mezcla obtenida de esta manera se asentara durante aproximadamente 1 a 3 horas antes de que empezara a ocurrir la cristalización. Se dejó que el procedimiento de cristalización transcurriera durante 5 a 6 horas y se observó un material sólido. El material sólido se filtró y se lavó con agua madre fresca (es decir, una mezcla de MTBE y diclorometano a una relación 5:3 en volumen). El material se secó después en un horno de vacío de 15 a 75 °C durante 6 horas a 3 días, con o sin barrido de nitrógeno, dando el co-cristal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico.

Como alternativa, el co-cristal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico se preparó en las siguientes condiciones. En una atmósfera de nitrógeno, se añadió VX-950 (1,00 equivalentes) a un primer reactor, seguido de la adición de diclorometano (3 volúmenes) al mismo reactor. La temperatura del lote para este primer reactor se ajustó a 20-25 °C y el VX-950 se observó disolviéndolo en diclorometano. Se añadió ácido 4-hidroxibenzoico (1,30 equivalentes) al segundo reactor, seguido de la adición de metil terc-butil éter (5 volúmenes). La temperatura del lote para este segundo reactor se ajustó también a 20-25 °C y se observó ácido 4-hidroxibenzoico disuelto en metil terc-butil éter. La solución de ácido 4-hidroxibenzoico en metil terc-butil éter se transfirió después del segundo reactor a la solución de VX-950 en diclorometano en el primer reactor durante 90 a 120 minutos, mientras que la temperatura del lote para el primer reactor se mantuvo a 20-25 °C. La solución obtenida de esta manera se agitó a 20-25 °C, y se muestreó y analizó con HPLC cada 2 horas hasta que la reacción para formar el co-cristal de VX-950 y el ácido 4-hidroxibenzoico se había completado. En la Figura 1 se muestra un espectro de HPLC representativo que muestra picos para ácido 4-hidroxibenzoico y VX-950 aún en la solución, que se convirtieron después en sus concentraciones o cantidades restantes. Tras completarse la reacción, la suspensión resultante se filtró y la torta de filtrado se lavó con 2 volúmenes de una mezcla de diclorometano y metil terc-butil éter (a una relación 3:5). El lavado se repitió usando 2 volúmenes de una mezcla de diclorometano y metil terc-butil éter (a la relación 3:5). El co-cristal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico obtenido de esta manera se secó al vacío de 15 a 75 °C durante 6 horas a 3 días, con o sin barrido de nitrógeno.

Ejemplo 5: Difracción de un monocristal

La difracción de monocristal se realizó en un difractorómetro Bruker APEX II CCD a 100 K usando radiación Cu K α usando monocristales recogidos de las aguas madre y montados en fibras de vidrio. Los cristales se enfriaron a 100 K en un sistema de flujo de nitrógeno y se tomaron fotos de oscilación alrededor de un eje ω a ángulos 4ϕ . Los datos se indexaron, integraron y cambiaron de escala con el programa informático APEX. Las estructuras se resolvieron y refinaron con el paquete SHELX-TL.

El co-cristal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico era un solvato de acetonitrilo que mostraba una celda ortorrómbica con el grupo espacial P2 $_1$ 2 $_1$ 2 $_1$. Las dimensiones de la celda unitaria eran a = 9,4143 Å, b = 11,9529 Å, c = 39,474 Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$. La dimensión de la celda puede desviarse +/- 0,1 Å. Factores R, R1 = 0,0273, wR2 = 0,0688. Los datos muestran que el co-cristal contenía uno VX-950, un ácido 4-hidroxibenzoico y 0,143 acetonitrilo en la unidad asimétrica.

El co-cristal de VX-950 y ácido 4-aminosalicílico como un acetonitrilo mostraba una celda ortorrómbica con el grupo espacial P2₁2₁2₁. Las dimensiones de la celda unitaria eran a = 9,3889 Å, b = 12,2292 Å, c = 39,7436 Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$. La dimensión de la celda puede desviarse +/- 0,1 Å. Factores R, R₁ = 0,0874, wR₂ = 0,1445. Los datos muestran que el co-cristal contenía un VX-950, un ácido 4-aminosalicílico y 0,337 acetonitrilo en la unidad asimétrica (Referencia).

Ejemplo 6. Análisis Termogravimétrico (TGA)

Se realizó el TGA de cada muestra usando un Analizador Termogravimétrico Modelo Q500 (TA Instruments, New Castle, DE, EE.UU.), que usa su programa informático de control Thermal Advantage Q Series™, Versión 2.2.0.248, Thermal Advantage Release 4.2.1 (TA Instruments-Water LLC), con los siguientes componentes: QAdv.exe versión 2.2 build 248.0; RhDII.dll versión 2.2 build 248.0; RhBase.dll versión 2.2 build 248.0; RhComm.dll versión 2.2 build 248.0; TaLicense.dll versión 2.2 build 248.0; y TGA.dll versión 2.2 build 248.0. Además, el programa informático de análisis usado era el programa informático Universal Analysis 2000 para Windows 2000/XP, versión 4.1 D build 4.1.0.16 (TA Instruments).

Para todos los experimentos, el procedimiento básico para realizar TGA incluía transferir una alícuota (aproximadamente 3-8 mg) de una muestra a un recipiente para muestra de platino (Recipiente: Pieza N° 952018.906, TA Instruments). El recipiente se puso sobre una plataforma de carga y después se cargó automáticamente en el Analizador Termogravimétrico Q500 usando el programa informático de control. Los termogramas se obtuvieron calentando individualmente la muestra a 10 °C/minuto a través de un intervalo de temperatura (generalmente de temperatura ambiente a 400 °C bajo un flujo de nitrógeno seco (nitrógeno comprimido, calidad 4,8 (BOC Gases, Murray Hill, NJ, EE.UU.), con un caudal de purga de muestra de 90 l/minuto y un caudal de purga de equilibrio de 10 l/minuto. Las transiciones térmicas (por ejemplo, cambios de peso) se vieron y analizaron usando el programa informático de análisis proporcionado con el instrumento.

Como en la Figura 5, el espectro de TGA del co-cristal de VX-950 y ácido 4-aminosalicílico (siendo la relación molar de 1) como un solvato de acetonitrilo mostró aproximadamente un 10,4% en peso de pérdida hasta 220 °C (Referencia).

Como en la Figura 6, el espectro de TGA del co-cristal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico (relación molar también de 1) mostró una pérdida de peso continua de aproximadamente 160 °C.

Como en la Figura 11, el espectro de TGA del co-cristal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico como un solvato de acetonitrilo mostró una pérdida de peso continua de aproximadamente 140 °C.

Ejemplo 7. Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC)

El análisis por DSC se realizó usando un Calorímetro de Exploración Diferencial MDSC Q100 (TA Instruments), que usa su programa informático de control Thermal Advantage Q Series™, versión 2.2.0.248, Thermal Advantage Release 4.2.1, con los siguientes componentes: QAdv.exe versión 2.2 build 248.0; RhDII.dll versión 2.2 build 248.0; RhBase.dll versión 2.2 build 248.0; RhComm.dll versión 2.2 build 248.0; TaLicense.dll versión 2.2 build 248.0; y DSC.dll versión 2.2 build 248.0. Además, el programa informático de análisis usado era el programa informático Universal Analysis 2000 para Windows 2000/XP, versión 4.1 D build 4.1.0.16 (TA Instruments). El instrumento se calibró con indio.

Para todos los análisis de DSC, una alícuota de una muestra (aproximadamente 2 mg) se pesó en un recipiente para muestras de aluminio (Recipiente: Pieza N° 900786.901; y Tapa: Pieza N° 900779.901, TA Instruments). El recipiente para muestras se cerró por corrugado con una sola perforación, se dejó que se equilibrara a 30 °C y después se cargó en el Calorímetro de Exploración Diferencial Q100 que está equipado con un tomamuestras automático. Se obtuvo un termograma calentando individualmente cada muestra a una velocidad de 50 °C/minuto a través de un intervalo de temperatura (generalmente de temperatura ambiente a 400 °C) bajo un flujo de nitrógeno seco (nitrógeno comprimido, calidad 4,8 (BOC Gases, Murray Hill, NJ, EE.UU.), con un caudal de purga de muestra de 60 l/minuto y un caudal de purga en equilibrio de 40 l/minuto. Un recipiente de aluminio vacío preparado de la misma manera que el recipiente con la muestra se usó como referencia. Las transiciones térmicas se visualizaron y analizaron usando el programa informático de análisis proporcionado con el instrumento.

Como en la Figura 4, el termograma de DSC muestra el co-cristal de VX-950 y ácido 4-aminosalicílico (siendo la relación molar 1:1) como un solvato de acetonitrilo fundido a aproximadamente 184,71 °C (Referencia).

Como en la Figura 7, el termograma de DSC muestra el co-cristal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico (siendo la relación molar 1:1) fundido a aproximadamente 191,19 °C.

Como en la Figura 10, el termograma de DSC muestra el co-cristal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico (siendo la relación molar 1:1) como un fundido de solvato de acetonitrilo a aproximadamente 190,78 °C.

Ejemplo 8. Difracción de Rayos X en Polvo (XRPD)

El patrón de XRPD se obtuvo a temperatura ambiente en el modo reflexión usando un difractorómetro Bruker D8 Discover que estaba equipado con una fuente de tubo sellado y un detector de área Hi-Star (Bruker AXS, Madison, WI, EE.UU.). Un tubo de rayos X diana de cobre (Siemens) se hizo funcionar a 40 kV y 35 mA. Se usaron un monocromador de grafito y colimador de 0,5 mm proporcionado por Bruker para producir un rayo monocromático paralelo (CuK α , $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). La distancia entre la muestra y el detector era de aproximadamente 30 cm. La muestra se puso en una oblea de fondo cero de Si (The Gem Dugout, State College, PA) que después se situó y centró sobre una plataforma XYZ. Los datos se adquirieron usando el programa informático GADDS para Windows NT versión 4.1.16 (Bruker AXS, Madison, WI, EE.UU.). Se registraron dos fotogramas con un tiempo de exposición de 120 segundos por fotograma, cada uno a 2 ángulos 2θ diferentes: 8° y 26° . La muestra se hizo oscilar en ambas direcciones X e Y con una amplitud de 1 mm durante la exposición. Los datos se integraron posteriormente en el intervalo de 3° a 41° 2-Theta con un tamaño de etapa de $0,02^\circ$ y se combinaron en un patrón continuo. Se usó una placa de corindón (NIST standard 1976) para calibrar el instrumento.

Como se muestra en la Figura 3, el patrón de XRPD del co-cristal de VX-950 y ácido 4-aminosalicílico (siendo la relación molar 1:1) como un solvato de acetonitrilo mostraba picos a aproximadamente 7,711, 8,631, 8,949, 9,723, 9,959, 11,564, 11,968, 12,984, 13,354, 13,717, 14,615, 14,910, 16,342, 17,235, 17,584, 18,004, 19,040, 19,274, 19,631, 20,173, 20,715, 21,406, 22,013, 23,018, 24,245, 24,855, 26,552, 28,445, 30,020, 32,768, y $34,392^\circ 2\text{-Theta}$, (Referencia)

Como se muestra en la Figura 8, el patrón de XRPD del co-cristal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico (siendo la relación molar 1:1) mostró picos a aproximadamente 17,33, 17,61, 18,07, 18,87, 19,34, 19,68, 20,75 y $26,76^\circ 2\text{-Theta}$, con una intensidad relativa de 0,74, 0,93, 1,00, 0,96, 0,67, 0,77, 0,79 y 0,65, respectivamente.

Como se muestra en la Figura 9, el patrón de XRPD del co-cristal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico (siendo la relación molar 1:1) como un solvato de acetonitrilo mostró picos de aproximadamente 7,684, 8,599, 9,605, 9,938, 11,502, 11,895, 12,892, 13,317, 14,864, 16,282, 17,199, 17,581, 18,051, 18,868, 19,252, 19,616, 20,074, 20,712, 21,435, 23,090, 24,417, 26,752 y $28,643^\circ 2\text{-Theta}$.

Ejemplo 9. Análisis de Solubilidad

Una alícuota de un co-cristal de la presente invención se puso en un tubo y después se añadió un medio acuoso. En los puntos temporales establecidos, una alícuota de sobrenadante se extrajo, se filtró a través de un filtro de PTFE de 0,45 micrómetros (Millex, LCR, Millipore) y se procesó por análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) (Agilent 1100; Palo Alto, CA, EE.UU.). El sistema estaba equipado con un tomamuestras automático ajustado a 258°C . Para la manipulación de la muestra, una alícuota del co-cristal puede diluirse con acetonitrilo a una relación 1 a 1 en v/v. Las muestras pueden hacerse pasar isocráticamente con el detector ajustado a 270 nm, siendo una columna la columna XTerra[®] Fenil de 150 mm x 4,6 mm, tamaño de partícula $3,5 \mu\text{m}$ (P/N 186001144) (Waters Corp., Milford, MA, EE.UU.). La fase móvil puede ser un tampón fosfato potásico (10 mM, pH = 7,0): metanol a una relación 60:40 (v/v). El ensayo puede realizarse al caudal de 1 ml/minuto y completarse en 15 minutos.

Los datos de solubilidad en agua se determinaron en condiciones ambiente por el calibrado del co-cristal con agua en un lecho agitado durante 24 horas seguido de centrifugación y separación de la solución saturada. La solubilidad en fluidos gástrico e intestinal simulados (tanto habiendo comido como en ayunas) se determinaron a temperatura ambiente añadiendo un co-cristal al fluido simulado con agitación continua durante 24 horas. En los puntos temporales seleccionados, las muestras se filtraron y el filtrado se ensayó por HPLC.

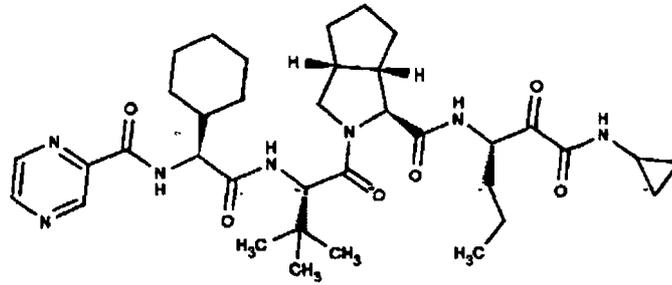
La solubilidad del co-cristal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico (siendo la relación molar 1:1) es como sigue: 0,0148 mg/ml en agua, 0,109 mg/ml en fluido gástrico simulado (habiendo comido), 0,145 mg/ml en fluido gástrico simulado (en ayunas), 0,0227 mg/ml en fluido intestinal simulado (habiendo comido) y 0,133 mg/ml en fluido intestinal simulado (en ayunas).

Ejemplo 10. Estabilidad de la Suspensión

La estabilidad física de un co-cristal de la presente invención tras la suspensión en un medio acuoso puede evaluarse también. Específicamente, el polvo de co-cristal puede llevarse a una suspensión, por ejemplo, en (1) agua desionizada no tamponada y (2) una solución al 1% (p/p) de HPMC (calidad de baja viscosidad) a 25°C a una concentración nominal de aproximadamente 6 mg/ml. Las suspensiones pueden mezclarse después usando una barra de agitación magnética y una placa. Las muestras del sólido pueden aislarse por filtración, por ejemplo, a intervalos de tiempo de 1, 2, 6 y 24 horas.

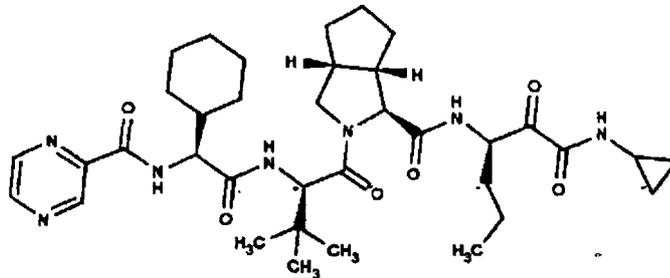
REIVINDICACIONES

1. Un co-cristal que comprende un compuesto que tiene la estructura

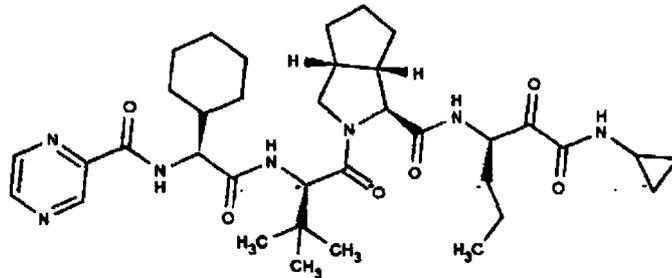


y ácido 4-hidroxibenzoico.

5 2. El co-cristal de la reivindicación 1, en el que la relación molar del compuesto que tiene la estructura

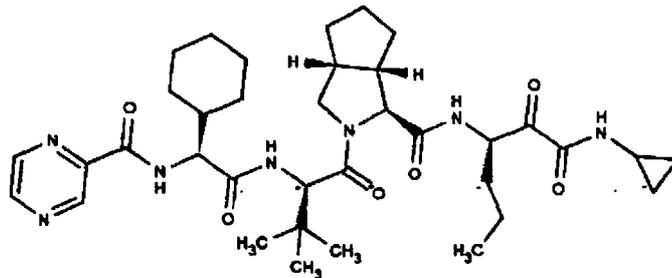


y ácido 4-hidroxibenzoico está en el intervalo de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, o en el que la relación molar del compuesto que tiene la estructura

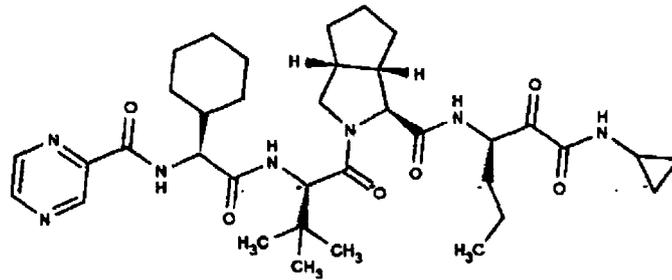


10 y ácido 4-hidroxibenzoico es de aproximadamente 1:1.

3. El co-cristal de la reivindicación 2, en el que la relación molar del compuesto que tiene la estructura

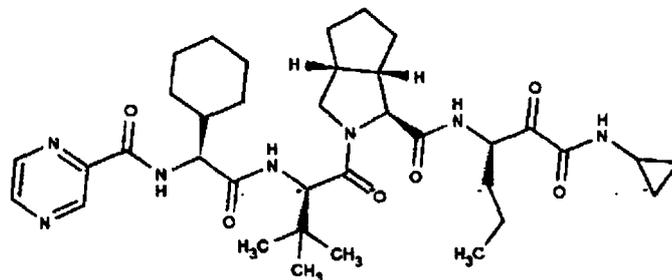


15 y ácido 4-hidroxibenzoico es aproximadamente 1:1 y en el que el co-cristal tiene al menos dos de los cinco picos de difracción de rayos X en polvo a aproximadamente 17,61, 18,07, 18,87, 19,68 y 20,75° 2-Theta, cada uno con una desviación típica de aproximadamente +/- 0,3° 2-Theta; o en el que la relación molar del compuesto que tiene la estructura



y ácido 4-hidroxibenzoico es de aproximadamente 1:1 y en el que el co-cristal tiene un pico en su termograma de DSC a aproximadamente 191,19 °C con una desviación típica de aproximadamente +/- 5 °C.

4. Un co-cristal que comprende el compuesto que tiene la estructura

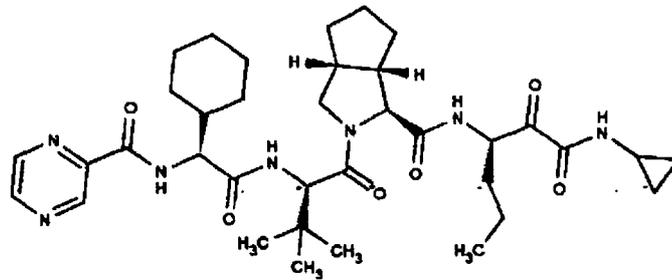


5

4-hidroxibenzoico; y un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en acetonitrilo, acetato de etilo, etanol, acetona, diclorometano y metil terc-butil éter.

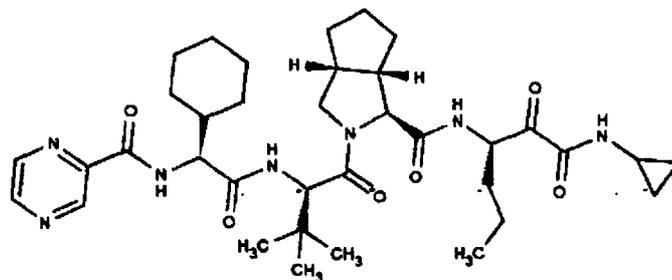
5. El co-cristal de la reivindicación 4, en el que el disolvente es acetonitrilo.

6. El co-cristal de la reivindicación 5, en el que la relación molar del compuesto que tiene la estructura



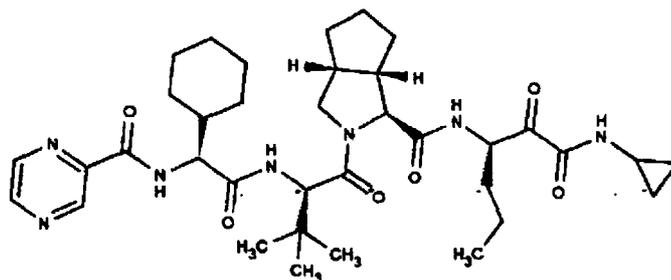
10

y ácido 4-hidroxibenzoico está en el intervalo de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, o en el que la relación molar del compuesto que tiene la estructura

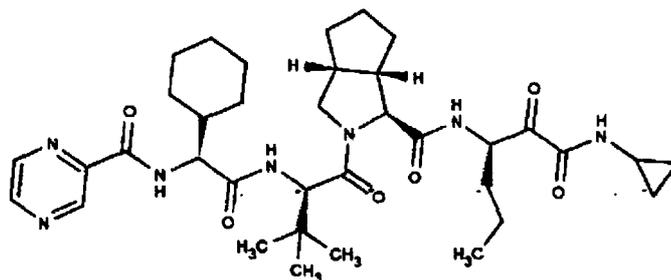


15

y ácido 4-hidroxibenzoico es de aproximadamente 1:1 y, opcionalmente, en el que la relación molar del compuesto que tiene la estructura

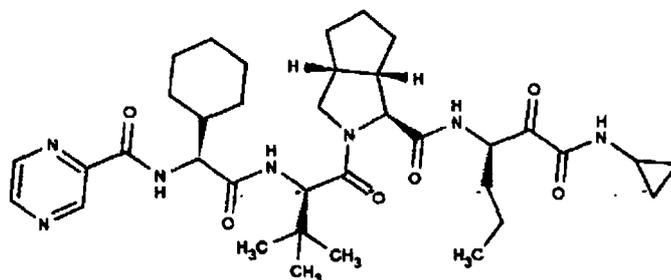


y acetonitrilo es de aproximadamente 1:0,05 a aproximadamente 1:0,5, o en el que la relación molar del compuesto que tiene la estructura

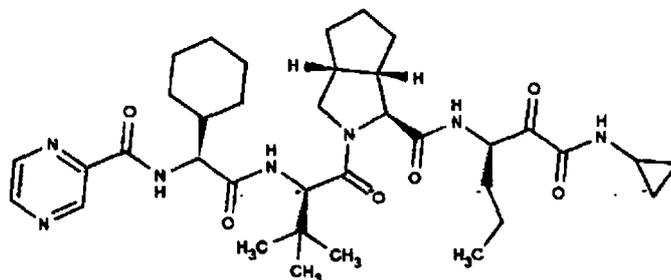


5 y acetonitrilo es de aproximadamente 1:0,14.

7. El co-cristal de la reivindicación 6, en el que la relación molar del compuesto que tiene la estructura



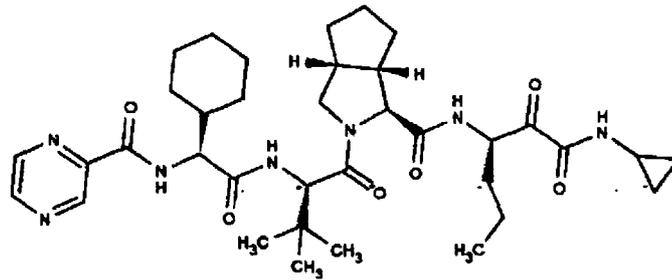
y ácido 4-hidroxibenzoico es de aproximadamente 1:1 y la relación molar del compuesto que tiene la estructura



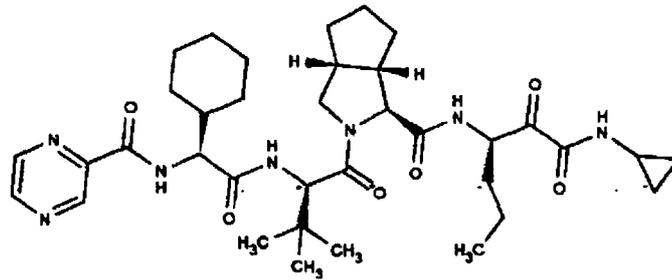
10 y acetonitrilo es de aproximadamente 1:0,14 y que tiene al menos dos de los cuatro picos de difracción de rayos X en polvo a aproximadamente 7,684, 8,599, 9,605, 9,938° 2-Theta, cada uno con una desviación típica de aproximadamente +/- 0,3° 2-Theta, o que tiene un pico de DSC en su termograma de DSC a aproximadamente 190,78 °C con una desviación típica de aproximadamente +/- 5 °C.

8. Una composición farmacéutica que comprende un co-cristal de acuerdo con la reivindicación 1.

15 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en la que la relación molar del compuesto que tiene la estructura



y ácido 4-hidroxibenzoico está en el intervalo de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, o en el que la relación molar del compuesto que tiene la estructura

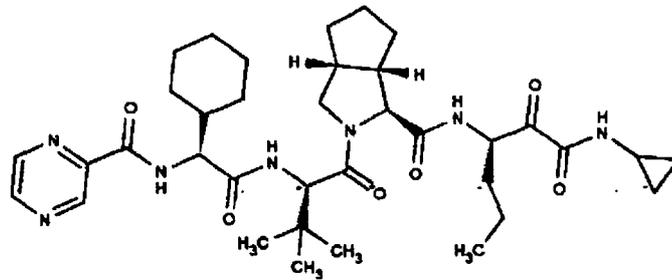


5 y ácido 4-hidroxibenzoico es aproximadamente 1:1.

10. Una composición farmacéutica que comprende un co-cristal de acuerdo con la reivindicación 4.

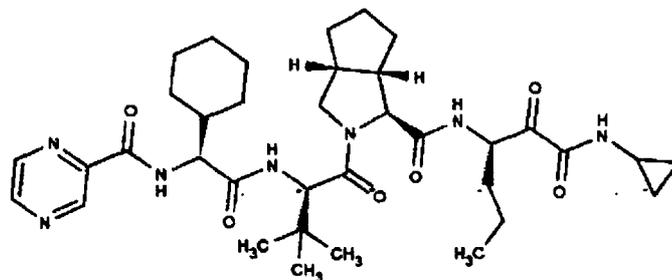
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que el disolvente es acetonitrilo.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que la relación molar del compuesto que tiene la estructura



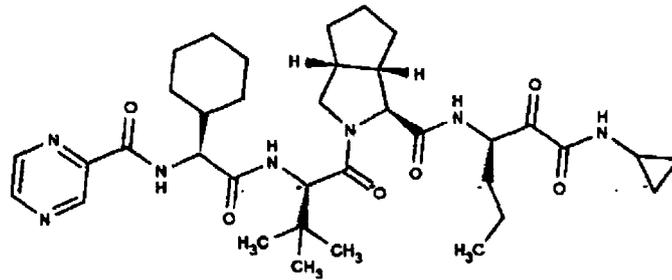
10

y ácido 4-hidroxibenzoico está en el intervalo de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, o en el que la relación molar del compuesto que tiene la estructura

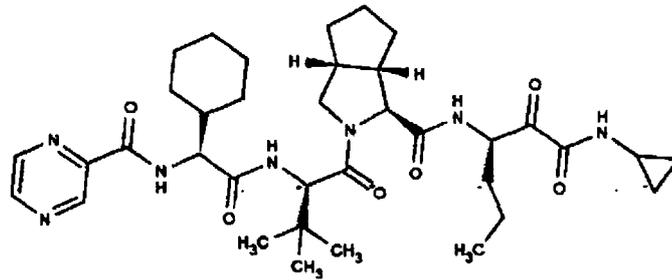


y ácido 4-hidroxibenzoico es de aproximadamente 1:1.

15 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en la que la relación molar del compuesto que tiene la estructura

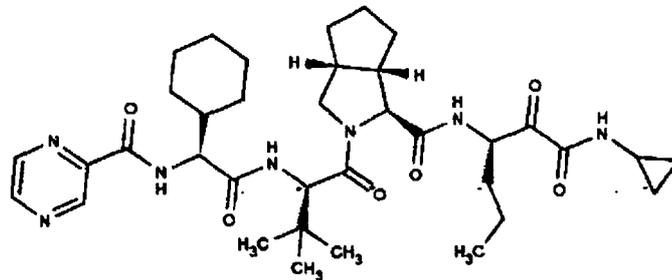


y ácido 4-hidroxibenzoico es de aproximadamente 1:1 y en el que la relación molar del compuesto que tiene la estructura



5 y acetonitrilo está en el intervalo de aproximadamente 1:0,01 a aproximadamente 1:1.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que la relación molar del compuesto que tiene la estructura



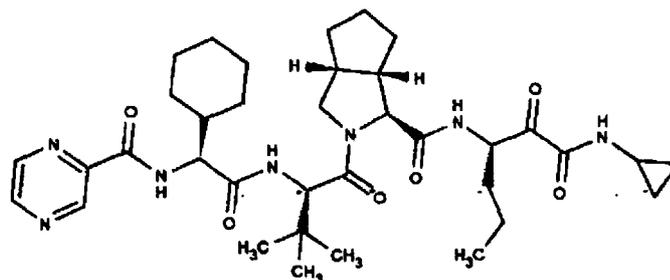
y acetonitrilo es de aproximadamente 1:0,14.

10 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, que comprende adicionalmente un segundo disolvente, un diluyente, un excipiente, un vehículo o un agente de solubilización.

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, que comprende adicionalmente un disolvente, diluyente, excipiente, vehículo o agente de solubilización.

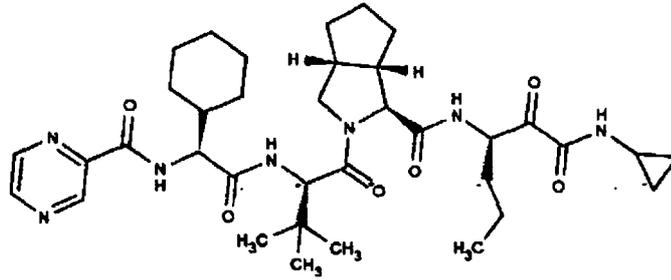
17. Un procedimiento de fabricación de un co-cristal de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende:

15 a. proporcionar un compuesto que tiene la estructura



b. proporcionar un ácido 4-hidroxibenzoico,

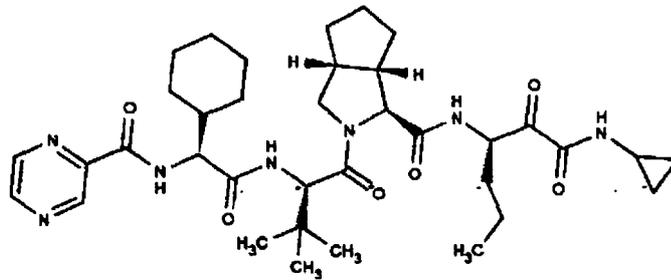
c. moler, calentar, co-sublimar, co-fundir o poner en contacto en solución el compuesto que tiene la estructura



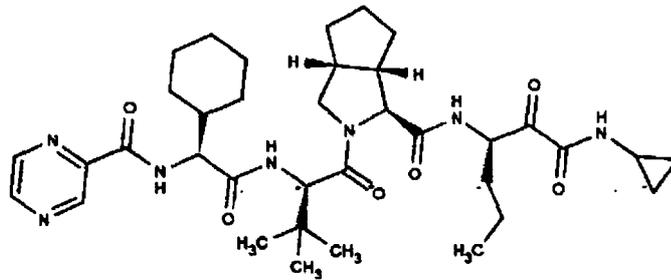
con ácido 4-hidroxibenzoico en condiciones de cristalización para formar el co-cristal en fase sólida y d. opcionalmente, aislar el co-cristal formado en la etapa (c).

5 18. Un procedimiento para modular una propiedad química o física de interés de un co-cristal de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende:

a medir la propiedad química o física de interés para un compuesto que tiene la estructura



10 y ácido 4-hidroxibenzoico,
b determinar la fracción en moles del compuesto que tiene la estructura



y ácido 4-hidroxibenzoico, que dará como resultado la modulación deseada de la propiedad química o física de interés y c preparar el co-cristal con la fracción molar determinada en la etapa (b).

15

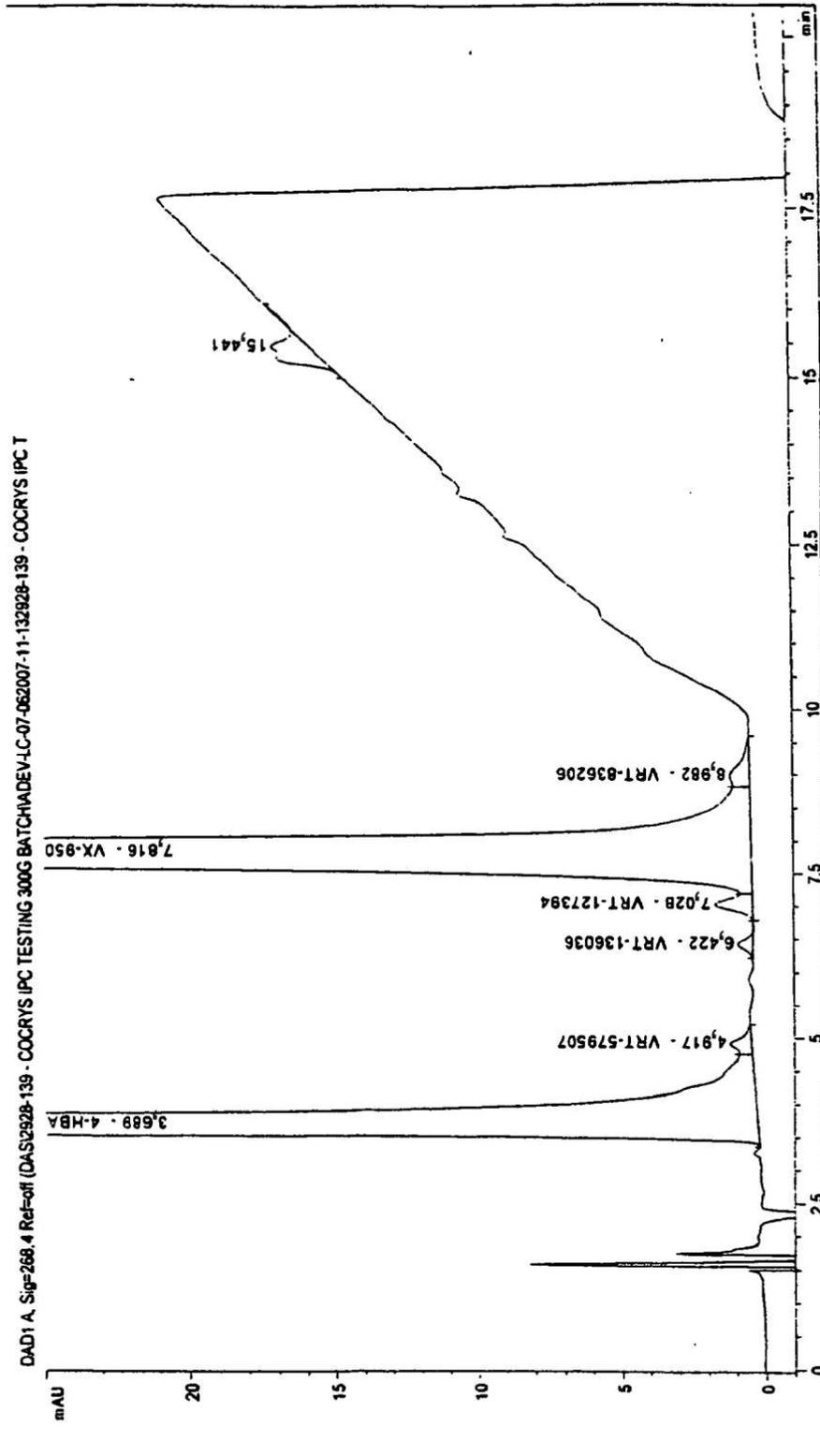


FIG. 1

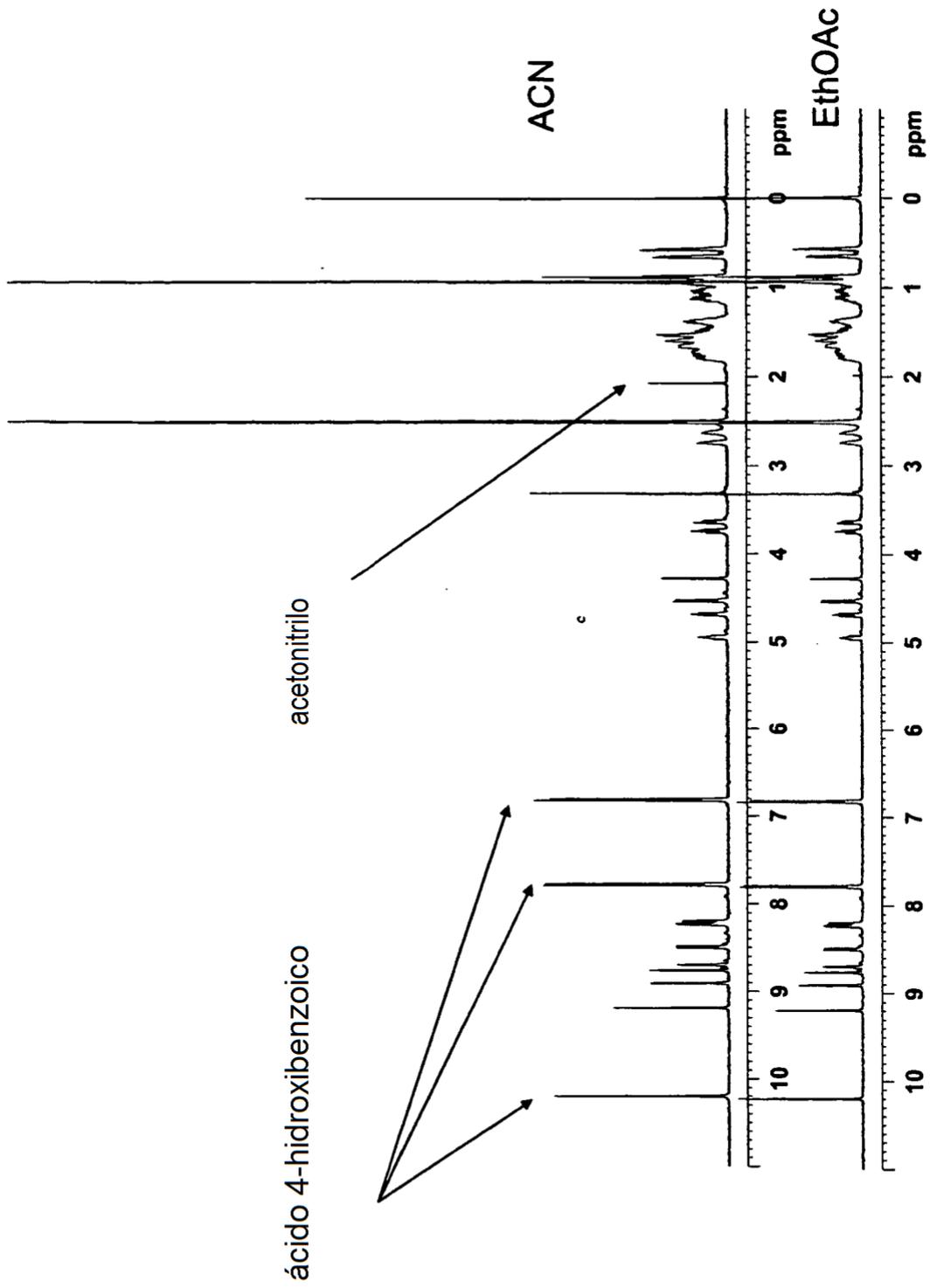


FIG. 2

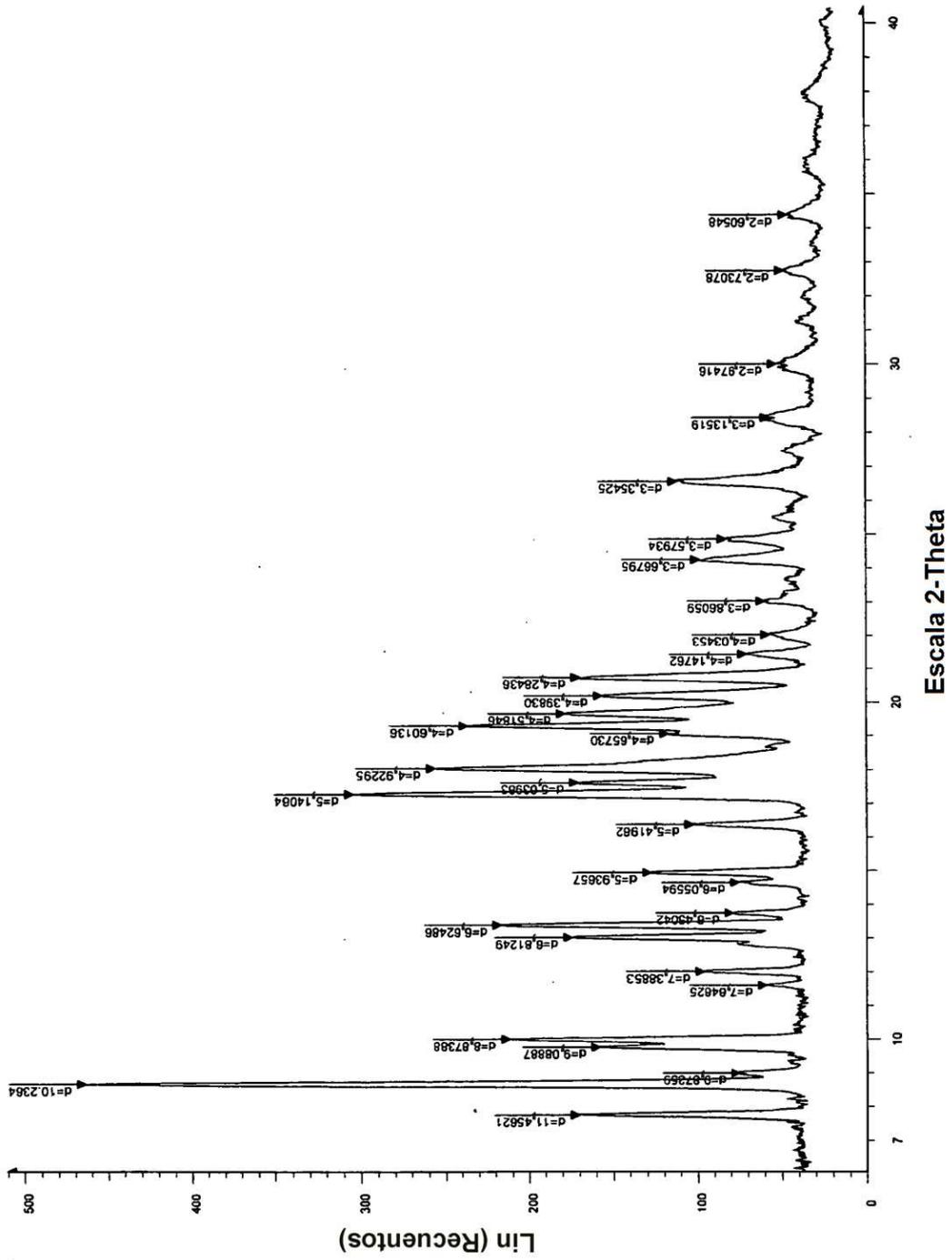


FIG. 3

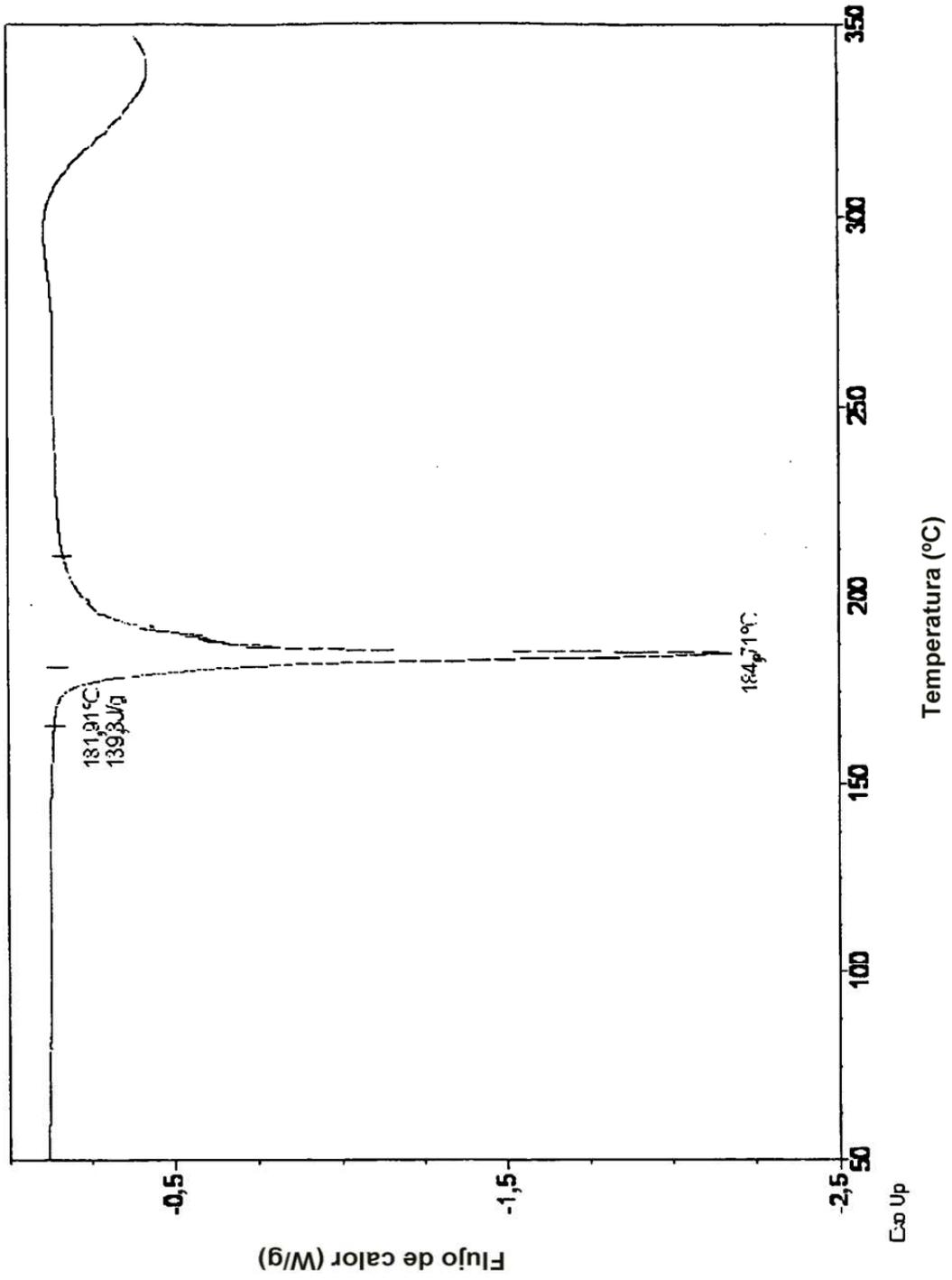


FIG. 4

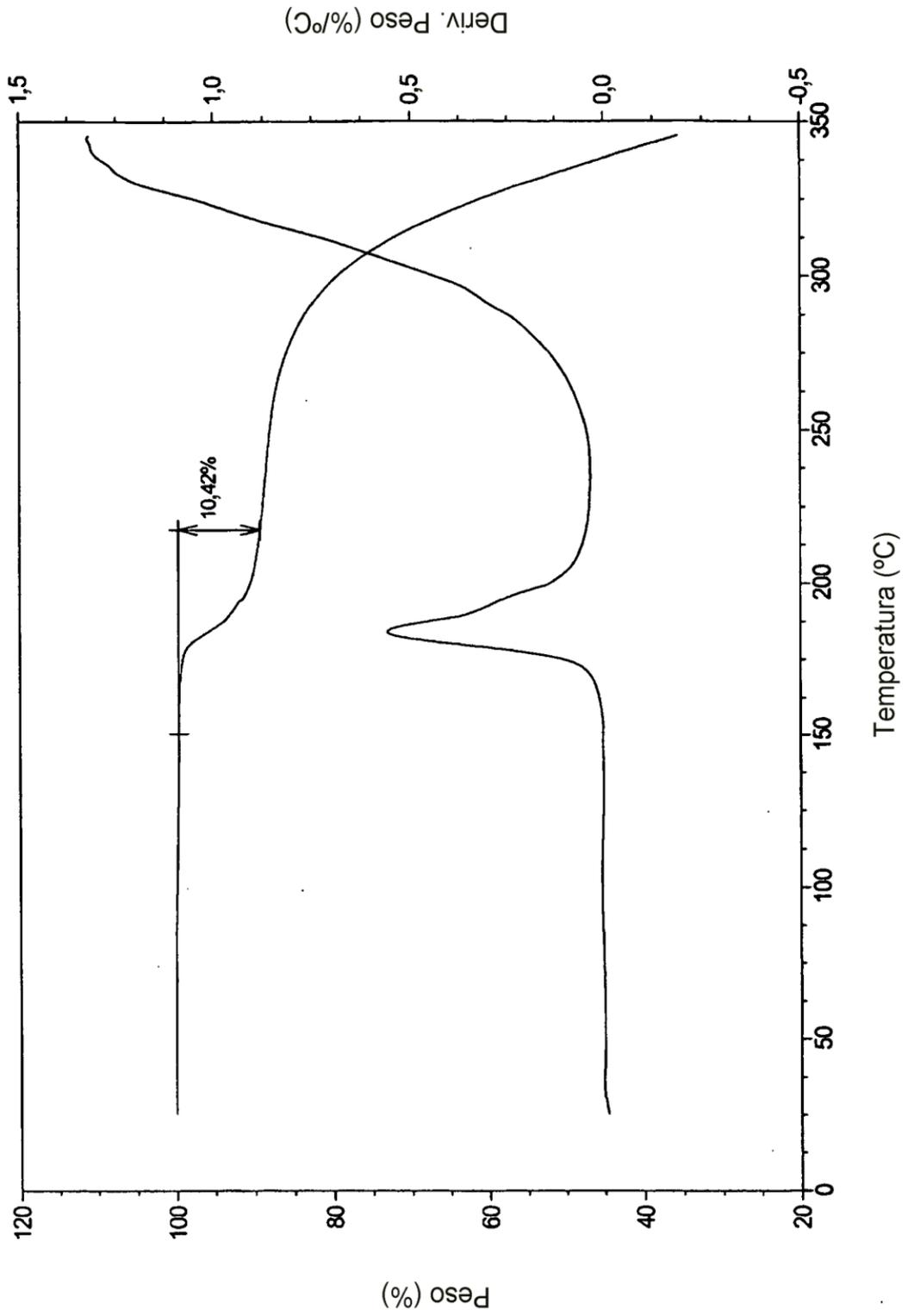


FIG. 5

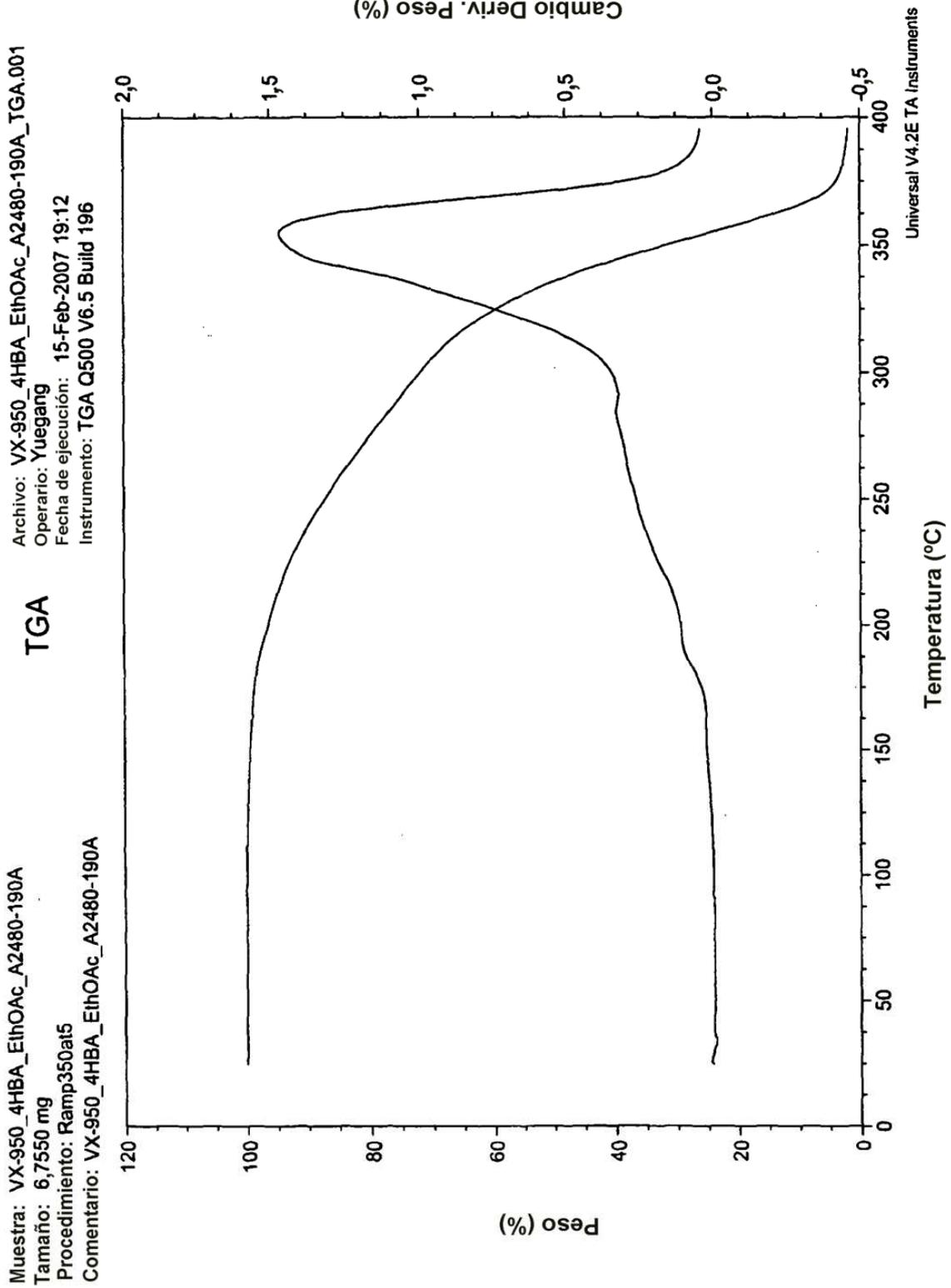


FIG. 6

Archivo: \\...1022508\2897-059 cocrystal.001
Operario: mlh
Fecha de ejecución: 25-Feb-2008 14:09
Instrumento: DSC Q2000 V23.12 Build 103

Muestra: 950 cocrystal
Tamaño: 6,4080 mg
Procedimiento: rampa
Comentario: a2897-059 tamizado

DSC

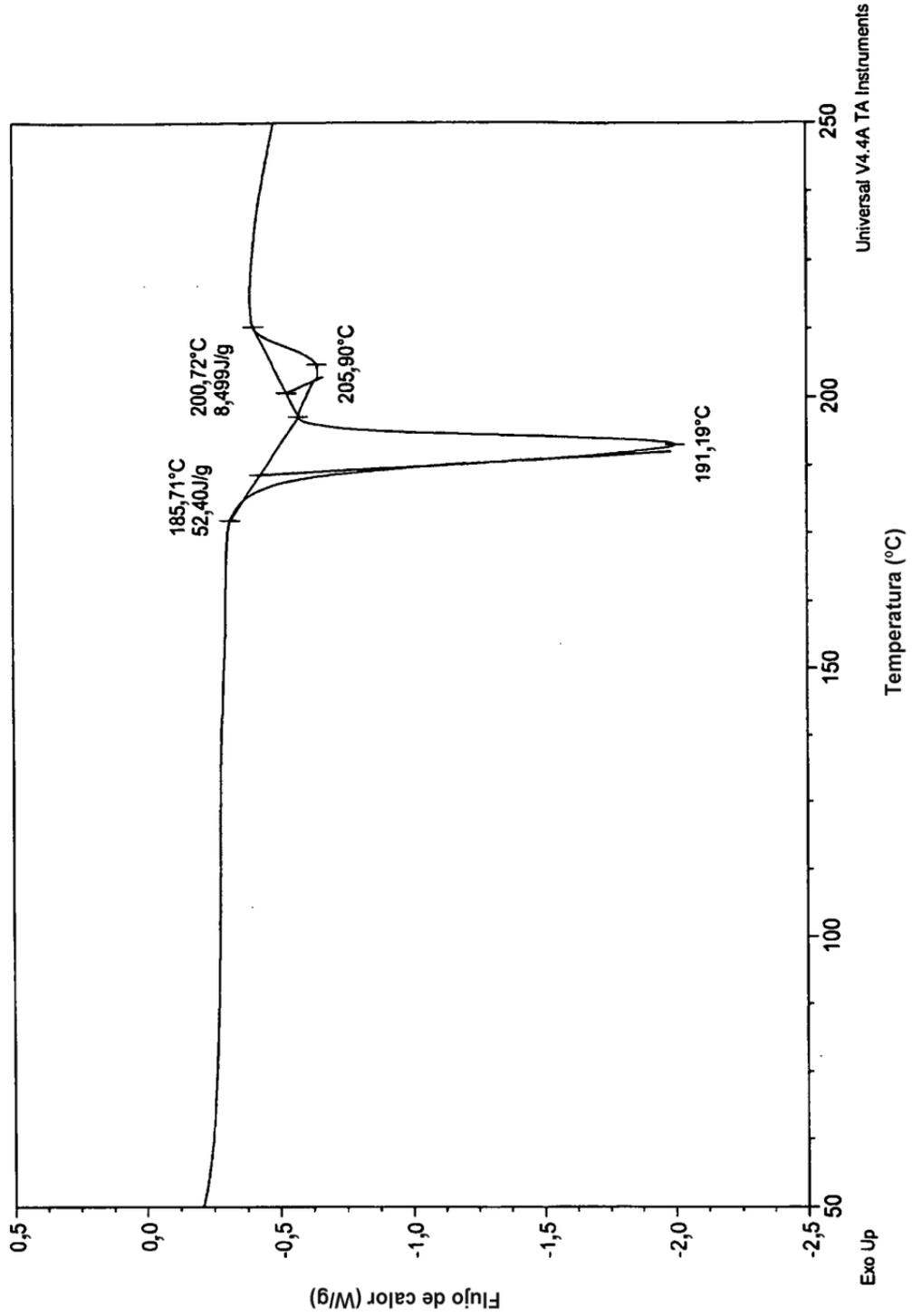


FIG. 7

Rayos X de VX-950 lote A2673-084 PS1

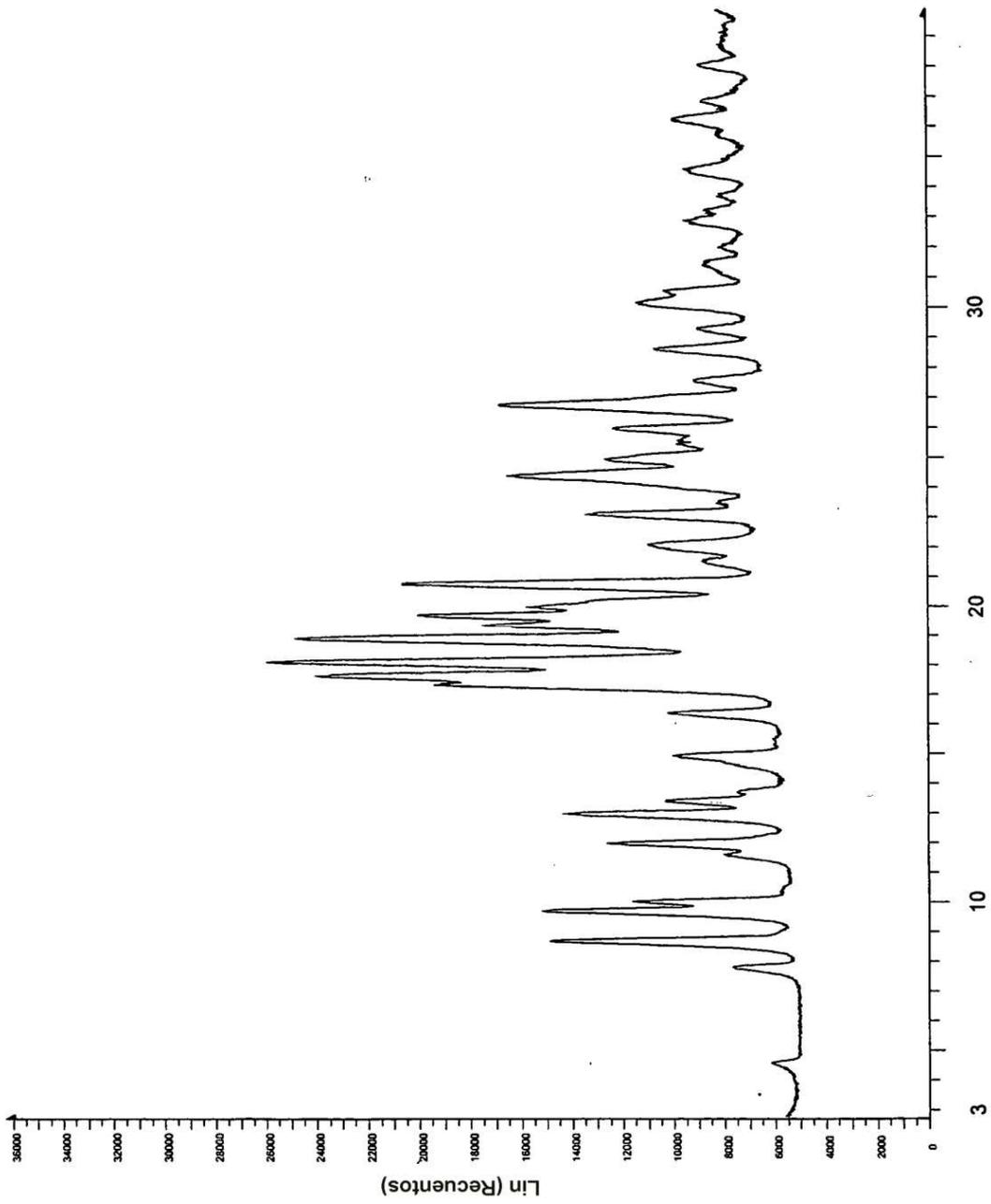


FIG. 8

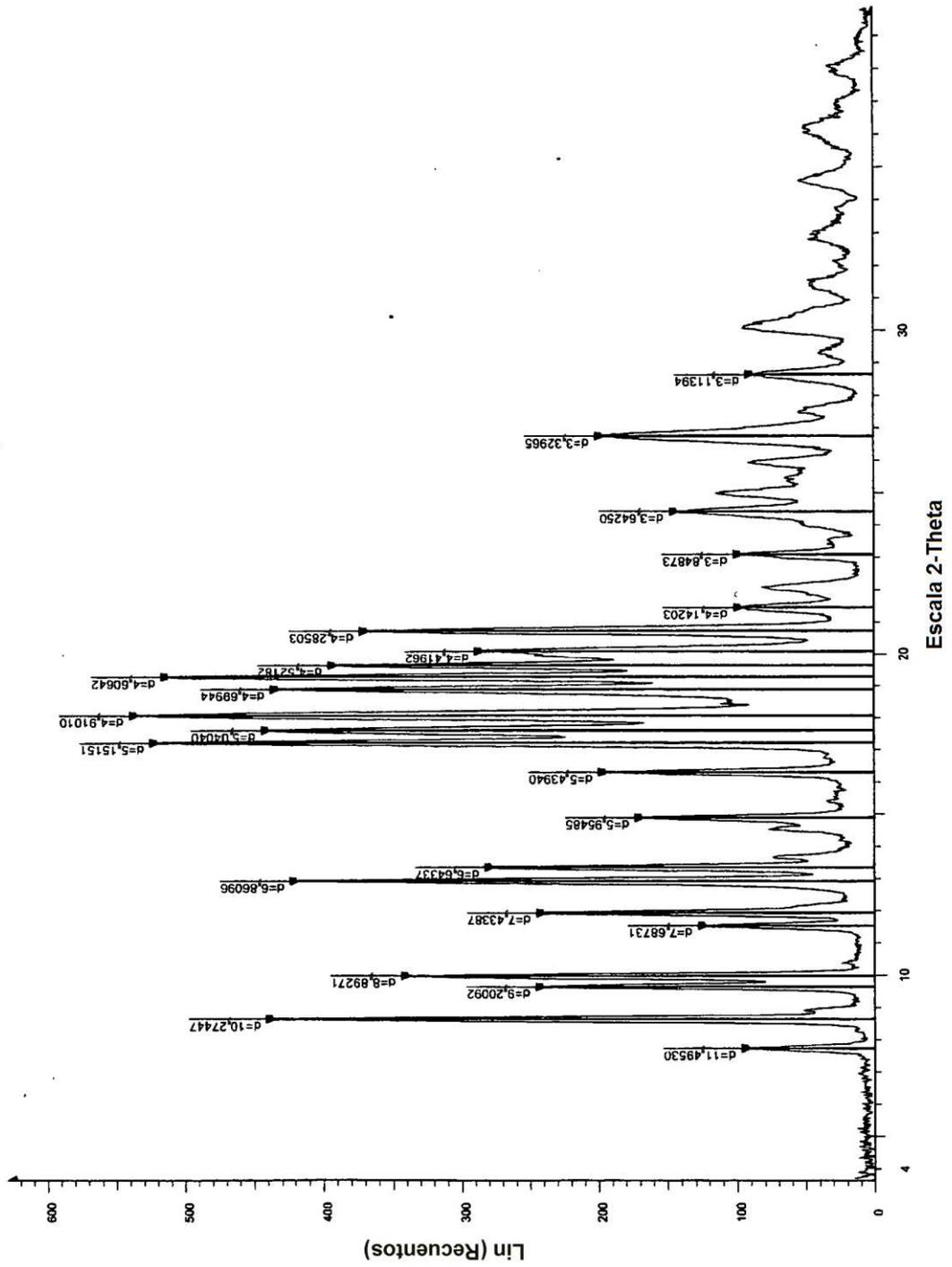


FIG. 9

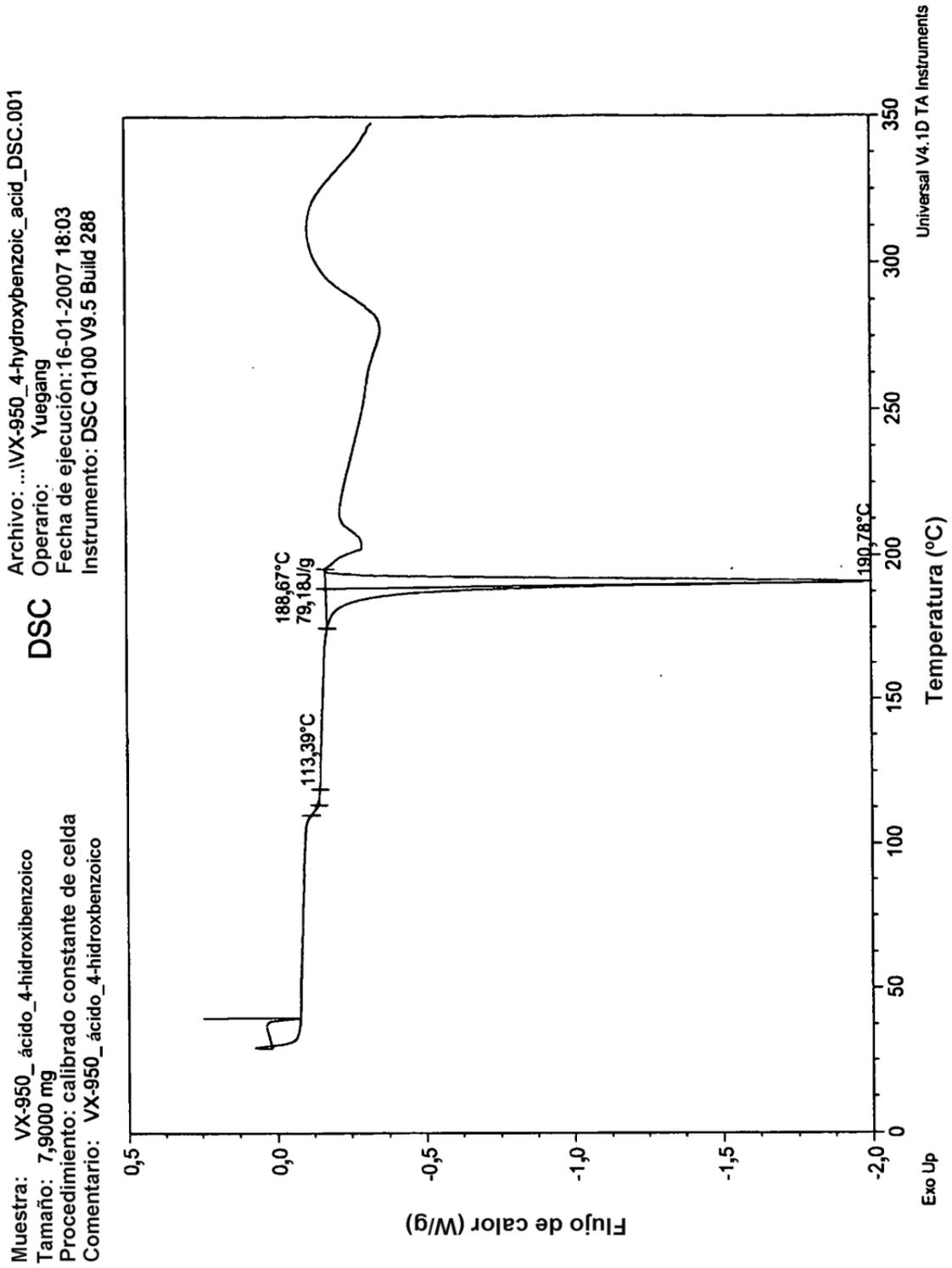


FIG. 10

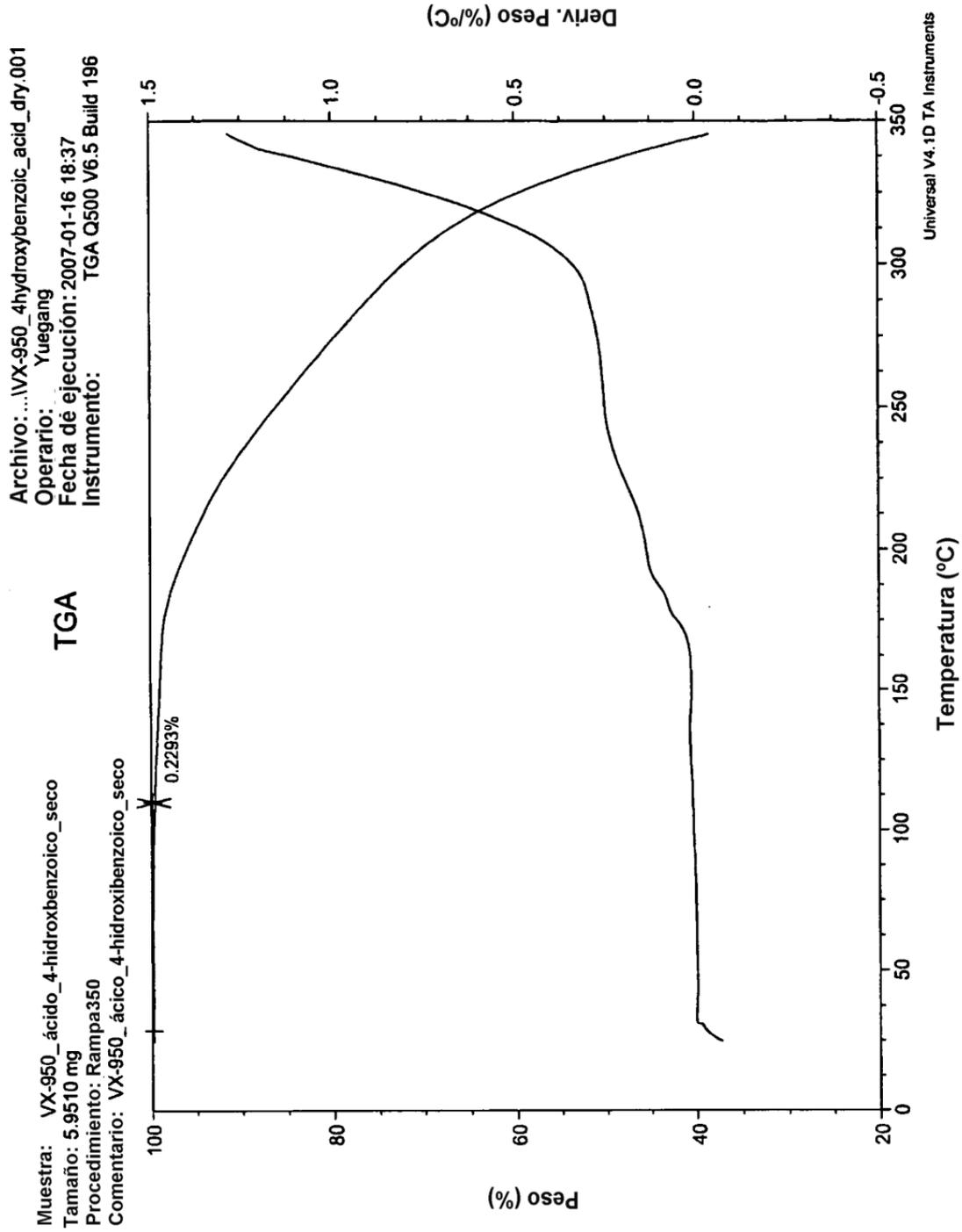


FIG. 11

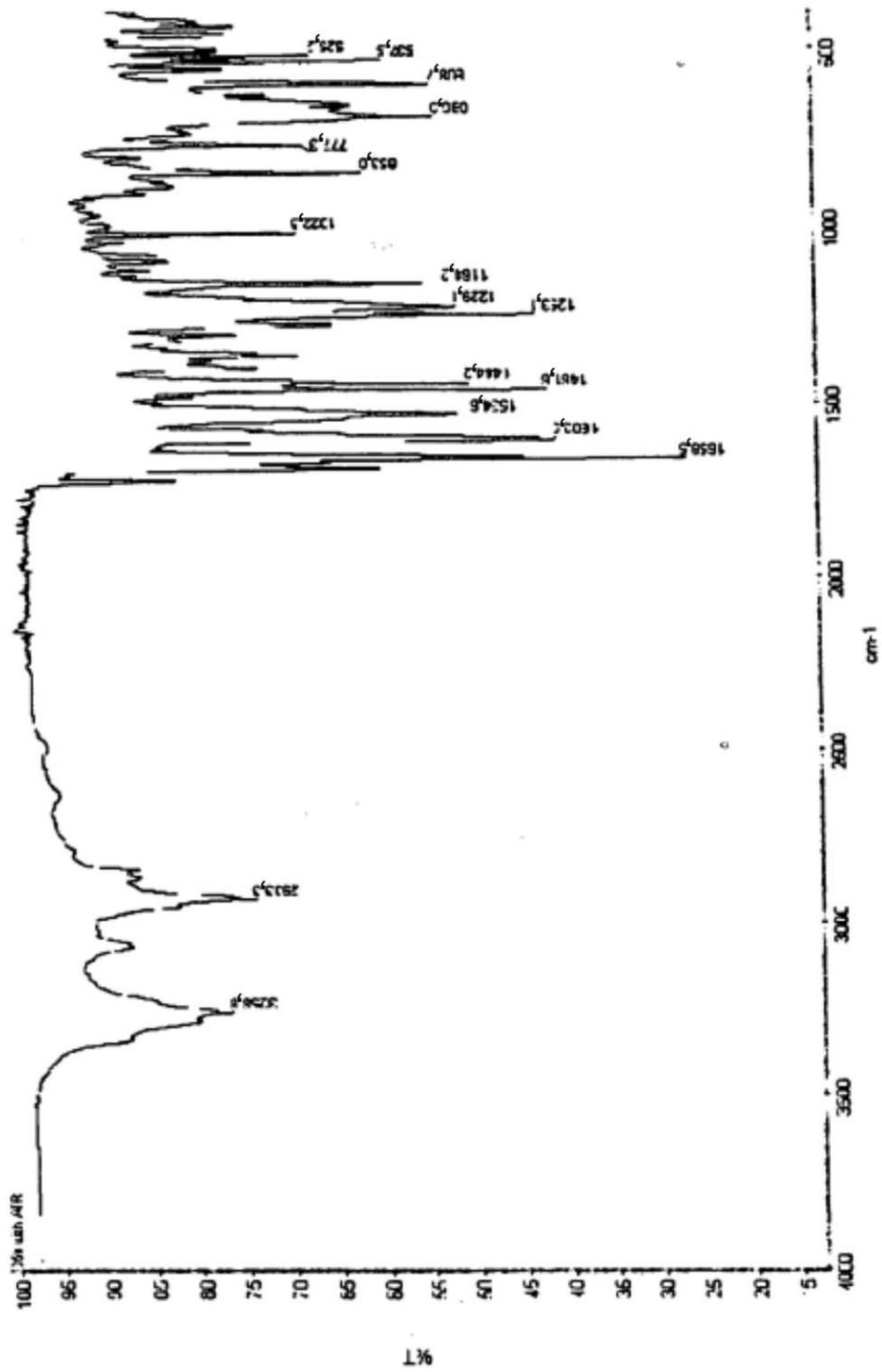


FIG. 12