

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 485**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/455** (2006.01)

**A61K 31/513** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 47/48** (2006.01)

**C07D 239/46** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.03.2010 PCT/EP2010/053970**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.10.2011 WO10112411**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2010 E 10711061 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2413936**

54 Título: **Co-cristal de etravirina y nicotinamida**

30 Prioridad:

**30.03.2009 US 164516 P**

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

**17.05.2017**

73 Titular/es:

**JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (100.0%)  
Eastgate Village, Eastgate  
Little Island, County Cork, IE**

72 Inventor/es:

**SANSONE, MATTHEW F.;  
TAWA, MARK;  
REMENAR, JULIUS F. y  
BAERT, LIEVEN ELVIRE COLETTE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 612 485 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

Co-cristal de etravirina y nicotinamida

La presente invención se refiere a un co-cristal de etravirina (TMC125) y nicotinamida, su preparación y uso en el tratamiento de infección por VIH.

5 Antecedentes de la invención

10 El tratamiento de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), generalmente reconocido como una causa del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), sigue siendo un reto médico importante. Los inhibidores del VIH actualmente disponibles incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos (NRTIs), inhibidores de la transcriptasa inversa no de nucleósidos (NNRTIs), inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleótidos (NtRTIs), inhibidores de la proteasa del VIH (PIs), inhibidores de la fusión, y los más recientes inhibidores de CCR5 y de integrasa.

15 El tratamiento de referencia actual se basa en terapia de combinación de varios agentes anti-VIH de un perfil de actividad diferente. Una clase de fármacos de VIH usados en combinaciones es la de los NNRTIs, varios de los cuales están actualmente en venta, mientras que otros están en diversas etapas de desarrollo. Un NNRTI que está en venta es el compuesto 4-[[6-amino-5-bromo-2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo, también denominado etravirina o TMC125. En un número cada vez mayor de países, la etravirina está a la venta con el nombre comercial "Intelence™". Este compuesto no solo muestra actividad pronunciada contra VIH no mutante, sino también contra muchas cepas del VIH mutado. La etravirina, su actividad farmacológica, además de varios procedimientos para su preparación, se han descrito en el documento WO 00/27825.

20 La etravirina es muy insoluble en medios acuosos y, por tanto, permite muy baja biodisponibilidad. Las formulaciones tradicionales produjeron ningún nivel en plasma sanguíneo o niveles en plasma sanguíneo muy bajos. Los documentos WO 01/23362 y WO 01/22938 desvelan dispersiones sólidas de este compuesto en polímeros solubles en agua que ofrecen biodisponibilidad mejorada, especialmente cuando está en forma de polvos preparados por liofilización. Intelence™ está disponible como comprimidos que contienen una dispersión sólida de TMC125 en HPMC obtenida por liofilización. La actual pauta de dosificación de etravirina es 200 mg dos veces al día (b.i.d.), administrada como dos comprimidos que contienen cada uno 100 mg, para ser tomados de una vez, preferentemente dos por la mañana y dos al final del día. Debido a estos requisitos de dosificación y al hecho de que la etravirina se disperse en una cantidad relativamente grande de polímero soluble en agua, las formas de dosificación de este fármaco son inevitablemente de tamaño grande. Esto contribuye a la llamada "carga de píldoras", un término que cubre todos los inconvenientes asociados a la ingesta de fármacos tales como, por ejemplo, dosificación diaria frecuente, requisitos de administración específica, por ejemplo antes, durante o después de una comida, formas de dosificación grandes, o combinaciones de estos factores. Las formas de dosificación grandes pueden ser problemáticas para pacientes que tienen dificultad en tragar, tales como niños o los ancianos. La dosificación frecuente y los requisitos de administración específica imponen una gran carga a los pacientes para que no olviden tomar su medicación y para tomarla en el momento adecuado. Todos estos factores contribuyen al riesgo de que los pacientes no se tomen sus dosis enteras, dejando así de cumplir con la pauta de dosificación recetada. Además de reducir la eficacia del tratamiento, esto también puede conducir a que el virus sea resistente al fármaco que se administra. Los problemas asociados a una alta carga de píldoras se multiplican donde un paciente deba tomar una combinación de varios tipos diferentes de agentes farmacéuticos tales como en la terapia anti-VIH.

40 Una forma para mejorar la biodisponibilidad de agentes activos poco solubles es convertirlos en la forma amorfa. Normalmente, cuanto mayor sea el grado de cristalinidad del agente farmacéutico, más baja será su biodisponibilidad. Formas amorfas, sin embargo, son difíciles de preparar y de convertirse rápidamente en la forma cristalina termodinámicamente más estable. Pueden estabilizarse por incorporación en una matriz de dispersión sólida, que en el caso de productos farmacéuticos normalmente es un polímero soluble en agua. Esto produce formas de dosificación de gran volumen, ya que se requiere una cantidad relativamente grande de material de matriz para obtener una dispersión sólida estable.

50 Se prefiere el estado cristalino de los principios activos debido a la facilidad relativa de aislamiento, la eliminación de impurezas durante el proceso de cristalización y la estabilidad fisicoquímica que generalmente proporciona el estado sólido cristalino. Estas ventajas se contrarrestan frecuentemente por características desventajosas del estado cristalino, tales como poca solubilidad, higroscopicidad, velocidad de disolución y otras características de rendimiento asociadas.

55 La provisión de principios activos en formas co-cristalinas puede ofrecer un enfoque alternativo para modificar o controlar las propiedades fisicoquímicas de un principio activo. Puede ofrecer una alternativa a la conversión en el estado amorfo con sus problemas asociados o a la conversión en formas de sal, que en varios casos no ofrecen las propiedades fisicoquímicas deseadas. La co-cristalización también puede usarse para aislar o purificar un principio activo durante la fabricación.

Los co-cristales farmacéuticos son complejos moleculares cristalinos que contienen el principio activo junto con una molécula adicional presente en la misma estructura cristalina. La molécula o huésped adicional se ha descrito en la

bibliografía como un formador de co-cristal. Puede así observarse que un co-cristal es un cristal de múltiples componentes en el que el principio activo y el formador de co-cristal están dispuestos en una estructura repetitiva tridimensional, en la que existen interacciones no covalentes y no de pares iónicos entre el principio activo y el formador de co-cristal, tal como enlace de hidrógeno, apilamiento pi e interacciones de van der Waals. Las formas co-cristalinas muestran diferentes propiedades fisicoquímicas en comparación con el principio activo solo, que incluyen punto de fusión, reactividad química, solubilidad aparente, velocidad de disolución, propiedades ópticas y mecánicas, presión de vapor y densidad. Estas propiedades pueden tener un efecto directo sobre la capacidad de procesamiento y/o fabricación de un principio activo y las formas de dosificación finalizadas correspondientes, además de un efecto sobre la estabilidad del medicamento, disolución y biodisponibilidad. Así, la co-cristalización puede afectar la calidad, seguridad y eficacia de un principio activo.

La formación de co-cristales y las propiedades de formas co-cristalinas no pueden predecirse basándose en propiedades conocidas del principio activo y el formador de co-cristal.

Las formas co-cristalinas de un principio activo pueden caracterizarse por varios métodos que incluyen, por ejemplo, difracción de rayos X de polvo, microscopía, análisis térmico (por ejemplo, calorimetría diferencial de barrido, análisis gravimétrico térmico y microscopía en platina caliente), espectroscopía (por ejemplo, infrarrojos (IR) e infrarrojos cercano (NIR), Raman, resonancia magnética nuclear de estado sólido (RMNes)), y en particular por difracción de rayos X de monocristales.

Se ha encontrado ahora que la etravirina y la nicotinamida forman un co-cristal que demuestra propiedades mejoradas en comparación con la etravirina sola. Este co-cristal muestra un perfil de disolución mejorado de etravirina en experimentos *in vitro*. En particular, la velocidad de disolución en medios acuosos (líquido gástrico simulado) del principio activo etravirina de una dispersión sólida es elevada y prolongada, produciendo concentraciones más altas del fármaco. Esto puede producir niveles en plasma más altos y una aparición más rápida del principio activo etravirina. Esto permite formas de dosificación más compactas, que a su vez ayuda a vencer problemas asociados a la carga de píldoras.

## 25 **Descripción de la invención**

La presente invención se refiere a un co-cristal de etravirina con nicotinamida, además de a su preparación o fabricación. Dicho co-cristal se caracteriza por sus parámetros fisicoquímicos, por ejemplo aquellos presentados en lo sucesivo en la sección experimental. El co-cristal existe en una relación 1:1 (molar).

El co-cristal de la presente invención puede usarse en la formulación y desarrollo de medicamentos que proporcionan propiedades ventajosas en comparación con productos basados en etravirina conocidos en la técnica. Estos medicamentos son diferentes de la actual forma comercializada de etravirina debido a que el principio activo está presente en una forma cristalina de energía más baja que tiene propiedades intrínsecas deseables. El co-cristal tiene mejores propiedades de flujo, es más fácil de preparar, muestra mejor estabilidad física y tiene un perfil de disolución comparable al del actual medicamento amorfo.

La invención también se refiere a un proceso de preparación del co-cristal de etravirina/nicotinamida. En este proceso, la etravirina y la nicotinamida se disuelven en un disolvente, si se desea calentando la mezcla para completar la disolución. Ambos componentes pueden disolverse en el mismo disolvente, tanto juntos como por separado, o por separado en un disolvente diferente. En caso de disolución separada de ambos componentes, se mezclan las dos disoluciones. Disolventes que se usan son hidrocarburos halogenados, por ejemplo cloroforno, o disolventes apróticos polares, por ejemplo DMF o DMA. La precipitación del co-cristal se produce tras enfriarse una disolución de etravirina y nicotinamida, por ejemplo una disolución a temperaturas más altas, dejando enfriar a temperatura ambiente y, si se desea, permitiendo la evaporación del disolvente, tal como introduciendo una corriente de gas inerte. En una realización, la etravirina se disuelve en un disolvente tras lo cual se añade nicotinamida. Se calienta todo, por ejemplo a aproximadamente 60 °C, hasta que se observa disolución completa. La disolución se deja enfriar de nuevo a temperatura ambiente a medida que precipita el co-cristal. Puede hacerse eliminación de disolvente mediante evaporación para aumentar el rendimiento. El co-cristal que se forma puede separarse por filtración y opcionalmente lavarse y secarse.

En otro aspecto adicional, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende uno o más co-cristales de etravirina/nicotinamida y un vehículo, vehículo que puede comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El uno o más co-cristales de etravirina/nicotinamida están presentes en una cantidad eficaz anti-VIH, que es como se especifica en lo sucesivo. Los excipientes incluyen tensioactivos, solubilizantes, disgregantes tales como celulosa microcristalina, almidón, glicolato sódico de almidón y carboximetilcelulosa sódica reticulada, PVP reticulada, pigmentos, aromas, cargas, lubricantes, deslizantes, conservantes, espesantes, agentes de tamponamiento y modificadores del pH. Tensioactivos típicos incluyen laurilsulfato de sodio, Cremophor RH 40™, Vitamin E TPGS y polisorbatos, tales como Tween 20™. Modificadores del pH típicos son ácidos, tales como ácido cítrico o ácido succínico, bases, o tampones. La formulación en particular está en forma sólida, pero también puede estar en forma de una dispersión. La formulación farmacéutica se convierte preferentemente en una forma de dosificación unitaria sólida tal como un comprimido, cápsula, sobre, píldora, envase de polvo, supositorio, y similares. Dicha formulación farmacéutica puede contener de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el

90 %, o de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 80 %, o de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 75 % de co-cristales de etravirina/nicotinamida y de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 10 %, o de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 20 %, o de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 25 % del vehículo, en el que cada porcentaje es peso/peso (p/p).

5 En un aspecto adicional, la invención se refiere al co-cristal o co-cristales de etravirina/nicotinamida según la invención para su uso como una medicina, en particular como una medicina para tratar infección por VIH o afecciones asociadas a la infección por VIH. O alternativamente, la invención se refiere al uso del co-cristal o co-cristales de etravirina/nicotinamida según la invención para la fabricación de un medicamento para inhibir IVH, o para tratar pacientes infectados por VIH. En todavía un aspecto adicional, se proporciona un método de supresión del VIH en un paciente infectado por VIH, o un método de tratamiento de un paciente infectado por VIH o que padece afecciones asociadas a infección por VIH, comprendiendo dichos métodos la administración de una cantidad eficaz anti-VIH de co-cristal o co-cristales de etravirina/nicotinamida. Una cantidad eficaz anti-VIH en este contexto se refiere a aquella cantidad que produce una reducción de la carga viral.

15 El término "cantidad eficaz anti-VIH" se refiere a una cantidad de etravirina que produce una reducción de la carga viral de VIH (representada como el número de copias de ARN viral en un volumen de suero especificado), o aumenta la cifra de CD4, o ambos. Preferentemente, la carga viral debe reducirse a niveles tan bajos como sea posible, por ejemplo por debajo de aproximadamente 200 copias/ml, en particular por debajo de aproximadamente 100 copias/ml, más en particular por debajo de 50 copias/ml, si es posible por debajo del límite de detección del virus. Reducciones de la carga viral de uno, dos o incluso tres órdenes de magnitud (por ejemplo, una reducción en el orden de aproximadamente 10 a aproximadamente  $10^2$ , o más, tal como aproximadamente  $10^3$ ) son una indicación de la eficacia del tratamiento. Otro parámetro para medir la eficacia del tratamiento anti-VIH es la cifra de CD4, que en adultos normales oscila de 500 a 1500 células por  $\mu$ l. Cifras de CD4 reducidas son una indicación de infección por VIH y una vez por debajo de aproximadamente 200 células por  $\mu$ l, el SIDA puede desarrollarse. Un aumento de la cifra de CD4, por ejemplo con aproximadamente 50, 100, 200 o más células por  $\mu$ l, también es una indicación de la eficacia del tratamiento anti-VIH. La cifra de CD4 en particular debe aumentarse a un nivel por encima de aproximadamente 200 células por  $\mu$ l, o por encima de aproximadamente 350 células por  $\mu$ l. La carga viral o cifra de CD4, o ambas, pueden usarse para diagnosticar el grado de infección por VIH.

30 Afecciones asociadas a infección por VIH incluyen la gripe o enfermedad tipo mononucleosis llamada infección aguda por VIH, que se producen en la etapa inicial de la infección, cuyos síntomas más comunes pueden incluir fiebre, linfadenopatía, faringitis, erupción, mialgia, malestar general, heridas en la boca y el esófago, y también pueden incluir, pero menos comúnmente, cefalea, náuseas y vómitos, hígado/bazo agrandado, pérdida de peso, muguet y síntomas neurológicos. Cuando las cifras de linfocitos T CD4<sup>+</sup> disminuyen por debajo de un nivel crítico de 200 células por  $\mu$ l, se pierde la inmunidad celular, y aparecen infecciones con una variedad de microbios oportunistas. Los primeros síntomas frecuentemente incluyen pérdida de peso moderada e inexplicable, infecciones recurrentes de las vías respiratorias (tales como sinusitis, bronquitis, otitis media, faringitis), prostatitis, erupciones cutáneas y ulceraciones orales. Normalmente, la resistencia se pierde pronto a la especie oral *Candida* y a *Mycobacterium tuberculosis*, que conduce a una elevada susceptibilidad a la candidiasis bucal (muguet) y tuberculosis. Después, la reactivación de virus del herpes latentes puede producir el empeoramiento de las reapariciones de erupciones del herpes simple, zoster, linfomas de linfocitos B inducidos por el virus de Epstein-Barr o sarcoma de Kaposi. La neumonía producida por el hongo *Pneumocystis jirovecii* es común y frecuentemente fatal. En las etapas finales del SIDA, es más notoria la infección con citomegalovirus (otro virus del herpes) o complejo de *Mycobacterium avium*.

45 El co-cristal o co-cristales según la presente invención pueden administrarse en una cantidad diaria que está en el intervalo de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 900 mg, o de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 700 mg, o de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 550 mg, en particular aproximadamente 500 mg, por ejemplo 512 mg, cada cantidad con referencia a la cantidad del co-cristal o co-cristales de etravirina/nicotinamida. Estas cantidades pueden administrarse una vez al día o, que se prefiere, dos veces al día.

50 Se ha encontrado que el perfil de disolución (o solvatación) de la etravirina puede mejorarse cuando ciertos componentes se añaden al co-cristal o co-cristales de etravirina/nicotinamida de la invención. Estos componentes que mejoran la disolución están seleccionados de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), polivinilpirrolidona (PVP), un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo (PVPcoVA) y nicotinamida, que incluyen mezclas de los mismos. Así, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende uno o más co-cristales de etravirina/nicotinamida según la invención y uno o más de los componentes de mejora de la disolución anteriormente mencionados. En una realización, la relación peso/peso (p/p) entre el uno o más co-cristales de etravirina/nicotinamida y dichos componentes que mejoran la disolución en estas combinaciones está en el intervalo de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:2, o de aproximadamente 2 : 1 a aproximadamente 1:2. En una realización particular, dicha relación es aproximadamente 1:1. Dichas combinaciones pueden contener de aproximadamente el 75 % a aproximadamente el 25 %, o de aproximadamente el 66 % a aproximadamente el 33 %, o aproximadamente el 50 % de co-cristal o co-cristales de etravirina/nicotinamida, y de aproximadamente el 75 % a aproximadamente el 25 %, o

de aproximadamente el 66 % a aproximadamente el 33 %, o aproximadamente el 50 % del uno o más componentes que mejoran la disolución, en el que cada uno porcentaje es peso/peso (p/p).

La HPMC para su uso en las combinaciones descritas anteriormente o en las composiciones derivadas de la misma contiene preferentemente grupos hidroxipropilo y metoxi suficientes para convertirla en soluble en agua. La HPMC que tiene un grado de sustitución de metoxi de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 2,5 y una sustitución molar de hidroxipropilo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3,0 son generalmente solubles en agua. El grado de sustitución de metoxi se refiere al número promedio de grupos éter metílico presentes por unidad de anhidroglucosa en la molécula de celulosa. La sustitución molar de hidroxipropilo se refiere al número promedio de moles de óxido de propileno que han reaccionado con cada unidad de anhidroglucosa de la molécula de celulosa. La hidroxipropilmetilcelulosa es el nombre adoptado en los Estados Unidos para la hipromelosa. Tipos de HPMC que pueden usarse en las combinaciones de la invención son hipromelosa 2910 o hipromelosa 2208. En el número de cuatro dígitos "2910" o "2208", los dos primeros dígitos representan el porcentaje aproximado de grupos metoxi y el tercer y cuarto dígitos el porcentaje aproximado de grupos hidroxipropoxilo. La HPMC puede tener una viscosidad aparente de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mPa.s, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mPa.s, de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 mPa.s, de aproximadamente 3 a aproximadamente 15 mPa.s, cuando está en una disolución acuosa al 2 % (peso/volumen) a 20 °C. HPMCs preferidas incluyen hipromelosa 2910 5 mPa.s e hipromelosa 2910 15 mPa.s. 15 mPa.s (o 15 Cps) o 5 mPa.s (o 5 Cps) es un valor indicativo de la viscosidad aparente de una disolución acuosa al 2 % del polímero a 20 °C. Grados comercialmente disponibles de HPMC que pueden usarse incluyen hipromelosa 2910 E3 (2 % de viscosidad de 2,4 a 3,6 mPa.s), hipromelosa 2910 E5 (2 % de viscosidad de 4 a 6 mPa.s), hipromelosa 2910 E6 (2 % de viscosidad de 5 a 7 mPa.s) e hipromelosa 2910 E15 (2 % de viscosidad de 12 a 18 mPa.s). Estos grados están disponibles de, por ejemplo, Dow Chemicals con el nombre comercial Methocel™. También puede usarse hipromelosa 2208 con las mismas viscosidades aparentes.

Las polivinilpirrolidinas (PVPs) que pueden usarse se conocen como povidonas y están comercialmente disponibles con el nombre comercial Kollidon™. Pueden tener un peso molecular que está en el intervalo de aproximadamente 30 kD a aproximadamente 360 kD. Ejemplos son PVP K12 (BASF, MW 2000-3000), PVP K17 (BASF, MW=7000-11000), PVP K25 (BASF, MW=28000-34000), PVP K29-32, PVP K30 (BASF, MW=44000-54000) y PVP K90 (BASF, MW= 1.000.000-1.500.000).

Los copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo que pueden usarse incluyen aquellos copolímeros en los que la relación molecular de los monómeros vinilpirrolidona con respecto a acetato de vinilo es aproximadamente 1,2 o en los que la relación másica de los monómeros vinilpirrolidona con respecto a acetato de vinilo es aproximadamente 3:2. Tales copolímeros están comercialmente disponibles y se conocen como copovidona o copovidona, también denominados PVPcoVA (por ejemplo, PVPco VA 64), comercializado con las marcas registradas Kolima™ o Kollidon (por ejemplo, Kollidon VA 64™). El peso molecular promedio de estos polímeros puede estar en el intervalo de aproximadamente 45 a aproximadamente 70 kD. El valor de K, que se refiere al peso molecular promedio, puede estar en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 35, en particular el valor de K puede ser aproximadamente 28.

El ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), también denominado acetato de hipromelosa, es una celulosa que contiene grupos metilo, hidroxipropilo y ftalilo en su esqueleto de celulosa. Normalmente tienen un contenido de hidroxipropilo del 5 al 10 %, un contenido de metoxi del 18 al 24 % y un contenido de ftalilo del 21 al 35 %, con pesos moleculares promedio en el intervalo 20.000-200.000, en particular 80.000-130.000. Están comercialmente disponibles varios tipos diferentes de ftalato de hipromelosa tales como, por ejemplo, los productos que tienen un contenido de hidroxipropilo del 6-10 %, un contenido de metoxi del 20-24 %, un contenido de ftalilo del 21-27 %, un peso molecular de aproximadamente 84.000 daltons conocido con la marca registrada HP50 y que tiene un contenido de hidroxipropilo, un contenido de metoxilo y un contenido de ftalilo del 5-9 %, 18-22 % y 27-35 %, respectivamente, y un peso molecular de 78.000 daltons, conocido con la marca registrada HP55, ambos disponibles de Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., Tokio, Japón. Todavía otro tipo es HP-55S, con un contenido de hidroxipropilo, metoxi y ftalilo similar a HP55, pero con viscosidad más alta.

Una realización se refiere a una combinación que comprende uno o más co-cristales de etravirina/nicotinamida según la invención e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). La HPMC en particular es HPMC 2910 E5 mPa.s o HPMC 2910 E15 mPa.s. Otra realización se refiere a una combinación que comprende uno o más co-cristales de etravirina/nicotinamida y PVP; o una combinación que comprende uno o más co-cristales de etravirina/nicotinamida y PVP y HPMC; o una combinación que comprende uno o más co-cristales de etravirina/nicotinamida, PVP y nicotinamida; o una combinación que comprende uno o más co-cristales de etravirina/nicotinamida y nicotinamida; o una combinación que comprende uno o más co-cristales de etravirina/nicotinamida, nicotinamida y uno, dos o tres componentes seleccionados de PVP, HPMC y PVPcoVA, en la que estos componentes pueden ser cualquiera de los componentes específicos mencionados en el presente documento tales como, por ejemplo, HPMC 2910 E5 o E15. La relación en peso/peso del uno o más co-cristales con respecto al componente o componentes que mejora la disolución pueden ser como se ha especificado anteriormente y es, por ejemplo, aproximadamente 1:1. Ejemplos de combinaciones son, por ejemplo, uno o más co-cristales de etravirina/nicotinamida y un componente seleccionado de HPMC, PVP y nicotinamida, en particular en una relación de aproximadamente 1 : 1; o uno o más co-cristales de etravirina/nicotinamida y HPMC, en particular HPMC E5 mPa.s o HPMC E15 mPa.s, en una relación de

aproximadamente 1 : 1; o uno o más co-cristales de etravirina/nicotinamida y PVP, en una relación de aproximadamente 1 : 1; o uno o más co-cristales de etravirina/nicotinamida, PVP y HPMC, en particular en una relación de aproximadamente 1 : 1 : ½, o en una relación de aproximadamente 1 : 2 : 1; o uno o más co-cristales de etravirina/nicotinamida, nicotinamida, PVP y HPMC, en particular en una relación de aproximadamente 1 : 1 : 1 : ½.

- 5 Las combinaciones de la invención pueden administrarse como tales, sin excipientes adicionales. Pueden estar cargadas en una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina dura o de HPMC.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación como se define en el presente documento y un vehículo, vehículo que puede comprender uno o más de los excipientes farmacéuticamente aceptables mencionados anteriormente. En una realización, dicha composición farmacéutica comprende de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 90 %, o de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 80 %, o de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 75 % de dicha combinación y de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 10 %, o de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 20 %, o de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 25 % del vehículo, en el que cada porcentaje es peso/peso (p/p). Se prefieren composiciones sólidas. Estas composiciones se convierten preferentemente en formas de dosificación unitaria sólida tales como comprimidos o cápsulas, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o de HPMC.

Las composiciones de la presente invención son más compactas y más fáciles de preparar que la formulación de etravirina actualmente comercializada, que es una dispersión sólida secada por pulverización de etravirina y HPMC en una relación 1:3 p/p. La presencia de HPMC tiene como consecuencia que por motivos prácticos la dosis de 200 mg requerida no puede formularse en una forma de dosificación, más bien se formula como una forma de dosificación de 100 mg, necesitando así la ingesta de dos comprimidos. El co-cristal o co-cristales de la presente invención pueden trabajarse en una forma de dosificación de 200 mg que es de tamaño aceptable.

Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" a propósito de un valor numérico indica que tiene su significado usual en el contexto del valor numérico. Donde sea necesaria la palabra "aproximadamente", puede sustituirse por el valor numérico  $\pm 10\%$ , o  $\pm 5\%$ , o  $\pm 2\%$ , o  $\pm 1\%$ .

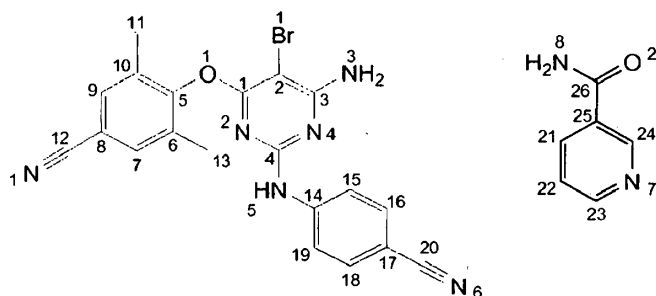
- 25 Todos los documentos citados en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad. El singular incluye el plural y viceversa, el plural incluye el singular. Por ejemplo, el término "co-cristal" incluye "co-cristales" y el término "co-cristales" incluye "co-cristal".

### Ejemplos

#### Ejemplo 1: Preparación de TMC125. Co-cristal de nicotinamida

- 30 Se disolvió la base libre de TMC125 (10,0 g) con nicotinamida (3,0 g) en cloroformo (900 ml). Esta mezcla se calentó suavemente a 60 °C durante 1 minuto para disolver el sólido restante. Una vez se observó disolución completa, la disolución se dejó enfriar de nuevo a temperatura ambiente durante lo cual el co-cristal precipitó en la disolución. Una vez equilibrada a temperatura ambiente, se insufló suavemente gas N<sub>2</sub> en el matraz para reducir el volumen de la disolución a 100 ml. El producto se recogió por filtración a vacío a temperatura ambiente y se dejó secar.

- 35 Ejemplo 2: Caracterización de TMC125. Co-cristal de nicotinamida C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>.



El patrón de PXRD tiene picos característicos como se muestra en la Figura 1. Pueden observarse picos a ángulos 2-theta. Los picos característicos son aquellos localizados a los siguientes ángulos 2-theta: 10,19, 11,30, 12,40, 14,52, 17,06, 18,43, 20,45, 24,04.

- 40 Se muestran resultados del análisis de DSC en la Figura 2. Para este análisis, se dispusieron 0,844 mg de muestra recogida en un platillo plegado de aluminio para DSC con tapa. Durante el calentamiento, se usaron 50 ml/min de gas de purga de nitrógeno. Los resultados del termograma de DSC (Figura 6) muestran un evento endotérmico a 185,18 °C, correspondiente a una fusión de la muestra. Los resultados del análisis de TGA también se muestran en la Figura 6. Para este análisis, se dispusieron 8,040 mg de muestra recogida en un platillo de TGA de platino. Los resultados de TGA (Figura 3) demostraron una pérdida de peso del 22,50 % empezando a 100 °C a 210 °C. Esto se corresponde con un equivalente molar de nicotinamida que se funde y que escapa de la muestra.

Se usó una placa clara de  $C_{26}H_{21}BrN_8O_2$ , dimensiones aproximadas 0,09 mm x 0,21 mm x 0,38 mm, para el análisis de cristalografía de rayos X. Los datos de intensidad de rayos X se midieron a 100(2) K en un sistema detector de área Bruker KAPPA APEX-11 CCD™ equipado con un monocromador de grafito y un tubo cerrado de foco fino de  $MoK\alpha$  ( $\lambda = 0,71073$  Å) operado a 1,5 kW de potencia (50 kV, 30 mA). El detector se puso a una distancia de 4,0 cm del cristal.

Se recogieron un total de 1384 marcos con una anchura de barrido de  $0,5^\circ$  en  $\omega$  y  $\phi$  y un tiempo de exposición de 20 s/marco. El tiempo de recogida de datos total fue 8 horas. Los marcos se integraron con el paquete de software Bruker SAINT™ usando un algoritmo de integración de marco estrecho. La integración de los datos usando una celda monoclinica dio un total de 40173 reflexiones a un ángulo  $\theta$  máximo de  $36,89^\circ$  (resolución 0,594 Å), de las que 11331 fueron independientes (redundancia 3,50), completitud = 88,0 %,  $R_{int} = 3,56$  %,  $R_{sig} = 4,66$  %) y 8328 (73,5 %) fueron superiores a  $> 2$  sigma (I)  $\sigma$  ( $F^2$ ). Las constantes de la celda final de  $a = 8,1720(4)$  Å,  $b = 9,0125(4)$  Å,  $c = 34,7072(14)$  Å,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 94,918(3)^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ , volumen =  $2546,8(2)$  Å<sup>3</sup>, se basan en el refinado de los centroides XYZ de 7161 reflexiones por encima de  $2\theta$  con  $4,712^\circ < 2\theta < 71,207^\circ$ . El análisis de los datos mostró deterioro despreciable durante la recogida de datos. Los datos se corrigieron para los efectos de la absorción usando la técnica de multibarrido (SADABS). La relación de transmisión aparente mínima con respecto a máxima fue 0,663. Los coeficientes de transmisión mínimos y máximos calculados (basados en el tamaño del cristal) fueron 0,5721 y 0,8627.

La estructura se resolvió y refinó usando el paquete de software Bruker SHELXTL™ (Versión 6.1), usando el grupo espacial P2(1)/c, con  $Z = 4$  para la unidad de fórmula,  $C_{26}H_{21}BrN_8O_2$ . El refinamiento por mínimos cuadrados de la matriz completa anisotrópica final en  $F^2$  con 418 variables convergió a  $R1 = 4,84$  %, para los datos observados y  $wR2 = 10,70$  % para todos los datos. La bondad del ajuste fue 1,053. El pico más grande en la síntesis de densidad electrónica de diferencia final  $1,283e^-/\text{Å}^3$  y el orificio más grande fue  $-1,407e^-/\text{Å}^3$  con una desviación RMS de  $0,085e^-/\text{Å}^3$ . Basándose en el modelo final, la densidad calculada fue  $1,454$  g/cm<sup>3</sup> y  $F(000), 1136e^-$ .

Las Figuras 4-5 muestran la disposición espacial del co-cristal y el empaquetamiento molecular en la estructura cristalina.

Tabla 1. Datos de la muestra y del cristal para etravirina:nicotinamida.

Código de identificación	TMC125:nicotinamida	
Fórmula empírica	$C_{26}H_{21}BrN_8O_2$	
Peso de la fórmula	557,42	
Temperatura	100(2) K	
Longitud de onda	0,71073 Å	
Tamaño del cristal	0,38 x 0,21 x 0,09 mm	
Hábito cristalino	placa clara	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P2(1)/c	
Dimensiones de la celdilla unidad	$a = 8,1720(4)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 9,0125(4)$ Å	$\beta = 94,918(3)^\circ$
	$c = 34,7072(14)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	$2546,8(2)$ Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Densidad (calculada)	$1,454$ mg/m <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorción	$1,654$ mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1136	

Tabla 2. Recogida de datos y refinamiento de la estructura para TMC125:nicotinamida.

Difractómetro	Detector de área CCD
Fuente de radiación	tubo cerrado de foco fino, MoK $\alpha$
Potencia del generador	1,5 kW (50 kV, 30 mA)
Distancia del detector	4,0 cm
Método de recogida de datos	barridos phi y omega
Intervalo theta para la recogida de datos	2,34 a 36,89°
Intervalos del índice	$-13 \leq h \leq 13$ , $-12 \leq k \leq 14$ , $-57 \leq l \leq 56$
Reflexiones recogidas	40173
Reflexiones independientes	11331 [R(int) = 0,0356]
Cobertura de reflexiones independientes	88,0 %
Corrección de la absorción	multi-barrido
Transmisión máx. y mín.	0,8627 y 0,5721
Técnica de solución de la estructura	Método de Patterson
Programa de solución de la estructura	SHELXS-97 (Sheldrick, 1990)
Técnica de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F <sup>2</sup>
Programa de refinamiento	SHELXL-97 (Sheldrick, 1997)
Función minimizada	$\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2$
Datos / limitaciones / parámetros	11331 / 0 / 418
Bondad del ajuste en F <sup>2</sup>	1,053
$\Delta/\sigma_{\text{máx}}$	0,006
Índices R finales	
8328 datos; $l > 2\sigma(l)$	R1 = 0,0484, wR2 = 0,0969
	Todos los datos R1 = 0,0776, wR2 = 0,1070
Esquema de ponderación	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + [(0.0350P)^2 + 2,4661P]$ donde $P = [\text{MAX}(F_o^2, 0) + 2F_c^2]/3$
Pares de Friedel	7705
Mayor dif. pico y orificio	1,283 y -1,407 eÅ <sup>-3</sup>
Desviación R.M.S. de la media	0,085 eÅ <sup>-3</sup>



Tabla 3. Coordenadas atómicas y parámetros de desplazamiento atómico isotrópico equivalente ( $\text{\AA}^2$ ) para TMC125:nicotinamida.

U (eq) se define como un tercio del trazo del tensor  $U_{ij}$  ortogonalizado.

	x/a	y/b	z/c	U (eq)
Br1	0,35864(3)	-0,22963(2)	0,827784(5)	0,02659(6)
C1	0,35562(19)	-0,09399(17)	0,90293(4)	0,0144(3)
O1	0,14496(15)	0,04327(13)	0,81405(3)	0,0182(2)
N1	-0,4016(2)	0,5763(2)	0,75994(5)	0,0350(4)
N2	0,31471(17)	0,01342(15)	0,92750(4)	0,0147(2)
O2	0,51921(16)	0,74577(13)	-0,00003(3)	0,0190(2)
C2	0,2991(2)	-0,08558(18)	0,86326(4)	0,0164(3)
C3	0,20124(19)	0,03378(17)	0,85201(4)	0,0149(3)
N3	0,4533(2)	-0,20263(16)	0,91744(4)	0,0199(3)
N4	0,15936(17)	0,14090(15)	0,87589(4)	0,0150(2)
C4	0,22241(19)	0,12488(17)	0,91246(4),	0,0138(3)
N5	0,19501(18)	0,23362(16)	0,93908(4)	0,0173(3)
C5	0,0347(2)	0,15726(18)	0,80277(4)	0,0149(3)
C6	0,0934(2)	0,30091(18)	0,79778(4)	0,0159(3)
N6	-0,0942(2)	0,9355(2)	0,93437(6)	0,0355(4)
C7	-0,0220(2)	0,40903(19)	0,78547(5)	0,0178(3)
N7	0,43330(18)	0,50238(16)	0,09856(4)	0,0186(3)
C8	-0,1861(2)	0,3705(2)	0,77708(4)	0,0180(3)
N8	0,3184(2)	0,90817(17)	0,01164(4)	0,0195(3)
C9	-0,2388(2)	0,2247(2)	0,78043(4)	0,0193(3)
C10	-0,1286(2)	0,11542(19)	0,79420(4)	0,0163(3)
C11	-0,1842(3)	-0,0406(2)	0,80140(6)	0,0259(4)
C12	-0,3048(2)	0,4851(2)	0,76642(5)	0,0247(4)
C13	0,2710(2)	0,3406(2)	0,80633(6)	0,0228(3)
C14	0,13318(19)	0,37648(17)	0,93417(5)	0,0156(3)
C15	0,1577(2)	0,4694(2)	0,96658(5)	0,0227(3)
C16	0,0997(2)	0,6130(2)	0,96548(6)	0,0244(4)
C17	0,0171(2)	0,66767(19)	0,93165(5)	0,0208(3)
C18	-0,0068(2)	0,5769(2)	0,89916(5)	0,0239(4)
C19	0,0497(2)	0,4317(2)	0,90023(5)	0,0212(3)
C20	-0,0456(2)	0,8161(2)	0,93201(6)	0,0257(4)
C21	0,3578(2)	0,80433(19)	0,09185(5)	0,0192(3)

ES 2 612 485 T3

	x/a	y/b	z/c	U (eq)
C22	0,3531(2)	0,7309(2)	0,12687(5)	0,0245(3)
C23	0,3910(2)	0,5813(2)	0,12880(5)	0,0204(3)
C25	0,4390(2)	0,57437(18)	0,06482(5)	0,0169(3)
C26	0,40178(19)	0,72393(18)	0,06000(4)	0,0150(3)
C27	0,4178(2)	0,79452(17)	0,02149(4)	0,0155(3)

Tabla 4. Longitudes de enlace (Å) para TMC125:nicotinamida.

Br1-C2	1,8817(16)	C1-N3	1,334(2)
C1-N2	1,351(2)	C1-C2	1,416(2)
O1-C3	1,3603(18)	O1-C5	1,4000(19)
N1-C12	1,150(2)	N2-C4	1,3352(19)
O2-C27	1,243(2)	C2-C3	1,377(2)
C3-N4	1,336(2)	N4-C4	1,3361(19)
C4-N5	1,378(2)	N5-C14	1,388(2)
C5-C10	1,394(2)	C5-C6	1,396(2)
C6-C7	1,397(2)	C6-C13	1,500(2)
N6-C20	1,153(2)	C7-C8	1,392(2)
N7-C23	1,337(2)	N7-C25	1,343(2)
C8-C9	1,391(3)	C8-C12	1,443(2)
N8-C27	1,333(2)	C9-C10	1,391(2)
C10-C11	1,505(3)	C14-C19	1,401(2)
C14-C15	1,403(2)	C15-C16	1,378(2)
C16-C17	1,393(3)	C17-C18	1,393(3)
C17-C20	1,433(2)	C18-C19	1,387(2)
C21-C22	1,387(2)	C21-C26	1,395(2)
C22-C23	1,384(3)	C25-C26	1,389(2)
C26-C27	1,496(2)		

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes.

Tabla 5. Ángulos de enlace (°) para TMC125:nicotinamida.

N3-C1-N2	117,40(13)	N3-C1-C2	122,73(14)
N2-C1-C2	119,84(14)	C3-O1-C5	118,24(12)
C4-N2-C1	117,04(13)	C3-C2-C1	116,78(14)
C3-C2-Br1	122,00(11)	C1-C2-Br1	121,22(11)
N4-C3-O1	118,17(13)	N4-C3-C2	124,20(13)
O1-C3-C2	117,63(14)	C3-N4-C4	114,39(13)
N2-C4-N4	127,69(14)	N2-C4-N5	113,07(13)
N4-C4-N5	119,23(13)	C4-N5-C14	130,97(13)
C10-C5-C6	123,85(14)	C10-C5-O1	116,26(14)
C6-C5-O1	119,69(14)	C5-C6-C7	117,03(15)
C5-C6-C13	122,23(15)	C7-C6-C13	120,71(16)
C8-C7-C6	120,21(16)	C23-N7-C25	117,25(15)
C7-C8-C9	121,17(15)	C7-C8-C12	119,34(17)
C9-C8-C12	119,44(16)	C10-C9-C8	120,10(15)
C9-C10-C5	117,49(15)	C9-C10-C11	121,49(16)
C5-C10-C11	120,96(16)	N1-C12-C8	176,3(2)
N5-C14-C19	125,34(14)	N5-C14-C15	115,44(14)
C19-C14-C15	119,21(15)	C16-C15-C14	120,88(16)
C15-C16-C17	119,74(16)	C18-C17-C16	119,92(16)
C18-C17-C20	122,01(17)	C16-C17-C20	118,05(17)
C19-C18-C17	120,60(16)	C18-C19-C14	119,65(16)
N6-C20-C17	176,4(2)	C22-C21-C26	118,37(16)
C23-C22-C21	118,96(16)	N7-C23-C22	123,51(16)
N7-C25-C26	123,39(15)	C25-C26-C21	118,52(15)
C25-C26-C27	119,04(14)	C21-C26-C27	122,38(14)
O2-C27-N8	122,72(15)	O2-C27-C26	120,03(14)
N8-C27-C26	117,24(14)		

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes:

Tabla 6. Ángulos de torsión (°) para TMC125:nicotinamida.

N3-C1-N2-C4	177,37(16)	C2-C1-N2-C4	-0,7(2)
N3-C1-C2-C3	-178,92(17)	N2-C1-C2-C3	-1,0(2)
N3-C1-C2-Br1	0,1(2)	N2-C1-C2-Br1	178,08(12)
C5-O1-C3-N4	-5,6(2)	C5-O1-C3-C2	174,93(15)
C1-C2-C3-N4	0,9(3)	Br1-C2-C3-N4	-178,11(13)
C1-C2-C3-O1	-179,61(15)	Br1-C2-C3-O1	1,4(2)
O1-C3-N4-C4	-178,67(14)	C2-C3-N4-C4	0,8(2)
C1-N2-C4-N4	2,8(3)	C1-N2-C4-N5	-176,29(14)
C3-N4-C4-N2	-2,8(3)	C3-N4-C4-N5	176,23(15)
N2-C4-N5-C14	166,77(17)	N4-C4-N5-C14	-12,4(3)
C3-O1-C5-C10	-106,03(16)	C3-O1-C5-C6	78,90(19)
C10-C5-C6-C7	3,6(2)	O1-C5-C6-C7	178,29(14)
C10-C5-C6-C13	-178,31(16)	O1-C5-C6-C13	-3,6(2)
C5-C6-C7-C8	-2,8(2)	C13-C6-C7-C8	179,06(16)
C6-C7-C8-C9	-0,5(2)	C6-C7-C8-C12	176,70(15)
C7-C8-C9-C10	3,2(2)	C12-C8-C9-C10	-173,92(15)
C8-C9-C10-C5	-2,5(2)	C8-C9-C10-C11	174,71(15)
C6-C5-C10-C9	-1,0(2)	O1-C5-C10-C9	-175,81(13)
C6-C5-C10-C11	-178,19(15)	O1-C5-C10-C11	7,0(2)
C7-C8-C12-N1	-98(4)	C9-C8-C12-N1	79(4)
C14-C19	15,1(3)	C4-N5-C14-C15	-165,44(18)
N5-C14-C15-C16	-179,01(18)	C19-C14-C15-C16	0,5(3)
C14-C15-C16-C17	-0,7(3)	C15-C16-C17-C18	0,1(3)
C15-C16-C17-C20	178,20(18)	C16-C17-C18-C19	0,6(3)
C20-C17-C18-C19	-177,40(18)	C17-C18-C19-C14	-0,7(3)
N5-C14-C19-C18	179,67(18)	C15-C14-C19-C18	0,2(3)
C18-C17-C20-N6	167(3)	C16-C17-C20-N6	-11(3)
C21-C22-C23	-0,4(3)	C25-N7-C23-C22	0,2(3)
C21-C22-C23-N7	0,4(3)	C23-N7-C25-C26	-0,7(3)
N7-C25-C26-C21	0,7(3)	N7-C25-C26-C27	177,85(15)
C22-C21-C26-C25	-0,1(3)	C22-C21-C26-C27	-177,17(16)
C25-C26-C27-O2	-28,7(2)	C21-C26-C27-O2	148,41(16)
C25-C26-C27-N8	150,50(16)	C21-C26-C27-N8	-32,4(2)

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes.

ES 2 612 485 T3

Tabla 7. Parámetros de desplazamiento atómico anisotrópico ( $\text{\AA}^2$ ) para TMC125:nicotinamida.

El exponente del factor de desplazamiento atómico anisotrópico toma la forma:  $-2\pi^2 [h^2a^{*2}U_{11} + \dots + 2hka^* b^* U_{12}]$

	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
Br1	0,04665(12)	0,01861(8)	0,01341(7)	-0,00438(6)	-0,00368(6)	0,01501(7)
C1	0,0190(7)	0,0117(6)	0,0120(6)	0,0001(5)	-0,0022(5)	0,0019(5)
O1	0,0265(6)	0,0163(5)	0,0105(5)	-0,0016(4)	-0,0054(4)	0,0075(4)
N1	0,0300(9)	0,0432(11)	0,0316(9)	0,0122(8)	0,0020(7)	0,0152(8)
N2	0,0204(6)	0,0122(6)	0,0109(5)	-0,0009(4)	-0,0023(4)	0,0040(5)
O2	0,0261(6)	0,0184(6)	0,0122(4)	-0,0001(4)	-0,0004(4)	0,0082(4)
C2	0,0244(8)	0,0123(6)	0,0119(6)	-0,0017(5)	-0,0017(5)	0,0047(5)
C3	0,0190(7)	0,0139(7)	0,0109(6)	-0,0002(5)	-0,0040(5)	0,0012(5)
N3	0,0319(8)	0,0144(7)	0,0125(6)	-0,0004(5)	-0,0029(5)	0,0102(5)
N4	0,0200(6)	0,0134(6)	0,0109(5)	-0,0008(4)	-0,0029(4)	0,0037(5)
C4	0,0169(7)	0,0118(6)	0,0122(6)	-0,0012(5)	-0,0019(5)	0,0025(5)
N5	0,0248(7)	0,0139(6)	0,0121(5)	-0,0024(5)	-0,0040(5)	0,0069(5)
C5	0,0194(7)	0,0152(7)	0,0097(6)	0,0002(5)	-0,0014(5)	0,0029(5)
C6	0,0163(7)	0,0168(7)	0,0142(6)	0,0009(5)	-0,0013(5)	0,0014(5)
N6	0,0301(9)	0,0215(8)	0,0561(12)	-0,0013(8)	0,0098(8)	0,0097(7)
C7	0,0206(8)	0,0171(7)	0,0157(6)	0,0037(5)	0,0016(6)	0,0031(6)
N7	0,0230(7)	0,0167(6)	0,0161(6)	0,0013(5)	0,0013(5)	0,0037(5)
C8	0,0186(7)	0,0248(8)	0,0105(6)	0,0037(5)	0,0006(5)	0,0066(6)
N8	0,0264(7)	0,0159(7)	0,0159(6)	0,0017(5)	0,0002(5)	0,0080(5)
C9	0,0171(7)	0,0285(8)	0,0121(6)	-0,0008(6)	-0,0003(5)	-0,0004(6)
C10	0,0197(7)	0,0203(7)	0,0088(6)	-0,0008(5)	0,0006(5)	-0,0021(6)
C11	0,0324(10)	0,0224(9)	0,0229(8)	-0,0009(7)	0,0032(7)	-0,0080(7)
C12	0,0226(8)	0,0345(10)	0,0172(7)	0,0074(7)	0,0021(6)	0,0073(7)
C13	0,0168(8)	0,0220(9)	0,0289(9)	-0,0007(7)	-0,0013(6)	0,0000(6)
C24	0,0172(7)	0,0123(6)	0,0170(6)	-0,0028(5)	-0,0013(5)	0,0034(5)
C15	0,0260(9)	0,0190(8)	0,0218(8)	-0,0072(6)	-0,0059(6)	0,0071(6)
C16	0,0243(9)	0,0183(8)	0,0296(9)	-0,0098(7)	-0,0040(7)	0,0046(6)
C17	0,0174(7)	0,0136(7)	0,0317(9)	-0,0016(6)	0,0033(6)	0,0048(5)
C18	0,0274(9)	0,0190(8)	0,0247(8)	0,0009(6)	-0,0014(7)	0,0107(6)
C19	0,0269(9)	0,0180(8)	0,0176(7)	-0,0023(6)	-0,0041(6)	0,0093(6)
C20	0,0192(8)	0,0184(8)	0,0400(10)	-0,0008(7)	0,0054(7)	0,0048(6)
C21	0,0246(8)	0,0157(7)	0,0172(7)	-0,0020(5)	0,0016(6)	0,0070(6)
C22	0,0329(9)	0,0249(9)	0,0164(7)	-0,0025(6)	0,0064(6)	0,0092(7)

ES 2 612 485 T3

	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>23</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>12</sub>
C23	0,0237(8)	0,0228(8)	0,0152(7)	0,0023(6)	0,0047(6)	0,0037(6)
C25	0,0225(8)	0,0146(7)	0,0133(6)	-0,0009(5)	0,0004(5)	0,0053(5)
C26	0,0180(7)	0,0142(6)	0,0124(6)	-0,0007(5)	-0,0008(5)	0,0041(5)
C27	0,0209(7)	0,0118(7)	0,0132(6)	-0,0014(5)	-0,0029(5)	0,0031(5)

Tabla 8. Coordenadas de los átomos de hidrógeno y parámetros de desplazamiento atómico isotrópico ( $\text{\AA}^2$ ) para TMC125:nicotinamida.

	x/a	y/b	z/c	U
H3NA	0,475(3)	-0,280(3)	0,9045(7)	0,020(5)
H3NB	0,481(3)	-0,202(3)	0,9414(8)	0,031(6)
H5N	0,249(3)	0,221(3)	0,9594(7)	0,026(6)
H7	0,012(3)	0,504(3)	0,7824(6)	0,023(6)
H11N	0,323(3)	0,948(3)	-0,0097(8)	0,035(7)
H8NB	0,252(3)	0,941(3)	0,0269(7)	0,027(6)
H9	-0,349(3)	0,196(3)	0,7732(6)	0,019(5)
H11C	-0,166(3)	-0,062(3)	0,8288(8)	0,047(8)
H11B	-0,123(4)	-0,109(3)	0,7880(8)	0,049(8)
H11A	-0,296(4)	-0,052(3)	0,7915(9)	0,050(8)
H13A	0,303(3)	0,426(3)	0,7926(8)	0,039(7)
H13B	0,293(3)	0,362(3)	0,8330(8)	0,042(7)
H13C	0,342(4)	0,263(3)	0,7991(8)	0,043(8)
H15	0,216(3)	0,435(3)	0,9897(7)	0,030(6)
H16	0,114(3)	0,676(3)	0,9882(7)	0,033(6)
H18	-0,065(3)	0,614(3)	0,8745(7)	0,034(7)
H19	0,033(3)	0,374(3)	0,8787(8)	0,036(7)
H8NA	0,333(3)	0,909(3)	0,0910(7)	0,027(6)
H9NA	0,326(3)	0,779(3)	0,1487(7)	0,029(6)
H10N	0,389(3)	0,527(2)	0,1518(6)	0,018(5)
H25	0,469(3)	0,523(3)	0,0446(6)	0,021(5)

Tabla 9. Información de enlaces de hidrógeno seleccionados para TMC125 : nicotinamida (Å y °).

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N8-H11N...N2#1	0,83(3)	2,25(3)	3,068(2)	169(3)
N3-H3NA...N7#2	0,85(2)	2,15(2)	2,925(2)	151(2)
N3-H3NB...02#3	0,84(3)	2,08(3)	2,9063(18)	165(2)
N5-H5N...O2#4	0,81(3)	2,28(2)	3,0194(19)	152(2)
N8-H8NB...N6#5	0,84(3)	2,24(3)	3,072(2)	170(2)

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes:

#1 x,y+1,z-1 #2 -x+1,-y,-z+1 #3 x,y-1,z+1 #4 -x+1,-y+1,-z+1 #5 -x,-y+2,-z+1

#### 5 Ejemplo 3: Experimentos de disolución con co-cristal de TMC125/nicotinamida

Este experimento de disolución se centró en mirar la diferencia entre el co-cristal y la base libre de TMC125 tanto pura como mezclada con HPMC E5 Cps.

Las cargas fueron:

A: 100 mg de co-cristal: 100 mg de HPMC E5 Cps (mezcla en polvo)

10 B: 100 mg de co-cristal (polvo)

C: 78 mg de base libre: 100 mg de HPMC E5 Cps (mezcla en polvo)

D: 78 mg de base libre (polvo)

15 Se dispensaron polvos a viales de 20 ml y en 20 ml a cada vial se añadió HCl 10 mM con 1 % de TPGS (succinato de d-alfa-tocoferilpolietilenglicol 1000). Cada vial se agitó a 500 rpm mediante barra de agitación a 37 °C y se tomaron alícuotas de 500 µl a 5, 10, 20, 40 y 60 minutos, se filtraron a través de un filtro de nailon de 0,45 µm mediante centrifugación y el soluto se diluyó a la mitad y se analizó por HPLC para la concentración de TMC125.

Los resultados se enumeran en la siguiente tabla.

Tiempo (min)	Concentración de TMC125 (µg/ml) (líquido gástrico simulado con 1 % de TPGS)			
	1:1 de Co-crist.:HPMC E5Cps	Co-crist. puro	1:1 de TMC125 FB: HPMC E5	TMC125 FB pura
5	374,65	301,59	47,00	22,36
10	589,76	167,03	30,41	52,04
20	719,76	112,92	39,35	57,03
30	748,78	97,98	43,78	58,96
45	657,07	83,07	45,07	59,83
60	539,53	79,72	47,14	60,10

FB: base libre

20 Co-crist.: co-cristal de TMC125 y nicotinamida como se prepara en el Ejemplo 1. Los resultados se representan en la Figura 7.

#### Ejemplo 4: composiciones

Co-cristales de TMC125 y nicotinamida 256 mg

Celulosa microcristalina silicificada 225,28 mg

Crospovidona K64 9,85 mg

## ES 2 612 485 T3

Estearato de Mg	1,15 mg
Opadry™	19,16 mg
Co-cristales de TMC125 y nicotinamida	256 mg
HPMC 2910 E5	256 mg
Celulosa microcristalina silicificada	225,28 mg
Crospovidona K64	9,85 mg
Estearato de Mg	1,15 mg
Opadry™	19,16 mg
Co-cristales de TMC125 y nicotinamida	256 mg
HPMC 2910 E5	128 mg
Nicotinamida	256 mg
Celulosa microcristalina silicificada	225,28 mg
Crospovidona K64	9,85 mg
Estearato de Mg	1,15 mg
Opadry™	19,16 mg
Co-cristales de TMC125 y nicotinamida	256 mg
HPMC 2910 E5	128 mg
Nicotinamida	256 mg
PVP	256 mg
Celulosa microcristalina silicificada	225,28 mg
Crospovidona K64	9,85 mg
Estearato de Mg	1,15 mg
Opadry™	19,16 mg

5 Los componentes anteriormente mencionados se mezclan y se procesan en comprimidos usando metodologías estándar.

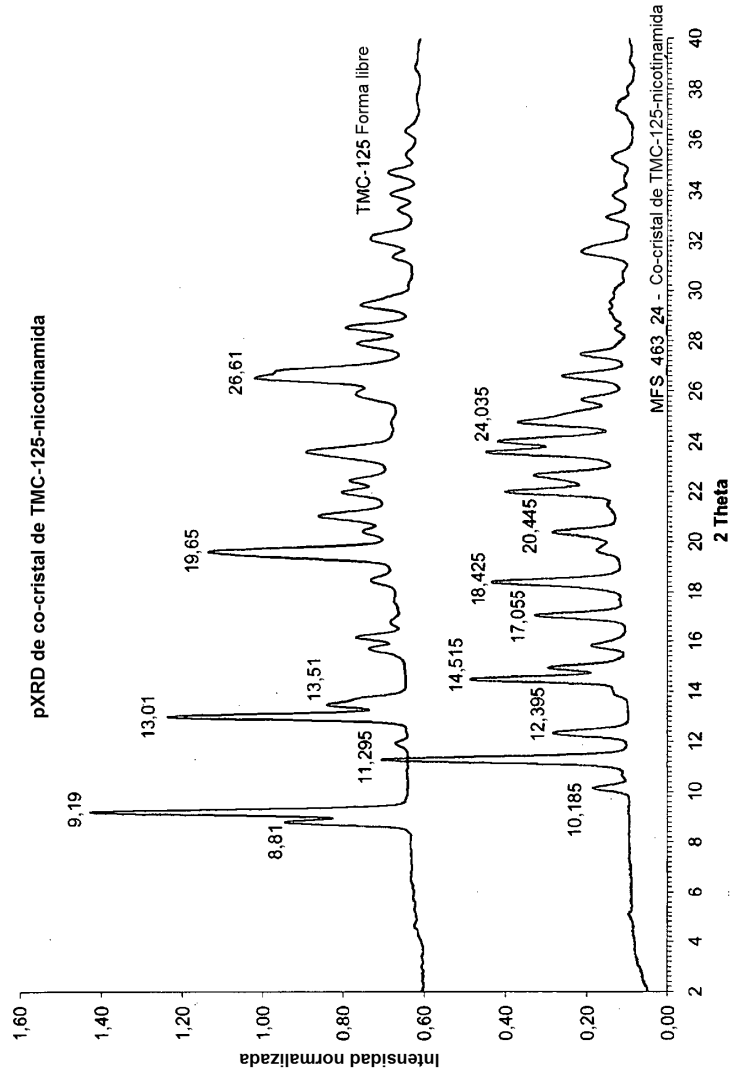


**REIVINDICACIONES**

1. Co-cristal de etravirina y nicotinamida.
2. El co-cristal de la reivindicación 1, en el que la etravirina y la nicotinamida están presentes en una relación molar 1 : 1.
- 5 3. Un proceso de preparación del co-cristal de las reivindicaciones 1 o 2, comprendiendo dicho proceso disolver etravirina y nicotinamida en un disolvente en el que el disolvente es un hidrocarburo halogenado o un disolvente aprótico dipolar, si se desea calentando la mezcla para completar la disolución; eliminar el disolvente, para provocar la cristalización, mediante evaporación; y dejar que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente tras lo cual precipita el co-cristal.
- 10 4. El proceso de la reivindicación 3, en el que la etravirina se disuelve en el disolvente tras lo cual se añade nicotinamida; el conjunto se calienta hasta la disolución completa; se elimina el disolvente mediante evaporación por una corriente de gas inerte mientras que se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente; el co-cristal que se forma se separa por filtración y opcionalmente se lava y se seca.
5. El proceso de la reivindicación 3, en el que el disolvente es cloroformo.
- 15 6. El proceso de las reivindicaciones 3 o 4, en el que el disolvente se elimina introduciendo una corriente de gas inerte.
7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz anti-VIH del co-cristal de etravirina y nicotinamida definido en las reivindicaciones 1 o la reivindicación 2, y un vehículo.
- 20 8. Una combinación que comprende el co-cristal de etravirina y nicotinamida como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, y uno o más componentes que mejoran la disolución seleccionados de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), polivinilpirrolidona (PVP), un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo (PVPcoVA), y nicotinamida, que incluye mezclas de los mismos.
9. La combinación de la reivindicación 8, en la que la relación de peso/peso entre el co-cristal de etravirina y de nicotinamida y la cantidad total del uno o más componentes que mejoran la disolución es 1 : 1.
- 25 10. La combinación de la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en la que el uno o más componentes que mejoran la disolución están seleccionados de HPMC, PVP y nicotinamida.
11. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en la que la combinación comprende el co-cristal de etravirina y nicotinamida como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, y los componentes que mejoran la disolución PVP, nicotinamida y HPMC, en una relación en peso/peso de 1 : 1 : 1 : ½.
- 30 12. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en la que la HPMC es HPMC 2910 E5.
13. Una composición farmacéutica que comprende la combinación de cualquiera de las reivindicaciones 8-11 y un vehículo.
14. El co-cristal de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para su uso como una medicina.
15. El co-cristal de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para su uso como una medicina inhibidora VIH.

35

Difracción de rayos X de polvo - Co-cristal de TMC125-nicotinamida



**Figura 1**

Patrón de difracción usando una fuente de Cu en el modo de transmisión durante 10 min. Los valores de potencia fueron 46 Kv y 40 mA.

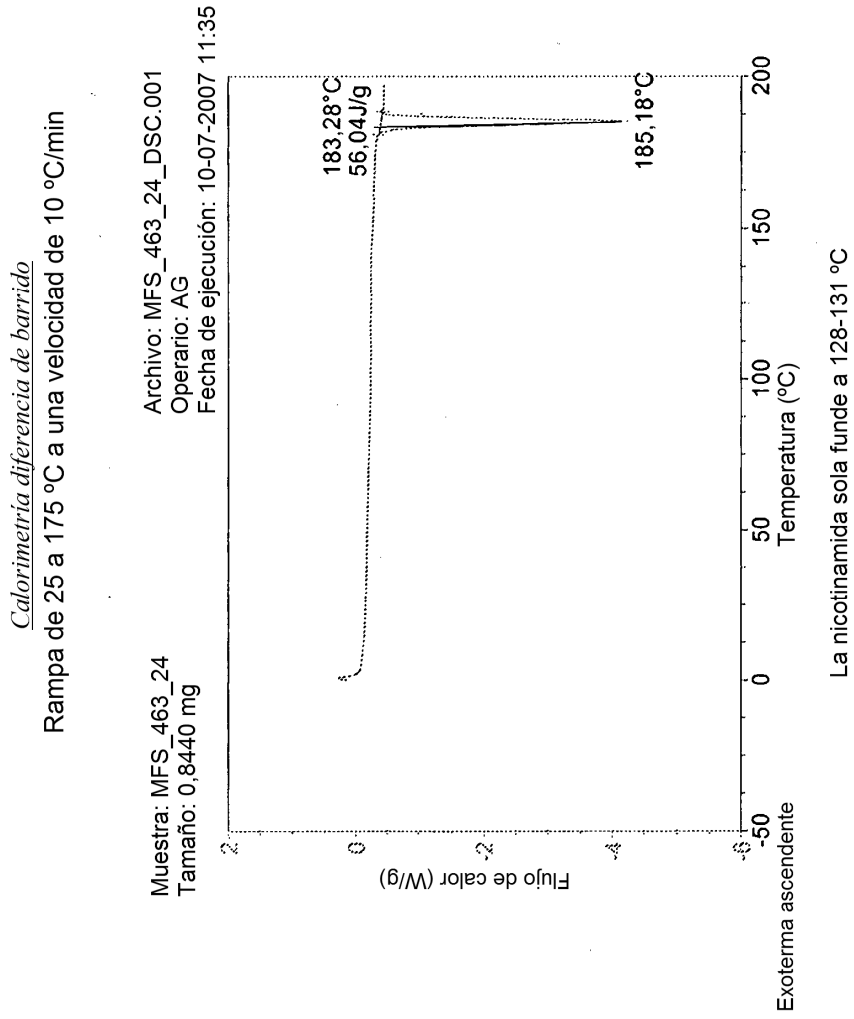


Figura 2

*Análisis gravimétrico térmico*

Rampa de 25 a 300 °C a una velocidad de 10 °C/min

Muestra: MFS\_463\_24 Archivo: MFS\_463\_24\_TGA.001  
Tamaño: 8,0400 mg Operario: MFS  
Fecha de ejecución: 10-07-2007 11:34

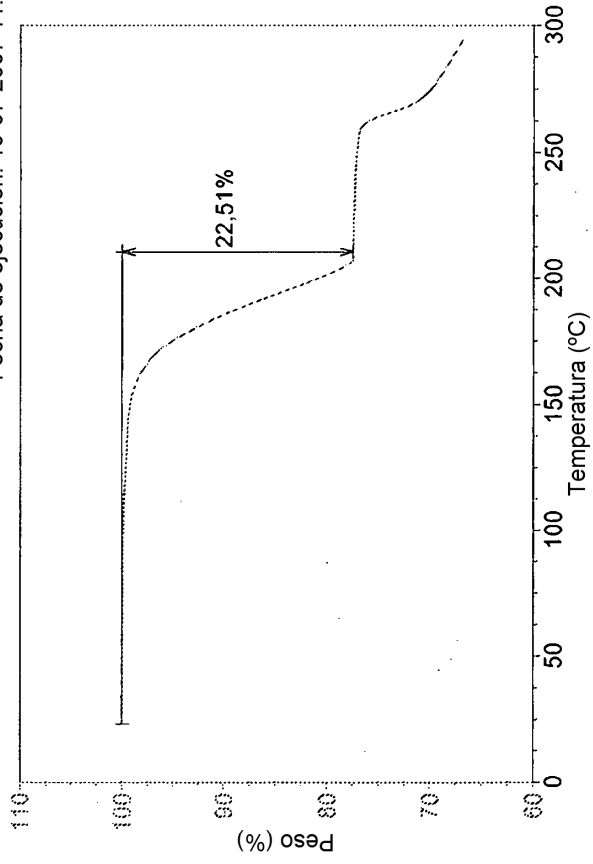


Figura 3

1:1 de TMC125:nicotinamida se corresponde con el 21,9 % de nicotinamida

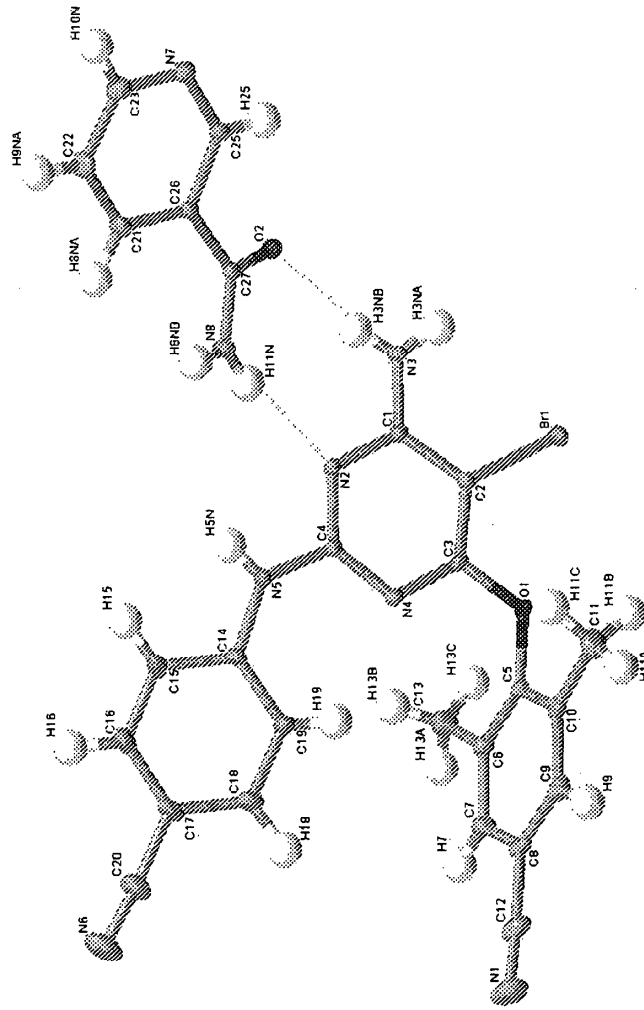


Figura 4

Una vista de una molécula de co-cristal de TMC125:nicotinamida de la estructura cristalina que muestra el esquema de numeración empleado. Los elipsoides de desplazamiento atómico anisotrópico para los átomos no de hidrógeno se muestran al nivel del 50 % de probabilidad. Los átomos de hidrógeno se presentan con un radio arbitrariamente pequeño.

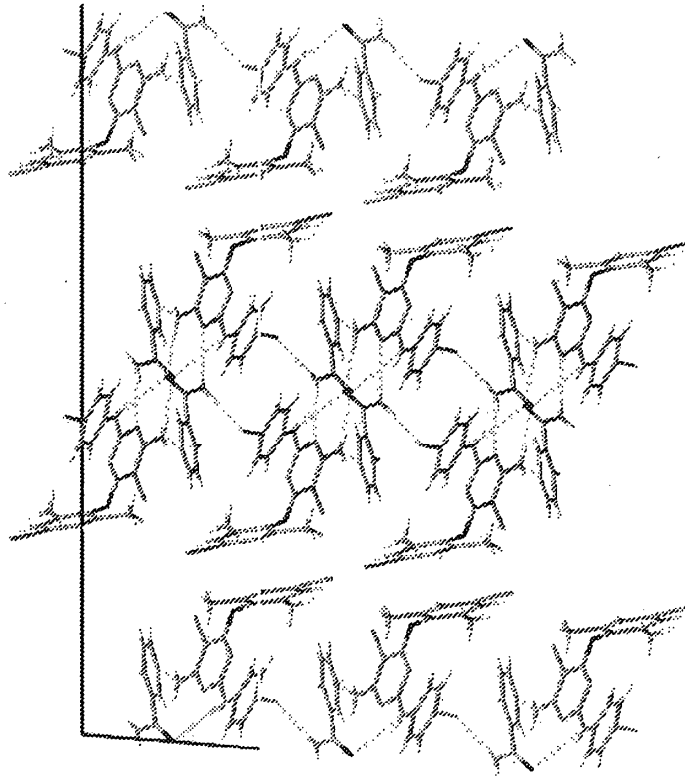


Figura 5

Una vista del empaquetamiento molecular para el co-cristal de TMC125:nicotinamida de la estructura cristalina.

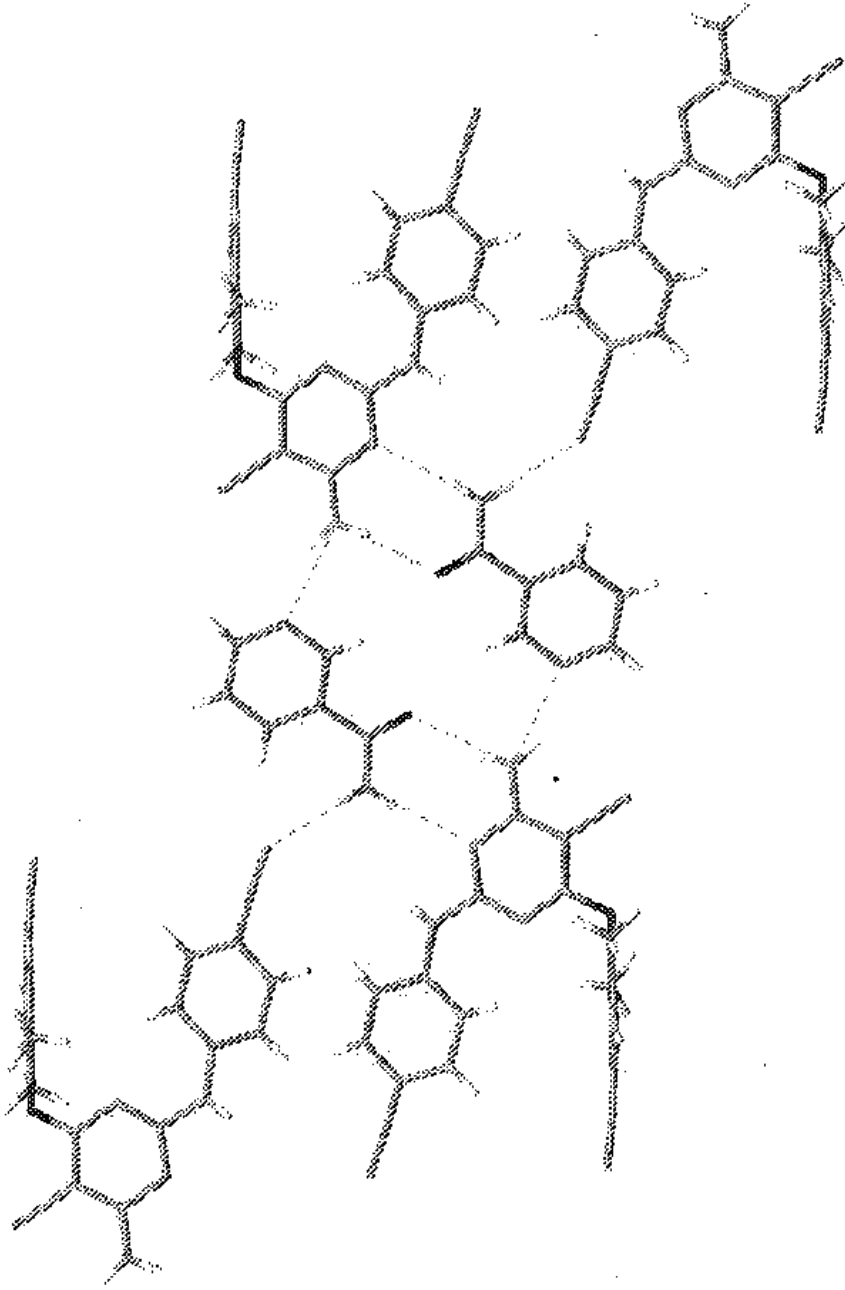


Figura 6

Representación de las interacciones de enlace de hidrógeno primario del co-cristal de TMC125:nicotinamida observadas en la estructura cristalina de TMC125:nicotinamida.

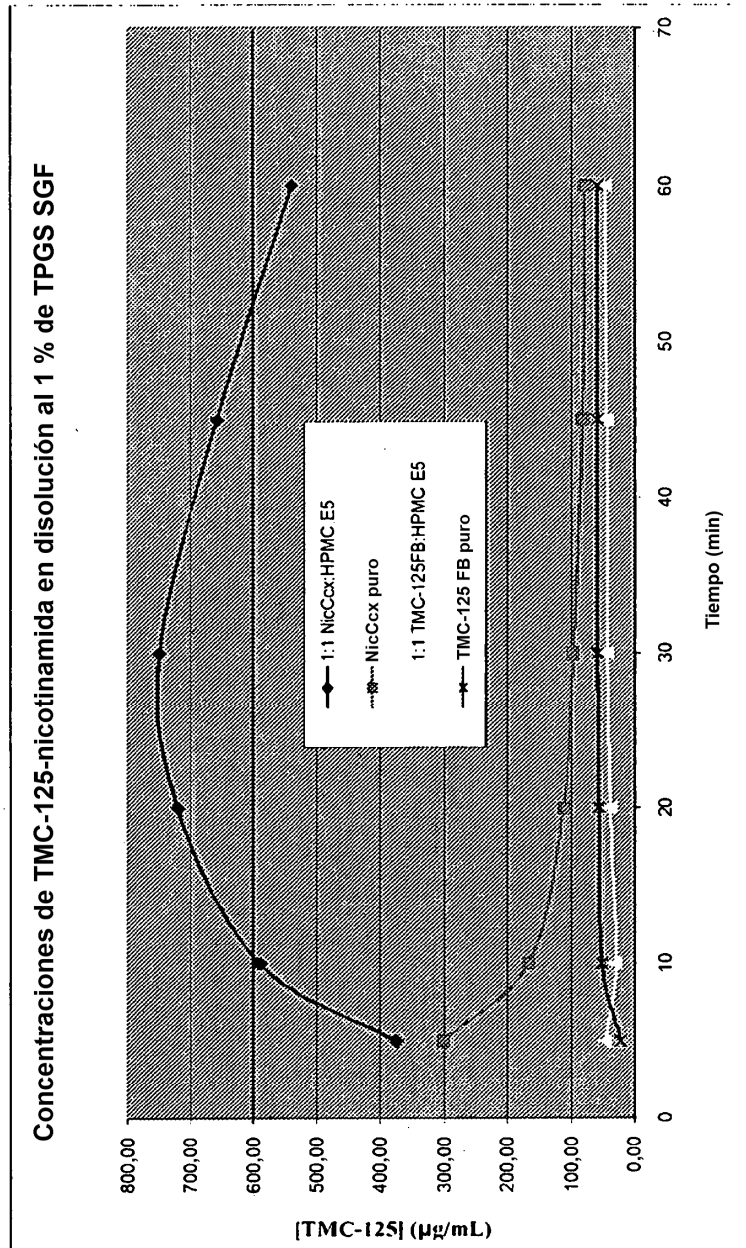


Figura 7