

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 762 783**

51 Int. Cl.:

**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: **09.01.2015 PCT/US2015/010831**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.07.2015 WO15108780**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2015 E 15701877 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2019 EP 3094637**

54 Título: **Formas sólidas de tenofovir**

30 Prioridad:

**15.01.2014 US 201461927617 P**

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

**25.05.2020**

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)  
333 Lakeside Drive  
Foster City, CA 94404 , US**

72 Inventor/es:

**HURLEY, PAUL, BERNARD;  
LAPINA, OLGA, VIKTOROVNA;  
SHI, BING;  
WANG, FANG;  
WANG, ZHI, XIAN y  
WOO, JACQUELINE, CHING-SEE**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 762 783 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 tenofovir

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a formas sólidas de tenofovir y a métodos para la preparación, uso y aislamiento de tales formas.

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La (R)-9-[2-(fosfonometoxy)propil]adenina ("PMPA") o "tenofovir" puede usarse para elaborar nucleótidos de fosfonometoxy. Es deseable identificar nuevas formas sólidas de tenofovir que podrían usarse en una síntesis más eficiente de nucleótidos de fosfonometoxy.

15

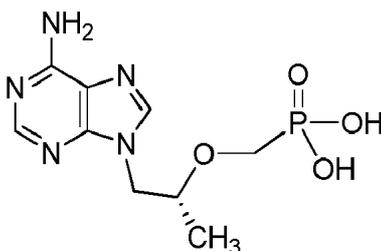
La US 5 977 089 A describe la preparación de monohidrato de PMPA.

**SUMARIO DE LA INVENCION**

20 La presente invención proporciona formas cristalinas de tenofovir, así como usos y procesos asociados con las mismas.

La invención se refiere específicamente a una forma cristalina, Forma VI, de un compuesto:

25



30

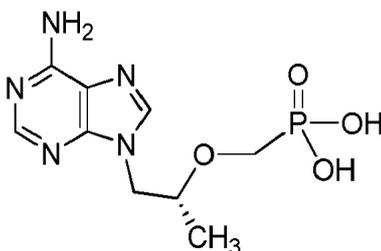
35 que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados ( $\pm 0,2$  grados) de dos ángulos theta de 6,0, 12,0, 24,0, 24,5 y 37,6 obtenidos usando rayos X CuK $\alpha_1$  (longitud de onda = 1,5406 Angstroms). En otra realización, el XRPD comprende además un pico a 25,9 y/o 30,1. En otra divulgación, los picos se seleccionan del grupo que consiste de por lo menos 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 de los siguientes: 6,0, 12,0, 12,9, 15,5, 18,0, 18,6, 20,5, 24,0, 24,5, 25,2, 25,9, 28,2, 30,1, 30,5, 31,7, 36,2, 36,6 y 37,6. En otra divulgación, los picos se seleccionan del grupo de por lo menos 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 de los siguientes: 6,0347, 11,9838, 12,9337, 15,4655, 17,9625, 18,6111, 20,4571, 23,9829, 24,4833, 25,2223, 25,9265, 28,1886, 30,0857, 30,4862, 31,6722, 36,2157, 36,6091 y 37,6287. En otra realización, la forma cristalina del compuesto tiene un XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 3. En otra realización, la forma cristalina del compuesto tiene un XRPD sustancialmente como se muestra en la Tabla 2.

40

45

La invención también proporciona una composición que comprende la forma cristalina, Forma VI, y que comprende además una forma cristalina, Forma I, de un compuesto:

50



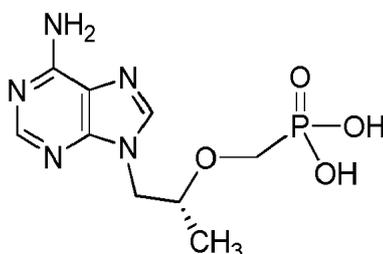
55

60 que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados ( $\pm 0,2$  grados) de dos ángulos theta de 7,5, 15,0, 22,5 y 24,8 obtenidos usando rayos X CuK $\alpha_1$  (longitud de onda = 1,5406 Angstroms). En otra realización, el XRPD de la Forma I comprende además un pico a 18,2. En otra realización, los picos se seleccionan del grupo que consiste de por lo menos 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 de los siguientes: 7,5, 15,0, 15,5, 16,0, 18,2, 18,6, 19,4, 22,5, 23,4, 24,8, 25,2, 26,0, 29,0, 29,9, 34,6, 35,4 y 37,8. Preferiblemente, los picos se seleccionan del grupo que consiste de por lo menos 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 de los siguientes: 7,5087, 14,9524, 15,5379, 15,9647, 18,1591, 18,6251, 19,4367, 22,4612, 23,452, 24,7844, 25,2111, 26,0309, 28,9775, 29,8565

65

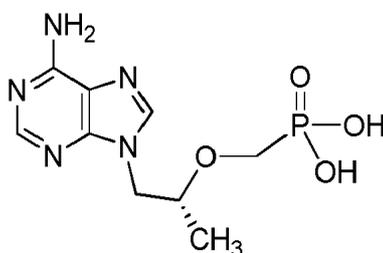
34,5638, 35,36 y 37,809. En otra realización, la Forma I tiene un XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 1. En otra realización, la Forma I tiene un XRPD sustancialmente como se muestra en la Tabla 1. En otra realización, la Forma I se caracteriza por un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende un evento endotérmico con picos máximos a aproximadamente 98° C.

La invención también proporciona una composición que comprende la forma cristalina, Forma VI, y que comprende además una forma cristalina, Forma IV, de un compuesto:



que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados ( $\pm 0,2$  grados) de dos ángulos theta de 6,2, 12,4, 18,6, 24,9 y 37,7 obtenidos usando rayos X  $\text{CuK}\alpha_1$  (longitud de onda = 1,5406 Angstroms) En otra realización, el XRPD de la Forma IV comprende además picos en 26,8, 17,0 y/o 25,4. En otra realización, la Forma IV se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados ( $\pm 0,2$  grados) de dos ángulos theta de 6,2, 12,4, 18,6, 24,7 y 37,7 obtenidos usando rayos X  $\text{CuK}\alpha_1$  (longitud de onda = 1,5406 Angstroms). En otra realización, el XRPD de la Forma IV comprende además picos a 26,9, 17,0 y/o 25,4. En otra realización, los picos se seleccionan del grupo de por lo menos 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 de los siguientes: 6,2, 12,4, 14,8, 17,0, 18,6, 19,8, 24,9, 25,4, 26,8, 28,2, 31,1 y 37,7. Preferiblemente, los picos se seleccionan del grupo de por lo menos 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 de los siguientes: 6,2365, 12,4067, 14,8095, 16,9941, 18,6442, 19,8337, 24,8815, 25,4475, 26,8502, 28,1923, 31,064 y 37,6634. En otra realización, la Forma IV tiene un XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 2. En otra realización, la Forma IV tiene un XRPD sustancialmente como se muestra en la Tabla 3.

La invención también proporciona una composición que comprende la forma cristalina, Forma VI, y que además comprende una forma cristalina, Forma IX, de:



que se caracteriza por una difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados ( $\pm 0,2$  grados) de dos ángulos theta de 5,9, 11,3, 16,5, 21,5, 26,1 y 26,8 obtenidos usando rayos X  $\text{CuK}\alpha_1$  (longitud de onda = 1,5406 Angstroms). En otra realización, el XRPD de la Forma IX comprende además picos en 14,2, 18,5, 19,8, 20,4, 23,7, 25,1, 26,6, 27,2, 27,9, 28,6 y/o 29,2. Alternativamente, en otra realización, el XRPD de la Forma IX comprende además picos en 14,2, 18,5, 19,8, 20,4, 23,7, 25,1, 26,6, 27,3, 27,9, 28,6 y/o 29,2. En otra realización, los picos se seleccionan del grupo de por lo menos 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 de los siguientes: 5,9, 11,3, 14,2, 15,4, 16,5, 18,5, 19,8, 20,4, 21,5, 23,7, 25,1, 26,1, 26,6, 26,8, 27,2, 27,9, 28,6, 29,2, 30,4, 31,6, 32,0, 32,4, 33,5, 35,7, 36,0, 36,6, 38,1 y 38,7. Preferiblemente, los picos se seleccionan del grupo de por lo menos 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 de los siguientes: 5,9221, 11,3775, 14,1711, 15,3629, 16,4974, 18,5451, 19,7863, 20,372, 21,5278, 23,6648, 25,1452, 26,1105, 26,5699, 26,7991, 27,2518, 27,9089, 28,5664, 29,181, 30,4312, 31,6126, 32,0314, 32,3945, 33,5187, 35,7008, 36,0498, 36,5879, 38,0934 y 38,7407. En otra realización, la Forma IX tiene un XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 4. En otra realización, la Forma IX tiene un XRPD sustancialmente como se muestra en la Tabla 4.

Otra realización proporciona una composición que comprende múltiples formas cristalinas como se describe en la presente, específicamente la Forma I y la Forma VI; Forma I, Forma IV y Forma VI; Forma I, Forma VI y Forma IX; Forma IV y Forma VI; Forma VI y Forma IX; Forma IV, Forma VI y Forma IX; y Forma I, Forma IV, Forma VI y Forma IX.

También se divulga una composición que comprende cualquiera de Material III, Material XIV, Material XVI, Material XVIII y Material XIX y/o cualquier combinación de los mismos.

Otra realización proporciona un proceso para la fabricación de tenofovir disoproxilo (TD) que comprende convertir la forma cristalina, Forma VI, del compuesto como se describe en la presente en TD. En otra realización, el paso de reacción comprende poner en contacto la forma cristalina del compuesto como se describe en la presente con trietilamina (TEA) para formar una sal de TEA. En otra realización, el proceso comprende hacer reaccionar la forma cristalina, Forma VI, del compuesto como se describe en la presente con un isopropil etil carbonato activado para formar el compuesto TD. Por ejemplo, el proceso puede comprender además hacer reaccionar la sal de TEA con un isopropil etil carbonato activado para formar TD. Otra realización proporciona poner en contacto adicionalmente el TD con ácido fumárico para formar tenofovir disoproxil fumarato (TDF). En otra realización, la forma cristalina mejora el procesamiento o la fabricación. En otra realización la forma cristalina mejora la filtrabilidad.

Otra realización proporciona un proceso para la fabricación de tenofovir alafenamida (TAF) que comprende convertir la forma cristalina, Forma VI, como se describe en la presente para formar TAF. Por ejemplo, el proceso puede comprender hacer reaccionar la forma cristalina, Forma VI, como se describe en la presente con un agente fenilante y un reactivo de aminación para formar TAF. En una realización, la forma cristalina, Forma VI, como se describe en la presente, se pone en contacto con un solvente y se hace reaccionar con un agente fenilante y un reactivo de aminación para formar TAF. En otra realización, el agente fenilante comprende trifenoxifosfina. En otra realización, el reactivo de aminación comprende isopropil 2-aminopropanoato. Otra realización comprende además el paso de poner en contacto la TAF con ácido fumárico para formar fumarato de TAF o hemifumarato de TAF.

La divulgación también proporciona un proceso para la preparación de cualquiera de las formas descritas en la presente. En una realización, el proceso implica cristalizar PMPA. Los pasos del proceso se describen con más detalle en los Ejemplos.

Otra realización proporciona la forma cristalina, Forma VI, como se describe en la presente para su uso en terapia. Por ejemplo, una realización proporciona la forma cristalina, Forma VI, como se describe en la presente para su uso en un método de tratamiento o prevención de una infección viral. Preferiblemente, la infección viral es el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Alternativamente, la infección viral puede ser el virus de la hepatitis B (VHB).

Otra realización proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina, Forma VI, como se describe en la presente. Más particularmente, la composición comprende además un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Estas realizaciones y otras se describen adicionalmente en la siguiente descripción.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1. En la Figura 1 se presenta el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) experimental de la Forma I de tenofovir.

Figura 2. En la Figura 2 se presenta el XRPD de la Forma IV de tenofovir.

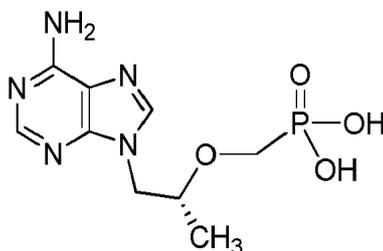
Figura 3. En la Figura 3 se presenta el XRPD de la Forma VI de tenofovir.

Figura 4. En la Figura 4 se presenta el XRPD de la Forma IX de tenofovir.

Figura 5. En la Figura 5 se presenta el XRPD de los materiales III, XIV, XVI, XVIII y XIX.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE EL INVENTO

El tenofovir o (R)-9-[2-(fosfonometoxi)propil]adenina (PMPA), tiene la siguiente estructura:



La caracterización en estado sólido de tenofovir realizada usando TGA, DSC, VT XRPD y DVS identificó una serie de patrones de XRPD únicos. Análisis adicionales identificaron formas reivindicadas en la presente, que son de particular interés debido a sus formas favorables y estabilidad para mejorar el procesamiento, como a través de tasas de filtración incrementadas.

**Definiciones:**

Como es referido en la presente solicitud, "anhidro" se refiere a una forma que no contiene cantidades sustanciales de agua. El contenido de agua puede determinarse mediante métodos conocidos en la técnica que incluyen, por ejemplo, titulaciones de Karl Fischer. Un ejemplo de forma anhidra comprende como máximo aproximadamente el 1% en peso de agua, o como máximo aproximadamente el 0,5% en peso de agua, o como máximo aproximadamente el 0,1% en peso de agua.

Como es referido en la presente solicitud, "estable" significa que por lo menos aproximadamente el 90% en peso, o por lo menos aproximadamente el 95% en peso, o por lo menos aproximadamente el 99% en peso del compuesto (por ejemplo, PMPA) permanece sin cambios después del almacenamiento bajo las condiciones indicadas durante el tiempo indicado.

"Agente de animación" se refiere a reactivos capaces de añadir un grupo amino, como isopropil 2-aminopropanoato, a un compuesto. Un ejemplo de un agente de aminación para PMPA es la primera activación de un sustituyente hidroxilo con cloruro de sulfonilo ( $\text{SOCl}_2$ ), seguido de la reacción con el grupo amino, específicamente el isopropil 2-aminopropanoato en una mezcla de solventes apróticos orgánicos, como tolueno, cloruro de metileno y THF.

El término "convertir" se refiere a hacer reaccionar un material de partida o producto intermedio con por lo menos un reactivo para formar un producto. Un paso de conversión puede incluir uno o más pasos para llegar al producto final especificado.

El término "cristalización" se refiere al proceso de formación de una forma cristalina a partir de una forma amorfa o de una forma cristalina discreta (es decir, la interconversión de formas cristalinas).

"DSC" significa calorimetría diferencial de barrido.

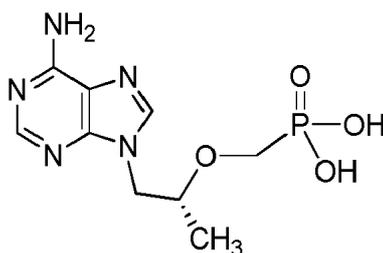
Cuando se hace referencia a una composición que comprende un patrón único, el término "material" se refiere a una forma singular o mezcla de formas cristalinas y/o amorfas.

"Agente fenilante" se refiere a reactivos capaces de añadir un sustituyente fenilo a un compuesto. Un ejemplo de un agente fenilante de PMPA es  $\text{P}(\text{OPh})_3$  o trifenoxifosfina junto con 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y una base, como trietilamina (TEA).

"PXRD" o "XRPD" usados indistintamente se refieren al patrón de difracción de rayos X en polvo de una forma sólida.

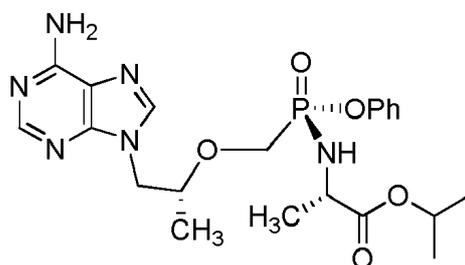
El término "sustancialmente" en referencia a un patrón de difracción de rayos X en polvo se refiere a un espectro que tiene por lo menos 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 picos en común con el patrón referenciado; o un patrón que tiene un ángulo de  $\pm 0,2$  grados de dos theta dentro de los picos referenciados.

"Tenofovir" o "PMPA" se usan indistintamente en la presente y se refieren al compuesto siguiente:

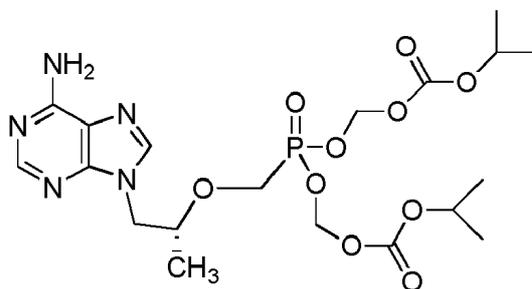


que tiene el nombre químico, (R)-9-[2-(fosfonometoxi)propil]adenina.

"Tenofovir Alafenamida" o "TAF" tiene la siguiente estructura química:



"Tenofovir disoproxil" o "TD" tiene la siguiente estructura química:



"TDF" se refiere a tenofovir disoproxil fumarato (es decir, la forma de sal de fumarato de TD).

La siembra es una técnica de usar un único cristal o más para inducir la formación de más cristales a partir de una mezcla, solución o suspensión. Una cantidad de siembra es la cantidad de material que, cuando se añade a una mezcla, solución o suspensión, es capaz de provocar la formación de la forma deseada de un compuesto. Aunque en la teoría, esta cantidad puede ser muy pequeña, en la práctica, se usa una cantidad mayor. Esta cantidad puede ser cualquier cantidad que pueda manejarse razonablemente y sea suficiente para provocar la formación de la forma deseada de un compuesto. Como ejemplo no limitativo, pueden usarse cantidades del 0,0001% al 50% p/p del compuesto de siembra en base a un compuesto de referencia como una cantidad de siembra.

El término "C" cuando se usa en referencia a la temperatura significa centígrado o Celsius.

La "temperatura ambiente" es la temperatura del aire que rodea a un objeto. Es la temperatura dentro de una habitación, que generalmente es de 15 a 25 grados centígrados.

El reflujo es una técnica usada en química para aplicar energía a las reacciones durante un período prolongado de tiempo. Para esta técnica, se coloca una mezcla de reacción líquida en un recipiente abierto solo en la parte superior. Este recipiente está conectado a un condensador vertical, de tal manera que cualquier vapor emitido se vuelve a enfriar a líquido, y vuelve a caer en el recipiente de reacción. El recipiente se calienta luego vigorosamente durante el curso de la reacción. La ventaja de esta técnica es que puede dejarse durante un largo período de tiempo sin la necesidad de añadir más solvente o sin temor a que el recipiente de reacción hierva en seco. Además, debido a que un solvente dado siempre hervirá a cierta temperatura, la reacción procederá a la misma temperatura. Debido a que diferentes solventes hierven a diferentes temperaturas, al elegir cuidadosamente el solvente, se puede controlar la temperatura de la reacción. "Temperatura de reflujo", como se usa en la presente, se refiere a la temperatura en la que hierve un solvente particular durante la técnica de reflujo. Por ejemplo, el 2-propanol tiene un punto de ebullición de 82° C; el metanol tiene un punto de ebullición de 65° C a nivel del mar.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto que se administra que evitará una afección, o aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas del trastorno que se está tratando. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente incluyen composiciones en las que los ingredientes activos están contenidos en una cantidad suficiente para lograr el propósito pretendido. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica, especialmente a la luz de la divulgación detallada proporcionada en la presente.

En la práctica, la cantidad de compuesto a administrar varía de aproximadamente 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal, dicha dosis total siendo administrada de una vez o en dosis divididas. Puede administrarse solo o en combinación con uno o más fármacos distintos. Generalmente, se administrará como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de los compuestos descritos en la presente y los métodos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Dichas composiciones y métodos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

## EJEMPLOS

### Ejemplo 1: Preparación y caracterización de la Forma I

La forma I es un monohidrato obtenido de la cristalización a través del siguiente proceso. El pH de la

mezcla de la reacción de (PMPA, agua, DMF y HBr) se ajustó a 1,3 usando una solución de NaOH acuosa a aproximadamente 15 a 30° C. La solución de PMPA se mantuvo a aproximadamente 15 a 30° C. En este punto, la mezcla puede sembrarse con cristales para mejorar la formación, pero no fue necesario. Se añadió NaOH acuoso durante aproximadamente de 2 a 4 horas a aproximadamente de 15 a 30° C para obtener un pH de aproximadamente 1,7. La lechada luego reposó a aproximadamente de 15 a 30° C durante aproximadamente 1 h. Se añadió NaOH acuoso a aproximadamente de 15 a 30°C a un pH de aproximadamente 2,8 a aproximadamente 15 a 30° C durante aproximadamente 4 h. La lechada se enfrió luego a aproximadamente de 0 a 6° C y se dejó reposar durante aproximadamente 3 h. La mezcla se filtró y se cargó: 4,5X de agua a aproximadamente de 0 a 6° C para lavado superior; 2X de acetona a aproximadamente de 15 a 30° C y agitada durante aproximadamente 30 minutos antes de la filtración, luego se cargó 2X de acetona a aproximadamente 15 a 30° C para el lavado superior. Los cristales se secaron a de 21° C a 70° C durante aproximadamente 24 horas.

Se obtuvieron cristales de la Forma I. El PXRD se muestra en la Figura 1 bajo los siguientes ajustes experimentales: 45 kV, 40 mA,  $K\alpha_1 = 1,5406 \text{ \AA}$ , rango de barrido de 2 a 40°, tamaño de incremento 0,0167°, tiempo de recuento: 15,875 s.

Los picos prominentes se seleccionaron de los picos observados mediante la identificación de picos de ángulo bajo sustancialmente no superpuestos con fuerte intensidad. Los picos prominentes de la Forma I de PMPA incluyen: 7,5, 15,0, 18,2, 22,5, 24,8  $\pm 0,2^\circ$  2 Theta. Los picos observados de la Forma I de PMPA se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1. Picos observados en el patrón de XRPD de la Forma I de PMPA**

Nº	Pos. [ $^\circ 2\text{Th.}$ ]	Rel. Int. [%]
1	7.5	49.83
2	15.0	100
3	15.5	2.91
4	16.0	6.89
5	18.2	8.87
6	18.6	1.12
7	19.4	1.67
8	22.5	32.59
9	23.4	8.77
10	24.8	34.1
11	25.2	5.25
12	26.0	1.67
13	29.0	1.93
14	29.9	5.05
15	34.6	1.12
16	35.4	0.93
17	37.8	5.67

Los datos del análisis termogravimétrico (TGA) se obtuvieron usando 2,01 mg de la Forma I de PMPA y se calentaron a una velocidad de 10° C/min en el intervalo de 25 a 350° C. Los sólidos perdieron aproximadamente el 6,1% del agua por debajo de 100° C, y la pérdida está muy cerca del contenido de agua teórico del 5,9% para el monohidrato de PMPA. Los datos de TGA de la Forma I muestran que se deshidrata a aproximadamente 50° C bajo purga de nitrógeno.

Se realizó un análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) usando 2,0 mg de muestra de la Forma I de PMPA y calentando a una velocidad de 10° C/min en el intervalo de 25 a 300° C. El termograma DSC mostró un evento endotérmico con un pico máximo a aproximadamente 98° C, correspondiente a la pérdida de agua.

La comparación de los patrones de XRPD a 70, 80 y 90° C durante el período de calentamiento mostró que

la transición de monohidrato (Forma I) a una forma anhidra se produjo a alrededor de 80° C.

Ejemplo 2: preparación y caracterización de la Forma VI

5 La forma VI se obtuvo del proceso de la siguiente manera. El pH de la mezcla de la reacción de PMPA se ajustó a aproximadamente de 0,65 a 0,85 usando solución de NaOH acuosa o HBr a aproximadamente de 19 a 25° C. La solución de PMPA se enfrió a aproximadamente de 0 a 6° C y se envejeció durante aproximadamente 1-2 h para la autocristalización. La lechada resultante se dejó durante aproximadamente 2 h para formar un lecho de semillas. Se añadió NaOH acuoso a aproximadamente de 0 a 6° C a un pH de aproximadamente 1,1 durante aproximadamente de 3 a 4 h y la lechada se dejó reposar a aproximadamente de 0 a 6° C durante aproximadamente 2 h. Se añadió NaOH acuoso a aproximadamente de 0 a 6° C a un pH de aproximadamente 2,8 durante aproximadamente 4 h. La lechada se dejó luego en reposo a aproximadamente de 0 a 6° C durante aproximadamente 3 h y luego se filtró para separar los sólidos.

15 Alternativamente, la Forma VI se obtiene disolviendo 400 mg de la Forma I en 20 ml de agua a aproximadamente 75° C, enfiada a aproximadamente de 0 a 6° C sin agitación.

20 El patrón de XRPD de la Forma VI de PMPA (Figura 3) se obtuvo en el entorno experimental de la siguiente manera: 45 kV, 40 mA,  $K\alpha_1 = 1,5406 \text{ \AA}$ , rango de barrido de 2 a 40°, tamaño de incremento 0,0167°, tiempo de recuento: 15,875 s.

La lista de picos prominentes de la Forma VI de PMPA incluye: 6,0, 12,0, 24,0, 24,5, 37,6  $\pm$  0,2° 2 Theta. La lista de los picos observados de la Forma VI de PMPA se muestra en la Tabla 2.

25

**Tabla 2. Picos observados en el patrón de XRPD de la Forma VI de PMPA**

Nº	Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
1	6.0	100
2	12.0	25.45
3	12.9	1.19
35	15.5	1.7
4	18.0	2.86
5	18.6	0.34
40	20.5	2.08
6	24.0	5.92
7	24.5	4.92
45	25.2	0.98
8	25.9	3.98
9	28.2	0.78
10	30.1	3.11
50	30.5	1.86
11	31.7	0.87
12	36.2	9.12
55	36.6	1.7
13	37.6	1.86

60

Los datos de TGA se obtuvieron usando 3,88 mg de Forma VI de PMPA a una velocidad de calentamiento de 10° C/min en el intervalo de aproximadamente 30 a 250° C. Los sólidos perdieron aproximadamente el 24,7% de agua a aproximadamente 100° C, y la pérdida fue cercana al contenido de agua teórico de aproximadamente el 23,9% para el pentahidrato de PMPA.

65

**Ejemplo 3:** Preparación y caracterización de la Forma IV

La Forma IV se obtuvo manteniendo la forma VI en agua a temperatura ambiente durante 3 semanas. El análisis de XRPD muestra que la muestra no cambió cuando se mantuvo en un vial sellado a temperatura ambiente.

El patrón de XRPD (Figura 2) de la Forma IV de PMPA se obtuvo bajo los siguientes ajustes experimentales: 45 kV, 40 mA,  $K\alpha_1 = 1,5406 \text{ \AA}$ , rango de barrido de 2 a  $40^\circ$ , tamaño de incremento  $0,0167^\circ$ , tiempo de recuento: 15,875 s.

Los picos prominentes de la Forma IV de PMPA incluyen: 6,2, 12,4, 18,6, 24,9,  $37,7 \pm 0,2^\circ$  2 Theta. Los picos observados de la Forma IV de PMPA se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 3. Picos observados en el patrón de XRPD de la Forma IV de PMPA**

Nº	Pos. [ $^\circ 2\theta$ .]	Rel. Int. [%]
1	6.2	100
2	12.4	23.04
3	14.8	0.57
4	17.0	1.72
5	18.6	5.9
6	19.8	0.8
7	24.9	18.24
8	25.4	1.34
9	26.8	1.81
10	28.2	0.81
11	31.1	0.45
12	37.7	13.5

Los datos de TGA se obtuvieron usando 6,63 mg de la Forma IV de PMPA (secado con papel de filtro) a una velocidad de calentamiento de  $10^\circ \text{ C/min}$  en el intervalo de 30 a  $250^\circ \text{ C}$ . Los sólidos perdieron aproximadamente el 28,6% de agua a aproximadamente  $100^\circ \text{ C}$ . La pérdida de peso es cercana al contenido de agua teórico del 27,3% para el hexahidrato de PMPA.

**Ejemplo 4:** Preparación y caracterización de la forma IX

Se mezcló una solución de 51 mg de PMPA en 1 ml de agua a una temperatura de 2 a  $8^\circ \text{ C}$  durante dos semanas y luego se filtró al vacío mientras estaba fría. El sólido húmedo se analizó por XRPD para ser la Forma IX.

La producción posterior de la Forma IX se produjo mediante el uso de sólidos de la Forma I de PMPA (0,5 g) agitados en 10 ml de agua entre  $2^\circ \text{ C}$  y  $8^\circ \text{ C}$  en presencia de semillas de la Forma IX. Después de aproximadamente 5 días, dio como resultado una suspensión blanca opaca. La lechada se filtró al vacío y se recogieron los sólidos. Los cristales parecían ser placas/barras.

Se recogió un patrón de XRPD de alta resolución de la Forma IX (Figura 4) con un difractor PANalytical X'Pert PRO MPD usando un haz incidente de radiación Cu. Un espécimen de la muestra estaba intercalado entre películas de  $3 \mu\text{m}$  de grosor y se analizó en geometría de transmisión.

Los picos prominentes de la Forma IX de PMPA incluyen: 5,9, 11,3, 16,5, 21,5, 26,1,  $26,8 \pm 0,2^\circ$  2 Theta. La lista de los picos observados se muestra en la Tabla 4.

**Tabla 4. Picos observados en el patrón de XRPD de la Forma IX de PMPA**

Nº	Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
1	5.9	31.87
2	11.3	24.78
3	14.2	17.44
4	15.4	34.56
5	16.5	71.15
6	18.5	8.02
7	19.8	34.86
8	20.4	11.71
9	21.5	61.09
10	23.7	53.51
11	25.1	54.43
12	26.1	77.04
13	26.6	8.13
14	26.8	100
15	27.2	12.3
16	27.9	13.02
17	28.6	23.86
18	29.2	17.2
19	30.4	8.12
20	31.6	13.07
21	32.0	0.26
22	32.4	11.22
23	33.5	9.33
24	35.7	3.18
25	36.0	3.24
26	36.6	2.63
27	38.1	5.68
28	38.7	2.43

Se indexó con éxito el patrón de XRPD de alta resolución de la Forma IX de PMPA. Los parámetros de celda unitaria y el volumen calculado a temperatura ambiente, derivados de la indexación, son:  $a = 6,817 \text{ \AA}$ ,  $b = 29,764 \text{ \AA}$ ,  $c = 18,222 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 90^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ,  $V = 3697,3 \text{ \AA}^3$ .

Los datos de TGA se obtuvieron usando 12,27 mg de la Forma IX de PMPA a una velocidad de calentamiento de  $10^\circ \text{ C/min}$  en el intervalo de  $30$  a  $350^\circ \text{ C}$ . La Forma IX de PMPA muestra una pérdida de peso de aproximadamente el  $30,1\%$  a aproximadamente  $100^\circ \text{ C}$ . La pérdida de peso está cerca del contenido de agua teórico del  $30,5\%$  para el heptahidrato de PMPA.

Los datos de DSC se obtuvieron usando  $2,7 \text{ mg}$  de la Forma IX de PMPA a una velocidad de calentamiento de  $10^\circ \text{ C/min}$  en el intervalo de  $30$  a  $250^\circ \text{ C}$ . La muestra se colocó en una bandeja de aluminio con una tapa perforada. La Forma IX de PMPA muestra eventos endotérmicos con picos máximos a  $0^\circ \text{ C}$ ,  $57^\circ \text{ C}$ ,  $103^\circ \text{ C}$  y  $127^\circ \text{ C}$ .

Ejemplo 5. Otros patrones de XRPD/materiales únicos observados

Se observaron otros patrones de XRPD de PMPA (Figura 5) durante las investigaciones. Los métodos usados para obtener esos patrones/materiales se enumeran en la Tabla 5.

**Tabla 5. Otros patrones de XRPD únicos**

Designación	Descripción/Composición	Condiciones de Preparación
Material III	Hidrato bajo (en mezcla con Forma I)	Parcialmente deshidratado de la Forma VI a RT
Material XIV	Hidrato bajo (en mezclas con Forma I)	Secado al vacío de la Forma IX a aproximadamente de 21 a 63°C
Material XVI	Trihidrato (posiblemente en mezclas con Forma I y Forma IX)	(1) Liofilización en agua (2) Forma IX en cámara de humedad a aproximadamente el 22% y aproximadamente el 97% de RH
Material XVIII	Hidrato bajo (en mezcla que contiene Material XIV, Material XVI, Forma I, et. al.)	Forma IX secada sobre P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
Material XIX	Contiene acetona residual, pueden ser hidratos	Lechada de Forma IX en acetona, luego secada al vacío a aproximadamente 40°C

Ejemplo 6: Mejoras de proceso con formas cristalinas.

El proceso de fabricación de TDF tiene tiempos de filtración variables para PMPA a escala de laboratorio y a escala de planta. La variación en el tiempo de filtración fue provocada por diferentes hábitos de cristal (asociados con la Forma I y la Forma VI) durante el proceso de cristalización. Se filtraron muestras de lotes de producción de PMPA en equipos a escala de laboratorio para evaluar los tiempos de filtración.

El tiempo de filtración para el lote 1 fue significativamente más corto que los tiempos de filtración para los lotes 2 y 3 (aproximadamente 3 veces). Las lechadas de estos lotes se observaron bajo un microscopio de luz polarizada (PLM). El lote 1 consistía en una mezcla de agujas finas (Forma I) y placas (Forma VI), mientras que los otros dos lotes solo contienen agujas (Forma I). Este hallazgo sugirió que la Forma I y la VI podrían formarse durante las cristalizaciones de PMPA y la presencia de una cantidad suficiente de Forma VI dio un tiempo de filtración mejorado.

Se realizó un lote de demostración (146 kg de entrada de material de partida) para producir la Forma VI. Cabe señalar que aunque la Forma VI se produjo durante la cristalización, la forma aislada final es la Forma I después del secado.

Los resultados de filtración se muestran en la Tabla 6, junto con las medias de los 40 lotes en la organización de fabricación por contrato. La filtración del lote de demostración se completó aproximadamente a 1/3 del tiempo de filtración medio de los 40 lotes en la organización de fabricación por contrato.

**Tabla 6. Comparación del tiempo de filtración en la demostración de planta**

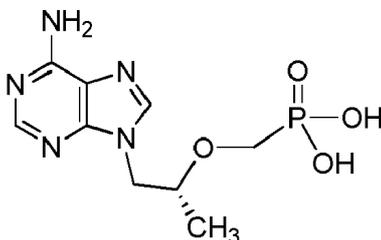
Lote	Tiempo de filtración (h)	Forma antes de filtración
2431-HC-1P	11	Forma VI
Medias de lotes	33	Forma I mayoritariamente

Conclusión:

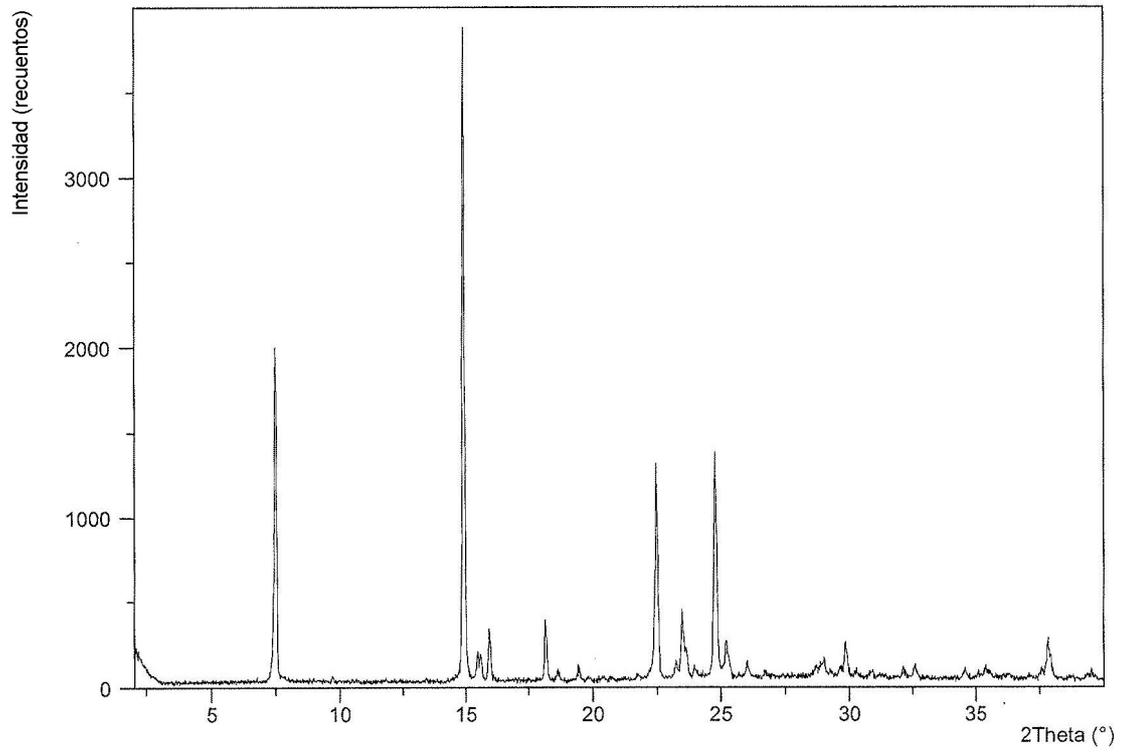
El uso de formas cristalinas, como se ha descrito anteriormente, proporciona una serie de ventajas que incluyen la mejora del procesamiento y la fabricación, específicamente las tasas de filtración. La mejora en la tasa de filtración se ha demostrado a escala de fabricación. Como resultado de la forma cristalina mejorada, el tiempo de filtración fue aproximadamente 1/3 del tiempo de filtración de una forma cristalina anterior. Una filtración mejorada acorta el tiempo del ciclo del proceso lo que tiene un impacto positivo sobre el coste operativo.

## REIVINDICACIONES

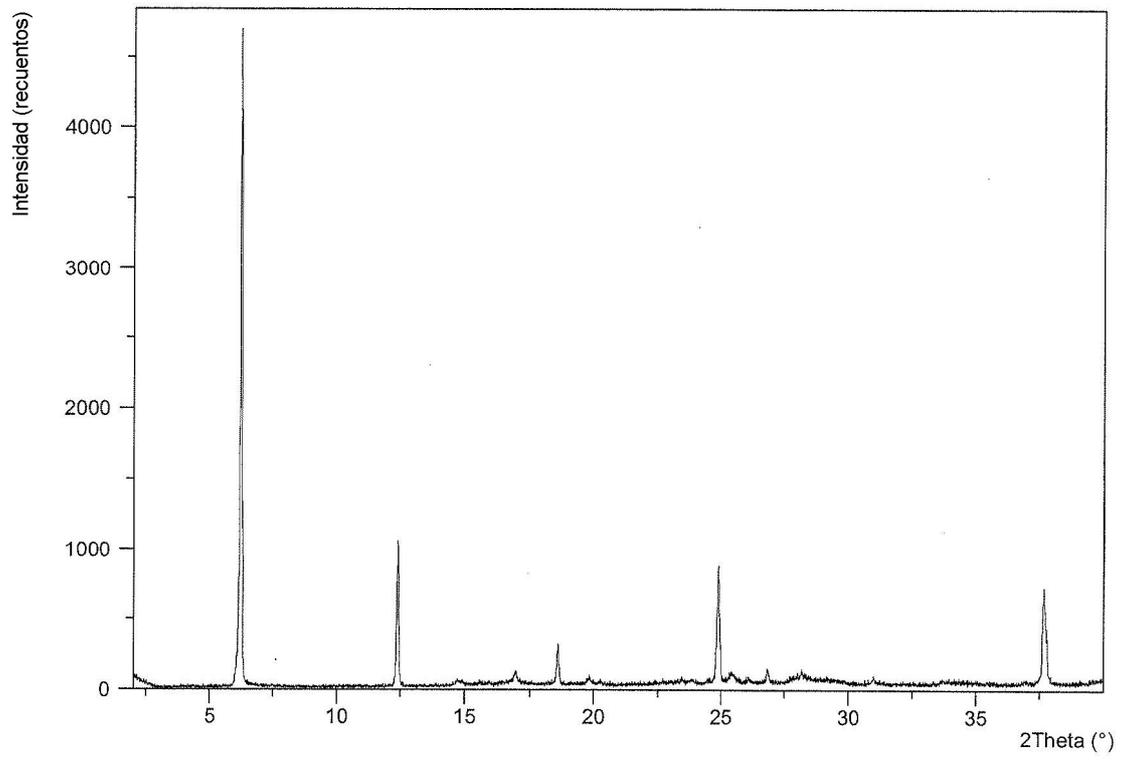
1. Una forma cristalina, Forma VI, de un compuesto:



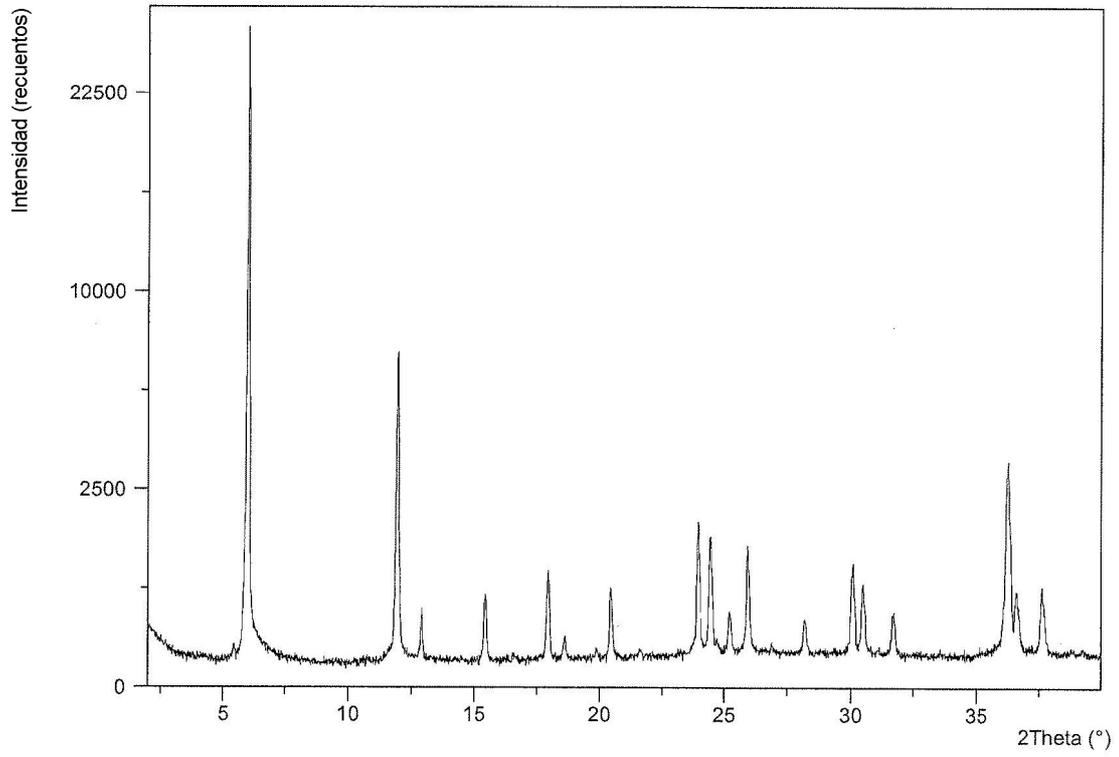
- 5
- 10
- 15 que **está caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados ( $\pm 0,2$  grados) de dos ángulos theta de 6,0, 12,0, 24,0, 24,5 y 37,6 obtenidos usando rayos X  $\text{CuK}\alpha_1$  (longitud de onda = 1,5406 Angstroms)
- 20
2. La forma cristalina de la reivindicación 1, que tiene un XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 3.
3. La forma cristalina de la reivindicación 1, que tiene un XRPD sustancialmente como se muestra en la Tabla 2.
- 25
4. Una composición que comprende la forma cristalina, Forma VI, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y que comprende además la Forma I, en donde la Forma I **está caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados ( $\pm 0,2$  grados) de dos ángulos theta de 7,5, 15,0, 22,5 y 24,8 obtenidos mediante rayos X  $\text{CuK}\alpha_1$  (longitud de onda = 1,5406 Angstroms).
- 30
5. Una composición que comprende la forma cristalina, Forma VI, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y que comprende además la Forma IV, en donde la Forma IV **está caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados ( $\pm 0,2$  grados) de dos ángulos theta de 6,2, 12,4, 18,6, 24,9 y 37,7 obtenidos mediante rayos X  $\text{CuK}\alpha_1$  (longitud de onda = 1,5406 Angstroms).
- 35
6. Una composición que comprende la forma cristalina, Forma VI, de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, y que comprende además la Forma IX, en donde la Forma IX **está caracterizada por** una difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados ( $\pm 0,2$  grados) de dos ángulos theta de 5,9, 11,3, 16,5, 21,5, 26,1 y 26,8 obtenidos usando rayos X  $\text{CuK}\alpha_1$  (longitud de onda = 1,5406 Angstroms).
- 40
7. Un proceso para la fabricación de tenofovir disoproxil (TD) que comprende convertir la forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en TD.
8. El proceso de la reivindicación 7, que comprende además el paso de poner en contacto el TD con ácido fumárico para formar tenofovir disoproxil fumarato (TDF).
- 45
9. Un proceso para la fabricación de tenofovir alafenamida (TAF) que comprende convertir la forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en TAF.
10. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que opcionalmente comprende además un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 50
11. Una forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en un método de tratamiento o prevención de una infección viral.
12. La forma cristalina para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la infección viral es el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
- 55
13. La forma cristalina para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la infección viral es el virus de la hepatitis B (VHB).



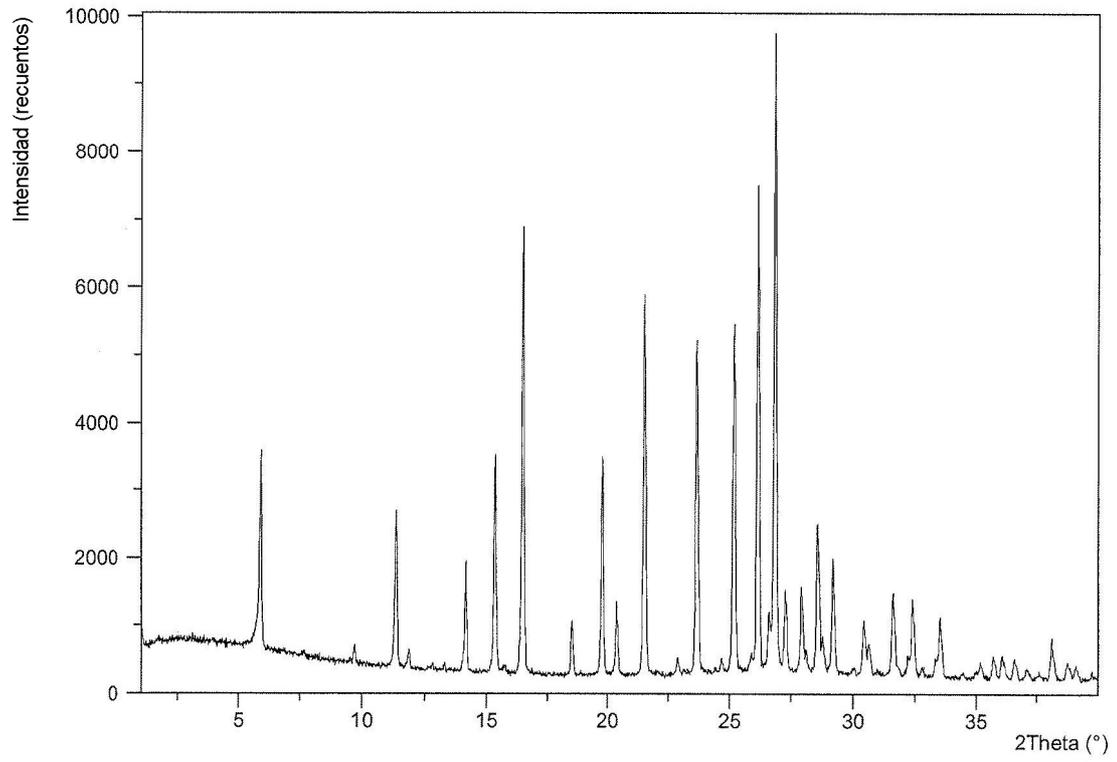
**Figura 1**



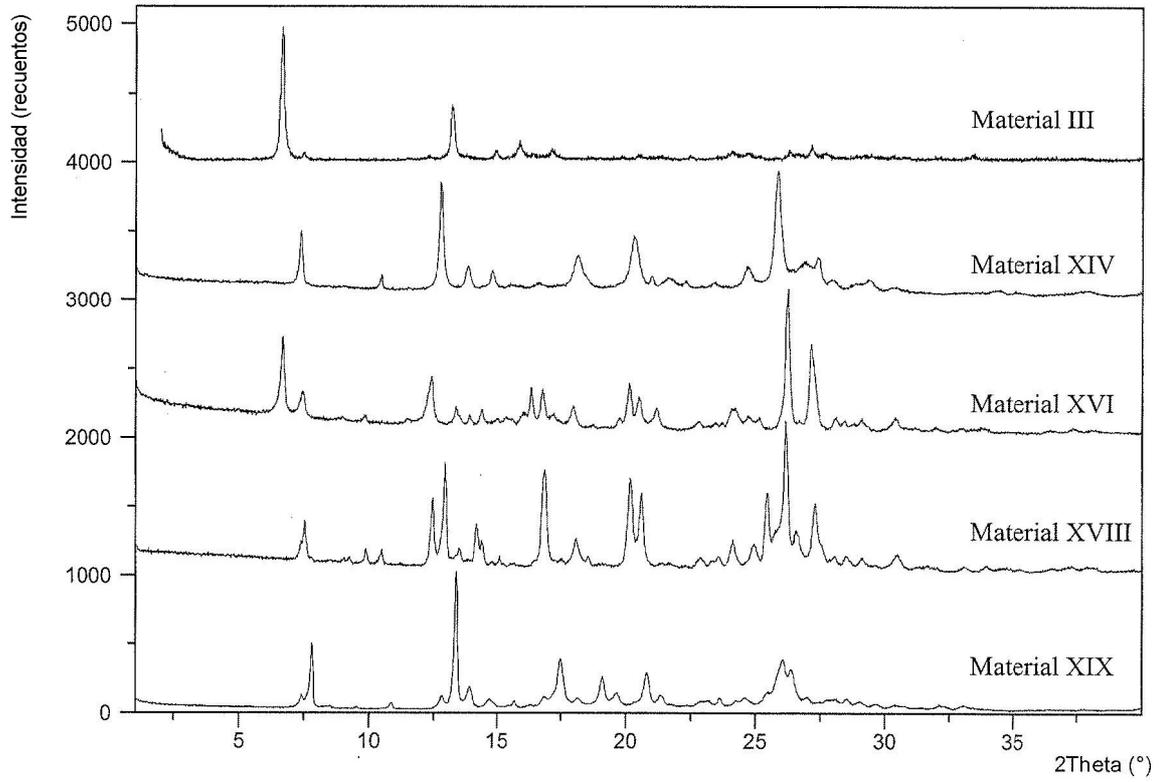
**Figura 2**



**Figura 3**



**Figura 4**



**Figura 5**