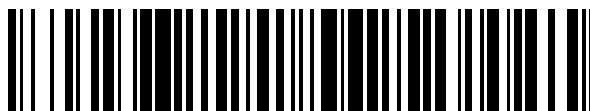


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 824**

51 Int. Cl.:

C07F 9/6561 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.04.2012 PCT/IN2012/000256**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.10.2012 WO12137227**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2012 E 12767766 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 2697238**

54 Título: **Formas sólidas de compuestos antirretrovirales, procedimiento para la preparación y composición farmacéutica de los mismos**

30 Prioridad:

08.04.2011 IN 1230CH2011
11.11.2011 IN 3876CH2011

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.11.2019

73 Titular/es:

LAURUS LABS LIMITED (100.0%)
2nd Floor, Serene Chambers, Road No. 7, Banjara Hills
Hyderabad 500034, IN

72 Inventor/es:

INDUKURI, VENKATA SUNIL KUMAR;
MUPPIDI, VAMSEE KRISHNA;
JOGA, SREE RAMBABU;
GORANTLA, SEETA RAMANJANEYULU y
CHAVA, SATYANARAYANA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 729 824 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

Formas sólidas de compuestos antirretrovirales, procedimiento para la preparación y composición farmacéutica de los mismos

5 La presente invención se refiere generalmente a formas sólidas de compuestos antirretrovirales, en especial a combinaciones de compuestos antirretrovirales con ácidos antioxidantes, a los procedimientos para su preparación y a una composición farmacéutica que los contiene.

10 Los medicamentos antirretrovirales (ARV) son medicamentos para el tratamiento de la infección por retrovirus, principalmente el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los institutos nacionales de salud estadounidenses y otras organizaciones recomiendan ofrecer tratamiento antirretroviral a todos los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

15 Entre los fármacos antirretrovirales que se han desarrollado se encuentran los que se dirigen a la enzima transcriptasa inversa (RT) del VIH o a la enzima proteasa, las cuales son necesarias para la replicación del virus. Los ejemplos de inhibidores de RT incluyen inhibidores de RT de nucleósidos/nucleótidos (NRTI) e inhibidores de RT no nucleosídicos (NNRTI). Actualmente, los pacientes infectados por el VIH están siendo tratados de manera rutinaria con combinaciones de tres medicamentos. Se utilizan ampliamente regímenes que contienen (al menos) tres NRTI; dos NRTI combinados con uno o dos inhibidores de proteasa (PI); o dos NRTI en combinación con un NNRTI.

20 Los estudios clínicos han demostrado que las combinaciones de tres fármacos de estos fármacos contra el VIH son mucho más eficaces que un fármaco usado solo o combinaciones de dos fármacos para evitar la evolución de la enfermedad y la muerte. Numerosos estudios de combinaciones de fármacos con diversas combinaciones de dichos fármacos han demostrado que dichas combinaciones reducen en gran medida la evolución de la enfermedad y las muertes en personas con infecciones por VIH. El nombre que ahora se da frecuentemente a las combinaciones de medicamentos contra el VIH es HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy).

25 Una variedad de medicamentos antirretrovirales han sido aprobados por la United States Food and Drug Administration (USFDA) y estaban disponibles en el mercado en diversas formas galénicas y dosis; por ejemplo, lamivudina, Estavudina, Zidovudina, Ritonavir, Saquinavir, abacavir, Entecavir, Darunavir, Nevirapina, Efavirenz, tenofovir disoproxil (tenofovir), emtricitabina, Atazanavir y Raltegravir etc.

30 Los fármacos antirretrovirales en composiciones farmacéuticas se pueden preparar en una variedad de formas diferentes. Dichos fármacos pueden prepararse para tener una variedad de formas químicas diferentes, incluidos derivados químicos o sales. Dichos fármacos también pueden prepararse para tener diferentes formas físicas. Por ejemplo, los fármacos pueden ser amorfos o pueden tener diferentes polimorfos cristalinos, existiendo quizás en diferentes estados de solvatos o hidratos. Variando la forma de un fármaco, es posible variar las propiedades físicas de los mismos. Por ejemplo, los polimorfos cristalinos suelen tener solubilidades diferentes entre sí, de modo que un polimorfo termodinámicamente más estable es menos soluble que un polimorfo termodinámicamente menos estable.
35 Los polimorfos farmacéuticos también pueden diferir en propiedades tales como vida útil, biodisponibilidad, morfología, presión de vapor, densidad, color y compresibilidad.

La publicación PCT WO 99/05150 describe fumarato de tenofovir disoproxil caracterizado por difracción de rayos X en polvo (PXRD) y calorímetro diferencial de barrido (DSC).

40 La publicación PCT WO 2009/074351 describe formas sólidas de sales de adición de ácido tenofovir disoproxilico seleccionadas del grupo que consiste en ácido succínico, ácido tartárico, ácido sacárico, ácido cítrico, ácido oxálico y ácido salicílico. La publicación '351 describe la caracterización de las formas sólidas por picos de PXRD.

La publicación CN nº 101712692 describe sales de adición de ácido tenofovir disoproxilico incluidas las del ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido toluensulfónico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico o ácido málico.

45 La patente de Estados Unidos nº 6.329.522 describe lamivudina y su sal de adición de ácido tal como del ácido salicílico y el procedimiento para la preparación de la misma.

La publicación PCT WO 2010/082128 describe ácido lamivudina succínico y ácido lamivudina dicinámico y el procedimiento para la preparación de la misma.

50 La patente de Estados Unidos nº 6.294.540 describe sales de adición de ácido de abacavir seleccionadas de sales de sulfato, glutarato, benzoato, salicilato y dicarboxilato (glutarato, hemisuberato, adipato, fumarato, sebacato y pimelato). La publicación PCT WO 96/06844 describe la sal de ácido abacavir succínico.

La Patente de Estados Unidos nº 6.600.044 describe sales de adición de ácido emtricitabina tales como de ácido metansulfónico y ácido clorhídrico.

El documento KR 2010 0098037 describe sales de adición de ácido lamivudina incluidas las sales de adición de

ácido algínico, aspártico, caprílico, dodecilsulfónico, metansulfónico, málico, glucónico, glutámico, láurico, oleico y cinámico.

5 Sería conveniente tener nuevas formas de fármacos antirretrovirales que tengan propiedades mejoradas, en particular, como formulaciones orales. Específicamente, es deseable identificar formas mejoradas del fármaco que presenten solubilidades y estabilidad acuosas significativamente aumentadas. También es deseable aumentar la velocidad de disolución en agua de las composiciones farmacéuticas que contienen fármacos, aumentar la biodisponibilidad de las composiciones administradas por vía oral y proporcionar un inicio más rápido al efecto terapéutico. También es deseable tener una forma del fármaco que, cuando se administra a un sujeto, alcance a concentración máxima más rápida en el plasma y/o tenga una concentración en el plasma de mayor duración y una mayor exposición general a dosis altas en comparación con cantidades equivalentes del fármaco en su forma actualmente conocida.

15 Ahora se ha constatado que pueden obtenerse nuevas formas sólidas de compuestos antirretrovirales; en particular, combinaciones de compuestos antirretrovirales con ácidos antioxidantes, que tienen propiedades mejoradas en comparación con la forma actualmente conocida de dichos compuestos. En un aspecto, la propiedad mejorada se selecciona del grupo que consiste en: solubilidad aumentada, disolución aumentada, biodisponibilidad aumentada, respuesta a la dosis aumentada, higroscopicidad disminuida, diversidad disminuida, morfología más deseada u otra propiedad descrita en la presente memoria.

20 La presente invención proporciona formas sólidas de fármacos antirretrovirales y ácidos antioxidantes (denominados en la presente memoria "formas sólidas de compuestos antirretrovirales"), en donde el fármaco antirretroviral se selecciona entre tenofovir disoproxil, lamivudina, emtricitabina y abacavir, y en donde el ácido antioxidante se selecciona entre ácidos hidroxicinámicos, tales como ácido p-cumárico, ácido ferúlico, ácido sinápico, ácido cafeico y similares.

25 La presente invención proporciona además formas sólidas de compuestos antirretrovirales en forma de sales, polimorfos de sales, co-cristales o polimorfos de co-cristales; un procedimiento para preparar formas sólidas de compuestos antirretrovirales que comprende mezclar; en solución, un compuesto antirretroviral con un compuesto ácido antioxidante en condiciones de cristalización suficiente para producir formas sólidas de compuestos antirretrovirales; un procedimiento para preparar formas sólidas de compuestos antirretrovirales que comprende; poner en suspensión en solución un compuesto antirretroviral con un compuesto ácido antioxidante suficiente para producir formas sólidas de compuestos antirretrovirales; un procedimiento para preparar formas sólidas de compuestos antirretrovirales que comprende; moler, calentar, co-sublimar o co-fundir un compuesto antirretroviral con un compuesto ácido antioxidante en condiciones de cristalización, para formar una forma sólida de compuestos antirretrovirales; una composición farmacéutica que comprende una o más de una cantidad terapéuticamente eficaz de formas sólidas de compuestos antirretrovirales preparados por los procedimientos de la presente invención; y la composición farmacéutica que contiene una o más cantidades terapéuticamente eficaces de formas sólidas de compuestos antirretrovirales de la invención para su uso en un método de tratamiento de infecciones por VIH.

35 Los dibujos adjuntos, que se incorporan en esta memoria y constituyen una parte de la misma, ilustran varias realizaciones de la invención y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la invención.

La figura 1 es la curva característica de difracción de rayos X (DRX) en polvo de la forma AL1 del ferulato de tenofovir disoproxil.

40 La figura 2 es la curva característica de difracción de rayos X en polvo (DRX) de la forma AL2 del ferulato de tenofovir disoproxil.

La figura 3 es la curva característica de difracción de rayos X en polvo (DRX) de la forma AL3 del ferulato de tenofovir disoproxil.

45 La figura 4 es la curva característica de difracción de rayos X en polvo (DRX) de la forma AL4 del ferulato de tenofovir disoproxil.

La figura 5 es la curva característica de difracción de rayos X en polvo (DRX) de la forma AL5 del ferulato de tenofovir disoproxil.

La figura 6 es la curva característica de difracción de rayos X en polvo (DRX) de la forma I del cafeato de tenofovir disoproxil.

50 La figura 7 es la curva característica de difracción de rayos X (DRX) en polvo de la forma II del cafeato de tenofovir disoproxil.

La figura 8 es la curva característica de difracción de rayos X en polvo (DRX) de la forma I del p-cumarato de tenofovir disoproxil.

La figura 9 es la curva característica de difracción de rayos X (DRX) en polvo de la forma I del sinapato de tenofovir disoproxil.

disoproxil.

La figura 10 es la curva característica de difracción de rayos X (DRX) en polvo de la forma I del cafeato de lamivudina.

5 La figura 11 es la curva característica de difracción de rayos X (DRX) en polvo de la forma I del p-cumarato de lamivudina.

La figura 12 es la curva característica de difracción de rayos X (DRX) en polvo de la forma II del p-cumarato de lamivudina.

La figura 13 es la curva característica de difracción de rayos X (DRX) en polvo de la forma I del ferulato de emtricitabina.

10 La figura 14 es la curva característica de difracción de rayos X (DRX) en polvo de la forma I del cafeato de emtricitabina.

La figura 15 es la curva característica de difracción de rayos X (DRX) en polvo de la forma II del cafeato de emtricitabina.

15 La figura 16 es la curva característica de difracción de rayos X (DRX) en polvo de la forma I del cumarato de emtricitabina.

La figura 17 es la curva característica de difracción de rayos X (DRX) en polvo de la forma II del cumarato de emtricitabina.

La figura 18 es la curva característica de difracción de rayos X (DRX) en polvo de la forma III del cumarato de emtricitabina.

20 La figura 19 es la curva característica de difracción de rayos X (DRX) en polvo del ferulato de abacavir.

La figura 20 es la curva característica de difracción de rayos X (DRX) en polvo del cafeato de abacavir.

La figura 21 es la curva característica de difracción de rayos X (DRX) en polvo del p-cumarato de abacavir.

25 La presente invención aborda una necesidad en la técnica proporcionando nuevas formas sólidas de compuestos antirretrovirales; en especial combinaciones de compuestos antirretrovirales con ácidos antioxidantes y procedimientos para su preparación.

Los presentes inventores han identificado nuevas formas sólidas de compuestos antirretrovirales, en especial combinaciones con ácidos antioxidantes. Estas formas sólidas pueden estar en forma de sales, polimorfos de sales, co-cristales o polimorfos de co-cristales.

30 Se ha descubierto sorprendentemente que cuando un compuesto antirretroviral y un componente ácido antioxidante seleccionado se les deja formar formas sólidas, las formas sólidas resultantes pueden dar lugar a propiedades mejoradas del compuesto antirretroviral en una forma libre (incluidos ácidos libres, bases libres e iones dipolares, hidratos, solvatos, etc.) o una de sus sales ácidas o básicas especialmente con respecto a: solubilidad, disolución, biodisponibilidad, estabilidad, $C_{máx}$, $T_{máx}$, procesabilidad, concentración terapéutica en el plasma de mayor duración, higroscopicidad, disminución en la diversidad de formas (incluidos polimorfismo y hábito cristalino), cambio en la morfología o hábito cristalino, etc. Por ejemplo, una forma sólida de un compuesto antirretroviral es especialmente conveniente cuando el compuesto antirretroviral original es insoluble o poco soluble en agua. Además, las propiedades de forma sólida conferidas a los compuestos antirretrovirales también son útiles porque la biodisponibilidad del compuesto antirretroviral se puede mejorar y la concentración plasmática y/o la concentración sérica del compuesto antirretroviral se pueden mejorar. Esto es especialmente conveniente para formas administrables por vía oral. Además, la respuesta a la dosis del compuesto antirretroviral se puede mejorar, por ejemplo, aumentando la respuesta máxima alcanzable y/o aumentando la potencia del compuesto antirretroviral aumentando la actividad biológica por equivalente de dosificación.

45 Los ácidos antioxidantes utilizados en la presente invención no solo están destinados a la formación de una forma de sal farmacéuticamente aceptable de compuestos antirretrovirales, sino que también pueden usarse convenientemente para el uso terapéutico, por ejemplo, los ácidos oxidantes pueden estabilizar el metabolismo corporal defendiéndolo del daño producido por radicales libres. Las sales de ácido antioxidante de los compuestos antirretrovirales son más eficaces con respecto a la actividad terapéutica del compuesto antirretroviral en comparación con la forma salina del compuesto antirretroviral con ácidos no antioxidantes descritos en la bibliografía mencionada anteriormente.

50 Por consiguiente, la presente invención proporciona formas sólidas de compuestos antirretrovirales como se define en la reivindicación 1.

La proporción de compuesto antirretroviral a compuesto ácido antioxidante puede ser estequiométrica o no estequiométrica según la presente invención. Por ejemplo, las proporciones 1:1, 1,5:1, 1:1,5, 2:1 y 1:2 de compuesto antirretroviral:compuesto ácido antioxidante son aceptables.

5 El ácido antioxidante se selecciona entre ácidos hidroxicinámicos tales como ácido p-cumárico, ácido ferúlico, ácido sinápico, ácido cafeico y similares.

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar formas sólidas de compuestos antirretrovirales que comprenden; mezclar en solución un compuesto antirretroviral con un compuesto de ácido antioxidante en condiciones de cristalización suficientes para producir formas sólidas de compuestos antirretrovirales.

10 La etapa de formación de la solución incluye cualquier forma de compuesto antirretroviral que pueda disolverse en un disolvente adecuado a una temperatura adecuada y luego se puede agregar ácido antioxidante a la solución. Alternativamente, la solución se puede formar agregando tanto compuesto antirretroviral como ácido antioxidante a la vez en un disolvente adecuado. Preferiblemente, en primer lugar formando una solución de compuesto antirretroviral y luego ácido anti-oxidante agregado a la solución de compuesto antirretroviral y disolvente.

15 Los disolventes adecuados incluyen, entre otros, agua, alcoholes inferiores, cetonas, ésteres, éteres, hidrocarburos C₅₋₇ lineales, ramificados o cíclicos, saturados o insaturados, nitrilos, hidrocarburos halogenados o mezclas de los mismos.

20 Los alcoholes inferiores incluyen, entre otros, alcohol C₁₋₄, tal como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, isobutanol y similares y mezclas de los mismos; las cetonas incluyen, entre otras, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona y similares y mezclas de las mismas; los ésteres incluyen, entre otros, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares y mezclas de los mismos; los éteres incluyen, entre otros tetrahidrofurano, éter dimetílico, éter diisopropílico éter metil terc-butílico, 1, 4-dioxano y similares y mezclas de los mismos; los hidrocarburos C₅₋₇ lineales, ramificados o cíclicos, saturados o insaturados incluyen, entre otros, tolueno, xileno, n-pentano, n-hexano, n-heptano, ciclohexano, metilciclohexano y similares, y mezclas de los mismos; los nitrilos incluyen, entre otros, acetonitrilo, propionitrilo y similares y mezclas de los mismos; los hidrocarburos halogenados incluyen, entre otros, cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y similares y mezclas de los mismos. Preferiblemente, los disolventes adecuados se seleccionan del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, acetona, tetrahidrofurano, éter isopropílico, acetonitrilo, hexano, ciclohexano, acetato de etilo, agua y mezclas de los mismos.

30 Se puede usar cualquier condición que forme las formas sólidas de compuestos antirretrovirales a partir de la solución mediante la cual se forman formas sólidas de compuestos antirretrovirales. Convenientemente, esta etapa incluye la evaporación del disolvente para concentrar el soluto por lo que pueden precipitar formas sólidas de compuestos antirretrovirales. En una realización preferida, la solución se calienta en primer lugar para asegurar la mezcla y la formación de sólidos, seguido de enfriamiento para permitir que precipiten las formas sólidas.

35 La etapa de calentamiento se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente elegido. Normalmente, la solución se calienta a una temperatura de al menos aproximadamente 30°C a aproximadamente la de reflujo. Preferiblemente, la solución se calienta de aproximadamente 30°C a aproximadamente 80°C.

40 La precipitación de formas sólidas de compuestos antirretrovirales se puede llevar a cabo por cualquier procedimiento conocido en la técnica, por ejemplo, cristalización, precipitación con disolvente, concentración sometiendo la solución a calentamiento, secado por pulverización, secado por congelación, evaporación en evaporador rotatorio al vacío, Evaporador de película fina agitada (ATFE) y similares.

45 Opcionalmente, se puede agregar un segundo disolvente a la solución de compuestos antirretrovirales y compuestos de ácido antioxidante antes de enfriar a precipitación. El segundo disolvente incluye, entre otros, agua, éteres tales como éter isopropílico; hidrocarburos cíclicos tales como n-pentano, n-hexano, n-heptano, ciclohexano y similares y mezclas de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar formas sólidas de compuestos antirretrovirales que comprenden; suspender en solución un compuesto antirretroviral con un compuesto de ácido antioxidante suficiente para producir formas sólidas de compuestos antirretrovirales.

50 El disolvente para la suspensión puede incluir cualquier disolvente adecuado como se acaba de describir anteriormente, tal como agua, alcoholes inferiores, cetonas, ésteres, éteres, hidrocarburos lineales, ramificados o cíclicos, saturados o insaturados, nitrilos, hidrocarburos halogenados o mezclas de los mismos.

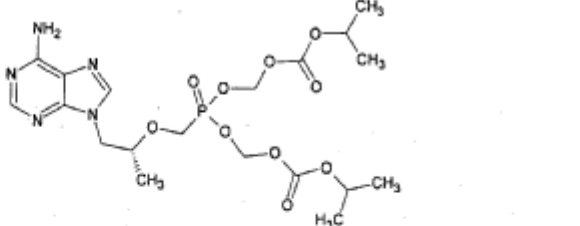

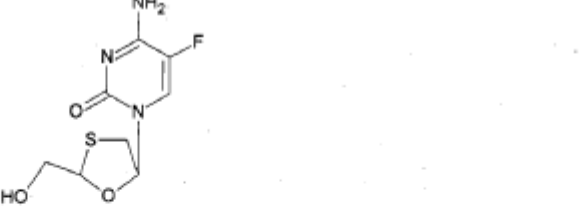
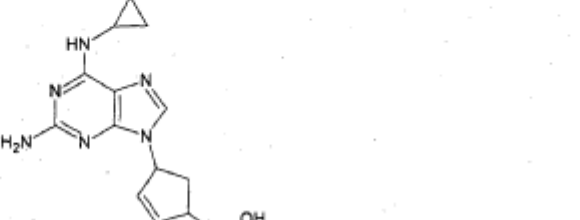
55 Opcionalmente, la suspensión se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente elegido. Normalmente, la suspensión se lleva a una temperatura de al menos aproximadamente 30°C a aproximadamente la de reflujo, preferiblemente a aproximadamente 30°C a aproximadamente 80°C.

En una realización alternativa, el compuesto antirretroviral se mezcla con el compuesto de ácido antioxidante en una fase sólida. En esta etapa se puede usar cualquier medio adecuado para mezclar, incluidos los mezcladores de sólidos disponibles en el mercado.

5 Esto puede implicar triturar o moler los dos sólidos juntos o fundir uno o ambos componentes y dejarlos recristalizar. El uso de un líquido para granulación puede mejorar o puede impedir la formación de sólidos. Los ejemplos no restrictivos de herramientas útiles para la formación de formas sólidas de compuestos antirretrovirales pueden incluir, por ejemplo, una extrusora o un mortero y la mano del mortero. Además, poner en contacto el compuesto antirretroviral con el compuesto ácido antioxidante también puede implicar disolver el compuesto antirretroviral y agregar el compuesto ácido antioxidante, o disolver el compuesto ácido antioxidante y agregar el compuesto antirretroviral. Las condiciones de cristalización se aplican al compuesto antirretroviral y al compuesto ácido antioxidante. Esto puede implicar alterar una propiedad de la solución, como el pH o la temperatura y puede requerir la concentración del soluto, generalmente por eliminación del disolvente, normalmente secando la solución. La eliminación del disolvente da como resultado que la concentración tanto del compuesto antirretroviral como del compuesto ácido antioxidante aumenta con el tiempo para facilitar la cristalización. Por ejemplo, la evaporación, el enfriamiento, la co-sublimación o la adición de un antidisolvente se pueden emplear para cristalizar formas sólidas. En otra realización, se utiliza una suspensión que comprende un compuesto antirretroviral y un compuesto ácido antioxidante para formar formas sólidas. Una vez que se forma la fase sólida que comprende los cristales, esto se puede probar como se describe en la presente memoria.

20 Las formas sólidas de los compuestos antirretrovirales recuperados utilizando el procedimiento de la presente invención descrito anteriormente pueden incluir uno o más de los compuestos antirretrovirales tenofovir disoproxil, lamivudina, emtricitabina y abacavir, con la combinación de uno o más de los compuestos de ácido antioxidante seleccionados entre ácido ferúlico, ácido cafeico, ácido p-cumárico y ácido sinápico.

tenofovir disoproxil, lamivudina, emtricitabina y abacavir se pueden representar mediante la siguiente estructura:

Tenofovir disoproxil	 <p>The structure shows the tenofovir core (a fused pyrimidopyrimidine ring system with an amino group at position 6) attached to a propanoic acid diisopropyl ester group via a propanoate linker.</p>
Lamivudina	 <p>The structure shows a pyrimidopyrimidine ring system with an amino group at position 6, attached to a ribose sugar ring via a methylene linker.</p>
Emtricitabina	 <p>The structure shows a pyrimidopyrimidine ring system with an amino group at position 6 and a fluorine atom at position 5, attached to a ribose sugar ring via a methylene linker.</p>
Abacavir	 <p>The structure shows a pyrimidopyrimidine ring system with an amino group at position 6 and a cyclopropylamino group at position 2, attached to a ribose sugar ring via a methylene linker.</p>

25 En otra realización, la presente invención proporciona ferulato de tenofovir disoproxil.

En otra realización, la presente invención proporciona ferulato de tenofovir disoproxil en la forma cristalina AL1.

En otra realización, la presente invención proporciona además ferulato de tenofovir disoproxil en la forma cristalina AL1, caracterizada por una curva de difracción de rayos X (XRD) sustancialmente según la figura 1.

- En otra realización, la presente invención proporciona ferulato de tenofovir disoproxil en la forma cristalina AL2.
- En otra realización, la presente invención proporciona además ferulato de tenofovir disoproxil en la forma cristalina AL2, caracterizada por una curva de difracción de rayos X (XRD) sustancialmente según la figura 2.
- En otra realización, la presente invención proporciona ferulato de tenofovir disoproxil en la forma cristalina AL3.
- 5 En otra realización, la presente invención proporciona además ferulato de tenofovir disoproxil en la forma cristalina AL3, caracterizada por una curva de difracción de rayos X (DRX) sustancialmente según la figura 3.
- En otra realización, la presente invención proporciona ferulato de tenofovir disoproxil en la forma cristalina AL4.
- En otra realización, la presente invención proporciona además ferulato de tenofovir disoproxil en la forma cristalina AL4, caracterizada por una curva de difracción de rayos X (XRD) sustancialmente según la figura 4.
- 10 En otra realización, la presente invención proporciona ferulato de tenofovir disoproxil en la forma cristalina AL5.
- En otra realización, la presente invención proporciona además ferulato de tenofovir disoproxil en la forma cristalina AL5, caracterizada por una curva de difracción de rayos X (XRD) sustancialmente según la figura 5.
- En otra realización, la presente invención proporciona cafeato de tenofovir disoproxil.
- En otra realización, la presente invención proporciona cafeato de tenofovir disoproxil en la forma cristalina I.
- 15 En otra realización, la presente invención proporciona además cafeato de tenofovir disoproxil en la forma cristalina I caracterizada por una curva de difracción de rayos X (XRD) sustancialmente según la figura 6.
- En otra realización, la presente invención proporciona cafeato de tenofovir disoproxil en la forma cristalina II.
- En otra realización, la presente invención proporciona además cafeato de tenofovir disoproxil en la forma II cristalina caracterizada por una curva de difracción de rayos X (XRD) sustancialmente según la figura 7.
- 20 En otra realización, la presente invención proporciona p-cumarato de tenofovir disoproxil.
- En otra realización, la presente invención proporciona p-cumarato de tenofovir disoproxil en la forma cristalina I.
- En otra realización, la presente invención proporciona además p-cumarato de tenofovir disoproxil en la forma cristalina I, caracterizada por una curva de difracción de rayos X (DRX) sustancialmente según la figura 8.
- En otra realización, la presente invención proporciona sinapato de tenofovir disoproxil.
- 25 En otra realización, la presente invención proporciona sinapato de tenofovir disoproxil en la forma cristalina I.
- En otra realización, la presente invención proporciona además una forma sólida de sinapato de tenofovir disoproxil en la forma cristalina I, caracterizada por una curva de difracción de rayos X (XRD) sustancialmente según la figura 9.
- En otra realización, la presente invención proporciona cafeato de lamivudina.
- En otra realización, la presente invención proporciona cafeato de lamivudina en la forma cristalina I.
- 30 En otra realización, la presente invención proporciona además cafeato de lamivudina en la forma cristalina I caracterizada por una curva de difracción de rayos X (DRX) sustancialmente según la figura 10.
- En otra realización, la presente invención proporciona p-cumarato de lamivudina (2:1).
- En otra realización, la presente invención proporciona p-cumarato de lamivudina (2:1) en la forma cristalina I.
- 35 En otra realización, la presente invención proporciona además p-cumarato de lamivudina (2:1) en la forma cristalina I caracterizada por una curva de difracción de rayos X (XRD) sustancialmente según la figura 11.
- En otra realización, la presente invención proporciona p-cumarato de lamivudina (1:1).
- En otra realización, la presente invención proporciona p-cumarato de lamivudina (1:1) en la forma cristalina II.
- En otra realización, la presente invención proporciona además p-cumarato de lamivudina (1:1) en la forma cristalina II, caracterizada por una curva de difracción de rayos X (XRD) sustancialmente según la figura 12.
- 40 En otra realización, la presente invención proporciona ferulato de emtricitabina.
- En otra realización, la presente invención proporciona ferulato de emtricitabina en la forma cristalina I.

- En otra realización, la presente invención proporciona además ferulato de emtricitabina en la forma cristalina I, caracterizada por una curva de difracción de rayos X (DRX) sustancialmente según la figura 13.
- En otra forma de realización, la presente invención proporciona cafeato de emtricitabina.
- En otra realización, la presente invención proporciona cafeato de emtricitabina en la forma cristalina I.
- 5 En otra realización, la presente invención proporciona además cafeato de emtricitabina en la forma cristalina I caracterizada por una curva de difracción de rayos X (DRX) sustancialmente según la figura 14.
- En otra realización, la presente invención proporciona cafeato de emtricitabina en la forma cristalina II.
- En otra realización, la presente invención proporciona además cafeato de emtricitabina en la forma cristalina II, caracterizado por una curva de difracción de rayos X (DRX) sustancialmente según la figura 15.
- 10 En otra realización, la presente invención proporciona p-cumarato de emtricitabina.
- En otra realización, la presente invención proporciona p-cumarato de emtricitabina en la forma cristalina I.
- En otra realización, la presente invención proporciona además p-cumarato de emtricitabina en la forma cristalina I, caracterizada por una curva de difracción de rayos X (DRX) sustancialmente según la figura 16.
- En otra realización, la presente invención proporciona p-cumarato de emtricitabina en la forma cristalina II.
- 15 En otra realización, la presente invención proporciona además p-cumarato de emtricitabina en la forma cristalina II, caracterizada por una curva de difracción de rayos X (DRX) sustancialmente según la figura 17.
- En otra realización, la presente invención proporciona p-cumarato de emtricitabina en la forma cristalina III.
- En otra realización, la presente invención proporciona además p-cumarato de emtricitabina en la forma cristalina III, caracterizada por una curva de difracción de rayos X (XRD) sustancialmente según la figura 18.
- 20 En otra realización, la presente invención proporciona ferulato de abacavir.
- En otra realización, la presente invención proporciona además ferulato de abacavir, caracterizado por una curva de difracción de rayos X (XRD) sustancialmente según la figura 19.
- En otra realización, la presente invención proporciona cafeato de abacavir.
- En otra realización, la presente invención proporciona además cafeato de abacavir, caracterizado por una curva de difracción de rayos X (XRD) sustancialmente según la figura 20.
- 25 En otra realización, la presente invención proporciona p-cumarato de abacavir.
- En otra realización, la presente invención proporciona además p-cumarato de abacavir, caracterizado por una curva de difracción de rayos X (DRX) sustancialmente según la figura 21.
- 30 La presente invención proporciona la caracterización de formas sólidas de compuestos antirretrovirales de la presente invención caracterizada por la curva de difracción de rayos X (XRD) en polvo y/o el punto de fusión. La difracción de rayos X en polvo se puede medir con un difractómetro de rayos X en polvo equipado con un ánodo de Cu ($\lambda = 1,54$ Angstrom), una fuente de rayos X operada a 40 kV, 30 mA y se utiliza un filtro de Ni para quitar la radiación K-beta. La calibración dos theta se realiza utilizando un patrón NIST SRM 640c Si. La muestra se analizó utilizando los siguientes parámetros del instrumento: intervalo de medición = $2-50^{\circ}2\theta$; anchura de paso = $0,032^{\circ}$ y
- 35 velocidad de exploración = $3^{\circ}/\text{minuto}$.
- Alternativamente, la difracción de rayos X en polvo se puede medir con un difractómetro de rayos X en polvo equipado con un ánodo de Cu ($\lambda = 1,54$ Angstrom), se utiliza una fuente de rayos X operada a 30 kV, 15 mA y un filtro de Ni para quitar la radiación K-beta. La calibración dos theta se realiza utilizando un patrón NIST SRM 640c Si. La muestra se analizó utilizando los siguientes parámetros del instrumento: intervalo de medición = $3-45^{\circ}2\theta$; anchura de paso = $0,020^{\circ}$; y velocidad de exploración = $2^{\circ}/\text{minuto}$.
- 40 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de nuevas formas sólidas de compuestos antirretrovirales de la presente invención; en concreto combinaciones de compuestos antirretrovirales con ácidos antioxidantes de la presente invención con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable u otros excipientes.
- 45 La presente invención proporciona además, cuando una composición farmacéutica que comprende formas sólidas de compuestos antirretrovirales preparados según la presente invención se formula para administración oral o administración parenteral. Por consiguiente, el tamaño de partícula D50 y D90 de las formas sólidas no formuladas de compuestos antirretrovirales de la presente invención usadas como material de partida en la preparación de una

composición farmacéutica generalmente es inferior a 400 micras, preferiblemente inferior a aproximadamente 300 micras, más preferiblemente inferior a 200 micras.

5 Se puede usar cualquier método de molienda, trituración, micronización u otro de reducción del tamaño de partícula conocido en la técnica para llevar las formas sólidas de los compuestos antirretrovirales de la presente invención a cualquier intervalo de tamaño de partícula deseado como se indica anteriormente.

10 Las formas sólidas de compuestos antirretrovirales descritos en la presente invención pueden formularse en productos farmacéuticos sólidos para administración oral en forma de cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos o gránulos. En estas composiciones, el principio activo se combina con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La sustancia farmacéutica también puede formularse en composiciones líquidas para administración oral incluidas, por ejemplo, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires y emulsiones, que contienen disolventes o vehículos tales como agua, sorbitol, glicerina, propilenglicol o parafinas líquidas.

Las composiciones para administración parenteral pueden ser suspensiones, emulsiones o soluciones acuosas o no acuosas, estériles. Como disolvente o vehículo se pueden emplear, propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, p. ej. oleato de etilo.

15 Las composiciones farmacéuticas adecuadas son formas galénicas sólidas, tales como comprimidos con liberación inmediata o liberación mantenida del principio activo, comprimidos efervescentes o comprimidos y cápsulas de dispersión.

20 Opcionalmente, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser productos de combinación que comprenden uno o más componentes adicionales farmacéuticamente activos además de las formas sólidas de compuestos antirretrovirales de la presente invención.

25 Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, diluyentes tales como almidón, almidón pregelatinizado, lactosa, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, manitol, sorbitol y azúcar; aglutinantes tales como goma arábiga, goma guar, tragacanto, gelatina, polividonas, hidroxipropilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas y almidón pregelatinizado; disgregadores tales como almidón, almidón glicolato sódico, almidón pregelatinizado, crospovidonas, croscarmelosa sódica y dióxido de silicio coloidal; lubricantes tales como ácido esteárico, talco, estearato de magnesio y estearato de cinc; fluidificantes tales como dióxido de silicio coloidal; potenciadores de solubilidad o humectación tales como tensioactivos aniónicos, catiónicos o neutros, agentes formadores de complejos tales como diversas clases de ciclodextrinas y resinas; agentes controladores de la velocidad de liberación tales como hidroxipropilcelulosas, hidroximetilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas, etilcelulosas, metilcelulosas, diversas clases de metacrilatos de metilo y ceras. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables que se emplean incluyen, entre otros, formadores de película, agentes de recubrimiento de película, plastificantes, colorantes, agentes aromatizantes, edulcorantes, mejoradores de la viscosidad, conservantes y antioxidantes.

35 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica, al que pertenece esta invención. Aunque en la presente memoria se pueden usar cualquier método y materiales similares o equivalentes a los descritos en la puesta en práctica o experimentación de la presente invención, se describen los métodos y materiales preferidos.

40 A menos que se indique lo contrario, cualquier uso de las palabras tales como "incluido", "que contiene", "que comprende" y similares, significa "incluido sin limitación" y no debe interpretarse como un límite de ninguna declaración general que siga a los términos específicos o similares o asuntos que le siguen inmediatamente. Las realizaciones de la invención no son mutuamente excluyentes, pero pueden aplicarse en varias combinaciones.

Para los fines de la presente invención, se definen a continuación los siguientes términos.

45 El término "composición" incluye, entre otros, un polvo, una suspensión, una emulsión y/o mezclas de los mismos. El término composición pretende abarcar un producto que contiene los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto, que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Una "composición" puede contener un solo compuesto o una mezcla de compuestos.

50 La expresión "composición farmacéutica" pretende abarcar un producto que comprende el (los) principio(s) activo(s), los excipientes farmacéuticamente aceptables que forman el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualquiera de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición hecha mezclando el principio activo, principio(s) activo(s) adicional(es) y excipientes farmacéuticamente aceptables.

55 El término "co-cristal", como se emplea en este documento, significa un material cristalino compuesto por dos o más sólidos únicos a temperatura ambiente, cada uno de los cuales contiene características físicas características, como

la estructura, el punto de fusión y los calores de fusión.

Los siguientes ejemplos no restrictivos ilustran realizaciones específicas de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de la forma AL1 de ferulato de tenofovir disoproxil.

- 5 Se cargaron 10 g de tenofovir disoproxil, 3,74 g de ácido ferúlico y 60 ml de alcohol isopropílico en un matraz de fondo redondo a una temperatura de 25°C a 35°C. Se calentó a 45°C a 50°C para formar una solución transparente y se mantuvo durante 15 minutos. La solución resultante se enfrió a 25°C a 30°C y se añadieron 340 ml de agua durante 30 minutos. La masa de reacción se mantuvo durante 2 horas a la misma temperatura y se filtró el producto resultante. El producto húmedo se secó a vacío a 40-45°C durante 2 horas para dar 8 g del compuesto del título.
- 10 Pureza por HPLC: 98,30%

La XRPD se expone en la figura 1.

Ejemplo 2: Preparación de ferulato de tenofovir disoproxil.

- 15 Se cargaron 10 g de tenofovir disoproxil, 3,74g de ácido ferúlico y 50 ml de acetona a una temperatura de 25°C a 30°C y se calentó a 55°C - 60°C para formar una solución transparente. La solución resultante se enfrió a 25°C - 30°C y se añadieron 250 ml de ciclohexano durante 30 minutos. La masa de reacción se mantuvo a temperatura ambiente sin agitar durante 30 minutos. El sólido precipitado se filtró y se secó a 45°C - 50°C durante 2 horas para proporcionar 10 g de un sólido cristalino.

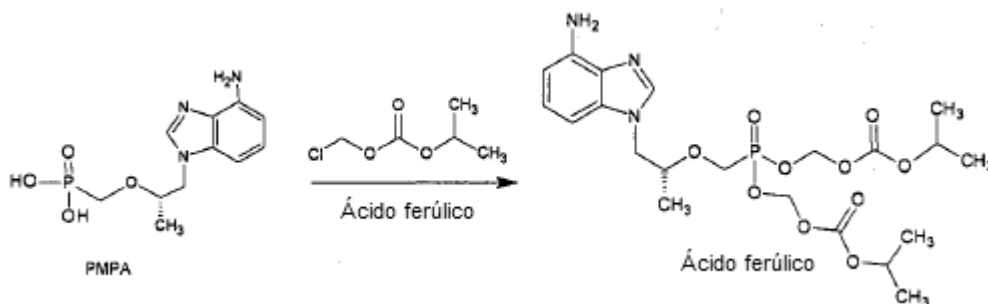
Ejemplo 3: Preparación de la forma AL1 de ferulato de tenofovir disoproxil.

- 20 Se puso en suspensión 1 g de ferulato de tenofovir disoproxil (obtenido del ejemplo 2) y 25 ml de agua desmineralizada a 25°C - 35°C durante 10 horas. El sólido obtenido se filtró y se secó a 40°C - 45°C durante 1 h para proporcionar 0,4 g del compuesto del título.
- La XRPD se expone en la figura 1.

Ejemplo 4: Preparación de ferulato de la forma AL2 de tenofovir disoproxil.

- 25 Se pusieron en suspensión 8 g de ácido tenofovir disoproxil ferúlico (obtenido del ejemplo 2) en 40 ml de IPA a 25°C - 35°C durante 24 horas. El sólido obtenido se filtró y se secó a 45°C - 50°C durante 1 hora para proporcionar 4 g del compuesto del título.
- La XRPD se expone en la figura 2.

Ejemplo 5: Preparación de la forma AL2 de ferulato de tenofovir disoproxil.



- 30 En un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 2 litros equipado con un agitador mecánico y un condensador de reflujo se cargaron 10 g de PMPA, 80 ml de ciclohexano, 6,7 g de trietilamina a una temperatura de 25°C a 30°C. Se calentó a 80°C - 85°C y se mantuvo a la misma temperatura para eliminar el agua azeotrópicamente. El disolvente se eliminó completamente al vacío a una temperatura inferior a 85°C. A la masa resultante, se cargaron 30 ml de N-metil-pirrolidina, 6,7 g de trietilamina a 25°C - 30°C y se agitó durante 60 minutos a la misma temperatura. Se cargaron 5,3 g de bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) y se calentó a 50°C - 55°C y se agregaron 20 g de carbonato de clorometil isopropilo (CMIC) y se agitó durante 3 horas a la misma temperatura y se volvieron a agregar 5 g de CMIC y se agitó 30 minutos más. Una vez completada la reacción por HPLC, se enfrió la masa de reacción a 20°C - 25°C y se lavó con ciclohexano (2 x 40 ml). La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de diclorometano y se agitó durante 60 minutos a una temperatura de 10°C - 15°C. Se filtró el precipitado y se lavó el filtrado con agua desmineralizada (7x50 ml). Se cargaron 100 ml de agua desmineralizada a la capa orgánica y se ajustó el pH a 6,5-7,5 con una solución de amoníaco al 10% a 10°C - 15°C. Se separó la capa orgánica y se evaporó completamente al vacío a una temperatura inferior a 35°C. El residuo se evaporó junto con acetato de etilo (10 ml) y el semisólido obtenido se disolvió en IPA (25 ml).
- 35
- 40

En otro matraz de fondo redondo, se cargaron 6,4 g de ácido ferúlico y 45 ml de IPA a una temperatura de 25°C a 30°C. Se calentó a 50°C - 55°C y se añadió a la solución anterior de semisólido en IPA y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se enfrió la solución resultante a 35°C - 40°C y se sembró con ferulato de tenofovir disoproxil (alrededor de 50 mg), seguido de un enfriamiento adicional a 30°C - 35°C. Se enfrió más la solución a 25°C - 30°C y se agitó durante 60 minutos y luego se enfrió a 0°C - 5°C. Se agitó durante 4 horas a 0°C - 5°C, se filtró el sólido precipitado y se puso en suspensión con 10 ml de IPA. El producto húmedo se secó a 35°C - 40°C a presión reducida durante 6 horas para dar el compuesto del título en bruto (rendimiento: 12 g)

Se cargaron 12 g del compuesto seco resultante en 50 ml de isopropanol, 3 ml de acetato de etilo a una temperatura de 10°C a 15°C. Se agitó durante 60 minutos a la misma temperatura, se filtró el producto y se lavó con 10 ml de isopropanol. El producto húmedo se secó a una temperatura de 35°C a 40°C a presión reducida durante 6 horas para proporcionar el compuesto del título (rendimiento: 9 g).

Pureza por HPLC: 99,1%

La XRPD se expone en la figura 2.

Ejemplo 6: Preparación de la forma AL2 de ferulato de tenofovir disoproxil a partir de fumarato de tenofovir disoproxil.

Se cargaron 25 g de fumarato de tenofovir disoproxil, 125 ml de agua desmineralizada, 125 ml de diclorometano en un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 2 litros equipado con un agitador mecánico y un condensador de reflujo a una temperatura de 25°C - 30°C. Se ajustó el pH a 7,0 con una solución de amoníaco al 10% y se separaron las capas acuosa y orgánica. A la capa acuosa se cargaron 25 ml de diclorometano y se extrajo el producto. Se combinaron las capas orgánicas y se evaporaron completamente al vacío por debajo de 35°C para obtener un residuo. Al residuo se le agregaron 75 ml de IPA a la solución básica de tenofovir disoproxil. En otro matraz de fondo redondo, se cargaron 75 ml de IPA y 7,7 g de ácido ferúlico y la solución básica de tenofovir disoproxil anteriormente obtenida a una temperatura de 50°C a 55°C y se agitó durante 60 minutos a la misma temperatura. Se enfrió la solución resultante a 35°C a- 40°C y se sembró con ferulato de tenofovir disoproxil (alrededor de 25 mg), seguido de un enfriamiento adicional a 30°C - 35°C. Se enfrió más la solución a 25°C - 30°C y se agitó durante 60 minutos y luego se enfrió a 0°C - 5°C. Se agitó durante 4 horas a 0°C - 5°C, se filtró el sólido precipitado y se puso en suspensión con 10 ml de IPA. El producto húmedo se secó a 35°C - 40°C a presión reducida durante 6 horas para dar el compuesto del título (rendimiento: 20 g).

La XRPD se expone en la figura 2.

Ejemplo 7: Preparación de la forma AL3 de ferulato de tenofovir disoproxil.

Se añadieron tenofovir disoproxil (5 g) y ácido ferúlico (2,05 g) a IPA (25 ml) a 25°C y luego se calentaron a 40-45°C para formar una solución transparente. Se mantuvo la masa de reacción durante aproximadamente 1 hora y luego se enfrió a 25 - 30°C y se agitó durante media hora. El sólido obtenido se filtró y se secó a 40°C durante 2 horas para obtener una forma en estado sólido de ferulato de tenofovir disoproxil (0,50 g).

La XRPD se expone en la figura 3

Ejemplo 8: Preparación de la forma AL4 de ferulato de tenofovir disoproxil.

Se añadió tenofovir disoproxil (0,5 g) y ácido ferúlico (0,16 g) a IPA (3 ml) a 25°C y luego se calentó a 45-50°C para formar una solución transparente. La masa de reacción se reservó para una lenta evaporación del disolvente. Después de una semana se obtuvo una forma sólida de ferulato de tenofovir disoproxil.

La XRPD se expone en la figura 4

Ejemplo 9: Preparación de la forma AL5 de ferulato de tenofovir disoproxil.

Se disolvió tenofovir disoproxil (pureza por HPLC: 84%) (6 g) en acetato de etilo (30 ml) a 25-30°C y luego se añadió ácido ferúlico (2,24 g). Se agitó la masa de reacción durante 10 minutos hasta disolución y se calentó la masa de reacción a 55-50°C y se agitó durante 1 hora. Se enfrió la masa de reacción a 0 - 5°C y se añadió ciclohexano (3 ml) a la masa de reacción (1 ml) en un tubo de ensayo y se agitó durante 5 min a 25°C y se decantó la solución. Los sólidos obtenidos se vertieron de nuevo en la masa de reacción y se agitaron durante 2 horas. Se filtró el sólido obtenido y se secó a 30°C durante 6 horas para obtener ferulato de tenofovir disoproxil (5,6 g).

La XRPD se expone en la figura 5

Ejemplo 10: Preparación de cafeato de la forma I de tenofovir disoproxil.

Se cargaron 5 g de tenofovir disoproxil, 1,73 g de ácido cafeico y 25 ml de IPA en un matraz de fondo redondo a 25°C - 35°C. Se calentó la masa de reacción resultante a 55°C - 60°C para formar una solución transparente y luego se enfrió a 25°C - 35°C y se añadieron 200 ml de agua desmineralizada durante 40 minutos. La masa de reacción se mantuvo durante 2 horas a 25°C - 35°C y el sólido precipitado se filtró y se secó a 40°C - 45°C durante 3 horas para proporcionar 4,78 g del compuesto del título.

La XRPD se expone en la figura 6.

Ejemplo 11: Preparación de la forma I de cafeato de tenofovir disoproxil.

Se cargaron 1 g de tenofovir disoproxil, 0,347 g de ácido cafeico y 5 ml de IPA en un matraz de fondo redondo a una temperatura de 25°C a 35°C. Se calentó la masa de reacción resultante a aproximadamente 55°C - 60°C para formar una solución transparente y luego se enfrió entre -5°C y -10°C. Se añadieron 30 ml de agua desmineralizada durante 5 minutos. La masa de reacción se mantuvo durante 2 horas a una temperatura entre -5 ° y -10°C y se elevó a una temperatura entre 25°C y 30°C y se mantuvo durante 2 horas a la misma temperatura. Se añadieron 10 ml de agua desmineralizada al producto precipitado y se mantuvo durante 15 minutos a la misma temperatura. Los sólidos precipitados se filtraron y se secaron a una temperatura entre 40°C y 45°C durante 1 hora para proporcionar 0,5 g del compuesto del título.

5

10

Pureza HPLC: 98,70%

La XRPD se expone en la figura 6.

Ejemplo 12: Preparación de la forma II de cafeato de tenofovir disoproxil.

Se añadieron tenofovir disoproxil (3 g) y ácido cafeico (1,1 g) a IPA (15 ml) a 25°C y luego se calentó a 55-60°C para formar una solución transparente. La masa de reacción se mantuvo 1 hora a 55-60°C. Luego, la solución se enfrió a 0 - 5°C y se mantuvo durante 2 horas. La masa de reacción se destiló completamente y se intercambió con hexano (15 ml). El residuo en bruto se disolvió en diclorometano (12 ml) y se añadió lentamente al hexano (30 ml) durante 10 min. Después de 1 hora se observó precipitación del material y se agitó durante 15 horas. Se filtró el sólido y se secó a 40°C durante 2 horas para obtener cafeato de tenofovir disoproxil (1, 5 g).

15

La XRPD se expone en la figura 7.

20

Ejemplo 13: Preparación de la forma I de *p*-cumarato de tenofovir disoproxil.

Se cargaron 5 g de tenofovir disoproxil, 1,58 g de ácido *p*-cumárico y 25 ml de tetrahidrofurano en un matraz de fondo redondo a una temperatura entre 25°C y aproximadamente 35°C y se calentó entre 60°C y 65°C para formar una solución transparente. La solución se enfrió entre 25°C y 30°C y se añadieron 100 ml de ciclohexano durante 30 minutos. La masa de reacción se mantuvo durante 2 horas a una temperatura entre 25°C y 30°C. Los sólidos precipitados se filtraron y se secaron a una temperatura entre 40°C y 45°C durante 2 horas para proporcionar 6,25 g del compuesto del título.

25

HPLC: 98,25%

La XRPD se expone en la figura 8.

Ejemplo 14: Preparación de la forma I de *p*-cumarato de tenofovir disoproxil.

Se cargaron 3 g de tenofovir disoproxil, 0,948 g de ácido *p*-cumárico y 15 ml de acetonitrilo en un matraz de fondo redondo a una temperatura entre 25°C y aproximadamente 35°C y se calentó a 60°C a 65°C para formar una solución transparente. La solución se enfrió entre -15°C y -20°C y se agitó durante 30 minutos. El sólido precipitado se filtró y se secó entre 40°C y 45°C durante 2 horas para dar 2,6 g del compuesto del título.

30

Pureza HPLC: 99,06%

35

La XRPD se expone en la figura 8.

Ejemplo 15: Preparación de la forma I de sinapato de tenofovir disoproxil.

Se cargaron 3 g de tenofovir disoproxil, 1,29 gramos de ácido sinápico y 15 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de 25°C a 35°C en un matraz de fondo redondo y se calentó a una temperatura de 60°C a 65°C para formar una solución transparente. La solución resultante se enfrió entre 25°C y 30°C y se añadieron 75 ml de éter isopropílico durante 30 minutos. La masa de reacción se mantuvo durante 3 horas entre 25°C y 30°C y el sólido precipitado se filtró y se secó entre 40°C a 45°C durante 1 hora para proporcionar 3,9 g del compuesto del título.

40

Pureza HPLC: 98,57%.

La XRPD se expone en la figura 9.

Ejemplo 16: Preparación de la forma I de sinapato de tenofovir disoproxil.

Se cargaron 0,5 g de tenofovir disoproxil, 0,216 g de ácido sinápico y 2,5 ml de tetrahidrofurano en un matraz de fondo redondo entre 25°C y 35°C. La mezcla de reacción se calentó entre 60°C y 65°C para formar una solución transparente y luego la solución se enfrió entre 25°C y 30°C. Se añadieron 12,5 ml de hexano durante 10 minutos y se mantuvo durante 1 hora a una temperatura de 25°C a 30°C. El sólido precipitado se filtró y se secó durante 10 minutos para dar 0,57 g del compuesto del título.

45

50

Pureza HPLC: 98,51%.

La XRPD se expone en la figura 9.

Ejemplo 17: Preparación de la forma I de cafeato de lamivudina

Se cargaron 3 gramos de lamivudina, 2,35 gramos de ácido cafeico y 24 ml de metanol en un matraz de fondo redondo entre 25°C y 35°C y se calentó entre 60°C y 65°C para formar una solución transparente. La masa de reacción se mantuvo durante 18 horas sin agitar y el sólido obtenido se filtró para proporcionar 3,5 g del compuesto del título.

Pureza HPLC: 99,82%

La XRPD se expone en la figura 10.

Ejemplo 18: Preparación de la forma I de *p*-cumarato de lamivudina (2:1).

Se disolvieron 0,5 g de lamivudina y 0,358 g de ácido *p*-cumárico en 3 ml de metanol entre 60°C y 65°C. Se enfrió la solución resultante entre 25°C y 35°C y se mantuvo durante 2 h a la misma temperatura sin agitar. El sólido obtenido se filtró y se secó a una temperatura de 40°C a 45°C durante 2 horas para proporcionar 0,58 g del compuesto del título.

Pureza HPLC: 99,83%

La XRPD se expone en la figura 11.

Ejemplo 19: Preparación de la forma II de *p*-cumarato de lamivudina (1:1).

Se tomaron 2 gramos de lamivudina y 1,43 gramos de ácido *p*-cumárico en un mortero y la mano del mortero y la mezcla se molió intensamente durante 2 horas, seguido de la adición de unas pocas gotas de metanol en intervalos regulares. El producto obtenido se secó a 45°C durante 1 hora para proporcionar 2,5 g del compuesto del título.

La XRPD se expone en la figura 12.

Ejemplo 20: Preparación de la forma I de ferulato de emtricitabina.

Se cargaron 10 g de emtricitabina, 7,85 g de ácido ferúlico y 100 ml de metanol en un matraz de fondo redondo entre 25°C y 35°C. Se calentó entre 64°C y 70°C para formar una solución transparente y se mantuvo durante 10 minutos a la misma temperatura. Se enfrió la solución resultante a 0°C-5°C y se agitó durante 5 minutos a la misma temperatura. Se filtró el sólido precipitado y se secó entre 60°C y 65°C durante 2 horas para proporcionar 13,02 g del compuesto del título.

Pureza HPLC: 99,85%

La XRPD se expone en la figura 13.

Ejemplo 21: Preparación de la forma I de cafeato de emtricitabina

Se cargaron 5 g de emtricitabina, 3,64 g de ácido cafeico y 45 ml de metanol en un matraz de fondo redondo entre 25°C y 35°C y se calentó a 60°C a 65°C para formar una solución transparente. Luego, la solución se enfrió a 0°C-5°C y se agitó durante 30 minutos, seguido de aumento de temperatura de 25°C a 30°C y se agitó durante 24 horas. Los sólidos obtenidos se filtraron y se secaron entre 60°C y 65°C durante 3 horas para proporcionar 4 g del compuesto del título.

La XRPD se expone en la figura 14.

Ejemplo 22: Preparación de la forma II de cafeato de emtricitabina.

Se cargaron 1 g de emtricitabina, 0,728 g de ácido cafeico y 17 ml de etanol a 25°C a 35°C y se calentó entre 70°C y 75°C para formar una solución transparente. La solución de reacción se destiló parcialmente aplicando vacío hasta que los sólidos precipitaron y se separaron por filtración los sólidos, seguido de secado entre 60°C y 65°C durante 3 horas para dar 0,86 g del compuesto del título.

La XRPD se expone en la figura 15.

Ejemplo 23: Preparación de la forma I de cumarato de emtricitabina.

Se disolvieron 0,3 g de emtricitabina, 0,199 g de ácido *p*-cumárico en 4,5 ml de metanol entre 60°C y 65°C y la masa de reacción se mantuvo entre 25°C y 35°C durante 69 horas. Luego, los sólidos resultantes se rascaron para dar 0,5 g del compuesto del título.

Pureza HPLC: 99,17%

La XRPD se expone en la figura 16.

Ejemplo 24: Preparación de la forma II de cumarato de emtricitabina.

Se disolvieron 0,3 g de emtricitabina y 0,199 g de ácido *p*-cumárico en 5 ml de etanol a una temperatura de 60°C a 65°C y la masa de reacción se mantuvo a 25°C a 35°C durante 70 horas. Luego, el material sólido resultante se filtró y se secó por aspiración durante 20 minutos para proporcionar 0,5 g del compuesto del título.

Pureza HPLC: 99,30%

La XRPD se expone en la figura 17.

Ejemplo 25: Preparación de la forma III de cumarato de emtricitabina.

- 5 Se agregaron 2 g de emtricitabina y 1,328 g de ácido *p*-cumárico a 16 ml de metanol a la temperatura de 25°C a 35°C y se calentó entre 65°C y 70°C para formar una solución transparente. A continuación, la masa de reacción se enfrió entre 5°C y 10°C y se filtró el material sólido precipitado y se secó entre 60°C y 65°C durante 1 hora y 30 minutos para dar 2,62 g del compuesto del título.

La XRPD se muestra en la figura 18.

- 10 Ejemplo 26: Preparación de la forma amorfa de ferulato de abacavir.

1 g de abacavir y 0,678 g de ácido ferúlico se disolvieron en 5 ml de metanol a una temperatura de 60°C a 65°C. La solución transparente resultante se evaporó completamente al vacío entre 50°C y 55°C y los sólidos obtenidos se recogieron para proporcionar 1,2 g del compuesto del título.

La XRPD se expone en la figura 19.

- 15 Ejemplo 27: Preparación de la forma amorfa de cafeato de abacavir.

Se disolvieron 2,5 g de abacavir y 1,57 g de ácido cafeico en 10 ml de metanol a una temperatura de 60°C a 65°C. A continuación, la solución transparente resultante se evaporó completamente al vacío entre 50°C y 55°C y los sólidos obtenidos se recogieron para proporcionar 2,65 g del compuesto del título.

La XRPD se expone en la figura 20.

- 20 Ejemplo 28: Preparación de forma amorfa de *p*-cumarato de abacavir.

Se disolvieron 3 gramos de abacavir y 1,72 gramos de ácido *p*-cumárico en 7 ml de metanol a una temperatura de 60°C a 65°C. La solución transparente resultante se evaporó completamente al vacío entre 50°C y 55°C y los sólidos obtenidos se recogieron para proporcionar 3,15 g del compuesto del título.

La XRPD se expone en la figura 21.

25

REIVINDICACIONES

1. Forma sólida de compuesto antirretroviral que consiste en un fármaco antirretroviral y un ácido antioxidante, en donde el fármaco antirretroviral se selecciona entre tenofovir disoproxil, lamivudina, emtricitabina y abacavir, y en donde el ácido antioxidante se selecciona entre ácidos hidroxicinámicos.
- 5 2. Forma sólida según la reivindicación 1, que es una sal, un co-cristal o un polimorfo de una sal de un co-cristal.
3. Forma sólida según la reivindicación 1 o 2, en donde los ácidos hidroxicinámicos se seleccionan entre ácido ferúlico, ácido cafeico, ácido p-cumárico y ácido sinápico.
4. Forma sólida según la reivindicación 3, que es ferulato de tenofovir disoproxil, cafeato de tenofovir disoproxil, p-cumarato de tenofovir disoproxil, sinapato de tenofovir disoproxil, cafeato de lamivudina, p-cumarato de lamivudina (2:1), p-cumarato de lamivudina (1:1), ferulato de emtricitabina, cafeato de emtricitabina, p-cumarato de emtricitabina, ferulato de abacavir, cafeato de abacavir o p-cumarato de abacavir.
- 10 5. Un procedimiento para preparar una forma sólida de un compuesto antirretroviral según las reivindicaciones 1 a 4, comprendiendo el procedimiento mezclar en solución un medicamento antirretroviral con un ácido antioxidante en condiciones de cristalización suficientes para producir la forma sólida.
- 15 6. El procedimiento según la reivindicación 5, que comprende:
 - a) disolver un medicamento antirretroviral en un disolvente adecuado a una temperatura adecuada;
 - b) combinar un ácido antioxidante;
 - 20 c) opcionalmente enfriar para precipitación o concentrar la solución,
 - d) aislar el producto.
7. El procedimiento según la reivindicación 6, que comprende además añadir un segundo disolvente antes de la etapa c).
- 25 8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más de las formas sólidas según las reivindicaciones 1 a 4.
9. Formas sólidas según las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en un método de tratamiento de infecciones por VIH.
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 8 para su uso en un método de tratamiento de infecciones por VIH.

Figura 1

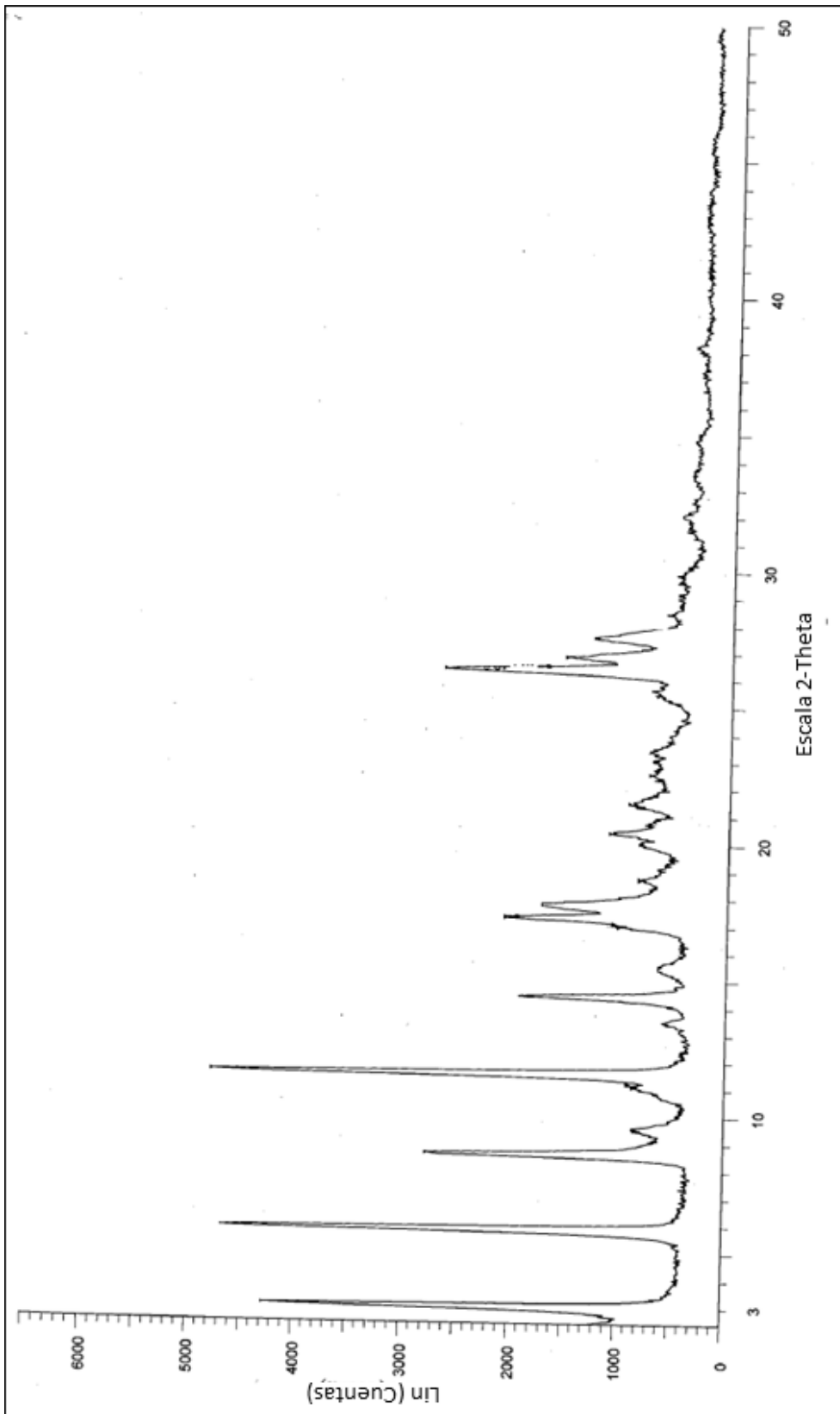


Figura 2

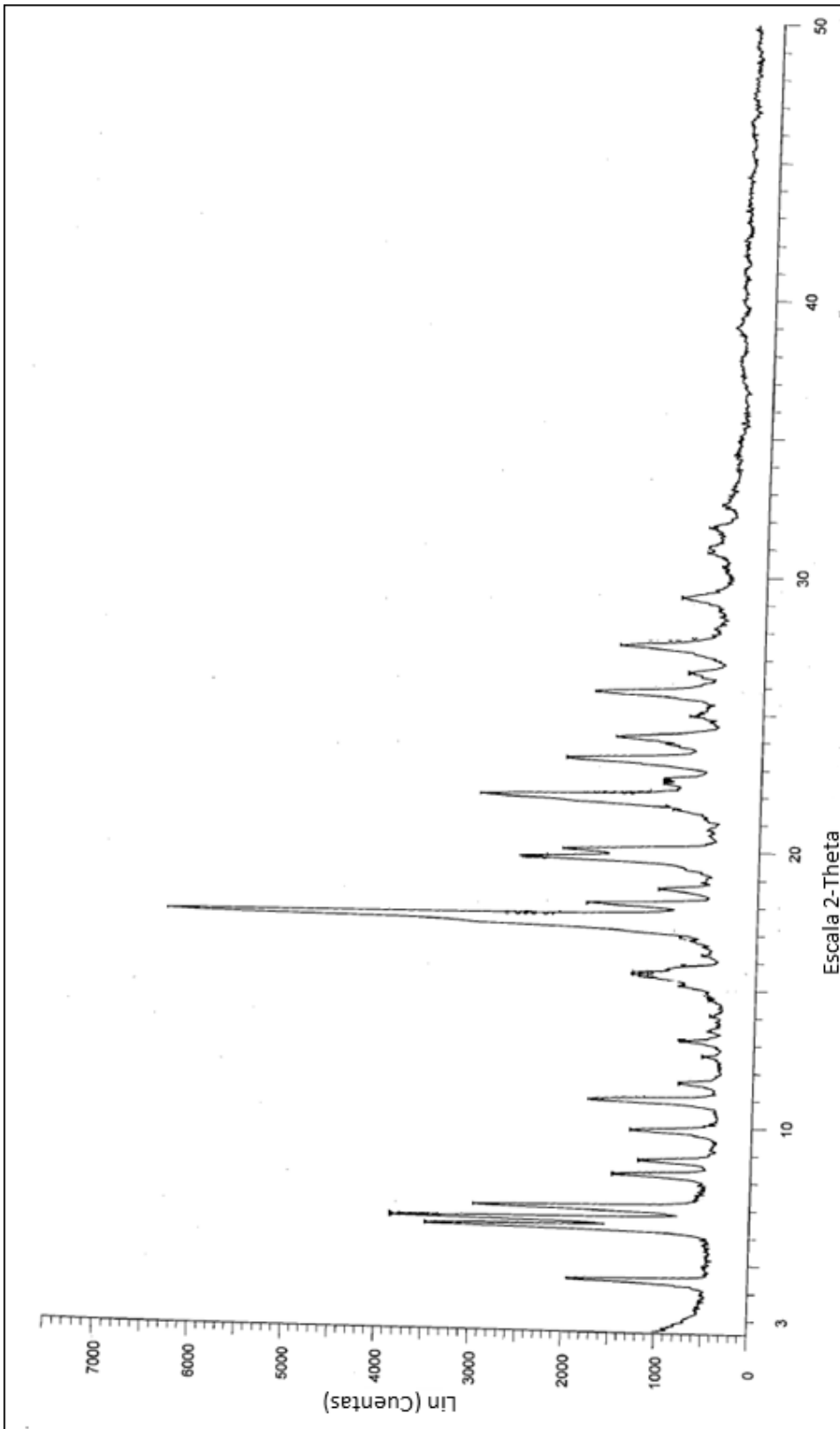


Figura 3

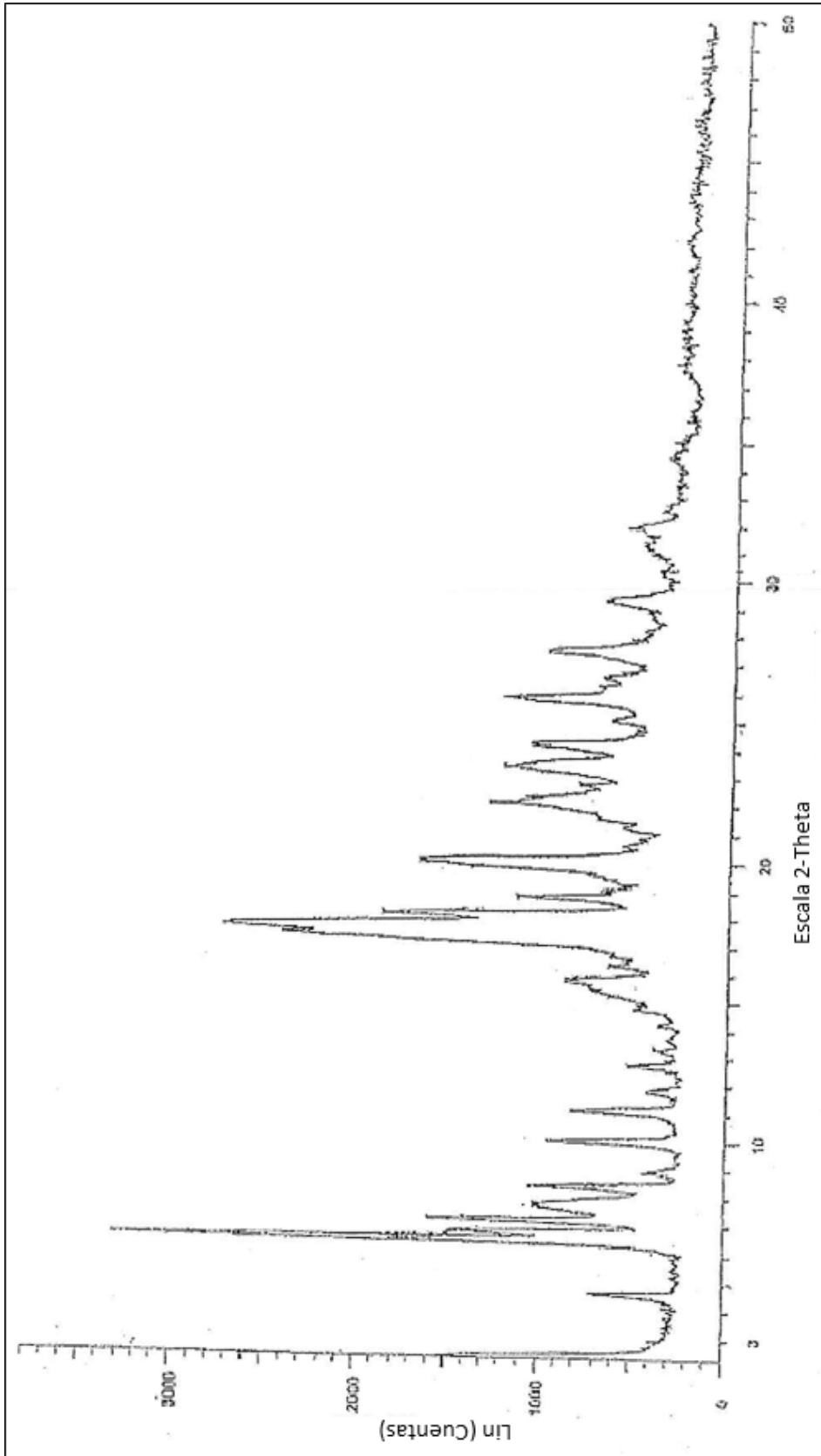


Figura 4

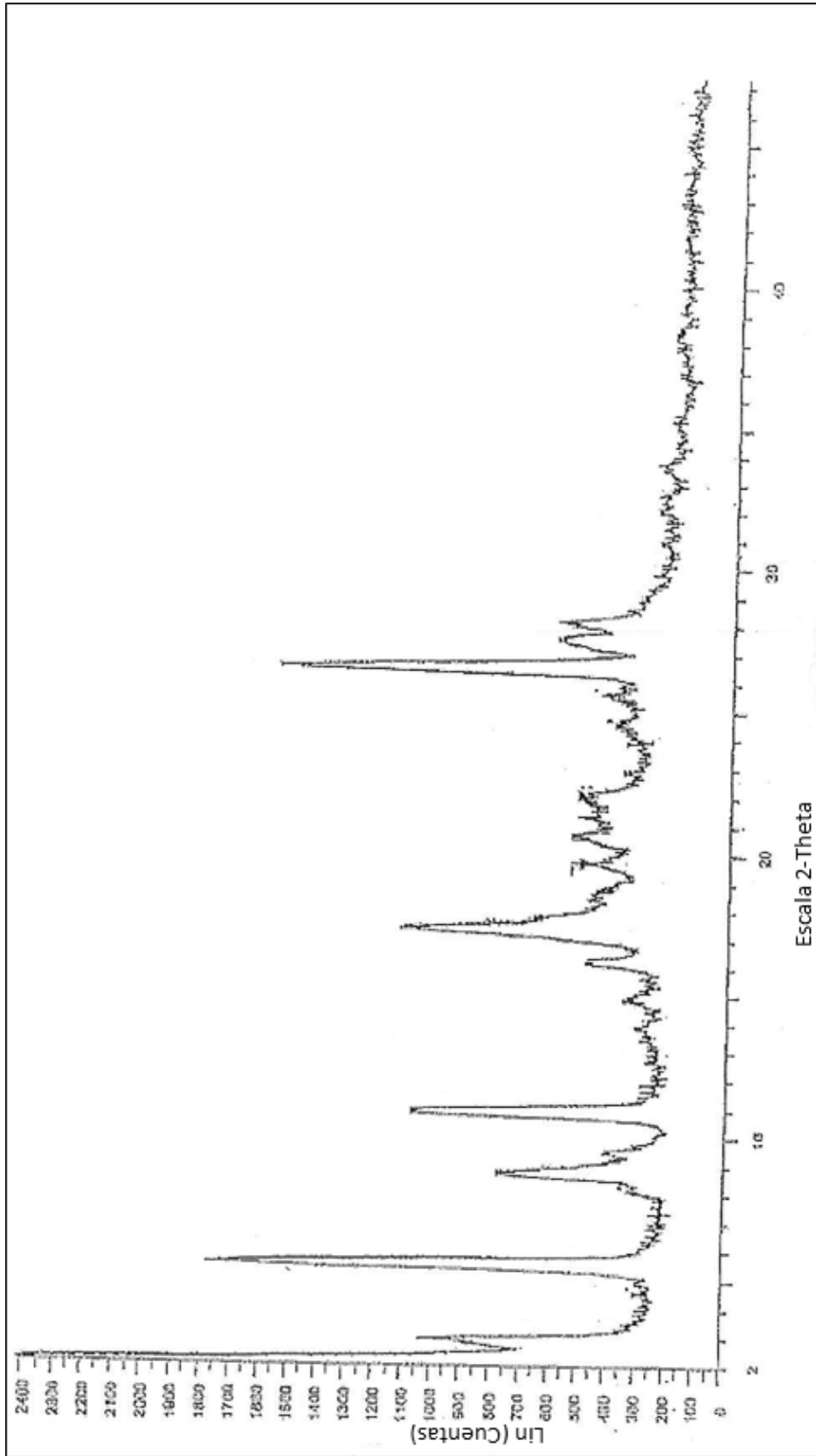


Figura 5

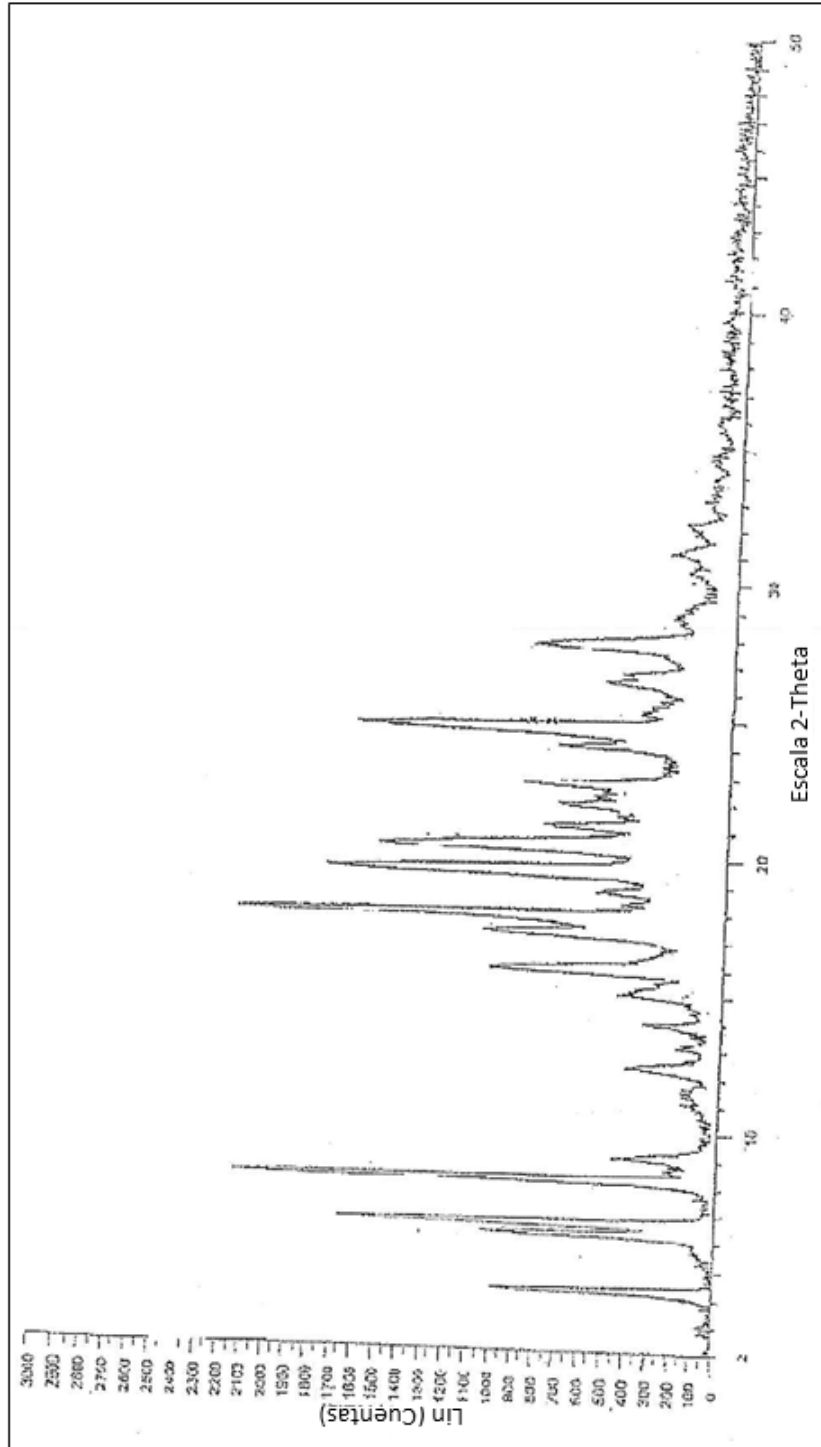


Figura 6

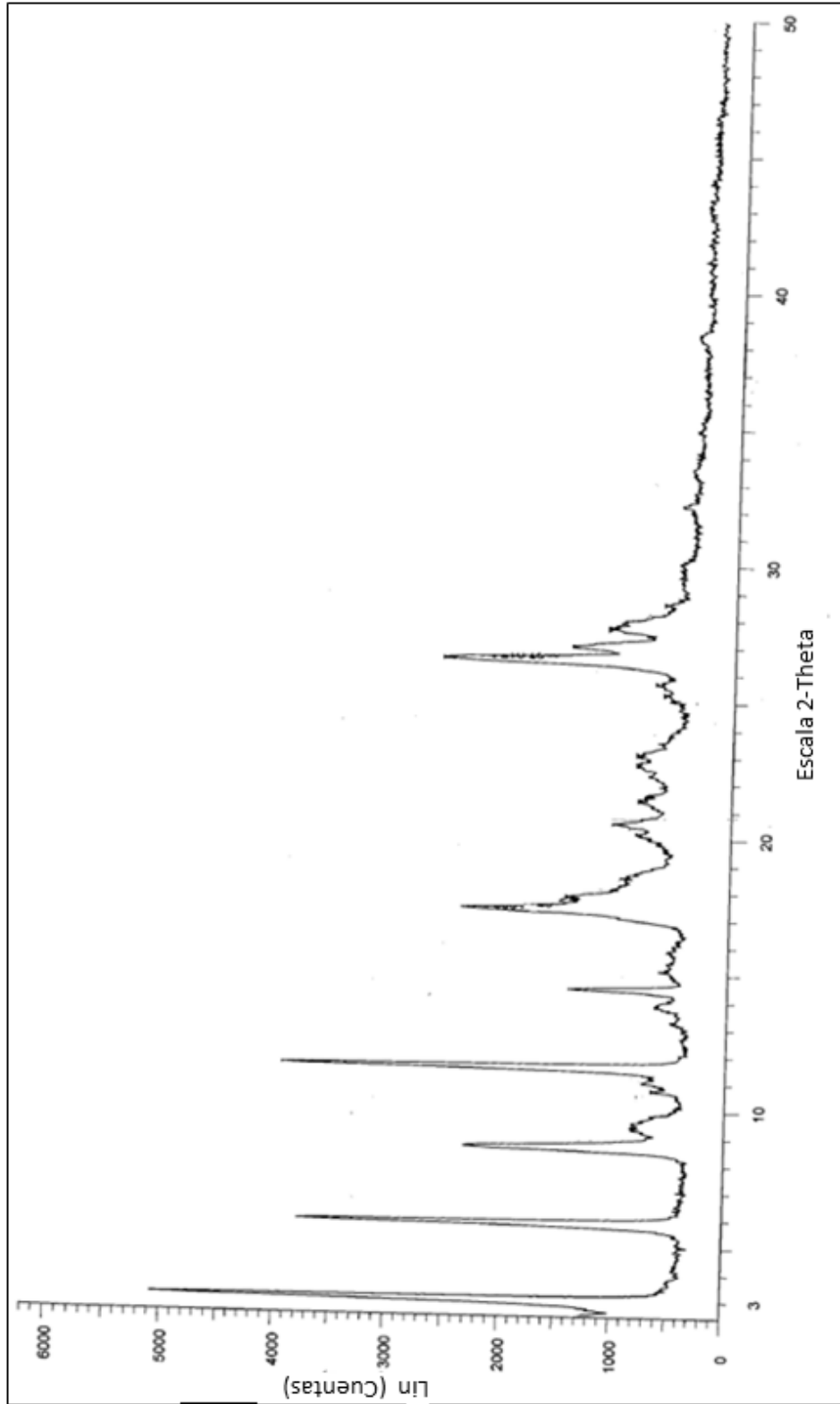


Figura 7

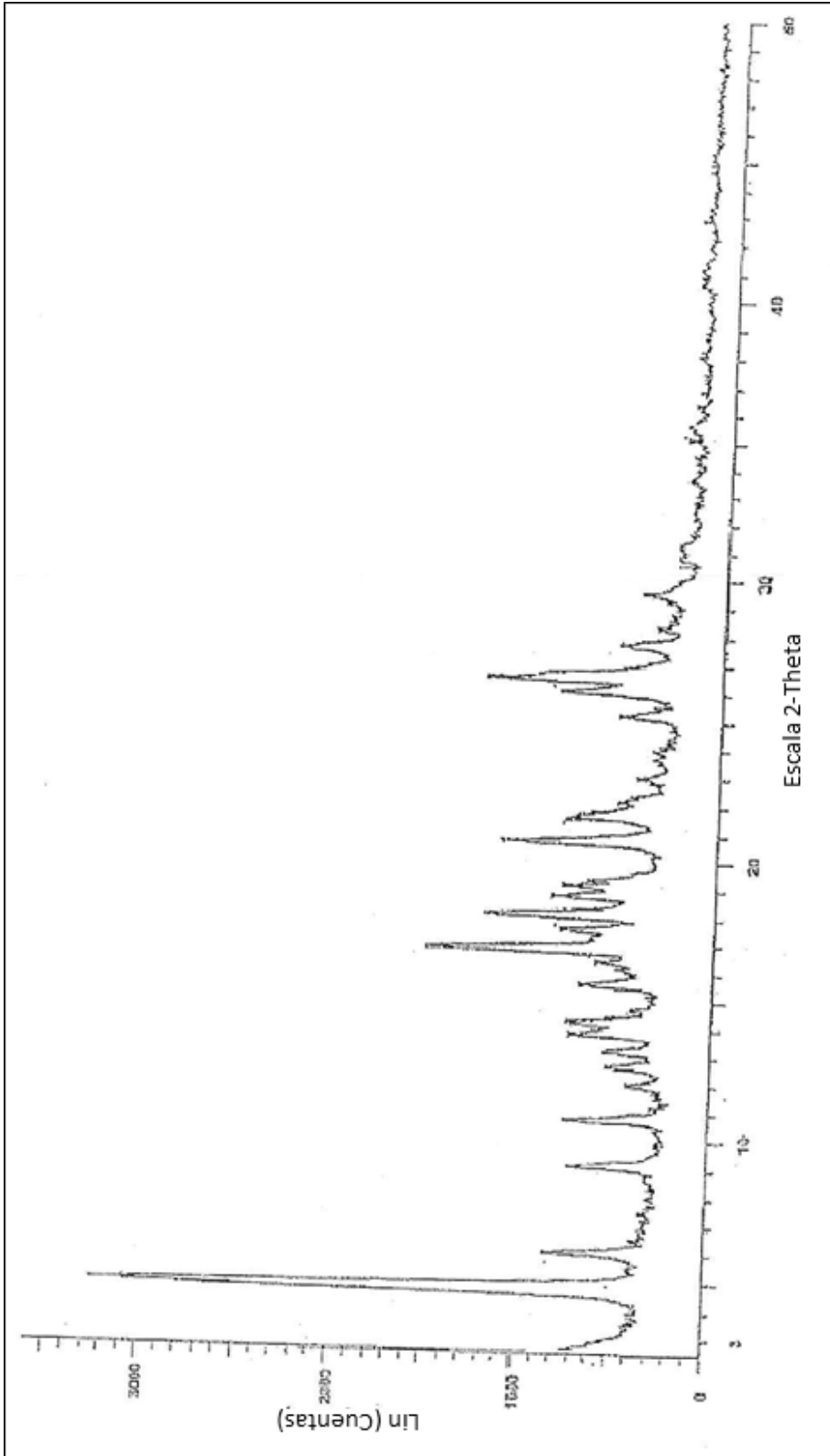


Figura 8

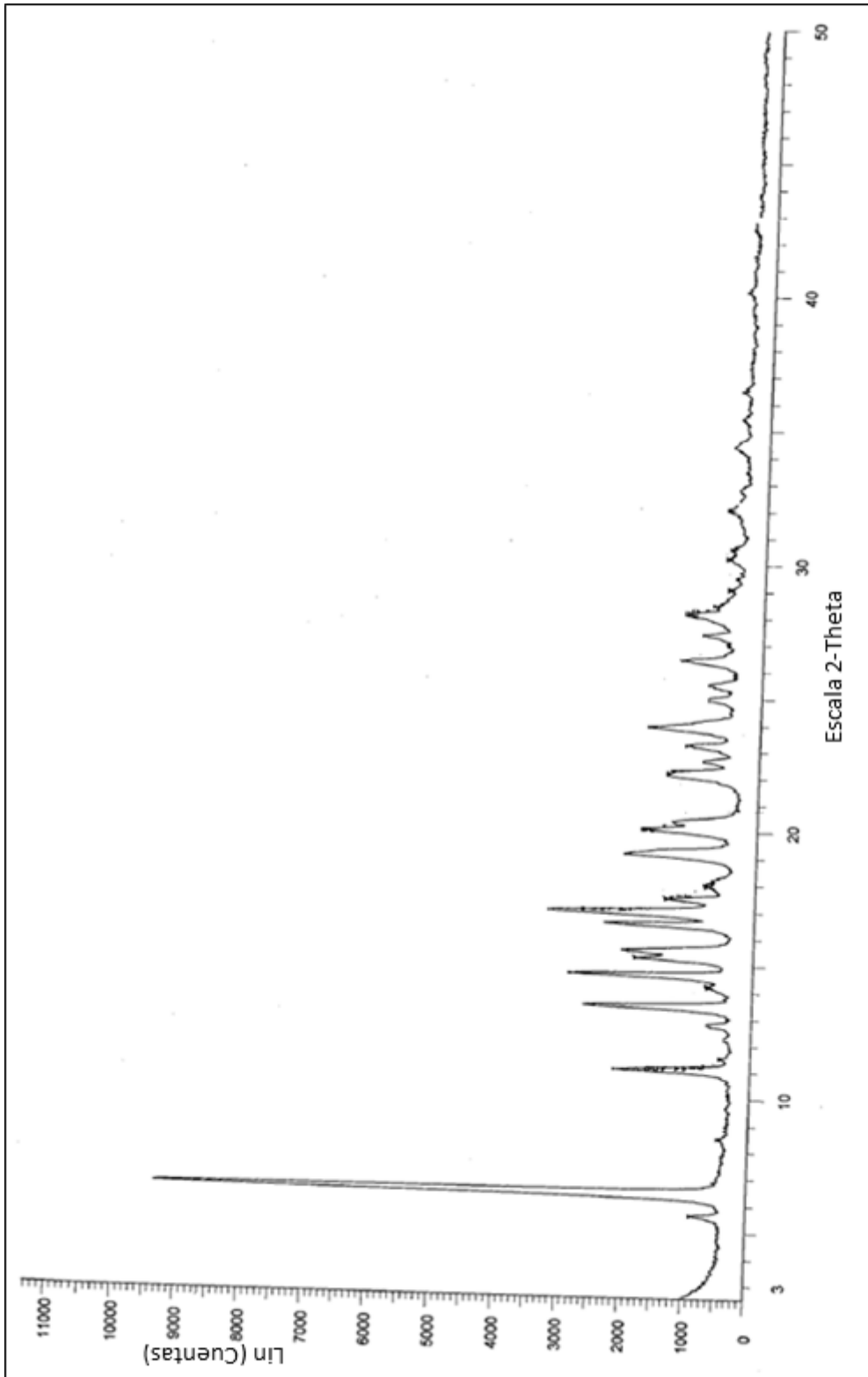


Figura 9

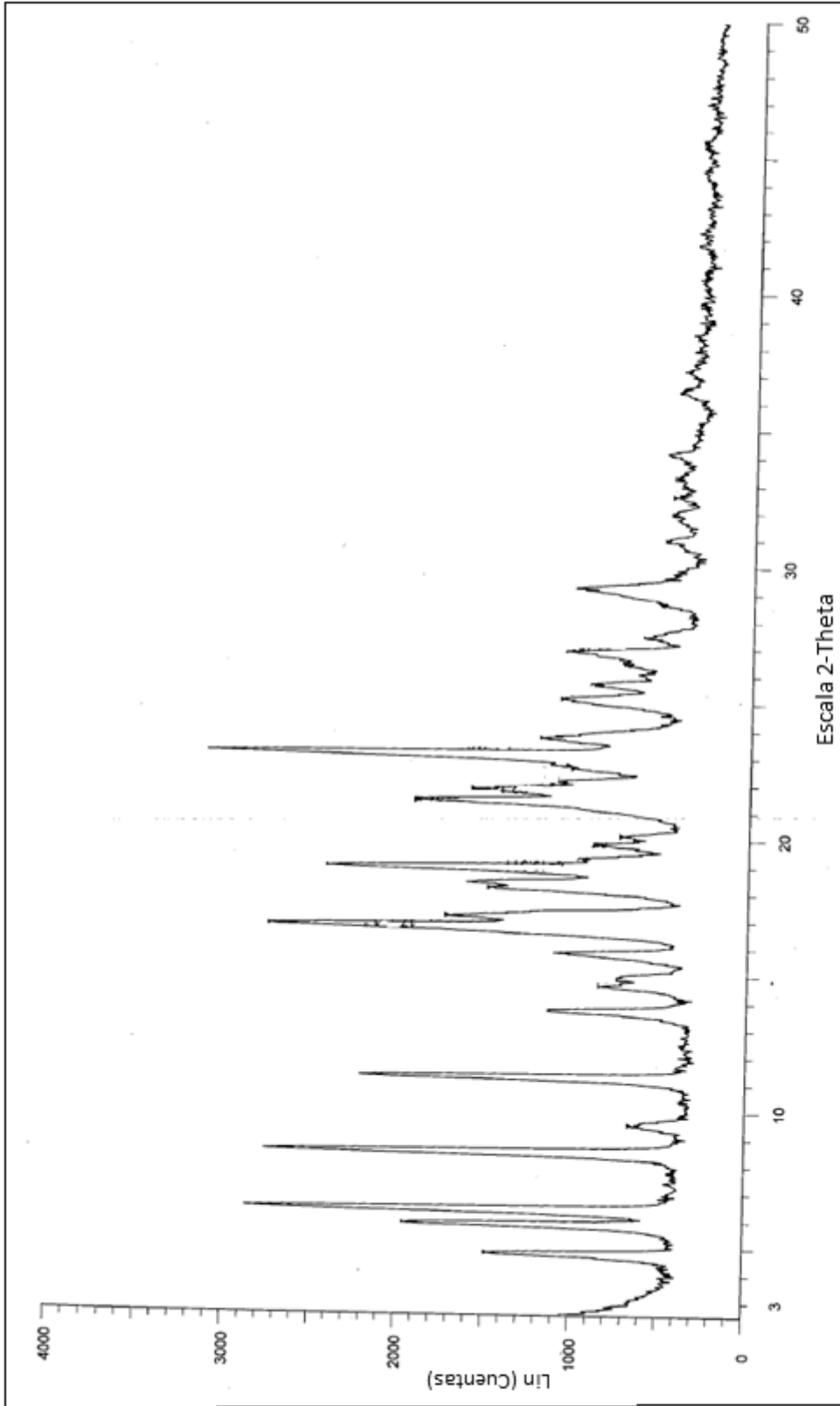


Figura 10

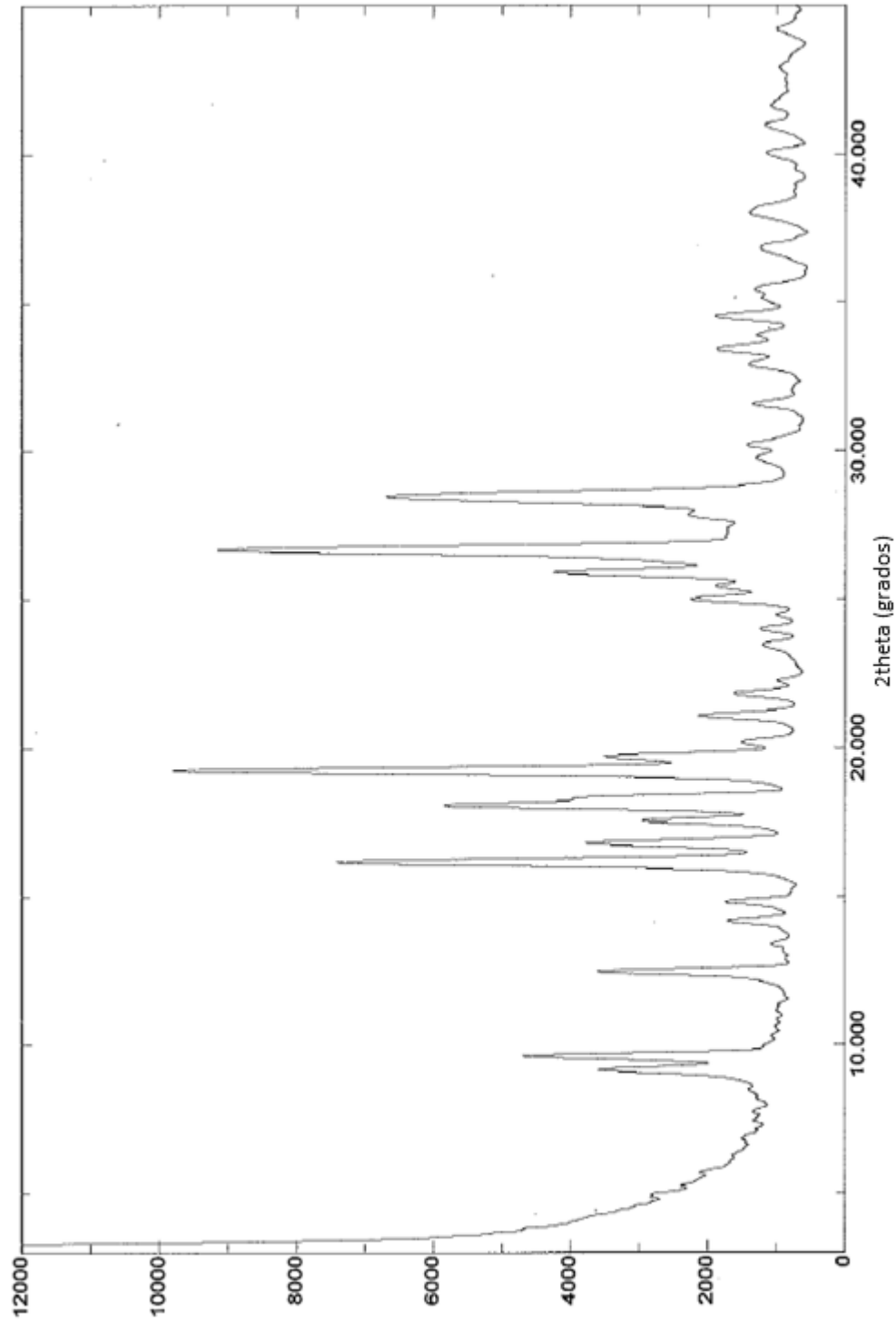


Figura 11

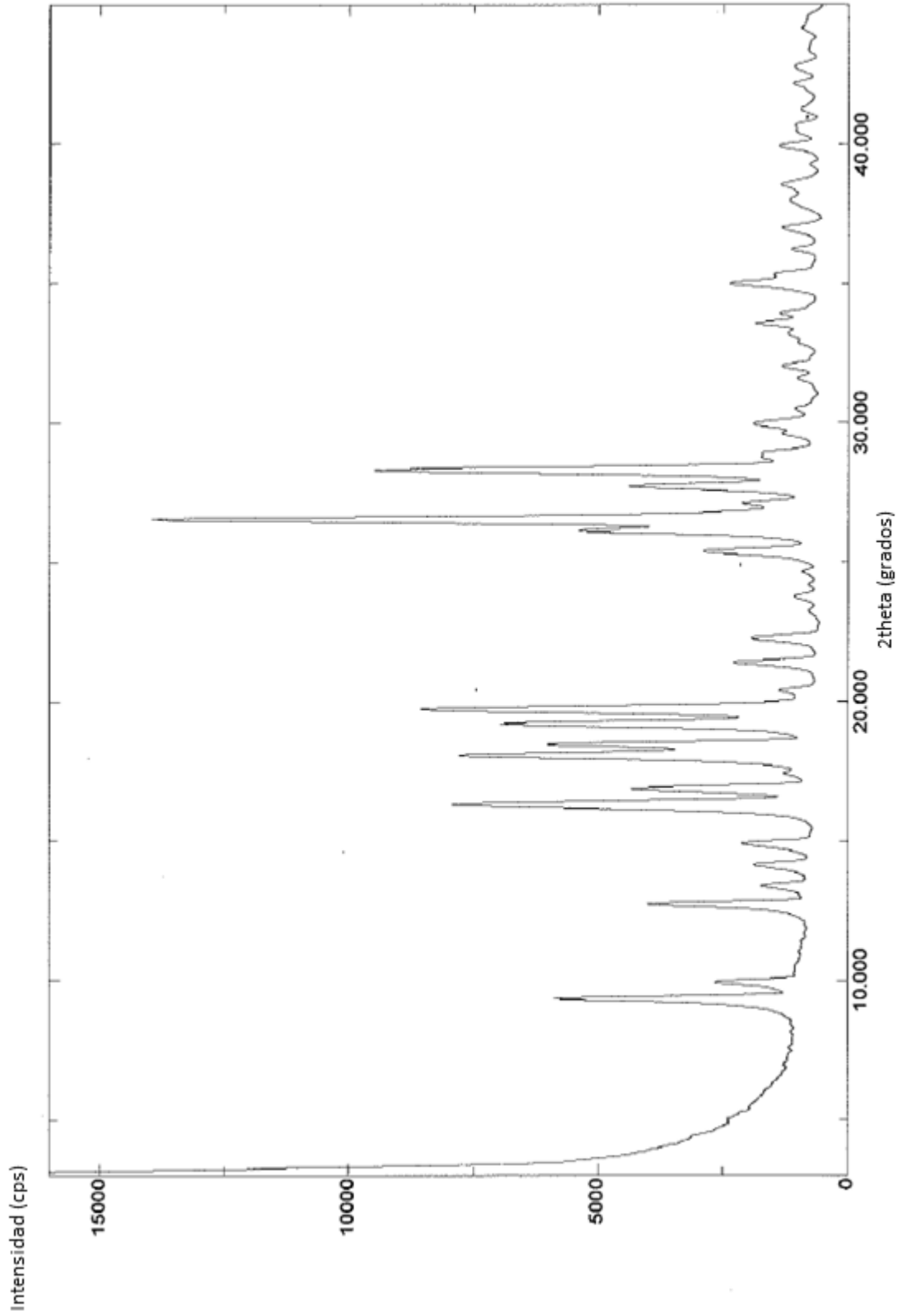


Figura 12

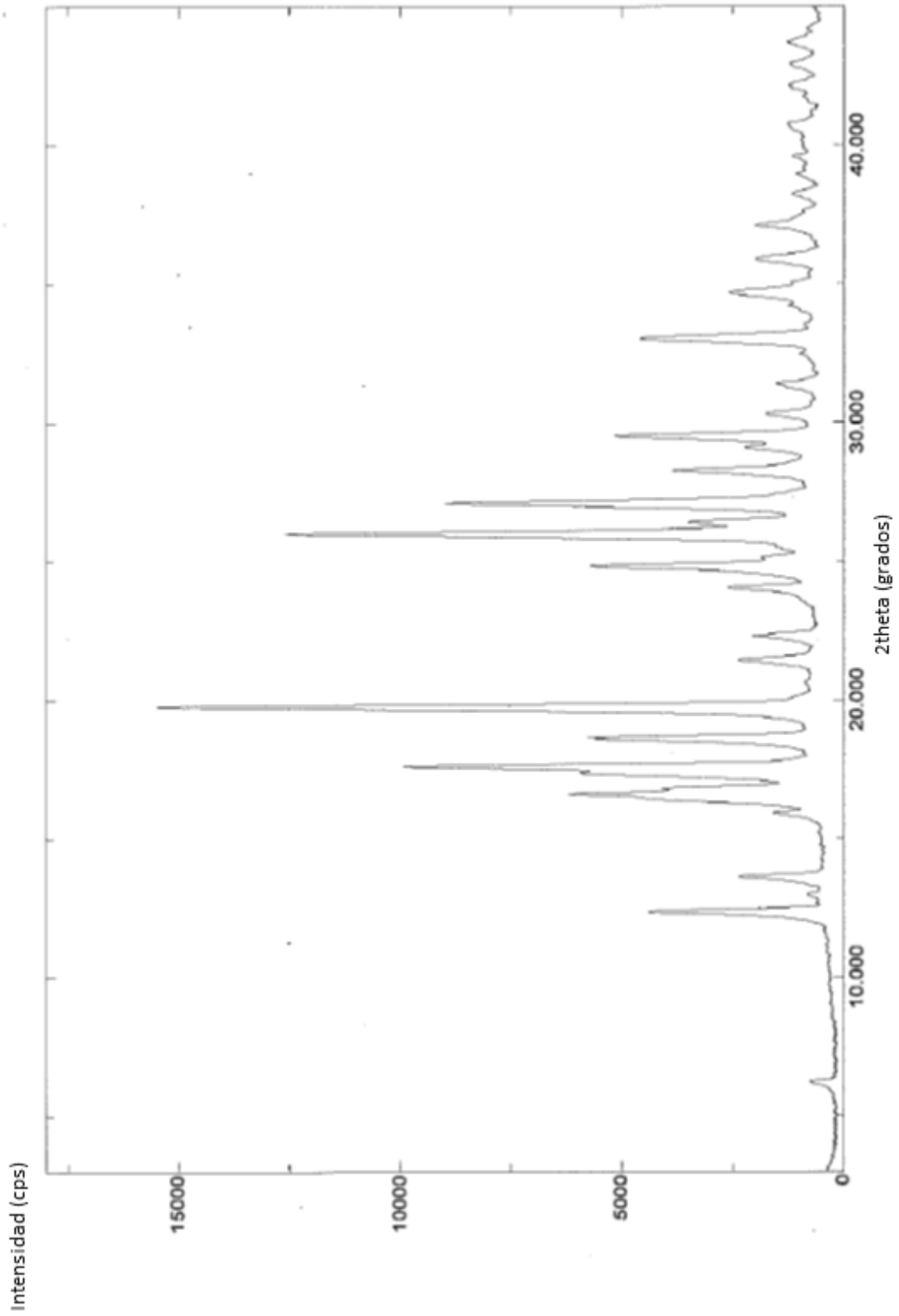


Figura 13

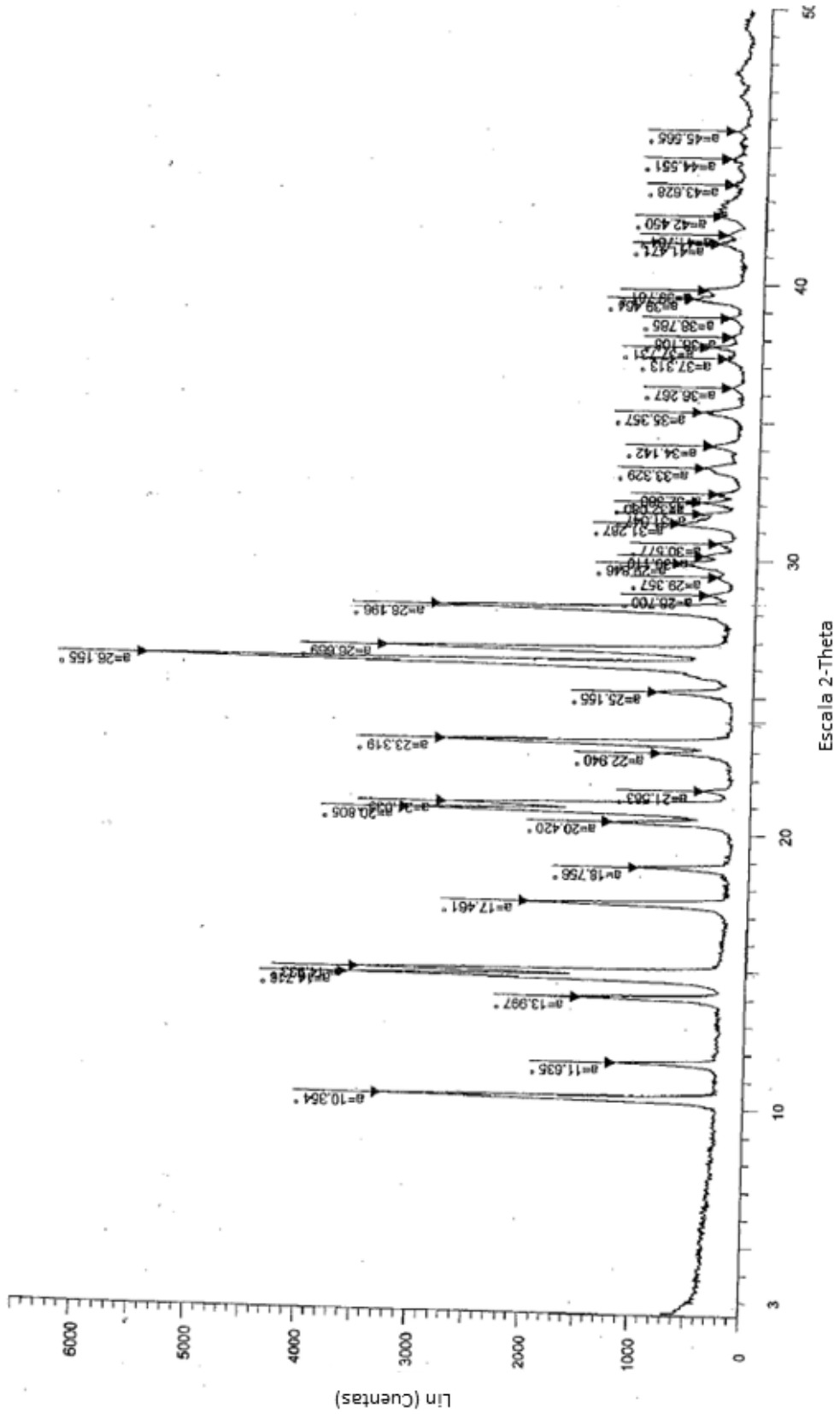


Figura 14

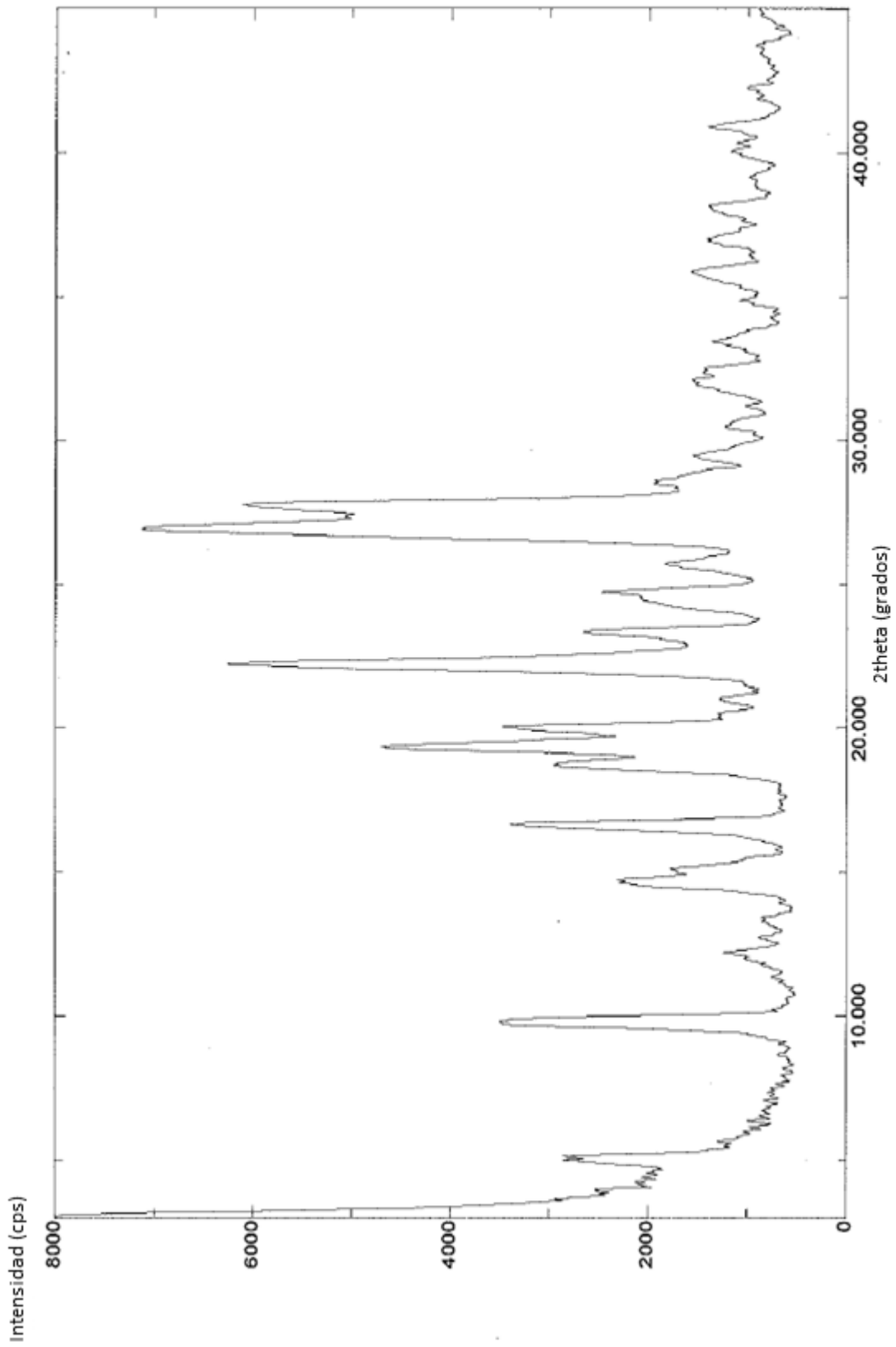


Figura 15

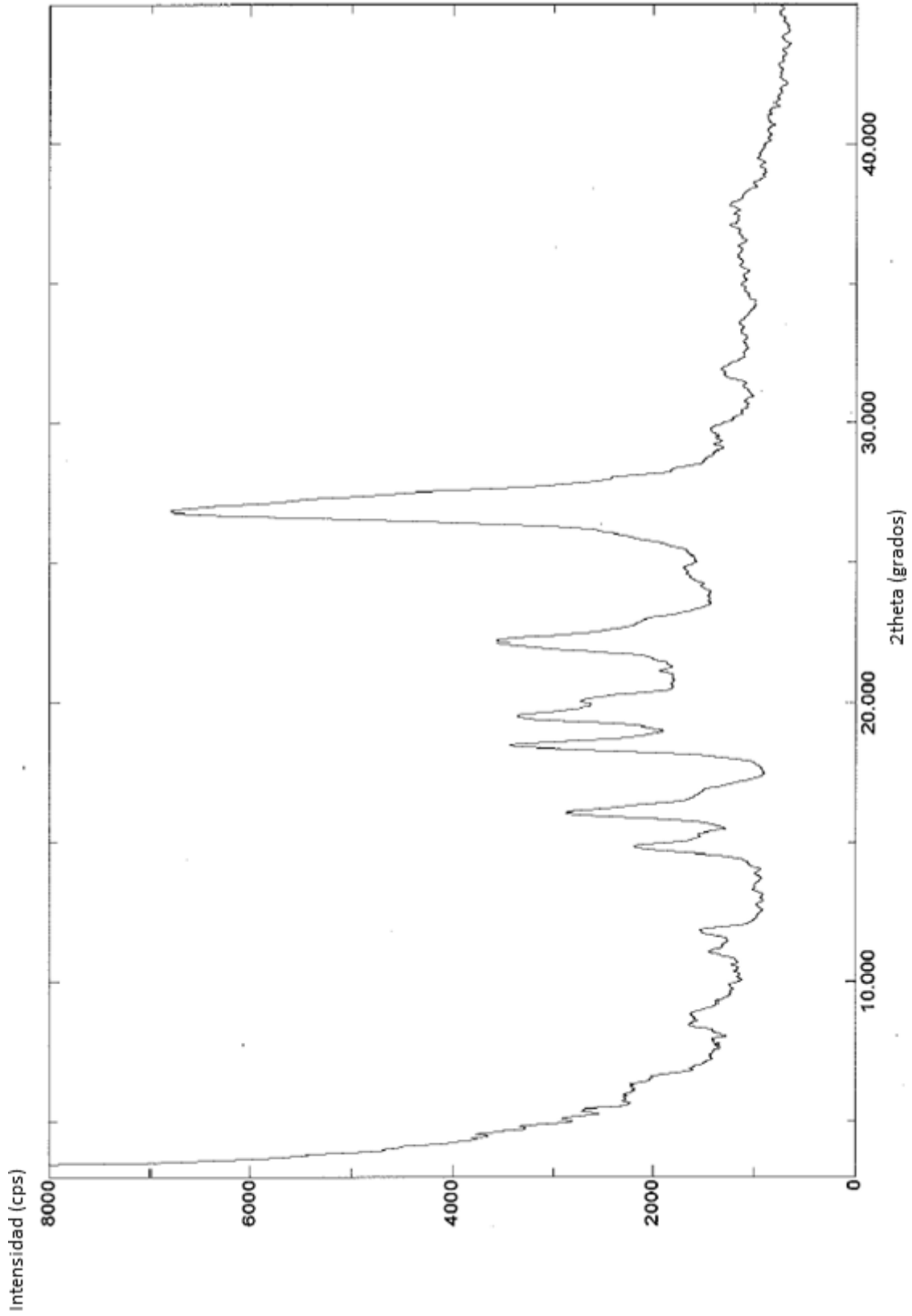


Figura 16

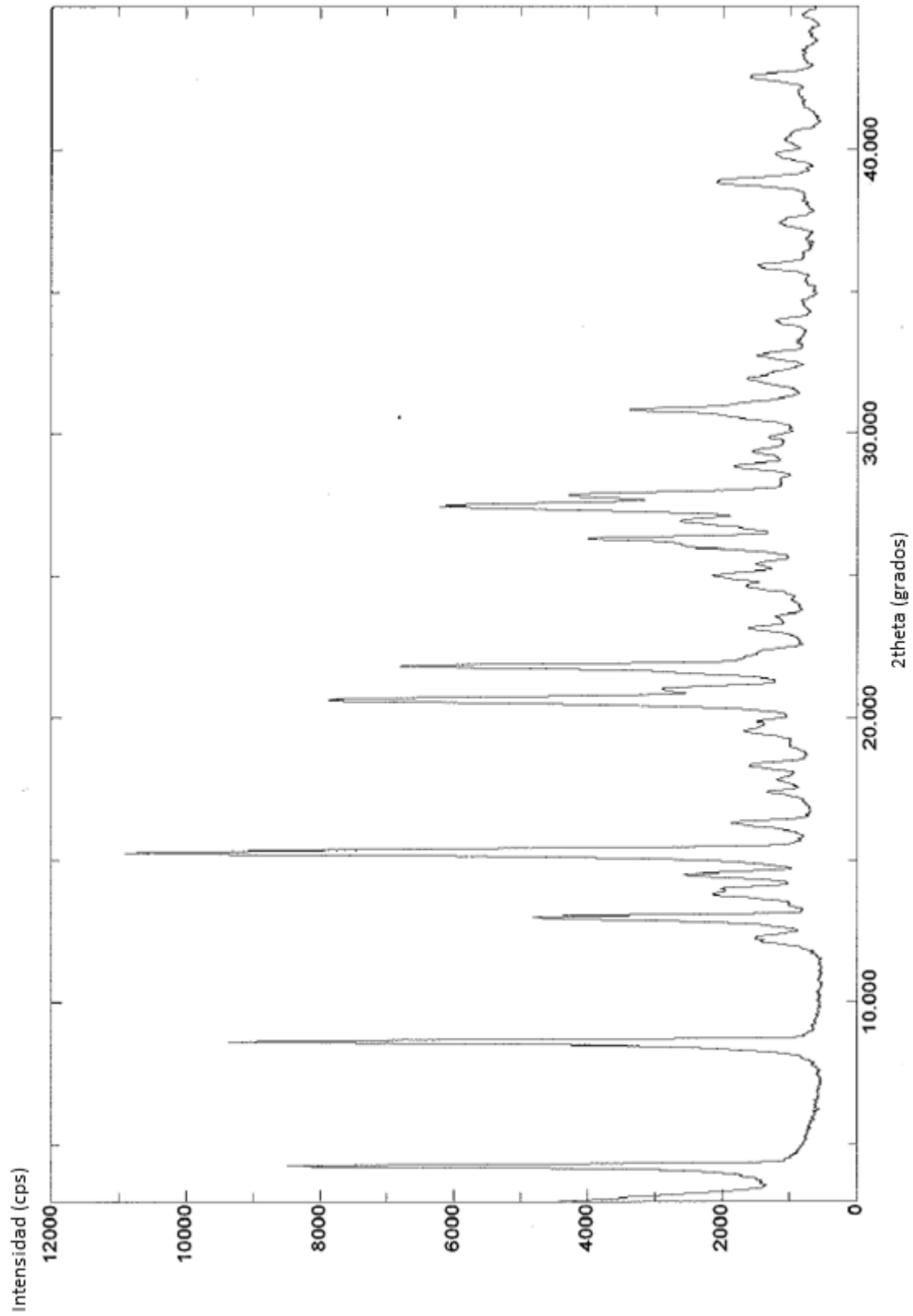


Figura 17

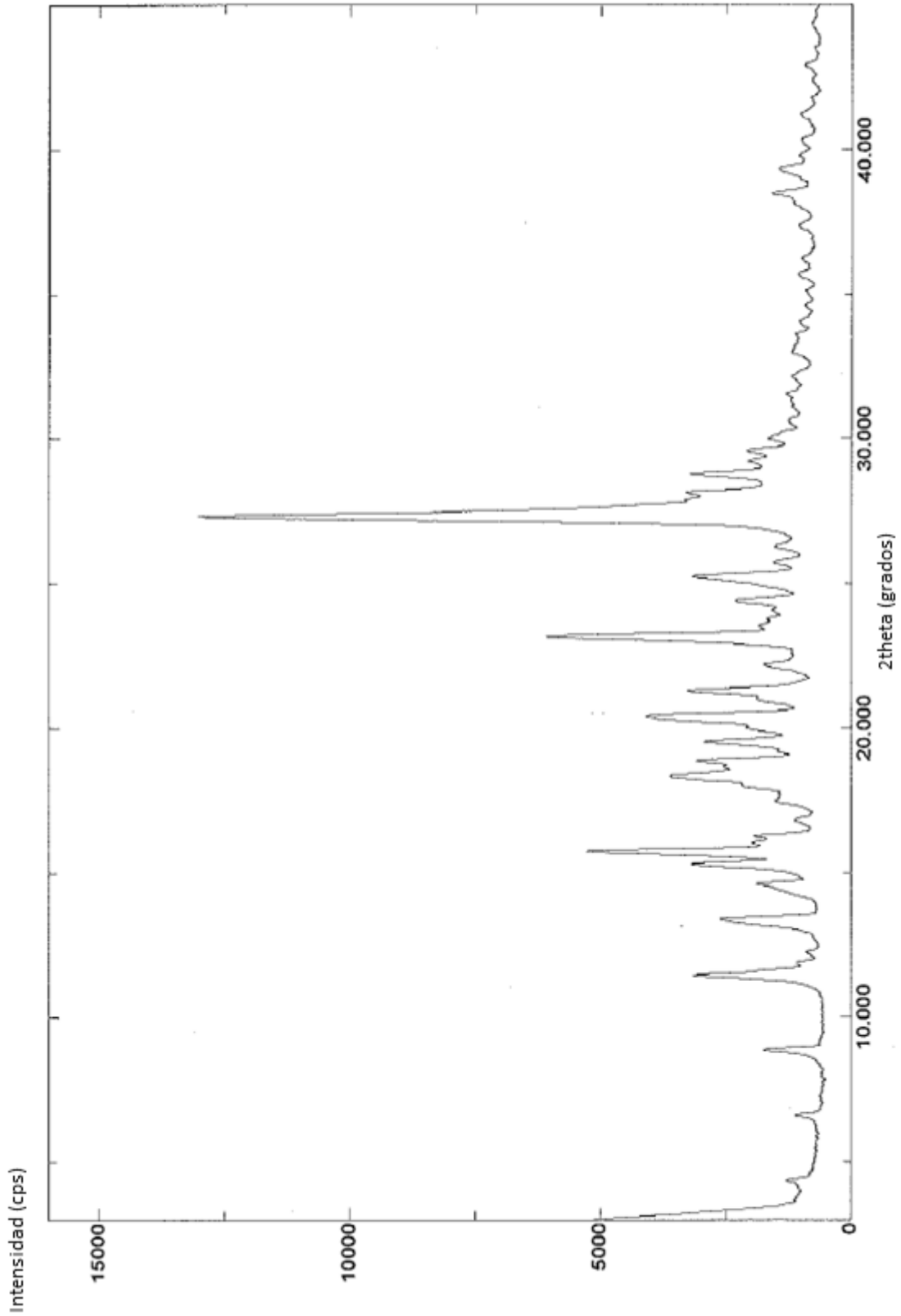


Figura 18

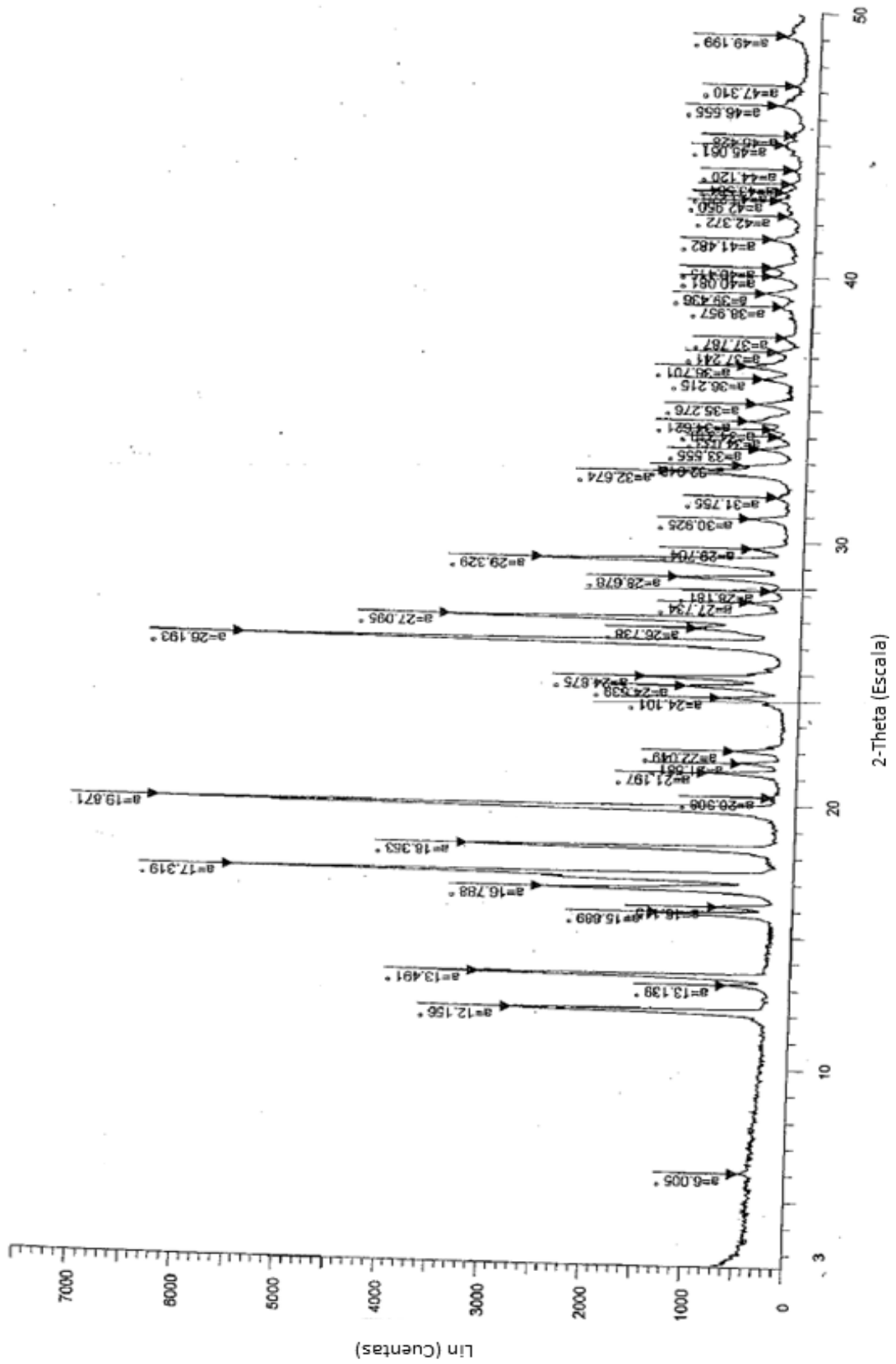


Figura 19

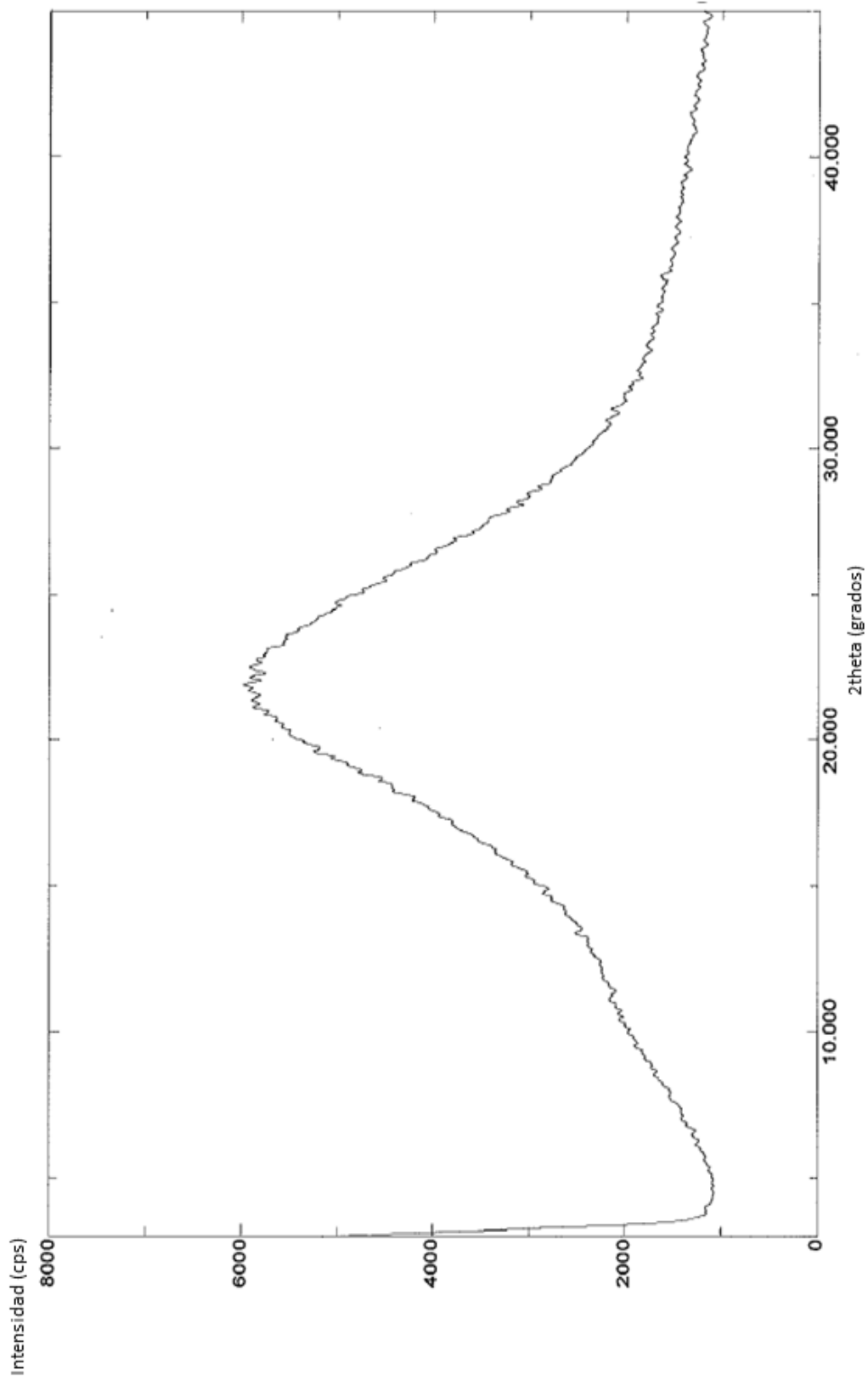


Figura 20

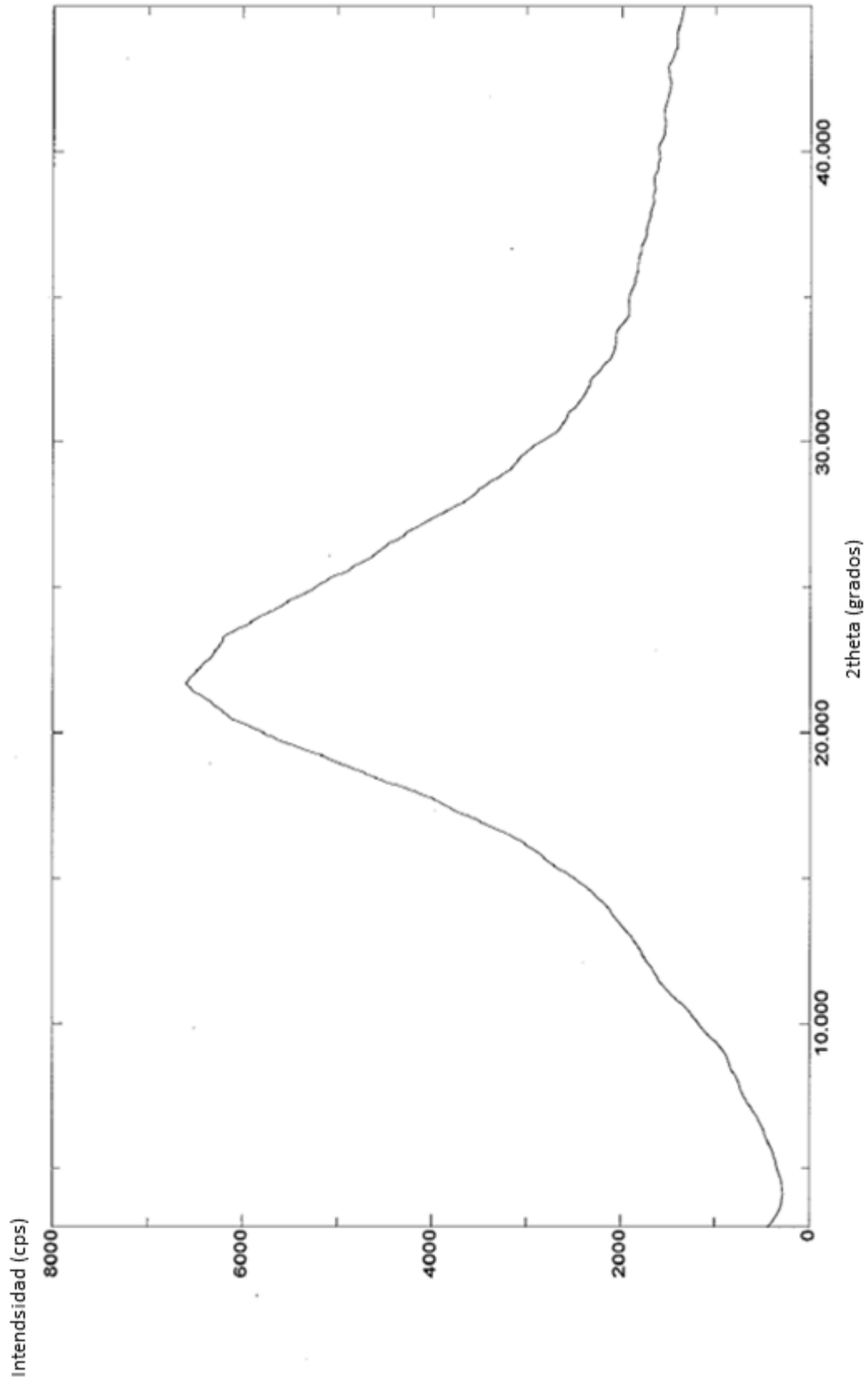


Figura 21

