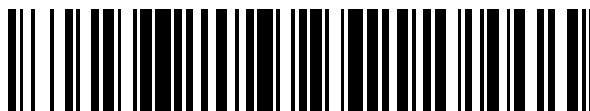


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 698 516**

51 Int. Cl.:

**C07C 309/05** (2006.01)

**A61K 31/675** (2006.01)

**C07F 9/6561** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.07.2015 PCT/KR2015/007130**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2016 WO16010305**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2015 E 15822313 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 3170829**

54 Título: **Sal novedosa de tenofovir disoproxilo**

30 Prioridad:

**18.07.2014 KR 20140091262**

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

**05.02.2019**

73 Titular/es:

**JW PHARMACEUTICAL CORPORATION (100.0%)  
2477 (Seocho-dong) Nambusunhwan-ro  
Seocho-gu, Seoul 137-864, KR**

72 Inventor/es:

**PYUN, DO-KYU;  
LEE, WON-KYOUNG y  
PARK, SU-HA**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 698 516 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

Sal novedosa de tenofovir disoproxilo

## 5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una sal novedosa de tenofovir disoproxilo.

Antecedentes de la invención

10 La sal de fumarato de tenofovir disoproxilo (TDF) es un compuesto que tiene el nombre químico de ácido 9-[2-(R)-[[bis[[[(isopropoxycarbonil)oxi]metoxi]fosfinil]metoxi]propil]adeninfumárico (1:1), es un profármaco que se hidroliza tras la absorción, y es un análogo fosfonometoxinucleótido útil en el tratamiento de la infección por VIH-1 y la hepatitis B crónica.

15 El TDF fue aprobado como agente terapéutico para el tratamiento del SIDA y luego fue aprobado como agente terapéutico para el tratamiento de la hepatitis B por la U.S. Food and Drug Administration. El tenofovir, que es un metabolito activo de TDF, tiene una gran capacidad para inhibir el ADN del virus de la hepatitis B en pacientes resistentes a la lamivudina (Zeffix) y es un agente antiviral que pertenece a la categoría B del embarazo (fármacos que no tienen riesgo fetal en estudios en animales) para evaluar el riesgo de lesión fetal debida al producto farmacéutico, según la clasificación de la U.S. Food and Drug Administration (FDA).

20 El documento CN 101574356 describe un método de síntesis de sales de tenofovir disoproxilo y su formulación. La sal se elige entre diferentes tipos de monoácidos tales como ácidos orgánicos carboxílicos, ácidos orgánicos sulfónicos o ácidos inorgánicos.

25 Sin embargo, se sabe que es difícil garantizar la estabilidad fisicoquímica de tenofovir. Como se informa en la literatura publicada (Pharmaceutical Research, 2001, 18, 234-237; Pharmaceutical Research, 2000, 17, 1098-1103), el tenofovir disoproxilo se hidroliza en presencia de agua para dar formaldehído, que luego se somete a una reacción de condensación con el grupo N6-amina de tenofovir disoproxilo, produciendo así un dímero de tenofovir disoproxilo como impureza.

30 En general, para esperar efectos consistentes de las medicinas, se debe evitar que la cantidad de un ingrediente activo se descomponga no solo inmediatamente después de la fabricación de los fármacos, sino también durante el almacenamiento de los mismos, y además, deben ser inhibido un aumento en las cantidades de impurezas o sustancias relacionadas, que son productos de degradación del ingrediente activo durante los mismos períodos. Por lo tanto, la prevención de la incorporación de impurezas a los fármacos se considera muy importante en términos de control de calidad de los fármacos.

35 En cuanto al compendio de regulaciones oficiales de países individuales sobre pruebas de pureza, la Korean Pharmacopoeia tiene una regulación separada para sustancias relacionadas en la sección de pruebas de pureza, y la U.S. Pharmacopoeia tiene regulaciones para "impurezas ordinarias", en las que se establece la suma de sustancias relacionadas hasta el 2.0% o menos, a menos que se especifique lo contrario, o en donde las cantidades de sustancias relacionadas se regulan en función de los compuestos relacionados y la pureza cromatográfica en cada artículo de fármacos farmacéuticos. Además, las European y British Pharmacopoeias regulan las sustancias relacionadas, y la Japanese Pharmacopoeia regula las sustancias relacionadas y sus cantidades en las pruebas de pureza.

40 Por lo tanto, los presentes inventores han estudiado sales novedosas capaces de minimizar la generación de sustancias relacionadas incluso con el almacenamiento a largo plazo y maximizar la solubilidad al tiempo que exhiben propiedades fisicoquímicas iguales o superiores a las de la sal de fumarato de tenofovir disoproxilo convencional, lo que lleva al desarrollo de la sal novedosa de edisilato de tenofovir disoproxilo usando edisilato.

Divulgación

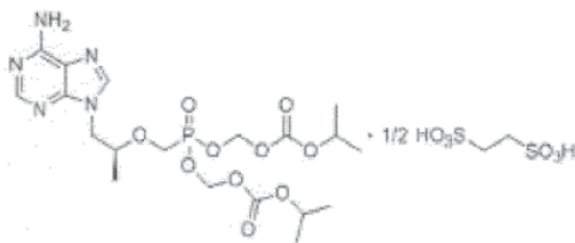
## 55 Problema técnico

De acuerdo con lo anterior, la presente invención pretende proporcionar un nuevo compuesto de sal de tenofovir disoproxilo, que tiene propiedades fisicoquímicas iguales o superiores a las de la sal de fumarato de tenofovir disoproxilo, puede minimizar la generación de sustancias relacionadas incluso con el almacenamiento a largo plazo y puede maximizar la solubilidad.

Solución técnica

60 La presente invención proporciona sal de edisilato de tenofovir disoproxilo representada por la Fórmula Química 1 a continuación.

## &lt;Fórmula Química 1&gt;



Hemiedisilato de 9-[(R)-2-[[bis[[isopropoxycarbonyl]oxy]metoxy]fosfinil]metoxy]propil]adenina

En una realización de la presente invención, el compuesto de Fórmula química 1 puede ser una sal de hemiedisilato en donde el tenofovir disoproxilo y sal de edisilato se unen en una relación molar de 1:0.5.

En otra realización de la presente invención, el compuesto de Fórmula química 1 puede ser sal de edisilato de tenofovir disoproxilo que tiene los siguientes picos de resonancia magnética nuclear (RMN)  $^1\text{H}$ :  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO) 8.44 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 5.54-5.45 (m, 4H), 4.82-4.77 (m, 2H), 4.38-4.35 (dd, 1H), 4.25-4.4.21 (dd, 1H), 4.01-3.90 (m, 3H), 2.67 (s, 2H), 1.23-1.22 (d, 12H), y 1.09-1.08 (d, 3H) ppm.

En otra realización más de la presente invención, el compuesto de Fórmula química 1 puede tener los siguientes valores pico de difracción de rayos X en polvo: 4.14°, 10.40°, 11.67°, 12.64°, 12.90°, 13.24°, 15.64°, 16.30°, 16.86°, 18.69°, 18.74°, 19.19°, 19.82°, 20.74°, 21.36°, 21.89°, 22.46°, 23.19°, 23.72°, 24.88°, 25.56°, 26.21°, y 27.04°.

Además, la presente invención proporciona una forma cristalina de sal de edisilato de tenofovir disoproxilo, que tiene los valores pico de difracción de rayos X en polvo mostrados en la figura 5: 3.32°, 4.18°, 5.13°, 7.31°, 8.59°, 10.01°, 10.42°, 10.97°, 11.56°, 12.64°, 12.95°, 13.25°, 14.67°, 15.53°, 16.39°, 17.33°, 18.15°, 18.75°, 19.28°, 19.93°, 20.44°, 20.81°, 21.37°, 22.03°, 22.49°, 22.84°, 23.28°, 23.75°, 24.66°, 25.00°, 25.65°, 26.36°, 27.1°, 27.76°, 28.16°, 28.79°, 30.31°, y 31.17°.

La presente invención proporciona una forma cristalina de sal de edisilato de tenofovir disoproxilo, que tiene los valores pico de difracción de rayos X en polvo mostrados en la figura 6.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con infección vírica, comprendiendo la composición una cantidad terapéuticamente efectiva de sal de edisilato de tenofovir disoproxilo.

En una realización de la presente invención, el virus puede incluir VIH, VHB, CMV, VHS-1, VHS-2 o virus del herpes humano.

En una realización de la presente invención, la composición farmacéutica puede proporcionarse en una forma de dosificación de una tableta, una cápsula, un polvo, un gránulo, una píldora dosificable, un polvo, un bolo, una tintura o una cataplasma.

Se describe un método para prevenir o tratar una infección vírica en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de sal de edisilato de tenofovir disoproxilo a un mamífero que así lo requiera.

En una realización de la presente invención, el virus puede incluir VIH, VHB, CMV, VHS-1, VHS-2 o virus del herpes humano.

#### Efectos ventajosos

De acuerdo con la presente invención, la sal de edisilato de tenofovir disoproxilo puede minimizar la generación, con el tiempo, de sustancias relacionadas, en comparación con el fumarato de tenofovir disoproxilo, por lo que la producción de impurezas puede disminuir significativamente durante el almacenamiento de productos que contienen el compuesto de sal de la invención, aumentando así la estabilidad de los fármacos y obviando la necesidad de realizar estudios adicionales sobre los efectos tóxicos. El compuesto salino de la presente invención puede mejorar enormemente su estabilidad a pesar de los cambios en el pH, la resistencia a la humedad y la solubilidad y puede exhibir excelentes propiedades fisicoquímicas y, por lo tanto, puede usarse como ingrediente activo de una

composición farmacéutica para el tratamiento de la infección por VIH-1 y hepatitis B crónica, junto con un portador farmacéuticamente aceptable. Además, el compuesto de sal de la presente invención posee una solubilidad muy alta incluso ante cambios en el pH en comparación con otras sales de tenofovir disoproxilo (por ejemplo, sal de orotato, sal de aspartato, sal de hipurato y similares).

Además, incluso cuando el edisilato de tenofovir disoproxilo de la presente invención se prepara utilizando un proceso simple, se puede obtener tenofovir disoproxilo mucho más puro durante la síntesis de una sal de adición ácida.

#### Descripción de los dibujos

La figura 1a muestra el espectro de  $^1\text{H}$  RMN de hemiedisilato de tenofovir disoproxilo;

La figura 1b muestra la comparación de las estructuras de hemiedisilato de tenofovir disoproxilo de acuerdo con la presente invención y monoedisilato de tenofovir disoproxilo;

La figura 1c son gráficas que muestran los resultados de la evaluación de la estabilidad de hemiedisilato de tenofovir disoproxilo y monoedisilato de tenofovir disoproxilo;

La figura 2 es un gráfico que muestra los resultados de la medición de la estabilidad de fumarato de tenofovir disoproxilo (TDF, Ejemplo comparativo 1) dependiendo de los cambios en el pH;

La figura 3 es un gráfico que muestra los resultados de la medición de la estabilidad de hemiedisilato de tenofovir disoproxilo (TDE, Ejemplo 1) dependiendo de los cambios en el pH;

La figura 4a muestra los resultados del análisis por difracción de rayos X de fumarato de tenofovir disoproxilo;

La figura 4b muestra los resultados del análisis por difracción de rayos X de monoedisilato de tenofovir disoproxilo;

La figura 5 muestra los resultados del análisis por difracción de rayos X de hemiedisilato A de tenofovir disoproxilo;

La figura 6 muestra los resultados del análisis por difracción de rayos X de hemiedisilato B de tenofovir disoproxilo;

La figura 7a muestra los valores de medición de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de fumarato de tenofovir disoproxilo;

La figura 7b muestra los valores de medición de DSC de monoedisilato de tenofovir disoproxilo; y

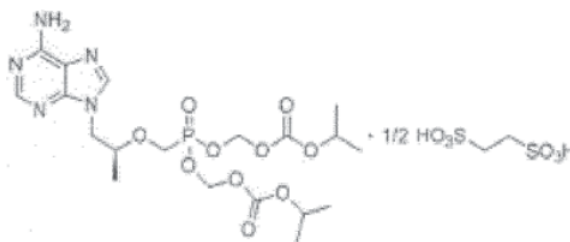
La figura 8 muestra los valores de medición de DSC de hemiedisilato de tenofovir disoproxilo.

#### Mejor modo

A continuación, se dará una descripción detallada de la presente invención.

Un aspecto de la presente invención aborda el edisilato de tenofovir disoproxilo representado por la Fórmula química 1 a continuación.

#### <Fórmula Química 1>



hemiedisilato de 9-[(R)-2-[[bis[(isopropoxycarbonyl)oxy]metoxy]fosfinil]metoxy]propil]adenina

En una realización de la presente invención, el compuesto de Fórmula química 1 es preferiblemente una sal de hemiedisilato en donde se unen tenofovir disoproxilo y sal de edisilato en una relación molar de 1:0.5.

En otra realización de la presente invención, el compuesto de Fórmula química 1 puede ser sal de edisilato de tenofovir disoproxilo que tiene los siguientes picos de  $^1\text{H}$  RMN:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO) 8.44 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 5.54-5.45 (m, 4H), 4.82-4.77 (m, 2H), 4.38-4.35 (dd, 1H), 4.25-4.4.21 (dd, 1H), 4.01-3.90 (m, 3H), 2.67 (s, 2H), 1.23-1.22 (d, 12H), and 1.09-1.08 (d, 3H) ppm.

En todavía otra realización de la presente invención, el compuesto de Fórmula química 1 puede tener los siguientes valores pico de difracción de rayos X en polvo: 4.14°, 10.40°, 11.67°, 12.64°, 12.90°, 13.24°, 15.64°, 16.30°, 16.86°, 18.69°, 18.74°, 19.19°, 19.82°, 20.74°, 21.36°, 21.89°, 22.46°, 23.19°, 23.72°, 24.88°, 25.56°, 26.21°, y 27.04°.

Además, la presente invención aborda una forma cristalina de sal de edisilato de tenofovir disoproxilo, que tiene los valores pico de difracción de rayos X en polvo mostrados en la figura 5: 3.32°, 4.18°, 5.13°, 7.31°, 8.59°, 10.01°, 10.42°, 10.97°, 11.56°, 12.64°, 12.95°, 13.25°, 14.67°, 15.53°, 16.39°, 17.33°, 18.15°, 18.75°, 19.28°, 19.93°, 20.44°, 20.81°, 21.37°, 22.03°, 22.49°, 22.84°, 23.28°, 23.75°, 24.66°, 25.00°, 25.65°, 26.36°, 27.1°, 27.76°, 28.16°, 28.79°, 30.31°, y 31.17°.

Además, la presente invención aborda una forma cristalina de sal de edisilato de tenofovir disoproxilo, que tiene los valores pico de difracción de rayos X en polvo que se muestran en la figura 6.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con una infección vírica, comprendiendo la composición una cantidad terapéuticamente efectiva de sal de edisilato de tenofovir disoproxilo.

En una realización de la presente invención, el virus puede incluir virus VIH, VHB, CMV, VHS-1, VHS-2 o herpes humano, y la composición farmacéutica de la invención puede ser particularmente útil en el tratamiento de la infección por VIH-1 y hepatitis B crónica.

La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender, además de la cantidad terapéuticamente efectiva de edisilato de tenofovir disoproxilo, un excipiente farmacéuticamente aceptable. Según sea necesario, la composición farmacéutica puede comprender además un agente antiviral adicional y un ingrediente terapéutico adicional o ingrediente auxiliar, tal como un estimulante inmune, un protector hepático y L-carnitina y sales de los mismos.

El excipiente farmacéuticamente aceptable puede incluir, pero no se limita a, uno o más seleccionado entre un agente adhesivo, un diluyente, un desintegrante, un conservante, un dispersante, un agente de deslizamiento (un agente de liberación) y un lubricante.

Típicamente, la composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse por vía oral, intrarrectal, intravaginal, intranasal, tópica (por ejemplo, intraocular, intraoral y sublingual) o parenteral (por ejemplo, por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intraespinal o epidural). Es preferible la administración oral.

La composición farmacéutica de la presente invención puede proporcionarse preferiblemente en una forma de dosificación de una tableta, una cápsula, un polvo, un gránulo, una píldora dosificable, un polvo, un bolo, una tintura o una cataplasma. La tableta se proporciona preferiblemente en forma de una tableta típica, una tableta recubierta, una tableta dispersable, una tableta efervescente, una tableta de liberación sostenida, una tableta de liberación controlada o una tableta con recubrimiento entérico. La cápsula se proporciona preferiblemente en forma de una cápsula típica, una cápsula de liberación sostenida, una cápsula de liberación controlada o una cápsula con recubrimiento entérico.

Cuando la composición farmacéutica de la invención es una tableta o una cápsula, la cantidad de sal de edisilato de tenofovir disoproxilo, que sirve como ingrediente activo en una forma de dosificación unitaria, puede variar según diversos factores, como los síntomas y la edad. Generalmente, una dosis única del ingrediente activo, cuando se administra por vía oral, se encuentra en el rango de 5 mg a 300 mg, y preferiblemente de 5 mg a 150 mg. También, la tableta o cápsula puede comprender adicionalmente un agente de carga tal como almidón, sacarosa, lactosa, etc., un agente adhesivo, como agua, alcohol, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, etc., un desintegrante, tal como celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona reticulada, etc., y un lubricante como estearato de magnesio, talco en polvo, sílice, etc.

Cuando la composición farmacéutica de la invención es una tableta o una cápsula, preferiblemente comprende un vehículo farmacéutico básico, que incluye un carbonato básico y un hidróxido básico. Ejemplos preferibles de carbonato básico son carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de zinc, carbonato ferroso o carbonato de aluminio. Ejemplos preferibles de hidróxido básico son hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio o hidróxido ferroso.

Cuando la composición farmacéutica de la invención es una tableta dispersable, un desintegrante está presente selectivamente en una cantidad de aproximadamente 0.5 a 60% para realizar una rápida desintegración.

La forma de dosificación de la composición farmacéutica de la invención puede ser un polvo estéril para inyección o una solución inyectable. La forma de dosificación se puede administrar por inyección.

Se describe un método para prevenir o tratar una infección vírica en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de sal de edisilato de tenofovir disoproxilo a un mamífero que así lo requiera.

Otro aspecto más de la presente invención se refiere al uso de la sal de edisilato de tenofovir disoproxilo en la fabricación de un fármaco para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la infección viral.

En la presente invención, el virus incluye virus de VIH, VHB, CMV, VHS-1, VHS-2 y herpes humano, y preferiblemente incluye VIH o VHB. La sal de edisilato de tenofovir disoproxilo de la invención es particularmente útil en el tratamiento de la infección por VIH-1 y la hepatitis B crónica.

De acuerdo con la presente invención, la sal de edisilato de tenofovir disoproxilo, la forma cristalina, la composición cristalina y la composición farmacéutica son preferiblemente adecuadas para uso en un animal de sangre caliente, y más preferiblemente en un ser humano.

Además, la presente invención aborda un método para preparar sal de edisilato de tenofovir disoproxilo que comprende hacer reaccionar tenofovir disoproxilo con un edisilato dihidrato. El tenofovir disoproxilo y el edisilato dihidrato se hacen reaccionar preferiblemente en una relación molar de 1:0.5 a 1.5. Más preferiblemente, el método para preparar la sal de edisilato de tenofovir disoproxilo que comprende hacer reaccionar tenofovir disoproxilo con un edisilato dihidrato en una relación molar de 1:0.5 a 0.6.

Modo para la invención

Se puede obtener una mejor comprensión de la presente invención a través de los siguientes ejemplos, que se exponen para ilustrar, pero que no deben interpretarse como limitantes del alcance de la presente invención.

<Ejemplo 1> Preparación de hemiedisilato de tenofovir disoproxilo

Se colocaron 200 mL de etanol anhidro, 10.0 g de tenofovir disoproxilo y 1.98 g de 1,1-etanodisulfona dihidrato en un reactor de 500 mL, se agitó a 20 a 30°C durante 1 hora, se enfrió hasta 0 a 5°C, se agitó durante 0.5 horas, se filtró, se lavó con 20 mL de etanol anhidro y se secó a presión reducida a 40°C durante 4 horas, produciendo así 11.2 g de hemiedisilato de tenofovir disoproxilo blanco (pureza del 99.68%).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) 8.44 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 5.54-5.45 (m, 4H), 4.82-4.77 (m, 2H), 4.38-4.35 (dd, 1H), 4.25-4.4.21 (dd, 1H), 4.01-3.90 (m, 3H), 2.67 (s, 2H), 1.23-1.22 (d, 12H), 1.09-1.08 (d, 3H) ppm

La figura 1a muestra el espectro de <sup>1</sup>H RMN de hemiedisilato de tenofovir disoproxilo.

<Ejemplo comparativo 1> Preparación de fumarato de tenofovir disoproxilo

Se preparó fumarato de tenofovir disoproxilo API comprado de China.

<Ejemplo comparativo 2> Preparación de monoedisilato de tenofovir disoproxilo

Se preparó monoedisilato de tenofovir disoproxilo como sigue.

En un reactor de 100 mL, se colocaron 30 mL de agua desionizada, 3.0 g de tenofovir disoproxilo y 1.2 g (1,1 eq.) de 1,1-etano disulfona dihidratada y se agitó a una temperatura de 20 a 30°C durante 1 hora. Después de la terminación de la reacción, el producto de reacción se concentró para eliminar el agua desionizada, se añadió con 30 mL de tolueno y se concentró de nuevo para eliminar así el agua desionizada restante.

El residuo concentrado se disolvió en 6 mL de metanol a temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos junto con 6 mL de éter isopropílico, se cristalizó, se filtró y se secó a presión reducida a 40°C durante 4 horas, lo que produjo 3.4 g de monoedisilato de tenofovir disoproxilo blanco (pureza del 97.51%).

La figura 1b muestra las estructuras de hemiedisilato de tenofovir disoproxilo de acuerdo con la presente invención y monoedisilato de tenofovir disoproxilo.

<Ejemplo de prueba 1> Evaluación de la estabilidad (condiciones de estrés) dependiendo de la generación de sustancias relacionadas

(1) Comparación con fumarato de tenofovir disoproxilo

Con el fin de evaluar la estabilidad (en condiciones de estrés), de acuerdo con las pautas de ICH, se usó edisilato de tenofovir disoproxilo de la presente invención (Ejemplo 1: TDE) y fumarato de tenofovir disoproxilo (Ejemplo comparativo 1: TDF) como grupo de control, y se analizaron utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) como se establece en la U.S. Pharmacopeia (USP). Los resultados se muestran en la Tabla 1 a continuación (condiciones de estrés: 60±2°C).

[Tabla 1]

| Sustancias relacionadas          | Tiempo de retención relativo | TDF     |        |         |         | TDE     |        |         |         |
|----------------------------------|------------------------------|---------|--------|---------|---------|---------|--------|---------|---------|
|                                  |                              | Inicial | 7 días | 14 días | 21 días | Inicial | 7 días | 14 días | 21 días |
| Adenina                          | 0.17                         | 0.01    | 0.01   | 0.01    | 0.01    | -       | -      | -       | -       |
| Tenofovir isoproxilo monoéster   | 0.25                         | 0.42    | 0.79   | 1.26    | 1.81    | 0.26    | 0.27   | 0.30    | 0.37    |
| Impureza no especificada 1       | 0.49                         | -       | 0.01   | 0.05    | -       | -       | -      | -       | -       |
| Impureza no especificada 2       | 0.58                         | 0.03    | 0.09   | 0.27    | 0.18    | -       | -      | -       | -       |
| Impureza no especificada 3       | 0.64                         | 0.02    | 0.03   | 0.04    | 0.03    | -       | -      | -       | -       |
| Tenofovir disoproxilo etil éster | 0.81                         | -       | -      | -       | -       | 0.01    | 0.02   | 0.01    | 0.02    |
| Isopropil tenofovir isoproxilo   | 0.82                         | -       | -      | -       | -       | 0.04    | 0.04   | 0.04    | 0.04    |
| Impureza no especificada 4       | 1.10                         | -       | -      | 0.04    | -       | -       | -      | -       | -       |
| Impureza no especificada 5       | 1.24                         | 0.05    | 0.21   | 0.63    | 0.21    | -       | -      | -       | -       |
| Impureza no especificada 6       | 1.30                         | -       | -      | 0.07    |         | -       | -      | -       | -       |
| Impureza no especificada 7       | 1.71                         | -       | -      | 0.42    | -       | -       | -      | -       | -       |

Como se desprende de la Tabla 1, el hemiedisilato de tenofovir disoproxilo de la presente invención fue muy estable en condiciones de estrés en comparación con el fumarato de disoproxilo. En particular, las sustancias relacionadas, que se generaron a partir del fumarato de tenofovir disoproxilo, se generaron muy raramente en el hemiedisilato de tenofovir disoproxilo de la presente invención, a partir del cual se puede concluir que el hemiedisilato de tenofovir disoproxilo de la presente invención mantiene una pureza elevada. Entre las sustancias relacionadas que aparecen en una etapa inicial, solo se incrementó su cantidad de tenofovir isoproxilo monoéster y las demás sustancias relacionadas rara vez aumentaron. Además, el hemiedisilato de tenofovir disoproxilo contenía el principal producto de degradación, es decir, tenofovir isoproxilo monoéster, en una cantidad de 0.37%, lo que mejora considerablemente la estabilidad.

## (2) Monoedisilato de tenofovir disoproxilo

El hemiedisilato de tenofovir disoproxilo de la presente invención (Ejemplo 1: TDE (sal hemi)) que sirve como grupo de prueba y el monoedisilato de tenofovir disoproxilo (Ejemplo comparativo 2: TDE (sal mono)) que sirve como grupo de control, fueron evaluados en cuanto a su estabilidad durante 3 semanas de la misma manera que en (1) anterior. Los resultados se muestran en la figura 1c.

Como se muestra en la figura 1c, el hemiedisilato de tenofovir disoproxilo de la presente invención es muy estable en condiciones adversas en comparación con el monoedisilato de tenofovir disoproxilo. En particular, el hemiedisilato de tenofovir disoproxilo de la presente invención no generó con el tiempo casi ninguna sustancia relacionada y, por lo tanto, mantuvo su alta pureza, y la sustancia relacionada se generó en una cantidad muy pequeña de 0.37 en la 3ª semana, mostrando así una estabilidad al menos 15 veces superior a la de monoedisilato de tenofovir disoproxilo, en el cual se observó la sustancia relacionada en 5.62 en el mismo período.

Por lo tanto, se puede confirmar que el hemiedisilato de tenofovir disoproxilo de la presente invención es un fármaco que puede minimizar la generación de sustancias relacionadas para permitir así el almacenamiento en condiciones en relación con facilitar el aumento de las cantidades de las sustancias relacionadas, y también permite el almacenamiento a largo plazo.

#### <Ejemplo de prueba 2> Evaluación de la solubilidad

La solubilidad se considera importante en términos de fabricación de fármacos. En el caso de que un fármaco con alta eficacia tenga una baja solubilidad, el desarrollo de productos puede ser difícil. Si el fármaco tiene baja solubilidad, puede precipitarse y, por lo tanto, la absorción oral puede disminuir significativamente.

Se evaluaron la solubilidad en saturación del hemiedisilato de tenofovir disoproxilo de la presente invención (Ejemplo 1) y la sal de fumarato de tenofovir disoproxilo (Ejemplo comparativo 1) como grupo de control. Los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación.

[Tabla 2]

| Tenofovir disoproxilo | DW (Agua desionizada) | pH 1.2 | pH 4.0 | pH 6.8 |
|-----------------------|-----------------------|--------|--------|--------|
| Fumarato (mg/mL)      | 13.5                  | 39.2   | 13.2   | 9.4    |
| Hemiedisilato (mg/mL) | 2200                  | 2680   | 2280   | 2400   |

#### <Ejemplo de prueba 3> Evaluación de la estabilidad dependiendo de los cambios en el pH

Cuando un fármaco se administra por vía oral, se absorbe *in vivo* a través del estómago, el duodeno, el intestino delgado, etc. Por lo tanto, la estabilidad en función de los cambios en el pH tiene una gran influencia en la tasa de liberación de un fármaco. En la presente invención, la estabilidad se midió utilizando agua desionizada y tres soluciones reguladoras de pH diferentes (a pH 1.2, 4.0 y 6.8) para las pruebas de liberación. Se realizó un método de prueba de una manera en donde se pesaron con precisión 5 mg de cada uno de los hemiedisilatos de tenofovir disoproxilo de la presente invención y el fumarato de tenofovir disoproxilo como grupo de control, se disolvieron completamente en 1 mL de una mezcla de acetonitrilo y agua (1:19), y luego recibieron la adición de 9 mL de cada una de las soluciones reguladoras de pH anteriores. Las muestras individuales así preparadas se colocaron en una cámara a 30°C y los cambios en las cantidades de las mismas a lo largo del tiempo se cuantificaron utilizando HPLC.

Las figuras 2 y 3 muestran los resultados de estabilidad dependiendo de los cambios en el pH en el hemiedisilato de tenofovir disoproxilo (Ejemplo 1: TDE) y el fumarato de tenofovir disoproxilo (Ejemplo comparativo 1: TDF). Como se muestra en las figuras. 2 y 3, el hemiedisilato de tenofovir disoproxilo de la presente invención exhibió una estabilidad igual a la de un producto convencional de fumarato de tenofovir disoproxilo.

#### <Ejemplo de prueba 4> PXRD (Difracción de rayos X en polvo, análisis por difracción de rayos X)

En cuanto a la difracción de rayos X en polvo, el patrón de difracción varía cuando la estructura cristalina y la forma compuesta de un material son diferentes. Los resultados del mismo se comparan con los de un material estándar para confirmar así la estructura cristalina de un material. El hemiedisilato de tenofovir disoproxilo de la presente invención y los grupos de control, concretamente el fumarato de tenofovir disoproxilo y el monoedisilato de tenofovir disoproxilo, se analizaron utilizando un Rigaku MiniFlex 600.

La sal de hemiedisilato de tenofovir disoproxilo A de la presente invención tenía los valores pico de difracción de rayos X en polvo mostrados en la figura 5, teniendo los mismos en 4.14°, 10.40°, 11.67°, 12.64°, 12.90°, 13.24°, 15.64°, 16.30°, 16.86°, 18.69°, 18.74°, 19.19°, 19.82°, 20.74°, 21.36°, 21.89°, 22.46°, 23.19°, 23.72°, 24.88°, 25.56°, 26.21°, y 27.04°.

La sal de hemiedisilato de tenofovir disoproxilo B de la presente invención tiene de manera característica los valores pico de difracción de rayos X en polvo mostrados en la figura 6, teniendo los mismos en 3.32°, 4.18°, 5.13°, 7.31°, 8.59°, 10.01°, 10.42°, 10.97°, 11.56°, 12.64°, 12.95°, 13.25°, 14.67°, 15.53°, 16.39°, 17.33°, 18.15°, 18.75°, 19.28°, 19.93°, 20.44°, 20.81°, 21.37°, 22.03°, 22.49°, 22.84°, 23.28°, 23.75°, 24.66°, 25.00°, 25.65°, 26.36°, 27.1°, 27.76°, 28.16°, 28.79°, 30.31°, y 31.17°. Se encontró que tenía formas cristalinas diferentes a las del fumarato de tenofovir disoproxilo (US 5935946) y el monoedisilato de tenofovir disoproxilo.

La figura 4a muestra los resultados del análisis por difracción de rayos X del fumarato de tenofovir disoproxilo.

La figura 4b muestra los resultados del análisis por difracción de rayos X del monoedisilato de tenofovir disoproxilo.

La figura 5 muestra los resultados del análisis por difracción de rayos X del hemiedisilato A de tenofovir disoproxilo.

La Figura 6 muestra los resultados del análisis por difracción de rayos X del hemiedisilato B de tenofovir disoproxilo.

<Ejemplo de prueba 5> DSC (Calorimetría diferencial de barrido)

- 5 La DSC se utiliza ampliamente para medir el cambio en el flujo de calor con respecto a la temperatura, asociado con la transferencia de calor de un material. El hemiedisilato de tenofovir disoproxilo de la presente invención y los grupos de control, a saber, el fumarato de tenofovir disoproxilo y el monoedisilato de tenofovir disoproxilo, se midieron a una velocidad de calentamiento de 20°C/min bajo condiciones de nitrógeno utilizando un SCINCO DSC N650. La figura 7a muestra los valores de medición de DSC del fumarato de tenofovir disoproxilo, la figura 7b muestra los valores de medición de DSC del monoedisilato de tenofovir disoproxilo, y la figura 8 muestra los valores de medición de DSC del hemiedisilato de tenofovir disoproxilo.
- 10

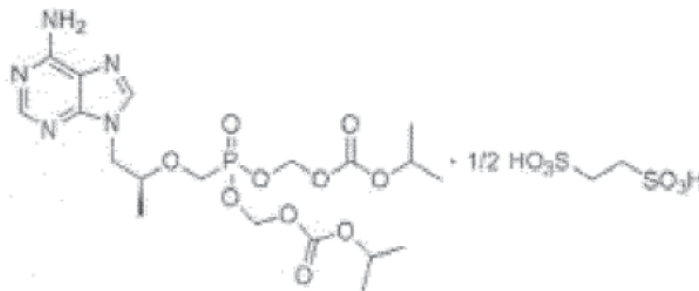
Aplicabilidad industrial

- 15 De acuerdo con la presente invención, la sal de edisilato de tenofovir disoproxilo puede minimizar la generación de sustancias relacionadas con el tiempo en comparación con la sal de fumarato de tenofovir disoproxilo, por lo que la producción de impurezas puede disminuir significativamente durante el almacenamiento de productos que contienen el compuesto de sal de la invención, aumentando así la estabilidad de los fármacos y obviando la necesidad de realizar estudios adicionales sobre los efectos tóxicos.
- 20

## REIVINDICACIONES

1. Una sal de edisilato de tenofovir disoproxilo, representada por la Fórmula Química 1 a continuación.

&lt;Fórmula Química 1&gt;



5

2. La sal de edisilato de tenofovir disoproxilo de la reivindicación 1, en donde un compuesto de Fórmula Química 1 es una sal de hemiedisilato en la cual el tenofovir disoproxilo y una sal de edisilato se unen en una relación molar de 1:0.5.

10

3. La sal de edisilato de tenofovir disoproxilo de la reivindicación 1, en donde un compuesto de Fórmula Química 1 tiene los siguientes picos  $^1\text{H}$  de resonancia magnética nuclear (RMN):

15

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO) 8.44(s, 1H), 8.33(s, 1H), 5.54-5.45 (m, 4H), 4.82-4.77 (m, 2H), 4.38-4.35 (dd, 1H), 4.25-4.4.21 (dd, 1H), 4.01-3.90 (m, 3H), 2.67 (s, 2H), 1.23-1.22 (d, 12H), y 1.09-1.08(d, 3H) ppm.

4. La sal de edisilato de tenofovir disoproxilo de la reivindicación 1, en donde un compuesto de Fórmula química 1 tiene valores pico de difracción de rayos X en polvo de (i) o (ii) a continuación:

20

(i) edisilato de tenofovir disoproxilo A:

4.14°, 10.40°, 11.67°, 12.64°, 12.90°, 13.24°, 15.64°, 16.30°, 16.86°, 18.69°, 18.74°, 19.19°, 19.82°, 20.74°, 21.36°, 21.89°, 22.46°, 23.19°, 23.72°, 24.88°, 25.56°, 26.21°, y 27.04°; o

25

(ii) edisilato de tenofovir disoproxilo B:

3.32°, 4.18°, 5.13°, 7.31°, 8.59°, 10.01°, 10.42°, 10.97°, 11.56°, 12.64°, 12.95°, 13.25°, 14.67°, 15.53°, 16.39°, 17.33°, 18.15°, 18.75°, 19.28°, 19.93°, 20.44°, 20.81°, 21.37°, 22.03°, 22.49°, 22.84°, 23.28°, 23.75°, 24.66°, 25.00°, 25.65°, 26.36°, 27.1°, 27.76°, 28.16°, 28.79°, 30.31°, y 31.17°.

30

5. Una forma cristalina de sal de edisilato de tenofovir disoproxilo de acuerdo con la reivindicación 4, que tiene valores pico de difracción de rayos X en polvo de (i) edisilato de tenofovir disoproxilo A.

35

6. Una forma cristalina de sal de edisilato de tenofovir disoproxilo de acuerdo con la reivindicación 4, que tiene valores pico de difracción de rayos X en polvo de (ii) edisilato de tenofovir disoproxilo B.

7. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la sal de edisilato de tenofovir disoproxilo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

40

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en donde la composición farmacéutica se proporciona en una forma de dosificación de una tableta, una cápsula, un polvo, un gránulo, una píldora dosificable, un polvo, un bolo, una tintura o una cataplasma.

45

9. Un método para preparar una sal de edisilato de tenofovir disoproxilo, que comprende hacer reaccionar tenofovir disoproxilo con un edisilato dihidrato.

10. El método de la reivindicación 9, caracterizado porque el tenofovir disoproxilo y el edisilato dihidrato se hacen reaccionar en una relación molar de 1:0.5 a 1.5.

11. El método de la reivindicación 10, caracterizado porque el tenofovir disoproxilo y el edisilato dihidrato se hacen reaccionar en una relación molar de 1:0.5 a 0.6.

Figura 1a

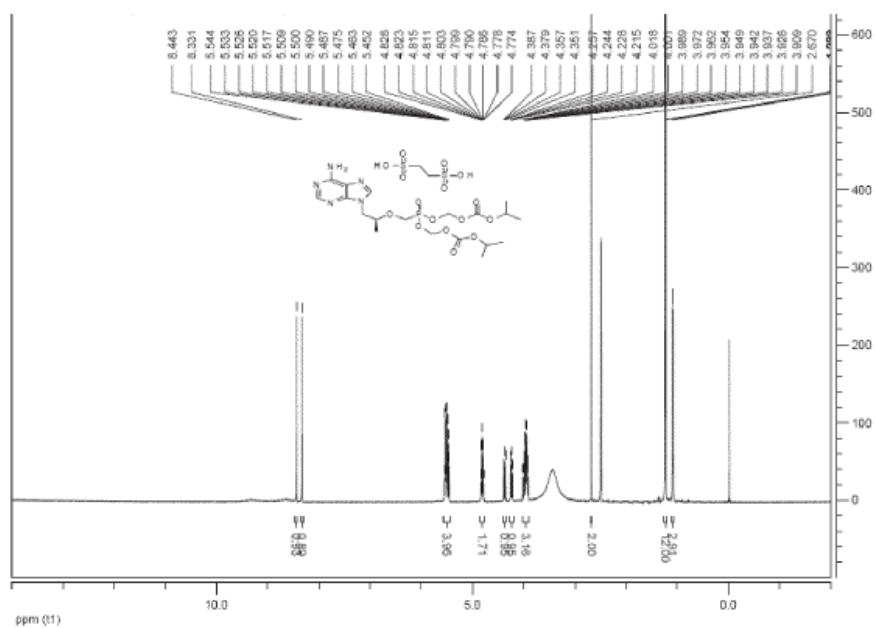


Figura 1b

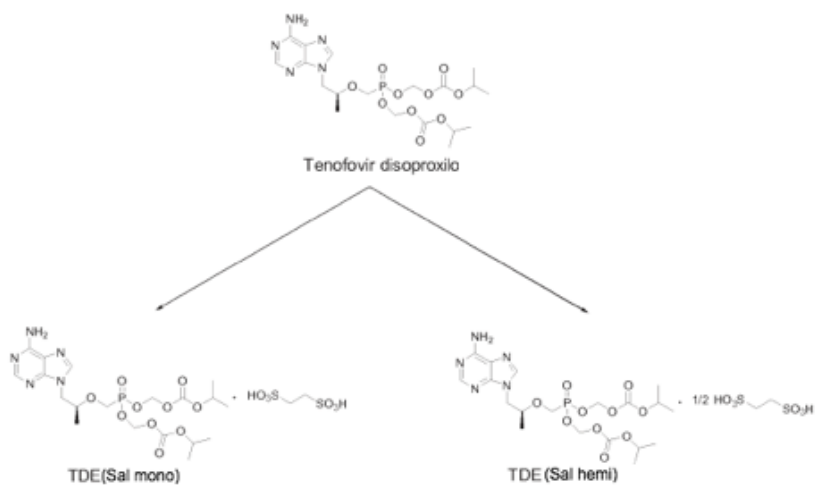


Figura 1c

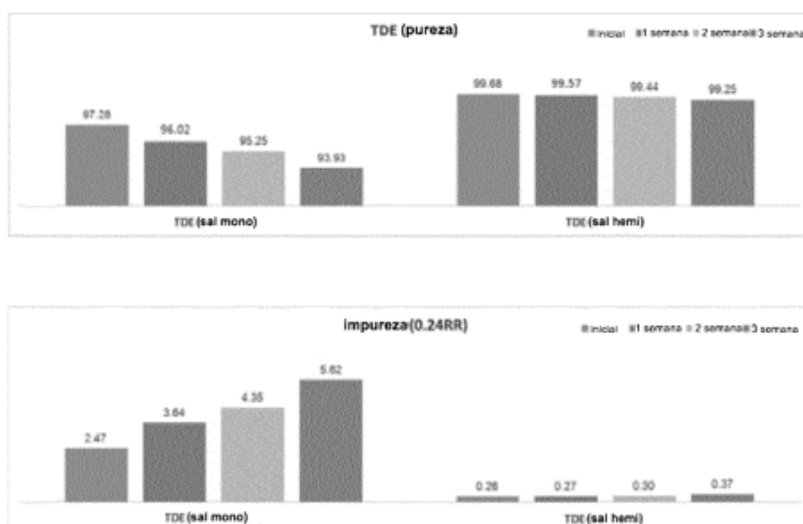


Figura 2

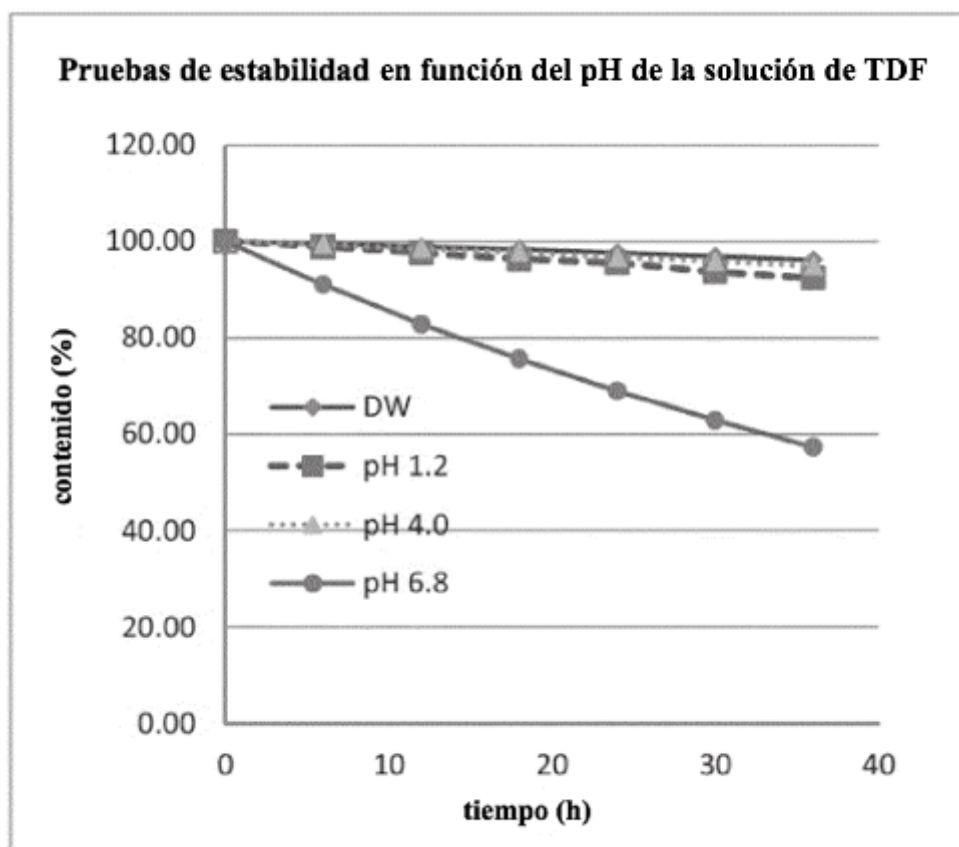


Figura 3

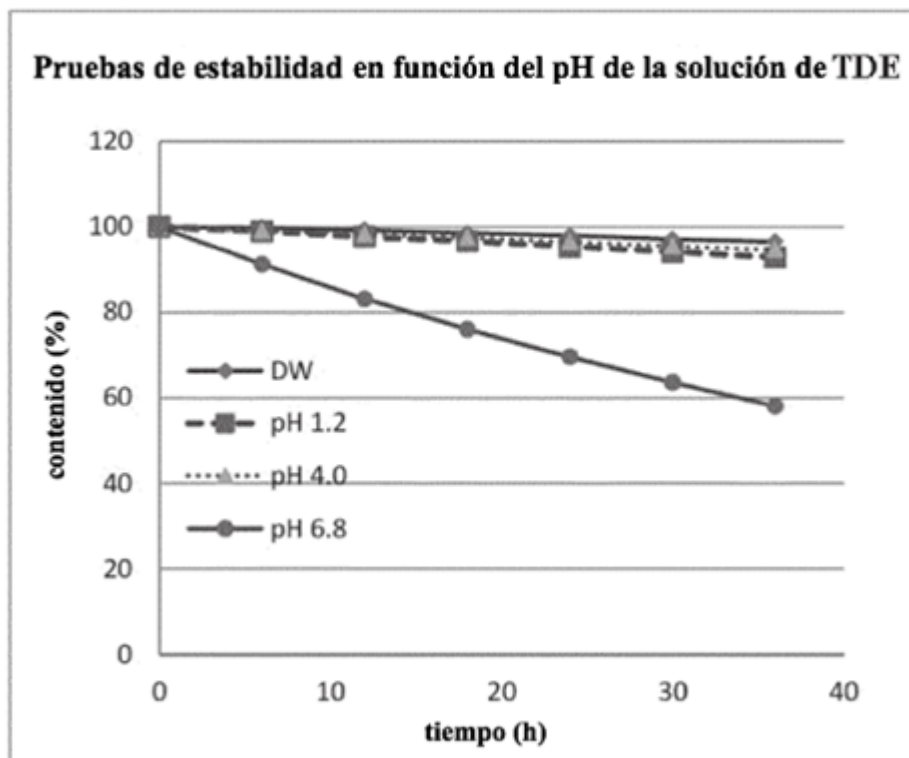


Figura 4a

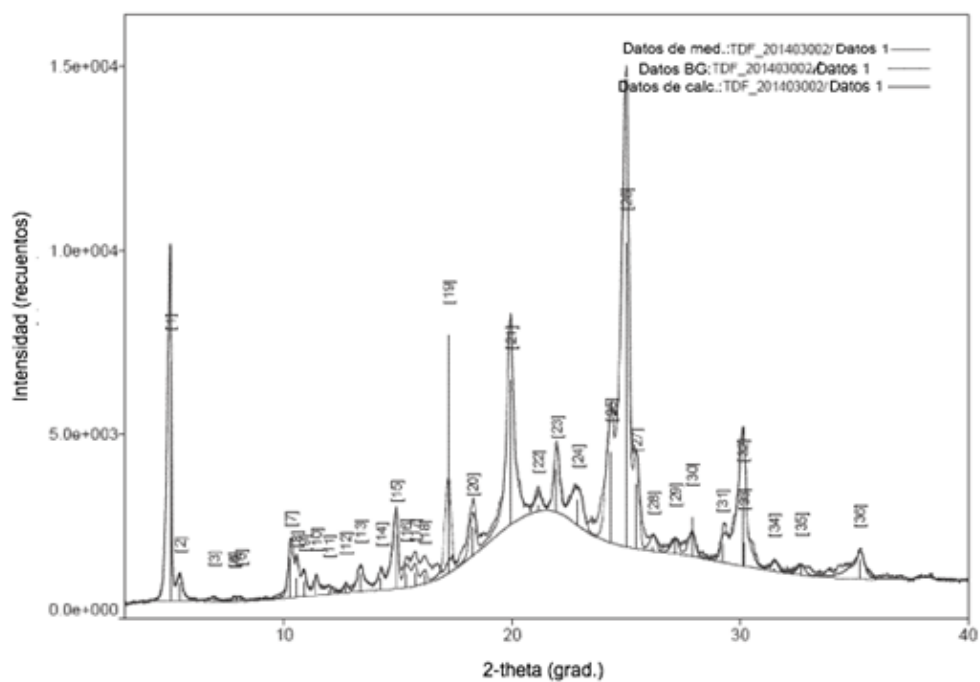


Figura 4b

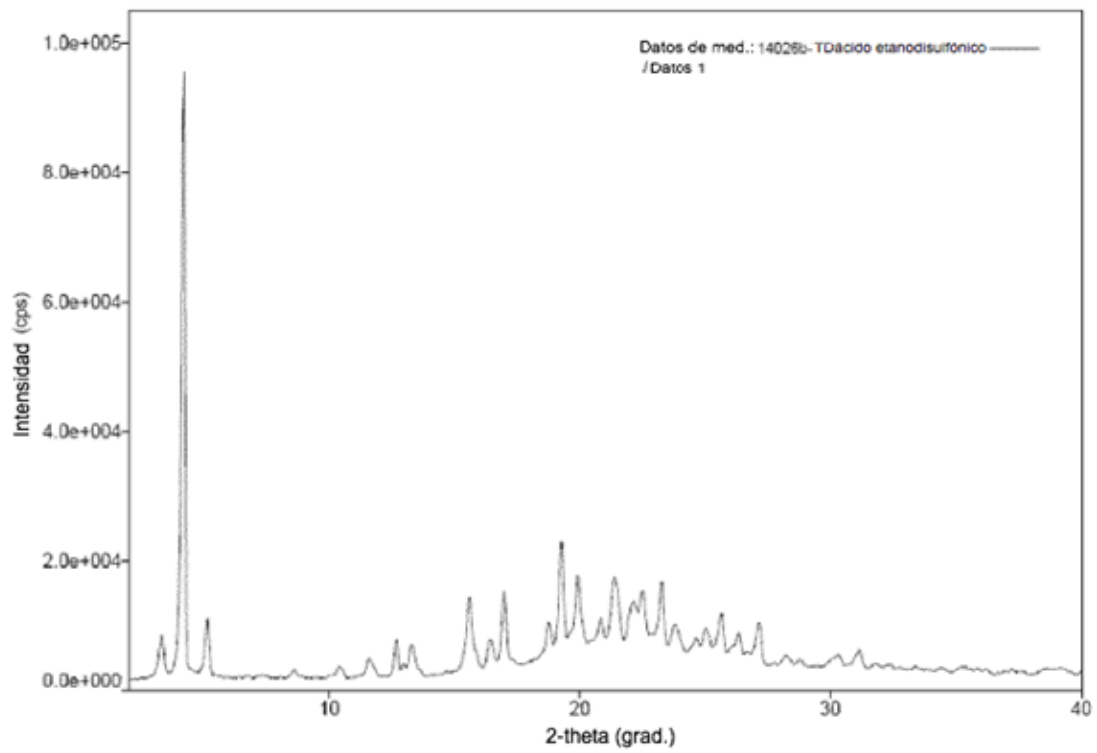


Figura 5

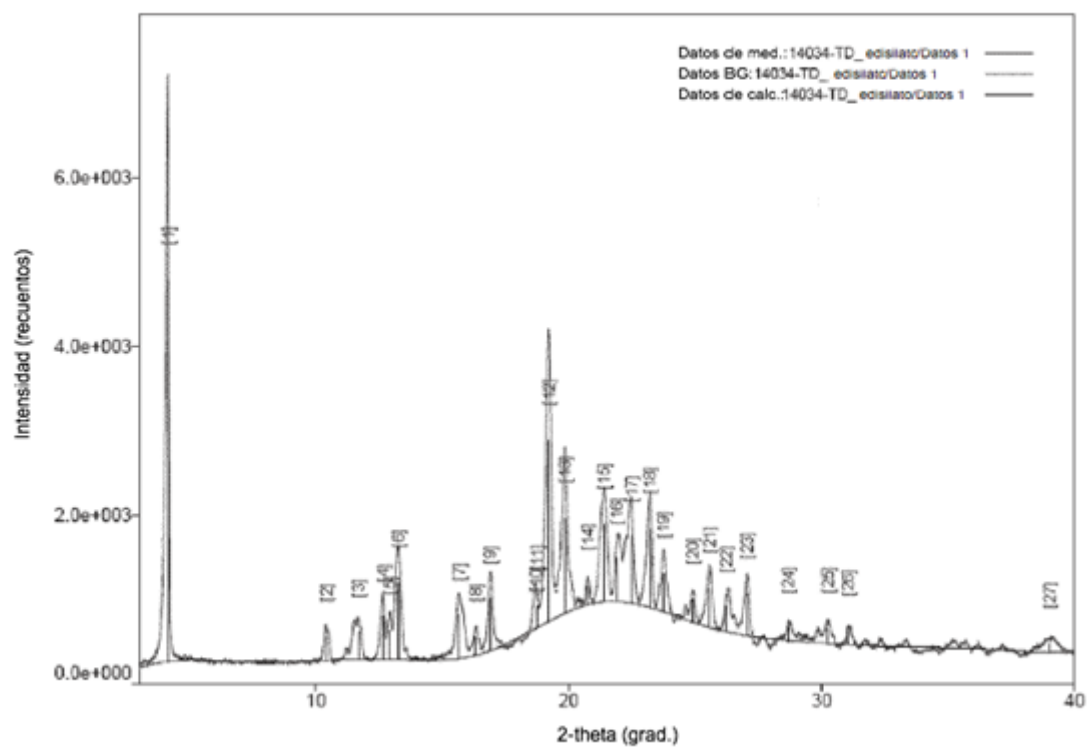


Figura 6

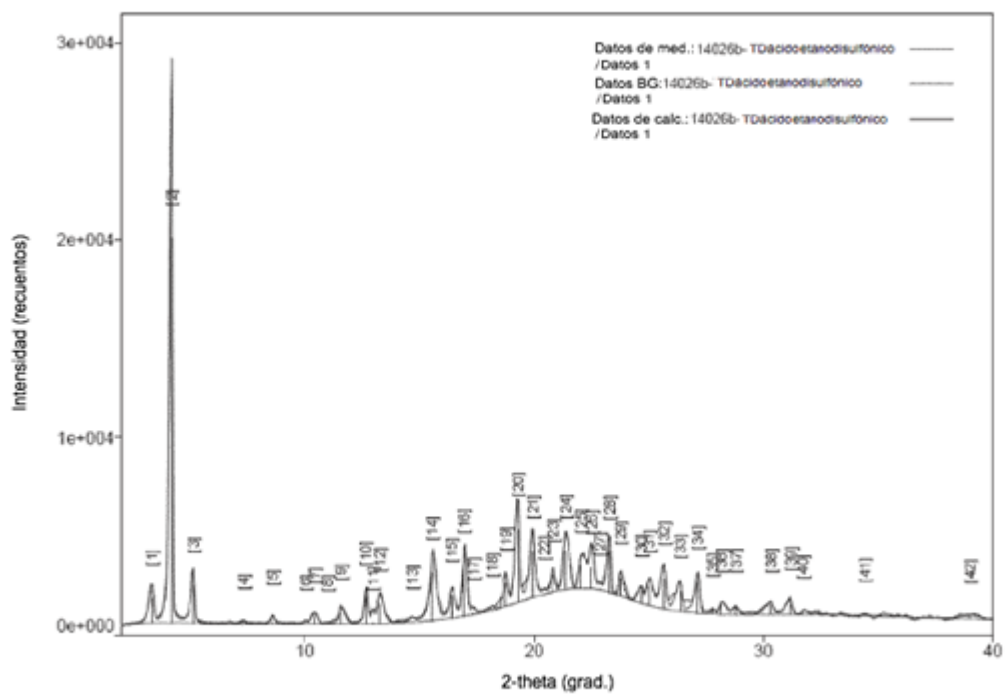


Figura 7a

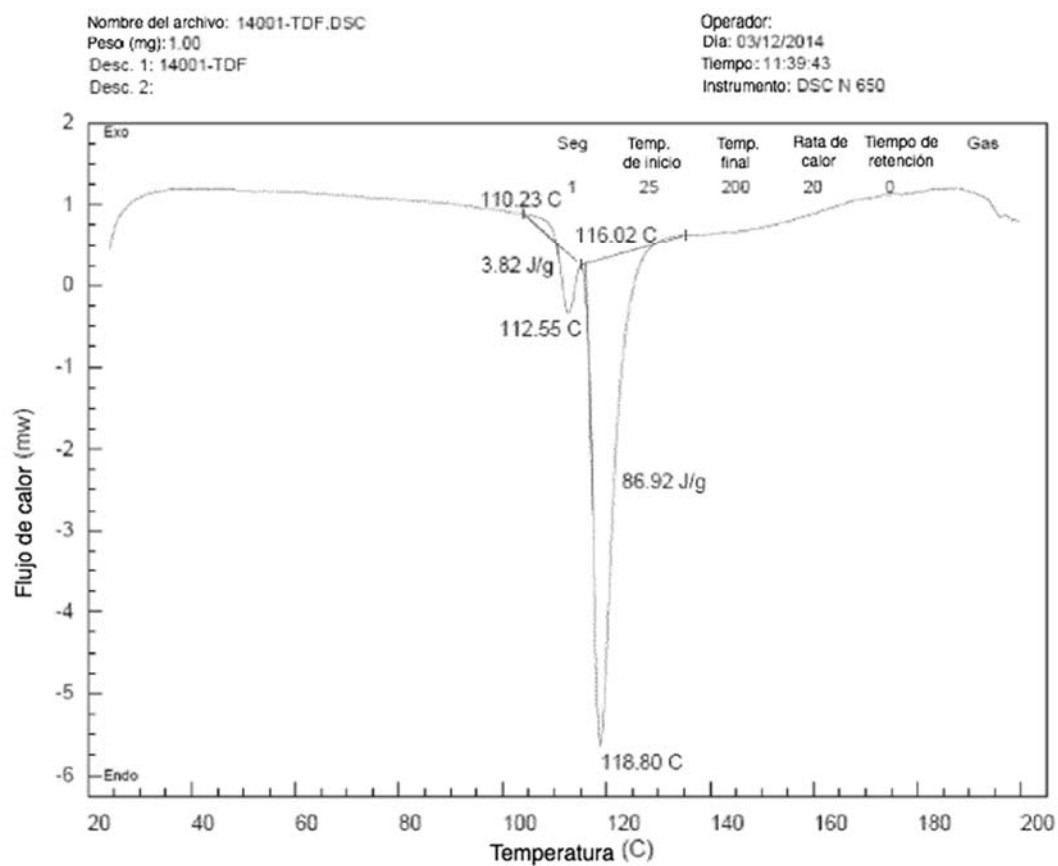


Figura 7b

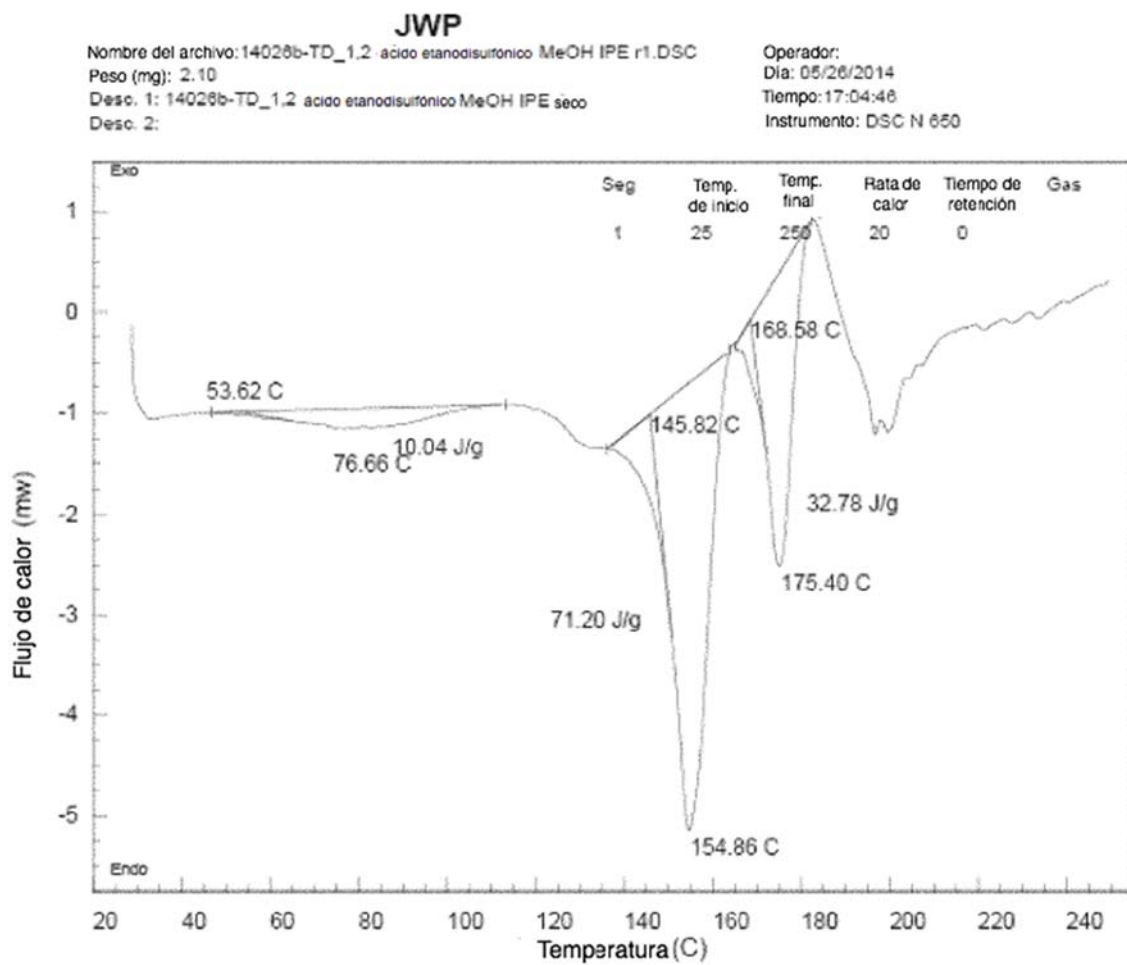


Figura 8

